

階より、実施部門（医師、看護師、CRC）、研究部門と密に連携することで、PMDA 相談時の照会事項に対して各部門が明確な役割をもって対応することができた。また、品質および非臨床試験成績について、治験薬提供者と逐一情報共有し、プロトコル修正等の対応に繋げることができた。

課題：来年度に IRB を予定しており、説明同意文書・症例報告書・SOP 等の申請書類作成を滞りなく進める必要がある。また、対象患者数が少なく、患者レジストリー、治験ネットワークとの連携が必須であることから、外部機関との調整を含めた支援体制が必要となる。

2) CRC による支援状況

〈医師主導治験支援〉

TMC 機能調整会議で支援が決定された課題について、計画から試験開始まで、治験管理室 CRC は以下の業務を支援している。

- 治験（試験）実施計画書作成検討チームへの参画
- 説明文書・同意文書作成補助
- 症例報告書見本作成補助
- 治験薬入手の方法決定
- 健康被害に対する補償の保険会社との手続き等
- モニタリング実施に関する SOP 検討
- 監査実施に関する SOP 検討
- モニタリング及び監査担当者への教育
- 治験（倫理）審査委員会の審査資料作成
- 治験届の資料作成

本年度実施した 3 課題への支援業務について、実際に支援を行った主担当 CRC の立場

から評価できる点および課題を以下に示す。

〈ケース I：国際研究機関主幹の医師主導治験（適応症拡大のための探索的試験）〉
評価できる点：治験計画届出後、海外から症状評価のための医療機器の搬入に時間を要したものの、治験薬搬入はスムーズに行えた。準備後、目標症例を組み入れることが出来た。

課題： Grant 先からの研究費受け入れ、プロトコルで規定されている検査等の費用発生時の院内調整、理学療法士等コメディカル部門とのスケジュールの調整。
事務局での必須文書・届出管理

〈ケース II：自施設開発新規医薬品の医師主導早期探索的臨床試験（外部機関による治験薬提供なし）〉

評価できる点：プロトコル検討会メンバーとして CRC が入り、現場での実施可能性の検討結果を取り入れ、プロトコル作成に関与した。CRF を作成するにあたり、企業治験での経験を踏まえ、本試験に必要なデータから、プロジェクトマネージャーへ意見を述べた。

課題：プロトコル検討段階における、現場スタッフからの意見の聴取と実施可能なスケジュールの作成。病棟・各部門の連携・協力体制の強化。早期から看護部門と病棟看護師の人員体制の検討。

〈ケース III：自施設開発新規医薬品の医師主導早期探索的臨床試験（治験薬提供者あり）〉

評価できる点：プロトコル検討会メンバーとして CRC が入り、ケース II の CRC 支

援と同様準備に入っている。病院での実施においては今年度発足した病院臨床研究推進委員会での意見を取り入れ、準備を進めている。

課題：同時期に2本の医師主導早期探索的臨床試験実施へのCRCの人的調整。新たな対象病棟の支援体制強化。

以上のケースⅠ～Ⅲを踏まえ、企業治験と医師主導治験業務の比較を行った。

〈臨床研究支援〉

病院臨床研究推進委員会にてCRC支援が決定された課題について、臨床研究に対するCRC経費算出表（別紙：1）を基に、支援業務範囲を決定した上で実施した。本年度実施した3課題への支援業務について、実際に支援を行ったCRCの立場から評価できる点および課題を以下に示す。

〈ケースⅠ：多施設共同臨床試験 サイトとしての実施〉

別紙：1参照

評価できる点：担当CRC1名の中、主任研究者と連携して研究への協力のアナウンスを病院全体へ実施し、短時間で多数の医師の協力の下、30例を組み入れるに至った。
課題：CRC経費算出表にて算出した当初の支援内容および時間から、実際実施して新たに支援が分かった内容や要した時間に、当初との支援経費との差が生じた。今後の臨床試験での、CRC経費を算出方法に関して、プロトコルを読み込み、実際を想定してCRC経費を算出していく必要がある。

〈ケースⅡ：国際共同臨床研究（自然経過歴）〉

評価できる点：TMC臨床研究支援員とCRCで業務を分担し連携をはかることで、

順調に2例開始された。

課題：企業治験と異なり、臨床研究では資金提供が煩雑である為、被験者への交通費・食費等の支払いに関して、総務部・医事室との運用方法決定までに時間を要した。被験者対応では、1回目の来院調整のための電話連絡が時間を要し、10分のところ30分、検査セット登録も60分時間を要した。

〈ケースⅢ：ICH-GCP 準拠多施設共同臨床試験 サイトとしての実施〉

評価できる点：CROと連携を図り、医師の評価トレーニングおよびキックオフミーティングを行った。

課題：開始して半年経つがエントリーに至らず、各研究の担当医師のモチベーションに差があり、主任研究者と検討する必要がある。

3) OHRP および FWA への登録

米国の公的資金を財源とした人を対象とする研究に参加する施設には、米国内外を問わず、被験者を保護する目的で作成された法律（連邦規則、Code of Federal Regulations: 45 CFR 46.103）を遵守しているという保証（Federalwide Assurance: FWA）をOHRP（米国保健福祉省被験者保護局）に提出し、承認される必要がある。その登録方法を以下に示す。

➤ 登録前準備

➤ 要件項目の確認

登録するIRBの委員構成が連邦規則の要件を満たしているかを確認する。

➤ 5名以上の委員

➤ 人種、性別、文化背景、地域社会特有

の考え方等諸問題に配慮した委員構成であること

- 各研究機関の規程や規則に精通した委員、各地方自治体や国の法令、指針に精通した委員、および法律の専門家が含まれていること
- 社会的弱者と考えられる被験者（小児、服役囚、妊婦、身体障害者、知的障害者）を対象とする研究を定期的に審査する IRB の場合は、それらの被験者についての知識が豊富で、またそれらの人々と接して活動を行った経験を有する委員が含まれていること
- 委員が男性、あるいは女性のみでないこと
- 委員の職業が同一でないこと
- 科学分野の専門家（生物医学研究や行動科学研究の専門家）を少なくとも1名含むこと
- 科学分野には直接関係のない者が少なくとも1名在籍すること
- 本人の家族を含め、審査の対象となる研究を実施する施設に所属しない委員が少なくとも1名含まれていること
- 情報収集
- IRB を運営している施設・機関名称
- 代表者に関する事項
- 連絡担当者に関する事項
- IRB に関する事項
- 治験審査委員会事務局員に関する事項
- 治験実施件数
- 米国保健福祉省(HHS)が施行する研究プロトコル概数
- 委員名簿 等
- 実際の登録作業
- 電子提出システム (Electronic

Submission System :

<http://ohrp.cit.nih.gov/efile/>) にアクセスし、電子提出番号 (Electronic Submission Number) を取得する

- e メールにより通知された Submission Number のリンクから電子提出システムにアクセスする
- 通知された Submission Number を入力し、登録前準備において収集した情報を元に IRB を OHRP に登録する
- OHRP から IRB 登録の受理通知と IRB の審査結果が e メールで届く

Assurance Number: FWA00017474

2011.9.27~2016.9.27

OHRP Number : IRB00008314

D. 考察

1) TMC 臨床研究支援室による支援体制

他施設主幹の共同試験について本年度の支援実績はあるものの、支援数を伸ばし切れていない現状があることから、NCNP 研究部門のみならず他施設シーズを幅広く汲み上げることが可能となるよう、プロジェクト支援までの体制を再評価・検討した (別紙: 2)

