

治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]

所属 浜松医科大学

研究者 大園誠一郎

研究期間 平成23年9月1日～平成25年3月31日

研究分担者

古瀬 洋	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
高山達也	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
大塚篤史	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
永田仁夫	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
杉山貴之	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
甲斐文丈	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
鈴木孝尚	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備、IRB承認を経て、平成23年12月に治験計画届を提出した。その後12例を登録し観察を終了した。登録した症例について、速やかに症例報告書を入力し、院内での治験終了手続きを完了した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較する第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

2. 方法

本治験の開始にあたり、臨床試験支援部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。IRB承認及び治験届出後、平成24年11月末までに目標症例数を登録するとともに臨床試験支援部門と連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

3. 結果

本治験の実施にあたり、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。また、医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成23年11月10日のIRB審議にて承認された。その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、平成24年1月下旬に治験薬を受領した。

平成24年2月より、順次、被験者の組み入れを開始し、平成24年11月末までに12例を登録した。また、臨床試験支援部門と連携して、登録症例の症例報告書の入力を完了した。

治験終了に伴い、治験薬は全て使用、9月に院内の治験終了手続きを行った。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認が得られ、多施設共同治験として統率のとれた形での進行に協力することができた。さらに、予定された登録期間内に症例登録を進めることができ、本治験全体の目標症例数の達成に至った。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を実施し、12例を登録し、実施医療機関として治験を終了した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]

所 属 奈良県立医科大学

研究者 藤本清秀

研究期間 平成23年9月～平成25年3月

研究分担者

奈良県立医科大学 泌尿器科学・助教 穴井 智
奈良県立医科大学 分子病理学（泌尿器科）・講師 千原良友

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備、IRB承認を経て、平成23年12月に治験計画届を提出した。その後12例を登録し観察を終了した。登録した症例について、速やかに症例報告書を入力し、院内での治験終了手続きを完了した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較する第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

2. 方法

本治験の開始にあたり、臨床試験支援部門である治験センターとともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。IRB承認及び治験届出後、平成24年11月末までに目標症例数を登録するとともに治験センターと連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

3. 結果

本治験の実施にあたり、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。また、医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成23年11月23日のIRB審議にて承認された。その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、平成24年1月20日に治験薬を受領した。

平成24年2月より、順次、被験者の組み入れを開始し、平成24年11月末までに12例を登録した。また、治験センターと連携して、登録症例の症例報告書の入力を完了した。

治験終了に伴い平成25年2月に治験薬提供者へ治験薬を返却し、3月に院内の治験終了手続きを行った。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認が得られ、多施設共同治験として統率のとれた形での進行に協力することができた。さらに、予定された登録期間内に症例登録を進めることができ、本治験全体の目標症例数の達成に至った。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を実施し、12例を登録し、実施医療機関として治験を終了した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]

所 属 山口大学医学部附属病院
研究者 松山 豪泰
研究期間 平成23年9月～平成25年3月

研究分担者

山口大学医学部附属病院 泌尿器科 原 貴彦

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備、IRB承認を経て、平成23年12月に治験計画届を提出した。その後9例を登録し観察を終了した。登録した症例について、速やかに症例報告書を入力し、院内での治験終了手続きを完了した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較する第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

2. 方法

本治験の開始にあたり、臨床試験支援センターとともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。IRB承認及び治験届出後、平成24年11月末までに目標症例数を登録するとともに臨床試験支援センターと連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

3. 結果

本治験の実施にあたり、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。また、医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成23年10月26日のIRB審議にて承認された。その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、平成24年1月下旬に治験薬を受領した。

平成24年2月より、順次、被験者の組み入れを開始し、平成24年11月末までに9例を登録した。また、臨床試験支援センターと連携して、登録症例の症例報告書の入力を完了した。

治験終了に伴い平成25年2月に治験薬提供者へ治験薬を返却し、3月に院内の治験終了手続きを行った。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認が得られ、多施設共同治験として統率のとれた形での進行に協力することができた。さらに、予定された登録期間内に症例登録を進めることができ、本治験全体の目標症例数の達成に至った。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を実施し、9例を登録し、実施医療機関として治験を終了した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

