

201013001A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

平成22年度 総括研究報告書集

平成24年4月

社団法人日本医師会

目次

酢酸リュープロレリン	1
【総括研究報告書】	
CCT-B-1701 球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リュープロレリンの効果に関する研究	祖父江元 3
タクロリムス水和物	5
【総括研究報告書】	
CCT-B-1801 「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」の調整・管理に関する研究	宮坂信之 7
CCT-C-1851 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	渥美達也 9
CCT-C-1852 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	林 太智 11
CCT-C-1853 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	渡邊紀彦 13
CCT-C-1854 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	平形道人 15
CCT-C-1855 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	伊藤健司 17
CCT-C-1856 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	高崎芳成 19
CCT-C-1857 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	宮坂信之 21
CCT-C-1858 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	川畑仁人 23
CCT-C-1859 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	片田圭宣 25
CCT-C-1860 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	岸 潤 27
CCT-C-1862 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	川上 純 28
L-アルギニン	31
【総括研究報告書】	
CCT-B-1803 MELASに対するL-アルギニン治療の治験研究	古賀靖敏 33
CCT-C-2001 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	古賀靖敏 36
CCT-C-2003 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	須藤 章 39
CCT-C-2004 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	石井亜紀子 40
CCT-C-2005 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	岡田 久 42
CCT-C-2006 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	但馬 剛 44
CCT-C-2008 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	大竹 明 45
CCT-C-2009 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	藤井克則 47
CCT-C-2011 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	鈴木保宏 48
CCT-C-2013 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	竹内義博 50
CCT-C-2014 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	米田 誠 51
CCT-C-2015 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	松井尚子 52
CCT-C-2016 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	菊田典生 53
CCT-C-2017 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	知念安紹 54
CCT-C-2018 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]	久保田雅也 55
リツキシマブ	57
【総括研究報告書】	
CCT-B-2001 小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究	飯島一誠 59
CCT-C-2022 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	伊藤秀一 62
CCT-C-2023 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	綾 邦彦 64
CCT-C-2024 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	貝藤裕史 65
CCT-C-2025 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	三浦健一郎 66
CCT-C-2026 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	大友義之 67

CCT-C-2027	治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	石倉健司	68
CCT-C-2028	治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	高橋昌里	69
CCT-C-2029	治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	田中亮二郎	71
CCT-C-2030	治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]	中西浩一	73

滅菌調整タルク 75

【総括研究報告書】

CCT-B-2002	滅菌調整タルクの悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性・安全性に関する研究—第2相試験—	坂 英雄	77
CCT-C-2041	治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]	根来俊一	79
CCT-C-2042	治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]	坂 英雄	81
CCT-C-2043	治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]	武田晃司	82
CCT-C-2044	治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]	中川和彦	83
CCT-C-2045	治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]	笹田真滋	84
CCT-C-2046	治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]	宮澤輝臣	85

PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム 87

【総括研究報告書】

CCT-B-2003	悪性脳腫瘍患者に対するME2906及びPNL6405CNSによる光線力学的療法に関する臨床試験	伊関 洋	89
CCT-C-2031	治験の実施に関する研究 [PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム]	秋元治朗	91
CCT-C-2032	治験の実施に関する研究 [PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム]	丸山隆志	93

頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステント 95

【総括研究報告書】

CCT-B-2101	頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステントの安全性と有効性に関する研究	坂井信幸	97
CCT-C-2101	治験の実施に関する研究 [頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステント]	坂井信幸	99
CCT-C-2102	治験の実施に関する研究 [頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステント]	宮地 茂	101

サリドマイド 103

【総括研究報告書】

CCT-B-2201	Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの有効性を検討するためのプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	桑原 聡	105
CCT-C-2201	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	菊地誠志	107
CCT-C-2202	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	矢部一郎	108
CCT-C-2203	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	中島一郎	109
CCT-C-2205	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	桑原 聡	110
CCT-C-2206	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	西澤正豊	111
CCT-C-2207	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	池田修一	112
CCT-C-2208	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	祖父江元	113
CCT-C-2209	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	楠 進	114
CCT-C-2210	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	幸原伸夫	115
CCT-C-2211	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	神田 隆	116
CCT-C-2212	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	吉良潤一	117
CCT-C-2213	治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	渡邊 修	118

ラパチニブ・トラスツマブ 119

【総括研究報告書】

CCT-A-2201	ホルモン受容体陰性乳がんに対する術前Lapatinib (Typerb) /Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法の第Ⅱ相試験	今村知世	121
グルカルピダーゼ 123			
【総括研究報告書】			
CCT-A-2202	大量メソトレキセート療法時に生じるメソトレキセート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの臨床薬理および早期有効性・安全性検討試験に関する研究	河本 博	125
CCT-B-2304	大量メソトレキサート療法時に生じるメソトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの臨床薬理および早期有効性・安全性検討試験	河本 博	130
CCT-C-2341	治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]	梅村 和夫	132
リツキシマブ 133			
【総括研究報告書】			
CCT-A-2203	特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの臨床開発	宮川義隆	135
5-アミノレブリン酸 137			
【総括研究報告書】			
CCT-A-2204	5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断に関する多施設共同試験	執印太郎	139
小児用補助人工心臓 141			
【総括研究報告書】			
CCT-A-2205	小児用補助人工心臓Berlin Heart Excorの安全性と有効性に関する研究	小野 稔	143
CCT-B-2305	小児用補助人工心臓Berlin Heart Excorの安全性と有効性の研究	小野 稔	147
CCT-C-2342	治験の実施に関する研究[小児用補助人工心臓]	村上 新	149
CCT-C-2343	治験の実施に関する研究[小児用補助人工心臓]	澤 芳樹	150
CCT-C-2344	治験の実施に関する研究[小児用補助人工心臓]	中谷武嗣	152
医師主導治験の円滑化・効率化に関する研究 153			
【総括研究報告書】			
CCT-D-2201	医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究	笠井宏委	155

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

酢酸リ्यूプロレリン

平成22年度 総括研究報告書

球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リュープロレリンの効果に関する研究

所 属 名古屋大学大学院医学系研究科

研究者 祖父江 元

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

- (1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 田中章景
- (2) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 勝野雅央

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対して酢酸リュープロレリンを長期投与し、その有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を多施設共同で遂行した。治験調整委員会を設置し、治験を円滑に行うための基盤整備や開発業務受託機関 (CRO) との調整など治験調整業務を行った。長期継続投与試験の総括報告書を作成し、酢酸リュープロレリンの長期投与の忍容性は良好であったが、主要評価項目である投与開始144週後の咽頭部バリウム残留率は、二重盲検比較試験開始時と比べて明らかに優れた改善は認められなかった。二重盲検比較試験の結果を基に、医薬品医療機器総合機構の事前面談及び対面助言を実施し、Preliminary Trialとなる新規第Ⅱ相試験を治験として実施した上で、新規の第Ⅲ相治験に進む方向性が確認され、平成23年度内に新規第Ⅱ相治験を開始する予定である。

1. 目的

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者を対象に、TAP-144-SR (3M) [一般名：酢酸リュープロレリン] の長期投与における有効性及び安全性を多施設共同の非対照試験によって検証する長期継続投与試験は平成21年度内に完了したが、そこで収集されたデータを解析し総括報告書の作成を行う。またこれまでの治験で得られたデータを基に、医薬品医療機器総合機構の対面助言や事前面談を実施し、今後の治験の方向性を決定する。

2. 方法

平成21年度に引き続き、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守して、治験の調整業務を行う。

長期継続投与試験の治験実施施設は14施設と多数であり、治験責任医師も14名と大規模な組織で実施するため、治験調整委員会への業務の委嘱の手順書および治験調整委員会の業務手順書を作成し、治験調整委員会を設置した。治験調整委員会は、7名の治験調整医師および名古屋大学神経内科内に設置したJASMITT治験事務局で構成され、各治験責任医師から委嘱を受けた上で、治験調整委員会の業務手順書に定められた治験調整業務を行う。

また、長期継続投与試験で収集されたデータを解析し、総括報告書の作成を行う。

3. 結果

平成19年8月6日、医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出した長期継続投与試験は、平成19年8月21日に治験開始となり、同意を取得し登録された被験者196例に対して治験実施計画書に定められた手順により治験薬投与ならびに有効性・安全性に対する評価が行われ、平成21年度中に最終評価が完了した。最終的には181名の被験者に対し治験薬投与が完遂された。治験終了後、収集された有効性・安全性に関する諸データはデータマネージメント業務を委託したイーピース株式会社の管理の基でデータチェックが行われた。その後、持ち回りで症例検討会を実施し、データの取扱いが最終決定した。また平成22年9月29日には効果安全性評価委員会が実施され、長期継続投与試験における安全性情報の取扱いに問題がなかったことや、有効性・安全性に影響を及ぼす逸脱は認められなかったことが確認された。すべてのデータが固定された後、統計解析計画書に基づき解析作業が実施され、長期継続投与試験の総括報告書を作成した。治験調整委員会および治験薬提供者である武田薬品工業株式会社にて総括報告書案のレビューを経て、平成23年1月には総括報告書に対する監査も終了し、総括報告書の固定に至った。

詳細は総括報告書にも記載したが、長期継続投与試験では、SBMA患者にTAP-144-SR (3M) 又はプラセボを二重盲検下で48週間投与し、その後非盲検法にて96週間TAP-144-SR (3M) を投与した結果、主要評価項目である投与開始144週後の咽頭部バリウム残留率に、二重盲検比較試験開始時と比べて明らかに優れた改善は認められなかった。副次評価項目のうち、QMG Score合計点に悪化の抑制が認められたが、その他の指標では、有意な改善は認められなかった。被験者にはTAP-144-SR (3M) 投与に伴う副作用が認められたが、高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少なく、死亡例は1例のみであった。重篤な有害事象はいずれも軽快又は回復した。

監査計画書に基づいて、平成22年6月に自治医科大学と北海道大学で、8月には名古屋大学で治験終了後監査が実施され、長期継続投与試験が薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守して実施されたことが確認された。

二重盲検比較試験の結果を基に、医薬品医療機器総合機構の事前面談 (平成21年3月1日) および医薬品手続相談 (平成22年4月8日) が行われ、Preliminary Trialとなる新規第Ⅱ相試験を治験として実施した上で、新規の第Ⅲ相試験に進む方向性が確認された。また、Preliminary Trialを精度のよい臨床試験とするためには、新規に設定する評価指標に関する信頼性・妥当性の検討など予備的な検討を行うことが重要であり、その結果を踏まえて新規第Ⅱ相治験のデザインについて再度議論することが適切との助言を受けた。予備的な検討が終了したため、平成22年11月25日に事前面談を再度行い、既存の評価指標および新規の評価指標を用いた治験を実施することが確定した。平成23年3月10日には医薬品追加相談を実施し、新規第Ⅱ相治験における主要評価

項目や症例数設計など治験デザインに関する助言を得た。

4. 考察

今回の治験は、治験実施施設が14施設であり、被験者数も200例弱と大規模な治験であった。企業治験も含めても神経変性疾患に対して病態抑制療法を臨床応用する治験は前例が少なく、治験調整委員会にとっては調整業務を手探りで遂行しなければならない様々な場面に直面した。その中で大きな問題を生じることなく総括報告書の完成に至ったのは、日本医師会治験促進センター、各実施施設の治験責任医師、分担医師、治験協力者、治験薬提供者、その他施設内外の多数の関係者の尽力の賜物である。

残念ながら、今回の長期継続投与試験では酢酸リュープロレリンの長期投与での有効性を確認し、承認申請に結びつくような結果は得られなかったが、今後、追加の治験を実施することにより更なる有効性の検討が可能になると考えられる。また、今回の研究事業で整備された各実施施設や治験調整委員会における医師主導治験の基盤は、今後の新規第Ⅱ相治験や新規第Ⅲ相治験を実施する上で大いに役立つと期待される。

5. 結論

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対して酢酸リュープロレリンを長期投与し、有効性および安全性を評価する多施設共同の医師主導治験を実施するにあたり、治験調整委員会が設置され、治験調整業務を行った。各施設の治験責任医師を始め、CROを含めた諸関係者の協力体制もあり、円滑に調整業務や安全性情報の管理が遂行され、総括報告書を完成することができた。今後、医薬品医療機器総合機構の医薬品追加相談の助言を基に、新規第Ⅱ相治験の治験実施計画書を作成し、平成23年度内に治験を開始する予定である。

6. 研究発表

(刊行物)

- 1) Katsuno M et al.: Disrupted TGF-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci* 30(16): 5702-5712, 2010
- 2) Katsuno M et al.: Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 9(9): 875-884, 2010
- 3) Katsuno M et al.: Transforming growth factor- β signaling in motor neuron diseases. *Current Mol Med* 11(1): 48-56, 2011
- 4) Banno H et al.: Dutasteride for spinal and bulbar muscular atrophy: another advance towards disease-modifying therapy. *Lancet Neurol* 10(2): 113-115, 2011
- 5) 勝野雅央ら: 球脊髄性筋萎縮症 からだの科学 265: 118-119, 2010
- 6) 田中章景ら: 【神経疾患治療の進歩2009年】運動ニューロン疾患の治療の進歩 *神経治療学* 27(4): 521-524, 2010
- 7) 坂野晴彦ら: 運動ニューロン疾患の病態に基づく画期的治療の開発. *Annual Review神経*2011, pp130-139, 中外医学社, 東京, 2011

(学会発表)

- 1) 勝野雅央: 球脊髄性筋萎縮症に対する臨床治験の取組 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「今後の難病対策に関する研究」シンポジウム2010年8月28日 東京(招待講演)

7. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

タクロリムス水和物
平成22年度 総括研究報告書

「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」の調整・管理に関する研究

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

東京医科歯科大学 医歯学融合教育支援センター/東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学 併任 高田 和生

研究要旨

「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治験」を多施設共同治験として実施するにあたり、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供し、症例登録開始後は治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図った。計画通りの症例集積率が達成でき、また安全・倫理上大きな問題もなく治験が遂行された。

1. 目的

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討する多施設共同治験を実施するにあたり、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供する。症例登録開始後は、治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図る。

2. 方法

日本医師会治験促進センターのサポートを受けながら全11施設の協力のもと効能追加申請のためのデータ取得を目的としたGCP準拠の多施設共同第II/III相臨床試験を継続した。

治験の概要：

多発性筋炎・皮膚筋炎合併間質性肺炎の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムス（基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可）および副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減）併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例20例、評価観察期間52週）（パートA）に加え、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる歴史的比較対照群（パートB）、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群（パートB'）のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討するというものである。

また、全国の医療機関/診療科に対してアンケートを行い、2008年4月以降アンケート記入時点までの期間に経験された本疾患症例で、パートB症例選定における疾患活動性基準を満たした症例の初期治療法についての情報を求めた。

3. 結果

(パートA)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例のうち除外基準抵触の1例を除く25例に治験薬が投与された（皮膚筋炎13例、clinically-amyopathic dermatomyositis (CADM) 5例、多発性筋炎7例）。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。25例のうち、女性19例（76%）、年齢55.4±2.4歳（平均±標準誤差）、治療開始前KL-6 1134.7±178IU/mL（同）、%VC 69.8±3.3（同）であった。平均評価項目達成例数は、主要評価項目（死亡）については3例到達（皮膚筋炎1例（6週）、CADM2例（21週および46週）、副次的評価項目の増悪については現時点で5例到達（皮膚筋炎3例（3日、4週、36週）、CADM1例（16週）、多発性筋炎1例（52週））が判明している。また重篤な有害事象は16件であり、うち4件が感染症であった。

(パートBおよびB')

パートAとの比較においてはIndication biasが存在するためPropensity scoreを用いたマッチングを行うべく計画しており、その観点からHistorical control群症例数はパートA群の2倍以上が適切と考えられているが、治験実施計画書で規定される適格性を満足する症例は最終的に5例にとどまり、またパートB' は11例であった。そのため、パートAとの比較解析は、Indication biasの影響を縮小するためのMatching手法などを用いた技術的調整をもってしても不可能であると考察された。

(筋炎合併活動性間質性肺炎に対する初期治療に関するアンケート調査)

全国の医療機関/診療科に対してアンケートを行い、2008年4月以降アンケート記入時点までの期間に経験された本疾患症例で、本臨床試験パートB症例選定における疾患活動性基準を満たした症例の初期治療法についての情報を求めた。回答が得られた444例のうち、副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われたのは160例（36.0%）にすぎず、一方272例（61.3%）では副腎皮質ステロイド薬に加え免疫抑制薬が治療開始時から併用されていた。

(2) 治験計画変更届：

医薬医療機器総合機構に対し以下の2度治験計画変更届を提出した。

第1回（2010年6月3日）：

調整医師の所属・職名変更、実施医療機関名変更、治験責任医師職名変更、治験分担医師職名変更、治験分担医師の追加及び削除、予定被験者数の修正

第2回（2010年12月1日）：

CRO間における業務譲渡のための業務内容の追加、CROの住所変更、実施医療機関名の誤記訂正、治験責任医師の職名変更、治験分担医師の職名変更、治験分担医師削除、

4. 考察

（パートA）

医師主導治験においては、対象が希少でしかも重篤な予後を取りうる疾患であることが多く、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、パートAにおいては、症例登録期間を12カ月延長したが計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価されると考える。パートAデータは、選択除外基準や様々なバイアスの存在により単純な比較はできないが、文献上参考にできうる副腎皮質ステロイド薬単独治療データと比較して、生存率でみた有効性においては、少なくとも劣らない。

（パートB）（パートB'）

パートBおよびB' 症例数は少数にとどまり、パートAとのデータ比較解析は技術的調整をもってしても極めて難しいと判断される。そしてその原因は、アンケート結果にもみられるように、免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察する。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討する多施設共同治験を実施するにあたり、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供し、症例登録開始後は治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図った。前向き研究部分は計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また安全・倫理上大きな問題もなく治験が遂行された。そして、一定の症例選定基準を満たす本疾患症例において一定の用法用量基準にもとづくタクロリムスおよび副腎皮質ステロイド薬の併用治療を行った場合に期待される臨床反応および安全性に関する客観的データを提供するものであり、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使用されている臨床の現場に対して大きな意義を持ち、医師および患者に対して有用な情報を提供したと考える。一方、副腎皮質ステロイド薬単独治療による対照群データ収集には限界があり、効能追加申請資料作成には更なる考察を要する。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 北海道大学病院

研究者 渥美達也

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

北海道大学病院第二内科 小池隆夫
北海道大学病院第二内科 堀田哲也
北海道大学病院第二内科 保田晋助
北海道大学病院高度先進医療センター 佐藤典宏

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。パートAは2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2010年度中に全症例が治験終了していた。パートB、パートB'は本実施医療機関では該当例はなかった。後ろ向き歴史的比較群データ収集においては限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を実施する。

2. 方法

1) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

① タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

② 副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可) および副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減) 併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA) に加え、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる歴史的比較対照群 (パートB)、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する。

3. 結果

(パートA)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2010年度中に全症例が治験終了していた。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

(パートB')

本実施医療機関において該当例はなかった。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分 (パートA) は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行され

たことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、症例集積が進まなかった大きな原因は、本実施医療機関においては副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例数が極めて少ないためであった。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。これらを受け、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[タクロリムス水和物]

所 属 筑波大学附属病院

研究者 林 太智

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授	住田孝之
筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授	松本 功
筑波大学大学院人間総合科学研究科・講師	鈴木 豪
筑波大学大学院人間総合科学研究科・講師	坪井洋人
筑波大学附属病院・病院講師	荻島 博
筑波大学附属病院・病院講師	杉原誠人

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。パートAは2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例が治験終了していた。パートBは本実施医療機関では該当例はなく、パートB'は4例適格性を満たし、同意が得られた3例よりデータを取得した。後ろ向き歴史的比較群データ収集においては限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を実施する。

2. 方法

1) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

① タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

② 副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可) および副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減) 併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA) に加え、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる歴史的比較対照群 (パートB)、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する。

3. 結果

(パートA)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例が治験終了していた。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

(パートB')

本実施医療機関においては、4例適格性を満たし、同意が得られた3例よりデータを取得した。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限

配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分（パートA）は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されたことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、症例集積が進まなかった大きな原因は、本実施医療機関においては副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例数が極めて少ないためであった。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。これらを受け、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 渡邊 紀彦

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 助教 廣瀬 晃一

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。パートAは2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2010年度中に全症例が治験終了した。パートBは本実施医療機関では該当例はなく、パートB' は2例適格性を満たし、同意を得てデータを取得した。後ろ向き歴史的比較群データ収集においては限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬が限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を実施する。

2. 方法

1) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

(1) タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

(2) 副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可) および副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減) 併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA) に加え、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる歴史的比較対照群 (パートB)、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する。

3. 結果

(パートA)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2008年6月27日より第1症例で、2009年11月13日より第2症例でのタクロリムス投与を開始、いずれも52週間の服用が終了している。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

(パートB')

本実施医療機関においては、2例適格性を満たし、同意を得てデータを取得した。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分 (パートA) は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されたことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、症例集積が進まなかった大きな原因は、本実施医療機関においては副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例数が極めて少ないた

めであった。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。これらを受け、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[タクロリムス水和物]

所属 慶應義塾大学病院

研究者 平形 道人

研究期間 2010/4/1～2011/3/31

研究分担者

慶應義塾大学 リウマチ内科・准教授 桑名 正隆
慶應義塾大学 リウマチ内科・助教 金子 祐子

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。パートAは2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2010年5月25日に全症例(1症例)が治験終了した。パートBは1例が適格性を満たし、2008年10月に文書同意も得られたため、データを取得した。パートB'は1例、2009年9月に文書同意を取得したが、再度、詳細な適格性確認を行ったところ、不適格症例に相当することが判明し、中止した。後ろ向き歴史的比較群データ収集においては限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を実施する。

2. 方法

1) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

①タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量 調節可)

②副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可) および副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減) 併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA) に加え、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる歴史的比較対照群 (パートB)、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する。

3. 結果

(パートA)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。

本実施医療機関では、2007年11月8日に文書同意取得、11月9日より本治験薬の投与を開始し、2008年11月9日に治験実施計画書にある規定通り52週間の投与を終了した。GCP遵守状況については、投与44週後(2008年9月8日)の臨床検査において、ミオグロビン、リパーゼ、Ca、IPの欠測があった。安全性については、治験薬投与期間中は重篤な有害事象の発現はみられなかったが、治験薬投与終了後の2008年11月13日に間質性肺炎の悪化が発現し入院、同年12月8日に軽快退院した。また、治験薬投与終了4週後でリパーゼが84U/lとなり、初めて正常上限(53 U/l)を超えたため、以降、転帰確認を行っていた。2010年5月25日の検査結果で55 U/lとなり、治験分担医師による診断の結果、この段階で軽快と判断され、追跡調査は不要となり、本症例は終了した。

(パートB)

本実施医療機関では、適格患者が1名おり、2008年10月21日に文書同意を得てデータを取得し、2010年8月11日(治験責任医師によるData Clarification Formの最終確認日)に終了した。

(パートB')

本実施医療機関では、1例、2009年9月8日に文書同意を取得した。しかし、再度、詳細な適格性確認を行ったところ、パートB'に必要なCT画像の取り寄せが困難であり、選択基準の(2)を満たしていなかったことが判明し、本症例は不適格症例として中止とした。

他施設で観察された副作用情報などについては、治験調整事務局と協議を重ねている。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分(パートA)は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されたことは評価される。一方、後ろ向き比較群データ収集部分については、症例集積が進まなかった大きな原因は、本実施医療機関においては副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例数が極めて少ないためであった。そして、その原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると推察された。これらを受け、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 国立国際医療研究センター病院

研究者 伊藤健司

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

国立国際医療研究センター病院、副院長、三森明夫
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、医師、山下裕之
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、医師、高橋裕子
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、フェロー、清水亜理紗
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、上田洋
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、小林昌史
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、松木祐子
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、吉田祐志