2) CRC による支援体制

企業治験の支援に加え、医師主導治験・臨床研究の支援は他部門とのコーディネーション能力を必要とされる。今後、当センターは医師主導治験および ICH-GCP 準拠の臨床研究を積極的に実施し、他施設の支援も行うことを求められているため、1. 医師主導治験や臨床研究支援を行う上級 CRC の育成・教育プログラムの構築、2. CRC

経費算出表の見直し、3. CRC 業務量とマンパワーに応じた支援内容決定、を実施していく必要がある。

3) 治験事務局の OHRP および FWA への登録

上述の登録手続きを経て、保証 (Federalwide Assurance : FWA) を OHRP と交わした米国外機関・施設には、それに伴って一定の契約を守る責務が生じる。登録機関には IRB 委員・職員に対し、関連する倫理原則に加え、米国の規制、OHRP 指針、さらには被験者保護のための日本国内法や機関内規則を遵守する責務が生じることとなる。

E. 結論

開始となった国際共同医師主導治験を円滑に実施し、当センター内で創薬された医薬品候補物質の早期探索的臨床試験の実施を通して順調に体制の整備と強化をはかっている。

今後は多施設共同臨床試験の事務局機能および ICH-GCP 準拠の臨床研究実施体制 (中央モニタリング・データマネジメント等) の強化、プロトコル毎に設置されている効果安全性評価委員会等をセンター内に設置する等、臨床研究を中心とした新しい支援・実施体制を構築していく。

特記すべきことなし

F. 研究発表

特記すべきことなし

G 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特記すべきことなし。

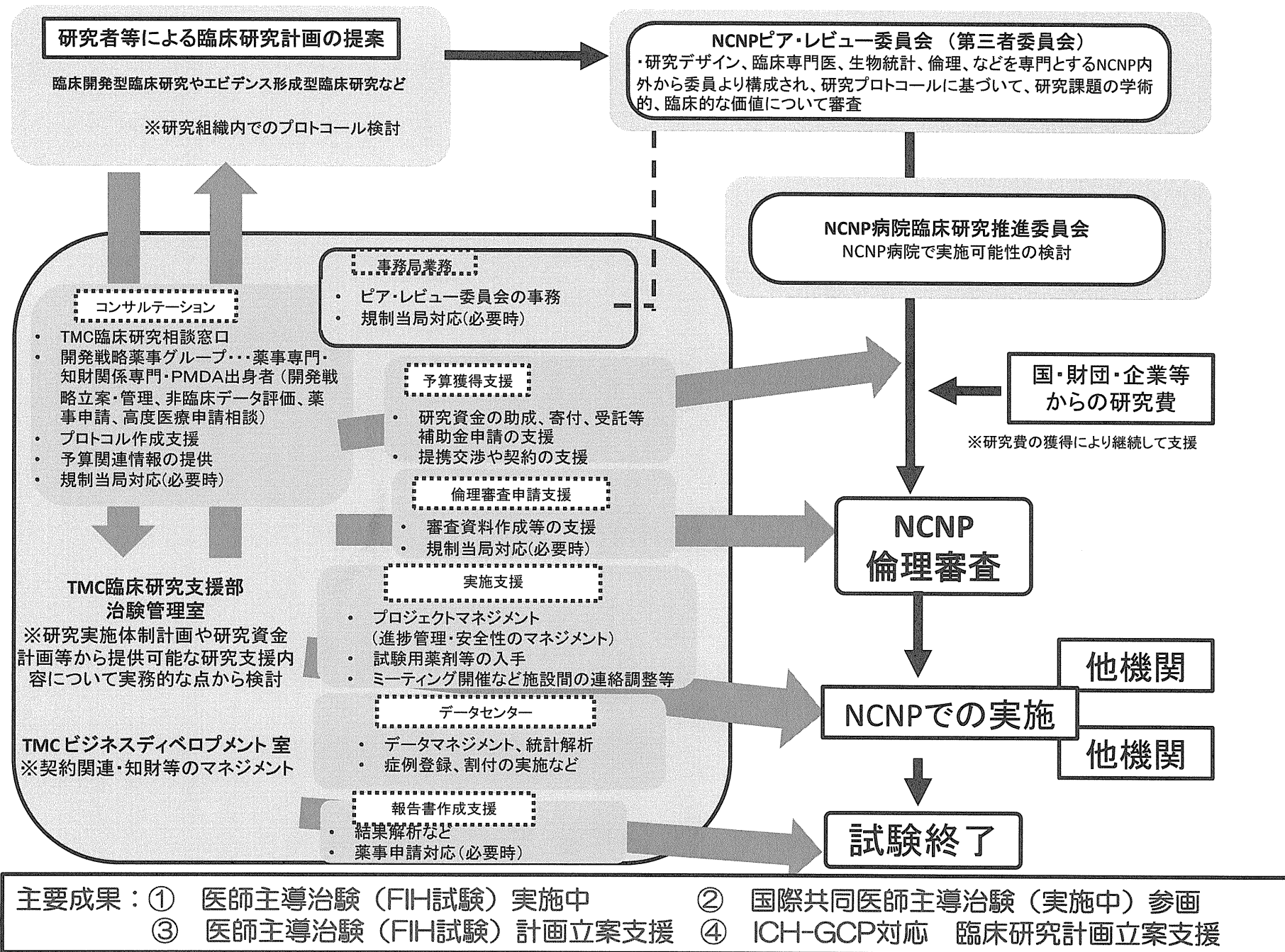
【試験の背景】			
シリアルナンバー		症例数	30
診療科	精神・小児神経・脳外	規定Visit数	10
対象疾患	てんかん、SMDI	血液検査(院内)	1
試験デザイン	オープン	血液検査(院外)	1
試験期間	2012年9月～2015年3月	検査数(予約あり)	0
		検査数(予約なし)	0
		登録回数	1

CRC経費算出表(案)

