

201309053A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究

医師主導治験の実施支援並びに我が国の治験推進に関する研究

臨床研究・治験推進研究事業

平成25年度 総括・総合研究報告書集

平成26年4月

公益社団法人日本医師会

目次

《総括研究報告書》

治験薬：酢酸リュープロレリン	1
●治験の調整・管理に関する研究	
球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リュープロレリンの効果に関する研究	祖父江元 3
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	森田光哉 5
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	山本達也 6
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	水澤英洋 7
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	山本知孝 9
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	祖父江元 11
治験薬：サリドマイド	13
●治験の調整・管理に関する研究	
Crow-Fukase 症候群に対するサリドマイドの多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験	桑原 聡 15
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	菊地誠志 17
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	矢部一郎 18
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	中島一郎 19
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	桑原 聡 20
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	西澤正豊 22
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	池田修一 24
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	祖父江元 25
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	楠 進 26
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	幸原伸夫 27
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	神田 隆 29
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	吉良潤一 30
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	渡邊 修 31
治験薬：リツキシマブ	33
●治験の調整・管理に関する研究	
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの開発	宮川義隆 35
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	矢野尊啓 37
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	岡本真一郎 39
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	東原正明 40
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	安藤 潔 42
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	西脇嘉一 44
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	翁 家国 46
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	西川政勝 47
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	富山佳昭 48

治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	野村昌作	50
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	勝谷慎也	51
治験薬：5-アミノレブリン酸		53
●治験の調整・管理に関する研究		
5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌 の光力学診断に関する多施設共同試験	執印太郎	55
治験機器：ヒト自家移植組織（自家培養表皮）		57
●治験の調整・管理に関する研究		
先天性巨大色素性母斑に対する自家培養表皮の研究	金子 剛	59
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	金子 剛	60
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	相原正記	61
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	今井啓介	62
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	朝戸裕貴	63
治験薬：ブリリアントブルーG250		65
●治験の調整・管理に関する研究		
ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術	石橋達朗	67
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]	緒方奈保子	69
治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]	平形明人	70
治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]	園田康平	71
治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]	久保田敏昭	72
治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]	大路正人	73
治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]	西田幸二	74
治験薬：エプレレノン		75
●治験の調整・管理に関する研究		
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	北風政史	77
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	安田 聡	80
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	花谷彰久	81
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	斎藤能彦	83
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	平田健一	85
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	中川義久	87
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	小林洋一	89
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	平山篤志	91
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	山科 章	93
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	百村伸一	94
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	佐藤康弘	96
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	西裕太郎	98
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	浅井邦也	100
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	吉川 勉	102
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	山田貴久	103
治験の実施に関する研究 [エプレレノン]	木村一雄	105

治験薬：テムシロリムス	107
●治験の調整・管理に関する研究	
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	藤原恵一 109
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	藤原恵一 111
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	板持広明 113
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	杉山 徹 115
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	高野忠夫 117
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	落合和徳 118
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	青木大輔 120
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	野河孝充 121
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	波多江正紀 122
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	櫻木範明 124
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	万代昌紀 126
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	青木陽一 127
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	榎本隆之 129
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	松本光史 130
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	齋藤俊章 131
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	温泉川真由 132
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	武隈宗孝 134
治験薬：オラパリブ	136
●治験の調整・管理に関する研究	
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	山本春風 137
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [オラパリブ]	山本春風 141
治験の実施に関する研究 [オラパリブ]	増田慎三 143
治験の実施に関する研究 [オラパリブ]	青儀健二郎 144
治験の実施に関する研究 [オラパリブ]	清水 哲 146
治験の実施に関する研究 [オラパリブ]	高橋将人 147
治験の実施に関する研究 [オラパリブ]	中村力也 148
治験薬：グルカルピダーゼ	151
●治験の調整・管理に関する研究	
大量メソトレキサート療法時に生じるメソトレキサート排泄遅延に対する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	河本 博 153
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	平賀博明 156
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	河本 博 157
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	小川 淳 158
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	原 純一 159
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	湯坐有希 160
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	康 勝好 161
治験機器：小児用補助人工心臓	163
●治験の調整・管理に関する研究	
小児用補助人工心臓 Berlin Heart Excor の安全性と有効性の研	小野 稔 165

