

シンポジウム1 ●医療機器の臨床試験, 何が難しい?

実際の医療機器治験の実例から考える

医師主導治験「全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する低出力体外衝撃波療法」を題材に

東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門

石井智徳

1 全身性強皮症 (SSc) に合併する皮膚潰瘍とは

全身性強皮症 (SSc) は、膠原病のひとつであり、手指より、ときに体幹まで及ぶ皮膚の硬化性病変に加えて、肺病変、消化管病変、腎病変、心病変など多彩な生命にかかわる内臓障害を伴う疾患である。本疾患の最大の問題点は、その病態の中心が炎症によらない血管障害と線維化病変を主体としており、免疫抑制療法の奏効率が低く、難治で膠原病のなかでも疾患制御がもっとも困難な疾患といえることである。SScの皮膚症状には、その疾患の特徴となっている皮膚硬化のほかに、血管病変を背景に指先を中心に高い確率で出現する皮膚潰瘍がある。その頻度は、約半数の症例で起こるともされ、SScにおける特徴的症狀のひとつとして分類基準にもあげられている。皮膚潰瘍は、複数の指の指尖部に小さな潰瘍が多発するのが典型だが、疼痛もひどく、潰瘍部位が指先であるため日常生活動作 (ADL) を大きく損なう。また、重篤化すれば、壊死して指の脱落に至る例もあり、患者、医療者に大きな負担を強いる病態である。

2 現在のSScに伴う皮膚潰瘍の治療

現時点でも、本病態には確実に効果がある有効性の高い治療法が存在しない。中心となる治療法は洗浄などの局所処置で、また感染予防と感染時の適切な対処および日常生活における保温、禁煙など生活指導も重要とされる。薬剤療法としては、抗血小板剤療法、抗凝固療法、血管拡張療法の複数薬剤を組み合わせて行われている。近年、血管拡張療法において、従来からあるカルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤 (内服、静脈内投与、動脈内投与) などに加え、エンドセリン受容体拮抗薬や

PDE5阻害薬などが応用されつつあり期待されている。だが、潰瘍を直すエビデンスはいまだなく、新規潰瘍の新生を抑制する治療として薬事承認されている程度で、現在においても満足いく結果が得られる治療法は存在しない。本病態のような領域においては、薬物療法の限界があり、交感神経節ブロック、切除術などの手術的治療、最近では、陰圧閉鎖吸引療法や高圧酸素療法なども試みられているが、新たな医療機器を使った治療法の有用性が期待される分野でもある。

3 SScに伴う皮膚潰瘍を評価するうえで問題になる特徴

SScに伴う皮膚潰瘍の特徴のひとつが気温に影響されることであり、潰瘍発現には季節周期性があり、冬期に気温の低下とともに悪化し、気候の温暖化に伴い治癒していくパターンをとる症例がもっとも多い。一部の症例において通年で潰瘍が存在し続け消失しない例もあるが、そうした症例であっても、ほとんどが冬季は症状が悪化する (図1)。こうした季節性を考えると、4~6カ月の期間があれば、自然に一定確率で潰瘍の改善を認めるため、新規治療法の有効性の確認のためには何らかの対照となる群が絶対に必要であることがわかる。

4 低出力体外衝撃波療法のSSc皮膚潰瘍に対する応用

結石破壊に用いられている衝撃波の出力を約1/10として体外から照射する治療法が低出力体外衝撃波療法である。低出力衝撃波は、ヒト培養血管内皮細胞であるHUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) のVEGF (血管内皮増殖因子) 産生を誘導し、糖尿病ラットに人工的に皮膚潰

Consideration from Practical Example of Clinical Trial by Medical Equipment
~Effects of Extracorporeal Shockwave Therapy on Digital Ulcer of Systemic Sclerosis~
Tomonori Ishii: Tohoku University Hospital, Clinical Research, Innovation and Education Center

