

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

研究者 北島 博之

研究期間 平成17年2月～平成17年3月

### 研究要旨

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」に治験実施施設として応募、採択された。今年度は研究計画の概要に基づき、院内での試験実施可能性および試験支援体制の確認をおこない、社団法人日本医師会と医師主導型治験の実施に関する研究について契約を締結した。

### 1.目的

新生児けいれんに対してフェノバルビタールを静脈内投与し、けいれんを治療することは、欧米など世界中で標準的治療となっている。日本では、フェノバルビタールの筋肉内・皮下注射用製剤および坐剤は市販され安全に用いられているが、静脈内注射用製剤は販売されていない。筋肉内・皮下注射用のフェノバルビタール注射剤を、同意を得たうえで静脈注射として使用している現状もある。このたび適切なフェノバルビタール静脈内注射用製剤の開発、製造販売の許認可申請の意思を表明した製薬会社の協力が得られ、日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」に参加することにより静注用フェノバルビタールの有効性、安全性について検討することを目的とする。

### 2.方法

日本医師会治験促進センターの治験実施医療機関の要件を満たしていることを確認する。また、「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」の研究計画概要に基づき、当センター新生児科入院症例を回顧的に調査し、対象となる新生児けいれんの症例数の確認ならびに当科での新生児けいれんに対する治療法と研究計画における治療法との共通点、相違点を確認し、試験実施可能性を調査する。フェノバルビタール血中濃度測定を含む臨床検査項目についても測定法、測定機器などにつき関連部署を含め確認する。

### 3.結果

本研究の実施に関し、治験実施医療機関の要件を満たしていることを確認でき、また研究概要に基づく試験実施体制、試験実施支援体制についても調査の結果、実施可能であると判断し、試験実施医療機関として応募し選定された。

医師会治験促進センターによる治験推進研究事業の説明会に参加し、事業の概略、および本研究計画の内容につき説明を受け、社団法人日本医師会と医師主導型治験の実施に関する研究について契約を締結し、院内での治験実施開始につき準備を開始した。また本研究において治験調整医師に委嘱すべき業務の確認とその委嘱書を本治験の調整医師に提出した。

### 4.考察

今年度は、本研究の実実施計画書も未完成であるため、主に行ったことは、研究計画概要に基づき、当施設における試験実施可能体制の確認、開始準備および日本医師会との契約であった。治験を開始するに当たって、もっとも問題点となるのは研究計画であり、実際に完成までには参加施設を含めた説明会等が開催され、細かい部分までも合意が必要であろう。

また、実施にあたっては、日常の業務を停滞させないように、かつ登録症例に十分な注意を払い、病棟の看護師にも治験実施に関して理解を得る必要がある。当センターでは医師主導治験として「新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価」が先行しているが、臨床試験支援室という共通の支援組織はあるものの、担当科の違いもあり、実際の臨床現場でどれだけ専任の人材、時間を確保できるかが成功の大きなポイントであると考ええる。臨床現場に則したより細かな支援体制はもちろんであるが、治験促進センターを含めた行政的な立場からの治験支援体制を確立していく必要があるのではないかと考えている。

#### 5. 結論

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」に治験実施施設として参加した。今年度は研究計画の概要に基づき、院内での試験実施可能性および試験支援体制の確認をおこない、社団法人日本医師会と医師主導型治験の実施に関する研究について契約を締結し、施設内で開始に向けての準備を開始した。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 香川大学医学部 小児科

研究者 伊藤 進

研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

医師主導型治験において静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

### 1.目的

多施設共同臨床試験の実施施設の一つとして、静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性を検討する。

### 2.方法

新生児を対象とした、非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

本年度は治験を行う準備及び環境整備期間としてプロトコルの実施実現性の検討、多施設間の検査法、検査試料、検査場所、検査機器、フェノバルビタール血中濃度測定法についてアンケートを行い、新生児における治験実施環境の整備を行った。プロトコル上の安全性の確認のための観察、検査項目、有効性の判定のための、けいれん記録環境整備を行った。

### 4.考察

今までに緊急性を有した新 GCP 上の治験実施が実現していない新生児を対象にするため、特に安全性について十分な配慮が必要である。さらに新生児がけいれんを起こしているという切迫した臨床現場で事前説明を行い、同意を支障なく得られるか等の問題について、プロトコルの実施上の再検討を行う必要がある。また、模擬臨床試験を繰り返し問題点を明らかにしていく必要がある。

