

認められたため、登録と治験薬の割付を行い、H24年度までに全例で0週時の評価および治験薬初回投与が完了した。但し、被験者の都合により規定期間内に治験薬初回投与が出来なくなった1例については、一度脱落させた上で再登録し、新たな識別コードを割り当てた。

18名の全被験者に対して、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、治験が完遂できた。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。

本施設では重篤な有害事象が1件発生した（有害事象名：「急性胃腸炎」）。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。逸脱は2件発生した。それぞれ検体不採取と検査禁止項目測定であったが、盲検性は維持されており、他院への再度の情報提供を含め、必要事項を関係者に再度周知し、再発防止策を徹底した。

また、治験薬提供者から研究報告に関する情報提供が3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、登録した18名の被験者に対し、有効性および安全性の評価を完遂し、当院治験審査委員会に治験終了届を提出することができた。また、施設内で発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行うことができ、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、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、本治験を完遂することができた。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ため、今後報告される「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」の総括研究報告書および総合研究報告書を参照されたい。

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 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23年11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

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11月21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62名のSBMA患者を登録し、全例で治験薬の初回投与を実施した。そのうち、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る。

3. 結果

治験審査委員会の審議を経て、平成23年11月21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2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、説明補助や文書の整備などにあたった。

平成24年2月8日から患者に対する説明同意を開始し、計73名の球脊髄性筋萎縮症患者に対して治験の説明を行い、うち9名は参加に同意せず、1名は併用禁止薬の関係で治験に参加できないことが判明した。同意を得た63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62名 (未治療例50名、既治療例12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名の被験者が重篤な有害事象によって通院が不可能となり治験が中止となった。また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。残りの60名 (未治療例49名、既治療例11名) の被験者においては、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ことができ、治験が完遂できた。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、重篤な有害事象が5件発生した (有害事象名: 「椎間板突出」「プリンツメタル狭心症」「糖尿病の悪化」「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、2例の中止例はあったものの、残り60名の被験者に対し、重大な逸脱が発生することなく当院治験審査委員会に治験終了届を提出することができた。また、施設内で発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行うことができ、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、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、本治験を完遂することができた。なお、現時点では治験薬の開錠が行われていないため、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関して記載できる結論はないため、今後報告される「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」の総括研究報告書および総合研究報告書を参照されたい。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

サリドマイド
総合研究報告書

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所属 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター
研究者 菊地 誠志
研究期間 平成22年5月18日～平成26年3月31日

研究分担者

新野 正明：北海道医療センター
土井 静樹：北海道医療センター
藤木 直人：北海道医療センター
南 尚哉：北海道医療センター
田代 淳：北海道医療センター
網野 格：北海道医療センター

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。2例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触したため、治験参加を断念した。

さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始した。

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。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

1) 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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

1) 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。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第II/III相試験】

1) 稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。しかし、本医師主導治験参加中に候補患者として2名いたが、いずれも除外基準に抵触したため、治験参加を断念した。

2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

2) 平成24年 3月1日より継続治験を開始したが、継続試験を行った症例はなかった。治験の実施に際しては、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守する予定であった。

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、医師主導治験を実施した。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が最重要課題であったが、結局症例をエントリーすることは出来なかった。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施した。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験開始に向けた準備を行ったが、稀少疾患であることが影響し、候補患者はいたものの症例をエントリーすることは出来なかった。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 東北大学大学院医学系研究科

研究者 中島一郎

研究期間 平成22年5月1日～平成26年3月31日

研究分担者

東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学・教授 藤原一男
東北大学病院 神経内科・助教 豎山真規

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を終了した。精力的に患者リクルートを行ったが、稀少疾病のため、候補患者はなかった。また、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始したが、対象患者はいなかった。

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(monoclonalgammopathy)、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。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

- 1) 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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

- 1) 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。
- 2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第II/III相試験】

- 1) 精力的に患者リクルートを行ったが、稀少疾病のため、候補患者はなかった。
- 2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

