

平成25年10月29日にPMDAと薬事戦略相談（対面助言）を実施し、治験実施計画について、議論を行った。PMDAの指摘を踏まえ、また、SIOPENとAPEIRON社との協議も行いながら、治験実施計画書の修正を行った。以下に、今後実施する医師主導治験の概要を示した。

医師主導治験の概要

（試験名）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

（試験番号）APN311-102

（自ら治験を実施する者）名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 高橋義行, MD, PhD
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

（主要目的）日本人神経芽腫患者を対象として、最大5サイクル、APN311を持続静脈内投与した時の安全性と忍容性を評価する。

（副次目的）以下を評価する。

- ・薬物動態パラメーター
- ・薬力学的パラメーター
- ・免疫原性（HACA）
- ・抗腫瘍効果

（試験デザイン）非盲検非対照第 I 相試験

（試験期間）2014年4月1日～2016年3月31日

（治験薬）マウス-ヒト キメラ型モノクローナル抗GD2 IgG1抗体 ch14. 18/CHO（APN311）

（被験者数）6例

（選択基準）男女を問わず、以下の選択基準を総て満たす者を本試験に登録可能とする。

- 登録時に年齢が12か月以上29歳以下の者
- INSSによる神経芽腫の病期診断がされている者
- 高リスクに該当する神経芽腫に対して造血幹細胞移植併用大量化学療法を含む標準治療を実施し、以下のいずれかの基準を満たす者
 - 残存病変を認めた治療抵抗性の患者
 - 奏効後に再発した患者
- 少なくとも12週間の生命予後が期待できる者
- Lansky又はKarnofskyの全身症状パフォーマンス尺度が70%以上の者
- 中心静脈ラインの挿入に同意できる者（未挿入の場合）
- 登録前2週間以内に標準的治療や臨床試験での治療を受けておらず、前治療の副作用から回復している者
- 緩和的化学療法、放射線療法、又は外科的手術を早急に必要としない者
- 開腹又は開胸による大手術から登録するまでに4週以上経過しており、術後合併症から回復している者
- HIV抗体/HBs抗原検査のいずれも陰性である患者
- 妊娠可能な女性の場合は妊娠検査が陰性であり、有効性の確認されている避妊法の実施に同意し協力できる者。授乳中の女性の場合は、母乳による授乳を中止することに同意できる者
- 過去にCNSへの転移がある場合は、以下の基準を総て満たす者
 - CNS病変に対する治療を既に受けている
 - CNS病変が治験薬投与開始前の4週間において臨床的に安定している（臨床的所見及びCT又はMRIによって総合的に判断）
 - 治験薬投与開始前の4週間及び治験中を通してCNS病変に対するステロイドの使用を必要としない
- てんかん患者の場合は、抗てんかん薬の服用によって十分に病状がコントロールされており、治験薬投与開始前6週間でてんかんのエピソードが一度も無かった者
- 患者本人あるいはその保護者もしくは代諾者からの文書同意が得られている者
- 以下の臨床検査値を満たす者
 - 心エコーにおいて、左室内径短縮率が30%以上
 - 安静時に呼吸困難がみられず、ルームエアーで酸素飽和度が94%を超える
 - 十分な骨髓機能が確認できること（好中球数（ANC）：1,000 / μ L超、血小板数：50,000 / μ L以上、Hb：9.0 g/dL超）
 - 十分な肝機能が確認できること（ALT又はASTが施設基準値上限の5倍以内で、総ビリルビン1.0 mg/dL未満）
 - 十分な腎機能が確認できること（血清クレアチニン値：1.5 mg/dL超又はクレアチニンクリアランス：60 mL/min/ 1.73 m²超）

（除外基準）以下の除外基準のいずれかに該当する者は、本試験に参加してはならない。

- 病態が進行している者
- 過去にch14. 18/SP2/0やch14. 18/CHOなどの抗GD2抗体による治療を受けたことのある者
- 血小板輸血依存性の者
- 特筆すべき疾患を併発しているか、以下のいずれかのような症状がある者
 - うっ血性心不全（CHF）又はコントロール不能な不整脈の症状がみられる
 - 重篤な精神疾患やコントロール不能のてんかんを有している
 - 感染症に罹患している
 - 臨床的に明確な神経障害や、グレード2を超える（グレード3以上の）末梢神経障害を有している
 - 症状を伴う臨床的に顕著な胸水を有している
- コルチコステロイドやその他の免疫抑制剤を必要とする、又はそうなる可能性がある者
- その他の癌に対する治療を同時に行う者

（治療計画）

5週間の間隔でAPN311を10日間に亘り持続投与する。欧州で標準用量とされている100 mg/m²を1サイクルの総投与量とする。病状の進行が認められない限り最大5サイクルまで治療を受けることが可能である。

6人を組み入れる。1人目の患者がDLTを発現することなく最初のサイクルのday 15の観察・検査を完了して

から、2人目以降の患者を組み入れることとする。

最初の1サイクルの期間に、DLTを発現した症例が6人中2人以下であった場合、欧州の標準用量が日本人において忍容性があると判断する。

(評価項目)

主要評価項目

- ・安全性及び忍容性
有害事象を評価するとともに、バイタルサイン及び臨床検査項目の変化も評価する。
痛みの度合いを評価する。

副次評価項目

- ・薬物動態パラメーター
- ・薬力学的パラメーター
- ・免疫原性 (HACA)
- ・測定可能病変を有する患者における抗腫瘍効果

(統計方法)