究		
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]	平田康隆	169
治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]	澤 芳樹	171
治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]	中谷武嗣	174
治験薬：アルベカシン硫酸塩		175
●治験の調整・管理に関する研究		
アルベカシンのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する安全性、ナンセンス変異のリードスルー作用に基づく有効性の検討を目的としたプラセボ対照無作為化試験	竹島泰弘	177
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [アルベカシン硫酸塩]	竹島泰弘	179
治験の実施に関する研究 [アルベカシン硫酸塩]	小牧宏文	181
治験薬：ch14. 18		183
●治験の計画に関する研究		
難治性神経芽腫に対する IL2、M-CSF 併用 ch14. 18 免疫療法の国内臨床開発	原 純一	185
難治性神経芽腫に対する IL2、M-CSF 併用 ch14. 18 免疫療法の国内臨床開発	河本 博 (研究分担者)	188
治験薬：A型ボツリヌス毒素		191
●治験の計画に関する研究		
痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋/後輪状披裂筋内局所注入療法の有効性と安全性に関する研究	兵頭政光	198
●治験の調整・管理に関する研究		
痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋/後輪状披裂筋内局所注入療法の有効性と安全性に関する研究	兵頭政光	194
治験機器：肺動脈ステント		195
●治験の計画に関する研究		
肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性に関する研究	富田 英	197
●治験の調整・管理に関する研究		
肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性に関する研究	富田 英	199
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	富田 英	200
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	小林俊樹	201
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	杉山 央	202
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	賀藤 均	203
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	朴 仁三	204
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	上田秀明	205
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	白石 公	206
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	大月審一	207
治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]	須田憲治	208

治験機器：ONYX液体塞栓システム	209
●治験の計画に関する研究	
硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の 安全性と有効性に関する研究	坂井信幸 211
●治験の調整・管理に関する研究	
硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の 安全性と有効性に関する研究	坂井信幸 212
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [ONYX]	坂井信幸 213
治験の実施に関する研究 [ONYX]	杉生憲志 214
治験の実施に関する研究 [ONYX]	宮地 茂 215
治験の実施に関する研究 [ONYX]	桑山直也 216
 治験薬：メルファラン	 219
●治験の計画に関する研究	
網膜芽細胞腫に対するメルファランの選択的眼動脈注入療法の 第 II 相臨床試験	鈴木茂伸 221
 治験薬：アンブロキシソール	 223
●治験の計画に関する研究	
アンブロキシソールによる神経型ゴーシェ病の治療法開発	難波栄二 225
 治験薬：モノエタノールアミノレイン酸塩	 227
●治験の計画に関する研究	
胃静脈瘤に対するモノエタノールアミノレイン酸を使用した バルーン閉塞下逆行性静脈閉塞に関する医師主導治験の計画	蓮尾金博 229
 治験薬：5-アミノレブリン酸塩酸塩/クエン酸第一鉄ナトリウム	 233
●治験の計画に関する研究	
ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩およびク エン酸第一鉄ナトリウムの有効性及び安全性に関する研究	大竹 明 235
 治験薬：シクロスポリン	 237
●治験の調整・管理に関する研究	
重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン +シクロスポリンA 併用療法の多施設共同非盲検ランダム比較試 験	羽田 明 239
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	江畑亮太 241
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	濱田洋通 242
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	鈴木啓之 243
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	平井克樹 244
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	柳井雅明 245
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	益田博司 246
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	濱平陽史 248
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	鎌田政博 249
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	檜垣高史 250
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	中矢代真美 252
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	佐藤純一 254
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	諏訪部信一 256

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	曾我恭司	257
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	有賀 正	258
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	山本英一	259
治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]	篠木敏彦	260

治験薬：ch14.18 /CHO 261

●治験の計画に関する研究		
神経芽腫の患者に対するモノクローナル抗体 ch14.18/CHO 持続投与の第 I 相試験 (医師主導治験)	高橋義行	263

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)
臨床研究・治験推進研究事業
公益社団法人日本医師会
治験促進センター
..... 269

《総合研究報告書》

治験薬：酢酸リュープロレリン 281

●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	森田光哉	283
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	山本達也	284
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	水澤英洋	285
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	山本知孝	286
治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 II 相試験)]	祖父江元	289

治験薬：サリドマイド 291

●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	菊地誠志	293
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	中島一郎	294
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	池田修一	295
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	祖父江元	296
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	幸原伸夫	297
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	神田 隆	299
治験の実施に関する研究 [サリドマイド]	吉良潤一	300