ポリエチレン・グルコース包埋ウシ由来
アデノシン・デアミナーゼ
総合研究報告書

所 属 独立行政法人 国立成育医療研究センター

研究者 小野寺 雅史

研究期間 平成23年4月～平成25年3月

研究分担者

国立成育医療研究センター 奥山 虎之
国立成育医療研究センター 藤本 純一郎
国立成育医療研究センター 土田 尚

研究要旨

アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症は、核酸代謝酵素のADAの先天的欠損によりリンパ球機能が障害される疾患で、出生早期より重篤な感染症に罹患する重症複合免疫不全症である。その治療はHLA一致造血幹細胞移植であるが、適正ドナーの有無により必ずしも安全な移植医療が行われるわけではない。また、現在では患者造血幹細胞を用いた遺伝子治療も行われているが、我が国ではその適応は極端に限られ、急激な病態悪化には不向きである。これに対して欧米ではウシ由来アデノシン・デアミナーゼをポリエチレン・グリコールに包埋したPEG-ADA (ADAGEN) が酵素補充療法として使用されているが、我が国ではいまだADAGENが未承認薬であり、入手に際しても個人輸入の形式が採られ、さらには生物製剤であることからその価格は極めて高額である。本研究では、ADA欠損症に対するADAGENの医薬品承認に向けた医師主導型治験実施のため、1) 販売元であるSigma Tau社と綿密に連絡を取ることでADAGENの最新情報を入手し、また、2) 当センター病院でADA欠損症患者を診察するのみではなく、国内のADA欠損症患者の実態を調査し、さらには、3) 日本において共同でADAGENの開発を目指す国内企業を模索した。現在、企業治験も想定した幅広い枠組みでADAGENの医薬品承認の準備を進めている。

1. 目的

アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症は先天的に核酸代謝酵素のADAが欠損する疾患で、生下時よりT細胞を主体とする免疫不全を呈し、乳児期より致死的な感染症に罹患する。根治療法はHLAが一致した造血幹細胞移植であるが、ドナーの関係から全ての患者が造血幹細胞移植の適応とはならない。一方、欠乏したADAを補充する酵素補充の観点から1986年にウシ由来ADAをポリエチレン・グリコールで包埋した酵素製剤PEG-ADA (ADAGEN) が開発され、現在まで150名を超えるADA欠損症患者がADAGENによる酵素補充療法を受けている。ただ、我が国ではいまだADAGENは未承認薬で、同時に生物製剤であることからその価格は極めて高額であり、患者個人がADAGENを入手し、それを臨床の場で使用するのは不可能に近い。本研究では、患者数は極端に少ないもののADA欠損症患者にとって必須薬ともいえるADAGENの安全性と有効性を評価し、医薬品の承認を目指す医師主導型治験を計画する。

2. 方法

我が国のADAGEN医薬品承認申請に向けた医師主導型治験実施のため、以下の3点を主に実施した。

- 1) ADAGENの現状把握 ADAGENの販売元である米国Sigma Tau社 (Gaithersburg, MD) に訪問し、あるいはSigma Tau社のスタッフが来日した際に面会を求め、ADAGENに関する最新情報を積極的に入手した。
- 2) 国内製薬企業との連携 医師主導型治験を始め、今後、国内でのADAGENの開発を共同で目指す国内の製薬企業を模索した。また、企業治験も念頭に入れ、未承認薬検討会議にADAGENを申請した。
- 3) ADA欠損症患者の現状把握 当センター病院においてADA欠損症患者に対してADAGENを継続して投与し、同時に我が国のADA欠損症患者数およびその実態を調査した。

