

重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 羽田 明

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

- (1) 和歌山県立医科大学附属病院小児科・准教授 鈴木 啓之
- (2) 東京女子医科大学八千代医療センター小児科・教授/病院長 寺井 勝
- (3) 東京女子医科大学八千代医療センター小児科・准教授 濱田 洋通
- (4) 千葉大学医学部附属病院小児科・助教 江畑 亮太
- (5) 千葉大学医学部附属病院臨床試験部・講師 花岡 英紀
- (6) 千葉大学医学部附属病院看護部・副看護部長 金澤 薫
- (7) 千葉大学大学院医学研究院病態制御治療学・教授 中谷 晴昭

研究要旨

川崎病は無治療では約25%に冠動脈瘤を生じ、現在では先進国における後天性心疾患最大の原因である。本疾患はその原因が特定されていないため、いまだに特異的な治療はない。1991年にNewburgerらが報告したIVIG単回投与(2g/kg×1日)(IVIG)+アスピリン併用療法が、現在標準治療として世界中で用いられている。80%以上の症例はIVIGで解熱し、それらの患儿はほとんど冠動脈病変を合併しない。一方、冠動脈病変を合併する症例の大部分は15%～20%のIVIGによって臨床症状が改善しないIVIG不応例である。このIVIG不応例に対する標準治療は未だ確立されていない。シクロスポリンA(CsA)は、これまでの研究により有用性が示唆されていることや静脈注射剤だけでなく、経口薬も開発され治療薬として選択しやすいこと、また安全性の観点においてもネフローゼ症候群、移植などでは小児に対する長期処方が実施されており、一般的に重大な副作用は少ない。すでに長期の使用実績があり、安全性に関する十分な情報が集積されていることなどから、我々はCsAの検討を優先するべきであると考え本研究の計画を立てた。本年度は、医師主導治験「重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を平成26年4月16日に治験届を提出し、5月から本治験を開始した。また10月末に川崎病学会と合わせてブース展示を行い参加者に本治験の広報を行い、学会期間中に参加施設関係者によるInvestigator Meetingを開催した。3月現在の登録症例数は33例である。来年度は、症例登録の進捗が遅れていることから症例のリクルートに焦点を当てていく予定である。

1. 目的

本治験の実施により、比較的 safely に投与することができるCsAを用い、重症川崎病患儿(リスクスコア5点以上)を対象として、標準的治療であるIVIGとIVIG+CsA併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりもCAL合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験の形で医師主導治験として証明すること。

2. 方法

- (1) 治験届の提出
- (2) 治験の実施
- (3) 症例登録
- (4) Investigator Meeting開催
- (5) 千葉セミナー開催
- (6) 第11回国際川崎病シンポジウムへの参加
- (7) 追加施設の選定

3. 結果

(1) 治験届

初回治験届：2014年4月16日
1回目治験変更届：2014年6月30日
2回目治験変更届：2014年11月28日

6月30日には熊本地域医療センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、愛媛県立中央病院が新たに追加施設として治験を開始した。11月28日には2回目となる治験変更届を提出し、国立国際医療センターが追加施設として登録された。

(2) 治験の実施

平成26年4月16日に治験届を提出し、2014年5月1日に治験を開始した。

【目標症例数】 172名
【参加施設】 17施設
【治験期間】 3年(2014年5月1日 - 2017年4月30日)

また、以下の体制整備を整えた。

- ・安全性情報管理システム
- ・治験関連資料の整備
- ・委託業務の管理

(3) 症例登録

1例目の被験者が和歌山県立医科大学にて登録された（5月29日）。その後の被験者登録状況は以下の通りである。

6月：3例登録
7月：1例登録
8月：4例登録
9月：2例登録
10月：4例登録
11月：4例登録
12月：5例登録
1月：3例登録
2月：5例登録

3月現在1例登録、合計33例で目標としている68例に比し約半数の登録状況であった。

(4) Investigator Meeting開催

10月末に川崎病学会と合わせてブース展示を行い参加者に本治験の広報を行い、学会期間中に参加施設関係者によるInvestigator Meetingを開催した。10月末に第34回日本川崎病学会学術集会会場にて、KAICA Trialのブース展示を行い、症例登録促進対策として、同会場にてInvestigator Meetingを開催した。症例登録が進んでいる、東京女子医大八千代医療センターから、「KAICA Trial進捗状況の報告と今後の組入れ計画について」、和歌山県立医科大学から、「KAICA Trial第1症例登録施設として：IC/プロトコル遂行時の留意点を中心に」、最後に千葉大学から「川崎病罹患感受性遺伝子について」発表頂き、そのトピックスをNews Letter特集号（12月発行）に掲載し、症例促進のツールとして各参加施設に配布した。また本治験を知って頂き、参加施設への紹介患者を増やすことを目的として、オリジナルのUSB、ロゴ入りのトートバック、ネックストラップを紹介ツールとして作成し、展示ブースにて配布した。多くの小児科医からご質問を頂き、治験参加についてのお問い合わせをいただける施設もあった。

(5) 千葉セミナー開催

千葉県県下の千葉大学医学部附属病院および船橋市立医療センターにて未だ症例登録がされていないため、1月29日に第1回目の「県内セミナー」を開催し、県内の川崎病患者を治験施設に紹介して頂けるように開業医の先生方を中心に講演会を開催した。

(6) 第11回国際川崎病シンポジウムへの参加

治験調整医師がDiscovery Through Multi-Institutional Collaborationsのセッションに演者として招聘され、当該研究の成果を発表した。本プロジェクト推進に関する意見交換を行った。国際的な認知向上に貢献した。

(7) 追加施設の選定

本年度より参加を希望している東邦大学医療センター大森病院、京都府立医科大学附属病院の施設選定と高槻病院の治験開始準備を行う予定である。また4月上旬に治験変更届を提出し高槻病院を追加する。姫路赤十字病院と三重病院は治験継続が困難であるため終了手続きを行う予定である。