### 5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となるけいれん患者が発生することが予測され、早急なプロトコルを遵守した治験を行える体制整備と、医師、コメディカル他病院関係者への理解、啓発、教育が必要である。

### 6.研究発表

該当なし。

### 7.その他

治験を行う準備の一環として、けいれん状態、薬剤の抗けいれん作用の確認のための動画撮影、記録装置の操作手順書を作成した。プロトコル整備のため、表作成及び統計解析ソフトを導入した。

## 治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 神奈川県立こども医療センター新生児未熟児科  
研 究 者 猪谷泰史  
研究期間 平成17年2月～平成17年3月

### 研究要旨

静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究

#### 1.目的

静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性と安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

#### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験

#### 3.結果

当年度は、治験実施の準備として、院内体制の整備、医師主導治験SOPの検討などを行った。

## 治験の実施に関する研究〔フェノバルビタール〕

所 属 熊本市立熊本市民病院新生児科  
研 究 者 近藤 裕一  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

分担研究者  
なし

### 研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

### 1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討するための痙攣患者の画像記録のための環境の整備を行う。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

平成 16 年度は、医師主導型治験の実施に必要な院内の、対象となる新生児痙攣の症例数の予測、必要な人員、設備の整備、確認を行い、IRBに提出する準備を整える。

### 3.結果

新生児痙攣の症例数：平成 14 年 10 例、平成 15 年 7 例、平成 16 年 7 例と当院割り当て予定の 3 例を満たしていた。

新生児集中治療室（NICU）を 15 床有し、病的新生児の検査・治療が可能である。

小児科専門医が 6 名勤務しており、新GCP下の小児治験の経験がある。

治験審査委員会、治験管理室があり、新GCPに沿った治験を行うことが可能である。

フェノバルビタールの血中濃度測定は、当院薬剤部にて従来よりルーチン業務として、TDXにて行っており、緊急時の測定も可能である。

### 4.考察

1 年目として、静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討するための環境の整備を行った。その結果当院には、NICUとそのスタッフ、治験管理室、治験審査委員会が備わり、また病院総務課の全面的協力を得られることが判明した。

### 5.結論

当熊本市立熊本市民病院には医師主導型治験の実施の体制が備わっていた。

### 6.研究発表

なし。

### 7.その他

なし。

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科  
研 究 者 中村知夫  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

### 1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

本年は臨床試験を行う準備期間としてプロトコルの確定、施設間の検査法、検査試料、検査場所、検査機器、標準物質、フェノバルビタール血中濃度測定法についてアンケートを行った。研究費を用いてプロトコルにある痙攣記録のための環境の整備をおこなった。当院では、フェンタネストの医師主導型治験が既に動いていることもあり、治験審査委員会は既に過去に開催されており、現在も毎月第 3 木曜日されており、IRB 審議、承認は問題がない。治験業務標準手順書の子細について多施設間で検討中であり、今後治験相談の結果を踏まえて詳細な検討を予定している。

### 4.考察

新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で事前説明、同意を問題なく親から取るかも含めてプロトコルの検討を行う必要がある。また、模擬臨床試験を繰り返し問題点を明らかにしてゆく必要がある。

### 5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、早急なプロトコルにのっとった治験を行える体制整備と、医師、看護師への理解、教育が必要である。

### 6.その他

臨床試験を行う準備として痙攣状態、薬剤の抗痙攣作用の確認のための動画撮影、記録装置を許可を得て消耗品費を使って購入した。

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科  
研 究 者 伊藤裕司  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

### 1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討するための痙攣患者の画像記録のための環境の整備を行う。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

本年は臨床試験を行う準備期間としてプロトコルの確定、施設間の検査法、検査試料、検査場所、検査機器、標準物質、フェノバルビタール血中濃度測定法についてアンケートを行った。当院では患者モニタリングのための高性能カメラを開院時より各部屋に設置しており、このカメラを用いて痙攣患者の画像記録を行うための環境の整備をおこなった。

