

4 章 希少疾患治療薬開発における非臨床・臨床試験と求められる安全性評価

第 1 節 希少疾患治療薬開発における被験者募集の実際

牧 大輔

(株) クロエ 3H ライフサイエンス研究所 所長

株式会社 技術情報協会 発刊書籍

No.1969 「希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価」(2018 年 11 月)

第1節 希少疾患治療薬開発における被験者募集の実際

はじめに

本節は希少疾患用医薬品の臨床開発における被験者募集について、現状と課題を共有する事を目的として進めて行きたい。まずは希少疾患を対象とした治療薬の開発についての現状だが、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことから、有効性、安全性等を検証する試験が行いにくく、また、研究や開発に対する投資回収も容易でないため、一般的には開発が進みづらいと言われている¹⁾。しかし昨今はその状況が変わり、開発の頻度が高まっている。

まず背景として、日本では平成5年（1993年）に希少疾病用の医薬品や医療機器の開発を支援する制度が構築された。希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器等の指定を受ければ、開発に必要な研究費への助成金の交付や試験研究費に対する税制措置などの金銭的な支援、厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）による優先的な治験相談や審査などの優遇措置を受けることができる。

その指定要件は、1：日本での対象患者数が5万人未満であること（後に指定難病に関してはその限りではないと改定される）、2：医療上、特にその必要性が高いこと、3：開発の可能性が高いことである。特に3番目の「開発の可能性」が挙げられているため、日本では既に海外で承認されている、または開発のフェーズが進んでいる医薬品での治験が多く行われている。海外の動向をみるとアメリカ食品医薬品局（FDA）による希少疾患用医薬品オーファンドラッグの指定薬品数、承認数は年々増加傾向にあり、2015年にFDAで承認された45件の医薬品のうち、希少疾患用医薬品は21であった²⁾。それに続くように日本国内の希少疾患用医薬品の指定件数及び承認件数も年々増加傾向にある。

平成26年5月23日に「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が成立し、平成27年1月1日に施行された。これに伴って、これまで「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）に基づき指定されていた希少疾病用医薬品等の指定基準のうち、本邦において5万人未満と定められていた対象患者数の要件が、指定難病の場合にはその対象者数の範囲へと変更された。2004年から2014年までの希少疾患用医薬品の指定品目に指定された製品の対象患者数は1,000～10,000人が最も多く、次いで500人未満となっていたが、今後はパーキンソン病や潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデスなど患者数が5万人を超える希少難病を対象とした治療薬の開発も促進され、ますます希少疾患用医薬品の開発は増えてゆくことが予測される。

そして何よりも大きな理由は、以前は投資回収が困難と言われてきた希少疾患治療薬が、製薬企業から見たとき、十分な収益を上げられる開発品目になってきたという事である。特に分子標的薬の出現によって、特定の条件下における疾患において、劇的に延命効果を上げる事が出来るようになった。つまり「少数ではあるが、一生薬剤を使い続ける患者を独占する事ができる」ということだ。

さらに日本において薬価は国が算定するが、リスクの高い開発を行った事に対してのインセンティブとして高い薬価が付きやすくなっており、小児や他に類を見ない医薬品の場合は薬価加算も見込まれる。日本においては高額療養費制度や指定難病に対する医療費助成により、高額な薬剤を医師や患者が使用しやすい制度背景があり、高薬価で承認された薬剤を長期間に渡って使われる土壌が形成されている。

代表的な例として、慢性骨髄性白血病治療薬のグリベックがあるが、年間1,200人程度³⁾の新規患者が現れると言われている薬剤の1日薬価は1万円を超える。2016年時点で日本における年間売上は275億円⁴⁾（2010年時点：約400億円）。5年生存率が95%と、本薬剤によって飛躍的に生存率が伸びたことによって、大きな売上に貢献していると言われている。

