

#### 4. 考察

同意取得においても、滞りなく行われ、被験者に対して不安なども与える事も無く、また、システムの的にも問題なく安全に行われ、治験のシステム自体は問題なく、客観的な評価を得られたと考えられた。臨床的には3症例とも重篤な合併症や副作用は認めず、培養表皮は極めて安定した結果を示した。真皮を残して母斑切除を行ったため、母斑の残存を認めたが、色の濃さは十分な軽減が得られ、期待できる効果は得られたと考えられる。生じた副作用や合併症は軽微なものであり、軽度の痛み・掻痒・表皮剥離などは通常の植皮術などでも一般に認められものであり、実質的には通常の術後経過の一つと考える。よって、現在有用な治療法の無い巨大色素性母斑の有用な治療法になり得る可能性を十分に得られた。

#### 5. 結論

十分に整備された治験を行い、客観的な評価を得られた。この結果により、自家培養表皮移植による巨大色素性母斑の治療は、十分な有効性をもつと評価された。これらの疾患を持つ患者に大きな期待を与えるものである。今後、術後経過においても十分な評価を行い、安全性と効果について検討し、早急に治療法として確立することが望まれる。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[自家培養表皮]

所 属 獨協医科大学病院

研究者 朝戸 裕貴

研究期間 平成24年6月15日～平成26年3月31日

### 研究分担者

獨協医科大学病院 形成外科・美容外科 福田憲翁  
獨協医科大学病院 形成外科・美容外科 高田悟朗

### 研究要旨

先天性巨大色素性母斑(以下「GCMN」という)の治療には、切除縫縮術、エキスパンダー法、植皮術、真皮層を残した切除(掻爬・ダーマトーム等)、皮膚レーザー治療などがあり、これらを組み合わせて治療が行われることが多い。然しながら、各々の治療法には欠点も多い。自家培養表皮シートは1975年頃に米国のH. Green博士によって開発され、1981年から臨床応用が始まっている。現在では熱傷を始め世界中で種々の疾患に応用されている。国内では、重篤な広範囲熱傷を適応とした医療機器として株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが厚生労働省から薬事承認を受け、製造販売を行っている。真皮層を残した切除した部位に自家培養表皮シートを併用することで、真皮層を残した切除(掻爬・ダーマトーム等)の欠点を軽減し、その有用性を高めることができれば、術創部位の保護、感染リスクの軽減、表皮形成の促進及び整容的に問題の少ない術後状態が来たいできると共に、本疾患に起因する悪性黒色腫発症のリスクを軽減することが期待される

#### 1. 目的

先天性巨大色素性母斑の切除(真皮層を残した切除(掻爬・ダーマトーム等))後の表皮再生において、自家培養表皮シートを用いることの有効性及び安全性を検証することを目的とする。

#### 2. 方法

##### 治験方法

##### ①採皮

(1) 健常部(専門医による肉眼的観察により母斑等を含め異常を認めない表皮)から真皮を含む全層皮膚を約2cm<sup>2</sup>を採皮する。

(2) 採取した皮膚組織は、治験機器提供者に搬送し、治験機器提供者にて本治験機器を製造する。なお、J-TEC-01を移植するまで、採皮部分の観察を行う。

##### ②真皮層を残した切除の処置方法

本処置は治験機器を受領した時点で実施する(採皮培養開始後約3～4週を目安とする)。標準的な処置方法を以下に示すが、医師の判断により、被験者に最適な処置を選択する。

(1) 被験者の病変部(母斑)を真皮層を残して切除する。(掻爬・ダーマトーム等)

なお、術式については、被験者の年齢及び母斑のサイズを考慮し、治験責任医師又は治験分担医師が判断する。

(2) 創部の止血を十分に行い、血腫を残さないように消毒洗浄する。

(3) 創部を消毒する。

(4) 創部を洗浄する。

##### ③J-TEC-01の初回移植

(1) 治験機器提供者にて製造されたJ-TEC-01(移植部位をカバーできる量、サイズ)を受領し、問題のないことを確認する。

(2) 母斑切除部位に真皮が残存していることを確認した上で、当該部位にJ-TEC-01を移植する。

(3) 移植部位を非固着性シリコンガーゼで固定する。

(4) 移植床をその上から圧迫固定する。

(5) 移植後、適宜ガーゼを交換する。(交換時期の目安は5～7日毎)

##### ④J-TEC-01の追加移植

(1) J-TEC-01移植後2週目ならびに3週目に、移植部位の表皮形成状況より、追加移植の必要性及び必要枚数を判断する。

(2) J-TEC-01移植後3週目に、追加移植を行う。移植方法及び処置は③J-TEC-01の初回移植と同様に行う。

なお、追加移植の要否については、初回移植部位の上皮化率70%を目安に判断する。

##### ⑤評価・観察

(1) 表皮時、初回移植時、初回移植(追加移植)後1週毎に評価・観察を行う。(項目等については、9.を参照)

(2) 評価・観察期間は、初回移植後12週間とする。なお、12週間より前に退院した場合は、退院時の上皮化率が95%以上であれば、退院時までとする。同じく12週間より前に退院した場合であって、退院時の上皮化率が95%未満の場合、退院後4週間毎に来院し、評価・観察を継続する。ただし、95%以上の上皮化率となった時点で終了とする。

※治験責任医師又は治験分担医師が、以下のような判断をした時点で終了とする。

・臨床的に他の治療が必要と判断した場合

・それ以上の上皮化の進展が見込めないと判断した場合

(3) 上皮化完了の定義は、「J-TEC-01移植部位で95%以上のドライアップを観察し、かつ医師のもとで特別な治療の継続を必要としない状態」とし、上皮化完了日を判断する。

#### ※ 被験者の適格性の判定及びJ-TEC-01の移植

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の背景を確認し、被験者本人又は代諾者から治験参加の同意を取得した後、第一報連絡を治験機器提供者に行い（詳細は別途手順書に従う）、採皮希望日、J-TEC-01必要枚数、J-TEC-01移植予定日等、必要事項を伝える。同意取得から組織採取日（採取前）までの間に一般状態の検査・確認を行い、選択基準及び除外基準の適否を確認する。

#### 3結果

平成24～25年度は被検候補者3名が外来を受診し、いずれにも治験参加について説明を行った。このうち2名から治験の同意を取得した（識別番号H-2、H-3）。1名に関しては治験参加についての同意が得られなかった（識別番号H-1）。

治験の同意が得られた2名に対して、平成25年7月5日（H-2）、平成25年8月16日（H-3）に自家培養表皮シート作製のための採皮術を行った。H-2に対して平成25年9月9日に搔爬術と自家培養表皮移植術を、9月30日に追加移植を行った。H-3に対して平成25年9月13日に搔爬術と自家培養表皮移植術を、10月4日に追加移植を行った。H-2に関しては、術後26日目に退院となり、その時点で95%以上の上皮化が得られた。H-3に関しては、術後28日目に退院となり、その後外来で治療を行い術後70日目で95%以上の上皮化が得られた。

2症例ともに95%以上の上皮化が得られ有用性が評価された。

1症例（H-2）は治験機器に起因する有害事象が認められたが、軽度で処置を要しなかったとなり、安全と評価された。

1症例（H-3）は治験機器に起因する有害事象が認められ、必要な処置を施行したが長期療養にまでは至らなかったとなり、安全性に問題ありと評価した。

#### 4考察

GNMNに対して真皮層を残した切除術後自家培養表皮移植することは、術創部位の保護、感染リスクの軽減、表皮形成の促進及び整容的問題を改善する有用な1つの方法になりうることが示唆された。

#### 5結論

GCMN治療において搔爬術後の自家培養表皮移植術は安全かつ有用な治療方法であると考えられる。

#### 6研究発表

なし

#### 7. その他

なし

テムシロリムス  
総合研究報告書



## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 藤原 恵一

研究期間 平成23年9月16日～平成26年3月31日

### 研究分担者

(1)	埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	長谷川幸清
(2)	埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	黒崎亮
(3)	埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	西川忠暁
(4)	埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	長尾 昌二
(5)	埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	岩佐 紀宏
(6)	埼玉医科大学国際医療センター	婦人科腫瘍科	花岡 立也

### 研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（Ⅲ期またはⅣ期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

### 1. 目的

Ⅲ期もしくはⅣ期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

### 2. 方法

臨床試験支援センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。また、医師主導臨床試験に登録した患者でも、進行明細胞癌と診断された症例に対しては、本治験に参加できるよう、あらかじめ説明するための文書を作成し、治験審査委員会、病院IRBで承認された。

本治験における薬剤投与方法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

### 3. 結果

研究期間中、当院から3名の登録を予定していたが、適格症例がなく、登録が終了した。候補症例は4例あったが、1例は肺血栓症の合併と呼吸不全のため同意取得は無理と判断した。1例は、術後脳梗塞を発症したが、安定期には持ち込め、同意取得に至った。しかし、その後病状が進行し、PS低下のため、治験治療は危険と判断し、登録を中止した。1例は術後の低アルブミン血症が遷延し、適格基準を満たさなかった。1例は、同意取得に至ったが、免疫組織染色ERが陽性であったため不適格となった。

極めてまれな症例であり、当科のみでは症例集積が困難であると考えられたため、症例紹介の依頼パンフレットを作成し、地方研究会の機会に配布した。また、年2回行われる日本婦人科腫瘍学会などの全国学会に、JGOGのブースを出展し、ポスター掲示を行うと共に、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本治験の衆知を図り、症例紹介を依頼した。また患者向けの募集パンフレットを作成し、患者団体を通じた啓発に努めた。

2012年7月26日～7月29日 ポストン、2013年1月24日～1月27日 サンディエゴ、2013年7月18日～7月21日 サンアントニオ、2014年2月6日～2月9日 サンディエゴで開催された、GOG semi-annual meeting注) に出席し、本治験(GOG-0268試験)が順調に遂行できるよう、全体の進捗状況および、安全性情報と問題点について情報交換を行った。

注) GOGは2014年3月1日をもって、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) と統合し、NRG Oncologyに名称を変更した。

国内の進捗状況の確認、症例管理や安全性に係る留意事項等、情報の徹底を目的として、GOG Japan委員会を以下の通り開催した。

2011年12月4日  
2012年3月2日  
2012年5月18日  
2012年7月21日  
2012年9月7日  
2012年10月27日  
2012年12月14日  
2013年2月15日  
2013年4月12日  
2013年6月7日  
2013年7月12日  
2013年9月20日  
2013年11月8日  
2014年2月14日

#### 4. 考察

卵巣明細胞癌Ⅲ/Ⅳ期という、極めてまれな腫瘍に対するtemsirolimusの第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始した。当初、症例登録の進捗に懸念があったが、施設数の拡大、JGOGを通じた施設への情報提供などが効を奏し、GOG Japan, GOG全体としては目標症例の登録を終了した。当科では全期間を通じて4例の候補症例があったが、残念ながら適格症例がなかった。

これまで発現した未知の重篤な有害事象としては、平成25年3月21日他施設で発生した、虫垂穿孔があげられる。本剤の作用機序のひとつに血管新生抑制作用の可能性が含まれているので、今後も腸管穿孔の発生頻度の推移には注視しながら治験を継続していく方針である。

モニタリング、監査では大きな問題点は指摘されておらず、治験の進捗は順調であり、約1年後のGOG全体解析の結果が待たれる。

#### 5. 結論

進行卵巣明細胞癌に対する初の分子標的薬であるtemsirolimusを、TC療法との併用後維持療法として投与する第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始し、登録が順調に終了した。当科からの症例登録ができるよう、最大限の努力をしたが、適格症例がなかった。

#### 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[テムシロリムス]

所 属 兵庫県立がんセンター

研究者 松本 光史

研究期間 平成23年9月16日～平成26年3月31日

### 研究分担者

(1) 兵庫県立がんセンター	婦人科	藤原	潔
(2) 兵庫県立がんセンター	婦人科	山口	聡
(3) 兵庫県立がんセンター	婦人科	長尾	昌二
(4) 兵庫県立がんセンター	腫瘍内科	谷岡	真樹
(5) 兵庫県立がんセンター	腫瘍内科	尾上	琢磨
(6) 兵庫県立がんセンター	腫瘍内科	高瀬	直人
(7) 兵庫県立がんセンター	腫瘍内科	北尾	章人
(8) 兵庫県立がんセンター	腫瘍内科	菊川	佳敬

### 研究要旨

本試験は、殺細胞性抗癌剤に抵抗性であることが知られる卵巣明細胞腺癌の、特に予後不良な進行例(III期又はIV期)に対して、標準治療であるカルボプラチン+パクリタキセル併用療法に加えて、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用、及び継続維持療法として投与する治療の有効性と安全性を検証する第二相試験である。この試験により、テムシロリムスの承認事項一部変更申請を目指す、医師主導治験である。本治験は、米国NRG(旧GOG)がリードする国際共同試験GOG268に参加して、米国National Cancer Institute(NCI)よりテムシロリムスの供給を受けて行う。

#### 1. 目的

卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法との併用の有効性及び安全性を検討する。当院からは最低3例の登録を目指した

#### 2. 方法

GOG268試験を医師主導治験として行う治験推進研究事業に参加した。

薬剤投与方法は、以下の通り

パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> 3週毎

カルボプラチン AUC = 6 3週毎

テムシロリムス 25mg/body day 1, 8 (3週毎)

以上を有害事象が認容可能で増悪がみられなければ、6コースまで継続し、以降は

テムシロリムス 25mg/body day1, 8, 15(3週毎)を単独で11コース(計17コース)まで継続

#### 3. 結果

臨床試験の実施を行い、1名の候補者を登録し、治療を行った。増悪がみられ投与終了し、経過観察を行った。他に2名の候補者を選定したが、1名はアルコール不耐があり投与を断念した。これを契機にアルコール不耐者にパクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与可能にするようプロトコル改訂をGOGに提案し、実際に改訂に繋がった。もう1名は多重癌(甲状腺癌)であることが登録前に判明し、登録を断念した。適宜安全情報の提出を院内IRBに行い、本研究の試験実施計画書、説明同意文書、標準手順書の更新も行った。又、定期的に米国のGOG business meetingに主任/分担研究者を派遣し、適宜情報収集ならびに意見交換を行った。

平成26年2月28日 当院でのGOG監査を施行、問題無く終了した。

#### 4. 考察

本邦の都道府県型がん診療拠点病院である当院において、国際共同試験に参加してNCI-CTEPから薬剤供給を受ける形での医師主導治験は、十分な体制整備と準備、支援を行えば実施可能であると考えられる。

#### 5. 結論

卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性に関する検討のため、治験推進事業を通じてGOG268試験に参加した。1名の登録を行い、登録断念例を契機にプロトコル改訂の提言に繋がった。

#### 6. 研究発表

現在追跡中であり、当該試験については行っていない。

#### 7. その他

特記事項なし

小児用補助人工心臓  
総合研究報告書



## 治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 中谷 武嗣

研究期間 平成23年12月8日～平成26年3月31日

### 研究分担者

- |                        |        |       |
|------------------------|--------|-------|
| (1) 独立行政法人国立循環器病研究センター | 小児心臓外科 | 市川 肇  |
| (2) 独立行政法人国立循環器病研究センター | 小児循環器部 | 白石 公  |
| (3) 独立行政法人国立循環器病研究センター | 心臓外科   | 藤田 知之 |

### 研究要旨

改正臓器移植法の施行により、わが国においても重症心不全小児患者の心臓移植が可能となった。悪化した重症心不全を心臓移植に移行させるまでの期間は、人工心臓の装着が不可欠である。しかし、わが国には認可された小児用補助人工心臓はない。このため、世界的に使用されている小児用補助人工心臓EXP-01の承認取得を目的とし、多施設共同臨床試験である医師主導治験を計画した。

#### 1. 目的

わが国の重症心不全小児患者を対象として、わが国での医療環境下で小児用補助人工心臓を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果と、安全性および有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行ない、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。このため多施設共同臨床試験を施行する。

#### 2. 方法

わが国で小児心臓移植が認可されている3施設が参加し、治験実施計画書を作成し、治験の実施体制を整備する。心臓移植への循環補助を必要とする小児の重症心不全患者を対象とし、対象患者は各施設1例で、有効性評価項目として治験機器装着後3ヶ月の患者の状態で評価する。3ヶ月以降は、心臓移植、抜去、あるいは承認時まで治験を継続し、この間は3ヶ月毎に経過を観察する。

#### 3. 結果

作成した治験実施計画書に従い、初年度治験実施体制を整備し、さらに、治験機器製造元であるBerlin Heart社のトレーニングを行なった上で、多施設共同治験を行った。心臓移植の対象となり得る小児の重症心不全患者で循環補助を考慮すべき症例の紹介を積極的に受けることとし、特に関連する病院と緊密な連絡をとるようにした。その結果15例(3.0+/-3.4歳: median2.1歳、拡張型心筋症13例、拘束型心筋症2例)が当センターへ入院し、心臓移植適応の評価を含む精査・加療を進めた。この15例において、治験機器の対象疾患である拡張型心筋症13例中11例は内科的治療により重症心不全のコントロールが行え、8例は心機能が回復し退院し、3例は入院加療を続けている。死亡した2例では、急激な心不全悪化等で治験機器の適応とならなかった。このため、症例組み込み期間内に治験機器の該当患者はなかった。

#### 4. 考察

小児例では、急激な症状悪化をおこす症例もあり、補助人工心臓の適応判定に難渋する場合がある。また、補助人工心臓治療バックアップ下での積極的な内科的治療により、心不全の改善を認める症例が多くみられた。

#### 5. 結論

小児用補助人工心臓EXP-01の多施設共同臨床試験を医師主導治験にて開始し、循環補助を考慮すべき心不全症例に対し、精査・加療を行ったが、治験機器装着を行なうべき期間には、治験に該当する患者はなかった。小児においても、バックアップとしての補助人工心臓があれば、心不全治療に貢献することが示された。

#### 6. 研究発表

市川肇、津田悦子、坂口平馬、阿部忠明、鍵崎康治、帆足孝也、白石公、中谷武嗣。当センターにおける先天性心の重症心不全症例の経験。第32回日本心臓移植研究会学術集会、さいたま、2013. 11. 30

#### 7. その他

なし。

ch14. 18  
総合研究報告書

# 難治性神経芽腫に対する IL2、M-CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内 臨床開発に関する研究

所 属 大阪市立総合医療センター

研究者 原 純一

研究期間 平成 24 年 4 月 6 日～平成 25 年 9 月 30 日

## 研究分担者

- (1) 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 河本博
- (2) 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 牧本敦（平成 24 年度のみ）
- (3) 国立がん研究センター早期探索臨床研究センター免疫療法開発分野（先端医療科併任）平家勇司（平成 25 年度より）
- (4) 国立がん研究センター東病院治験管理室（早期・探索臨床研究センター先端医療科併任）渡邊協孝
- (5) 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター 吉村健一
- (6) 東京女子医科大学病院薬剤部 木村利美

## 研究要旨

神経芽腫の 3-5 割を占めるハイリスク症例に対する集学的治療後の抗 GD2 抗体を利用した免疫療法の国内での臨床開発計画を立案し、治験実施準備を行った。米国で開発された本免疫療法は、中心薬剤である国内外未承認薬の抗 GD2 抗体、ch14.18 の抗体療法を複数のサイトカインを用いることで抗 ch14.18 抗体の産生を抑えながら免疫活性を増強させて、臨床効果を最大化するものである。米国での開発経緯の利用と免疫活性の測定を用いながら、国内開発可能なサイトカインを用いて、国内レジメンを探索的、検証的な 2 段階の試験実施により開発する計画を立案した。実行可能性を確保するため、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談を行った。本研究は PMDA 相談後に採択されたが、本治験計画の実行可能性等について、厚労省（審査管理課）への確認を行い、治験実施のための資料作成と治験実施体制の構築、薬物測定や免疫活性測定準備を本研究にて開始した。その間 PMDA との相談で指摘された ch14.18 についての非臨床データの不足について治験薬提供者、米国製造元により試験をすすめる、平成 25 年 2 月には探索部分（1st trial）である第 I/IIa 相について治験開始届けを提出、30 日調査を終了、平成 25 年は開始するにあたって、必要な手順書等を追加作成した。

## 1. 目的

神経芽腫の 3-5 割を占めるハイリスク症例に対する集学的治療後の抗 GD2 抗体を利用した免疫療法の国内での臨床開発計画を立案し、治験実施準備を行う。

## 2. 方法

### (1) 開発計画の確定

米国で開発された神経芽腫ハイリスクの集学的治療後の免疫療法は、中心薬剤である国内外未承認薬の抗 GD2 抗体、ch14.18 の抗体療法を 2 種のサイトカインを用いることで抗 ch14.18 抗体の産生を抑えながら免疫活性を増強させて、臨床効果を最大化したものである。

米国での免疫療法が非常に大きな無増悪生存への寄与を示した一方で、ch14.18 単剤の効果については欧州のコホート調査にて有効性は期待できるとどまっていることから、免疫活性の増強は key と考えられ、米国の治療開発経緯を利用して国内で開発可能な免疫療法（国内レジメン）についての開発を計画し、本研究の採択に至っている。米国では GM-CSF（sargramostim）、rIL2（aldesleukin）を併用サイトカインとして交替に 5 回用いるレジメンに対して、国内では開発可能な M-CSF（mirimostim）もしくは G-CSF（filgrastim）、製剤の異なる rIL2（teceleukin）を

用いて米国同様の ch14.18 の効果増強するレジメンと臨床開発計画を確定する。確定に際してはこれまでの ch14.18 米国臨床開発経過と試験結果および非臨床情報と、追加非臨床試験および用いるサイトカインについてのこれまでの神経芽腫や臨床試験の結果を基に、PMDA との相談結果を考慮する。

## (2) 非臨床試験の実施協力

### ① 安全性に関することについて

治験開始に際して、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(S9)と「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(S6)のいずれも満たすために必要な非臨床試験を同定する。

### ② 有効性に関することについて

GM-CSF と G-CSF および M-CSF についてのサイトカインとしての抗腫瘍効果、腫瘍増大作用、ch14.18 に対しての免疫活性作用等を整理した(1)上で、CSF 製剤の併用の適否判断に必要な非臨床試験を計画する。

## (3) 薬物測定および免疫活性測定準備

用量設定時の薬物動態の必要性を判断し、薬物動態測定の対象となる薬剤については薬物血中濃度測定可能な体制を構築する。

免疫活性については主に CSF 製剤の使用適否や選択に寄与するように、実行可能な測定体制を構築する。

## (4) 1st trial の治験開始準備

(1)～(3)を基に、治験実施計画書、説明文書・同意書、小児用説明文書・アセント、各種 SOP を作成する。

試験実施において必要となる、モニター業務、データセンター業務、統計業務等について、および、治験組織管理のためのホームページ作成、効果安全性評価委員会事務局業務等について試験実施体制を検討し構築する。

## 3. 結果

### (1) 開発計画の確定

米国では ch14.18 が GM-CSF が、好中球と PBMC いずれにもよる ADCC 活性を増強させることが非臨床検討、臨床検体を用いた検討で判明している。他の CSF について、その特徴は表 1 に整理した。いずれの薬剤も陽性・陰性いずれの効果も想定され、ch14.18 の併用サイトカインとして G-CSF、M-CSF のいずれが適切かは現在ある情報では決定困難と思われた。そのため CSF として G-CSF を用いる場合と M-CSF を用いる場合それぞれについて国内レジメンの用量設定を行い、免疫活性測定も併用する第 I 相を実施することに決定した。また米国レジメンはコース数についても 5 コースの耐用を確認して決定している経緯があるため、rIL2 と CSF を交替でもちいることで抗キメラ抗体の産生抑制につながるかどうかも確認もふくめ 5 コースの耐用を第 I 相に引き続いて評価する追加コホート (第 IIa 相) を設定し、第 I/IIa 相を 1st trial とすることにした。

米国レジメンを基にしてはいるものの、開発経緯を参考にして類似レジメンとしているもので、国内レジメンは独自のレジメンでもあるため、1st trial で決定した投与方法について有効性を確認する必要がある。また、本治療は治療対象がハイリスク神経芽腫の集学的治療後寛解例のため、腫瘍縮小効果での評価が困難であることから米国第 III 相試験同様に無増悪生存を主要評価項目とせざるを得ないという事情がある。そのため腫瘍縮小効果の場合同様の historical data を参考としての推定値ベースで評価が適さないとのことから、PMDA との合意事項として米国レジメンを対照群としておいて、非検証的であっても一定の比較精度を保つての推定値評価を行うこととした。これにより有効性評価が可能となるため臨床パッケージとしてランダム化第 II 相試験 (2nd trial) と 1st trial で構成する計画に決定した。なお米国レジメンに含まれる国内未承認薬である aldesleukin、sargramostim はいずれも治験届けは不要であることを審査管理課に確認した。ただし 1st trial で一定の有効性等が示せた場合は、2nd trial は行わないで 1st trial のみで承認申請を目指す。



なお、G-CSF、M-CSF のいずれかは選択して 1 レジメンを国内レジメンとして有効性評価することを想定しているが、決定困難な場合、症例規模の変更はなく 2 レジメンの評価が 2<sup>nd</sup> trial で可能かどうか？等、そのデザインについては固定前に PMDA の後期第 II 相実施前相談を計画している。

また、薬物動態評価、用量探索の必要性についての詳細については表 2 にまとめた。

表 1. CSF のプロフィール

	G-CSF	M-CSF	GM-CSF
ADCC 活性を rIL2 とは異なる機序で低毒性で増強 (effector 細胞)	非臨床ではあり (好中球)	非臨床ではあり (PBMC)	臨床・非臨床であり (好中球>PBMC)
GD2 抗体の効果増強	非臨床であり	非臨床であり	臨床・非臨床であり
抗腫瘍効果	あるとする報告あり	第 I 相開発あり	なし
増悪可能性	G-CSF r を介した増悪可能性	M-CSF 産生腫瘍では増悪可能性	高用量で MDSC を誘導し腫瘍免疫抑制で増悪可能性
GM-CSF の惹起	なし	あり	—

表 2. 用量探索の必要性と薬物動態の必要性

			ch14.18	Mirimostim	filgrastim	Tecceleukin*
成人	国内	国内承認もしくは使用実績	なし	有	有	有
		国内小児適応	なし	無	有	無
国内小児の検討実績		なし	顆粒球増大についての第 I 相試験	有	わずか	
小児	米国	本治療法での米國小児用量	確定	なし	なし	異製剤のため力価調整可能なエビデンスあり
		他の疾患等での米國小児適応	—	なし	顆粒球増大に關しての適応	あり

\*teceleukin は ch14.18 との併用検討あり (本試験最大 1 回投与量)

- Ch14.18 → 米國小児用量は確定しているため、日本人での安全性と薬物動態の類似性を確認する。用量探索不要。
- Mirimostim → ADCC 活性の前提である顆粒球増大についての効果量は国内第 Ib 相が存在し、600 mg/m<sup>2</sup>で確定。用量探索不要。ADCC で補強を目指す
- Filgrastim → 白血球が増大しすぎない量での探索あれば better。有効性についての探索は不能なので、ADCC で補強する。ただし小児適応もあるので、実行可能性デザインで OK
- Tecceleukin → 日本成人の情報と米國小児+わずかな成人の情報しかない。毒性もつよいため用量探索必要。成人との薬物動態の類似で補強。

## (2) 非臨床試験の実施協力

### ① 安全性に關することについて

米国の ch14.18 について、ICH-GCP 以前の治験開始薬剤のため、国内での治験開始には、反復毒性と安全性薬理試験（中でもコアバッテリー）が不足することが判明した。そのため、国内治験薬提供者によりこれら非臨床試験が実施された。結果としては現在までに知られる臨床試験で生じている有害事象以外に想定されるものはないという結果となった。

② 有効性に関することについて

(1)において、CSF が増悪作用をもつ可能性について、GM-CSF が高用量で MDSC を誘導し腫瘍免疫抑制すること、G-CSF は神経芽腫が G-CSF receptor を有すること、M-CSF は神経芽腫が M-CSF 産生腫瘍であること、からいずれも臨床調査研究で増悪可能性を示唆する報告が確認できた。そのため、G-CSF、M-CSF 単独、ch14.18 と併用した時に明らかな腫瘍増大促進効果がないことについて、マウスを用いた非臨床により確認した。実験計画には参画したが、試験の実施（費用）は米国製造元により行われた。

(3) 薬物測定および免疫活性測定準備

薬物測定の必要性は、それぞれの薬剤の日本人小児での用量探索等の毒性試験の有無と使用経験（適応）に基づいて、米国小児（ch14.18）もしくは日本人成人（rIL2）と比較することで、既存の非臨床/臨床情報と第 I/IIa 相の毒性で決定する投与量の妥当性の補強とすることにした。ch14.18、抗キメラ抗体については比較可能性を高く維持するために米国製造元と同様の測定機関に依頼することとし、国内外の輸送や保管方法同定藻含め国内治験薬提供者に調整いただくこととした。

免疫活性測定はサイトカインを併用すること、および、G-CSF もしくは M-CSF を使用する事の正当性を確認する大切な POC 検討であり、国立がん研究センター内の免疫関連測定が可能な部門との連携し、責任者を研究分担として協力いただく事で実現した。なお、好中球活性は急速に低下するため、大阪市立総合医療センターの検体は採決後そのまま手搬送することとした。

(4) 1st trial の治験開始準備

治験資料については治験実施計画書、説明文書・同意書、小児用説明文書・アセント、各種 SOP を作成した。また治験実施に必要な業務については CRO に依頼予定として準備をすすめ、治験薬提供者を含む試験実施体制を構築した（図 1）。

さらに、資料共有を確実にし、進捗もいつでも確認できるように、試験専用のウェブページを作成した。各実施施設では病棟説明および治験管理ツールの作成を行い共有した。

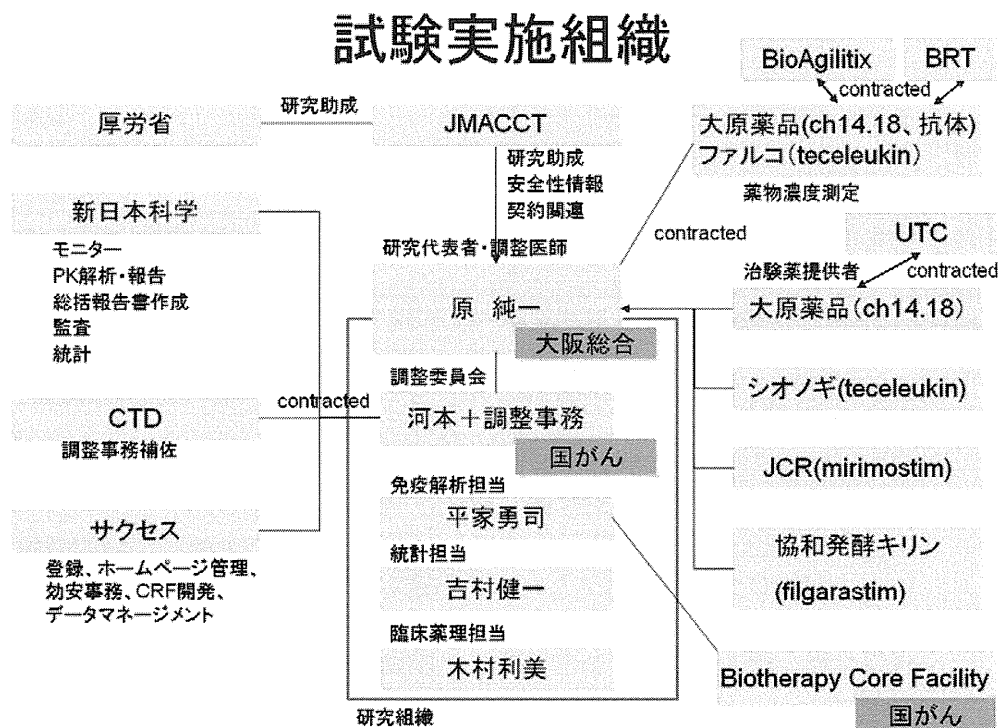


図 1. 試験実施体制

#### 4. 考察

本研究採択時から大きな併用サイトカインの米国との日本の違いにより、レジメンの妥当性（それぞれの薬剤の投与量や使用方法（交替使用など）の適否）の確保のため、上記の通り 1st trial が必要となった。しかし、1st trial をおこなうことで、十分な情報がえられ、再発例に対しての長期の無増悪生存などが達成できれば少数例でもオーファンとして承認申請を目指すことができると同時に 2<sup>nd</sup> trial が必要になったとしても現実に実施できる対照群設定と症例数で無増悪生存を主要評価項目とする有効性評価にて臨床パッケージの形成が可能になったと考える。

#### 5. 結論

神経芽腫の 3-5 割を占めるハイリスク症例に対する集学的治療後の抗 GD2 抗体を利用した免疫療法の国内での臨床開発計画を立案し、治験実施準備を行った。治験実施体制も開始前の手順書の作成などをのぞきほぼ完成し、1st trial について治験開始届けを提出。30 日調査も終了し、各種契約と治験薬搬入後と手順書の詳細な検討が終了すれば治験開始可能となった。

#### 6. 研究発表

本研究に関連する発表はない。

#### 7. その他

本研究は治験の調整・管理に関する研究に 3 回申請したが採択されなかったため、調整・管理に関する研究での実施を断念した。

A型ボツリヌス毒素  
総合研究報告書



# 治験推進研究事業 総合研究報告書 (課題番号 CCT-A-2403)

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋/後輪状披裂筋内局所注入療法の有効性と安全性に関する研究

所 属 高知大学医学部附属病院

研究者 兵頭 政光

研究期間 平成24年8月1日～平成26年3月31日

## 研究分担者

- (1) 高知大学医学部次世代医療創造センター 飯山達雄
- (2) 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 湯本英二

## 研究要旨

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の内喉頭筋内局所注入療法の医師主導治験実施に向けて、治験実施計画の骨子を作成し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の事前面談および対面助言を受けた。PMDAの意見を踏まえて治験実施計画書を作成および修正するとともに、関連機関および学内の関連部署とともに治験実施協力体制を整備した。再度、PMDAの事前面談を受けて治験実施計画書を修正したのち、調整管理研究の申請を行った。その結果、平成25年11月26日に調整管理研究事業の採択を得ることができ、引き続いて治験実施に向けた準備を進めた。

### 1. 目的

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋および後輪状披裂筋内への局所注入療法の有効性と安全性に関して検討する。

### 2. 方法

まず、痙攣性発声障害に対する国内外の疫学や治療の現状についての文献的レビューを行う。次いで、日本医師会治験促進センター、グラクソスミスクライン株式会社、ならびに株式会社CTDと協議しつつ治験実施計画書を作成し、PMDAの事前面談および対面助言を受ける。これと並行して治験実施医療機関の選定や学内外の協力体制の整備などを行う。

### 3. 結果

痙攣性発声障害の疫学では本疾患患者が人口10万人当たり1人前後と極めて稀少な疾患であること、治療の第一選択は海外ではA型ボツリヌス毒素の内喉頭筋内局所注入療法とされているものの、本邦ではごく一部の医療機関で自費診療として行われているに過ぎない現状を確認した。

次いで、治験実施計画の骨子を作成し、その内容についてPMDAによる事前面談を受け、その意見を踏まえ、試験デザイン、ボトックスの投与量、投与方法、治療効果の評価法、再投与基準などについて治験実施計画を修正した。次いで、PMDAによる対面助言を受けて治験実施計画を作成と修正を行った。並行して、治験実施医療機関の選定を進めた。平成25年11月26日に調整管理研究の採択が得られたことを受けて、調整管理研究実施体制の整備と治験実施に向けた準備を進めた。

### 4. 考察

今回、本治療の医師主導治験を計画し、治験実施計画を策定した。あわせて、治験実施医療機関を選定するとともに治験実施体制を整備した。調整管理研究が採択されたことで、実際の治験開始に向けた手続きなどの準備を開始した。痙攣性発声障害に対する治療法として、A型ボツリヌス毒素の内喉頭筋内局所注入療法は海外では第一選択と位置づけられており、本治験を通してこの治療法を本邦でも臨床の現場に導入することができれば、医療的にも社会的にも大きな意義があると考えられる。

### 5. 結論

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の内喉頭筋内局所注入療法の医師主導治験を計画し、PMDAの事前面談および対面助言を受けながら、研究実施計画書の作成と治験実施体制の整備を行った。平成25年度には調整管理研究が採択され、引き続いて治験実施に向けた準備を進めた。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

肺動脈ステント  
総合研究報告書

## 肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性に関する研究

所 属 昭和大学横浜市北部病院

研究者 富田 英

研究期間 平成 24 年 8 月 1 日～平成 25 年 7 月 31 日

### 研究分担者

- |                     |      |
|---------------------|------|
| (1) 埼玉医科大学国際医療センター  | 小林俊樹 |
| (2) 国立成育医療研究センター    | 賀藤 均 |
| (3) 立正佼成会附属佼成病院     | 水上愛弓 |
| (4) 東京女子医科大学心臓病センター | 杉山 央 |

### 研究要旨

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置術の有効性と安全性を検討することを目的として、治験計画を作成するためのワーキンググループを組織した。ワーキンググループによる検討と事前面談を経て、医療機器戦略相談、医療機器治験相談を実施し、その結果を踏まえ治験実施計画書を完成させた。また、説明同意文書・アセント文書の概要を作成した。

### 1.目的

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置術の有効性と安全性を検討することを目的とした治験計画の作成に関する全体のスケジュール、治験実施計画書の検討・作成、医療機器戦略相談と医療機器治験相談に関する準備を行い、また、対面助言を実施して治験実施計画書を作成し、治験実施段階に到達することを目的とした。

### 2.方法

研究代表者、研究分担者、研修協力者からなるワーキンググループを組織し、全体のスケジュール及び業務分担を検討する。

CP ステントの非臨床データの充足性について医薬品医療機器総合機構より助言をうけ、助言内容に対応する。これと並行して、ファロー四徴、完全大血管転位、両大血管右室起始、単心室、総動脈幹等の先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄患者を対象とし、CP ステントを治験機器とする多施設での治験計画を策定する。

### 3.結果

平成 24 年 11 月 22 日、医療機器戦略相談を行い、1.非臨床データの充足性、2.国内医師主導治験として「肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性に関する研究」を実施することで CP ステントの肺動脈狭窄、または血管拡張全般に対する適応を取得するという開発戦略の妥当性について（適応取得のために必要とされる申請データパッケージ）の 2 点について対面助言を受けた。助言に対しては逐次対応し、医薬品医療機器総合機構にてフォローアップ面談を受け、対応が適切であるとの評価をいただいた。

ワーキンググループでの検討を経て、本研究における治験デザイン、選択・除外基準、評価項目、試験治療の方法、観察・検査・調査のスケジュール等について、文献や米国における大動脈縮窄を対象疾患とした臨床治験(COAST trial)の計画やデータを元に検討した。これと並行して事前面談を経て、医療機器治験相談 事前面談を行い、治験実施計画書を作成した。2013 年 2 月 8 日に医療機器治験相談を行い治験実施計画書の妥当性について助言を受けた。この助言を受けて、以下の対応を行った。①選

択基準を改定した。□ステント留置に用いる BIB バルーンおよび Z-MED II バルーンを治験機器として取り扱うこととした。③対象選択や効果判定の客観的な妥当性を担保するため、治験参加医師とは独立した判定委員会を設け、判定手順書を作成することとした。

また、説明同意文書、アセント文書を作成した。

#### 4.考察

医薬品医療機器総合機構からの助言にもとづいてワーキンググループで検討し、治験実施計画書を改定し、説明同意文書およびアセント文書の概要を作成した。治験推進研究事業の次のステップとなる「治験の調整・管理に関する研究」に応募した。

#### 5.結論

治験実施計画書、説明同意文書およびアセント文書の概要が完成した。次年度の治験実施に向けて準備がおおむね完了した。

#### 6.研究発表

第 24 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会 (2013.1.24-26.松山)

富田 英 (昭和大学横浜市北部病院), 小林俊樹 (埼玉医科大学国際医療センター), 賀藤 均 (国立成育医療研究センター), 水上愛弓 (立正佼成会附属佼成病院), 杉山 央 (東京女子医科大学), 上田秀明 (神奈川県立こども医療センター), 中村秀文, 佐古まゆみ (国立成育医療研究センター治験推進室)  
先天性心疾患へのステントの保険適応取得に向けた取り組み

第 49 日本小児循環器学会総会・学術集会 (2013.7.11-13.東京)

富田 英 (昭和大学横浜市北部病院循環器センター)  
カテーテル治療におけるデバイスの新展開

#### 7.その他

なし。