

酢酸リ्यूプロレリン 総合研究報告書

治験の実施に関する研究[酢酸リュープロレリン(追加第 相試験)]

所 属 自治医科大学附属病院

研究者 森田 光哉

研究期間 平成 23 年 11 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

自治医科大学附属病院 嶋崎 晴雄

自治医科大学附属病院 益子 貴史

【研究要旨】

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)患者に対する酢酸リュープロレリンの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を行った。

平成 23 年 12 月 22 日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成 24 年 1 月 11 日に提出し、本施設では 10 名の被験者に対し治験薬投与が開始され、全員において最終評価を終了することができた。

1. 目的

過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのない SBMA 患者(未治療例)を対象に TAP-144-SR(3M)〔一般名: 酢酸リュープロレリン〕投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験にて評価する。また本剤の安全性について併せて評価する。過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者においても同様の評価を行い、投与経験の影響を検討する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者(既治療例)においても同様の評価を行い、LH-RH アゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守し、これらの関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。

さらに治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、平成 23 年 12 月 22 日に治験審査委員会の承認を得た。本治験は多施設共同治験であり、全実施医療機関での治験審査委員会の承認を確認した上で、医薬品医療機器総合機構に対して治験届を平成 24 年 1 月 11 日に提出し、並行して治験薬の搬入などの治験を実施する体制を整備した。

治験責任医師及び治験分担医師 3 名が診察、同意説明などを分担し、本治験のために施設内臨床試験センター所属の CRC 2 名が、同意説明補助や必須文書の管理、症例報告書の作成補助及びモニタリング対応等の治験に関する業務にあたった。

3. 結果

本施設では平成 25 年 1 月 16 日をもって症例登録を終了し、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある 2 名を含む計 10 名の被験者が治験薬投与に至った。10 名全員が規定された治験期間を完了し、平成 26 年 1 月 8 日に治験終了報告書を提出した。

4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、計 10 症例に対して治験薬投与を開始し、うち 1 症例において治験薬投与中に重篤な有害時象として食欲不振がみられたが、その他大きな有害事象はなく治験を終了することができた。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験を遂行することができた。なお、現時点では治験薬の開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 23 年 11 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

鶴澤 顕之 (千葉大学医学部附属病院)

澁谷 和幹 (千葉大学医学部附属病院)

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリ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 23 年 11 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

分担研究者

東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科 石川欽也

研究要旨

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

1. 目的

過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者（未治療例）を対象に TAP-144-SR（3M）〔一般名：リュープロレリン酢酸塩〕投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。

2. 方法

薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制に合わせて各種手順書の作成を行い、まず医師主導治験を行う院内体制の整備を行えた。また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整えた。医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出した後、治験を開始することとした。

研究全体について当施設での倫理審査委員会について承認を得たのち、審査で承認を得た文書による説明を実施し、患者から同意を得ることにした。その患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、6 か月毎の入院とその間の外来で有効性及び安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出した。

本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、また臨床試験管理センターから 1 名が説明・診察補助や文書の整備などにあたった。

3. 結果

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

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

当初計 10 名の球脊髄性筋萎縮症患者（未治療例 9 名および既治療例 1 名）に対して治験の説明を行う計画とした。平成 24 年 6 月 20 日から患者に対する説明同意を開始し、計 7 名の SBMA 患者に対して治験の説明を行った。このうち 1 名は同意の上、本治験に参加されたが、途中の検査で異常な心電図を認め、治験薬投与を中止し、治験参加とはならなかった。残る 6 名に対し、治験のスクリーニング検査を実施し、治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者 6 名（いずれも未治療例）を登録し、治験薬の割付を行った。その後、1 名が 2013 年 10 月に来院されず、やむを得ず脱落となった。残る 5 例では特に問題なく治験を実施し、最後の症例は平成 26 年 2 月に終了した。重篤な有害事象は生じず、安全に予定通り治験を進めた。

4. 考察

当施設は以前に酢酸リュープロレリンを用いた医師主導型治験を行っており、今回は 2 度目の治験であった。初回時の実施経験があったことと、治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための整備を行うことができた。そして、SBMA 患者 5 名に対して治験を完了することが出来た。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を完了することが出来た。現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、今回の治験におけるリュープロレリン酢酸塩の有効性および安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 相試験)]

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 山本知孝

研究期間 平成 23 年 11 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

東京大学医学部附属病院 神経内科

- (1) 辻 省次
- (2) 後藤 順
- (3) 清水 潤
- (4) 寺尾安生
- (5) 花島律子
- (6) 市川弥生子
- (7) 三井 純
- (8) 石浦浩之
- (9) 長島 優
- (10) 間野達雄
- (11) 大崎雅央
- (12) 波多野敬子

東京大学医学部附属病院 分子脳病態科学講座

- (13) 岩田 淳
- (14) 林 俊宏

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科

- (15) 二藤隆春
- (16) 上羽瑠美

東京大学医学部附属病院 皮膚科

- (17) 藤田英樹
- (18) 菅 析
- (19) 森村壮志

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリュープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。平成 23 年 12 月 22 日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成 24 年 1 月 11 日に提出した。本施設では 18 名の SBMA 患者を登録し、全例に治験薬の初回投与を実施し、脱落症例なく、最終評価が完了した。

1. 目的

過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 (未治療例) を対象に TAP-144-SR (3M) [一般名: リュープロレリン酢酸塩] 投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RH アゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制に合わせて各種手順書の作成を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行う。また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整える。医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出した後、治験を開始する。

文書による説明を実施し、同意を得ることができた SBMA 患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性及び安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行う。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出する。

本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、また臨床研究支援センターの CRC2 名が、説明・診察補助や文書の整備などにあたる。

3. 結果

治験審査委員会の審議を経て、平成 23 年 12 月 22 日に治験審査委員会の承認を得た。また、医薬品医療機器総合機構に対しては、平成 24 年 1 月 11 日に治験届を提出した。特に疑義はなく、治験開始が可能となった。

平成 24 年 2 月 14 日に治験分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のスタートアップミーティングを開催し、治験を実施する体制を整備した。治験薬の初回搬入も平成 24 年 2 月 14 日に行われた。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明など治験に関わる業務を行い、また臨床研究支援センターの CRC2 名が、説明補助や文書の整備などにあたった。

平成 24 年 2 月 28 日から患者に対する説明同意を開始し、計 18 名の球脊髄性筋萎縮症患者に対して治験の説明を行った。全例から同意を得、治験のスクリーニング検査を実施した。これらの被験者 18 名 (未治療例 13 名、既治療例 5 名) は、いずれも治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことが確

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

18名の全被験者に対して、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性および安全性の評価を行うことができ、治験が完遂できた。平成26年2月に当院治験審査委員会に治験終了届を提出した。また、治験全体の医薬品医療機器総合機構への終了届は平成26年4月に提出予定である。

本施設では重篤な有害事象が1件発生した(有害事象名:「急性胃腸炎」)。日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、既知の事象で死亡の恐れがないことから当局報告の必要性はないと判断した。逸脱は2件発生した。それぞれ検体不採取と検査禁止項目測定であったが、盲検性は維持されており、他院への再度の情報提供を含め、必要事項を関係者に再度周知し、再発防止策を徹底した。

また、治験薬提供者から研究報告に関する情報提供が3件あり、日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、当局報告を行った。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、登録した18名の被験者に対し、有効性および安全性の評価を完遂し、当院治験審査委員会に治験終了届を提出することができた。また、施設内で発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行うことができ、被験者の安全に十分な配慮を行った上で治験が遂行できたと考える。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、本治験を完遂することができた。なお、現時点では治験薬の關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関して記載できる結論はないため、今後報告される「球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リユープロレリンの効果に関する研究」の総括研究報告書および総合研究報告書を参照されたい。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン (追加第 相試験)]

