

新薬承認にランダム化試験は必須か？

急性GVHD治療薬テムセルの場合

名古屋大学名誉教授 名古屋小児がん基金理事長 小島勢二

造血幹細胞移植後にみられる急性移植片対宿主病（GVHD）は、ステロイド剤に反応しない場合、その致死率が50%にも達する重篤な合併症である。種々の治療薬が試されたなかで、ステロイド抵抗性GVHDに対し、骨髓血を培養して作成した間葉系幹細胞（MSC）が著効したというスウェーデンのカロリンスカ研究所からの症例報告が注目された。04年のことである。この報告をヨーロッパのいくつかの移植施設が追試したところ、その優れた効果が確認され、多施設共同研究も行なわれた。

ちょうどその頃、名古屋大学医学部付属病院内にセルプロセッシングセンターが建設されたことから、名大小児科においても、移植ドナー由来の骨髓MSCによる急性GVHD治療の臨床研究を開始した。MSCの培養には、決して難しい技術が必要としないが、不

思議なことに日本国内で急性GVHDの治療にMSCの培養を試みたのは、私たち以外には1〜2施設のみで、それらの施設もやがてMSCを培養することはやめてしまった。名大小児科では、2次治療としてレミケードやシムレクトといった抗体治療薬（GVHDの適応では日本では保険収載されていない）も無効のⅢ/Ⅳ度の急性GVHDを発症した4人にMSCを投与したが、1〜2回の投与で、全例に完全反応（CR）が見られ、ヨーロッパからの報告を確認することができた。

米国では承認得られず

アカデミアの主導で行われたヨーロッパとは異なり、米国ではMSCの開発をオサイリス社が行った（280試験）。この試験では、2次治療薬に上乗せして、MSC

製剤である「プロキマル」あるいはプラセボを4週間にわたって計8回投与し、治療効果が不十分な場合には、さらに4回追加投与することが容認された。

急性GVHDの標的臓器は、皮膚、肝臓、消化管であるが、すべての臓器障害が消失した場合をCR、少なくとも一臓器で症状の改善が見られ、ほかの臓器においても、症状の悪化が見られない場合を部分反応（PR）と定義した。この試験における主要評価項目は28日間以上持続するCRである。PRの達成のみでは生存率は改善されないことから、この主要評価項目は妥当な選択だったと思われる。

しかし、プロキマルは米国では薬事承認を得ることはできなかった。280試験では、163例がプロキマル群に、81例がプラセボ群に割り当てられたが、主要評価項目を達成したのは、プロキマル

り、輸注してもMSCが早期に体内から消失する可能性も指摘されている。実際、ヨーロッパからの多施設共同研究の報告では、使用した92製剤のうち培養期間が3継代までのものが86製剤（93%）を占めており、投与回数も、90%の患者が1回あるいは2回のみであった。

日本では、JCRファーマがオサイリスから技術導入し、MSC製剤「テムセル」の開発を行った。テムセルとプロキマルは同一の製剤と見做すことができる。

JCRファーマの治験（JRO

31301試験）も、ステロイド抵抗性のⅢ/Ⅳ度の急性GVHDを対象とし、主要評価項目は28日間以上持続するCRであった。投与スケジュールもオサイリスの治験と同様で、4週間に計8回MSCを投与し、効果が不十分な場合は、さらに4回の追加投与が容認された。

は244例を対象にしたランダム化試験をもつても薬事承認されなかったのが、日本では25例の単群試験で薬事承認されたニューリスは、海外の移植専門医から驚きの声をもって迎えられた。

市販後の評価は不可能

テムセルの審査の概略は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の報告書で知ることができる。このなかでは、論文発表されていないオサイリスの280試験の成績も参考資料として提出されている。単群試験の性質上、JRO31301試験が有効であるかの評価は、280試験のプラセボ群の成績から決定した閾値奏効割合の30%を上回ることとされた。しかし、

群で35%、プラセボ群が30%と両群間に差が見られなかったためだ。なお、この結果は論文化されていないので、学会抄録のあたりでしか手に入れることができない。オサイリスは同時に、肺疾患、心不全、クロイン病を対象にランダム化試験を行ったが、いずれの試験においても、プラセボ群に対するプロキマル群の優位性を示すことができなかった。

なぜ、アカデミアの臨床研究と企業治験とは結果に相違がみられたのだろうか。その可能性として、製法の違いが考えられる。アカデミアが製造するMSC製剤はひとりのドナーからせいぜい5〜10回投与分のMSC製剤を培養するのみなので培養期間も短い、ひとりのドナーから1万回投与分のMSCを培養するプロキマルは、長期間の培養を必要とする。カロリンスカ研究所からの報告では、MSCの培養期間と治療効果とは相関があり、3継代以上培養し老化した製剤は、治療効果が劣るとされている。また、8〜12回と頻回の投与に伴い、同種反応が起こ