治験薬：リツキシマブ 301

●治験の調整・管理に関する研究		
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの開発	宮川義隆	303
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	矢野尊啓	305
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	岡本真一郎	308
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	東原正明	309
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	安藤 潔	311
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	西脇嘉一	313
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	翁 家国	316
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	西川政勝	317

治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	富山佳昭	319
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	野村昌作	321
治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]	勝谷慎也	322
治験薬：5-アミノレブリン酸		323
●治験の調整・管理に関する研究		
5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験	執印太郎	325
治験機器：ヒト自家移植組織（自家培養表皮）		327
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	金子 剛	329
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	相原正記	331
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	今井啓介	332
治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]	朝戸裕貴	334
治験薬：テムシロリムス		337
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	藤原恵一	339
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	松本光史	341
治験機器：小児用補助人工心臓		343
●治験の実施に関する研究		
治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]	中谷武嗣	345
治験薬：ch14.18		347
●治験の計画に関する研究		
難治性神経芽腫に対する IL2、M-CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発	原 純一	349
治験薬：A型ボツリヌス毒素		355
●治験の計画に関する研究		
痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋/後輪状披裂筋内局所注入療法の有効性と安全性に関する研究	兵頭政光	357
治験機器：肺動脈ステント		359
●治験の計画に関する研究		
肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性に関する研究	富田 英	361
治験機器：ONYX液体塞栓システム		363
●治験の計画に関する研究		
硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性に関する研究	坂井信幸	365
治験薬：メルファラン		367
●治験の計画に関する研究		
網膜芽細胞腫に対するメルファランの選択的眼動脈注入療法の第 II 相臨床試験	鈴木茂伸	369

酢酸リユープロレリン
総括研究報告書

球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リユープロレリンの効果に関する研究

所属 名古屋大学大学院医学系研究科

研究者 祖父江 元

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 勝野雅央
- (2) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 須賀徳明

研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリユープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性を評価することを目的とした追加第Ⅱ相試験の円滑な実施のため、治験調整委員会を設置し、治験薬提供者、各開発業務受託機関、各実施医療機関、外部評価委員会および日本医師会治験促進センターを対象とする治験調整業務を行った。

1. 目的

過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 (未治療例) を対象に、TAP-144-SR (3M) [一般名: リユープロレリン酢酸塩] 投与による有効性及び安全性についてプラセボ対照二重盲検比較試験によって評価する追加第Ⅱ相試験を、多施設共同で円滑に実施する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RHアゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

本治験における実施施設は5施設であり、治験責任医師も5名と複数になるため、治験の円滑な実施を目的として、治験調整委員会への業務の委嘱の手順書および治験調整委員会の業務手順書を作成し、治験調整委員会を設置した。治験調整委員会は、治験調整医師および名古屋大学神経内科内に設置したJASMITT治験事務局で構成され、各治験責任医師から委嘱を受けた上で、業務手順書に定められた治験調整業務を遂行し、治験薬提供者、各開発業務受託機関、各実施医療機関、外部評価委員会および日本医師会治験促進センターとの調整を行う。治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守する。

3. 結果

平成24年1月11日に医薬品医療機器総合機構に対して自治医科大学、千葉大学、東京大学、名古屋大学の4施設合同で治験届を提出し、平成24年3月8日に東京医科歯科大学が治験届を提出した本治験 (TAP-144-SR(3M)の球脊髄性筋萎縮症患者に対する追加第Ⅱ相二重盲検比較試験) は、平成26年1月に最終の被験者評価が終了した。目標症例数が100例 (未治療例80例、既治療例20例) のところ、108例 (未治療例87例、既治療例21例) の登録があり、治験薬の割付が行われたが、同意撤回などの理由にて4例の治験薬投与前中止があり、104例 (未治療例84例、既治療例20例) の被験者に対して治験薬初回投与が行われた。その後、同意撤回による中止が1例、有害事象の発生に伴う中止が1例、追跡不能による中止が1例あり、最終的には101 (未治療例82例、既治療例19例) 名の被験者で治験薬投与が完遂された。医薬品医療機器総合機構への治験終了届は平成26年4月に提出予定である。

