

慶應義塾大学製薬協寄附講座第3回シンポジウム 「患者アウトカム研究への期待と課題」

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科日本製薬工業協会寄附講座「医薬経済学教育研究プログラム」は2009年9月5日にシンポジウム「患者アウトカム研究への期待と課題」を開催し、わが国で臨床研究や治験を活発化させるにあたっての課題について議論しました。

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 准教授 稲垣 中

新

1. このシンポジウムのテーマ

新しい医薬品や医療技術が臨床実地に導入される際には、臨床試験(治験)によって有効性や安全性を証明することが要求されます。これまでの治験では高血圧の場合には血圧低下の程度、糖尿病の場合は血糖値やヘモグロビンA_{1c}の改善などといったように検査値/所見が有効性の指標として用いられてきました。これらが改善すると寿命が延長したり、合併症の出現率が減少したり、あるいはクオリティ・オブ・ライフ(QOL)が改善するなどといった結果が得られる可能性が高いと推測できるので、これらを指標とすることには一定の合理性があります。しかし、これらは「真のエンドポイント」、つまり寿命の延長や合併症の減少や、あるいはQOLの改善などといった本当に証明したい治療効果そのものではなく、真のエンドポイントを間接的に反映する「代替エンドポイント」に過ぎないという指摘があります。そのためわが国でも真のエンドポイントを指標とした治験や臨床研究を推進すべきであるとの意見が少なくありません。

ただし、わが国の現状を見たかぎりでは真のエンドポイントを指標とした臨床研究はあまり普及してはいません。そこで、本寄附講座は真のエンドポイントを指標とする臨床研究の推進と質の向上を図るうえで課題を論じるために2009年9月5日にシンポジウム「患者アウトカム研究への期待と課題」を開催しました。

2. 審査当局の視点から

1

人目のシンポジストである独立行政法人医薬品医療機器総合機構の宇山佳明氏は真のエンドポイントを用いた治験に対する審査当局の考え方について説明しました。

宇山氏は真のエンドポイントを指標とした治験が

これまであまり行われてこなかった背景には、一般に患者の死亡や合併症などといったイベントの出現頻度は低いので、これらを指標とすると長期にわたる大規模治験を行わなければならない、治験の実現可能性上問題があることを指摘した上で、真のエンドポイントの代替とみなす根拠が十分にあるという前提のもとで、代替エンドポイントを用いた治験データを受け入れていることを明らかにしました。もちろん、これは真のエンドポイントを指標とする治験の必要性を否定しているわけではなく、真のエンドポイントを指標とした治験のデータに基づく承認も一部行われていることを説明したうえで、最近になって医療従事者ではなく患者自身が症状を評価するという患者報告アウトカム(Patient Reported Outcome: PRO)という考え方が真のエンドポイントの1つとして世界的に注目されており、すでに多くの治験で使用されていることを紹介しました。

ただし、治験でPROを使用するためには、評価方法の妥当性や再現性、感度などといった問題に加えて、民族間の価値観の相違の問題や、評価の精度を高くするために質問票を改良したり、電子的情報収集システムを開発・導入する必要があるなどといった課題も存在するので、「製薬企業と審査当局が相談・調整しながら医薬品の開発を進めてゆく必要がある」ことを強調して締めくくりました。

名

3. 医師主導治験の実施経験から

古屋大学の勝野雅央氏は希少疾患である球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の医師主導治験に関与した経験に基づいて、希少疾患を対象とした臨床研究/治験の試験デザインに関連した問題について論じました。わが国では2003年の薬事法改正により医師主導治験が行えるようになったことを契機として、希少疾患を対象とした薬効評価が以前よりも活発に行われるようになりましたが、希少疾患は全体に研究の蓄積

表 シンポジウム「患者アウトカム研究への期待と課題」のプログラム

司 会	慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室教授	池上 直己
キーノートスピーチ	「審査当局からみた患者アウトカム研究への期待と課題」	
	独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部審査役	宇山 佳明
	「医師主導臨床試験の方法論：神経変性疾患の臨床試験の実施経験から」	
	名古屋大学高等研究院(医学系研究科神経内科)特任講師	勝野 雅央
	「臨床試験における有効性評価に関する諸問題：精神科領域の経験から」	
	国立精神・神経センター病院治験管理室長	中林 哲夫
パネルディスカッション		

が不十分なため、薬効の指標を含めた試験デザインについて検討すべき課題が数多く存在します。

SBMAは四肢、顔面、咽頭の筋力低下・筋萎縮を主症状とする男性のみに見られる神経変性疾患で、近年の動物実験の結果よりリュープロレリンという薬剤によって病態の進行を抑制できる可能性のあることがわかってきました。そこで勝野氏らのグループはリュープロレリンのSBMAに対する薬効を検証すべく、2006年よりプラセボを対照薬とした医師主導治験を行っていますが、SBMAが希少疾患である関係上、妥当かつ有用なエンドポイントの決定が困難であった経緯について説明しました。理論上、神経変性疾患に関するエンドポイントとしては検査値／所見や評価尺度による神経症状評価、あるいは死亡をはじめとしたイベントなどを用いることが考えられますが、勝野氏はSBMAのような希少疾患については、「基礎研究から治験にいたるさまざまな段階から治験を念頭においてさまざまなデータを蓄積することによって、より妥当なエンドポイントを確立すべく吟味していく必要がある」と論じました。

3

4. 精神科領域の治験の実施経験から

人目のシンポジストである国立精神・神経センターの中林哲夫氏は精神科領域の治験において真のエンドポイントを設定することの困難性について論じました。

中林氏はまず、最近、向精神薬の治験が活発に行われている反面、精神科疾患に関しては症状と密接な関連を有する検査値・所見が確立されていないこともあって薬効評価を医師による症状評価尺度に頼らざるを得ないという限界があり、評価尺度について

も評価者ごとの評価のばらつきが無視できないことをはじめとした留意事項が多いことを論じたうえで「精神科領域ではプラセボ反応や併用療法の影響が大きいため、患者の重症度や許容される併用療法などといった治験デザインに関する諸事項にもさまざまな配慮を行う必要がある」とも指摘しました。また、向精神薬の真のエンドポイントについて考慮した場合には、就労能力の向上や自殺の減少などといった「社会的機能の改善」が指標になると考えられるものの、これらはいずれも経済状況によって大きく左右されるうえに、長期にわたる追跡調査が必要となるという限界があり、「精神科領域で真のエンドポイントを用いた治験を行う際には、その目的に応じて社会的機能を多角的に評価できるよう配慮する必要がある」と述べました。

5. おわりに

現

在のわが国は真のエンドポイントを用いた臨床研究が活発に行われているとはいいがたい状況にありますが、治療効果の指標の妥当性、信頼性の確立や、研究対象となる疾患に関する臨床データの蓄積など、克服すべき課題が山積しているということのようです。

本寄附講座は新規医薬品・医療技術の費用対効果に関する学問、すなわち医薬経済学に関する教育・研究体制の整備を主たる目的として2007年4月に設置されましたが、医薬経済学のみならず臨床研究のクオリティを向上させることや、その他のインフラストラクチャーの整備にも深い関心を抱いています。今後もこのようなシンポジウムを実施したいと考えておりますのでご期待ください。