

- ・キックオフミーティングへの参加：プロトコルの理解を深め、治験実施の手順について確認した。
- ・責任医師・分担医師および各部門（麻酔科医師、オペ室看護師、薬剤部）とのセットアップを実施：治験実施体制を整備した。
- ・カット・ドゥ・スクエアへの登録と実施のためのトレーニング：治験調整事務局との治験関連文書の共有体制を整えた。
- ・安全性情報管理システムへの登録とリハーサル：安全性情報の連絡体制を確認した。
- ・治験機器搬入：特に問題なく搬入された。
- ・モニタリング（平成26年2月13日、平成26年3月7日）：特に問題なく実施された。
- ・1例目の登録（同意取得日：平成25年2月17日、本登録：25年2月19日）：特に問題なく進行し、経過を観察している。
- ・2例目の登録（同意取得日：平成25年3月3日、本登録：25年3月5日）：特に問題なく進行し、経過を観察している。

4. 考察

準備期間は限られていたが、院内の治験実施体制を整えGCP省令を遵守し治験を実施した。

5. 結論

GCP省令を遵守し、目標症例数に向けて治験を実施した。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

メルファラン
総括研究報告書

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

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 鈴木 茂伸

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

国立がん研究センター中央病院・河本 博
国立がん研究センター中央病院・三宅 基隆
神戸大学医学部附属病院・吉村 健一

研究要旨

新規発症網膜芽細胞腫症例に対して、前年度に策定した眼内病変の評価基準に基づき腫瘍評価を行った。検査の再現性、検出力の問題から、眼内病変の評価法として造影MRIを採用し、超音波断層検査および眼底写真を補助検査として用いることが妥当と判断した。治験実施に関する検査、治療を行うための診療体制を確認し、実施可能性を確認した。

1. 目的

新規発症網膜芽細胞腫患者に対するメルファランの選択的眼動脈注入療法の安全性と有効性を評価するための第II相試験に向けて、腫瘍評価基準の策定、診療体制の確立、ならびに治験実施計画書等の作成を行うこと。

2. 方法

前年度で策定した評価基準に基づき、新規症例の腫瘍評価を行い、評価基準の妥当性を評価する。また、MRI検査、治療を実地臨床内で行い、診療体制の確認を行う。

治験運営事務局補助業務は株式会社CTDに、データマネジメント業務はNPO法人小児がん治験開発サポート治験開発支援センターに委託し、上記評価法を用いた治験実施計画書、CRF等を作成する。

3. 結果

前年度に策定した腫瘍評価基準 (MRI、超音波断層検査、眼底写真の併用) を用いて、新規症例に対し腫瘍評価を試みた。MRI、超音波断層検査とも、2mm以下の腫瘍は検出困難であり、眼底写真による評価が必要であった。腫瘍径4mm以上の腫瘍では、MRI、超音波断層検査による測定値の差は10%程度で収まり、再現性は確保できることが確認された。

網膜剥離を伴う場合は腫瘍辺縁の評価が困難であること、石灰化の著明な腫瘍は超音波断層検査による評価が困難であること、眼球内播種 (硝子体播種、網膜下播種) についてはMRI・超音波断層検査とも検出できないことが判明した。再現性はMRIが最も高いものの、超音波断層検査、眼底写真の併用が妥当であり、特に眼球内播種は、副次評価項目である眼球温存率に大きく影響するため、眼底写真の併用が必要と判断された。

小児MRIのための鎮静については通常臨床業務と並行して行うことが可能であった。眼動脈注入の施行体制とともに、治験実現可能性が確認された。

上記結果を踏まえ、治験実施計画書の作成にあたり、大枠を確定した。期間内に完成に至ることはできなかったが、今後詳細を詰め、早期完成を目指す。

4. 考察

眼内病変は、2cm程度の眼球内の病変を測定する必要があるが、通常のMRIで正確に評価することが難しい。網膜剥離、眼球内播種など、随伴所見のある場合には眼球内で移動することもあり評価がさらに困難である。超音波断層検査は解像度の点でMRIを上回るが、画像の再現性、石灰化による画像の乱れを生じ、評価困難な症例がある。眼底写真は最も解像度が高く、眼球内播種、病巣の石灰化の評価も可能であるが、腫瘍の大きさを絶対値で計測することができず相対値であること、腫瘍厚の判断ができないことなどの問題点がある。結果として、眼内病変の評価基準としてMRIを第一とし、超音波断層検査及び眼底写真を補助検査として記録することが最善と判断した。

国内発症の過半数を当院で診療しているため、単施設での治験を計画しているが、現在の診療体制において、眼動脈注入、各種画像検査とも実現可能であることが確認された。

治験実施計画書の作成など、実務処理能力が過重となったため、期間内に完成に至ることができなかった。今後、人員の拡充を図り、早期に計画書を完成し、治験実施につなげたい。

5. 結論

眼内病変の評価基準として、造影MRI検査を採用し、超音波断層検査、眼底写真を補助検査として用いることが妥当と判断した。現在の診療体制において、眼動脈注入、対照群としての全身化学療法、各種画像検査の実現可能性が確認された。治験実施計画書の完成を早期に実現する必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

研究要旨

新規発症網膜芽細胞腫症例に対して、前年度に策定した眼内病変の評価基準に基づき腫瘍評価を行った。検査の再現性、検出力の問題から、眼内病変の評価法として造影MRIを採用し、超音波断層検査および眼底写真を補助検査として用いることが妥当と判断した。治験実施に関する検査、治療を行うための診療体制を確認し、実施可能性を確認した。

