

その他

国際共同治験の経験とその課題についての報告

¹東京女子医科大学医学部小児科学²国立精神・神経医療研究センター病院小児科³国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター⁴国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部シミズ レイコ コマキ ヒロフミ タケダ シンイチ オオサワ マキコ
清水 玲子^{1,3}・小牧 宏文²・武田 伸一^{3,4}・大澤真木子¹

(受理 平成24年12月19日)

A Report of Participation in an International Multi-institutional Clinical Trial

Reiko SHIMIZU^{1,3}, Hirofumi KOMAKI², Shin'ichi TAKEDA^{3,4} and Makiko OSAWA¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Pediatric Neurology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry³Translation Medical Center, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry⁴Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

Multi-institutional research studies are important for developing treatments for rare diseases. We participated in clinical trial of coenzyme Q10 and lisinopril in muscular dystrophies, an international trial conducted by Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG). Many professionals such as medical doctors, researchers, statisticians, physical therapists, data managers, and genetic counselors work at the CINRG operations center. One of the features of this multi-institutional trial is that teams from each participating institution have a certified physical therapist as the clinical evaluator, which allows outcomes to be standardized. All certified evaluators are required to maintain their certification by undergoing regular training under the guidance of a master therapist. To achieve equivalent outcomes, the CINRG demands the use of the same standard equipment for measurements across teams. We faced several problems before joining and during the study because of the system differences between Japan and US. Here, we would like to report and discuss our experience of participating in an international clinical trial and our expectations.

Key Words: Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG), clinical research, good clinical practice (GCP)

はじめに

平成24年に文部科学省および厚生労働省よりだされた「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」¹⁾では本邦発の革新的な医薬品、医療機器など創出に向けた取り組みのために、臨床研究・治験の実施体制の整備、開発が進みにくい分野への取り組みの強化などが盛り込まれている。著者らは今回ピッツバーグ大学附属病院神経内科 Clemens 准教授のもとで Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG)²⁾の活動に参加し、帰国後も国立精

神・神経医療研究センターで CINRG による国際共同治験に携わる経験を通して今後の課題について学ぶ機会を得たため、報告し問題点を考察する。

1. CINRG

CINRG はアメリカ・ワシントン DC の Children's National Medical Center (CNMC) を中心に活動している神経筋疾患における国際的な臨床試験ネットワークグループで、Coordinating Center (CC) は CNMC およびピッツバーグ大学附属病院が関わっている。神経筋疾患の原因や病理、臨床症状の