調整事務局・調整医師としては、当該年度も引き続き治験関連文書の整備、安全性情報の管理、追加施設への体制整備を実施していく予定である。

本年度の試験全体のエントリー計画としては、以下のとおりである。

本治験の目標症例数172例に対し、全体として122例の症例登録を目指す。

- ・千葉大学医学部附属病院：5例
- ・東京女子医科大学八千代医療センター：15例
- ・和歌山県立医科大学附属病院：10例
- ・熊本赤十字病院：15例
- ・熊本市医師会 熊本地域医療センター：10例
- ・国立成育医療研究センター：5例
- ・広島市立広島市民病院：5例
- ・愛媛大学医学部附属病院：5例
- ・沖縄県立南部医療センター・こども医療センター：10例
- ・船橋市立医療センター：6例
- ・国保直営総合病院君津中央病院：5例
- ・昭和大学横浜市北部病院：11例
- ・北海道大学病院：5例
- ・愛媛県立中央病院：5例
- ・国立国際医療センター：5例
- ・高槻病院：5例
- ・東邦大学医療センター大森病院：（施設選定中のため未定）
- ・京都府立医科大学附属病院：（施設選定中のため未定）

モニタリング部門は、上記施設に少なくとも1か月に1回のペースで訪問し、SDVや必須文書の確認、症例組入れ促進のためのフォローアップを行う。

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、医師主導治験を開始することができた。重症川崎病は小児稀少疾病であることから症例登録が計画より遅れているため、組入れ促進方策として、大規模治験ネットワークの利用、実施施設の周辺クリニックへのポスター、リーフレット配布、イン

ターネットを介し被験者啓発をする。学会出展やパンフレット配布、インターネットを介して医師への啓発をする。組入れ進捗表やニュースレターを用い参加施設に対する啓発を行いながら治験を継続していく予定である。治験実施計画書に記載されている症例数に到達するためには、今年度以降は、さらなる参加施設の実施体制のフォローと症例登録促進の推進及び各種学会におけるKAICA Trialのブース展示を積極的に開催する予定である。

5. 結論

治験実施計画書に記載されている症例数に到達するためには、今年度以降は、参加施設の追加と症例登録促進の推進及び各種学会におけるKAICA Trialのブース展示を積極的に開催し、症例のリクルートに焦点を当てていく予定である。

6. 研究発表

Akira Hata, PhD, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan: The KAICA Trial of Cyclosporine for Severe Kawasaki Disease, IKDS. 2015.

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 江畑 亮太

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

千葉大学医学部附属病院小児科 医員 齋藤直樹
千葉大学医学部附属病院小児科 医員 奥主健太郎

研究の要旨

重症川崎病患者に対する多施設共同非盲検ランダム化比較試験（第III相試験）を遂行するにあたり、初期治療としてIVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。本試験の実施に向けて、院内の実施体制の整備および他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行い、平成26年5月1日より当院における被験者の登録を開始した。

1. 目的

本治験は多施設共同治験であり、実施にあたっては、院内での実施体制構築とともに、施設間での調整が重要である。本年度は本試験を実施するための院内の実施体制の整備および施設間の調整および協力体制を整備し、円滑に患者登録を行い、治験を実施することを目的とした。

2. 方法

① 院内の実施体制の整備

薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守し、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。
さらに治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき書類を整えた。

② 施設間での調整

本治験の対象疾患である川崎病に関する演題、講演が行われる諸学会に参加し、本治験の実施を周知するとともに、本治験に生かすための知見を得る。

本治験の実施担当者が直接情報共有するInvestigator meetingに参加する。
県内の本治験参加施設と共同で県内の診療所および病院の医師を対象したセミナーを開催し、治験促進のための情報を共有する。

③ 治験の実施

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、治験プロトコルを遵守し、被験者の登録を行い、治験を実施する。

3. 結果

① 院内の実施体制の整備

平成26年2月17日に治験審査委員会の審議を経て、本治験実施に関しての承認を得た。治験薬の管理は薬剤部および臨床試験部スタッフと協力して行い、被験者への説明・同意取得、治験の進行・管理は臨床試験部の臨床試験コーディネーターと協力して行う体制を構築した。被験者リクルートのための資料を臨床試験コーディネーターと協力して作成した。

② 施設間での調整

平成26年4月の日本小児科学会、同年7月の日本小児循環器学会、同年10月の日本川崎病学会に責任医師1名、分担医師1名が参加し、本治験に生かすための知見を得た。

平成26年10月31日に開催されたInvestigator meetingには責任医師1名、分担医師2名で参加し、治験促進のための情報を共有した。

平成27年1月29日には千葉県内治験参加4施設（千葉大学、東京女子医科大学八千代医療センター、船橋市立医療センター、君津中央病院）共催で、県内のミーティングを行い、治験促進のための情報を共有した。

③ 治験の実施

平成26年5月1日より本治験を開始した。本年度の当院に入院した治験対象患者は4名であった。そのうち3例は除外基準に抵触した、あるいは責任医師・分担医師の判断で治験参加不適当な症例とした。1例に同意取得のための説明を行ったが同意を得られず、本年度の登録患者は0例である。

4. 考察

薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守し、治験を実施するための体制を整備することができた。また、多施設において治験を促進するための情報を共有することができた。川崎病は急性疾患であり、患者来院から同意取得までの時間的余裕が少なく、医師・患者関係が十分に構築出来ていない状況での治験参加の同意取得には困難を感じた。

5. 結論

院内の治験責任医師および分担医師、関係者の協力により、本治験を行うための施設内の体制を整備することができた。また、多施設の治験責任医師・分担医師がInvestigator meetingや県内ミーティングに参加し、患者登録の促進に必要な情報を共有することができた。

院内のコメディカルとの連携をより緊密にし、より早期から患者、患者家族に関わっていただくようにし、信頼関係を早急に築き、治験参加の同意をいただけるよう努力すべきと考えた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児科

研究者 濱田 洋通

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

東京女子医科大学附属八千代医療センター	小児科	寺井 勝
東京女子医科大学附属八千代医療センター	小児集中治療科	本田 隆文
東京女子医科大学附属八千代医療センター	小児集中治療科	安川 久美

研究要旨

厚生労働科学研究費による「臨床研究・治験推進研究事業」の一環として、「重症川崎病患児を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法が多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を課題名とする医師主導治験について、平成26年4月21日より計4回の院内スタートアップミーティングを開催し、平成26年6月25日より院内の症例組み入れを開始した。平成27年3月31日までに本治験で合計13例の院内組み入れを行い、また組み入れ対象患児拡大のため平成27年1月5日より土曜CRCオンコール体制を導入した。本治験の参加施設を対象としたミーティング等に出席し、他の自ら治験を実施する者等と情報共有を行った。

1. 目的

重症川崎病患児に対する初期治療として免疫グロブリン(以下IVIG)+シクロスポリンA(以下CsA)併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。平成26年度は、本治験の被験者組み入れを開始し、適正な被験者管理を行うと共に、実際の治験実施状況に即した体制の見直しと改善、また他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行う。

2. 方法

- (ア) 治験開始前の院内実施体制の調整
- (イ) 被験者の組み入れ開始
- (ウ) 被験者の組み入れ促進のための体制整備
- (エ) 多施設共同ミーティングへの参加

3. 結果

- (ア) 医師およびCRCにより、平成26年4月21日に各職種スタッフ対象の本治験スタートアップミーティングを開催したほか、5月7日、5月14日、5月19日にそれぞれ病棟および外来看護師対象の本治験プロトコル説明およびミーティングを開催し、治験開始に向けた具体的な運用の確認と準備を行った。
- (イ) 平成26年6月25日に、本治験における当院1例目の同意取得および組み入れを行った。その後毎月1～2例の組み入れを行い、平成27年3月31日までに合計13例の組み入れを実施した。
- (ウ) 本治験の組み入れ対象患児を、平日の業務時間内の受診者のみから土曜の業務時間内(9時～13時、第3土曜除く)の受診者まで拡大するため、SMOへの委託業務範囲を拡大し、平成27年1月5日より土曜のCRCオンコール対応体制を開始した。開始から平成27年3月31日までに院内全体で5例の組み入れがあり、うち2例が土曜CRCオンコール対応によるものであった。
- (エ) 本治験の参加施設を対象とした「Investigator Meeting」(平成26年10月31日開催)および「第1回KAICA trialセミナー in千葉」(平成27年1月29日開催)に出席し、各施設における症例組み入れ時の具体的な事例やその対応、プロトコル解釈の確認など、本治験に関する検討や議論を行い情報を共有した。また、KAICA trial事務局が開催する朝ミーティング(毎週金曜)に出席し、最新の情報の共有を行った。

4. 考察

医師主導治験を円滑に開始するためには、医師およびCRCをはじめとした院内スタッフ全体の実施体制の調整が必要であり、本研究を通じて、治験開始時における院内の実施体制が整備された。また、土曜CRCオンコール体制の導入により組み入れ対象となる患児数が増加し、組み入れ数の増加につながった。さらに、多施設共同治験であることから、他の自ら治験を実施する者等とのプロトコル解釈の統一や、実際に起きた具体的事例への対応の相互検討を行うことで質の高い治験の実施につながると考え、参加施設を対象としたミーティング等への出席により情報を共有することができたと考える。

5. 結論

本研究を通じて、「重症川崎病患児を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA 併用療法が多施設共同非盲検ランダム化比較試験」の院内実施体制を整え治験を開始し、円滑な被験者組み入れができたと共に、他の自ら治験を実施する者等と治験開始後の具体的な情報共有を行うことができた。

6. 研究発表

濱田洋通、鈴木啓之、江畑亮太、尾内善広、花岡英紀、羽田 明. 重症川崎病に対するシクロスポリンAの有効性に関する医師主導治験. 第117回日本小児科学会学術集会

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 和歌山県立医科大学附属病院

研究者 鈴木 啓之

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

和歌山県立医科大学小児科 武内 崇
和歌山県立医科大学小児科 末永 智浩
和歌山県立医科大学小児科 垣本 信幸

研究要旨

今年度の研究は、当院小児科にて入院加療を行う重症川崎病症例に対して、実際に本治験への参加登録を行い、対象群（免疫グロブリン投与群）と試験治療群（免疫グロブリン+シクロスポリン投与群）に無作為割付け後、プロトコールに従って、治験を実施することである。

当施設において、2014年5月から症例登録を開始し、2015年3月現在、6例の症例登録を行うことができた。無作為化割付けにて、対照群2例、試験治療群4例であった。6例中4例で12週の観察期間が終了し、遺漏なく、安全に治験を遂行することができた。冠動脈病変は全症例で認めず、シクロスポリンAによる有害事象も認めなかった。統計学的な有意差はないが、試験治療群の方が解熱病日が早く、シクロスポリンAが奏功しているとの印象がある。また、実際に治験を実施してゆくと、担当看護師に対する細々とした薬剤投与指示や、モニター項目に関する指示が必要であることが判明したため、治験担当医師、担当看護師、治験管理室担当で綿密に連携をとり、協議を行い、電子カルテ上で薬剤投与パッケージや、各種検査パッケージ、指示パッケージを作成し、遺漏なく治験を実施することができた。

1. 目的

今回の医師主導治験はリスクスコア（小林スコア）を用いて、重症川崎病患者児を選別し、初期治療として免疫グロブリン（IVIG）+シクロスポリンA(CsA) 併用療法が、標準治療であるIVIGより冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験で検証することである。今年度は、当院小児科にて入院加療を行う重症川崎病症例に対して、実際に本治験への参加登録を行い、対象群（免疫グロブリン投与群）と試験治療群（免疫グロブリン+シクロスポリン投与群）に無作為割付け後、プロトコールに従って、治験の実施を行うことを目的とする。

2. 方法

当院小児科および、当院の関連施設7病院の小児科から紹介された重症川崎病患者児、家族に対して、今回の医師主導治験の概要・目的・プロトコールを説明し、治験への参加に同意を得られた場合に、参加登録を行い、対象群（免疫グロブリン投与群）と試験治療群（免疫グロブリン+シクロスポリン投与群）に無作為割付け後、プロトコールに従って、急性期治療と、12週の観察を行う。

3. 結果

当施設において、2014年5月から症例登録を開始し、2015年3月現在、6例の症例登録を行うことができた。無作為化割付けにて、対照群2例、試験治療群4例であった。6例中4例で12週の観察期間が終了し、遺漏なく、安全に治験を遂行することができた。冠動脈病変は全症例で認めず、シクロスポリンAによる有害事象も認めなかった。統計学的な有意差はないが、試験治療群の方が解熱病日が早い印象があった。

4. 考察

実際に治験を実施してゆくと、担当看護師に対する細々とした薬剤投与指示や、モニター項目に関する指示が必要であることが判明した。治験担当医師、担当看護師、治験管理室担当で綿密に連携をとり、協議を行い、電子カルテ上で薬剤投与パッケージや、各種検査パッケージ、指示パッケージを作成し、遺漏なく治験を実施することができた。これらのノウハウを、電子媒体を用いて、今回の治験に参加する他施設へ情報提供してゆける体制の構築が重要である。

5. 結論

当院にて6例の治験登録が行われ、安全に治験を遂行することができた。遺漏なく治験を遂行するために、電子媒体を用いた実施のノウハウの共有が重要である。

6. 研究発表 (論文発表)

1. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M, Takasugi H, Yoshibayashi M: A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease, Am Heart J, 167(2):249-58, 2014 Feb

2. 鈴木 啓之 シクロスポリンA治療 小児内科 46(6):759-762 2014.6

3. 末永 智浩, 鈴木 啓之, 垣本 信幸, 佐藤 匡, 武内 崇, 吉川 徳茂, 渋谷 昌一: 川崎病急性期におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-3(MMP-3)と関節症状との関連性, Progress in Medicine, 34巻7号 Page1245-1249, 2014.7

4. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Shibuta S, Yoshikawa N, Takeshita T: Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys, J Epidemiol, 24:427-34, 2014 Jul 5

5. Kakimoto N, Suzuki H, Kubo T, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Ino Y, Akasaka T, Yoshikawa N: Evaluation of coronary arterial lesions due to Kawasaki disease using optical coherence tomography, Can J Cardiol, 956.e7-9, 2014 Aug 30

6. 鈴木 啓之, 末永 智浩, 垣本 信幸, 武内 崇, 渋谷 昌一: 【川崎病-基礎・臨床研究の最新知見-】 川崎病の治療 シクロスポリンA治療, 日本臨床, 72巻9号 Page1636-1640, 2014. 9

(学会発表)

<特別講演>

1. 鈴木啓之, 重症川崎病の急性期治療におけるシクロスポリンA (CsA) の有用性と課題, 第34回東海川崎病研究会, 名古屋, 2014. 5. 24

2. 鈴木啓之: 難治性川崎病の急性期治療における治療戦略 –シクロスポリン A (CsA) の有用性と課題–, 第13回九州川崎病研究会, 鹿児島, 2014. 5. 31

<一般演題>

1. 垣本 信幸, 鈴木 啓之, 末永 智浩, 武内 崇, 渋谷 昌一, 阿部 淳, 吉川 徳茂: 治療抵抗性川崎病に対するシクロスポリンAの作用メカニズムの検討, 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会, 岡山, 2014. 7. 5

2. HiroyuSuzuki H, Kakimoto N, Kubo T, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Ino Y, Akasaka T, Yoshikawa N: Evaluation of coronary arterial lesions due to Kawasaki disease using optical coherence tomography (OCT), 第23回日本心血管インターベンション治療学会, 名古屋, 2014. 7. 25

3. 垣本 信幸, 末永 智浩, 武内 崇, 鈴木 啓之, 吉川 徳茂, 渋谷 昌一: 川崎病急性期における Presepsin (sCD14-ST) 値の検討, 第34回日本川崎病学会・学術集会, 東京, 2014. 10. 31

4. 末永 智浩, 鈴木 啓之, 垣本 信幸, 佐藤 匡, 武内 崇, 吉川 徳茂, 渋谷 昌一, 大石 興, 飯島 文憲: 和歌山県北東部での2回の川崎病小流行におけるガンマグロブリン不応頻度の検討, 第34回日本川崎病学会・学術集会, 東京, 2014. 10. 31

5. 立花 伸也, 垣本 信幸, 末永 智浩, 武内 崇, 鈴木 啓之, 吉川 徳茂, 渋谷 昌一: 川崎病主要症状2/6 で超巨大冠動脈瘤を形成した5か月女児の一例, 第39回近畿川崎病研究会, 大阪, 2015. 3. 7

6. 鈴木 啓之, 垣本 信幸, 久保 隆史, 末永 智浩, 武内 崇, 渋谷 昌一, 猪野 靖, 赤坂 隆史, 吉川 徳茂: 光干渉断層法(OCT)で判明した川崎病遠隔期冠動脈病変の特徴, 第39回近畿川崎病研究会, 大阪, 2015. 3. 7

<国際シンポジウム>

1. Kakimoto N, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Abe J, Yoshikawa N, Functional mechanism of cyclosporin A therapy for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease, 11th International Kawasaki Disease Symposium, Honolulu, Hawaii, USA, 2015.2.3

2. Kakimoto N, Suzuki S, Kubo T, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Ino Y, Akasaka T, Yoshikawa N: Evaluation of coronary arterial sequelae due to Kawasaki disease using optical coherence tomography, 11th International Kawasaki Disease Symposium Honolulu, Hawaii, USA, 2015.2.5

3. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Yoshikawa N, Onouchi Y, Third IVIG is an effective option for KD patients resistant to cyclosporin A (CsA), 11th International Kawasaki Disease Symposium, Honolulu, Hawaii, USA, 2015.2.5.

