

安全性に関しては、重篤な有害事象として月経過多が認められたものの、特に医学的措置を講じることなく、転帰は回復であった。また、R-ITP試験の準備や実施を通じて、GCPに対応した院内における継続的かつ普遍的な医師主導治験の実施体制の環境整備を進めることができた。

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[リツキシマブ]

所属 慶應義塾大学病院

研究者 岡本 真一郎

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) 慶應義塾大学病院血液内科・准教授 中島秀明
- (2) 同・専任講師 横山健次
- (3) 同・非常勤講師 宮川義隆
- (4) 同・専任講師 森 毅彦
- (5) 同・助教 清水隆之

研究要旨

慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性を検討するため、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を実施する。

1. 目的

慢性ITPを対象に、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、効果と安全性の検討を行う。また、同医師主導治験の準備、実施を通じて、院内における医師主導治験の実施体制の環境整備を併せて行う。

2. 方法

被験者対応はすべて終了しており、治験終了に向けた対応を行う。

3. 結果

- (ア) 実施症例のデータ、治験事務局の手続き文書、薬剤部の治験薬管理のモニタリングに対応した。
- (イ) 2013年8月30日、全てのデータ確認終了を受けて、終了報告を病院長に提出した。

4. 考察

最終的に7名が本登録に至り、モニターとの関係によりデータ確認が円滑に行え、終了報告となった。本治験では、緊急危険を回避する為の逸脱や重篤な有害事象が発生しているが、本治験のスタッフの連携により、被験者保護が保たれ、円滑に対応することが出来た。

5. 結論

本研究計画を通じて、R-ITP医師主導治験を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験と臨床研究の受入れと実施体制の基盤整備をすることができた。

6. 研究発表

(ア) 第75回 日本血液学会総会 (2013年10月、北海道)

慢性型特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブのR-ITP医師主導治験

宮川義隆、勝谷慎也、矢野尊啓、野村昌作、西脇嘉一、富山佳昭、東原正明、安藤潔、西川政勝、尾崎勝俊、菊地佳代子、金倉譲、藤村欣吾、池田康夫、岡本真一郎

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 北里大学病院

研究者 東原正明

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

北里大学病院 宮崎浩二
北里大学病院 檀原幹生
北里大学病院 鎌田浩稔
北里大学病院 木村裕和

研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。国内では昭和49年に特定疾患に認定され、約2万人の患者が厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業に基づく臨床個人調査票の対象となっている。病態は自己抗体が付着した血小板が脾臓で破壊されることに加え、巨核球造血因子トロンボポエチンの相対的不足による巨核球造血不全があることが知られている。ITPは発症から6箇月未満に治癒した場合を急性型、6箇月以上遷延する場合は慢性型に分類される。成人発症ITPの7割は慢性型で、男女比は1:2とされる。ITP全体の約1割が標準的な治療が無効で血小板数が30,000/ μ L以下となる難治例であり、健常人と比べて死亡する危険性が4.2倍高い。また、第一選択治療である副腎皮質ステロイドが無効な場合、第二選択として脾臓摘出術 (脾摘) が行われているが、脾摘無効例の約1割は脳出血など重篤な出血で死亡する。このため致死出血を回避するため、血小板数を50,000/ μ L以上に増やすことがITP治療の目標とされる。

日本ではヘリコバクター・ピロリ菌に感染しているITP患者には、まずピロリ除菌療法を行うことが多い。同除菌療法により、約半数の患者で血小板数が100,000/ μ L以上に回復することが期待される。一方、同除菌療法が無効もしくは非感染者に対して、ステロイド療法が選択されるが、ステロイドを中止できる症例は全体の約1~2割にとどまり、ほとんどの症例がステロイド療法を継続して受ける必要がある。ステロイド長期投与による糖尿病、高血圧症、消化性潰瘍、免疫力低下などの副作用は临床上の大きな問題であり、無効例もしくは忍容性に問題がある患者には脾摘を選択する。脾摘により約7割の患者に根治を期待できるが、約3割の患者には効果を認めない。また、脾摘に伴う手術期の合併症 (死亡率0.1%、合併症1%)、術後の免疫力低下、約2割に再発することも問題視されている。脾摘無効例もしくは手術適応がない患者には、適応外使用ではあるがアザチオプリン、シクロスポリンなどの免疫抑制剤、シクロホスファミド、ビンクリスチンなどの抗がん剤が経験的に用いられているが、いずれの薬剤も奏率が約3割と低い上に、有害事象が多いことが知られている。最近、国内で難治例に対して承認されたトロンボポエチン受容体作動薬 (ロミプロスチム、エルトロンボグ) は約6割の患者に有効性を示すが、投与を中止すると約2週間で治療前値に戻ることで、薬剤費が年間約340万円と高額であること、血栓症の合併頻度が高いこと、長期投与時の骨髄線維症と急性白血病への移行などの懸念がある。