要素	分類	支援項目とその内容	標準時間(分)	実施時間(分)	算出式	支援時間を設定する上で配慮すべき要因	支援する上でセプトを検討すべき項目	
基礎支援項目	事前準備	<input type="checkbox"/> プロトコル読み込み <input type="checkbox"/> 同意説明文書作成補助	300	300	小計	基礎 総計 支援 時間	全てのオプション支援 する上で必須項目	
	事前打ち合わせ	<input type="checkbox"/> 準備 ・プロトコル、同意説明文書の読み込み(主に実施面)	180	180	950			
		<input type="checkbox"/> 実施 ・ヒアリング参加 ・質疑・応答	180	180				
		<input type="checkbox"/> 検査内容の確認(採血・採尿のみ) ・検査キットの確認 ・検体採取・処理方法の確認	30	30				
	スタートアップミーティング	<input type="checkbox"/> 準備 ・日程調整(開催場所の確保) ・試験登録医師への連絡 ・資料作成 ・関連部署への連絡	200	200	60			
<input type="checkbox"/> 実施 ・スタートアップミーティング参加・CRC業務確認(資料内容の説明)		60	60					
事務手続き	-	<input type="checkbox"/> 保険外併用療養費等の開始と終了の連絡 ・試験参加時の費用等の連絡・確認 ・負担軽減費および保険外併用療養費の説明 ・試験用カルテの変更、試験概要の添付(取り外しも含む)	30			自主臨床試験では該当せず		
オプション支援項目	同意説明	<input type="checkbox"/> 適格性の事前確認 ・患者背景調査 ・併用薬の確認 ・適格基準の確認	30	症例数	小計	(支援時間) × 症例数	・症例数 ・ポピュレーション (高齢者・小児・ 疾患の重症度等) ・試験デザイン(DBT) ・試験薬の侵襲度	・患者ケア ・スケジュール管理
		<input type="checkbox"/> 同意説明補助 ・同意説明時の立会い ・同意取得の確認 ・同意補助説明(医学的判断を伴わない項目を中心に) ・同意説明文書の授受(管理も含む)	150	症例数	小計	(支援時間) × 症例数		
	被験者選出	<input type="checkbox"/> 端末 ・基礎情報(年齢・対象疾患・合併症・検査データ・併用薬・既往歴等) <input type="checkbox"/> 院内ポスター ・掲示の手続き ・問い合わせ対応 ・掲載 ・診察手続き ・担当医師への連絡	30		30	(要相談)	研究者の自効努力	
		<input type="checkbox"/> カルテスクリーニング ・基礎情報(年齢・対象疾患・合併症・検査データ・併用薬) <input type="checkbox"/> 医師のリストからのカルテスクリーニング ・カルテの準備(出庫手続き)	30	30	小計	900	(要相談)	研究者の自効努力
	登録補助	<input type="checkbox"/> 登録作業 ・データ収集 ・登録票の送受信 ・登録票の作成(記載/入力)補助・確認 ・登録結果の確認と報告 ・関連書類の管理	45	登録回数	小計	(支援時間) × 登録回数 × 症例数	・登録回数 ・症例数 ・登録方法	・同意説明補助 ・適格性の確認 ・スケジュール管理
	スケジュール管理	<input type="checkbox"/> 試験全体のスケジュール管理(被験者対応なし) ・来院調整(規定来院および変更時の対応含む) ・診察予約の確認 ・検査予約の確認	15	Visit数	小計	(支援時間) × Visit数 × 症例数	・症例数 ・Visit数 ・ポピュレーション ・関連部門との 連絡の必要度	・同意説明補助 ・患者ケア
<input type="checkbox"/> 当日のスケジュール(タイムスケジュール)調整 ・当日のスケジュール計画 ・担当医師、患者様および関連部署への連絡		15	Visit数	小計	(支援時間) × Visit数 × 症例数			
オプション支援項目	患者ケア	<input type="checkbox"/> 被験者の対応 ・有害事象の確認 ・服薬指導 ・併用薬の確認 ・服薬状況の確認	30	Visit数	小計	(支援時間) × Visit数 × 症例数	・症例数 ・Visit数 ・ポピュレーション	・同意説明補助 ・スケジュール管理 ・各種検査支援
		<input type="checkbox"/> 診察時の立会い ・処方箋の貼付 ・処方内容の確認 ・検査結果の報告・提示 ・処方箋の受け渡し	30	Visit数	小計	(支援時間) × Visit数 × 症例数		
		<input type="checkbox"/> 電話連絡 ・服薬状況の確認 ・来院日・服薬確認 ・有害事象の確認	10	回数	小計	(支援時間) × 回数 × 症例数		
		<input type="checkbox"/> 電話連絡 ・リマインダー	5	回数	小計	(支援時間) × 回数 × 症例数		
	各種検査支援	<input type="checkbox"/> 院内採血(CRCにて採血の実施) ・ラベルの打ち出し ・採血依頼指示 ・体側指示(含む)	30	検査回数	小計	(支援時間) × 検査回数 × 症例数	・症例数 ・検査の回数 ・ポピュレーション	・スケジュール管理
		<input type="checkbox"/> 院内・院外採血 ・採血・採尿準備と実施 ・ラベルへの記載 ・収集手配・連絡 ・検査キットの管理(使用期限の確認・検査キットの授受)	15	検査回数	小計	(支援時間) × 検査回数 × 症例数		
各種検査支援	<input type="checkbox"/> 検体処理 ・検体静置(30分以内) ・検体機器の準備 ・保管(凍結/冷蔵/室温) ・検体回収先への連絡	<input type="checkbox"/> 遠心分離(冷却遠心・常温遠心)	60	支援回数	小計	(支援時間) × 支援回数 × 症例数	・症例数 ・検査の回数 ・処理方法	
		<input type="checkbox"/> バイタル測定(身長、体重、血圧、脈拍等含む) ・検体機器の準備 ・測定	30	検査回数	小計	(支援時間) × 検査回数 × 症例数		
	<input type="checkbox"/> データ記録	30	検査回数	小計	(支援時間) × 検査回数 × 症例数	・症例数 ・検査の回数 ・特殊性(通常診察外) ・関連部門との連絡		
	<input type="checkbox"/> 特殊検査 (予約あり): 心理検査、脳図、MRI、US、マルク、ルンバール、脳波等 ・検査説明補助 ・関連部署への連絡 ・検査依頼の補助 ・検体保管・提出(回収連絡含) ・予約の調整と確認(関連部署への連絡) ・データ管理	30	特殊検査	小計	(支援時間) × 検査回数 × 症例数			