- 2) 平成24年 3月1日より継続治験を開始している。治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を実施している。今年度は症例登録可能な最終年度であり、昨年度から引き続き実施している症例確保のための活動(学術誌、インターネット、地方会・同門会での周知等)を精力的に実施した。以上の活動により、目標症例数を満たすことができた。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施している。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験も実施している。

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所属 信州大学医学部附属病院

研究者 池田修一

研究期間 平成22年5月18日～平成26年3月31日

研究分担者

- | | | |
|-----------------|------------------|------|
| (1) 信州大学医学部附属病院 | 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 | 松田正之 |
| (2) 信州大学医学部附属病院 | 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 | 田澤浩一 |
| (3) 信州大学医学部附属病院 | 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 | 加藤修明 |

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための医師主導治験、第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を実施し、平成26年3月に治験を終了した。当院からは期間中に2例の候補患者がいたが、精査の結果Crow-Fukase症候群ではないと診断し治験参加を断念した。

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、骨髄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。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

1) 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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。

【継続投与試験】

1) 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。

3. 結果

【第II/III相試験】

1) 稀少疾病であるため精力的に患者探索を行った。2例の候補患者がいたが、精査の結果最終的にCrow-Fukase症候群ではないと診断し治験参加を断念した。引き続き被験者の募集を行ったが、当院からは該当者なく平成25年度末に治験終了を迎えた。

2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

- 平成24年 3月1日より継続治験を開始している。
- 当院からは該当者なく平成25年度末に治験終了を迎えた。

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、医師主導治験を実施した。症例確保のための活動 (学術誌、インターネット、地方会・同門会での周知) を精力的に実施し、当院からの該当患者はいなかったものの、平成25年度末で目標症例数を満了し、治験終了した。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施した。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験も実施した。平成25年度末をもって治験満了となった。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所属 名古屋大学

研究者 祖父江元

研究期間 平成22年5月18日から平成26年3月31日

研究分担者

小池 春樹 (名古屋大学)、飯島 正博 (名古屋大学)、勝野 雅央 (名古屋大学)

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1例が治験に参加したが、末梢神経障害が増悪したため脱落した。さらに1例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。

さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始した。

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。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

1) 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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

1) 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。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第II/III相試験】

1) 稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1例が治験に参加したが、末梢神経障害が増悪したため脱落した。さらに1例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。

2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

2) 平成24年3月1日より継続治験を開始している。治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を実施している。今年度は症例登録可能な最終年度であり、昨年度から引き続き実施している症例確保のための活動 (学術誌、インターネット、地方会・同門会での周知等) を精力的に実施した。以上の活動により、目標症例数を満たすことができた。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施している。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験も実施している。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 幸原 伸夫 (神戸市立医療センター中央市民病院)

研究期間 平成22年5月18日～平成26年3月31日

研究分担者

神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	川本 未知
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	吉村 元
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	石井 淳子
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	玉木 良高
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	東田 京子
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	十河 正弥
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	石川 隆之
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	松下 章子
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	田端 淑恵
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	小野 祐一郎
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	竹田 淳恵
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	船山 由樹
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	山内 寛彦
神戸市立医療センター中央市民病院	免疫血液内科	長畑 洋佑
神戸市立医療センター中央市民病院	産婦人科	北 正人

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施してきた。希少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。3例の候補者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。その後も積極的に被験者募集をおこなったが、参加可能な患者は見つからなかった。

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。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

- 1) 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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 提供された安全性情報の確認を行い、責任医師見解と共にIRBへ安全性報告の審査を申請した。

【継続投与試験】

- 1) 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。
- 2) 提供された安全性情報の確認を行い、責任医師見解と共にIRBへ安全性報告の審査を申請した。

3. 結果

【第II/III相試験】

- 1) 希少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。3例の候補者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。
- 2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

- 2) 平成24年3月1日より継続試験を開始している。治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を実施した。他施設で症例登録が完了し、当院では未登録で治験終了となるが、今後も医師主導治験に限らず治験推進には積極的に取り組む。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検