リツキシマブは難治性ITPを対象に海外で広く処方されている。英国血液学会によるITP治療ガイドライン文献1)、2004年の国内ITP治療ガイドライン文献2)、2010年の国際ITP診療コンセンサス文献3)、2011年のアメリカ血液学会ITP治療ガイドライン文献4) において、難治例に対するセカンドライン治療として採用されている。約300名のITP患者に対するリツキシマブの効果と安全性を評価したArnoldらの研究論文によれば、有効率は62.5%、効果発現までの期間は5.5週間であった文献5)。また、フランスで行われた60名の難治性ITP患者を対象にした第II相臨床試験では、リツキシマブの有効率は治療開始1年の時点で40%であった文献6)。国内では難治性ITPに対して有効性を認めた症例報告があるが、まとまった臨床成績は報告されておらず、難治例の救命を目的に適応外使用されているのが実態である。難治性ITPに対するリツキシマブの効果と安全性は既に海外で確立されており、今回難治性の慢性型ITPに対する臨床開発を行うことにした。

「1. 目的」

治療抵抗性の慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象として、リツキシマブの有効性と安全性を検討する

「2. 方法」

1) 治験デザイン

本治験は治療抵抗性ITPに伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に、リツキシマブの有効性と安全性を検討することを目的とした国内第III相・多施設共同・オープンラベル試験である。

本治験はスクリーニング期間 (4週間)、治療期間 (4週間) 及び後観察期間 (20週間) から構成される。計画被験者数としてスクリーニング開始12ヶ月以上前にITPと診断され、さらに、スクリーニング期間の血小板数が30,000/ μ L以下の治療抵抗性患者24名に、リツキシマブ1回あたり375mg/m²体表面積を週に1回、1週間間隔で4週間連続投与する。

治験薬投与開始24週後に測定した血小板数が50,000/ μ L以上に達した患者の割合を指標として、リツキシマブの有効性を検討する。

2) 治験期間

スクリーニング期間: 4週間

被験者から同意を取得した後、スクリーニング登録を行い、下記の検査・観察・調査を行う。

既往歴、合併症、ITP病歴、一般症状 (ECOG)、身長・体重測定、身体的検査、バイタルサイン、出血症状の調査 (WHO bleeding scale)、血小板数測定、血液学的検査、血液生化学的検査、ウイルス感染検査、尿検査、

心電図検査、妊娠検査、前治療薬剤、前治療法、併用薬剤、併用療法、骨髄検査*、有害事象骨髄検査*：治験責任医師または治験分担医師は、同意取得時の年齢が60歳以上の被験者では、過去2年以内に実施した最新の骨髄検査（穿刺）結果（報告書などの医療記録）に基づき、骨髄異形成症候群などの造血器悪性腫瘍がないことを確認する。なお、同意取得時の年齢が60歳未満の場合の確認は不要とする。

全てのスクリーニング検査が完了し、適格基準が満たされた場合、本治験への登録を行う。

治療期間：4週間治療薬を週に1回、1週間ごとに4回投与する。

下記の検査・観察・調査を規定日に行う。

バイタルサイン、出血症状の調査（WHO bleeding scale）、血小板数測定、血液学的検査、血液生化学的検査、血中B・T細胞数、免疫学的検査、併用薬剤、併用療法、infusion reaction、有害事象
後観察期間：20週間

治療を完了した全ての被験者は20週間、下記の検査・観察・調査を規定日に行う。

出血症状の調査（WHO bleeding scale）、血小板数測定、血液学的検査、血液生化学的検査、血中B・T細胞数、免疫学的検査、併用薬剤、併用療法、有害事象

「3. 結果」

- ・症例報告書作成

- ・院内成績報告会開催（平成26年3月19日）

「4. 考察」

本年度は、いずれの症例も、治療薬投与・観察は発生せず、症例報告書作成等の作業を実施し、終了に至った。

「5. 結論」

被験者の安全性、治療実施上の問題も無く、平成25年8月23日付で終了報告書を提出し、すべての治験業務を終了した。今後はGCP遵守した記録の適切な保管等を行っていく。

「6. 研究発表」

なし

「7. その他」

第35回 日本血栓止血学会学術集会参加（1名）

第75回 日本血液学会学術集会参加（1名）

第36回 日本造血細胞移植学会総会参加（1名）

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 東海大学医学部附属病院

研究者 安藤潔

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

| | |
|-------------|--------|
| 東海大学医学部附属病院 | 小川 吉明 |
| 東海大学医学部附属病院 | 川田 浩志 |
| 東海大学医学部附属病院 | 白杉 由香理 |
| 東海大学医学部附属病院 | 大間知 謙 |
| 東海大学医学部附属病院 | 鬼塚 真仁 |
| 東海大学医学部附属病院 | 豊崎 誠子 |
| 東海大学医学部附属病院 | 町田 真一郎 |
| 東海大学医学部附属病院 | 小島 稔 |

