

# 酢酸リュープロレリン 総括研究報告書

# 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

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 25 年 4 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

本年度も昨年度に引き続き、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追加第 相試験の円滑な実施のため、治験調整委員会を設置し、治験薬提供者、各開発業務受託機関、各実施医療機関、外部評価委員会および日本医師会治験促進センターを対象とする治験調整業務を行った。

### 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) 投与による有効性及び安全性についてプラセボ対照二重盲検比較試験によって評価する追加第 相試験を、多施設共同で円滑に実施する。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

本治験における実施施設は 5 施設であり、治験責任医師も 5 名と複数になるため、治験の円滑な実施を目的として、治験調整委員会への業務の委嘱の手順書および治験調整委員会の業務手順書を作成し、治験調整委員会を設置した。治験調整委員会は、治験調整医師および名古屋大学神経内科内に設置した JASMITT 治験事務局で構成され、各治験責任医師から委嘱を受けた上で、業務手順書に定められた治験調整業務を遂行し、治験薬提供者、各開発業務受託機関、各実施医療機関、外部評価委員会および日本医師会治験促進センターとの調整を行う。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する。

### 3. 結果

平成 24 年 1 月 11 日に医薬品医療機器総合機構に対して自治医科大学、千葉大学、東京大学、名古屋大学の 4 施設合同で治験届を提出し、平成 24 年 3 月 8 日に東京医科歯科大学が治験届を提出した本治験 (TAP-144-SR (3M) の球脊髄性筋萎縮症患者に対する追加第 相二重盲検比較試験) は、平成 26 年 1 月に最終の被験者評価が終了した。目標症例数が 100 例 (未治療例 80 例、既治療例 20 例) のところ、108 例 (未治療例 87 例、既治療例 21 例) の登録があり、治験薬の割付が行われたが、同意撤回などの理由にて 4 例の治験薬投与前中止があり、104 例 (未治療例 84 例、既治療例 20 例) の被験者に対して治験薬初回投与が行われた。その後、同意撤回による中止が 1 例、有害事象の発生に伴う中止が 1 例、追跡不能による中止が 1 例あり、最終的には 101 (未治療例 82 例、既治療例 19 例) 名の被験者で治験薬投与が完遂された。医薬品医療機器総合機構への治験終了届は平成 26 年 4 月に提出予定である。

委託業務に関しては、モニタリング業務、監査業務、統計解析業務、データマネジメント業務、登録・画像データ管理システム業務、治験薬割付関連業務はイーピーエス株式会社が、遺伝子検査、病理検査、血清 CK、テストステロン測定、尿中 8-OHdG の測定業務は株式会社エスアールエル・メディサーチが、それぞれ定められた手順書に従って実施した。名古屋大学におけるモニタリング業務の一部に関しては、名古屋大学先端医療・臨床研究支援センター所属のモニターが実施した。監査計画書に基づいて、システム監査および治験終了時の監査が平成 26 年 2 月に名古屋大学医学部附属病院および治験調整委員会に対して実施され、治験の信頼性に影響を及ぼす重大な問題点は指摘されなかった。

本治験では日本医師会治験促進センターの協力の下、安全性情報管理システムを利用した安全性情報の伝達・収集システムを確立した。平成 25 年度中は、重篤な有害事象が 2 件発生したため、安全性情報管理システムを通じて治験責任医師 5 名が協議を行った。いずれの事象も既知で死亡の恐れもないことから当局報告の必要はないとの結論に至った。また、治験薬提供者から研究報告に関する 1 件の情報提供があり、これに関しても安全性情報管理システムを通じて各施設との協議の上、平成 25 年 9 月 11 日に当局報告を行った。

本治験は治験実施施設が 5 施設であり、治験責任医師も 5 名と複数になるため、治験調整委員会への業務の委嘱の手順書および治験調整委員会の業務手順書を作成し、治験調整委員会を設置した。治験調整委員会は、8 名の治験調整医師および名古屋大学神経内科内に設置した JASMITT 治験事務局で構成され、各治験責任医師から委嘱を受けた上で、治験調整委員会の業務手順書に定められた治験調整業務を行った。治験調整業務の支援に関連する CRC 業務を株式会社 CTD に委託した。治験全般に関するアドバイザー業務に関しても、株式会社 CTD に委託した。プロジェクトマネジメント業務に関しては研究費で雇用した専任者が行った。

本治験における安全性情報及び有効性を評価する目的に設置された効果安全性評価委員会は、業務の委嘱を受けた 3 名の効果安全性評価委員で構成され、作成された効果安全性評価委員会に関する手順書に従い審議を行った。また、主要評価項目である嚙下造影の読影を行う外部評価委員会は、画像データ管理システム業務を委託したイーピーエス株式会社とともに、オンラインストレージサービスを活用した造影画像の伝達・収集システムを通じて、規定の範囲内で読影結果を報告することができた。

本治験では実施可能性も考慮し、当局との対面助言・事前面談を経て症例数を40例/群に設定したため、検出力不足が懸念されている。その補強策を治験薬提供者とも協議し、前相試験の結果に基づいたシミュレーションをイーピーエス株式会社に委託して実施した結果を踏まえ、本治験において、24週及び48週の経時測定データ解析を重要な副次的解析として実施することを決定した。また前相試験と本治験とのメタ解析を実施することも決定し、その統計解析計画書の骨子をイーピーエス株式会社に委託して作成した。これらの方針については、平成26年2月13日の事前面談にて当局へも報告した。

#### 4. 考察

今回の治験は、治験実施施設が5施設となる多施設共同試験であり、被験者数も100例と稀少疾患を対象とする相試験としては比較的規模が大きい治験で、治験調整委員会にとっては判断に苦慮する調整業務に直面することが予想されたが、各治験実施施設や日本医師会治験促進センターなどの関係者の尽力により、順調に治験を実施することができた。今後も総括報告書の作成に至るまで各関係者との連絡を密にとりつつ、治験の円滑な実施に努めたい。

#### 5. 結論

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)患者を対象に、TAP-144-SR(3M)投与による有効性および安全性についてプラセボ対照二重盲検比較試験によって評価する追加第 相試験を、多施設共同で実施した。治験の円滑な実施のため、治験調整委員会が設置され、治験調整業務を行った。なお、現時点では治験薬の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および安全性について記載できる結論はない。

#### 6. 研究発表

(刊行物)

1)

Mano T et al.: Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy.

Neurology. 82(3): 255-262, 2014

2)

Tanaka S et al.: Distinct acoustic features in spinal and bulbar muscular atrophy patients with

laryngospasm. J Neurol Sci. 337(1-2): 193-200, 2014

3) 勝野雅央ら:【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の治療の新しい展開 神経変性疾患に対する臨床試験・治験. 医学のあゆみ 247(5): 465-471, 2013

4) 鈴木啓介ら:【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の治療の新しい展開 球脊髄性筋萎縮症に対するdisease-modifying therapy. 医学のあゆみ 247(5): 479-485, 2013

5) 鈴木啓介ら: 変性疾患 4 運動ニューロン疾患 (4) 脊髄性筋萎縮症 2) 球脊髄性筋萎縮症(Kennedy病)(SBMA). 神経症候群(第2版) - その他の神経疾患を含めて -, pp547-551, 日本臨牀社, 大阪, 2014

(学会発表)

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 相試験)]

所属 自治医科大学

研究者 森田 光哉

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

## 研究分担者

自治医科大学 嶋崎晴雄

自治医科大学 益子貴史

## 研究要旨】

昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対する酢酸リュ - プロレリンの有効性および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を行った。

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鍵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 [ 酢酸リュープロレリン (追加第 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 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

鵜澤顕之 (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

本年度も昨年度に引き続き、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

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 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 25 年 4 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

本年度も昨年度に引き続き、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および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では 7 名登録の SBMA 患者を登録し、1 例は安全面から脱落し、さらに 1 名が途中で来院されなくなり脱落し、合計 5 名で治験を実施し、安全性には特に問題は無く 2014 年 2 月に完了した。

### 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

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およ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

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 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 2014 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

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 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 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 25 年 4 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

本年度も昨年度に引き続き、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および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では登録した 18 名の SBMA 患者全例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

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およ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った。

#### 3. 結果

登録が完了し、治験薬の割付が行われた被験者 18 名 (未治療例 13 名、既治療例 5 名) について、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た。これら全被験者について、本年度に 48 週時の最終評価が終了し、治験を完遂した。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。

本施設内では本年度内に、重篤な有害事象は発生しなかった。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、SBMA 患者 18 名に対して最終評価を完了することができた。本年度は重篤な有害事象が発生せず、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、本医師主導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、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。

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 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 25 年 4 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

本年度も昨年度に引き続き、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および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では登録した 62 名の SBMA 患者のうち、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

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およ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った。

#### 3. 結果

登録が完了し、治験薬の割付が行われた被験者 62 名 (未治療例 50 名、既治療例 12 名) のうち、平成 24 年度内に最終評価が完了もしくは中止となった 9 例を除く 53 例において、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。残る 52 名の被験者が本年度に 48 週時の最終評価が終了し、治験を完遂した。昨年度と合わせると 60 名の被験者 (未治療例 49 名、既治療例 11 名) で治験を完遂できた。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。

本施設内では本年度内に、重篤な有害事象が 2 件発生した (有害事象名: 「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 1 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、SBMA 患者 60 名に対して最終評価を完了することができた。本年度は 2 件の重篤な有害事象が発生したが、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、本医師主導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。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

# サリドマイド 総括研究報告書

Crow-Fukase 症候群に対するサリドマイドの多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、平行群間試験及び長期安全性試験

所属 千葉大学医学部附属病院  
研究者 桑原 聡  
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

千葉大学医学部附属病院神経内科・助教 三澤 園子  
千葉大学医学部附属病院臨床試験部・教授 花岡 英紀  
千葉大学医学部附属病院看護部・副看護部長 金澤 薫  
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

Crow-Fukase 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞腫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。今回、Crow-Fukase 症候群に対し、副腎皮質ステロイド製剤 (デキサメタゾン) をベース治療として導入し、サリドマイド群及びプラセボ群の多施設共同のランダム化並行群間二重盲検比較試験によりサリドマイドの有効性及び安全性を評価する研究、並びにサリドマイドを長期投与した場合の安全性及び有効性を評価する研究を医師主導治験として開始した。平成 25 年度は同意取得 5 例 (累積 29 例)、登録 5 例 (累積 25 例)、中止 5 例 (累積 11 例) があつた。なお、重篤な有害事象は 10 件発生し、9 件回復、1 件軽快した。なお、継続投与試験へは平成 25 年度は 6 例移行した (累積 10 例、うち 1 例中止)。

### 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。本治験は本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的とした多施設共同試験である。

### 2. 方法

【第 I / 相試験概要】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 群に割付け、オープン試験期は全例に FPF300 を投与する。参加医療機関は 12 施設、目標症例数は 24 例、治験期間は 2010 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日を予定している。

#### 【継続投与試験概要】

先行する第 II/III 相試験を終了した患者を対象とし、治験薬サリドマイドの 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。治験期間は 2012 年 3 月～製造販売承認日までを予定している。

### 3. 結果

#### (1) 治験開始後

##### 1) 症例集積

今年度は同意取得 5 例 (千葉大学医学部附属病院 4 例、近畿大学病院 1 例)、登録 5 例 (千葉大学医学部附属病院 4 例、近畿大学病院 1 例) があつた。重篤な有害事象は 10 件発生し、9 件回復、1 件軽快した。なお、継続投与試験へは 4 例 (累積 7 例) 移行した。

##### 2) 計画書等改訂

以下の通り改訂を行った。

治験実施計画書 3.0 版 (2013 年 5 月 17 日): 本治験で発生した重篤有害事象 (洞停止) を受け心電図モニタリングを強化

治験実施計画書 3.1 版 (2013 年 5 月 31 日): 遮断薬の併用時期の明確化

治験薬概要書 4.0 版 (2013 年 9 月 26 日): 定期改訂

同意説明文書 draft16.0 (2013 年 5 月 17 日): 計画書改訂に伴う変更

同意説明文書 draft17.0 (2013 年 5 月 31 日): 計画書改訂に伴う変更

同意説明文書 draft18.0 (2013 年 6 月 28 日): 新たな研究報告について追加

同意説明文書 draft19.0 (2013 年 9 月 26 日): 添付文書改訂に伴う変更

監査に関する手順書 3.0 版 (2013 年 7 月 31 日): 監査回答書の作成要件を変更

##### 3) 監査

比較試験においては、調整医師業務監査を受けた。また、継続投与試験においては調整医師業務監査及び施設監査 (千葉大学医学部附属病院) を受け、いづれも重大な問題はなかった。

##### 4) 治験変更届

二重盲検試験及び継続投与試験いづれも、治験計画変更届を平成 25 年 3 月 25 日、同 9 月 24 日、平成 26 年 3 月 20 日に提出した。

#### 4. 考察

今年度は治験責任医師、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、5例の症例を登録でき、累積25例で目標症例数を満了した。重篤な有害事象は10件発生し、9件回復、2件軽快した。観察中の被験者に対しては、今後も安全性に留意し、適応承認取得を目指し今後も医師主導治験を実施していく必要がある。本症候群は稀少疾病であり、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の活動が登録満了へとつながったと考える。今後は疾患認知度の向上医師主導治験の必要性について継続的な上記活動が必要と考える。

#### 5. 結論

本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的とした多施設共同試験の4年度目であり、24例中累積25例の登録となり、登録期間を終了した。今後も医師主導治験を継続し試験の完遂を目指す。

#### 6. 研究発表

1. Kanai K, Sawai S, Kuwabara S. POEMS syndrome and interleukin-12: Missing piece in the pathogenesis of peripheral nerve demyelination. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:16&#8211;17
2. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow&#8211;Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:318-25
3. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasua S, Mitsuma S, Iwai. Ambiguous effects of an anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1346-1348
4. 桑原 聡. クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の病態と新規治療. *日本臨床*. 2013;71(5):865-9
5. 桑原 聡. Crow-Fukase 症候群. *医学のあゆみ*. 2013;247(5):521-4
6. 三澤園子、桑原聡. POEMS (Crow-深瀬) 症候群. *診断と治療の進歩*. in press
7. 水澤英洋、鈴木則宏、梶 龍兒、吉良潤一、神田 隆、齊藤延人編. POEMS 症候群 (クロウ・深瀬症候群). *今日の神経疾患治療指針*. 医学書院. 東京. 2013:979-81
8. 楠 進編. 第3章クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群免疫性神経疾患ハンドブック. 南江堂. 東京. 2013:168-77

#### 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 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 25 年 4 月 1 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。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。引き続き被験者を募集している。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、今年度もエントリーできる症例を集めることが出来なかった。

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。現在までの所、継続試験を行っている症例はない。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、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、稀少疾病であることが影響し、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 北海道大学病院

研究者 矢部 一郎

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

北海道大学病院 神経内科 佐々木 秀直

### 研究要旨

Crow-Fukase 症候群患者に対するサリドマイド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 22 年 7 月 20 日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成 22 年 8 月 16 日に提出した。

#### 1. 目的

Crow-Fukase 症候群患者を対象に FPF300〔一般名：サリドマイド〕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する。また本剤の安全性について併せて評価する。

#### 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」ならびに関連法規則を遵守する。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。

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、治験審査委員会の審議を経て、平成 22 年 7 月 20 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 22 年 8 月 16 日に提出し、9 月 1 日に治験が開始された。

並行して治験薬の搬入など治験を実施する体制を整備した。候補患者の精査にあわせて、平成 23 年 2 月 18 日に治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のキックオフミーティングを開催した。同日 2 月 18 日から患者に対する説明同意を取得し、平成 23 年 3 月 2 日より治験を開始した。

#### 3. 結果

治験責任医師および 4 名の治験分担医師が診察、説明など治験に関わる諸業務を行った。また、本治験専属の CRC1 名が、治験センター所属の CRC と共に、説明補助や文書の整備など治験に関する業務にあたった。

計 1 名の Crow-Fukase 症候群患者に対して治験の説明を行い、平成 23 年 2 月 19 日に同意を得たので、平成 23 年 3 月 2 日より治験薬投与を開始し、二重盲検試験を経て、長期継続試験を施行し終了した。特に有害事象がなく経過している。平成 24 年 7 月 17 日より継続投与試験を実施中である。現時点で重大な有害事象はみとめていないが、徐脈傾向にあり平成 25 年 7 月 16 日よりサリドマイド投与量 100mg / 日に半減し経過観察中である。

#### 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、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、平成 23 年 3 月 2 日より治験薬投与を開始した。順調に治験がなされており、重大な有害事象は確認されていないが、徐脈傾向にありサリドマイド投与量を半減して投与している。

#### 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、平成 23 年 3 月 2 日より治験薬投与を開始した。現時点では評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、サリドマイド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[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 25 年 4 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継続実施している。精力的に患者リクルートを行ったが、稀少疾病のため、現時点では候補患者はなく、引き続き被験者募集を継続する予定である。

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) 精力的に患者リクルートを行ったが、稀少疾病のため、現時点では候補患者はなく、引き続き被験者募集を継続する予定である。

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 千葉大学医学部附属病院

研究者 桑原 聡

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

千葉大学医学部附属病院	神経内科・助教	澁谷 和幹
千葉大学医学部附属病院	神経内科・医員	三津間 さつき
千葉大学医学部附属病院	神経内科・助教	三澤 園子
千葉大学医学部附属病院	神経内科・医員	島田 潤一郎
千葉大学医学部附属病院	神経内科・医員	増田 冴子
千葉大学医学部附属病院	神経内科・助教	関口 縁
千葉大学医学部附属病院	臨床試験部・部長/教授	花岡 英紀

### 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い 4 例の登録を行った。

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い、4 例の登録に至った。

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。第 II/III 相試験より 4 例の患者が移行し、治験実施中である (うち 1 例中止)。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とな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) を精力的に実施した。そのため、目標症例数を満了することが可能となった。

#### 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平成 25 年度は 4 例登録した。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ており 4 例移行した (うち 1 例中止)。

#### 6. 研究発表

1. Kanai K, Sawai S, Kuwabara S. POEMS syndrome and interleukin-12: Missing piece in the pathogenesis of peripheral nerve demyelination. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:16&#8211;17

2. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy

- and skin changes (Crow&#8211;Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspective  
S.  
Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2013;4:318-25
3. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasua S, Mitsuma S, Iwai. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:1346-1348
  4. 桑原 聡. クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の病態と新規治療. 日本臨床. 2013;71(5):865-9
  5. 桑原 聡. Crow-Fukase 症候群. 医学のあゆみ. 2013;247(5): 521-4
  6. 三澤園子, 桑原聡. POEMS (Crow-深瀬) 症候群. 診断と治療の進歩. in press
  7. 水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍兒, 吉良潤一, 神田 隆, 齊藤延人編. POEMS 症候群 (クロウ・深瀬症候群). 今日の神経疾患治療指針. 医学書院. 東京. 2013 : 979-81
  8. 楠 進編. 第3章クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群免疫性神経疾患ハンドブック. 南江堂. 東京. 2013 : 168-77

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 新潟大学医歯学総合病院

研究者 西澤 正豊

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

新潟大学医歯学総合病院・河内泉  
新潟大学医歯学総合病院・小澤鉄太郎

### 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・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。1 例の患者から治験参加の同意を頂き、第 II/III 相試験を実施した。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。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。

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。第 II/III 相試験より 1 例の患者が継続試験に移行し、治験実施中である。

### 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。2 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。1 例の患者から治験参加の同意を頂き、治験薬の投与を行い、継続投与試験に移行した。

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。第 II/III 相試験より 1 例の患者が移行し、治験実施中である。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

1) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic

- pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137(2):520-536. DOI:10.1093/brain/awt314.
- 2) Kawachi I, Kondo T. T lymphocytes: Helpers. *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* 2013; Published online: September 2013. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001224.pub3.
- 3) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, Torrents A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81(12):1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.
- 4) Saji E, Nishizawa M, and Kawachi I. Cortical degeneration in neuromyelitis optica: Potential pathogenesis of cognitive impairment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2013;4(2):162.
- 5) Kira J, Yamasaki R, Yoshimura S, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomita R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Kawano Y. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy for acute relapse in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: a multicenter retrospective analysis: 1. Whole group analysis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2013;4(3):305-317. DOI: 10.1111/cen3.12071.
- 6) 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症・視神経脊髄炎における認知機能障害. 多発性硬化症の新展開. *脳* 2013;16(4):454-459.
- 7) 河内泉. 視神経脊髄炎には認知機能障害と大脳皮質変性が存在する. *MS Frontier* 2013;2(2):22-25.
- 8) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014; 14(1):3. doi: 10.1186/1471-2377-14-3.
- 9) Kawachi I, Nishizawa M. Gray matter involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2014;5(1):69-76. DOI: 10.1111/cen3.12077.
- 10) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Hokari M, Ishiguro T, Yanagimura F, Ishihara T, Okamoto K, Nishizawa M, Kawachi I. Relapse of multiple sclerosis in a patient retaining CCR7-expressing T cells in CSF under fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(9):1230-1233.doi: 10.1177/1352458513481395.
- 11) Kawachi I, Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Hokari M, Nishizawa M. Longitudinal flow cytometric profiles of immune cells in the cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis under fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(S1):459.
- 12) Arakawa M, Saji E, Toyoshima Y, Hokari M, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. CNS pathology in neuromyelitis optica: region-dependent dynamics of aquaporin-4. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(S1):330.

## 7. その他

## 治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所属 国立大学法人 信州大学医学部附属病院

研究者 池田 修一

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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。引き続き被験者を募集している。

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。引き続き被験者を募集している。

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】

1) 平成 24 年 3 月 1 日より継続治験を開始している。

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。

### 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とな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)を精力的に実施した。そのため、目標症例数を満了することが可能となった。

### 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 名古屋大学

研究者 祖父江元

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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。引き続き被験者を募集している。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。引き続き被験者を募集している。

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 近畿大学医学部附属病院

研究者 楠 進

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 3 1 日

### 研究分担者

三井 良之	近畿大学医学部	神経内科
宮本 勝一	近畿大学医学部	神経内科
西郷 和真	近畿大学医学部	神経内科
高田 和男	近畿大学医学部	神経内科
鈴木 秀和	近畿大学医学部	神経内科

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。精力的に患者リクルートを行い、ようやく平成 25 年 12 月 27 日に 1 名をエントリーすることができた。引き続き被験者募集を継続する予定である。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も継続して、実施している。

### 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っている。

### 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) 平成 25 年 12 月 27 日に 1 名をエントリーし、治験を開始した。引き続き被験者募集を継続する予定である。
- 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】

- 1) 第 II/III 相試験に引き続き継続する予定である。

### 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、医師主導治験を実施している。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

### 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) の継続投与試験の実施も可能にした。

### 6. 研究発表

特になし

### 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 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 幸原 伸夫

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

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  
特になし

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 山口大学医学部附属病院

研究者 神田 隆

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

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 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

九州大学病院 医学研究院 松瀬 大

九州大学病院 神経内科 林 信太郎

### 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 4 年度である。平成 25 年度は Crow-Fukase 症候群患者疑い患者数例について、VEGF 測定を行ったが、基準を満たす症例が出なかった。他診療科や、他院勤務医師に対する該当患者さん紹介のお願いも行い、情報収集も行ったが、該当する候補症例が出なかった。

#### 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。
- 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、対象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、当科からは該当症例が現れなかった。

#### 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 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

研究者 渡邊 修

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

なし

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た。さらに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、継続実施した。2012 年 5 月 10 日同意取得し、5 月 14 日に治験薬 FPF300 又はプラセボ服用開始した。2012 年 8 月 17 日から長期投与試験に移行した。長期投与試験を 2013 年 7 月 19 日に完遂し、さらに継続投与試験へ移行した。現在も治験薬 FPF300 を服用中であり、3 か月ごとのフォロー中である。被験者をさらに継続して探していたが、2 月をもって症例エントリーが終了となるため、当院での実施症例は 1 例であった。

### 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) 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、1 例の候補患者が、適格基準に合致し、治験に参加していただき、現在継続投与試験を継続中である。

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】

1) 平成 24 年 3 月 1 日より継続投与試験を開始している。(現在 1 例実施中)

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。

### 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。

### 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及び継続投与試験を医師主導治験として実施している。

### 6. 研究発表

The Journal of Neuroscience, 33(46):18161&#8211;18174, 2013, 神経内科 第 79 巻 第 3 号, 79  
(3):319-326, 2013, BRAIN and NERVE, 65(4):401-411, 2013, 日本アレルギ学会雑誌, 32(3):185-190, 2013,  
最新医学 68 巻 7 号, 147(1649), 2013, Jpn J Psychosom Med., 53:913-920, 2013, 日本臨牀 71 巻 5 号, 71  
(5):915-920, 2013, 免疫性神経疾患ハンドブック, 第 4 章 284-295, 2013, パーキンソン病と運動異常,  
220-227, 2013  
学会発表 ;2013/9, 20th World Congress of Neurology, Two cases of POEMS syndrome: initially  
misdiagnosed as CIDP, 2013/11, 第 43 回日本臨床神経生理学会, POEMS 症候群の神経伝導検査所見 : 初期診断  
が CIDP であった 2 症例

### 7. その他

なし

# リッキシマブ 総括研究報告書

# 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 25 年 4 月 1 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 譲
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（3年計画の3年目）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 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。オーファン申請も承認され、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）が適応拡大の承認申請に向けた準備を進めている。

### 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研究支援を行う。

### 3. 結果

（イ）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。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。

（ロ）モニタリング：クインタイルズ（株）が SDV を実施した。

（ハ）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。

（ニ）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。

（ホ）オーファン申請：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。

### 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 相医師主導治

験を円滑に進めることができた。治験薬提供者である全薬工業（株）が、平成 26 年度にリツキシマブの慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する製造販売承認の申請を行う予定である。

## 6．研究発表

（イ）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

（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開発、血液フロンティア 23, 86-90, 2013

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

（ニ）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）

（ホ）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

（ヘ）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

（ト）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 25 年 4 月 1 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 Ⅰ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 日より開始している。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、当該症例に対する治験を終了している。

平成 25 年度においては、治験薬提供者から情報提供された「本治験薬の外国における措置の報告」を独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に対して行った。また、モニターから提出されたモニタリング結果報告書に基づき、院内の治験審査委員会 (IRB) での審議が 2 回行われた。なお、他施設における治験が終了したため、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。

### 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 Ⅰ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) 院内の IRB への治験継続及び終了のための申請手続き
- (イ) 院内の治験実施体制の更なる整備  
医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) の確認及び遂行

### 3. 結果

(ア) 平成 25 年 3 月 13 日に必須文書の閲覧、同年 3 月 21 日に院内の IRB での治験実施状況報告の調査審議に関するモニタリングへの対応に伴い、平成 25 年 4 月 15 日の院内の IRB において、治験継続の適否に関して審議を行った。また、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た。

なお、平成 26 年 6 月 18 日及び同年 10 月 9 日付、PMDA へ治験薬提供者から情報提供された本治験薬の外国における措置に関する報告を行った。

(イ) 院内の治験実施体制の更なる整備

医師主導治験用 SOP の確認及び遂行：本治験の開始にあたり、「医師主導治験に係る治験審査委員会標準業務手順書」の修正を行い、その規定に従い、治験の継続の適否及び治験終了の手続きを確実に遂行した。

### 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える。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、転帰は回復であった。また、R-IIP 試験の準備や実施を通じて、GCP に対応した院内における継続的かつ普遍的な医師主導治験の実施体制の環境整備を進めることができた。

6. 研究発表  
該当なし

7. その他  
該当なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 慶應義塾大学病院

研究者 岡本 真一郎

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

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

#### 2. 方法

被験者対応はすべて終了しており、治験終了に向けた対応を行う。

#### 3. 結果

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

(ア) 第 75 回 日本血液学会総会 (2013 年 10 月、北海道)  
慢性型特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの R-ITP 医師主導治験  
宮川義隆、勝谷慎也、矢野尊啓、野村昌作、西脇嘉一、富山佳昭、東原正明、安藤潔、西川政勝、尾崎勝俊、菊地佳代子、金倉謙、藤村欣吾、池田康夫、岡本真一郎

#### 7. その他

該当なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 北里大学病院

研究者 東原正明

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。国内では昭和 49 年に特定疾患に認定され、約 2 万人の患者が厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業に基づく臨床個人調査票の対象となっている。病態は自己抗体が付着した血小板が脾臓で破壊されることに加え、巨核球造血因子トロンボポエチンの相対的不足による巨核球造血不全があることが知られている。ITP は発症から 6 箇月未満に治癒した場合を急性型、6 箇月以上遷延する場合は慢性型に分類される。成人発症 ITP の 7 割は慢性型で、男女比は 1:2 とされる。ITP 全体の約 1 割が標準的な治療が無効で血小板数が 30,000/ $\mu\text{L}$  以下となる難治例であり、健常人と比べて死亡する危険性が 4.2 倍高い。また、第一選択治療である副腎皮質ステロイドが無効な場合、第二選択として脾臓摘出術 (脾摘) が行われているが、脾摘無効例の約 1 割は脳出血など重篤な出血で死亡する。このため致死出血を回避するため、血小板数を 50,000/ $\mu\text{L}$  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/ $\mu\text{L}$  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臨床上的大きな問題であり、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、エルトロンバグ) 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/ $\mu\text{L}$  以下の治療抵抗性患者 24 名に、リツキシマブ 1 回あたり 375mg/m<sup>2</sup> 体表面積を週に 1 回、1 週間間隔で 4 週間連続投与する。

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

#### 2) 治験期間

スクリーニング期間: 4 週間

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

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

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

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

治療期間：4週間治療薬を週に1回、1週間ごとに4回投与する。

下記の検査・観察・調査を規定日に行う。

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

後観察期間：20週間

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

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

### 「3. 結果」

- ・症例報告書作成

- ・院内成績報告会開催（平成26年3月19日）

### 「4. 考察」

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

### 「5. 結論」

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

### 「6. 研究発表」

なし

### 「7. その他」

第35回 日本血栓止血学会学術集会参加（1名）

第75回 日本血液学会学術集会参加（1名）

第36回 日本造血細胞移植学会総会参加（1名）

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 東海大学医学部附属病院

研究者 安藤潔

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

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

### 1. 目的

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

### 2. 方法

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

### 3. 結果

(ア) R-ITP 試験全体会議 (計 1 回) に参加し、治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者 (全薬工業)、クインタイルズ社 (CRO 業務) と情報交換を行った。

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

(ウ) 院内の治験実施体制の整備

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

(工) 治験実施：

2013年3月28日現在の実施状況は以下のとおり

- 1 治験の説明を実施した被験者：2例
- 2 文書同意を取得した被験者：2例
- 3 症例登録後、投与を開始した被験者：2例

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

該当なし

7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 東京慈恵会医科大学附属柏病院

研究者 西脇 嘉一

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

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

### 1. 目的

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

### 2. 方法

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

### 3. 結果

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

なっていた。

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

#### C)本治験の学会発表

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

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

#### 7. その他

該当なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 自治医科大学附属病院

研究者 翁 家国

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

自治医科大学附属病院血液科 多々良礼音

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

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

#### 2. 方法

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

#### 3. 結果

2013 年 4 月安全性情報の確認、治験体制変更の確認をおこなった。  
2013 年 8 月全ての治験終了報告をおこなった。  
2013 年 11 月総括報告の確認をおこなった

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 三重大学医学部附属病院

研究者 西川政勝

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

三重大学医学部附属病院 輸血部 助教 松本剛史

三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター 講師 田丸智巳

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

症例固定、安全性情報の IRB 報告と管理、治験終了に関連した作業を行う。

#### 2. 方法

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

#### 3. 結果

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

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

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

IRB 審議は、下記の 5 件行った。

5 月 15 日 : 2 件 (4 月 4 日付コンタクトレポートおよびモニタリング報告書)

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

8 月 21 日 : 1 件 (7 月 17 日付コンタクトレポート)

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

安全性協議記録 (1 件) を 10 月 4 日に対応した。

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

#### 4. 考察

治験実施症例の固定、安全性情報管理、治験終了手続きを行った。

#### 5. 結論

治験実施症例の固定、安全性情報管理、治験終了手続きを行った。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

該当なし

## 治験の実施に関する研究「リツキシマブ」

所 属 大阪大学医学部附属病院

研究者 富山佳昭

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

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

#### 2. 方法

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

#### 3. 結果

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

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

性紫斑病に対するリツキシマブの R-ITP 医師主導治験 .

7. その他  
該当なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 関西医科大学付属枚方病院

研究者 野村 昌作

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

関西医科大学付属枚方病院 第一内科 伊藤 量基

関西医科大学付属枚方病院 第一内科 藤田 真也

### 【研究要旨】

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

### 1. 目的

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

### 2. 方法

リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> 体表面積を登録当日、7 日後、14 日後、21 日後に点滴静注する。

治験薬を週に 1 回、1 週間ごとに 4 回投与する。

下記の検査・観察・調査を規定日に行う。

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

### 3. 結果

平成 25 年度は、1 例の症例を組み入れた。

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

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

### 4. 考察

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

### 5. 結論

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

### 6. 研究発表

特に発表していない。

### 7. その他

特記事項なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 広島大学病院 血液内科

研究者 勝谷慎也

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

広島大学病院 血液内科 杉原清香

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

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

#### 2. 方法

本治験は治療抵抗性 ITP に伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に、リツキシマブの有効性と安全性を検討することを目的とした国内第 III 相・多施設共同・オープンラベル試験である。本治験はスクリーニング期間 (4 週間)、治療期間 (4 週間) 及び後観察期間 (20 週間) から構成される。計画被験者数としてスクリーニング開始 12 ヶ月以上前に ITP と診断され、さらに、スクリーニング期間の血小板数が 30,000/μL 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/m<sup>2</sup> 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/μL 以上に達した患者の割合を指標として、リツキシマブの有効性を検討する。

#### 3. 結果

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

なし。

# 5-アミノレブリン酸 総括研究報告書

## 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験

所属 高知大学医学部附属病院  
研究者 執印太郎  
研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

高知大学医学部附属病院泌尿器科 井上啓史

### 研究要旨

5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を実施し、統計解析結果に基づいた総括報告書を作成した。5-ALA の使用により腫瘍組織が可視化され、摘出术中における腫瘍組織の識別精度が向上する結果を得た。

#### 1. 目的

5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性 (診断能) を白色光源のみによる方法と比較する第 II/III 相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

#### 2. 方法

統計解析結果に基づき、総括報告書を作成する。

#### 3. 結果

統計解析結果に基づき、総括報告書を作成した。

治験結果の概要は次のとおりであった。

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

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

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

#### 4. 考察

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

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

#### 5. 結論

5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を実施した結果、5-ALA の使用により腫瘍組織が可視化され、摘出术中における腫瘍組織の識別精度が向上する結果が得られた。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

なし。

# ヒト自家移植組織（自家培養表皮） 総括研究報告書

# 先天性巨大色素性母斑に対する自家培養表皮の研究

所属 独立行政法人国立成育医療研究センター

研究者 金子 剛

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

## 研究分担者

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

## 研究要旨

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

### 1. 目的

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

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

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

### 2. 方法

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

### 3. 結果

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

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

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

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

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

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

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

### 4. 考察

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

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

### 5. 結論

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

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

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [ 自家培養表皮 ]

所 属 独立行政法人国立成育医療研究センター

研究者 金子 剛

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

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

#### 2. 方法

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

#### 3. 結果

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[自家培養表皮]

所 属 聖マリアンナ医科大学病院

研究者 相原 正記

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

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

### 研究要旨

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

#### 1. 目的

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

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

#### 2. 方法

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

#### 3. 結果

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

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

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

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

#### 4. 考察

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [ 自家培養表皮 ]

所 属 大阪市立総合医療センター

研究者 今井 啓介

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

### 研究分担者

- 1) 大阪市立総合医療センター 高橋 誠
- 2) 大阪市立総合医療センター 山口 憲昭
- 3) 大阪市立総合医療センター 高羅 愛弓
- 4) 大阪市立総合医療センター 石瀬 久子

### 研究要旨

自家培養表皮 (ジェイス®) は、平成19年に株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが重症熱傷を対象として厚生労働省から製造承認を取得した。本研究では、先天性巨大色素性母斑 (GCMN) 患者に対して母斑を除去後の創に自家培養表皮 (ジェイス®) を移植し、その有効性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国立成育医療研究センターを代表機関として実施した。本年度は、3症例に対して臨床応用を試みた。

#### 1. 目的

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

本研究では、先天性巨大色素性母斑の母斑除去後の創に自家培養表皮を移植し、その有効性及び安全性を評価する医師主導治験 (以下、本治験という) を実施することを目的とした。本年度は、定められたプロトコルに従い、同意を得られた3症例に移植を試み、その結果を評価する。

#### 2. 方法

本治験参加希望症例に対して以下の要領で、治験を進めていく。

- (1) 被験者候補 (未成年) の代諾者に対し本治験の説明を行う。
- (2) 被験者の正常部位から全層皮膚を採取を行い、治験機器提供者に送付し、培養表皮の作成を依頼する。
- (3) 母斑を除去し、培養表皮を移植する。
- (4) プロトコルに従い、移植部位の上皮化率を評価し、また合併症についても評価を行う。

#### 3. 結果

3症例に対して本治験を施行した。使用した培養表皮は、2例で3枚、1例で2枚であった。全例、1週間時点での包交においては生着不良と思われる所見は認められず、2週間後の評価においても95%以上の上皮化が認められ、本治験終了となった。重篤な合併症や副作用は認められなかった。軽度なものとして、1例で自製内の疼痛、全例で軽度の掻痒、1例で母指頭大の表皮剥離が認められた。表皮剥離は、数日で上皮化が完了する程度のものであった。追加移植は、全例で必要なかった。母斑の残存は認めたが、色は薄くなり、効果は得られた。

#### 4. 考察

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

自家培養表皮移植による巨大色素性母斑の治療は、十分な有効性を示した。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 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1) 獨協医科大学病院形成外科・美容外科 福田憲翁
- (2) 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（搔爬・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（搔爬・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（搔爬・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

##### 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。

##### 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。（搔爬・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。

##### J-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）

##### J-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 J-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。

##### 評価・観察

- (1) 採皮時、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。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。2 症例ともに治験機器に起因する有害事象は認められず、安全と評価された。

### 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

# ブリリアントブルーG250 総括研究報告書

## ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術

所属 九州大学大学院医学研究院眼科学分野

研究者 石橋 達朗

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

佐賀大学眼科 江内田 寛

九州大学大学院医学研究院眼科学分野 吉田 茂生

九州大学大学院医学研究院眼科学分野 池田 康博

### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討 (第 相 多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。九州大学は治験調整委員会として治験実施の準備・管理を行い、参加医療機関が治験実施できるよう調整業務を行う。また、円滑に医師主導治験を実施できるよう支援体制を管理する。

### 2. 方法

- (1) 医薬品医療機器総合機構との協議・治験届
- (2) 治験開始準備
- (3) 被験者登録の開始・投与実施
- (4) CRO の契約・業務管理

### 3. 結果

- (1) 医薬品医療機器総合機構との協議・治験届

欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として用いた医師主導治験を行うことが可能か、医薬品医療機器総合機構と 2013 年 6 月 3 日、7 月 18 日に薬事戦略相談事前面談、11 月 8 日に対面助言を行った。その結果、ブリリアントブルーG(BBG250)は欧州での販売実績および安全性情報、本邦での臨床研究において血中移行がないことが確認されていることを踏まえ、CE マーク製品を用いて医師主導治験を開始することの了承が得られた。

PMDA 相談を受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書、標準業務手順書を第 2 版へ改訂した。10 月に各実施医療機関において IRB が開催され、すべての実施医療機関において変更承認を取得し、11 月 15 日に治験届を提出した。

- (2) 治験開始準備

11 月 2 日には日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングを開催し、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者へ実施医療機関への本治験実施手順、留意事項等の周知を図った。

12 月 13 日に治験薬提供者が輸入した治験薬を受領の上、三井物産株式会社保管庫へ入庫し、12 月 20 日に保管庫内にて、本治験用のラベル貼付作業を行った。2014 年 1 月 15 日までにすべての実施医療機関への治験薬交付が終了した。

また、九州大学病院 ARO 次世代医療センター・データセンターでは、本治験のデータベースをセットアップした。統計解析については、統計解析計画書および関連書類を 2013 年 12 月末までに作成完了した。

- (3) 被験者登録の開始・投与実施

1 月より各実施医療機関でスタートアップミーティング実施後、順次症例登録を開始した。2 月 6 日に最初の治験薬投与が完了し、現在までに問題等発生していない。各実施医療機関とも組入れを進め、随時モニタリングを行い、品質管理を行っている。

- (4) CRO の契約・業務管理

医師主導治験の業務を円滑に進めるために、治験の準備・管理業務のうち、モニタリング業務、治験調整委員会事務局支援業務、統計解析業務、監査業務についてはイービーエス株式会社へ前年度に引き続き、委託した。また中央検査については三菱化学メディエンス株式会社、薬物動態検査については株式会社住化分析センター、治験薬保管・輸送については三井物産株式会社と、業務手順、業務分担を協議・決定し、業務委託を開始した。

### 4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、治験調整委員会により参加医療機関、CRO、治験薬提供者、医薬品医療機器総合機構等の本治験に関係する組織・担当者との連絡を取りながら、治験を実施することは重要である。九州大学眼科は九州大学病院 ARO 次世代医療センターと協力し、本治験の準備・管理を実施した。治験調整委員会の設置により、治験関連ドキュメントの整備、実施体制の構築が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら治験開始に至ることができた。

### 5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進め、治験を開始することができた。

## 6. 研究発表

多施設共同医師主導治験における治験調整事務局の役割

末吉 愛、内山 麻希子、中西 洋一

第34回 日本臨床薬理学会 学術総会， 2013年12月， ポスター発表

硝子体手術における内境界膜染色・剥離のための新しいアジュバント開発

江内田寛

117回 日本眼科学会 シンポジウム06 「日本発の網膜薬物治療」 4.4， 2013、東京

## 治験の実施に関する研究 [ ブリリアントブルー-G250 ]

所 属 奈良県立医科大学

研究者 緒方 奈保子

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

松浦 豊明:奈良県立医科大学 眼科  
上田 哲生:奈良県立医科大学 眼科  
丸岡 真治:奈良県立医科大学 眼科  
岡本 全弘:奈良県立医科大学 眼科  
西 智:奈良県立医科大学 眼科  
長谷川 泰司:奈良県立医科大学 眼科

### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001による内境界膜可視化検討(第 相 多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。自ら治験を実施する者の業務として、治験事務局等と協力のうえ治験実施の準備・管理を行い、治験が円滑に実施できるよう組織体制・手順を整備する。また、治験調整委員会による治験届提出後は、速やかに治験薬を受領し、被験者エントリーを進める。

### 2. 方法

- (1) 治験開始準備
- (2) 被験者登録の開始・投与実施

### 3. 結果

#### (1) 治験開始準備

治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、10 月 22 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめたうえ 11 月 15 日に治験届が提出された。

また、11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。

2014 年 1 月 9 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。

また、1 月 21 日に院内のスタートアップミーティングを開催し、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

#### (2) 被験者登録の開始・投与実施

1 月より順次症例登録を開始した。現在 1 症例は投与実施済みで、今後 4 例の登録を予定している。

### 4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験関連ドキュメントの整備、治験の準備・管理業務が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら治験開始に至ることができた。

### 5. 結論

本研究事業を通じて、医師主導治験の実施に必要な組織体制・手順等を円滑に進め、治験を開始することができた。

### 6. 研究発表

該当なし

## 治験の実施に関する研究 [ ブリリアントブルー-G250 ]

所属 杏林大学医学部附属病院

研究者 平形 明人

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

井上 真 杏林大学医学部附属病院  
廣田 和成 杏林大学医学部附属病院  
折原 唯史 杏林大学医学部附属病院  
国田 大輔 杏林大学医学部附属病院

### 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、「A0001 による内境界膜可視化検討会 (第 相 他施設共同医師主導治験)」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。

### 1. 目的

「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討会 (第 相 他施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。また、院内において治験実施の準備を行い、今後継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備をあわせて行う。

### 2. 方法

1. IRB 変更申請・治験届
2. 治験開始準備
3. 被験者登録の開始・投与実施

### 3. 結果

#### 1. IRB 変更申請・治験届

治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、11 月 13 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめたうえ 11 月 15 日に治験届が提出された。

#### 2. 治験開始準備

11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。2014 年 1 月 10 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。また、1 月 29 日に院内のスタートアップミーティングを開催し、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

#### 3. 被験者登録の開始・投与実施

1 月より順次症例登録を開始し、3 月 31 日時点で 5 症例の登録を行い、そのうち、2 症例の投与を実施した。今年度は、残り 3 症例について、4 月に投与を実施することが決定している。投与が実施された 2 症例について手術を実施した治験担当医師は「内境界膜の視認性は十分であり、手術操作に全く問題のない状態である」と評価している。治験薬を投与したことによる手術時間の延長等もなく、術後も順調に経過している。治験実施計画書からの逸脱や重篤な有害事象も認められていない。手術中に撮影をしたビデオについては、今後、中央判定に提出予定である。

#### 4. 考察

手術の準備が整った症例から随時施行している。2014 年 4 月には残り 3 例の手術施行を予定しており、継続して経過を観察する。現在まで治験実施計画の明らかな支障はなく、順調と考えられる。

#### 5. 結論

内境界膜の視認性は十分であり、スムーズに手術を実施することが出来ている。治験遂行に支障をきたしていない。引き続き、残り 3 症例に関しても手術を行う予定である。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

該当無し

## 治験の実施に関する研究 [ ブリリアントブルー-G250 ]

所属 山口大学医学部附属病院

研究者 園田 康平

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

山口大学医学部附属病院 眼科 木村 和博  
山口大学医学部附属病院 眼科 藤津 揚一郎  
山口大学医学部附属病院 眼科 折田 朋子

### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討 (第 相 多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。自ら治験を実施する者の業務として、治験事務局等と協力のうえ治験実施の準備・管理を行い、治験が円滑に実施できるように組織体制・手順を整備する。また、治験調整委員会による治験届提出後は、速やかに治験薬を受領し、被験者エントリーを進める。

### 2. 方法

- (1) 治験開始準備
- (2) 被験者登録の開始・投与実施

### 3. 結果

#### (1) 治験開始準備

治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、2013 年 10 月 30 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめたうえ 11 月 15 日に治験届が提出された。

また、2013 年 11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。

2014 年 1 月 15 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。

また、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

#### (2) 被験者登録の開始・投与実施

2014 年 1 月より順次症例登録を開始した。2013 年度は同意取得 3 例、登録 3 例、2 名に対し治験薬を投与した。

- 1 症例目：2 月 19 日同意取得、3 月 12 日投与
- 2 症例目：3 月 11 日同意取得、3 月 26 日投与
- 3 症例目：3 月 26 日同意取得、4 月 16 日投与予定

### 4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験関連ドキュメントの整備、治験の準備・管理業務が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら治験開始に至ることができた。

### 5. 結論

本研究事業を通じて、医師主導治験の実施に必要な組織体制・手順等を円滑に進め、治験を開始することができた。

### 6. 研究発表

該当なし

## 治験の実施に関する研究 [ ブリリアントブルー-G250 ]

所属 大分大学医学部附属病院

研究者 久保田 敏昭

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1)大分大学医学部附属病院眼科 木許 賢一
- (2)大分大学医学部附属病院眼科 横山 勝彦
- (3)大分大学医学部附属病院眼科 山田喜三郎
- (4)大分大学医学部附属病院眼科 中室 隆子
- (5)大分大学医学部附属病院眼科 河野 博文
- (6)大分大学医学部附属病院眼科 清崎 邦洋
- (7)大分大学医学部附属病院薬剤部・総合臨床研究センター 倉成 正恵

### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討 (第 相 多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。自ら治験を実施する者の業務として、治験事務局等と協力のうえ治験実施の準備・管理を行い、治験が円滑に実施できるように組織体制・手順を整備する。また、治験調整委員会による治験届提出後は、速やかに治験薬を受領し、被験者エントリーを進める。

### 2. 方法

- (1) 治験開始準備  
実施計画変更につき IRB へ審議申請  
治験届の提出  
キックオフミーティングの開催  
院内のスタートアップミーティングの開催  
治験薬搬入
- (2) 被験者登録の開始・投与実施

### 3. 結果

- (1) 治験開始準備  
治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、11 月 12 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめるうえ 11 月 15 日に治験届が提出された。  
また、11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。  
2014 年 1 月 7 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。  
また、1 月 8 日に院内のスタートアップミーティングを開催し、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

- (2) 被験者登録の開始・投与実施

1 月より順次症例登録を開始した。同意取得 5 例、治験薬投与 5 例 (BBG-06-01 : 2014 年 2 月 6 日投与、BBG-06-02 : 2014 年 2 月 25 日投与、BBG-06-03 : 2014 年 3 月 6 日投与、BBG-06-04 : 2014 年 3 月 11 日投与、BBG-06-05 : 2014 年 3 月 25 日投与) である。

### 4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験関連ドキュメントの整備、治験の準備・管理業務が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら治験開始に至ることができた。

### 5. 結論

本研究事業を通じて、医師主導治験の実施に必要な組織体制・手順等を円滑に進め、治験を開始することができた。

### 6. 研究発表

該当なし

## 治験の実施に関する研究 [ ブリリアントブルー-G250 ] (課題番号 : CCT-C-2475)

所属 滋賀医科大学医学部附属病院

研究者 大路 正人

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

滋賀医科大学医学部附属病院	眼科・講師	川村 肇
滋賀医科大学医学部附属病院	眼科・特任講師	西信 良嗣
滋賀医科大学医学部附属病院	眼科・助教	柿木 雅志(平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 25 年 11 月 12 日)

### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討(第 相 多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。自ら治験を実施する者の業務として、治験事務局等と協力のうえ治験実施の準備・管理を行い、治験が円滑に実施できるよう組織体制・手順を整備する。また、治験調整委員会による治験届提出後は、速やかに治験薬を受領し、被験者エントリーを進める。

### 2. 方法

- (1) 治験開始準備
- (2) 被験者登録の開始・投与実施

### 3. 結果

#### (1) 治験開始準備

治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、10 月 23 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめるうえ 11 月 15 日に治験届が提出された。

また、11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。

2014 年 1 月 8 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。

また、12 月 17 日に院内のスタートアップミーティングを開催、2014 年 2 月 14 日に治験調整事務局と共に合同 CRC ミーティングを開催し、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

#### (2) 被験者登録の開始・投与実施

2 月 3 日より同意取得を開始し、今期 5 例の同意を取得し 1 例手術拒否による同意撤回で 4 例の登録を完了している。1 例の逸脱があったものの、3 月 24 日に 3 例目の後観察を終了した。

### 4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験関連ドキュメントの整備、治験の準備・管理業務が迅速に進み、治験開始に至り、安全性と品質に留意しつつ実施遂行することができた。

### 5. 結論

本研究事業を通じて、医師主導治験の実施に必要な組織体制・手順等を円滑に進め、治験を開始することができた。

### 6. 研究発表

該当なし

## 治験の実施に関する研究[ブリリアントブルーG250]

所属 大阪大学医学部附属病院

研究者 西田 幸二

研究期間 平成 25 年 4 月～平成 26 年 3 月

研究分担者

大阪大学医学部附属病院・坂口 裕和

### 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、「A0001 による内境界膜可視化検討(第相多施設共同医師主導治験)」を課題名とする医師主導治験の準備を昨年度に引き続き行い、実際に治験を実施した。

#### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討(第相多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。また、院内において治験実施の準備を行い、今後継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

#### 2. 方法

昨年度の院内 IRB への治験実施申請と IRB での審査をうけ、引き続き 院内の治験実施体制の整備を行った。

医師主導治験標準業務手順書(SOP)の確認

治験関連部門における事前打ち合わせ

安全性情報管理システムのリハーサルの実施

#### 3. 結果

前年度平成 25 年 2 月 25 日に院内 IRB が開催され、承認を受け、自ら治験を実施する者として、病院長と「医師主導治験の実施に関する合意書」を交わしたのち、下記を実施した。

(ア) 院内の治験実施体制の整備

医師主導治験 SOP の確認：医師主導治験関連の SOP の内容を再確認し、治験実施にあたり、問題がないことを確認した。

治験実施にあたり、平成 26 年 2 月 5 日、治験管理室、薬剤部、病棟および手術部のスタッフと打合せを行い、医師主導治験実施に必要な業務が円滑に進むよう調整した。

安全性情報管理システムのリハーサルを、治験責任医師、分担医師、治験コーディネーター、未来医療センターが参加して行い、同システムの運用方法について学んだ。

(イ) 治験実施

平成 25 年 11 月 15 日に治験届が提出されたとの連絡を受け、平成 26 年 1 月 7 日に治験薬が搬入された。

平成 26 年 2 月より順次症例登録を開始し、3 月 28 日現在、同意取得 5 名、同意後スクリーニングアウト 1 名(外来ではなしと返答されていたが、術前日に薬剤アレルギー判明したため。) 治験終了 2 名、実施中 2 名、来年度同意取得予定 1 名である。

#### 4. 考察

企業治験のように治験依頼者は存在しないため、医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験 SOP の確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要となる。本研究事業を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが IRB の申請準備、実施体制の整備を行わなければならなかったが、引き続き業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に業務を実施することができた。

#### 5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備ができ、実際に治験を開始、実行することが可能であった。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

該当なし

# エプレレノン 総括研究報告書

# 急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験

所属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 北風 政史

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

## 研究分担者

自治医科大学	永井 良三
東京医科歯科大学	磯部 光章
熊本大学大学院	小川 久雄
日本大学医学部附属板橋病院	平山 篤志
横浜市立大学附属市民総合医療センター	木村 一雄
京都府立医科大学大学院医学系研究科	浅沼 博司
国立循環器病研究センター	朝倉 正紀
国立循環器病研究センター	山本 晴子
国立循環器病研究センター	安田 聡
国立循環器病研究センター	安斉 俊久
国立循環器病研究センター	神崎 秀明
国立循環器病研究センター	上坂 浩之
国立病院機構名古屋医療センター	嘉田 晃子
国立循環器病研究センター	土井 香

## 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験の開始に向けた準備を進め、6月より症例登録が開始された。

## 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

## 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は治験開始初年度であり、治験開始までの準備及び症例登録の促進を進める。

- 治験実施計画書および説明文書の完成
- 各種手順書の完成
- 割付、登録システムの完成
- EDC システムの完成
- モニタリング勉強会
- 治験届の提出
- 治験薬の運搬・管理
- キックオフ会議
- 各施設におけるスタートアップ会議
- 安全性情報の収集管理（重篤な有害事象報告含む）
- 症例登録の開始
- 定例会議の開催
- 独立データモニタリング委員会の開催
- 監査
- 症例促進に向けての対策

## 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）の実施に向けた整備（治験計画書、各種手順書等の完成、EDC システムの完成等）を行った。2013 年 6 月 21 日に東京医科大学にて 1 症例目が登録された。その後、今年度最終日（2013 年 3 月 31 日）時点で、治験参加施設 13 施設において、61 症例の仮登録が行われ、最終的に 56 例の本登録が行われた。治験開始前に想定した登録状況に至っていない

ない。その理由として、治験施設の選定に想定以上に時間がかかったこと、それに伴い治験基盤整備が遅れたこと、さらに治験施設での倫理委員会の承認等の施設における治験登録準備が遅れた施設があったことなどがある。また、想定以上に被験者スクリーニング数に対する登録条件を満たす症例数が少ないことが判明し、確実なスクリーニング等の対応が必要であることが明らかとなった。

治験実施計画書および説明文書の完成

治験実施計画書を完成し、説明同意文書（全国版）を完成させた。

各種手順書の完成

治験に必要な各種手順書を完成させた。

割付、登録システムの完成

割付・登録システムに関して、治験薬の割付ロジックの課題から前年度の完成から今年度に入らずに、4月末にEPS社にて完成した。

EDCシステムの完成

症例報告書の最終版の完成に伴い、EDCシステムの完成が7月にEPS社よりリリースされた。治験開始後、運用上修正すべき項目が出現するに、逐次修正対応を行った。

モニタリング勉強会

モニター勉強会を4月に、大阪のベルメディカルソリューションズにて実施した。モニタリング報告書等の手順について、整備を行った。その後、治験登録後、モニタリングに関して、事務局と連携のもと、継続的に実施した。

治験届の提出

参加14施設の治験届を2013年5月9日に提出した。また、施設の治験推進の整備で遅れていた横浜市立大学の治験届は2013年11月26日に提出した。

治験薬の運搬・管理

治験薬の運搬および管理をEPS社に委託しているが、事務局においても、各施設とEPS社の連絡を行った。治験薬数が少ないため、治験薬が施設に4症例分しか在庫として納入できないため、盲検化の関係から、実際には2症例しか使用ができない状態になっている。また、追加搬入の依頼が2症例の登録が終わってからはできないため、実際には、2症例登録が終わると1週間登録ができない期間が生じることになっている。この点が、治験の症例登録において大きな妨げとなっており、各施設からも強く改善が要求された。

キックオフ会議

モニター勉強会を4月に、大阪のベルメディカルソリューションズにて施行した。モニタリング報告書等の手順について、整備を行った。その後、治験登録後、モニタリングに関して、事務局と連携のもと、継続的に実施した。

各施設におけるスタートアップ会議

各施設において、スタートアップ会議が順次開催された。治験調整事務局より、スタートアップ会議において、EARLIER治験の概要説明を行った。いくつかの施設では、施設における治験責任医師がスタートアップ会議の説明を行った。

安全性情報の収集管理（重篤な有害事象報告含む）

安全性情報について、治験薬提供者であるファイザー社への報告も必要であり、日本医師会治験促進センターの安全性情報提供システムと併用して行った。対象疾患の関連にて、重篤な有害事象も17件（2014年3月15日現在）報告されており、治験薬との関連が否定できる有害事象が全てであったが、未知である有害事象に関しては、2件を当局へ報告（15日以内）を行った。

症例登録の開始

症例登録が、2013年6月より開始された。2013年6月21日に東京医科大学にて1症例目の登録が行われた。倫理委員会への承認や治験計画書の版改訂などにより、症例登録は、当初の計画よりよりかなり下回った。そのため、症例登録促進を図る対策を行った。2013年11月および12月に、関東および関西にて治験参加施設の治験責任医師もしくは治験分担医師の集合の下、治験促進に向けた方策を検討した会を持った。12月より症例数の登録が急激に増加し、研究計画の継続申請時点（2014年3月31日現在）で、治験参加施設13施設において、61症例の仮登録が行われ、最終的に56例の本登録が行われた。

定例会議の開催

日本循環器学会にて、2014年3月23日午前6時45分より定例会議を行い、治験の現状および症例登録の促進を強く依頼した。

独立データモニタリング委員会の開催

2014年3月18日（火）に、独立データモニタリング委員会を開催した。独立データモニタリング委員会よりは、継続可との判断を受けた。

監査

今年度は、治験調整事務局と国立循環器病研究センターおよび東京医科大学の2施設に、監査が行われた。

症例促進に向けての対策

EARLIER治験ニュースを定期的（1～2週に1回）に発刊し、EARLIER治験の現状を発信した。また各施設に、1～2回訪問し、症例促進に向けた対応を協議した。症例促進に向けた課題として、下記の指摘を受けた。

- ・通院患者の心不全の再入院が多い施設では、既にアルドステロン拮抗薬を処方されている患者が多く、初発急性心不全が多い施設において登録症例数が多い
- ・EF40%以下の急性心不全が想定以上に少ない
- ・入院後3日以内の登録という条件が難しく、金曜日、土曜日入院などの患者の登録が難しい。また、EF40%以下の急性心不全（特に急性心筋梗塞）は、状態が安定していない患者も多く、人工呼吸器やIABPなどの補助療法が一時的に行われている場合も多く、登録期間を5日～7日程度に延長すると、症状が安定して、登録が可能な症例が増える可能性がある
- ・日常臨床で忙しいため、定期的に施設にリマインドしてもらわないと、登録期間が3日であるため、登録を取りこぼしてしまう可能性がある

2013年末までにEARLIER治験登録症例数が0例の5施設を訪問し、今後の症例登録の可能性に関して確認した。その結果、3施設で新たな症例登録を得ることが出来た。

#### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。治験の症例登録が想定より進んでいない。その理由として、治験開始までの期間、治験デザイン、各施設の個別状況等の複合的要因が考えられる。

治験開始までの期間として、治験参加施設の選定が想定より難渋し、その後 IRB 通過までも時間を要して、全施設が実際にスタートに至ったのは約 10 か月遅れであった。このことが、登録症例が想定より遅れているもっとも大きな理由である。今回は、提供いただいた治験薬の有効期限が 2014 年 9 月であり、これより遅らせることが出来なかったため、試験登録期間の設定に無理があったと思われる。

治験デザインとして、急性心不全患者 100 症例に対して、1~2 症例程度しか登録適格条件を満たさないことがわかり、特にアルドステロン拮抗薬をすでに内服している、もしくは EF が 40%以上を呈している症例が多いことが分かった。本治験デザインは、外国の EPHEBUS 試験との一貫性を評価する試験のため、登録適格条件を変更することは難しい。更に急性心筋梗塞や急性心不全患者の中で比較的重症な患者が対象となるため、登録期間が入院より 3 日間という設定がすこしエントリーを阻害していると思われる。EPHEBUS 試験は登録 14 日間まで可能としており、本試験との一貫性を評価するという観点からは、登録を 7 日間程度まで伸ばすことが検討可能か否か PMDA と相談が必要と思われる。

症例数が順調に登録が進む施設と進まない施設で、大きな要因として、初発の急性心不全が多い施設ではエントリーが進むことが分かった。再発の急性心不全症例には、アルドステロン拮抗薬を投与されている症例が多いため、施設選定の上で、その点も加味して登録を進める必要があった。

現在、最も懸念されることは、急性心筋梗塞後の心不全症例の登録が想定されていた以上に遅れていることである。このことに対しても、登録期間の延長を含めて、治験デザインの変更を早急に検討しないといけないと思われる。

#### 5. 結論

急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の 6 か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備を行い、開始した。次年度においては、症例登録を促進する工夫を積極的に進めたい。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究 [ エプレレノン ]

所属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 安田 聡

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

国立循環器病研究センター心臓血管内科	安齊 俊久
国立循環器病研究センター心臓血管内科	永井 利幸
国立循環器病研究センター心臓血管内科	神崎 秀明
国立循環器病研究センター心臓血管内科	長谷川 拓也
国立循環器病研究センター心臓血管内科	舟田 晃
国立循環器病研究センター心臓血管内科	大原 貴裕
国立循環器病研究センター心臓血管内科	菅野 康夫
国立循環器病研究センター心臓血管内科	山根 崇史
国立循環器病研究センター心臓血管内科	宮城 唯良
国立循環器病研究センター心臓血管内科	足立 太一

### 研究趣旨

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、「心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）」を課題名とする医師主導治験を開始した。

### 1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノン投与開始することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生を抑制することをプラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。さらに、上記医師主導試験の準備や実施を通して、院内において継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

### 2. 方法

- (ア) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請
- (イ) 院内の治験実施体制の整備
- (ウ) 医師主導治験用標準業務手順書（SOP）の確認
- (エ) 他施設の自ら治験を実施する者とのブレックオフミーティングへの出席
- (オ) 治験計画届出の提出
- (カ) 安全性情報管理システムのリハーサル実施
- (キ) 院内での関連部署も含むスタートアップミーティングの開催

### 3. 結果

本年後は5例の新規登録を行うことができた。

### 4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験用 SOP の確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要である。それに向けて業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に業務を実施することができた。

### 5. 結論

本研究計画を通じて、心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験の実施に必要な準備を円滑に進めると同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備、ならびに登録をすすめた。

### 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 [ エプレレノン ]

所属 大阪市立大学医学部附属病院

研究者 花谷彰久

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1) 大阪市立大学医学部附属病院循環器内科 松村嘉起
- (2) 大阪市立大学医学部附属病院循環器内科 岩田真一

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は不良であるにもかかわらず、患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療法開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。そこで、長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が示されている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋の障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした医師主導治験を計画・実施した。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

- 1) 説明同意文書の作成
- 2) キックオフ会議
- 3) 治験審査委員会承認手続き
- 4) 治験薬管理
- 5) EDC 操作講習
- 6) スタートアップ会議の開催
- 7) 症例スクリーニング
- 8) 症例登録
- 9) 症例管理
- 10) 安全性情報管理
- 11) モニタリング対応
- 12) 各種推進会議

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

- 1) 説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

## 2) キックオフ会議における討議

2013年5月25日(土)より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

## 3) 治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年1月30日に承認を得た。

## 4) 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

## 5) EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

## 6) スタートアップ会議の開催

2013年6月12日 15時30分~17時、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター、モニタリング担当者の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

## 7) 症例スクリーニング

急性心筋梗塞患者並びに心不全の診断で入院となった患者に対して、選択基準並びに除外基準に照らし合わせ、症例のスクリーニングを開始した。

## 8) 症例登録

今年度は、2症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、2症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例はなかった。

## 9) 症例管理

症例管理ファイルを作成し、2症例の管理を行った。1症例が治験終了し、1症例が治験中である。

### 10) 安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告を、当施設より2症例行った。具体的な有害事象名として虚血性心筋症、左室内血栓であった。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### 11) モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 12) 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

## 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験の患者選択において、当院の場合、大学病院という特性上、再入院患者が多く、すでに抗アルドステロン薬による治療が行われているケースが多く、症例登録に難渋した。本年度、当院では2例の登録をおこなったが、いずれの症例も治験薬導入初期には、腎機能、血清K値の変動により治験薬投与量の調整を必要としたが、以後は安定して服用継続できた。以上より、心不全患者においては、急性期の管理を十分に行えば、安全に投与継続が可能と考える。

## 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬(エプレレノン)を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

## 6. 研究発表

特になし

## 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所属 奈良県立医科大学附属病院

研究者 斎藤 能彦

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

(1)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	上村	史朗
(2)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	川上	利香
(3)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	川田	啓之
(4)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	渡邊	眞言
(5)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	竹田	征治
(6)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	染川	智
(7)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	岡山	悟志
(8)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	添田	恒有
(9)	奈良県立医科大学附属病院	第1内科	西田	卓

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

#### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

#### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

キックオフ会議  
治験薬管理  
症例スクリーニング  
症例登録  
症例管理  
安全性情報管理  
モニタリング対応  
各種推進会議

#### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

- ・担当医師による心不全症例および急性心筋梗塞患者の入院確認
- ・担当医師から治験コーディネーターへの対象患者情報の連絡
- ・治験コーディネーターによる各種患者情報の確認

#### 症例登録

症例スクリーニングで登録可能な症例に対し同意説明文書を用いての説明を行い、同意が得られた症例につき登録を行った。

今年度は、4症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、3症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は1症例で、仮登録時には除外基準に抵触する項目は認められなかったが、本登録24時間以内に推定糸球体濾過率および血清カリウム値が除外基準に抵触してしまったため本登録に至らなかった。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、3症例の管理を行った。3症例が治験継続中である。

#### 安全性情報管理

当施設からは重篤な有害事象に関する報告はなかった。他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

#### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、開始から症例登録数が少なく、治験調整事務局による推進会議への出席するとともに、当施設においても定期的にスタッフミーティングを実施した。その結果、対象患者のスクリーニング漏れは減少し、本年度後半からは当施設においても3例本登録することができた。

#### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所属 国立大学法人 神戸大学医学部附属病院

研究者 平田 健一

研究期間 平成 25 年 4 月 ~ 平成 26 年 3 月

### 研究分担者

田中 秀和  
新家 俊郎  
山下 智也  
辰巳 和宏  
望月 泰秀  
今西 純一  
松本 賢亮  
三好 達也  
佐和 琢磨  
元地 由樹

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

説明同意文書の作成  
キックオフ会議  
治験審査委員会承認手続き  
治験薬管理  
EDC 操作講習  
スタートアップ会議の開催  
症例スクリーニング  
症例登録  
症例管理  
安全性情報管理  
モニタリング対応

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013 年 5 月 25 日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年3月13日に承認を得た。

#### 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

#### EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会議の開催

2013年7月11日、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、病棟看護師、病棟薬剤師の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

本試験は急性期疾患であること、また実施症例数が20症例という事を勘案し、医師-病棟間で情報共有をおこなうことで、被験者情報を共有することとした。

#### 症例登録

今年度は、1症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、1症例の本登録を行った。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、1症例の管理を行っている。

#### 安全性情報管理

当施設からの重篤な有害事象に関する報告はなかった。

#### モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、再スタートアップミーティングの開催も視野に入れるが、まずは医師-病棟間で情報共有を一層図ることで、予定症例を満了することを目指す。

#### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 公益財団法人 天理よろづ相談所病院

研究者 中川 義久

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

田巻 庸道  
近藤 博和  
田村 俊寛  
三宅 誠

### 【研究要旨】

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 【1.目的】

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノン投与開始することにより、投与6ヶ月間における複合エンドポイント（心血管死または心血管疾患による初回再入院）の発生を抑制することをプラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。さらに、医師主導治験の準備を通して、院内における医師主導治験の実施体制の整備を行う。

### 【2.方法】

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

- (1) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施計画書の変更申請
- (2) キックオフ会議
- (3) 治験薬管理
- (4) 院内スタートアップ会議開催
- (5) 症例スクリーニング
- (6) 症例登録
- (7) モニタリング対応
- (8) 参加施設間での意見交換

### 【3.結果】

(1) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施計画書の変更申請  
既に平成25年2月25日に当院IRBにて治験実施計画書が承認されていたが、治験実施計画書の変更が相次ぎ、変更の承認が得られたのは、最終的に平成25年10月11日であった。

(2) キックオフ会議  
平成25年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

(3) 治験薬管理  
治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

(4) 院内スタートアップ会議開催  
治験実施計画書の変更の承認が得られたのち、平成25年12月3日に院内のスタートアップミーティングを行った。循環器内科医師を始め、治験に関与するスタッフでプロトコルの確認・役割の確認を行った。

(5) 症例スクリーニング  
平成25年12月、平成26年1月の心不全入院患者のスクリーニングの結果は以下のとおりである。

12月の心不全入院患者数 36名 うち左室駆出率<40% 13名  
1名が適格であったが、金曜日入院で同意取得が72時間以内に間に合わなかった。  
他の12名は下記の理由で不適格と判断した。

除外理由

腎機能 (eGFR < 30)	3名
スピロラクトン・エプレレノン内服中	5名
貧血 (Hb < 10)	1名
呼吸状態悪く同意・内服不能	1名
当院への通院困難	1名
高齢	1名

1月の心不全入院患者数 35名 うち左室駆出率<40% 15名

1名が適格で協力をお願いし登録した。

他の14名は以下の理由で除外した。

除外理由

腎機能 (eGFR < 30)	4名
スピロラクトン・エプレレノン内服中	4名
呼吸状態悪く同意・内服不能	2名
胆癌患者	1名
認知症	1名
当院への通院困難	2名

(6) 症例登録

今年度は、2症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、2症例の本登録を行った。いずれも大きな問題なく治験は進行している。

(7) モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

(8) 参加施設間での意見交換

平成26年1月15日(水)に「EARLIER 治験の完遂を目指す会 in Kansai」が開催され、治験分担医師が出席した。関西の治験参加施設間で進捗状況の報告を行い、新規症例組み入れのための取り組みについて情報交換した。

【4. 考察】

当院で初めての医師主導治験ではあるが、すでに前年度に実施体制の整備は完了していた。治験実施計画書の変更が相次いだため、最終的な承認を得るのに時間がかかり、治験の開始が遅れたものの、開始後は2例の登録を行い、順調に研究は進行している。

【5. 結論】

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬(エプレレノン)を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

【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[エプレレノン]

所属 昭和大学病院

研究者 小林 洋一

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

木庭	新治	昭和大学病院	循環器内科
丹野	郁	昭和大学病院	循環器内科
浅野	拓	昭和大学病院	循環器内科
安達	太郎	昭和大学病院	循環器内科
渡辺	則和	昭和大学病院	循環器内科
正司	真	昭和大学病院	循環器内科
横田	裕哉	昭和大学病院	循環器内科
金子	堯一	昭和大学病院	循環器内科
武藤	光範	昭和大学病院	循環器内科
箕浦	慶乃	昭和大学病院	循環器内科
小貫	龍也	昭和大学病院	循環器内科
松井	泰樹	昭和大学病院	循環器内科
宗次	裕美	昭和大学病院	循環器内科
近藤	誠太	昭和大学病院	循環器内科
辻田	裕昭	昭和大学病院	循環器内科
細川	哲	昭和大学病院	循環器内科
福岡	裕人	昭和大学病院	循環器内科

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心血行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

説明同意文書の作成

キックオフ会議

倫理委員会承認手続き

治験薬管理

EDC 操作講習

スタートアップ会議の開催

症例スクリーニング

症例登録

症例管理

安全性情報管理

モニタリング対応

監査対応 (該当施設のみ)

各種推進会議

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）に開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

IRB 承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年2月に承認を得た。

治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

スタートアップ会議の開催

2013年7月22日 15時30分～より、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、薬剤部、検査部の参加による施設における実施検討会を開催した。

症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

症例登録

今年度は、3名の候補者がいたが、除外基準の抵触等の理由から同意取得にいたっていない

症例管理

症例管理ファイルを作成している

安全性情報管理

なし。

モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

監査対応

なし

各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、同意を撤回する患者が多く、実登録に至った症例がまだない。急性心不全入院後72時間以内の割り付け、二重盲検プラセボ対照比較試験などが患者心理に影響していると考え、今後の試験説明の時期などを再検討する。

### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

### 6. 研究発表

特になし

### 7. その他

平成25年11月28日日本心不全学会開催中、EARLIER 治験の完遂を目指す会に研究分担者の木庭新治が参加した。

平成26年2月18日 EARLIER 治験推進会議を昭和大学病院内会議室で開催し、国立循環器病研究センター北風政史先生、朝倉正紀先生に説明いただいた。

平成26年3月23日日本循環器学会開催中、EARLIER 治験推進会議に研究分担者の木庭新治が参加した。

## 治験の実施に関する研究 [ エプレレノン ]

所属 日本大学医学部附属板橋病院

研究者 平山篤志

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

(1) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	廣 高史
(2) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	渡辺 一郎
(3) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	高山 忠輝
(4) 日本大学医学部附属板橋病院	総合内科	笠巻 祐二
(5) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	國本 聡
(6) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	中井 俊子
(7) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	依田 俊一
(8) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	矢島 愛治
(9) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	金井 孝司
(10) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	大久保 公恵
(11) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	川野 太郎
(12) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	大矢 俊之
(13) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	奥村 恭男
(14) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	加藤真帆人
(15) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	林田 泰一
(16) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	藤井 信如
(17) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	樋口 義治
(18) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	山田 顕正
(19) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	山本 顕介
(20) 日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	福島 聖二
(21) 日本大学医学部附属板橋病院	臨床検査医学	永島 正明

### 研究要旨

「治験の実施に関する研究 (エプレレノン)」を課題名とする医師主導治験を実施した。治験審査委員会の申請にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行った。平成 25 年度内に 9 名の患者より文書同意を取得して、9 名の患者に治験薬を投与した。

#### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「治験課題名：治験の実施に関する研究 (エプレレノン) (以下、「EARLIER 治験」) を行い、急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を検討する。また、EARLIER 治験の準備や実施を通じて、院内における医師主導治験の継続的な実施体制の整備を行う。

#### 2. 方法

- (ア) 治験審査委員会への申請
- (イ) 治験事前説明会の実施
- (ウ) 治験の実施

#### 3. 結果

- (ア) 治験審査委員会への申請  
治験審査委員会には、2013 年 4 月 ~ 2014 年 3 月までに以下の 22 件を申請し、いずれも承認を得ている。  
書式 10 (治験に関する変更申請書) 3 件  
書式 11 (治験実施状況報告書) 1 件  
書式 12-1,2 (重篤な有害事象に関する報告書) 1 件  
書式 16 (安全性情報等に関する報告書) 11 件  
書式なし (モニタリング報告書) 6 件

##### (イ) 治験事前説明会の実施

平成 25 年 6 月 6 日 (木) 18:00 ~ 18:40、日本大学医学部附属板橋病院：第一会議室にて治験事前説明会を開催し、治験責任医師・分担医師、治験協力者および病棟担当の看護師・薬剤師が出席した。

##### <プログラム>

治験概要の説明：国立循環器病研究センター 朝倉正紀

治験事務局より説明：日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究推進センター 榎本有希子

担当 CRC より説明：日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究推進センター 菰田のぞみ

治験責任医師より説明：日本大学医学部附属板橋病院 循環器内科 平山篤志

##### (ウ) 治験の実施

9 名の患者より文書同意を取得して、9 名の患者に治験薬を投与した。詳細は別表のとおりである。

#### 4. 考察

企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが治験審査委員会申請から継続手続きまですべて行わなければならないが、本治験の2年目を経験したことで、実施手順および申請方法を構築しつつ、治験審査委員会申請手続きを円滑に実施することができた。

また、症例登録に関しては事前説明会開催後すぐに1症例目を登録し、その後も順調に症例登録を行い、平成25年度内に8症例の登録を完了することができた。

しかし、本研究は平成26年度で終了予定であり、当院の目標被験者数は20症例であるため、臨床研究推進センターのスタッフとの連携を強化して被験者スクリーニングを行い、更なる症例登録を推進する予定である。

#### 5. 結論

治験調整事務局と情報を共有して連携することで、被験者の安全性を確保したうえで本治験を適正に実施することができた。

また、これらの経験を踏まえて、医師主導治験を継続的に実施するための基盤整備を行うことができたと考える。

#### 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 [ エプレレノン ]

所 属 東京医科大学病院

研究者 山科 章

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

東京医科大学病院	高田	佳史
東京医科大学病院	田中	信大
東京医科大学病院	山下	淳
東京医科大学病院	木村	揚
東京医科大学病院	小川	雅史
東京医科大学病院	加藤	浩太
東京医科大学病院	椎名	一紀
東京医科大学病院	五十嵐	祐子
東京医科大学病院	小平	真理
東京医科大学病院	西畑	庸介
東京医科大学病院	山口	済

### 研究要旨

心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験(無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)

#### 1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノン投与開始することにより、投与6ヵ月間における複合エンドポイント(心血管死または心血管疾患による初回再入院)の発生を抑制することを、プラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向がEPHESUS試験の結果と一貫していることを確認する。

#### 2. 方法

治験実施体制の整備の確認

- ・各種検査実施部門(臨書検査部門、生理検査室、画像診断部門)及びその他関連部署との再打合せ
  - ・治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育(スタートアップミーティング等)の徹底
- 治験の開始:平成25年度に6例の登録を行い、研究を開始した。有害事象発症例については、規定通り報告し、指示を仰いだ。一部、プロトコルエラーがあり、原因を究明し、再発を防止する対策を行った。
- 治験関連の書類の作成と保管

#### 3. 結果

- ・臨床試験全体の中で第一例の登録を行い、その後、合計6例を年度内に登録した。

#### 4. 考察

学内の治験管理室、研究支援室の支援により準備が整い、臨床研究を開始できた。今後も、治験分担医師に働きかけて登録の促進を図り、CRCおよび調整事務局の協力、支援をいただきながら研究を進める必要がある。

#### 5. 結論

治験審査委員会の承認を経て、治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育を行い、症例登録を開始し、登録業務、有害事象発生時の報告など、円滑に行えるようになった。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

特記すべき事項なし

## 治験の実施に関する研究 [ エプレレノン ]

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター

研究者 百村 伸一

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

三橋 武司	自治医科大学附属さいたま医療センター
平田 浩三	自治医科大学附属さいたま医療センター
船山 大	自治医科大学附属さいたま医療センター
池田 奈保子	自治医科大学附属さいたま医療センター
梅本 富士	自治医科大学附属さいたま医療センター
片山 卓志	自治医科大学附属さいたま医療センター
菅原 養厚	自治医科大学附属さいたま医療センター
和田 浩	自治医科大学附属さいたま医療センター
宇賀田 裕介	自治医科大学附属さいたま医療センター
谷口 陽介	自治医科大学附属さいたま医療センター
石田 弘毅	自治医科大学附属さいたま医療センター
伊部 達郎	自治医科大学附属さいたま医療センター
山田 容子	自治医科大学附属さいたま医療センター

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシンアルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

- 説明同意文書の作成
- キックオフ会議
- 治験審査委員会承認手続き
- 治験薬管理
- EDC 操作講習
- スタートアップ会議の開催
- 症例スクリーニング
- 症例登録
- 症例管理
- 安全性情報管理
- モニタリング対応
- 各種推進会議

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013 年 5 月 25 日（土）に開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行

い、討議に参加した。

#### 治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年4月11日に承認を得た。

#### 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

#### EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会議の開催

2013年9月13日(17時30分~18時30分)に、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター等の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

今年度は、7症例のスクリーニングを行い、3症例の同意取得に至った。

#### 症例登録

今年度は、3症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、2症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は1症例で、その理由は除外基準の抵触のためである。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、2症例の管理を行った。2症例が治験中である。

#### 安全性情報管理

他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### モニタリング対応

ベル・メディカルソリューションズ社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。国外で行われた大規模臨床試験である EPHEBUS 試験ではエプレレノンが左室収縮機能低下を伴う急性心筋梗塞患者の予後を改善することが報告されたが、急性心不全全体に対するアルドステロン拮抗薬の予後改善効果は明らかにされていない。本治験は、日本人において心不全急性期からアルドステロン拮抗薬を用いることによって予後が改善するかを検討しようとするきわめて有意義な臨床試験である。当センターでは急性心不全入院患者すべてを対象にスクリーニングを行っているが適格患者は予想を下回り現時点で2症例の登録にとどまっている。今後症例登録をさらに推進し、本臨床試験の円滑な進行に貢献したいと考えている。

### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬(エプレレノン)を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

### 6. 研究発表

特になし。

### 7. その他

特になし。

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所属 独立行政法人国立病院機構災害医療センター

研究者 佐藤 康弘

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

災害医療センター	循環器内科	野里 寿史
災害医療センター	循環器内科	加藤 隆一
災害医療センター	循環器内科	伊藤 順子
災害医療センター	循環器内科	林 達哉
災害医療センター	循環器内科	平澤 憲祐
災害医療センター	循環器内科	高橋 良英
災害医療センター	循環器内科	三輪 尚之
災害医療センター	循環器内科	後藤 健太郎
災害医療センター	循環器内科	榊原 温志
災害医療センター	循環器内科	近江 哲生
災害医療センター	循環器内科	大野 正和
災害医療センター	循環器内科	増村 麻由美

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

- 説明同意文書の作成
- キックオフ会議
- 治験審査委員会承認手続き
- 治験薬管理
- EDC 操作講習
- スタートアップ会議の開催
- 症例スクリーニング
- 症例登録
- 症例管理
- 安全性情報管理
- モニタリング対応
- 各種推進会議

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013年5月25日(土)より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

#### 治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年1月31日に承認を得た。

#### 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

#### EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会議の開催

2013年6月24日 17時~より、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、検査技師等の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

主に急性心不全で入院した患者を電子カルテでスクリーニングを行った。

#### 症例登録

今年度は、2症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、2症例の本登録を行った。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、2症例の管理を行った。1症例が治験中である。1症例が中止となり、中止となった理由は、十二指腸潰瘍治療のため、胃の切除術を実施されており、除外基準15)に抵触していたためである。

#### 安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告は行っていない。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

#### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、なかなか対象患者が見つからないところではあるが、積極的に被験者を組入れを試みることにしている。

#### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬(エプレレノン)を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 聖路加国際病院

研究者 西 裕太郎

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- |     |              |    |    |
|-----|--------------|----|----|
| (1) | 聖路加国際病院循環器内科 | 新沼 | 廣幸 |
| (2) | 聖路加国際病院循環器内科 | 三橋 | 弘嗣 |
| (3) | 聖路加国際病院循環器内科 | 水野 | 篤  |
| (4) | 聖路加国際病院循環器内科 | 浅野 | 拓  |
| (5) | 聖路加国際病院循環器内科 | 小松 | 一貴 |
| (6) | 聖路加国際病院循環器内科 | 山添 | 正博 |
| (7) | 聖路加国際病院循環器内科 | 西畑 | 庸介 |

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

#### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

#### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

説明同意文書の作成  
キックオフ会議  
倫理委員会承認手続き  
治験薬管理  
EDC 操作講習  
スタートアップ会議の開催  
症例スクリーニング  
症例登録  
症例管理  
安全性情報管理  
モニタリング対応  
各種推進会議

#### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013 年 5 月 25 日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

倫理委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年2月14日に承認を得た。

#### 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

#### EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会議の開催

2103年6月17日17時より、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター、各関連部署の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。急性心不全の診断にて入院した患者を対象として選択基準と除外基準をもとにスクリーニングをおこなった。急性心筋梗塞患者においては心不全合併例を対象にスクリーニングを実施した

#### 症例登録

今年度は、5症例に治験内容の説明を行った。2症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果2症例の本登録を行った。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、2症例の管理を行った。1症例は治験終了し、1症例は現在治験継続中である。治験中止症例はなかった。

#### 安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告は、当施設からはなかった。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

#### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。  
安全性に関しては、当施設での登録患者での有害事象発生はなく、登録症例はすべて退院し外来にて治験を継続している。  
有効性に関して、現時点での心不全での再入院はなく、引き続き治験継続していくことが出来ると考えられる。

#### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所属 日本医科大学付属病院

研究者 浅井 邦也

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

高野 仁司, 塚田 弥生, 高木 元, 村井 綱児, 中村 俊一, 山本 剛, 坪 宏一, 細川 雄亮, 宮地 秀樹

### 【研究要旨】

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

説明同意文書の作成

キックオフ会議

治験審査委員会承認手続き

治験薬管理

EDC 操作講習

スタートアップ会議の開催

症例スクリーニング

安全性情報管理

各種手続き対応

必須文書管理

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013 年 5 月 25 日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め承認を得た。

治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会議の開催

2013年7月2日16時30分～より、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター、薬剤部、看護部、生理機能センター、中央検査部の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

入院してくる患者さんのカルテスクリーニングを実施した。  
候補症例にあがった患者さんのカルテスクリーニングを実施した。

#### 安全性情報管理

他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。  
海外症例の情報確認も実施し、治験継続の判断をした。

#### 各種手続き対応

治験分担医師変更手続き、治験実施計画書改訂手続き、同意説明文書改訂手続きを実施した。

#### 必須文書管理

本治験により発生する、実施医療機関の長の文書、自ら治験を実施する者の文書等をGCP、SOPに基づき管理、保管した。

#### 4. 考察

医師主導治験における準備を進めた。本治験においては、まだ症例登録には至っていない。

#### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備を進めた。しかし、該当する患者さんがおらず、症例登録には至っていない状況である。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所属 公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院

研究者 吉川 勉

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

榊原記念病院・循環器内科・医長・馬原啓太郎

### 研究要旨

心不全急性期にアルドステロン作用を抑制することが、心臓をはじめとした臓器保護効果をもたらす可能性がある。本治療手段が急性心不全患者の予後を改善し、さらに慢性心不全の急性増悪を予防することが期待できると考えられる。アルドステロン拮抗薬は新しい概念の急性心不全治療薬として期待できる。アメリカでは既に急性期、慢性期を問わず心不全にエプレレノンの使用が可能であるのに対して、我が国ではファイザー(株)により慢性心不全に対する臨床開発が行われているのみであり、このままでは急性心不全に対するエプレレノンの治療が日米間の新たなドラッグラグとなる可能性がある。加えて、急性心不全の時期にエプレレノンを速やかに導入することで心不全患者の長期予後の改善につながるとすれば、このドラッグラグ解消により、我が国の医療上および医療経済上の利益となることが期待されている。このような背景で、急性心不全患者を対象としたアルドステロン拮抗薬エプレレノンの臨床研究が進行中である。

### 1. 目的

急性心不全患者の急性期に選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンを投与開始することにより、投与 6 ヶ月における複合エンドポイント(心血管死または心血管疾患による初回再入院)の発生を抑制することを、プラセボを対照として評価する。また、複合エンドポイントの発生傾向が EPHEBUS 試験の結果と一貫していることを確認する。

### 2. 方法

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

### 3. 4. 5. 6. 結果、考察、結論、研究発表

本臨床研究発足に当たって、2013 年 1 月 18 日院内 IRB 審査を受けた。治験薬使用に伴う有害事象が生じた場合の賠償に関する記載の修正を求められ、再審査の結果承認を得た。院内各部署の関係者との調整を繰り返し、2013 年 3 月より当院での試験が開始となった。現在までに計 466 例スクリーニングしたが、多くの患者で既に抗アルドステロン薬が投与されており、当該試験のエントリー基準を満たす症例はほとんどなかった。前年度の反省点として、当院においては未治療の新規心不全患者が少ないこと、救急外来における心エコー所見の記載漏れがあること、休日前後の登録が困難であることなどが挙げられる。今年度登録症例は上記理由により 1 例に留まった。今後の対策としては下記の点があげられる。

- ・研究分担者を新たに 2 名追加し、より円滑に症例登録できる体制を整える。
- ・本研究専属の臨時職員を雇用し、症例のスクリーニング・登録作業・書類準備を補助してもらう。
- ・本試験の認知度を高めるべく、院内講演会を開催する。救急外来での心エコーによる左室駆出率の記載漏れについて現場担当者に周知徹底する。本研究の患者登録には迅速な対応が必要とされるので、医療スタッフ間の連携が重要である。さらに、休日前後の登録についても改善策を検討する。
- ・当院には救命救急センターはなく、未投薬の新規心不全患者は少ない。標準的治療が既に十分なされた心不全患者が入院するのが主である。本試験遂行に鑑み、近隣開業医をはじめとする医療機関に当院への患者紹介を促進すべく、講演会を開催する。

## 治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立急性期・総合医療センター  
研究者 山田 貴久  
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

福並 正剛、 森田 孝、古川 善郎、岩崎 祐介、川崎 真佐人、菊池 篤志、  
小津 賢太郎、近藤 匡巳、仙石 薫子、山本 泰士、河合 努、高橋 怜嗣

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

#### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

#### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

説明同意文書の作成  
キックオフ会議  
倫理委員会承認手続き  
治験薬管理  
EDC 操作講習  
スタートアップ会議の開催  
症例スクリーニング  
症例登録  
症例管理  
安全性情報管理  
モニタリング対応  
各種推進会議

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

#### キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

#### IRB 承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013年1月23日に承認を得た。

#### 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

#### EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会

2013年7月1日19時～より、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、検査技師、看護師、画像診断科医師、技師の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

#### 症例登録

今年度は、17症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、16症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は1症例で、弁膜症の手術適応の理由が本登録に至らなかった理由である。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、16症例の管理を行った。8症例が治験終了し、7症例が治験中である。1症例が中止となり、中止となった理由は、脳梗塞である。

#### 安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告を、当施設より8症例行った。具体的な有害事象名として、下部消化管出血、日弁膜性心房細動、冠動脈硬化症等であった。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

### 4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。

### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

### 6. 研究発表

特になし

### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[エブレレノン]

所属 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター  
研究者 木村 一雄  
研究期間 平成 25 年 10 月 3 日～平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

海老名 俊明、日比 潔、田原 良雄、塚原 健吾、岩橋 徳明、小西 正紹  
前島 信彦、秋山 英一、高野 桂子、中山 尚貴、郷原 正臣、永嶋 善幸  
南本 裕吾、片岡 俊介、鈴木 弘之、松下 絢介

### 研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエブレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

### 1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン アンジオテンシン アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エブレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエブレレノンの有効性を評価することを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エブレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

説明同意文書の作成  
キックオフ会議  
倫理委員会承認手続き  
治験薬管理  
EDC 操作講習  
スタートアップ会議の開催  
症例スクリーニング  
症例登録  
症例管理  
安全性情報管理  
モニタリング対応  
各種推進会議

### 3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER 治験）に関して、下記の業務を施行した。

説明同意文書の作成  
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

キックオフ会議における討議

2013 年 5 月 25 日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER 治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

倫理委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出による EARLIER 治験の承認手続きを進め、2013 年 7 月 12 日に承認を得た。

治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

#### EDC 操作講習

EPS 社による操作講習を受け、EDC 入力方法を確認した。

#### スタートアップ会議の開催

2013 年 12 月 11 日 18 時～より、治験責任医師、治験分担医師、看護師、臨床検査技師、薬剤師、臨床研究コーディネーター参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

#### 症例スクリーニング

急性心不全患者が搬送される都度、症例スクリーニングを実施した。

#### 症例登録

今年度は、7 症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、5 症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は 2 症例で、選択・除外基準に合致しなかった（Hb の値）ことが本登録に至らなかった理由である。

#### 症例管理

症例管理ファイルを作成し、5 症例の管理を行った。4 症例が治験中であり、1 症例が中止となった。中止となった理由は、倫理的問題（転院希望）である。

#### 安全性情報管理

当施設の重篤な有害事象に関する報告はない。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

#### モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

#### 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

#### 4. 考察

当院では初となる医師主導治験における準備、症例登録を手探りで進めた。前述の通り院内の実施体制の整備等にかなりの時間を要したため、実質的には平成 26 年 1 月からの症例登録開始となり、本年度は 5 症例の登録である。今後は症例の選定を慎重にしつつ積極的にエントリーしていかないといけないと考える。すべての作業が初めてであるのでその都度各部門と調整が必要であるが徐々にならしていく必要があると考えている。しかしすべての業務が医療の発展に寄与しているという自負を持ちつつ遂行しなければいけないと思われる。

#### 5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の 6 か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

# テムシロリムス 総括研究報告書

## 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研究

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 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1) 東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 落合 和徳
- (2) 鹿児島市立病院 産婦人科 波多江 正紀
- (3) 慶應義塾大学病院 産婦人科 青木 大輔
- (4) 近畿大学医学部附属病院 産婦人科 万代 昌紀
- (5) 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 温泉川 真由
- (6) 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 婦人科部 齋藤 俊章
- (7) 鳥取大学医学部附属病院 女性診療科 板持 広明
- (8) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 野河 孝充
- (9) 国立大学法人東北大学病院 臨床試験推進センター 高野 忠夫
- (10) 北海道大学病院 婦人科 櫻木 範明
- (11) 岩手医科大学附属病院 産婦人科 杉山 徹
- (12) 新潟大学医歯学総合病院 産婦人科 榎本 隆之
- (13) 琉球大学医学部附属病院 産科婦人科 青木 陽一
- (14) 兵庫県立がんセンター 腫瘍内科 松本光史
- (15) 静岡県立静岡がんセンター 婦人科 武隈 宗孝
- (16) 北里大学 薬学部 竹内 正弘
- (17) 北里大学臨床研究機構 臨床コーディネーティング部 青谷 恵利子

### 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（期または期）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

期もしくは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の承認事項一部変更承認申請を目指す。

### 2. 方法

米国 GOG-0268 試験を、我が国において医師主導治験として行うための体制整備を行うためには、北里大学臨床研究機構、臨床試験コーディネーティング部と密接な連携が不可欠であるため、委託契約を結んだ。また、米国で施行中の臨床試験が、我が国における医師主導治験として成り立つようにするため、GOG に対して、我が国の保険制度、薬事承認制度、医師主導臨床試験遂行体制の違いを説明し、協力を求めた。

薬剤投与方法は、以下の通りとした。

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

2013 年 9 月 2 日、日本国内での目標 45 症例の登録を、2014 年 1 月 6 日、GOG 全体での目標 90 症例の集積を終了した。国内での症例登録期間は、目標（2013 年 6 月末）より約 2 か月延長での終了となった。

症例登録推進にあたり、参加施設のみでは症例集積が困難であると考えられたため、他の医療機関向けに試験紹介パンフレットを作成した。また、患者向けの募集パンフレットを作成し、各実施医療機関の IRB 審議を経た後に併せて配布した。配布にあたり、JGOG のネットワーク、がん患者会の協力を得た。登録期間中、実施医療機関に計 19 症例の紹介があり、うち 15 症例の登録実績につながった。

2013年7月18日～7月21日にサンアントニオで、2014年2月6日～2月9日にサンディエゴで開催された GOG semi-annual meeting (注) に出席し、全体の進捗状況および、試験管理や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。

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 / 期という、極めてまれな腫瘍に対する temsirolimus の第 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、比較的順調な進捗により、本邦より予定していた45症例の登録が完了したが、先行していたGOGよりも早く終了したことは評価出来ると考える。約1年後に行われる解析結果が待たれる。

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日に発生した、穿孔性虫垂炎があげられる。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、監査では治験全体の継続に影響を及ぼすような問題点は指摘されておらず、治験の進捗は順調といえる。

#### 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 相試験を医師主導治験として開始し、登録を終了した。解析結果が待たれる。

#### 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 [ 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 25 年 4 月 1 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

### 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( 期または 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 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

期もしくは 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

今年度には 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 2 例あったが、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。

2013 年 7 月 18 日~7 月 21 日にサンアントニオで、2014 年 2 月 6 日~2 月 9 日に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。

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 / 期という、極めてまれな腫瘍に対する temsirolimus の第 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 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 鳥取大学医学部附属病院

研究者 板持 広明

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

鳥取大学医学部附属病院	北野博也
同上	大石徹郎
同上	島田宗昭
同上	佐藤慎也
同上	浪花 潤
同上	佐藤誠也

### 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 Ⅲ 相試験である。本試験を医師主導試験として行い、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、国際共同医師主導試験であり、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を行う。

### 1. 目的

期もしくは Ⅲ 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する。試験治療の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（現在、2 例の登録）を目標としている。

### 2. 方法

治験管理センターを中心に、病棟および外来、薬剤部、化学療法室における情報共有をおこない、スムーズな本治験の遂行を目指している。

本治験における薬剤投与法は、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。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)

鳥取大学医学部附属病院がんセンターに JGOG Tissue Bank を設置。組織保存設備を整備し、各施設から提出される組織およびプレパラートの受け入れをおこなっている。

本試験をおこなっている GOG の Business Meeting に積極的に参加し、試験に関する最新情報を得て国際共同臨床試験のスムーズな遂行を目指す。

### 3. 結果

当院より 2 例の症例登録をおこない、試験治療をおこなっている。

平成 24 年 8 月 スクリーニング症例 1 例。組織の免疫染色で適格基準を満たさず。

平成 24 年 9 月 19 日 本施設として 1 例目の症例登録をおこなった（他院からの紹介）。

平成 25 年 5 月 スクリーニング症例 1 例。組織の免疫染色で適格基準を満たさず。

平成 25 年 8 月 20 日 2 例目の症例登録をおこなった。

平成 26 年 3 月現在 1 例は試験終了。1 例は試験治療を継続中。

JGOG Tissue Bank として、鳥取大学医学部附属病院がんセンターに届いた検体の保存および管理をおこなっている。2 月 28 日現在、本邦より 45 例が登録されており、これらのホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックまたは未染色スライド（各症例 20 枚）を受理している。Tissue Bank では検体の種類、数量および状態を評価、受理時の情報とともに適切な条件下で検体を補完する。また、GOG 統計・データセンターとの共同作業を介し、検体の識別子、情報、状態および品質を定期的に照合する。

### 4. 考察

医師主導試験の実施研究として院内での本治験施行体制整備を行った。平成 25 年度はスクリーニングにおいて対象症例が 2 例あり、1 例を本試験に登録した。1 例は適格基準を満たさなかった。対象となる疾患は比較的不なることから、当院の患者情報に目を配るだけでなく、本院の関連施設に試験案内および対象症例の紹介依頼を

定期的におこない、目標症例の確保に努めている。

GOG Business Meetingに参加して、米国での臨床試験実施状況および試験の問題点等について、直接説明を聞いたことは有意義であった。卵巣癌治療における欧米とのドラッグラグが問題となっている現状で、本邦におけるエビデンスを構築するためには、本試験の完遂が不可欠である。試験遂行においては、GOGとの連携を深めることが重要と考えられた。

#### 5. 結論

GOG-0268 試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。適格症例を現在、当院から2例を登録し、試験継続中である。患者紹介依頼を近隣施設に広く行うことが最優先事項である。また、安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

#### 6. 研究発表

現在のところ、本研究による成果の発表はない。

#### 7. その他

平成26年2月6日から2月8日に米国サンディエゴで開催されたGOG Semi-Annual Meetingに1名が参加した。GOG-Japan Meetingでは、GOG268 試験の主任研究者であるDr. Farleyとディスカッションをおこなった。卵巣明細胞腺癌に特化したGOG268 試験では、日本および米国から各45例の症例登録が終了し、Rare tumorに対する前向き第III相試験の症例集積を完遂することができた。Temsirrolimusは卵巣癌に対する分子標的薬の有望な候補として期待される。今後は治療継続とデータの解析をおこなっていく。

## 治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所属 岩手医科大学附属病院

研究者 杉山 徹

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

岩手医科大学附属病院	産婦人科	竹内 聡
岩手医科大学附属病院	産婦人科	三浦 史晴
岩手医科大学附属病院	産婦人科	庄子 忠弘
岩手医科大学附属病院	産婦人科	利部 正裕
岩手医科大学附属病院	産婦人科	小見 英夫

### 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 Ⅲ 相試験である。本試験を医師主導試験として行い、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、国際共同医師主導試験であり、治験薬は米国がん研究所（NCI）から直接輸入する。プライマリーエンドポイントは 12 ヶ月目の無再発率を過去の 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

期もしくは Ⅲ 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。当院からは登録期間中に 3 例の登録を目指す。

### 2. 方法

治験管理センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与法は、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（アルコール不耐性患者においてはドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> に変更可）

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

前年度よりの登録症例 1 例は、平成 25 年 3 月に、本治験関連施設である北海道大学病院へ転院となり、同所にてプロトコル治療（維持療法）を継続されていたが、progressive disease となりプロトコル治療中止、現在は後治療が行われている。

本年度は、新規に、候補症例 2 例があり、適格規準を満たし登録（平成 25 年 3 月 26 日、5 月 14 日に登録）した。2 名ともプロトコル治療を開始した。現在、1 名は progressive disease のため、プロトコル治療を中止、後治療を開始している。残り 1 名は、治療フェーズを終了し維持フェーズを継続中である（平成 26 年 2 月 28 日現在）。国内においては、予定症例数（45 例）の登録が完遂され、登録を平成 25 年 9 月 2 日に終了した。現在維持治療フェーズにて治療継続中であり、安全性報告が 2 週ごとに行われている。また、本年度の、冬季の GOG（なお、GOG は、米国の乳がんグループ NSABP、放射線治療グループ RTOG、と合併し NRG と改称 2014/3/1 より）ビジネスミーティングが平成 26 年 2 月 6 日~9 日（カリフォルニア州：サンディエゴ）にて行われ、本研究のスタディチェアである Dr. Farley と情報交換（US の登録状況、投与状況、有害事象発生頻度、重篤な有害事象発生頻度）がおこなわれた。それによると、米国も予定登録数を見たし、本臨床試験は、日米両国とも予定通りの登録を終了した。プロトコル治療中の症例があり、引き続き来年度も本臨床試験の継続が承認された。

### 4. 考察

本年度は、当院として第 2, 3 例目を登録することができた。

当科では、各疾患に対する臨床試験に優先順位を付けてスクリーニングしている。本試験は、卵巣がんに対する臨床試験では最優先としてスクリーニングを行った。

いずれの症例も、傍大動脈リンパ節転移の症例であり、特に第 2 例目は、凝固系の異常があったが、抗凝固療法により手術療法が可能であった。術後も抗凝固療法を継続しつつ、適格基準を満たしたため登録可能であった。併用治療中は病勢の進行は認めなかったが、維持療法において肝臓に新規病変が出現し PD 判定となりプロトコル治療を終了、現在後治療を行っている。

第 3 例目は、併用治療を終了し現在維持治療 10 コース目を施行中である。今後プロトコル治療を継続する予

定である。

5. 結論

GOG-0268 試験を国際共同医師主導治験として遂行予定であった 3 例は、期限内に登録終了し、現在 1 例につき、プロトコール治療（維持療法）実施中であり、残り約 23 週間のプロトコール治療を施行予定である。今後、安全性情報を再確認しつつ残りのプロトコール治療を完遂し、観察期間に入る予定である。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記事項なし

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 東北大学病院

研究者 高野 忠夫

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

東北大学大学院医学系研究科・八重樫 伸生

東北大学大学院医学系研究科・新倉 仁

東北大学病院・永瀬 智

東北大学病院・海法 道子

東北大学病院・田中 創太

東北大学病院・永井 智之

### 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Ⅲ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。

### 1. 目的

#### 1.1 主要目的

1.11 期もしくは 期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から 12 カ月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

#### 1.2 副次的目的

1.21 全生存期間および無増悪生存期間を評価する。

1.22 CTCAE 4.0 版で評価された有害事象の頻度および重症度を調べる。

#### 1.3 探索的目的

1.31 mTOR シグナル伝達経路の構成要素 [PTEN、全 Akt およびリン酸化 Akt、並びに ABCC3 (MRP3)、ABCF2、サイクリン E および血管内皮増殖因子 (VEGF)] の免疫組織化学的 (IHC) 発現が転帰もしくは臨床的特徴と関連するかどうか探索する。

### 2. 方法

Day 1 にパクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> およびカルボプラチン AUC = 6 の投与、また Day 1 および Day 8 にテムシロリムス (CCI-779) 25mg の投与を 3 週間おきに 6 サイクルまたは病状進行するまで投与する。その後、維持療法として Day 1、Day 8、Day 15 にテムシロリムス (CCI-779) 25mg の投与を 3 週間おきに 7~17 サイクル、または病状進行まで継続する。

### 3. 結果

平成 25 年 2 月 12 日、東北大学病院第 3 例目登録

平成 24 年度の登録予定数達成。

平成 25 年 8 月 17-21 日、第 87 回 Gynecologic Oncology Group (GOG) Semi-Annual Meeting (サン・アントニオ) 出席、GOG0268 ミーティングを行い、プロトコルについて議論した。

平成 25 年 9 月~10 月、GOG0268 の施設用パンフレットを作成し、関連病院に配付。

平成 25 年 11 月 患者さん用パンフレットを作成、配付

平成 26 年 2 月 6-9 日、第 88 回 Gynecologic Oncology Group (GOG) Semi-Annual Meeting (サンディエゴ) 出席、GOG0268 ミーティングを行い、プロトコルについて議論した。

### 4. 考察

患者リクルートは予定通りであり、観察期間中も大きな問題は生じていない。

本研究を通じて、国際共同医師主導治験の経験とノウハウが蓄積されたことを実感している。

今後とも、安全情報の管理・共有を徹底していきたい。

### 5. 結論

3 例の目標症例数登録を達成したが、うち 2 例は再発・進行しプロトコル治療を終了した。現在 1 例のみが継続中である。これまで通り、プロトコルを遵守して投与継続を行いながら、安全性情報の管理、共有を徹底する。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 東京慈恵会医科大学附属病院

研究者 落合 和徳

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	岡本 愛光
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	山田 恭輔
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	高倉 聡
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	矢内原 臨
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	斎藤 元章

### < 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Ⅲ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

期もしくは 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、本年度も院内における本試験遂行体制を引き続き整備した。また、プロトコル改訂毎に当院オリジナルの同意説明文書(意識版)を改訂を行い、治験審査委員会で承認された。

本試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

1 例目:平成 25 年 8 月 6 日、17 サイクル目最終投与。その後経過フォローを行っていたが、平成 26 年 1 月に再発。紹介元の病院にて治療を行うことになった。

2 例目:平成 25 年 4 月 2 日より治験薬投与開始。7 月に 6 サイクル目開始であったが原病の増悪により治験中止。入院が必要であったため SAE 報告を実施。

3 例目:平成 25 年 6 月 4 日より治験薬投与開始(他院からの紹介患者)。大きな有害事象もなく現在も投与継続中。

4 例目:平成 25 年 8 月 7 日より治験薬投与開始(他院からの紹介患者)。大きな有害事象もなく投与を行っていたが平成 26 年 3 月に病状進行のために 10 サイクルにて治験中止。

なお、本年度においては術前・術中の状況から他に 2 例の候補患者があったものの、適格規準に該当せず本試験への登録には至らなかった。

### < 2 例不適格理由 >

抗原検査以外の開始規準満たさず

抗原検査(ER(+))

### 4) 考察

本研究の対象となる Ⅲ 期症例が少ないことのみならず ER, WT-1 などの特染で条件が適合しない症例があることが本研究症例集積上の問題点であった。結果的に当院での症例において登録には至らなかったが、関連施設から紹介を受けることで、目標症例数を上回る 4 例の症例登録ができた。

### 5) 結論

本年度は3例の投与開始があり、1例は4月1日現在、治療継続中である。  
引き続き治験が円滑に進むよう調整を行い、また安全性情報の管理、共有を徹底する。

6)研究発表  
なし

7)その他  
特記事項なし

## 治験の実施に関する研究 [ テムシロリムス ]

所 属 慶應義塾大学病院

研究者 青木 大輔

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1) 慶應義塾大学病院・進 伸幸
- (2) 慶應義塾大学病院・片岡 史夫
- (3) 慶應義塾大学病院・野村 弘行

### 研究要旨

卵巣明細胞腺癌に対する有効な新規薬物療法を模索するため、テムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性を第 Ⅰ 相試験で検証する。この目的のため、本研究を医師主導治験として実施する。

#### 1. 目的

卵巣悪性腫瘍の中の明細胞腺癌は、本邦においてその占める割合が増加しているが、他の組織型と比較し標準的薬療法の奏効率が低く、予後が不良である。テムシロリムスは、卵巣明細胞腺癌と病理組織学的にも分子生物学的にも性質が似ている腎明細胞腺癌に対して有効であり、卵巣明細胞腺癌の治療においても有効である可能性が指摘されている。

米国 Gynecologic Oncology Group (GOG) が計画・実施する本臨床試験を、参加要件を満たした国内施設において医師主導治験として実施し、テムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性を検証するとともに、テムシロリムスの卵巣明細胞腺癌に対する適応拡大を目指す。

#### 2. 方法

本研究を医師主導治験として実施するにあたっての体制を維持し、適格症例の組入れと試験治療の実施、安全性情報の管理を行う。

#### 3. 結果

院内での本治験実施体制を維持し、昨年度に本治験に組み入れた 2 名の被験者の試験治療を継続した。また、平成 25 年 3 月に同意を取得した 1 症例の試験治療開始、及び、平成 25 年 8 月に 1 症例の患者を新たに本治験に組み入れ、試験治療を開始した。これらにともない、治療の進捗に応じて NCI に対して薬剤輸入を申請し治験薬を搬入した。また、各症例の臨床情報につき症例報告書を作成し、オンサイトモニタリングおよび施設間監査を受け入れた。

実施計画書、説明同意文書の変更の際には、IRB 審議を依頼した。

本治験およびテムシロリムスに関連した安全性情報につき、研究者間で共有するとともに、速やかに IRB へ報告した。

#### 4. 考察

過去の国際共同医師主導治験を実施した経験から、現在治験参加中の被験者について、安全面に十分な配慮をしつつ、実施計画書に従った治療および追跡調査が滞りなく実施できた。本治験の対象となる症例数は多くないが、関連施設からの患者紹介受け入れを行うことで予定の組入れ症例数を確保することができた。今後も引き続き本治験およびテムシロリムスに関連した安全性情報を管理、共有していく必要がある。

#### 5. 結論

本研究を医師主導治験として実施するにあたっての必要な各種手続きを適切に行い、被験者の組入れおよび試験治療を実施した。

#### 6. 研究発表

該当なし。

#### 7. その他

特記すべきことなし。

## 治験の実施に関する研究 [ テムシロリムス ]

所属 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター  
研究者 野河 孝充  
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

四国がんセンター・竹原 和宏  
四国がんセンター・横山 隆  
四国がんセンター・松元 隆  
四国がんセンター・白山 裕子  
四国がんセンター・小島 淳美  
四国がんセンター・大亀 真一

### 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 期あるいは IV 期) に対して、従来の標準両方 (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申請を目指す。本試験は米国 Gynecology 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 試験の臨床試験における明細胞腺癌でも成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうか比較するためのトランスレーショナルリサーチを行うこととなった。

### 1. 目的

III 期もしくは IV 期の卵巣癌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申請を目指す。本年度当院からは新規患者 1 例の登録を行った。

### 2. 方法

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである。  
パクリタキセル 175mg/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 サイクルまで継続とする (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 週毎に投与。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

登録症例は平成 25 年 5 月に子宮および両側付属器摘出術、大網部分切除、腹腔内腫瘍摘出術を施行し、明細胞腺癌と診断した。肝実質に 3 か所、肺、傍大動脈リンパ節に転移を認めており、テムシロリムスを用いる GOG 試験に関する説明を行った。6 月に同意を取得、試験に登録し、治療を開始した。4 サイクル施行後に、画像検査で PR が得られ、11 月からテムシロリムス単剤による維持療法へと移行した。重篤な有害事象は見られず、経過も良好であったが、12 月に 2 サイクル目を施行した後に PD と判断し、試験を終了した。

### 4. 考察

当院における治験薬の供給および管理、使用に関しては、計画を遵守することができた。国内関連機関および院内各部署で十分な協力、連携が行われ、医師主導治験を安全に実施できることが確認できた。今後は臨床試験全体でのテムシロリムスの有用性についての研究結果の解析が待たれる。

### 5. 結論

本研究の整備された体制を維持しながら、今後も安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所属 鹿児島市立病院

研究者 波多江 正紀

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

鹿児島市立病院産婦人科 中村俊昭  
鹿児島市立病院産婦人科 山本文子  
鹿児島市立病院産婦人科 川畑宣代

### 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引き続き維持療法を追加し、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ものである。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といふ、特異な国際共同医師主導治験であり、治験薬は NCI から直接輸入提供された。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ことである。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平行して行うこととなった。

### 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、更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、有用性が確認された場合には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 例の登録を目指すこととした。

### 2. 方法

当院治験管理室を中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。また、進行明細胞癌と診断された症例が本治験に参加できるよう説明文書を作成し、院内治験審査委員会で承認された。本治験における薬剤投与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

当院としては 3 名の登録を予定していたが、平成 25 年 9 月 2 日登録終了までの間に 1 名が登録された。明細胞癌の進行がんは極めてまれであるため、当院のみの症例集積では限界があると判断し、対策を講ずることとした。症例紹介の依頼パンフレットを作成し、鹿児島市医師会の通信ファックスにて、県内の婦人科腫瘍を取り扱う施設、および一般産婦人科施設の全てに対し、該当症例もしくは要件に近いと想定される症例がある場合には、ご紹介いただけるよう要請書面を配布した。また、日本婦人科腫瘍学会などの全国学会において、主幹施設である埼玉国際医療センターとともに JGOG のブースに参加し、ポスター掲示を行うとともに、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重要性の紹介と試験デザインの衆知を図り、症例紹介を依頼した。患者向けの募集パンフレットを作成し、当院外来にも掲示した。

残念ながら、近隣施設よりの紹介は得られず、効果が限定的であったと考えられる。

患者紹介依頼の案内パンフレットに従い、学会及び鹿児島での癌治療に関わる婦人科腫瘍医に直接症例の紹介を再度依頼するなど努力を重ねてきた。本来この条件を満たす症例の絶対数が少ないことの反映と思われるが、症例の集積は当院が直接関わったもの以外の症例登録を獲得することができず、試験全体としては 45 例目の登録をもって登録終了とのアナウンスが平成 25 年 9 月 2 日であった。

当院で登録した症例は、治療中に grade 3 の高血圧と grade 3 の高トリグリセライド血症を来とし、治験薬であるテムシロリムスの投与量の減量とそれぞれ内服治療とを併せて行い平成 25 年 5 月 15 日に治療終了となった。grade 3 の高血圧に対しては降圧剤アムロジピン OD 錠の内服を行い、治療終了後も 4 か月内服を継続した。grade 3 の高トリグリセライド血症は抗高脂血症薬ゼチーア錠の内服にて治療中コントロールし、治療終了とともに内服も終了し現在も安定している。その後も follow up は継続しているが、現在までに再発は認めていない。

平成 25 年 7 月サンアントニオで開催された 87th GOG Business Meeting では、GOG JAPAN として共同研究を実施している臨床試験について会場ホテル内で GOG Japan closed meeting が行われた。波多江も presentation を行い、それぞれの臨床試験の理解と問題点を study chair を交えて検討した。テムシロリムスによる明細胞卵巣癌に対する検討では、進行症例が少なく集積が遅れつつあるも、米国からも集積がそれなりに進んでいることが示された。テムシロリムスの注意すべき有害事象にも喚起がなされ、更なる症例の集積に努力しようとの一致した意見が提出された。また、平成 26 年 2 月サンディエゴで開催された NRG Business Meeting では、本治験 (GOG268 試験) の集積が終了となり、現在の臨床試験の進捗状況を確認し、数ヶ月内に何らかの中間成績が示されるものとの確認がなされた。

本邦における進捗状況の確認、安全性情報の徹底を目的として、平成 25 年 6 月 7 日(金) 平成 25 年 7 月 12 日(金) 平成 25 年 9 月 20 日(金) 平成 25 年 11 月 8 日(金) 平成 26 年 2 月 14 日(金)に GOG Japan 委員会が開催され、これに参加した。この中で、当該症例の有害事象についても討議を行い、本邦からの登録症例の現状を確認した。

#### 4. 考察

今年度は、卵巣癌に対する分子標的薬 Bevacizumab( Avastin)の承認が得られ、卵巣癌の first line での Avastin 併用効果を期待して、治療実績が積み上げられてくるものと思われる。しかし卵巣明細胞癌に対するこれらの併用療法は、まだ未知の分野に近く、これから対象をしばった臨床研究が示されてくるものと思われる。本治験薬テムシロリムスは、卵巣癌の中でも進行卵巣明細胞癌をターゲットとした初の分子標的薬である。テムシロリムス併用 TC 療法での adverse event は Grade 3 以上のものは、leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia, anemia などの血液系のもの、あるいは gastrointestinal, metabolism/nutrition, vascular disorder であったが、管理可能な範囲のものであり、今後の治療成績そのものの発表が期待される。

#### 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テムシロリムスを、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、登録が終了した。GOG data center から近日中に成績が報告される予定であるが、当院で登録した患者の経過を丁寧に追いながら慎重に follow up を継続していきたい。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 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 北海道大学病院

研究者 櫻木 範明

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

北海道大学病院・婦人科・渡利英道  
北海道大学病院・婦人科・保坂昌芳  
北海道大学病院・婦人科・加藤達矢  
北海道大学病院・婦人科・三田村卓  
北海道大学病院・婦人科・小田切哲二

### 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III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

第III期もしくは第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 5 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。

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

平成 24 年 7 月 4 日: 1 例目(識別番号 109-0268-008)より同意取得した。

平成 24 年 7 月 13 日: 1 例目(識別番号 109-0268-008)に治験薬の投与を開始した。

平成 24 年 8 月 22 日: 2 例目(識別番号 109-0268-014)より同意取得した。

平成 24 年 8 月 24 日: 2 例目(識別番号 109-0268-014)に治験薬の投与を開始した。

平成 25 年 1 月 17 日: 3 例目(識別番号 109-0268-024)より同意取得した。

平成 25 年 1 月 22 日: 3 例目(識別番号 109-0268-024)に治験薬の投与を開始した。

平成 25 年 3 月 11 日: 識別番号 109-0268-012、9 コース目終了後に他施設より転院し、当院にて再度同意取得した。

平成 25 年 4 月 4 日: 識別番号 109-0268-014 終了

平成 25 年 5 月 1 日: 識別番号 109-0268-008 終了

平成 25 年 8 月 28 日: 識別番号 109-0268-012 終了

平成 26 年 2 月 27 日: 識別番号 109-0268-024 終了

現在: 全例投与終了

### 4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備をおこなった。3 症例の登録を行い、他院より転院した 1 例を含めて、計 4 例すべて投与終了した。2 月に GOG Business Meeting に参加して、アメリカ側の研究者と意見交換を行った。

### 5. 結論

GOG-0268 試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備でき、円滑に治験が遂行されている。当院からの症例登録は 3 例であり、日本側の施設全体で 45 例の目標症例数を 2013 年 9 月に満了した。今後も、安全性情報の管理、共有をさらに徹底する。

### 6. 研究発表

なし

7. その他  
特記事項なし

## 治験の実施に関する研究 [ テムシロリムス ]

所属 近畿大学医学部附属病院

研究者 万代 昌紀

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 3 1 日

### 研究分担者

近畿大学医学部附属病院 産婦人科 中井 英勝

近畿大学医学部附属病院 産婦人科 小池 英爾

### 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 Ⅲ 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。

### 1. 目的

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 例の登録を行い効果、安全性についてプロトコルに従い評価し、経過観察中である。

### 2. 方法

臨床試験管理センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与法は、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

平成 25 年 7 月 10 日 3 例目の症例でプロトコル治療が終了となった。

平成 25 年 9 月 18 日 1 例目の症例でプロトコル治療が終了となった。

プロトコル治療に際して大きな逸脱等なく登録した 3 例とともに安全にプロトコル治療が施行された。

### 4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備を行った。当科では始めて参加する医師主導治験であったが、治験管理センターや学術支援課などから他科で施行した過去の医師主導治験の手順等を指導してもらいなどの協力を経て短期間に試験遂行ができたものと思われる。現在予定していた 3 症例の登録・治験薬投与が終了しプロトコルに従って経過観察中である。また試験全体としても予定症例数に達したため新規登録は終了し、現在効果安全性について登録症例の経過観察期間中である。

### 5. 結論

GOG-0268 試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。まれな症例が対象の治験であるが、当院での予定症例数を達成し現在経過観察中である。今後もプロトコルを遵守して安全に臨床試験を遂行することが重要と考える。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

特記事項なし

## 治験の実施に関する研究 [ テムシロリムス ]

所属 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

研究者 青木 陽一

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

長井 裕 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

稲嶺盛彦 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

久高 亘 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

### 研究要旨

IIIC 期の症例を本試験に登録し、試験治療を行いグレード 3 の発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎の発症を認めた。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの 3 者併用は 6 サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は 2 サイクルの投与を行ったが、無進行期間は 8 か月であった。治療継続のためには各薬剤の減量は必要な状態であり、dose intensity が十分でなかった可能性がある。

### 1. 目的

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を明らかにする。

#### 1.1 主要目的

1.11 以下の集団で鵝期もしくは鶉期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から 12 か月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

1.111 米国の患者

1.112 日本の患者

1.12 ステージ III または IV の卵巣明細胞癌と新たに診断された米国および日本の患者の無増悪生存率を比較する。

#### 1.2 副次的目的

1.21 各集団における全生存期間および無増悪生存期間を評価する。

1.22 各集団における CTCAE 4.0 版で評価された有害事象の頻度および重症度を調べる。

#### 1.3 探索的目的

1.31 mTOR シグナル伝達経路の構成要素 [ PTEN、全 Akt およびリン酸化 Akt、並びに ABCC3 (MRP3)、ABCF2、サイクリン E および血管内皮増殖因子 (VEGF) ] の免疫組織化学的 (IHC) 発現が転帰、国籍もしくは臨床的特徴と関連するどうかを探索する。

1.32 欧米および日本の患者における遺伝子発現プロファイルの違いがあるかどうかを探索する。

### 2. 方法

III 期もしくは IV 期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者に対して、1 -6 サイクルまたは再発までの間は、Day 1 および Day 8 にテムシロリムス (CCI-779) 25 mg、Day 1 にカルボプラチン AUC= 6 ならびにパクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> を 3 週間毎に IV 投与する。その後、7-17 サイクルまたは再発までの間は、Day 1 および Day 8、Day 15 (毎週) にテムシロリムス (CCI-779) 25 mg を 3 週間毎に維持療法として IV 投与する。

### 3. 結果 :

#### 当科症例

今年度も IIIC 期の 1 症例を本試験に登録した。

2013/5/1 本試験同意。

2013/5/9 (day1) Cycle1 Day1 としてパクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> (267mg/body)、カルボプラチン AUC=6 (698mg/body)、テムシロリムス 25mg の投与を開始した。Day8 発熱性好中球減少 G3、口腔粘膜炎 G3、咽頭炎 G3 が出現 (SAE 報告書提出)。Day8 のテムシロリムスを 20mg に減量し、Cycle1 Day8 テムシロリムス投与。

2013/6/19 : 2 サイクル Day1 テムシロリムス 20mg、パクリタキセル (135mg/13217;) 206mg 減量、カルボプラチン (AUC:5) 582mg で減量投与した。Day3~5 に G-CSF 予防投与を行った。Day8 テムシロリムス 20mg 投与。

2013/7/11 : 3 サイクル Day1 テムシロリムス 20mg、パクリタキセル (135mg/13217;) 206mg、カルボプラチン (AUC:5) 582mg 投与し、Day3~5 に G-CSF 予防投与を行った。Day8 に好中球減少 G2、Day12 には好中球減少 G3 が出現。プロトコルでは投与可であったが、患者さんの安全を考慮し臨床的判断で延期したがプロトコル逸脱となった。Day14 好中球減少 G4 出現したため投与延期し、Day20 に day8 のテムシロリムス 20mg を投与した。

2013/8/13 : 4 サイクル Day1 テムシロリムス 20mg、パクリタキセル (135mg/13217;) 206mg、カルボプラチン (AUC:5) 582mg で投与し、Day2~4 に G-CSF 予防投与を行った。Day8 に好中球減少 G4 が出現し、テムシロリムスの投与を延期した。Day15 に day8 のテムシロリムス 20mg を投与した。

2013/9/10 : 5 サイクル Day1 テムシロリムス 20mg、パクリタキセル (135mg/13217;) 206mg、カルボプラチン (AUC:5) 582mg で投与し、Day2~4 に G-CSF 予防投与を行った。Day8 に好中球減少 G3、咽頭粘膜炎 G2 が出現したため投与を延期した。Day15 でも好中球減少 G3、口腔粘膜炎 G2 が認められ、Day18 に day8 のテムシロリムス 20mg を投与した。

2013/10/16 : 6 サイクル Day1 テムシロリムス 15mg に減量し、パクリタキセルは (135mg/13217;) 206mg、カルボプラチンは AUC:5 582mg で投与し、Day2~4 に G-CSF 予防投与を行った。Day8 にテムシロリムス 15mg を投与した。

2013/11/6 : 7 サイクル Days 1, 8, 15 にテムシロリムス 15mg 投与  
2013/11/27 : 8 サイクル Days 1, 8, 15 にテムシロリムス 15mg 投与  
2013/12/11 (最終投与日) : 8 サイクル終了後の CT にて肝転移を疑う所見が出現。  
2013/12/20 : PET/CT にて新規病変あり PD にて治験終了

#### 4. 考察 :

##### 【治療効果について】

発熱性好中球減少、好中球減少のためテムシロリムスは 25mg から 15mg まで 2 段階の減量、カルボプラチン、パクリタキセルは、それぞれ AUC5, 135mg/m<sup>2</sup> への 1 段階の減量が必要であり、dose intensity が不十分であった可能性がある。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの 3 者併用は 6 サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は 2 サイクルの投与を行ったが、無進行期間は 8 か月であった。

##### 【発熱性好中球減少症 (G3) について】

テムシロリムスの一般的な有害事象として好中球減少が報告されており、添付文書にも記載がある。また、好中球減少は併用薬であるパクリタキセル、カルボプラチンでも起こりうる有害事象であり、治験薬のみによるものかどうかは不明であるが、本事象とテムシロリムスとの因果関係は否定できないと判断した。発熱の原因としては、CT 所見から、骨盤腔の腹膜・腸間膜の脂肪混濁と直腸壁肥厚を認めたため、好中球減少に伴う骨盤腹膜炎が疑われ、抗菌薬による治療を継続し軽快傾向にある。

5. 結論 : 本症例において、好中球減少の有害事象は治療を中止するまでの高度のものではなかったが、治療継続のためには各薬剤の減量は必須であり、dose intensity が十分でなかった可能性がある。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

海外渡航報告 (共同研究者の 2 名が海外渡航)

平成 26 年 2 月 7 日 ~ 9 日に、米国、サンディエゴの Manchester Grand Hyatt を会場として開催された GOG88th Semi-Annual Meeting へ参加した。Symposium, Scientific Session, 各種ワークショップ、委員会が開催され、GOG Symposium, GOG-Japan 委員会、子宮頸癌委員会、プロトコール開発委員会に参加した。GOG-Japan 委員会、各種委員会におけるアクティブなディスカッションから、貴重な情報をえることができた。海外渡航の旅費宿泊費は、本研究費より拠出した。

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 新潟大学医歯学総合病院

研究者 榎本 隆之

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

新潟大学医歯学総合病院	産科婦人科	西野幸治
新潟大学医歯学総合病院	産科婦人科	西川伸道
新潟大学医歯学総合病院	産科婦人科	安達聡介
新潟大学医歯学総合病院	産科婦人科	八幡哲郎

### 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

ちけんセンターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備し、被験者登録ならびに試験治療を行った。

本治験における薬剤投与法は、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

昨年度に引き続き、平成 25 年 7 月に行われた GOG semi-annual meeting (サンアントニオ)、平成 26 年 3 月行われた NRG semi-annual meeting (サンディエゴ) に参加した。その中で当該研究の日本における成果を発表し、また米国の研究責任者との直接の議論を行うことができ、情報の交換・共有を通じて当該研究が円滑に遂行できた。

平成 24 年 8 月 1 日 本院より 1 例目の被験者登録を行い、同日より試験治療を開始、プロトコルに従って試験治療を終了し、現在経過観察中である。

平成 24 年 8 月 27 日 本院より 2 例目の被験者登録を行い、平成 24 年 8 月 30 日より試験治療を開始、有害事象のため平成 25 年 8 月 15 日プロトコル治療を中止し、現在経過観察中である。

平成 25 年 3 月 22 日 本院より 3 例目の被験者登録を行い、同日より試験治療を開始、現在試験治療を継続中である。

### 4. 考察

平成 23 年度に行った医師主導治験の実施研究としての院内での本治験施行体制整備に引き続き、平成 24 年度には実際の被験者登録ならびに試験治療を行い、それに引き続いて平成 25 年度には試験治療の継続を行った。3 例の被験者のうち 2 名で試験治療を終了し、残り 1 名は現在継続中という状態である。当院は当初 3 例の被験者登録を目標としており、実際その通りの被験者登録を行うことができ、目標設定は妥当なものであったと考える。また、有害事象報告や安全性情報の確認等も院内連携を図り、遅滞なく行うことができたと思われる。

### 5. 結論

平成 23 年度には国際共同医師主導治験として遂行する院内体制を整備し、平成 24 年度には 3 例の被験者登録を行い、さらに平成 25 年度は試験治療を実施・継続し、うち 2 名においては試験治療を終了することができた。残り 1 例については現在も順調に試験治療を継続中である。被験者保護のため、今後国内のみならず米国との安全性情報の管理・共有を引き続き徹底しながら試験治療を継続する必要があり、そのためには米国での GOG semi-annual meeting への参加・情報交換が有用である。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

特記事項なし

## 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 25 年 4 月 1 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 |

### 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。

#### 3. 結果

臨床試験の実施を行い、1 名の候補者を選定したが、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。

平成 26 年 2 月 米国における GOG business meeting に主任研究者ならびに分担研究者を 1 名ずつ派遣し、情報収集及び意見交換を行った。

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。残念ながら当該年度には症例登録を行うことはできなかった。

#### 6. 研究発表

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

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター  
研究者 齋藤 俊章  
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

九州がんセンター 婦人科部 岡留 雅夫

### 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（期または期）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

期もしくは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。

### 2. 方法

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである。

パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 Day1

カルボプラチン AUC 6 点滴静注 Day1

テムシロリムス 25mg 点滴静注 Day1,8

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 25mg 点滴静注 Day1,8,15 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

平成 25 年 7 月 13 日 当院 2 例目 死亡

平成 24 年 10 月 12 日 当院 3 例目の同意取得

平成 24 年 10 月 17 日 症例登録

平成 24 年 10 月 18 日 投与開始

平成 25 年 6 月 19 日 最終投与 PD 中止

平成 25 年 2 月 20 日 当院 4 例目の同意取得

平成 25 年 2 月 27 日 症例登録

平成 25 年 2 月 28 日 投与開始

～平成 26 年 2 月 20 日 投与継続中

平成 25 年 9 月 2 日 登録終了

### 4. 考察

明細胞癌が出た時点でいつでも入れられる様に体制を整えていた。期間を通して 4 例を登録出来た事は良かった。よって目標設定も妥当なものであったと考える。現在実施中で好中球減少の AdEERS 報告が行われたが、それ以外の重篤な有害事象はなく大きな逸脱もなく実施できた。

### 5. 結論

GOG-0268 試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を近隣施設に広く行う必要がある。また、安全性情報の管理、共有を徹底する。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 国立がん研究センター中央病院

研究者 温泉川 真由

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

藤原 康弘 国立がん研究センター  
田村 研治 国立がん研究センター  
清水千佳子 国立がん研究センター  
米盛 勸 国立がん研究センター  
公平 誠 国立がん研究センター  
山本 春風 国立がん研究センター

### 研究要旨

難知性の卵巣明細胞癌 III-IV 期の術後治療として、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法にテムシロリムスを併用する第 II 相試験である。本試験は米国婦人科腫瘍研究グループ (GOG) により実施されており、日本は医師主導試験として参加している。当院も日本の参加施設として、本治験に参加しており、現在までに 6 名の患者に説明同意をとり治療を行った。

### 1. 目的

卵巣明細胞癌は既存の抗がん剤に対し抵抗性であり、予後不良の組織型と認識されている。卵巣明細胞癌 III-IV 期の患者を対象にカルボプラチン/パクリタキセル+テムシロリムス治療の 12 カ月時点の無増悪生存割合を推定することと、この推定値をこれまでに同じ患者集団を対象として GOG で行われた先行研究の値と比較することである。

### 2. 方法

卵巣明細胞癌 III-IV 期の術後にパクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup>, day 1 投与、カルボプラチン AUC=6, day 1 投与に加え、mTOR 阻害剤であるテムシロリムス 25mg/body を day 1, 8 投与(いずれも 3 週毎)を 6 コース行った後、テムシロリムス 25mg/body day1, 8, 15(3 週毎)を 11 コース施行投与する。

### 3. 結果

2012 年 8 月から試験を開始し、現在、合計 6 名の患者さんに説明同意をいただき、治療を行った。詳細については、以下の通りである。

58 歳女性：2012 年 7 月 9 日に当院で手術を行い、卵巣明細胞癌 IIIC 期と診断した。術後、GOG268 試験の説明を行い、8 月 3 日に同意を取得し、9 月 6 日から治療を開始した。9 月 22 日に腹痛 G3 (治療薬との因果関係は否定できず) のため、SAE 報告を行った。10 月 26 日に嘔吐 G2 (治療薬との因果関係は否定できず) のため、SAE 報告を行ったが、その後の精査、経過からイレウス G2(因果関係は否定的)に変更した。11 月 8 日に継続の中止をご希望され、治験は中止となった。その後、病状増悪し、地元で緩和ケアを行った。2014 年 4 月 25 日ご永眠された。

60 歳女性：2012 年 6 月 19 日に当院で手術を行い、卵巣明細胞腺癌 IIIB 期と診断した。術後、GOG268 試験の説明を行い、8 月 19 日に同意を取得し、8 月 22 日から治療を開始した。2013 年 9 月 19 日までテムシロリムスを投与し、治験治療は終了し現在経過観察中である。

54 歳女性：2012 年 12 月 3 日に卵巣明細胞腺癌 IIIB 期の診断で他院より紹介され、2013 年 1 月 4 日に同意を取得し、1 月 8 日から治療を開始し、2014 年 1 月 22 日で治験治療は終了した。現在、外来で経過観察中である。

57 歳女性：2012 年 12 月 5 日に当院で手術を行い、卵巣明細胞腺癌 IIIC 期と診断した。2013 年 1 月 15 日に同意を取得し、1 月 23 日から治療を開始した。2013 年 8 月 22 日までテムシロリムス投与を行ったが、肺炎 G2 となり中止した。その後、乳癌 (因果関係なし) となり、加療を行っている。

58 歳女性：卵巣明細胞癌 IV 期の診断で 2013 年 1 月 11 日に当院紹介受診、1 月 30 日に同意を取得し、2 月 6 日から治療開始、2013 年 12 月 10 日の CT で病状増悪と判断し、治験治療は中止とした。現在、二次治療中である。

58 歳女性：卵巣明細胞癌 IIIC 期の診断で 2013 年 4 月 17 日に当院で手術を行い、2013 年 6 月 1 日に GOG268 試験の説明を行い、6 月 18 日に同意を頂いた。6 月 28 日~治療開始したが、その後、関節炎、発熱、皮膚症状が出現し、精査したところ既往のベーチェット病の再燃ということであり、治験治療は中止となった。その後、パクリタキセル+カルボプラチンで全 6 コースを行い、現在、外来で経過観察中である。

### 4. 考察

GOG、GOG-Japan との共同の試験であり、また、臨床的に必要性の高い試験であることを留意する必要があると考える。

#### 5. 結論

現在、当該試験は安全に施行されており、さらなる症例の登録、治療を行うよう予定である。

#### 6. 研究発表

現在までに本研究についての研究発表は行っていない。

#### 7. その他

特記すべき事項なし。

## 治験の実施に関する研究 [ テムシロリムス ]

所属 静岡県立静岡がんセンター

研究者 武隈 宗孝

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

静岡県立静岡がんセンター	婦人科	平嶋	泰之
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	安部	正和
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	高橋	伸卓
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	田中	晶
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	久慈	志保
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	米田	聡美

### 研究要旨

卵巣明細胞腺癌は一般に予後不良組織型として認識されている。悪性細胞の増殖制御に中心的役割を果たすと考えられている mTOR は、現在の抗癌剤開発における重要な標的とみなされている。mTOR 経路の調節不全は、とくに卵巣明細胞腺癌で明らかになっており、基礎研究の結果から、mTOR 阻害剤による mTOR 経路の阻害は、卵巣明細胞腺癌治療に有効である事が判明された。進行した卵巣明細胞腺癌治療に対する標準療法 (カルボプラチン、パクリタキセル) に、mTOR 阻害剤であるテムシロリムスを併用した 3 剤併用療法の有効性を検証する。

#### 1. 目的

進行期 期もしくは 期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から 12 カ月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

#### 2. 方法

初回手術後 2-12 週以内に適格症例を登録。パクリタキセル (175mg/m<sup>2</sup>) +カルボプラチン (AUC=6) を 1 日目に静脈内投与。2 剤に加えてテムシロリムス (25mg) を 1 日目および 8 日目に静脈内投与。1 サイクルを 21 日間として 6 サイクル繰り返す。その後 30 週間、テムシロリムス (25mg) のみを毎週投与することにより試験治療は終了する。その後最大 5 年間フォローアップを継続する。

#### 3. 結果

現在試験続行中。日本国内における目標症例数 45 例の集積が終了した。未知な重篤な有害事象の報告はない。

2014/2/6-2014/2/9 に San Diego で行われた GOG meeting に参加した。2/7 には GOG Japan Meeting が開催され P I である Dr Farley と実際に discussion することができた。現在、GOG 全体での集積目標である 90 例の登録を終了し、現在経過を追っているところであることを確認した。

当院では本治験に 2 例の症例を登録することができた。

#### 4. 考察

現在試験続行中。詳細な考察は結果公表後に行われる。

当院の医師主導治験として、国際共同試験への参加は初めての経験であり、その体制作りなど注意が必要であった。しかし、今回の経験は今後の活動に生かせるものと考えられる。

#### 5. 結論

現在試験続行中。今後の報告される研究成果を期待する。

#### 6. 研究発表

試験終了後詳細な解析を行われた後に研究発表予定。

#### 7. その他

特になし。

# オラパリブ 総括研究報告書

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発

所 属 独立行政法人 国立がん研究センター  
研究者 山本 春風  
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

米盛 勸 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院  
鋤柄 多美恵 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院  
柏 康弘 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院  
後澤 乃扶子 独立行政法人 国立がん研究センター  
藤原 康弘 独立行政法人 国立がん研究センター  
竹内 正弘 北里大学

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験の調整管理を開始した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗 HER2 治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構である PARP の異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。この患者集団に対する PARP 阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で計画し、平成 25 年 1 月 8 日に治験届を提出し医師主導治験の実施に向けて調整管理を行っていく。

2. 方法

『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発』の計画研究で立案された治験実施計画書に基づいて、医師主導治験が円滑に実施できるように研究事務局体制を整備し、研究の進捗について調整管理を行っていく。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

1：平成 24 年 12 月 16 日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院において本医師主導治験のキックオフ会議を実施した。本医師主導治験は、国内外未承認薬である PARP 阻害薬 (olaparib) と乳がんでの承認薬であるエリブリンを併用する多施設共同第 1/II 相試験 (平成 25 年 1 月時点で、独立行政法人国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センター、国立病院機構四国がんセンターの 3 施設) である。試験実施にむけて、効果安全性評価委員会と独立効果判定委員会の整備を行った。

2：本医師主導治験の調整管理を目的として、各種 SOP の整備を実施した。

3：週 1 回の調整事務局会合を定期開催した。

4：データセンター業務を北里大学臨床薬理研究所と契約し本試験の実施に向けて電子情報収集システム構築や登録体制の整備を実施した。

5：独立行政法人医薬品医療機器総合機構・各実施医療機関との安全性情報の共有・報告体制構築に関する業務を北里大学臨床薬理研究所と契約し、本試験の実施に向けての電子的安全性情報共有システムを構築した。

6：本医師主導治験における olaparib 薬物動態測定に関して、本治験薬の企業治験における測定系を持つ英国の Covans Laboratory と交渉を実施し契約を行った。

7：本医師主導治験における探索的目的に関する実施体制を国立がん研究センター研究所において整備した。

8：本医師主導治験の調整管理の目的として、監査体制の整備を国立がん研究センター学際的支援室で実施した。

9：本医師主導治験の調整管理の目的として、モニタリング体制の整備を国立がん研究センター中央病院内の臨床試験支援室で整備を行った。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の事前面談を利用しモニタリング体制・方法等について相談を行った。

10：本医師主導治験の調整管理の目的として、知財関係の検討を独立行政法人国立がん研究センターの知財部門で調整を行い、本医師主導治験の実施に向けて、治験薬提供者と日本医師会治験促進センターと契約内容を検討し契約に至った。

11：本医師主導治験の調整管理を目的とした多地点定期カンファレンス (通常 2 週に 1 回) の実施体制を整備した。

12：本医師主導治験の検体搬送の整備を行い、株式会社ハブネットと契約を行った。

13：平成 24 年 10 月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成 24 年 11 月 28 日に承認された。

14：本医師主導治験を UMIN や日本医師会治験促進センターの試験登録システムに登録した。

15：平成 25 年 1 月 8 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。

16：平成 25 年 1 月 22 日に治験依頼者より治験薬を受領し、試験実施施設へ初回搬入した。

17：治験実施計画書の記載整備を目的として改訂を行った (第 2 版：平成 25 年 5 月 15 日)。

18：平成 25 年 7 月 1 相試験における最高用量レベル (コホート 1 レベル 4) の DLT 評価を実施し忍容性ありとなった。

19：平成 25 年 8 月 6 日英国 Covance 社に薬物動態の回収済サンプルを送付した。

- 20：平成 25 年 7 月 31 日第 1 回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。  
 21：平成 25 年 8 月 16 日第 2 回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。  
 22：平成 25 年 9 月 10 日第 3 回の効果安全性委員会が電話会議で開催され、I 相試験のコホート 1 におけるレベル追加の結論に達し、治験実施計画書の改訂の方針となる。  
 23：治験実施計画書の改訂（第 3 版）について独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ申請を行い、平成 25 年 10 月 1 日に承認された。  
 24：平成 25 年 10 月 2 日より I 相試験コホート 1 レベル 5 の登録を開始した。  
 25：平成 25 年 10 月 3 日英国 Covance 社より送付した薬物動態サンプルの速報結果を受領した。  
 26：平成 25 年 10 月 12 日『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発』研究班会議が開催され、I 相試験の進捗状況、得られている薬物動態・薬力学等の探索的研究結果の速報が報告された。また II 相試験の円滑な進捗を目的に試験参加施設の追加（追加 3 施設、試験実施施設の総計 6 施設）が協議された。  
 27：平成 25 年 11 月 12 日第 相から参加の追加施設 3 施設の治験変更届を提出。  
 28：平成 25 年 11 月 22 日、AZ 社より治験薬（Olaparib）の追加搬入があった。（新たな用量 100mg 錠を提供頂く）  
 29：平成 26 年 1 月より北海道がんセンターが第 相から参加となった。  
 30：平成 26 年 1 月 29 日より本試験の研究代表者が米盛勲から山本春風に変更となる。  
 31：平成 26 年 3 月 20 日現在、コホート 1 レベル 7 が実施されている。

#### [事務局運営]

- ・調整事務局において定期会議（週 1 回）を調整事務局内で開催した。
- ・調整事務局とデータセンターの定期会議（月 1 回）を調整事務局内で開催した。

#### [安全性情報管理]

本試験においては、安全性情報管理体制を図 1 として実施した。安全性情報管理体制については、一部を北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部に委託して安全性情報管理の SOP に基づいて運用している。

治験薬提供者より受領した安全性情報件数：64 件  
 治験実施施設に送付した安全性情報件数：64 件  
 医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性情報件数：34 件  
 （詳細は表 1 のとおり）

#### CIOMS 受領件数 2013/1/8～2014/9/30（表 1）

	CIOMS 受領件数	PMDA 報告件数
2013 年 1 月	9 件	5 件
2013 年 2 月	10 件	9 件
2013 年 3 月	14 件	6 件
2013 年 4 月	4 件	3 件
2013 年 5 月	11 件	4 件
2013 年 6 月	4 件	2 件
2013 年 7 月	4 件	1 件
2013 年 8 月	2 件	1 件
2013 年 9 月	6 件	3 件

平成 25 年 7 月 1 日の課長通知（薬食審査第 0701 第 21 号）を受け、平成 25 年 9 月 17 日に治験届変更を行い平成 25 年 10 月 1 日より安全性情報管理体制を変更した。

治験薬提供者より受領した安全性情報件数：91 件  
 治験実施施設に送付した安全性情報件数：91 件  
 医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性情報件数：1 件（当該治験での SAE 報告のみ）  
 （詳細は表 2 のとおり）

#### CIOMS 受領件数 2013/10/1～2014/3/18（表 2）

	CIOMS 受領件数	AZ 社
PMDA 報告予定件数		
2013 年 10 月	14 件	7 件
2013 年 11 月	10 件	3 件
2013 年 12 月	4 件	4 件
2014 年 1 月	27 件	14 件
2014 年 2 月	21 件	9 件
2014 年 3 月	15 件	3 件
	2014/3/18 現在	

#### [I 相部分の施設間連絡体制]

・I 相試験において実施施設（平成 25 年 2 月～平成 25 年 12 月まで 3 施設、平成 26 年 1 月より 4 施設）の治験責任医師・分担医師・研究協力者の参加する Safety Review Committee（安全性評価会議：テレビ電話会議）を定期

的に開催し（2週間ごと）、調整事務局が開催者となった。（平成26年3月31日現在の実施回：第25回実施済）

#### [試験のモニタリング]

本試験のモニタリング SOP に従い、平成25年1月30日より試験実施施設モニタリングを開始した。On site monitoring の状況は以下のとおりである。

- ・独立行政法人 大阪医療センター：26回実施
- ・独立行政法人 四国がんセンター：16回実施
- ・独立行政法人 国立がん研究センター：30回実施
- ・独立行政法人 北海道がんセンター：1回実施

#### [試験の監査]

本試験の監査 SOP に従い、平成25年6月12日に監査を独立行政法人大阪医療センターで実施した。監査報告書が監査者より監査を受けた治験責任医師に提出された。

#### [データセンター業務について]

本試験におけるデータセンターは、北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部に委託され SOP に従って運営されている。データセンターと調整事務局で EDC の入力に関するメモランダム（発行治験実施計画書の改訂に伴う EDC のデザイン変更）の発行  
毎月1回の定期ミーティングを行い問題解決、状況共有を行っている。

#### [統計解析業務]

本試験においては、I 相試験部分、II 相試験（試験終了時）において、試験成績の統計解析が実施される。統計解析業務は、北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部に委託され統計解析業務の SOP にて運用される。平成26年3月31日現在、I 相試験実施中であるため解析は実施されていない。

#### [有効性・安全性の評価]

・本試験における安全性の評価は、効果安全性評価委員会があり随時、試験情報の報告を行っている。試験進捗に合わせ計3回の審議が SOP に基づいて以下のとおり行われた。

- 第1回（書面）：平成25年8月13日委員長意見受領
- 第2回（書面）：平成25年8月26日委員長意見受領
- 第3回（会議開催）：平成25年9月10日開催

・本試験の II 相部分では有効性評価に関する SOP に基づいて外部評価を行うこととなっている。平成26年3月31日現在、I 相試験実施中であるため開催されていない。

#### [薬物動態解析]

本試験では、薬物動態解析を治験薬提供者の試験で測定を担当している英国 Covance 社の同じ測定系を用いることで委託している。平成25年8月6日に回収済検体216本（12例分）を送付し測定を開始した。随時、検体回収数を見ながら送付していく。

#### [試験施設追加について]

平成25年10月12日の班会議において試験施設の追加が決定された。

参加施設は以下の通り（括弧内は、参加する部分）

- 独立行政法人 大阪医療センター（I・II相）
- 独立行政法人 四国がんセンター（I・II相）
- 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院（I・II相）
- 独立行政法人 北海道がんセンター（ 相）
- 千葉県がんセンター（ 相）
- 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター（ 相）

#### [平成26年3月20日現在における症例登録数]

I 相試験全体：22例（コホート1のみ）

##### < 第 相：1コホート1レベル >

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名（継続症例数）
- ・中止症例数 3名

##### < 第 相：1コホート2レベル >

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名（継続症例数）
- ・中止症例数 3名

##### < 第 相：1コホート3レベル >

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名（継続症例数）
- ・中止症例数 2名

< 第 相 : 1 コホート 4 レベル >

- ・ 同意取得数 3 名
- ・ 登録症例数 3 名
- ・ 投与症例数 1 名 (継続症例数)
- ・ 中止症例数 2 名

< 第 相 : 1 コホート 5 レベル >

- ・ 同意取得数 3 名
- ・ 登録症例数 3 名
- ・ 投与症例数 0 名 (継続症例数)
- ・ 中止症例数 3 名

< 第 相 : 1 コホート 6 レベル >

- ・ 同意取得数 3 名
- ・ 登録症例数 3 名
- ・ 投与症例数 3 名 (継続症例数)
- ・ 中止症例数 0 名

< 第 相 : 1 コホート 7 レベル >

- ・ 同意取得数 4 名
- ・ 登録症例数 4 名
- ・ 投与症例数 3 名 (継続症例数)
- ・ 中止症例数 1 名

< 各施設の累計投与症例数 >

- ・ 大阪医療センター : 9 症例
- ・ 四国がんセンター : 2 症例
- ・ 北海道がんセンター : 1 症例
- ・ 国立がん研究センター中央病院 : 10 症例

4. 考察

本医師主導治験では、国内外未承認の薬剤を用いた開発であること、薬物動態・薬力学・バイオマーカー等の探索的研究項目を含むこと、多施設で実施する第 I 相治験であること、乳がんの中における比較的稀な集団であるトリプルネガティブ乳癌を対象としていること等の試験調整管理の困難があるが、体制整備を整え平成 25 年 1 月に治験届を提出し、2 月からの症例登録が開始できた。Olaparib の併用療法が実施された他剤の臨床試験計画や成績を元に計画を立案したが、Eribulin と Olaparib の併用は忍容性が高く、予定された最高用量レベルで DLT は発現しなかった。効果安全性評価委員会においてその時点で得られた情報を総合的に検討が行われレベルの追加が提案され治験実施計画書の改訂が行われた。このように早期相の臨床試験では、実際に得られた結果に基づき科学的・倫理的に慎重かつ適切な判断を行い迅速に研究計画の進捗を行う必要があると考えた。今後、本試験の II 相部分における推奨用量の決定についても、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、II 相試験も円滑に登録が進むことを期待する。また施設数の追加も加わったので、試験の進捗に向けて調整管理を適切に行っていく。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験として Olaparib と Eribulin の併用療法による Phase I/II 試験の治験実施計画書に基づき、医師主導治験が円滑に実施できるように調整管理を開始した。平成 25 年 2 月より医師主導治験の症例登録を開始した。I 相試験における計画時の最高用量レベルにおける忍容性が良好であった。効果安全性評価委員会との協議を経て II 相試験用量レベルの追加を行い、I 相試験の症例追加登録を開始した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づく進捗に合わせ調整管理を進めていく。また、II 相部分の円滑な登録を目的に施設追加となったのに合わせ、更に多施設の試験体制を確立する。

研究発表

米盛 勸 『周回遅れからの脱出 そして 早期開発への参入』(於 : 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム / 日本製薬医学会 / 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 合同企画 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム / 日本製薬医学会 / 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 合同企画 2013 年 8 月 29 日 (木) 9:15 ~ 11:45)

6. その他

無し

## 治験の実施に関する研究[オラパリブ]

所属 独立行政法人 国立がん研究センター  
研究者 山本 春風  
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

米盛 勸 独立行政法人国立がん研究センター (研究代表者交替 平成 26 年 1 月 28 日)  
鋤柄 多美恵 独立行政法人国立がん研究センター

### 研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を平成 25 年 1 月 8 日に治験届を提出し開始した。

### 1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗 HER2 治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構である PARP の異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対する PARP 阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で行う。

### 2. 方法

研究課題名『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発』の治験計画の研究において計画された第 I/II 相試験研究計画書に基づいて、医師主導治験を実施する。

### 3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1: 平成 24 年 10 月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成 24 年 11 月 28 日に承認された。
- 2: 平成 25 年 1 月 8 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。
- 3: 平成 25 年 1 月 22 日に治験薬搬入した。
- 4: 平成 25 年 1 月 24 日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科においてキックオフ会議を開催 (於: 16A カンファレンスルーム) した。
- 5: 平成 25 年 2 月より I 相試験の症例登録を開始し、国立がん研究センター中央病院の 1 例目を登録した。
- 6: 治験実施計画書の記載整備を目的として改訂を行った (第 2 版: 平成 25 年 5 月 15 日)。
- 7: 平成 25 年 7 月 I 相試験における最高用量レベル (コホート 1 レベル 4) の DLT 評価を実施し忍容性ありとなった。
- 8: 平成 25 年 7 月 31 日第 1 回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 9: 平成 25 年 8 月 16 日第 2 回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 10: 平成 25 年 9 月 10 日第 3 回の効果安全性委員会が電話会議で開催され、I 相試験のコホート 1 におけるレベル追加の結論に達し、治験実施計画書の改訂の方針となる。
- 11: 治験実施計画書の改訂 (第 3 版) について独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ申請を行い、平成 25 年 10 月 1 日に承認された。
- 12: 平成 25 年 10 月 2 日より I 相試験コホート 1 レベル 5 の登録を開始した。
- 13: 平成 25 年 10 月 12 日『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発』研究班会議が開催され、I 相試験の進捗状況、得られている薬物動態・薬力学等の探索的研究結果の速報が報告された。また II 相試験の円滑な進捗を目的に試験参加施設の追加が協議された。
- 14: 平成 26 年 1 月 29 日より研究代表者が米盛勸から山本春風に変更となる。
- 15: 平成 26 年 3 月 20 日現在、コホート 1 レベル 7 が実施されている。

平成 26 年 3 月 20 日現在における症例登録数

I 相試験全体: 22 例 (コホート 1 のみ)

< 第 相: 1 コホート 1 レベル >

- ・ 同意取得数 3 名
- ・ 登録症例数 3 名
- ・ 投与症例数 0 名 (継続症例数)
- ・ 中止症例数 3 名

< 第 相: 1 コホート 2 レベル >

- ・ 同意取得数 3 名
- ・ 登録症例数 3 名
- ・ 投与症例数 0 名 (継続症例数)
- ・ 中止症例数 3 名

<第 相：1 コホート 3 レベル>  
・同意取得数 3 名  
・登録症例数 3 名  
・投与症例数 1 名(継続症例数)  
・中止症例数 2 名

<第 相：1 コホート 4 レベル>  
・同意取得数 3 名  
・登録症例数 3 名  
・投与症例数 1 名(継続症例数)  
・中止症例数 2 名

<第 相：1 コホート 5 レベル>  
・同意取得数 3 名  
・登録症例数 3 名  
・投与症例数 0 名(継続症例数)  
・中止症例数 3 名

<第 相：1 コホート 6 レベル>  
・同意取得数 3 名  
・登録症例数 3 名  
・投与症例数 3 名(継続症例数)  
・中止症例数 0 名

<第 相：1 コホート 7 レベル>  
・同意取得数 4 名  
・登録症例数 4 名  
・投与症例数 3 名(継続症例数)  
・中止症例数 1 名

<各施設の累計投与症例数>  
・大阪医療センター：9 症例  
・四国がんセンター：2 症例  
・北海道がんセンター：1 症例  
・国立がん研究センター中央病院：10 症例

#### 4. 考察

Olaparib と Eribulin の併用療法についての治験実施計画書に基づき症例登録を開始した。Olaparib の併用療法が実施された他剤の臨床試験計画や成績を元に計画を立案したが、Eribulin と Olaparib の併用は忍容性が高く、予定された最高用量レベルで DLT は発現しなかった。効果安全性評価委員会においてその時点で得られた情報を総合的に検討が行われレベルの追加が提案され治験実施計画書の改訂が行われた。このように早期相の臨床試験では、実際に得られた結果に基づき科学的・倫理的に慎重かつ適切な判断を行い迅速に研究計画の進捗を行う必要があると考えた。今後、本試験の II 相部分における推奨用量の決定についても、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、II 相試験も円滑に登録が進むことを期待する。

#### 5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験として Olaparib と Eribulin の併用療法による Phase I/II 試験の治験実施計画書に基づいて医師主導治験の実施(症例登録)を開始した。I 相試験における計画時の最高用量レベルにおける忍容性が良好であった。効果安全性評価委員会との協議を経て I 相試験用量レベルの追加を行い、I 相試験の症例追加登録を開始した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づいて症例登録を進めていく。

#### 6. 研究発表

無し

#### 7. その他

無し

## 治験の実施に関する研究 [ オラパリブ ]

所属 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター

研究者 増田慎三

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 水谷麻紀子

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 八十島宏行

Eribulin 1.4mg/m<sup>2</sup> と Olaparib の併用第 1 相試験において、以下の通り、大阪医療センターからは、計 9 例の登録と治療を実施した。

CRC を中心として、院内関係各部署との連携が取れており、PK も滞りなく実施できた。また、試験開始から、全体の進捗も、著明な有害事象なくまた登録も順調に進んでいると考える。

### 1. 目的

進行再発 triple negative 乳癌において、エリブリンに新規 PARP 阻害剤である Olaparib の適切な容量用法を決定する (Phase1 試験)。

### 2. 方法

治験実施計画書に基づき、olaparib の容量用法を順次 dose escalation しながら、安全性を確認し、最適投与スケジュールを決定する。そのうえで、効果と安全性を評価する Phase2 試験に移行する。

### 3. 結果

#### Olaparib 容量

レベル 1 (25mgX2/day) に 2 例 (最良効果 SD/PD)

レベル 2 (50mgX2/day) に 1 例 (最良効果 PD)

レベル 3 (75mgX2/day) に 2 例 (最良効果 SD/SD)

レベル 4 (100mgX2/day) に 1 例 (最良効果 PD)

レベル 5 (150mgX2/day) に 1 例 (最良効果 PD)

レベル 6 (200mgX2/day) に 1 例 (最良効果 SD)

レベル 7 (300mgX2/day) に 1 例 (効果判定前)

いづれも DLT を経験していない

また、重篤な有害事象も見られず dose escalation を行うことができた

PK/PD サブスタディについても CRC ならびに病棟看護師との連携の元、大きな逸脱なく遂行できている。

### 4. 考察

CRC を中心として、院内関係各部署との連携が取れており、PK も滞りなく実施できた。また、試験開始から、全体の進捗も、著明な有害事象なくまた登録も順調に進んでいると考える。

臨床効果は、8 例の効果判定実施症例中、4 例で SD を得ており、アントラサイクリン系並びにタキサン系薬剤の既治療例の状況を鑑みると一定の有効性も期待できる (第 2 相試験への移行が問題ない範囲) と考えられる。近隣施設からの紹介も多く、患者の期待が非常に窺える試験である。

### 5. 結論

来期も安全性をメインに留意しながら、Phase1 試験で定まった用法容量で、Phase2 試験を滞りなく進めていく。

### 6. 研究発表

未実施

### 7. その他

特記すべきことなし

## 治験の実施に関する研究 [ オラパリブ ]

所属 国立病院機構 四国がんセンター

研究者 青儀 健二郎

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

### 【 研究要旨 】

ホルモン受容体発現、HER2 タンパク発現がないためホルモン療法、HER2 標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされる Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンの確立を目指して、ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ (PARP) 阻害分子標的薬剤 Olaparib と Eribulin の併用療法の安全性・有効性を明らかにするため、「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有する Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対する Eribulin 併用の Olaparib 第 I/II 相臨床試験」の研究実施計画書を作成し、登録を開始した。本試験は医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門が体制整備と円滑な実施に取り組んだ。

### 1. 目的

Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対して、PARP 阻害分子標的薬剤 Olaparib と Eribulin の併用療法の安全性・有効性を明らかにするため、「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有する Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対する Eribulin 併用の Olaparib 第 I/II 相臨床試験」の研究計画書を作成し、実施する。

### 2. 方法

当院と国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センターが共同で、医師主導型治験の形で「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有する Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対する Eribulin 併用の Olaparib 第 I/II 相臨床試験」の研究実施計画書を作成した。第 I 相部分では Eribulin 1.4 mg/ m<sup>2</sup>, day1, 8+ Olaparib25-100mg bid (コホート 1; 持続投与, コホート 2; day1-10, コホート 3; day1, 2, 8, 9), コホート 4; Eribulin 1.1 mg/ m<sup>2</sup>, day1, 8+ Olaparib25-100mg bid, day1, 2, 8, 9 で、各投与レベルでの用量制限毒性の発現率から最大耐量から推奨用量を決定し、第 II 相部分では推奨用量による Eribulin+Olaparib 療法の有効性(奏効割合)及び安全性を検討する。研究実施計画書の完成に続き、平成 25 年 1 月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。平成 27 年 12 月まで 3 施設から 12~66 例の登録を目指す。

### 3. 結果

本試験は平成 25 年 1 月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。当院は平成 25 年 3 月以降 2 例登録し、現在も登録継続中である。本試験は医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門が体制整備と円滑な実施に取り組んだ。モニタリングも試験計画に基づき順次行っている。また、登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、3 病院での合同会議や、医師、CRC を中心に 2 週に 1 度電話会議を行い、候補症例と登録順番について情報交換を行った。また有害事象の迅速で効率的な共有を図るため、電話会議での確認とデータセンターホームページ上で各施設の有害事象発生連絡確認を義務付けた。さらに triple negative 乳癌症例におけるバイオマーカーの確立も重要な課題であるため、「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第 I/II 相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も実施することとなり、平成 25 年 2 月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得た上で、研究を開始した。当院は現在までに 2 例登録した。

### 4. 考察

ホルモン受容体発現、HER2 タンパク発現がないためホルモン療法、HER2 標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされる Triple negative type の手術不能・再発乳がんを対象とする本試験では、今後 2 年間で 3 施設から 12~66 例の登録を目指す。症例も比較的少なく、登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、また有害事象発生の情報共有を行うため、合同会議、電話会議、データセンターホームページでの確認は有効と考える。

### 5. 結論

Olaparib と Eribulin の併用療法の、治療困難な Triple negative type 症例を対象にしており、有効な治療となる可能性が高い。その安全性・有効性の確認のための本治験の遂行は極めて重要であり、慎重な治験の遂行が望まれる。

### 6. 研究発表

なし

### 7. 特記事項

なし

### 【 前年度までに行った本研究の実施状況 】

ホルモン受容体発現、HER2 タンパク発現のいずれもないためにホルモン療法、HER2 標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされる。この Triple negative といわれる type の手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンは現在のところ確立していない。この現状で、Triple negative 乳癌の分子生物学的特性をターゲットにした新規治療開発の試みが欧米の臨床試験においてなされている。この triple negative 乳癌では DNA 修復に關与する BRCA1 および 2 の遺伝子変異により DNA 修復機能が落ちており、そのため抗癌剤を含む種々の外的な刺激により障害を受けた DNA の修復の際、ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ (PARP) に依存するケースが高くなるため、PARP 阻害は抗腫瘍効果を発揮する可能性が高い ( Synthetic lethality 理論、Tutt A et al: J Clin Oncol 2009;27(18S):803s )。そのためこの PARP を阻害する分子標的薬剤を抗癌剤と併用する試みがなされており、Olaparib はその有力な候補の一つである。

また平成 24 年に本邦で上市された Eribulin は、新規抗チューブリン剤とされているが、その詳細な作用機序は明確になっていない。特に triple negative 乳癌症例に対して、他のタイプの乳癌と遜色なく有効性を示すことが臨床試験において確認されている

( Cortes J et al: Lancet 2011; 377, 914-923, Kaufman PA et al:

SABCs 2012 )。したがって現在使用可能な抗癌剤の中では Eribulin は triple negative 乳癌に有効な治療手段と考えられている。

そこで Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンの確立を目指して、この 2 剤の併用を行うことの安全性・有効性を明らかにすることを企図して、国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センターと共同で、医師主導治験の形で「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有する Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対する Eribulin 併用の Olaparib 第 I/II 相臨床試験」の研究実施計画書を作成した。研究実施計画書の完成に続き、平成 25 年 1 月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。平成 27 年 12 月まで 3 施設から 12~66 例の登録を目指す。平成 25 年度は当院から 2 例の登録を行った。

また、triple negative 乳癌症例におけるバイオマーカーの確立も重要な課題であるが、今回「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第 I/II 相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も本研究と併せて実施することとなり、平成 25 年 2 月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得た上で、研究を開始し、平成 25 年度は当院から 2 例の登録を行った。

#### 【 当該年度の予定 】

医師主導治験「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有する Triple negative type の手術不能・再発乳がんに対する Eribulin 併用の Olaparib 第 I/II 相臨床試験」において、今後 2 年間で 3 施設から 12~66 例の登録を目指す。今年度は第 I 相部分を終了し、推奨用量を決定した後、第 II 相部分に移行し、引き続き登録を行っていく予定である。登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、定期的に電話会議を行い、情報交換を行っている。また有害事象の効率的共有を図るため、電話会議での確認とデータセンターホームページ上で各施設の有害事象発生連絡確認を義務付けている。

また同時に「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第 I/II 相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も登録をすすめていく予定であり、引き続き当院登録症例からも本付随研究に登録を行っていく予定である。

## 治験の実施に関する研究〔オラパリブ〕

所 属 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター

研究者 乳腺内分泌外科 清水 哲

研究期間 平成 25 年 12 月 11 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

吉田 明 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科部長)  
稲葉 将陽 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)  
吉田 達也 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)  
中山 博貴 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)  
山中 隆司 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)  
西山 幸子 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医師)  
嘉数 彩乃 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医師)  
横瀬 智之 (神奈川県立がんセンター 病理診断科部長)

### 研究要旨

ホルモン受容体陰性であり、かつ、HER2 が過剰発現されないトリプルネガティブタイプの乳がん患者さんに対する、オラパリブ (未承認薬) と化学療法の併用療法の開発を行う。

#### 1 目的

トリプルネガティブタイプの乳がん患者さんに対する新たな治療方法を開発し、患者さんに対する治療の選択肢を増やすことを目的とする。

#### 2 方法

まずは、オラパリブの安全情報の確認を行う。安全が確認された後、神奈川県立がんセンターを受診する乳がん患者さんのうち、対象となる患者さんに対して、第 1 相試験 (フェーズ 1) から第 3 相試験 (フェーズ 3) までの臨床試験を行い、有効性や安全性を立証するとともに、適正な投与方法・投与量等の検証を行う。

#### 3 結果

平成 25 年度時点では、第 1 相試験 (フェーズ 1) が終了していないため、神奈川県立がんセンターにおいては、第 1 相試験 (フェーズ 1) から参加予定の症例登録はありません。

#### 4 考察

オラパリブは海外においては、有効であるという結果が多く報告されており、日本国内においても、同様の効果が期待される。

#### 5 結論

現在は、症例登録がないため、研究の結論は不明。

#### 6 研究発表

特になし。

#### 7 その他

第 1 相試験 (フェーズ 1) が開始され次第、積極的に症例登録を行っていきたい。

## 治験の実施に関する研究 [ オラパリブ ]

所属 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター

研究者 高橋 将人

研究期間 平成 25 年 12 月 11 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| (1) 北海道がんセンター乳腺外科 | 渡邊 健一  |
| (2) 北海道がんセンター乳腺外科 | 富岡 伸元  |
| (3) 北海道がんセンター乳腺外科 | 佐藤 雅子  |
| (4) 北海道がんセンター乳腺外科 | 馬場 基   |
| (5) 北海道がんセンター乳腺外科 | 萩尾 加奈子 |

### 研究要旨

本研究の開始から現在までには、アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴のある日本人の手術不能・再発 Triple negative type 乳がん患者におけるエリブリンとオラパリブ併用療法の安全性に基づき推奨用量を推定するための I 相試験に対し、1 名同意取得、登録後、1 コース 1 日目のエリブリンの投与が開始された。しかし、1 コース 2 日目に、治療開始前に採取した付随研究用腫瘍検体の病理組織診断にて、ER(+), PgR(+), HER2(2+) が判明したため、不適格症例としてやむを得ず試験を中止することとなった。したがって、1 コース 4 日目開始の試験薬オラパリブの投与までには至らなかった。現在、I 相試験の登録は一時中断されているが、新たな投与レベルでの開始に向けて準備中である。

#### 1. 目的

アンスラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の治療歴を有する手術不能又は再発の Triple negative type 乳がんを対象とした薬物療法において、I 相試験ではエリブリン+オラパリブ療法の各投与レベルでの用量制限毒性 (DLT) の発現状況に基づき、最大耐量 (MTD) から推奨用量を推定する。相試験では、推奨用量を使用したエリブリン+オラパリブ療法の有効性及び安全性を検討する。また、相及び相で得られた有効性及び安全性の情報と薬物動態やバイオマーカーの関連を探索的に検討する。

#### 2. 方法

試験実施計画書に則り実施する。投与方法については、エリブリンは 1.4 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目・8 日目に静脈投与、試験薬オラパリブはレベルに合わせて 1 日 2 回経口投与とし、通常 21 日間を 1 コースとする。(エリブリンの投与が 1 日目・15 日目となった場合は 28 日間を 1 コースとする。)

#### 3. 結果

本研究の開始から現在までに、相試験に対し、1 名同意取得、登録後、エリブリンの投与を開始した。しかし、付随研究における治療前の生検結果により、不適格症例であることが判明したため、やむを得ず試験を中止した。

#### 4. 考察

試験実施体制については、IRB 承認 (平成 25 年 10 月 10 日)、第 3 回班会議 (平成 25 年 10 月 12 日)、院内スタートアップミーティング (平成 26 年 1 月 22 日)、平成 26 年 1 月 15 日より 2 週に 1 回開催される電話による安全審査委員会等で、万全な体制による試験薬投与に向け準備している。

#### 5. 結論

平成 25 年度は、第 相試験の同意取得、登録後、エリブリン投与まで実施したが、不適格症例ということが判明したため、やむを得ず試験を中止した。今後も安全な試験実施体制のもとで、本研究実施に向けて、積極的に検討していく。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究〔オラパリブ〕

所属 千葉県がんセンター

研究者 中村 力也

研究期間 平成 25 年 12 月 11 日～平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

千葉県がんセンター 乳腺外科 山本尚人  
千葉県がんセンター 乳腺外科 味八木寿子  
千葉県がんセンター 乳腺外科 吉井淳

### 研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を平成 25 年 1 月 8 日に治験届を提出し開始した。

### 1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗 HER2 治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構である PARP の異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対する PARP 阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で行う。

### 2. 方法

研究課題名『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発』の治験計画の研究において計画された第 I/II 相試験研究計画書に基づいて、医師主導治験を実施する。

### 3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1: 平成 24 年 10 月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成 24 年 11 月 28 日に承認された。
- 2: 平成 25 年 1 月 8 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。
- 3: 平成 25 年 1 月 24 日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科においてキックオフ会議を開催 (於: 16A カンファレンスルーム) した。
- 4: 平成 25 年 2 月より I 相試験の症例登録を開始し、国立がん研究センター中央病院の 1 例目を登録した。
- 5: 治験実施計画書の記載整備を目的として改訂を行った (第 2 版: 平成 25 年 5 月 15 日)。
- 6: 平成 25 年 7 月 I 相試験における最高用量レベル (コホート 1 レベル 4) の DLT 評価を実施し忍容性ありとなった。
- 7: 平成 25 年 7 月 31 日第 1 回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 8: 平成 25 年 8 月 16 日第 2 回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 9: 平成 25 年 9 月 10 日第 3 回の効果安全性委員会が電話会議で開催され、I 相試験のコホート 1 におけるレベル追加の結論に達し、治験実施計画書の改訂の方針となる。
- 10: 治験実施計画書の改訂 (第 3 版) について独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ申請を行い、平成 25 年 10 月 1 日に承認された。
- 11: 平成 25 年 10 月 2 日より I 相試験コホート 1 レベル 5 の登録を開始した。
- 12: 平成 25 年 10 月 12 日『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発』研究班会議が開催され、I 相試験の進捗状況、得られている薬物動態・薬力学等の探索的研究結果の速報が報告された。また II 相試験の円滑な進捗を目的に試験参加施設の追加が協議され、千葉県がんセンターは 相より参加することとなる。
- 13: 平成 25 年 10 月に千葉県がんセンター治験審査委員会へ治験実施の申請を行い、平成 25 年 10 月 10 日に承認された。
- 14: 平成 25 年 11 月 12 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験計画変更届を提出した。
- 15: 平成 25 年 11 月 20 日に治験薬搬入した。
- 16: 平成 26 年 3 月 20 日現在、コホート 1 レベル 7 が実施されている。

平成 26 年 3 月 20 日現在における症例登録数

I 相試験全体: 22 例 (コホート 1 のみ)

< 第 相: 1 コホート 1 レベル >

- ・同意取得数 3 名
- ・登録症例数 3 名
- ・投与症例数 0 名 (継続症例数)
- ・中止症例数 3 名

< 第 相: 1 コホート 2 レベル >

- ・同意取得数 3 名

- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名(継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第 相：1 コホート 3 レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第 相：1 コホート 4 レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第 相：1 コホート 5 レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名(継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第 相：1 コホート 6 レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 0名

<第 相：1 コホート 7 レベル>

- ・同意取得数 4名
- ・登録症例数 4名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 1名

<各施設の累計投与症例数>

- ・大阪医療センター：9 症例
- ・四国がんセンター：2 症例
- ・北海道がんセンター：1 症例
- ・国立がん研究センター中央病院：10 症例

#### 4. 考察

Olaparib と Eribulin の併用療法についての治験実施計画書に基づき症例登録を開始した。Olaparib の併用療法が実施された他剤の臨床試験計画や成績を元に計画を立案したが、Eribulin と Olaparib の併用は忍容性が高く、予定された最高用量レベルで DLT は発現しなかった。効果安全性評価委員会においてその時点で得られた情報を総合的に検討が行われレベルの追加が提案され治験実施計画書の改訂が行われた。このように早期相の臨床試験では、実際に得られた結果に基づき科学的・倫理的に慎重かつ適切な判断を行い迅速に研究計画の進捗を行う必要があると考えた。今後、本試験の II 相部分における推奨用量の決定についても、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、II 相試験も円滑に登録が進むことを期待する。

#### 5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験として Olaparib と Eribulin の併用療法による Phase I/II 試験の治験実施計画書に基づいて医師主導治験の実施（症例登録）を開始した。I 相試験における計画時の最高用量レベルにおける忍容性が良好であった。効果安全性評価委員会との協議を経て I 相試験用量レベルの追加を行い、I 相試験の症例追加登録を開始した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づいて症例登録を進めていく。

#### 6. 研究発表

無し

#### 7. その他

無し

# グルカルピダーゼ 総括研究報告書

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

## 研究分担者

- (1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部助教 吉村健一
- (2) 東京女子医科大学病院 薬剤部長 木村利美
- (3) 浜松医科大学医学部附属病院 薬理学講座教授/探索的臨床研究部長 梅村和夫
- (4) 浜松医科大学医学部附属病院 臨床薬理学講座 教授/臨床研究管理センター長 渡邊裕司

## 研究要旨

本研究はグルカルピダーゼ (CPG2) について健康成人第 I 相試験 (薬物動態 + 安全性確認) を引き続いて大量メソトレキサート療法 (HD-MTX) 時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対するの薬物動態と有効性、安全性を確かめる第 II 相試験を実施する事を目的とする。治験はすでに昨年 7 月に研究代表 (調整医師) 施設と東京都立小児総合医療センターで IRB 承認を得、8 月 23 日に治験開始届けを提出、その後年内に全 6 施設で治験開始となっており、今年度は登録を継続しながら、投与例についての追跡を行った。今年度の登録は 3 人 4 例であった。国内での CPG2 関連の重篤な有害事象はなかった。海外情報で MTX によると思われる心不全、腎不全例について 2 例が CPG2 について関連が否定できないとして当局報告したが治験資料の変更は不要とした。研究報告や措置報告はなかった。

本治験は複数回登録が可能となっているが、組み入れ条件に明示していないこと、複数回登録例のデータとしての取り扱いについて、明確でないこともありプロトコル内容を PMDA に事前相談にて確認の上変更した。

また、CPG2 による MTX の低減率は現在のところどの例でもほぼ 99% となっており十分な奏効が期待できることも判明した。CPG2 の患者での薬物動態も健康成人男性と類似であることが確認されたが、12-18 歳の思春期例のみの登録しかなく、より低年齢での薬物動態の確認はできていない。

本治験は有害事象が起こった症例が対象であり、想定通り思春期例のみに今年は限られた。来年度は施設数増加など、症例登録を進める対策を予定している。

## 1. 目的

本研究はグルカルピダーゼについて健康成人第 I 相試験 (薬物動態 + 安全性確認) を引き続いて大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対するの薬物動態と有効性、安全性を確かめる第 II 相試験を実施する。

## 2. 方法

昨年度までに第 I 相試験については総括報告書も完了しており、第 II 相試験について 2 施設で治験開始し、参加施設 6 施設での IRB 承認も終了しており 2 例登録もあった。今年度は目標症例数を目指し登録を継続する。なお、治療実施例での MTX、DAPMA、LV、5-MeTHF 濃度の推移や CPG2 の薬物血中濃度、抗 CPG2 抗体の情報から、実施計画上必要な変更を検討、また早期の試験終了、承認申請が可能かどうかについても検討する。

## 3. 結果

試験進捗 (主に患者登録) について :

2012 年度中に治験開始予定の 6 施設の IRB 承認と治験届けは終了・登録を開始し 2 例の登録をえた。2013 年度は北海道がんセンター 1 例、国立がん研究センター 3 例 (うち 1 例は 2 回目の登録) であった。患者組み入れ状況は、実行可能な治験実施期間とエンドポイント達成に要する症例数から望ましい登録速度を下回ってはいるものの、本治験対象はできるだけ生じない様に注意して治療が行われている HD-MTX の排泄遅延患者であることから、積極的な登録が困難であり、1 年で 1 施設 1 例程度を見込んでいたため、想定内の下限の組み入れペースと考へてられた。登録患者の MTX 投与量や年齢は、思春期の急性リンパ性白血病 (ALL) ハイリスク例の 5g/m<sup>2</sup>/24 時間投与 1 例、そのほかは思春期骨肉腫 (OS) 4 例で 12g/m<sup>2</sup>/4-6 時間投与となっている。当初の想定とほぼ一致した。

試験実施における問題点について :

本治験は HD-MTX による排泄遅延による合併症発生・進行を防ぐ唯一の緊急救済治療のため、一度排泄遅延が生じて本試験に登録し治療を受けた後にも、原病治療で HD-MTX を実施する中、再度排泄遅延が生じることの可能性がある。これを考慮して、当初より同一症例の複数回登録が可能な実施計画としていたが、国立がん研究センターでの 2 回目登録症例があったことについてのモニタリング報告に対して、国立がん研究センター IRB より複数回登録が明示的でないこと、複数回登録症例について解析対象としてどのように扱うかが明確とは言えないことから、複数回登録の可否を含めて検討すべきと勧告を受けた。PMDA 相談を実施し、複数回登録自体は可能であることを確認し、複数回登録例をどのように解析上扱うかについてはあらかじめ検討することを推奨された。結果、複数回登録については適格基準の中でもより重症な症例で治験薬が救済として絶対に必要な水準にある場合にのみ可能と変更し、主たる解析対象としては複数回登録例については初回のみに限るように明記した。

安全性、実施計画書変更、モニタリングについて :

試験実施上、患者負担を強いるが、結果に大きく影響しないこと、現実にはそぐわないことなど軽微な実施計画書変更はおこなったが、大きな変更については、上記の複数回登録に関するのみであり、モニタリン

グについてもいずれの施設でも大きな問題は指摘されていない。

SAE 報告は海外情報にて当局報告が 3 件(うち 1 件は追加報告)あったものの、CPG2 との関連はないとはいえないものの、MTX 排泄遅延による影響が主たるものと考えられ、安全性評価および治験実施方法などに影響を与えるものではなかった。

CPG2 の投与量と現時点での CPG2 の効果について :

登録例は 12-18 歳の小児区分に分類される例ばかりであり、この年齢層についての結果のみであるが、 $V_{dss} = 41.1 \text{ mL/kg}$  より CPG2 が第 1 相の健康成人男性同様、ほぼ血液容量に分布することが確認され、一般に小児の血液容量は体重と線形であるとされることから、 $50 \mu\text{g/kg}$  投与における  $C_{max}$  が  $1.96 \mu\text{g/ml}$  であることは、健康成人男性  $2.43 \mu\text{g/ml}$  の違いはほぼ同じと考えられ、投与量変更を検討することは不要と考えられた。

また CPG2 の効果についてはリバウンドと治療前 MTX 高値により投与後に  $1 \mu\text{mol/l}$  を越える例が 2 例あったものの、それ以外の症例は CPG2 投与後 MTX 値は  $1 \mu\text{mol/l}$  未満で維持できており、かつ、全例で治療前 MTX 値を 98% 以上低減した。

DAMPA 値については治療前 MTX 値に近い値から直線的に減少することが確認され、施設 MTX 値は DAMPA 値とも MTX 値とも合計とも言えない値であったが、48 時間値はおおよそ MTX 値を示す近似値として 2 回目投与の判断基準に用いるのは大きな問題はないと思われた。

#### 4. 考察

排泄遅延患者発生の状況、 治験実施施設の見直し、 今年度の半ばまでに得られている情報での承認申請可能性について考察する。

排泄遅延患者の発生と現在の治療施設について :

思春期 ALL の発症は小児例に比して少なく、かつ、症例集約されることなく全国の血液腫瘍治療施設で治療されるため、限られる治験実施施設で把握するのは難しい。ただ比較的集約が見込めるのは小児例の多い小児がん拠点病院であり、関東、関西の小児専門および治療対象が小児期中心である施設 3 施設はすべて指定を受けている。また、治験実施施設を通して、全国組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) や東京小児がん研究グループ (TCCSG) 等に、患者発生時の治験実施施設での受け入れについても周知いただいている。しかし現在まで小児専門および治療対象が小児期中心の施設 3 施設からの患者登録および紹介による登録がない。これは低年齢児の ALL は標準的な治療であって MTX 投与量も  $3\text{g}/\text{m}^2/24$  時間で少ないこともあわせ、排泄遅延発生が少ないものと解釈された。同様に成人では投与量の比較的少ない治療法が一般的であると思われた。

骨肉腫を治療対象とするがんセンター 3 施設はいずれも登録がみられる。地域的には北海道、北陸、関東の施設のため地域的偏りはある。小児施設同様、骨肉腫の全国治療研究組織である JCOG の骨軟部腫瘍グループでの骨肉腫試験の研究代表施設に参加いただいております。JCOG グループ内では HD-MTX による排泄遅延発生時の紹介についても周知の上、実施中の JCOG 骨肉腫研究の研究計画書にも推奨する治療として記載いただいております。

患者紹介による登録は昨年度登録の 1 例目の新潟がんセンターのみでそれ以外には登録はない。これは HD-MTX による重度の排泄遅延は、骨肉腫もふくめ国内年間発症自体が少なく (20 例を超えない程度?)、当初想定した発症数よりも少ない可能性を示唆する。また治験実施施設に多少地域的に偏りがあることが組み入れのペースが期待以下になったとも考えられる。発生数が多くないので、単純に施設数を追加することは費用対効果を考えても良い解決策とはならないものの、(紹介可能な場所で) 骨肉腫の治療も実施している医師主導治験実施可能施設の追加については検討が必要と思われた。

治験実施施設の見直しについて :

上記 の考察を踏まえ、費用対効果の点から治験実施施設を絞ったため、地域的に多少偏りがあり、九州地区がないなど、全国地域カバーしているとはいえないことが、治験参加不能な排泄遅延例が登録につながっていない可能性が残るため、登録について最大効率を図るために、空白となっている紹介可能な地域、特に九州地域の施設の追加を検討が有意義と考えられた。特に 10 代骨肉腫 ( $12\text{g}/\text{m}^2$ ) が最も排泄遅延発生率が高いと考えられるため、骨肉腫症例の多い施設についてグループ内検討および当該施設への打診を予定したい。

承認申請可能性について :

現在 6 例 (患者数にして 5 例) である。OS に対して  $\text{MTX} 5\text{g}/\text{m}^2/4-6$  時間投与例で CPG2 使用前値  $486 \mu\text{mol/l}$  と高値であった例が直後値  $5 \mu\text{mol/l}$ 、ALL に対して  $\text{MTX} 24$  時間投与例で 48 時間後の施設 MTX 値はわずかに  $1 \mu\text{mol/l}$  未満のため 2 回目投与になっていなかった例で CPG2 使用后 48 時間を過ぎてリバウンドによりわずかに  $1 \mu\text{mol/l}$  を超えた、以上 2 例で Clinical Important Reduction を達成できていない。ただ複数回登録例の 2 回目を除いても 60% の CIR であり、全例で直後値は 98% 以上の MTX 低減割合が確認できており薬効は明らかである。また CPG2 の薬物血中濃度から 12-18 歳では健康成人の薬物動態とほぼ一致することが確認され投与量についても補強できた。このため 10 例程度を目標にそれまでの情報から PMDA に承認申請の可能性について相談を計画し、登録は継続して MTX の高度な排泄遅延例に対して救済可能な状況を治験予定期間中継続しながら、承認申請準備も並行することが検討可能と考えている。

#### 5. 結論

本年度は第 II 相試験の登録を継続した。登録は 3 人 4 例 (2 回答録 1 人) にとどまり、12-18 歳の年齢層のみの登録であった。登録が進むような対策が必要と考えられた。一方で CPG2 血中濃度から健康成人男性の薬物動態と 12-18 歳年齢層の類似性は確認出来、推奨用量についての補強は可能となった。全例で CPG2 により MTX 濃度の 98% 以上の低減が達成できており、一定の奏効は確認されたと考えられ、承認申請時期について目標症例数前に行うことについて検討可能と思われた。なお、CPG2 に関係する毒性もほぼ無く安全性についても問題なかった。治験実施上の問題として現時点での施設もモニタリング上大きな問題となることはなかったが、複数回答録については実施計画上、適格基準に明記すると同時に、解析方法についても事前に決定しておくことなど、表記を明確化した。

#### 6. 研究発表

本年は本研究に関する研究発表はない。

7. その他  
なし。

## 治験の実施に関する研究 [ グルカルピダーゼ ]

所 属 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター

研究者 平賀 博明

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1) 北海道がんセンター腫瘍整形外科 井須 和男
- (2) 北海道がんセンター腫瘍整形外科 小山内 俊久
- (3) 北海道がんセンター腫瘍整形外科 相馬 有
- (4) 北海道がんセンター血液内科 黒澤 光俊

### 研究要旨

2013 年度は、1 名にメトトレキサート排泄遅延が発生したため、本治験に登録し CPG2 投与を行った。投与後、メトトレキサート血中濃度は速やかに低下した。急性腎不全が進行したが、重症感染症などは発生せず、骨肉腫に対する治療を継続することができた。

#### 1. 目的

日本の小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対する CPG2 のメトトレキサート低減効果を評価する。

#### 2. 方法

治験実施計画書に則り実施する。主な投与方法は下記のとおり行う。HD-MTX 施行後の MTX 濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値、もしくは、MTX 濃度が通常の濃度域以上で血清クレアチニン上昇がみられる症例に対し、

- ・登録後は可及的速やかに、かつ、最後の LV 投与後 2 時間以上後であることを確認して CPG2 50U/kg を 5 分で投与する。
- ・治験薬投与後 46 時間以降の施設測定での血中 MTX 濃度が  $1 \mu\text{mol/L}$  以上である場合、治験薬を再投与する。
- ・支持療法は 48 時間以降も継続する。

#### 3. 結果

2013 年度は、7 名の新規骨肉腫症例があり、そのうち 4 名に大量メトトレキサート療法を行った。1 名にメトトレキサート排泄遅延が発生したため、本治験に登録し、2 回の CPG2 投与を行った。1 回目の投与後、メトトレキサート血中濃度は速やかに低下した。急性腎不全が進行したが、重症感染症などは発生せず、骨肉腫に対する治療を継続することができた。

#### 4. 考察

CPG2 使用後のメトトレキサート血中濃度は、メトトレキサート分解産物との交差反応のため、現時点では自施設で測定することはできない。登録症例でのメトトレキサート低減効果は、後日、外部施設での測定により明らかとなったが、自施設内で即時に血中濃度が判明することは、治療方針の決定のために非常に有用である。従って、CPG2 使用下でのメトトレキサート血中濃度測定方法の確立が必要と考える。

#### 5. 結論

CPG2 の使用により、結果的に患者のメトトレキサート血中濃度低減が得られ、原病の治療継続が可能であった。付随研究として CPG2 使用下でのメトトレキサート血中濃度測定方法の確立が望まれる。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

(1) 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科 中谷文彦

### 研究要旨

大量メソトレキサート (HD-MTX) 療法時にメソトレキサート (MTX) 排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第 II 相試験を国立がん研究センターで実施することを研究目的とする。昨年構築した院内体制の元登録を継続した。本年は 2 人 3 例の登録で、1 例は 2 回登録となった。複数回登録については当院 IRB から実施計画改訂の勧告を得、調整研究の実績報告にて詳記した対応を調整医師・調整事務局で行った。当院症例では SAE の発生はなかった。モニタリング上も複数会登録以外では、問題となる指摘もなかった。

#### 1. 目的

大量メソトレキサート (HD-MTX) 療法時にメソトレキサート (MTX) 排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第 II 相試験を国立がん研究センターで実施する。

#### 2. 方法

昨年度構築した院内体制 (MTX 測定結果について  $1 \mu\text{mol/l}$  以上の値の場合はすべて治験責任医師に連絡する仕組み) の元、登録をすすめた。

#### 3. 結果

3 例 (うち 1 例は 2 回目登録) が登録できた。モニタリング報告について、当院 IRB からは複数回登録についての指摘があった以外に問題はなく、現在の実施計画書では、それが可能であることが読み取りにくく、複数会登録症例の取り扱いも不明瞭であるとの指摘を受け、調整サイドで実施計画書の変更となった。それ以外で問題となるモニタリング上の問題はなかった。当院 SAE 報告はなく、海外情報への対応のみで、治験資料の変更を要するものはなかった。

#### 4. 考察

当院症例は全数が把握できており、周辺施設へも、学会等を通じて治験について紹介していることから、当院では発症例をまれなく、登録できているものと考えている。

#### 5. 結論

当院では本年は 2 人 3 例の登録をおこなった。院内体制もうまく機能しており、モニタリング上も問題なく、運営できた。今後も登録可能例が生じた場合は積極的な登録を行う。

#### 6. 研究発表

関連の研究発表は無し。

#### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究 [ グルカルピダーゼ ]

所 属 新潟県立がんセンター新潟病院

研究者 小川 淳

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- 1) 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 畠野宏史
- 2) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 浅見恵子
- 3) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 渡辺輝浩

### 研究要旨

メトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対する治療薬である CPG2 の本邦での承認を目指し GCP 下に治験を実施する。  
本年度は治験の実施例は無かった。

#### 1. 目的

日本の小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対する CPG2 のメトトレキサート低減効果を評価する。

#### 2. 方法

以下の概要で治験を行う。

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第 II 相試験
- (3) 臨床薬理試験 (CPG2 の薬物動態と MTX、DAMPA、LV、5-MeTHF の血中濃度探索)

#### 3. 結果

2013 年度の登録症例は無かった。

2012 年度登録例の抗 CPG2 抗体測定を行った。

2013 年 9 月 4 日の CPG2-PII 第 3 回定例ミーティングで前年度に治験を行った症例の経過を供覧し検討を行った。

#### 4. 考察

本年度は登録例が無かったが前年度登録例の検討および院内の治験実施体制の維持に努めた。

#### 5. 結論

第 1 例の治験実施により院内体制としても医師主導治験実施が可能なまでに整備されたが、今後も改良していく予定である。

該当症例が発生した場合にはまた速やかに対応する予定である。

#### 6. 研究発表

無し。

#### 7. その他

無し。

## 治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

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 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

#### 1. 研究要旨

平成 25 年度は、グルカルピダーゼの医師主導治験の症例登録を行うための体制を維持した。研究実施計画書の改訂に際して、当院 IRB の承認を得た。

#### 2. 目的

本研究は、大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの有効性・安全性試験を行う医師主導の治験であり、最終的に薬事承認を得ることを目標としている。

#### 3. 方法

平成 25 年度においては、症例登録を行うための当院での体制を維持・更新し、適応症例が発生した場合には登録を行う。また、希少な症例を対象としているため、他施設での登録症例における実施状況・具体的事例、それに伴う注意事項について遅滞なく把握するために、開催される班会議に参加する。

#### 4. 結果

平成 25 年 10 月に実施計画書が改訂されたため、当院 IRB に審査申請し承認された。平成 26 年 3 月末までに大量メトトレキサート療法をのべ 10 例以上に実施したが、その間に排泄遅延を認めた患者は発生しなかったため、症例登録はなかった。開催された班会議については、全て参加した。

#### 5. 考察

実施計画書の改訂に対する対応を含め、当院での研究実施体制は順当に維持・更新できた。まだ症例登録には至っていないが、このようなメトトレキサートの副作用の発生頻度を考えると、想定内と考えられる。

#### 6. 結論

あらかじめ立案した計画通り、研究体制を維持・更新することができた。

#### 7. 研究発表

なし

## 治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所属 東京都立小児総合医療センター

研究者 湯坐 有希

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

東京都立小児総合医療センター 金子 隆  
東京都立小児総合医療センター 横川 裕一  
東京都立小児総合医療センター 石丸 紗恵  
東京都立小児総合医療センター 斎藤 雄弥

### 研究要旨

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨肉腫などの悪性腫瘍において標準治療として行われている、大量メトトレキサート (MTX) 療法は 1-10%程度に MTX 排泄遅延が発生し、これにより急激な腎不全進行、肝障害の進行、続いて骨髄抑制とともに重度の粘膜炎を生じる。これらを回避するため、従来国内では大量補液、尿のアルカリ化、ロイコボリン (LV) 救援療法が行われてきたが、効果は限定的であった。グルカルピダーゼ (CPG2) は緑膿菌由来の脱炭酸酵素 CPG1 を遺伝子組み換え技術により大腸菌株を用いて大量生産可能とした酵素製剤であり、海外における臨床薬理試験の結果から投与 10 分-1 時間以内に血中の MTX の 95%以上の低下を達成し、数日間再上昇しないことが知られており、海外においては 1990 年代より compassionate use 類似の方法で使用され 2012 年には FDA の承認を得ているが、臨床試験の形では行われていない。これまでモンゴリアンでの臨床試験は行われておらず、また使用例の報告も限定されている。日本健康成人男性第 1 相試験が終了し、その薬物動態が海外の報告と同様であることが明らかになり、そこで今回、日本小児・成人における MTX 排泄遅延時の高 MTX 血症に対する CPG2 の MTX 低減効果を評価する医師主導治験を行うこととした。

#### 1. 目的

##### 主要目的:

日本小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対する CPG2 のメトトレキサート低減効果の評価

##### 副次目的:

- ・ MTX 排泄遅延時に生じる有害事象に対して、CPG2 による抑制効果を MTX 関連有害事象非発現割合にて評価
- ・ MTX 排泄遅延時に生じる有害事象の頻度および程度 (重症度と期間) を評価
- ・ MTX 排泄遅延時の小児・成人での CPG2 の薬物動態、MTX、MTX 代謝物 (DAMPA)、LV、LV 活性化代謝物の血中濃度の検討
- ・ CPG2 の安全性評価

#### 2. 方法

対象: 大量 MTX 療法後の MTX 濃度が危険域を大きく上回る異常高値、もしくは MTX 濃度が危険域異常で血清クレアチニン上昇が見られる症例

##### 投与方法:

- ・ 書面による同意を得た上で登録後、最後の LV 投与から 2 時間以上経過していることを確認して CPG2 50U/kg を 5 分で経静脈的に投与。LV 救援療法やその他支持療法は従来通り継続。
- ・ 治験薬投与 48 時間以降の血中 MTX 濃度が  $1 \mu\text{mol/L}$  以上である場合には、治験薬を同量で再投与。この際も支持療法は従来通り継続。この間、計画書に記された薬物動態解析、有害事象観察を行う。

#### 3. 結果

平成 24 年 9 月に当センター倫理委員会の承認を得、治験開始届を提出。今年度内には該当症例は発生しなかった。

今年度中は研究分担者、関係各所に対して他施設を含む進捗状況についてミーティングを実施し、また治験実施に必要な体制の整備、薬剤の期限切れに伴う入れ替えを行った。

また、小児がん拠点病院となり、小児がん拠点病院としてのホームページを作成したため、現在そのホームページにおいても他施設への該当症例を紹介してもらえるような方策を採ることとし、26 年 4 月には掲載予定である。

#### 4. 考察

施設内のミーティング、体制整備により、該当症例を受け入れる体制が整ったと考える。また、現在他施設からの紹介を含め、特に小児症例のエントリーを推進するような方策を開始している。

#### 5. 結論

該当症例を受け入れる体制はすでに整っていると考える。

#### 6. 研究発表

今年度はなし。

#### 7. その他

特になし。

## 治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所 属 埼玉県立小児医療センター

研究者 康 勝好

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

林真由美  
荒川ゆうき  
森麻希子

### 研究要旨

大量メトトレキサート (MTX) 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対するグルカルピダーゼ (CPG2) の薬事承認を目標として、CPG2 の医師主導治験を開始した。これまでに6例の症例が治験に登録された。

#### 1. 目的

大量メトトレキサート (MTX) 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対するグルカルピダーゼ (CPG2) の有効性・安全性を確認し、薬事承認につなげる。

#### 2. 方法

医師主導治験として実施する。  
治験のデザインは下記のとおりである。

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第 II 相試験
- (3) 臨床薬理試験

治験薬である CPG2 は、大原薬品工業が提供する。

目標症例数は 18 例である。

#### 3. 結果

これまでに参加7施設中6施設で IRB の承認を得た。これらのうち3施設で計6症例が治験に登録された。当センターにおいては、平成24年度は治験実施のための各種書類作成、院内関係部署の調整を行い、治験審査委員会に申請を行った。治験審査委員会の審査を経て平成24年11月19日付で修正の上で承認された。その後申請書類の必要な修正を行い、平成24年12月3日付でこの修正が承認の条件とした事項を満たしていることが確認された。平成25年1月15日、院内のスタートアップミーティングを開催し、研究実施における実務上の確認を行い、研究への症例登録が可能となった。平成25年度は、対象症例が発生した場合にすみやかに治験に登録できるように、大量メトトレキサート (MTX) 療法を行うすべての患者にあらかじめ治験概要の説明を行った。当センターではこれまでのところ治験対象症例は発生していない。

#### 4. 考察

大量メトトレキサート (MTX) 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対する治療は、これまでは大量輸液やロイコボリンの大量療法などの対症療法しか存在せず、このような症例では重篤な骨髄抑制、肝障害、腎障害、口腔粘膜障害などの合併症が避けられなかった。腎障害のため透析を必要とする症例もあった。血中の MTX を直接分解する CPG2 は、MTX の血中濃度を速やかに低下させることでこれらの有害事象を軽減することが期待できる。CPG2 が本邦でも使用可能となれば、これまで以上に大量 MTX 療法を安全に施行することが可能になり、患者の受ける恩恵は大きいと考えられる。このため、CPG2 の薬事承認を目的として医師主導治験を開始した。

治験への症例登録は現在までのところ6例であり、予定集積ペースを下回っている。参加施設での対象症例の発生が予想を下回っていることが原因と考えられる。今後は既参加施設での症例登録の努力を更に進めるとともに、新たに参加施設を増やして症例登録数を増やすことが必要である。

#### 5. 結論

大量 MTX 療法時に生じる MTX 排泄遅延に対してグルカルピダーゼ (CPG2) の医師主導治験を開始した。これまでに6例の症例が治験に登録された。今後更に症例集積を進めることが必要である。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

# 小児用補助人工心臓 総括研究報告書

# 小児用補助人工心臓 Berlin Heart Excor の安全性と有効性の研究

所属 東京大学医学部附属病院

研究者 小野 稔

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

平田 康隆 東京大学医学部附属病院  
澤 芳樹 大阪大学医学部附属病院  
上野 高義 大阪大学医学部附属病院  
中谷 武嗣 国立循環器病研究センター  
市川 肇 国立循環器病研究センター

## 研究要旨

改正臓器移植法が施行され、小児における心臓移植が我が国において可能となった。欧米では小児用の VAD (補助人工心臓) の装着を行い、安全に心臓移植へ BTT (心臓移植への橋渡し) が行われている。我が国においては小児に使用できる VAD が未承認であるために、長期の移植待機期間を乗り切ることが不可能である。この状態を解決すべく、日本心臓血管外科学会が中心となって、世界で最も多く使用されている小児用 VAD である Berlin Heart 社製 EXCOR が「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で検討され、平成 22 年 6 月に早期導入機種として選定された。EXCOR は我が国での使用経験はなく、導入のために臨床試験を計画した。平成 22 年 11 月 (社) 日本医師会に「治験の計画に関する研究」として採択され、プロトコールをはじめとする治験資料を作成した。その後、次の段階として平成 23 年 11 月 (社) 日本医師会に「治験の調整・管理に関する研究」として採択され、治験開始に向けて準備に入った。

当該治験の内容は、症例数を東京大学医学部附属病院 (以下、東京大学)、大阪大学医学部附属病院 (以下、大阪大学)、国立循環器病研究センターで各 1 症例、計 3 症例とした。また、承認申請の審査対象として使用する症例データの観察期間は第 1 期とした 3 ヶ月とした。3 ヶ月を超えても当該機器の装着を継続し、治験第 1 期として当該治験機器の販売承認まで観察を継続するとした。当該治験を実施すべく、治験機器概要書、プロトコール、同意説明文書、Instruction for Use (日本語版) など、必要資料を用意し、治験届提出 (平成 24 年 2 月 23 日、変更届け平成 24 年 3 月 14 日)、各実施施設倫理委員会承認、Berlin Heart 社への機器の発注、Berlin Heart 社による各施設でのトレーニングを行った。なお、モニタリング及び監査の業務は、それぞれ、外部組織 CRO の株式会社インクリース研究所と、及び監査業務を非特定営利法人 (NPO) 日本臨床研究支援ユニットと委託契約書を締結した。

平成 25 年 3 月までに、東京大学 1 症例、大阪大学 1 症例 計 2 症例が適応基準に従って登録され、当該機器の移植実施を行った。その後、3 症例目の登録が進まないことから、平成 25 年 7 月 8 日に臨時施設会議を開催し、当初の東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターで各 1 症例、計 3 症例とした予定を変更し、どの施設においても 3 症例目を登録できることとした。

その結果、臨時施設会議後に東京大学で 3 症例目が適応基準に従って登録され、当該機器の移植実施を行った。この 3 症例目の登録とほぼ同時に大阪大学でも登録症例が見つかったことから、人道的配慮に基づき、4 症例目の実施を認めることとし、同年 8 月末に適応基準に従って登録され、当該機器の移植実施を行った。

平成 26 年 3 月 31 日までに、東京大学の 1 症例、大阪大学の 2 症例の計 3 症例が心臓移植のため米国へ渡航し、東京大学の 1 症例、大阪大学の 1 症例の計 2 症例が無事に心臓移植を終えた。東京大学の 1 症例は、国内移植を希望しており、待機中である。

## 1. 目的

本治験を実施すべく、医師主導治験としての必要な準備を行った。被験者候補は、本研究に参加する東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの各治験責任医師の症例選択の同意、及び治験調整医師の了解を得た上で、治験対象被験者とする。治験開始後は、モニタリング、監査、安全性情報報告、データマネジメント等を医療機器 GCP に遵守し実施する。全 4 症例の治験第 1 期終了後に集計を行い、治験総括報告書の第 1 期分を作成する。また、製造販売承認申請書添付資料等の作成に当る準備を支援し、製造販売承認申請時に治験総括報告書の補遺版を作成する。さらに、承認に向けた審査中に機構の要請があった場合に安全性情報のアップデートを行い、製造販売承認取得に寄与する。

## 2. 方法

本治験は、心臓移植待機中であり機械的循環補助を要する小児患者を対象として EXCOR の管理可能性を確認することを目的とする、多施設共同臨床試験である。治験実施施設は、東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターにて実施する。

登録された被験者は EXCOR の装着手術後、計画されたフォローアップを受ける。治験期間中、装着前ベースライン時、装着手術時、第 1 期フォローアップとして、装着後 1 週、2 週、4 週、6 週、及び 3 カ月の調査を行う。有効性評価項目として、治験終了時もしくは機器装着後 3 カ月の治験機器継続、又はそれ以前の機器抜去 (心臓移植への到達、自己心機能回復による治験機器からの離脱、死亡、その他の理由による) の有無を評価する。第 1 期終了後も治験機器装着を継続している場合、第 1 期フォローアップ調査を 3 カ月毎に行う。第 2 期、又は第 2 期に心臓移植、死亡、心機能の回復などにより治験機器を抜去した場合は、抜去時の調査を行い、治験を終了する。また、本機器の承認時に補助人工心臓の使用が継続している場合は、この時点で治験終了とする。

被験者選定を下記基準により開始した。

(1) 日本臓器移植ネットワークに移植希望者 (レシピエント) として登録されている。

- (2) 0~14歳、かつ、修正在胎期間が37週以上である。
- (3) 体重が3kg以上、50kg未満、かつ、体表面積が1.5m<sup>2</sup>未満である。
- (4) ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能クラス分類IV(又は6歳以下の小児はRoss心機能分類IV)であり、薬物治療が無効な重度の心不全を有し、以下の基準1)~3)のうち少なくとも1つを満たしている。
  - 1) 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集(J-MACS)のプロファイルの基準1、又は1Aである。重度の心原性ショック(治療に反応しない低血圧)、各臓器の灌流障害、機械的補助なしでは24時間以内の死亡が予測される。または、心室頻拍/心室細動が原因であると考えられる以上の症状を有する。
  - 2) J-MACSのプロファイルの基準2、又は2Aである(進行性の心機能低下)。
- すなわち、緊急の危険性はないが強心薬による最適な治療を受けていても悪化する状態であり、心室頻拍/心室細動(2A)かつ以下の基準のうち少なくとも1つに該当する。
  - 患者の水分バランスが最適であるのに推算糸球体濾過量(eGFR)が50%低下している腎機能低下
  - 患者のカロリー必要量の少なくとも75%を持続的に(7日以上)経腸栄養摂取できないような栄養状態悪化、又は適切な治療下での栄養状態悪化の兆候(悪液質、栄養性の体重減少)
  - 心不全症状、又は治療(肺水腫のための挿管など)に起因する持続的な寝たきり状態(軽快の見込みなく7日以上)による運動能力/歩行能力の低下
- 3) ECMO(体外式膜型人工肺)又はPCPS(経皮的心肺補助装置)による治療を受けている。
- (5) 心筋症、外科的に修復された器質的心疾患(左冠動脈肺動脈起始、大動脈狭窄など)、又は後天性心疾患(心筋炎、川崎病など)を含む両心室循環を有する。
- (6) 患者の代諾者(法的保護者)が本治験の内容を十分に理解し、同意書を提出している。

なお、以下の基準に抵触する被験者は除外とした。

- (7) 10日以上、ECMO(体外式膜型人工肺)による補助を受けている。
- (8) 治験機器の装着前48時間以内に30分以上の心肺蘇生を受けている。
- (9) 大動脈機械弁を植え込まれている。
- (10) 単心室病変、複合性の内臓錯位、及び拘束型心筋症などの好ましくない、又は技術的に困難な心臓構造を有する。
- (11) 重篤な肝障害がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。
- (12) 重篤な腎障害がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。
- (13) 血液透析又は腹膜透析を受けている(ただし、水分除去のための透析、又は持続的静脈-静脈血液濾過は含まない)。
- (14) 長期的に人工呼吸器を要する内因性の肺疾患(慢性肺疾患、呼吸促進症候群など)の兆候がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。
- (15) 治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる中等度又は重度の大動脈弁閉鎖不全、あるいは肺動脈弁閉鎖不全を有する。
- (16) 治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる心尖部心室中隔欠損、又は血行力学的に重要な他の病変を有する。
- (17) ヘパリン起因性血小板減少症、又は特発性血小板減少性紫斑病が確認されている、又は他の理由により抗凝固療法/抗血小板療法が禁忌の状態である。
- (18) 血液凝固障害(第Ⅰ因子欠乏、播種性血管内凝固など)、又は血栓性障害(第Ⅴ因子ライデン変異など)が確認されている。
- (19) 血球が壊れやすい、又は溶血を引き起こす血液学的疾患(鎌状赤血球症など)を有する。
- (20) 治験機器の装着前48時間以内の活動性感染症として、以下の1)、又は2)を示す。
  - 1) 血液培養陽性
- 2) 体温38℃以上、かつ、白血球>15,000/μL
- (21) ヒト免疫不全ウイルス感染、又は後天性免疫不全症候群を有する。
- (22) 致死的な悪性疾患の発症、又は兆候を有する。
- (23) 登録前30日以内の脳卒中、又は出血のリスク増加を伴う先天性の中樞神経系奇形症候群(動静脈奇形、モヤモヤ病など)を有する。
- (24) 精神疾患、又は行動障害(反社会性障害など)があり、治験を継続できない可能性が高い。
- (25) 他の医療機器、又は医薬品の治験に参加している。
- (26) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断する。

### 3. 結果

#### 1) 東京大学

##### (1) 第1症例目

当院での第1例目は2011年4月15日生まれの女児で、1歳3ヶ月、身長72.4cm、体重6.9Kg、BSA0.3m<sup>2</sup>、血液型B(+)。同年年末より心不全症状を発症し、近医にて拡張型心筋症と診断され、入院の上、強心剤投与が開始された。翌2012年4月に当院転院。心不全治療の強化にも関わらず病態は進行し、7月5日に日本臓器移植ネットワーク(JOT)に心臓移植登録。強心剤二剤の持続点滴投与にても病態が悪化するIntermacs profile 2で、小児科担当医より本治験参加の打診があり、ご家族と御相談の上、治験症例と定めた。Berlin Heart社CEO Kroslowitz氏、Pittsburg大学のDr. Wearden、大阪大学、国立循環器病研究センターの医師らを招聘し、彼らの立会いのもと8月2日、EXCOR 10mLポンプをLVAD装着した。術翌日に抜管、PICUより一般床に一週間退室し極めて順調な経過であったが、10月9日に熱発、炎症所見の増悪が見られ、送血・脱血管周囲ポケット部の監視培養よりMRSAが検出されたことより、MRSA血流感染と判断し、抗MRSA抗菌剤投与を開始した。抗菌剤はVCM Daptomycin LZDと変更したが、2013年1月22日の渡航までの全経過、継続投与を行った。感染症はAEとして報告した。渡航前にはCRPはほぼ陰性化し、熱発を認めなくなった。血流感染と臓器移植に関しては、渡航前からコロンビア大学Morgan Stanleyこども病院心臓外科医らと討議を行った。本例では交換したポンプ残留血培養が二度MRSA陽性であったが、熱発時の末梢血培養は全て陰性であり、炎症所見、熱発は十分に改善し、臓器障害も全く見られないことより、臓器移植の適応であると判断された。渡航翌日の1月23日にはアメリカ臓器移植ネットワーク(UNOS)にstatus 1Aとして登録された。

その後同年5月21日に心臓移植術を受け、術後経過良好にて同年11月19日帰国した。

## (2) 第3症例目

当院での第2例目は13歳の拡張型心筋症の女児で、平成25年8月2日EXCOR装着。8月15日抜管、その後経過良好。ポンプ内血栓などを認めず、同年11月8日に治験第1期の観察を終了。現在、治験第2期に入り、国内移植待機中である。

## 2) 大阪大学

### (1) 第2症例目

当院での第1例目は拡張型心筋症、4か月の男児。身長59.5cm、体重4.68kg、体表面積0.27m<sup>2</sup>。2012年9月20日生まれ。出生直後は心収縮力が保たれていたが、徐々に心機能の低下を認め、日齢4で心不全治療を開始した。日齢31で心不全コントロールのため入院治療。その後は外来で心不全治療を継続していたが、2013年1月に入り、多呼吸、陥没呼吸などの心不全症状を認めたために、1月10日緊急入院。急性心不全のために、人工呼吸管理の上、集中治療管理を開始した。1月23日循環動態が悪化したために、緊急ECMO装着。同日、日本臓器移植ネットワーク心臓移植レシピエントとして登録。1月28日、本治験への参加に関して同意取得し、被験者としての承認を東京大学、国立循環器病研究センターの治験責任医師の承認、および調整委員長の了解を得たために、1月29日治験機器EXCOR 10mLのLVADを装着した。術後ICUへ入室。治験機器による循環補助のもと循環管理を行った。一過性の高血圧を認め、SAE報告。術当日は十分な尿量確保が得られず、翌日から腹膜透析を行った(腎機能不全としてSAE報告)。同日、腎機能不全の回復を認め、尿量が確保できたために、腹膜透析を離脱。

術前からの長期人工呼吸管理であったために、離脱に時間を要し2月14日(術後16日目)に抜管・人工呼吸器離脱(呼吸不全としてSAE報告)。2月20日(術後22日目)に一般病棟へ転棟。

2月27日に38度を超える熱発を認めた。血液細菌培養検査から多剤耐性皮膚黄色ブドウ球菌が検出された(主要な感染症としてSAE報告)。炎症所見はCRP12と上昇し、抗生剤治療を開始した。その後は熱発は認めず、炎症所見の改善も認めた。

3月7日右上肢の痙攣様の動きを認め、頭蓋内精査を行ったところ、左硬膜下血腫を認めた(脳出血としてSAE報告)。その後のフォローでも明らかな増悪は認めず、特に臨床症状はないために、経過観察としている。

3月13日ポンプ内に血栓形成を認めたために、ポンプ交換を施行。

上記SAE報告を行った事象も現在は落ち着いており、全身状態は安定した状態で、3ヶ月目のフォローアップ期間が終了した。

抗凝固療法に関しては、Berlin Heart社より提供された抗凝固マニュアルに沿って、術後急性期はヘパリンの持続投与。慢性期にはワーファリンの内服を行い、現在PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好であった。第1期のフォローアップ期間が終了した後は、両親が海外渡航移植を希望され、その準備を行っていた。6ヶ月、9ヶ月のフォローアップ期間は当院で入院中であったが、全身状態は安定していた。

12月11日移植のために米国へ渡航し、治験中止となった。その後、現地時間で平成26年3月27日に心臓移植を受けた。

### (2) 第4症例目

当院での第2例目は拡張型心筋症、左室心筋緻密化障害の6か月の女児。身長65.2cm、体重5.7kg、体表面積0.31m<sup>2</sup>。2013年2月6日生まれ。出生時は特に問題なかったが、日齢13日より不全症状を認め入院、精査を行い、DCMと診断され心不全治療を開始した。2ヶ月間の治療を行い、プロロッカーを導入し退院したが、約1ヶ月後の5月18日に心不全症状が増悪し再入院した。挿管の上、PDE阻害薬投与、プロロッカーを増量していたがproBNPの上昇、徐脈傾向を認めたため、プロロッカーを中止しACE阻害薬の内服に変更した。心移植を考慮すべき重症心不全との判断で8月14日、日本臓器移植ネットワーク心臓移植レシピエントとして登録し、8月21日当院へ転院された。薬剤による心不全コントロールは困難であると判断し、8月29日、本治験への参加に関して同意取得し、被験者としての承認を東京大学、国立循環器病研究センターの治験責任医師の承認、および調整委員長の了解を得たために、8月30日治験機器EXCOR 10mLのLVADを装着した。術後ICUへ入室。治験機器による循環補助のもと循環管理を行った。一過性の高血圧を認め、SAE報告した。9月5日(術後6日目)に抜管・人工呼吸器離脱した。9月9日(術後10日目)に一般病棟へ転棟。

3月13日ポンプ内に血栓形成を認めたために、ポンプ交換を施行。上記SAE報告を行った事象も落ち着き、全身状態は安定した状態で、第2期のフォローアップ期間が終了した。

抗凝固療法に関しては、Berlin Heart社より提供された抗凝固マニュアルに沿って、術後急性期はヘパリンの持続投与。慢性期にはワーファリンの内服を行い、PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好であった。

2月3日、未明に嘔吐したため頭部CTを施行したところ出血性梗塞を認め、SAE報告した。明らかな神経症状はなかったが、頭蓋内圧亢進症状を認めたために、鎮静のもと、内科的減圧治療を行った。当日のPT-INRは2.36と良好にコントロールされていたが、出血の増悪を防ぐためケイツーNを5mg投与した。発症1日目、3日目に頭部CTでフォローを行ったが出血の増悪なく、梗塞の原因が血栓による可能性があったため2月6日ポンプ交換施行し、ヘパリンによる抗凝固療法を再開し、鎮静も終了した。発症10日目にも頭部CTでフォローを行っているが出血の増悪は認めなかった。現在は明らかな神経学的異常所見なく、状態は落ち着いている。

平成26年3月28日移植のために米国へ渡航し、治験中止となった。

## 3) 国立循環器病研究センター

作成した治験実施計画書に従い、治験実施体制を整備し、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。その結果、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) まとめ

今年度は、平成25年5月11日、同年8月4日及び平成26年2月5日に効果安全性評価委員会を開催し、海外安全性情報および国内治験症例の有害事象を解析評価し、治験継続可能との判定がなされた。

平成 25 年 7 月 8 日には、3 施設の研究代表者、分担者、協力者による臨時的検討会を開催し、当初目標の 3 症例目の登録について、各施設 1 症例とした当初の目標から、登録可能な被験者がいる施設からの登録を可能とした。その結果、ほぼ同時期に東京大学と大阪大学で登録可能な被験者が見つかり、人道的配慮から、当初の予定を上回る 4 症例を登録症例とすることとなった。

平成 26 年 2 月 20 日には、3 施設の研究代表者、分担者、協力者による検討会を開催し、今年度の製造販売承認申請に向けた治験第 1 期を終了した 4 症例の経過報告と今後の予定について検討された。製造販売承認申請の時期は、製造元である Berlin Heart 社で申請予定の国内向け IKUS の開発が遅れていることから、当初の今年度末から平成 26 年 6 月以降となる予定であることが、申請者となる治験機器提供者より報告された。

まとめとして、当初の目標症例を上回る 4 症例を治験に登録した。東京大学の 1 症例目では、平成 24 年 8 月 2 日に EXCOR の装着を実施したのち治験第 1 期の観察を終了し、VAD 装着後 5 ヶ月後に心臓移植を目的に渡米し、平成 25 年 5 月 21 日に心臓移植を受け、術後経過良好にて同年 11 月 19 日帰国した。大阪大学の 2 例目では、平成 25 年 1 月 29 日に EXCOR を実施したのち治験第 1 期の観察を終了し、VAD 装着後 10 ヶ月後に心臓移植を目的に渡米し、平成 26 年 3 月 27 日に心臓移植を受け、現在術後経過観察中である。東京大学の 3 症例目では、平成 25 年 8 月 2 日に EXCOR の装着を実施したのち、同年 11 月 8 日に治験第 1 期の観察を終了し、現在、治験第 1 期に入り、国内移植待機中である。大阪大学の 4 症例目では、平成 25 年 8 月 30 日に EXCOR の装着を実施したのち治験第 1 期の観察を終了し、VAD 装着後 7 ヶ月後の平成 26 年 3 月 28 日に心臓移植を目的に渡米した。

当初は、今年度中の製造販売承認申請を予定していたことから、治験第 1 期の観察終了後のデータをもって治験総括報告書を作成することとなっていたが、平成 26 年 2 月 20 日に開催された施設会議において申請予定社から申請が平成 26 年 6 月以降になる旨の発表があったことから、今年度は、まず第 1 期のデータをもって、治験総括報告書の第 1 案を作成し、来年度は、既に心臓移植を終了した 2 症例と移植のために渡米し治験を中止した 1 症例に国内移植待機中である 1 症例の第 1 期以降のデータを集集し、モニタリング・監査を経て申請のための治験総括報告書の作成を行う。また、治験第 1 期経過観察中の治験症例については、安全性を中心に情報収集を継続し、承認申請に合わせて報告に盛り込む予定としている。

#### 4. 考察

小児用補助人工心臓 EXCOR の使用の最も重要なエンドポイントである小児心臓移植の実施については、わが国においては 2010 年 7 月に改正臓器移植法が施行されて可能となったが、2011 年 2 月末時点では適切な脳死ドナーが現れないために施行されていない。米国では年間 300 例程度の小児心臓移植が行われている。小児心臓移植の待機期間がより長期になることは、待機中の心不全の悪化の可能性が高くなる患者数が少なからず出現することが予測される。心不全の増悪に対してより安全に心臓移植を受けられるように循環を補助するために、わが国では小児専用の VAD が必須である。これまでは、ある程度の体格（体表面積 1.0m<sup>2</sup> 以上）の場合には、成人用に保険適応されているニプロ東洋紡製の体外式 VAD を装着することで対応してきた。しかし、さらに体格が小さく成り成人用の VAD では著しく治療が困難、あるいは不可能であった。

したがって、日本では体格の小さな小児を対象にし、国内における小児心臓移植実施可能の 3 施設（東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センター）を選定し、各施設 1 例ずつ治験を実施している。平成 26 年 3 月 31 日までに、当初の目標症例を上回る 4 症例（東京大学、大阪大学各 2 症例ずつ）に当該機器の移植を行った。共に成人用に保険適応されているニプロ東洋紡製の体外式 VAD は使用不可能であり、本治験対象である Berlin Heart 社製 EXCOR の治験対象として適した症例と考えている。東京大学の 1 症例目は、平成 25 年 1 月 22 日に渡航移植のために渡米し、平成 25 年 5 月 21 日に心臓移植を受け、術後経過良好にて同年 11 月 19 日帰国した。大阪大学の 2 症例目は、平成 25 年 12 月 11 日に渡航移植のために渡米し、平成 26 年 3 月 27 日に心臓移植を受け、現在術後経過観察中である。東京大学の 3 症例目は、平成 25 年 11 月 8 日に治験第 1 期の観察を終了し、現在、治験第 1 期に入り、国内移植待機中である。大阪大学の 4 症例目は、平成 26 年 3 月 28 日に渡航移植のために渡米した。心臓移植の実施を含め、3 症例が治験中止となったが、1 症例が国内移植待機中であり、治験第 1 期の観察を継続中であることから、継続的に、米国 IDE の結果と同様な被験者管理ができることを確認することを目的に、「治験の調整・管理に関する研究」として本研究を継続している。

#### 5. 結論

国内において小児心臓移植実施可能である、東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの 3 施設を選定し、「治験の計画に関する研究」で作成された治験実施計画書等を基に、治験計画届書を医薬品医療機器総合機構（機構）に提出し、30 日の機構調査終了後に各施設 IRB に治験の申請が行われ、承認された後に、東京大学と大阪大学で各 2 例ずつ登録し当該機器を移植した。効果安全性委員会より治験継続可能の判定を受け、東京大学 1 症例、大阪大学 2 症例が心臓職のため米国へ渡航し、東京大学と大阪大学の各 1 例が無事に心臓移植を終了した。国立循環器病研究センターでは登録患者の選定を行ったものの、適格症例が無く、登録は行われなかった。東京大学の 1 症例は移植後の経過観察を継続し、国内移植に向け待機している。EXCOR はわが国での使用経験はなく、導入のために本治験を完了するまで本研究を継続し行う。

#### 6. 研究発表

学会発表・セミナー（当該研究の直接的な内容についてはないが、関連したもの）

小野 稔：重症心不全における補助人工心臓治療の現状と将来展望．第 21 回日本小児心筋疾患学会学術集会シンポジウム．2012 年 9 月 東京

小野 稔：小児における機械的循環補助．第 9 回心臓移植セミナー（第 77 回日本循環器学会学術集会内）．2013 年 3 月 横浜

論文等（当該研究の直接的な内容についてはないが、関連したもの）

小野 稔（2012）：小児の補助人工心臓．循環器疾患の最新医療 141-144．先端医療技術研究所、東京

小野 稔（2012）：Berlin Heart Excor．In 心不全外科治療の要点と盲点．184．文光堂、東京

小野 稔（2013）：小児心臓移植 - 世界と日本の現状．医学のあゆみ 244： 896-901

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 平田 康隆

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

- (1) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 木下 修
- (2) 東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 木村 光利
- (3) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 高岡 哲弘
- (4) 東京大学医学部附属病院 小児科 清水 信隆
- (5) 東京大学医学部附属病院 小児科 犬塚 亮
- (6) 東京大学医学部附属病院 小児科 進藤 考洋
- (7) 東京大学医学部附属病院 小児科 林 泰佑
- (8) 東京大学医学部附属病院 小児科 平田陽一郎
- (9) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 益澤明広
- (10) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 尾崎 晋一
- (11) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 縄田 寛

### 研究要旨

本邦の重症心不全小児患者に対する治療の選択肢は少なく、改正臓器移植法改正後は心筋症、虚血性心疾患などの患児に対して小児心臓移植が可能となったが、心臓移植が選択すべき治療法であるにも関わらず、国内の心臓移植ドナーは不足しており、長期にわたる待機時間を余儀なくされている。わが国では、移植までのブリッジとして心機能を代行して全身の循環を維持する補助人工心臓は成人に対する危機の開発、臨床応用が行われているものの、乳幼児を含む小児用対設置型補助人工心臓がない。治験機器 EXP-01 はドイツのベルリンハート社が製造販売する小児用対設置型補助人工装置であり、世界各国ですでに多くの臨床使用経験を持ち、有用性、安全性が確認されているが、本邦での臨床データは存在しない。そこで、EXP-01 の製造販売承認取得を目指し、小児心臓移植実施認定 3 施設による多施設共同臨床試験を実施することとなった。

#### 1. 目的

本治験は日本人の重症心不全小児患者を対象として、日本の医療環境下で治験機器 EXP-01 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。本治験の結果は安全性及び有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行い、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。

#### 2. 方法

適格基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない患者を対象症例とし、事前に文書同意を得て登録された被験者に対し、実施計画書に沿って装着前ベースライン時、装着手術時、第 1 期フォローアップとして装着後 1 週、2 週、4 週、6 週、及 3 か月の調査を行った。

#### 3. 結果

当院では、第 1 例目に平成 24 年 8 月 2 日に 1 歳の女児に対して EXP-01 の装着を実施したのち、同年 11 月 5 日に治験第 1 期の観察を終了し、治験機器装着後 5 ヶ月の平成 25 年 1 月 22 日に心臓移植を目的に渡米し、当該治験の中止症例となった。その後同年 5 月 21 日に心臓移植術を受け、術後経過良好にて同年 11 月 19 日帰国した。

当院での第 2 例目は 13 歳の拡張型心筋症の女児で、平成 25 年 8 月 2 日 EXP-01 装着。8 月 15 日抜管、その後経過良好。ポンプ内血栓などを認めず、同年 11 月 8 日に治験第 1 期の観察を終了。現在、治験第 1 期に入り、国内移植待機中である。

総合して、治験機器 EXP-01 は、小児末期心不全患者の救命法として有効と判断された。有害事象については第 1 例目では血流感染を来したことに関連してポンプ交換を 4 回/5 ヶ月の割合で必要としたが、感染がなければポンプ交換の間隔は長くなると推測された。また、第 2 例目では現在にいたるまでポンプ交換を必要とせず、血栓などの面で従来のもよりきわめて優れていることが示唆された。

#### 4. 考察

小児において臓器提供が期待できない本邦の現状を鑑みると、ブリッジを目的とする本機器の保険収載後は、受け皿となる小児の心臓移植件数とのバランスが重要となり、著しいバランスの欠如は渡航移植件数を増加させる結果に繋がることが予測される。一方、退院管理ができない本機器を装着し入院で国内待機を選択する場合、小児用心不全病棟や小児末期心不全治療専任スタッフ（医師、看護師、臨床工学技士等）が必須であると考えられた。

#### 5. 結論

当施設で施行した本治験は治験実施計画書に則り、安全に実施できた。また、治験全体の有効性と安全性の評価に寄与できた。

#### 6. 研究発表

学会発表・セミナー（当該研究の直接的な内容についてはないが、関連したもの）

平田 康隆：日本における小児心臓移植の現状と課題 第 4 回小児心臓移植国際学術講演会 2013 年 11 月 東京

平田 康隆：小児 VAD の現状と将来展望．第 11 回心臓移植セミナー 第 1 1 回補助人工心臓研修コース 2013 年 12 月 東京

7．その他  
なし

## 治験の実施に関する研究 (小児用補助人工心臓)

所属 大阪大学医学部附属病院

研究者 澤 芳樹

研究期間 平成 25 年 4 月 ~ 平成 26 年 3 月

### 研究分担者

大阪大学医学部附属病院 上野 孝義  
大阪大学医学部附属病院 吉川 泰司  
大阪大学医学部附属病院 井手 春樹  
大阪大学医学部附属病院 平 将生

### 研究要旨

日本国内では、薬物治療が無効の重症心不全小児患者に対する治療の選択肢および機会は少なく、死亡のリスクが非常に高い。心筋症、虚血性心疾患などの重症心不全患者に対しては、心臓移植が選択すべき治療法である。しかし、国内の心臓移植ドナーは不足しており、移植までの待機期間は長期にわたる。重症心不全患者に対する移植へのブリッジとして、心機能を代行して全身の循環を維持する補助人工心臓が用いられる。国内では、成人に対する補助人工心臓の開発と臨床応用が行われているが、乳幼児を含む小児患者に対して使用できる補助人工心臓はない。我が国において、2010年7月から改正臓器移植法が施行され小児心臓移植が可能となったが、ドナーの数が直ちに増加する可能性はなく、長期の移植待機が必要となることは確実である。このため体格の小さな小児に対する補助人工装置は必須である。治験機器 EXP-01 はドイツのベルリンハート社が製造販売する小児用体外設置型補助人工心臓であり、世界各国ですでに約 900 名の患者に対して使用されている。多くの臨床使用経験によって、有効性及び安全性は確認されているが、国内での EXP-01 使用に関する臨床データは存在しない。そこで、EXP-01 の国内での製造販売承認申請を行うために、国内で小児患者を対象とする治験を、小児心臓移植実施可能 3 施設による多施設共同研究を実施することとなった。

### 1. 目的

本治験は、日本人の重症心不全小児患者を対象として、日本の医療環境の下で治験機器 EXP-01 (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。本治験の結果は、安全性及び有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行い、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。本治験を開始することを目的とする。

### 2. 方法

本治験は、心臓移植待機中であり機械的循環補助を要する小児患者を対象として EXP-01 の管理可能性を確認することを目的とする、多施設共同臨床試験である。治験実施施設は、当院のほか、東京大学医学部附属病院、国立循環器病研究センターにて実施する。登録された被験者は EXP-01 の装着手術後、計画されたフォローアップを受ける。治験期間中、装着前ベースライン時、装着手術時、第 1 期フォローアップとして、装着後 1 週、2 週、4 週、6 週、及び 3 カ月の調査を行う。有効性評価項目として、治験終了時もしくは機器装着後 3 カ月の治験機器継続、又はそれ以前の機器抜去 (心臓移植への到達、自己心機能回復による治験機器からの離脱、死亡、その他の理由による) の有無を評価する。第 1 期終了後も治験機器装着を継続している場合、第 2 期フォローアップ調査を 3 カ月毎に行う。第 2 期、又は第 3 期に心臓移植、死亡、心機能の回復などにより治験機器を抜去した場合は、抜去時の調査を行い、治験を終了する。また、本機器の承認時に補助人工心臓の使用が継続している場合は、この時点で治験終了とする。

被験者選定を下記基準により開始した。

- (1) 日本臓器移植ネットワークに移植希望者 (レシピエント) として登録されている。
- (2) 0~14 歳、かつ、修正在胎期間が 37 週以上である。
- (3) 体重が 3 kg 以上、50kg 未満、かつ、体表面積が 1.5 m<sup>2</sup> 未満である。
- (4) ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能クラス分類 IV (又は 6 歳以下の小児は Ross 心機能分類 IV) であり、薬物治療が無効な重度の心不全を有し、以下の基準 1)~3) のうち少なくとも 1 つを満たしている。
  - 1) 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集 (J-MACS) のプロファイルの基準 1、又は 1A である。重度の心原性ショック (治療に反応しない低血圧)、各臓器の灌流障害、機械的補助なしでは 24 時間以内の死亡が予測される。または、心室頻拍/心室細動が原因であると考えられる以上の症状を有する。
  - 2) J-MACS のプロファイルの基準 2、又は 2A である (進行性の心機能低下)。  
すなわち、緊急の危険性はないが強心薬による最適な治療を受けていても悪化する状態であり、心室頻拍/心室細動 (2A)、かつ以下の基準のうち少なくとも 1 つに該当する。
    - 患者の水分バランスが最適であるのに推算糸球体濾過量 (eGFR) が 50% 低下している腎機能低下
    - 患者のカロリー必要量の少なくとも 75% を持続的に (7 日以上) 経腸栄養摂取できないような栄養状態悪化、又は適切な治療下での栄養状態悪化の兆候 (悪液質、栄養性の体重減少)
    - 心不全症状、又は治療 (肺水腫のための挿管など) に起因する持続的な寝たきり状態 (軽快の見込みなく 7 日以上) による運動能力/歩行能力の低下
  - 3) ECMO (体外式膜型人工肺) 又は PCPS (経皮的な心肺補助装置) による治療を受けている。
- (5) 心筋症、外科的に修復された器質的心疾患 (左冠動脈肺動脈起源、大動脈狭窄など)、又は後天性心疾患

- (心筋炎、川崎病など)を含む両心室循環を有する。
- (6)患者の代諾者(法的保護者)が本治験の内容を十分に理解し、同意書を提出している。  
なお、以下の基準に抵触する被験者は除外とした。
- (7)10日以上、ECMO(体外式膜型人工肺)による補助を受けている。
- (8)治験機器の装着前48時間以内に30分以上の心肺蘇生を受けている。
- (9)大動脈機械弁を植え込まれている。
- (10)単心室病変、複合性の内臓錯位、及び拘束型心筋症などの好ましくない、又は技術的に困難な心臓構造を有する。
- (11)重篤な肝障害がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。
- (12)重篤な腎障害がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。
- (13)血液透析又は腹膜透析を受けている(ただし、水分除去のための透析、又は持続的静脈-静脈血液濾過は含まない)。
- (14)長期的に人工呼吸器を要する内因性の肺疾患(慢性肺疾患、呼吸促進症候群など)の兆候がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。
- (15)治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる中等度又は重度の大動脈弁閉鎖不全、あるいは肺動脈弁閉鎖不全を有する。
- (16)治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる心尖部心室中隔欠損、又は血行力学的に重要な他の病変を有する。
- (17)ヘパリン起因性血小板減少症、又は特発性血小板減少性紫斑病が確認されている、又は他の理由により抗凝固療法/抗血小板療法が禁忌の状態である。
- (18)血液凝固障害(第VIII因子欠乏、播種性血管内凝固など)又は血栓性障害(第V因子ライデン変異など)が確認されている。
- (19)血球が壊れやすい、又は溶血を引き起こす血液学的疾患(鎌状赤血球症など)を有する。
- (20)治験機器の装着前48時間以内の活動性感染症として、以下の1)、又は2)を示す。
- 1)血液培養陽性
  - 2)体温38℃以上、かつ、白血球 $>15,000/\mu\text{L}$
- (21)ヒト免疫不全ウイルス感染、又は後天性免疫不全症候群を有する。
- (22)致命的な悪性疾患の発症、又は兆候を有する。
- (23)登録前30日以内の脳卒中、又は出血のリスク増加を伴う先天性の中樞神経系奇形症候群(動静脈奇形、モヤモヤ病など)を有する。
- (24)精神疾患、又は行動障害(反社会性障害など)があり、治験を継続できない可能性が高い。
- (25)他の医療機器、又は医薬品の治験に参加している。
- (26)治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断する。

### 3. 結果

一例目の被験者は拡張型心筋症、4か月の男児。身長59.5cm、体重4.68kg、体表面積0.27m<sup>2</sup>。2012年9月20日生まれ。出生直後の心収縮力は保たれていたが、徐々に心機能の低下を認め、日齢4で心不全治療を開始した。日齢31で心不全コントロールのため入院治療。その後は外来で心不全治療を継続していたが、2013年1月に入り、多呼吸、陥没呼吸などの心不全症状を認めたために、1月10日緊急入院。急性心不全のために、人工呼吸管理の上、集中治療管理を開始した。1月23日循環動態が悪化したために、緊急ECMO装着。同日、日本臓器移植ネットワーク心臓移植レシピエントとして登録。1月28日、本治験への参加に関して同意取得し、被験者としての承認を東京大学、国立循環器病研究センターの治験責任医師の承認、および調整委員長の了解を得たために、1月29日治験機器EXP-01(Berlin Heart EXCOR 10ml pump)のLVADを装着した。術後ICUへ入室。治験機器による循環補助のもと循環管理を行った。一過性の高血圧を認め、SAE報告。術当日は十分な尿量確保が得られず、翌日から腹膜透析を行った(腎機能不全としてSAE報告)。同日、腎機能不全の回復を認め、尿量が確保できたために、腹膜透析を離脱。術前からの長期人工呼吸管理であったために、離脱に時間を要し2月14日(術後16日目)に抜管・人工呼吸器離脱(呼吸不全としてSAE報告)。2月20日(術後22日目)に一般病棟へ転棟。2月27日に38度を超える熱発を認めた。血液細菌培養検査から多剤耐性皮膚黄色ブドウ球菌が検出された(主要な感染症としてSAE報告)。炎症所見はCRP12と上昇し、抗生剤治療を開始した。その後は熱発を認めず、炎症所見の改善も認めた。3月7日右上肢の痙攣様の動きを認め、頭蓋内精査を行ったところ、左硬膜下血腫を認めた(脳出血としてSAE報告)。その後のフォローでも明らかな増悪は認めず、特に臨床症状はないために、経過観察とした。その後も頭部CTでフォローを行い、血腫の縮小、消失を認めた。3月13日ポンプ内に血栓形成を認めたために、ポンプ交換を施行。6月6日、ポンプ内メンブレンに点状の突起物を認めたため、メンブレンの不具合を疑いポンプ交換を行った。ポンプ交換の後に、治験機器提供社へポンプの不具合でないことを確認済みである。上記SAE報告を行った事象も落ち着き、全身状態は安定した状態で、3か月間のフォローアップ期間が終了した。抗凝固療法に関しては、Berlin Heart社より提供された抗凝固マニュアルに沿って、術後急性期はヘパリンの持続投与。慢性期にはワーファリンの内服を行い、PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好であった。第一期のフォローアップ期間が終了した後は、両親が海外渡航移植を希望され、その準備を行っていた。6か月、9か月のフォローアップ期間は当院で入院中であったが、全身状態は安定していた。12月11日移植のために米国へ渡航し、治験中止となった。二例目の被験者は拡張型心筋症、左室心筋緻密化障害の6か月の女児。身長65.2cm、体重5.7kg、体表面積0.31m<sup>2</sup>。2013年2月6日生まれ。出生時は特に問題なかったが、日齢13日より不全症状を認め入院、精査を行い、DCMと診断され心不全治療を開始した。2か月間の治療を行い、ブロッカーを導入し退院したが、約1ヶ月後の5月18日に心不全症状が増悪し再入院した。挿管の上、PDE阻害薬投与、ブロッカーを増量していたがproBNPの上昇、徐脈傾向を認めたためブロッカーを中止しACE阻害薬の内服に変更した。心移植を考慮すべ

き重症心不全との判断で8月14日、日本臓器移植ネットワーク心臓移植レシピエントとして登録し、8月21日当院へ転院された。薬剤による心不全コントロールは困難であると判断し、8月29日、本治験への参加に関して同意取得し、被験者としての承認を東京大学、国立循環器病研究センターの治験責任医師の承認、および調整委員長の了解を得たために、8月30日治験機器 EXP-01(Berlin Heart EXCOR 10ml pump)のLVADを装着した。術後ICUへ入室。治験機器による循環補助のもと循環管理を行った。一過性の高血圧を認め、SAE報告した。9月5日(術後6日目)に抜管・人工呼吸器離脱した。9月9日(術後10日目)に一般病棟へ転棟。3月13日ポンプ内に血栓形成を認めたために、ポンプ交換を施行。上記SAE報告を行った事象も落ち着き、全身状態は安定した状態で、第 期 of フォローアップ期間が終了した。

抗凝固療法に関しては、Berlin Heart社より提供された抗凝固マニュアルに沿って、術後急性期はヘパリンの持続投与。慢性期にはワーファリンの内服を行い、PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好であった。2月3日、未明に嘔吐したため頭部CTを施行したところ出血性梗塞を認め、SAE報告した。明らかな神経症状はなかったが、頭蓋内圧亢進症状を認めたために、鎮静のもと、内科的減圧治療を行った。当日のPT-INRは2.36と良好にコントロールされていたが、出血の増悪を防ぐためケイツーNを5mg投与した。発症1日目、3日目に頭部CTでフォローを行ったが出血の増悪なく、梗塞の原因が血栓による可能性があったため2月6日ポンプ交換施行し、ヘパリンによる抗凝固療法を再開し、鎮静も終了した。発症10日目にも頭部CTでフォローを行っているが出血の増悪は認めなかった。現在は明らかな神経学的異常所見なく、状態は落ち着いている。

#### 4. 考察

4か月と6か月の拡張型心筋症の患者に対し、Berlin Heart EXCOR10mlポンプのLVAD装着を行った。術後の経過としては概ね良好にであったと思われる。

経過中に報告した重篤な有害事象(高血圧、腎機能不全、呼吸不全、主要な感染症、脳出血)はいずれもJMACSで定義された予想された有害事象であった。適切な対応によりすべて改善傾向を認めており、治験機器使用との直接的な因果関係は大きくなく、また不具合によるものでもないと考えられ、安全性に関しては問題ないものと思われる。いずれの症例においても3カ月の観察期間を終えて、手術、周術期管理、病棟での慢性期管理などすべてにおいて、小児心不全患者に対する治験機器使用は実施並びに管理可能であると考えられる。

#### 5. 結論

4か月と6か月の拡張型心筋症患者に対して治験機器 EXP-01(Berlin Heart EXCOR 10ml pump) LVAD装着を行い、いずれも3ヶ月間のフォローアップを終えた。

心臓移植実施までの待機期間、引き続き治験機器使用による安全性と実施可能性を検討する必要があると考えられるが、手術、周術期管理、病棟での慢性期管理などに大きな問題は認めなかった。

#### 6. 研究発表

本年度内の当該研究における研究発表はない。

#### 7. その他

なし

## 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 25 年 4 月 ~ 平成 26 年 3 月

### 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、我が国においても重傷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い、治験機器 EXP-01 が衣装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

- 1) 作成した治験実施計画書に従い、治験実施体制を整備し、治験機器製造元である Berlin Heart 社のトレーニングを行った上で、多施設共同治験を行った。
- 2) 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。その結果、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療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、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、治験機器装着を行うべき期間には、治験に該当する患者はなかった。

#### 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非先天性心の重症心不全症例の経験。第 32 会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。

# アルベカシン硫酸塩 総括研究報告書

所 属 神戸大学医学部附属病院  
 研究者 竹島泰弘  
 研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

#### 研究分担者

- (1) 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 松尾 雅文
- (2) 神戸大学医学部附属病院 小児科 飯島 一誠
- (3) 神戸大学医学部附属病院 薬剤部 平井 みどり
- (4) 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 小牧 宏文
- (5) 東京大学 名誉教授 野々村 禎昭
- (6) 東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 松田 良一
- (7) 東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 塩塚 政孝
- (8) 神戸大学医学部附属病院 薬剤部 久米 学
- (9) 神戸大学医学部附属病院 薬剤部 榎本 博雄
- (10) 神戸大学医学部附属病院 小児科 李 知子

#### 研究要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、伴性劣勢遺伝による筋形質膜下のジストロフィン蛋白の欠損により発症し、幼少期より進行性の骨格筋・心筋の変性や壊死を生じ、自立歩行能や自発呼吸能の喪失を経て 20～30 歳代で死亡に至る難治性疾患を代表する疾患である。これまで根本的な治療法は確立されていない。RNA からの蛋白翻訳に働きかけることで、先天的に欠損したジストロフィン蛋白の発現回復を図る治療方法である リードスルー療法やエクソスキップ療法が現在国内外で注目を集めており、ヒトを対象とした臨床試験や治験における有効性が報告されている。

本研究は、新たな治療法の開発を目的として、硫酸アルベカシンのもつリードスルー効果に着目し、遺伝子ナンセンス変異に起因するデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に有効性及び安全性を検討するものである。これまでに実施した研究から、ヒトでの有効性が報告されている同じアミノグリコシド系抗菌剤のゲンタマイシンと比較し、蛋白の発現回復効果が強く、また、安全性に優れる可能性が示唆されている。本年度は、PMDA との対面助言を踏まえた治験実施計画書案について、各治験実施施設の IRB にて審議・承認取得後、治験計画届書の届出を行うとともに、その他の治験実施上必要となる文書や手順書の作成、治験実施体制の構築を進めて実際に治験を開始した。これまでに実際に治験薬投与に至った症例はのべ 12 例であり、引き続き、患者の協力を得て試験を進める予定である。

##### 1. 目的

遺伝子ナンセンス変異に起因する自立歩行可能な状態にあるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン 36 週連続投与時の安全性、及びナンセンス変異部位の読み飛ばし（リードスルー）による蛋白翻訳回復に基づく有効性について、ジストロフィン発現回復、運動機能評価等の指標によりプラセボ対照無作為化試験として検討することを目的とした。

##### 2. 方法

ジストロフィン遺伝子の全長解析結果を含め、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン又はプラセボを年齢及び施設を層化因子とした動的割付けにより不均等割付 (2:1) し、1 週間に 1 回、36 週間投与する。投与にあたっては薬物血中濃度モニタリングにて安全性を確認しながら薬剤投与量を調整する。また、試験の目標例数は 21 例とする。

有効性評価における主要評価は薬剤投与前と比較した投与終了後 1 週のジストロフィン発現量の比較とする。副次評価として、薬剤投与前と投与終了時の機能評価（動作機能障害度、時間機能検査、徒手筋力検査、定量的筋力検査、運動強度）、バイオマーカー（CK、ALD）を比較する。安全性評価は、一般検査、心・肺機能検査、聴覚検査、平衡感覚検査、臨床検査、抗ジストロフィン抗体、有害事象の有無を評価項目として実施する。

##### 3. 結果

目標例数 21 例のうち、治験実施施設あわせて仮登録 14 名の登録がなされ、実際に薬剤の投与が開始された症例/本登録が 12 名であった。

二重盲検比較試験のため、有効性及び安全性に関する詳細な成績は不明であるが、これまでに治験中に重篤な有害事象の発生や本剤の特性を踏まえて定義した重要な有害事象（腎障害、肝障害、第 8 脳神経障害、その他）の発生は報告されていない。

##### 4. 考察

未登録 9 例は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システムへの本治験情報の提供し、患者からの治験参加の希望という流れの中で、6 名が東京での参加を希望されていることに起因する部分が多い。このため、治験への参加を希望されている患者が本治験に参加可能な体制を構築するために東京近郊での参加施設を増やす必要がある。また、引き続き、患者登録システムとの連携を図り、早期の患者登録終了を目指すこととする。

#### 5. 結論

これまで、試験の遂行上課題となる有害事象の発現や実施上の問題などはない。今後、患者が希望されている東京での試験参加を可能とするよう施設追加を行うなど適切な対応を行い、早期の治験終了を目指す。

#### 6. 研究発表

該当なし。

#### 7. その他

特になし。

## 治験の実施に関する研究[アルベカシン硫酸塩]

所属 神戸大学医学部附属病院

研究者 竹島泰弘

研究期間 平成 25 年 7 月 3 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

神戸大学医学部附属病院	小児科	李 知子		
神戸大学医学部附属病院	小児科	八木麻理子		
神戸大学医学部附属病院	小児科	森貞 直哉		
神戸大学医学部附属病院	臨床研究推進センター	久米 学		
神戸大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	山下 大介		
神戸大学医学部附属病院	臨床研究推進センター	山崎 純子		

### 研究要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは致死性の進行性の筋原性疾患であり、根本的治療法は存在しない。患者では、基底膜に存在するジストロフィン蛋白が欠損しており、筋細胞膜の脆弱性から不可逆的かつ進行性の筋繊維変性及び壊死を生じ、発育に反して次第に歩行等の機能障害が進行し、その後障害が呼吸筋や心筋に達して死亡に至る。

本研究は、本疾患の根本的治療になりうると思われるリードスルー療法について、硫酸アルベカシンのもつ効果に着目し、新たな治療法の可能性を探求するものである。患者では、遺伝子の変異(ナンセンス変異)により本来の翻訳終結部位よりも上流にて蛋白質の生産が中断されるが、リードスルー療法は、リボソームの構造変化を起こすことでこれを回避し、機能的な全長蛋白質の発現回復を図る手法である。

本年度は、治験実施に必要な文書や手順書を整備するとともに、医療機関の治験審査委員会において実施に係る承認を取得した。また、評価上重要な運動機能評価等について、統一された手技にて評価を可能とするような対応を進めた。

また、実際に遺伝子ナンセンス変異に起因するデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に有効性及び安全性を検討する治験を開始し、これまでに7例について検討を進めた。引き続き、患者の協力を得て試験を進める予定である。

### 1. 目的

遺伝子ナンセンス変異に起因する自立歩行可能な状態にあるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン 36 週連続投与時の安全性、及びナンセンス変異部位の読み飛ばし(リードスルー)による蛋白翻訳回復に基づく有効性について、ジストロフィン発現回復、運動機能評価等の指標によりプラセボ対照無作為化試験として検討する。

### 2. 方法

ジストロフィン遺伝子の全長解析結果を含め、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン又はプラセボを年齢及び施設を層化因子とした動的割付けにより不均等割付(2:1)し、1週間に1回、36週間投与する。投与にあたっては薬物血中濃度モニタリングにて安全性を確認しながら薬剤投与量を調整する。また、試験全体の目標例数 21 例のうち、神戸大学における目標例数は最大 16 例とした。

有効性評価における主要評価は薬剤投与前と比較した投与終了後1週のジストロフィン発現量の比較とする。副次評価として、薬剤投与前と投与終了時の機能評価(動作機能障害度、時間機能検査、徒手筋力検査、定量的筋力検査、運動強度)、バイオマーカー(CK、ALD)を比較する。

安全性評価は、一般検査、心・肺機能検査、聴覚検査、平衡感覚検査、臨床検査、抗ジストロフィン抗体、有害事象の有無を評価項目として実施する。

### 3. 結果

目標例数 16 例のうち、仮登録 9 名、実際に薬剤の投与が開始された症例/本登録は 7 名であった。本治験では、構築済みのデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者登録システムを通して、有効性が期待され、選択・除外基準上も適切と判断される患者に本治験に係る情報を提供し、希少疾病である当該疾患における治験進捗に努めたものの、参加希望された 11 名のうち 6 名が東京での参加を希望されるなど偏在が認められ、神戸大学で実際に登録に至った症例は 1 例であった。

継続中の患者において、治験中に重篤な有害事象の発生や重要な有害事象(腎障害、肝障害、第 8 脳神経障害、その他)の発生はない。

### 4. 考察

未登録 9 例は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システムへの本治験情報の提供し、患者からの治験参加の希望という流れの中で、6 名が東京での参加を希望されていることに起因する部分が多い。このため、治験への参加を希望されている患者が本治験に参加可能な体制を構築するために東京近郊での参加施設を増やす必要がある。また、引き続き、患者登録システムとの連携を図り、早期の患者登録終了を目指すこととする。

### 5. 結論

これまで、試験の遂行上課題となる有害事象の発現や実施上の問題などはない。今後、患者が希望されている

東京での試験参加を可能とするよう施設追加を行うなど適切な対応を行い、早期の治験終了を目指す。

6. 研究発表  
該当なし。

7. その他  
特になし。

## 治験の実施に関する研究[アルベカシン硫酸塩]

所 属 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター  
研究者 小牧宏文  
研究期間 平成 25 年 7 月 3 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

国立精神・神経医療研究センター病院・小一原 玲子  
国立精神・神経医療研究センター病院・湯浅 正太  
国立精神・神経医療研究センター病院・宮武 千晴  
国立精神・神経医療研究センター病院・青木 雄介  
国立精神・神経医療研究センター病院・中村 貞郎  
国立精神・神経医療研究センター病院・跡部 真人  
国立精神・神経医療研究センター病院・粟嶋 勇也  
国立精神・神経医療研究センター病院・大久保真理子  
国立精神・神経医療研究センター病院・久保田 一生  
国立精神・神経医療研究センター病院・高橋 勇弥  
国立精神・神経医療研究センター病院・馬場 信平  
国立精神・神経医療研究センター病院・元木 崇裕  
国立精神・神経医療研究センター病院・小嶋瑛美子  
国立精神・神経医療研究センター病院・竹下 絵里

### 研究要旨

今年度 7 月より、治験の実施に関する研究[アルベカシン硫酸塩]を実施し、院内の実施の体制を整備後、予定通り 5 例の治験薬投与が開始された。来年度も引き続き実施していく。

#### 1. 目的

自立歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、NPC-14(硫酸アルベカシン)の安全性及び有効性を検討する。

#### 2. 方法

不均等割付による登録時の患者の年齢及び施設を層化因子とした動的割付による多施設共同無作為化二重盲検試験

21 例中、当センターの予定組入れ 5 例

#### 3. 結果

5 例の組み入れ目標に対して、予定通り 5 例の組み入れ及び治験薬の投与が開始となった。

- 1 例目 2014 年 1 月 15 日投与開始、14Visit を 3 月 26 日に終える予定。
- 2 例目 2014 年 1 月 8 日投与開始、15Visit を 3 月 26 日に終える予定。
- 3 例目 2014 年 1 月 21 日投与開始、13Visit を 3 月 25 日に終える予定。
- 4 例目 2014 年 1 月 29 日投与開始、12Visit を 3 月 26 日に終える予定。
- 5 例目 2014 年 1 月 28 日投与開始、12Visit を 3 月 25 日に終える予定。

重篤な有害事象なし。

重要な有害事象なし。

その他の有害事象に関しては、軽度なものであり治験継続可能と判断する。

#### 4. 考察

引き続き円滑に治験を実施していく。

#### 5. 結論

2 年目計画の 2 年目も 5 例に対して治験の実施をしていく。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

ch14.18  
総括研究報告書

## 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 小児血液腫瘍科

研究者 原 純一

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 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
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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。医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談、厚労省（審査管理課）への問い合わせを踏まえ、米国での非臨床、臨床開発情報の利用、必要な非臨床試験の実施、免疫活性測定の利用のもと、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ている。昨年度中にすでに治験準備がほぼ整い、平成 25 年 2 月には探索部分（1<sup>st</sup> trial）である第 I/IIa 相について治験開始届けを提出、30 日調査を終了しているため、開始までに行う残った治験準備について進めた。

### 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に基づき、治験開始届けを提出した 1<sup>st</sup> trial である第 I/IIa 相について、治験実施準備を進める

### 2. 方法

昨年度に治験計画そのもの、および、治験資料としての治験実施計画書や同意説明文書、各種 SOP の作成は治験開始届けまでにほぼ完成しており、昨年度末の班会議にて残作業として同定した以下の数点について今年度の計画を立てた。

- (1) ヒト血漿中の ch14.18 濃度測定方法（PI 用および PII 用）の確定  
ch14.18 の薬物濃度測定のための測定計画、妥当性検証計画を作成する。
- (2) 薬物濃度測定および免疫活性測定のための検体の保管方法、回収、発送の手順の確定  
Ch14.18、HACA、IL2 測定様検体の保管方法、回収および発送・輸送の手順を確定する。  
免疫解析用検体の保管方法、回収および発送・輸送の手順を、測定限界などを考慮して決定する。
- (3) 手順書の追加作成と作成済みの試験関連資料の修正
- (4) 管理ウェブサイトの作成・管理  
治験資料の保管や進捗の管理のできる治験関係者だけが利用できるウェブサイトの開発と運用を決定する。

- (5) 治験実施施設での治験前の院内整備  
病棟説明や看護師が使用できるツールなどの開発を各施設で検討する。

### 3. 結果

- (1) ヒト血漿中の ch14.18 濃度測定方法 (PI 用および PII 用) の確定  
米国では ch14.18 の NCI 製剤と NCI 製剤の後継となる UT 製剤 (現製造品) を比較する薬物動態試験が実施されているが、本治験での ch14.18 血中濃度測定は、米国での薬物動態との類似を確認することで米国の NCI 製剤での推奨用量相当であることを確認することにある。そのため、この製剤間比較薬物動態試験での薬物濃度測定機関を利用することとした。日本での検体保管、米国への輸送を管理する必要があることから、日本の治験薬提供者に測定を含めて依頼することとなった。米国測定機関により実施計画書を作成した。
- (2) 薬物濃度測定および免疫活性測定のための検体の保管方法、回収、発送の手順の確定  
ch14.18、HACA、IL2 測定用検体について  
ch14.18 については上記のとおり国内治験薬提供者に日本での保管・米国輸送を依頼している、HACA も同様であるが、検体は施設で血清分離し冷凍保存しているものを回収するため、回収作業を最小化するために、IL2 測定機関 (国内検査会社) に一括回収を依頼することとした。保管については回収までは安定性確認されている -70 で施設保管し、症例およびコース単位で回収機関に連絡・回収するよう手順を作成した。  
免疫解析用検体について  
免疫解析は細胞の活性を測定するため、冷凍保存により細胞活性が失われてしまう。そのため採血後、血液検体を冷凍しないで、できるだけ早く活性測定することが必要となる。特に ch14.18 は好中球による ADCC 活性が大きく効果に貢献すると示唆されている。好中球の活性は、正常健康人でも 5-6 時間以内の測定がのぞましいことから、大阪市立総合医療センターは測定機関である国立がん研究センターに採血直後に直接人により輸送することとした。健康成人での安定性については 6 時間が研究分担により確認されている。
- (3) 手順書の追加作成と作成済みの試験関連資料の修正  
効果安全性評価委員会の事務局業務の手順書を事務局業務委託先の NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) に依頼し作成した。  
データマネージメント標準手順書を NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) に依頼し作成した。  
モニタリング計画書および品質管理業務手順書を株式会社新日本科学に依頼し作成した。  
作成済みの症例報告用紙の最適化検討をデータセンターとともに研究者サイドで行った。  
監査計画書について改訂を株式会社新日本科学に依頼して行った。
- (4) 管理ウェブサイトの作成・管理  
サイト上で文書編集が可能であり、治験資料の保管ができ、治験進捗を共有できるウェブサイトを構築し、治験関係者に ID、パスワードを発行し、ロスター管理とウェブサイトの運用を開始した。
- (5) 治験実施施設での治験前の院内整備  
病棟説明  
病棟説明用のプレゼンテーションを作成し、大阪市立総合医療センターおよび国立がん研究センターそれぞれで、病棟説明を実施した。その際にできた、投与ルート (併用投与の方法) や採血タイミング、頻度の高いバイタルチェックへの対応などの問題に対してそれぞれの施設で対応検討した。  
大阪市立総合医療センターでは看護師が病棟で採血、バイタルチェックなどをおこなったことを確認できるよう、一覧の表をツールとして作成した。

#### 4. 考察

すでに前年度までに治験開始届けも終了していたため、実際に開始した場合を想定して、追加の手順書などを作成したが、本治験薬は疼痛や発熱など副反応が多く、程度も強いということが知られていたため、実際に治験を開始した際の病棟での対応などについて何度も検討を行う必要があった。

#### 5. 結論

昨年度に引き続き、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の治験実施準備を行った。昨年度に 1<sup>st</sup> trial について治験開始届けを提出。30 日調査も終了しているが、SOP などの充実を図り、治験実施体制を確立することができた。

#### 6. 研究発表

本研究に関連する発表はない。

#### 7. その他

特になし。

## 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 独立行政法人国立がん研究センター中央病院  
小児腫瘍科

研究者 河本 博

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 25 年 9 月 30 日

### 研究要旨

ch14.18 免疫療法について、立案した国内開発計画に基づき、1st trial の治験準備をおこなった。昨年度におおよその準備は終了し、治験開始届け、30 日調査も終了している。今年度は実施のための研究 (C 研究) 採択後しかできない契約関連をのぞいた、未作成の手順書の作成やツールとして利用する Web サイトの開発、すでに完成している資料の修正を行い、病棟説明や各施設でのツール開発などを行った。本研究分担では、試験資料作成の委託調整を行った。また国立がん研究センターで実施する際の院内体制を検討した。

### 1. 目的

ch14.18 免疫療法について、立案した国内開発計画に基づき、1st trial の治験準備をおこなう。

### 2. 方法

昨年度までに GCP に従って、治験資料の作成、治験実施体制の構築 (委託予定業者との調整) を行い、治験開始届も終了している。本研究分担では、未作成の手順書について委託先と共同して完成をめざし、治験進捗管理ウェブサイトの構築を検討する。また国立がん研究センターで実施するための体制を検討する。ヒト血漿中の ch14.18 濃度測定方法 (PI 用および PII 用) の確定

### 3. 結果

(1) GCP に従い、以下の治験資料を追加作成することとし、それぞれ委託先と作成調整を行った。

手順書	委託先
効果安全性評価委員会の事務局業務の手順書	NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)
データマネージメント標準手順書	NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)
モニタリング計画書	株式会社新日本科学
品質管理業務手順書	株式会社新日本科学
作成済みの症例報告用紙の最適化検討	NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)
監査計画書改訂	株式会社新日本科学

(2) ウェブサイトに関しては、以前の医師主導治験で使用実績のあるプラットフォームを用いて NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) に構築依頼した。サイトへアクセスできる研究分担者、医師、CRC、CRO、治験薬提供者のアクセス管理および ID、パスワードの管理は本研究分担として実施することとした。

(3) 国立がん研究センター内で実施する際の、投与方法 (ルート) の同定、採血タイミング、採血方法などについて、プレゼン資料を作成しながら、病棟内検討を行った。

### 4. 考察

昨年度に治験開始準備がほぼ整っているため、実際に開始した際に必要と思われ、未整備であった SOP 等を作成した。契約後に試験体制や資料改訂が生じる点も少なくなき、実施研究の採択タイミングにより作業が重複する可能性があると思われた。

#### 5. 結論

GCP に従った治験資料の作成追加と治験管理ウェブサイトの構築をおこなった。また国立がん研究センター内で実施シミュレーションを行い、具体的な投与方法、採血方法などについて確定し、そのことにより、2 施設に共通の方法として施設間共有することもできた。

#### 6. 研究発表

本研究に関連する発表はない。

#### 7. その他

特になし。

# A型ボツリヌス毒素 総括研究報告書

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 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

#### 研究分担者

- (1) 高知大学医学部附属病院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、治験実施計画書を作成するとともに、関連機関および学内の関連部署との間で治験実施協力体制を整備した。また、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の事前面談をうけて、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、引き続き治験実施に向けた準備を進めている。

#### 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

日本医師会治験促進センター治験推進研究事業の研究助成を得て、昨年度作成した治験実施計画の骨子をもとに治験実施計画書を作成する。その内容について PMDA の対面助言を受けて一部修正し、調整管理研究の申請を行う。また、そ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

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 を交えて治験実施計画書の作成を進め、試験デザインは内転型ではプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験及び継続するオープンラベル試験、外転型ではオープンラベル試験とすることとした。平成 25 年 6 月 7 日に PMDA の事前面談を受けた。その結果を踏まえて治験実施計画書を修正し、同 6 月に調整管理研究申請を行ったものの不採択となった。

そこで、上記の関連機関とともに協議しながら、治験実施計画をより具体的なものに修正するとともに、治験実施医療機関の選定を進めた。10 月に再度調整管理研究を申請し、治験推進評価委員会でのプレゼンテーションを経て、11 月 26 日に調整管理研究の採択を得た。これを受けて、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 とともに調整管理研究実施体制の整備、ならびに高知大学医学部附属病院内の関係部署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、治験実施体制を整備するとともに治験実施医療機関を選定した。調整管理研究が採択されたことで、引き続き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において、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

平成 24 年度に行った PMDA の対面助言および本年度の事前面談を受けて、研究計画書の作成と治験実施体制の整備を行った。本年度に調整管理研究事業の採択を得ることができ、引き続き治験実施に向けた準備を進めている。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

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 25 年 11 月 26 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

#### 研究分担者

- (1) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 飯山達雄
- (2) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 熊谷直子
- (3) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 浅野健人
- (4) 高知大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 松本宗一
- (5) 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、治験実施計画書を修正するとともに、治験実施医療機関を選定した。並行して、モニタリング、治験薬割付、データマネジメント、統計解析等を委託する CRO を選定して治験実施に向けた準備を整えた。平成 26 年 1 月 22 日には関連機関および治験実施施設の担当者を集めて、キックオフミーディングを開催した。治験実施担当医師に対しては治験薬の声帯内注入療法手技の実技講習を実施した。各治験実施医療機関に対しては、倫理審査委員会への治験実施申請のための文書提供等の支援を行い、3 月 28 日に治験開始届を提出した。引き続き、4 月からの治験開始に向けた準備を行っている。

#### 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

医師主導治験実施に向けて、治験実施計画書を修正するとともに、治験実施医療機関を選定する。並行してモニタリング、治験薬割付、データマネジメント、統計解析等を委託する CRO を選定し、関連機関および治験実施施設の担当者を集めて、キックオフミーディングを開催する。各治験実施医療機関に対しては、倫理審査委員会への治験実施申請のための文書提供等の支援を行い、倫理審査委員会の承認が得られた施設を対象として、治験開始届を提出する。

#### 3. 結果

調整管理研究採択 (平成 25 年 12 月 11 日) をうけて、治験調整事務局を高知大学医学部附属病院次世代医療創造センターに設置した。その上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) 株式会社 CTD とともに、治験実施計画書の修正を行った。また、治験実施医療機関の選定を行い、北海道大学医学部附属病院、福島県立医科大学病院、横浜市立大学病院、藤田保健衛生大学病院、神戸大学医学部附属病院、山口大学医学部附属病院、高知大学医学部附属病院、および熊本大学医学部附属病院の 8 施設を選定した。これらと並行して、治験のモニタリング、治験薬割付け、統計解析等の業務を委託する CRO 選定を進め、イービーエス株式会社に業務委託することを決定し、契約を行った。

平成 26 年 1 月 22 日 (水) に、治験実施に関わる関係機関および治験実施医療機関の担当者等を集めてキックオフミーディングを行った。また、治験実施医療機関において治験薬投与を実施する医師を対象として、平成 25 年 10 月 30 日と平成 26 年 1 月 22 日には、声帯内注入手技に関する実技講習会を実施した。

また、症例の登録システム構築を進めるとともに、治験薬輸入・割り付け・搬送などの手順を確認した。治験実施医療機関においては準備が整った施設から倫理審査委員会へ治験実施を申請し、承認が得られた医療機関を対象として平成 26 年 3 月 28 日に治験開始届を提出した。

#### 4. 考察

治験実施計画書においては、実際の手順に即して一部修正を行った。治験調整事務局においては、各医療機関の臨床試験センターなどと連絡を取りつつ、治験実施に向けた各種資料作成、倫理審査委員会申請資料準備、治験薬の搬入手順作成などを進めた。これらにより治験実施医療機関では順次、治験実施の承認が得られ、治験開始届の提出に至ることができた。

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

平成 26 年度よりの治験開始に向けて、治験調整事務局が中心となって治験実施計画書の修正、治験実施医療機関における準備および手続きを進めた。平成 26 年 3 月 28 日に治験開始届を提出し、4 月以降の治験開始に向けた準備を引き続き行っている。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

# 肺動脈ステント 総括研究報告書

## 肺動脈狭窄に対する CP スtent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 25 年 4 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

医薬品医療機器総合機構との医療機器治験相談における助言にもとづき、先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP スtent留置術の有効性と安全性を検討することを目的として作成した治験実施計画書を改定した。合わせて説明同意文書・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tent留置術の有効性と安全性を検討することを目的として作成し、前年度治験、医薬品医療機器総合機構にて医療機器治験相談を行った治験実施計画書の改定について検討し、合わせて説明同意文書、アセント文書について検討し、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、研究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。前年度の医療機器治験相談において医薬品医療機器総合機構よりうけた助言内容に対応する。また、同ワーキンググループにて説明同意文書およびアセント文書の概要を作成する。

#### 3.結果

2013 年 2 月 8 日に行った医薬品医療機器総合機構での医療機器治験相談における助言にもとづいて以下の対応を行った。また、説明同意文書、アセント文書（小学校 1-3 年生向け、4-6 年生向け、中学生向けの 3 種）の概要を作成した。

1.対象の選択基準と評価基準を以下のように決定した。

##### 選択基準

- 1)年齢が 40 歳以下である。
- 2)体重が 10 kg 以上である。
- 3)登録前 1 年以内のバルーン血管形成術が無効、又はバルーン血管形成術の効果が乏しいと予測される  
\* 先天性心疾患修復術後（開窓フォンタン型手術後を含む）の肺動脈狭窄を 1~2 病変有しており、かつ、登録前 6 カ月以内の心臓カテーテル検査、CT、MRI 又は心エコー \*\* にて以下の(1)、(2)のいずれかを満たすことが確認されている。  
参照血管径とは狭窄前後でほぼ一定の径を保っている部分のうち小さい方の血管径とする。狭窄率は二方向以上で造影して算出し、小さい方の数値を採用する。  
(1)二心室修復術後（以下の ~ のいずれかを満たす）

- 肺動脈狭窄に起因する右心室圧の上昇収縮期右室圧/上行大動脈収縮期圧 0.7  
狭窄部での収縮期圧較差 20 mmHg  
(複数病変を有する場合は病変ごとに判定)  
狭窄率(1-狭窄部の血管径/参照血管径) 0.5  
(複数病変を有する場合は病変ごとに判定)  
(2)一心室修復術後(以下の ~ のいずれかを満たす)  
狭窄部での平均圧較差 3 mmHg  
狭窄率(1-狭窄部の血管径/参照血管径) 0.5  
(複数病変を有する場合は病変ごとに判定)  
形態的に明らかな肺動脈狭窄のために動脈血酸素飽和度 85%  
(複数病変を有する場合は病変ごとに判定)

#### 評価項目

##### 1)主要評価項目

CP スtent留置術の有効割合

##### 2)副次評価項目

- (1)stent留置術前後の最狭窄部径の変化率
  - (2)stent留置術前後の右室/上行大動脈収縮期圧比(二心室修復術に限る)の変化率
  - (3)stent留置術前後の狭窄部前後での圧較差の変化率
  - (4)体動脈酸素飽和度(一心室修復術後に限る)の変化量
  - (5)NYHA 症状分類の推移
  - (6)stent留置の成功割合
  - (7)stent留置術後 12 カ月までの再狭窄の発現割合
- 3)その他の評価項目肺血流シンチグラムによる患側肺/健側肺カウント比の変化率

II. stent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。

III. 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。

#### 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 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。

# 肺動脈狭窄に対する CP スtent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循環器センター

研究者 富田 英

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

小林俊樹 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科  
賀藤 均 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部  
水上愛弓 立正佼成会附属佼成病院 小児科  
杉山 央 東京女子医科大学心臓病センター循環器小児科  
上田秀明 神奈川県立こども医療センター 循環器内科

## 1. 目的

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP スtent留置術の有効性と安全性を検討すること。

## 2. 方法

研究代表者、研究分担者、研究協力者からなるワーキンググループを組織し、治験実施計画書、説明同意文書、各種標準手順書を確定する。これをもとに治験実施施設との打合せを行い、治験開始届けと症例登録開始に向けた準備を行う。

## 3. 結果

- ・ 治験実施計画書、治験機器概要書、症例登録票、説明同意文書・アセント文書、各種手順書（効果安全性評価委員会、画像判定委員会、業務委嘱、モニタリング、監査、治験総括報告書作成、治験調整医師の業務、治験実施計画書及び報告書の見本作成、治験機器概要書作成、説明同意文書の作成、安全性情報の取り扱い、記録の保存、治験機器管理、補償制度の概要）を作成した。

- ・ 治験実施施設を選定し、9施設から治験への参加についての了解をえ、契約を締結した。

- ・ 以上をもとに、実施施設の研究代表者、協力者、CRCを対象として2回のミーティングを行った（2013年9月23日、11月4日）。

- ・ 実施施設での IRB 審査を開始した。

- ・ 画像判定委員を対象として、画像判定手順に関する説明会および打合せを行った。

- ・ 関連学会（日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会）の保険診療対策委員を対象として本治験の概要に関する説明会を行い、本治験への支援を要請した。

## 4. 考察

上記により治験開始届けおよび症例登録開始に向けての準備が整ったものとする。

## 5. 結論

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP スtent留置術の有効性と安全性を検討するための医師主導治験開始の準備が整った。

## 6. 研究発表

2014年1月24 - 25日、第25回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会にて本治験についての口演を行った。

## 7. その他

特記事項なし

## 治験の実施に関する研究 (肺動脈ステント)

所 属 昭和大学横浜市北部病院循環器センター

研究者 富田 英

研究期間 平成 25 年 9 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

昭和大学横浜市北部病院こどもセンター	講師	曾我恭司
昭和大学横浜市北部病院循環器センター	講師	藤井隆成
昭和大学横浜市北部病院循環器センター	助教	藤本一途
昭和大学横浜市北部病院循環器センター	助教	木口久子
昭和大学横浜市北部病院循環器センター	助教	喜瀬広亮

### 1. 目的

先天性心疾患にともな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に関する研究の治験実施施設としての体制を整え、自ら治験を実施する。

### 2. 方法

治験実施計画書、説明同意文書、医師主導治験における業務手順書の昭和大学横浜市北部病院版を作成するとともに、GCP に沿った治験体制を整える。

### 3. 結果

2013 年 9 月 23 日、11 月 4 日の両日、治験実施施設によるスタートアップミーティングに参加。

説明同意文書を当該施設向けに修正。医師主導治験における治験標準業務手順書を作成。

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 (医師主導治験) について昭和大学横浜市北部病院 IRB の審査を受けた。

また、施設内 CRC、治験分担医師によるミーティングにより情報を共有し、症例登録に向けた体制を整えた。

### 4. 考察

治験実施に必要な書式を整え、IRB の審査をうけ、治験実施に向けての体制が整った。治験開始届け後、次年度より症例登録を開始出来る見込みである。

### 5. 結論

治験の実施に関する研究により、症例登録開始の準備が整った。

### 6. 研究発表

2014 年 1 月 24 - 25 日、第 25 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会にて本治験に関連する口演を行った。

### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究 { 肺動脈ステント }

所属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 小林 俊樹

研究期間 平成 25 年 9 月 13 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小児心臓科 葭葉茂樹

### 研究要旨

先天性の複雑心奇形疾患で術後の肺動脈狭窄により、心不全の増悪やチアノーゼを合併する症例がある。通常はそのような症例の狭窄した肺動脈に関してはバルーン肺動脈形成術が行われる。しかし、バルーン肺動脈形成術が無効または再狭窄をしてしまう症例が存在する。そのような症例に対してはステントの留置が欧米では推奨されている。しかし、本邦での発売されているステントは冠動脈用と末梢動脈用のみであり、肺動脈用のステントは認可されていない。また本邦での使用可能なステントは旧式の物がほとんどである。本研究はバルーン肺動脈形成術が無効な肺動脈狭窄に対して、チータム・プラチナステント(CPステント)を用いて狭窄部位の拡大を図り、同治療の有用性と安全性を証明して、狭窄肺動脈に対する肺動脈ステント留置の国内導入を図ることにある。

### 1. 目的

多施設治験により、バルーン肺動脈形成術が無効または再狭窄をしてしまう肺動脈狭窄病変に対して、CPステントを用いて狭窄部位の拡大を図り、同治療法とCPステントの有用性と安全性を証明する。

### 2. 方法

ワーキンググループにてステント留置が至適な適応症例条件の決定と、治療前後の効果判定法や経過観察方法はスケジュールに付いて検討を行い決定する。治験計画書を含めた治験に必要な書類の作成や手続きを行う。治験参加施設の募集と決定を行い、多施設が問題なく行う事の出来る治験計画書の最終版を作成する。

### 3. 結果

治験参加施設が決定し、開始前に全治験施設の治験医師、治験事務局担当者を集めた説明会を行った。このときに治験参加施設より出た意見を元に治験計画書を一部改正し治験計画書の Ver 1.0 と決定。他の必要書類を含めた治験スケジュール等が決定した。当院では治験 IRB への申請が終了し、既に治験の許可を得ることが出来た。

### 4. 考察

新しい治療器具や治療方法を審査する治験計画の厳密性などに触れて、審査の厳重性などが理解できた。

### 5. 結論

平成 26 年の 5 月を目標とした肺動脈ステントに関する研究の開始がほぼ可能となった。

### 6. 研究発表

なし

## 治験の実施に関する研究[肺動脈ステント]

所属 東京女子医科大学病院

研究者 杉山 央

研究期間 平成 25 年 9 月 13 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

東京女子医科大学病院 循環器小児科 石井徹子

### 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、治験課題名「治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]」の実施に向けての準備を行った。

治験審査委員会 (IRB) の審議にあたっては、臨床研究支援センターの本治験担当者が申請資料の作成等を行い、平成 26 年 3 月 14 日開催の委員会にて審査され、3 月 19 日承認となった。

### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である本治験は、先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置により今回使用する治験機器の有効性と安全性を評価することを目的としている。また、院内において治験実施の準備を行い、継続的で円滑な医師主導治験実施のための体制を整えていく。

### 2. 方法

- 1) 院内治験審査委員会への治験実施申請依頼および審査
- 2) 院内の治験実施体制の準備
  - (1) 医師主導治験標準業務手順書 (SOP) の確認
  - (2) 治験関連各署やモニタリング委託部門との打ち合わせ

### 3. 結果

1) 院内治験審査委員会への治験実施申請依頼および審査  
平成 26 年 2 月 26 日に治験実施申請依頼書および審議資料を提出。臨床研究支援センター治験担当者が治験事務局指導のもと申請書等を作成。平成 26 年 3 月 14 日治験審査委員会が開催され、同年 3 月 19 日に承認となった。

#### 2) 院内の治験実施体制の準備

- (1) 医師主導治験標準業務手順書 (SOP) の確認  
本治験における作業手順書を確認し、当院にて対応可能か内容確認を行った。実施について問題ないことを確認した。
- (2) 治験関連各署やモニタリング委託部門との打ち合わせ  
IRB までの手順については治験担当者が調整事務局への確認を行い、当院治験事務局との調整を行った。モニタリング業務委託業者との打ち合わせも行き、業務の範囲の理解や IRB 以降のスケジュール確認を行った。

### 4. 考察

企業治験と異なり、治験依頼者の介入がないため、円滑に医師主導治験を実施するためには、院内の関連部署のスタッフの協力が必要となる。今回は院内の臨床研究支援センターに支援要請を行い、試験担当者を決定、事務的事項の作業依頼を実施した。医師主導治験の手順書を確認し、手順書の内容に沿った実施可能性についての確認を行った。治験事務局の協力も得られ、事前に IRB 申請のための必要書類や手順等の説明を受け、試験担当者が IRB 審議資料を作成、作成した資料の確認作業を治験事務局が実施し、期日までに治験審査申請依頼を行うことができた。

### 5. 結論

該当なし

### 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[肺動脈ステント]

所属 独立行政法人 国立成育医療研究センター

研究者 賀藤 均

研究期間 平成 25 年 9 月 13 日～平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

独立行政法人 国立成育医療研究センター：三崎 泰志

独立行政法人 国立成育医療研究センター：小野 博

独立行政法人 国立成育医療研究センター：金子 正英

### 研究要旨

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性を評価することを目的として、肺動脈狭窄に対する Cheatham Platinum(CP)ステント留置の有効性を安全性に関する研究多施設協同、第 Ⅲ 相臨床試験の計画書を作成した。2014 年 2 月 20 日に国立成育医療研究センターの IRB の審査を受けて、条件付き承認となった。

### 1. 目的

本研究は、先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性を評価することを目的とする。

### 2. 方法

- 1) 当センターの臨床試験推進室との相談とサポート体制を整備
- 2) 院内 IRB への治験実施申請と IRB での審査
- 3) 医師主導治験標準業務手順書 (SOP) の確認

### 3. 結果

今年度は、SOP を PMDA と相談しながら、また、臨床試験推進室の指導のもと作成した。また、2014 年 2 月 20 日に当センターの IRB の審査を受け、同日に条件付き承認となった。また、当センターの参加医師を含めて、参加する複数の施設が集まって SOP の内容確認を行った。

### 4. 考察

PMDA の指導、治験参加医師、当センター治験推進室の医師、CRC の援助でここまでたどることができた。詳細で非常な良い計画書を作成できたと考えている。医師主導治験を計画する医師は当センターのような臨床試験推進室の指導、サポートがないと、非常に困難ではないかと考える。

### 5. 結論

SOP 作成、IRB 承認まで行った。来年度には治験候補患者がいた場合は、SOP に遵守して行う予定である。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [肺動脈ステント]

所 属 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院

研究者 朴 仁三

研究期間 平成 25 年 9 月 13 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

嘉川 忠博 (榊原記念病院 循環器小児科)  
上田 知実 (榊原記念病院 循環器小児科)  
中本 祐樹 (榊原記念病院 循環器小児科)  
石川 友一 (榊原記念病院 循環器小児科)

### 研究要旨

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄を対象とした多施設共同、単群、非盲検、第 Ⅲ 相臨床試験。個々の被験者について CP ステント留置後 52 週までの追跡調査を実施し、有効性評価項目として、最狭窄部径に基づく CP ステント留置術の有効割合を評価する。

#### 1. 目的

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性を評価することを目的とする。

#### 2. 方法

患者の日常診療情報を用いてスクリーニングを行い、治験審査委員会で承認された同意説明文書を用いて本治験への参加に対する同意を取得する。登録した被験者に対して試験治療である CP ステント留置術を実施し、術後 52 週経過するまで規定のスケジュールに沿った観察、検査を行う。

#### 3. 結果、考察、結論

当該年度は治験実施の準備期間と位置づけ、医療現場からの情報を円滑に取得できるよう施設内の基盤整備と院内スタッフの教育活動を継続的に行った結果、治験に関する情報を共有化できるようなシステムを構築することが可能となった。

現時点で治験の候補として考えている症例も複数あり、来年度より治験実施計画書に沿ってエントリーを開始する。

#### 4. 研究発表

特になし

#### 5. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究 [ 肺動脈ステント ]

所 属 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター  
研究者 上田 秀明  
研究期間 平成 25 年 9 月 13 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

柳 貞光  
金 基成

### 研究要旨

治験課題名「肺動脈狭窄に対する Cheatham Platinum (CP) ステント留置の有効性と安全性に関する研究 (第相 多施設共同医師主導治験)」は、平成 25 年度厚生労働科学研究費「治験推進研究事業」、「治験の実施に関する研究[肺動脈ステント]」で採択され、平成 25 年度に治験実施に向けての準備を行った。

### 1. 目的

本試験は医師主導治験であり、治験課題「先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性と安全性を評価すること」を達成するため、実施に向けた準備(治験実施計画書作成、治験審査委員会申請に向けた準備、治験届提出準備等)を行い、最終的には治験実施計画書に基づく治験を実施することを目的とする。

### 2. 方法

治験実施計画書の検討に関するミーティングへの参加(治験責任医師)  
キックオフミーティングへの参加(治験責任医師、CRC)  
治験審査委員会提出資料の作成  
治験実施体制の整備(医師主導治験標準業務手順書の確認、治験関連部門との調整、外部委託モニターとの調整等)

### 3. 結果

本年度は治験実施に向けての準備を行った。  
1) 国立成育医療センター、昭和北部病院において数回にわたり、治験プロトコル等の検討を行い、各種ミーティングに参加した(参加者:治験責任医師)。  
2) 2013 年 11 月 4 日キックオフミーティングに参加し、治験全体の流れ、治験実施計画書等について確認、協議を行った(参加者:治験責任医師、CRC)。  
3) 治験審査委員会に向けて申請資料の準備し、2014 年 3 月 11 日開催の当院の治験審査委員会において審議され、承認された。  
4) 医師主導治験に係る標準業務手順書について、GCP に基づいた治験実施にあたり問題が確認ないことを確認した。  
5) 院内各セクションと治験実施計画書に沿った治験の実施に向けて調整を、また外部委託モニターと打ち合わせを行った。

### 4. 考察

医師主導治験では、治験責任医師が主体となり治験審査委員会提出資料を作成や治験実施に向けた準備が必要であり、企業治験に比べて責任医師の負担は大きく、サポート体制が不可欠である。本年度は他の研究者、調整事務局、院内各セクション、外部機関(モニター)等との調整を行い、医師主導治験を円滑に実施するための体制整備を行なった。今後は、2014 年 4 月中に治験届を提出、その後院内各セクションと再度調整を行いつつ、5-6 月に院内スタッフ向けスタートアップミーティングを行い、症例組み入れを開始、順次治験を実施していく。

### 5. 研究発表

なし

### 6. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [ 肺動脈ステント ]

所 属 独立行政法人 国立循環器病研究センター

研究者 白石 公

研究期間 平成 25 年 9 月 13 日から平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

独立行政法人 国立循環器病研究センター 小児循環器科 矢崎 諭  
独立行政法人 国立循環器病研究センター 小児循環器科 北野 正尚  
独立行政法人 国立循環器病研究センター 小児循環器科 阿部 忠朗

### 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、「肺動脈狭窄に対する Cheatham Platinum (CP)ステント留置の有効性と安全性に関する研究(多施設共同、第 相臨調試験)」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。治験審査委員会(IRB)の審議にあたっては、臨床研究基盤センター先進医療・治験推進部が中心となって申請資料の作成等を行い、平成 26 年 3 月 31 日に IRB が開催され、同日承認された。

#### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「肺動脈狭窄に対する Cheatham Platinum (CP)ステント留置の有効性と安全性に関する研究(多施設共同、第 相臨調試験)」を行い、治験デバイスによる肺動脈狭窄に対するカテーテル治療の有効性と安全性の検討を進めることを目的とした。平成 25 年度は院内において、治験実施の準備と医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行うことを目的とした。

#### 2. 方法

- 1) 院内 IRB への治験実施申請と IRB での審査
- 2) 院内の治験実施体制の整備  
医師主導治験標準業務手順書の確認  
治験関連部門における事前打ち合わせ  
関係部署への治験内容の説明と治療実施環境の整備

#### 3. 結果

- 1) 院内 IRB への治験実施申請：臨床研究基盤センター先進医療・治験推進部が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成 26 年 3 月 31 日に院内 IRB が開催され、同日承認された。
- 2) 院内の治験実施体制の整備：当医師主導治験業務手順書の内容を再確認し、当院において治験を実施することに問題がないことを確認した。また、平成 26 年 3 月 4 日に関係各部署のスタッフに対して、治験内容と具体的手順を説明するミーティングを開催し、手順に関する討議を行った。

#### 4. 考察

企業治験とは異なり治験依頼者は存在しないため、医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験業務手順書の確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要となる。本研究事業を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験を継続可能な実施体制が整備された。

#### 5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進めると同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備ができた。

#### 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 [ 肺動脈ステント ]

所 属 久留米大学病院

研究者 須田憲治

研究期間 平成 25 年 9 月 13 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

久留米大学医学部小児科 工藤嘉公、岸本慎太郎

### 研究要旨

「治験推進研究事業」の一環として、「治験の実施に関する研究[肺動脈ステント]」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。治験審査委員会 (IRB) の審議にあたっては、治験事務局が中心となって申請資料の作成等を行い、平成 26 年 3 月 17 日に IRB が開催され、3 月 17 日に承認された。

#### 1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である、「治験の実施に関する研究[肺動脈ステント]」を行い、治験器具による肺動脈ステント留置術の有効性の検討を行う。また、院内において治験実施の準備を行い、今後継続的に医師主導治験を実施可能な体制の整備を併せて行う。

#### 2. 方法

- (ア) 院内 IRB への治験実施申請と IRB での審査
- (イ) 院内の治験実施体制の整備  
医師主導治験標準業務手順書 (SOP) の確認  
治験関連部門における事前打ち合わせ

#### 3. 結果

(ア) 院内 IRB への治験実施申請：治験事務局が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成 26 年 3 月 17 日に院内 IRB が開催され、同月 17 日に承認された。

(イ) 院内の治験実施体制の整備

医師主導治験 SOP の確認：当院の医師主導治験関連の SOP の内容を再確認し、治験実施にあたり、問題がないことを確認した。

#### 4. 考察

企業治験のように治験依頼者は存在しないため、医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験 SOP の確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要となる。本研究事業を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが IRB の申請準備、実施体制の整備を行わなければならなかったが、業務の実施手順および方法を構築しつつ、円滑に業務を実施することができた。

#### 5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備ができた。

#### 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[肺動脈ステント]

所 属 岡山大学病院

研究者 大月 審一

研究期間 平成 25 年 9 月 13 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

岡山大学病院 IVR センター 馬場健児  
岡山大学病院 小児科 近藤麻衣子  
岡山大学病院 小児科 栗田佳彦  
岡山大学病院 小児科 栄徳隆裕

### 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「治験の実施に関する研究[肺動脈ステント]」を課題名とする医師主導治験の準備を行った。

#### 1. 目的

医師主導治験である「肺動脈狭窄に対する Cheatham Platinum(CP)ステント留置の有効性と安全性に関する研究(多施設共同、第 III 相臨床試験)を行い、院内において治験実施の準備を行い、今後継続的に医師主導治験を実施可能な体制整備を行う。

#### 2. 方法

院内治験審査委員会(IRB)への治験実施申請と審査準備および院内の治験実施体制の整備。

#### 3. 結果

2013.9.2 治験推進部会議室で治験概要等説明  
2014.2.5 治験推進部会議室で今後のスケジュール、支援金額等打合せ  
2014.2.26 治験推進部会議室で事前ヒアリング実施  
(治験機器管理者、医事課、CRC、事務)  
2014.3.20 事前審査実施  
2014.4.15 治験審査委員会(IRB)審査予定

#### 4. 考察

本研究を通じて院内での治験準備が円滑に行われる実施体制が準備された。

#### 5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に円滑な準備ができた。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

該当なし

# ONYX 液体塞栓システム 総括研究報告書

## 硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性に関する研究

所属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 坂井 信幸

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

国立循環器病研究センター	先端医療・治験推進部	山本 晴子
先端医療振興財団	臨床研究情報センター	永井 洋士
国立循環器病研究センター	先端医療・治験推進部	濱崎 俊光

### 研究要旨

従来の血管内治療手技では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対する ONYX 液体塞栓システムを用いた血管内治療の安全性と有効性を評価する医師主導治験を検討することとし、当局の対面助言を経て研究計画を作成した。

### 1. 目的

硬膜動静脈瘻は、脳硬膜に血液を供給する硬膜動脈と静脈洞や皮質静脈の間に異常短絡が形成される疾患である。治療はその短絡を閉塞することが目標である。本研究では、ONYX 液体塞栓システムを用いた経動脈塞栓術による根治的治療の安全性と有効性を明らかにするために、医師主導治験の実施に向けた準備を進めることを目的とした。

### 2. 方法

本試験は、現在行われている外科手術や血管内治療では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対する、Onyx 液体塞栓システムを用いた血管内治療の安全性と有効性を評価するために、多施設共同、非盲検非対照試験にて検討することを目的として計画した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議のうえ、試験デザインを検討し、対面助言を経て治験計画書、説明同意文書、治験体制の準備を進めた。

### 3. 結果

#### 1) 研究計画書

本治験の実施に向け、内外の報告と本治験の対象となる病態の治療の現状、Onyx を用いた硬膜動静脈瘻に対する経動脈塞栓術の報告を調査した。それらに基づき治験実施計画書、症例報告書を作成した。平成 25 年 5 月 21 日に当局の対面助言を実施し指導助言を受けた。対面助言では治験デザイン、対象患者、主要評価項目、症例数について助言を受け、治験実施計画書を完成した。

#### 2) 治験実施体制の整備準備

治験実施計画書の作成に伴い、治験調整医師の選定および調整事務局の整備を行い、協力して治験参加施設の候補施設をリストアップする準備を開始した。硬膜動静脈瘻の脳血管内治療の実績、Onyx を用いた経動脈塞栓術の実績、を有する医師および施設の選定が重要であり、調査の上、施設を決定した。

### 4. 考察

医師主導治験という臨床試験の枠組みで、本試験を実施することに関して、研究計画書の作成と治験実施体制の整備を経験した。治験調整医師、調整事務局、その他施設内外の関係者の協力により、治験の計画を行った。2 回目の医師主導治験の主任研究者となり積極的に関係者と協力し、治験計画の作成をスムーズに行うことができた。Onyx 液体塞栓システムの硬膜動静脈瘻への適応拡大を目的に、治験が完遂できるよう、適切な計画を行い治験を実施する。

### 5. 結論

当局の対面助言を受け、治験実施計画書を作成し治験実施を実現可能な研究計画を作成することができた。

### 6. 研究発表

特になし。

### 7. その他

特になし。

## 硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性に関する研究

所属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 坂井 信幸

研究期間 平成 25 年 11 月 26 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

### 研究分担者

国立循環器病研究センター 先端医療・治験推進部 山本 晴子

国立循環器病研究センター 先端医療・治験推進部 濱崎 俊光

### 研究要旨

硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性を評価する多施設共同非盲検非対照試験を医師主導治験として実施するための治験調整業務を開始した。

#### 1. 目的

本治験を安全かつ効率的に施行するため、自ら治験を実施する者を支援し、治験調整業務を行う。

#### 2. 方法

治験調整医師、調整事務局が中心となり、本治験の実施と治験体制の整備を行った。

- ・自ら治験を実施する者への支援業務
- ・治験届けの提出
- ・標準業務手順書 (SOP) の整備
- ・安全性情報共有システムの確立
- ・治験業務支援企業 (CRO) の選定、契約、業務管理
- ・安全性評価委員、画像評価委員の選定と、治験開始時会議実施

#### 3. 結果

- ・自ら治験を実施する者が施設内治験審査委員会の審査を受けるための支援業務を行った。
- ・自ら治験を実施する者をとりまとめ治験届けを提出した。
- ・標準業務手順書 (SOP) を整備した。
- ・本医師会治験促進センターと共同して安全性情報共有システムを確立した。
- ・治験業務支援企業 (CRO) を選定し、契約および業務管理を行った。
- ・安全性評価委員、画像評価委員を選定し、治験開始時会議を準備し実施した。

#### 4. 考察

医師主導治験という臨床試験の枠組みで、本試験を実施することに関して、治験調整事務局を整備し、内外の関係者と協力して、本治験をスムーズに実施できる体制を構築した。

#### 5. 結論

本研究を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進めると同時に、医師主導治験を実施可能な体制の基盤整備ができた。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[ONYX]

所 属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 坂井 信幸

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

神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	足立 秀光
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	今村 博敏
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	谷 正一
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	鳴海 治
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	佐藤 慎祐
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	柴田 帝式
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	森本 貴昭
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	峰 晴陽平
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	浅井 克則
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	阿河 祐二
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	清水 寛平
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	別府 幹也
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	藤堂 謙一
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	星 拓
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	河野 智之

### 研究要旨

硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性を評価する多施設共同非盲検非対照試験を開始した。

### 1. 目的

本研究の目的は、現在行われている外科手術や血管内治療では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対する、Onyx 液体塞栓システムを用いた血管内治療の安全性と有効性を評価する医師主導治験を実施することである。

### 2. 方法

- ・自ら治験を実施する者、治験分担医師、治験協力者、関連部署に治験実施計画への説明、教育
- ・被験候補者の選定と説明
- ・適格性の確認
- ・治験の実施

### 3. 結果

- ・自ら治験を実施する者、治験分担医師、治験協力者、関連部署に治験実施計画への説明、教育を目的に会議（スタートアップミーティング）を開催した。
- ・被験候補者を 1 名選定し、同意説明文書を用いて説明の上、同意を取得した。
- ・適格性を確認し、本治験に仮登録した。
- ・治験を実施したが、Onyx を用いた経動脈塞栓術に適した流入動脈がなく、本登録は行わなかった。

### 4. 考察

治験実施計画に基づき、治験実施体制の整備、治験関係者への説明と教育を行い、被験者候補の選定、同意取得の上、治験を実施した。適格基準を満たさなかったため、本登録には至らなかったが、今後、被験者の選定、同意取得、治験の実施を、標準業務手順書に従って進めていく予定である。

### 5. 結論

硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性を評価する多施設共同非盲検非対照試験を開始した。目標症例の登録を目指し、被験者の選定と治験の実施を進める予定である。

### 6. 研究発表

特になし。

### 7. その他

特になし。

## 治験の実施に関する研究 [ ONYX ]

所 属 岡山大学病院

研究者 杉生憲志

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

岡山大学病院脳神経外科 菱川朋人

### 研究要旨

現在本邦では脳動静脈奇形に対する液体塞栓物質として認可されている ONYX 液体塞栓システムを、新たに硬膜動静脈瘻に対する経動脈塞栓術に臨床応用するために、その有効性と安全性を評価する。

#### 1. 目的

従来の治療法では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対する ONYX 液体塞栓システムを用いた経動脈塞栓術の有効性と安全性を明らかにする。

#### 2. 方法

従来の治療法では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対して、有効性（治療 6 ヶ月後の血管造影検査による硬膜動静脈瘻の治癒的閉塞）と安全性（治療 30 日以内の死亡、全脳卒中、重篤な出血性合併症の発生）を評価する。

#### 3. 結果

今年度は臨床研究の準備段階として、データ収集・実施計画書の作成・倫理委員会認定などの基礎的な作業を行った。

#### 4. 考察

海外データ等文献等資料収集の段階では、ONYX 液体塞栓システムは硬膜動静脈瘻に対する経動脈塞栓術の重要なツールとなる可能性が示唆された。本システムは本邦ではすでに脳動静脈奇形の経動脈塞栓術目的では認可されており、適切な症例を選択し、十分な倫理的配慮をもって臨床研究を進める予定とした。

#### 5. 結論

今年度で適切な準備を行い、倫理委員会の承認を得ることができた。来年度からは本格的に臨床例で治療にあたる予定である。

#### 6. 研究発表

未だ準備段階であり、なし

#### 7. その他

特になし

## 治験の実施に関する研究[ONYX]

所 属 名古屋大学医学部附属病院

研究者 宮地 茂

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

- ( 1 ) 名古屋大学医学部附属病院 泉 孝嗣
- ( 2 ) 名古屋大学医学部附属病院 松原 功明

### 研究要旨

硬膜動静脈瘻に対する Onyx を用いた塞栓術の安全性と有用性を明らかにする目的の治験を実施するための院内体制を整備するとともに、これに伴う情報収集を行った。

#### 1. 目的

硬膜動静脈瘻に対する Onyx を用いた塞栓術の安全性と有用性を明らかにするための治験を実施するための院内体制を整備する。

#### 2. 方法

キックオフミーティングに参加し、治験実施のための確認作業を行う。院内では IRB 申請、および安全性管理システムのリハーサル参加による治験の準備を行う。

#### 3. 結果

キックオフミーティングで、プロトコルの周知、医師主導體制の確認、安全性管理システムについて理解した。

IRB の資料を整備し、安全性管理システムにて、e-learning を含めた実施者側の治験の準備を行った。

#### 4. 考察

硬膜動静脈瘻に対する Onyx を用いた塞栓術の安全性と有用性についての医師主導治験を行うにあたり、院内の整備を行った。今後実施症例の収集選択と最新の海外情報のチェックを行っていく予定である。

#### 5. 結論

硬膜動静脈瘻に対する Onyx を用いた塞栓術の安全性と有用性を明らかにするための治験を実施するための院内体制を整備しえた。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[ONYX]

所属 国立大学法人富山大学附属病院

研究者 桑山直也

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

国立大学法人富山大学附属病院脳神経外科・秋岡直樹

国立大学法人富山大学附属病院脳神経外科・柏崎大奈

### 研究趣旨

硬膜動静脈瘻は、脳硬膜に血液を供給する硬膜動脈と静脈洞や皮質静脈の間に異常短絡が形成される疾患である。また、本治験機器は、2009年に脳動静脈奇形に対する外科的摘出術前の塞栓術に使用する塞栓物質として承認され国内で使用されており、本物質は従来の治療法では治療が困難な一部の硬膜動静脈瘻に有用であることが知られている。本研究では、硬膜動静脈瘻の塞栓術において ONYX 液体塞栓システムが安全に治療目的を達するかどうかを評価する。

### 1. 目的

従来の治療法では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対する ONYX 液体塞栓システムを用いた経動脈塞栓術による血管内治療の安全性と有効性を明らかにする。

### 2. 方法

被験者候補が、少なくとも選択基準(1-3,6)に合致していること及び除外基準(1-7)に抵触していないことを確認し、仮登録する。また、本治験機器留置前に全ての選択基準に合致すること及び全ての除外基準に抵触しないことを確認できた場合に本登録する。

#### 選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 2) modified Rankin Scale が 4 以下である。
- 3) 初発または治療抵抗性の硬膜動静脈瘻を有している。
- 4) 根治的経静脈塞栓術の適用が困難である。
- 5) 本治験機器を用いることが可能な流入動脈を有している。
- 6) 文書による同意を得ている。

#### 除外基準

- 1) 医学的理由によりヘパリン投与ができない。
- 2) 6 カ月の経過観察が困難である。
- 3) 造影剤アレルギーの既往がある。
- 4) タンタルのアレルギーの既往がある。
- 5) 他の治験に参加中である。
- 6) 妊娠または妊娠の可能性がある。
- 7) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験を実施するに当たり不相当と判断する。

### 治験の流れ

#### 同意の取得

#### 被験者を仮登録

手技前の血管造影上の適格性を確認 不適格な場合：被験者を治験から除外

適格な場合：被験者を治験に本登録し、手技を継続

#### 塞栓術を実施

手技後 3 日または退院時の評価

手技 30 日後の評価

手技 3 カ月後の評価

手技 6 カ月後の評価

### 3. 結果

- ・ IRB 承認：特に問題なく承認された。
- ・ 治験計画届の提出：治験調整事務局に医療機関情報を提供した。

- ・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  
神戸大学医学部付属病院・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り、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

# アンブロキソール 総括研究報告書

# アンブロキ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

#### 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。

#### 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ンオ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ンオレイン酸塩(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ンオレイン酸塩(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。これまでに、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、内視鏡で確認できる胃静脈瘤を有すること、CT 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、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、E0 は 5% 溶液に調製すること、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、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 RCO 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、中央判定委員会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つたことが重要であつた。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 BRTO という治療法の保険適用を目指すべく、EO 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。

##### 探索的試験

症例数：20 例、主要評価項目：NPMDS、対象年齢：3 ヶ月～2 歳、1 日投与量：5-ALA HCl 150mg/SFC 78.44mg にて実施する。投与期間を 24 週間とする。

##### 長期投与試験

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。

##### 検証的試験

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 (NPMDS) 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

##### 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, Okaza

ki 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 a 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:p11: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]

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

重症川崎病患児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

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を実施されており、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(対象集団(選択・除外基準)の妥当性について、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、CsA の用法・用量の妥当性について、評価項目の妥当性について、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(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(治験薬概要書として最新のネオオラル&reg;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

#### 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。

#### 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

#### 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。

#### 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。

### 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

## 治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 和歌山県立医科大学附属病院

研究者 鈴木 啓之

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

和歌山県立医科大学小児科 武内 崇  
和歌山県立医科大学小児科 末永 智浩  
和歌山県立医科大学小児科 垣本 信幸

### 研究要旨

今年度の研究の主眼は、次年度に開始予定の治験を円滑に進めるための治験実施体制を整備すること、治験審査委員会で治験実施申請を行い承認を得ること及び研究支援体制の構築することである。治験は、和歌山県立医科大学附属病院（以下、当院）小児科に入院加療する重症川崎病症例が対象であるため、関連病院を受診した重症川崎病児を当院に転送する必要がある。関連病院との連絡体制や家族への説明方法、当院へ転院するメリット等について十分に情報を共有する必要があり、各関連病院代表者と会議を開催し、問題点を議論し、協力体制を確立した。

### 1. 目的

今回の医師主導治験はリスクスコア（小林スコア）を用いて、重症川崎病患児を選別し、初期治療として免疫グロブリン（IVIG）+シクロスポリン A(CsA) 併用療法が、標準治療である IVIG より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で検証することである。従って、院内の治験実施体制を整備し、治験審査委員会への申請書類を準備し、関連施設小児科から治験を実施する当院小児科に、多くの症例を集める体制を構築することが、今年度の目的である。

### 2. 方法

院内で治験を実施できるよう体制を整備し、院内の治験審査委員会に治験の実施を申請する。また、当院及び関連施設 7 病院の小児科医の代表者会議を開催して、今回の医師主導治験の概要・目的・プロトコルを説明し、症例の選別方法、家族への説明方法、当院への転院方法等について議論する。

### 3. 結果

院内で治験を実施できるよう院内関係部門と調整を行った。平成 26 年 3 月 11 日開催の治験審査委員会で承認された。平成 26 年 2 月 23 日、代表者会議を開催し、関連病院から、重症川崎病の定義を満たし、家族から了承が得られた症例について当院へ転院する方向で同意が得られた。ただし、各病院において諸条件が異なるため、重症川崎病患児に該当する症例の内、病院として協力できる範囲で治験体制に協力したいということになった。

### 4. 考察

重症川崎病該当症例が、各病院から当院へ転院する際にはいくつかの障害が存在することが判明した。家族から如何にして転院の同意を得るか。転院のメリットは何か。各病院における症例減少という医療経済上の問題である。しかし、重症川崎病症例の冠動脈後遺症減少を目的とする今回の医師主導治験に対する小児科医の期待から、協力体制が得られた。

### 5. 結論

当院で実施可能な体制を整備することができた。また、当院とその関連病院小児科との医師主導治験における連携体制を構築できた。

### 6. 研究発表

無し。

### 7. その他

特に無し。

## 治験の実施に関する研究〔シクロスポリン〕

所属 熊本赤十字病院

研究者 平井 克樹

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

西原 卓宏・第一小児科副部長

### 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「重症川崎病患児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、平成 25 年 11 月 30 日に開催された「川崎病医師主導治験説明会」へ参加し、治験実施計画書の解釈上の統一をはじめ、医師主導治験に係る法規制および安全性情報の取扱い等の当該治験に関する情報共有を行った。

#### 1. 目的

重症川崎病患児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、当院における実施体制の整備を行うと伴に、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

- (1) 他の自ら治験を実施する者との説明会への参加
- (2) 院内の治験実施体制の整備
  - ア) 医師主導治験に係る標準業務手順書（SOP）の作成
  - イ) 研究費交付準備として会計課との打ち合わせ
  - ウ) 治験責任医師と治験事務局との打ち合わせ
  - エ) 治験責任医師と治験コーディネーターとの情報共有
  - オ) 安全性情報管理システム利用における事前準備
- (3) 院内の臨床治験審査委員会 (IRB) への治験実施の申請

#### 3. 結果

- (1) 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。
- (2) 院内の治験実施体制の整備
  - ア) 本治験開始にあたり、「熊本赤十字 医師主導治験における治験標準業務手順書」を平成 25 年 3 月 25 日に制定した。
  - イ) 実施要領・事務取扱基準に基づき本治験会計担当者の確認と負担軽減費用振込手順についての打ち合わせを行った。
  - ウ) 研究参加申請書類や契約書、報告書等の作成に対し、責任医師、分担医師の情報の収集
  - エ) 候補患者来院時における適格基準の確認から後観察期までの手順に関する打ち合わせを行った。
  - オ) 安全性情報の手順書やマニュアルの確認を行い、情報を共有できる環境を準備した。
- (3) 臨床治験審査委員会の審議に向けて、審査資料を準備し、平成 25 年 3 月 25 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、医師主導治験等標準業務手順書（SOP）の作成をはじめとした院内の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をはじめ、当該治験に関する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、「重症川崎病患児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

## 治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 熊本地域医療センター

研究者 柳井 雅明

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

熊本地域医療センター 小児科 上野 靖史  
熊本地域医療センター 小児科 持永 将恵  
熊本地域医療センター 小児科 中島 光一郎

### 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、当院より CRC1 名が参加。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、院内においても責任医師 1 名、分担医師 3 名と治験実施計画書の情報共有を行った。

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、当院では循環器内科医師が参加した。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。3 月 5 日には IRB 審査に向けて、責任医師、循環器内科医師 2 名、薬剤師 2 名、生理検査部エコー技師 3 名、CRC1 名にて会議を開催し情報共有を行った。

#### 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
- (ウ) 院内の治験審査委員会 (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 CRC1 名が出席し、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、循環器内科医師 1 名が出席し、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、医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) を確認し、平成 26 年 3 月 6 日に作成した。

(ウ) 院内 IRB への治験実施申請

治験審査委員会の審議に向けて、審査資料等を準備し、平成 26 年 3 月 10 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 19 日に院内 IRB が開催され、4 月未定日に承認待ちとなる。

#### 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) の作成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

## 治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所属 独立行政法人 国立成育医療研究センター

研究者 益田 博司

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

国立成育医療研究センター：賀藤 均

国立成育医療研究センター：石黒 精

国立成育医療研究センター：伊藤 秀一

国立成育医療研究センター：小野 博

国立成育医療研究センター：阿部 淳

### 研究要旨

重症川崎病患児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、平成 26 年度より当センターにて本治験を開始できるように準備を行った。

### 1. 目的

川崎病は 4 歳以下の児に好発する原因不明の全身性の血管炎である。後遺症に冠動脈瘤の合併症を認めることがある。1967 年に川崎富作先生が報告されて以来、患者数は増え、現在は年間 1 万人の新規の発症を認めている。川崎病治療の第一選択は、大量免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法である。しかし、初回 IVIG に不応の川崎病は約 10 ~ 15% とされる。IVIG 不応例や IVIG 不応と予測される重症川崎病患者に対する治療法は確立しておらず、施設間においても治療法が異なり、シクロスポリン A (CsA) も含め IVIG 治療、ステロイド併用療法、生物学的製剤、ウリナスタチン療法、血漿交換療法などが行われている。

近年、川崎病の病態において活性 T 細胞が川崎病の発病や重症化に関与していることが示唆されている。CsA は、活性化した T 細胞の活動を抑制するため、特に IVIG 不応性を示す重症川崎病患者に対して有効な治療法になると推測されている。これまでの臨床研究で、川崎病の患者に CsA を投与した結果、約 80% の患者が 5 日以内に解熱が認められ、大きな副作用も認めていない。

CsA はネフローゼ症候群や再生不良性貧血、重症筋無力症、アトピー性皮膚炎などに保険適応が認められている。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いるが、一般的に重大な副作用は少ないとされ、長期の使用実績もある。

CsA は重症川崎病への適応は承認されていないが、これまでの研究でその安全性に問題がないことが確認されている。投与後に解熱や炎症の消退が認められ、特に、川崎病の最大の問題である冠動脈瘤の発生を抑えられる可能性が高く、CsA は重症川崎病に対して有効な治療薬であると考えている。

本治験では、重症川崎病患児に対する初期治療として 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。

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

川崎病診断基準改訂第 5 版に準拠して川崎病と診断し、小林らが作成した IVIG 不応のリスクスコア 5 点以上を対象とする。ランダム化にて IVIG+CsA 治療または IVIG 単独治療のそれぞれの群に割り付けられた後、治療を開始する予定である。

平成 25 年度は、他の自ら治験を実施する者等を対象とした合同説明会に出席し、院内においては候補者を選出するために患者データベースの整理や治験審査委員会 (IRB) への治験実施申請を行う。

### 3. 結果

平成 25 年度は、まだ治験は開始されておらず、平成 26 年度より本治験を実施するための準備を整えた。当センター内の治験審査委員会への申請、患者データベースの整理、心臓超音波検査の精度管理、心臓超音波検査の録画機器のセットアップを行った。

### 4. 考察

平成 26 年度より当センターにて本治験を開始予定である。当センターにおける本プロトコルの対象となる患児は、年間 5 名程度が該当することが予想される。

5. 結論

平成 26 年度より当センターにて本治験が開始できるように準備を行った。

6. 研究発表

特記すべき事項なし。

7. その他

特記すべき事項なし。

## 治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所属 広島市立広島市民病院

研究者 鎌田 政博

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

- (1) 広島市立広島市民病院 循環器小児科 中川直美
- (2) 広島市立広島市民病院 循環器小児科 石口由希子
- (3) 広島市立広島市民病院 循環器小児科 森藤祐次

### 研究要旨

「重症川崎病患児に対する初期治療として免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法」の医師主導治験の準備を行い、参加施設対象に開催された「川崎病医師主導治験説明会」(平成 25 年 11 月 30 日)並びに「心エコー精度管理委員会」(平成 26 年 2 月 8 日)での検討内容について情報共有を行った。また、治験が IRB 承認を得るための準備を行い、承認を得た。

#### 1. 目的

重症川崎病患児に対する初期治療として免疫グロブリン+シクロスポリン A 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 年度は院内の実施体制整備並びに参加医療機関間の情報共有を行う。

#### 2. 方法

本治験の開始にあたり、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、院内の治験審査委員会などの規定に沿って治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書などの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、平成 26 年 3 月 25 日開催の治験審査委員会の承認を得るための準備を行う。

また、本治験に関し開催された「川崎病医師主導治験説明会」(平成 25 年 11 月 30 日)並びに「心エコー精度管理委員会」(平成 26 年 2 月 8 日)での検討内容について情報共有を行う。

#### 3. 結果

本治験の実施にあたり、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、院内の治験審査委員会などの規定に沿って治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書などの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、平成 26 年 3 月 25 日開催の治験審査委員会の承認を得るための準備を行い、同日に承認を得た。

また、本治験に関し開催された「川崎病医師主導治験説明会」(平成 25 年 11 月 30 日)並びに「心エコー精度管理委員会」(平成 26 年 2 月 8 日)での検討内容について情報共有を行った。

#### 4. 考察

関係医療機関並びに院内関係部署と連携の上、医師主導治験開始に向けての準備を進めることができた。

#### 5. 結論

医師主導治験の準備及び医師主導治験が IRB 承認を得るための準備を行い、承認を得た。

#### 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 姫路赤十字病院

研究者 濱平 陽史

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

- (1) 姫路赤十字病院 第一小児科 高橋 宏暢
- (2) 姫路赤十字病院 第三小児科 高見 勇一
- (3) 姫路赤十字病院 小児科 佐竹 恵理子

### 【研究要旨】

重症川崎病患児を対象に標準治療 (IVIG) に対して試験治療 (IVIG+CsA 併用療法) の冠動脈病変合併症抑制効果の優越性を検証することを目的とした医師主導治験を行うため、本試験に関する標準業務手順書を作成し、実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、当院の治験審査委員会の審議を経て、平成 26 年 3 月 10 日に治験審査委員会の承認を得た。

### 1. 目的

重症川崎病患児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。

### 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」ならびに関連法規を遵守する。これらの関係法規に沿って院内の手順書の作成を行い、医師主導型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、本試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へ申請を行った。

### 3. 結果

医師主導治験における治験標準業務作業書を作成し、院内の治験審査委員会の規定に基づき治験審査委員会の審議を経て、平成 26 年 3 月 10 日に承認を得た。医師主導治験の必要文書の作成については、治験責任医師、分担医師及び CRC が施設内外の関係者と連携して整備を行った。

### 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、医師主導治験を行うための施設内整備を行うことができた。平成 26 年 4 月以降に候補者のスクリーニングを行い随時説明、及び同意取得を得て治験を開始する予定である。

### 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治験を行う見通しがたった。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究 [ シクロスポリン ]

所 属 愛媛大学

研究者 檜垣 高史

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

愛媛大学 高田 秀実

愛媛大学 森谷 友造

### 研究要旨

重症川崎病を対象とした医師主導治験を実施するにあたり、実施に向けた準備と実施協力体制の構築を行った。

#### 1. 目的

「重症川崎病患者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 第 III 相試験」は、急性期疾患の患児を対象とした試験であり、多施設共同で行うために施設間の調整や院内での実施体制構築が重要となる。本治験の実施体制を整備することを目的として本研究を実施した。

#### 2. 方法

##### (1) 治験実施に必要な準備

治験で主要評価項目となる冠動脈病変は心エコーで測定するため、その方法に施設差が生じないことが重要となる。測定方法の統一のため、調整委員会が中心となって行う講習会に参加する。

治験調整委員会と協力して必要な書類を準備し、院内の治験審査委員会 (IRB) に治験実施申請を行う。

##### (2) 愛媛県内および院内の実施体制の整備

今回の治験で対象となる重症川崎病は、川崎病全体の 15~20% と発生頻度が低いいため、症例集積には関連病院からの紹介も考慮しなければならない。愛媛県内の川崎病診療の実際と治験の支援体制を話し合うために、ミーティングを開催する。

院内の実施体制として、夜間や休日の臨床検査実施の可否について検討を行う。

#### 3. 結果

##### (1) 治験実施に必要な準備

###### 心エコー講習会

2014 年 2 月 8 日に治験責任医師および治験分担医師 1 名が、東京で開催された重症川崎病研究会小児心エコー精度管理委員会に参加した。測定や記録方法について講習を受け、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、参加した医師から院内で伝達を行うこととなった。

###### 治験実施の申請

2014 年 2 月 10 日に、愛媛大学医学部附属病院長へ「治験実施申請書」をその他の必要書類と共に提出した。その後、2 月 24 日に開催された臨床研究倫理審査委員会にて承認され、同日付で病院長からの結果通知を受領した。

##### (2) 愛媛県内および院内の実施体制の整備

###### 重症川崎病医師主導治験の治療検討会

2014 年 2 月 23 日に愛媛県松山市で、治験調整委員会から 3 名および当院を含めて 6 施設の小児科医が集まりミーティングを開催した。治験概要の説明に続いて、患児を紹介する際の手順についてディスカッションを行った。県内では当院の他に愛媛県立中央病院でも実施を予定しており、各施設との連絡体制や、紹介前にチェックする項目の取り決めなどが確認された。

###### 臨床検査の実施体制

今回の治験には、夜間・休日に通常測定しない臨床検査項目 (白血球分画、マグネシウム) があり、測定依頼の可否を中央診療部に問い合わせを行った。測定は可能であるとの回答を得たが、治験の対象となる患児が受診した際の連絡体制については、今後の検討課題となった。

#### 4. 考察

医師主導治験は企業治験と異なり、書類の作成や実施の準備において医師やスタッフの負担は少なくない。今回は、治験調整委員会として千葉大学と協力し、院内の治験の実施申請に必要な書類の作成やミーティングの開催などを円滑に行うことができた。引き続き治験を行う上で問題点の抽出と、改善に向けた取り組みを継続して実施していく必要があると考える。

#### 5. 結論

治験調整委員会の協力の下、治験実施に向けた治験実施医療機関との調整、愛媛県内の実施体制構築および院内での実施に必要な手続きを終えることができた。

#### 6. 研究発表

平成 25 年度に、本研究に関連した学会発表や論文投稿等は行っていない。

7. その他  
特記事項なし。

## 治験の実施に関する研究 [ シクロスポリン ]

所属 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター  
研究者 中矢代 真美  
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

高橋 一浩 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)  
三宅 啓 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)  
鍋嶋 泰典 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)  
差波 新 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)

### 【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、「重症川崎病患児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し、院内の倫理審査委員会へ審議申請を行った。

### 1. 目的

重症川崎病患児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ともに、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

標準業務手順書 (SOP) の確認および医師主導治験を適用するための改訂

(ウ) 院内の倫理委員会およびセントラル IRB (千葉大学医学部附属病院 治験審査委員会) 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、標準業務手順書 (SOP) を確認し、医師主導治験を適用するための改訂作業を行った。

(ウ) 院内の倫理委員会への治験実施申請

倫理委員会の審議に向けて、審査資料等を準備し、平成 26 年 1 月 7 日に審査申請書等を倫理委員会委員長に提出した。平成 26 年 2 月 3 日に倫理委員会が開催され、2 月 7 日に承認された。また、当院はセントラル IRB (千葉大学医学部附属病院 治験審査委員会) を使用するため、平成 26 年 5 月に行われる治験審査委員会の審議に向けて委託契約書の確認を行った。

### 4. 考察

医師主導治験を適切かつ円滑に進めるためには、医師主導治験に対応した標準業務手順書 (SOP) の改訂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られる。

### 5. 結論

本研究を通じて、「重症川崎病患児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構築することができた。

### 6. 研究発表

該当なし

7. その他  
該当なし

## 治験の実施に関する研究〔シクロスポリン〕

所 属 船橋市立医療センター

研究者 佐藤 純一

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

船橋市立医療センター 小児科 木谷 豊  
船橋市立医療センター 小児科 奥主 健太郎

### 研究要旨

「重症川崎病患児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むけて、実施体制の整備を行った。  
参加施設を対象とした平成 25 年 11 月 30 日の「川崎病医師主導治験説明会」に参加し、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 日の「川崎病医師主導治験心エコー研究会」に出席し、主要評価項目に関わるの心エコーの手技の統一をはじめ、高い技術で実施するための検討や議論を行った。

### 1. 目的

重症川崎病患児に対する初期治療として免疫グロブリン (IVIG) +シクロスポリン A (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。  
主要評価項目として、試験期間内における冠動脈病変合併頻度を調べる。また、副次評価項目として有効性・安全性を調べる。  
平成 25 年度は、本医師主導治験の実施へ向けて、体制の整備を行うとともに、他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行った。

### 2. 方法

川崎病医師主導治験説明会への出席  
川崎病医師主導治験心エコー研究会への出席  
院内の実施体制の整備  
院内の治験審査委員会 (IRB) への審査依頼のための準備

### 3. 結果

川崎病医師主導説明会への出席  
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。

川崎病医師主導治験心エコー研究会への出席  
平成 26 年 2 月 8 日、主要評価項目である心エコーの制度管理を目的とした「川崎病医師主導治験心エコー研究会」に出席し、手技等について検討や議論を行った。

院内の実施体制の整備  
本治験開始にあたり、当院における治験に係る標準業務手順書を確認し、医師主導治験に係る項目が明記されており、自ら治験を実施する者に対して適応するものであることを確認した。

院内の治験審査委員会 (IRB) への審査依頼のための準備  
治験審査委員会の審議に向けて、審査資料等を準備し、平成 26 年 2 月 25 日に治験実施申請書を院長に提出した。  
平成 26 年 3 月 17 日に院内 IRB が開催され、修正の上で承認を受け、平成 26 年 4 月 1 日に修正が承認の条件とした事項を満たしていることが確認された。

### 4. 考察

当センターでは、医師主導治験を実施することは初めてであるが、企業治験は既に実施しており、SOP 等確認を行った。  
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によって情報を共有することができたと考え。

### 5. 結論

本研究を通じ「重症川崎病患児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」の平成 26 年度の本格実施にむけての体制を整備することができたと考え。

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 [シクロスポリン]

所属 国保直営総合病院 君津中央病院

研究者 諏訪部 信一

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

国保直営総合病院 君津中央病院 小児科 木下 香

国保直営総合病院 君津中央病院 小児科 武智 史恵

### 【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、「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、以下職員研修を行い、情報共有を行った。  
・平成 25 年 11 月 25 日の「川崎病医師主導治験説明会」に当院 CRC が参加し、研究代表者諏訪部及び研究分担者は後日会議の DVD 映像、会議資料を閲覧し、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。  
・平成 26 年 2 月 8 日に行われた「心エコー精度管理委員会」に研究分担者武智が参加し、主要評価項目に関わる心エコーの手技統一、高い技術で実施するための検討や議論を行い、院内での情報共有を行った。

### 1. 目的

重症川崎病患儿に関する初期治療として免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法が、標準的治療である免疫グロブリン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

説明会への出席  
院内の治験実施体制の整備  
医師主導治験標準業務手順書の作成  
治験審査委員会、COI 委員会の審議準備

### 3. 結果

平成 25 年 11 月 25 日の「川崎病医師主導治験説明会」に当院 CRC が参加し、研究代表者及び研究分担者は後日会議の DVD 映像、会議資料を閲覧し、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 日に行われた「心エコー精度管理委員会」に研究分担者武智医師が参加し、主要評価項目に関わる心エコーの手技統一をし、高い技術で実施するための検討や議論を行い、院内での情報共有を行った。  
本治験実施にあたり、平成 25 年 12 月 1 日付けで医師主導治験標準業務手順書を新規に作成した。  
治験審査委員会、COI 委員会の審議に向けて、審議資料等を準備した。  
平成 26 年 2 月 25 日に治験審査委員会並びに COI 委員会が開催され、同日承認された。

### 4. 考察

医師主導治験を適切かつ円滑に進めるためには、医師主導治験標準業務手順書の作成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、質の高い研究を行うことにつなげていけると考える。

### 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

## 治験の実施に関する研究 [ シクロスポリン ]

所属 昭和大学横浜市北部病院

研究者 曾我 恭司

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

井上 真理	昭和大学横浜市北部病院
大戸 秀恭	昭和大学横浜市北部病院
藤巻孝一郎	昭和大学横浜市北部病院
大山 伸雄	昭和大学横浜市北部病院
田鹿 牧子	昭和大学横浜市北部病院
長谷部義幸	昭和大学横浜市北部病院
長濱 隆明	昭和大学横浜市北部病院

### 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、「重症川崎病患児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、実施体制の整備を行った。

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い、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。

### 1. 目的

重症川崎病患児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)併用療法の標準的治療である 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) 院内の治験審査委員会 (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、医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) を確認し、平成 25 年 12 月 20 日に作成した。

(ウ) 院内 IRB への治験実施申請

治験審査委員会の審議に向けて、審査資料等を準備し、平成 26 年 3 月 17 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 31 日に院内 IRB が開催された。

### 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) の作成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、「重症川崎病患児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

## 治験の実施に関する研究 [ シクロスポリン ]

所属 北海道大学大学院医学研究科

研究者 有賀 正

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

武田 充人 (北海道大学病院小児科)

### 研究要旨

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に関する医師主導治験の実施に向けて協力医療機関との連携を図り、院内 IRB の承認を得た。

#### 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 (IVIg) + シクロスポリン A (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検証する第 3 相試験を医師主導治験として実施し、有効性および安全性の検討を行う。

#### 2. 方法

本治験は重症川崎病患儿に対して免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法を行うことにより冠動脈病変合併症抑制効果が優れているか否かを多施設共同、ランダム化、非盲検比較対照試験にて検討することを目的とし、日本医師会治験促進センターが行う「臨床研究・治験推進研究事業」(厚生労働科学研究費補助金)として実施される。

その計画に基づいて、北海道大学病院高度先進医療支援センターとともに院内の人員および体制を確保し、医師主導治験用の標準業務手順書の作成および本治験用の IRB 資料の作成を行った。治験対象者の北大病院への紹介入院までの流れについて協力施設と協議した。心エコーによる冠動脈の正確な計測のために川崎病心エコー講習会に出席し、冠動脈径の計測法について確認した。

#### 3. 結果

平成 26 年 2 月 12 日に千葉大学医学部附属病院臨床試験部および協力機関病院とともに、治験に参加される川崎病患者の北大病院への紹介の手順について確認した。IRB 審議のための資料は高度先進医療支援センター - 協力の元に作成され、平成 26 年 3 月 11 日に IRB 審議において承認された。平成 26 年 2 月に心エコー検査による冠動脈の正確な計測のための川崎病心エコー講習会 (東京) に出席し、受講した。

#### 4. 考察

医師主導治験の実施研究として院内および関連病院について本治験施行にあたる体制整備を行い、IRB の承認を得た。治験実施に向けての準備は滞りなく遂行できている。

#### 5. 結論

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に関する医師主導治験にむけての院内体制および関連病院との連携について整備し、院内 IRB の承認を得た。

#### 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 独立行政法人国立病院機構 三重病院

研究者 篠木敏彦

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

研究要旨

厚生労働省科学研究費による「臨床研究・治験推進研究事業」の一環として、「重症川崎病児を対象とした免疫グロブリン+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、治験実施計画書の確認や当該治験に関する情報の共有を行った。また、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が平成 26 年 2 月 8 日に行われ、心エコーの手技を統一するための検討や議論を行った。

院内において医師主導治験用業務標準手順書を作成し、研究利益相反審査委員会、受託研究審査委員会 (IRB) の承認を得た。

### 1. 目的

重症川崎病患児に対する初期治療として、グロブリン療法 (以下 IVIG)+シクロスポリン (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 年度は本研究の実施に向けて、体制の整備や他の治験実施者との情報共有を行う。

### 2. 方法

- ・ 治験説明会等への参加
- ・ 院内の実施体制の整備

### 3. 結果

平成 25 年 11 月 30 日に参加施設を対象とした「川崎病医師主導治験説明会」が開催され参加した。治験実施計画書の確認や当該治験に関する情報の共有を行った。また、平成 26 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、手技等についての検討・議論を行った。

院内においては、平成 25 年 11 月 1 日に医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) を作成した。平成 26 年 1 月 15 日に研究利益相反審査委員会が行われ、平成 26 年 1 月 20 日に承認を得た。平成 26 年 3 月 12 日に受託研究審査委員会 (IRB) が行われ、平成 26 年 3 月 13 日に承認された。

### 4. 考察

医師主導治験を行うにあたり、さまざまな院内の治験実地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、多施設共同研究であることから、他の自ら治験を実施する者等との治験実施計画書の解釈の確認・統一や主要評価項目の手技の統一をはかることで、より質の高い治験の実地に向けて準備ができたと考える。

### 5. 結論

研究準備として院内の倫理委員会の承認、主要評価項目である心エコーの手技についての検討、その他環境の整備を行った。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 [ シクロスポリン ]

所属 愛媛県立中央病院

研究者 山本英一

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

愛媛県立中央病院 小児科 中野威史

### 研究要旨

重症川崎病患児に対する初期治療として免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法が、標準的治療である免疫グロブリンよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることを検証する事を目的とした医師主導治験を行うため、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。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。平成 26 年 2 月 18 日の治験審査委員会において審議され、治験実施計画書について修正の上承認を得た。同委員会より得た修正事項を盛り込んだ治験実施計画書の改訂を平成 26 年 4 月に予定しているため、その改訂をもって治験実施計画書等修正報告書を作成し、院長による修正内容の確認後、平成 26 年 5 月の治験審査委員会へ報告し、治験開始予定である。医師主導治験を実施できるように院内整備を開始し、平成 26 年 5 月上旬に院内スタートアップミーティング実施し、平成 26 年 5 月の治験審査委員会で報告後、患者登録を開始する予定である。

### 1. 目的

過去に川崎病を発症していない(初発)患児を対象に、免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法が標準的治療である免疫グロブリンより、冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることを非盲検ランダム化試験において評価する。同時に安全性についても併せて評価する。

### 2. 方法

本治験を実施にあたり、院内に設置した治験に係る標準業務手順書(SOP)にて医師主導型治験実施に必要な記載があることを確認し、SOPを含め、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、院内の治験審査委員会などの規定に沿って治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書などの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、治験審査委員会へ申請を行う。平成 26 年 5 月上旬にスタートアップが実施できるよう、院内の実施体制を整備する。

### 3. 結果

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。本治験開始にあたり、治験に係る標準業務手順書を確認し、平成 26 年 1 月 28 日に作成した。また平成 26 年 2 月 18 日に治験審査委員会で審議され、修正の上承認を得た。修正事項については、4 月に予定している治験実施計画書改訂時に対応予定であり、治験実施計画書改訂後、治験実施計画書等修正報告書を作成し、院長による修正内容確認後、平成 26 年 5 月の治験審査委員会で修正事項を報告する予定である。平成 26 年 5 月上旬のスタートアップミーティングに向けての実施体制を整備した。

### 4. 考察

医師主導治験を適切かつ円滑に進めるためには、標準業務手順書の作成をはじめとした院内の治験実施体制の整備が必要であるため、標準業務手順書が整備された。引き続き治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他院内外の関係者の協力を得て、治験実施体制の院内整備を行うことが必要と考える。平成 26 年 5 月に予定している治験実施委員会への修正事項報告以降に、随時説明及び同意を取得した上で、治験を遂行する予定である。

### 5. 結論

本治験実施に向けた準備は順調に進行している。

### 6. 研究発表

該当なし

### 7. その他

該当なし

ch14.18/CH0  
総括研究報告書

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 相試験 (医師主導治験)

所属 名古屋大学医学部附属病院  
 研究者 高橋義行  
 研究期間 平成 25 年 11 月 26 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

千葉県がんセンター研究所	発がん研究グループ	上條岳彦
国立成育医療研究センター	病理診断部	中澤(中川)温子
京都府立医科大学大学院	医学研究科 小児発達医学	細井創
九州大学大学院	医学研究院 保健学部 看護学分野	木下義晶
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	水野正明
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	安藤昌彦
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	加藤勝義
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	清水忍
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	平川晃弘
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	鍬塚八千代
名古屋大学医学部附属病院	先端医療・臨床研究支援センター	室谷健太

研究要旨

神経芽腫は小児がんのうち白血病、脳腫瘍に次いで発症頻度が高く、進行期神経芽腫は、化学療法、外科手術、放射線治療、さらには造血幹細胞移植を併用した大量化学療法など、国内で実施可能な治療法のすべてを実施しても 5 年無病生存率は 30% 台の予後不良な疾患である。一方、米国の Childrens Oncology Group (COG) は、抗 GD2 抗体である ch14.18 を後療法として追加することで無病生存率が 60% までに改善したことを報告している (N Engl J Med, 2010)。また、EU 諸国では、米国の ch14.18 とは異なる製造方法で製造した ch14.18/CHO (本剤) を用いて、SIOPEN が、製造元の APEIRON 社と協同し、製造販売承認をめざし国際共同治験を実施している。研究代表者の高橋は、本剤の本邦への早期導入をめざし、製造元である APEIRON 社及び SIOPEN の首席研究者と会合し、これを受けて SIOPEN が名古屋大学病院の査察を行ない、平成 23 年 11 月に同医学部附属病院が SIOPEN 認定施設として承認され、日本地区の拠点となった。このような背景から、名古屋大学は、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の承認を得て、治験実施協力を依頼し、医師主導治験の実施を検討してきた。

本事業では、本剤の日本人における安全性、忍容性及び薬物動態を確認するために、第 相臨床試験を医師主導治験として実施することを目標とし、治験開始のための準備を行うものである。一方、SIOPEN は平成 26 年に欧州医薬品庁に製造販売承認申請する予定であり、海外の承認申請時のデータと日本人における第 相臨床試験の結果から、安全性、忍容性及び薬物動態に海外と大きな差異が認められなければ、第 相臨床試験計画を立案し、本邦における本剤の早期承認を目指すこととする。これにより、神経芽腫の治療成績が国際水準に達するだけでなく、“ドラッグ・ラグ”を解消するための臨床研究実施体制整備が期待できる。

これまで、平成 25 年 10 月 29 日に医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) において、薬事戦略相談 (対面助言) を実施し、対面助言における PMDA の意見を踏まえ、計画書を改訂した。その他、治験薬概要書、説明文書・同意文書、各種標準業務手順書 (SOP) 等を作成し、平成 26 年 3 月 27 日に名古屋大学医学部附属病院の治験審査委員会で承認された。現在、平成 26 年 4 月に治験届を提出すべく、準備を進めている。

1. 目的

神経芽腫は小児がんのうち白血病、脳腫瘍に次いで発症頻度が高く、本邦では毎年 150 人前後の患者が発症している。進行期神経芽腫は、化学療法、外科手術、放射線治療、さらには造血幹細胞移植を併用した大量化学療法など、国内で実施可能な治療法のすべてを実施しても 5 年無病生存率は 30% 台の予後不良疾患である。一方、米国の小児腫瘍グループ (Childrens Oncology Group : COG) は、抗 GD2 抗体である ch14.18 を後療法として追加することで無病生存率が 60% までに改善したことを報告している (N Engl J Med, 2010)。また、EU 諸国では、米国の ch14.18 とは異なる製造方法で製造した ch14.18/CHO (本剤) を用いて、欧州国際神経芽腫協会 (International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma : SIOPEN) が製造元の APEIRON 社と協同し、本剤の製造販売承認を目指し、国際共同治験を実施している。

本事業では、本剤の日本人における安全性、忍容性及び薬物動態を確認するために、第 相臨床試験を医師主導治験として実施することを目標とし、治験開始のための準備を行うものである。一方、SIOPEN は平成 26 年に欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) に製造販売承認申請する予定であり、海外の承認申請時のデータと日本人における第 相臨床試験の結果から、安全性、忍容性及び薬物動態に海外と大きな差異が認められなければ、第 相臨床試験計画を立案し、本邦における本剤の早期承認を目指すこととする。

2. 方法

本邦において唯一の SIOPEN 認定施設である名古屋大学医学部附属病院 (名大病院) が日本地区の拠点としての役割を担い、医師主導治験による第 相臨床試験の中心となり、京都府立医科大学及び九州大学の協力の下で実施すべく準備を行う。また、成育医療センター、千葉県がんセンターの協力体制の構築、並びに、名大病院の先端医療・臨床研究支援センターと協力し、医師主導治験開始のために、治験の実施体制及び各種書類を作成する。

3. 結果

1) 治験実施計画書の作成

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、SIOPEX 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
    - 十分な骨髄機能が確認できること（好中球数（ANC）：1,000 / $\mu$ L 超、血小板数：50,000 / $\mu$ 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 m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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、SIOOPEN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、SIOOPEN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SIOOPEN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1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 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 anemia 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 stemcells. 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、治験計画書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、症例集積性の向上の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 年計画 2012 にかかるとの業務

臨床研究・治験活性化 5 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、必要と認められたものを実施する。

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下承を得た後、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 致死的な疾患など医療上その必要性が高いもの 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
アンブロキシール	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半導体レーザー・タラポルフィンIIa	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
リニュ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-アミノレプリン酸	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断	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
エプレレノン	急性心不全	治験実施中
オラパリブ	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

### 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)

### 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。

### 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。

### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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））

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 か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