

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所属 新潟大学脳研究所

研究者 西澤 正豊

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

新潟大学医歯学総合病院・河内 泉
新潟大学医歯学総合病院・小澤 鉄太郎

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月20日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月20日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

- (1) Tanaka Y, Kimura K, Kawachi I, Inuzuka T. No relapse of neuromyelitis optica during drug-induced B-lymphopenia with hypogammaglobulinemia. *Neurology* 2010; 75:1745-1747.
- (2) 河内泉, 西澤正豊. 特集: 膠原病に伴う神経・筋障害: 診断と治療の進歩. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療. 肥厚性硬膜炎. *日本内科学会雑誌*. 2010;99:1821-9.

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 信州大学医学部附属病院

研究者 池田修一

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

- (1) 信州大学病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 松田正之
- (2) 信州大学病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 田澤浩一

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年*月*日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月30日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表 なし

7. その他 なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 名古屋大学

研究者 祖父江元

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

小池 春樹, 飯島 正博, 勝野 雅央

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月12日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。本年度の当施設における登録は1例で、引き続き、被験者を募集している。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月12日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 1例の患者に、インフォームドコンセントを行い、1例を登録した。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

なし

7. その他

当初の目標症例数は1例であったが、患者の登録をうけて2例に変更した。

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 近畿大学医学部附属病院

研究者 楠 進

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

三井良之
宮本勝一
西郷和真
高田和男
塩山実章
鈴木秀和

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の2年度目である。平成22年7月28日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準目業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、23年度も引き続き被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月28日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

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[サリドマイド]

所 属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 幸原 伸夫

研究期間 平成22年5月～平成23年3月

研究分担者

| | | |
|----------------------|--------|-------|
| (1) 神戸市立医療センター中央市民病院 | 神経内科 | 川本 未知 |
| (2) 神戸市立医療センター中央市民病院 | 神経内科 | 荒木 学 |
| (3) 神戸市立医療センター中央市民病院 | 免疫血液内科 | 高橋 隆幸 |
| (4) 神戸市立医療センター中央市民病院 | 免疫血液内科 | 松下 章子 |
| (5) 神戸市立医療センター中央市民病院 | 免疫血液内科 | 柳田 宗之 |
| (6) 神戸市立医療センター中央市民病院 | 免疫血液内科 | 田端 淑恵 |

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月12日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月12日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 期間中当院では2名の候補患者がいたがいずれも適格基準を満たさず、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。なお候補者はいずれも過去に治療歴のある患者で1名はP B S C Tの適応となり、他の1名は経過観察となった。本症は稀少疾患であり今後も対象者の選択に困難が予想される。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力的体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

無し

7. その他

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 山口大学医学部附属病院

研究者 神田 隆

研究期間 2010/5/18～2011/03/31

研究分担者

川井 元晴 (山口大学医学部附属病院・神経内科・准教授)
古賀 道明 (山口大学医学部附属病院・神経内科・講師)
小笠原淳一 (山口大学医学部附属病院・神経内科・助教)
佐野 泰照 (山口大学医学部附属病院・神経内科・助教)
尾本 雅俊 (山口大学医学部附属病院・神経内科・助教)

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。本年度中に、治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 九州大学病院

研究者 吉良 潤一

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

九州大学病院 河村信利

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月28日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月28日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。(1例の患者にインフォームドコンセントを行ったが、他治療を希望し登録は0例である。)
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対する FPF300 の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

研究者 渡邊 修

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

出口尚寿

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月26日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白(monoclonalgammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。

2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。

3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

1) 平成22年7月26日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。

2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対する FPF300 の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

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
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

ラパチニブ・トラスツマブ
平成22年度 総括研究報告書

ホルモン受容体陰性乳がんに対する術前Lapatinib (Tykerb) /Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法の第Ⅱ相試験

所 属 慶應義塾大学医学部

研究者 今村 知世

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

上野直人(米国テキサス大学MDアンダーソンがんセンター)、中村清吾(昭和大学医学部)、神野浩光(慶應義塾大学医学部)、山内照夫(聖路加国際病院)、山内英子(聖路加国際病院)、甲斐千晴(慶應義塾大学医学部)