オープン支援項目	各種検査支援	科学性	<input type="checkbox"/> 特殊検査 (予約枠なし): ECG、Xp、CT、ブロッグド等 ・検査説明補助 ・検体採取 ・関連部署への連絡 ・データ管理	18	検査回数 0	小計 0	(支援時間) × 検査回数 × 症例数	・症例数 ・検査の数 ・特殊性 ・関連部門との連絡	・スケジュール管理
			<input type="checkbox"/> 検査データコピー ・書類/リストの作成 ・関連部署への依頼(マスキング依頼) ・提出準備(識別コードの記載、マスキング含) ・事務手続き(会計依頼)	30	検査回数 0	小計 900	(要相談)	研究者の自助努力	
	患者教育	倫理性・科学性	<input type="checkbox"/> 日誌 ・使用方法の説明	10	症例数 0	小計 0	(支援時間) × 症例数	・症例数 ・ポピュレーション ・試験デザイン	・同意説明補助 ・スケジュール管理
			<input type="checkbox"/> 治験薬投与方法 ・自己注射 ・機器トラブル時の対応	15	症例数 0	小計 0	(支援時間) × 症例数		
			<input type="checkbox"/> 生活指導 ・食事指導 ・副作用の説明	10	症例数 30	小計 300	(支援時間) × 症例数		
	(医師実施) 治験(試験)薬	科学性	<input type="checkbox"/> 実施場所の確保 ・関連部署への連絡/依頼	10	総時間 0	小計 0	(総支援時間) × 投与回数 × 症例数	・症例数 ・投与経路 ・投与回数 ・侵襲度 ・関連部門との連絡	・同意説明補助 ・スケジュール管理
			<input type="checkbox"/> 試験薬調製支援もしくは依頼 ・調製準備(薬剤等の準備) ・関連部署への連絡/依頼(外来化学療法室や薬剤部)	15	投与回数 0	小計 0			
			<input type="checkbox"/> 試験薬投与 ・投与準備 ・医師への連絡	15	症例数 0	小計 0			
			<input type="checkbox"/> 試験薬投与中の観察 <input type="checkbox"/> 試験薬投与後の観察	20	0	0			
	(CRC実施) 治験(試験)薬	科学性	<input type="checkbox"/> 実施場所の確保 ・関連部署への連絡/依頼	20	総時間 30	小計 900	(総支援時間) × 投与回数 × 症例数	・症例数 ・投与経路 ・投与回数	
<input type="checkbox"/> 試験薬調製支援もしくは依頼 ・調製準備(薬剤等の準備) ・関連部署への連絡/依頼			20	投与回数 0	小計 0				
<input type="checkbox"/> 試験薬投与 ・投与準備 ・必要時医師への連絡			10	症例数 30	小計 30				
病棟説明会	科学性	<input type="checkbox"/> 病棟説明会(入院中の投与のみ) ・関連部署への協力要請	30	回数 3	小計 90	(支援時間) × 回数	・説明会の回数 ・病棟の治験経験		
症例報告書作成補助(CRF)	信頼性	<input type="checkbox"/> 患者背景 ・既往歴・合併症の転記 ・嗜好 ・現病歴 ・手術歴	20	症例数 30	小計 600	(支援時間) × 症例数	・症例数 ・治験期間 ・ポピュレーション ・Visit数 ・投与回数 ・有害事象発生の頻度 ・情報量 ・CRFの形式 (Visit型・Book型・EDCなど)	・スケジュール管理	
		<input type="checkbox"/> 併用薬・併用療法 ・剤形、規格、用法、用量 ・使用目的	30	症例数 30	小計 900	(支援時間) × 症例数			
		<input type="checkbox"/> 各種検査データ ・検査データの貼付 ・検査結果確認 ・検査結果の転記	20	検査回数 1	小計 600	(支援時間) × 検査回数 × 症例数			
	<input type="checkbox"/> 有害事象 ・事象名の転記 ・発症時期 ・消失時期	30	症例数 30	小計 900	(支援時間) × 症例数				
	<input type="checkbox"/> EDC加算 ・症例ファイル記載 ・症例ファイルの事務局への返却準備	60	基本 30	小計 1800	基本60+ (支援時間) × 症例数				
	<input type="checkbox"/> 適格性の直接閲覧準備 ・日程調整(実施場所の確保) ・カルテ準備(病歴への依頼含む) ・原資料の準備 ・医師への連絡 <input type="checkbox"/> 適格性の閲覧時の立会い <input type="checkbox"/> 適格性の直接閲覧時の確認事項への対応 <input type="checkbox"/> 直接閲覧準備 ・日程調整(実施場所の確保) ・カルテ準備(病歴への依頼含む) ・原資料の準備 ・医師への連絡 <input type="checkbox"/> 閲覧時の立会い <input type="checkbox"/> 直接閲覧時の確認事項への対応 ・CRFの追記 <input type="checkbox"/> CRF提出後の対応 ・クエリー対応 <input type="checkbox"/> その他のモニタリング対応	-	-	-	-			自主臨床試験では該当せず (モニタリング実施に関しては検討中)	
オープン項目	重篤な有害事象の発生時の対応	倫理性・科学性	<input type="checkbox"/> 依頼者への報告 ・第一報の報告 ・追加情報報告 <input type="checkbox"/> 医師への連絡 ・報告書作成の補助 <input type="checkbox"/> 患者対応 ・受診手続き ・受診の付き添い	-	-	-	(要相談)	・有害事象の発生頻度 ・予測される重篤度	・スケジュール管理
				合計(分)	36920	CRC時間単価 2000			
				CRC支援経費	1,230,667	(円)			
病院としての支援	コンサルテーション	科学性	ガイダンス 実施計画書・同意説明文書・申請書類作成支援 キー管理(DBTの場合)	加算の予定なし					
	薬剤管理	倫理性	安全性情報の提供 試験薬の管理と調剤 カルテ用試験情報紙						
	事務	信頼性	申請書類の管理 実施状況報告						

臨床研究等の支援機能とそのフロー



「治験を含む臨床研究の体制整備」に関する研究

－医療情報管理解析体制の整備－

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

同 トランスレーショナル・メディカルセンター

臨床研究を推進するための基盤整備の一環として、臨床研究に不可欠なバイオリソースの管理と臨床情報を関連づけた医療情報の管理解析体制を検討した。本年度は、クラスター研究棟/TMC 棟研究部門にセンター内で分散していたバイオリソース及び付随する臨床情報の取り扱いを行う場所を集中させた。また、6 ナショナルセンターバイオバンクネットワーク（NCBN）事業と連携して、既提供試料の登録、運用に関する情報を公開するとともに、精神疾患患者からの情報/試料の登録プロジェクトを開始した。また、NCBNにおける臨床情報の登録、運用のために SAS システムを導入し、当センターにおける今後の臨床研究推進における医療情報の管理、解析に対する基盤整備を行うことができた。

A. 研究目的

臨床研究を推進するためには、患者の臨床症状、病態を反映した検査所見などの医療情報の確保と解析がきわめて重要である。精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害を対象にしている当センターにおいては、血清、髄液、尿などに加えて、患者由来の DNA、リンパ芽球、線維芽細胞などの培養細胞を解析対象にする研究課題も多い。これらのバイオリソースを適切に取得し、管理、研究利用することは、臨床研究基盤整備の重要なポイントの一つである。特に最近の遺伝学的な病因・病態研究手法の飛躍的進展に伴い、ヒトゲノム・遺伝子関連の試料と情報を取り扱うことが必須の状況にある。

そこで2010年4月の独立行政法人化の組織改組に伴って、トランスレーショナル・

メディカルセンター（TMC）を構築し、「試料と情報の管理体制」に関するシステム整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. トランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）による基盤整備

1) 臨床開発部の活動

国立精神・神経医療研究センターにおける精神・神経・筋・発達障害の分野の臨床研究について、基礎研究で得られた成果を完全かつ速やかに臨床に応用して診断法及び治療法などの恩恵を患者が享受し、臨床上の問題を基礎研究へフィードバックし問題の解明を図ること（トランスレーショナル・メディシン）の推進のため、バイオリソースの維持並びに管理、先端的な診断技

術の開発、臨床研究ならびに治験の実施の支援、臨床研究に関する情報の管理並びに解析、臨床研究に関する環境整備の支援、及び人材の育成等を図ることを目的として、2010（平成20）年4月1日にトランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）が当センター内に再構築された。その組織内の臨床開発部門は、生物材料等の精製、保存及び管理を行うこと、先端的な診断技術に係わる臨床研究の推進及びその臨床応用に関することを行うことを業務とする。

2) バイオリソースの一括管理に向けた作業

患者由来の試料・情報を臨床研究に使用する際には、ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理指針、疫学研究倫理指針、臨床研究倫理指針などのいくつかのガイドラインがあり、その内容に準拠したインフォームド・コンセント（IC）や試料・情報の管理方法が定められている。個々の臨床研究ごとのIC書式や試料・情報の管理方法をできるだけ統一化させることで、手順の省力化、管理体制の組織化などを図る事ができる。このバイオリソースの一括管理に対する検討を行う。

3) 6ナショナルセンターバイオバンクネットワーク（NCBN）事業への参画

平成23年度から、6つのナショナルセンターがバイオリソースの収集・利用及びそれに伴う臨床情報の収集・管理に関する連携を目指す活動が行われている。本研究と関連性が高いことから、随時その動きに対応して活動を進めてゆく。