研究要旨

治療抵抗性慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の日本人患者を対象に、リツキシマブの有効性と安全性を検討することを目的とした国内第3相多施設共同オープンラベル試験が2011年10月24日から開始された。R-ITP試験全体会議に参加し、参加施設の果たす責務や具体的な作業内容などを確認した。院内IRBへの申請に始まり、治験説明会の開催、IRBへの定期報告、スクリーニング等を実施している。医師主導治験で、最も医療機関の負担となる業務は、IRBへの申請作業や安全性情報など試験にかかわる情報の共有である。企業治験で培ったノウハウや既に構築されていたシステムを活用することで、これらの業務については円滑に実施できている。

1. 目的

慢性ITPを対象に、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、効果と安全性の検討を行う。また、当該医師主導治験の実施を通じて、院内における医師主導治験の実施体制を構築する。

2. 方法

- (ア) R-ITP試験全体会議への参加
- (イ) 院内の治験審査委員会 (IRB) への治験実施申請
- (ウ) 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) の確認および整備
 - 2 治験説明会の開催 (分担業務の確認を含む)
 - 3 安全性情報管理システムのリハーサルおよび運用
- (エ) 治験実施
 - 2011年10月7日治験届提出
 - 2011年10月24日治験開始

3. 結果

(ア) R-ITP試験全体会議 (計1回) に参加し、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 (全薬工業)、クインタイルズ社 (CRO業務) と情報交換を行った。

(イ) 院内IRBへの治験実施申請 (変更) :

- 1 2012年4月24日治験に関する変更申請書を提出
IRB開催 (5月23日)
IRB承認通知入手 (5月29日承認)
- 2 2012年8月21日治験に関する変更申請書を提出
IRB開催 (9月26日)
IRB承認通知入手 (9月28日承認)
- 3 2012年10月31日治験に関する変更申請書を提出
IRB開催 (11月28日)
IRB承認通知入手 (12月3日承認)
- 4 2013年1月22日治験に関する変更申請書を提出
IRB開催 (2月27日)
IRB承認通知入手 (3月5日承認)

(ウ) 院内の治験実施体制の整備

- 1 医師主導治験用SOPの確認: 治験事務室担当者が中心となり、当院既存の医師主導治験用のSOPの内容確認と改訂作業を行った。
- 2 治験薬の搬入および管理・運用: 治験事務室、薬剤部の担当者が中心となり整備を行った。

(エ) 治験実施：

2013年3月28日現在の実施状況は以下のとおり

1 治験の説明を実施した被験者：2例

2 文書同意を取得した被験者：2例

3 症例登録後、投与を開始した被験者：2例

症例を登録した2例について、4回の治験薬投与を完了し、1例は後観察期間終了、1例は後観察中であるが、SAE等の発生なし。

4. 考察

医師主導治験で、最も医療機関の負担となる業務は、IRBへの申請作業や安全性情報など試験にかかわる情報の共有であると考え。これらを円滑に実施するために、企業治験で培ったノウハウを医師主導治験に生かすことができた。

5. 結論

IRBへの申請作業や安全性情報などの試験にかかわる情報共有を円滑に実施するための体制は構築できた。今後は、個々の被験者の管理について体制を整備していく。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 東京慈恵会医科大学附属柏病院

研究者 西脇 嘉一

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) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 輸血部 診療部長 増岡秀一
- (2) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腫瘍・血液内科 診療医員 佐野公司
- (3) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腫瘍・血液内科 診療医員 森川哲行

研究要旨

平成23年10月より開始した、慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を継続実施した。治験が円滑に実施できるよう治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、治験実施病棟 (腫瘍・血液内科病棟)、外来化学療法室と十分に調整を継続し、適切な連携のもと治験を実施した。平成23年度と平成24年度に各1例ずつ、計2例の症例が本登録され、特に重篤な有害事象の発現もなく、平成24年度までに観察期間を終了した。これらの2例について、平成25年度はデータの固定作業を行った。また、今回初めての医師主導の治験実施の経験を振り返り、当院における、より円滑な治験実施のシステムについて検討し更なる整備を行った。

1. 目的

慢性ITP症例を対象とした、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、リツキシマブの効果と安全性の検討を行う。また、当院として初めての医師主導治験となる本治験の実施を通じて、当院における実施体制の問題点の抽出を行い、院内における医師主導治験の実施体制の整備も併せて行う。

2. 方法

- A) 院内の治験実施体制の問題点の抽出と整備
 - ① 治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、治験実施病棟 (腫瘍・血液内科病棟) 外来化学療法室との話し合いによる治験実施体制に於ける、問題点の抽出と整備
 - ② 安全性情報システムへの迅速な対応のための問題点の抽出と整備
 - ③ 被験者リクルートのための問題点の抽出と整備
 - ④ 円滑な治験実施のための問題点の抽出と整備
- B) 治験実施
 - ① データの固定作業
 - ② 電子症例報告書の作成と提出
 - ③ 治験審査委員会へ終了報告提出
- C) 本治験の学会発表
 - ① 学会発表準備への協力
 - ② 学会参加と発表の聴講