研究要旨

1. 目的

「ホルモン受容体陰性乳がんに対する術前Lapatinib (Tykerb) /Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として実施するための計画・準備を行う。

2. 方法

以下の2点を相談事項として、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言を受けた。①主要評価項目を「病理学的完全奏効率(pathologic complete response rate : pCR率)」とするものの妥当性、②海外で実施中のNeo ALTTO studyとCHERLOB trialの成績を含む臨床データパッケージにより、ラパチニブの「HER2陽性乳がんに対する術前療法」の効能・効果での承認申請を行うことの妥当性。

その結果に基づき、より承認取得可能性の高い試験デザインへと変更した上で、試験実施の準備(試験実施計画書作成など)を進めた。

3. 結果

当初の計画における治療レジメンは、ホルモン受容体陰性乳癌を対象に「ラパチニブ+トラスツズマブ+パクリタキセル」投与12週後、引き続き「ラパチニブ+トラスツズマブ+FEC(5-FU、エピルビシン、シクロホスファミド)」を12週投与する、といった内容であった。しかし平成22年7月15日のPMDA対面助言、およびその後の2回のフォローアップ面談(平成22年8月30日、平成23年1月11日)を経て、対象患者および試験デザインを一部変更し、その内容を反映した試験実施計画書を作成した。

4. 考察

PMDA対面助言に基づいて、HER2陽性乳癌に対する試験デザインは第Ⅲ相試験であるNeo ALTTO studyと同一にしたことから、本試験結果はNeo ALTTO studyとの臨床データパッケージ構築によって承認申請データになり得ると考えている。一方、トリプルネガティブ乳癌に対する承認取得は、本試験で良好な結果が得られた場合に別途第Ⅲ相試験を実施した上での結果に基づくと考えている。

5. 結論

今回の結果をもとに「HER2陽性乳癌またはトリプルネガティブ乳癌に対する術前Lapatinib (Tykerb) / Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法の第Ⅱ相試験」と試験名を一部変更し、治験の調整・管理に関する研究への申請を行うことができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

本試験は米国National Cancer Institute (NCI: 国立がん研究所) とのコラボレーション試験であり、計画にあたりNCI内において医師主導臨床試験を支援・管理している部門のCancer Therapy Evaluation Program (CTEP: がん治療法評価プログラム) とミーティングを行った。

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

グルカルピダーゼ

平成22年度 総括研究報告書

所 属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

- (1) 国立がん研究センター中央病院 牧本敦
- (2) 埼玉小児医療センター 康勝好
- (3) 東京慈恵会医科大学附属病院 湯坐有希
- (4) 京都大学医学部附属病院 吉村健一
- (5) 東京女子医科大学病院 木村利美

研究要旨

リンパ性悪性腫瘍、骨肉腫などでは標準治療である大量メソトレキセート療法 (HD-MTX) は一定の頻度で腎機能障害をともなう排泄遅延が生じる。引き続き有害事象を出現抑制しうる薬剤としてMTXの分解酵素、グルカルピダーゼが欧米では10年以上もいわゆるコンパッションネートユースとして用いられ、今年英国ベンチャーにより米国で承認申請予定となっている。国内では医師主導治験による開発をめざし、本研究で治験計画の立案をおこなっている。当初は、欧米での使用例検討を元に固定用量で、MTX排泄遅延患者さんを対象に第II相試験を臨床薬理試験と平行して行うことで得られる有効性・安全性情報および薬物動態・力学情報により承認申請することを計画した。6月の実施計画書医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を経て、基礎的な安全性確認および日本人での血中動態確認を目的に健康成人を対象とした第I相試験を開発計画に追加し、2試験での承認申請にむけ計画変更、準備中である。

1. 目的

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨肉腫では大量メソトレキセート (MTX) 療法 (HD-MTX) は標準治療の一部をなす重要な治療として確立している。この他成人固形がんのがん性髄膜炎などにも用いられる。HD-MTXは1-10%程度にMTX排泄遅延が起こることが知られており、これにより急激な腎不全進行、続いて血球減少と共に重度の粘膜炎が生じる。この場合、HD-MTX施行時の支持療法に加えロイコボリンの大量投与および透析などが試みられたが、毒性発現抑制には非常に限定的な効果しかみとめられない。腎不全が併存するため排泄促進が困難であることから、体内残存MTXを直接分解する脱炭酸酵素が古くから期待されてきた。1992年には遺伝子組み換え技術を用いて大腸菌での産生が可能となったことから製剤化されたグルカルピダーゼが欧米ではcompanionate use/treatment IND (略:CU) として臨床使用されるようになった。現在、米国ではCUの症例で得られた臨床情報にて、英国ベンチャーが承認申請 (rolling submission) 中である。日本ではCU制度がないため臨床未導入であり、市場性も乏しいことから民間での開発計画はない。本研究では、医師主導治験として治験計画を立案することを目的とする。

2. 方法

共同研究者および医師会治験促進センター、米国承認申請企業の日本担当部署の協力を得て時系列的に以下のように開発計画策定を進めた。なお2. 3. においては一部外部委託も利用した。本研究では開発計画策定のため、関係各者間には秘密保持契約のみにて協働している。

1. 治療開発戦略立案

以下について、文献的および協力予定の米国承認申請企業からの治験薬概要書を元に、欧米オーファン薬である対象化合物、グルカルピダーゼの実行可能な開発計画を検討する

- ① 対象症例の同定と発生頻度
- ② 治療法の成熟度の確認
- ③ 必要な試験タイプ (と数) および、その試験デザインの同定
2. 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) での対面助言実施
1. により決定した試験タイプ (と数) と試験デザインに基づき、承認申請に資する試験実施に対しての (原則として臨床後期第II相試験の実施を前提に) PMDA事前相談を実施する。
3. PMDA対面助言の結果を受けての治療開発戦略確定
- ① 試験タイプと数および試験デザインの確定
- ② それぞれの試験の実施計画書の作成
- ③ 実施計画書作成のための標準手順書 (SOP) を含むSOPの作成
- ④ その他、実施施設、各種血中濃度測定の方法検討など

3. 結果

治療開発戦略について上記PMDAの助言も踏まえ、以下のように策定した。

- ① 対象症例と発現頻度:
大量メソトレキセート療法が標準的である疾患は小児のリンパ性悪性腫瘍 (白血病、リンパ腫)、成人の一部の悪性リンパ腫、主に高齢者に多い中枢神経原発性悪性リンパ腫、思春期青年期の骨肉腫である。主として1-5g/体表面積 (m²) を24時間持続投与で投与する方法と3-12g/体表面積 (m²) を4時間投与する方法の2種があり、リンパ性悪性腫瘍で小児・若年者は前者が、骨肉腫では後者で大量投与が、成人のリンパ性悪性腫瘍では比較的低用量が、数回ずつ繰り返し用いられることが知られる。HD-MTXの排泄遅延の報告は、排泄遅延の治療効果をケースシリーズで報告したものばかりであり、試験設定での検討はない[1-3]。発生リスクは特定の投与方法、疾患において検討されているもので、体腔液貯留、下痢が確立しているが、リスクのコントロールだけでは予防できない[2]。報告はないものの実地臨床は、一般には持続投与、投与量が多い治療法、年齢が高い方が発現リスクは高いと考えられている。そのためMTX排泄遅延の発現頻度には1%未満から10%程度と違いがある。日本では年間罹患率、小児リンパ性悪性腫瘍が1000人程

度、骨肉腫が80人程度、成人のバーキット・リンパ芽球性リンパ腫が1000人程度、中枢神経原発悪性リンパ腫が150~300人で合計2500人程度である。2-3%を発現頻度として年間50人程度が日本での排泄遅延発症例と思われる。治療は繰り返し行われるため、100-200程度の発症件数があることが想定されるため、東京近郊の主要がん治療施設を4-6施設で10-15人程度の年間発症と考えられる。MTX遅延発症例に対する治療で治療開始までの時間が限られることから、症例集約が難しいことを考えると、15-20人を想定した治療検討が実施可能なものと考えられた。第II相の試験規模についてはPMDAからは助言はなかった。

② 治療成熟度と開発相同定：

国内では治療が行われたことがないため、欧米でのUC症例による情報となる。このため、精度の点で治療成熟度（用法用量の最適化）が十分とは言い難いが、少なくとも80%以上症例が、約50U/kg/回を1-2回投与であり、この投与量においてのみしかMTX濃度、代謝物濃度測定などの薬物動態情報が得られていない。しかし、MTX濃度の低下能は95%以上であることがUC症例で確認されており、理論的には高度の排泄遅延で高濃度のMTX血中濃度症例以外は1回の投与で安全域までの濃度減少が期待できることから増量による最適化の余地は小さい。またグルカルピダーゼ（CPG2）は葉酸も基質となるものの、体内（PH）環境ではMTX特異的といつてよい親和性であり、体内物質に直接の作用がなく、約20年で数百人の使用経験としての安全性は確保できている。以上よりPMDA助言前は、臨床評価として小規模第II相試験をMTX血中濃度の安全域への低下（米国臨床パッケージでの有効性主要評価項目）およびMTX関連有害事象発現割合の推定と安全性確認を行い、同症例についてできるだけ多くの年齢相でCPG2、MTX、その代謝物、LV、LVのCPG2代謝物の薬物動態パラメータを得ることで米国申請資料との大きな違いがないことを確認できればオーファン薬として承認要件を満たすものと考えた。

PMDA助言では、日本人での投与歴がないことは問題で、健康成人でのCPG2の安全性と薬物動態を知ることが適切であった。このことにより、健康成人での第I相を実施することとし、現在共同研究を特定施設と検討中である。

以上より、本研究では実施計画書として健康成人第I相試験+薬物動態試験、第II相試験+臨床薬理試験を作成している（添付資料1、2）。なお小児症例に成功して成人で登録は開始し、数例で成人での安全性が確認されたら小児の登録を開始することを計画している。

その他の試験準備については以下の通りである。

1. 臨床薬理パラメータの算出において、各物質の濃度測定を、米国のデータと比較可能性を保持したまま行うために、米国で実施した各物質の測定系を測定抗体の開発を含め、国内でも再現できるかどうかについて検討している。現在数測定機関のうち1社で抗体開発および測定系の確立が可能と見込まれるところを得ている

2. 各種標準手順書（SOP）について、医師会治験促進センターの資料を元に作成を進めている。現在実施計画書作成のためのSOPなど（添付資料3）を作成済みである。

4. 考察

1. 開発戦略立案上の問題： 米国では承認申請中ではあるものの、米国、欧州、日本いずれにても未承認化合物であること、欧米でもこれまで（薬物動態試験を除き）試験設定の情報がなく、すべてUC症例の調査による情報のみであること、などオーファン薬としても本化合物は特異な状況にある。CPG2がMTXに対してのみ作用する酵素であり体内物質への作用もないことから、CPG2のAUCが日本人に特異性を想定する意義に乏しいと思われたこと、健康成人での薬物動態の検討を、多くの場合腎障害が存在し、支持療法としてアルカリ化を続けているMTX排泄遅延患者での薬物動態の基礎資料とすることの適否も不明であること（ただし米国では腎障害成人3例と健康成人5例のCPG2動態の薬物動態試験があり、あまり大きな違いはない）、の2点から健康成人第I相は不要としていたが、PMDAは日本人での情報がないことに大きな重度をおいていた。またアジア人の投与例も韓国人が1人しかいないことも重視された。最終的には日本人に欧米人と大きく異なるCPG2の代謝の違いがあった場合に、毒性の増大はあまり想定されないが、効果に大きな影響が生じるために計画することになった。

2. 国内で承認申請元となる法人について： 本研究開始前から、開発成立要件の最も大きな要素ともいえた。市場性に乏しいため、日本での開発が全くなされていない状況で、承認申請を検討してくれる国内承認申請経験のある企業は皆無に近かった。研究開始当初には、ある国で輸入元となっている企業の日本法人が検討してくれたが、現在のところ米国承認申請元がイニシアティブをもって承認申請元がおこなうプロジェクトを進める形で進んでいる。

5. 結論

本研究で対象とするCPG2は、対象疾患の稀少性と、治療開始までの時間的猶予の点から大規模試験が困難であり、開発がすすまないオーファン薬である。米国でもUC症例のみで分割申請による承認申請が行われる状況であり、日本で試験設定で治療評価することができれば、適応獲得のみではなく、研究意義としても非常に高いものにする事ができる。PMDA助言により健康成人第I相を実施することに変更したが、来年度中の第II相実施という計画に大きな変化なく治験計画を進められるように検討中である。

6. 研究発表

本年度なし。

7. その他

特になし。

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

所 属 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科
研究者 河本 博
研究期間 平成 23 年 4 月～平成 23 年 11 月

研究分担者

- (1) 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長 牧本敦
- (2) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 吉村健一
- (3) 東京女子医科大学病院 薬剤部長 木村利美
- (4) 浜松医科大学医学部附属病院 探索的臨床研究部長 梅村和夫
- (5) 浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター長 渡邊裕司

研究要旨

平成 22 年度までに確定した承認までの開発計画に基づき、臨床薬理試験準備としての薬物および体内物質測定系の開発、第 I 相試験実施に際して新たに参画の研究分担者と協働することで第 I 相試験計画の確定、第 I 相試験実施体制の構築（治験実施に必要な各種組織の選定と役割決定）と関連書類の作成（実施計画書、同意文書、症例報告書の作成、各種 SOP の修正）を行った。また治験薬概要書の記載内容の最新化や安全性情報や重篤な有害事象報告体制整備を、本研究期間中に確保する事ができた治験薬提供者と協働して行った。なお第 II 相試験については第 I 相試験後にその試験計画を確定予定ではあるが、現時点では当初計画からの大きな変更は行っていない。

1.目的

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メソトレキセートを分解する酵素製剤であるグルカルピダーゼの臨床開発に際して、治験開始に要する準備を行い、必要資料を作成する。

2.方法

1. 開発計画に基づく試験実施体制の構築と資料作成
2. 治験実施において開発対象薬の安定した供給と国内外の関連情報を取得する方法確定
3. 薬物、薬物代謝物、抗薬物抗体、体内物質血中濃度測定系樹立

3.結果

1. 開発計画に基づく試験実施体制の構築と資料作成

第 I 相試験を実施することから、本研究期間は第 I 相試験実施の体制整備と資料作成を主に行った。第 II 相試験準備は前研究期間で作成した実施計画書の修正を行った。

第 I 相試験準備としては、研究意義を共有でき、協働いただける、健康成人早期開発に専門性の高い臨床薬理専門の研究者 2 名（浜松医科大学 梅村教授、渡邊教授）を研究分担者として追加することから開始した。第 I 相試験の試験計画の成熟化と試験実施体制の構築を協働した。

なお、実施体制は第 II 相で想定していたモニター、データセンター、統計解析などの選定と役割をそのまま第 I 相でも利用することで、第 I 相から第 II 相へスムーズに移行可能とし、体制構築の時間短縮を目指した。

なお健康成人対象試験のため、原則として被験者利益がないことを考慮し、毒性についてより詳細に、理解しやすく説明できるように同意説明文書作成を行った。さらに登録に際して、同意確認

をスクリーニング前と実際の試験参加直前の2段階にするなどの配慮をおこなった。

また、安全性に配慮して、予備の候補者を確保し当日でも体調により変更可能な運用を行い、最初の投与は低用量で3人とし、一回の投与が5人を超えない様に投与計画を策定した。

2. 治験実施において開発対象薬の安定した供給と国内外の関連情報を取得する方法確定

前研究期間中に治験薬提供予定者が決定したため、国外製造販売元と、研究代表者の三者協力のもと、薬剤供給体制、国内外の安全性情報の共有および当局報告体制を整えた。なお、安全性情報については、第I相試験実施に際して、追加研究分担者の2先生以外の研究者がGCP上の役割を持たないが、研究代表者は共有する様に実施計画書にも記載し、確実な体制確保を目指した。

3. 薬物測定、薬物抗体および体内物質（葉酸、5-MeTHF）測定の方法確定

前研究期間までに、治験薬、治験薬代謝物、抗治験薬抗体の血中濃度測定の方法を国外製造販売元から技術提供を受けて、(株)新日本科学に委託していたが、国内治験薬提供者との契約進捗により、原末の確保が遅れた。そのため予定では調整研究申請前に国内樹立系を確立する予定であったが、現時点で最適化やバリデーション作業が一部残る状態となった。ただ測定系樹立は終了しており、測定可能性は担保できた。また体内物質のうち葉酸は第I相施設での検査会社SRLでの測定として、5-MeTHFは測定が一般的ではないため(株)新日本科学に測定系の確立と測定を委託した。現在測定可能となっている。

4. 考察

試験実施体制構築と資料作成について

悪性腫瘍領域を専門とする研究者には健康成人第I相の実施は不能である。本研究では臨床薬理を専門とする健康成人第I相実施可能な研究者と協働することを早期から決定し、研究分担頂くことが出来たことが治験実施までの課程を加速できたと考える。また本研究では、研究調整に対してプロジェクトマネージャーを設置した(CTD社)。これにより、GCPをはじめとする各種ICH関連への対応を確実に、迅速化でき、第I相施設との協働も円滑化できた。研究調整において、特に早期試験の場合は、方針決定や臨床的な事項の考察以外では医師など臨床専門家が寄与することは多くなく、薬事について知識のあるプロジェクトマネージャー等と適切に協働することが重要と思われた。

5. 結論

第I相試験から臨床開発を開始することとなり、臨床薬理専門の研究分担者を2名追加し、実施体制整備と資料作成を行った。研究分担者の追加、および調整事務に対してプロジェクトマネージャーを設置したことにより大きな遅滞なく準備を進めることができた。各種測定系の確立については海外製造販売元からの原末提供が遅れたこともあり、現時点で最適化とバリデーションまでは終了していないが、測定可能とする事は出来た。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

本治験薬について、現在は大量メソトレキセート療法(HD-MTX)時のメソトレキセート排泄遅延に対する有害事象発生予防が目的であるが、昨年秋にConnective Tissue Oncology Society(CTOS、骨軟部腫瘍学会(国際学会))にて英国で実施していた、骨肉腫に対する大量メソトレキセート療法時の計画的な使用による、治療遅延防止についてランダム化第II相試験の結果報告があった。本治験薬を予防的使用するHD-MTX1コース後に使用しないHD-MTXを1コース行う群と予防使用しないHD-MTXを2コース行った後に、本治験薬を予防的使用するHD-MTXを2コース行う群とにランダム化された。主要評価項目は15日での繰り返しHD-MTXの実施可能性とされた。中間解析は半数の登録で計画され16例が登録された。27コースが実施され、15コース(56%)に本治験薬が投与された。15日で実施できたのは8/15コース(53%)に対して、本治験薬投与されない群では3/12(25%)であった。15日で実施できなかった例は腎機能障害やメソトレキセートの排泄遅延、粘膜炎により、本治験薬による毒性はみられなかった。

効果の推定精度を高めるために試験継続しているが中間解析時点でも予防投与の有用性は示唆されたとしている。

所 属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 2011/11/18～2012/03/31

研究分担者

- (1) 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長 牧本敦
- (2) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 吉村健一
- (3) 東京女子医科大学病院 薬剤部長 木村利美
- (4) 浜松医科大学医学部附属病院 探索的臨床研究部長 梅村和夫
- (5) 浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター長 渡邊裕司

研究要旨

本研究はグルカルピダーゼについて健康成人第I相試験(薬物動態+安全性確認)、引き続き大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対する薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する事を目的とする。本年度は研究採択直後に研究分担者施設での第I相試験のIRB審査、および、治験届けを実施し、当初予定通り1月より治験開始、重篤な有害事象報告や措置報告なく、3月に4グループ、2コホート、8人の投与と観察期間を終了。次年度初頭には薬物動態解析、葉酸、5MeTHFの測定結果を元に第II相試験の実実施計画を固定予定である。

1. 目的

グルカルピダーゼについて健康成人第I相試験(薬物動態+安全性確認)、引き続き大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対する薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する

2. 方法

本年度については、健康成人第I相試験を研究分担者全員で検討し実施計画を確定。研究代表者が業務委託している各CRO等と相談し、作成した各種SOP案等、試験関連書類について研究分担者、梅村和夫先生、渡邊裕司先生とともに確定した。その資料を基に、研究分担者施設の浜松医科大学医学部附属病院にてIRB審査に提出、承認後に治験届け、治験開始を計画した。また、第II相試験準備として、試験資料は既に一定の準備が進んでいるため、施設選定の基準について調査した。

3. 結果

11月の採択直後、11月17日に浜松医科大学のIRB承認が得られ、IRB審査により指摘を受けた表現訂正部分などの対応および実施に向けた同意文書、症例報告書(CRF)の最終調整を行った後に、12月5日に治験届けを提出した。治験届け後は医薬品・医療機器総合機構からの照会事項に対して、対応を行った。多くの場合疑義についてすでに計画している対応の説明で対応できたが、以下の部分については修正を要した。生殖発生毒性試験が実施されていないことから、治験期間中および投与後一定期間の避妊の必要を指摘された。本剤は酵素製剤で5.5-8時間の半減期で、直接の精子形成に対する影響、葉酸の軽度低下による間接的な影響、いずれも理論的には想定されないため当初は避妊期間の設定をしていなかったが、指摘を受けて、精液に移行してパートナーへの影響があり、かつ、精子形成に影響があると想定した避妊期間設定を行う事とした。投与後8週は性交渉を行う場合はきわめて有効な避妊法の実施を徹底し、6ヶ月間は避妊期間が一般の様子であるが、本試験では6ヶ月間、性交渉はひかえ有効な避妊法の実施を同意書に記載追加し、被験者のパートナーが妊娠した場合は治験責任医師に妊娠の報告をする規定とした。また、生物製剤であることから、セルバンクの汚染についての問い合わせがあり、BSE感染の可能性が低いことについて米国製造販売元からの情報を提供し回答した。しかし動物由来原材料casamino acid、Bactotryptone、glyceolを、製剤化行程でlactoseが使用されており、後三者については原産国が不明もしくは米国、カナダが含まれることから、いずれも汚染可能性は低い(前二者はmaster cell bankの調整時に使用されるが、working cell bankの調整、製剤の製造までの過程でごくわずかに希釈される。lactoseは人が消費するための牛乳が使用されている)、プリオン汚染の可能性について、説明文書に可能性について記載した。治験届け30日を経過後に、臨床試験登録を行い、1月24日より1回量20U/kgコホートの最初の3例の投与を開始した。重篤な有害事象(SAE)および用量制限毒性(DLT)いずれの発生もなく、2グループ目の5人の投与に進み終了した。このときまでに未知の有害事象やGrade2、3を超える有害事象は生じなかったものの、葉酸の検査値の低下がみられた。Glucarpidaseは葉酸にも親和性を持つことから低下は想定されていた。第2コホートの1回量50U/kgの投与群8人についても3月3日に有害事象なく退院、3月中に1ヶ月の抗体検査も全例について終了を予定している。

本研究期間中に、第II相試験参加施設についての要件検討をおこなった。日本国内では欧米とは異なり高齢者には毒性出現を予防するため、大量メソトレキサートの投与量が少なく、投与時間が短時間となっている傾向があり、あまり排泄遅延も生じないということが主要ながんセンターへのインタビューで判明した。アンケート調査等を実施することの施設側の負担を考慮して方法は直接施設への問い合わせの形とした。結果として、小児のリンパ性腫瘍が大半、次いで骨肉腫に排泄遅延が発生しているようなので、小児腫瘍専門かつ骨軟部腫瘍専門の施設を参加施設選定規準とすることを決定した。

4. 考察

治験届け時に大きな問題はなかったが、生物製剤であることで必ず問い合わせがなされるセルバンクの汚染状況についてはあらかじめ調査が必要であった。未調査となったことについては治験薬提供者が正式契約するまでに少し時間を要したことなども原因といえる。

また試験実施に関しては、臨床症状としての有害事象が発生した例はほぼなく、ある程度想定はしたために測定を計画した葉酸値の低下がみられた。第II相の時にはこの結果を生かし、葉酸摂取を投与後に行うような支持療法を計画することとした。なお第I相でのglucarpidaseの薬物動態の解析を4月の初頭に予定しているが、この結果として、20U/kgと50U/kgのAUCや最大血中濃度があまり替わらないなどの結果とならない限りは、当初予定通り、50U/kgの単群での安全性/有効性検討を予定する。なお、第I相開始直前の1月17日に米国承認がえられ、その適応も最大投与量設定のない50U/kgとなっている。

第I相試験が今年度調整研究中にはほぼ完了したが、これについては浜松医科大学の研究分担の2先生の専門家としての体制整備によるところが大きかった。今後も健康成人第I相試験等が必要な薬剤では大きな役割を担う施設と考えられた。

第II相試験参加施設について、小児腫瘍でリンパ性悪性腫瘍は急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫であり小児病院中心、骨軟部腫瘍専門施設はがんセンターもしくは大学病院という事になり、両方の疾患とも多く治療対象としている病院を選定する事が第II相成功の重要な因子と考えられた。

5. 結論

今年度はグルカルピダーゼについて健康成人第I相試験（薬物動態＋安全性確認）について研究分担者の専門施設において実施し、ほぼ完了した。SAE、DLTの発生なく効安審査もなく、プロトコール改訂もなく終了した。当初から想定されたが本剤による体内葉酸の低下が確認され、第II相実施時には支持療法として葉酸の供給を検討する事とした。

6. 研究発表

本研究期間中の研究発表はない。

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所 属 浜松医科大学附属病院

研究者 梅村 和夫

研究期間 平成 23 年 11 月～平成 24 年 3 月

研究要旨

グルカルピダーゼ (20U/Kg および 50U/Kg) を日本人健康成人男性にそれぞれ 8 名ずつに 2 回投与した。その結果、グルカルピダーゼの安全性が確認できた。また、薬物動態においては、今後測定の予定である。

1. 目的

主要目的

日本の健康成人におけるグルカルピダーゼ (CPG2) の安全性を確認し、CPG2 の体内薬物動態を評価する。

副次目的

体内葉酸の CPG2 による影響、および、抗 CPG2 抗体の産生について評価する。

2. 方法

日本人健康成人男性を対象として、中央適格性確認による単施設単群の非比較オープン第 I 相試験および薬物動態試を実施する。2 用量 (20U/Kg, 50U/kg) についてそれぞれ 8 人ずつのコホートを設定し、20U/kg、50U/kg それぞれ第 1 コホート、第 2 コホートとする。第 1 コホートでの安全性が確認できた後に第 2 コホートに移行する増量デザインを本試験では採用する。

なお、PK 採血や管理上の問題および安全性にも配慮してそれぞれのコホートで投与機会を 2 回以上に分けて実施し、1 回の投与人数が 6 人以上としないようにする。また、第 1 コホートの第 1 回目の投与は 3 人以内とする。

主要評価項目は、CPG2 による 2 用量 (20U/Kg, 50U/kg) についての用量制限毒性の出現の有無とした。用量制限毒性の定義 (1 回目の投与後 7×24 時間経過までの期間を評価) は、2 日以上続く Grade2 (CTCAE ver. 4-JCOG) 以上の有害事象、Grade3、4 の有害事象、原因によらない死亡とした。

副次的評価項目は、① CPG2 による有害事象プロファイル、② CPG2 の体内薬物動態。投与量との関係、③ 抗 CPG2 抗体の産生割合、④ 体内葉酸、5-MeTHF の変化とした。

3. 結果

コホート 1 及び 2 において、用量制限毒性は認められなかった。また、有害事象においては、臨床検査値で異常変動が認められたが、薬との因果関係はなく、臨床上問題となるものはなかった。他の項目においては、有害事象は認められなかった。体内葉酸値は CPG2 投与により低下したが、臨床上問題となるものではなく、投与後に軽快した。CGP2 の血中濃度、抗 CPG2 抗体の産生、5-MeTHF は、これから測定の予定である。

4. 考察

CGP2、20U/Kg および 50U/Kg において、安全性に問題ないと思われた。CGP2 の血中濃度、抗 CPG2 抗体の産生、5-MeTHF は、これから測定の予定である。

5. 結論

CGP2、20U/Kg および 50U/Kg において、安全性に問題ないと思われた。

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

リツキシマブ

平成22年度 総括研究報告書