2. 遺伝学的情報の取扱いに関する検討

遺伝学的な情報を取り扱う者は、その特殊性を十分理解しておくことが必要であり、

そのための教育や遺伝カウンセリング体制の充実をはかる必要がある。その取組を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究自体は倫理委員会から承認を受ける必要のある内容ではない。しかし、取り扱う事項の一部は倫理委員会での審査を経たものであったり、倫理委員会への申請を必要とするものであったりするので、個々の事例に応じて倫理委員会への申請、承認を行った。一部の事例（バイオリソースの一括管理を目指したIC様式の検討など）は、6ナショナルセンターバイオバンクネットワークの活動に連動して、当センターの倫理委員会での審査を受けた。

C. 研究結果

1. トランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）発足による基盤整備

1) 臨床開発部の活動

当センターの臨床研究推進のために、トランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）が発足した。その中のバイオリソース管理と先端診断技術開発を業務とする臨床開発部を担当し、その役割を検討した。特に、患者試料の収集に当たっては、病院との密接な関係が不可欠であり、随時情報の共有を行った。

臨床開発部の機能と役割は、以下の表の示す通り、臨床研究に不可欠なバイオリソース（生物材料等）の精製、保存、管理と研究の根幹に係わる先端診断技術の開発・導入と臨床応用である。

2) バイオリソースの一括管理に向けた作業

ア. TMC 棟／クラスター棟における試料

管理システムの構築

2011（平成 23）年 10 月のトランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）棟及びクラスター研究棟の開棟に伴い、物理的にセンター内のバイオリソースを集中的に管理することが可能となった。具体的には、凍結骨格筋、凍結脳、ホルマリン脳、培養細胞（筋芽細胞、線維芽細胞）、液性試料（髄液、血漿、血清、尿）などである。

さらに、これらバイオリソースのほとんどが凍結状態で保存されているため、フリーザーの温度管理はきわめて重要であり、使用している各フリーザーの庫内温をモニターするシステムを導入し、上昇時には担当者にメールで知らせることを可能にした。同時に、必ず 1 台は空のフリーザーを用意し、故障時に対応できるようにした。

イ. ガイドライン、倫理審査について

これまで当センターで 30 年以上にわたって収集・管理してきた骨格筋レポジトリをプロトタイプとして、検査後余剰試料の収集と管理の手順を明確にするための基盤整備を行った。当センターに保存されている主なバイオリソースを統括するには、準拠しているガイドラインが異なることなどが大きな障害となった。また、平成 24 年度に行われているヒトゲノム・遺伝子解析研究指針の改訂を見守り、その制定を待つ根本的な改訂を計画していたが、平成 25 年 2 月に至って確定したことから、平成 25 年度に新ガイドラインに対応する改訂を行う予定である。

その際、使用目的を特定しないでバイオリソースを登録するだけの行為についても、新ガイドラインでの取扱いに沿って改訂を行う予定にしている。

3) 6 ナショナルセンターバイオバンクネットワーク（NCBN）事業との連携活動

平成 23 年度から開始された NCBN 事業において、平成 24 年度では、中央バンク（国際医療研究センター内に設置）にカタログ情報を集めて公開する事業を進めてきており、すでに HP が立ち上がっている。

具体的なカタログ情報の内容については、NCBN 情報データベース部会が中心となり、共通問診票を確定し、それに各疾患に特異的な情報を加えることで個票内容を決定した。当センターでは、精神疾患患者の試料と情報の登録を平成 24 年 12 月から開始した。

また、バイオバンク事業の情報登録を行うシステムとして SAS を導入し、センター内での情報管理、臨床研究一般の情報解析、中央バンクへの情報供与等に有効に生かすことができる。

一方、当センターでは骨格筋を中心として膨大な既提供試料が保存されている、これらのバイオバンクに関する情報は、当センター及び NCBN の HP に掲載し、広く研究者からのアクセスを可能にした。（添付資料 1）

2. 遺伝学的情報の取扱いに関する検討

ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針の改訂は平成 23 年度中に集中的に審議が行われ、平成 24 年度から実施されるものと予想していたが、結局、平成 25 年 2 月 8 日公布、平成 25 年 4 月 1 日の実施となった。

これを踏まえて、バイオリソースの取扱いについての手順や IC などについて早急に改訂を加える予定である。

D. 考察と結論

臨床研究推進の基盤整備として TMC を設置し、クラスター研究棟/TMC 棟にセンターのバイオリソースを集中的に管理し、一方で、医療情報の確保と管理体制に関して SAS の導入などで、より効率的で安全性の高い情報管理を行うことができた。

今後はさらにハード・ソフトの両面で、バイオリソースと医療情報の管理を行い、その有効な活用に資する活動を行う予定である。

臨床研究を進める上では対象患者集団をできるだけ均一にすることが薬剤や医療器具の効果をより鋭敏に評価できることになることから、遺伝子研究に基づく遺伝子診断の重要性は論を待たない。特に、当センターで扱う神経変性疾患、筋疾患などの稀少疾患では、遺伝子解析が基盤となった臨床研究が不可欠である。ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針の改訂を受けて、大幅なシステムの変更が必要になる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

(国際学会)

1. Yukiko Sato, Yu-ichi

Goto. Furnishing appropriate information on mitochondrial diseases to patients and their families. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, November 6-10, 2012,

(国内学会)

1. 後藤雄一. 国立精神・神経医療研究センターにおけるバイオリソース・レポジトリの現況. Bio Sample management セミナー 2012、東京、2012年4月25日
1. 佐藤有希子、後藤雄一. 国立精神・神経医療研究センターにおけるミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. 遺伝医学合同集会2011. 京都. 2011年6月16~19日.
2. 佐藤有希子、後藤雄一. ミトコンドリア病に関する情報ツール作成の試み. 第54回日本小児神経学会総会. 札幌. 2012年5月17-19日.
3. 佐藤有希子、後藤雄一. ミトコンドリア病に関する情報提供の充実に向けた取り組み. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 松本. 2012年6月8-10日.

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. 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事業）
分担研究報告書

「治験を含む臨床研究の体制整備」に関する研究
早期探索的臨床試験の実施に向けた準備および教育に関する研究

研究分担者

玉浦 明美 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター治験管理室
立石 智則 独立行政法人国立精神・神経医療研究センターTMC 臨床研究支援室
福田 昂一 独立行政法人国立精神・神経医療研究センターTMC 臨床研究支援室

TMC（Translational Medical Center）臨床研究支援室および病院治験管理室は、平成 22 年度から 24 年度にかけて医師主導治験および早期探索的臨床試験実施に向けた基盤整備を行った。今年度は、研究所で見出したシーズをヒトに初めて投与する早期探索的臨床試験の実施に向けた準備を進めていく中で、試験に関わる医師・看護師等コメディカルおよび IRB 委員等への教育プログラムを企画・実施した。早期探索的臨床試験を実施する病院として、試験に関わるスタッフがプロトコルを理解し、安全に試験を実施できる体制を構築することは必須であり、今後はセンター内の連携体制をより強固なものにしていくほか、入職時オリエンテーションでの教育、全員参加が義務つけられている医療安全セミナーで、特にファーストインヒューマン試験についてとりあげる等、来年度までに病院スタッフ全員が治験・臨床研究に関わる体制を構築する必要があると考える。

A. 研究目的

本年度および来年度実施予定の早期探索的臨床試験の準備段階における、医師・CRC・コメディカルを対象とした POC 試験デザインや緊急時の対応等に関する教育研修プログラムを企画・実施する。

