

審査の結果の要旨

氏名 齋藤 明子

本研究は、造血幹細胞移植領域における医師主導臨床試験実施体制を考える上で、重要な安全性情報管理システムを確立することを目的としたものである。

近年 ICH の流れから、日本国内においても、臨床試験実施体制の整備が行われつつある。特に、医薬品の申請を目的として、医師が主導となって行う臨床試験「医師主導治験」の概念が生まれ、医師主導治験においても、企業主導の治験と概ね同じ水準の規定を遵守する必要があることが公知された。しかし、医薬品の輸入・販売許可を得るという営利を目的とした企業主導の治験と、広く国民医療に還元することで福祉の充実を目指し、営利企業が取り上げることの困難な多剤併用療法や集学的治療法、及び予防法などについて評価することを目的とする非営利的立場に立つ医師が主導となる治験では、役割とそれに伴う臨床試験方法論が異なる可能性がある。造血幹細胞移植領域で用いる多剤併用療法、集学的治療法においては、毒性が重要な問題となるため、安全性情報管理システムに着目し、造血幹細胞移植領域における医師主導臨床試験を、これまで企業主導の臨床試験で用いてきた従来基準を適用して施行した場合に生じ得る問題点を明らかにし、被験者の安全性を最大限に考慮した上で、迅速性、正確性、効率性の面から、より適切な安全性情報管理システムを構築すること試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 有害事象急送報告に関して、企業主導の臨床試験に準じた安全性情報管理システムをモデルとして採用し、医師主導の臨床試験を行った場合の問題点、及びその具体的な解決策と妥当性の検討を行い、以下の結論を得た。

- ① 急送報告すべき報告対象が、未承認医薬品を用いる治験と、既承認医薬品を用いる市販後臨床試験において異なるために、両医薬品が混在する多剤併用療法・集学的治療法を評価する事の多い医師主導の臨床試験を実施する場合には、いずれの基準に従うべきかという点がこれまで不明瞭であったという問題点を示した。十分なデータに基づく根拠が無い現時点では、より被験者にとって安全な方法を採用するべきであり、市販後の規定に倣うことが適切であり、今後地道にデータを蓄積していく作業が必要であることを示した。
- ② 副作用の予見性を判断する際の資料について、治験の場合は治験薬概要書と定義されており、市販後臨床試験では医薬品の添付文書と定義されている。両者の情報量が大きく異なること、又、未・既承認医薬品を併用して用いる場合の対応が不明瞭であることという2つの問題を示した。これに対しても、現時点では、被験者にとってより安全な市販後の規定を採用し、医薬品の添付文書情報を用いてデータを蓄積する作業の必要性を示した。

- ③ 副作用の程度を表す指標で、厚生労働省から示されている重篤度分類基準の定義に問題が有る事が分かった。この基準は、評価者の主観により、また日本独自の指標であるため、より客観的で海外との共有可能な毒性基準の導入が必要であり、抽出すべき毒性の程度の設定には、患者背景情報や治療内容などを加味する必要があることを示した。
 - ④ 急送報告の手順や、部門間の協力体制がこれまで未確立であったという問題を示した。各部門毎の役割の明確化と、部門間の利害関係を含めた契約の問題、及び連絡網とその具体的な安全性情報の流れを示した。これについては、運用の実施可能性と適切性でその妥当性を判断することとした。
2. 有害事象通常報告に関して、医師主導臨床試験の特性や、実際の運用を通じて、情報量の膨大化の問題と、その中に医学的に重要とされない事象が含まれている可能性を示した。企業主導の治験で得られたデータの転帰調査を行い、報告すべき事象の閾値を設定することが、医学的に問題なく行えることを示した。これにより、情報量の軽減も期待でき、効率性の面からも有効であることが示された。
3. 併用薬情報収集に関して、医師主導臨床試験の特性や、実際の運用を通じて、情報量の膨大化の問題と、その中に医学的に重要とされない事象が含まれている可能性を示した。企業主導の治験で得られたデータの特性を詳細に分析し、報告除外医薬品の設定や、報告すべき医薬品の設定を行う事が医学的に問題なく行える可能性を示した。これにより、情報量の軽減の可能性があり、効率性の面からも有効であることが示された。

以上、申請者の研究は、造血幹細胞移植領域における医師主導の臨床試験を、既存のシステムを適用して実施した場合の、安全性情報収集に関する問題点を明らかにし、それに対する具体的な解決策を示した上で、同じ造血幹細胞移植領域の患者を対象とし、質の保たれた企業主導の治験を通じて得られた安全性情報に関するデータを詳細に分析することによって、その妥当性を検討し、より適切な安全性情報管理システムを提言したものである。

本研究は、近年、新たに確立された概念である、医師主導の治験を行う上で重要な、臨床試験実施体制の整備に多大な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。