1. 目的

新規発症網膜芽細胞腫患者に対するメルファランの選択的眼動脈注入療法の安全性と有効性を評価するための第II相試験に向けて、腫瘍評価基準の策定、診療体制の確立、ならびに治験実施計画書等の作成を行うこと。

2. 方法

前年度で策定した評価基準に基づき、新規症例の腫瘍評価を行い、評価基準の妥当性を評価する。また、MRI検査、治療を実地臨床内で行い、診療体制の確認を行う。

治験運営事務局補助業務は株式会社CTDに、データマネジメント業務はNPO法人小児がん治験開発サポート治験開発支援センターに委託し、上記評価法を用いた治験実施計画書、CRF等を作成する。

3. 結果

前年度に策定した腫瘍評価基準（MRI、超音波断層検査、眼底写真の併用）を用いて、新規症例に対し腫瘍評価を試みた。MRI、超音波断層検査とも、2mm以下の腫瘍は検出困難であり、眼底写真による評価が必要であった。腫瘍径4mm以上の腫瘍では、MRI、超音波断層検査による測定値の差は10%程度で収まり、再現性は確保できることが確認された。

網膜剥離を伴う場合は腫瘍辺縁の評価が困難であること、石灰化の著明な腫瘍は超音波断層検査による評価が困難であること、眼球内播種（硝子体播種、網膜下播種）についてはMRI・超音波断層検査とも検出できないことが判明した。再現性はMRIが最も高いものの、超音波断層検査、眼底写真の併用が妥当であり、特に眼球内播種は、副次評価項目である眼球温存率に大きく影響するため、眼底写真の併用が必要と判断された。

小児MRIのための鎮静については通常臨床業務と並行して行うことが可能であった。眼動脈注入の施行体制とともに、治験実現可能性が確認された。

上記結果を踏まえ、治験実施計画書の作成にあたり、大枠を確定した。期間内に完成に至ることはできなかったが、今後詳細を詰め、早期完成を目指す。

4. 考察

眼内病変は、2cm程度の眼球内の病変を測定する必要があり、通常MRIで正確に評価することが難しい。網膜剥離、眼球内播種など、随伴所見のある場合には眼球内で移動することもあり評価がさらに困難である。超音波断層検査は解像度の点でMRIを上回るが、画像の再現性、石灰化による画像の乱れを生じ、評価困難な症例がある。眼底写真は最も解像度が高く、眼球内播種、病巣の石灰化の評価も可能であるが、腫瘍の大きさを絶対値で計測することができず相対値であること、腫瘍厚の判断ができないことなどの問題点がある。結果として、眼内病変の評価基準としてMRIを第一とし、超音波断層検査及び眼底写真を補助検査として記録することが最善と判断した。

国内発症の過半数を当院で診療しているため、単施設での治験を計画しているが、現在の診療体制において、眼動脈注入、各種画像検査とも実現可能であることが確認された。

治験実施計画書の作成など、実務処理能力が過重となったため、期間内に完成に至ることができなかった。今後、人員の拡充を図り、早期に計画書を完成し、治験実施につなげたい。

5. 結論

眼内病変の評価基準として、造影MRI検査を採用し、超音波断層検査、眼底写真を補助検査として用いることが妥当と判断した。現在の診療体制において、眼動脈注入、対照群としての全身化学療法、各種画像検査の実現可能性が確認された。治験実施計画書の完成を早期に実現する必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

アンブロキソール
総括研究報告書

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

所属 鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センター
研究者 難波 栄二
研究期間 平成25年5月17日から平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 成田綾
- (2) 山陰労災病院 院長 大野耕策
- (3) 鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 玉崎章子
- (4) 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 開発企画部 清水章
- (5) 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 開発企画部 伊藤達也
- (6) 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 開発企画部 笠井宏委
- (7) 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 早期臨床試験部 角栄里子
- (8) 鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センター 産業化臨床研究部門 遠藤佑輔
- (9) 山陰労災病院 薬剤部 池上英文

研究要旨

我々は、血液脳関門を通過して変異酵素を活性化するシャペロン療法を用いた、神経型ゴーシェ病患者の神経症状を標的にした新しい治療法を開発を計画している。本研究は、シャペロン療法の有効性と安全性を評価する為の医師主導治験の実施に必要な治験実施計画書等の作成、および承認申請に向けた開発戦略の策定等の準備を行う研究である。

1. 目的

ゴーシェ病はライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼの欠損による常染色体劣性遺伝病で、基質の蓄積により肝脾腫、造血機能の低下、骨症状、神経変性などをきたす。臨床的に非神経型(1型・成人型)、急性神経型(2型・乳児型)、慢性神経型(3型・若年型)に分類され、海外ではその大部分が非神経型であるのに対し、日本人では神経型が過半数を占める。標準的治療法である酵素補充療法は有効な治療法であるが、血液脳関門を通過しない為、神経症状には無効である。そのため、中枢神経に対する治療法の確立が急務である。

我々は低分子化合物を用いた変異酵素活性化療法(以下シャペロン療法)の開発による中枢神経系症状の治療研究を行い、2009年から臨床研究(非GCP)を実施している。神経型ゴーシェ病患者を対象に、酵素補充療法にアンブロキシソールによるシャペロン療法の併用と維持療法を行い、安全性と中枢神経症状に対する有効性を評価しており、シャペロン療法が本疾患の中枢神経症状の治療薬となり得ることを確認しつつある。しかし、アンブロキシソールは、古くから使用されており、ゴーシェ病は稀少疾患であるため、企業治験が実施される可能性はほとんどない。