3. 結果

- A) 院内の治験実施体制の問題点の抽出と整備
 - ① 本治験の実施経験を通じて、当院に於ける医師主導治験実施時の問題点について、治験責任医師、治験コーディネーターが中心となって、治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、治験実施病棟 (腫瘍・血液内科病棟) 外来化学療法室と話し合いを実施した。各部署から問題点の抽出を行い、治験体制の更なる整備を行った。特に迅速な情報共有と更なる連携の強化の必要性が問題点として抽出され、治験コーディネーターが中心となり、情報共有と連携の強化を図ることとした。また治験責任医師との連携の更なる迅速化について検討され、情報共有ツールの強化を行った。
 - ② 安全性情報システムへの迅速な対応のための問題点の抽出と整備：安全性情報システムへの迅速な対応ができるよう、治験責任医師、治験コーディネーターのスケジュールの共有化を図り、院内携帯、インターネット環境を活用し、治験責任医師と治験コーディネーターの連携を強化していたが、治験責任医師が不在時の対応について、より確実かつ迅速に対応できる体制の確立が問題点として抽出され、特に長期不在時は定期連絡や定期的なメールの確認など、治験責任医師と治験コーディネーターとの連携の強化を図った。
 - ③ 被験者リクルートのための問題点の抽出と整備：治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーターが定期的にブリーフィングを行い、多くの被験者がリクルートできるよう、医師、コーディネーターとの連携を強化したが、被験者リクルートのための更なる精度強化の必要性が問題点として抽出された。そこで、患者情報の精度を上げるため、業務課との連携の強化を図ることとした。
 - ④ 円滑な治験実施のための問題点の抽出と整備：スクリーニング症例や本登録症例について、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーターと情報共有を行い、円滑な治験実施のための連携強化を図った。これらの点については十分な連携強化が図られていたとの評価であったが、治験実施以外の治験に関連した学会参加などの活動について十分な情報共有がなされていないとの問題点が抽出された。そこで、治験実施以外の治験に関連した活動についての情報共有の強化を図った。
- B) 治験実施
 - ① データの固定作業：データの固定作業を治験責任医師、治験コーディネーターが中心となって実施した。
 - ② 電子症例報告書の作成と提出：電子症例報告書の作成を治験責任医師、治験コーディネーターが中心と

なっていた。

③平成25年9月24日開催の治験審査委員会に終了報告を提出し、承認となった。

C)本治験の学会発表

平成25年10月11日から13日にかけて札幌で開催された、第75回日本血液学会学術集会参加し、本治験に関する発表を聴講した。関連発表演題は2題：「特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の調整管理研究」「特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブのR-ITP医師主導治験」であり、後者の演題については、共同演者として、発表準備協力を行った。

4. 考察

当院は本治験が初めての医師主導治験であり、本研究計画により、院内における医師主導治験の実施体制が初めて確立し、整備された。また治験の実施により、関連部署との連携が強化された。目標症例数が3例に対して2例の本登録となり、問題なく治験を遂行できた。本治験の実施経験を通じて、当院における医師主導治験の実施体制の問題点が抽出、整備され、更なる実施体制の強化が図れた。

5. 結論

本研究計画により、R-ITP医師主導治験を円滑に実施することができ、当院における医師主導治験の実施体制を確立し、整備することができた。

6. 研究発表

第75回 日本血液学会学術集会（平成25年10月）、宮川義隆、勝谷慎也、矢野尊啓、野村昌作、西脇嘉一、富山佳昭、東原正明、安藤潔、西川政勝、尾崎勝俊。特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブのR-ITP医師主導治験

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 自治医科大学附属病院

研究者 翁 家国

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

自治医科大学附属病院血液科 多々良礼音

研究要旨

慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価するため、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を平成23年11月から開始した。平成23年10月に院内IRBの承認を得た後治験管理センター、治験コーディネーター、薬剤部、化学療法部と打ち合わせ治験が円滑に進むように事前調整をおこなった。治験責任医師の指導のもと候補患者をスクリーニングし平成24年3月に実際の患者をエントリーし診療にあたった。平成24年8月まで当院でフォローアップをおこない効果と有害事象の観察をおこなった。平成25年8月には全ての治験終了報告をおこなった。

1. 目的

慢性ITPを対象に医師主導リツキシマブ第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) をおこない、効果と安全性の確認をおこなう。医師主導治験の準備と実施を通じて院内における医師主導治験の実施体制の環境整備を合わせておこなう。

2. 方法

治験管理センター、治験コーディネーターと連携し不定期に配信される安全性情報を確認するとともに、電子での症例報告書の作成と固定をおこなう。

3. 結果

2013年4月安全性情報の確認、治験体制変更の確認をおこなった。

2013年8月全ての治験終了報告をおこなった。

2013年11月総括報告の確認をおこなった

年間を通して全国参加施設の進捗状況の確認、データの確認作業、モニターによるカルテの閲覧に対応した。不定期に発信される安全性情報を確認し、必須文書の保管と管理をおこない、必要に応じて院内IRBに報告した。