群間比較多施設共同試験を 医師主導治験として実施したが、症例登録には至らなかった。ただ今回の治験参加により、医師主導治験の意義と理解が深まり有益であった。

6. 研究発表
無し

7. その他

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 山口大学医学部附属病院

研究者 神田 隆

研究期間 平成22年5月18日～平成26年3月31日

研究分担者

山口大学医学部附属病院	神経内科	川井 元晴
山口大学医学部附属病院	神経内科	古賀 道明
山口大学医学部附属病院	神経内科	小笠原 淳一
山口大学医学部附属病院	神経内科	佐野 泰照
山口大学医学部附属病院	神経内科	尾本 雅俊

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。

さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始した。

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。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。

【継続投与試験】

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。

3. 結果

【第II/III相試験】

1) 稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。

2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

平成24年 3月1日より継続治験を開始している。治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を実施している。今年度は症例登録可能な最終年度であり、昨年度から引き続き実施している症例確保のための活動（学術誌、インターネット、地方会・同門会での周知等）を精力的に実施した。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施している。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験も実施している。

6. 研究発表

該当なし。

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 九州大学病院

研究者 吉良 潤一

研究期間 平成22年5月18日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 九州大学病院 医学研究院 松瀬 大
- (2) 九州大学病院 神経内科 林 信太郎
- (3) 九州大学病院 神経内科 河村 信利
- (4) 九州大学病院 神経内科 立石 貴久

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の第3年度である。平成22年度にCrow-Fukase症候群患者2例の診療を行ったが、他治療を希望されたなどの理由にて、当治験への導入はできなかった。平成23年、24、25年度は、適宜候補となる患者さんの検索を行い、疑い症例にはVEGF等エントリー必須項目の測定を幅広く行った。学会でのアナウンスや他院、他診療科に対する該当患者さん紹介のお願いも行ったが、該当する候補症例が出なかった。Crow-Fukase症候群は稀少疾病のため、適応患者が現れず、エントリーに至らなかった。

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、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

- 1) 【治験概要】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群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月28日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、積極的に対象症例の検索に努め、疑い症例に対するVEGF測定や、他科、他院医師への紹介依頼、患者情報収集に努めたが、候補症例が現れなかった。平成22年に2例の患者にインフォームドコンセントを行ったが、他治療を希望し、登録には至らなかった。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が最重要課題であった。参加全施設の協力体制の下、学術誌、学会や学内外へのアナウンス、インターネットを介した症例募集を行い、他科、多施設への協力を呼びかけたが、やはり稀少疾病であり、エントリー症例が現れなかった。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験への参加症例募集を行ったが、当科からはエントリー症例が現れなかった。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

リッキシマブ
総合研究報告書

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

所属 慶應義塾大学医学部

研究者 宮川義隆

研究期間 平成23年4月27日～平成26年3月31日

研究分担者

安田女子大学共通教育部・教授	藤村欣吾
四天王寺大学人文社会学部・教授	倉田義之
大阪大学医学部・専任講師	富山佳昭
同・教授	金倉 謙
慶應義塾大学医学部・教授	岡本真一郎
同・教授	村田 満
同・准教授	桑名正隆
同・講師	阿部貴行
同・助教	菊地佳代子

研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの調整管理研究を行った。慢性の特発性血小板減少性紫斑病を対象とするリツキシマブの第Ⅲ相医師主導治験は、平成23年10月24日から平成25年7月4日まで行い、被験者49名が仮登録、このうち26名が本登録して目標の24名に到達した。被験者全員に治験薬を予定通り投与し、未知の重篤な有害事象は発生していない。本研究により治験が円滑に進行し、予定より早く治験を終了することができた。オープン申請も承認され、治験総括報告書も完成した。現在、国内の開発権を有する全薬工業(株)が、リツキシマブの適応拡大に向けた承認申請の準備を進めている。