そこで本研究では、神経型ゴーシェ病患者の神経症状に対するアンブロキシソールによるシャペロン療法の有効性と安全性を検証する医師主導治験を実施して国内薬事承認を得るために、医師主導治験の実施に必要な治験実施計画書や治験薬概要書等の作成、および開発戦略の策定等、PMDA薬事戦略相談に向けた準備を実施し、医師主導治験を開始するための環境を整える事を目指した。

2. 方法

神経型ゴーシェ病に対するアンブロキシソールによるシャペロン療法の薬事承認を目指す医師主導治験について、鳥取大学医学部の各部門ならびに京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターと連携し、プロジェクトチームの設立、治験体制の構築を行った。また、プロジェクトチームで医師主導治験の実施計画書および関連書類の作成、ならびに開発戦略の策定を行い、PMDA薬事戦略相談を行った。PMDAとの合意事項は、開発戦略および治験実施計画書に反映した。

3. 結果

①開発戦略の策定

これまでに事前面談(平成24年10月12日、平成24年12月27日、平成25年10月3日)および薬事戦略相談(平成26年1月29日)を行った。薬事戦略相談でPMDAより指摘を受けた治験実施計画の変更を踏まえ、本医師主導治験で期待される結果が得られた場合、本試験を評価資料、現在実施中の臨床研究(非GCP)を参考資料として承認申請を行うことは受け入れ可能であることを確認した。また、これまでに得られている非臨床試験データの充足性については、本治験の暴露量が既承認用法・用量より高くなる可能性があることより、承認申請時に暴露量データより安全域が説明できるよう助言を得た。治験薬であるアンブロキシソール(ムコソルバン錠)の製造販売業者の帝人ファーマによる承認申請については、現時点で合意は得られていない。

②治験関連書類の作成

(1) 治験実施計画書作成:

治験実施計画書においては、事前面談(平成25年10月3日)および薬事戦略相談(平成26年1月29日)を行った。主な検討事項は以下のとおりである。なお、薬事戦略相談において、治験実施計画書について、一定の合意は得られたが、ゴーシェ病の診断基準、評価項目、評価期間は、国内外において統一見解がないため、更なる調査を実施し、治験実施計画書を妥当なものにすることで合意した。

- ・診断基準: 臨床現場における実施可能性を検討すること
- ・評価項目: 主要評価項目(髄液中グルコシルスフィンゴシン濃度)と神経症状との

関連性を明らかにする事

- ・評価期間：評価期間24週の妥当性を検討すること
- ・症例数：3例以上組み入れることで合意
- ・用法用量：提案通りの用法用量で合意（ただし、増量後の安全性データを蓄積する事）

(2) 治験薬概要書作成：

治験薬アンプロキソール（ムコソルバン錠）の製造販売業者である帝人ファーマと承認申請の合意は得られていないが、これまで帝人ファーマが実施した非臨床／臨床試験データは、治験薬概要書として入手した。また、ゴーシェ病に関する非臨床／臨床試験データについては、鳥取大学で実施したin vitro、in vivo研究、および現在実施中の臨床研究（非GCP）データ、ならびに公表論文をもとに治験薬概要書を作成した。なお、これらの資料も薬事戦略相談（平成26年1月29日）の添付資料として提出し、評価された。

(3) 院内手順書の作成

医師主導治験を実施するにあたり、プロジェクトチームおよび院内関連部署の協力を得て、院内手順書の作成を開始した。

4. 考察

医師主導治験を実施し、承認申請を目指すにあたり、開発戦略の策定および治験実施計画の検討のため事前面談ならびに薬事戦略相談を行い、治験実施計画の現時点での改善点が明らかになった。現時点で治験薬の製造販売業者である帝人ファーマと承認申請についての合意は至っていないが、今後も承認申請に向けた交渉を行うと同時に、薬事戦略相談でさらなる調査が必要となったゴーシェ病の診断基準、評価項目、評価期間等について検討を行う予定である。本治験の実施に際してゴーシェ病の診断基準、評価項目を確立させることにより、今後のゴーシェ病治療の発展にも貢献できると考える。

5. 結論

医師主導治験を行い、承認申請を行うための開発戦略の策定および治験実施計画の問題点の抽出ができた。

6. 研究発表

本研究による成果の発表はない。

7. その他

特記事項なし。

モノエタノールアミンオレイン酸塩
総括研究報告書

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

所属 国立国際医療研究センター

研究者 蓮尾金博

研究期間 平成25年5月17日～平成26年3月31日

研究分担者

国立国際医療研究センター 小早川雅男
国立国際医療研究センター 田中紀子
国立国際医療研究センター 川崎敏克
順天堂大学医学部附属練馬病院 國分茂博

研究要旨

治験薬候補であるモノエタノールアミノレイン酸塩（以下、「E0」という。）を使用したバルーン閉塞下逆行性経静脈塞栓術（以下、「BRT0」という。）は、わが国で開発された胃静脈瘤に対する治療であり、胃静脈瘤を消失させることのできる唯一の治療法である。しかしながら、E0は胃静脈瘤に対しては適応外であり、またBRT0は胃静脈瘤に対する保険適用がなく、国内で病院の負担を伴いながら実施しているのが現状である。そこで、E0の薬事承認を取得し、BRT0の保険適用を獲得するために、医師主導治験を計画した。