委託業務に関しては、モニタリング業務、監査業務、統計解析業務、データマネジメント業務、登録・画像データ管理システム業務、治験薬割付関連業務はイーピーエス株式会社が、遺伝子検査、病理検査、血清CK、テストステロン測定、尿中8-OHdGの測定業務は株式会社エスアールエル・メディサーチが、それぞれ定められた手順書に従って実施した。名古屋大学におけるモニタリング業務の一部に関しては、名古屋大学先端医療・臨床研究支援センター所属のモニターが実施した。監査計画書に基づいて、システム監査および治験終了時の監査が平成26年2月に名古屋大学医学部附属病院および治験調整委員会に対して実施され、治験の信頼性に影響を及ぼす重大な問題点は指摘されなかった。

本治験では日本医師会治験促進センターの協力の下、安全性情報管理システムを利用した安全性情報の伝達・収集システムを確立した。平成25年度中は、重篤な有害事象が2件発生したため、安全性情報管理システムを通じて治験責任医師5名が協議を行った。いずれの事象も既知で死亡の恐れもないことから当局報告の必要はないとの結論に至った。また、治験薬提供者から研究報告に関する1件の情報提供があり、これに関しても安全性情報管理システムを通じて各施設との協議の上、平成25年9月11日に当局報告を行った。

本治験は治験実施施設が5施設であり、治験責任医師も5名と複数になるため、治験調整委員会への業務の委嘱の手順書および治験調整委員会の業務手順書を作成し、治験調整委員会を設置した。治験調整委員会は、8名の治験調整医師および名古屋大学神経内科内に設置したJASMITT治験事務局で構成され、各治験責任医師から委嘱を受けた上で、治験調整委員会の業務手順書に定められた治験調整業務を行った。治験調整業務の支援に関連するCRC業務を株式会社CTDに委託した。治験全般に関するアドバイザー業務に関しても、株式会社CTDに委託した。プロジェクトマネジメント業務に関しては研究費で雇用した専任者が行った。

本治験における安全性情報及び有効性を評価する目的に設置された効果安全性評価委員会は、業務の委嘱を受けた3名の効果安全性評価委員で構成され、作成された効果安全性評価委員会に関する手順書に従い審議を行った。また、主要評価項目である嚙下造影の読影を行う外部評価委員会は、画像データ管理システム業務を委託したイーピーエス株式会社とともに、オンラインストレージサービスを活用した造影画像の伝達・収集システムを通じて、規定の範囲内で読影結果を報告することができた。

本治験では実施可能性も考慮し、当局との対面助言・事前面談を経て症例数を40例/群に設定したため、検出力不足が懸念されている。その補強策を治験薬提供者とも協議し、前相試験の結果に基づいたシミュレーションをイーピーエス株式会社に委託して実施した結果を踏まえ、本治験において、24週及び48週の経時測定データ解析を重要な副次的解析として実施することを決定した。また前相試験と本治験とのメタ解析を実施することも決定し、その統計解析計画書の骨子をイーピーエス株式会社に委託して作成した。これらの方針については、平成26年2月13日の事前面談にて当局へも報告した。

4. 考察

今回の治験は、治験実施施設が5施設となる多施設共同試験であり、被験者数も100例と稀少疾患を対象とするⅡ相試験としては比較的規模が大きい治験で、治験調整委員会にとっては判断に苦慮する調整業務に直面することが予想されたが、各治験実施施設や日本医師会治験促進センターなどの関係者の尽力により、順調に治験を実施することができた。今後も総括報告書の作成に至るまで各関係者との連絡を密にとりつつ、治験の円滑な実施に努めたい。

5. 結論

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者を対象に、TAP-144-SR（3M）投与による有効性および安全性についてプラセボ対照二重盲検比較試験によって評価する追加第Ⅱ相試験を、多施設共同で実施した。治験の円滑な実施のため、治験調整委員会が設置され、治験調整業務を行った。なお、現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、今回の治験におけるリユープロレリン酢酸塩の有効性および安全性について記載できる結論はない。

6. 研究発表

（刊行物）

- 1) Mano T et al.: Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 82(3): 255-262, 2014
- 2) Tanaka S et al.: Distinct acoustic features in spinal and bulbar muscular atrophy patients with laryngospasm. *J Neurol Sci*. 337(1-2): 193-200, 2014
- 3) 勝野雅央ら：【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の治療の新しい展開 神経変性疾患に対する臨床試験・治験. *医学のあゆみ* 247(5): 465-471, 2013
- 4) 鈴木啓介ら：【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の治療の新しい展開 球脊髄性筋萎縮症に対するdisease-modifying therapy. *医学のあゆみ* 247(5): 479-485, 2013
- 5) 鈴木啓介ら：Ⅲ 変性疾患 4 運動ニューロン疾患 (4) 脊髄性筋萎縮症 2) 球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy病) (SBMA). *神経症候群 (第2版) Ⅱ-その他の神経疾患を含めて一*, pp547-551, 日本臨牀社, 大阪, 2014

（学会発表）

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[酢酸リユープロレリン (追加第Ⅱ相試験)]

所 属 自治医科大学

研究者 森田 光哉

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

自治医科大学 嶋崎晴雄
自治医科大学 益子貴史

研究要旨】

昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対する酢酸リユープロレリンの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を行った。平成23年12月22日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成24年1月11日に提出し、本施設では10名の被験者に対し治験薬投与が開始され、全員において最終評価を終了することができた。

1. 目的

過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのないSBMA患者 (未治療例) を対象にTAP-144-SR(3M) [一般名: 酢酸リユープロレリン] 投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験にて評価する。また本剤の安全性について併せて評価する。過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者においても同様の評価を行い、投与経験の影響を検討する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RHアゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守し、これらの関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。

さらに治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、平成23年12月22日に治験審査委員会の承認を得た。本治験は多施設共同治験であり、全実施医療機関での治験審査委員会の承認を確認した上で、医薬品医療機器総合機構に対して治験届を平成24年1月11日に提出し、並行して治験薬の搬入などの治験を実施する体制を整備した。

治験責任医師及び治験分担医師3名が診察、同意説明などを分担し、本治験のために施設内臨床試験センター所属のCRC 2名が、同意説明補助や必須文書の管理、症例報告書の作成補助及びモニタリング対応等の治験に関する業務にあたった。

3. 結果

本施設では平成25年1月16日をもって症例登録を終了し、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある2名を含む計10名の被験者が治験薬投与に至った。10名全員が規定された治験期間を完了し、平成26年1月8日に治験終了報告書を提出した。

4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、計10症例に対して治験薬投与を開始し、うち1症例において治験薬投与中に重篤な有害時象として食欲不振がみられたが、その他大きな有害事象はなく治験を終了することができた。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験を遂行することができた。なお、現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、酢酸リユープロレリンの有効性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第Ⅱ相試験)]

所属 千葉大学医学部附属病院

研究者 山本 達也

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

鵜澤 頌之 (千葉大学医学部附属病院)

濫谷 和幹 (千葉大学医学部附属病院)

研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリュープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では8名のSBMA患者を登録し、全例で最終評価が完了した。

1. 目的

過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 (未治療例) を対象に TAP-144-SR (3M) [一般名: リュープロレリン酢酸塩] 投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RHアゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

文書による説明を実施し、同意を得ることができたSBMA患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性及び安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出した。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、またCRC2名が説明・診察補助や文書の整備などにあたった。

3. 結果

平成24年1月27日から患者に対する説明同意を開始し、未治療例9名、既治療例2名のSBMA患者に対して治験の説明を行った。未治療例7名、既治療例1名、計8名から同意を取得し、治験のスクリーニング検査を実施した。治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者8名 (未治療例7名、既治療例1名) を登録し、治験薬の割付を行った。全例で0週時の評価および治験薬初回投与が完了した。1名の被験者が平成24年度内に48週時の最終評価が終了し、治験を完遂した。残る7名の被験者も平成25年度内に48週時の最終評価が完了した。本施設では、重篤な有害事象は発生していない。治験薬提供者からの措置報告に関する情報提供、多施設からの重篤な有害事象報告については、日本医師会促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設と協議の上、当局報告を行っている。

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、SBMA患者8名に対して治験を開始することができ、全例で最終評価を完了した。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験を開始することができ、全例で最終評価を完了した。なお、現時点では治験薬の關鍵が行われていないため、今回の治験におけるリュープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン（追加第Ⅱ相試験）]

所 属 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科
研 究 者 水澤英洋
研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

分担研究者

東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科 石川欽也

研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者に対するリュープロレリン酢酸塩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を遂行した。本施設では 7 名登録の SBMA 患者を登録し、1 例は安全面から脱落し、さらに 1 名が途中で来院されなくなり脱落し、合計 5 名で治験を実施し、安全性には特に問題は無く 2014 年 2 月に完了した。

1. 目的

過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者（未治療例）を対象に TAP-144-SR（3M）〔一般名：リュープロレリン酢酸塩〕投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者（既治療例）においても同様の評価を行い、LH-RH アゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