### 4.考察

今後この設備を用いて、痙攣患者の画像記録を行い、痙攣の状態把握に十分であるか検討する予定である。

### 5.結論

患者ベッドサイドに新たに三脚を用いてカメラを設置すると、医療、看護行為の妨げになるだけでなく、患者家族に対する精神的なストレスをかけることが予測され、既存の設備を用いることで、夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想される痙攣患者の画像記録が容易になるだけでなく、医療従事者、患者家族のストレスの軽減にもつながることが期待される。

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科  
研 究 者 伊藤直樹  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

### 1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する上で、的確な新生児痙攣と患者の全身状態把握のために医師、看護師への教育を行った。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

新生児痙攣の原因、病態、判断、処置についてスライドを用いて説明を行った。

### 4.考察

新生児の痙攣は、大人、小児と全く異なった原因でおこるだけでなく、痙攣の状態が全く違い、患者からの訴えが無いためにその状態把握と処置には特別の知識と技術が必要である。知識と経験をつなげて行くことが必要である。

### 5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、繰り返し同様の教育をベッドサイドでも行う予定である。



## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科  
研 究 者 藤永英志  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

### 1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する上で、的確な新生児痙攣と患者の全身状態把握のために医師、看護師への教育を行った。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

### 3.結果

新生児痙攣の原因、病態、判断、処置についてスライドを用いて説明を行った。

### 4.考察

新生児の痙攣は、大人、小児と全く異なった原因でおこるだけでなく、痙攣の状態が全く違い、患者からの訴えが無いためにその状態把握と処置には特別の知識と技術が必要である。知識と経験をつなげて行くことが必要である。

### 5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、繰り返し同様の教育をベッドサイドでも行う予定である。

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 昭和大学病院小児科

研 究 者 板橋家頭夫

研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの治験を実施するために、過去に新生児けいれんを発症した症例につき検討し実施上の問題点を検討するとともに、治験担当医師に対する支援・教育体制の充実が必要であることが確認された。

### 1.目的

医師主導型治験による新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの治験を実施するための当施設における諸問題を検討し、円滑でかつ患者の安全性に配慮した体制を検討することを目的とする。

### 2.方法

過去に新生児けいれんを主訴に当院 NICU に入院した症例をピックアップし、発症時間や入院時間、処置などを検討した。また、臨床治験に関わる様々な規制についての理解度を評価し、それをもとに学習会を開催した。

### 3.結果

- 1) 当院では新生児けいれんを認める症例は年間平均 5 名程度であり、その多くが夜間帯にけいれんを発症していた。また、時にけいれんかどうかの判断に苦慮する場合があることが明らかとなった。処置としては急性期にはジアゼパムやフェノバルビタール座薬が使用されていた。
- 2) 現状では担当いしの治験に関わる規制などに関する理解度は必ずしも十分とはいえないことが判明し、今後当院治験支援センターを中心に定期的な学習会を開催することとした。

### 4.考察

新生児けいれんの発症は必ずしも勤務者の多い日中に出現するとは限らず、少ない人手での確に治験を行う必要がある。そのためには、プロトコールを十分に理解することとともに、患者の安全性を確保するとともに個人情報に配慮した対応が行えるように、は様々な状況下におけるシミュレーションが必要であろう。また、治験に関する様々な規制に関する知識の整理や理解を得るための教育が肝要であると考えられる。

### 5.結論

本格的な治験実施がなされる前に、シミュレーションを行うことや担当医師に対する支援体制、および教育が急がれる。

### 6.研究発表

特になし。

### 7.その他

特になし。

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 東京大学医学部附属病院小児科

研 究 者 五石圭司

研究期間 平成 17 年 2 月 7 日～平成 17 年 3 月 31 日

### 研究要旨

「新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注療法」の治験実施を前提として、自施設における治験実施基盤の整備を行った。

#### 1. 目的

平成 17 年度から「新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注療法」の治験を開始するために、自施設内における準備を行うこと

#### 2. 方法

- (1) 治験調整医師が作成した「治験実施計画書の概要」を検討する。
- (2) 自施設の「治験取扱規則（標準業務手順書）」をもとに、治験実施の手順について確認する。
- (3) 自施設の臨床治験部と協議を行い、医師主導治験への対応を検討する

