

201337010A

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

(国際水準臨床研究分野)

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 榎野 博史

平成26(2014)年5月

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

(国際水準臨床研究分野)

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 榎野 博史

平成26(2014)年5月

目次

I. 総括研究報告	
アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬	----- 1
【榎野博史】	
II. 分担研究報告	
1. 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテン の多施設共同医師主導臨床第Ⅱ相試験	----- 6
【前田 嘉信】	
2. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性評価・ 製造・品質管理・第Ⅰ相・第Ⅱ相試験	----- 9
【松尾 俊彦】	
3. 乳癌に対するドセタキセル 100mg/m ² を用いた医師主導治験	-----12
【平田 泰三】	
4. 歯科用局所麻酔剤アーティカインを用いた医師主導治験	-----16
【宮脇 卓也】	
5. 抗マラリア薬、抗C型肝炎薬の First in Man の実施と PhaseⅢへ向けた剤型改 善に関する研究	-----20
【土居 弘幸】	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----23

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(国際水準臨床研究分野))

総括研究報告書

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

研究代表者 榎野 博史 岡山大学病院長

研究要旨

アンメットメディカルニーズの高い疾患を中心に、新規の薬剤並びに医療機器の開発を行うため、臨床研究中核病院整備事業にて構築したアカデミア臨床研究機関(Academic Research Organization(以下「ARO」という。))としての機能を活用し、アカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともにエビデンスを世界に発信、新規治療法の確立を通じて国民に恩恵を与えることを目的とし研究を実施した。

平成25年度は、難治性疾患に対する治療法の開発、画期的医薬品等の創出を目標とした研究開発、最適治療の確立の5試験を研究立案・実施した。

研究分担者

氏名	所属機関名	職名
那須保友	岡山大学病院	教授
前田嘉信	岡山大学病院	助教
松尾俊彦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授
内田哲也	岡山大学大学院自然科学研究科・高分子材料学	准教授
平田泰三	岡山大学病院	准教授
田端雅弘	岡山大学病院	准教授
土井原博義	岡山大学病院	教授
松岡順治	岡山大学大学院保健学研究科	教授
樋之津史郎	岡山大学病院	教授
宮脇卓也	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
樋口仁	岡山大学病院	講師
土居弘幸	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
金惠淑	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授
綿矢有佑	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	特命教授
三橋利晴	岡山大学病院	助教

A. 研究目的

難治性疾患、小児疾患、希少疾患といったアンメットメディカルニーズの高い疾患を対象に、新規の薬剤並びに医療機器の開発を行うために臨床研究中核病院整備事業にて構築した ARO としての機能を活用しアカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともに世界に向けてエビデンスを発信し、新規治療法を国民へ還元することを目的とする。

本研究では以下 5 試験を実施する。また、当該研究で実施する臨床試験あるいは治験は、関連法令を遵守して行う。

B. 研究方法

分担研究 1) 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテンの多施設共同医師主導臨床第 II 相試験（医師主導治験）

慢性 GVHD に対する新たな治療法の確立のため、タミバロテンを使用した多施設共同医師主導臨床第 II 相非対照オープンラベル試験を実施する。主要評価項目を、タミバロテン治療終了時点(24 週)での Failure-free survival : FFS、治療奏効維持生存率かつ奏効率（Complete response; CR + Partial response; PR）とし、症例数 18 例（岡山大学病院：3 例）を実施する。

分担研究 2) 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性評価・製造・品質管理・第 I 相・第 II 相試験

有効な治療法のない網膜色素変性で失明した患者に対し、岡山大学方式の人工網膜を使用した治療方の確立のため、生物学的安全性評価、製造工程管理と品質

管理を実施すると同時に、First-in Human の医師主導治験を計画し、実施する。

分担研究 3) 乳癌に対するドセタキセル 100mg/m²を用いた医師主導治験

進行・再発乳癌患者を対象とし、ドセタキセル 100 mg/m² 投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施する。また、ドセタキセルの有効性及び安全性、並びに薬物動態に影響を及ぼす可能性のあるバイオマーカーを評価する。