ここまでで希少疾患用医薬品開発を行うための経済的、制度的な背景は理解いただけたかと思うが、ここで忘れてはならないのは、医薬品の承認にはその有効性と安全性の確認が必要で、その為の臨床試験実施は避けて通れないという事である。希少疾患を対象とした医薬品開発では、何より科学的な証明に必要な患者数の少なさが大きな課題である。つまり、いかにして多くの患者に臨床試験に参加してもらうかが開発の成否を分けると言っても過言ではない。そういった意味で、希少疾患用医薬品開発を考える上で、被験者募集についてあらかじめ検討を行う事は必須と言える。

1. 希少疾患用医薬品開発が困難である理由

冒頭申し上げたが、希少な病気ということは患者数が少ないということである。それは即ち、その疾患に関するあらゆる情報や経験値が少ないという事でもある。そのような情報や経験の少ない希少疾患を対象とした臨床試験（ここでは国への申請と承認を目的とした「治験」に限定する）を実施しようとした際には、次のような課題が生じる。

主要評価の設計において対象疾患の症状が全身性である場合、何を評価対象とすれば「治療効果がある」と評価できるのか、評価指標として何が適切か、評価設計が難しい。また病状の進行においてもそれが緩やかな疾患の場合、指定期間内で有効と判断できるだけの変化の観察ができるのか、逆に進行が速い疾患の場合、有効性を示せる期間内の被験者を確保できるのか、統計学的に有効であると判断できるだけの被験者数を確保できるのか、再評価が必要になった場合に再度必要数の患者の確保ができるか、などが挙げられる。

治験を行うには時間と費用がかかる。有効性を示せず治験が中止されれば臨床現場で患者が薬剤を使用できるようにする日も遠く事になる。効率的に確実に治験を成功させるためにはプロトコルの設計が最も重要になるが、その確実性を検証しようにも基礎的なデータ不足により、確実性のあるプロトコルの作成も困難である。

ここでひとつ例を挙げたい。1990年代から厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班により、高用量メコバラミンの筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する有効性を示唆する結果が得られ、エーザイ株式会社は2004年より高用量メコバラミンの治験を開始した。2006年にはイベント（人工呼吸器使用または死亡）が発生するまでの期間および日本語版改訂 ALS 機能評価スケール（ALSFRS-R）の変化量を主要評価項目として、臨床第II/III相試験が実施された。参加対象者の適格基準は観察期開始時において発症後3年以内で、投与期間最大3.5年、症例数は370例であった⁵⁾。

試験結果として、メコバラミン投与群とプラセボ投与群の間に統計学的優位差は確認できなかったが、発症後12か月以内の患者に限定すると、イベント発生までの期間延長とALSFRS-Rスコアの低下抑制が確認された。そのため承認を申請したが、治験開始当初の評価項目とされていなかったため承認には至らず、開発は中止されている^{6,7)}。

現在この薬剤は徳島大学大学院を中心に医師主導治験が再度行われており、今度は前回の失敗を反映し、発症後12か月以内の患者を対象としたデザインとなっている⁸⁾。前回の試験によって、本薬剤の有効性を示す可能性が示唆されたという事に、一定の意義はあったと思う。しかし再試験も決して楽な道ではない。そこには「発症直後の患者を集める」という、新たな課題が壁として立ちはだかっているのである。

1年間で新たにALSを発症する人は10万人当たり約1～2.5人とされている⁹⁾。そして平成22年から平成26年まで過去4年間で新たに特定疾患医療受給者証を発行された人数は年度ごとに差があると言え、平均すると年380人程度である¹⁰⁾。本治験は全国19施設、登録期間は約2年（2017年11月～2019年9月）で、本登録数128例である。この症例登録の設計は、果たして達成可能な条件なのであろうか。

年間に発症する患者数が10万人当たり約1～2.5人とされているということは、潜在患者数が多いことが示唆される。しかし本治験の適格条件を考えたとき、発症早期患者を確実に診断できる診断方法が確立されているかどうか、実施できる／判断できる医療機関／医師がどれだけいるのかということが課題になる。一般的に希少疾患の場合、自身の異常に気付き受診に至るまでの経過は人によって様々であり、最終的な治験実施施設となるような専門医を受診するに至るまでに、患者は複数の病院を受診し、いくつもの誤診を受け、7～8年医療機関をさまようと言われている¹¹⁾。社会的認知度の低い疾患の場合、患者側も診断ができる医療機関に早期にたどり着くことは非常に難しい。