#### 3. 結果

平成 17 年 2 月 22 日、日本医師会館において開催された「治験推進事業の説明会」において、治験調整医師から「治験実施計画書の概略説明」が行われた。この内容について、自施設内で「治験取扱規則（標準手順書）」に準じて、治験担当医師および臨床治験部と協議を行った。その上で、治験実施が可能であると結論した。

#### 4. 考察

治験調整医師から提出された治験実施計画の概略はおおむね自施設内にて達成可能と考えられたが、今後実施計画書が具体的に策定されるにあたり、自施設における「治験取扱規則（標準手順書）」とのすりあわせが必要であると考えられる。

#### 5. 結論

「新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注療法」の治験実施を前提として、治験責任医師より示された「治験実施計画の概略」とともに、自施設における治験実施基盤の整備を行った。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項はなし

## 治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 独立行政法人国立病院機構  
岡山医療センター 小児科  
研究者 山内 芳忠  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 分担研究者

(1) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	吉尾博之
(2) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	横井順子
(3) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	影山 操
(4) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	難波文彦
(5) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科	國井陽子

### 研究要旨

静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究において治験実施の計画をする。

### 1. 目的

この治験は、静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性と安全性を検討をおこない、併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討することを目的としている。今年度は、治験実施体制を整えて治験届け及び治験実施に必要な書類や機器整備を行う。

### 2. 方法

研究実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書等の治験届けに必要な書類の作成や治験の実施において必要な機器の整備を行う。

### 3. 結果

平成 17 年 2 月 22 日、日本医師会館において治験実施施設に対して本研究の準備を進めるにあたり、治験推進研究事業の説明会が以下の内容にて開催された。

治験推進研究事業の説明（治験促進センターより）

治験実施計画書の概略説明（香川大学医学部附属病院 伊藤 進教授より）

また、当該治験の実施に必要な機器整備としてデジタルビデオカメラを購入した。

### 4. 考察

治験届けに必要な書類に関して、今後は各実施施設において当該治験が「倫理性、科学性、信頼性」を確保できるか再検討・改訂を行う必要があると考える。

### 5. 結論

次年度は、治験届けに必要な書類に関して再検討・改訂を行い、IRB の承認、治験届の提出・受理を経て治験を実施していく。

### 6. 研究発表

なし。

### 7. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
塩酸ペプリジル

平成15年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月

## 「持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討 及び心房細動停止効果の検証」に関する研究

所 属 慶應義塾大学医学部

研究者 小川 聡

研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

本研究を迅速に推進すべく、本年度は治験組織構築のために治験業務外部委託機関（以下「CRO」とする）の公募を行い、モニタリングに係わる業務については、イーピーエス株式会社に、監査、統計解析、メディカルライティングに係わる業務については、シミック株式会社に業務委託を行うことが決定した。並行して本研究の実施医療機関の公募を行い、14 施設（弘前大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、日本医科大学付属病院、日本医科大学付属多摩永山病院、財団法人心臓血管研究所付属病院、昭和大学病院、国立国際医療センター、東京大学医学部附属病院、北里大学病院、新潟大学医歯学総合病院、富山医科薬科大学附属病院、滋賀医科大学附属病院、独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター、福岡大学病院）にて実施することとした。その他の業務についてもデータマネジメント業務および症例登録センター業務は日本医師会治験促進センター、心電図管理業務は慶應義塾大学内の心電図管理センターに委託することが決定した。

### 1.目的

本研究を適切・円滑に実施するための組織構築。

### 2.方法

CRO の公募：平成 17 年 2 月 14 日～平成 17 年 3 月 1 日の期間、日本医師会治験促進センターにてモニタリング、監査、統計解析、メディカルライティングに係わる業務を公募後、複数の応募がある場合は面談により決定した。

実施医療機関の公募：平成 17 年 2 月 17 日～平成 17 年 3 月 16 日の期間、日本医師会治験促進センターにて公募後、事前に作成した施設の選定基準に基づき選考した。

その他の業務（データマネジメント業務、症例登録センター業務、心電図管理業務）：日本医師会治験促進センターと協議のうえ委託することを決定した。

### 3.結果

CRO5 社からの応募を得た。応募に際して提出された「治験業務受託申込書」を基に、費用の妥当性や経験などを考慮し、書類選考を通過した 4 社（シミック株式会社、ベルシステム 24、イーピーエス、メディサイエンスプランニング）に対して面談を行った。なお面談は、財団法人心臓血管研究所付属病院にて治験調整委員の山下武志医師に実施頂いた。本研究のモニタリングに係わる業務については、イーピーエス株式会社に、監査、統計解析、メディカルライティングに係わる業務については、シミック株式会社に業務委託を行うことが決定した。