本試験は探索的な第I相試験であり、主要目的の評価で統計的な検証は行わない。安全性に関する情報は表やグラフの形式で示し、要約を記述する。副次評価項目に関しては記述統計の形で示す。

2) 治験薬概要書、説明文書・同意文書、標準業務手順書の作成

欧州で先行して、SIOPENとAPEIRONで実施している臨床試験の情報やAPEIRON社が作成した治験薬概要書を基に、本邦の医師主導治験で用いる治験薬概要書(日本語版)を作成した。

また、作成した治験実施計画書、並びに名大病院の説明文書・同意文書の雛形を基に、本治験の説明文書・同意文書を作成した。

さらに、日本医師会・治験促進センターで公開されている13種類の手順書(1.~13.)とその他2種類の手順書(14.及び15.)を作成した。

1. 治験調整委員会への業務委託に関する手順書
2. 治験調整委員会の業務に関する手順書
3. 治験実施計画書の作成に関する手順書
4. 治験薬概要書作成に関する手順書
5. 説明文書及び同意文書作成に関する手順書
6. 被験者の健康被害に関する手順書
7. 安全性情報の取扱いに関する手順書
8. 記録の保存に関する手順書
9. 治験薬の管理に関する手順書
10. 効果安全性評価委員会に関する手順書
11. モニタリングの実施に関する手順書
12. 監査の実施に関する手順書
13. 総括報告書に関する手順書
14. 治験届に関する手順書
15. 業務の委託に関する手順書

3) 治験実施体制の構築

研究代表機関である名古屋大学医学部附属病院小児科が中心となり、以下の治験体制を構築した。

本治験に組み入れる適切な被験者の診断のため、分担研究機関である成育医療研究センターでは病理診断を、千葉県がんセンターでは分子生物学的検討を、京都府立医科大学では神経芽腫の微小残存腫瘍の検出と血清による腫瘍の遺伝子悪性度診断の検討を、九州大学では外科的側面の検討を担当することとした。

また、名大病院の先端医療・臨床研究支援センターが、医師主導治験が円滑に遂行できるよう、治験調整医師の支援を行うこととし、治験調整事務局、CRCによる支援業務、モニタリング業務を担うこととした。また、APEIRON社が担当する症例登録業務、データマネジメント業務、統計解析業務については、APEIRON社と協議を重ね、名大病院のデータマネージャー、統計解析担当者が随時データの入力状況を確認できるよう、システムを構築することとした。さらに、監査業務は外部のCROと連携して遂行することにより、データの信頼性を高めることとした。一方、SIOPENとAPEIRON社は、欧州で先行して臨床試験を実施しており、欧州の安全性情報についても、APEIRON社と情報の共有を図るべく、体制を構築した。

本剤の薬力学的効果として、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性や補体依存性細胞傷害(CDC)活性の測定、NK細胞表面抗原等の免疫パラメータの測定が必要になるが、検体の長時間の移送を行うと正確な測定値を得ることが困難であるため、名古屋大学小児科医師がSIOPEN中央検査施設であるドイツのGreifswald Universityに短期留学し、抗GD2抗体の免疫パラメータにかかる測定方法を習得した。また、薬物濃度の測定については、欧州の中央検査施設に送付し血中濃度を測定することが可能となるよう調整した。

これらの準備を進め、平成26年3月17日に名古屋大学医学部附属病院の治験審査委員会に諮り、平成26年3月27日に承認された。平成26年4月に、PMDAへ治験届を提出する予定であり、PMDAによる初回治験届出調査(30日調査)を経て、5月からの治験開始を目指す。

なお、実施する治験成績を製造販売承認申請へ結びつけるため、APEIRON社は、本邦において製造販売承認申請を行う日本企業数社と前向きな話し合いを行なっている。

4) システム監査の実施

治験を開始する前に、名大病院で医師主導治験を行う体制に関し、システム監査が行われた。

医師主導治験に係る実施医療機関である名大病院の治験関係内規文書、先端医療・臨床研究支援部門の組織体制及び文書、並びに自ら治験を実施する者が作成した手順書等の文書について治験開始前のシステム監査を実施した結果、確認した範囲内では、概ね、システムが構築されていることが確認された。

4. 考察

平成24年度に新たに策定されたがん対策推進基本計画では、希少がん、とりわけ、小児がんに対する診療体

製の整備が最重点課題にあげられている。製薬企業にとって小児がん治療薬はその市場規模から開発に積極的でなく、“ドラッグ・ラグ”の拡大が懸念される。これまで、治験準備を開始する前に、本剤についてもオーストリア大使館で説明会を開くなど、国内外製薬企業15社以上に説明機会を設けたが企業から治験実施の申し出はなく、製造元のAPEIRON社からも本治験に対して薬剤の供給以外に研究費の援助は得られない状況にある。この状況を打開する方策として、研究代表者の高橋は、小児がんのうち、白血病、脳腫瘍に次いで発症頻度が高い神経芽腫に対し、保険で使用できる医薬品の開発を目指し、本研究を計画するに至った。また、厚生労働省は国際水準の臨床研究の実施を推進するため、各拠点の支援センターにより、医師主導治験を実施することで質の高い臨床試験ができる臨床研究中核病院の整備を進めている。名大病院は、平成24年度に臨床研究中核病院に選定され、先端医療・臨床研究支援センターは、この整備事業の中核を担っている。そのため、高橋は、名大病院の先端医療・臨床研究支援センターと協働して抗GD2抗体の早期承認を目指して医師主導治験の実施を計画することとし、現在、着実に治験の実施に向けた体制が構築されている。平成26年4月に、PMDAへ治験届を提出する予定であり、PMDAによる初回治験届出調査（30日調査）を経て、5月からの治験開始を目指す。

なお、名大病院を含む第I相臨床試験へ協力する3病院（名大、京都府立大、九州大）は、我が国の小児がん拠点病院選定された15施設中、その評価において最上位3施設であり、抗GD2抗体は、患者家族会からも本邦での早期承認が要望されている薬剤であることから、本事業で医師主導治験を実施し、欧州諸国に遅れることなく、本剤が本邦で製造販売承認されれば、“ドラッグ・ラグ”解消のモデルケースになると考えられる。

5. 結論

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相試験を国際共同開発の枠組みで進めており、PMDAと薬事戦略相談（対面助言）を実施し、名大病院治験審査委員会の審査を終了した。平成26年4月に治験届を提出予定であり、5月からの治験開始を予定している。欧州における開発段階から我が国が共同することで欧州諸国に遅れることなく同薬剤が本邦で薬事承認されれば、“ドラッグ・ラグ”解消のモデルケースになる。

6. 研究発表

論文発表

- 1) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013. Dec;19(12). 1690-4.
- 2) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):937-941.
- 3) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. *Hum Pathol.* 44 (4):526-33, 2013
- 4) Souzaki R, Ieiri S, Uemura M, Ohuchida K, Tomikawa M, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Hashizume M, Taguchi T. An augmented reality navigation system for pediatric oncologic surgery based on preoperative CT and MRI images. *J Pediatr Surg.* 48:2479-2483, 2013

学会発表

- 1) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Hama A, Kojima S. HLA haploidentical stem cell transplantation for children with aplastic anaemia in urgent need of stem cell transplantation. 39th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2013. London, UK.
- 2) Takahashi Y. Sequential autologous SCT/KIR mismatched cord blood transplantation for high-risk or recurrent neuroblastoma. The 4th Mini-symposium of Samsung Children's Cancer Center. May. 18, 2013. Seoul, Korea.
- 3) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec. 7, 2013. New Orleans, USA.
- 4) 高橋 義行、川島 希、成田 敦、坂口 大俊、土居崎 小夜子、村松 秀城、中西 康詞、濱 麻人、小島 勢二. HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月13日. 札幌.
- 5) 高橋 義行、松本 公一、藤崎 弘之、岩崎 史記、橋井 佳子、中村 和弘、杉田 完爾、矢部 普正、加藤 剛二、高梨 美乃子、熱田 由子、井上 雅美. 小児ハイリスク神経芽腫に対する同種臍帯血移植の解析. Allogeneic cord blood transplantation for children with high risk neuroblastoma. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013年11月29日. 福岡.

6) 木下義晶、代居良太、宗崎良太、古賀友紀、住江愛子、久田正昭、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原寿郎、田口智章. 小児腎悪性腫瘍の治療戦略における小児外科医の役割. 第113回日本外科学会定期学術集会. 2013年4月11～13日、福岡.

7) 木下義晶、川久保尚徳、宗崎良太、古賀友紀、住友愛子、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、田口智章. 当施設におけるMRTKに対する治療戦略. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 2013年11月29日～12月1日、福岡.

7. その他

治験実施計画書 (添付)

治験薬概要書 (添付)

標準業務手順書 (添付)

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

総括研究報告書

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 総括研究報告書

研究代表者 公益社団法人 日本医師会 会長 横倉 義武

研究要旨

日本医師会は、日本医学会分科会にかかる領域において、我が国で可及的速やかに適切な使用が可能となるべく薬事法上の承認を受けることが望ましい、且つ企業による開発の見込みがないまたは企業による開発の優先順位が低いなど、医師主導による開発の意義がある医薬品等を国民に速やかに提供するため、治験に関連する環境を整備し、質の高い治験を速やかに実施することが可能となる体制を作り上げ、我が国の治験を推進させることに関する研究及びこれらを支援するための研究を遂行するため以下の2つの研究を実施した。

1. 医師主導治験の実施支援に関する研究

平成15年から実施可能となった医師主導治験の計画立案及び実施を通じ、医療上必須または画期的な医薬品及び医療機器の薬事法上の承認取得を目指した。平成24年度より継続している17研究課題に関しては、具体的な治験計画の立案開始以降は、治験デザインの助言、治験計画届の作成や安全性情報の伝達支援のシステムの提供、適合性調査への準備支援など、各研究者の医師らと密に連絡をとり、着実な進捗管理を実施した。その内2品目に関しては製薬企業により承認申請することが出来た。平成25年度は新たに5研究課題を採択し、合計22研究課題の支援を行った。なお、平成24年度に承認申請されていた5品目に関しては薬事承認を得ることができ、日本医師会が支援した医師主導治験結果により薬事承認を得た医薬品及び医療機器は11品目となった。

2. 治験環境の整備に関する研究

医師主導治験並びに企業治験を実施するに当たり、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」アクションプランに示されている項目、症例集積性に関する取り組みや治験手続きの効率化に関する取り組み、医師等の人材育成及び確保に関する取り組み、国民・患者への普及啓発に関する取り組み等を実施した。

研究目的

革新的な医薬品及び医療機器の創製に資するため、複数の医療機関によるネットワークを形成し、治験実施基盤の整備を目指すモデル研究を行うことにより健康福祉関連施策の高度化に資する研究を行う。