本研究では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）による薬事戦略相談を経て、治験実施計画書を作成した。また、治験薬提供者である富士化学工業株式会社、ならびに販売元であるあすか製薬株式会社の協力を得て治験薬概要書を作成し、治験薬の供給体制を整えた。その他、医師主導治験に必要な標準業務手順書、同意説明文書、同意書等を作成した。

治験実施体制として、国内有数のBRT0実施施設8施設との間で被験者の登録に関する確約を取り付けた。更に主要評価項目の判定のため、3名の内視鏡中央判定委員を選出した。データマネージメント、モニタリング、統計解析、監査、および総括報告書作成支援については開発業務受託機関（以下、「CRO」という。）への委託の準備を整えた。

以上により、本研究により必須書類の作成および実施体制の構築などの、医師主導治験の実施のために必要な準備を完了した。

1. 目的

モノエタノールアミノレイン酸塩（以下、「E0」という。）は、平成22年に第1回開催となった「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外使用薬検討会議」に対して、日本消化器病学会から医療上の必要性が高い薬剤として要望書が提出されたが、海外での薬事承認や使用実態がないということで企業への開発要請がされなかった。E0を使用して行うバルーン閉塞下逆行性静脈閉塞術（以下、「BRT0」という。）は本邦の金川が開発した治療法であり、国内で発展してきた治療であることから、欧米諸国での胃静脈瘤に対するE0の薬事承認はなく、海外でのBRT0の実績も少ない。これまで、日本消化器病学会ならびに日本門脈圧亢進症学会は、厚生労働省に保険適用に関する要望を行ってきたものの、使用するE0に薬事承認がないことからBRT0の保険適用も困難とされてきた。また両学会は企業に治験の実施を打診してきたものの、企業主導の開発を拒否されてきた。

そこで、E0の薬事承認、ひいてはBRT0の保険適用をめざすため医師主導治験を計画し、本研究では治験実施計画書などの必須文書の作成と、実施体制を構築することが目的である。

2. 方法

国立国際医療研究センター病院 放射線科 蓮尾金博を研究代表者とし、学会要望の主導的立場から順天堂大学医学部附属練馬病院 國分茂博を招いて月に1度のペースで進捗会議を開催し、以下の研究を行なった。また、研究代表者の移動に伴う交代候補として、国立国際医療研究センター病院 放射線科 田嶋強が研究開始時より研究代表者とともに研究に参画した。

試験実施計画書の作成

試験実施計画書の作成には、研究代表者である蓮尾金博、研究分担者である小早川雅男、田中紀子、川崎敏克、國分茂博が共同で行なった。BRT0の方法については、主に蓮尾金博、國分茂博が担当し、内視鏡での評価方法については、主に小早川雅男、國分茂博が担当した。薬事法及び省令GCP等に関わる詳細や、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）の薬事戦略相談については、主に小早川雅男、川崎敏克が担当した。統計学的事項に関しては、田中紀子が担当した。

PMDAの薬事戦略相談を活用して治験の概要を策定し、これに基づく治験実施計画書について全治験責任医師のレビューを経て校正した。

治験薬概要書の作成

研究代表者の蓮尾金博と、研究分担者の川崎敏克が中心となって、富士化学工業株式会社の協力を得て、治験薬概要書を作成した。

同意説明文書及び同意書の作成

研究代表者の蓮尾金博と、研究分担者の小早川雅男、川崎敏克が中心となって、同意説明文書及び同意書を作成した。

標準業務手順書の作成

研究代表者の蓮尾金博と、研究分担者の川崎敏克が中心となって、治験の実施に必要な標準業務手順書の作成を行なった。

治験参加施設の選定

研究代表者の蓮尾金博と、研究分担者の小早川雅男、川崎敏克、國分茂博が中心となって、全国から試験参加施設の選定を行なった。

中央判定委員会の設置と内視鏡判定ガイドの作成

研究代表者の蓮尾金博と、研究分担者の小早川雅男、國分茂博が中心となって、中央判定委員会の委員の選定を行った。また中央判定委員に依頼し、内視鏡判定ガイドを作成した。

業務委託の準備

研究代表者の蓮尾金博と、研究分担者の田中紀子、川崎敏克が中心となって、データマネジメント、モニタリング、統計解析、監査、総括報告書作成支援等の開発業務受託機関（以下、「CRO」という。）への委託に関わる準備を行なった。

3. 結果

試験実施計画書の作成

PMDAとの薬事戦略相談について、平成25年11月11日書面開催を行なった。相談内容の概略を以下に示す。

対象の適切性について、①内視鏡で確認できる胃静脈瘤を有すること、②CT検査で最大径8mm以上、最狭小部が20mm以下の胃腎シャントが存在すること、③未破裂例および出血既往例を対象とすることに、PMDAより異論なしとの回答を得た。

用法・用量の適切性について、①E0は5%溶液に調製すること、②バルーンカテーテルを通して胃静脈瘤内に注入すること、③注入量は透視下に胃静脈瘤内を十分に充填できるまで（治療1回あたりの総注入量は0.4 mL/kg以内）とすることに、PMDAより異論なしとの回答を得た。

主要評価項目の適切性について、内視鏡検査の中央判定に基づく治療後90日における胃静脈瘤の消失割合とすることに、PMDAより異論なしとの回答を得た。

単アームで試験を行なうこと及び症例数について、比較対照をヒストリカルコントロールとし、目標症例数を45例と設定することに、PMDAより受け入れ可能との回答を得た。

クリニカルデータパッケージの妥当性について、本治験において期待した成績が得られた場合、本治験成績を評価資料として承認申請可能との回答を得た。

これらの薬事戦略相談の結果、および平成26年1月11日に開催した全治験責任医師による打合せ会議の議論を踏まえ、治験実施計画書を作成した。試験デザインの概略は以下の通りである。

- ・多施設共同、非盲検、単アーム試験
- ・目標症例数：45例、
- ・試験期間は12ヶ月（登録9ヶ月、観察期間3ヶ月）

<主な選択基準>

1. 20歳以上（同意取得時）の男女
2. 内視鏡検査により確認できる胃静脈瘤を有する患者（出血の有無を問わない）
3. 過去に胃静脈瘤治療を目的とするBRTOを受けたことがない患者
4. 事前の腹部造影CT検査により、最大径8 mm以上、ただし最狭小部径は20 mm以下の胃腎シャントの存在が確認されている患者
5. 食道静脈瘤を合併していない患者、または食道静脈瘤を合併していても食道静脈瘤内視鏡所見記載基準によるF1かつRC0の患者

<主な除外基準>

1. Child-Pugh分類グレードC（10～15点）の患者
2. 血清クレアチニン値が1.50 mg/dl以上の患者
3. モノエタノールアミンオレイン酸塩または血管造影用X線造影剤にアレルギーのある患者
4. ショック指数1以上の患者

<用法・用量>

- ・モノエタノールアミンオレイン酸塩（E0）1バイアル（10 g）あたり10 mLの血管造影用X線造影剤を加えて5%溶液に調製し、バルーンカテーテルを通して胃静脈瘤内に注入する。
- ・注入量：透視下に胃静脈瘤内を充填できるまで。1治療あたりの総注入量は0.4 mL/kg以内とする。

<方法>

- ・血管造影で血行動態を確認する。
- ・胃腎シャント以外の細かい排血路については、金属コイル、50%ブドウ糖、またはエタノールで塞栓する。
- ・硬化剤投与後、バルーンカテーテルを12～30時間留置（Over night法）する。翌日、再度血管造影を行い、効果不十分の場合は1回のみ追加治療可能とする。

<主要評価項目>

- ・内視鏡中央判定に基づく胃静脈瘤の消失割合

<副次評価項目>

- ・胃静脈瘤の消失割合（治験責任医師の内視鏡判定に基づく）
- ・胃静脈瘤の完全血栓化の割合（造影CT）
- ・胃静脈瘤の出血の有無（内視鏡）
- ・食道静脈瘤の出現の有無（内視鏡）
- ・食道静脈瘤の悪化の有無（内視鏡）
- ・血清ビリルビン
- ・血清アルブミン
- ・血中アンモニア
- ・プロトロンビン活性値

治験薬概要書の作成について

E0を使用したBRT0に関して、国内外での治験の実績はなかったが、食道静脈瘤に対して行なわれた国内臨床試験や非臨床試験の試験成績、現行の添付文書の情報等について、富士化学工業株式会社より提供されたものも参考とし、治験薬概要書を作成した。

同意説明文書及び同意書の作成について

治験実施計画書に従って、同意説明文書および同意書の作成を行なった。作成には国立国際医療研究センター病院の治験コーディネーターに協力を依頼し、詳細を確認しながら作成した。

標準業務手順書の作成について

多施設共同医師主導治験の実施に向けて、以下の標準業務手順書を作成した。

- 医師主導治験の準備及び管理に関する手順書
- 治験実施計画書の作成に関する手順書
- 症例報告書の作成に関する手順書
- 治験薬概要書の作成に関する手順書
- 説明文書及び同意文書の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
- 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
- モニタリングの実施に関する手順書
- 監査の実施に関する手順書
- 品質管理に関する手順書
- 安全性情報の管理に関する手順書
- 治験調整医師の業務委嘱に関する手順書
- 治験調整医師の業務に関する手順書
- 中央判定委員会の運営に関する手順書

治験参加施設の選定

治験実施医療機関として下記の8施設の治験責任医師に協力を依頼した。いずれの施設も国内有数のBRT0実施施設であり治験責任医師は胃静脈瘤に精通していることから選定した。平成26年1月11日に、全治験責任医師と中央判定委員の参加の下、プロトコール検討会を開催した（於 コンファレンススクエアエムプラス）。本検討会にて全施設からそれぞれ5例以上の症例の登録をお願いし、全施設の症例見込みを調査したところ、問題なしとの回答を得た。よって目標症例数45例を登録期間内に集積できる見込みとなった。

国立国際医療研究センター病院	田嶋 強
北里大学東病院	日高 央
東海大学医学部付属病院	小泉 淳
兵庫医科大学病院	廣田省三
埼玉医科大学病院	持田 智
市立豊中病院	保本 卓
大阪市立大学医学部附属病院	西田典史
新百合ヶ丘総合病院	國分茂博

中央判定委員会の設置と内視鏡判定ガイドの作成

主要評価項目である「内視鏡中央判定に基づく胃静脈瘤の消失割合」を判定するための「中央判定委員会」の委員の選定を行なった。委員の選定基準はBRT0に精通する日本消化器内視鏡学会の指導医とした。平成26年3月5日に、中央判定委員による内視鏡判定に関する打ち合わせ会議を行なった（於 国立国際医療研究センター）。この打ち合わせ会議を経て、内視鏡画像撮像時の諸注意や内視鏡判定についての具体例の提示を含むガイドを作成し、また中央判定委員会の運営に関する取り決めを行った。

福島県立医科大学附属病院	小原勝敏（委員長）
国家公務員共済組合連合会三宿病院	村島直哉
がん・感染症センター都立駒込病院	林 星舟

業務委託の準備

データマネジメント、モニタリング、統計解析、監査、および総括報告書作成支援についてはCROへの委託の手配を整え、入札を行なった。

4. 考察

本研究により必須書類の作成および実施体制の構築などの、医師主導治験の実施のために必要な準備を完了した。

実施体制については、日本消化器病学会および日本門脈圧亢進症学会の関係者の協力を得て速やかに構築することができた。また、治験実施計画書等の文書の作成や、治験薬提供者との契約等については、国立国際医療研究センター臨床研究センターの支援を得て行った。治験薬については、富士化学工業株式会社およびあすか製薬株式会社の尽力があり、供給体制が整った。

以上のように本研究の成果には、多くの関係者の協力があったことが重要であった。この計画をもって、胃静脈瘤という致死的な疾患に対し、わが国で開発されたBRT0という治療法の保険適用を目指すべく、E0の薬事承認に向けた医師主導治験を着実に実施したい。

5. 結論

医師主導治験の実施に必要な試験実施計画書等の文書の作成と、治験実施体制の構築を終了した。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

5-アミノレブリン酸塩酸塩
/クエン酸第一鉄ナトリウム
総括研究報告書

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

所属 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 平成25年8月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長・教授 岡崎康司
- (2) 千葉県こども病院代謝科・主任医長 村山 圭
- (3) 東京大学大学院医学研究科 国際保健学専攻・教授 北 潔

研究要旨

ミトコンドリア病に対する5-アミノレブリン酸塩酸塩（以下、5-ALA HCl）およびクエン酸第一鉄ナトリウム（以下、SFC）の医師主導治験の実施に向けて、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の薬事戦略相談での助言を受け、治験実施計画案を作成した。また、治験開始に向け、実施医療機関候補へ協力を依頼し、医師主導治験に必要な手順書案を作成した。

1. 目的

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医師主導治験の実施に向けて、治験実施計画書案を作成する。また、治験開始に向け、実施医療機関候補へ協力を依頼し、医師主導治験に必要な手順書案を作成する。

2. 方法

治験実施計画書案及び手順書案は、研究分担者及び治験薬提供者らと打合せを行いながら、作成した。治験実施計画については、PMDAの薬事戦略相談での助言を受けた。実施医療機関候補への協力依頼は、治験実施計画の概略を伝え、実施可能性を確認した。

3. 結果

治験実施計画については、対象疾患の希少性を鑑み1試験のみの実施及び承認申請を目指したが、薬事戦略相談でのPMDAの助言に基づき、次の計画とした。

①探索的試験

症例数：20例、主要評価項目：NPMS、対象年齢：3ヶ月～2歳、1日投与量：5-ALA HCl50mg/SFC 78.44mgにて実施する。投与期間を24週間とする。

②長期投与試験

①の被験者で継続投与を希望する被験者に最長2年間投与する。投与量は体重に応じた設定も含める。

③検証的試験

①の結果を踏まえ、対象年齢、投与量、主要評価項目を検討し、計画を作成する。20症例を予定する。

対象患者を「3ヶ月以上2才未満のリー脳症等の脳神経症状を中心とするミトコンドリア呼吸鎖異常症」とすることはPMDAと合意した。用量は、探索試験では体重によらず固定用量とすることで合意したが、将来的な使用も考慮し、長期投与試験以降では、体重に応じた高用量の投与を検討することとした。

試験デザインは、当初、対象疾患が重篤であることから非盲検試験での実施を計画したが、PMDAから外国でも未承認薬であることからプラセボ対照試験とするよう求められた。これを受け、プラセボの製造可能性を治験薬提供者にて検討してもらうこととした。

主要評価項目は、真のエンドポイントは生命予後と考えるが、PMDAの助言に従い、探索試験では、ニューキャッスルミトコンドリア病評価スケール（NPMS）を用いる。

実施医療機関候補への協力依頼を行ったが、最終的には、最終化した治験実施計画書案に基づき再確認を行う。また、治験実施に必要な手順書案を作成した。

4. 考察

研究分担者及び治験薬提供者、また、PMDAの助言を受け、本治療法の開発に関する全体の計画及び治験実施計画案を作成できた。PMDA相談を受けて修正した計画の最終化のため、PMDAと事前面談等での再確認を行う予定である。

5. 結論

治験実施に向けた治験実施計画書案、手順書案を作成した。また、実施医療機関候補との連絡もとれ、来年度、治験実施計画書案を最終化し、治験開始に向けて次ステップの治験の調整・管理に関する研究へ応募する予定である。

6. 研究発表

①論文発表

1) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan:

- Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): in press, 2014
- 2) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)* 1840(4): 1355-1359, 2014.
 - 3) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.
 - 4) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev*, 2013 Oct 7. doi:pii: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]
- ②学会発表 (国際学会のみ)
- 1) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Educational lecture-7. November 27-29. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort (Chiba, Japan), 2013
 - 2) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013
 - 3) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 1st International ALA and Porphyrin Symposium (IAPS1). Invited lecture-2. October 28. King Hamad University Hospital (Kingdom of Bahrain), 2013
 - 4) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for disease gene identification. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting. Invited lecture. June 6 - 8, Sofitel Xi' an on Renmin Square (Xi' an, China), 2013