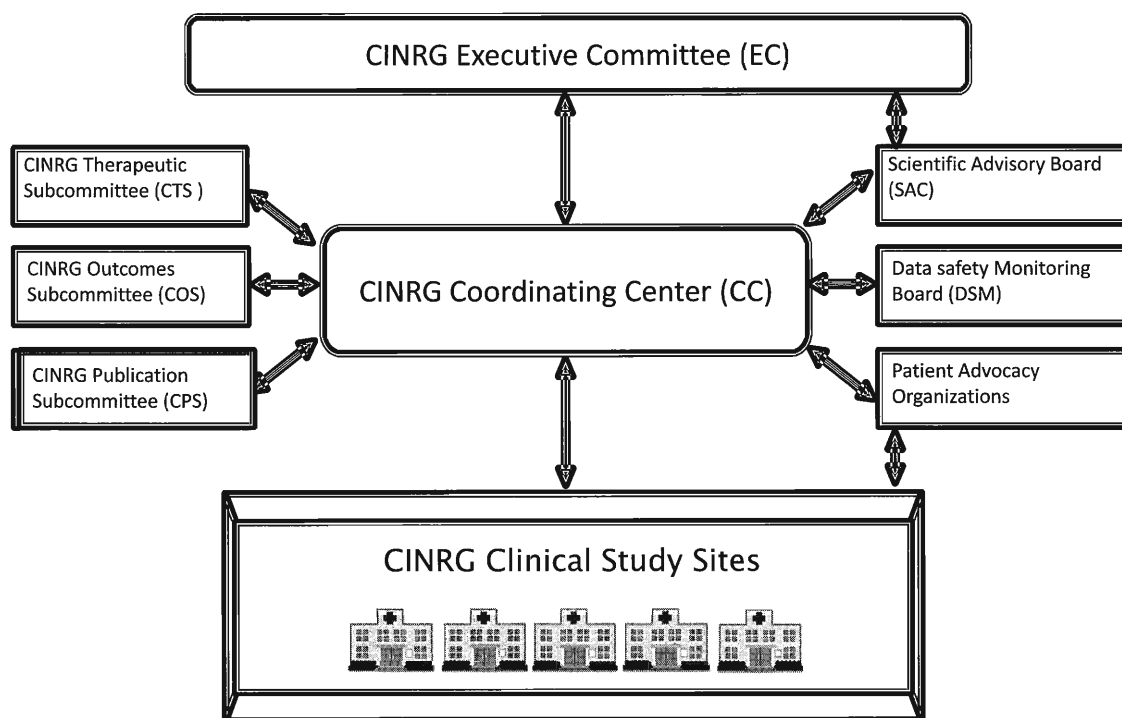


Fig. 1 CINRG structure

研究を行うことで良質な臨床研究や治療的介入で神経筋疾患患者の quality of life (QOL) や延命を図ることを目的としており、CC が中心となって多様な臨床研究を行っている (Fig. 1)。CINRG では神経筋疾患を対象とした臨床研究を主に行っているが、希少疾病である筋ジストロフィーは症例の集積性が求められるため世界 10 カ国、26 サイトで所定の要件を満たす施設が加盟している (Fig. 2)。世界各国から多施設が参加しているため、重要事項の一つは運動機能評価を中心とした評価項目の標準化であり、CINRG は臨床研究チームに必ず理学療法士が入っていることが特徴である (Fig. 3)。CINRG では電話での治験責任者会議や参加施設に対して CINRG スタッフによるモニタリングを行っている。また、1 年半に一度アメリカで参加施設を集めた研修会を開き、研究業績ばかりでなく研究の経過、準備中の研究についても報告を行い、また評価に関わる理学療法士も同時に集まって評価法の研修や確認のためのトレーニングをともに受けて評価の統一化を図っている。評価方法も CINRG quantitative measurement system (CQMS) という筋力の定量的評価のための独自の機器を開発して使用しており、参加施設には無償で配られる。CINRG は自然歴などの非介入試験やステロイドなどを使用した介入試験も行っており、いずれもプロトコル作成の段階からデータマ

ネージャー、生物統計学者、遺伝カウンセラーも関与してプロトコル作成への助言を行う。プロトコル作成終了後に加盟施設に呼びかけて参加者を集めて評価法のトレーニングやモニタリング、データマネージメントを行うことで研究を円滑に進める調整事務局の役割も果たす。得られたデータはクリーニングされた後に研究責任者や統計学者で検討された後、CINRG と連名で研究発表が行われる。

2. 臨床研究

臨床研究とは「臨床研究に関する倫理指針」³⁾において「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施され、人を対象とするもの」と定義される。この中には治験、治験以外の介入研究、観察研究が含まれている。一方で治験は「医薬品などの承認を目的とした臨床試験」と定義され、薬事法のもとで The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical practice (ICH-GCP) を基にした本邦の GCP (good clinical practice) の遵守が義務付けられている。共同倫理審査委員会の普及が推進されているが、治験は治験審査委員会 (Institutional review board : IRB) で審議され、治験以外の臨床研究は倫理審査委員会で審議されるなど、各

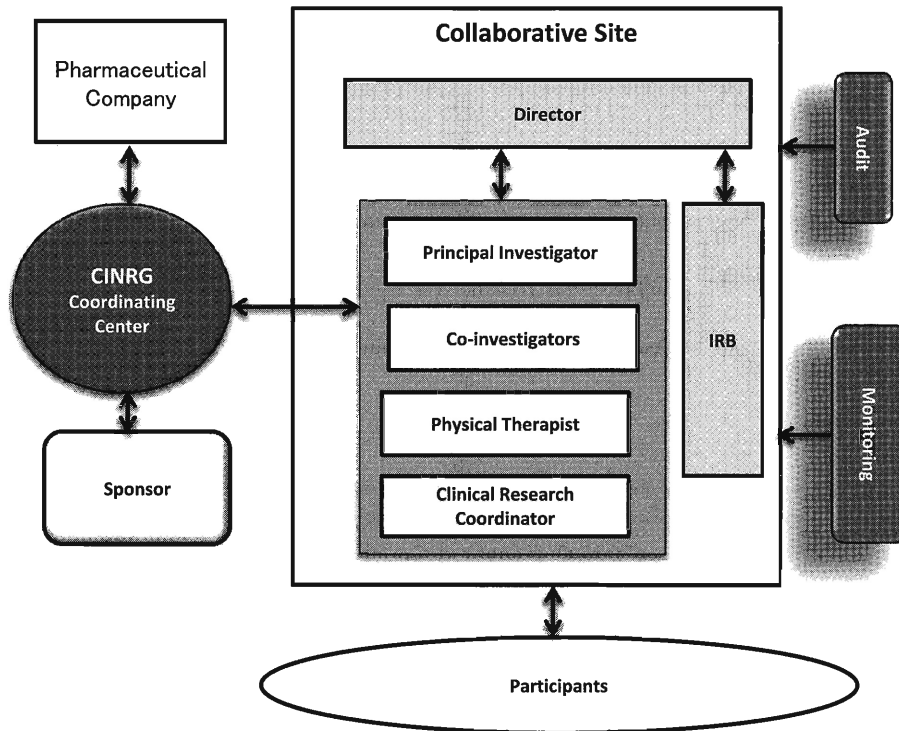


Fig. 2 Coordination Between CINRG and Collaborative Sites
 Each collaborative site accepts grants and drugs through the CINRG coordinating center. The CINRG coordinating center controls distribution of drugs and grants, and conducts the studies with the team of sites, each of which consist of a Principal investigator, investigator, physical therapist, and clinical research coordinator.