4. 考察

本研究の計画、及び実施を通じて院内における医師主導治験の実施体制が整備された。医師主導治験では、企業治験とことなり、医師自らが院内IRBの申請書類を作成し、院内各所とのコーディネート業務をおこない、実際の患者の診療にもあたることになる。これらに要する時間と労力は計り知れず、大学の通常業務 (診療、研究、教育) との両立は極めて困難と感じた。しかしながら、医師、看護師、薬剤部が積極的にこの治験に関わることで医師主導治験について見識を深めることができ、今後の治験推進を円滑に進めるための基盤が整った。

5. 結論

本研究を通してR-ITP医師主導治験の円滑な運用ばかりでなく、今後の医師主導治験、及び臨床研究の受け入れ実施体制の基盤整備をおこなうことができた

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 三重大学医学部附属病院

研究者 西川政勝

研究期間 平成25年4月1日から平成26年3月31日

研究分担者

三重大学医学部附属病院 輸血部 助教 松本剛史
三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター 講師 田丸智巳

研究要旨

2012年度に既に1症例の組み入れ、実施および治験薬の回収は完了していたことから、本年度は症例固定、IRB審議対応および治験終了に向けた作業を行った。

1. 目的

症例固定、安全性情報のIRB報告と管理、治験終了に関連した作業を行う。

2. 方法

症例固定のためのSDVの対応、安全性情報のIRB報告と審査、治験終了作業を行う。

3. 結果

○4月8日、SDV対応（有害事象についての見解を治験医師に確認し、CRCがEDC入力）を実施した。

○コンタクトレポート対応は、6件（4月4日：3件、5月16日：2件、7月17日：1件）行った。

○モニタリング報告書対応 2件（4月4日：1件、5月16日：1件）を実施した。

○IRB審議は、下記の5件行った。

5月15日：2件（4月4日付コンタクトレポートおよびモニタリング報告書）、
6月19日：2件（5月16日付コンタクトレポートおよびモニタリング報告書）、
8月21日：1件（7月17日付コンタクトレポート）

○本治験の終了報告書を8月31日に作成およびそのIRB報告を9月18日に行った。

○安全性協議記録（1件）を10月4日に対応した。

○2013年4月から2014年3月まで責任医師必須文書および病院長必須文書の整備を行った。

4. 考察

治験実施症例の固定、安全性情報管理、治験終了手続きを行った。

5. 結論

治験実施症例の固定、安全性情報管理、治験終了手続きを行った。

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「リツキシマブ」

所 属 大阪大学医学部附属病院

研究者 富山佳昭

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

大阪大学・医学部・講師 柏木浩和
大阪大学・医学部・助教 田所誠司
大阪大学・医学部・助教 前田哲生
大阪大学・医学部・助教 福島健太郎

研究要旨

慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性を検討するため、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を平成23年11月から開始した。2012年秋に2症例の登録を実施し、2013年4月下旬に、2症例とも研究参加期間を終了することができた。2013年8月のIRBにて終了報告を行ない、2013年10月には治験終了届を厚労省へ提出済である。

1. 目的

慢性ITP患者を対象に、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、効果と安全性の検討を行う。

2. 方法

- (ア) 治験実施
- (イ) 安全性情報に対する速やかな対応
- (ウ) 治験終了に向けた手続きへの対応
- (エ) 他の自ら治験を実施する者との全体会議への出席

3. 結果

- (ア) 治験実施
 - ① 2012年に登録を行なった2症例について後観察を行ない研究参加期間を終了する。
 - ② 後観察期間に、特に重篤な有害事象を発現することなく計画通りに、それぞれ研究参加期間を終了できた。
- (イ) 安全性情報に対する速やかな対応
安全性情報管理システムから発信される安全性情報を素早く確認し、協議記録の送信やIRBへの審議依頼等適切な対応を速やかに行なっている。
- IRBへの治験終了報告後も、治験期間中と同様の対応を取ってきたが、厚労省への治験届提出後は、他施設の対応に合わせた対応のみである。
- (ウ) 治験終了に向けた手続きへの対応
2013年8月のIRBにて終了報告を行ない、2013年10月には治験終了届が厚労省へ提出されたことを確認した。
- (エ) 他の自ら治験を実施する者との全体会議への出席
2013年1月26日に行われた「R-ITP医師主導治験 第3回全体会議」に参加し、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 (全薬工業)、クインタイルズ社 (CRO業務) と意見交換を行った。