日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークに登録されている医療機関に対し、本研究への参加を希望する実施医療機関の公募を行った。応募のあった 18 施設に対し、事前に作成した施設の選定基準に基づき選考を行い、14 施設（弘前大学医学部附属病院 奥村 謙、慶應義塾大学病院 小川 聡、日本医科大学付属病院 加藤貴雄、日本医科大学付属多摩永山病院 新 博次、財団法人心臓血管研究所付属病院 山下武志、昭和大学病院 小林洋一、国立国際医療センター 廣江道昭、

東京大学医学部附属病院 西村敬史、北里大学病院 庭野慎一、新潟大学医歯学総合病院 相澤義房、富山医科薬科大学附属病院 藤木 明、滋賀医科大学附属病院 伊藤 誠、独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 是恒之宏、福岡大学病院 朔啓二郎)で本研究を実施することとした。

データマネジメント業務及び症例登録センター業務、電話伝送携帯型心電計(カルジオホン)の被験者データを管理する心電図管理業務の委託を検討し、データマネジメント業務及び症例登録については日本医師会治験促進センターに依頼を行うことを予定している。心電図管理業務については慶應義塾大学内の心電図管理センターにて依頼することとし、被験者の心電図解析を行うためのアプリケーション開発をカルジオホンの製造元である日本光電に委託を行った。

#### 4. 考察

CROについては実績のあるモニタリングに係わる業務については、イービーエス株式会社に、監査、統計解析、メディカルライティングに係わる業務については、シミック株式会社に委託することが決定した。2社に分割することになったが、業務的には問題ないと推測される。

実施医療機関の公募により、14施設が決定した。いずれの医療機関も塩酸ペブリジルの治療経験があり、また J-RHYTHM 試験での実績があることから、不整脈治療の専門施設であり本研究の実施医療機関として適切であると判断した。

その他の業務として、データマネジメント業務及び症例登録については日本医師会治験促進センター内部で構築される予定であり適切であると考えられる。また、心電図管理業務については他の治験での実績がある慶應義塾大学内の心電図管理センターに依頼することは妥当であると考えられる。

#### 5. 結論

CROの公募により、モニタリングに係わる業務については、イービーエス株式会社に、監査、統計解析、メディカルライティングに係わる業務については、シミック株式会社に業務委託を行うことが決定した。また、実施医療機関の公募により、14施設(弘前大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、日本医科大学付属病院、日本医科大学付属多摩永山病院、財団法人心臓血管研究所付属病院、昭和大学病院、国立国際医療センター、東京大学医学部附属病院、北里大学病院、新潟大学医歯学総合病院、富山医科薬科大学附属病院、滋賀医科大学附属病院、独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター、福岡大学病院)を選定した。その他の業務としてデータマネジメント業務および症例登録センター業務は日本医師会治験促進センター、心電図管理業務は慶應義塾大学内の心電図管理センターに委託することが決定した。

#### 6. 研究発表

本年度発表はない。

#### 7. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
タクロリムス水和物

平成15年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月



## 「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する タクロリムスの臨床試験」の計画に関する研究

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

研究者 宮坂信之

研究期間 平成 17 年 1 月～平成 17 年 3 月

分担研究者

(1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 高田和生

研究要旨

皮膚筋炎（DM）・多発性筋炎（PM）には高頻度で間質性肺炎（IP）が合併し、多くの症例で生命予後規定因子となるが現在確立された治療法がない。唯一適応承認を得ている副腎皮質ステロイド薬には半数以上が抵抗性であり、限られたエビデンスに基づき様々な免疫抑制薬が適切な用法用量設定もされないまま適応外で併用されているのが現状である。本疾患の病態に強く関与する T リンパ球を特異的に抑制するタクロリムスが新規治療法候補として近年注目されているが、不採算性のため製薬会社主導開発の可能性はなく、我々は医師主導で開発を進めている。本開発の最終目的は承認申請資料作成のためのデータ取得を行うことであり、本研究の目的はそのための適切な臨床試験を計画することである。