所 属 名古屋大学大学院医学系研究科

研究者 祖父江 元

研究期間 平成 23 年 11 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

- (1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 勝野雅央
- (2) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 須賀徳明

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリュープロレリン酢酸塩の有効性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するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。平成 23 年 11 月 21 日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成 24 年 1 月 11 日に提出した。本施設では 62 名の SBMA 患者を登録し、全例で治験薬の初回投与を実施した。そのうち、中止となった 2 例を除く、60 名の患者において最終評価が完了した。

1. 目的

過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのない球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者 (未治療例) を対象に TAP-144-SR (3M) [一般名: リュープロレリン酢酸塩] 投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価し、本剤の安全性について併せて評価する。本試験の主要評価の対象集団とは別に、過去に LH-RH アゴニストが投与されたことのある患者 (既治療例) においても同様の評価を行い、LH-RH アゴニストによる既治療の影響も検討する。

2. 方法

薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制に合わせて各種手順書の作成を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行う。また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整える。医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出した後、治験を開始する。文書による説明を実施し、同意を得ることができた SBMA 患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性および安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行う。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出する。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明、評価などの治験に関わる業務を行い、また本治験専属の CRC3 名が、先進医療・臨床研究支援センター所属の CRC3 名と共に、説明・診察補助や文書の整備などにあたる。

3. 結果

治験審査委員会の審議を経て、平成 23 年 11 月 21 日に治験審査委員会の承認を得た。また、医薬品医療機器総合機構に対しては、平成 24 年 1 月 11 日に治験届を提出した。特に疑義はなく、治験開始が可能となった。平成 24 年 2 月 2 日に治験分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のスタートアップミーティングを開催し、治験を実施する体制を整備した。治験薬の初回搬入も平成 24 年 2 月 14 日に行われた。本治験では、治験責任医師および治験分担医師が診察、説明など治験に関わる業務を行い、また本治験専属の CRC3 名が、先進医療・臨床研究支援センター所属の CRC3 名と共に、説明補助や文書の整備などにあつた。平成 24 年 2 月 8 日から患者に対する説明同意を開始し、計 73 名の球脊髄性筋萎縮症患者に対して治験の説明を行い、うち 9 名は参加に同意せず、1 名は併用禁止薬の関係で治験に参加できないことが判明した。同意を得た 63 名に対し、治験のスクリーニング検査を実施した。治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者 62 名 (未治療例 50 名、既治療例 12 名) を登録し、治験薬の割付を行った。全例で 0 週時の評価および治験薬初回投与が完了した。1 名の被験者が重篤な有害事象によって通院が不可能となり治験が中止となった。また 1 名の既治療例の被験者において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (有害事象名: 「血小板減少症」) が発生し、治験薬投与を中止し、治験も中止となった。残りの 60 名 (未治療例 49 名、既治療例 11 名) の被験者においては、治験実施計画書に定められたスケジュールに従って、入院もしくは外来で有効性および安全性の評価を行うことができ、治験が完遂できた。平成 26 年 3 月 13 日、当院治験審査委員会に治験終了届を提出した。また、治験全体の医薬品医療機器総合機構への終了届は平成 26 年 4 月に提出予定である。本施設内では、重篤な有害事象が 5 件発生した (有害事象名: 「椎間板突出」「プリンツメタル狭心症」「糖尿病の悪化」「胃癌」「胃出血」)。いずれの事象においても、日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、既知の事象で死亡の恐れがないことから当局報告の必要性はないと判断した。また、治験薬提供者から研究報告に関する情報提供が 2 件あり、日本医師会治験促進センターの安全性情報管理システムを利用し、各施設との協議を行った上で、当局報告を行った。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、2 例の中止例はあったものの、残り 60 名の被験者に対し、重大な逸脱が発生することなく当院治験審査委員会に治験終了届を提出することができた。また、施設内で発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行うことができ、被験者の安全に十分な配慮を行った上で治験が遂行できたと考える。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、本治験を完遂することができた。なお、現時点では治験薬の開鍵が行われていないため、今回の治験におけるリュープロレリン酢酸塩の有効性および安全性に関して記載できる結論はないため、今後報告される「球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リュープロレリンの効果に関する研究」の総括研究報告書および総合研究報告書を参照されたい。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

サリドマイド 総合研究報告書

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター

研究者 菊地 誠志

研究期間 平成 22 年 5 月 18 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

平成 22 年 9 月より 5 年間の予定で開始した Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第 II/III 相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。2 例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触したため、治験参加を断念した。さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までの FPF300 の継続提供を目的とした Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 の継続投与試験の治験を平成 24 年 3 月より開始した。

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第 II/III 相試験】

1) 試験概要：Crow-Fukase 症候群患者を対象とし、6 ヶ月のランダム比較試験及び 12 ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の 2 群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

1) 試験概要：先行する第 II/III 相試験を終了した患者を対象とし、治験薬の Crow-Fukase 症候群患者に対する適応承認取得まで FPF300 の服用機会を提供する。また、FPF300 の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第 II/III 相試験】

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

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

【継続投与試験】

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

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施した。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が最重要課題であったが、結局症例をエントリーすることは出来なかった。

5. 結論

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

6. 研究発表

特になし。

7. その他

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 東北大学大学院医学系研究科

研究者 中島一郎

研究期間 平成 22 年 5 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

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

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (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、候補患者はなかった。
2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 信州大学医学部附属病院

研究者 池田修一

研究期間 平成 22 年 5 月 18 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy) 色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、骨髄移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第 II/III 相試験】

1) 試験概要：Crow-Fukase 症候群患者を対象とし、6 ヶ月のランダム比較試験及び 12 ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の 2 群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。

【継続投与試験】

1) 試験概要：先行する第 II/III 相試験を終了した患者を対象とし、治験薬の Crow-Fukase 症候群患者に対する適応承認取得まで FPF300 の服用機会を提供する。また、FPF300 の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。

3. 結果

【第 II/III 相試験】

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

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

【継続投与試験】

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

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施した。症例確保のための活動 (学術誌、インターネット、地方会・同門会での周知) を精力的に実施し、当院からの該当患者はいなかったものの、平成 25 年度末で目標症例数を満了し、治験終了した。

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 名古屋大学

研究者 祖父江元

研究期間 平成22年5月18日から平成26年3月31日

研究分担者

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

研究要旨

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

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

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy) 色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第 II/III 相試験】

1) 試験概要: Crow-Fukase 症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

1) 試験概要: 先行する第 II/III 相試験を終了した患者を対象とし、治験薬の Crow-Fukase 症候群患者に対する適応承認取得まで FPF300 の服用機会を提供する。また、FPF300 の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第 II/III 相試験】

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

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

【継続投与試験】

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 幸原 伸夫 (神戸市立医療センター中央市民病院)

研究期間 平成 22 年 5 月 18 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy) 色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第 II/III 相試験】

- 1) 試験概要：Crow-Fukase 症候群患者を対象とし、6 ヶ月のランダム比較試験及び 12 ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の 2 群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。
- 2) 提供された安全性情報の確認を行い、責任医師見解と共に IRB へ安全性報告の審査を申請した。

【継続投与試験】

- 1) 試験概要：先行する第 II/III 相試験を終了した患者を対象とし、治験薬の Crow-Fukase 症候群患者に対する適応承認取得まで FPF300 の服用機会を提供する。また、FPF300 の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。
- 2) 提供された安全性情報の確認を行い、責任医師見解と共に IRB へ安全性報告の審査を申請した。

3. 結果

【第 II/III 相試験】

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

【継続投与試験】

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

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施した。他施設で症例登録が完了し、当院では未登録で治験終了となるが、今後も医師主導治験に限らず治験推進には積極的に取り組む。

5. 結論

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

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

6. 研究発表

無し

7. その他

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 山口大学医学部附属病院

研究者 神田 隆

研究期間 平成 22 年 5 月 18 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

平成 22 年 9 月より 5 年間の予定で開始した Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第 II/III 相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1 例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までの FPF300 の継続提供を目的とした Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 の継続投与試験の治験を平成 24 年 3 月より開始した。

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy) 色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第 II/III 相試験】

試験概要：Crow-Fukase 症候群患者を対象とし、6 ヶ月のランダム比較試験及び 12 ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群における FPF300 の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者は FPF300 投与群とプラセボ群の 2 群に割り付けられ、オープン試験期は全例に FPF300 の投与が行われる。

【継続投与試験】

試験概要：先行する第 II/III 相試験を終了した患者を対象とし、治験薬の Crow-Fukase 症候群患者に対する適応承認取得まで FPF300 の服用機会を提供する。また、FPF300 の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。

3. 結果

【第 II/III 相試験】

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

【継続投与試験】

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

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施している。今年度は症例登録可能な最終年度であり、昨年度から引き続き実施している症例確保のための活動 (学術誌、インターネット、地方会・同門会での周知等) を精力的に実施した。

5. 結論

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

6. 研究発表

該当なし。

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 九州大学病院

研究者 吉良 潤一

研究期間 平成 22 年 5 月 18 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢と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

- 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) 2) 稀少疾病のため、積極的に対象症例の検索に努め、疑い症例に対する VEGF 測定や、他科、他院医師への紹介依頼、患者情報収集に努めたが、候補症例が現れなかった。平成 22 年に 2 例の患者にインフォームドコンセントを行ったが、他治療を希望し、登録には至らなかった。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

リッキシマブ 総合研究報告書

特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの開発

所 属 慶應義塾大学医学部

研究者 宮川義隆

研究期間 平成 23 年 4 月 27 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験を円滑に進めるために必要な研究支援を行う。

2. 方法

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

3. 結果

(イ) 班会議の開催

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

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

(ロ) 症例の進捗状況の管理

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

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

(二) 当局対応

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

(ホ) 治験総括報告書の作成

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

(ヘ) オーフアン申請

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

(ト) 安全性情報の管理と対応

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

(チ) ニュースレターの定期刊行

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

(イ) 宮川義隆、特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験、第 11 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議・セミナー、平成 23 年 9 月、兵庫県

(ロ) 宮川義隆、特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験に関する調整管理研究、第 74 回 日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月、京都府

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

(ニ) 宮川義隆、特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの開発、血液フロンティア 23, 86-90, 2013

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

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

(ト) 宮川義隆、特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の調整管理研究、第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 13 日、北海道札幌市

(チ) 宮川義隆、特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの R-ITP 医師主導治験、第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 13 日、北海道札幌市

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

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究 [リツキシマブ]

所 属 独立行政法人国立病院機構東京医療センター

研究者 矢野 尊啓

研究期間 平成 23 年 5 月 31 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第 Ⅲ 相オープンラベル試験」を行い、ITP に対するリツキシマブの効果と安全性の検討を行う。また、R-ITP 試験の準備や実施を通じて、院内における継続的かつ普遍的な医師主導治験の実施体制の環境整備を併せて行う。

2. 方法

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

(イ) IRB への手続き

治験実施
治験継続
終了申請

(ウ) 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) の確認及び遂行

治験関連部門における事前打ち合わせ

EDC トレーニングの実施

スタートアップミーティングの実施

安全性情報管理システムのリハーサルの実施

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

(エ) 治験実施

治験薬搬入及びスタートアップミーティング並びに治験開始

1 例目の治験実施状況

2 例目の治験実施状況

症例スクリーニングの状況

モニタリング、治験終了手続き

3. 結果

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

状況、治験終了に向けた準備等について意見交換を行った。

(イ)院内 IRB への手続き

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

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

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

(ウ)院内の治験実施体制の整備

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

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

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

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

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

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

(エ)治験実施：

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

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

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

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

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

4. 考察

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

5. 結論

被験者 2 例の ITP に対するリツキシマブの効果については、いずれも有効であった。一方、安全性に関しては、重篤な有害事象として月経過多が認められたものの、特に医学的措置を講じることなく、転記は回復であった。また、R-ITP 試験の準備や実施を通じて、GCP に対応した院内における継続的かつ普遍的な医師主導治験の実施体制の環境整備を進めることができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 慶應義塾大学病院

研究者 岡本 真一郎

研究期間 平成 23 年 5 月 31 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

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

3. 結果

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

- (ア) 第 73 回 日本血液学会学術集会 (2011 年 10 月)
宮川義隆、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、菊地佳子、阿部貴行、佐藤裕史、村田満、金倉謙、池田康夫
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ医師主導治験の研究計画
- (イ) 第 74 回 日本血液学会総会 (2012 年 10 月) シンポジウム
Current management of immune thrombocytopenia in Japan. Miyakawa Y.
- (ウ) 第 74 回 日本血液学会総会 (2012 年 10 月)
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験に関する調整管理研究
宮川義隆、菊地佳代子、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、阿部貴行、村田満、佐藤裕史、金倉謙、池田康夫
- (エ) 第 75 回 日本血液学会総会 (2013 年 10 月)
慢性型特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの R-ITP 医師主導治験
宮川義隆、勝谷慎也、矢野尊啓、野村昌作、西脇嘉一、富山佳昭、東原正明、安藤潔、西川政勝、尾崎勝俊、菊地佳代子、金倉謙、藤村欣吾、池田康夫、岡本真一郎

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 北里大学病院

研究者 東原正明

研究期間 平成 23 年 5 月 31 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。国内では昭和 49 年に特定疾患に認定され、約 2 万人の患者が厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業に基づく臨床個人調査票の対象となっている。病態は自己抗体が付着した血小板が脾臓で破壊されることに加え、巨核球造血因子トロンボポエチンの相対的不足による巨核球造血不全があることが知られている。ITP は発症から 6 箇月未満に治癒した場合を急性型、6 箇月以上遷延する場合は慢性型に分類される。成人発症 ITP の 7 割は慢性型で、男女比は 1 : 2 とされる。ITP 全体の約 1 割が標準的な治療が無効で血小板数が 30,000/μL 以下となる難治例であり、健康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/μL 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/μL 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、いずれの薬剤も奏功率が約 3 割と低い上に、有害事象が多いことが知られている。最近、国内で難治例に対して承認されたトロンボポエチン受容体作動薬 (ロミプロスチム、エルトロンボパグ) は約 6 割の患者に有効性を示すが、投与を中止すると約 2 週間で治療前値に戻ること、薬剤費が年間約 340 万円と高額であること、血栓症の合併頻度が高いこと、長期投与時の骨髄線維症と急性白血病への移行などの懸念がある。

リツキシマブは難治性 ITP を対象に海外で広く処方されている。英国血液学会による ITP 治療ガイドライン文献 1)、2004 年の国内 ITP 治療ガイドライン文献 2)、2010 年の国際 ITP 診療コンセンサス文献 3)、2011 年のアメリカ血液学会 ITP 治療ガイドライン文献 4) において、難治例に対するセカンドライン治療として採用されている。約 300 名の ITP 患者に対するリツキシマブの効果と安全性を評価した Arnold らの研究論文によれば、有効率は 62.5%、効果発現までの期間は 5.5 週間であった文献 5)。また、フランスで行われた 60 名の難治性 ITP 患者を対象にした第 II 相臨床試験では、リツキシマブの有効率は治療開始 1 年の時点で 40% であった文献 6)。国内では難治性 ITP に対して有効性を認めた症例報告があるが、まとまった臨床成績は報告されておらず、難治例の救命を目的に適応外使用されているのが実態である。難治性 ITP に対するリツキシマブの効果と安全性は既に海外で確立されており、今回難治性の慢性型 ITP に対する臨床開発を行うことにした。

「1. 目的」

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

「2. 方法」

1) 治験デザイン

本治験は治療抵抗性 ITP に伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に、リツキシマブの有効性と安全性を検討することを目的とした国内第 III 相・多施設共同・オープンラベル試験である。

本治験はスクリーニング期間 (4 週間)、治療期間 (4 週間) 及び後観察期間 (20 週間) から構成される。計画被験者数としてスクリーニング開始 12 ヶ月以上前に ITP と診断され、さらに、スクリーニング期間の血小板数が 30,000/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/m² 体表面積を週に 1 回、1 週間間隔で 4 週間連続投与する。

治験薬投与開始 24 週後に測定した血小板数が 50,000/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。

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」

平成23年度

- ・参加候補者のスクリーニング
 - ・参加候補者への同意説明（2名）
 - ・参加同意取得（1名）
 - ・治験薬納入・管理
 - ・院内スタートアップミーティング開催
 - ・第1回全体会（キックオフミーティング）出席（6名）
 - ・第2回全体会出席（4名）

平成24年度

- ・参加候補者のスクリーニング
- ・スクリーニング脱落（1名）
- ・参加同意取得（1名）
- ・治験薬投与、投与後観察
- ・治験薬管理・返却
- ・第3回全体会出席（3名）

平成25年度

- ・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」

参加候補者のスクリーニングは研究分担者を含め日常的に実施した。その結果、同意説明は2名に行い、それぞれから同意を取得することが出来た。

同意を取得した1名はスクリーニングを完了し、治療薬の投与に至り、予定の最終観察までを終了した。他の1名は初回スクリーニングにて選択基準を満たさず、中止となったが、再同意取得後のスクリーニングにて基準を満たしたため、治療薬の投与に至り、予定の最終観察までを終了した。

いずれの症例も有害事象は散見されたものの、重篤な有害事象は発生せずに終了した。

「5. 結論」

目標症例の2例について、被験者の安全性、治験実施上の問題はなくGCPを遵守して終了した。尚、被験者の緊急の危険を回避するための逸脱はなかったが、実施計画書からの逸脱が3件（検査スケジュールの許容範囲逸脱1件、併用薬の使用法逸脱2件）みられた。

「6. 研究発表」

- 第33回日本臨床薬理学会学術総会 共同演者（野口恵子）
『R-ITP 医師主導治験：参加施設の治験効率化をめざした意識調査』

「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 東海大学医学部付属病院

研究者 安藤潔

研究期間 平成 23 年 5 月 31 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

東海大学医学部付属病院	小川 吉明
東海大学医学部付属病院	川田 浩志
東海大学医学部付属病院	白杉 由香理
東海大学医学部付属病院	大間知 謙
東海大学医学部付属病院	鬼塚 真仁
東海大学医学部付属病院	豊崎 誠子
東海大学医学部付属病院	町田 真一郎
東海大学医学部付属病院	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 23 年 5 月 31 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 |
| (4) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 | 腫瘍・血液内科 | 診療医員 | 高原 忍 |
| (5) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 | 腫瘍・血液内科 | 診療医員 | 神山祐太郎 |

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) を平成 23 年 10 月から平成 26 年 3 月 31 日までの期間で実施した。治験開始に先立ち、院内 IRB による承認を受けた。本研究で行われる医師主導治験は我々にとって初めての参加であり、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打合せを重ね、治験が円滑に実施できるよう十分な調整を行い開始した。治験実施中も適切な連携が取れるよう部署間での調整を行った。被験者候補のスクリーニングとして、外来診療担当医と治験コーディネーターによるカルテスクリーニングを、治験責任医師の指導のもと行い、3 名の被験者候補者が得られた。目標症例数を 2 例から 3 例に増やしたが、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た。これらの症例は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、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) 他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへの出席
- B) 院内の治験審査委員会 (IRB) への治験実施申請
- C) 院内の治験実施体制の確立と整備
医師主導治験実施における標準業務手順書 (SOP) の確認
院内の実施体制のハード面での問題点の抽出と対応
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事前話し合いと準備
スタートアップミーティングの実施
安全性情報管理システムのリハーサルの実施
- D) 治験実施
被験者リクルート
患者登録
患者モニタリング
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
- E) 治験開始後の院内の治験実施体制の連携強化、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連携強化、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
- F) 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) 他の自ら治験を実施する者との合同ミーティングへの出席
平成 23 年 6 月 18 日、本治験に関して慶應義塾大学にて開催された他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへ出席し、治験開始にあたり、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。
平成 25 年 1 月 26 日、本治験に関して東京で開催された、他の自ら治験を実施する者との合同会議へ出席し、本治験の登録状況、各施設の治験実施状況、治療効果、各症例の経過、今後の予定について、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。

B) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請

院内 IRB への治験実施申請書を平成 23 年 8 月 26 日に提出した。平成 23 年 9 月 27 日に委員会が開催され、9 月 29 日に承認された。治験を実施するにあたり、責任医師と病院長間で治験実施計画書及び症例報告書の内容と医師主導治験実施についての治験実施計画合意書を締結した。

C) 院内の治験実施体制の確立と整備

医師主導治験実施における標準業務手順書（SOP）の確認

当院既存の SOP の内容を確認し、医師主導治験を実施するにあたり、問題のないことを確認した。また、若干の改訂作業も行った。

院内の実施体制のハード面での問題点の抽出と対応

安全性情報管理システムの円滑な運用のため、スキャナーが必要であったため、スキャナーの導入を行った。

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事前話し合いと準備

治験実施にあたり、治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、腫瘍・血液内科病棟、外来化学療法室のスタッフと事前に綿密な話し合いを行い、治験実施にあたり、関連業務が円滑に進むよう調整した。また、治験薬を搬入し、適正な管理を行った。

スタートアップミーティングの実施

IRB 承認後、本治験の治験責任医師、分担医師、治験コーディネーター、担当薬剤師、腫瘍・血液内科病棟および外来化学療法室の担当看護師が対象に、本治験のスタートアップミーティングを行った。治験業務が円滑に進むようにするため、具体的な本治験の実施計画のほか、本治験が医師主導治験であることについて見識を深めた。

安全性情報システムのリハーサルの実施

平成 23 年 11 月に、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で行った。

D) 治験実施

被験者リクルート

治験責任医師、分担医師によるスクリーニングを継続実施し、4 名の候補者が抽出された。スクリーニングの結果を受けて、予定登録症例数を 2 例から 3 例に変更した。

患者登録

患者実数として 4 名の同意取得がなされ、2 例が本登録となり、治験薬の投与が行われた。第 1 例目の本登録症例は平成 24 年 2 月 9 日に本登録された。本登録に至らなかった 2 例のうち、最初の 1 例は計 3 回のスクリーニング期間登録を行ったが、スクリーニング検査中に血小板数が適格基準を超えたため、本登録に至らなかった。残りの 1 例は併用薬（シクロスポリン）の投与期間の基準を満たす前に急激な血小板減少を来したため、併用薬の増量を余儀なくされ、登録基準を満たさなかった。

患者モニタリング

本登録された 2 例についてモニタリングを行った。2 名とも全治験薬の投与を実施でき、問題となる有害事象は起こらず、6 カ月の観察期間が終了した。2 名とも円滑なモニタリングを実施することができた。1 例目の血小板数は、1 週時から 3 週時にかけて増加し、3 週時に $6.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。また、8 週時以降も治験薬投与開始前と比較して高値であったが、主要評価項目である 24 週後に測定した血小板数が $50,000 / \mu\text{L}$ 以上は未達成であった。2 例目の血小板数は治験薬投与開始後ゆるやかな増加傾向を示し、20 週時及び 24 週時に $5.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上であり、主要評価項目は達成した。また、24 週時の血小板数がベースラインの 2 倍以上で出血がなかった。

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行った。

治験審査委員会へ終了報告提出

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。

E) 治験開始後の院内の治験実施体制の連携強化、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：

治験が円滑に継続実施できるよう、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）外来化学療法室との定期的なブリーフィングを実施し、各部署での問題点や疑問点の抽出を行い、連携の強化を図った。本登録 1 例の経験を振り返り、円滑な治験実施、漏れのないモニタリングの実施について意見交換を行い、情報共有を図った。また必要な備品の調達を行った。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、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た。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更なる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。その一方で、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、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。

F)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。医師主導治験は今まで実施してきた企業治験と異なり、医師が中心となり、院内 IRB 申請書類の作成、SOP の作成、薬剤部、看護部、外来化学療法室、治験担当病棟との調整を行う必要があるが、今回初めてとなる医師主導治験を通じ、業務が問題なく円滑に進むことが確認でき、医師主導治験についての見識を深めることができた。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 23 年 5 月 3 1 日 ~ 平成 2 6 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

自治医科大学附属病院血液科 尾崎勝俊

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 2 月に実際の患者をエントリーし治験薬の投与をおこなった。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。有害事象の発現はなかったが持続的血小板反応も認められなかった。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

事前に院内の IRB の承認を得た後、自治医大血液科に通院中の難治性 ITP の患者から説明と同意を得た後、実際の患者を治験にエントリーする。事前に治験管理センター、治験コーディネーターと連携し治験がスムーズに推進できる様基盤整備をおこなう。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

- (1) 2011 年 6 月開催のキックオフミーティングに参加し治験の概要を理解した
- (2) 2011 年 9 月に院内 IRB の申請書類を作成し承認を得た
- (3) 2012 年 2 月に実際の患者を本試験に登録し治験薬の投与をおこなった。
- (4) 2012 年 2 月に第 2 回全体会議に出席し全国参加施設の進捗状況を把握した
- (5) 2012 年 8 月までその効果と有害事象の有無につき観察した。副作用の発現はなかった。残念ながら持続的血小板反応は得られなかった。
- (6) 2013 年 1 月におこなわれた第三回全体会議に出席し当院での治験における問題点の報告、及び全国治験参加施設の関係者と情報交換をおこなった。
- (7) 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。
- (8) 2013 年 8 月全ての治験終了報告をおこなった。
- (9) 2013 年 11 月総括報告の確認をおこなった。

研究機関全体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。実際にエントリーした患者は残念ながら持続的血小板反応が得られなかった。治験全体では 3 割以上の患者がプライマリーエンドポイントに到達しており早期に承認が得られることを切望する。

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 23 年 5 月 31 日 ~ 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

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) の三重大学病院内 IRB を平成 23 年 8 月 24 日に開催、承認され、10 月 7 日に治験届けが提出、10 月から治験を開始した。目標症例数は 2 例。11 月 4 日に 1 例目のスクリーニングを開始し、12 月 2 日に本登録となった。平成 24 年 5 月 11 日 (後観察 24 週) にて治験を終了した。完遂することができたが、残念ながら効果はみられなかった。事前に実施体制を整備していたため、本治験を速やかに遂行することができた。その後症例の追加を検討したが登録には至らなかった。平成 25 年度は、本治験の SDV 対応および安全性情報管理を行い、治験終了に関する作業を行った。

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。

2. 方法

(ア) 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
治験責任・分担医師、血液腫瘍内科 (輸血部を含む)、臨床研究開発センター、CRC、薬剤部、病棟・外来看護師、病院事務 (費用・契約担当者) との連携強化
治験の SDV 対応、治験終了の手続き

(イ) 治験実施:

(ウ) 自ら治験を実施する者と CRC の全体会議への出席

3. 結果

(ア) 院内の治験実施体制の整備

医師主導治験用 SOP の確認: 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継続して行った。
治験責任医師・分担医師、血液腫瘍内科スタッフ、臨床研究開発センターの CRC・事務、薬剤部、病棟・外来看護師、病院事務 (費用・契約担当者) と個々にキックオフミーティングを行い、治験実施に向けての連携強化を図った。厚労科学研究 治験推進研究事業であり、本治験を安全かつ円滑に進めること、医師主導治験の実施体制を整備することを周知徹底した。
SDV 対応、治験終了手続きを行った。

(イ) 治験実施:

院内 IRB への治験実施申請: 平成 23 年 7 月 29 日に治験実施申請書を提出。8 月 24 日に IRB が開催され、8 月 24 日に承認された。治験実施にあたり責任医師と、病院長間で治験実施計画合意書と医師主導治験実施に関する覚書を締結した。

平成 23 年 10 月 7 日治験届提出の連絡を受け、10 月 24 日を治験開始予定とした。臨床研究開発センターの協力のもと、CRC 2 名が本治験を担当した。

当院への治験薬搬入が平成 23 年 10 月 19 日で、院内手続きの進捗状況を踏まえ、開始日を 10 月 24 日とした。平成 23 年 12 月 2 日に 1 名の本登録をした。同日、リツキシマブ 1 回目投与し、特記すべき有害事象なく投与終了した。以後、12 月 9 日、12 月 16 日、12 月 22 日にリツキシマブを投与した。血小板数は、開始時 (12 月 2 日) は 1.3 万/ μ l であったが、12 月 9 日に 4.2 万/ μ l と上昇を認めた。しかし 12 月 16 日には 1.0 万/ μ l と開始時まで低下し、その後は上昇することなく 0.3-1.2 万/ μ l を推移した。平成 24 年 5 月 11 日 (後観察 24 週) にて治験を終了した。終了時の血小板数は 1.0 万/ μ l であった。治験期間中、重篤な有害事象は観察されなかった。

平成 24 年中は三重大学病院血液腫瘍内科の症例につき適格基準と除外基準を満たす被験者候補をスクリーニングした。2 例が該当したが、治験参加に同意は得られなかった。みえ治験医療ネットを通じて関連病院に検索を依頼したが、被験者候補は見つけられなかった。

平成 25 年度は、SDV 対応、安全性情報管理、治験終了手続きを行った。

(ウ) 自ら治験を実施する者とCRCの全体会議への出席

平成23年6月18日、慶應義塾大学において開催された他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者（全薬工業）、クインタイルズ社（CRO業務）と意見交換を行った。

平成25年1月26日、カンファレンススクエア エムプラスにおいて開催された他の自ら治験を実施する者との全体会議へ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者（全薬工業）、クインタイルズ社（CRO業務）と意見交換を行った。

平成25年度は、会議は開催されなかった。

4. 考察

本研究計画を通じて、院内における医師主導治験の実施体制が整備された。本医師主導治験に1例を登録し、完遂することができたが、残念ながら効果はみられなかった。事前に実施体制を整備していたおかげで、治験は速やかに遂行することができた。SDV対応、安全性情報管理を行い治験終了手続きを行った。

5. 結論

本研究計画を通じて、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と同時に、R-ITP医師主導治験を円滑に進めることができた。また、開発型医師主導治験の実施体制の充実を図った。

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 23 年 5 月 31 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

大阪大学・講師 柏木浩和
大阪大学・助教 田所誠司
大阪大学・助教 前田哲生
大阪大学・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。治験開始前に、院内 IRB による承認を受けた。治験実施前に臨床試験部治験管理部門、治験コーディネーター、未来医療センター、薬剤部、化学療法部と打合せを行い、治験実施が円滑に進むよう十分な調整を行った。被験者候補のスクリーニングは、治験責任医師の指導のもと、外来診療担当医と治験コーディネーターによるカルテスクリーニングを行った。2012 年秋に 2 症例の登録を実施し、2013 年 4 月下旬には、2 症例とも研究参加期間を終了した。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 23 年 5 月 31 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】

2 例の難治性 ITP 症例に対してリツキシマブを投与し、血小板数の反応性と治療薬としての安全性について検討した。1 例目は、トロンボポエチン受容体刺激剤でコントロール不良であった 61 歳の女性症例であり、血小板数に反応が認められ、特に重篤な副作用はみられなかった。2 例目は、妊娠を希望する 36 歳の女性症例であり、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。本例も特に重篤な副作用はみられなかった。