3. 結果

- 1) ADAGENの現状把握 平成23年12月、平成24年6月に販売元である米国Sigma Tau社を訪問し、同社のFornasini博士とKeilani博士に面会した。また、平成24年12月にKeilani博士が来訪した際にも面会の機会を得て、以下のようなADAGENに関する情報を入手した。
 - ・現在使用しているADAGENはウシ由来の生物製剤であるが、安全性の観点からウシ由来ADAを遺伝子工学的に製造するrecombinant ADA (rADAGEN) が製造され、その医薬品開発を目指している。
 - ・米国においては平成24年度中のrADAGEN治験を目指していたが、製造工程の問題から若干の遅れがあり、開始は平成25年度になりそうである。
 - ・予定登録者数は6名であり、内容としては、現在ある生物製剤のADAGENを4週間 (以上) 使用し、その後、rADAGENに変更してその後の核酸代謝産物 (dAXP) の量を比較し、rADAGENの相等性を検討する。
 - ・ADAGENがFDAに承認されれば、ウシ由来のADAGENは製造されない。なお、その在庫がある限りADAGENは提供されるが、その期限は2年程度と思われる。
 - ・日本のADA欠損症患者がrADAGENを使用するためには、i) 日本との国際共同治験において、ii) 米国での治験参加 (ただ、その場合、1～2週間程度、米国に滞在)、あるいはiii) rADAGENを私的に購入するなどがある。
- 2) 国内製薬企業との連携 医師主導型治験を始め、今後、ADAGENの共同開発を目指す国内の製薬企業と話し合いを持ったが、現時点ではそのような製薬企業は見つかっていない。一方、ADAGENの早期の開発のためは企業治験も必要と考え、厚生労働省が行った第2回目の未承認薬検討会議にADAGENを申請し、結果、平成24年3月にその承認を得た。この結果をもって現在、国内でADAGENを共同で開発する企業を探している。
- 3) ADA欠損症の状況把握
 - ・当センター病院では、造血幹細胞遺伝子治療を受けたADA欠損症患者を診療している。患児は遺伝子治療

後、複数年間、免疫能は安定したが、一昨年前より肺炎等を罹患し、また、下痢や腹痛等の消化器症状を呈したため、平成22年8月よりADAGENの投与を開始した。その後、消化器症状は改善し、体重も増加した。現在、週一回のADAGEN投与により重篤な感染症も罹患せず、通学も可能であり、通常の生活を送っている。

・北海道大学では、造血幹細胞遺伝子治療を受けたADA欠損症患者を診療している。当患者は1995年に末梢血T細胞を用いた遺伝子治療も受けており、上記患者よりADA活性は高く、現時点でADAGENによる酵素補充は行っていない。ただ、時折、副鼻腔炎などの感染症や尋常性疣贅を発症しており、早期のADAGENの投与が望まれる。

・富山大学では、造血幹細胞移植を受けたADA欠損症患者を診療している。当患者はHLAが一致したsiblingからの造血幹細胞移植を受け、免疫能が十分に回復し、ADAGENによる酵素補充は行っていない。

・その他、北海道地区と東北地区でADA欠損症患者が生まれている。前者に関しては出生早期の感染症にて死亡した。

4. 考察

重症複合免疫不全症であるADA欠損症の根治療法はHLAが一致した造血幹細胞移植であるが、適切なドナーが見つかる確率はおよそ30%であり、また、ADA欠損症が免疫系のみならず肝臓や神経など他の臓器にも障害も起こすため、造血幹細胞移植のみで全身状態が完全に回復しない症例もある。また、欧米では広くレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療が行われているが、遺伝子治療自体が最先進医療の範疇に含まれるため、通常の医療機関で容易に行うことはできない。一方、ADAGENは移植ドナーが見つからない患者や移植前に全身状態の改善が必要な患者などADAが欠損している全ての患者に使用可能であり、また、その使用方法が筋肉内投与であるため、比較的容易に重篤な副作用のなく使用することができ、さらにはその迅速な治療効果も期待できる薬剤である。このADAGENは米国では1990年にFDAで承認され、欧州では一般的にcompassionate useで用いられているが、我が国ではいまだ未承認薬で有り、その価格も高額であることから使用することが困難である。このように、ADAGENはADA欠損症に対する必須薬であるが、ADA欠損症自体が稀少疾患であることもあり、我が国でその開発に積極的に取り組む製薬企業は少なく、医師主導型治験として医薬品開発の第一歩を進めるしかない。

本研究の第一の目的は未承認薬ADAGENの医薬品としての承認を目指し、1) 販売元の積極的な接触による製剤の最新情報の入手、2) 厚生労働省が行う未承認薬検討会議への申請を含め、国内企業との密接な連携、そして3) 国内における当該患者の実態調査を行ったものであるが、このような取り組みはいまだ承認には至っていない小児稀少難病に対する有効な薬剤の承認に向けたモデルケースとして大いに役立つと思われる。そして、これら小児稀少難病に対して開発された多くの薬剤は、その病初期から使用することで効能を最大限に発揮することから、今後は、これら小児稀少難病に対する早期診断法の確立は並行して行う必要がある。なお、これに対しては当センターが行っている新生児マスキリーニングへの導入も検討しており、この結果を基に小児稀少難病に対する早期診断・治療への道筋を拓いていけるものと実感している。