B. 研究方法

＜早期探索的臨床試験デザインに関する教育研修プログラム＞

① 「プロトコル検討委員会」

治験責任医師を中心として、プロジェクトマネージャー、医学専門家、統計専門家、検討会事務局、担当 CRC 等が参加するプロ

トコル検討委員会を試験薬毎に企画した。当該委員会では、早期探索臨床試験デザインに加え、試験薬概要書、症例報告書、説明・同意文書に関する教育・研修を行う。

② 「医師主導治験および臨床研究を対象とした事前ヒアリング」

上記①のプロトコル検討会でブラッシュアップされた治験実施計画書、試験薬概要書、症例報告書、説明・同意文書について、デザインの妥当性、NCNP 病院での実施可能性等を実施側の視点で検討するための委員会を設定する。

② IRB 委員向け講義

IRB にて委員が医師主導治験を審査するにあたり、企業治験と医師主導治験の違い、審査のポイントとしてプロトコル等の何を確認する必要があるか等の知識を習得する教育機会を設定する。

〈緊急時の対応等に関する教育研修プログラム〉

① 「早期探索的臨床試験救急搬送トレーニング」

早期探索臨床試験開始に伴い、急変および救急搬送を想定して病棟看護師・治験担当医師・緊急時対応チームで実施し、連絡および緊急体制等を確認・検討する。

別紙 1：早期探索的臨床試験救急トレーニング

② 「看護部管理運営会議・治験リンクナース会・病院管理診療運営会議」

院内初となる早期探索的臨床試験となる為、看護部の師長以上および各病棟治験リンクナース医長以上の医師・事務部門を中心に、早期探索的臨床試験とは何かの講義および夜間・緊急時連絡体制の決定事項の説明を行い、周知徹底を図る。

別紙 2：看護部早期探索的臨床試験
治験リンクナース会

C. 研究結果

〈早期探索的臨床試験デザインに関する教育研修プログラム〉

① プロトコル検討会および事前ヒアリング

▶ 本～来年度に試験開始予定のケース I（国際研究機関主幹の医師主導治験

（適応症拡大のための探索的試験））

について、プロトコル検討会は計 4 回、事前ヒアリングは 1 回実施した。

▶ 本年度に試験を開始したケース II（自施設開発新規医薬品の医師主導早期探索的臨床試験（外部機関による治験薬提供なし））について、プロトコル検討会は計 8 回、事前ヒアリングは計 2 回実施した。

▶ 来年度に試験開始予定のケース III（自施設開発新規医薬品の医師主導早期探索的臨床試験（治験薬提供者あり））について、2012 年 9 月から 2013 年 2 月時点でプロトコル検討会を計 8 回実施した。事前ヒアリングについては、来年度の IRB 申請時期に合わせて実施予定である。

② IRB 委員向け講義

「医師主導治験とは-誕生の背景から評価のポイント-」は計 1 回実施し、IRB 委員 4 名、事務局 7 名、CRC7 名、計 18 名の参加であった。

別紙 3：医師主導治験とは

〈緊急時の対応等に関する教育研修プログラム〉

① 救急搬送トレーニングを試験開始から 3 か月後（3 コホート終了後）に実施した。医師 6 名、病棟看護師 10 名、CRC5 名の参加

② 早期探索的臨床試験のプロトコル概要および治験薬・緊急時の連絡体制について、各委員会・会議で 1 回ずつ説明を行った。

D. 考察

高度専門医療研究センター病院という当院の機能と規模から、病院全体が治験・臨床研究に対応できる体制を整える必要があり、具体的にはセンター内の連携体制をより強固なものにしていくほか、入職時オリエンテーションでの教育、全員参加が義務づけられている医療安全セミナーで、特にファーストインヒューマン試験についてとりあげる等、2014年までに病院スタッフ全員が治験・臨床研究に関わる体制を構築する必要があると考える。また、救急搬送トレーニングにおいては、対象となる病棟においては、少なくとも2回/年実施し、今後の病院でのファーストインヒューマン試験を安全に実施していく体制を構築していく必要があると考える。

医師主導治験の審査は勿論、ICH-GCP 準拠の臨床研究の審査の体制を強化する事が早急に必要であり、現在の当センターとの薬事承認を目的とした治験の審査実績がある治験審査委員会を発展させ、ICH-GCP に準拠した信頼性の高いデータを確保することを目的とした臨床試験計画について審査もできるよう、臨床研究倫理審査委員会に改編することに取り組み始めた。今後、適切かつ透明性の高い倫理審査体制を構築するための、委員の教育に関して検討を行う必要がある。

E. 結論

今回実施した医師・CRC・コメディカルを対象としたPOC試験デザインや緊急時の対応等に関する教育研修内容を見直し、来年度はファーストイン・ヒューマン試験等の知識も含め病院スタッフ全員が治験・臨

床研究に関わる体制を構築する必要がある。

救急搬送トレーニングは今後も定期的に対象病棟を中心に実施する必要がある。

F. 研究発表

特記すべきことなし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特記すべきことなし。

早期探索的臨床試験救急搬送トレーニング

目的：当院は、他院との患者搬送契約のもとファースト・イン・ヒューマンを実施する国内でも類をみない先駆的な試みを行っている。よって他の施設以上に救急時の対応方法を十分検討しておかなくてはならない。常日頃の安全管理に加えて、定期的なトレーニングを行うことにより救急対応を確実に実施できる事を目的とする。

方法：医師、看護師、CRC、事務部門の他職種が参加し、臨床の初期対応(1次救命処置、2次救命処置)から、救急手順に則っての連絡、報告。また最終的な他院への搬送までの流れをシミュレーションする。

参加者：治験責任医師	村田先生
治験主治医	荒木先生
緊急時対応チーム	有賀先生 ・ 三山先生 (緊急時対応チームリーダー)
病棟医長	坂本先生
病棟師長	富田師長
治験管理係長	玉浦係長
担当CRC	鈴木CRC
事務担当	後藤
病棟看護スタッフ	五郡 ・ 他病棟看護スタッフ

事例内容：治験薬投与後当日の日中、3北病棟被験者自室でのエピソードとする。

〇〇時××分、被験者よりNsコールあり。Nsが訪室すると、「今トイレから戻ろうとしたところ、めまいがして、しゃがみこんだんです。すぐに気付いてベッドに横になりました。」とのこと。

意識清明。血圧：104/72mmHg 脈拍：45回/分(リズム整) SPO2：98% 体温：36.1℃ 心電図モニターのリコール記録を確認したところ、数分前の被験者が症状を訴えた時刻に一致して、6.5秒の心停止が記録されていた。

主治医の荒木医師に電話報告。ポータブル心電図モニター(被験者が装着しているモニターはベッドサイドで波形確認できないため)の準備をして装着。担当看護師が付き添った。被験者はベッド上安静で経過したが、2～5秒の心停止が間欠的に繰り返され、被験者はベッド上でめまい感を自覚した。主治医到着し診察を始めたが、途中で再度意識消失。声掛け、痛み刺激にも反応なし。自発呼吸なく、頸動脈触知出来ず。ポータブル心電図モニター上心静止確認。心肺停

止状態。担当看護師が患者の自室より救急カート、除細動の準備をアナウンス。荒木医師、担当看護師及び他の看護スタッフにて胸骨圧迫開始。物品一式到着。左前腕にルートキープ。ボスミン投与。胸骨圧迫 5 サイクル実施後 VF に。再度胸骨圧迫 5 サイクル後除細動実施。再度胸骨圧迫 5 サイクル。モニター心電図上 VF 消失も 2～5 秒の心停止が間欠的に繰り返されている。被検者は意識朦朧としている。