分担研究 4) 歯科用局所麻酔剤アーティカインを用いた医師主導治験

世界標準治療薬であり、日本の既存の治療薬とは異なる特長を有するアーティカインを日本に導入（日本での薬事承認取得）するために、健康成人男性日本人ボランティアを対象とした、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤（1:100,000）の第 I 相試験を実施する。

分担研究 5) 抗マラリア薬、抗 C 型肝炎薬の First in Man の実施と Phase III に向けた剤型改善に関する研究

新規抗マラリア化合物 N-251 を経皮吸収型製剤として最適化をはかり、マラリア流行地で Phase I からシームレスに Phase III を実施できるよう準備するとともに、難治性 C 型肝炎患者に対する医師主導治験を実施する。

（倫理面への配慮）

当該研究で実施する動物実験等は、厚生

労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に基づき適切に実施すると共に、岡山大学の動物実験関係規則に基づき、動物実験委員会の承認を得て行う。

当該研究で実施する臨床研究あるいは治験について、研究者等はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及びGCP省令、各府庁の定める省令及び指針、個人情報保護法等を遵守する。

C. 研究結果

分担研究 1)

本年度は、岡山大学病院の治験審査委員会の承認を得、治験届を提出した。平成 25 年 12 月 11 日に治験薬の納入を完了し、治験進行中である。本年度の症例登録はない。多施設共同試験に向け、5 施設を選定しており、各施設において IRB 申請準備中である。

分担研究 2)

本年度は、人工網膜の生物学的安全性評価において、細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常試験）、眼刺激試験、急性毒性試験、埋植試験で毒性がないことを確認した。また、光電変換色素による細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常試験）、急性全身毒性試験、28 日反復投与全身毒性試験、感作試験で毒性がないことを確認した。さらに、製造工程管理と品質管理を確立し、治験実施計画書を作成して、PMDA 薬事戦略相談事前面談（平成 26 年 2 月）を終えた。

分担研究 3)

本年度は、エンドポイントの適切な評価ができるデザインとなるよう、生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果を適切にデータ収集するための EDC システムの構築、データの信頼性を担保するために QA、QC 体制を構築した。平成 26 年 7 月に治験開始予定である。

分担研究 4)

本年度は、アーティカインの薬事承認取得に必要な海外の本製剤製造企業および製造販売承認申請をする日本の企業とは交渉を実施し、本製剤の医師主導治験を行う共同研究の同意を得た。また、試験デザインについて、PMDA での薬事戦略相談を実施予定（平成 26 年 5 月）である。

分担研究 5)

本年度は、日本薬局方収載の種々の溶媒と基剤の検討の結果を基に、N-251 経皮吸収型製剤を作製し、マウスマラリアモデルに N-251 (150mg/kg) を一日 2 回、3 日間連続塗布した結果、投与期間に比例して血中感染率は減少し、マウス血中からマラリア原虫が再度出現すること無く完治するという結果を見出した。

また、マウス肝ミクロソーム、及びヒトの肝ミクロソームを用いた N-251 の分解能について検討した。その結果、N-251 は肝臓の代謝酵素により 1 時間で 80% 程度分解し、時間依存的に分解することが判った。一方、ヒトの肝ミクロソームでは、マウスより分解能が弱く、反応 1 時間後でも 40% 以上の N-251 が残っていることが判った。

さらに、臨床試験のフィールド確保のためにインドネシアの Hasanuddin 大学と臨床試験のための研究協議を行った。

D. 考察

前述した5つの試験について、当初の予定通りに各種試験は進行した。AROとしてICH-GCP 準拠の臨床試験や治験を実施する体制づくり、産業化に向けた企業との連携も充実化を図っており、次年度も引き続き計画を遂行する。