本臨床試験を計画するにあたっては、本疾患の希少性・重篤性、そして既存治療法の限界が十分考慮されなければならない。従って今後適切な承認申請資料の作成を効率的に行うためには、開発の比較的初期である現段階より医薬品医療機器総合機構との協議を開始し、対面助言を通して適切な指導・助言をいただくことが不可欠であると考え。一方対面助言は現在受付停止中であり、優先対面助言品目指定申請を行うことを検討し、同申請時の提出資料としての、①疾患の重篤性を示すデータ、②タクロリムスの臨床的有用性を示すデータを入手・作成する目的で、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科における症例の後ろ向き解析を行い、また他医療機関からの解析データを入手した。また同申請の妥当性を医薬品医療機器総合機構との事前相談にて協議した。

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科における DM・PM に合併した IP 患者 38 例の後ろ向き解析で、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性が極めて低く、また大量投与を長期間必要とするため安全性も低いことが示された。また、タクロリムスが投与された東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 6 症例とピッツバーグ大学 13 症例の後ろ向き解析では、ほとんど全ての症例が副腎皮質ステロイド薬に抵抗性であるにもかかわらずタクロリムスにて全症例が救命され、更に病勢の安定化・改善が達成され外来通院が可能になり、それらにより患者負担が明らかに軽減化された。更に安全性の面でも、既存治療法に見られる重篤感染症などは認められず、またそれ以外の副作用も重篤度の低いもので頻度も低かった。つまり、タクロリムスは既存治療法に比して、有効性において有意に優れており、重篤な副作用も少なく明らかに安全性上優れており、有用性が既存治療法よりも優れていると推定された。

優先対面助言品目指定の条件のうち薬剤の有用性に関して、本研究で我々が得た臨床データは必ずしも十分とは言いきれないが、不採算性のため企業主体の開発は期待できず、一方適応外使用という形で使用症例を増やすことも難しい。従って、今後適切な承認申請資料の作成を効率的に行い本開発を速やかに進めるためには優先対面助言品目指定申請を行うことが必要不可欠であると考察した。本研究にて得られたデータをもって、そして事前相談にていただいた貴重なご助言を参考にし、優先対面相談品目指定申請を行った。

1. 目的

皮膚筋炎（DM）・多発性筋炎（PM）には高頻度で間質性肺炎（IP）が合併し、多くの症例で生命予後規定因子となるが現在確立された治療法がない。唯一適応承認を得ている副腎皮質ステロイド薬には半数以上が抵抗性であり、限られたエビデンスに基づき様々な免疫抑制薬が適切な用法用量設定もされないまま適応外で併用されているのが現状である。本疾患の

病態には活性化 T リンパ球が強く関与し、T リンパ球を特異的に抑制するシクロスポリンに良好な反応を示す症例があることから、同じく T リンパ球特異的免疫抑制薬で、in vitro ではシクロスポリンの 100 倍近い活性を示し、また安全性・忍容性で同薬より優れているとされるタクロリムス（プログラフ<sup>®</sup>、アステラス製薬）が国内外で使用されはじめ、治療抵抗例においても高い救命率とともに肉体的患者負担の改善をもたらし、従って本疾患の新規治療薬となりうる可能性があるとして注目されている。しかしながら希少疾病であることに起因する不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性はなく、我々は医師主導でその開発を進めている。本開発の最終目的は承認申請資料作成のためのデータ取得を行うことであり、本疾患が希少疾病であること、本疾患の重篤性、既存治療法の限界などを考慮し、適切な臨床試験を計画することが本研究の目的である。

臨床試験の計画・実施を通して適切な承認申請資料の作成を効率的に行うためには、開発の比較的初期である現段階より医薬品医療機器総合機構との協議を開始し、対面助言を通して適切な指導・助言をいただくことが不可欠と考えた。一方対面助言は現在受付停止中であり、7月の受付再開後できるだけ早い時期に対面助言を行えるよう優先対面助言品目指定申請を行うことをまず第一の目的とし、次のことを行った。