7. その他
なし。

シクロスポリン
総括研究報告書

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 羽田 明

研究期間 平成25年8月1日から平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 和歌山県立医科大学附属病院小児科・准教授 鈴木 啓之
- (2) 東京女子医科大学八千代医療センター小児科・教授/病院長 寺井 勝
- (3) 東京女子医科大学八千代医療センター小児科・准教授 濱田 洋通
- (4) 千葉大学医学部附属病院小児科・助教 江畑 亮太
- (5) 千葉大学医学部附属病院臨床試験部・講師 花岡 英紀
- (6) 千葉大学医学部附属病院看護部・副看護部長 金澤 薫
- (7) 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

川崎病は無治療では約25%に冠動脈瘤を生じ、現在では先進国における後天性心疾患最大の原因である。本疾患はその原因が特定されていないため、いまだに特異的な治療はない。1991年にNewburgerらが報告した免疫グロブリン（以下、「IVIG」という。）単回投与（2g/kg×1日）（IVIG）+アスピリン併用療法が、現在標準治療として世界中で用いられている。80%以上の症例はIVIGで解熱し、それらの患児はほとんど冠動脈病変を合併しない。一方、冠動脈病変を合併する症例の大部分は15-20%のIVIGによって臨床症状が改善しないIVIG不応例である。このIVIG不応例に対する標準治療は未だ確立されていない。シクロスポリンA（以下、「CsA」という。）は、これまでの研究により有用性が示唆されていることや静脈注射剤だけでなく、経口薬も開発され治療薬として選択しやすいこと、また安全性の観点においてもネフローゼ症候群、移植などでは小児に対する長期処方が実施されており、一般的に重大な副作用は少ない。すでに長期の使用実績があり、安全性に関する十分な情報が集積されていることなどから、我々はCsAの検討を優先するべきであると考え本研究の計画を立てた。本年度は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）での対面助言を受け、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書、症例報告書などの文書を完成させた。施設の選定を行い、治験実施施設を決定し、スタートアップミーティングや主要評価項目の精度管理委員会を開催した。

1. 目的

本治験の実施により、比較的 safely に投与することができるCsAを用い、重症川崎病患児（リスクスコア5点以上）を対象として、標準的治療であるIVIGとIVIG+CsA併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりもCAL合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験の形で医師主導治験として証明すること。

2. 方法

- (1) 対面助言
- (2) 施設選定
- (3) スタートアップミーティング
- (4) 治験実施計画書、同意説明文書、SOP等必須文書の確定
- (5) 主要評価項目の精度管理委員会の開催
- (6) 各施設IRBの承認
- (7) 治験計画届の提出
- (8) 治験の実施

3. 結果

(1) 対面助言

2013年度は5月31日にPMDAと対面助言の上プロトコールの内容を詰めた。対面助言では、1. 試験デザインについて（①対象集団（選択・除外基準）の妥当性について、②標準治療であるIVIGとIVIG+CsA併用療法を比較することの妥当性、③CsAの用法・用量の妥当性について、④評価項目の妥当性について、⑤目標被験者数の妥当性について）、2. 申請データパッケージの妥当性について（⑥本試験のみで「重症川崎病」に対する効能追加が可能であるか）、3. 治験薬概要書について（⑦治験薬概要書として最新のネオオーラル[®]インタビューフォームを使用してよいか）等について確認した。その結果、デザイン等については問題なく、本試験1本のみで申請が可能であるとの見解を得た。また今後、希少疾病用医薬品の指定申請を行う予定であることについて、厚生労働省に相談するよう助言を受けた。

(2) 施設選定

2013年7月から10月にかけて全国67施設に訪問し、治験実施医療機関の要件調査を行った。要件調査チェックリストを用いて、GCPを遵守し治験実施計画書の通りに実施可能な施設かどうかを検討した。その中で、治験責任医師の要件、実施医療機関の要件合わせて60のチェック項目（重症川崎病の症例数、CRCの存在、治療方針、その他GCPを満たす要件等）を満たす16施設を適正と判断し、本治験の治験実施医療機関として選定した。

(3) スタートアップミーティング

2013年11月31日に全実施施設の治験責任医師、治験分担医師、事務局担当者、担当CRCを招集しスタートアップミーティングを開催した。各施設でのIRBに先立ち、本試験計画を熟知し、IRBをスムーズに対処できるようにするために本研究会を計画し、当日は76名が参加した。

(4) 治験実施計画書、同意説明文書、SOP等必須文書の確定

対面助言やスタートアップミーティングで出た意見を踏まえて治験実施計画を見直し、治験実施計画書、同意説明文書、各種SOPを確定し、全実施施設と共有した。

(5) 主要評価項目の精度管理委員会の開催

2014年2月8日には、主要評価項目である、心エコーの制度管理を行うため、全実施施設の治験責任医師、治験分担医師、その他心エコー術者を招集した。講師に心エコー評価委員を招き、心エコー精度管理委員会を開催して実技を含めて心エコーを統一して高い技術で行うための検討や議論を行った。

(6) 各施設IRBの承認

2014年2-3月に15施設について各施設のIRB審査が行われ、すべての施設にて承認が下りた(条件付き承認を含む)。残りの1施設については2014年5月に千葉大学病院での中央IRBを受ける予定である。