荒木医師より、救急対応チームのファーストコール番である消化器科有賀医師と担当 CRC 鈴木氏に連絡。鈴木氏より村田治験責任医師と玉浦治験管理室係長に報告。また担当看護師より、坂本神経内科医長、富田 3 北病棟看護師長に報告。

精査実施。(採血、12 誘導心電図、CT 等)

当該治験各関係者現場に到着後協議。

有賀医師のコンサルト介入後、当院での対応困難と判断。公立昭和病院に搬送が決まる。

荒木医師により、公立昭和病院救急担当者に受け入れ要請と、状況説明。

また、当院事務担当後藤氏へ救急車の手配を依頼。後藤氏より、東京消防庁へ 119 番通報。当院に救急隊到着後、事務担当により 3 北病棟へ救急隊を誘導。

荒木医師同乗し、公立昭和病院へ搬送。

日時：実際の被験者が入院していない日で、通常診療が行われている時間帯で行う。

訓練は開始から終了まで 1 時間以内で行う予定。

以上

治験リンクナース会
早期探索的臨床試験について

治験管理室

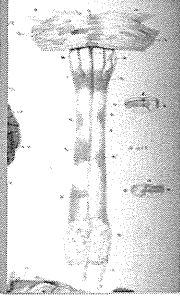
この治験の目的

- 多発性硬化症に対する〇〇の安全性の検討、薬効に関連するマーカーの検索及び薬物動態学的検討を行う。

↓

- 安全性→副作用がないか
- 薬効に関連するマーカー→どんなバイオマーカーがこの治験薬の効果や薬物動態に関連しているか
- 薬物動態学的→どうやってこの治験薬が人体に吸収され、代謝、排泄されるか、を研究する。

多発性硬化症について



多発性硬化症は自己免疫疾患の一つで、はっきりとした原因はまだ不明。若年女性に比較的多い。日本では1-1.5万人と比較的少ないが欧米では神経疾患としては多くみられる。寛解増悪を繰り返す。中枢神経の周りを覆っているミエリンに炎症が起きる。中枢神経系のどこにも病変ができるので、様々な症状が出現する。視力低下、小脳症状、感覚障害、精神症状等。自然寛解もありうる。

この試験の位置づけ

基礎研究

- 「くすりの候補」を選び、構造や性状を調べる
- 動物を対象に「くすりの候補」の有効性や安全性を調べる

治験

- ＜早期探索的臨床試験＞臨床でヒトに初めて投与する
 - 対象：少人数の人
 - 目的：「くすりの候補」の将来性の有無を検討する
- 第1相試験
 - 対象：少人数の健康な人（患者の場合もある）
 - 目的：「くすりの候補」の安全性、吸収、分布、代謝、排泄などを調べる
- 第2相試験
 - 対象：少人数の患者さん
 - 目的：「くすりの候補」の有効性、安全性、使用方法などを調べる
- 第3相試験
 - 対象：多数の患者さん
 - 目的：これまでの試験の結果から得られた「くすりの候補」の有効性と安全性、使い方を最終的に確認する。

安全性への配慮について

- 動物実験結果から肝毒性があることがわかっている。
- ヒトに初めて投与することは、前例がないため、あらゆる事態を想定する必要がある。

↓

- 安全性に関するガイダンスに則って動物実験で安全性が確認された量の1/50という低用量からヒトへの投与を開始する。
- 入院して、全身状態のモニタリングをしながら実施する

方法 1（健康成人/単回投与）

STEP1	コホート	投与量 (OCH-NCNP1)	投与日数
STEP1	A(3名)	0.3mg (0.003g)	1
	B(3名)	1mg	1
	C(3名)	3mg	1
	D(3名)	10mg	1
	E(3名)	30mg	1
	F(3名)	100mg	1
	G(3名)	300mg	1

【STEP1】健康成人21名（女性4名含む）に上記コホートの用量に従ってOCH-NCNP1を朝食前に1回経口投与する。1コホートごとに安全性を確認しながら、AからGに向けて順に増量していく。2012/11/5から被験者組み入れがスタートしている。

スケジュール (STEP 1)

<観察・検査・投与スケジュール STEP 1> 3北病棟 主治医: 荒木先生
医師: 看護師: 検査部: CRC: 神経内科助手:

項目	投与前			投与期														事後検査/中止時
	Day	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	
初回投与後の時間 (hr)	Day 45	Day 7	Day 1	0	6	13	21	24	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15	
最終投与後の時間 (hr)	-	-	-	-	-	-	-	0	6	13	21	24	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	
外傷/入院																		
同意取得																		
検査																		
EDSS/SF35																		
バイタルサイン																		
身長・体重																		
血液生化学的検査																		
尿生化学的検査																		
尿検査																		
尿タンパク検査																		
尿糖検査																		
尿潜血検査																		
尿比重検査																		
12標準心電図																		
心エコー検査																		
胸部・腹部X線検査																		
腹部CT																		
MRI																		
脳脊髄液検査																		
治療効果																		
持続心電図モニタリング																		
血中薬物濃度検査																		
尿中薬物濃度検査																		
バイオマーカー																		
有普奉養施設訪問																		

方法 2 (再発寛解型MS患者/反復投与)

STEP2	コホートH	投与量 (OCH - NCNP1)	投与日数
STEP2	H(3名)	STEP1において毒性試験の最高曝露量を超えず、かつ安全性が確認された上位3用量のうち低用量	7
	I(3名)	上記中用量	7
	J(3名)	上記高用量	7

【STEP2】各コホート3名ずつのMS患者にSTEP1で安全性が確認された用量のうち、上位から3番目→2番目→1番目の順に用量を増やしていきながら7日間反復投与する。2012/4月以降実施予定


スケジュール (STEP 2)

<観察・検査・投与スケジュール STEP 2> 3北病棟 主治医: 荒木先生
医師: 看護師: 検査部: CRC:

項目	投与前		投与期															事後検査/中止時
	Day	Day 45	Day 46	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	
初回投与後の時間 (hr)	Day 45	Day 46	Day 1	0	6	13	21	24	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15	Day 16
最終投与後の時間 (hr)	-	-	-	-	-	-	-	-	0	6	13	21	24	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11
外傷/入院																		
同意取得																		
検査																		
EDSS/SF35																		
バイタルサイン																		
身長・体重																		
血液生化学的検査																		
尿生化学的検査																		
尿検査																		
尿タンパク検査																		
尿糖検査																		
尿潜血検査																		
尿比重検査																		
12標準心電図																		
心エコー検査																		
胸部・腹部X線検査																		
腹部CT																		
MRI																		
脳脊髄液検査																		
治療効果																		
持続心電図モニタリング																		
血中薬物濃度検査																		
尿中薬物濃度検査																		
バイオマーカー																		
有普奉養施設訪問																		

この治験が当院で行われる意義

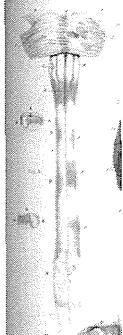
- この治験薬が実用化されれば、MSの再発予防治療の新たな選択肢が増える。
- 当院は『精神・神経医療研究センター』として、精神や神経分野の難病の先駆的な治療に関して研究に取り組んでいく使命がある。
- 特にこのOCH治験は、看護スタッフの協力が不可欠です。協力して研究を進めていきましょう。