7. その他

特に無し

治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 熊本赤十字病院

研究者 平井 克樹

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

西原 卓宏・第一小児科副部長

研究要旨

川崎病は、突然死や心筋梗塞の原因となりうる冠動脈病変(CAL)を引き起こす小児の後天性心疾患の最大原因である。標準治療であるIVIG導入により、CALの発生頻度が激減したとはいえ、解熱症状が改善しない15-20%のIVIG不応例があり、CAL発生例もこのIVIG不応例を中心に発生する。このため、IVIG不応例といった重症川崎病患者に対する有効な治療法の確立が最大かつ喫緊の課題であり、本研究では「重症川崎病患者を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を課題名とする医師主導治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認後を得て、4月16日に治験計画変更届を提出し、症例登録を進めた。

1. 目的

重症川崎病患者に対する初期治療として免疫グロブリン（以下IVIG）+シクロスポリンA（以下CsA）併用療法が、標準治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証するための医師主導治験を実施することを目的とする。

2. 方法

(1) 院内の治験実施体制の整備

- ア) スタートアップミーティング開催（分担業務の確認を含む）
- イ) 心エコー機械搬入の確認
- ウ) 心エコー動画マスキングの確認
- エ) 安全性情報管理システムリハーサルおよび運用
- オ) 研究費交付準備として会計課との打ち合わせ
- カ) 治験責任医師と治験事務局との打ち合わせ

(2) 治験開始の準備

- ア) 治験審査委員会での審議
- イ) EDCトレーニング、施設登録、アカウント発行
- ウ) 治験実施に必要な資材の準備
- エ) 治験薬の搬入

(3) 治験の実施

- ア) 被験者リクルート、登録、管理
- イ) モニタリング等対応
- ウ) 治験薬の管理
- エ) 院内IRBへの審査

3. 結果

院内の医師主導治験SOPの内容を再確認し、治験実施にあたり、問題がないことを確認した。

2014年10月末に心エコー機械が搬入され、11月1日より登録可能となる。4名に対し治験の説明を行い、4名より同意を取得し、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ことが確認されたため、被験者4名に対し登録と治験薬の割付を行った。（試験治療群1名、対照群3名）現在、2名完了している。

本試験のモニタリングSOPに従い、下記の日程にてモニタリングを実施し特に大きな問題がない事を確認した。

- ・2014年12月26日
- ・2015年2月3日
- ・2015年2月24日
- ・2015年3月17日

院内の臨床治験審査委員会(IRB)へ以下のとおり審議依頼をし、治験の実施および継続について承認を得た。

- ・治験実施の申請
- IRB開催（2014年3月4日）
- IRB承認通知入手（2014年3月25日）
- ・2014年6月26日治験に関する変更申請書を提出
- ・2014年7月1日治験に関する変更申請書を提出
- IRB開催（2014年8月5日）

- IRB承認通知入手（2014年8月20日）
- ・2014年9月2日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- ・2014年9月11日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- IRB開催（2014年10月7日）
- IRB承認通知入手（2014年11月4日）
- ・2014年10月7日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- ・2014年10月14日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- IRB開催（2014年11月11日）
- IRB承認通知入手（2014年11月28日）
- ・2014年12月5日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- ・2014年12月9日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- ・2014年12月18日重篤な有害事象に関する報告書を提出
- ・2015年1月9日安全性情報に関する報告書を提出
- IRB開催（2015年1月20日）
- IRB承認通知入手（2015年1月30日）
- ・2015年2月18日安全性情報に関する報告書を提出
- IRB開催（2015年3月3日）
- IRB承認通知入手（2015年3月16日）

4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内における本治験施行体制整備に続き、被験者登録ならびに試験治療を行った。心エコー機械の搬入が予定より大幅に遅れたことにより、治験開始が遅くなってしまったが、開始からの症例登録については、予定通り1月1症例のペースで行うことができた。休日にも登録されていることも考えると、治験責任医師および治験分担医師、関係者の協力によるものと考えられる。

5. 結論

治験実施計画書に基づき、被験者候補の選定を行い、被験者の登録を行うことができた。また、GCPおよび治験実施計画書を遵守し、被験者の安全を確保しながら治験を遂行することができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記すべきことなし

治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 熊本地域医療センター

研究者 柳井 雅明

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

熊本地域医療センター 小児科 上野 靖史
熊本地域医療センター 小児科 持永 将穂

研究趣旨

厚生労働科学研究費による「臨床研究・治験推進研究事業」の一環として、「重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を課題名とする医師主導治験の実施に向けて、昨年に引き続き実施体制の整備を行った。平成26年7月28日、千葉大学医学部附属病院臨床試験部モニター2名にて、EDCシステムの基本操作及び当該治験特有のBDC入力規定について小児科医師、CRC、心エコー技師に対しトレーニングを行った。分担医師の新規追加2名が9月9日の倫理委員会で承認された。10月1日には治験薬が薬剤部に納入され実施体制を整備した。10月31日～11月1日に開催された、日本川崎病学会学術集会および川崎病CsA医師主導治験Investigator meetingに分担医師1名、CRC 1名が出席し、他施設の登録状況や登録における工夫等当該治験に関する情報共有を行った。また、院内治験グループでは治験薬の取扱い、検査の進め方、心エコーのオーダー方法、マスキング方法など被験者登録を想定し深く具体的な検討や議論を行い被験者の登録を開始した。

1. 目的

重症川崎病患儿に対する初期治療として免疫グロブリン(以下IVIG)+シクロスポリンA(以下CsA)併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。平成26年度は、本医師主導治験の実施に向けて、実施可能な体制の整備を行うと共に、他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行い、GCPおよび治験実施計画書を遵守して治験を実施する。

2. 方法

- (ア) 他の自ら治験を実施する者との説明会等への出席
- (イ) 責任医師と治験コーディネーターとの情報共有
- (ウ) 院内の治験審査委員会(IRB)への治験実施継続申請
- (エ) 安全性情報管理システムを用いた情報収集。
- (オ) (ア)～(エ)を踏まえプロトコルに則り被験者の登録を行う。

3. 結果

- (ア) 平成26年11月1日、参加施設を対象とした「第34回日本川崎病学会学術集会川崎病CsA医師主導治験Investigator meeting」に、分担医師1名、CRC1名が出席し、治験実施計画書の解釈上の統一をはじめ、当該治験に関する情報共有を行った。
- (イ) 候補患者来院時における適格基準の確認から後観察期までの手順関する打ち合わせを行った。
- (ウ) 院内IRBへの治験実施継続申請
治験審査委員会の継続審議に向けて、審査資料等を準備し、平成27年3月1日に治験実施継続申請書等を病院長に提出した。平成27年3月16日に院内IRBが開催され、3月16日に承認された。
- (エ) 安全性情報の手順書やマニュアルの確認を行い、安全性情報管理システムを用いて本治験の安全性情報の収集および他施設の責任医師との協議を行った。また、被験者への説明ならびに院長への報告等適切な管理を行った。
- (オ) 1名の被験者登録を行いIVIG群にてプロトコル通りの治療が行えた。

4. 考察

被験者は1名の登録であった。登録当日は日曜日であったが割付作業の段階より逸脱が発生しないためにも、千葉大学医学部附属病院臨床試験部担当モニターと電話でやり取りを交わしながらの割付作業および検査を行った。実際プロトコル通りに治験を進めるに当たり、机上のミーティングから比較すると今後の工夫や反省が明確となり、それぞれの部署同士で意見が交わされ治験グループの絆も以前に増し強く太くなったことから、より強固な実施環境を構築することができた。反省や工夫の中で今後の課題としては、週末の心エコー技師の確保が最大の課題となった。本課題を解決するため、院内調整等継続する必要があると考える。平成27年に入り以前と比較し川崎病患者数来院が増えつつあるため、来年度の登録数増加に大きな期待が持てると考えられる。

5. 結論

本研究を通じて、「重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」の実施可能な体制を整備することができた。例年と比較すると川崎病患者数が減り、リスクスコアも低い傾向にあったため、なかなか登録が進まなかったが、最終的には1名の登録が可能となりIVIG群にてプロトコル通りの治験が行えた。今後も更なる登録が期待できると考えられる。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 独立行政法人 国立成育医療研究センター

研究者 益田 博司

研究期間 平成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	国立成育医療研究センター	石黒精
独立行政法人	国立成育医療研究センター	伊藤秀一
独立行政法人	国立成育医療研究センター	小野博
独立行政法人	国立成育医療研究センター	阿部淳

研究要旨

平成26年4月から本治験が円滑に実施するための最終的な準備を行い、その準備は8月に終了し治験の実施が可能となった。しかし、平成26年度は、小林スコアが低値の症例が多かったこと、当センターのカルテシステムの更新等もあり、予測より患者数が少なかったことも影響し治験に組み入れはなかった。

1. 目的

川崎病は4歳以下の児に好発する原因不明の全身性の血管炎である。後遺症に冠動脈瘤の合併症を認めることがある。1967年に川崎富作先生が報告されて以来、患者数は増え、現在は年間1万人の新規の発症を認めている。川崎病治療の第一選択は、大量免疫グロブリン静注(IVIG)療法である。しかし、初回IVIGに不応の川崎病は約10～15%とされる。IVIG不応例やIVIG不応と予測される重症川崎病患者に対する治療法は確立しておらず、施設間においても治療法が異なり、シクロスポリンA(CsA)も含めIVIG治療、ステロイド併用療法、生物学的製剤、ウリナスタチン療法、血漿交換療法などが行われている。

近年、川崎病の病態において活性T細胞が川崎病の発病や重症化に関与していることが示唆されている。CsAは、活性化したT細胞の活動を抑制するため、特にIVIG不応性を示す重症川崎病患者に対して有効な治療法になると推測されている。これまでの臨床研究で、川崎病の患者にCsAを投与した結果、約80%の患者が5日以内に解熱が認められ、大きな副作用も認めていない。CsAはネフローゼ症候群や再生不良性貧血、重症筋無力症、アトピー性皮膚炎などに保険適応が認められてる。ネフローゼ症候群、移植などでは小児に対する長期処方を実施されているが、一般的に重大な副作用は少ないとされ、長期の使用実績もある。CsAは重症川崎病への適応は承認されていないが、これまでの研究でその安全性に問題がないことが確認されている。投与後に解熱や炎症の消退が認められ、特に、川崎病の最大の問題である冠動脈瘤の発生を抑えられる可能性が高く、CsAは重症川崎病に対して有効な治療薬であると考えている。

本治験では、重症川崎病患児に対する初期治療としてIVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

平成26年度は、本医師主導治験の実施に向けて、最終的な実施可能な体制の整備を行い、治験を開始する。また、他の自ら治験を実施する者等との情報共有を行う。

2. 方法

川崎病診断基準改訂第5版に準拠して川崎病と診断し、小林らが作成したIVIG不応のリスクスコア5点以上を対象とする。ランダム化にてIVIG+CsA治療またはIVIG単独治療のそれぞれの群に割り付けられた後、治療を開始する予定である。本治験の候補患者スクリーニングのために、SPSSを用いて川崎病患者の重症度等を解析する。他の自ら治験を実施する者等を対象とした合同説明会に出席し、最終的な実施可能な体制の整備を行い、治験を開始する。また川崎病に関連する学術集会、研究会に参加し、本治験に関する情報交換を行う。

3. 結果

平成26年4月から本治験が円滑に実施するための最終的な準備を行った。具体的には、心エコーを記録するための機器の設定、心エコーの動画撮影およびマスクングの試行、また小児科病棟で円滑に本治験が開始できるように後期研修医、薬剤師、該当する複数の小児科病棟の看護師に対して、本治験の講習会や川崎病に関する勉強会を複数回行った。最終的な準備は平成26年8月に整った。

平成26年8月から平成27年3月までに当センターで川崎病、川崎病疑い例(のちに川崎病以外の診断)、他院で初期治療開始後不応のため転院例をすべて含めると113例であった。当センターの川崎病治療プロトコルの中で、本治験は1歳未満の児への組み入れを行う予定である。また、組み入れ可能な患者がいるかを確認するため、入院時の段階で年齢(1歳未満)と小林スコア(5点以上)を確認し、その症例が本治験に該当する症例であるかの詳細を検討し組み入れを実施している。計113例のうち1歳未満は12例だった。うち転院例が3例、生後2か月の児が1例、小林スコア4点以下が7例であり、11例はこの段階で、本治験への組み入れができないと判断した。年齢、小林スコアのみが該当する症例は1例のみだった。この1例を組み入れる準備を行っていたが、児がロタリックスの予防接種直後であり、児の安全を考慮して、実施を見合わせた。候補患者のスクリーニングは、SPSSを使用したが見込みがなかった。

川崎病に関する学術集会、研究会に参加し、他施設の治験実施状況、当院での組み入れ率を増加させるための改善点を検討した。

4. 考察

平成26年度は、小林スコアが低値の症例が多かったこと、当センターのカルテシステムの更新等もあり、予測より患者数が少なかったことも影響し治験に組み入れることができなかった。平成27年度は、平成26年度に組み入れできなかったため、分担研究者を増員し、該当する症例の組み入れが速やかにできるようにする。

5. 結論

治験実施体制を整備し、医師主導治験を実施することができた。しかし平成26年度は本治験への被験者組み入れを行うことができなかった。

6. 研究発表

特記すべき事項なし。

7. その他

特記すべき事項なし。

治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 姫路赤十字病院

研究者 濱平 陽史

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

(1)	姫路赤十字病院	第一小児科	高橋 宏暢
(2)	姫路赤十字病院	第三小児科	高見 勇一
(3)	姫路赤十字病院	小児科	佐竹 恵理子
(4)	姫路赤十字病院	小児科	藤原 安曇
(5)	姫路赤十字病院	小児科	向井 祥代
(6)	姫路赤十字病院	小児科	稲熊 洋祐
(7)	姫路赤十字病院	小児科	城田 佑子
(8)	姫路赤十字病院	小児科	宮内 寛子
(9)	姫路赤十字病院	小児科	松本 真明
(10)	姫路赤十字病院	小児科	百々 菜月
(11)	姫路赤十字病院	小児科	江渕 有紀
(12)	姫路赤十字病院	小児科	堀之内 智子

【研究要旨】

重症川崎病患児を対象に標準治療（IVIG）に対して試験治療（IVIG+CsA併用療法）の冠動脈病変合併症抑制効果の優越性を検証することを目的とした医師主導治験を実施する。

1. 目的

重症川崎病患児を対象に標準治療（IVIG）に対して試験治療（IVIG+CsA併用療法）の冠動脈病変合併症抑制効果の優越性をランダム化比較試験にて検証する。また、本治験の実施を通じて医師主導治験の院内実施体制の整備を行う。

2. 方法

- ① 院内スタートアップミーティングの開催
- ② 川崎病学会への出席
- ③ 統計ソフトを用いた疾患の特異性の検討
- ④ 治験審査委員会（IRB）での承認手続き
・安全性情報、プロトコル等の変更に関する資料の準備
- ⑤ 対象となる被験者のリクルート

3. 結果

- ① 院内スタートアップミーティングの開催
平成26年7月31日にモニタリング担当者による、治験責任医師、分担医師、その他院内スタッフへの治験概要説明を行い、院内における実施体制についてはCRCが中心となって説明を行い治験実施における注意点など調整を行った。
- ②、③川崎病学会への出席、及び統計ソフトを用いた疾患の検討
治験責任医師が川崎病学会へ出席し、統計ソフトを用いた川崎病の特異性の検討を分担医師とともに行うことにより本疾患に関する理解を深めるとともに情報共有できたと考える。
- ④治験委員会への承認手続き
安全性情報の報告、治験実施計画書の変更、分担医師の追加等の承認を得るため審議資料の準備を行い、承認を得た。
- ⑤対象となる被験者のリクルート
対象となる候補者のリクルートを行ったが、候補者はおらず症例登録に至らなかった。

4. 考察

症例を登録することはできなかったが、医師主導治験を実施するための院内の環境整備が出来た。また、統計ソフトを用いた疾患の特異性の検討を行い、川崎病に関する学会出席により今後の診療に生かすことができると思われた。

5. 結論

本治験がGCPを遵守し、円滑に開始できるよう、各部署の調整を行い、候補者のリクルートを行ったが症例登録に至らなかった。

6. 研究発表

特になし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立広島市民病院
研究者 鎌田 政博
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

地方独立行政法人広島市立病院機構	広島市立広島市民病院	中川 直美
地方独立行政法人広島市立病院機構	広島市立広島市民病院	石口 由希子
地方独立行政法人広島市立病院機構	広島市立広島市民病院	森藤 祐次

研究要旨

「重症川崎病患儿に対する初期治療として免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法」の医師主導治験を開始した。IRB承認後、治験開始にあたり、院内スタートアップミーティングを行い、関係スタッフに治験概要を周知した（平成26年5月7日）。参加施設対象の説明会などに参加し施設間での情報を共有した。

1. 目的

重症川崎病患儿に対する初期治療として免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法が標準的治療である免疫グロブリン単剤よりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることを多施設でのランダム化比較試験にて検証する医師主導治験を実施する。

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」、院内の治験審査委員会の規定に則り、同意が得られた対象症例を登録し治験を実施する。治験を実施するにあたり、院内スタートアップミーティング（平成26年5月7日）および治験責任医師・担当医師のEDCトレーニング等必要なトレーニングを受講する。また、参加施設対象の説明会・講習会に参加し治験参加施設間での情報共有を行う。