に効果を示さない患者に対して、3次治療としてMSCが投与されたが、JRO31301試験では、2次治療薬として用いられた。なお、11例ではテムセル投与後に3次治療薬が投与されているので、最終生存率でテムセルの有効性を評価するのは困難である。主要評価項目である28日間以上持続するCRが、25例中12例（48%）にみられ、その結果、15年9月にテムセルは日本で薬事承認されている。同一製剤でありながら、米国で

JRO31301試験の有効率は、25例中12例（48%、95%信頼区間・27.8%〜68.7%）と、下限値が30%を下回る結果であった。にもかかわらず、テムセルは有効性ありと評価されたのは、JRO31301試験と280試験における急性GVHDの重症度分類の

定義の差が、閾値設定に用いられた280試験のプラセボ群の成績に影響したというPMDAの判断によるものだ。

280試験は、国際骨髓移植登録機構が定めるIBMT R分類のC、D群を対象にしている。これに対し、JRO31301試験の対象はB群が9例、C群が7例、D群が9例だ。一般に、軽症例はGVHD治療薬により反応しやすいことが知られている。JRO31301試験では、3分の1の患者が、より軽症なB群であることから、PMDAの説明とは反対に、下限値はより高く設定すべきであろう。それ以上に、280試験のプラセボ群を対照に用いる以上、両群の患者背景を考慮すべきである。

移植専門医の間では、急性GVHDの頻度や治療反応性は、年齢や人種によって差があることはよく知られている。日本人にみられる急性GVHDは欧米人のGVHDと比較して、発症頻度も低く、軽症例が多いことは定説である。それ以上に、280試験は3次治療

として投与されているのに、J R 1 0 3 1 3 0 1 試験は2次治療である。同じ薬剤であっても、より早期から投与した方が、有効率が高いことは容易に想像できる。

以上のことから、280 試験のプラセボ群を対照として、J R 1 0 3 1 3 0 1 試験の結果を評価するのは、移植専門医の立場からは疑問を持たざるを得ない。J R 1 0 3 1 3 0 1 試験のステロイド抵抗

性の定義は、ステロイド投与開始後3日間にGVHD症状の増悪が見られた場合、あるいは5日間経っても症状の改善が見られない場合と定義されている。J R 1 0 3 1 3 0 1 試験ではステロイド剤の投与は継続しており、テムセルの併用効果を判定している。テムセルの効果の評価するには、プラセボ群との比較、せめて、ステロイド単独群との比較が必要と思われる。

日本における後方視的検討では、中等〜重症GVHDに対する初回治療としてのステロイド剤の有効性は64%と報告されている。ステロイド剤による急性GVHDの効

果判定は、治療開始後28日が適当であるとされているので、治療開始後3日や5日の時点で反応が見られなくても、その後に反応が見られる場合も少なくないと思われる。テムセルの治療効果は、治療開始後28日の時点で60%だったが、初期治療としてのステロイド単剤の効果は64%であるので、テムセルの有効性の評価には、どうしても比較群が必要なのだ。

日本では、テムセルと同日に重症心不全の治療薬として、テルモが発売するヒト骨格筋由来細胞シート「ハートシート」が薬事承認されている。ハートシートは、再生医療などに対する早期承認制度に基づき条件、期限付で薬事承認された第1号であるが、テムセルには、早期承認制度は適用されていない。早期承認制度では、再生医療等製品の早期実用化をめざして、少数例でも有効性が推定されれば薬事承認が得られ、さらに保

険償還される。実際、ハートシートは7例を対象とした単群試験のみで承認された。日本が世界に先駆けて創設し

険組合連合会による高額医療費の調査によれば、1カ月の医療費が1000万円を超えた件数は、15年度の361件が翌16年度には484件と急増している。16年度の高額医療費上位100件のなかには、移植後GVHDが3件含まれており、テムセルの使用例と思われる。

「日本発」新薬の説明責任

このように高額な薬価が付いたテムセルであるが、名大病院でMSCを製造した場合の原価はどれくらいであろう。原価計算方式で薬価が算定された場合のブラックボックスといわれる部分だが、すでに販売されている薬剤をアカデミアが製造した場合に、その原価がわかる稀有な例である。

名大病院では、試薬・消耗品代の総額が16万5000円、そのほか無菌試験・ウイルス検査などの安全性の確認にかかる費用が14万5000円である。補足として、ドナーからの血小板採取に必要なアフレイシスキット、ドナーから

た審査制度には、ネイチャー誌を含め海外からの批判が相次いでいるのは周知のとおりである。批判の矛先は、対象群を含まない小規模な試験デザインに向けられている。テムセルの承認過程は、海外からはどのように映るであろうか。条件付き早期承認制度では、再