E. 結論

各研究は、臨床研究中核病院整備事業の基盤を活用し、当初計画にほぼ準じた進捗状況で研究が進んでいる。次年度は、データマネジメントセンターの強化を中心とした品質管理体制をさらに充実させる予定であり、外部委託に頼らないARO体制を構築する予定である。次年度も、薬事戦略相談、対面助言等有効に活用し、早期の治験開始を実現し、企業へのライセンスアウトを見据えた計画を遂行する所存である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 難波志穂子、川上恭弘、西原茂樹、千堂年昭：治験コーディネーターが抱えるストレスの要因分析ならびに精神健康度との関連調査臨床薬理 44(1)：37-46, 2013
2. 西原茂樹：CRC テキストブック 第3版

D-10 実地調査への対応, 編集 日本臨床薬理学会, pp233-238, 医学書院, 東京, 2013

2. 学会発表

<第13回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2013>

1. 治験依頼者より治験実施医療機関へ貸与される機器の精度管理について
斎藤まど香, 東影明人, 黒田智, 上田久美子, 成木由佳, 庵谷亜希子, 土井原夕貴, 川上恭弘, 千堂年昭
2. 治験依頼者からの精度管理の調査対応について
東影明人, 本郷佐佳恵, 今中泰子, 人部友, 原山愛, 川上恭弘, 千堂年昭
3. 新人CRC教育にポートフォリオを取り入れて
山下房子, 難波志穂子, 川上恭弘, 千堂年昭
4. (シンポジウム) EMA 査察の経験と対策 ~医療機関の立場から~
川上恭弘

<第23回日本医療薬学会年会, 宮城, 2013年9月>

5. 岡山大学病院治験推進部における実務実習生に対する取り組みとその評価
土井原夕貴, 西原茂樹, 蔵田靖子, 上田久美子, 成木由佳, 庵谷亜希子, 斎藤まど香, 川島理恵子, 田中三紀子, 川上恭弘, 千堂年昭

<第34回日本臨床薬理学会学術総
会，東京，2013年12月>

6. 我が国における治験審査委員会
(IRB)の現状調査(第2報)

成本由佳，西原茂樹，斎藤まど
香，上田久美子，黒田智，東影明
人，本郷佐佳恵，川上恭弘，千堂
年昭

7. CRC業務の均等化を図るための業
務内容分析

難波志穂子，庵谷亜希子，成本由
佳，長井美貴，人部友，川上恭
弘，千堂年昭

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究1) 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテンの多施設共同医師主導臨床第II相試験

研究分担者 前田 嘉信 岡山大学病院・助教

研究要旨

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (GVHD) 患者に対して、合成レチノイドであるタミバロテンを投与して有効性を検討し、慢性 GVHD の治療薬としての適応拡大を目的とする。

我々は慢性 GVHD 発症の新たなメカニズムとして、Th1 細胞と Th17 細胞の関与を発見し、タミバロテンがこれらの細胞を抑制してマウスモデルにおける慢性 GVHD を改善することを見出した。この結果をもとに、タミバロテンの慢性 GVHD に対する医師主導多施設共同第 II 相非対照オープンラベル試験を実施することで臨床応用を検討する。目標症例数は合計 18 例で本学目標症例数は 3 例である。治験実施期間は平成 25 年 11 月から平成 28 年 10 月とし、平成 25 年度から 27 年度上半期で症例登録、平成 27 年度下半期から平成 28 年度を症例観察期間とする。平成 28 年度に有効性、安全性を解析して、平成 29 年度には総括報告書を作成し、論文発表の上でタミバロテンの慢性 GVHD への適応拡大取得をめざす。投与方法はタミバロテン 2mg 錠を用いて、経口で 24 週間投与する。

本研究により、タミバロテンの慢性 GVHD に対する効果が証明され、適応が取得されれば、難治性慢性 GVHD に対する新たな治療法の選択肢が増えて、慢性 GVHD に罹患している患者様にとって非常に有益である。また、付随研究として患者 Th 細胞等の解析を予定しており、更なる慢性 GVHD の基礎研究が加速し、慢性 GVHD メカニズムの全容解明が期待される。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) 患者に対して、急性前骨髄性白血病の治療薬として適応のある合成レチノイドであるタミバロテンを投与して、有効性を証明し、本薬剤の慢性 GVHD 治療の適応

拡大を取得することを目的とする。

B. 研究方法

本臨床研究は、多施設共同医師主導臨床第 II 相非対照オープンラベル試験である。目標症例数は合計 18 例で岡山大学病院の目標症例数は 3 例である。治験実施期間は

平成 25 年 11 月から平成 27 年 10 月とし、症例登録期間を 2 年間、最終症例のタミバロテン投与終了後 1 年間は経過観察を行う。タミバロテン 2mg 錠を用いて、経口で 24 週間投与する。投与は 1 日 3mg/m²相当(通常 4mg)を朝夕食後 2 回(朝夕 2mg 錠 1 錠ずつ)で開始する。副作用が軽度(Grade0-1)の場合は 4 週間継続後から 1 日 5mg/m²(2 mg 錠を 4 錠)まで増量可能とする。Grade2 又は予期されうる Grade3 の有害事象を認める場合は、1 日 2mg(朝食後 1 錠の 1 回)に減量して継続する。または、2 週間の休薬の後、1 日 2mg から再開、継続する。また、24 週間終了以前に十分な治療効果が認められた場合、終了まで、1 日 2mg での維持継続を可能とする。本研究代表者(治験責任医師)または分担者(治験分担医師)は、被験者からの同意取得後、登録前検査を行い、その結果を登録事務局へ送付し、被験者の登録事務局への登録が完了した後、原則として 14 日以内に治験実施計画書に従った治験薬による治療を開始する。

本治験での主要評価項目は、タミバロテン治療終了時点(24 週)での Failure-free survival : FFS、治療奏効維持生存率、すなわち治療不成功(死亡・再発・慢性 GVHD に対する追加治療施行)のない状態での生存率)かつ奏効率(Complete response; CR + Partial response; PR)である。本治験での副次的評価項目は、以下の通りである。

- ① タミバロテン投与開始 12 週時点での FFS かつ奏効率(CR + PR)
- ② タミバロテン治療開始 24 週後より 1 年後の生存率及び FFS
- ③ タミバロテン治療開始 24 週時点で

の FFS かつプレドニゾロンを 50% 以上減量できた被験者の割合

評価に際しては、National Institutes of Health (NIH) が提唱した慢性 GVHD 診断基準を用いる。また、特にタミバロテンが皮膚、粘膜に対して効果を発揮することが基礎実験から明らかとなっていることより、皮膚に関しては NIH の診断基準による評価だけでなく、Total skin score、すなわち体表を 10 の領域に細分化してそれぞれの領域における皮膚慢性 GVHD grade を 0~4 に分類して、それぞれの範囲の割合を記載して評価する。

治験期間中に観察された自覚症状・他覚所見及び臨床検査値からの有害事象及び副作用の発現頻度を評価する。なお、本治験で報告された有害事象は、有害事象共通用語規準 v4.0 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v15.1) 対応] に準じて判定を行う。治験の中止は、①12 週での治療効果判定時に、1 日 4mg 以上のタミバロテン投与を 1 ヶ月以上継続して、かつ、ステロイドの減量を行っていない症例で、効果判定が progressive disease (PD) の場合、②予期されない grade3~4、または予期される grade4 の有害事象出現時、③再移植、ドナーリンパ球輸注、抗がん剤治療を行った場合、④被験者から治験中止の申し入れがあった場合、⑤被験者の死亡、⑥重大な治験実施計画書違反が判明した場合、⑦開始後に治験対象として不適格と判明した場合、などである。本研究協力者は、有害事象確認のための各種検査、治療評価の時期などを確認して適宜本研究代表者、分担者へ報告してプロトコルの逸脱なく研究を遂行するよう協力す

る。

(倫理面への配慮)

慢性 GVHD 患者への本薬剤の投与実績はこれまでになく、人での有効性、有害事象は不明であるが、急性前骨髄性白血病における市販後調査で多くのものが把握されているため予測可能なものが多い。また、治験のための血液検査や問診などの手間や身体的負担も懸念されるため、治験に起因して被験者に健康被害が生じた場合には、責任をもって治療にあたる。補償や賠償については、施設基準に従い適切な補償を行う。本研究代表者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害の補償責任・賠償責任の履行を確保するため、保険に加入しその他必要な措置を講じる。説明と同意については別途書面を用いて行い、同意を得られた患者に対してのみ試験を行う。

C. 研究結果

平成 25 年度における進捗として、平成 25 年 5 月に本学の IRB 承認を得た。それに引き続き 8 月には PMDA に治験届を提出（受付番号：25-2191）し、15 日調査案件として特に照会事項なく受理された。11 月 18 日には本学において治験スタートアップミーティングを開催した。岡山大学病院新医療研究開発センターにあるデータセンター、モニタリング機能を活用して本治験を実施する。12 月 11 日には治験薬の納入を完了した。現在、本学以外の治験実施施設が決定（北海道大学病院、慶応義塾大学病院、安城厚生病院、大阪市立大学医学部附属病院、九州大学病院）し、各施設において IRB 申請準備中である。また、本

研究の付随研究についても本学 IRB 申請中であり、承認次第、他施設で IRB 申請の運びとなる。

D. 考察/E. 結論

治験スタートアップミーティング後、約 4 か月経過したが、いまだ登録症例がない理由として、本対象が希少疾患であること、他施設での IRB 通過がなされていないことが挙げられる。今後、周囲の医療機関にも呼びかけて患者登録を積極的にすすめていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究2) 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性 評価・製造・品質管理・第I相・第II相試験

研究分担者 松尾 俊彦 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究要旨

岡山大学方式の人工網膜(光電変換色素結合のポリエチレン・フィルム)の医師主導治験の実施に向けて準備した。1) 医療機器としての生物学的安全性評価を厚生労働省告示(薬食機発0301第20号、平成24年3月1日)に基づいて実施し、すべての試験において毒性がないことを証明した。また、光電変換色素自体にも毒性がないことを示した。2) 人工網膜の製造工程管理と品質管理を確立した。3) 治験実施計画書を作成した。4) 以上の結果を持って、2014年2月21日、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談事前面談を行った。

A. 研究目的

岡山大学方式の人工網膜は光電変換色素をポリエチレン・フィルム表面に結合した世界初の新方式の人工網膜で、カメラ撮像・電極集合体方式の従来型の人工網膜とは異なる。この研究では、人工網膜の医師主導治験の準備として、医療機器としての生物学的安全性評価、製造工程管理と品質管理の確立、治験実施計画書の作成を行う。

B. 研究方法

生物学的安全性評価は、厚生労働省告示(薬食機発0301第20号、平成24年3月1日)に基づいて、認定施設である(株)日本バイオリサーチセンターで行った。製造工程管理と品質管理の要点は、医薬品医療機器総合機構の事前面談を行った。

また、治験実施計画書を作成した。

(倫理面への配慮)

生物学的安全性評価にかかわる動物実験は、動物の愛護及び管理に関する法律を遵守して行った。

C. 研究結果

人工網膜の生物学的安全性評価では、細胞毒性試験、遺伝毒性試験(復帰突然変異、染色体異常試験)、眼刺激試験、急性毒性試験、埋植試験で毒性がなかった。

光電変換色素による細胞毒性試験、遺伝毒性試験(復帰突然変異、染色体異常試験)、急性全身毒性試験、28日反復投与全身毒性試験、感作試験で毒性はなかった。

製造工程管理と品質管理を確立し、治

験実施計画書を作成して、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談事前面談を2014年2月21日に受けた。

D. 考察

製造工程管理と品質管理を確立して、人工網膜の安全性を確認した。

E. 結論

今後、2014年4月21日に、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談事前面談、6月30日に対面助言を実施予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Akamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida.

Behavior tests and immunohistochemical retinal response analyses in RCS rats with subretinal implantation of Okayama-University-type retinal prosthesis. Journal of Artificial Organs 2013;16:343-351.

2. 学会発表

1. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida.

Preparation of protocol towards investigator (doctor)-initiated clinical trial for Okayama University-type retinal prosthesis under Pharmaceutical Affairs Act in Japan. Joint International Congress 2013 in Yokohama 5th Congress of the International Federation for Artificial Organs

51st Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs
2013年9月27日～29日 横浜市

Workshop “Sensors for the Artificial Internal Organs”

2. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜.

経済産業省主催 医工連携推進シンポジウム 2013年10月7日 東京

3. 内田哲也, 松尾俊彦. 失明した患者さんに再び光を～岡山大学方式人工網膜の実用化に向けた医工連携の取り組み～. 岡山大学 知恵の見本市2013 2013年11月1日 岡山市

4. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式人工網膜の医師主導治験.

神戸市難病団体連絡協議会（難病連）主催第60回医療相談会 2013年12月1日 神戸市

5. 松尾俊彦. 臨床と医療機器（眼科診療の最前線と医療機器）.

メディカルテクノバレー人材育成おかもまセミナー 2014年2月15日 岡山市

6. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験.

医療展示会 岡山メディカル・イノベーション ション 2014年3月18日～20日 岡山市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特願 2014-72325

出願日 2014年3月31日

発明の名称

「人工網膜及びその製造方法」

発明者 内田哲也、松尾俊彦

出願人 国立大学法人岡山大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究3) 乳癌に対するドセタキセル 100mg/m²を用いた医師主導治験

研究分担者 平田 泰三 岡山大学病院・准教授

研究要旨

本研究では乳癌に対するドセタキセル100 mg/m²の適応拡大を取得することを目的とする研究である。日本人患者における本剤100 mg/m²投与時の情報が不十分であるため、日本人患者での100 mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施する。

本治験で上記のエンドポイントが適切な評価が出来るデザインとなるよう生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果を適切にデータ収集するためのEDCシステムの構築、データの信頼性を担保するためにQA, QCの体制を構築した。平成26年7月に治験開始予定である。

A. 研究目的

本研究では乳癌に対するドセタキセル100mg/m²の適応拡大を取得することを目的とする研究である。現在、ドセタキセルは乳癌に対しては日本では75mg/m²という承認用量であり、海外では検証試験の結果を元に、最大100mg/m²が認められているとともに、国内外のガイドラインでも100mg/m²の推奨の記載がなされている。この乖離の原因として国内第I相試験では、日本人患者における本剤の3~4週間隔投与の薬物動態、忍容性、安全性は90 mg/m²までの検討にとどまっていることがあげられる。そのため、現時点では薬物動態を含めた情報が不十分であり、今後、日本人患者での薬物動態、忍容性、安全性について評価可能な臨床試験成績、エビデンスなどがさらに蓄積される必要があると考えられている。また現

在、日本の臨床の現場においても同用量の投与が求められている。このような現状を踏まえ、日本人患者での100 mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施して、それらの結果により適応拡大を目標とする。

B. 研究方法

進行・再発乳癌患者を対象に総予定症例数9症例として、エンドポイントを100 mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性と設定した。

また、ドセタキセルの有効性及び安全性、並びに薬物動態に影響を及ぼす可能性のあるバイオマーカーを評価する予定である。

主な選択基準は以下の通りとして、被験者の安全性に慎重に対応する。

選択基準

以下のすべての選択基準を満たす患者を選択する。

- (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- (2) 病理組織学的に乳癌と確定診断されている患者
- (3) 手術不能又は放射線療法が不適な再発乳癌患者もしくはステージ IV 期の乳癌患者（測定可能病変の有無は問わない）
- (4) スクリーニング検査時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 0~1 の患者
- (5) スクリーニング検査時の臨床検査で、以下に示す臓器機能を有する患者
 - ・ ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上
 - ・ 好中球数：1,500/mm³ 以上
 - ・ 血小板数：100,000/mm³ 以上
 - ・ AST (GOT)、ALT (GPT)：施設基準値上限の 2.0 倍以下
 - ・ 総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下
 - ・ 血中アルカリホスファターゼ：施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・ 血清クレアチニン：1.0 mg/dL 以下
- (6) 手術後 2 週間以上経過している患者又は前治療が化学療法又はホルモン療法の場合には最終投与日から 4 週間以上、放射線療法の場合は最終照射日から 2 週間以上経過している患者
- (7) 3 ヶ月以上の生存が可能と判断される患者
- (8) HER2 過剰発現を認めない患者（ただし、HER2 過剰発現を認めるが、抗

HER2 療法が適応とならない患者は参加可能とする）

- (9) 前治療として行われた癌に対する治療（手術、放射線治療、抗癌剤など）に関連するすべての臨床的に重要な毒性が、有害事象共通用語規準 [Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0)] グレード 1 以下まで回復している患者
- (10) 被験者本人から文書で本治験への参加同意が得られた患者

除外基準

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者は除外する。

- (1) ドセタキセル、アルコール又はポリソルベート 80 含有製剤のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 精神病を有する患者又は精神症状を有しており本治験への参加が困難と思われる患者
- (3) コントロールが困難な感染症（真菌、ウイルス、細菌など）のある患者
- (4) 不安定又は未治療の中樞神経系転移を有する患者
- (5) コントロールされていない心疾患を有する患者 [心筋症、ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）分類 III 又は IV 度の心疾患、不整脈、不安定狭心症、心筋梗塞を含む]
- (6) 進行・再発乳癌として、ドセタキセルの投与歴を有する患者（ただし、術前・術後の補助化学療法としてドセタキセルを投与し、最終投与から 6

- ヵ月以上経過して再発した場合は参加可能とする)
- (7) ステロイドが臨床的に禁忌であることにより、デキサメタゾンの前投薬ができない患者
 - (8) 同意文書への署名前 5 年以内に乳癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者又は乳癌以外の悪性腫瘍の現病歴を有する患者(ただし、基底細胞癌、上皮内癌又は表在性膀胱癌を発症し、適切に治療された場合は参加可能とする)
 - (9) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性の患者、又は慢性活動期の B 型肝炎、C 型肝炎感染 (HBS 抗原陽性又は HCV 抗体陽性) を認める患者 (適格性を確認するための検査は必須とはしないが、治験責任・分担医師が必要と判断した場合には実施する)
 - (10) CTCAE v 4.0 のグレード 2 以上の末梢性ニューロパチーを合併している患者
 - (11) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者

(倫理面への配慮)

本治験では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及びGCP省令を遵守し、以下のように人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意への徹底した対応を行う。

- ・ 治験を実施する前に被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不利益とを比較考量し、期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り本治験を開始・継続する。
- ・ 被験者の人権の保護、安全の保持及び福

祉の向上に対する配慮を最も大事とし、科学と社会のための利益よりもこれを優先する。

- ・ また、本治験では、実施にあたり十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報を得て、試験内容も科学的に妥当であることを確認する。また、治験審査委員会にて、本試験の倫理性、科学性、社会性の審査を行い、承認された治験実施計画書を遵守して本治験を実施する。
- ・ すべての被験者から治験に参加する前に、本治験の詳細(期待される効果と副作用等)、従来の治療法、同意撤回の自由などを十分説明し、自由意思によるインフォームド・コンセントを得る。被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護を行う。
- ・ 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものがあるか否かを問わず、被験者の損失を適切に補償し、その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにする。

C. 研究結果

本治験で上記のエンドポイントが適切な評価が出来るデザインとなるよう生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果を適切にデータ収集するためのEDCシステムの構築、データの信頼性を担保するためにQA、QCの体制を構築した。

平成26年7月に治験開始予定である。

D. 考察

本研究では乳癌に対するドセタキセル100 mg/m²の適応拡大を取得することを目的とする研究である。それらが達成されることにより日本人患者においても標準治療が日常臨床で可能となること、ドセタキセル100mg/m²は標準治療であるためこれを対照群あるいはドセタキセルをベースに併用する臨床試験及び治験には、承認がないことを理由にこれまで日本が参加できなかった試験にも参加が可能となり、医薬品・医療機器の開発の推進につながる可能性が期待される。

E. 結論

進行・再発乳癌患者を対象としたドセタキセル 100mg/m²の医師主導治験の準備を進めることができた。平成26年7月に治験開始予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究4) 歯科用局所麻酔剤アーティカインを用いた医師主導治験