Fig. 3 The 25 CINRG sites across the world

施設で対応は異なる。治験はさらに、新薬や医療機器の承認を目指して企業が主体で行われる企業治験と未承認薬物や既承認薬の適応外使用や医療機器に関する医師が主体で行われる医師主導治験に分かれる。

3. 多施設共同治験と問題点

今回 CINRG が行っているリシノプリルとコエンザイム Q10 を用いた筋ジストロフィーの心機能の改善を一次評価項目とした国際共同治験に医師主導治験として国立精神・神経医療研究センターは参加している。この研究はピッツバーグ大学およびピッツバーグ小児病院が主管で、ワシントンの CNMC、テネシー大学、プエルトリコ大学、ヘブライ大学病院、ワシントン大学、Unidad de Enfermedades Neuromusculares、ウエストミッド小児病院、アルバータ小児病院、ノースウェスタン大学小児記念病院、国立精神・神経医療研究センターの12施設が参加している。国立精神・神経医療研究センターは本邦より CINRG の治験に初参加することになったため、ピッツバーグ大学神経内科で偶然国際共同治験を学んでいた著者も国際共同治験参画の導入の機会を得られた。CINRG の執り行う研究への参加は GCP への準拠が求められ、本邦では該当する枠組みが医師主導治験となり、CINRG の国際共同治験へのサイトとしての参画は本邦初の試みであった。

多施設共同治験であるため参加施設全てで同一薬剤の使用をする必要があるため、アメリカからこれらの薬剤を輸入する手続きが必要であった。医師主導治験として研究を行うため医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) に治験届を行い輸入の手続きを開始することとなったが、届け出内容にリシノプリルの製造者名を記入する必要がある。この際に CINRG の治験で使用する薬剤は CINRG が一括で購入して各サイトの状況に応じて分配していくが、その分配される薬剤は研究責任者がいるピッツバーグ大学附属病院の薬剤部での仕入れの状況によって製造者が変わってしまうことが明らかになった。アメリカではジェネリック薬品のため製造者が異なっても、リシノプリルであればどの製造者であっても同一薬剤とみなして扱うが、日本の治験では厳密に一社の製品しか認められないという違いに伴う問題と考えられた。これについては CINRG を製造元と記載し、出荷に際しアメリカ側の薬局に CINRG の名前を記載したラベルを張ってもらうことにより解決した。

評価の標準化に際して評価者のトレーニングに合わせて、臨床評価機器の統一も重要であるが、CINRG では独自の定量的筋力測定機器を使用するにあたって必要な評価時に必要な診察台や設備、その他ふみ台や4段階、呼吸機能テストのフィルターに至るまで共通の条件を要求される。国内で入手できるものは導入できるが、国内製品では代用できるものがない場合はアメリカからの輸入となる。しかし海外からの日本への医療機器の一台のみの輸入は個人輸入で対応するしかなく、また対応可能な業者の選定や、膨大な輸送費など幾多の困難を伴った。4段階は規定のものがそれでも入手できず、他の治験に使用しているものを企業に頼んで使用することとなった。

また、参加にあたって研究費についても課題が伴う。CINRG からは研究への参加者人数に応じた金額が支払われるが CINRG から支払われる額もすべてを賄える金額とは言えず、参加人数とその参加期間に応じて支払われる。その準備や支払額を超えた分についてはそれぞれ施設で負担する必要がある。そのため参加にあたっては独自での予算獲得も必要となった。今回は事前に他の企業治験参加で得られた治験研究費を参加資金に充当することとした。研究責任者となって CINRG を通じた国際共同治験を計画した場合、協力施設に対して支払うための研究費の確保も必要となり、さらに大きな資金準備を必要とする。

おわりに

希少疾病の臨床研究においては症例の集積性が非常に重要であり、患者数が少なければ少ないほど国際共同治験の必要性は増してくる。また、臨床研究を GCP 準拠で行うことは研究データの信頼性を担保するために重要であり、本邦でも今後取り組むべき課題である。「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」では、本邦発の国際臨床研究がうたわれているが、情報の交換や研究レベルの維持の意味でも重要であり、より参画しやすい体制作りが望まれる。その上で、治験に使用する薬剤の輸入緩和や評価標準化のための医療機器の輸入手続きの簡素化を期待したい。また、研究資金においても、協力施設としての参加でさえかなりの資金調達が必要とされる中、日本から国際共同治験を発信していくことは現状の獲得できる研究費では難しいと考えられ、制度面でも資金面でも産官学支援体制の向上が期待される。

文 献

- 1) 「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf (参照 2012年7月20日)
 - 2) Cooperative Neuromuscular International Research group: <http://www.cinrgresearch.org/> (accessed on August 3, 2012)
 - 3) 「臨床研究とは」 「臨床研究に関する倫理指針」 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf#search=> (参照 2012年8月5日)
-