1. 目的

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を円滑に進めるために必要な研究支援を行う。

2. 方法

治験調整医師、治験調整事務局、研究班を中心に、本治験の支援体制を構築した。具体的には、班会議を3回開催、症例の進捗状況を治験調整事務局が管理し、モニタリングと監査はCROに委託した。治験計画届、変更届、終了届けを、医薬品医療機器総合機構に提出した。安全性情報の管理は、日本医師会治験促進センターのシステムを活用した。

3. 結果

(イ) 班会議の開催

治験調整医師、治験調整事務局、本研究の分担者、治験実施施設(医師、看護師、薬剤師、治験事務局、CRC)、日本医師会、全薬工業(治験薬提供者)、クインタイルズなどが参加して、本研究に関する会議を行った。

平成23年6月 慶應義塾大学
平成24年2月 コンファレンススクエア・エムプラス(東京都)
平成25年1月 コンファレンススクエア・エムプラス(東京都)

(ロ) 症例の進捗状況の管理

治験調整事務局が中心となり、治験の進捗状況を管理した。登録期間は、平成23年10月24日～平成25年7月4日であり、治験中止例は発生しなかった。平成25年7月4日(木)に最終被験者の来院が無事に終了した。施設別の本登録数は、自治医科大学病院1名、慈恵医大柏病院2名、慶應大学病院7名、国立東京医療センター2名、北里大学病院2名、東海大学病院2名、三重大学病院1名、関西医科大学枚方病院2名、大阪大学病院2名、広島大学病院5名であった。

(ハ) モニタリングと監査：クインタイルズ(株)が治験施設のモニタリングを定期的に行い、治験調整事務局(慶應義塾大学)と東京医療センター(治験施設)の監査を実施して業務が適切に遂行されていることを確認した。

(二) 当局対応

治験計画届の提出：平成23年10月7日に医薬品医療機器総合機構に提出した。
治験終了届の提出：平成25年10月10日に医薬品医療機器総合機構宛に提出した。

(ホ) 治験総括報告書の作成

症例検討会を実施後、治験総括報告書を作成した。各施設の治験責任医師の同意を得た。

(ヘ) オーフアン申請

慢性特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブのオーファン申請を平成25年5月9日に行い、同年9月3日に指定された。

(ト) 安全性情報の管理と対応

日本医師会治験促進センター提供の安全性情報管理システムを活用して、海外情報と重篤な有害事象などについて協議の上、対応した。本治験において、死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現は3例3件（ウイルス感染2例2件及び月経過多1例1件）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

(チ) ニュースレターの定期刊行

定期的に19回にわたり、治験の進捗状況および注意点を伝えた。また、各施設の紹介もあわせて行い、治験全体の活性化につながった。

4. 考察

特発性血小板減少性紫斑病と治験に詳しい研究者を集め、本研究を実施することより、希少疾病を対象とした医師主導治験を、計画より早く安全に進捗、終了することができた。被験者の円滑な募集、複数の治験実施機関との情報共有の仕方については、今後の医師主導治験の基盤整備などに活用できると考えられた。

5. 結論

本研究により、国が難病に指定している特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第Ⅲ相医師主導治験を円滑に進めることができた。平成26年度中に適応拡大のための承認申請予定である。

6. 研究発表

(イ) 宮川義隆、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、第11回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議・セミナー、平成23年9月、兵庫県

(ロ) 宮川義隆、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に関する調整管理研究、第74回 日本血液学会学術集会、平成24年10月、京都府

(ハ) 宮川義隆、本邦における特発性血小板減少性紫斑病の診療、臨床血液54, 350-356, 2013

(ニ) 宮川義隆、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、血液フロンティア23, 86-90, 2013

(ホ) 宮川義隆、再発・難治性ITPの治療選択、血液内科66, 746-750, 2013

(ヘ) 宮川義隆、血液疾患の新しい治療、第61回日本輸血細胞治療学会総会、平成25年5月18日、パシフィコ横浜（神奈川県）

(ト) 宮川義隆、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、第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月13日、北海道札幌市

(チ) 宮川義隆、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、第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月13日、北海道札幌市

(リ) 宮川義隆、Rituximab as second-line treatment for chronic immune thrombocytopenia: Investigator-initiated clinical trial in Japan. 第55回 米国血液学会学術集会、平成25年12月9日、米国ルイジアナ州

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]

所 属 独立行政法人国立病院機構東京医療センター

研究者 矢野 尊啓

研究期間 平成23年5月31日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 国立病院機構東京医療センター血液内科・医長 上野 博則
- (2) 同・医員 朴 載源
- (3) 同・医員 横山 明弘
- (4) 同・レジデント 籠尾 壽哉
- (5) 同・レジデント 細田 亮
- (6) 同・レジデント 相馬 俊介

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「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第Ⅲ相オープンラベル試験 (以下、「R-ITP試験」)」を課題名とする医師主導治験を平成23年10月28日より開始した。目標症例数3例のところ、平成23年度内に2例を登録し、平成24年度においては、それら2症例に対する治験実施計画書に規定された経過・観察及び薬効評価等を行い、すべてのスケジュールを終了した。また、目標症例数を到達すべく、残り1症例のリクルート及びスクリーニングを精力的に実施したものの、エントリーには至らなかった。また当院では、平成24年6月21日及び22日にクインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)による医療機関監査を受けた。その結果、倫理性、科学性及びデータの信頼性において問題となる指摘事項はなく、GCPに耐えうるデータを提供したものと判断している。その他、当院における治験の進捗を確認すべく、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)によるモニタリングが11回実施されており、GCP上の問題は全く指摘されなかった。また、安全性情報の報告等により、治験の継続の適否について、当院の治験審査委員会 (IRB) において審議がなされ、すべての事項に対して承認された。なお、平成24年11月14日に治験薬の回収を終え、平成25年8月23日付、治験終了報告書を院長へ提出し、同年8月27日付、院長により、IRB委員長へその旨が通知された。

以上のとおり、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。

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「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第Ⅲ相オープンラベル試験」を行い、ITPに対するリツキシマブの効果と安全性の検討を行う。また、R-ITP試験の準備や実施を通じて、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併せて行う。

2. 方法

(ア) 他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティング、全体会議への出席

(イ) IRBへの手続き

① 治験実施

② 治験継続

③ 終了申請

(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) の確認及び遂行

② 治験関連部門における事前打ち合わせ

③ EDCトレーニングの実施

④ スタートアップミーティングの実施

⑤ 安全性情報管理システムのリハーサルの実施

⑥ 長期休暇 (ゴールデンウィーク中) における重篤な有害事象への対応に関する検討

(エ) 治験実施

① 治験薬搬入及びスタートアップミーティング並びに治験開始

② 1例目の治験実施状況

③ 2例目の治験実施状況

④ 症例スクリーニングの状況

⑤ モニタリング、治験終了手続き

3. 結果

(ア) 平成23年6月18日、慶應義塾大学において開催された他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへ出席した。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)、Clinical Research Associate (CRA) (クインタイルズ社) と意見交換を行った。また、平成25年1月26日、コンファレンススクエア エムプラスにおいて開催された他の自ら治験を実施する者との全体会議へ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者の全薬工業、Clinical Research Associate (CRA) であるクインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株) と症例登録の終了、治験の実施

状況、治験終了に向けた準備等について意見交換を行った。

(イ)院内IRBへの手続き

①治験実施申請：平成23年8月29日に治験実施申請書等を院長に提出した。治験実施申請書等の作成にあたっては、治験事務局が中心となって、その作業にあたった。同年9月12日に院内IRBが開催され、同月13日に承認された。治験実施にあたり責任医師と、病院長間で治験実施計画合意書と医師主導治験実施に関する覚書を締結した。

②院内IRBへの治験継続申請手続き：新たな安全性情報を自ら治験を実施する者が入手し、院長にその旨報告したこと、CRAによるモニタリング報告書及び監査報告書が自ら治験を実施する者及び医療機関の長に提出されたことなどから、院内IRBにおいて治験継続の適否のための申請を行った。また、各年度末において治験の実施状況を院長に対して報告を行い、院内IRBにおいて治験継続の適否のための申請を行った。いずれの申請とも治験の継続について承認されており、院長の治験継続許可が下されている。

③院内IRBへの治験終了申請手続き：他施設の治験実施状況を鑑み、平成25年8月23日付、治験終了報告書を院長へ提出し、同年8月27日付、院長により、院内のIRB委員長へその旨が通知され、同年9月9日に開催された院内のIRBにおいて報告された。

(ウ)院内の治験実施体制の整備

①医師主導治験用SOPの確認及び遂行：当院既存の医師主導治験関連のSOPの内容を再確認したところ、一部手順書に誤植等があったために、「医師主導治験に係るIRB標準業務手順書」の修正を行い、平成23年9月12日に改訂を行った。また、その規定に従い、下記(エ)のとおり確実に遂行した。

②治験実施にあたり、平成23年度第4回治験管理室連絡会（平成23年9月20日開催）において、治験管理室、薬剤科、外来通院治療センター、臨床検査科、診療放射線科、事務部門のスタッフと打合せを行い、治験薬の搬入と管理、治験薬投与部門の確認、被験者負担軽減費の流れ、保険外併用療養費の範囲の確認等、実施に必要な業務が円滑に進むよう調整した。

③EDCトレーニングの実施：平成23年10月14日にCRAのクインタイルズ社の協力のもと、CRCのEDCトレーニングを実施し、入力方法等を習得した。また、治験責任医師・分担医師には、CRCよりその入力方法等を伝達講習した。

④スタートアップミーティングの実施：治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出して約2週間後の10月31日に血液内科スタッフ、Clinical Research Coordinator（CRC）、薬剤師、看護師、診療放射線技師、臨床検査技師、事務員を対象に、R-IITP試験のスタートアップミーティングを実施した。R-IITP試験は医師自ら治験を実施するため、企業主導の治験とは異なり治験依頼者は存在せず、本治験を実施する医師、CRCの責務は非常に大きい。本治験を適正かつ円滑に行うためには、医師主導治験用SOPを確実に実践することは当然のこと、本治験に関連する他職種とのコミュニケーションとR-IITP試験のチームワークが重要となる。これらに関連部門やチーム内に周知させることにより、医師主導治験の継続的かつ普遍的な実施体制の整備に努めた。また、被験者を早期に集めるため、各分担医師にカルテスクリーニングを依頼した。

⑤安全性情報管理システムのリハーサル：平成23年9月13日に、治験責任医師、CRC、治験事務局がリハーサルに参加し、他施設において発生した重篤な有害事象について、治験調整医師から同システムを介して情報を受け取るなど、実践的シミュレーションを行い、同システムによる運用法を理解した。

⑥長期休暇（ゴールドフェイア）中における重篤な有害事象への対応に関する検討について、血液内科医師、治験管理室、関連部署と協議を行い、その方策について検討を行った。

(エ)治験実施：

①平成23年10月24日に治験薬搬入が完了した後、10月31日にスタートアップミーティングを実施した。その後、治験開始とした。

②平成23年11月に症例0401の本登録を行った。症例0401は本治験薬1回目（平成23年12月14日）及び2回目（12月21日）の投与時にInfusion reactionが発現したが、担当医、看護師、CRCの間で適切な処置がなされ、特に問題なく投与を完遂することができた。また、3回目（12月28日）の投与後、重篤な有害事象としてGrade2の月経過多が発現したが、特に医学的処置を施すことなく、経過観察のために1日間入院させ、翌日退院となった。早い段階で担当医師より責任医師とCRCへの出血事象の報告と血小板輸血に関する相談があったため、18時頃に入院延長が決まった後、約1時間でSAE報告することができた。当該症例は、平成24年1月4日に4回目の最終投与、その後は、定期的に経過観察を行い、初回投与後24週時（平成24年5月31日）に最終評価を行った。その結果、中央測定機関による血小板数(Plt)は $18.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と「有効」であった。

③2例目の症例0404は、平成24年1月26日、同年2月9日に同意を取得したものの、中央検査機関によるPltの値が選択基準を満たさなかったため登録には至らなかった。改めて同年2月28日に再々同意を得て症例登録を行い、同年3月27日に初回投与に至った。その後、毎週投与を行い、同年4月24日に4回目の最終投与を行った。投与終了後は経過観察を行い、初回投与後24週時（平成24年9月11日）に最終評価を行ったところ、中央測定機関によるPltは $11.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であり「有効」であった。2例とも、GCPを確実に遵守し、被験者の安全性を確保することができた。

④なおその他、適格基準を満たさず被験者候補1名について文書により説明し、同意を得たものの、外部集中検査によるHBc抗体の検査値が陽性であったため、本登録までには至らなかった。さらに、目標例数の3例に到達すべく、リクルート及びスクリーニングを幾度も試みたが、選択基準を満たさなかったことや、除外基準に抵触している症例であったため、結果的に3例目の登録には至らなかった。

⑤また、当院における治験の進捗を確認すべく、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)によるモニタリングは、平成23年度4回、平成24年度6回、平成25年度1回行われ、監査については平成24年度に1回実施されており、いずれもGCP上の問題は指摘されていない。また、平成24年11月14日に治験薬の回収を終えている。

4. 考察

本研究の実施を通して、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が整備されたものと判断している。特に、監査やモニタリングの結果、GCP上の重大な問題や指摘を特段受けることなく、医師主導治験を遂行できたことは、その裏付けとなっているものと考えられる。また、症例集積性を確保すべく、リクルート、スクリーニングを何度も試みたものの、目標症例数の3例に到達できなかったことは反省すべき点である。今後は、医師、CRCとの連携をさらにはかりながら、目標症例数の完遂に向けた方策を講じるなど検討を進めなければならないと考えている。

5. 結論

被験者2例のITPに対するリツキシマブの効果については、いずれも有効であった。一方、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、転記は回復であった。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23年5月31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

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターと当院血液内科を中心に、本治験の体制整備を強化し、円滑に治験を実施した。

3. 結果

- (ア) 試験開始前に合同ミーティングにて試験実施の為の情報交換を行った。
(イ) 実施症例数は当初4例予定であったが、平成23年度に3例、平成24年度に4例の登録により、結果7例の本登録を行った。実施中は重篤な有害事象3件や緊急危険を回避する為の逸脱2件が発生しているが、スタッフ連携により被験者保護を行いながら全症例脱落無く終了している。
(ウ) 平成25年2月27日に当院での最終被験者が終了となり、モニタリングによるデータの最終確認を終了し、平成25年8月30日病院長宛に終了報告書を提出した。

4. 考察

医師主導治験のための合同ミーティングや、調整事務局からの指示により手続きが円滑に行われ、また、症例登録もスクリーニングを行うなどスタッフの連携により全体症例に貢献することが出来た。実施中及び終了後のデータ確認や手続きを円滑に行うことで、治験全体の進捗に貢献できた。

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73回 日本血液学会学術集会 (2011年10月)
宮川義隆、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、菊地佳子、阿部貴行、佐藤裕史、村田満、金倉譲、池田康夫
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ医師主導治験の研究計画
(イ) 第74回 日本血液学会総会 (2012年10月) シンポジウム
Current management of immune thrombocytopenia in Japan. Miyakawa Y.
(ウ) 第74回 日本血液学会総会 (2012年10月)
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に関する調整管理研究
宮川義隆、菊地佳代子、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、阿部貴行、村田満、佐藤裕史、金倉譲、池田康夫
(エ) 第75回 日本血液学会総会 (2013年10月)
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

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23年5月31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。このため致死性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、いずれの薬剤も奏効率が約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、エルトロンボパグ)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、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、