5. 結論 研究期間中を通して以下の活動を行った。

1) ADAGENの販売元である米国Sigma Tau社を訪問し、ADAGENに関する最新情報を入手した。

2) 企業治験を念頭に置き、厚生労働省が行った第2回目の未承認薬検討会議に申請し、その承認を受け、現在、国内製薬企業と話し合いを進めている。

3) 当センター病院においてADA欠損症患者に対して週1回のアダジェン投与し、その経過を観察している。また、全国のADA欠損症患者の実態を把握した。

6. 研究発表

1) Namba T, Mochizuki H, Suzuki R, Onodera M, Yamaguchi M, Namiki H, Shioda S, Seki T: Time-lapse imaging reveals symmetric division of GFAP-expressing progenitors for expansion of postnatal dentate granule neurons. *PLoS ONE* 6: e25303, 2011.

2) Kawahara M, Chen J, Sogo T, Teng J, Otsu M, Onodera M, Nakauchi H, Ueda H, Nagamune T: Growth promotion of genetically modified hematopoietic progenitors using antibody/ c-Mpl chimera. *Cytokine* 55: 402-408, 2011.

3) Maeyama Y, Otsu M, Kubo S, Yamano T, Iimura Y, Onodera M, Kondo S, Sakiyama Y, Ariga T: Intracellular estrogen receptor-binding fragment associated antigen 9 exerts in vivo tumor promoting effects via its coiled-coil region. *Int J Oncology* 39: 41-49, 2011.

4) Fujisawa Y, Nabekura T, Kawachi Y, Otsuka F, Onodera M: Enforced ROR(γ)t expression in haematopoietic stem cells increases regulatory T cell number, which reduces immunoreactivity and attenuates hypersensitivity in vivo. *Asian Pac J Allergy Immunol* 29: 86-93, 2011.

5) Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, Takayam N, Eto K, Onodera M, Miyajima Y, Takamatsu Y, Suzumiya J, Matsubara K, Tomiyama Y, S Hidehiko: Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing a constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood* 117: 5479-5484, 2011.

6) Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, Baba N, Ueda T, Matsuda S, Takeuchi K, Onodera M, Nakanuma Y, Yamato M, Yamamoto M, Hyodo I, Shoda J: Potent In Vitro and In Vivo Antitumor Activity of Sorafenib Against Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cells. *J Gastroenterol* 46: 779-789, 2011.

7) Kawai T, Kusakabe H, Seki A, Kobayashi S, Onodera M: Osteomyelitis due to triethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Edwardsiella tarda* infection in a patient with X-linked chronic granulomatous disease. *Infection* 39: 171-173, 2011

8) Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Fujisaka S, Iskandar K, Sekioka R, Hayashi Y, Tobe K, Kasuga M, Noda T, Yoshimura A, Onodera M, Itoh H: Loss of PDK1-Foxo1 signaling in myeloid cells predisposes to adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 61: 1935-1948, 2012.

7. その他 特になし

エプレレノン
総合研究報告書

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 平成23年4月1日から平成25年3月31日

研究分担者

永井 良三	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 教授
和泉 徹	北里大学医学部 循環器内科学 教授
松崎 益徳	山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学 教授
濱崎 俊光	大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学 准教授
浅沼 博司	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
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 部長
横山 広行	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 特任部長
神崎 秀明	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長
高濱 博幸	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医員
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
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

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。今年度は、前年度に引き続き、医師主導治験の実施に向けた準備を進めた。

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、心血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準備を進めることを目的とした。

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、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。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議のうえ、EPHESUS試験との類似性を確認する試験デザインを主とすることとした。この基本をもとに、治験計画書、説明同意文書や治験体制の準備を進めた。

3. 結果

①治験計画書および同意説明文書の作成

5月～6月にかけて、臨床部門チームで、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と、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事で、本治験は可能である趣旨の回答が得られた。指摘事項に対して、治験計画書の修正を行った。さらに、登録割付、安全性情報、倫理的事項などについて、治験計画書の改訂を進めた。この治験計画書の作成に伴い、同意説明文書の準備を開始した。