研究要旨

「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治験」の実施を前提とした治験実施計画の検討と各種必要書類の最終化、そして自施設における治験実施体制の整備を行い、治験審査委員会での審議を経て承認を受けた。

平成20年2月20日に本治験被験者（パートA症例）登録を完了し、同2月25日より治験薬の投与を開始した。同11月11日、ステロイド剤の減量に伴う間質性肺炎の増悪を認め、有害事象報告を行った。治験薬との因果関係はないと判断した。その後は順調に回復し、平成21年2月23日、治験薬の投与期間を終了した。

対照症例（パートB症例）を、当科症例データベースより抽出し、3症例より同意を取得。1症例はプロトコルに合致しなかったため2症例を登録し、報告した。

平成21年度に対照症例の登録条件を治験中央事務局と検討し、改訂した（パートB' 症例）。この改訂について、自施設治験審査委員会で協議し、承認を受けた。パートB' データ抽出方法を作成し、スクリーニングを行った結果、7症例が候補に挙がったが、病歴の詳細な検討にて全て登録基準を満たさず、症例の追加は行えなかった。

1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬が限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を実施する。

2. 方法

- 1) 治験審査委員会審議資料の準備および審議申請を行い、審議を得る。
- 2) 自施設の治験管理室と協力し、実際の治験運用に際して作業の最適化を図る。
- 3) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

- ① タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mlの範囲で投与量調節可)
- ② 糖質コルチコイド (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出 (パートB) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

- 4) 本治験被験者 (パートA症例) 登録を行い、治験薬投与を開始する。
- 5) 対照症例 (パートB症例およびパートB' 症例) を、当科症例データベースより抽出し、詳細な病歴の再調査を行う。平行して、当科症例データベースの最適化のための再構築作業を行う。

3. 結果

自施設の治験管理センターと協議を行い、治験実施体制の整備を進めた。治験中央事務局において各実施施設治験調整医師から送付された治験薬概要書、治験実施計画書、説明文書・同意文書、症例報告書その他必要書類の素案をもとに、治験審査委員会審議資料であるそれらの最終化を行い、平成19年4月の自施設治験審査委員会において審議、承認された。

承認後、開発業務受託機関、治験薬提供者との調整を進め、当施設での関係者全てでスタートアップミーティングを行った。

平成20年2月20日に本治験被験者（パートA症例）登録を完了し、同2月25日より治験薬の投与を開始した。同11月11日、ステロイド剤の減量に伴う間質性肺炎の増悪を認め、有害事象報告を行った。治験薬との因果関係はないと判断した。その後は順調に回復し、平成21年2月23日、治験薬の投与期間を終了した。

2000年以降に当科で治療を行った多発性筋炎・皮膚筋炎合併の間質性肺炎患者の中から、対照症例（パートB症例）を抽出する作業を行った。当科の入院患者に関する病歴データベースを元に検索機能を強化する作業を追加。更に外来患者を含む全ての患者データベースを作成した。対象3症例より同意を取得。1症例はプロトコルに合致しなかったため2症例を登録し、報告した。

平成21年度に対照症例の登録条件を治験中央事務局と検討し、改訂した（パートB' 症例）。この改訂について、自施設治験審査委員会と協議し、承認を受けた。パートB' データ抽出方法を作成し、スクリーニングを行った結果、7症例が候補に挙がったが、病歴の詳細な検討にて全て登録基準を満たさず、症例の追加は行えなかった。

他施設で観察された副作用報告などについては、治験中央事務局との間で協議を重ねている。

4. 考察

医師主導治験の実施について、各実施医療機関の治験責任医師（主任責任者）は企業主導治験の場合と異なり「自ら治験を実施する者」として存在し、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮して治験を遂行する必要がある。

当施設での治験管理室と各臨床科との連携はきわめて良好であり、円滑な作業の遂行が可能であったが、今後の実際の作業においても改善を続けていきたいと考えている。

また、他施設との協調を図るため、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要であり、密接なコミュニケーションが必要であった。

5. 結論

自施設治験審査委員会にての審議を経て、治験調整医師、開発業務受託機関、治験薬提供者との調整を進め、被験者登録、治験薬投与を開始した。

治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。