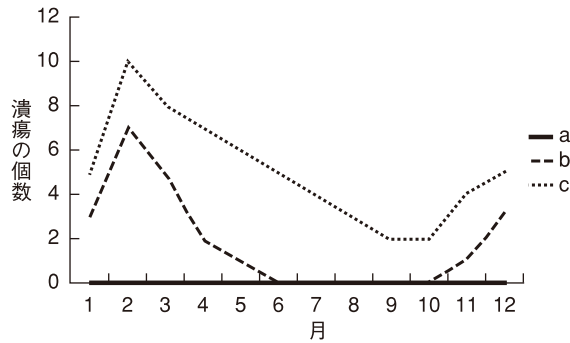


図 1 全身性強皮症における皮膚潰瘍の潰瘍数の季節変動

瘍を作成した難治性潰瘍の動物モデルに対する治療効果も報告されている。ヒトの潰瘍性病変に対する臨床研究としては、糖尿病患者に出現した難治性皮膚潰瘍に対して行われたランダム化、プロスペクティブ、対照試験が存在し、潰瘍の治癒率、治癒までの期間の短縮において有意差が確認されている。低出力体外衝撃波療法は、血管新生を目的とした新規治療法であり、狭小化してしまった血管の拡張をめざす治療ではなく、有効性における劇的な改善効果が期待できる一方で、全身への薬剤投与とは異なり全身性の各種副作用をほとんど考慮する必要がないという安全性における利点もある。

5 低出力衝撃波療法の有効性を科学的に示すために

機器を使用した臨床研究で常に問題になるのは二重盲検試験が困難であるということである。本研究において使用された低出力衝撃波に関しても、衝撃波を疾患部位に照射することによって軽度の痛みが発生することが最大の問題になる。安全性の問題から、強い痛みがある場合は出力を下げたり、治療を中断したりする必要があり、対象患者に治療中に痛みがないかを確認しないわけにはいかないため、どうしても盲検試験は不可能である。疾患の特性により対照となる群がなければ有効性を示すことができないため、盲検化できない状態で対照群を設定しなくてはならないという困難さがある。

6 プロトコール作成のための2つの臨床研究

本治療法の有効性を示すために、どのようなプロトコールを作成すべきかを考える目的で最初に2つの臨床研究を行った。1つは、実際に低出力衝撃波療法を行った際の潰瘍の改善度をみるために、新規に潰瘍が出現した患者に対する有効性をみることを目的としたPOC (proof of concept) 試験と、もう1つは通常の治療を行ったときにみられる自然歴の観察研究である。検証

試験を行う際に必要な対照群の設定に関する検討を行うため、観察研究もただの全例レジストリーではなく、POC 試験と同一の選択基準である新規潰瘍出現患者を組み入れ観察する研究とした。この結果、通常治療を行った群では、治療前平均 3.9 ± 4.4 個の潰瘍が存在したものが、治療開始4週後には 4.1 ± 4.8 個、8週後には 4.6 個 ± 4.9 個となり、潰瘍の改善を認めなかった。一方で、衝撃波療法治療群では、治療前平均 5.8 ± 4.1 個あった潰瘍が、治療4週後には 2.9 ± 1.5 個、8週後には 1.2 ± 1.1 個と著明な改善を認めた。われわれは、これらの結果をもとに以下の検証試験を医師主導治験として開始した。

7 検証試験のプロトコール作成における考え方

本検証試験においては、POC 試験の結果から低出力衝撃波療法の強力な効果が予測されたため、対照群としては最大の治療を行う通常治療群を設定した。対照群の治療に制限を設けず最大の治療を行う点においては、ランダム化比較試験 (RCT) で問題となる被験者保護に対する倫理的な問題を減らせることをも期待できるデザインである。また、患者選択においては、特定の医療機関に偏らない状況で、複数の施設から治験治療群と同一の選択除外基準で選択した。具体的な選択基準の主たる考え方は、既存治療で最も有効とされる治療 (アロプロスタジルの点滴による4週間に及ぶ治療) でも効果が十分でない症例を選択することにしたことである。こうした患者群に、通常治療群では、追加治療も認め最大限の治療をすることとしたが、治験治療群では、新たな治療の追加を認めず前治療を継続のみとした。本基準で患者が選択された場合、通常治療群では短期間の潰瘍改善が認められないことが予測され、特に4~8週間程度の期間でみられた場合、新治療の有効性を確認できると考えられた。また、通常治療群を治験治療群とは違う施設で行うことで、恣意的に通常治療を変更することができない状況をつくった。

おわりに

患者数が限定される難病における新規治療法の開発は、患者が少なく病態が複雑で、従来治療によるデータも十分ではないなど、薬剤を使った臨床試験であっても数々のハードルが存在する。こうした疾患群において医療機器による治療法の科学的な有用性を示すためには、臨床研究のデザインの設計をするにあたって、ターゲットになる特定の病態に、病態、新規治療法それぞれで、どこに問題があるのかをまず明らかにし、どのように臨床的有用性を示すかの戦略を立てて臨む必要がある。