

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

研究者 渡邊 修

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

なし

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。平成25年度に被験者登録期間が終了し、今年度は被験者観察を実施した。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) 平成25年度に被験者登録期間が終了した。

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

【継続投与試験】

2) 平成24年 3月1日より継続治験を開始している。(第II/III相試験より1例の患者が移行し、治験実施中である。) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施している。

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

ヒト自家移植組織（自家培養表皮） 総括研究報告書

先天性巨大色素性母斑に対する自家培養表皮の研究

所 属 独立行政法人国立成育医療研究センター

研究者 金子 剛

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター
土田 尚

社団法人医療健康資源開発研究所
小嶋 純

独立行政法人国立成育医療研究センター
清 義之

社団法人医療健康資源開発研究所
米子 真記

研究要旨

ジェイス（以下、「本製品」という）は、患者から採取した皮膚組織より分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」であり、平成19年に重篤な広範囲熱傷を対象として製造販売承認を取得した。

本研究では、先天性巨大色素性母斑（以下、「GCMN」という）患者に対して母斑除去後の創に本製品を移植した際の有効性及び安全性評価を目的とした多施設共同試験（医師主導治験）（以下、「本治験」という）を円滑に実施するための調整・管理を行った。本年度は、前年度に終了した治験の結果を取りまとめ、治験総括報告書を作成した。

1. 目的

約2万人に1人の希少疾患であるGCMNは生まれつきの巨大なあざ（成人で体表面積の約1%（手のひらサイズ）以上）で、悪性化の恐れや整容性の問題から早期（就学前）の除去が望まれる。GCMNに対する既存治療は、切除縫縮術やエキスパンダー、植皮術など種々あるが、母斑の大きさが過度に大きい場合、複数回の手術や一部母斑の残存を余儀なくされる。

本製品は、患者から採取した皮膚組織より分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。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篤な広範囲熱傷の創閉鎖を目的として製造販売承認を取得した。

既存治療では十分な治療を行うことができないGCMN患者を対象に、母斑除去後の創閉鎖に本製品を用いることで、手術回数の減少やより広範囲の母斑除去が可能になることが期待されることから本治療法の安全性及び有効性を検証する本治験を実施した。本研究では、本治験を円滑に進めていくための調整・管理を目的とした。

また、本年度は前年度に終了した治験の結果を取りまとめ、治験総括報告書を作成することを目的とした。

2. 方法

- (1) 統計解析業務の実施
- (2) 治験総括報告書の作成
- (3) 治験総括報告書に対する監査

3. 結果

- (1) 開発業務受託機関に統計解析業務を委託した。
- (2) 治験総括報告書（案）作成業務及び治験総括報告書の監査業務の委託先を選定し、業務を委託した。
- (3) 治験総括報告書（案）について、治験責任医師に内容の確認、固定を依頼した。
- (4) 治験総括報告書について監査を実施した。

4. 考察

昨年度得られた結果を元に治験総括報告書を作成した。また、承認申請に向けて申請者となる治験機器提供者へのデータ等の提供について取り決めを行った。

5. 結論

希少疾患であるGCMNを対象疾患とし重篤な広範囲熱傷で既承認の自家培養表皮（ジェイス）の適応拡大を目指した多施設共同治験を円滑に進めていくための調整・管理を行った。治験の結果を取りまとめ統計解析を行い、治験総括報告書を作成した。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

ブリリアントブルーG250

総括研究報告書

ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術

所 属 九州大学大学院医学研究院眼科学分野

研究者 石橋 達朗

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

- (1) 佐賀大学医学部眼科学教室 江内田 寛
- (2) 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 吉田 茂生
- (3) 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 池田 康博

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施した。九州大学は治験調整委員会として円滑に医師主導治験を実施できるよう治験実施や支援体制を管理した。

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬（ブリリアントブルーG250；BBG）による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。被験者への投与・観察の完了後、治験終了に向け、総括報告書の作成等が円滑に進むよう管理する。

2. 方法

- (1) 実施医療機関の調整
- (2) CROの契約・業務管理
- (3) 被験者の投与・観察の完了
- (4) 症例報告書の回収・データクリーニング
- (5) 効果判定委員会の開催
- (6) 統計解析
- (7) 治験終了届提出
- (8) 総括報告書作成
- (9) 監査
- (10) 保管資料の整備・保管

3. 結果

- (1) 実施医療機関の調整

治験期間内に目標症例数に達するよう各実施医療機関の組入れ状況を随時確認し、施設間で症例数を調整した。

- (2) CROの契約・業務管理

医師主導治験の業務を円滑に進めるために、前年度に引き続き、治験の準備・管理業務のうち、モニタリング業務、統計解析業務、監査業務、総括報告書作成業務についてはイーピーエス株式会社、中央検査についてはLSIメディエンス株式会社、薬物動態検査については株式会社住化分析センターに委託契約の上、業務管理した。

- (3) 被験者の投与・観察の完了

前年に引き続き、各実施医療機関とも組入れを進め、随時モニタリングによる品質管理を行い、問題等発生することなく、2014年4月に全症例の投与・観察を完了した。

- (4) 症例報告書の回収・データクリーニング

モニターによる直接閲覧を行い、症例報告書を回収した。データマネージャーによる確認・データベースへの入力・クエリー対応等のデータクリーニング作業を完了した後、症例検討会を開催のうえ、データを固定した。

- (5) 効果判定委員会の開催

各実施医療機関より、手術中の治験薬投与画像記録を回収し、2014年6月20日に効果判定委員会を開催した。治験薬による内境界膜可視化操作後の映像を用い、可視化の程度の中央評価を実施した。

- (6) 統計解析

委託したCROが統計解析計画書に基づき、解析を実施し、統計解析報告書を作成した。

- (7) 治験終了届

治験終了に伴い、2014年8月21日に治験終了届を提出した。

(8) 総括報告書作成

CROにより、総括報告書の作成を行い、研究者は内容の確認・承認を行った。

(9) 監査

CROにより、2014年4月に実施医療機関2施設（奈良県立医大・大分大）、2014年6月に治験調整委員会保管資料、2014年10月に総括報告書の監査を実施した。

(10) 保管資料の整備・保管

本治験の記録をGCPに基づき、整備・保管した。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、治験調整委員会および事務局を設置し、参加医療機関、CRO、治験薬提供者、医薬品医療機器総合機構等の本治験に係る組織・担当者と連絡を取りながら、一元的なマネジメントのもと治験を実施することは重要である。九州大学眼科は九州大学病院ARO次世代医療センターと協力し、治験調整委員会として本治験の準備・管理業務を実施した。適切な実施体制を構築することにより、治験が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら治験を完了することができた。

5. 結論

本研究事業を通じて、治験を円滑に実施し、完了することができ、将来の薬事承認に結びつく、品質の担保されたデータを収集できた。

6. 研究発表

(1) 学会

Enaida H. “Recent Advances in Chromovitrectomy -advantages and possibility of Triamcinolone acetate (TA) and Brilliant Blue G (BBG) –” World Ophthalmology Congress (WOC) 2014, 4. 3, 2014 Tokyo (シンポジウム)

江内田寛「研究開発と医師主導治験の実践」第84回九州眼科学会 6. 28, 2014 久留米市（特別講演）

アカデミア発新薬開発におけるAROの課題

末吉 愛、内山 麻希子、中西 洋一

第35回 日本臨床薬理学会 学術総会, 2014年12月, ポスター発表

(2) 著書

Enaida H, Hisatomi T, Nakao S, Ikeda Y, Yoshida S, Ishibashi T. Chromovitrectomy and vital dyes. Dev Ophthalmol. 2014;54:120-5.

江内田寛 小切開硝子体手術 入門 これだけわかれば始められる「Brilliant Blue G(BBG)」メジカルビュー. P52-55, 2014

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[ブリリアントブルーG250]

所 属 奈良県立医科大学 眼科

研 究 者 緒方 奈保子

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 奈良県立医科大学 眼科 松浦 豊明
- (2) 奈良県立医科大学 眼科 上田 哲生
- (3) 奈良県立医科大学 眼科 丸岡 真治
- (4) 奈良県立医科大学 眼科 岡本 全弘
- (5) 奈良県立医科大学 眼科 西 智
- (6) 奈良県立医科大学 眼科 長谷川 泰司

