

特定臨床研究の研究代表医師としての立場から

松村 剛[†]第72回国立病院総合医学会
(2018年11月9日 於 神戸)

IRYO Vol. 74 No. 6 (279–282) 2020

要旨

筋ジストロフィー心不全に対する治療開発を目的とした臨床試験を計画した。抗アレルギー剤として市販されているトラニラストの適応拡大を目指すもので、審査期間中に臨床研究法が施行されたことから、先進医療による特定臨床研究で実施することとなった。先進医療による介入試験（特定臨床研究）は、（認定）倫理審査委員会と先進医療の双方で審査を受ける必要があり、本研究は統一倫理指針から臨床研究法への移行審査も経験した。複数機関で審査を受けることはプロトコルがより洗練される利点がある反面、審査機関ごとに異なる指摘を受けた場合、修正内容が一致するまで審議を繰り返すため時間を要す欠点があり、試験期間中に重要な変更が生じた場合、審議期間中のプロトコル版管理が複雑化する問題もある。臨床研究法では企業の資金提供を受けた試験だけでなく、医薬品・医療機器を用いた介入試験が対象となるため、利益相反管理や試験期間中のモニタリング・監査、重篤な有害事象報告等にこれまでより厳密な対応が求められるほか、認定倫理審査委員会の審議にコストが必要となるなど、介入試験のハードルが高くなることが懸念されている。高品質の臨床試験実施を目指した法の理念を踏まえて着実に介入研究を進めて行くには、臨床研究教育やアイデア段階からの研究計画・資金獲得支援、倫理審査や実施段階の実務支援などの支援体制の充実が求められる。

キーワード 先進医療，臨床研究法，特定臨床研究，適応拡大

背景

治療薬開発には、新規薬剤に加え、市販薬の適応拡大を図るものがある。既存薬は、ヒトでの安全性情報が豊富な一方、企業の開発意欲がなく医師主導での開発を余儀なくされる場合が多い。適応拡大を目指した臨床研究は、先進医療による特定臨床研究での実施が基本となる。今回、代表医師として開発に携わったため、その経験を報告する。

開発治療の概要

Transient receptor potential cation channel subfamily V member 2 (TRPV2) は、ストレッチ感受性Ca²⁺チャネルの一種で、通常は心筋・骨格筋の細胞質に存在するが、細胞の損傷にともない細胞表面に移行しCa²⁺を細胞内に取り込み、細胞変性を生じさせる。TRPV2を心筋細胞膜に過剰発現させたマウスは心筋症を呈し¹⁾、心筋症モデル動物や心筋症患者では心筋細胞膜でのTRPV2発現が

国立病院機構大阪刀根山医療センター 神経内科 [†]医師

著者連絡先：松村 剛 国立病院機構大阪刀根山医療センター 神経内科 〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

e-mail : tmatsumura-toneyama@umin.org

(2019年2月21日受付，2020年4月10日受理)

The Principal Investigator's Perspective of a Specific Clinical Trial

Tsuyoshi Matsumura. NHO Osaka Toneyama Medical Center

(Received Feb. 21, 2019, Accepted Apr. 10, 2020)

Key Words : advanced medical treatment, Clinical Trial Act, specified clinical trial, additional indication

