

先天性巨大色素性母斑に対する自家培養表皮の研究

所 属 独立行政法国立成育医療研究センター

研究者 金子 剛

研究期間 2011/04/27～2012/03/31

研究分担者

- 1) 独立行政法人国立成育医療研究センター 土田 尚
- 2) 独立行政法人国立成育医療研究センター 小嶋 純
- 3) 独立行政法人国立成育医療研究センター 米子 真記

研究要旨

自家培養表皮(ジェイス)は、平成19年に株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが重症熱傷を対象として厚生労働省から製造承認を取得した。本研究では、先天性巨大色素性母斑(GCMN)患者に対して母斑を除去後の創に自家培養表皮(ジェイス)を移植し、その有効性および安全性を評価することを目的とした医師主導治験実施に向け、治験相談の実施や各種書類(治験実施計画書案等)の作成を行った。

1. 目的

約2万に1人の希少疾患であるGCMNは生まれつきの巨大なあざ(成人で体表面積の約1%(手のひらサイズ)以上)で、悪性化の恐れや整容性の問題から早期(就学前)の除去が望まれる。切除縫縮術やエキスパンダー、植皮術など既存治療は種々あるが、母斑の大きさが過度に大きい場合、複数回の手術や一部母斑の残存を余儀なくされる。

自家培養表皮(ジェイス)は平成19年に株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが重症熱傷の創閉鎖を目的として製造承認を取得した医療機器である。本研究では、既存治療では十分な治療を行うことができないGCMN患者を対象に、自家培養表皮(ジェイス)を母斑除去後の創閉鎖に用いることで、手術回数の減少やより広範囲の母斑除去が可能になると考え、本治療法の安全性および有効性を検証する治験を計画することとした。なお、GCMNは希少疾患であり、企業の開発コスト等の問題から、医師主導治験として計画することとした。

本研究では、GCMN患者を対象とした自家培養表皮(ジェイス)の適応拡大を目的とした医師主導治験実施に向け、計画・準備することを目的とした。

2. 方法

医師主導治験の計画から承認申請までの包括的スケジュールの設定、治験機器提供者との協議、各種書類の作成、(独)医薬品医療機器総合機構(以下、機構)への相談、各種検討会の実施等を行い、医師主導治験実施に向けた計画・準備を整えた。

3. 結果

- 1) 事前面談の実施(平成23年5月17日実施): 治験相談実施に向け、事前面談を行った。
- 2) 治験実施計画書案の作成: 素案となる治験実施計画書案を作成し、プロトコル検討会や治験相談等で精査し、その都度必要な修正・加筆を行った。
- 3) 治験機器概要書案、症例報告書案、説明・同意文書案の作成: 治験実施計画書案に合わせて各種書類を作成した。
- 4) プロトコル検討会の実施(平成23年6月7日実施): 治験実施予定施設である国立成育医療研究センターと聖マリアンナ医科大学病院の担当医師や治験管理室等の関係者などが出席し、治験実施計画書案や説明・同意文書等について議論・検討した。
- 5) プレ効果安全性評価委員会の実施(平成23年7月27日実施): 形成外科、皮膚科、統計学等の専門家を集め、対象患者の選択基準や評価・解析方法等について審議・検討し、助言を仰いだ。
- 6) 治験相談の実施(平成23年9月16日実施): 相談資料を作成し、機構にて①試験デザイン、②対象患者、③評価項目、④症例数について相談した。しかし、対照群の設定等に関して、本研究側と機構側の意見の相違があり、①、③については相談時間内に解決案を出すことができなかった。また、④については相談時間内に議論することができなかった。②については対象患者をより明確にするために選択基準の書き方を修正することとした。このように相談事項について相談時間内に十分な議論をすることができなかったため、後日フォローアップとして事前面談を実施することとなった。
- 7) 事前面談(フォローアップ面談)の実施(平成24年1月25日実施): 治験相談を踏まえ資料を作成し、治験相談と同様の項目(①～④)について相談した。本面談では各項目について一定の結論を得ることができた。また、相談結果に合わせて治験実施計画書案等を修正した。
- 8) 各種標準業務手順書案の作成: 治験実施に必要な各種標準業務手順書案を作成した。