②治験体制の整備準備

治験計画書の作成に伴い、治験参加施設の候補施設をリストアップする準備を開始した。急性心筋梗塞患者が対象に追加されることから、急性心不全患者および急性心筋梗塞患者のどちらも診療に強い病院の選定が重要であり、調査を開始した。また、施設選定において、治験支援体制が協力的と思われることも条件とした。本臨床試験は治験であることから、データマネージメント、割付などに関する業務に関しては、症例数も300例となることから、治験の質を担保する観点から、CROへの委託を検討することとした。

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必要が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ず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。

科学的な目的を追求するという観点と医薬品を承認するという行政的観点を一致させることが難しいことを実感した。しかし、急性心不全患者に対して我が国から新しいエビデンスを構築し、急性心不全患者の予後を改善することを目標とすることが大目的であり、その第1ステップとして本治験を計画することが重要であると考えた。

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、日本医師会の強い協力のもと、医師主導治験として行う準備を進めることができた。

6. 研究発表

特になし

7. その他

特になし

テムシロリムス
総合研究報告書

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 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

研究者 竹原 和宏

研究期間 平成23年9月～平成25年3月

研究分担者

- (1) 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科 竹原 和宏
- (2) 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科 佐村 修
- (3) 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科 中村 絃子

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。PrimaryEndpoint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

新規にIII期もしくはIV期の卵巣明細胞癌と診断された患者を対象に、試験登録から無増悪生存期間が12カ月以上患者の割合で判定して試験レジメンの効果を評価する。

2. 方法

新規にIII期もしくはIV期の卵巣明細胞癌と診断された患者に同意を取得し、卵巣がんの標準療法であるパクリタキセル 175mg/m²、カルボプラチン AUC 6に加え、試験薬（テムシロリムスもしくはプラセボ）投与を1～6コース行う。その後、強化療法として試験薬（テムシロリムスもしくはプラセボ）投与を7～17、あるいは病状進行まで継続する。

3. 結果

平成23年度に「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」をスタートし、平成23年12月4日の研究施設全体のキックオフミーティングで本試験の概要、実施体制、治験薬の特性、有害作用、急送報告の方法などについて確認を行った。その後、実施施設でのIRB申請を行い、承認を得て平成24年2月7日にはNCIより治験薬が搬入された。当施設での治験体制が整ったので、平成24年3月5日に施設内でのスタートアップミーティングを行った。平成24年度は地域の関連病院に対象患者のリクルートをお願いした。また婦人科腫瘍関連の各学会でも本試験の概要、目的を説明し研究協力を要請した。当院では本試験の対象と想定される患者紹介が1例あったが登録基準を満たさず、試験実施には至らなかった。平成24年9月30日をもって当院では、新たな症例の登録をするには実施体制の維持が難しく困難と判断したため、治験は終了となった。平成24年10月以降は、自ら治験を実施する者として安全性情報の協議への参加継続した。

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い、研究をスタートしたが、治験実施体制の維持が困難となり当院での治験は中止とした。

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を整備し、平成24年度は研究をスタートさせ患者リクルートを行ってきたが、治験実施体制の維持が困難となり当院での治験は中止とした。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

オラパリブ
総合研究報告書

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発

所 属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院
研究者 米盛 勸
研究期間 平成23年8月～平成24年12月

研究分担者

安藤 正志 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院
鋤柄 多美恵 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院
竹内 正弘 北里大学
青儀 健二郎 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター
増田 慎三 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を計画した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で計画する。

2. 方法

研究班 (代表研究者、分担研究者) は、治験薬提供者の実施した又は実施中のOlaparibを用いた前臨床試験・臨床試験の情報、開発対象領域におけるPARP阻害薬の開発状況を元に、研究開発計画の戦略設定、医師主導治験の治験実施計画書の作成と研究実施の体制整備を行うこととした。また、早期探索目的医師主導治験であり治験対象患者に対する薬物動態・薬力学・バイオマーカー研究等が必要であるということからそれらの研究計画を立案・調整した。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

1: PARPを標的とした治療開発コンセプトの検討・情報収集

生体におけるPARPの機序、乳がんにおけるPARPPARP阻害薬を用いた臨床試験等の公表論文・総説を検討し、開発状況、治験実施計画書のコンセプト、毒性等の検討を行った。