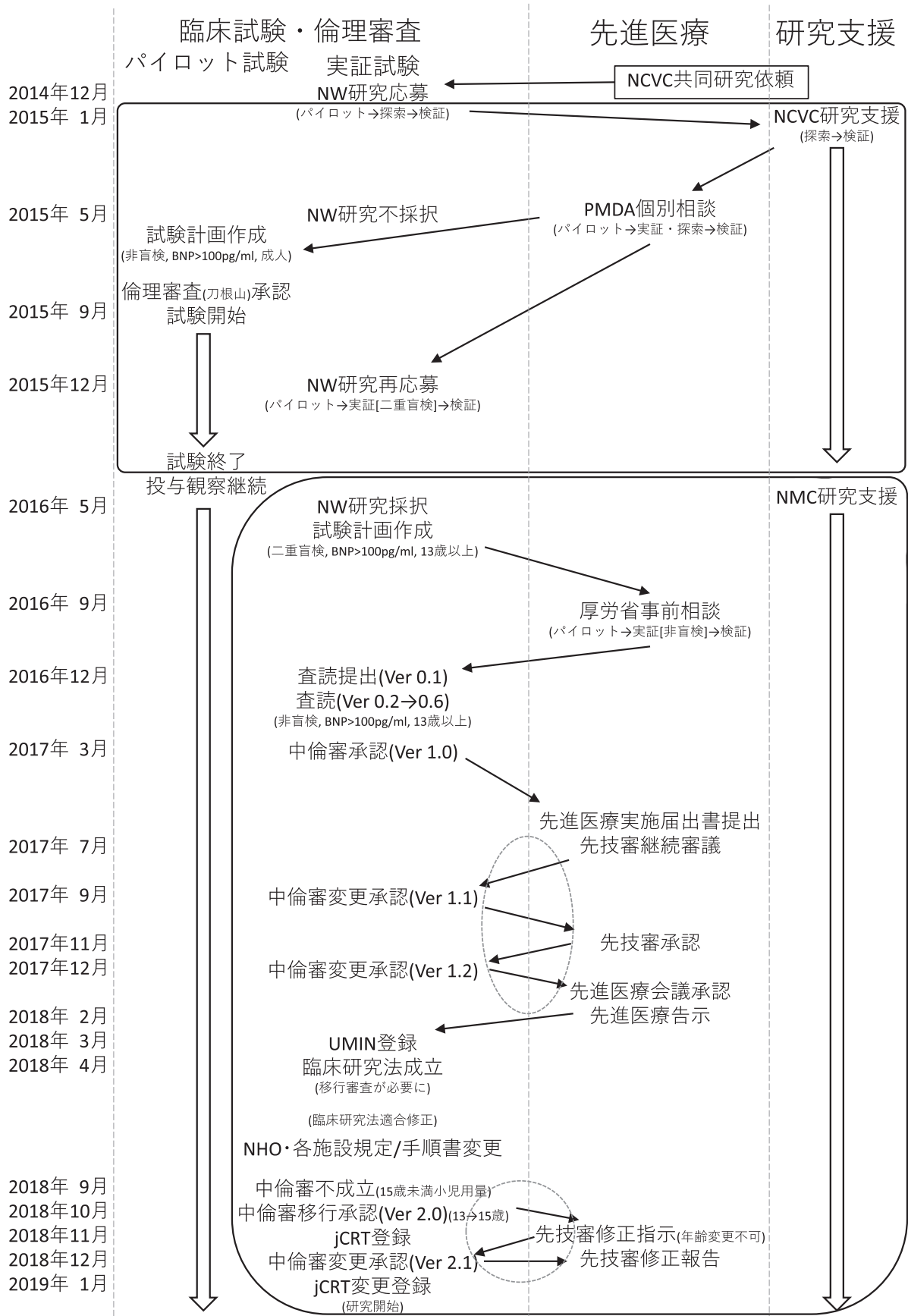


図1 TRPV2試験過程の時系列図

略語：NW：ネットワーク，NCVC：国立循環器病研究センター，PMDA：医薬品・医療機器開発機構，BNP：brain natriuretic peptide，NMC：国立病院機構名古屋医療センター，Ver：実証試験研究計画書版，中倫審：国立病院機構臨床研究中央審査委員会，先技審：先進医療技術審査部会，UMIN：大学病院医療情報ネットワーク研究センター，NHO：国立病院機構，jCRT：臨床研究実施計画・研究概要公開システム

共同研究依頼から実証試験開始までの時系列を示す。NW研究採択までの開発計画立案，パイロット試験は主にNCVC，NW研究採択後の実証計画立案，先進医療申請等は主にNMCの支援を受けて行っている。先進医療を用いた介入試験（特定臨床研究）では（認定）倫理審査委員会と先進技術審査部会の2機関で審議を受けるため，双方で指摘事項が生じた場合審査に時間を要し，プロトコルの版管理も複雑化する（点線丸囲い部分）。

増加し¹⁾²⁾，筋ジストロフィー骨格筋・心筋細胞膜でTRPV2の発現が増加している¹⁾²⁾。細胞膜表面のTRPV2を阻害すると，筋ジストロフィーモデル動物では筋変性，筋張力が改善し³⁾⁴⁾，心筋症モデル動物では心機能や生命予後が改善する²⁾。岩田らは既存薬でTRPV2阻害効果を有すものをスクリーニングし，トラニラストにその効果があることを発見した²⁾。

本試験実施までの経緯

岩田らは，当初心不全での適応拡大を目指したが，トラニラストは市販後30年以上経って後発品も販売されているため，製薬企業に開発意欲はなく，心不全全体での開発者もみつからなかった。そのような状況下2014年12月に筋ジストロフィー心不全での臨床研究について相談を受けた。筋ジストロフィーでは心不全が最大の医療課題で，人工心臓や心臓移植も適応困難なため，新規治療開発は喫緊の課題であり共同研究を決断した。

2015年度の国立病院機構（National Hospital Organization：NHO）のネットワーク研究に応募し，並行して2015年1月から国立循環器病研究センター（National Cerebral and Cardiovascular Center：NCVC）で臨床研究相談を受け，同年5月には医薬品・医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Device Agency：PMDA）の個別相談を受け，パイロット試験，実証試験，医師主導治験の3段階で開発を進める方針を固めた。

2015年度の研究申請は採択されず，単施設自主臨床研究で2名の心不全筋ジストロフィー患者でパイロット試験を開始した。投与3カ月でbrain natriuretic peptide：BNP低下がみられたデータを示し⁵⁾，2016年度にネットワーク研究に再応募し採択された。採択後は名古屋医療センター（Nagoya Medial Center；NMC）の研究支援を受け二重盲検