ALS患者の場合、専門は神経内科になるが、初期症状を自覚した時に受診する診療科は整形外科が30%、一般医が30%、脳神経外科が10%、耳鼻咽喉科が4%と確定診断に至るまでに病院を転々としている。また日本での確定診断に要する期間は12.9ヶ月といわれ、発症後1年以内に確定診断に至ることができる確率も低い¹²⁾。

2. 患者数の少ない疾患における被験者募集の取り組み

前項で述べたように、希少疾患を対象とした臨床試験には、根本的に患者数の少ない事による課題が存在する。これ

に対する対策として、日本では疾患に関する様々なデータを集積し、医薬品などの開発に利用するプロジェクトとして、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）という患者レジストリの構築が進められている¹³⁾。

希少疾患領域で代表的な取り組みは国立がん研究センターを中心に行われている希少癌患者のレジストリを構築する「MASTER KEY プロジェクト」、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）を中心に行われている神経筋疾患患者のレジストリを構築する「Remudy（レムディ）」などが挙げられる。

「Remudy（レムディ）」は主にジストロフィン異常症、遠位型ミオパチー、筋強直性ジストロフィー患者が登録されている。平成 27 年 2 月時点で 47 都道府県 217 施設の協力を得て計 1,700 名と登録者がいる。平成 26 年 3 月末からは医師のみではなく患者や家族が自ら参加登録ができるシステムが追加されている¹⁴⁾。

この患者登録システムを用いた被験者募集によって、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN）と連携し国内初のアンチセンス核酸医薬品であるデュセンヌ型筋ジストロフィー治療薬 NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験が実施されている。本治療薬は、2015 年 10 月に厚生労働省の先駆け審査指定制度初の対象 6 品目の一つとして指定され、2016 年 4 月から開始とされている第 I/II 相試験は 2017 年 9 月 15 日現在、予定症例の組入れが終了し試験継続中とされている¹⁵⁾。

これらの患者データベースは研究支援として活用する事を目的としているが、そこに集まる患者は新しい研究や治療に関する情報を得られるという期待が登録のモチベーションとなっている事が、容易に想像できる。Remudy の登録者を対象に以下の調査を行った結果が Remudy のサイト内で公表されている。

- (1) 普段の医療情報及び患者会からの情報の利用実態
- (2) 臨床研究に関する情報の利用実態
- (3) 臨床研究に関する情報提供の在り方
- (4) 基本属性

Remudy 登録者の医療情報、臨床研究の情報の入手先として医師や看護師などの医療従事者や、新聞・雑誌などの一般メディアに次いで多く挙げられたのが患者会などのグループであった。また普段の医療情報の収集目的は「自分の病気の先進・実験的治療を知るため（82.0%）」、「自分の病気の状態を知るため（64.5%）」である。臨床研究・治療情報を調べた経験がある方の約 4 割は目的が達成されなかったと回答しており、その一番の理由は「知りたい情報が提供されていなかった（65.5%）」となっている。

提供されることが望ましい臨床研究の情報項目として上位 3 つに挙げられたものが「試験結果がわかる（97.8%）」、次いで「途中経過が分かる、副作用リスク（96.5%）」、「病院名検索（95.3%）」となっている。また情報の提供方法として 71.2%がインターネットを希望した。

医薬品開発を早期に成功させる事が、患者を含めた全てのステークホルダーにおいて利益の最大化につながる事は間違いないのだが、このアンケートの結果を鑑みると、医薬品開発の成功の源泉である「患者」が、臨床試験や現在の自らの疾患に関する最新の情報を得られる環境にあると言えるのだろうか。特に希少疾患に関しては、既存の治療法が無いケースも多く、臨床試験が治療の選択肢の一つになる可能性も高い。臨床試験への参加を求める一方で、それに賛同してくれた患者に対して、患者が利用したいと思うツールやサービスで、患者が希望している情報を提供する取り組みを行う必要があるのではないか。

また患者会は日本においても患者やその家族が情報収集を行う際の重要な起点として機能しており、海外では被験者募集の重要な要素として、臨床試験のデザインの段階から協力を行い、より試験に参加しやすいデザインの設計に対するアドバイスなどを担っている。しかし、日本の患者会は海外の患者会と異なり、日常の運営において非常に厳しい環境におかれている事が分かる。次の情報を患者会の置かれている状況を知るうえで、共有したい。

平成 24 年に行われた国内患者会と難病研究に関する調査報告によると、希少難病に関連する患者団体から得られた調査結果は下記の通りであった¹⁶⁾。

- ・事務所を持っている団体：48.84%，個人の自宅を事務所としている団体：37.8%
- ・平均職員数は 3.73 名だが、0～2 名の回答が最も多い
- ・非常勤務員の半数以上は無給で、常勤でも半数近くが無給

- ・活動目的の上位3位は「情報提供」「情報収集」「同患者の支えあい」で90%
- ・活動内容の上位3位は「総会」「交流会」「相談会」
- ・研究協力への有無　あり：92%，なし：7%
- ・研究協力の希望　協力できる：93%，協力しているが難しい：4%，わからない：2%，協力できない：1%
- ・研究協力できない理由　「会の運営で手一杯だから」「団体へのメリットが不明だから」
- ・収入は会費が93.9%で、年間収入額は500万未満が53.6%と過半数を占める

このデータをみて、何を感じられるだろうか。人的にも金銭的にも厳しい環境にありながら、少ない情報を求め集まり、お互いを励ましあっている患者とその家族の姿が浮かび上がってこないだろうか。また、研究に対して協力したいと思っていながら、どうしたら良いのか分からず、日々の運営に忙殺されている、そのような姿である。

患者とその家族が研究に対して出来る事は、非常に多くある。研究者として、患者を被験者としての側面だけで見ず、研究のパートナーとして積極的に意見を求める事も必要ではないか。そのためには情報の開示が何より必要で、例えばプロトコルの概要設計を見てもらう、同意説明文書の案を読んでもらい、難解な表現や納得感が得られないといった事が無いかを事前にレビューしてもらっただけでも、大切な研究に対する協力と言える。そういった事が結果的に被験者として治験に参加できなかったとしても、患者と家族の納得感につながり、患者会やソーシャルネットワークなどを通じて情報が拡散する事で、被験者の募集にプラスに働き、研究の成功に寄与する事につながるのではないだろうか。

3. 今後の希少疾患における被験者募集のあり方について

本節の主題である「希少疾患における被験者募集」において、ここまで述べてきたことから分かる事は、日本においてそれは、とても残念な状況にあるという事である。何が残念か。それは、特に医師と患者は非常に切実な「命の課題」として疾患と向き合っているにも関わらず、製薬企業として「経済合理性」という観点で希少疾患の医薬品開発を見ざるを得ない事で、お互いにギャップを生んでいるという事である。

前段で述べたが、医薬品開発を早期に成功させる事が、患者と家族・医師・製薬企業といった全てのステークホルダーにおいて利益の最大化につながるという事である。その中で、臨床試験を実施する側の視点として、適格な患者をいち早く集めるという事は、最も重要な課題である。

しかし現状製薬企業や研究者が行っている事は、それに反する事ではないだろうか。「患者は集まるもの」という前提で試験を計画していないだろうか。どうも過去・現在に実施されている試験のデザインを見る限り、そういった臨床試験を実施する側の「エゴ」が感じられる。

ここ2,3年、医薬品開発の臨床現場において「Patient Centricity（患者中心主義）」や「Patient-centered（患者中心）」などの言葉が取り上げられるようになってきた。今まで患者不在で試験が計画され、理想とする患者像を追い求めるあまり、非常に厳しい参加条件や矛盾をはらんだクライテリア、患者負担が非常に大きいデザインがRCT（Randomized Controlled Trial：ランダム化比較試験）という免罪符のもとに作られてきた。そして実際に被験者を募集してみると全く実態にそぐわず、患者が集まらないという状況が医薬品開発の場面では何年も繰り返されている。

医薬品開発の方向性が多くの患者を対象としたブロックバスター（画期的な新薬で、年商1,000億円以上の製品を指す）から、がんを中心とした希少・個別化の方向性に向かい、より被験者の母集団形成が難しくなり、1症例の重みが増した事も相まって、患者によりフォーカスした試験デザインの構築と全世界的な母集団形成が必要となっている。奇しくも世界的な開発環境の変化という外的要因によって、現在医薬品開発では患者が臨床試験の計画段階から参画し、より患者が参加／継続しやすい試験デザインについて、研究者と一緒に検討する取り組みが始まっている。

そして、希少疾患の分野においては、この取り組みが最も実行しやすいはずである。患者中心主義とは、決して患者を中心に崇め、奉る事ではない（図1）。臨床試験を成功させるために、そこに関係する全てのステークホルダーが、患者課題に対して向き合い、それぞれが出来る事を提案し、実行する事である（図2）。

≠ Patient Centricity

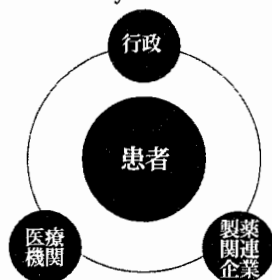


図 1

= Patient Centricity

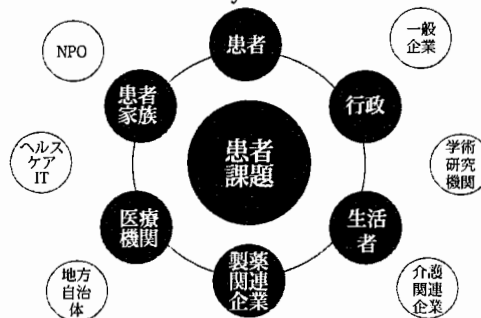


図 2

牧大輔, 臨床試験におけるスポンサーと患者をつなぐ取組みと将来
ー被験者リクルートメント活動の経験からー

レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 エssenシャル研修会 2017.12.11 講演資料より抜粋

患者レジストリが構築されている疾患はまだ限られており、全ての希少疾患の開発、特に被験者募集で活用されるようになるにはまだ時間を要する。また、多くの患者が情報源として利用し、情報の提供を希望しているインターネットでは患者が知りたい形で治験に関する情報を提供している Web サイトは現在の所、まだ存在していない。

そして、患者会は研究に積極的に関与したいと考えているが、何をしたらよいか分からず、そこまでの活動ができていない。希少疾患領域での臨床開発には、研究者や製薬企業がもっと患者側に寄り添い、その受診実態や現在置かれている患者や家族の状況を知る取り組みが必要なのではないだろうか。

最後に、今後につながる活動をいくつか紹介したい。2012 年より患者主体で患者同士での情報収集や、相互交流を目指す登録制ポータルサイト「WE ARE HERE」¹⁷⁾の運営が厚生労働科学研究費の補助を受け開始された。その他にも「希少難病ネットつながる」が運営する「RD-Oasis (アールディーオアシス)」¹⁸⁾や、株式会社クリニカル・トライアルが運営する「RareS. (レアズ)」¹⁹⁾など、患者自身から研究支援の体制を作る動きが出てきている。

このような取り組みの中から、海外で行われているような患者主体で開発予算と被験者協力を買って出て、製薬企業や医療機器開発を行う事業者と共に新規開発を行うような取り組みが起きれば、現在と違った新しい形で、患者と研究者がつながる姿、つまり「患者中心主義」による取り組みが見られるのではないだろうか。

そして、そのような取り組みが進むためには、医薬品開発に携わる我々自身が被験者募集に対する考え方を変えなくてはならないのではないだろうか。つまり、患者を集める「Recruitment」から、患者が自発的に参加したくなるような試験を計画する「Participation」という考え方である。

製薬業界は、これから大きな収斂期を迎え、よりスペシャリティを求めた開発品目に集中的に資源を投下していく事になる。その時、希少疾患を対象とした開発は、今までのような「儲からない」「手間のかかる」品目ではなく、今後自社の根本的な開発方針や戦略・戦術を決める上で、とても重要な経験値を得るためのトライアル・プロトコルになると思われる。

あらゆるチャレンジを恐れずに実施し、患者と患者の家族、医師、研究者が新しい形で「つながる」モデルを構築する取り組みが世界中で模索されている現在は、非常に変化の遅いコンサバティブな臨床試験の分野において、激動の数年間になるであろう。そしてそこで勝ち残るためには、しっかりと患者とその家族と向き合う事が出来るかが、最も重要なポイントになるであろう。

文 献

- 1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所, 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器等の研究開発促進制度とは (https://www.nibiohn.go.jp/part/promote/orphan_support/about.html)

- 2) Suzanne Shelley, Orphan drug commercialization is maturing, Pharmaceutical Commerce, 1 Sep. 2016. (<http://pharmaceuticalcommerce.com/brand-marketing-communications/orphan-drug-commercialization-maturing/>)
- 3) 国立がん研究センター がん情報サービス, 慢性骨髄性白血病 年間 100 万人に 7 ～ 10 人が新患。平成 29 年度の日本の人口が約 1 億 2 千 5 百万人より (<http://ganjoho.jp/public/cancer/CML/index.html>)
- 4) Answers News, 2016 年度医療用医薬品 国内売上ランキング, ノバルティスファーマ グリベック 47 位 (<http://answers.ten-navi.com/pharmanews/10218/>)
- 5) 一般社団法人 日本医薬情報センター, JapicCTI-070433 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する臨床第 II/III 相試験 (<http://www.clinicaltrials.jp/user/search/directCteDetail.jsp?clinicalTrialId=10972>)
- 6) エーザイ株式会社 ニュースリリース, 「日本において, 高用量メコバラミン製剤の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に関する新薬承認を申請」, 2015 年 5 月 27 日 (<http://www.eisai.co.jp/news/news201535.html>)
- 7) エーザイ株式会社 ニュースリリース, 「高用量メコバラミン製剤の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に関する承認申請を取り下げ」, 2016 年 3 月 22 日 (<http://www.eisai.co.jp/news/news201615.html>)
- 8) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学 (神経内科), 「高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 III 相試験－医師主導治験－」について (<http://neuro-tokushima.com/clinical.html>)
- 9) 難病情報センター 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (指定難病 2) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/52>)
- 10) 難病情報センター 特定疾患医療受給者証所持者数 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)
- 11) Rare Disease Impact Report : Insight from patients and the medical community Shire (April 2013, P10) (<https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf>)
- 12) Live Today for Tomorrow ALS 筋萎縮性側索硬化症の疾患・治療に関する情報プログラム, 座談会 ALS の早期確定診断 (<http://www.als.gr.jp/staff/MT.html>)
- 13) 厚生労働省 クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の背景と概要 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014.pdf>)
- 14) 神経・筋疾患患者登録 Remudy, (http://remudy.jp/regist_entry/index.html)
- 15) 国立保健医療科学院 臨床研究情報ポータルサイト, JapicCTI-163291 デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした NS-065/NCNP-01 の臨床第 I/II 相試験(http://rctportal.niph.go.jp/detail/jp?trial_id=JapicCTI-163291)
- 16) 平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 国内患者会と難病研究に関する調査報告書 その 1 (<http://www.nanbyo.jp/kenkyu/hokoku/H24siryo/3-6.pdf>)
- 17) 難治性疾患等克服研究事業 患者情報登録サイト WE ARE HERE (<https://nambyo.net/>)
- 18) 希少難病ネットつながる RD-Oasis (<https://rdoasis.jp/>)
- 19) 株式会社クリニカル・トライアル RareS. (<https://raresnet.com/>)