文書による説明を実施し、同意を得ることができた SBMA 患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性および安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出した。

本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、また臨床試験管理センターから 1 名が説明・診察補助や文書の整備などにあたった。

3. 結果

平成 24 年 6 月 20 日から患者に対する説明同意を開始し、計 7 名の SBMA 患者に対して治験の説明を行った。このうち 1 名は同意の上、本治験に参加されたが、途中の検査で異常な心電図を認め、治験薬投与を中止し、治験参加とはならなかった。残る 6 名に対し、治験のスクリーニング検査を実施した。治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者 6 名（いずれも未治療例）を登録し、治験薬の割付を行った。その後、1 名が 2013 年 10 月に来院されず、やむを得ず脱落となった。残る 5 例では特に問題なく治験を実施し、最後の症例は 2014 年 2 月に終了した。重篤な有害事象は生じず、安全に予定通り治験を進めた。

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、SBMA 患者 5 名に対して治験を完了することが出来た。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を完了することが出来た。現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、今回の治験におけるリュープロレリン酢酸塩の有効性および安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第Ⅱ相試験)]

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 山本知孝

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

東京大学医学部附属病院 神経内科
(1) 辻 省次
(2) 後藤 順
(3) 清水 潤
(4) 寺尾安生
(5) 花島律子
(6) 市川弥生子
(7) 三井 純
(8) 石浦浩之
(9) 長島 優
(10) 間野達雄
(11) 大崎雅央
(12) 波多野敬子
東京大学医学部附属病院 分子脳病態科学講座
(13) 岩田 淳
(14) 林 俊宏
東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科
(15) 二藤隆春
(16) 上羽瑠美
東京大学医学部附属病院 皮膚科
(17) 藤田英樹
(18) 管 析
(19) 森村壮志

研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリュープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では登録した18名のSBMA患者全例において最終評価が完了した。

1. 目的

過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 (未治療例) を対象に TAP-144-SR (3M) [一般名: リュープロレリン酢酸塩] 投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RHアゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

文書による説明を実施し、同意を得ることができたSBMA患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性及び安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出した。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、また臨床研究支援センターのCRC2名が、説明・診察補助や文書の整備などにあたった。

3. 結果

登録が完了し、治験薬の割付が行われた被験者18名 (未治療例13名、既治療例5名) について、入院もしくは外来で有効性及び安全性の評価を行うことができた。これら全被験者について、本年度に48週時の最終評価が終了し、治験を完了した。平成26年2月に当院治験審査委員会に治験終了届を提出した。また、治験全体の医薬品医療機器総合機構への終了届は平成26年4月に提出予定である。本施設内では本年度内に、重篤な有害事象は発生しなかった。治験薬提供者から研究報告に関する情報提供が2件あり、日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、当局報告を行った。

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、SBMA患者18名に対して最終評価を完了することができた。本年度は重篤な有害事象が発生せず、被験者の安全に十分な配慮を行った上で治験が遂行できたと考えられる。

5. 結論

各関係者の協力により、本医師主導治験を遂行することができた。なお、現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、今回の治験におけるリュプロレリン酢酸塩の有効性および安全性に関して記載できる結論はない。

6. 研究発表
なし

7. その他
なし

治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン (追加第Ⅱ相試験)]

所属 名古屋大学大学院医学系研究科

研究者 祖父江 元

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 勝野雅央
- (2) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 須賀徳明

研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリユープロレリン酢酸塩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を遂行した。本施設では登録した62名のSBMA患者のうち、中止となった2例を除く、60名の患者において最終評価が完了した。

1. 目的

過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 (未治療例) を対象にTAP-144-SR (3M) [一般名: リユープロレリン酢酸塩] 投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RHアゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

文書による説明を実施し、同意を得ることができたSBMA患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性および安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出した。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、また本治験専属のCRC3名が、先進医療・臨床研究支援センター所属のCRC3名と共に、説明・診察補助や文書の整備などにあたった。

3. 結果

登録が完了し、治験薬の割付が行われた被験者62名 (未治療例50名、既治療例12名) のうち、平成24年度内に最終評価が完了もしくは中止となった9例を除く53例において、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性および安全性の評価を行うことができた。1名の既治療例の被験者において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (有害事象名: 「血小板減少症」) が発生し、治験薬投与を中止し、治験も中止となった。残る52名の被験者が本年度に48週時の最終評価が終了し、治験を完遂した。昨年度と合わせると60名の被験者 (未治療例49名、既治療例11名) で治験を完遂できた。平成26年3月13日、当院治験審査委員会に治験終了届を提出した。また、治験全体の医薬品医療機器総合機構への終了届は平成26年4月に提出予定である。