4. 考察

治験相談を実施し、治験計画の骨子について機構の合意を得たこと、また、治験実施計画書等の各種必要書類を作成したことで、治験実施に向けた計画・準備の基盤が整ったと考えられる。今後は、症例数確保に向けた、本治験の周知や被験者の募集方法についての検討や、治験の調整・管理のための研究(B研究)への申請を行っていく。

5. 結論

GCMNを対象疾患とし重症熱傷で既承認の自家培養表皮（ジェイス）の適応拡大を目指した医師主導治験を計画した。当該計画について治験相談等を実施し、最終的に本研究者側および機構側双方が受諾可能な治験計画を設定することができた。また、治験実施に必要な治験実施計画書案、治験機器概要書案、説明・同意文書案、症例報告書案、各種標準業務手順書案を作成した。したがって、治験実施に向けた準備を整えることができた。

6. 研究発表

金子 剛. 先天性巨大色素性母斑の治療－現行の治療の限界と自家培養表皮の適応拡大に向けて. 医学のあゆみ. 2007;238(9):867-72.

7. その他

なし

ブリリアントブルーG
総括研究報告書

ブリリアントブルーG(BBG250)による内境界膜染色・剥離術

所属 九州大学大学院医学研究院眼科学分野

研究者 石橋 達朗

研究期間 2011/04/27～2012/03/31

研究分担者

九州大学大学院医学研究院眼科学分野・江内田 寛

研究要旨：

1. 目的

眼科内眼手術（硝子体手術）において現在適応外使用されているインドシアニングリーン(ICG)に替わる手術アジュバント（眼内生体染色液）としてブリリアントブルーG(BBG250)を用いた手術治療を行い、その臨床効果と安全性を検討する為の治験実施計画書を作成する。

2. 方法

医薬品医療機器総合機構と第二相後期試験終了後相談を行い、BBG250承認へ向けた非臨床試験計画並びに、治験実施計画書に内容を反映させる。

3. 結果

平成23年9月6日医薬品医療機器総合機構と第二相後期試験終了後相談を行い、多施設における約30例の患者組み入れで、手術中撮影したビデオ映像を中央判定する事により、手術容易性と可視化容易性評価を主要評価項目として第三相試験を行う事で合意し、治験実施計画書に反映した。また、平成24年2月3日医薬品医療機器総合機構とフォローアップ会議を行い、非臨床試験の指摘事項に関する協議結果を反映した。

4. 考察

臨床試験計画に関する合意を得られたので、現在医師主導治験準備を行い、実施計画申請を行った。採択後、医師主導治験を開始する。また、指摘事項である非臨床試験に関して対応中であり、承認申請までに必要となる追加資料を準備する予定である。

5. 結論

本研究事業の結果、医薬品医療機器総合機構と合意した治験計画があり、速やかな医師主導治験開始が可能である。

6. 研究発表

特記事項を認めず

7. その他

特記事項を認めず

エプレレノン
総括研究報告書

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 北風政史

研究期間 2011/04/27～2012/03/31

研究分担者

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 教授 永井良三
北里大学医学部 循環器内科学 教授 和泉 徹
山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学 教授 松崎益徳
大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学 准教授 濱崎俊光
京都府立医科大学大学院医学系研究科 循環器内科 准教授 浅沼博司
国立循環器病研究センター 臨床研究部 室長 朝倉正紀
国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 部長 山本晴子
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 特任部長 横山広行
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長 神崎秀明
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医員 高濱博幸
国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 室員 嘉田晃子
国立循環器病研究センター 臨床研究部 看護副部長 土井 香
国立循環器病研究センター 臨床研究部 客員研究員 上坂浩之

研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を検討することとした。

1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われている。しかし急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要であると考え、長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れることが必要であり、新たな臨床試験の計画立案を目的とすることとした。心不全急性期には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が亢進していることが知られている。すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を検討することとした。

2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、比較試験にて検討することを目的として計画した。その計画をもとに、平成23年1月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部の事前面談（前620号）を行った。医薬品医療機器総合機構よりいくつかの助言を得たが、特に「急性心不全患者の長期予後改善効果も興味深い、急性心不全の場合、今までは短期予後などをみて承認を行っているので、そちらの方が承認にはわかりやすい可能性がある。心不全の評価ガイドラインなどを参考にしてほしい。」という趣旨のコメントをいただいた。事前面談の結果をもとに、試験計画の修正を行うこととした。臨床部門チームにより、急性心不全の主要評価項目として短期での指標を決定し、臨床開発チームでその指標をもとに、研究計画を行うこととした。その研究結果をもとに、医薬品医療機器総合機構に治験相談（対面助言）を行うこととした。

3. 結果

4月27日に医師会治験促進センターの課題として採択。

5月～6月にかけて、臨床部門チーム（北風、横山、神崎、高濱、朝倉）で、週1回の討議を継続して行った。主な討議内容は、PMDA事前相談の結果を踏まえ、急性心不全の短期での主要評価項目の設定を討議した。主要評価項目の候補としては、①心不全症状としてNYHA分類と質問票による分類（SAS分類、ミネソタ心不全QOL質問票:MLHFQ、カンザスシティ心筋症質問票:KCCQ）、②運動耐容能としてpeakVO2もしくは6分間歩行距離が検討された。最終的には、EMPHASIS HF試験などのエプレレノンを用いた海外臨床試験がKCCQを用いており、承認申請の比較になりうると判断し、心不全症状を表すNYHA分類とKCCQで設定する事となった。

6月～8月にかけて、臨床開発チーム（北風、上坂、嘉田、朝倉）で、主要評価項目のKCCQを採用することの統計的妥当性の協議が検討された。討議内容としては、①海外を含めて承認申請にKCCQを用いた臨床試験が存在するか、②KCCQの日本語版のvalidationがされていないものを採用できないのではないか、③KCCQをどのように主要評価項目に設定するかなどが議論された。

8月に、関係者全体が国立循環器病研究センターに参集して、今後の治験に向けた全体会議を施行し、タイムスケジュールを確認した。

9月～10月にかけて、主要評価項目の設定、対象集団の設定、試験デザインの設定、中間解析を含めた症例数設定などを討議し、研究計画の骨子を固めた。

11月に医薬品医療機器総合機構に对面助言を依頼し、平成24年1月20日が予定日となった。その後、治験相談資料の作成を行い、提出した。医薬品医療機器総合機構から照会事項が得られたが、その中で大きなポイントとして、主要評価項目としてQOLを含んだ指標にて承認を行うことは難しく、心血管イベントで評価したほうが良いという指摘であった。また、評価期間も6か月後で評価する事が望ましいとの指摘であった。さらに、本試験結果とEPHESUS試験の結果の類似性を示すことが重要であることが提案され、これらの指摘事項をもとに、研究計画の修正を行った。

1月20日の医薬品医療機器総合機構での对面助言では、EPHESUS試験との類似性を検討するということが主となり、本治験は可能である趣旨の回答が得られた。

そのため、对面助言の結果をもとに、治験に向けて試験計画書の作成を進行している。

4. 考察

新しいコンセプトの急性心不全治療薬の医薬品開発を医師主導型治験のシステムを用いて行う上で、さまざまな課題が明らかとなった。具体的には、急性心不全治療薬を評価するうえでの指標が確立されておらず、その点が研究デザインを計画するうえで難しいところであった。医薬品医療機器総合機構の事前面談では、急性心不全の短期指標で評価する事が必要であるという指摘を得たため、我々が明らかにしたい急性心不全患者の長期予後改善効果とすこしづれが生じるジレンマもあったが、エプレレノンの急性心不全患者に対する適応拡大を得ることが我が国の臨床において最も重要であると判断し、計画変更を行ってきた。最終的には、医薬品医療機器総合機構の助言から、6か月後の心血管イベントを主要評価項目に採用することができ、評価期間としては当初の目的よりは短期となっているが、新しいコンセプトの急性心不全治療薬開発という当初の目的にかなり沿った計画になってきていると考えている。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験を検討し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、比較試験にて行うこととした。

6. 研究発表

特になし

7. その他

特になし

テムシロリムス
総括研究報告書

卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性に関する研究

所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 藤原 恵一

研究期間 2011/08/01～2012/03/31

研究分担者

- (1) 岩手医科大学附属病院 産婦人科 杉山 徹
- (2) 鳥取大学医学部附属病院 婦人科腫瘍科 紀川純三
- (3) 鹿児島市立病院 産婦人科 波多江正紀
- (4) 北海道大学病院 婦人科 櫻木範明
- (5) 国立大学法人東北大学病院 未来医工学治療開発センター臨床応用部門 高野忠夫
- (6) 慶應義塾大学病院 産婦人科 青木大輔
- (7) 新潟大学医歯学総合病院 産婦人科 田中憲一
- (8) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 日浦昌道
- (9) 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 婦人科 竹原和宏
- (10) 琉球大学医学部附属病院 産科婦人科 青木陽一
- (11) 兵庫県立がんセンター 腫瘍内科 松本光史
- (12) 近畿大学医学部附属病院 産婦人科 星合 昊
- (13) 東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 落合和徳
- (14) 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 婦人科部 齋藤俊章
- (15) 広島大学病院 産科婦人科 藤原久也
- (16) 北里大学 薬学部 竹内正弘
- (17) 北里大学 臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部 青谷恵利子

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例(III期またはIV期)に対して、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとしての承認事項一部変更承認申請を目指す。

2. 方法

米国GOG-0268試験を、我が国において医師主導治験として行うための体制整備を行うためには、北里大学臨床薬理研究所、臨床試験コーディネーティング部と密接な連携が不可欠であるため、委託契約を結んだ。また、米国で施行中の臨床試験が、我が国における医師主導治験として成り立つようにするため、GOGに対して、我が国の保険制度、薬事承認制度、医師主導臨床試験遂行体制の違いを説明し、協力を求めた。

薬剤投与方法は、以下の通りとした。

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

本試験を医師主導治験として行い、テムシロリムスの承認に結びつけるためには、日本人のデータが十分必要と考えられたため、GOGと協議を行い、日米ともに症例数を39例から45例とすることで合意し、プロトコルを改訂した。

治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

治験遂行体制は、GOG Japan施設の中から、医師主導治験を遂行可能な15施設とした。

平成23年12月4日、GOGの主任研究者、ナースコンタクト、統計家を招聘し、参加施設全体で、本医師主導治験キックオフミーティングを開催した。
同時に、国内安全性委員会を発足させ、テムシロリムスに特徴的な副作用について情報共有するとともに、副作用対策を徹底させた。
平成23年12月13日 治験計画届を提出。
平成24年1月10日～ 治験薬の輸入を開始。治験薬の搬入が終了した施設より、被験者登録を順次開始した。
平成24年1月26日～29日 米国カリフォルニア州サンディエゴで開催された、GOG Business Meetingに参加し、GOG-0268の進捗状況の確認、毒性情報のアップデートなどについて協議を行った。
平成24年2月20日 第一回GOG-0268試験 実務者ミーティングを開催し、CRC、実務担当医師とともに、具体的な業務内容を検討確認した。

各施設周辺病院に症例紹介を依頼するための依頼状テンプレートを作成し配布した。

これまでに、4症例が登録されている。(近畿大学、兵庫県立がんセンター、九州がんセンター、四国がんセンター 各1例ずつ)

4. 考察

医師主導治験の調整研究として、治験施行体制整備を行った。国際共同試験であったが、短期間にも係わらず効率に作業が進み、治験が開始出来た。これは、GOG-0218試験で医師主導治験を経験していたため、種々の手続きに対する手順書が整備できていたたまものと思われる。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する体制が整備できた。今後症例登録を推進するための手段を講じる必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記事項なし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 藤原 恵一

研究期間 2011/09/16～2012/03/31

研究分担者

長尾 昌二 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科・副科長

長谷川幸清 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科・医員

岩佐 紀宏 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科・医員

黒崎 亮 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科・医員

西川 忠暁 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科・医員

花岡 立也 埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科・医員

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2. 方法

臨床試験支援センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

また、医師主導臨床試験に登録した患者でも、進行明細胞癌と診断された症例に対しては、本治験に参加できるよう、あらかじめ説明するための文書を作成し、治験審査委員会、病院IRBで承認された。

本治験における薬剤投与方法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

平成23年11月2日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認。

臨床試験支援センターにおいて担当CRC、安全情報管理者を選任。手順書の整備状況の確認を行った。

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加。

平成23年12月20日 当院におけるスタートアップミーティング開催。

治験届提出より2週間経過のち、

平成24年1月6日 NCIに対して薬剤輸入を申請し治験薬搬入した。

平成24年2月20日 本治験実務者会議に出席。

平成24年2月24日 埼玉県婦人科医会婦人科腫瘍研究会において、本治験の意義を説明し、患者紹介を依頼した。

4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備を行った。国際共同試験であったが、短期間にも係わらず効率に作業が進んだのは、GOG-0218試験で医師主導治験を経験していたため、種々の手続きに対する手順書が整備できていたためと思われる。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。残念ながら、3月12日現在、当院からの症例登録はないので、自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を近隣施設に広く行うことが最優先事項である。
また、安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

6. 研究発表
なし

7. その他
特記事項なし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 鳥取大学医学部附属病院
研究者 紀川 純三
研究期間 平成23年9月～平成24年3月

研究分担者

鳥取大学医学部附属病院	板持広明
同上	大石徹郎
同上	島田宗昭
同上	佐藤慎也
同上	浪花 潤
同上	佐藤誠也

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2. 方法

治験管理センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与。病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

平成23年11月29日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認。

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加（3名）。

平成23年12月14日 当院におけるスタートアップミーティング開催。

治験届提出より2週間経過のち、

平成23年12月22日 NCIに対して薬剤輸入を申請。

平成24年1月11日 治験薬搬入。その後、NCIより今回の輸送分は使用不可との連絡。

平成24年1月20日 治験事務局によるオンサイトモニタリング受け入れ。治験薬破棄。

平成24年2月1日 再度、NCIに対して薬剤輸入を申請。

平成24年2月7日 治験薬搬入。

鳥取大学医学部附属病院がんセンターにJGOG Tissue Bankを設置した。組織保存設備を整備し、各施設から提出される組織およびプレパラートの受け入れを開始した。

4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備を行った。国際共同試験であったが、短期間にも係わらず効率に作業が進んだのは、GOG-0218試験で医師主導治験を経験していたため、種々の手続きに対する手順書が整備できていたためと思われる。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。3月12日現在、当院からの症例登録はない。自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を近隣施設に広く行うことが最優先事項である。また、安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

6. 研究発表

現在のところ、本研究による成果の発表はない。

7. その他

特記事項なし。

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 岩手医科大学付属病院

研究者 杉山 徹

研究期間 平成23年9月～平成24年3月

研究分担者

岩手医科大学付属病院	産婦人科	吉崎	陽
岩手医科大学付属病院	産婦人科	竹内	聡
岩手医科大学付属病院	産婦人科	庄子	忠宏
岩手医科大学付属病院	産婦人科	利部	正裕
岩手医科大学付属病院	産婦人科	小見	英夫

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例(Ⅲ期またはⅣ期)に対して、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬は米国がん研究所(NCI)から直接輸入する。プライマリーエンドポイントは12ヶ月目の無再発率を過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

Ⅲ期もしくはⅣ期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2. 方法

治験管理センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与方法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

平成23年11月17日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認。

担当CRC、安全情報管理者を選任。手順書の整備状況の確認を行った。

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加。

平成23年12月7日 当院におけるスタートアップミーティング開催。

治験届受理を受け、

平成24年1月10日 NCIに対して薬剤輸入を申請し治験薬搬入した。

平成24年2月20日 本治験実務者会議に出席。

当院においては 進行期Ⅲ期A(大網膜微小転移)の明細胞腺癌・類内膜腺癌を1例経験したが、適格規準のうち病理学的事項で癌のうち明細胞腺癌が50%以上を占めるという条件が残念ながら満たされなかったため登録できなかった。

他の条件、明細胞腺癌領域でのWT1-, ER-は確認された。本症例は、標準療法にて現在治療中である。

4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備を行った。国際共同試験であったが、短期間にもかかわらず効率に作業が進んだのは、GOG-0218試験で医師主導治験を経験していたため、種々の手続きに対する手順書が整備できていたためと思われる。

本プロトコルおよび説明・同意書が本院IRB承認後、進行卵巣がんが疑われる症例に対しては術後の永久標本において、全例 WT1, ER検索を行うこととしており、積極的に明細胞腺癌の探索を行っている。明細胞腺癌は、欧米では、全卵巣がんのうちわずか4-12%であるのに対し本邦では、最近では25%に及んでいる。しかしながら進行期別には、明細胞腺癌ではⅠ期が約80%を占める。昨年度、本院での新規卵巣がんは22例であり、計算によると5例が明細胞腺癌、そのうち1例が本臨床試験の適格規準となると推測される。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。

平成24年1月より登録に入ったが、Ⅲ期卵巣明細胞腺癌を1例経験したが本治験の適格規準には合致しなかつ

た。
残念ながら、3月12日現在、当院からの症例登録はないので、自科の患者情報に目を配る。
また、安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

6. 研究発表
なし

7. その他
特記事項なし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 東北大学病院

研究者 高野 忠夫

研究期間 2011/9/16～2012/03/31

研究分担者

東北大学病院	産婦人科	八重樫伸生
東北大学病院	周産期医療	永瀬 智
東北大学病院	婦人科	吉永 浩介
東北大学病院	婦人科	大槻健郎

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2. 方法

治験センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11

サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

平成23年11月28日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認。

臨床試験支援センターにおいて担当CRC、安全情報管理者を選任。

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加。

平成23年12月1日 当院におけるスタートアップミーティング開催。

治験届受理を受け、

平成23年12月18日 NCIに対して薬剤輸入を申請

平成24年1月10日 治験薬搬入

平成24年2月20日 本治験実務者会議に出席

平成24年3月3日 東北婦人科腫瘍研究会において、本治験の意義を説明し、患者紹介を依頼した。

4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備を行った。国際共同試験であったが、短期間にも係わらず効率に作業が進んだのは、GOG-0218試験で医師主導治験を経験していたため、種々の手続きに対する手順書が整備できていたためと思われる。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。残念ながら、3月15日現在、当院からの症例登録はないので、自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を近隣施設に広く行うことが最優先事項である。

また、安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他
特記事項なし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 東京慈恵会医科大学附属病院
研究者 落合 和徳
研究期間 平成23年9月～平成24年3月

研究分担者

東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	岡本 愛光
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	山田 恭輔
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	高倉 聡
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	矢内原 臨
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	斎藤 元章
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	国東 志郎

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1) 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2) 方法

臨床試験支援センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。
また、当院オリジナルの同意説明文書（意識版）を作成し、治験審査委員会で承認された。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。（サイクル1-6）

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。（サイクル7-17）

3) 結果

平成23年11月21日 当院にて治験調整事務局（北里大学）による本治験説明会実施

平成23年11月22日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加

治験届受理を受け、

平成23年12月21日 NCIに対して薬剤輸入を申請

平成24年1月10日 治験薬搬入

院内調整実施後

平成24年1月23日 スタートアップミーティング開催

平成24年2月20日 本治験実務者会議に出席

4) 考察

卵巣明細胞腺癌は、I・II期症例が多く、本研究の対象となるIII・IV期症例が少ないことが本研究遂行の問題点である。進行卵巣癌の割にCA-125が比較的低値であったり、子宮内膜症性卵巣嚢胞を基盤とする充実部を有する症例などがIII・IV期明細胞腺癌の候補症例であろう。これらに関連施設から紹介を受けるよう広く呼びかけることが本研究遂行のためには重要である。

5) 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。残念ながら、3月15日現在、当院からの症例登録はないので、自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を東京慈恵会医科大学附属柏病院・第三病院・葛飾医療センター、および大学関連病院、更に近隣施設に広く行う。また、安全性情報の管理、共有も徹底する。

6) 研究発表

なし

7)その他
特記事項なし