1. 医師主導治験の実施支援に関する研究

医師主導治験の計画立案及び実施を通じ、医療機関の体制整備、人材育成を進めつつ医療現場で必要とされ、日本医学会分科会からの推薦を得た医薬品・医療機器（以下、「医薬品等」という）の薬事法上の承認取得を目指すものである。医師主導治験が制度化されたとは言え、その実施に関する経験のない医療現場に対し、治験計画の立案から実施前、実施中、さらには実施後の承認申請に関しても日本医師会が助言、協力することにより目的の達成を目指す。

2. 治験環境の整備に関する研究

わが国の治験を推進するために、以下の業務を実施する。

1) 体制について

(1) 大規模治験ネットワークの整備

我が国全体での円滑な治験の実施に資するため、治験の実施経験を有する又は今後積極的に参加することを希望する医療機関から構成され、医師主導治験の実施にあたっては当該治験の参加医療機関が密接な連携を図ること等を実現する大規模治験ネットワークを整備するとともに、当該ネットワークに登録している実施医療機関等に対して、治験への参加募集を呼びかけるほか、治験の実施に必要な情報の提供等を実施する。

(2) 治験ネットワークの運営支援

地域で構築している治験ネットワークに対して、その活動内容を医療機関や治験依頼者にアピールする場の提供を行い、症例集積性の向上にため治験ネットワークを推進するための活動を行う。

2) 人材について

(1) 臨床試験のための eTrainingCenter の提供

臨床研究・治験に携わるすべての人材（医師、CRC、IRB 委員等）に対して、継続的な研修ツールとして提供している。今後更なる登録者を増やすため、研修コンテンツの開発を行う。

3) 効率化について

(1) 治験業務支援システム（カット・ドゥ・スクエア）、安全性情報管理システム、治験計画作成支援システム

治験を実施するには、GCP に準拠しなければならないことは当然のことであり、GCP に従って資料を収集し、かつ作成しなければならない。それらの資料を効率よく収集、作成するため、また治験情報の IT 化を鑑みた我が国全体としての治験の効率化のために種々のシステムを管理運営している。今後更なる治験実施のための効率化のために、システム強化、適切なセキュリティ対策の実施と監視等を行う。

(2) 企業治験の紹介

大規模治験ネットワーク登録医療機関に対して、希少疾病医薬品等の企業治験を紹介し、効率的に医薬品等開発が進められるように医療機関選定調査を行う。

4) 普及啓発について

(1) 臨床試験の登録と結果の公表の管理運営

臨床試験の透明性を確保し、被験者保護と臨床試験の質の担保、さらに試験結果の公表バイアスを防ぐ目的で構築したシステムの管理運営を行っている。今後さらに登録する研究者のニーズや国民患者が求める情報等を把握してシステム強化、適切なセキュリティ対策の実施と監視等を行う。

(2) 治験の普及啓発

国民に対して治験及び臨床研究を普及啓発するための必要な業務を実施する。

5) 臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 にかかると業務

臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 に関連する業務について、日本医師会が厚生労働大臣と協議のうえ、必要と認めたものを実施する。

6) その他の関連事業

1)～5) の事業の実施に必要な事務を執り行う。

研究方法

1. 医師主導治験の実施支援に関する研究

医療現場で必要とされる未承認医薬品及び未承認医療機器に関して日本医学会分科会からの推薦を得て未承認薬等リストとして公表する。そのリスト掲載医薬品等に対して、医師主導治験の計画立案を行う医師から研究申請を受付け、治験推進評価委員会の意見を聴いたうえで採択を決定する。

治験の計画に関する研究の研究者は、医薬品医療機器総合機構での対面助言を利用しながら計画作成を行い、医師主導治験の実施に必要な資料（治験実施計画書、治験薬概要書又は治験機器概要書及び説明文書・同意文書等）を作成する研究を行う。医師主導治験の実施に必要な資料が整い治験実施段階に進む場合には、再度、治験推進評価委員会の意見を聴いたうえで採択を決定する。

治験の調整管理に関する研究の研究者は、治験調整医師として治験の実施、総括報告書の作成に係る調整及び管理並びにその他必要な事項を実施する研究を行う。治験の実施に際しては、医療機関を選定し、各研究者は自ら治験を実施しようとするものとして治験を実施し、リスト掲載医薬品等の有効性・安全性を確認する研究を実施する。

治験の実施に関する研究の研究者は、治験実施医療機関の責任医師として立案された治験計画を治験審査委員会の承認を経て、治験計画届を提出し、受理された後に治験を開始する。治験中は治験の品質管理のためにモニタリングや監査を定期的実施し、良質な治験成績を得よう努める。複数年にわたる治験実施期間を経て治験が終了した研究について、成績の集計、統計解析、治験総括報告書の作成を行う。その後、治験薬等提供者により承認申請が行われ、承認審査中は治験に関する質疑に対しては解答作成に協力し、また、医薬品医療機器総合機構が行う申請資料の資料適合性調査に対しても申請企業に協力し、対応にあたる。

日本医師会は、日本医学会分科会からの治験候補薬等の推薦受付、医師等からの研究申請書の受付、治験推進評価委員会の運営を行い、研究課題を決定した後、具体的な治験計画の立案開始以降は、治験デザインの助言、治験計画届の作成や安全性情報の伝達支援のシステムの提供、適合性調査への準備支援など、各研究者の医師らと密に連絡をとり、その研究の着実な進行にあたる。

