

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 平成24年8月1日～平成25年3月31日

研究分担者

永井 良三	自治医科大学教授
磯部 光章	東京医科歯科大学教授
小川 久雄	熊本大学大学院教授
平山 篤志	日本大学医学部附属板橋病院教授
木村 一雄	横浜市立大学附属市民総合医療センター教授
浅沼 博司	京都府立医科大学大学院医学系研究科准教授
朝倉 正紀	国立循環器病研究センター 臨床研究部室長
山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部部长
安田 聡	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門長
安斉 俊久	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部長
神崎 秀明	国立循環器病研究センター 心臓血管内科医長
上坂 浩之	国立循環器病研究センター 臨床研究部客員研究員
嘉田 晃子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部室員
土井 香	国立循環器病研究センター 臨床研究部看護副部長

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の実施に向けた調整管理を行った。

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た医師主導治験を進めるべく、下記の事項に対して、準備を進めた。

- ① 治験計画書・説明文書の完成
- ② 各種手順書の作成
- ③ 治験支援組織の選定作業
- ④ 治験参加施設の選定作業
- ⑤ プレキックオフ会議の開催
- ⑥ 登録・割付システムの構築
- ⑦ 治験薬の管理・配送システムの構築
- ⑧ EDCシステムの構築
- ⑨ 臨床検査測定体制の構築
- ⑩ モニタリング体制の構築
- ⑪ 治験調整事務局の整備
- ⑫ 治験届の提出
- ⑬ 治験薬の納入及び割付
- ⑭ ワークシート（案）の作成

3. 結果

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（EARLIER治験）に関して、治験開始に向けて、治験調整事務局として、様々な業務を施行した。

①治験計画書・説明文書の完成

治験計画書および説明文書を完成させ、第1.0.0版を作成した。

②各種手順書の作成

日本医師会治験促進センターの手順書案のもと、手順書の作成を行った。

- ・治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書
- ・治験調整委員会の業務に関する手順書
- ・治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書
- ・治験薬概要書作成に関する手順書
- ・説明文書及び同意文書作成に関する手順書
- ・被験者の健康被害補償に関する手順書
- ・安全性情報の取扱いに関する手順書
- ・記録の保存に関する手順書
- ・治験薬の管理に関する手順書
- ・独立データモニタリングに関する手順書
- ・モニタリングに関する手順書
- ・監査の実施に関する手順書
- ・総括報告書作成に関する手順書

③治験支援組織の選定作業

本治験は、300症例を対象にした心血管イベントをプライマリーエンドポイントとしたデザインであり、治験調整事務局のみで対応することは困難であり、治験支援組織に業務を委託することとした。数社による提案のもと、最終的に下記の通り、委託先を決定した。

・イーピーエス株式会社（症例登録、割付、データマネージメント、EDCシステム、治験薬の保管・配送業務）

- ・(株)ベル・メディカルソリューションズ（モニタリング業務）
- ・三菱化学メディエンス(株)（臨床検査測定業務）
- ・シミック株式会社（監査業務）

④治験参加施設の選定作業

治験参加施設においては、過去に運営した多施設共同臨床試験の参加施設から、症例集積性が高い施設を選んだ。そのほか、急性心筋梗塞症例数が掲示されている施設から、急性心筋梗塞症例数が年間100例以上の施設を選んだ。さらに、治験推進室において医師主導治験の経験がある施設もしくは医師主導治験の協力が得られる施設に絞り込んだ。最終的には、すべての施設に訪問し、研究計画などを医師である研究責任者側と臨床研究コーディネーター等の治験推進室側の両者に対して説明を行い、治験参加が可能か否かをご判断頂き、治験参加施設を決定した。この作業が想定していた以上に時間を要した。治験参加施設としては、下記の15施設とした。

- ・花谷 彰久 / 大阪市立学医部附属病院
- ・山田 貴久 / 大阪府立急性期・総合医療センター
- ・平田 健一 / 神戸大学医部附属病院
- ・安田 聡 / 独立行政法人 国立循環器病研究センター
- ・中川 義久 / 天理よろづ相談所病院
- ・斎藤 能彦 / 奈良県立医科大学附属病院
- ・佐藤 康弘 / 独立行政法人 国立病院機構 災害医療センター
- ・吉川 勉 / 榊原記念病院
- ・小林 洋一 / 昭和大学病院
- ・百村 伸一 / 自治医科大学附属さいたま医療センター
- ・西 裕太郎 / 聖路加国際病院
- ・山科 章 / 東京医科大学病院
- ・浅井 邦也 / 日本医科大学付属病院
- ・平山 篤志 / 日本大学医学部附属板橋病院
- ・木村 一雄 / 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター

⑤プレキックオフ会議の開催

関西と関東に分けて、プレキックオフ会議を行い、研究計画に対する討議などを行った。

関西会議 平成24年10月21日 14時～16時 ホテル日航大阪4階「白鳥」 6施設

関東会議 平成24年11月25日 10時～12時 第一ホテル東京4階「フローラ」 9施設

⑥登録・割付システムの構築

登録・割付システムを、EPS社を中心として、開発を進めた。

⑦治験薬の管理・配送システムの構築

EPS社と試験薬の管理・配送について、様々なシミュレーションを行い、最終的に最初に2 ボトルを割り付け、その後3ボトルを割り付けるデザインとした。現在、EPS社においてシステムを構築中である。

⑧EDCシステムの構築

症例報告書を作成し、症例報告書（案）としては作成完了した。その素案をもとに、EDCシステムの開発を進めている。

⑨臨床検査測定体制の構築

三菱メディエンスと臨床検査測定キットの構築を行った。

⑩モニタリング体制の構築

治験開始時期が次年度にずれただため、モニタリングへの教育準備を行った。

⑪治験調整事務局の整備

治験調整事務局の整備を進め、各委員との円滑なやり取りを進めることができるように構築を進めた。

⑫治験届の提出

国立循環器病研究センターにおいて、IRBの承認を得た。その承認に基づき、治験届の提出を行った。その後、13施設においてIRBの承認を進めている。次年度の4月もしくは5月に治験届を提出する予定である。

⑬治験薬の納入及び割付

⑭ 治験薬提供者（Pfizer社）から、治験届に基づき、治験薬が羽田空港内「東京国際エアカーゴターミナル株式会社」に納入された。その後、平成25年2月13日にEPS社によって割付作業が行われた。

⑮ ワークシート（案）の作成

治験を円滑に進めるため、ワークシートの作成を進めた。

4. 考察

医師主導治験の調整管理の整備を進めた。医師主導治験の整備において、施設選定に予想以上に時間が必要であった。対象症例数を確保できる病院と医師主導治験を行える治験推進室を要した病院の両者を兼ね備えた病院が少なく、難渋した。がん領域と異なり、循環器領域における医師主導治験の経験が少ないことによると思われる。今後は、施設選定に時間がかかることを考慮することに加え、循環器領域におけるネットワーク作りの必要性を痛感した。

また、計画、運営などの段階でも、CROとの共同作業の経験が少ないことや長期でのプロジェクト管理の経験が少ないことで、予定より開始まで時間がかかっている。プロジェクト管理の重要性を認識し、今後その点にも注力して対応することを進めたいと思っている。

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、比較試験を医師主導治験として調整管理を開始した。次年度に医師主導治験を進めるべく、体制整備を進めた。

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[エプレレノン]

所属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 安田 聡

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

独立行政法人国立循環器病研究センター	安齊 俊久
独立行政法人国立循環器病研究センター	永井 利幸
独立行政法人国立循環器病研究センター	神崎 秀明
独立行政法人国立循環器病研究センター	長谷川拓也
独立行政法人国立循環器病研究センター	舟田 晃
独立行政法人国立循環器病研究センター	大原 貴裕
独立行政法人国立循環器病研究センター	菅野 康夫
独立行政法人国立循環器病研究センター	山根 崇史
独立行政法人国立循環器病研究センター	宮城 唯良
独立行政法人国立循環器病研究センター	足立 太一

研究趣旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。本治験開始にあたっては、IRBの審査、治験計画届出の手続きが必要となるが、その手続きに入る前に、関西の参加施設の治験責任医師、分担医師、CRC、治験事務局スタッフ等を対象としたプレキックオフミーティングが平成24年10月21日に開催され、当該治験に関する情報を共有した。

また、治験審査委員会の審議にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行い、10月29日に保留になったが、11月26日に本委員会が開催され、11月26日に承認された。その後、治験関係部署へ本治験の情報を提供し、治験計画届出を平成24年12月19日に行った。

1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンを投与開始することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生を抑制することをプラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。さらに、上記医師主導試験の準備や実施を通じて、院内において継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

2. 方法

- (ア) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請
- (イ) 院内の治験実施体制の整備
医師主導治験用標準業務手順書（SOP）の確認
- (ウ) 他の自ら治験を実施する者とのプレキックオフミーティングへの出席
- (エ) 治験計画届出の提出
- (オ) 安全性情報管理システムのリハーサル実施

3. 結果

(ア) 院内IRBへの治験実施申請：平成24年11月19日に治験実施申請書等を理事長に提出した。治験事務局が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成24年11月26日に院内IRBが開催され、同月26日に承認された。

(イ) 院内の治験実施体制の整備

医師主導治験用SOPの確認：当院既存の医師主導治験関連のSOPの内容を再確認し、「モニタリングの実施に関する手順書」、「治験薬の管理に関する手順書」、「監査の実施に関する手順書」の修正を行い、平成24年11月19日に改訂した。

(ウ) 平成24年10月21日、大阪において開催された他の自ら治験を実施する者とのプレキックオフミーティングへ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者、CROと意見交換を行った。

(エ) (ア)～(ウ)の医師主導治験実施の準備が終了後、平成24年12月19日に当局に治験計画届出を提出した。

(オ) 平成25年3月18日から29日にかけて、安全性情報の共有に利用する安全性情報管理システムが正常に稼働することを確認するため、リハーサルを実施し、当院におけるシステム操作および情報の授受が問題なく実施可能なことを確認した。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験用SOPの確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要である。それに向けて業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に業務を実施することができた。

5. 結論

本研究計画を通じて、心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備をすすめた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所 属 大阪市立大学医学部附属病院

研究者 花谷 彰久

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

- (1) 大阪市立大学医学部附属病院循環器内科 松村嘉起
- (2) 大阪市立大学医学部附属病院循環器内科 岩田真一

研究要旨

選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンは、慢性心不全の予後改善に有効である。本研究では、急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬エプレレノンの予後改善効果を検討する。

1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンを投与開始することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生を抑制することを、プラセボを対照として評価する。

2. 方法

急性心筋梗塞もしくはそれ以外の急性心不全による来院時から72時間以内に無作為に割り付け、エプレレノン25mgあるいはプラセボを1日1回投与する。忍容性および安全性に問題がなければ1週間後に50mg（25mg 2錠）あるいはプラセボ2錠に増量する。6ヶ月後に複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生率を評価する。

また、平成24年度に実施した治験実施に向けた業務としては、以下のとおりである。

- (1) 他の自ら治験を実施する者とのプレキックオフミーティングへの出席
- (2) 院内の治験実施体制の整備
- (3) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請。

3. 結果

現在症例登録に向けて準備中である。

(1) 2012/10/21 プレキックオフミーティングin関西（国立循環器病研究センター内EARLIER事務局主催）に参加。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会等との意見交換を実施。

(2) 2012/12/17 治験開始にあたり、院内関係者を集めた事前ヒアリングを実施。治験責任医師、分担医師の他、医薬品・食品効能評価センターセンター長、保健副主幹、薬剤部、検査部、医事課、担当CRC、治験事務局が参加し、治験実施計画書の内容をはじめ、治験薬の取扱い、検査のオーダー方法、被験者負担軽減費等、医師主導治験実施に必要な業務が円滑に進むよう調整をした。

(3) 2013/1/9 治験実施申請書等を病院長宛てに提出。2013/1/23 治験審査委員会（IRB）における審議にて承認された。

4. 考察

現在症例登録に向けて準備中である。

医師主導治験を円滑に進めるため、院内の関係部門との調整を行うことにより治験実施体制を整備する事ができた。

5. 結論

現在症例登録に向けて準備中である。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所属 奈良県立医科大学附属病院

研究者 斎藤 能彦

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

- | | | | |
|-----|--------------|------|-------|
| (1) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 上村 史朗 |
| (2) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 川上 利香 |
| (3) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 川田 啓之 |
| (4) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 渡邊 眞言 |
| (5) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 竹田 征治 |
| (6) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 染川 智 |
| (7) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 岡山 悟志 |
| (8) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 添田 恒有 |
| (9) | 奈良県立医科大学附属病院 | 第1内科 | 西田 卓 |

平成24年度に行った本研究の実施状況

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。本治験開始にあたっては、IRBの審査、治験計画届出の手続きが必要となるが、その手続きに入る前に、すべての参加施設の治験責任医師、分担医師、CRC、治験事務局スタッフ等を対象としたプレキックオフミーティングが平成24年10月21日に開催され、当該治験に関する情報を共有した。