研究分担者 宮脇 卓也 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

歯科用局所麻酔剤であるアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(以下本製剤)は、1976年に西ドイツで導入されて以来、歯科用局所麻酔剤の世界標準治療薬として広く使用されている。本製剤の特徴としては、代謝が速いため、反復投与での局所麻酔薬の蓄積・中毒が回避できること、また他の歯科用局所麻酔剤よりも高濃度での使用が可能であるため、より強い麻酔効果が期待できることである。しかし、日本での薬事承認がなされていない。日本の既存の治療薬とは異なる特長を有し、超高齢社会において個別医療が求められる今日の医療には必要であると考えられるため、本製剤を日本に導入するために、本研究機関において医師主導治験を計画した。

A. 研究目的

歯科用局所麻酔剤であるアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤(以下本製剤)は、1976年に西ドイツで導入されて以来、これまでにヨーロッパの国々(13国以上)、カナダ、米国(2000年にFDAで承認)、中国、韓国などにも導入され、歯科用局所麻酔剤の世界標準治療薬として広く使用されている。

本製剤の特徴としては、代謝が速いため、反復投与での局所麻酔薬の蓄積・中毒が回避できること、また他の歯科用局所麻酔剤よりも高濃度での使用が可能であるため、より強い麻酔効果が期待できることである。日本では、3種類の歯科用局所麻酔剤が使用されているが、こ

のような特徴の歯科用局所麻酔剤はない。

また、北米ではアーティカインを含む5種類の局所麻酔薬の成分で、11種類の歯科用局所麻酔剤が使用されているのに対して、日本では明らかに選択肢が少ない状況である。超高齢社会において個別医療が求められる今日の医療に対応できておらず、日本での薬事承認が期待されている。また、一般社団法人日本歯科麻酔学会は、本製剤を昨年12月に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として、要望を提出している状況である。

以上のような状況をふまえ、世界標準治療薬であり、日本の既存の治療薬とは

異なる特長を有する本製剤を日本に導入（日本での薬事承認取得）するために、本研究機関において医師主導治験を計画した。

B. 研究方法

本試験自体は、健康成人男性日本人ボランティアを対象とした、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤（1:100,000）の第Ⅰ相試験を行い、日本での薬事承認取得へとつなげていく計画である。本研究は3年計画であり、その全体像は、

1. プロジェクトチームの編成
2. 製造企業(海外)と協議
3. 試験計画の作成 PMDA 薬事戦略相談
4. 治験薬の輸入
5. 治験の開始
6. 治験の終了
7. データ解析・総括報告書作成
8. 承認申請
9. 本邦での製品化

である。平成25年度は「3. 試験計画の作成 PMDA 薬事戦略相談」までである。

平成25年度に計画された本試験（治験）の概要は以下のとおりである。

1. 治験実施の概要

(1) 目的：

アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1:100,000）注射剤を、口腔粘膜下に注射した時の、アーティカインの薬物動態、および安全性を評価する。

a. 被検者：

健康成人ボランティア6人

（年齢20-40歳、男性）

b. 治験薬名：

歯科用局所麻酔剤アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩

（1:100,000）注射剤

c. 投与量：

歯科用局所麻酔剤アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩

（1:100,000）注射剤

d. 投与期間：

口腔粘膜下单回注射

e. エンドポイント：

日本の健康成人に対して、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1:100,000）注射剤を口腔粘膜下に注射した時、アーティカインの薬物動態は海外での報告と明らかな差がなく、さらに、臨床的に問題となる有害事象は発生しない。

f. 対照薬名：なし

g. 治験実施方法：

低用量、中用量、または高用量のアーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩（1:100,000）注射剤を、口腔粘膜下に注射し、投与後24時間までのアーティカインおよび代謝産物の血中濃度および尿中濃度を測定する。また、投与中および投与後のバイタルサインの変化および有害事象の有無を評価する。さらに、副次的に電気式歯髄診断器を用いて、歯に対する麻酔効果を確認する。

(2) 対象：

a. 選択基準：

・健康であり、麻酔効果を確認する歯は治療をされていない。