2. 治験環境の整備に関する研究

治験環境の整備に関しては、治験の実施体制、人材の育成、治験等の普及啓発及びITを利用した治験の効率化に関する既存システムの機能強化並びに管理運営を行うと同時に、国の施策についても積極的に関与していき既存システムの強化を進めていき、医師主導治験や企業が依頼者となる治験による希少・難治性疾患の医薬品等の開発を推進していく。また、人材の育成及び治験等の普及啓発に関しても継続的に研修会・講習会等を開催していき、治験に精通する医師の育成や治験に携わる医療関係者の育成を進めていく。

(倫理面への配慮)

治験実施にあたっては、研究者はGCPを遵守し被験者に対して文書による説明を行ったうえで文書による同意を得る。また、各医療機関では治験審査委員会の意見に基づいた医療機関の長の了承を得た後、医薬品医療機器総合機構に治験計画届を提出し、治験を開始する。

研究結果

1. 医師主導治験の実施支援に関する研究

1) 治験候補薬及び治験候補機器の推薦依頼

医療現場で高い必要性が叫ばれている医薬品等でありながら「採算性等の理由で企業が積極的には開発を進めておらず、我が国では製造販売承認を取得していない医薬品等」及び「医薬品等自体は承認を取得しているが、承認された適応症以外にも一般的に使用されている医薬品等」の医薬品等の中で、日本医学会分科会に対して臨床の現場で早く適切な使用が可能となるように強く望まれている医薬品等の推薦を依頼した。

推薦依頼は年度毎に行っており、推薦を受けた医薬品等を治験候補薬等としてリスト化しWebサイトにて公表し、また厚生労働省の動きも考慮して、推薦基準は毎年度見直しを行っている。推薦基準は①致命的な疾患など医療上その必要性が高いもの②既存の治療法がないなど医療上必要性が高いもの、さらに厚生労働省「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会」で検討される品目のうち企業への開発要請がされないもの又は開発企業の決定が難しいものとし、平成25年11月28日付で日本医学会分科会に推薦依頼を行った。平成24年度の治験候補薬等の推薦数は、医薬品が17品目、医療機器が1品目であった。平成26年度分の治験候補薬等の推薦数は、医薬品3品目、医療機器2品目であった。

2) 医師主導治験の研究採択

本研究の医師主導治験は、3種類の研究（「治験の計画に関する研究」、「治験の調整・管理に関する研究」、「治験の実施に関する研究」）として実施した。大規模治験ネットワーク登録医療機関に所属する医師は、申請者（研究の実施を希望する者）となってリスト化された治験候補薬等の候補の中から自身が研究代表者となって実施する治験の治験候補薬等を選択し、研究を申請する。なお、研究の採択にあたっては、外部委員会（治験推進評価委員会）の評価を踏まえて決定することにより、研究の質の向上や透明性・公正性の確保を図っている。また、実績報告書等に関しては、平成20年度に開発した治験推進研究支援システムを利用し、効率的に提出・管理することが可能になっている。平成25年度は、5課題を新規採択し、また平成24年度からの17課題を継続採択した。

治験薬/治験機器*	対象疾患	区分
アンプロキソール	神経型ゴーシェ病	計画に関する研究
モノエタノールアミノレイン酸	胃静脈瘤	計画に関する研究
5-アミノレブリン酸塩酸塩・クエン酸第一鉄Na	ミトコンドリア病	計画に関する研究
シクロスポリン	重症川崎病	調整管理に関する研究
CH14.18/CHO	難治性神経芽腫	計画に関する研究

3) 医師主導治験の研究進捗

これまでに採択した医師主導治験の進捗状況は、治験を終了して承認取得済のものが9課題（11品目）、治験を終了して承認申請済み及び承認申請準備中のものが2課題（3品目）、治験を実施中のものが16課題（16品目）、治験を準備中のものが5課題（5品目）、研究終了や外国での開発状況の変化により研究中止したものが8課題である。

治験薬/治験機器*	対象疾患	進捗
タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	承認取得済
リツキシマブ	小児難治性ネフローゼ症候群	承認申請済
L-アルギニン製剤	脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型	申請準備中
PDT半導体レーザ・タラポルフィンNa	悪性脳腫瘍に対する光線力学療法	承認取得済
滅菌調整タルク	悪性胸水	承認取得済
脳血管拡張ステント	頭蓋内脳動脈硬化症	承認取得済
リユープロレリン酢酸塩	球脊髄性筋萎縮症	治験実施中
サリドマイド	Crow-Fukase症候群	治験実施中
リツキシマブ	特発性血小板減少性紫斑病	治験実施中
5-アミルグリ酸	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断	治験実施中
テムシロリムス	卵巣明細胞腺がん	治験実施中
グルカルピダーゼ	大量メソトレキセート療法が有効とされる疾患	治験実施中
小児補助人工心臓*	小児における重症心不全	治験実施中
ヒト自家培養皮膚*	先天性巨大色素性母斑	治験実施中
ブリリアントブルーG	黄斑部に病変を有する硝子体手術適応疾患	治験実施中
エブレレノン	急性心不全	治験実施中
オラバリブ	トリプルネガティブ乳癌	治験実施中
アルベカシン硫酸塩	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	治験実施中
CH14, 18	難治性神経芽腫	計画中
A型ボツリヌス毒素	痙攣性発声障害	治験実施中
肺動脈ステント *	肺動脈狭窄	治験実施中
液体塞栓システム *	硬膜動静脈瘻	治験実施中
メルファラン	網膜芽細胞腫	計画中