本施設内では本年度内に、重篤な有害事象が2件発生した (有害事象名: 「胃癌」「胃出血」)。いずれの事象においても、日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、既知の事象で死亡の恐れがないことから当局報告の必要性はないと判断した。また、治験薬提供者から研究報告に関する情報提供が1件あり、日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、当局報告を行った。

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、SBMA患者60名に対して最終評価を完了することができた。本年度は2件の重篤な有害事象が発生したが、被験者の安全に十分な配慮を行った上で治験が遂行できたと考える。

5. 結論

各関係者の協力により、本医師主導治験を遂行することができた。なお、現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、今回の治験におけるリユープロレリン酢酸塩の有効性および安全性に関して記載できる結論はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

サリドマイド
総括研究報告書

Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、平行群間試験及び長期安全性試験

所 属 千葉大学医学部附属病院
研究者 桑原 聡
研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

千葉大学医学部附属病院神経内科・助教 三澤 園子
千葉大学医学部附属病院臨床試験部・教授 花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院看護部・副看護部長 金澤 薫
千葉大学大学院医学研究院病態制御治療学・教授 中谷 晴昭

研究要旨

Crow-Fukase症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞腫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。今回、Crow-Fukase症候群に対し、副腎皮質ステロイド製剤 (デキサメタゾン) をベース治療として導入し、サリドマイド群及びプラセボ群の多施設共同のランダム化並行群間二重盲検比較試験によりサリドマイドの有効性及び安全性を評価する研究、並びにサリドマイドを長期投与した場合の安全性及び有効性を評価する研究を医師主導治験として開始した。平成25年度は同意取得5例 (累積29例)、登録5例 (累積25例)、中止5例 (累積11例) があった。なお、重篤な有害事象は10件発生し、9件回復、1件軽快した。なお、継続投与試験へは平成25年度は6例移行した (累積10例、うち1例中止)。

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。本治験は本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的とした多施設共同試験である。

2. 方法

【第II/III相試験概要】 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群に割付け、オープン試験期は全例にFPF300を投与する。参加医療機関は12施設、目標症例数は24例、治験期間は2010年9月1日～2015年8月31日を予定している。

【継続投与試験概要】

先行する第II/III相試験を終了した患者を対象とし、治験薬サリドマイドのCrow-Fukase症候群患者に対する適応承認取得までFPF300の服用機会を提供する。また、FPF300の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。治験期間は2012年3月～製造販売承認日までを予定している。

3. 結果

(1) 治験開始後

1) 症例集積

今年度は同意取得5例 (千葉大学医学部附属病院4例、近畿大学病院1例)、登録5例 (千葉大学医学部附属病院4例、近畿大学病院1例) があった。重篤な有害事象は10件発生し、9件回復、1件軽快した。なお、継続投与試験へは4例 (累積7例) 移行した。

2) 計画書等改訂

以下の通り改訂を行った。

- ① 治験実施計画書3.0版 (2013年5月17日) : 本治験で発生した重篤な有害事象 (洞停止) を受け心電図モニタリングを強化
- ② 治験実施計画書3.1版 (2013年5月31日) : β 遮断薬の併用時期の明確化
- ③ 治験薬概要書4.0版 (2013年9月26日) : 定期改訂
- ④ 同意説明文書draft16.0 (2013年5月17日) : 計画書改訂に伴う変更
- ⑤ 同意説明文書draft17.0 (2013年5月31日) : 計画書改訂に伴う変更
- ⑥ 同意説明文書draft18.0 (2013年6月28日) : 新たな研究報告について追加
- ⑦ 同意説明文書draft19.0 (2013年9月26日) : 添付文書改訂に伴う変更
- ⑧ 監査に関する手順書3.0版 (2013年7月31日) : 監査回答書の作成要件を変更

3) 監査

比較試験においては、調整医師業務監査を受けた。また、継続投与試験においては調整医師業務監査及び施設監査 (千葉大学医学部附属病院) を受け、いずれも重大な問題はなかった。

4) 治験変更届

二重盲検試験及び継続投与試験いずれも、治験計画変更届を平成25年3月25日、同9月24日、平成26年3月20日に提出した。