

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 三叉神経痛に対する五苓散の効果を検討する臨床試験のための患者の診察・観察を目的とする超高品質な遠隔システムの POC 研究

(英語) Construction of an ultra-high quality system for examination and observation of patients with trigeminal neuralgia for evaluation of the effect of goreisan

研究開発実施期間: 令和3年11月1日～令和5年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 小川 恵子  
(英語) Keiko Ogawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人広島大学 病院漢方診療センター・教授  
(英語) Kampo Clinical Center, Hiroshima University Hospital / Professor

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

三叉神経痛は、頭頸部の疼痛疾患の中では最も頻度が高く、10万人に4～5人の頻度で、高齢者や女性に多く、右側に多い傾向がある。解剖学的に加齢によって発症しやすくなるので、高齢化に伴い増加が予想される。慢性化しやすく、標準治療であるカルバマゼピンにより約半数で効果は得られるものの、治療抵抗性の症例も多い。五苓散は安全性も高いことを踏まえると、三叉神経痛に対し五苓散は、良好なリスク・ベネフィットバランスを示す可能性が期待される。

そこで、本研究では、最終的には、五苓散の三叉神経痛に対する効果の検証を目的とした医師主導治験を行い、薬事承認を得ることを目的としたPOC研究として行われた。

三叉神経痛に対する治療効果の評価は短期的には困難であり、従来は定期的な受診による診察と問診が不可欠である。遠隔での被験者リクルートの効率化や被験者のリテンションを高める取り組みの重要性はより増加している。現状の臨床研究では、対面での同意取得が義務付けられていること、また、対象なる三叉神経痛の正確な診断には、対面での診察が必要であること、さらにIoT技術に不慣れな被験者も多いため、被験者が臨床試験実施機関にまったく来院しない「フルバーチャル型」ではなく、webを通じた被験者募集を行い、同意取得と機器操作説明のみ来院してもらう「ハイブリッド型」を採用し、そのための準備を進めて

きた。

研究開発項目 1 の、「スマホやタブレットによる被験者のデータ収集方法の開発を行う」としては、R3 年度にまず我々が目指す臨床研究に必要なデータについて検討し、それを取得するシステムのプロトタイプ及び CSV 初版を作成した。その後試用を進めることで問題点を挙げ、改良行ってきた。また、研究開発項目 2 の「バイタル取得システムの精度評価」として、上記システムと心電図モニターや接触型自律神経測定器などの既存のバイタルシステムとの測定値の比較における精度を検証し、こちらもプログラムの改良を行った。研究開発項目 3 の、「試験薬などの服用状況把握の受容性評価」に関しては、目標とする臨床研究に必要なデータを明らかにし、システムに組み込んでいる。研究開発項目 4 の機能性とデザイン向上も上記改良に組み込み済みである。診療において、患者はもちろん、情報を受け取る医療従事者の使いやすさを追求することは不可欠である。これら研究開発項目 1~4 の成果より、治験で使用する予定であるアプリケーションを開発することができた。このアプリケーションの構成としては、1. 顔画像撮影機能、2. バイタル情報取得機能、3. アンケート入力機能、4. スケジュール通知機能、5. 取得データ送信機能の機能が備わっている。具体的には、研究開始時のみに行う睡眠問診票や、QOL に関するアンケートだけでなく毎日のバイタル、顔画像に関するデータ取得、三叉神経痛の発作に関する VAS についてのアンケート、服薬管理などを入力するとともに、アンケートの入力を忘れないようにするリマインダーとしての機能、収集したデータをクラウドに送信するためのデータ送信機能などが挙げられる。

研究開発項目 5 有害事象発生時の対応の検討に関しては PMDA に治験の相談を行った。その成果として「三叉神経痛に対するカルバマゼピン併用の五苓散の有効性・安全性を評価するプラセボ対照ランダム化比較第 II 相医師主導治験」と題した研究が令和 5 年度の AMED 臨床研究・治験推進研究事業に採択され、既に倫理審査委員会の承認も受けている。開業医への来院を取り入れることに関しては主治医が一括して管理したほうが良いと考えられることから、異常があった際にはすぐに来院を促すこととした。研究開発項目 6 の臨床研究における手順書の作成に関しても「治験使用薬管理手順書」、「モニタリングに関する手順書」、「監査手順書」、「割付及び緊急キーコードの管理に関する手順書」、「医師主導治験に係わる標準業務手順書」を作成済みである。研究開発項目 7PMDA 相談に関しては予定通り相談が進み、助言頂いた内容を反映したプロトコールとなっている。PMDA の助言を受けて大きく当初の研究計画と異なった点としては、三叉神経痛に対する五苓散の効果を検討するための研究から、三叉神経痛に対するカルバマゼピン併用の五苓散の有効性・安全性を評価するための研究への変更がある。標準治療薬（抗痙攣薬カルバマゼピン）にて十分な期間治療を実施したが、効果が不十分な症例を対象症例とすることにより、標準治療薬は中止せず、五苓散を add-on することで、五苓散の有効性を探索的に評価するものである。これは、実際に三叉神経痛の診療を行っている分担研究者の意見により、標準治療を中止することに患者が抵抗を覚えることが予想されたことと、カルバマゼピンに五苓散を併用することによる有効性について複数の症例報告がなされていることから、十分な症例数を確保する観点からも研究対象者をカルバマゼピンの単独投与では効果不十分な患者とし、カルバマゼピンの容量は維持したうえで五苓散を追加投与した際の有効性及び安全性を探索的に評価することとした。

目標症例数は 24 例（対象薬群 8 例、治験薬群 16 例）とし、割付調整因子を、疼痛発作 1 週間平均 VAS30~39 及び疼痛発作 1 週間平均 VAS40 以上、主要評価項目 を研究開始時から 4 週間後時点における疼痛発作 1 週間平均 VAS\*（Visual Analogue Scale）のベースラインからの変化量とした

このように、本研究を通じて、被験者のデータ収集を行うためのアプリケーションの開発および「三叉神経痛に対するカルバマゼピン併用の五苓散の有効性・安全性を評価するプラセボ対照ランダム化比較第 II 相医師主導治験」のプロトコール作成という成果を上げた。引き続き、令和 5 年度の AMED 臨床研究・治験推進研究事業においても五苓散の薬事承認を得るためのエビデンスとなる研究を進めていく予定である。

英文：

Trigeminal neuralgia is the most frequent head and neck pain disorder, with a frequency of 4 to 5 per 100,000 people, and tends to be more common in the elderly and women, and more common on the right side. It is anatomically more likely to occur with aging, and is expected to increase with the aging of the population. It tends to become chronic, and although carbamazepine, the standard treatment, is effective in about half of the patients, many cases are refractory to treatment. It is expected that goreisan may show a favorable risk-benefit balance for trigeminal neuralgia.

Therefore, this study was conducted as a POC study with the ultimate goal of conducting a physician-led clinical trial to verify the efficacy of goreisan for trigeminal neuralgia and to obtain regulatory approval.

Evaluation of therapeutic efficacy for trigeminal neuralgia is difficult in the short term, and conventionally, periodic visits for medical examination and interview are indispensable. The importance of efforts to improve the efficiency of remote subject recruitment and subject retention is increasing more. Since current clinical research requires face-to-face consent, and face-to-face consultations are necessary for accurate diagnosis of the target trigeminal neuralgia, and since many subjects are unfamiliar with IoT technology, it is necessary to recruit subjects via the web rather than in a "fully virtual" fashion, where subjects do not visit the clinical trial site at all. Therefore, instead of the "full virtual type," in which subjects do not visit the institution where the clinical trial is conducted, a "hybrid type," in which subjects are recruited via the web and visit the institution only to obtain consent and receive an explanation of the device operation, has been adopted, and preparations have been made for this.

The target number of patients was 24 (8 in the target group and 16 in the study group), and the allocation adjustment factors were defined as the average weekly pain attack VAS30-39 and the average weekly pain attack VAS40 or higher, and the primary endpoint as the change from baseline in the average weekly pain attack VAS\* (Visual Analogue Scale) at 4 weeks from the start of the study.

Through this study, we have achieved the development of an application for collecting data on subjects and the creation of a protocol for a "placebo-controlled randomized controlled Phase II physician-initiated clinical trial to evaluate the efficacy and safety of goreisan in combination with carbamazepine for trigeminal neuralgia". We plan to continue our research to provide evidence for obtaining regulatory approval of goreisan in the AMED Clinical Research and Clinical Trial Promotion Research Project in FY2023.