1. 目 的

各種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/m² 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

1 例目は、平成 24 年度に組み入れた症例である。被験者のスクリーニングおしては、血小板数低下の持続を確認した。血小板数は前値の 2 倍以上に上昇し、出血症状も改善した。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。

2 例目の症例は、平成 25 年度に組み入れた。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。1 例目においては、血小板数の一過性の反応性が認められており、この結果は前記の作用メカニズムに合致している。1 例目に関する今後の課題は、リツキシマブ投与によって引き起こされた血小板数増加効果が長期間持続するかどうかの検討である。2 例目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

リツキシマブは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可能性が示唆された。

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 23 年 5 月 31 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 $30,000/\mu\text{L}$ 以下の治療抵抗性患者 24 名に、リツキシマブ 1 回あたり $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

3. 結果

実施目標 3 症例のところ 2 症例を追加し 5 症例を実施した。治験実施率 100%、達成率 140%に至った。治験に参加した 5 症例すべて後観察期間を終了した。5 症例のうち、1 例は完全寛解に到達、ステロイド治療も中止できている。1 例は有効基準 ($50,000/\mu\text{L}$) には到達しなかったが血小板増加を認めた。3 例については投与前後の血小板数の増加は認めなかった。また、入院が必要となる SAE は出現しなかった。

4. 考察

難治性 ITP に対する治療法は従来確立したものが存在しなかった。近年、TPO 受容体作動薬が発売になり、一定の効果を上げているが、これらの薬剤は根本的に ITP を治療できるものではなく、継続的な投与が必要である。また、長期間投与した場合の有害事象についてもまだ不明な点が残る。一方、リツキシマブは有効性は 3 ~ 5 割ではあるが、4 回の投与のみにて寛解に至り、以後の継続治療が不要となることが期待される。ITP 治療の新しい選択肢として非常に有用なものと考えられる。

5. 結論

リツキシマブは難治性 ITP に対する新たな治療選択として、非常に有用なものと考えられる。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

5-アミノレブリン酸 総合研究報告書

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 23 年 8 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の実施にあたり、治験実施計画書等の治験実施に必要な文書の作成、治験事務局の設置等の治験実施体制の構築及び実施医療機関との調整等を行った。その後、治験計画届書を提出し、治験を開始し、予定していた 60 症例を登録した。治験の結果、5-ALA の使用により腫瘍組織が可視化され、摘出術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

治験実施に必要な準備を行い、目標症例数 60 例を登録し、統計解析を実施して、総括報告書を作成する。

3. 結果

治験実施計画書、治験薬概要書、手順書等を作成するとともに、治験事務局を設置し、CRO 選定を経て治験体制を構築した。

実施医療機関での IRB 審議を経て、平成 23 年 12 月 21 日に治験計画届書を提出した。平成 24 年 2 月より被験者の登録を開始し、11 月末までに目標症例数 60 例の登録を達成した。

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 がより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、摘出術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

実施医療機関の医師、CRC、治験事務局員を始め、薬剤調製担当者、病理判定担当者、また、治験薬提供者、CRO の協力により、予定通りのスケジュールで治験を開始、終了することができた。

治験の結果、5-ALA の使用により腫瘍組織が可視化され、摘出術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） 総合研究報告書

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 24 年 6 月 15 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 加藤 達也
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) IRB への治験審査依頼や GCMN 会議への参加、治験機器説明会を実施し、治験実施体制を整備した。
- (2) 被験者候補 (未成年) の代諾者に対し本治験の説明を行った。
- (3) 被験者の正常全層皮膚より作製した自家培養表皮を母斑除去部位に移植した。
- (4) 移植後の創の状態、上皮化率を確認した。
- (5) 被験者の有害事象の観察
- (6) 治験計画変更届書関連文書の作成
- (7) 症例検討会への参加

3. 結果

- (1) IRB への治験審査依頼 : 治験実施にあたり、IRB へ審査を依頼した。平成 24 年 9 月 18 日に承認を得た。
- (2) GCMN 会議への参加 (平成 24 年 6 月 10 日 (第 1 回) 平成 24 年 10 月 21 日 (第 2 回) 実施) : 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者 (CRC、事務担当者等)、CRO、日本医師会治験促進センター担当者が集まる会議に参加した。治験実施計画書、対象となる患者の範囲、治験の方法等についての疑義事項を確認した。
- (3) 治験機器説明会の実施 (2013 年 1 月 11 日実施) : 治験責任医師、治験分担医師、看護師、CRC が集まり、治験機器提供者より治験機器についての説明を受けた。デモ機を利用し、治験機器の取扱いや移植手順等について確認した。
- (4) 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。
- (5) 採皮、母斑除去、治験機器移植 : 被験者の正常部位から、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。母斑をデルマトームを用いて除去し、治験機器を移植した。シリコンガーゼ等で固定し、約 1 週間後にガーゼ交換をした。移植後 2 週目に創の状態、上皮化率を確認したところ、95% 以上の上皮化を認め、上皮化が完了したことを確認した。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 治験終了後実施された症例検討会に参加した。

4. 考察

1 症例に対して母斑除去および治験機器を移植した。移植後 2 週目で 95% 以上の上皮化率を認め、上皮化が完了した。当初の想定よりも早く上皮化完了となった。不具合は確認されなかった。上皮化完了後、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。

早期の上皮化完了は、被験者の年齢や移植面積、移植創の状態 (真皮層の厚さ) 等、種々の要因が考えられる。他の症例結果を踏まえて検討したい。また、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、この点も他の症例と併せて検討が必要である。

5. 結論

IRB への治験審査依頼や GCMN 会議への参加、治験機器説明会を実施し、治験実施体制を整備した。1 症例につ

いて、説明、同意取得し、治験機器を移植した。移植後2週目で上皮化が完了し、不具合は確認されなかった。上皮化完了後、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 24 年 6 月 15 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

IRB への治験審査依頼や GCMN 会議への参加、治験機器説明会を実施し、治験実施体制を整備した。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、3 症例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。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

IRB への治験審査依頼：治験実施にあたり、聖マリアンナ医科大学の IRB へ審査依頼をし、平成 24 年 7 月 12 日に承認を得た。

GCMN 会議への参加（平成 24 年 6 月 10 日（第 1 回）、平成 24 年 10 月 21 日（第 2 回）実施）：治験責任医師、治験分担医師、治験協力者（CRC、事務担当者等）、CRO、日本医師会治験促進センター担当者が集まる会議に参加した。治験実施計画書、対象となる患者の範囲、治験の方法等についての疑義事項を確認した。

治験機器説明会の実施（平成 25 年 1 月 11 日実施）：治験責任医師、治験分担医師、看護師、CRC が集まり、治験機器提供者より治験機器についての説明を受けた。デモ機を利用し、治験機器の取扱いや移植手順等について確認した。

被験者候補への説明、同意取得：3 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。

採皮：被験者 3 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。

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

3 症例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 症例に移植を行い有効な結果を得た。

5. 結論

3 症例について、説明、同意を取得した。3 症例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 大阪市立総合医療センター

研究期間 平成 24 年 6 月 15 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

- 1) 大阪市立総合医療センター 藤本卓也
- 2) 大阪市立総合医療センター 高橋 誠
- 3) 大阪市立総合医療センター 丸山陽子
- 4) 大阪市立総合医療センター 山口憲昭
- 5) 大阪市立総合医療センター 高羅 愛弓
- 6) 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国立成育医療研究センターと協力のもと実施した。研究は、平成 24 年 6 月 15 日から平成 26 年 3 月 31 日の期間に 3 症例の幼児に対して施行し、上皮化、副作用、合併症について評価をおこなった。3 症例とも 2 週間以内に 95% 以上の上皮化を認め、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。この結果、自家培養表皮移植は、巨大色素性母斑の治療に対し、十分な有効性なものであるという結論を得た。

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

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

(1) IRB への治験審査依頼: 治験実施にあたり、IRB へ審査を依頼をした。研究者が所属する大阪市立総合医療センター (以下、当センターという) は、小児治験ネットワーク (以下、NW という) 加盟施設であり、当センターは NW 中央治験審査委員会を利用した。平成 24 年 9 月 18 日に承認を得た。

(2) GCMN 会議への参加 (平成 24 年 6 月 10 日 (第 1 回)、平成 24 年 10 月 21 日 (第 2 回) 実施): 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者 (CRC、事務担当者等) CRO、日本医師会治験促進センター担当者が集まる会議に参加した。治験実施計画書、対象となる患者の範囲、治験の方法等についての疑義事項を確認した。

(3) 治験機器説明会の実施: (2013 年 1 月 11 日実施分: 治験責任医師、治験分担医師、看護師、CRC) (2014 年 3 月 28 日実施分: 看護師、CRC) 治験機器提供者より治験機器についての説明を受けた。デモ機を利用し、治験機器の取扱いや移植手順等について確認した。

(4) 被験者候補への説明、同意取得: 7 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、4 名から同意を取得した。3 名は、すでに母斑の治療を広範囲に受けており、治験対象から除外した。1 名は、一度同意を得るも、後日、治験開始前に辞退された。

(5) 3 症例に対して母斑から十分離れた部位より正常皮膚の採皮 (1X2 cm) をし、治験機器提供者に送付し、自家培養表皮を入手した。

(6) 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 例で自制内の疼痛、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。
母斑の残存は認めしたが、色は薄くなり、効果は得られた。

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[自家培養表皮]

所 属 獨協医科大学病院

研究者 朝戸 裕貴

研究期間 平成 24 年 6 月 15 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

獨協医科大学病院 形成外科・美容外科 福田憲翁

獨協医科大学病院 形成外科・美容外科 高田悟朗

研究要旨

先天性巨大色素性母斑(以下「GCMN」という)の治療には、切除縫縮術、エキスパンダー法、植皮術、真皮層を残した切除(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2cm²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。

H-2 に関しては、術後 26 日目に退院となり、その時点で 95%以上の上皮化が得られた。

H-3 に関しては、術後 28 日目に退院となり、その後外来で治療を行い術後 70 日目で 95%以上の上皮化が得られた。

2 症例ともに 95%以上の上皮化が得られ有用性が評価された。

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

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

4 考察

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

5 結論

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

6 研究発表

なし

7. その他

なし

テムシロリムス 総合研究報告書

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 藤原 恵一

研究期間 平成 23 年 9 月 16 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例(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、院内における本試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、本試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。

本試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/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチン AUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

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

この期間中に進行が見られなかった場合、

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

3. 結果

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

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

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

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

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

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

4. 考察

卵巣明細胞癌 / 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 兵庫県立がんセンター

研究者 松本 光史

研究期間 平成 23 年 9 月 16 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

GOG268 試験を医師主導治験として行う治験推進研究事業に参加した。

薬剤投与方法は、以下の通り

パクリタキセル 175mg/m² 3 週毎

カルボプラチン AUC = 6 3 週毎

テムシロリムス 25mg/body day 1, 8 (3 週毎)

以上を有害事象が認容可能で増悪がみられなければ、6 コースまで継続し、以降は

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

3. 結果

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

平成 26 年 2 月 28 日 当院での GOG 監査を施行、問題無く終了した。

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

現在追跡中であり、当該試験については行ってない。

7. その他

特記事項なし

小児用補助人工心臓 総合研究報告書

治験の実施に関する研究 [小児用補助人工心臓]

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 中谷 武嗣

研究期間 平成 23 年 12 月 8 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

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

3. 結果

作成した治験実施計画書に従い、初年度治験実施体制を整備し、さらに、治験機器製造元である Berlin Heart 社のトレーニングを行なった上で、多施設共同治験を行った。心臓移植の対象となり得る小児の重症心不全患者で循環補助を考慮すべき症例の紹介を積極的に受けることとし、特に関連する病院と緊密な連絡をとるようにした。その結果 15 例 (3.0 + / - 3.4 歳 : median 2.1 歳、拡張型心筋症 13 例、拘束型心筋症 2 例) が当センターへ入院し、心臓移植適応の評価を含む精査・加療を進めた。この 15 例において、治験機器の対象疾患である拡張型心筋症 13 例中 11 例は内科的治療により重症心不全のコントロールが行え、8 例は心機能が回復し退院し、3 例は入院加療を続けている。死亡した 2 例では、急激な心不全悪化等で治験機器の適応とならなかった。このため、症例組み込み期間内に治験機器の該当患者はなかった。

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

市川肇、津田悦子、坂口平馬、阿部忠明、鍵崎康治、帆足孝也、白石公、中谷武嗣。当センターにおける非先天性心の重症心不全症例の経験。第 32 回日本心臓移植研究会学術集会、さいたま、2013.11.30

7. その他

なし。

ch14.18

総合研究報告書

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

所 属 大阪市立総合医療センター

研究者 原 純一

研究期間 平成 24 年 4 月 6 日～平成 25 年 9 月 30 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

(1) 開発計画の確定

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

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

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

(2) 非臨床試験の実施協力

安全性に関することについて

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

有効性に関することについて

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

(3) 薬物測定および免疫活性測定準備

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

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

(4) 1st trial の治験開始準備

(1)～(3)を基に、治験実施計画書、説明文書・同意書、小児用説明文書・アセント、各種 SOP を作成する。試験実施において必要となる、モニター業務、データセンター業務、統計業務等について、および、治験組織管理のためのホームページ作成、効果安全性評価委員会事務局業務等について試験実施体制を検討し構築する。

3. 結果

(1) 開発計画の確定

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

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

なお、G-CSF、M-CSF のいずれかは選択して 1 レジメンを国内レジメンとして有効性評価する

ことを想定しているが、決定困難な場合、症例規模の変更はなく 2 レジメンの評価が 2nd trial で可能かどうか？等、そのデザインについては固定前に PMDA の後期第 11 相実施前相談を計画している。また、薬物動態評価、用量探索の必要性についての詳細については表 2 にまとめた。

表 1. CSF のプロファイル

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

表 2. 用量探索の必要性和薬物動態の必要性

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

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

- Ch14.18 米國小児用量は確定しているため、日本人での安全性と薬物動態の類似性を確認する。用量探索不要。
- Mirimostim ADCC 活性の前提である顆粒球増大についての効果量は国内第 1b 相が存在し、600 mg/m² で確定。用量探索不要。ADCC で補強を目指す
- Filgrastim 白血球が増大しすぎない量での探索あれば better。有効性についての探索は不能なので、ADCC で補強する。ただし小児適応もあるので、実行可能性デザインで OK
- Teceleukin 日本成人の情報と米國小児 + わずかな成人の情報しかない。毒性もつよいため用量探索必要。成人との薬物動態の類似で補強。

- (2) 非臨床試験の実施協力
安全性に関することについて

米国の ch14.18 について、ICH-GCP 以前の治験開始薬剤のため、国内での治験開始には、反復毒性と安全性薬理試験（中でもコアバッテリー）が不足することが判明した。

そのため、国内治験薬提供者によりこれら非臨床試験が実施された。結果としては現在までに知られる臨床試験で生じている有害事象以外に想定されるものはないという結果となった。

有効性に関することについて

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

(3) 薬物測定および免疫活性測定準備

薬物測定の必要性は、それぞれの薬剤の日本人小児での用量探索等の毒性試験の有無と使用経験（適応）に基づいて、米国小児（ch14.18）もしくは日本人成人（rIL2）と比較することで、既存の非臨床/臨床情報と第 1/IIa 相の毒性で決定する投与量の妥当性の補強とすることにした。ch14.18、抗キメラ抗体については比較可能性を高く維持するために米国製造元と同様の測定機関に依頼することとし、国内外の輸送や保管方法同定薬含め国内治験薬提供者に調整いただくこととした。

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

(4) 1st trial の治験開始準備

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

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

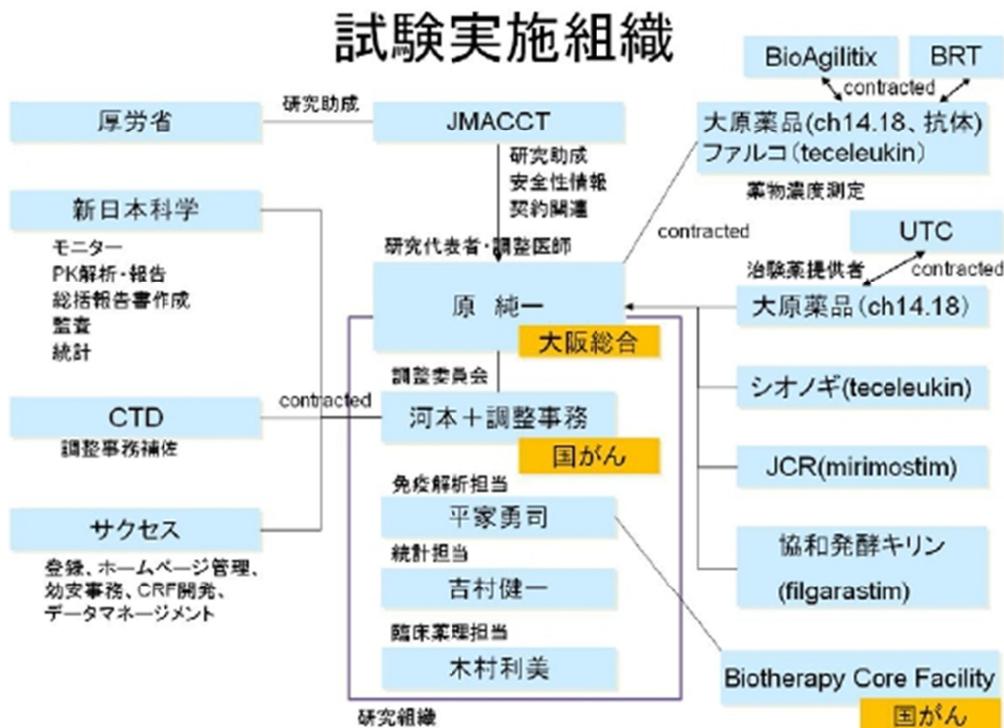


図 1. 試験実施体制

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

本研究に関連する発表はない。

7. その他

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

A 型ボツリヌス毒素 総合研究報告書

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

所 属 高知大学医学部附属病院

研究者 兵頭 政光

研究期間 平成 24 年 8 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

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

3. 結果

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

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

肺動脈ステント 総合研究報告書

肺動脈狭窄に対する CP ス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 24 年 8 月 1 日～平成 25 年 7 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

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

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

3. 結果

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

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

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

また、説明同意文書、アセント文書を作成した。

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

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

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

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

富田 英 (昭和大学横浜市北部病院循環器センター)

カテーテル治療におけるデバイスの新展開

7. その他

なし。

ONYX 液体塞栓システム 総合研究報告書

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 24 年 8 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治験実施計画書を作成するを目的とした。

2. 方法

- ・硬膜動静脈瘻の治療に関する内外の報告と、本治験の対象となる病態の治療の現状を調査した。
- ・Onyx を用いた硬膜動静脈瘻、動静脈奇形の報告を調査した。
- ・上記の調査をもとに、治験実施計画書案、概要案を作成し、薬事戦略相談、対面助言を行い、治験実施計画書を作成し、説明同意文書の作成と、治験実施体制の整備を行った。

3. 結果

- 1) 硬膜動静脈瘻の治療に関する報告
「我が国における頭蓋内および脊髄硬膜動静脈瘻の疫学調査(桑山直也ら)」より、本疾患の発生率、発生部位、治療内容、転帰などの情報を収集し、本治験の対象を検討した。
- 2) 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、高い成功率を期待できることが予想された。
- 3) 薬事戦略相談、対面助言を経て、治験デザインを多施設共同非盲検非対照単一群試験とすること、適応を根治的経静脈的塞栓術が困難なものとする、主要評価項目、症例数を決定し、治験実施計画書を完成した。
- 4) 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するとともに、薬事戦略相談、対面助言を活用し、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。

メルファラン 総合研究報告書

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 24 年 12 月 3 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

メルファランの選択的眼動脈注入療法の第Ⅱ相試験を行う上で、眼内病変の評価基準を確立することが必要であり、眼底写真、超音波断層検査、MRI を併用して病変を評価する評価基準を策定した。新規発症網膜芽細胞腫症例に対して、こ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

眼底写真、超音波断層検査、CT、MRI などの眼底評価検査法について、過去の症例の検査結果を検討し、患者に対する侵襲、実施体制などを含めて議論し、病変評価のための臨床試験に向けた検査法の基準を策定する。この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。治験を実現するための必要症例数を設定し、その実現に向けて外来・病棟の診療体制を検討するとともに問題点を洗い出し、実行可能性を確認する。

治験運営事務局補助業務は株式会社 CTD に、データマネージメント業務は 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

眼内病変の評価基準、検査体制の確立

眼内病変の評価法として、眼底写真、超音波断層検査、CT、MRI が行われる。網膜剥離や出血など腫瘍以外の眼内随伴症状は眼底写真以外での検出が困難であり、眼底写真の情報は必須と判断された。眼底写真撮影には、小児眼科領域で世界の標準機である RetCam III を導入し、検査できる体制が整った。

CT は網膜芽細胞腫患児において被曝による二次がん発症の危険性が高く、他検査で代用できる場合には行わないことが推奨されているため、評価基準からははずし、MRI で評価することが妥当と判断した。MRI は 30 分程度の検査時間を要し、深い経静脈鎮静を要するため、検査実現のために小児用の検査枠を設けること、撮影回数は治療前後の 2 回にとどめることが確認された。MRI は過去の症例を検討し、検査時間の短縮も含めて最適な撮像条件を確定した。

超音波検査は侵襲が少なく、覚醒状態で可能であるが、撮像の再現性に劣る可能性がある。眼球の最大断面を通る垂直 2 方向の断層画像で腫瘍評価を行うこととした。

上記の腫瘍評価基準 (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。

診療体制の確立

治験で必要とする眼動脈治療回数は、対象 30 例、各 3 回で 90 手技になる。2012 年 12 月から 2013 年 2 月までの 3 か月間、原則として週 3 件ずつ治療を行い、診療体制の評価、実現性を検討した。上記 12 週で 32 件 (週 2.7 件) の治療を行うことができ、実地臨床として問題を生じることなく遂行できたため、本治験は単一施設でも実現可能と推定された。一方で、同期間に上気道炎などで治療延期を要した症例が 3 例 (9%) あり、全身状態の回復まで 2 週間を要したことから、治験における治療間隔は 3-4 週ごとであるが 2 週間の延期は許容するプロトコル設定が必要と考えた。

治験実施計画書などの作成

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

眼内病変は球面の内面に沿って広がることから、球状を呈することがなく、病変評価に RECIST 基準を適応することが困難である。眼内病変は横径（最大径）の縮小は少なく、腫瘍厚が縮小するが、この場合 RECIST 基準では SD (stable disease) の評価しか得られない。そのため、評価基準としては 2 次元、3 次元情報を導入する必要がある。また、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、網膜剥離のある場合は腫瘍が眼球内で移動することも多く、客観的評価が困難である。本研究の結果、造影 MRI が最も客観性が高く、評価基準の基本とし、網膜剥離や眼内播種など随伴症状の評価のために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、RetCam III による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