健康成人及び多発性硬化症患者を対象とした
免疫修飾薬早期探索的臨床試験

看護部管理運営会議

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS)



若年女性に比較的多い神経免疫性疾患
日本では1-1.5万人と比較的少ないが
欧米では極めてpopularな神経疾患
寛解増悪を繰り返す。
髄鞘があれば中枢神経系のどこにも病変が
できるので、様々な症状が出現しうる。
筋力低下、小脳症状、感覚障害、精神症状……
自然寛解もありうる。



OCHIはMS再発予防、回復促進に作用するNKT細胞を活性化し、選択的にIL-4産生を促す。
しかも経口投与可能である。

本研究(早期探索的臨床試験)の目的

マウスの結果から得られた効果を期待できる投与量での

1. 安全性
2. 薬物動態
3. 効果の指標となりうるバイオマーカーの探索 (IL-4の変化の有無、今後評価すべきバイオマーカーの探索等)

この試験の位置付けと資金源

基礎研究
・「くすりの候補」を選び、構造や性状を調べる
・動物を対象に「くすりの候補」の有効性や安全性を調べる

第Ⅰ相試験
・目的: 「くすりの候補」の将来性の有無を検討する
・対象: 少人数の健康な人 (患者の場合もある)
・目的: 「くすりの候補」の安全性、吸収、分布、代謝、排泄などを調べる

第Ⅱ相試験
・対象: 少人数の患者さん
・目的: 「くすりの候補」の有効性、安全性、使用方法などを調べる

第Ⅲ相試験
・対象: 多数の患者さん
・目的: これまでの試験の結果から得られた「くすりの候補」の有効性と安全性、使い方を最終的に確認する

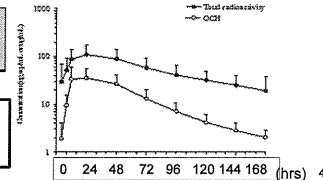
治験

* 資金は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験」により実施されます。

薬物動態について(治験薬概要書P43~45)

	ラット(10mg/Kg, p.o.)		サル(10mg/Kg, p.o.)
	OCH顆粒	OCH	OCH
Cmax (ng/ml)	143 ± 43	89.1 ± 24.9	39.4 ± 25.3
Tmax (h)	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	28.0 ± 18.3
T _{1/2} (h)	27.3 ± 4.5	20.0 ± 2.9	39.2 ± 8.5
AUC _{0-∞} (ng・h/ml)	3526 ± 1056	2195 ± 642	2376 ± 1164

サル単回投与試験 (OCH10mg/kg)



ヒトでの体内動態データはない。
OCH顆粒にすることで、OCH(散剤)に比較して約1.6倍吸収率が向上する。

プロトコール骨子

治験課題名	免疫修飾薬OCHの早期探索的臨床試験
デザイン	・単一施設、用量漸増非盲検試験、 単回(STEP1)及び7日間反復(STEP2)投与 ・First in human
対象	STEP1: 健康成人 STEP2: 再発寛解型MS患者
症例数	STEP1: 21名(男性17名、女性4名) STEP2: 9名 合計 30名(各コホート3例)
治験薬(投与量/投与方法)	STEP1(単回投与): OCHとして 0.3mg、1mg、3mg、10mg、30mg、100mg及び300mgを単回投与。 STEP2(反復投与): STEP1で毒性試験における最高曝露量を超えず、かつ安全性が確認された用量のうち、上位三用量。

コホート詳細			
STEP	コホート	OCH-NCNP1 (OCH-NCNP1顆粒として)	投与日数
STEP1 (単回投与)	A (n=3)	0.3 mg (0.003 g)	1
	B (n=3)	1 mg (0.01 g)	1
	C (n=3)	3 mg (0.03 g)	1
	D* (n=3)	10 mg (0.1 g)	1
	E* (n=3)	30 mg (0.3 g)	1
	F* (n=3)	100 mg (1g)	1
	G* (n=3)	300mg (3g)	1
STEP2 (反復投与)	H** (n=3)	STEP1において毒性試験の最高暴露量をこえず、かつ安全性が確認された上位3用量のうち低用量	7
	I** (n=3)	中用量	7
	J (n=3)	高用量	7

*被験者のうち1名を女性とする
 **STEP2のHコホート(低用量)又はIコホート(中用量)で増量中止となった場合、当該用量より低いSTEP1用量を用い、合計3コホートまで実施可能とする。

選択基準、除外基準

STEP 1
 通常の第 I 相試験とほぼ同様であるが、免疫系の修飾薬であることから、

- 5) 水痘・帯状疱疹ウイルス抗体陰性の者
- 6) 梅毒反応(TPHA, RPR)陽性の者
- 7) B-D グリカン陽性、またはクオンティフェロン陽性の者
- 8) HIV感染の病歴、またはスクリーニング検査で陽性が確認された者
- 16) 感染症を発症しているまたは疑われる者
- 17) 易感染性の状態にある者
- 18) 炎症性腸疾患を有する者
- 22) 薬物や食物アレルギーの既往を有する者

は、除外する。

選択基準、除外基準

STEP2:再発寛解型のMS患者
 EDSS≤5 (補助なしで200m以上歩行可能)
 神経学的に安定している患者

除外基準としては、STEP1での除外基準に加え、

- ①NMO(Neuromyelitis Optica)を除外する。
抗APQ4抗体陽性は除外
- ②ガドリニウム造影MRIを施行するため、Gd(+)MRI禁忌者を除外
Gd造影剤のアレルギーまたは過敏反応の既往のある者、ぜんそく患者(ただし10年以上治療歴および発作歴のない者は参加可能)
- ③細胞性免疫を抑制する可能性があるため、リンパ球減少に注意する。(800/mm³未満は除外する)

安全性検討委員会について(安全性検討委員会SOP)

安全性検討委員会
 委員会は、自ら治験を実施する者、治験分担医師等の治験実施関係者(以下「治験実施関係者」という)から独立し、当該治験に直接関与しない医学専門家(うち4名は神経内科医、1名は消化器内科医)の計5名で構成する。なお、最低1名は国立精神・神経医療研究センター外に所属する委員とする。

本治験における役割:
 委員会は、治験責任医師より提出された安全性データをもとに、以下の判断を行う。

- ① STEP1における増量の可否
- ② STEP2への移行の可否
- ③ STEP2における増量の可否
- ④ 各被験者の中止の必要性の有無
- ⑤ 治験全体の中止の必要性の有無
- ⑥ 治験実施計画書の変更の必要性
- ⑦ その他、本治験の安全性情報の取扱いの適切性等

安全性検討委員会のメンバーについて

氏名	所属	部署・診療科など
大矢 寧	国立精神・神経医療研究センター病院	神経内科診療部
小川 雅文	国立精神・神経医療研究センター病院	神経内科診療部
坂本 崇	国立精神・神経医療研究センター病院	神経内科診療部
海田 賢一	防衛医科大学校病院	神経内科
有賀 元	国立精神・神経医療研究センター病院	総合内科 (消化器内科)

緊急時の体制について

OCH臨床試験緊急時の対応手順
 患者緊急時対応手順

院内整備	処置の訓練	他施設との連携
<ul style="list-style-type: none"> ・ 救急器具 ・ 救急薬 ・ 情報の共有 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 救急蘇生法 ・ 搬送手順 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 公立昭和病院など

投与は3北病棟にて施行