- ① 同申請時の提出資料としての、疾患の重篤性を示すデータ、およびタクロリムスの臨床的有用性を示すデータの入手・作成
- ② 同申請の妥当性の検討

## 2. 方法

- ① 疾患の重篤性を示すデータとして、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科においてこれまでに治療を受けた皮膚筋炎（DM）・多発性筋炎（PM）患者のうち、治療を必要とする間質性肺炎（IP）を合併した 38 症例におけるデータをまとめ、初期治療として、唯一の既存治療法である副腎皮質ステロイド薬が単独で少なくとも 4 週間以上投与された症例と、4 週間以内に免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなど）の併用が開始された症例の蓄積生存率曲線を解析・描出した。
- ② タクロリムスの臨床的有用性を示すデータとして以下のものを入手・解析した。
  - (ア) 2005 年 3 月末までに東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科でタクロリムスが投与（6-34 ヶ月）された DM・PM に合併した IP の 6 症例において、有効性および安全性を評価した。6 症例全例が副腎皮質ステロイド薬およびシクロスポリンに、さらにうち 4 例はシクロホスファミドに対しても抵抗性であった。タクロリムスは、全血トラフ濃度 5-10ng/mL の範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき調節された。
  - (イ) ピッツバーグ大学 Oddis より、2003 年までに同医療機関でタクロリムスが投与（6-120 ヶ月）された DM・PM に合併した IP 患者 13 例において有効性および安全性を評価した後ろ向き解析データ（現在 Peer-review 中の原稿）を入手した。
- ③ 優先対面助言品目指定申請を行うに際しての医薬品医療機器総合機構との事前相談を行い、同申請の妥当性に関する見解を伺うとともに、同申請時の必要書類・データ内容などに関する参考意見を伺った。

## 3. 結果

- ① 副腎皮質ステロイド薬が単独で少なくとも 4 週間以上投与された症例（16 症例）は、4 週間以内に免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなど）の併用が開始された症例（22 症例）に比して、生命予後が極めて悪く、50%が 12 ヶ月以内に死亡した。
- ② タクロリムスの臨床的有用性を示すデータ
  - (ア) 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科
    - ① 全症例において救命効果があり、そして全症例において外来通院にての診療が可能となった。経過中 2 例が死亡した。1 例はタクロリムス開始 16 ヶ月後に痰詰まりによると思われる窒息で死亡し、もう 1 例はタクロリムス開始 34 ヶ月後に急性呼吸不全で死亡した。
    - ② 呼吸機能検査値（%肺活量、%-酸化炭素拡散能）の治療前後比較評価は 4 症例で可能であり、タクロリムス開始前に急性に低下していたこれら呼吸機能

検査値の安定化・改善が見られた。

- ③ IPの活動を反映する血清KL-6値は6症例中5例でタクロリムス投与開始後速やかに低下、1例においては併用するプレドニゾロンを増量しタクロリムスを継続したところタクロリムス投与開始20週後より著明に低下した。
  - ④ 高分解能肺CTにおいては、3例で改善、2例で不変、残り1例ではすりガラス様陰影の改善と蜂窩織肺領域の若干の拡大が認められた。
  - ⑤ 併用するプレドニゾロン投与量は、KL-6値上昇が続いたために2ヵ月後に投与量が增量された上述の1症例以外では全症例において減量達成または必要最低限の維持量が継続された。
  - ⑥ タクロリムスとの因果関係がありとされた有害事象は、血清クレアチニン値上昇1例(米国立癌研究所(NCI)によるCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)CTCAE grade 1)のみであった。
- (イ) ピッツバーグ大学 Oddisらは、2003年までに同医療機関でタクロリムスが投与(6-120ヶ月)されたDM・PM合併IPの13症例において、有効性および安全性を評価した。13症例中10症例は、副腎皮質ステロイド薬のほかにメトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬に対して抵抗性であった。タクロリムスは、全血トラフ濃度5-20ng/mlの範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき調節された。結果を以下に要約した。
- ① 全症例において救命効果があった。経過中2例がIP以外の理由で死亡し、1例がタクロリムス開始7年後に急性呼吸不全で死亡した。
  - ② タクロリムス投与開始36ヶ月後の呼吸機能検査値(%努力肺活量、%一酸化炭素拡散能)は、投与開始時と比して13症例全例において改善が認められた。
  - ③ 全症例において副腎皮質ステロイド薬の減量が達成された。
  - ④ タクロリムスとの因果関係がありとされた有害事象は、すべてCTCAE Grade 2以下(Grade 2は血清クレアチニン値上昇1例と女性化乳房1例)であった。