2. 治験推進研究支援事業

1) 体制整備

我が国で質の高い治験を実施するための体制整備を目的とした治験に関する全国規模のネットワークである大規模治験ネットワークを構築するため、平成15年度に開始した全国の医療機関を対象とした登録医療機関の募集を継続して行った。平成25年度における登録医療機関は新規登録が21施設（内訳：病院が17施設、診療所が4施設）であった。また、治験を実施しなくなった、閉院、情報一元化のための統合などの理由から5施設（内訳：病院が5施設）の登録削除があった。（総登録数1637施設（内訳：病院が942施設、診療所が695施設））

また、大規模治験ネットワーク管理システムは、各登録医療機関が自組織の医療機関情報・治験の実施体制情報・治験プロセス情報の入力管理を可能とし、加えて各組織がこれらの情報を本システム上及び自組織のオフィシャルサイト等で容易に公開することが可能であり、治験依頼者等利用者に対しより多くの情報を迅速に発信することができる。平成25年度は本システムの改善として入力エラーチェック対応や選択肢の見直しを行った。更に今後の改善点等を明確にするため、治験依頼者及び医療機関に対して調査を実施し治験実施医療機関情報データベースの活用状況等の現状を把握した。

2) 人材育成

(1) 臨床試験のためのeTraining Centerの運営

治験・臨床研究に携わるスタッフの学習の場を提供するため、平成19年度に構築したインターネットを用いた学習システム「臨床試験のためのeTraining Center」(<https://etrain.jmacct.med.or.jp>)の管理・運営を行った。具体的には、日本医師会生涯教育制度と連携して生涯教育制度の単位・カリキュラムコード取得可能なコースを公開するとともに、定期的に学習コンテンツの追加及び動画の公開、ユーザへの利用アドバイス、ユーザからの要望を基にシステム改善を行った。平成25年度の新規設問数は12問、新規ユーザ数は2,473名であった。(総設問数は1,726題、総ユーザ数は17,118名)

(2) 治験・臨床研究の関係者を対象とした情報の提供

①ニュースレターの配信

平成16年度より、大規模治験ネットワーク登録医療機関を対象に、治験実施医療機関の募集(企業治験・医師主導治験)、治験関連会合の開催、治験関連通知の発出等の情報をその都度配信している。平成25年度は44通のニュースレターを配信した。(総配信数は401通)

②会合の開催

治験・臨床研究に関する情報提供、意見交換のため、平成25年度治験推進地域連絡会議(2月大阪、3月福岡・東京)を開催した。「第13回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 in 舞浜(9月)」においては、『臨床研究・治験活性化5か年計画2012』で「IT技術の更なる活用等」が目標として挙げられており、これらの目標を達成するために開発したカット・ドゥ・スクエアの誕生背景から治験業務の効率化を目的に本年8月に公開した新機能および電磁的記録の保存の実現に向けた今後の展望についてお昼どきセミナーを開催した。

③会合でのブース展示

治験・臨床研究に関する情報提供及び意見交換のため、「第13回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 in 舞浜(9月)」及び「第34回日本臨床薬理学会年会(12月東京)」でブース展示を行った。

④会合でのポスター展示

日本医師会が実施する臨床研究・治験推進研究事業における医師主導治験の動向と治験推進に関する取り組みとして、「第34回日本臨床薬理学会年会(12月東京)」及び「26TH ANNUAL Euro Meeting Vienna 2014(3月Vienna, Austria)」でポスター展示を行った。「治験等の効率化に関する報告書」に基づく医療機関実施体制データベースの周知、発展について(第2報)として、「第34回日本臨床薬理学会年会(12月東京)」でポスター展示を行った。

3) 普及啓発

(1) 臨床試験の登録と結果の公表に関する業務

WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) が策定した臨床試験登録機関に関する国際基準(International Standards for Clinical Trial Registries)に対応した登録情報管理を行い、登録済み情報に対し53件の情報更新及び更新内容の確認を行った。併せて登録試験情報に対し、海外研究者が容易に閲覧できることため英語情報を抜粋し、新たな掲載の仕組みを構築することで検索性の向上を目的とした機能追加を実施した。平成25年度は53試験が新規登録された。(総登録数は173試験)

(2) 治験啓発ツールの貸出と啓発資料・ポスターの配布

医療機関が実施する治験啓発活動をより拡充するため、イベント、病院の待合室等で活用するためのツールとして治験啓発のパネルやDVD等の貸出、啓発資料・ポスターの配布を行った。

4) 効率化

(1) 統一書式の作成支援（統一書式の使用徹底に関する業務を含む）

「治験の依頼等に係る統一書式について」（平成19年12月21日医政研発第1221002号）及び「治験の依頼等に係る統一書式について」（平成20年1月16日19高医教第17号）（以下「統一書式通知」という。）に基づいた文書の作成効率向上のため、また治験情報のIT化を鑑みた我が国全体としての治験の効率化のため、平成22年3月から統一書式入力支援システムとしてカット・ドゥ・スクエアを公開し、利用申請をスタートした。また、カット・ドゥ・スクエアの利用普及活動のため、医療機関並びに県医師会、治験依頼者及び関連団体等の依頼に基づき説明会（42回）を開催し、平成25年度の新たな利用申請は331件、総利用組織は623件となった。（治験依頼者：46件、実施医療機関：357件、治験審査委員会：160件、開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）：25件、治験施設支援機関（SMO：Site Management Organization）：30件、ネットワーク：5件）