また、治験審査委員会の審議にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行い、1月22日に本委員会が開催され、1月23日に承認された。

1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノン投与開始 することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患 による初回再入院）の発生を抑制することをプラセボを対照として評価する。また、複 合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。さらに、上記医師主導試験の準備や実施を通じて、院内において継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

2. 方法

(ア) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請

(イ) 院内の治験実施体制の整備

・ 医師主導治験用標準業務手順書（SOP）の確認

(ウ) 他の自ら治験を実施する者とのプレキックオフミーティングへの出席

3. 結果

(ア) 院内IRBへの治験実施申請：平成25年1月8日に治験実施申請書等を院長に提出した。治験事務局が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成25年1月22日に院内IRBが開催され、同月23日に承認された。

(イ) 院内の治験実施体制の整備

・ 医師主導治験用SOPの確認：当院既存の治験関連のSOPの内容を確認し、平成24年11月19日に作成した。

(ウ) 平成24年10月21日、ホテル日航大阪において開催された他の自ら治験を実施する者とのプレキックオフミーティングへ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者、CROと意見交換を行った。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験用SOPの確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要であり、本研究計画を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に業務を実施することができた。

5. 結論

本研究計画を通じて、EARLIER治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備ができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所属 国立大学法人 神戸大学医学部附属病院

研究者 平田 健一

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

田中 秀和 神戸大学医学部附属病院 循環器内科・助教
新家 俊郎 神戸大学医学部附属病院 循環器内科・准教授
山下 智也 神戸大学医学部附属病院 循環器内科・講師

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。本治験開始にあたっては、IRBの審査、治験計画届出の手続きが必要となるが、その手続きに入る前に、すべての参加施設の治験責任医師、分担医師、CRC、治験事務局スタッフ等を対象としたキックオフミーティングが平成24年10月21日に開催され、当該治験に関する情報を共有した。また、治験審査委員会の審議にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行い、平成25年3月13日にIRBが実施された。さらに、院内のスタートアップミーティングを治験責任医師、CRC等を対象として、近々開催予定（日時未定）となっている。

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）（以下、「EARLIAR試験）」を行い、エプレレノンの急性心不全に対する効果の検討を行う。また、EARLIAR試験の準備や実施を通じて、院内において継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

2. 方法

(ア) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請

(イ) 院内の治験実施体制の整備

- ① 医師主導治験用標準業務手順書（SOP）の確認
- ② 治験関連部門における事前打ち合わせ
- ③ スタートアップミーティングの実施

3. 結果

(ア) 院内IRBへの治験実施申請：平成25年2月26日に治験実施申請書等を院長に提出した。治験事務局が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成25年3月13日に院内IRBが開催された。

(イ) 院内の治験実施体制の整備

- ① 治験実施にあたり、治験薬の搬入と管理、被験者負担軽減費の流れ、保険外併用療養費の範囲の確認等、医師主導治験実施に必要な業務が円滑に進むように、治験管理室、薬剤科、外来通院治療センター、臨床検査科、診療放射線科、事務部門のスタッフと打合せを行う予定である。
- ② スタートアップミーティングの実施：治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出後、循環器内科スタッフ、CRC、薬剤師、看護師、臨床検査技師、事務員を対象に、EARLIAR試験のスタートアップミーティングを実施する予定にしている。また、被験者を早期に集めるため、各分担医師にカルテスクリーニングを依頼した。

4. 考察

企業治験のように治験依頼者は存在しないため、医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験用SOPの確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要となる必要がある。本研究計画を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが、円滑に業務を実施できるようにするため、業務の実施手順および方法を構築する必要があると考えられた。

5. 結論

本研究計画を通じて、EARLIAR試験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備ができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 公益財団法人 天理よろづ相談所病院

研究者 中川 義久

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

公益財団法人 天理よろづ相談所病院
循環器内科 医員
田巻 庸道

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「治験の実施に関する研究—エプレレノン」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。本治験開始にあたり、関西の参加施設の責任医師、分担医師、CRC、治験事務局のスタッフ等を対象としたプレキックオフミーティングが平成24年10月21日に開催され、当該治験に関する情報を共有した。当院で初めての医師主導治験となるため、平成24年12月10日に「医師主導治験における治験審査委員会標準業務手順書」を新たに作成した。また、治験審査委員会の審議にあたり、治験事務局が中心となって申請資料の作成を行い、平成25年1月25日に本委員会が開催され、2月25日に承認された。

1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンを投与開始することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生を抑制することをプラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。

さらに、医師主導治験の準備を通して、院内における医師主導治験の実施体制の整備を行う。

2. 方法

- (ア) プレキックオフミーティングへの出席
- (イ) 医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) の作成
- (ウ) 院内の治験審査委員会 (IRB) への治験実施申請

3. 結果

(ア) 平成24年10月21日 ホテル日航大阪において開催された、参加施設を対象としたプレキックオフミーティングへ出席。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者、との意見交換を行った。

(イ) 医師主導治験のSOPを作成：

当院で初めての医師主導治験となるため、新たに平成24年12月10日に「医師主導治験における治験審査委員会標準業務手順書」作成。

(ウ) 院内IRBへの治験実施申請：平成24年12月26日に治験実施申請書等を院長に提出した。治験事務局が中心となり治験実施申請書等を作成した。平成25年1月25日に院内IRBが開催され、2月25日に承認された。

4. 考察

当院で初めての医師主導治験となるため、SOPの作成、科研費の取扱い、院内での関連部署への実施体制の整備を行った。企業治験のように治験依頼者が存在しないため、円滑に業務を進めるために責任医師や治験事務局が中心となり、業務の実施手順および方法を構築していかなければならない。

5. 結論

本研究計画を通じて、EARLIER治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、院内における医師主導治験の体制基盤整備ができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所属 昭和大学病院

研究者 小林 洋一

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

木庭 新治	昭和大学病院	循環器内科	講師
酒井 哲郎	昭和大学病院	循環器内科	講師
浅野 拓	昭和大学病院	循環器内科	講師
安達 太郎	昭和大学病院	循環器内科	講師
渡辺 則和	昭和大学病院	循環器内科	講師
土至田 勉	昭和大学病院	循環器内科	講師
正司 真	昭和大学病院	循環器内科	講師
角田 敬史	昭和大学病院	循環器内科	助教
伊藤 啓之	昭和大学病院	循環器内科	助教
武藤 光範	昭和大学病院	循環器内科	助教(員外)
福岡 裕人	昭和大学病院	循環器内科	助教(員外)

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「治験の実施に関する研究[エプレレノン]」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。本治験開始にあたっては、IRBの審査、治験計画届出の手続きが必要となるが、その手続きに入る前に、すべての参加施設の治験責任医師、分担医師、CRC、治験事務局スタッフ等を対象としたキックオフミーティングが平成25年1月29日に開催され、当該治験に関する情報を共有した。

また、治験審査委員会の審議にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行い、2月18日に本委員会が開催され、3月4日に承認された。

1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンを投与開始することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生を抑制することをプラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。さらに、上記医師主導治験の準備や実施を通じて、院内において継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

2. 方法

院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請

3. 結果

院内IRBへの治験実施申請：平成25年1月29日に治験実施申請書等を院長に提出した。治験事務局が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成25年2月18日に院内IRBが開催され、平成25年3月4日に承認された。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験用SOPの確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要であり、本研究計画を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に業務を実施することができた。

5. 結論

本研究計画を通じて、エプレレノン治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備ができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 日本大学医学部附属板橋病院 循環器内科

研 究 者 平山篤志

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

- | | | |
|--------------------|--------|--------|
| (1) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 廣 高史 |
| (2) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 渡辺 一郎 |
| (3) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 高山 忠輝 |
| (4) 日本大学医学部附属板橋病院 | 総合内科 | 笠巻 祐二 |
| (5) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 國本 聡 |
| (6) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 中井 俊子 |
| (7) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 依田 俊一 |
| (8) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 矢島 愛治 |
| (9) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 金井 孝司 |
| (10) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 大久保 公恵 |
| (11) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 川野 太郎 |
| (12) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 大矢 俊之 |
| (13) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 奥村 恭男 |
| (14) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 加藤真帆人 |
| (15) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 林田 泰一 |
| (16) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 藤井 信如 |
| (17) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 樋口 義治 |
| (18) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 山田 顕正 |
| (19) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 山本 顕介 |
| (20) 日本大学医学部附属板橋病院 | 循環器内科 | 福島 聖二 |
| (21) 日本大学医学部附属板橋病院 | 臨床検査医学 | 永島 正明 |

研究要旨

「治験の実施に関する研究（エプレレノン）」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。治験審査委員会の審議にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行い、平成25年1月22日の治験審査委員会にて審議が行われ承認となった。その後、1月25日に病院長から治験審査結果通知書が交付された。

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「治験課題名：治験の実施に関する研究（エプレレノン）（以下、「EARLIER治験」）を行い、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検討する。また、EARLIER治験の準備や実施を通じて、院内における医師主導治験の継続的な実施体制の整備を行う。

2. 方法

- (ア) 治験審査委員会への申請
- (イ) 治験実施の準備と実施体制の整備
- (ウ) 他の自ら治験を実施する者とのキックオフミーティングへの出席

3. 結果

- (ア) 治験審査委員会への申請

- ①平成25年1月22日開催の治験審査委員会において「新規治験申請の審査」が行われ承認となった。その後、平成25年1月25日に病院長から治験審査結果通知書が交付された。
- ②平成25年2月26日の治験審査委員会において「安全性情報等に関する審査」と「治験に関する変更の審査」が行われ承認となった。その後、平成25年3月1日に病院長から治験審査結果通知書が交付された。
- ③平成25年3月26日の治験審査委員会において「安全性情報等に関する審査」が行われ承認となった。その後、平成25年3月29日に病院長から治験審査結果通知書が交付された。

(イ) 治験実施の準備と実施体制の整備

- ①治験調整委員会等が作成した治験計画に対して、当施設としてEARLIER治験の実施は可能と判断した。
- ②院内に設置されている臨床研究推進センターの協力を得て、治験審査委員会への申請手続きを進めた。
- ③治験調整事務局より提供された治験実施計画書、治験薬概要書、業務手順書などの確認を行った。
- ④治験調整事務局より提供された同意説明文書(案)を用いて、当施設用の同意説明文書を作成した。
- ⑤EARLIER治験における各種手順書の作成を行った。
- ⑥EARLIER治験の実施に向けて、体制整備を進めた。
- ⑦日本医師会により提供された安全性情報管理システムのリハーサルを行った。

(ウ) 他の自ら治験を実施する者とのキックオフミーティングへの出席

- ①東京で開催されたキックオフミーティングに担当医師とCRCが参加し、EARLIER治験の背景、治験実施体制、治験実施計画書について討議を行った。
- ②治験推進研究事業に基づく医師主導治験および安全性情報の取り扱いにおいても情報を確認した。

4. 考察

企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが治験審査委員会申請から治験開始の準備まですべて行わなければならないが、業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に本治験の準備を行うことができたと考える。

当初は治験調整事務局がある国立循環器病医療研究センターで2月から本治験を開始する予定であり、当施設においても治験審査委員会への申請手続きを進めた。現時点で、治験調整事務局における割付システムやEDCシステムの開発が遅れているため、治験の開始は平成25年度からになる予定である。治験調整事務局からの定期的な情報提供および情報共有が必要であり、治験調整事務局におけるこれらの対応が望まれる。

5. 結論

本研究計画を通じて、EARLIER治験の準備を円滑に進めると同時に、医師主導治験を継続的に実施するための基盤整備を行うことができた。

EARLIER治験の実施に向け、安全性情報管理システムのリハーサルを行い、次年度はEARLIER治験の実施を進めていく予定である。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

以上

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所 属 東京医科大学病院

研究者 山科 章

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

東京医科大学病院	高田	佳史
東京医科大学病院	田中	信大
東京医科大学病院	山下	淳
東京医科大学病院	木村	揚
東京医科大学病院	小川	雅史
東京医科大学病院	加藤	浩太
東京医科大学病院	椎名	一紀
東京医科大学病院	五十嵐	祐子
東京医科大学病院	小平	真理
東京医科大学病院	西畑	庸介
東京医科大学病院	山口	済

研究要旨

心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験(無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)

1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノン投与開始することにより、投与6ヵ月間における複合エンドポイント(心血管死または心血管疾患による初回再入院)の発生を抑制することを、プラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。

2. 方法

①治験調整医師との業務分担の合意

②東京医科大学病院治験審査委員会への治験実施申請

- ・ 治験分担医師及び治験協力者の指名
- ・ 治験実施計画書等の審議に必要な資料を病院長への提出

③治験実施に関する病院長との合意

④治験実施体制の整備

- ・ 各種検査実施部門(臨書検査部門、生理検査室、画像診断部門)及びその他関連部署との打ち合わせ
- ・ 治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育(スタートアップミーティング等)

⑤治験関連書類の保管

3. 結果

治験実施計画書の作成等を行い、平成25年1月の東京医科大学病院の治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。

治験審査委員会の承認を経て、治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育を行った。

4. 考察

学内の治験管理室、研究支援室の支援により準備が整い、臨床研究を開始できるところとなった。今後も、CRCおよび調整事務局の協力、支援をいただきながら研究を進める必要がある。

5. 結論

治験実施計画書の作成等を行い、平成25年1月の東京医科大学病院の治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。

治験審査委員会の承認を経て、治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育を行った。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記すべき事項なし

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 平成24年4月～平成25年3月

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 八幡 哲郎
- (8) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 野河 孝充
- (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 渡部 洋
- (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) 北里大学 薬学部 竹内正弘
- (16) 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

平成24年4月～平成25年3月末日現在、GOG全体では71例(目標90例)、日本から35例(目標39-45例)となっている。

極めてまれな症例であり、参加施設のみでは症例集積が困難であると考えられたため、症例紹介の依頼パンフレットを作成し、JGOGのネットワークを用いて、配布した。また、年2回行われる日本婦人科腫瘍学会などの

全国学会に、JGOGのブースを出展し、ポスター掲示を行うと共に、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本治験の衆知を図り、症例紹介を依頼した。さらに、参加施設の関連病院、地域の研究会にも症例紹介依頼のパンフレットを配布した。これらの努力は一定の効果があったと考えられるが、より一層の宣伝が必要と考えられたため、患者向けの募集パンフレットを作成し、各施設のIRB承認を得、配布を開始したところである。

平成24年7月26日～7月29日にボストンで、平成25年1月24日～1月27日にサンディエゴで開催された、米国GOG総会に出席し、本治験(GOG-0268試験)が順調に遂行できるよう、全体の進捗状況および、安全性情報と問題点について情報交換を行った。

国内の進捗状況の確認、症例管理や安全性に係る留意事項の徹底を目的として、GOG Japan委員会を以下のごとく開催した。

平成24年5月18日(金)
平成24年7月21日(土)
平成24年9月7日(金)
平成24年10月27日(土)
平成24年12月14日(金)
平成25年2月15日(金)

安全性情報に関しては、治験事務局である北里大学臨床試験コーディネーティング部に集約し、情報共有した。

これまでに発現した重篤な有害事象(海外の急送報告であるAdEERS報告対象事象を含む)は、発熱性好中球減少症4件、イレウス3件、咽頭粘膜炎2件、口腔粘膜炎2件、腹痛1件、好中球数減少1件、血小板数減少1件、間質性肺炎1件、浮動性めまい1件、穿孔性虫垂炎1件、結腸穿孔1件であった。うち、国内の規制当局への報告対象となったのは、穿孔性虫垂炎、結腸穿孔の各1件(同一症例)である。いずれも治験全体の継続に影響を及ぼすものではないと判断している。

これまでのモニタリングでは、高度逸脱として、延期・減量規準の逸脱、用量計算の逸脱がみられた。該当する実施医療機関に対しては改善要請を行い、再発に留意してモニタリングを実施している。また、今年度は2実施医療機関及び調整事務局への監査を実施した。治験の質を大きく低下させる事項は認められなかった。軽微な指摘事項については、メモランダムを作成し全実施医療機関に対応を周知した。

4. 考察

卵巣明細胞癌III/IV期という、極めてまれな腫瘍に対するtemsirolimusの第II相試験を医師主導治験として開始した。当初、症例登録の進捗に懸念があったが、施設数の拡大、JGOGを通じた施設への情報提供などが効を奏し、比較的順調な進捗状況である。

これまで発現した未知の重篤な有害事象としては、平成25年3月21日に発生した、穿孔性虫垂炎があげられる。本剤の作用機序のひとつに血管新生抑制作用の可能性が含まれているので、今後も腸管穿孔の発生頻度の推移には注視しながら治験を継続していく方針である。

モニタリング、監査では治験全体の継続に影響を及ぼすような問題点は指摘されておらず、治験の進捗は順調といえる。

5. 結論

進行卵巣明細胞癌に対する初の分子標的薬であるtemsirolimusを、TC療法との併用後維持療法として投与する第II相試験を医師主導治験として開始し、1年3ヶ月が経過した。予定登録症例数よりやや下回っているが、ほぼ順調に経過している。来年度中の症例登録終了を目指したい。