4. 考察

治験責任医師及び分担者をはじめ治験事務局の協力のもと、目標症例数を達成することができた。症例の早期の組み入れが治験全体の進捗にも貢献できていると考える。一方、院内の血小板数と外注検査会社測定値に乖離があったためスクリーニングでの脱落例も経験したことは外注検査の信頼性も含め検討すべき課題と考えられるが、他施設共同研究においては検査を中央化する必要があるため、検査値の乖離は現行システムの限界とも考えられる。被験者の研究参加期間中もそれぞれの部署で問題なく適切な対応ができた。また、研究期間中に発生する安全性情報への対応も遅滞なくすみやかに対応することができた。院内における医師主導治験の実施体制も確立し、それぞれの役割が独立して業務を行えるようになったと考える。また、医師主導治験を開始から治験終了届を出すまでの一連の流れを経験することができ治験全体の流れを把握することができたことは、本院の関連部署それぞれにおいて貴重な機会となった。今後、本院で実施する医師主導治験にこれらの経験を生かしていこうと思う。

5. 結論

R-ITP医師主導治験の早期研究期間終了に貢献できた。また、院内での医師主導治験の実施体制の基盤整備をするとともに、各部署での協力体制が確立し、支援の質を向上できている。今回の経験を、今後本院で行なわれる医師主導治験に生かして行けるよう各部署で引き続き工夫をしていくこととする。

6. 研究発表

(ア) 第75回日本血液学会学術集会 (平成25年10月)、宮川 義隆、勝谷 慎也、矢野 尊啓、野村 昌作、西脇 嘉一、富山 佳昭、東原 正明、安藤 潔、西川 政勝、尾崎 勝俊。(口演) 慢性型特発性血小板減少性紫斑

病に対するリツキシマブのR-ITP医師主導治験.

7. その他
該当なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 関西医科大学附属枚方病院

研究者 野村 昌作

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

関西医科大学附属枚方病院 第一内科 伊藤 量基
関西医科大学附属枚方病院 第一内科 藤田 真也

【研究要旨】

妊娠を希望する36歳の難治性のITP症例に対してリツキシマブを投与した。以前の治療はステロイド中心であり、治療抵抗性を示していた。今回、リツキシマブ使用後に血小板数の増加は認められず、ITP病態としての完治には至らなかった。

1. 目的

ステロイド治療に対して抵抗性を示す慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象として、リツキシマブの有効性と安全性を検討する。

2. 方法

リツキシマブ375mg/m²体表面積を登録当日、7日後、14日後、21日後に点滴静注する。

治験薬を週に1回、1週間ごとに4回投与する。

下記の検査・観察・調査を規定日に行う。

バイタルサイン、出血症状の調査(WHO bleeding scale)、血小板数測定、血液学的検査、血液生化学的検査、血中B・T細胞数、免疫学的検査、併用薬剤、併用療法、infusion reaction、有害事象

3. 結果

平成25年度は、1例の症例を組み入れた。

被験者のスクリーニングとしては、血小板数低下の持続を確認した。血小板数は前値に比較して上昇はみられなかったが、出血症状は改善傾向が認められた。

バイタルサイン・infusion reactionを含む有害事象は観察されなかった。

4. 考察

リツキシマブは免疫グロブリンを産生するBリンパ球表面に存在しているCD20分子に対するモノクローナル抗体である。リツキシマブの使用により、ITP患者では抗血小板抗体の産生が抑制されることが期待される。本症例においては血小板数の増加は認められなかったが、出血症状に関しては改善傾向が観察された。両者の結果の解離に対する明確な理由は不明であるが、抗血小板抗体の測定が行われていないので、上記のリツキシマブ作用メカニズムが存在したかどうかの結論を示すことは困難であった。

5. 結論

リツキシマブがステロイド抵抗性の難治性ITPの治療法として有効であるかどうかを結論づけることはできなかった。

6. 研究発表

特に発表していない。

7. その他

特記事項なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 広島大学病院 血液内科

研究者 勝谷慎也

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

広島大学病院 血液内科 杉原清香

研究要旨

国内では難治性ITPに対して有効性を認めた症例報告があるが、まとまった臨床成績は報告されておらず、難治例の救命を目的に適応外使用されているのが実態である。難治性ITPに対するリツキシマブの効果と安全性は既に海外で確立されており、今回難治性の慢性型ITPに対する臨床開発を行うことにした。

1. 目的

治療抵抗性の慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象として、リツキシマブの有効性と安全性を検討する。

2. 方法

本治験は治療抵抗性ITPに伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に、リツキシマブの有効性と安全性を検討することを目的とした国内第III相・多施設共同・オープンラベル試験である。本治験はスクリーニング期間 (4週間)、治療期間 (4週間) 及び後観察期間 (20週間) から構成される。計画被験者数としてスクリーニング開始12ヶ月以上前にITPと診断され、さらに、スクリーニング期間の血小板数が $30,000/\mu\text{L}$ 以下の治療抵抗性患者24名に、リツキシマブ1回あたり $375\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面積を週に1回、1週間間隔で4週間連続投与する。治験薬投与開始24週後に測定した血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上に達した患者の割合を指標として、リツキシマブの有効性を検討する。

3. 結果

実施目標3 症例であったが、2症例を追加し計5症例を実施した。治験実施率100%、達成率140%至った。追加の2症例についても後観察期間を終了した。入院が必要となる重篤な有害事象は認めない。

4. 考察

追加の2症例についても重篤な有害事象は生じず、リツキシマブは安全に投与できる薬剤と考えられる。

5. 結論

リツキシマブは難治性ITP患者に対しても重篤な有害事象なく投与可能な薬剤と考える。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

5-アミノレブリン酸
総括研究報告書

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

所属 高知大学医学部附属病院

研究者 執印太郎

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

高知大学医学部附属病院泌尿器科 井上啓史

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を実施し、統計解析結果に基づいた総括報告書を作成した。5-ALAの使用により腫瘍組織が可視化され、摘出術中における腫瘍組織の識別精度が向上する結果を得た。

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

統計解析結果に基づき、総括報告書を作成する。

3. 結果

統計解析結果に基づき、総括報告書を作成した。

治験結果の概要は次のとおりであった。

68例の同意を取得し、そのうち62例が登録された(10mg/kg群; 25例、20mg/kg群; 37例)。登録された全例が治験を完了した。治験を中止した被験者はいなかった。

主要評価項目である感度に関して、10mg/kg群及び20mg/kg群での感度は、白色光源でそれぞれ67.5%、47.6%、赤色蛍光で同様に84.4%、75.8%であり、10mg/kg群、20mg/kg群のいずれの群においても白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高く(各々 $p=0.014$ 、 $p<0.001$)、既存の診断法と比較し、5-ALAを用いた光力学診断法が優れていることが示された。

安全性に関して、有害事象は10mg/kg群及び20mg/kg群のいずれの群においてもすべての被験者で発現した。重篤な有害事象は20mg/kg群の4例5件に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用の発現頻度は10mg/kg群と比較して20mg/kg群で高い割合であったものの、いずれの事象も軽度であり、重篤な副作用はみられなかった。なお、死亡例はみられなかった。

4. 考察

臨床推奨用量に関して、本治験の結果ではいずれの用量においても臨床での使用が可能と考えられたが、20mg/kgの方が赤色蛍光のみで検出された腫瘍の割合が高く、20mg/kgは有用な投与量であることが示された。

従来の白色光源でのTURBTに加えて、視認困難であった病変の検出において5-ALAを使用することにより腫瘍組織が可視化され、摘出術中における腫瘍組織の識別の精度が向上することが期待される。

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た結果、5-ALAの使用により腫瘍組織が可視化され、摘出術中における腫瘍組織の識別精度が向上する結果が得られた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

ヒト自家移植組織（自家培養表皮）
総括研究報告書

先天性巨大色素性母斑に対する自家培養表皮の研究

所属 独立行政法人国立成育医療研究センター

研究者 金子 剛

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

独立行政法人国立成育医療研究センター 土田 尚
日本大学 小嶋 純
独立行政法人国立成育医療研究センター 清 義之
独立行政法人国立成育医療研究センター 米子 真記

研究要旨

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

1. 目的

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

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

本研究では、GCMN患者を対象とした自家培養表皮（ジェイス）の適応拡大を目的とした医師主導治験（以下、本治験という）を円滑に進めるための調整・管理を行うことを目的とした。

2. 方法

目標症例数の確保、CROへの業務委託の調整、搬送業者との調整、治験機器提供者との調整、治験計画変更届書の作成・提出、治験の進捗管理等を行い、治験の調整・管理を行った。

3. 結果

(1) 目標症例数の確保：対象疾患が希少疾病であることから、目標症例数確保のため、治験調整事務局に患者さんから問合せがあった場合には、対応可能な医療機関を確認し連絡した。

(2) CROとの調整：外部委託したモニタリング業務、DM・統計解析業務、総括報告書作成業務、監査業務について、CRO担当者および実施医療機関との調整、各業務の管理を行った。

(3) 治験機器提供に関する調整：治験機器提供に関して、治験機器に関する情報提供の依頼、症例毎の治験機器製造スケジュールの調整、搬送業者との調整、治験実施医療機関との調整等を行った。

(4) 治験計画変更届書の提出：添付文書の変更等があったため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に治験計画変更届書を提出した。

(5) 治験の終了：平成25年12月31日で治験を終了した。11例の同意を取得し、採皮前の同意撤回が1例、採皮後・治験機器移植前の同意撤回が2例あった。残りの8例に治験機器を移植した。

(6) 症例検討会の実施：平成26年1月19日に治験責任医師等が参加した症例検討会を実施した。

(7) 効果安全性評価委員会の実施：平成26年1月29日に効果安全性評価委員会を実施した。

4. 考察

11例の同意を取得し、採皮前の同意撤回が1例、採皮後・治験機器移植前の同意撤回が2例あった。残りの8例に治験機器を移植し、いずれも上皮化完了した。治験は平成25年末に終了し、治験機器を移植した症例において、治験実施計画書等からの逸脱や脱落症例はなかった。

来年度は、今年度得られた結果を元に総括報告書を作成し、承認申請に向けて申請者となる治験機器提供者との連絡、調整を行う。

5. 結論

GCMNを対象疾患とし重症熱傷で既承認の自家培養表皮（ジェイス）の適応拡大を目指した医師主導治験の調整・管理を行った。

11例の同意を取得し、採皮前の同意撤回が1例、採皮後・治験機器移植前の同意撤回が2例あった。残りの8例に治験機器を移植し、いずれも上皮化完了した。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [自家培養表皮]

所 属 独立行政法人国立成育医療研究センター

研究者 金子 剛

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

独立行政法人国立成育医療研究センター 彦坂 信
独立行政法人国立成育医療研究センター 長島 隼人

研究要旨

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

1. 目的

自家培養表皮 (ジェイス) は平成19年に株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが重症熱傷の創閉鎖を目的として製造承認を取得した医療機器である。本研究では、先天性巨大色素性母斑の母斑除去後の創に自家培養表皮を移植し、その有効性および安全性を評価する医師主導治験 (以下、本治験という) を実施することを目的とした。

2. 方法

- (1) 被験者の有害事象の観察
- (2) 治験計画変更届書関連文書の作成
- (3) 症例検討会への参加

3. 結果

- (1) 昨年度末に治験機器を移植し上皮化完了した被験者について、有害事象 (びらん等) が継続していたため、引き続き観察を行った。有害事象は消失し観察は終了した。
- (2) 添付文書の変更等があったため、関連文書を変更しIRBに審査依頼した。その後、治験計画変更届書を提出した。
- (3) 治験終了後実施された症例検討会に参加した。

4. 考察

昨年度末に治験機器を移植した被験者について、早期に上皮化が完了したが、移植部位の一部に有害事象 (びらん等) が見られたため、引き続き観察を行った。移植部位の保湿に努めた結果、びらん等は消失し観察は終了した。通常の診療と同様に、上皮化完了後も定期的な観察が必要と考えられるが、他の症例と併せて検討が必要である。

5. 結論

昨年度末に治験機器を移植し上皮化完了した被験者について、有害事象 (びらん等) が継続していたため、引き続き観察を行った。有害事象は消失し観察は終了した。添付文書の変更等のため、治験計画変更届書を提出した。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[自家培養表皮]

所 属 聖マリアンナ医科大学病院

研究者 相原 正記

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

| | | |
|--------------|------|-------|
| 聖マリアンナ医科大学病院 | 形成外科 | 阿藤 晃一 |
| 聖マリアンナ医科大学病院 | 形成外科 | 田邊 雅祥 |
| 聖マリアンナ医科大学病院 | 形成外科 | 菅谷 文人 |
| 聖マリアンナ医科大学病院 | 形成外科 | 林 京子 |

研究要旨

平成19年に株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが重症熱傷を対象として厚生労働省から製造承認を取得したのが、自家培養表皮（ジェイス）である。本研究では、自家培養表皮（ジェイス）を、先天性巨大色素性母斑（GCMN）患者の母斑除去後の創に移植し、その有効性および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を実施した。

1. 目的

自家培養表皮（ジェイス）は平成19年に株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが重症熱傷の創閉鎖を目的として製造承認を取得した医療機器である。

本研究では、先天性巨大色素性母斑の母斑除去後の創に自家培養表皮を移植し、その有効性および安全性を評価する医師主導治験（以下、本治験という）を実施することを目的とした。

2. 方法

被験者候補（未成年）の代諾者に対し本治験の説明を行ない、被験者の正常部位から全層皮膚を採取した。残念ながら1例は移植前に治験を辞退されたが、残りの2例はデルマトームを用いて母斑除去し、治験機器を移植した。

3. 結果

被験者候補への説明、同意取得：1名の被験者候補（未成年）の代諾者（親）に対し、本治験の説明を行い、同意を取得した（2例：M-1, M-2は前年度に同意取得）。

採皮：被験者2名の正常部位から、治験機器の作製に必要な全層皮膚を採取し、治験機器提供者に送付した（1例：M-1は前年度採取）。

移植：治験機器を症例M-1では平成25年4月18日に移植、平成25年5月9日に追加移植を行ない、術後12週目までに95%以上の上皮化を得た。症例M-2では平成25年6月27日に移植を行い、2週間には95%以上の上皮化を得た。症例M-3は患者自身の希望により、残念ながら移植を辞退された。

症例検討会への参加（平成26年1月19日実施）、治験の完了した8名すべてが上皮化率95%以上で有効と判定した。

4. 考察

2症例（M-2, M-3）に対して治験機器の作製に必要な全層皮膚を採取し、治験機器提供者に送付した。また2症例（M-1, M-2）に移植を行い有効な結果を得た。

5. 結論

昨年を含め3症例について、説明、同意を取得した。3症例（昨年度含む）に対して治験機器の作製に必要な全層皮膚を採取し、治験機器提供者に送付した。2症例で移植を行い、その上皮化について有効な結果を得た。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし