

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

多施設共同臨床試験実施に向けての基盤整備

分担研究者

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	教授
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	准教授
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	講師
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	講師
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	講師

研究要旨

名古屋大学医学部附属病院における新たな治療方法の提供を推進するにあたり、脂肪組織由来幹細胞を用いた腹圧性尿失禁と強皮症を対象に、ICH-GCPに基づいた臨床試験の支援体制を提供するための整備を進めた。

まずは、腹圧性尿失禁を対象とした治験を実施するため、作成した試験計画の骨子を基に、厚生労働省医政局と医薬品医療機器総合機構(PMDA)と協議しながら、開発方針を決定した。今後、引き続きPMDAと協議しながら、本研究課題について質の高い臨床試験成績が得られるよう、臨床試験計画の作成を継続して検討し、適切な臨床試験が実施できる体制を構築することとする。

A. 研究目的

人を対象にした臨床試験においては、安全性が十分担保された環境で実施する必要がある。その規範となるのが1964年に世界医師会総会で採択されたヘルシンキ宣言であり、この宣言はその後、数回の改訂が加わり、現在に至っている。ここでは、1) 科学的・倫理的に適正な配慮を記載した臨床試験実施計画書を作成すること、2) 倫理審査委員会で臨床試験計画の科学的・倫理的な適正さが承認されること、3) 被験者に、事前に説明文書を用いて臨床試験計画について十分に説明し、臨床試験への参加について自由意思による同意を文書

で得ることが基本原則に掲げられている。この宣言に則り、我が国においては1997年に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号)(ICH-GCP省令)」が発行され、国際基準に則った臨床試験の基盤が整備された。

一方、名古屋大学医学部附属病院は2012年度から文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」及び厚生労働省「臨床研究中核病院整備事業」にそれぞれ採択され、我が国における第一線の臨床研究実施施設を目指し、革新的な医薬品・医療機器の開発を行う事を目指している。

本研究ではこの流れに沿って、脂肪組織由来幹細胞を用いた腹圧性尿失禁と強皮症における新たな治療方法の提供を推進するにあたり、信頼性の高い臨床試験成績を創出するため、ICH-GCP に基づいた臨床試験の支援体制を提供するための整備を進めた。平成 24 年度に研究責任者及び研究分担者に加え、臨床試験を実施する上で、必要な臨床試験支援スタッフとして、プロジェクトマネージャー、企画立案担当、生物統計家、データマネージャー、薬事担当からなる Design Build-up Team (DBT) を構成した。

B. 研究方法

ヘルシンキ宣言、薬事法及び ICH-GCP に準拠するために制定された各種関連省令・指針を参照し、支援体制の構築を進めた。

また、保険で使用できる医療の提供を目指す開発方針の検討を行うため、研究代表者及び細胞分離装置の販売元であるサイトリ・セラピューティクス株式会社を交え、先進医療 B 又は医師主導治験のいずれで臨床試験を実施すべきか、厚生労働省医政局及び医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) と相談を行うこととした。

(倫理面への配慮)

ICH-GCP に基づいた臨床試験の支援体制を提供するための整備を進める。また、臨床試験計画の作成に際しては、ICH-GCP をはじめ、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の改正等について」(平成 22 年 11 月 1 日 医政発 1101 第 6 号) 厚生労

働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて(平成 24 年 7 月 31 日)等、必要な省令、指針等に対応するよう配慮している。

C. 研究結果

本研究課題のうち、腹圧性尿失禁に対する治療については、現在、非盲検非対照試験(目標症例数 30 例)を、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の改正等について」(平成 22 年 11 月 1 日 医政発 1101 第 6 号))に則り、実施している(平成 23 年 3 月 15 日承認:厚生労働省発医政 0315 第 3 号)。この臨床試験(中間解析)に加え、それ以前に実施した探索的な臨床試験の成績¹⁾を踏まえ(当該臨床試験成績(中間解析)は、科学技術部会 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会に平成 25 年 1 月 21 日に報告) 平成 24 年度に臨床試験計画書の骨子を作成した(主な検討項目としては、試験デザイン、選択基準・除外基準、用法・用量、観察期間、評価項目、統計解析方法、目標症例数)。また、細胞分離装置の販売元であるサイトリ・セラピューティクス株式会社を交え、今度の開発方針の検討も行い、治験を実施すべきか、先進医療 B として臨床試験を実施すべきかの検討も行ったところ、先進医療 B として、臨床試験を実施し、保険承認を目指す開発方針とすることとした。

その開発方針について、平成 25 年 4 月 9 日に厚生労働省医政局研究開発振興課の担当官と、さらに、平成 25 年 6 月 7 日には厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課の担

当官と、腹圧性尿失禁における先進医療 B としての臨床試験の実施について相談したところ、本細胞分離装置 (Celution[®]800/CRS: サイトリ・セラピューティクス株式会社) について、製造販売承認を取得するためには、先進医療 B で臨床試験を実施することは差し支えないものの、最終的には、治験を実施することが必要であるとの指導を受けた。

そのため、先進医療 B の臨床試験を経ずに、医師主導治験を行うこととし、医師主導治験を開始するためには、事前に臨床試験計画について、PMDA と相談した上で、実施する必要があると考えた。一方で、サイトリ・セラピューティクス株式会社が、当時、新たに制定される予定の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の制定状況を踏まえ、法令遵守の観点から、米国本社の意向を再確認する必要があると判断されたため、サイトリ・セラピューティクス株式会社と議論を行い、方針の再確認を行った。

サイトリ・セラピューティクス株式会社の了解も得られたことから、平成 25 年 11 月 12 日に PMDA と薬事戦略相談 (事前面談) を実施したが、PMDA から、「本品目については、機器で分離した細胞を投与するものであるが、その品目に係る非臨床試験の内容が把握できていない。臨床試験の議論に入る前に、非臨床試験のデータを精査する必要があると考えているため、まずは、非臨床試験に係る対面助言を実施し、その後、臨床試験に係る対面助言に移行して行くことが望ましいと考えている。」との助言を受けた。そこで、名古屋大学及びサイトリ・セラピューティクス株式会社が保有しているデータを改めて精査し、平成 26

年 3 月 25 日に PMDA と薬事戦略相談 (事前面談) を再度実施した。PMDA からは、サイトリ・セラピューティクス株式会社に確認する事項があるものの、事戦略相談 (対面助言) を実施することについて、了解が得られたため、これまでの情報を整理し、根拠を提示した上で、相談項目を整理することとした。

また、並行して、医師主導治験に必要な標準業務手順書の雛形の整備も行い、以下の標準業務手順書の素案を作成した。さらに、名古屋大学が保有している腹圧性尿失禁に対する有効性及び安全性に係る非臨床試験及び臨床試験成績の概要をまとめて治験薬 (機器) 概要書の素案を作成した。

- 1) 試験調整委員会への業務委嘱に関する手順書、
- 2) 試験調整委員会の業務に関する手順書、
- 3) 臨床試験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書、
- 4) 試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の作成に関する手順書、
- 6) 被験者の健康被害補償に関する手順書、
- 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) 試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) 総括報告書の作成に関する手順書、
- 14) 統計解析に関する標準業務手順書、
- 15) 開発業務受託機関への業務委託に関する標準業務手順書

D. 考察

新たな治療方法の提供を推進するにあたり、信頼性の高い臨床試験成績を創出するため、ICH-GCP に基づいた臨床試

験の支援体制を提供するための整備を進めることは、文部科学省・厚生労働省の「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」(平成 24 年 3 月 30 日)においても求められている。名古屋大学医学部附属病院は、2012 年度から文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」及び厚生労働省「臨床研究中核病院整備事業」にそれぞれ採択され、質の高い臨床研究を実施できる体制の整備を、病院長を中心に、先端医療・臨床研究支援センターにおいて、進めている。本研究課題の臨床試験を支援するために、DBT を組織し、臨床試験計画の骨子を作成した。また、細胞分離装置の販売元であるサイトリ・セラピューティクス株式会社とも連携を図ることにより、今後得られる研究成果を国民に広め、恒常的に提供できる体制も構築することができた。

一方、平成 25 年度には、先進医療 B での臨床試験又は医師主導治験を実施するため、厚生労働省医政局との事前相談、並びに PMDA と薬事戦略相談で議論しながら、最終的に開発方針として、医師主導治験を行うことを決定することができた。平成 26 年 3 月 25 日に実施した薬事戦略相談(事前面談)において、PMDA がサイトリ・セラピューティクス株式会社に確認する事項があったとしていたが、平成 26 年 4 月 16 日にサイトリ・セラピューティクス株式会社と PMDA が実施する薬事戦略相談(事前面談)を実施する予定としており、その結果を踏まえ、薬事戦略相談(対面助言)を申し込むこととする。平成 26 年度には PMDA と薬事戦略相談(対面助言)において、治験を実施することについて、並びに当該治験デザインについて、議論を行う予定としている。

また、今後、多施設共同研究を実施するために、これまでに得られた臨床試験成績²⁾を踏まえて、臨床試験計画の作成を行う。さらに、説明文書・同意文書(見本)の作成、治験薬(機器)概要書の作成、電子的臨床試験情報収集(Electronic Data Capture: EDC)システムの構築、各種標準業務手順書の作成等を行い、他の施設の選定方法、モニタリングや監査の方法を含め、継続して検討し、適切な臨床試験が実施できる体制を構築することを目指す。

E. 結論

今回、新たな治療方法の提供を推進するにあたり、信頼性の高い臨床試験成績を創出するため、ICH-GCP に基づいた臨床試験の支援体制を提供するための整備を進め、DBT を組織した。作成した試験計画の骨子を基に、厚生労働省及び PMDA と協議しながら、開発方針を決定し、体制の構築を順次進めた。今後、本研究課題について質の高い臨床試験成績が得られるよう、臨床試験計画の作成を継続して検討し、適切な臨床試験が実施できる体制を構築する。また、試験計画については、継続して、PMDA と相談しながら進めていくこととする。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 構造並びに機能再生を目指す脂肪組織由来幹細胞治療の開発 - 腹圧性尿失禁に対する構造再生医療の開発 - . 文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 厚生労働省 早期・探索的臨床試験拠点整備事業/臨床研究中核病院

整備事業 平成 25 年度成果報告会

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. References

1) Int J Urol 19: 652-659, 2012

2) Int J Urol 21: 294-300, 2014