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 平成24年4月～平成25年3月

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、進行明細胞腺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

前年度には3名の登録を予定していたが、2月28日現在0名にとどまっている。
候補症例は2例あったが、1例は肺血栓症の合併と呼吸不全のため同意取得は無理と判断した。1例は、術後脳梗塞を発症したが、安定期には持ち込み、同意取得に至った。しかし、その後病状が進行し、PS低下のため、治験治療は危険と判断し、登録を中止した。

極めてまれな症例であるため、当科のみでは症例集積が困難であると考えられたため、症例紹介の依頼パンフレットを作成し、地方研究会の機会に配布した。また、年2回行われる日本婦人科腫瘍学会などの全国学会に、JGOGのブースを出展し、ポスター掲示を行うと共に、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本治験の衆知を図り、症例紹介を依頼した。
残念ながら、近隣施設よりの紹介は今のところ見られず、効果が限定的であり、より一層の宣伝が必要と考え

られたため、患者向けの募集パンフレットを作成し、昨年度末に各施設のIRB承認を得たところである。

平成24年7月26日～7月29日にボストンで、平成25年1月24日～1月27日にサンディエゴで開催された、米国GOG総会に出席し、本治験(GOG268試験)が順調に遂行できるよう、全体の進捗状況および、安全性情報と問題点について情報交換を行った。

国内の進捗状況の確認、安全性情報の徹底を目的として、以下のごとく開催されたGOG Japan委員会に委員長として参加した。

平成24年5月18日(金)
平成24年7月21日(土)
平成24年9月7日(金)
平成24年10月27日(土)
平成24年12月14日(金)
平成25年2月15日(金)

4. 考察

卵巣明細胞癌III/IV期という、極めてまれな腫瘍に対するtemsirolimusの第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始した。当初、症例登録の進捗に懸念があったが、施設数の拡大、JGOGを通じた施設への情報提供などが効を奏し、比較的順調な進捗状況である。

これまで発現した未知の重篤な有害事象としては、平成25年3月21日他施設で発生した、虫垂穿孔があげられる。本剤の作用機序のひとつに血管新生抑制作用の可能性が含まれているので、今後も腸管穿孔の発生頻度の推移には注視しながら治験を継続していく方針である。

モニタリング、監査では大きな問題点は指摘されておらず、治験の進捗は順調といえる。

5. 結論

進行卵巣明細胞癌に対する初の分子標的薬であるtemsirolimusを、TC療法との併用後維持療法として投与する第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始し、1年3ヶ月が経過した。当科からの症例登録ができるよう、最大限の努力をし、来年度中の症例登録終了を目指したい。

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24年4月～平成25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を行う。

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する。試験治療の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(現在、1例の登録)を目標としている。

2. 方法

治験管理センターを中心に、病棟および外来、薬剤部、化学療法室における情報共有をおこない、スムーズな本治験遂行体制を整備した。

当院より1例の症例登録をおこない、試験治療を開始している。

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。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)

鳥取大学医学部附属病院がんセンターにJGOG Tissue Bankを設置。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。3月28日現在、本邦より35例が登録されており、Tissue Bankに届いた検体の保存および管理をおこなっている。

また、本試験をおこなっているGOGのBusiness Meetingに積極的に参加し、試験に関する最新情報を得て国際共同臨床試験のスムーズな遂行を目指す。

3. 結果

平成24年7月26日～28日

米国ボストンで行われた米国腫瘍グループ(Gynecologic Oncology Group; GOG)第85回Semi-Annual Meetingに参加して情報収集をおこなった。また現地で開催されたGOG-Japan Meetingにおいて、本試験の実施状況等について本試験主任研究者と討論をおこなった。

平成24年9月19日 本施設として1例目の症例登録をおこなった(他院からの紹介症例)。

平成25年3月現在 試験治療を継続している。

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。スクリーニングにおいて対象症例が2例あり、1例を本試験に登録した。1例は適格基準を満たさなかった。対象となる疾患は比較的少ないことから、当院の患者情報を目を配るだけでなく、本院の関連施設に試験案内および対象症例の紹介依頼を定期的におこない、目標症例の確保に努めている。

GOG Business Meetingに参加して、米国での臨床試験実施状況および試験の問題点等について、直接説明を聞いたことは有意義であった。卵巣癌治療における欧米とのドラッグラグが問題となっている現状で、本邦に