③ 優先対面助言品目指定申請のための事前相談における協議の要約:

優先対面助言品目指定の条件は二つあり、(1)疾患の重篤性と(2)薬剤の有用性であるが、(1)については根拠として十分なデータが与えられている一方、(2)を示すためには規定ではPhase IIBの成績が出ていることが原則であり、その原則に沿って考えると、我々が同申請において提示することを予定している臨床データは有用性に関する規定を十分に満たすとは必ずしもいいきれない。しかしながら、希少疾病であるため、不採算性のため企業主体の開発は期待できず、一方適応外使用という形で使用症例を増やすことも難しく、従って優先対面助言品目指定申請においては、有用性を推定するための現存するエビデンスの厚みをできる限り増し、そして希少疾病ゆえの開発における問題点・限界を主張するべきである。またそれと平行して、優先対面助言および優先審査などを考慮し治験薬提供者よりのオープン申請も検討すべきである。

#### 4. 考察

本研究によって、本疾患の重篤性と共に、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性が極めて低く、また大量投与を長期間必要とするため安全性も低いことが示された。また、既存の治療法に比してのタクロリムスの医療上の有用性を推定する資料として、二つの単一医療機関における、タクロリムス投与患者の臨床情報の後ろ向き解析より得られた臨床データを提示した。比較試験ではないため、有効性・安全性に関して既存治療法である副腎皮質ステロイド薬との直接比較はできないが、ほとんど全ての症例が副腎皮質ステロイド薬に既に抵抗性であるにもかかわらずタクロリムスにて全症例が救命され、更に病勢の安定化・改善が達成され外来通院が可能になり、それらにより患者負担が明らかに軽減化された。更に安全性の面でも、既存治療法に見られる重篤感染症などは認められず、またそれ以外の副作用も重篤度の低いもので頻度も低かった。つまり、タクロリムスは既存治療法に比して、有効性において有意に優れており、重篤な副作用も少なく明らかに安全性上優れており、そして患者負担を明らかに軽減化したことから、医療上の有用性が既存治療法よりも優れていると推定される。

優先対面助言品目指定の条件のうち薬剤の有用性に関しては、我々が同申請において提示することを予定している臨床データは必ずしも十分であるとはいきれない一方、不採算性のため製薬会社主導開発の可能性はなく、適応外使用という形での単一医療機関におけるタクロリムス使用症例集積率は限られており、また近年の包括医療制度の導入などもあり適応外使用という形で症例集積を行う医療機関は皆無である。従って今後更にタクロリムスの使用症例を蓄積しその有用性の評価及び開発を進める方法は、これらの理由により、「治験推進研究事業」による研究費補助金にもとづく医師主導型臨床試験を実施する以外にないと考えられる。その一方、本疾患にはその重篤性及び既存治療法の限界から、よりすぐれた医薬品を速やかに医療現場に提供できるよう開発の迅速化が強く望まれている。従って、開発の比較的初期である現段階より医薬品医療機器総合機構との協議を開始し、対面助言を通して適切な指導・助言をいただき、今後適切な承認申請資料の作成が効率的に行えるよう、優先対面相談品目指定の申請をすることは必要不可欠であり、妥当であると判断する。優先審査等の取扱いに関する通知別添のパブリックコメントを踏まえた「優先審査制度等に関する検討会最終報告書」においてあげられている意見、「優先的な治験相談品目の選定に関し、開発初期の段階であっても優先的な治験相談の対象とすべき場合もありうるので、早期のデータで選定する余地を残すべき」も考慮し、臨床データより推定される臨床的有用性と本疾病の重篤性を総合的に吟味・評価いただき、優先対面助言品目指定の選定を行っていただきたいと考える。

#### 5. 結論

疾患の重篤性および既存治療法の限界が示され、また既存治療法に対するタクロリムスの臨床的優越性・有用性を推定し得るデータが与えられた。今後適切な承認申請資料の作成を効率的に行い本開発を速やかに進めるためには優先対面助言品目指定申請を行うことが必要不可欠であると考察する。本研究にて得られたデータをもって、そして事前相談にていただいた貴重なご助言を参考にし、優先対面相談品目指定申請を行った。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他