試験を計画，2016年9月に先進医療事前相談を受けた。ここで，次段階に医師主導治験を行うなら，本試験は非盲検単群試験でよいとの指導を受けたため，プロトコルを全面改定し2017年3月の臨床研究中央倫理審査委員会（中倫審）で承認を得た。先進医療を申請し，同年7月の先進医療技術審査部会（先技審）で審議を受けたが，BNPを主要評価項目にすることの妥当性などの指摘を受け継続審議となった。BNPの統一ラボ測定，複数ポイントの平均値による比較などの修正を加え，同年9月中倫審承認の上再提出し，同年11月の先技審で承認，2018年1月の先進医療会議を経て同年2月に告示された。

次いで，共同実施施設の追加申請に取りかかったが，2018年4月に臨床研究法が施行されたため，臨床研究法への移行審査と並行して行う必要が生じた。臨床研究法対応に必要なNHOおよび各施設の規定・手順書改訂・作成作業に時間を要したため，移行審査申請が行えたのは同年9月であった。9月中倫審は不成立だったが，ここでトラニラストは15歳未満では小児用量との指摘を受けた。小児用量は体重相当で投与量がバラつくこと，各施設に該当症例がなかったため適応年齢を15歳以上に変更し，10月中倫審で承認されたものの，11月の先技審では適応年齢を戻すよう指示された。さらに，先技審査前に臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials：jCRT）登録を行ったことで，先技審承認まで先進医療を実施できないとの通知を受けた。そこでプロトコルを再修正し12月中倫審で承認，先進医療に修正申告の上，12月25日にjCRTへ変更登録し，ようやく先進医療での特定臨床研究実施が可能となった。

考 察

NHOでは神経筋難病を含む難治性疾患を扱っており，こうした疾患の適応拡大を含む治療法開発は

NHOが取り組むべき課題である。一方で、NHOのほとんどの医師・施設は臨床試験の立案経験が乏しく、認倫審と先技審の審査が必要な適応外介入試験へのハードルは高い。複数で審査を受けることは、プロトコルが洗練され研究の質が向上する利点がある反面、審査手続きが複雑化し時間と手間を要す欠点もある。とくに組み入れ基準変更のような重要な変更で、認倫審と先技審で異なる指摘を受けてプロトコル確定に時間を要する場合問題がある。版管理も、認倫審と先技審の双方で承認を得た後にjCRT登録・変更を行い、その時点で版を変更するのが正しい手順だが、誤って先技審前にjCRT登録を行ったために先技審承認まで先進医療が実施できなくなる、どの版を適用すべきか迷うなどの混乱を招いた。臨床研究法により、適応外医薬品を用いた介入試験はパイロット段階から特定臨床研究になる可能性が高く、資金獲得や利益相反管理、モニタリング・監査、有害事象への厳密な対応が求められるなど、これまでよりハードルが高くなる。本試験はNCVCで開発された治療法のため、当初NCVCの研究支援を受けたが、研究費獲得後はNMCおよびNHO本部の支援を受け、テレビ会議やメールでの相談を通じてプロトコル作成、倫理審査、先進医療申請、臨床研究法移行対応等を実施し、研究事務局もNMCに委託した。研究開始に至れたのはこれらの支援によるところが大きい。NHOで治療開発に向けた臨床研究を促進するには、臨床研究教育に加え、アイデア段階からの研究計画作成・資金獲得支援、実施段階の事務局支援等が重要であり、こうした支援体制の充実が不可欠である。

謝辞：本研究はNHOネットワーク研究費により実施している。本研究の開発、支援に携わっていただいている岩田先生、朝倉先生、NMC、PMDA、NHO本部、研究協力機関の諸先生方に深謝します。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y et al. A novel mechanism of myocyte degeneration involving the Ca^{2+} -permeable growth factor-regulated channel. *J Cell Biol* 2003 ; **161** : 957-67.
- 2) Iwata Y, Ohtake H, Suzuki O et al. Blockade of sarcolemmal TRPV2 accumulation inhibits progression of dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2013 ; **99** : 760-8.
- 3) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y et al. Dominant-negative inhibition of Ca^{2+} influx via TRPV2 ameliorates muscular dystrophy in animal models. *Hum Mol Genet* 2009 ; **18** : 824-34.
- 4) Zanou N, Iwata Y, Schakman O et al. Essential role of TRPV2 ion channel in the sensitivity of dystrophic muscle to eccentric contractions. *FEBS Letter* 2009 ; **583** : 3600-4.
- 5) Matsumura T, Matsui M, Iwata Y et al. A Pilot Study of Tranilast for Cardiomyopathy of Muscular Dystrophy. *Intern Med* 2018 ; **57** : 311-8.