研究要旨

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

1.目的

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

2.方法

被験者登録の開始・投与実施

3.結果

平成 26 年 1 月よりエントリーを開始、5 名のエントリーを行い、円滑に治験薬を投与することができた。

4.考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験関連ドキュメントの整備、治験の準備・管理業務が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら治験開始し、5名の患者に治験薬を問題なく投与できた。

5.結論

本研究事業を通じて、医師主導治験の実施に必要な組織体制・手順等を円滑に進め、治験を実施し、問題なく治験を終了することができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]

所属 杏林大学医学部付属病院

研究者 平形 明人

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 杏林大学医学部付属病院 眼科 井上 真
- (2) 杏林大学医学部付属病院 眼科 厚東 隆志
- (3) 杏林大学医学部付属病院 眼科 廣田 和成
- (4) 杏林大学医学部付属病院 眼科 折原 唯史
- (5) 杏林大学医学部付属病院 眼科 國田 大輔

1. 研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施し、4 月 30 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

2. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。被験者への投与・観察を完了した後、症例報告書へ記入し、必要に応じて、データクエリー対応を行なう。

3. 方法

- (1) 被験者への投与・観察の完了
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (3) 記録の整備・保管

4. 結果

- (1) 被験者への投与・観察の完了
4 月 30 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応

症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。
また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。

(3) 記録の整備・保管

本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

5. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら投与・観察を終了することができた。

6. 結論

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

7. 研究発表

該当なし。

8. その他

該当なし。

治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]

所 属 山口大学医学部附属病院 眼科

研 究 者 園田 康平

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 山口大学医学部附属病院 眼科 木村 和博
- (2) 山口大学医学部附属病院 眼科 柳井 亮二
- (3) 山口大学医学部附属病院 眼科 折田 朋子
- (4) 山口大学医学部附属病院 眼科 守田 裕希子

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討(第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験)」を課題名とする医師主導治験を実施し、4 月 30 日までに全 5 症例の投与・観察を終了した。

1.目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討(第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験)」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。被験者への投与・観察を完了した後、症例報告書へ記入し、必要に応じて、データクエリー対応を行なう。

2.方法

- (1) 被験者への投与・観察の完了
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (3) 記録の整備・保管

3.結果

- (1) 被験者への投与・観察の完了
4 月 30 日までに全 5 症例の投与・観察を終了した。
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。
- (3) 記録の整備・保管
本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

4.考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら投与・観察を終了することができた。

5.結論

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

6.研究発表

該当なし

治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]

所 属 大分大学医学部附属病院眼科

研 究 者 久保田 敏昭

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

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

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施し、4 月 30 日に全 6 症例の投与・観察を終了した。

1.目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。被験者への投与・観察を完了した後、症例報告書へ記入し、必要に応じて、データクエリー対応を行なう。

2.方法

- (1) 被験者への投与・観察の完了
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (3) 記録の整備・保管

3.結果

- (1) 被験者への投与・観察の完了
4 月 30 日に全 6 症例の投与・観察を終了した。
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。
- (3) 記録の整備・保管
本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

4.考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら投与・観察を終了することができた。

5.結論

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

6.研究発表

該当なし。

7.その他

該当なし。

治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]

所 属 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科

研 究 者 大路 正人

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 川村 肇
- (2) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 西信 良嗣
- (3) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 澤田 修

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施し、4 月 30 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

1.目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。被験者への投与・観察を完了した後、症例報告書へ記入し、必要に応じて、データクエリー対応を行なう。

2.方法

- (1) 被験者への投与・観察の完了
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (3) 記録の整備・保管

3.結果

- (1) 被験者への投与・観察の完了

4 月 30 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応

症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。

- (3) 記録の整備・保管

本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

4.考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら投与・観察を終了することができた。

5.結論

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

6.研究発表

7.その他

特になし

治験の実施に関する研究[ブリリアントブルーG250]

所 属 大阪大学医学部附属病院

研 究 者 西田 幸二

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

大阪大学医学部附属病院 坂口 裕和

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施し、4 月 24 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。被験者への投与・観察を完了した後、症例報告書へ記入し、必要に応じて、データクエリー対応を行なう。

2. 方法

- (1) 被験者への投与・観察の完了
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (3) 記録の整備・保管

3. 結果

- (1) 被験者への投与・観察の完了
4 月 24 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。
- (2) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。
- (3) 記録の整備・保管
本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、自施設内の治験関係者および治験調整委員会と協力・連携を取りながら、治験を実施することは重要である。適切な実施体制を構築することにより、治験が迅速に進み、安全性と品質を確保しながら投与・観察を終了することができた。

5. 結論

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

6. 研究発表

7. その他

エプレレノン 総括研究報告書

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 北風 政史

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

自治医科大学
東京医科歯科大学
熊本大学大学院
日本大学医学部附属板橋病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター
京都府立医科大学大学院医学系研究科
国立循環器病研究センター
国立循環器病研究センター
国立循環器病研究センター
国立循環器病研究センター
国立循環器病研究センター
国立病院機構名古屋医療センター

永井 良三
磯部 光章
小川 久雄
平山 篤志
木村 一雄
浅沼 博司
朝倉 正紀
山本 晴子
安田 聡
安斉 俊久
神埼 秀明
嘉田 晃子

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して急性期早期に、選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験において、下記に関して調整管理を行う。

- ①症例登録
- ②治験期間の延長
- ③治験実施計画書の改訂
- ④安全性情報管理
- ⑤治験薬の更新作業
- ⑥イベント判定委員会の開催
- ⑦PK試験の一部施行
- ⑧独立データモニタリング委員会の開催
- ⑨登録更新に向けた対策
- ⑩登録施設の追加作業
- ⑪症例登録が難しい施設への対応

3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER治験）の実施における調整管理を下記の通り施行した。

①症例登録の開始

前年度の2014年3月までに57症例の登録があり、2015年3月31日現在で、仮登録症例数139例で、最終的に132例の本登録が行われた。本登録された症例の内訳は、急性心筋梗塞以外の急性心不全が114例、急性心筋梗塞による急性心不全が18例であった。急性心筋梗塞による急性心不全患者が承認審査において重要な集団であり、かかる集団の登録数亢進が本治験達成において極めて重要な課題であり、次年度はこの課題の解決に積極的に取り組む。

②治験期間の延長

症例数登録が想定どおり進んでいないため、治験実施期間を1年延長し、平成28年3月までに変更した。

③治験実施計画書の改訂

治験期間の延長に伴い、治験実施計画書を第6.1.0版（2014年5月16日）に改訂した。

④安全性情報管理

重篤な有害事象報告が約70件あり、そのうち、当局報告が必要であった重篤な有害事象は7件（有害事象名 腎梗塞、好酸球性肺炎）であった。日本医師会治験促進センターの安全性情報提供システムによる安全性情報管理のおかげで、円滑な管理が可能であった。

⑤治験薬の更新作業

治験薬の有効期限が2015年3月であったため、治験薬提供者より新ロットの治験薬が提供された。それに伴い、治験薬の割付システムの更新、治験薬の入れ替え作業、旧ロットの治験薬の廃棄作業等が進められた。さらに、旧ロットにおける治験薬の識別不能性確認作業を3月27日に実施した。

⑥イベント判定委員会の開催

イベント判定委員会を2014年11月7日に開催した。23症例分において、15例のイベントを判定し、5例に対しては評価資料不十分で、次回の判定となった。3例は非イベントとした。

⑦PK試験の一部施行

PK試験の解析サンプルの評価期限の関係で、426サンプルについてPK試験が施行された。

⑧独立データモニタリング委員会の開催

2015年3月27日に、独立データモニタリング委員会の開催した。開催に向けたデータ固定作業が今年度も施行され、モニター、データセンター、各施設と緊密な連絡の下、準備を進めた。IDMC委員会の結果、治験継続可能との審議結果を頂いた。

⑨登録更新に向けた対策

症例数の登録が想定どおり進まないため、様々な登録更新に向けた対策を進めた。

①治験を促進する会議

関西、関東で、治験を促進するための方策を考える会議を2015年2月4日と2015年3月23日に施行した。

②定期的ニュースを発刊

症例の登録状況や治験の状況を定期的に伝えるため、今年度も15号ニュースを発信した。

③ホームページの作成

EARLIER治験の現状を伝えるためのホームページを作成した。

⑩登録施設の追加作業

症例数の登録を増やすため、登録施設を数施設追加することを進めた。具体的には、呉医療センター・中国がんセンター、東宝塚さとう病院、北里大学病院、ベリタス病院の4施設の追加を行った。既に追加した施設から、5例の登録を認めた。

⑪症例登録が難しい施設への対応

2014年4月～8月の間に症例登録が無かった施設（神戸大学医学部附属病院、災害医療センター、榊原記念病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、日本医科大学付属病院）に対して、次年度の継続が行えないことを伝え、各施設から了承を得た。

4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。治験の症例登録が想定より進んでいない。その理由として、治験開始までの期間、治験デザイン、各施設の個別状況等の複合的要因が考えられる。施設訪問や会議等により、EARLIER治験における症例登録における課題を今年度も検討し、下記の課題が確認された。

1) 通院患者の心不全の再入院が多い施設では、既にアルドステロン拮抗薬を処方されている患者が多く、初発急性心不全が多い施設において登録症例数が多くなっている。

2) EF40%以下の急性心不全が想定以上に少なく、HFpEF症例が多い。

3) 入院後3日以内の登録という条件が難しく、金曜日、土曜日入院などの患者の登録が難しい。また、EF40%以下の急性心不全（特に急性心筋梗塞）は、状態が安定していない患者も多く、人工呼吸器やIABPなどの補助療法が一時的に行われている場合も多く、登録期間を5日～7日程度に延長すると、症状が安定して、登録が可能な症例が増える可能性があると思われ、指摘された。

4) 日常臨床で忙しいため、定期的に施設にリマインドしてもらわないと、登録期間が3日であるため、登録を取りこぼしてしまう可能性がある。

5) 除外基準の貧血に関して、Hb9.8g/dlなどで除外が出来なくなる症例があり、貧血の基準を緩和する必要がある。

6) 高齢者において、eGFRの基準が厳しく登録が出来ない症例が多い。

現在の最大の懸念事項は、急性心筋梗塞後の心不全症例の登録が想定されていた以上に遅れている点である。上記の課題に対して、PMDAと協議の上、治験デザインの変更を早急に検討する必要があると考える。

5. 結論

急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験の調整管理を行った。次年度は、症例登録完遂をめざし、可能な限りの対応を進めていく。

治験の実施に関する研究「エプレレノン」

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター

研究者 安田 聡

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

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

研究趣旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「心筋保護を考慮した新しい急性心不全治療薬としてのエプレレノンの有効性を検討する臨床試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）」を課題名とする医師主導治験を実施した。

1. 目的

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

2. 方法

院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請→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→他施設の自ら治験を実施する者とのプレキックオフミーティングへの出席→治験計画届出の提出→安全性情報管理システムのリハーサル実施
→院内での関連部署も含むスタートアップミーティングの開催を経て、症例登録を遂行する。登録症例確認のための症例検討を毎朝定期的に開催する。

3. 結果

試験開始から8症例登録しており、本年後は3症例の新規登録を行うことができた。

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 大阪市立大学医学部附属病院

研究者 花谷彰久

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

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

研究要旨

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

1. 目的

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

2. 方法

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

- 1) 治験薬管理
- 2) 症例スクリーニング
- 3) 症例登録
- 4) 症例管理
- 5) 安全性情報管理
- 6) モニタリング対応
- 7) 各種推進会議
- 8) 治験実施計画書及び各種手順書類の改訂ならびに治験審査委員会申請手続き

3. 結果

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

1) 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

2) 症例スクリーニング

症例スクリーニングを継続した。

CCUおよび循環器病棟への入院・転入患者について治験対象症例となり得るか否かを連日スクリーニングし、症例獲得に努めた。今年度において同意取得例は1例、適格性に合致し説明を行ったが同意取得に至らなかった症例が1例あった。

3) 症例登録

今年度は、EARLIER治験全体では、74症例の仮登録があり、73症例の本登録が行われた。当該施設においては、1症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、1症例の本登録を行った。

4) 症例管理

1症例が治験終了し（前年度登録症例）、1症例が治験中である。中止症例はなかった。

5) 安全性情報管理

重篤な有害事象の発現はなかった。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

6) モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

7) 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。