2: 研究実施計画書案の作成と研究実施施設におけるプロトコールレビュー

研究実施計画書案を検討し作成する研究業務及びプロトコールレビューを開始した。

3: 英文研究実施計画書案の作成・登録とプロトコールレビュー開始

研究実施計画書案 (和文) を英文に翻訳した。研究実施計画書案 (英文) を治験薬提供者 (英国アストラゼネカ社) へ提出し、研究実施計画書案の第一次レビューを受けた。

4: 説明・同意文書案の作成

研究実施計画書案に基づき、説明・同意文書案の作成を開始した。

5: 治験における薬物動態研究案の検討

第I相治験の開発計画において、日本人におけるオラパリブの薬物動態検討が必要と判断されたことから、薬物動態解析の実施について検討を行った。研究においては、治験薬提供者の有する日本人におけるオラパリブ単剤療法のカプセル剤・錠剤の薬物動態検討結果との比較検討が行えるように、これらの治験で使用した測定系である英国Covance Laboratoriesでの測定検査が必要と判断した。それに基づき、英国Covance Laboratoriesとの薬物動態測定の交渉を開始した。また、検体の国内・国際搬送に関してCovance Japanとの交渉を開始した。

6: 国内規制当局勤務経験者医師による開発計画検討及びレビュー

未承認の薬剤を用いた早期探索目的の開発計画であることから、国内規制当局経験者医師と今後の規制当局への治験届・手続きに関すること、治験薬提供者の行う企業治験の進捗状況に合わせた本研究の開発進捗管理に関して検討を行った。本治験で使用するオラパリブ錠剤単剤の国内第I相治験実施後に医師主導治験を開始する進捗計画が適切であると判断した。

7: オラパリブと抗がん剤の併用効果の検討

乳がん細胞株を用いて、オラパリブと抗がん剤 (パクリタキセル、エリブリン、イリノテカン等) の併用効果の関係 (相乗効果・相加効果) を検討した。研究からは、オラパリブとエリブリンは相加効果を認められ、併用による治療開発候補薬剤として妥当であると判断した。

8: 治験に付随する臨床研究の体制整備

国立がん研究センター研究所と連携し、医師主導治験におけるバイオマーカー研究のための研究計画案と実施体制の整備を開始した。

9: 治験薬提供者との国際電話会議

2012年2月17日治験薬提供者 (英国アストラゼネカ社) と国際電話会議を開催し、治験薬提供者が2012年米国臨床腫瘍学会で発表予定のオラパリブを用いた卵巣がんにおける臨床試験結果 (Study19) について議論を行った。その研究に基づき、治験薬提供者が全世界におけるオラパリブを用いた開発計画の再検討を行っている経

グルカルピダーゼ
総合研究報告書

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 9 月

研究分担者

- 1) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 渡邊 裕司
- 2) 浜松医科大学附属病院 生理学第二講座 浦野 哲盟
- 3) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 竹内 和彦
- 4) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 乾 直輝
- 5) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 宮川 幸子
- 6) 浜松医科大学附属病院 生理学第二講座 鈴木 優子
- 7) 浜松医科大学附属病院 薬理学講座 岩城 孝行
- 8) 浜松医科大学附属病院 臨床研究管理センター 古田 隆久
- 9) 浜松医科大学附属病院 第一内科 杉本 光繁
- 10) 浜松医科大学附属病院 産婦人科学教室 長橋 ことみ

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。薬物動態は、個々のデータのばらつきは少なく、用量依存的に血中濃度の増加が認められた。投与後 48 時間後には血中濃度はほぼ消失した。また、投与 6 ヶ月後まで抗体産生の評価を行い抗体産生が見られたが、健康上問題となるものではないと思われた。これらから、安全性に問題ないと思われた。

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験を実施する。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。他の項目においても、有害事象は認められなかった。体内葉酸値および 5-MeTHF 値は CGP2 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。薬物動態は、個々のデータのばらつきは少なく、用量依存的に血中濃度の増加が認められた。投与後 48 時間後には血中濃度はほぼ消失した。また、投与 6 ヶ月後まで抗体産生の評価を行い抗体産生が見られたが、健康上問題となるものではないと思われた。

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。薬物動態は、個々のデータのばらつきは少なく、速やかに血液中から消失した。抗体の産生は見られたが、投与後経過するごとに徐々に低下しており、また、抗体産生が健康上何ら影響するものではないことから、安全性に問題ないと思われた。

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。また、薬物動態は個々でのばらつきは少なく、血液中から速やかに消失した。