平成25年3月26日に統一書式通知が改正されたことに伴いシステム改修対応を実施し、コンピュータ化システムバリデーション（CSV）対応を行った。また、カット・ドゥ・スクエアを治験業務支援システムとすべく大幅な機能追加を行い、治験に参加する組織間または自組織内でのファイル共有を可能とし、統一書式に添付される資料の保存及び治験審査委員会（IRB：Institutional Review Board）配布資料の電子化機能を公開した。

(2) 企業治験における実施医療機関の選定等の調査

企業治験における治験依頼者に対して、実施医療機関選定業務の軽減及び新規医療機関の紹介並びに実施医療機関に対し企業治験を受託する機会増加のため、平成19年度から開始した企業治験の実施医療機関の選定等の調査を継続して行った。平成25年度は、11試験の新規治験を紹介することにより、延べ339施設の実施医療機関より調査への回答があった。（総紹介治験数は113試験、総調査回答実施医療機関は延べ2592施設）調査依頼企業との秘密保持契約に係る手続きの効率化を図るため、契約書（雛形）に定める有効期限を明文化し、調査依頼企業の情報開示に対するポリシーに応じて雛形を選択できるよう改訂を行った。

(3) 安全性情報の提供

医師主導治験で治験責任医師が行わなければならない副作用等の情報伝達の効率化のため、平成17年度に開発した「安全性情報管理システム」を治験ごとにカスタマイズしたうえで提供している。平成25年度は4試験のシステムを構築した。（システム総利用数は29試験）

(4) 治験ネットワークに対する支援

『臨床研究・治験活性化5か年計画2012』では、治験の効率化及び症例集積性の向上を目的に治験ネットワークの重要性に加えて、治験ネットワークの促進、機能強化の必要性が挙げられている。これに基づき、既存治験ネットワーク間の情報・意見交換や製薬企業・医療機器企業との意見交換による企業治験の機会増加のため、「平成25年度治験ネットワークフォーラム（1月東京）」を開催した。治験ネットワーク・製薬企業・医療機器企業・CRO・SMO・医療機関・行政より約180名の参加があり、活発な議論が繰り広げられた。

(5) 治験調整事務局業務に対する支援

医師主導治験で治験調整事務局が行う情報伝達の効率化のため、平成22年度に開発した「医師主導治験フォーラムサイト」を、発展的解消を目的として治験ごとより機能に優れたカット・ドゥ・スクエアへ順次移行を実施している。平成25年度は、既存試験を2試験移行し、新たな試験として4試験を支援している。（システム総利用数は4試験）

5) ITシステム開発

(1) カット・ドゥ・スクエア

カット・ドゥ・スクエアに対し治験業務支援システムとしてより一層の効率化実現を目的に以下の作業または改善を実施した。

① 治験関連文書の電子的配布および治験審査委員会の電子化機能

システム内で利用者が作成・保存する治験関連文書を自動的に所定のフォルダへ保存をする機能、作成する書類へ添付ファイルを登録する機能、これらの資料を用いて治験審査委員会の開催管理（出欠確認、資料の電子的配布、資料閲覧確認、議事概要の自動作成と自動公開、議事録作成機能）に関する機能追加を実施した。

② CSV（コンピュータ化システムバリデーション）対応

治験促進センターCSVポリシーおよびCSVガイドラインに則ったバリデーション対応として平成25年度公開した機能および次年度公開予定の開発中機能に対し、以下の作成および作業を実施した。

プロジェクト計画書、初期リスクアセスメント、バリデーション計画書、ユーザ要求仕様書、機能リスクアセスメント、機能仕様書、設計仕様書、据付時適格性評価：IQ（Installation Qualification）、運転時適格性評価：PQ（Operating Qualification）、性能適格性評価（Performance Qualification）、バリデーション報告書、プロジェクト報告書。

③ 治験関連文書の電磁的記録の保存（電子原本管理）機能

システム内で管理する治験関連文書を利用者の操作により電子署名を施すことにより電磁的記録の保存として正本として管理を行う機能を追加するためのユーザ機能設計書、詳細設計書の作成を実施した。

④ 災害対策

災害時のデータ消失の防止と迅速な復旧を目的にシステム内で管理する情報を遠隔地で管理する機能および設備の追加を実施し、日々のバックアップデータを退避する運用とした。

⑤ SSO（シングルサインオン：Single Sign-On）サーバの構築および機器の増強

他システム関連系を容易にし、一度の操作で複数システムへログインを可能とするSSOサーバの設計および構築、ハードディスク装置の増強を実施した。これらに伴う運用設計の変更および手順の導入教育を実施した。

⑥ ASP・SaaSクラウドアワード2013受賞

経済産業省が後援するASP・SaaSクラウドアワード2013において、治験関連文書の電子的配布によるペーパーレスの推進が評価され、ベスト環境賞を受賞した。

(2) 治験計画届作成システム

医師主導治験の研究者が治験計画届を当局へ申請する際に必要となるXMLファイルの作成支援をする仕組みを公開した。

① 治験計画届作成機能

医薬品、医療機器の治験計画届データ（XML）をインターネット上で作成する機能およびシステム管理機能、研究者管理機能を公開した。（平成26年3月末日現在：48件（メーカー（企業）21社、医療機関（研究者）27件））

② CSV（コンピュータ化システムバリデーション）対応

治験促進センターCSVポリシーおよびCSVガイドラインに則ったバリデーション対応として以下の作成および作業を実施した。

プロジェクト計画書、初期リスクアセスメント、バリデーション計画書、ユーザ要求仕様書、機能リスクアセスメント、機能仕様書、詳細設計書、据付時適格性評価：IQ（Installation Qualification）、運転時適格性評価：PQ（Operating Qualification）、性能適格性評価（Performance Qualification）、バリデーション報告書、プロジェクト報告書等の作成および各種外部監査対応。

(3) 臨床試験のためのeTrainingCenter

利用者の増加に伴い検定試験等で大量ユーザが同時に操作を行うことを考慮し、800人が同時に接続を行えるように設計およびハードウェア機器の調整・設定変更作業を実施した。

結論

医師主導治験が制度化されたとは言え、その実施に関する経験のない医療現場が多いので、治験計画の立案から実施前、実施中、さらには実施後の承認申請に関して支援、助言することにより、平成25年度本研究の成果をもって製薬企業等により2品目承認申請し、5品目薬事承認を得ることができいわゆるドラッグラグ・デバイスラグの解消にも貢献できた。また、医師主導治験は、企業が依頼者となる治験とは異なり、すべて医師、CRCら医療機関側で治験計画の立案から準備、実施を行うことから、医療機関が治験に関して実施すべき役割を認識することができ、企業治験においても主体性をもった医療機関を育成することができた。

大規模治験ネットワーク等の体制整備やe-learning・講演会等の人材育成、国民に対する普及啓発活動及びITを利用した治験の効率化に資する機能を整備することで、文部科学省及び厚生労働省が策定した「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」の中で計画されている開発が進みにくい小児領域や希少・難治性疾患の医薬品等の開発が進み、治験に精通する医師の育成や治験に携わる医療関係者の育成を進めることができた。

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

あり

知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

酢酸リユープロレリン
総合研究報告書

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 自治医科大学附属病院

研究者 森田 光哉

研究期間 平成23年11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 嶋崎 晴雄
自治医科大学附属病院 益子 貴史

【研究要旨】

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対する酢酸リュ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: 酢酸リュープロレリン] 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錠が行われていないため、酢酸リュ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 [酢酸リユープロレリン (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23年11月1日～平成26年3月31日

研究分担者

鶴澤 顕之 (千葉大学医学部附属病院)
澁谷 和幹 (千葉大学医学部附属病院)

研究要旨

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週時の最終評価が終了した。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 23 年 11 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

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者に対する酢酸リュ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平成 23 年 11 月から計画し、平成 26 年 2 月までに実施を完了した。まず初年度に院内体制ならびに必須文書の整備を行い、平成 24 年 2 月 27 日に治験審査委員会での審査を受け、3 月 2 日に承認を得た。治験届を平成 24 年 3 月 12 日に提出し、当施設では 10 名の被験者に対し治験を行う計画となった。平成 24 年度に球脊髄性筋萎縮症（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開始し、実際に 7 名の SBMA 患者を登録した。その後、1 例は安全面から投与前に脱落し、さらに 1 名が観察期間中に個人的理由で来院されなくなり脱落したため、合計 5 名で治験を実施した。安全性には特に問題は無く平成 26 年 2 月に全例で観察を完了した。

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。

2.方法

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に合わせて各種手順書の作成を行い、まず医師主導治験を行う院内体制の整備を行えた。また、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た。医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出した後、治験を開始することとした。

研究全体について当施設での倫理審査委員会について承認を得たのち、審査で承認を得た文書による説明を実施し、患者から同意を得ることとした。その患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、6 か月毎の入院とその間の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

治験審査委員会の審議を経て、平成 24 年 3 月 2 日に病院長の承認を得た。また、医薬品医療機器総合機構に対しては、平成 24 年 3 月 12 日に治験届を提出した。特に疑義はなく、治験開始が可能となった。

平成 24 年 3 月 30 日に治験分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のスタートアップミーティングを開催し、治験を実施する体制を整備した。治験薬搬入の予定も立ち、平成 24 年度 5 月に搬入した。

当初計 10 名の球脊髄性筋萎縮症患者（未治療例 9 名および既治療例 1 名）に対して治験の説明を行う計画とした。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、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、最後の症例は平成 26 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

当施設は以前に酢酸リュープロレリンを用いた医師主導型治験を行っており、今回は 2 度目の治験であった。初回時の実施経験があったことと、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、医師主導治験を行うための整備を行うことができた。そして、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23年11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

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するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。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日に提出した。本施設では18名のSBMA患者を登録し、全例に治験薬の初回投与を実施し、脱落症例なく、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

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に合わせて各種手順書の作成を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行う。また、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る。医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出した後、治験を開始する。

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、治験薬の投与を行う。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する。

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るとする。

3. 結果

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。また、医薬品医療機器総合機構に対しては、平成24年1月11日に治験届を提出した。特に疑義はなく、治験開始が可能となった。

平成24年2月14日に治験分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のスタートアップミーティングを開催し、治験を実施する体制を整備した。治験薬の初回搬入も平成24年2月14日に行われた。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明など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、説明補助や文書の整備などにあたった。

平成24年2月28日から患者に対する説明同意を開始し、計18名の球脊髄性筋萎縮症患者に対して治験の説明を行った。全例から同意を得、治験のスクリーニング検査を実施した。これらの被験者18名 (未治療例13名、既治療例5名) は、いずれも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ことが確