(7) 治験計画届の提出

2014年4月16日に治験計画届を提出する予定である。

(8) 治験の実施

2014年5月1日に治験を開始する予定である。

【目標症例数】	172名
【参加施設】	16施設
【治験期間】	3年(2014年5月1日 - 2017年4月30日)

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、医師主導治験開始に向けて準備を整えることができた。2014年5月1日に治験を開始する予定である。重症川崎病は小児稀少疾病であり、症例確保に向け参加全施設の協力体制の下、学術誌やインターネットを介した症例募集が必要と考える。

5. 結論

本年度は治験開始に向けての準備を整えた。来年度は2014年5月1日に医師主導治験を開始し、試験の完遂を目指す。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 江畑亮太

研究期間 平成25年12月24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小児科 医員 高田展行
千葉大学医学部附属病院小児科 医員 小林弘信

研究の要旨

重症川崎病患者に対する多施設共同非盲検ランダム化比較試験（第III相試験）を遂行するにあたり、初期治療としてIVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。本試験の実施に向けて、院内の実施体制の整備および他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行った。

1. 目的

本治験は多施設共同研究であり、実施にあたっては、院内での実施体制構築とともに、施設間での調整が重要である。本年度は本試験を実施するための院内の実施体制の整備および施設間の調整および協力体制を整備することを目的とした。

2. 方法

①院内の実施体制の整備

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、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書類を整えた。

②施設間での調整

本治験の主要評価項目は試験期間内における冠動脈病変合併頻度である。冠動脈病変の評価は心エコー法で行うこととしている。心エコーでの冠動脈評価の標準化のため、平成26年2月8日に東京で開催された本治験のための心エコー講習会に、責任医師と分担医師1名が参加した。

3. 結果

①院内の実施体制の整備

平成26年2月17日に治験審査委員会の審議を経て、本治験実施に関しての承認を得た。

②施設間での調整

治験責任医師および治験分担医師1名が、本治験のための心エコー講習会に参加した。講習会において、適切な画像の描出、測定、記録方法について講習を受けた。また、今回の講習会に参加できなかった治験分担医師に対しても、参加した医師から伝達を行い、評価法を統一することができた。

4. 考察

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、治験を実施するための体制を整備することができた。また、多施設において評価法を統一するために、心エコー講習会への参加が有用であった。

5. 結論

院内の治験責任医師および分担医師、関係者の協力により、本治験を行うための施設内の体制を整備することができた。また、多施設の治験責任医師および分担医師が心エコー講習会に参加し、情報および検査技術を共有し、評価法を統一することができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児科
研究者 濱田 洋通
研究期間 平成25年12月24日～平成26年3月31日

研究分担者

東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児科 寺井 勝
東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児集中治療科 本田 隆文
東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児集中治療科 安川 久美

研究要旨

厚生労働科学研究費による「臨床研究・治験推進研究事業」の一環として、「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化比較試験」を課題名とする医師主導治験の実施に向けて、実施体制の整備および参加施設を対象とした「川崎病医師主導治験説明会」が平成25年11月30日に開催され、治験実施計画書の解釈上の統一をはじめ、当該治験に関する情報共有を行った。また、主要評価項目に関わる心エコーの制度管理を目的とした心エコー制度管理委員会が平成26年2月8日に開催され、心エコーの手技の統一をし、高い技術で実施するための検討や議論を行った。院内における治験の実施について東京女子医科大学IRBへ申請を行い、平成26年3月20日に承認された。

1. 目的

重症川崎病患儿に対する初期治療として免疫グロブリン(以下IVIG)+シクロスポリンA(以下CsA)併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。平成25年度は、本医師主導治験の実施に向けて、実施可能な体制の整備を行うと共に、他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行う。

2. 方法

(ア) 他の自ら治験を実施する者との説明会等への出席
(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) 東京女子医科大学治験審査委員会(IRB)への治験実施申請

3. 結果

(ア) 平成25年11月30日、参加施設を対象とした「川崎病医師主導治験説明会」に出席し、治験実施計画書の解釈上の統一をはじめ、当該治験に関する情報共有を行った。また、平成26年2月8日に主要評価項目である心エコーの制度管理を目的とした心エコー制度管理委員会に出席し、手技等について検討や議論を行った。
(イ) 院内の治験実施体制の整備
本治験開始にあたり、治験用標準業務手順書(SOP)を確認し、最新版(平成24年3月9日改訂版)に医師主導治験に係る項目が明記されていることを確認した。また、スタッフ対象の事前ヒアリングを開催したほか、医師およびCRCで週1回の準備会議を開催し、治験の開始に向けた具体的準備を進めた。
(ウ) 東京女子医科大学IRBへの治験実施申請
IRBの審議に向けて、審査資料等を準備し、平成26年2月21日に治験実施申請書等を病院長に提出した。平成26年3月14日に東京女子医科大学IRBが開催され、3月20日に承認された。

4. 考察

医師主導治験を適切かつ円滑に進めるためには、医師主導治験用標準業務手順書(SOP)の準備をはじめとした院内の治験実施体制の整備が必要であり、本研究を通じて、実施体制が整備された。また、多施設共同治験であることから、他の自ら治験を実施する者等との治験実施計画書における解釈の統一や主要評価項目に関わる心エコーの手技を統一することで質の高い治験の実施につながると考え、参加施設を対象とした説明会等に参加することで情報を共有することができたと考える。

5. 結論

本研究を通じて、「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化比較試験」の実施可能な体制を整備することができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし