

高度医療評価制度を用いた 大規模第Ⅲ相がん臨床試験への取り組み



First Attempt of Large Phase III Oncology Trial Using Japanese New Trial Evaluation System, the Evaluation System of Investigational Medical Care



青谷恵利子¹⁾ 久木野しのぶ¹⁾ 野中 美和¹⁾
長尾 昌二²⁾ 藤原 恵一²⁾

ABSTRACT

Background This is the first attempt to conduct a large-scale phase III oncology trial using the Evaluation System of Investigational Medical Care (ESIMeC).

Methods The study design is a randomized phase II / III trial comparing administration routes of carboplatin either intravenously (IV) or intraperitoneally (IP) in combination with weekly administration of paclitaxel for ovarian cancer patients. Target accrual is 746. Both IP carboplatin and weekly paclitaxel have not been approved for national insurance coverage in Japan.

Results Because of the expensive drug cost, it was first assumed impossible to conduct the trial if the study chair is responsible for purchasing the investigational drugs from the limited research grant or the patients have to pay for the investigational drugs without insurance coverage. Therefore, we negotiated with the pharmaceutical companies including generic makers to supply the investigational drugs with free of charge. The duration from initial consultation to the Ministry of Health, Labor, and Welfare to the final approval to conduct the trial using ESIMeC was 8 months.

Conclusion The ESIMeC appears to be an efficient system as the official evaluation process of investigator-initiated, non-indication directed clinical trials, which manifestly require quality control of the trials. However, cost coverage for the investigational medicine or technique remains as an important issue to be resolved in the future, especially in large phase III oncology trials.

(Jpn Pharmacol Ther 2010 ; 38 suppl 1 : S59-64)

KEY WORDS Evaluation System of Investigational Medical Care, Cancer, Weekly paclitaxel, Intraperitoneal carboplatin, Phase III oncology trial

¹⁾北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門 ²⁾埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科
Eriko Aotani, Shinobu Kukino and Miwa Nonaka : Clinical Trial Coordinating Center, Kitasato University Research Center for Clinical Pharmacology ; Shoji Nagao and Keiichi Fujiwara : Department of Gynecologic Oncology, Saitama Medical University International Medical Center

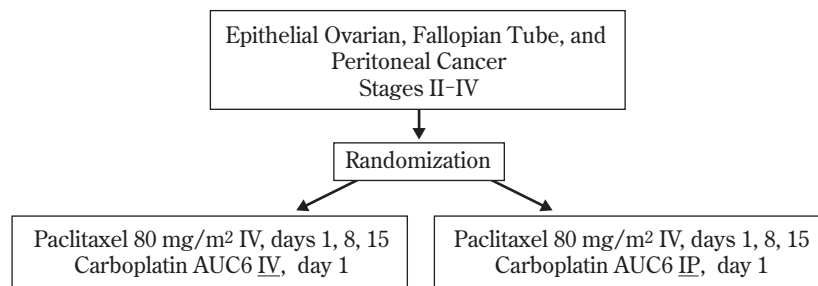


図 1 iPOCC 試験デザイン

はじめに

がん治療においては、すでに厚生労働省による製造販売承認を得た抗がん剤を用いて、多剤併用化学療法や手術・放射線治療との集学的治療を行うことが多い。したがって、がん治療法開発の一端は、研究者が実臨床で実施する臨床試験の成果が担っていると言える。

わが国において未承認または適応外の抗がん剤(用法・用量の変更を含む)を用いた臨床試験を行う際、最も障害となるのは、試験対象となる新規治療技術や薬剤が保険償還されず、さらに保険診療と自費のいわゆる混合診療が禁じられていることである。この点を是正するため、2008年3月31日に厚生労働省より「高度医療評価制度に関する通知」が発出され、この制度を用いた臨床試験が4月より実施可能となった。本制度では、試験実施計画書を高度医療評価会議で審査し、科学的・倫理的妥当性が評価される。その後、先進医療専門家会議に送られ、同時に保険局の指示で自費診療部分と保険診療部分が切り分けされたうえで、厚生労働大臣名で承認された後に地方厚生局に伝達され、申請施設での試験開始が可能となる。

本制度に基づく医療は「第3項先進医療技術」として公示される¹⁾。2010年6月1日現在23の医療が承認されているが、このほとんどが新規医療技術に対するものであり、抗がん剤を用いた臨床試験としては、東京大学医学部附属病院が申請した paclitaxel 腹腔内投与の有用性を検証する第II相試験のみであった。

われわれは今回、高度医療評価制度を用いて多施設共同第III相比較試験を行うことを目的に準備を進

め、先進医療としての実施承認にこぎつけた。わが国初となるこの経験を報告するとともに、本制度の意義および問題点について考察したい。

I 対象と方法

1 試験内容

本試験は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)、進行卵巣・腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究(H21-がん臨床一般-014)として平成21年4月から準備を開始した。試験目的は、癌性腹膜炎を伴う卵巣癌・腹膜原発癌・卵管癌に対して、現在の標準治療法である静注(IV) paclitaxel+IV carboplatin の併用療法と比べて、carboplatin を腹腔内(IP)投与することによって予後を改善できるかどうかを検討するものである(iPOCC 試験)。具体的な試験デザインは以下の通りである(図1)。

IV 群(標準治療群)：

paclitaxel : 80 mg/m² 1 時間点滴静注 days 1, 8, 15

carboplatin : AUC=6.0 1 時間点滴静注 day 1
3 週(21 日)を1サイクルとして6~8サイクル繰り返す。

IP 群(試験治療群)：

paclitaxel : 80 mg/m² 1 時間点滴静注 days 1, 8, 15

carboplatin : AUC=6.0 one shot 腹腔内投与 day 1

3 週(21 日)を1サイクルとして6~8サイクル繰り返す。

2 対 象

対象は開腹手術を行い、進行期Ⅱ期～Ⅳ期と診断された上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者で、十分な臓器機能を有した患者である。研究者のバイアスを排除する目的で、初回手術終了直前に術中ランダム化を行い、carboplatin のⅣ群とⅢ群に割り付ける。プライマリーエンドポイントは progression-free survival (PFS), セカンダリーエンドポイントは overall survival (OS), 奏効率, QOL および医療経済評価とした。安全性評価は, NCI-CTC AE Ver 4.0 を用いて血液毒性および非血液毒性を評価することとした。

一方, paclitaxel 3 週ごと投与と carboplatin IP 併用療法の効果安全性に関する第Ⅱ相試験の結果は存在しているが²⁾, paclitaxel 毎週投与と carboplatin IP 併用療法の安全性情報が不足していたため, 第Ⅱ相で安全性評価を総合的に行うこととし, 本試験はランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験とした。目標症例数はⅡ相部分を 120 例, Ⅱ/Ⅲ相部分を総合して 746 例とした。

本試験で用いる carboplatin の腹腔内投与と paclitaxel の毎週投与はいずれも保険償還されていないため, 高度医療評価制度による混合診療を用いざるをえないと判断し, 申請手続きを行った。

II 結 果

高度医療評価制度に基づく臨床試験の申請要件を満たすための諸手続きは, コーディネーティングセンターである北里大学臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門, ならびに申請医療機関である埼玉医科大学国際医療センターを中心に行った。

1 高度医療評価制度申請から承認まで

2009 年 8 月, 厚生労働省医政局研究開発振興課において事前相談を行った。その際最も重要な要望事項は, paclitaxel の毎週投与を通常の保険診療として認めてもらいたい, ということであった。卵巣癌における paclitaxel 毎週投与は, 従来の 3 週ごと投与と比較して PFS, OS ともに有意に改善することが JGOG3016 試験で示されていること³⁾, また乳癌では paclitaxel 毎週投与が保険承認されていること, 学会や患者団体から paclitaxel の毎週投与に関する「未承認・適応外薬に係る要望」が提出されて「医療

上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において, いわゆる公告申請に関する検討がなされていることの 3 点が, その理由であった。しかし, 厚生労働省の見解は保険適応「不可」であった。したがって, paclitaxel 毎週Ⅳ投与と carboplatin IP の両方を高度医療の対象として申請することになった。

2009 年 9 月, 埼玉医科大学国際医療センター倫理審査委員会 (IRB) において, 本試験の医学的・倫理的妥当性の検討および高度医療評価制度下での本試験遂行の可否について審議し, 承認された。本試験は, 後述するように試験薬剤の無償提供が必須であったため, その見通しがたった段階 (2009 年 12 月) に, 高度医療の正式申請を行った。

本試験は 2010 年 1 月 29 日に開催された高度医療評価会議において承認され, 引き続き 4 月 16 日に開催された先進医療専門家会議において承認された。

2 薬剤無償提供の交渉と契約

本試験において, paclitaxel の毎週投与を自費診療で行った場合は 1 サイクルあたりの薬剤費は約 10 万円であり, 6 サイクル行った場合には 60 万円となる。この費用は 746 例全症例分が必要となるため, paclitaxel の薬剤購入費のみで 4 億を超える。これを研究費として捻出することは不可能であると判断し, 試験薬剤無償提供の要請をした結果, 日本化薬(株), 沢井製薬(株)の 2 社との合意が成立した。一方, carboplatin の 1 サイクルあたりの薬剤費は約 5 万円であり, ランダム化により総登録症例数の半数が試験治療である IP 投与を受けると仮定して, おおよそ 1 億 2 千万円となる。IP 投与による carboplatin も保険償還されていないため, ブリストル・マイヤーズ(株), サンド(株)の 2 社と無償提供について交渉し, 協力を得ることができたため, 試験実施が可能となった。各社の内部手続き後, 医療用医薬品製造販売業公正取引協議会に諮られて承認を得た後に, 研究責任者と試験薬剤提供企業の覚書を締結した。

3 薬剤保管配送業務の契約

無償提供された薬剤の取り扱いは, 試験薬として, 一般診療で用いる薬剤との区別を明確にする必要がある。試験実施医療機関での試験薬取り扱いは, 開発治験薬に準じた厳正な管理が必要となる。加えて,

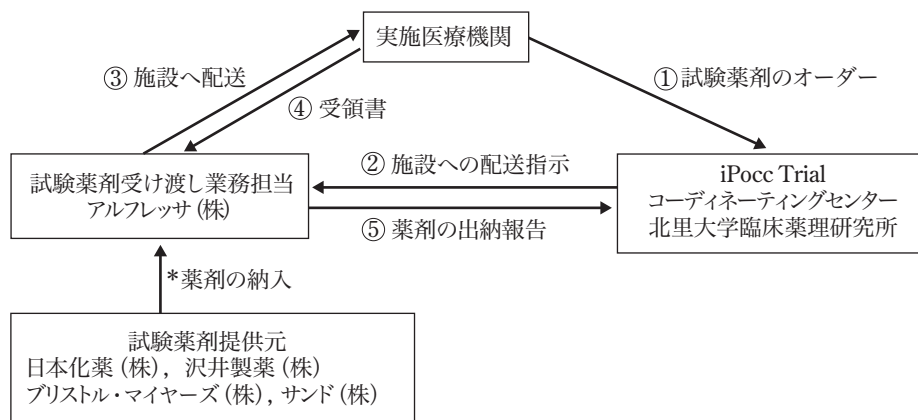


図 2 iPocc 試験における試験薬の流れ

表 1 高度医療評価制度の対象となる医療技術

- | |
|---|
| <p>(1) 薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項に規定する承認又は同法第 19 条の 2 第 1 項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術</p> <p>(2) 薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等による同一の又はほかの効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術</p> |
|---|

無償提供される 2 薬剤は毒薬であるため、薬事法上の毒薬に準じた管理も必要となる。また、試験薬の保管・運搬に関しても薬事法上定められた要件を遵守しなければならない。また、多施設共同試験であるため、約 60 施設への配送回数とコストについても考慮しなければならない。そのため本試験では、薬剤保管配送業者を慎重に選定し、アルフレッサ(株)と平成 22 年 2 月契約を締結した。本試験における試験薬の発注・受注ならびに薬剤管理業務は、試験実施医療機関、iPocc Trial コーディネーティングセンター（北里大学臨床薬理研究所）、保管配送業者（アルフレッサ）の 3 者が協力して行うこととして、それぞれが標準業務手順書を作成した。試験薬の流れを図 2 に示す。

III 考 察

わが国において、本試験のように保険診療が認められていない薬剤や投与経路を用いて研究者主導臨床試験を合法的に行う方法は、治験を除いては高度医療評価制度を用いるしかない。

高度医療評価制度創設の目的は、「薬事法の承認等

が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、今般、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、先進医療の一類型として保険診療との併用を認め、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る」とされている⁴⁾。

その対象となる医療技術は、2 つに分類されている（表 1）が、本試験の対象となる医療技術は（2）に相当する。今回われわれが遂行する臨床試験は、卵巣癌に対する carboplatin IP 療法の有用性を検討するという、製薬メーカーにとっては新たな「治験」を行うメリットのない研究課題に取り組んだものである。さらに、JGOG3016 試験において paclitaxel の毎週投与が、通常の 3 週ごと投与と比較して有効であることが示されているが³⁾、卵巣癌に対しては保険償還されていないため、混合診療として実施せざるをえない状況であったことを鑑みると、高度医療の承認が得られた意義は大きい。

しかしながら、本試験のように試験薬剤費が高額になると、企業からの無償提供はきわめて困難になり、研究費でまかなうこともできず、通常は全額患者負担とせざるをえない。この制度の運用は、第 II 相試験（単群試験または小規模比較試験デザイン）では成り立つが、大規模比較試験ではきわめて難しいと言える。すなわち、第 III 相比較試験における試験治療群に対する薬剤・技術費用を自費で徴収し、

表 2 高度医療に係る要件

次の要件をすべて満たす医療技術であること。	
(1) 国内外の使用実績や有用性を示す文献等により、安全性及び有効性の確保が期待できる科学的な根拠を有する医療技術であること。	4 安全性及び有効性が客観的に確認できることが期待でき、院内の倫理審査委員会等において認められた試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む）であること。
(2) 高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。	5 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
1 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。	6 多施設共同研究の場合は、当該研究に協力する施設（以下「研究協力施設」という）との調整等を行う医療機関、研究協力施設及び各施設の実施責任医師が明示されていること。
2 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。	(3) なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。
3 当該医療機関に所属する医師のうち、当該高度医療の実施に関し責任を有する医師を明示し、当該医師の下に、当該高度医療を実施する医師を管理していること。	1 データマネジメント体制が確保されていること。
	2 多施設共同研究の場合は、試験実施を調整する医療機関及び多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること。

いわゆる混合診療を認めるのみでは、標準治療群に割り当てられた患者負担と試験治療群に割り当てられた患者負担との間の差があまりにも大きくなるので、比較試験は成り立たないと考えられる。

この点を改善するためには、第Ⅱ相試験などすでに有効性・安全性が証明されている医療技術で、大規模比較試験を行って標準治療に優ることを証明することが必要な場合、高度医療評価制度の審査・承認を経た臨床試験に対しては、高度医療に係る部分か否かにかかわらず、全面的に保険との併用を認める制度が望まれる。

また、試験薬剤が無償提供される場合であっても、高度医療評価制度の対象となる試験の準備は容易ではない。無償提供薬剤は通常の保険診療で用いる薬剤とは、研究組織および試験実施医療機関においてまったく別の管理を行わなくてはならない。この体制は新薬開発治験ならびに毒薬の薬剤管理に準じて行われるが、治験と異なり、その管理上の必要経費の請求先は患者となる。たとえば、高度医療（すなわち試験治療である paclitaxel 毎週 IV 投与ならびに carboplatin IP 投与）に直接関係する輸液セット等の代金や薬剤管理費は保険適応とならないため、患者に別途自費請求せざるをえない。医療機関における薬剤管理費は、薬剤師の時給換算等から医療機関ごとに設定して、患者に自費請求することができる。病院医務課では、この臨床試験に参加している患者にかぎり、保険診療分と患者自費診療分ならびに無償提供薬剤費分を区別して会計処理を行うように、会計システムの変更が必要となり、この作業は煩雑

である。しかし、これらの手数料を試験に参加する全医療機関に配分できるほどの十分な研究費があるわけではない。したがって、試験薬の無償提供が実現したとしても、試験実施医療機関にとっては負担を伴う制度であるといわざるをえず、この観点から、高度医療に係る部分か否かにかかわらず、試験治療を含めた全面的な保険適応が強く望まれるのである。この考え方は、わが国の健康保険法の根幹概念に関わる問題であろうが、議論を深める価値は十分にあると思われる。

表 2 に示したように、高度医療評価制度を用いて臨床試験を行う場合には、モニタリング体制の確保など、通常の研究者主導臨床試験以上のデータの品質管理体制の整備が明確に要求されている。大規模第Ⅲ相がん臨床試験においてこの基準を満たすためには、独立したデータセンターは必須であり、その必要資金の確保が試験開始の大前提となる。幸い、本試験は厚生労働省科学研究に採択され、研究資金の確保が可能となった。しかし、厚生労働省科学研究費交付決定を受けて、試験実施計画書を完成させて高度医療評価制度への申請を行ったところ、本試験が実際に開始できるまでの準備にほぼ 1 年を要した。このうち高度医療の初回事前相談から試験開始までの期間はおおよそ 8 ヶ月であった。厚生労働省の担当官の尽力をもってしても時間を要した理由としては、薬剤無償提供交渉ならびに薬剤保管・配送体制の整備に半年以上かかったこと、高度医療評価会議承認から次の先進医療専門家会議開催までに約 3 ヶ月を要したことなどがあげられる。試験実施

が遅れることは、厚生労働科学研究評価委員サイドからは重大な批判の対象となり、次年度の研究費にも影響する可能性がある。研究資金が確保できなければ、大規模比較試験を高度医療評価制度のもとに行うことは不可能であることを考えると、より迅速な審査体制の調整を望みたいところである。

高度医療評価制度で最も重要な点は、政府が研究者主導臨床試験を公式に審査・評価するわが国初のシステムであることである。わが国から発信されるエビデンスの国際的な信頼度をより高めるために、このような公的な審査・評価システムは非常に重要である。前述したような障害を取り除くことにより、わが国での臨床試験がより活性化することが期待される。

本試験では、4社からの試験薬剤無償提供が可能となったが、このうち3社の薬剤は後発品である。これは、諸外国では例をみない事例であり、わが国における後発品製薬メーカーの社会貢献という見地からきわめて意義深く、その貢献は大いに評価されるべきであると考えらる。

結 論

厚生労働省の新しいシステム、高度医療評価制度を用いた大規模第Ⅲ相がん臨床試験の申請を行い、承認を得て試験実施が可能となった。本制度は、こ

れまでのわが国の臨床試験実施体制に一石を投じる重要なものと位置づけられる。しかし、一方では実践上いくつか改善が望まれる点もあり、そのひとつが高度医療として実施する際の保険診療の範囲にあることを述べた。引き続き、研究者の意見をふまえた本制度の運用見直しが望まれる。

【謝辞】 高度医療評価制度申請から承認に至る諸手続きでご尽力いただいた、厚生労働省医政局研究開発振興課、宮田俊男氏、松本竜希氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 先進医療を実施している医療機関の一覧 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/kan02.html>
- 2) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer : a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. Int J Gynecol Cancer 2009 ; 19 : 834-7.
- 3) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 374 : 1331-8.
- 4) 高度医療評価制度について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/dl/s0326-8f.pdf>