審査に、市販後のいわゆるリアルワールドのデータの活用が計画されている。しかし、国際的にもリアルワールド・データを薬剤の承認にどのように反映させるかは、定まっていない。テムセルについても、日本造血細胞移植学会のレジストリーを用いての全例調査が義務付けられている。しかし、一旦テムセルが市販されれば、日本では高額療養費制度により、患者への経済的負担が少なくなることから、ステロイド抵抗性のGVHD患者にテムセルを含む2次治療薬が投与されないことはあり得ない。

リアルワールドのデータでは安全性の評価は可能であるが、ネイチャーから指摘されているように、対照群がなければ、市販後にテムセルの有効性を評価するのは不可

の骨髄採取費用、無菌室に入室する場合に必要な更衣一式、無菌室の環境検査に必要な細菌培地等の費用に30万円ほどかかり、総額は60万円ほどである。ブラジルからの報告でも、「発展途上国においては、ステロイド抵抗性の治療薬として、レミケードなどの抗体治療薬は高額で使用困難であるが、MSCは自施設で比較的安価に製造できるので、GVHD治療薬として考慮すべきである」と述べられている。

全世界でも、MSC製剤が市販されているのは日本のみである。テムセルの高薬価は、今後、MSC製剤が各国で市販されるようになった場合の価格決定に影響を与えることが研究者間で懸念されている。ちなみに、日本では急性GVHDの2次治療薬として抗胸腺細胞グロブリン(ATG)が保険収載されているが、1コースにかかる費用は30万〜40万円である。保険財政の危機が叫ばれている今日、GVHD治療薬についても費用対効果を考慮する時代が、早晚やってくるだろう。

能であろう。テムセルの使用成績調査票をみて気付いたことだが、市販後調査では有効性を、CRとPRを併せた全反応(OR)で評価しており、J R 1 0 3 1 3 0 1 試験や280 試験で使用された主要評価項目であるCRの持続期間の調査項目は含まれていない。

アカデミアの総額は約60万円

テムセルが発売になったことで、名大病院でのMSC製剤の製造は中止となった。表に名大病院とテムセルの使用経験の比較を示す。名大病院は3次治療として投与されたが、1〜2回の投与のみで、全例で28日間以上続くCRが得られている。一方、テムセルは2次治療として8〜12回投与されているにもかかわらず、CRが得られた症例はない。J R 1 0 3 1 3 0 1 試験や280 試験の主要評価項目に当てはめると、名大病院の有効率は100%、テムセルは0%となるが、テムセルの市販後調査で使われるORで評価すると、両群間で差がみられないことになる。評

再生医療の発展は、難治性疾患に苦しむ患者に新たな希望を与えるのみならず、日本の経済成長の原動力として期待されている。テムセルについても、現在、表皮水疱症や新生児低酸素虚血性脳症への適応拡大の動きがみられる。再生医療製剤の早期承認は世界的な動きで、日本の早期承認制度に続いて、米国でも21世紀医療法に基づき、再生医療先端医療(RAMT)指定制度が発足した。

ただし、両者は一見似ているが、日本の早期承認制度は、少数例でも有効性が推定されれば早期承認が得られるが、後者は有効性について予備的な臨床上のエビデンスが示されていることが必要で、より承認条件が厳しい。実際、迅速承認されたにもかかわらず、承認維持に必要な第Ⅲ相試験で有効性が示せずに、販売が中止となった例も報告されている。

今後、日本で開発された新薬が世界へ進出を図るには、日本の薬事承認制度に向けられている海外からの批判に対し真摯にこころを要があるだろう。

表 急性GVHDに対するMSC製剤の治療効果

症例	年齢	疾患	ドナー	GVHD重症度	MSC治療前2次治療	MSC種類	MSC投与回数	反応
1	15	白血病	HLA不一致父親	Ⅲ	レミケードシムレト	名大製剤	2	CR
2	5	骨髄異形性症候群	HLA不一致母親	Ⅳ	レミケードシムレト	名大製剤	2	CR
3	24	免疫不全症	HLA一致同胞	Ⅳ	レミケードシムレト	名大製剤	2	CR
4	2	白血病	HLA不一致母親	Ⅳ	—	名大製剤	1	CR
5	16	白血病	HLA不一致非血縁	Ⅲ	—	テムセル®	12	PR
6	5	白血病	HLA一致非血縁	Ⅲ	—	テムセル®	8	NR
7	5	免疫不全症	HLA不一致非血縁	Ⅲ	レミケードシムレト	テムセル®	12	PR

CR: 完全反応 PR: 部分反応 NR: 反応なし