3. 結果

院内スタートアップミーティング（平成26年5月7日）を開催し、治験責任医師・担当医師がEDCチュートリアルを受講後に治験開始となった。薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、院内の治験審査委員会の規定に則り、同意が得られた対象症例を2症例（平成26年6月、平成27年2月）登録し治験を実施した。1例は治験期間終了、1例は治験参加中である。また、参加施設対象の説明会・講習会に参加し施設間での情報を共有した。

4. 考察

前年度に引き続き薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、院内の治験審査委員会の規定に則り、同意が得られた対象症例2例を登録・割付し、1例は問題なく治験終了することができた。

5例／年程度の症例登録を見込んでいたが、7例の重症川崎病患儿中5例（感染合併2例、再発1例、複雑心奇形合併で冠動脈評価困難1例、治験説明後登録非同意1例）で被験者登録が不可であった。来年度も患者数は同程度と見込まれるため、除外基準にあたらない症例は治験に対し同意が得られるよう努めていく。

5. 結論

医師主導治験を準備・準備終了後、開始した。2症例を登録し、関係各部署と連携し治験を行った。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[シクロスポリン]

所 属 愛媛大学

研究者 檜垣 高史

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

愛媛大学 高田 秀実
愛媛大学 森谷 友造

研究要旨

重症川崎病を対象とした医師主導治験を実施するにあたり必要な資材を揃え、体制を整えて被験者リクルートを開始した。平成26年度に被験者を組み入れることはできなかったが、他施設との情報共有や病院長やIRBへの書類提出・保管といった治験実施中の業務は滞りなく実施できた。

1. 目的

「重症川崎病患者を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験 第III相試験」は、急性期疾患の患児を対象とした試験であり、被験者のエントリーを円滑に行うには事前の準備や協力体制が重要である。また、他の実施医療機関と情報共有することにより、実施に関する最新の知見を得ることも必要となる。本治験の実施を目的として本研究を行った。

2. 方法

(1) 治験実施に必要な資材の準備

①検査資材の準備

治験で主要評価項目となる冠動脈病変は心エコーで測定し、中央判定委員会に送付する。また、「治験薬の評価に係るSNP」については、外注検査 (LSIメディエンス) での実施となる。そのデータや検体授受に必要な資材と手順を確認する。

②症例ファイルの準備

症例がエントリーした場合には、選択・除外基準の確認や検査の実施など、治験で必要な内容を漏れなく実施するためにチェックリストが有用なツールとなる。本治験でも、症例がエントリーした際に利用できるチェックリストや作業のフローシートを準備する。

(2) 実施体制の整備

①夜間・休日に実施する体制の確認

前年度には、夜間や休日に通常は測定していない臨床検査項目 (白血球分画、マグネシウム) を測定可能であることを確認していた。実際に、時間外にそれらの検査を依頼する手順を検査部と相談して取り決める。治験薬の交付についても薬剤部に協力を依頼する。

②スタートアップミーティングの開催

治験調整委員会、治験責任医師、治験分担医師、CRC、病棟スタッフが参加するスタートアップミーティングを開催し、実施手順を最終確認する。

(3) 治験の実施

①被験者リクルート推進の取り組み

被験者募集のため、川崎病に関する広報を行う。

②他施設との情報共有

他施設と被験者リクルートや治験実施手順の注意点などを共有するため、investigator meetingに参加する。

③必須文書の管理

安全性に関する情報や治験実施計画書の改定等、治験の実施に伴って発生する書類を病院長やIRBに提出し、適切に保管する。

3. 結果

(1) 治験実施に必要な資材の準備

①検査資材の準備

心エコー検査に関する資材は、治験調整委員会から各施設へ交付された。手順書も交付され、DVDやDVD用ラベル、データ移管用紙等の必要な資材が揃っていることを確認した。また、手順書によって、データの記録から発送までの手順を確認することができた。

「治験薬の評価に係るSNP」測定のため、治験調整委員会を通じてLSIメディエンス社から資材を交付された。また、2014年5月20日にLSIメディエンス社の担当者と検査のセットアップミーティングを行い、検体採取や受け渡しの手順を確認した。

②症例ファイルの準備

Visit毎に必要な検査・診察項目を確認するためのチェックリストは、治験調整委員会から提供された雛形をもとに、院内の運用に合わせて作成した。また、被験者のエントリー時には確認事項が多く、手順も煩雑になるため、院内の連絡体制も含めたフローチャートを作成した。これらの資料をファイルに綴じ、小児科医局、小児科病棟、臨床薬理センターに配置した。

(2) 実施体制の整備

①夜間・休日に実施する体制の確認

夜間や休日に被験者がエントリーした場合に備えて、院内の連絡体制を整備した。その中でも、選択基準・

除外基準の確認で必要となる臨床検査については、検査部に協力を依頼し、事前に電話連絡することで時間外にも対応可能となった。薬剤部においても、当直者による交付の手順を定め、医師もしくはCRCから連絡を行うことで対応が可能となった。連絡体制については、症例ファイルの資料にも記載を行った。

②スタートアップミーティングの開催

2014年5月20日に、当院3号館1階においてスタートアップミーティングを開催した。治験責任医師、治験分担医師、CRCと小児科病棟（1号館6階、PHCU）から看護師が参加した。治験調整委員会から治験実施計画書の内容について説明があり、実施手順に沿って注意点の確認を行った。

（3）治験の実施

①被験者リクルート推進の取り組み

川崎病の治療は早期受診と診断が重要になるため、川崎病に関するポスターの掲示を院内に行った。また、パンフレットを患者待合室に設置し、川崎病の認知度の向上に努めた。

②他施設との情報共有

2014年10月31日に学術総合センター（東京）で開催された第1回investigator meetingに、治験責任医師、治験分担医師、CRC2名が参加した。治験調整委員会から進捗の報告や組み入れ計画の説明があった後、症例を登録した施設の医師から、実施中に注意すべき点について説明が行われた。被験者が小児のため代諾者へのインフォームド・コンセントが必要になるが、過度の期待や不安を持たないような説明の工夫が必要だという説明であった。また、川崎病のSNPに関する講演もあり、研究実施に有用な知見を得ることができた。

③必須文書の管理

他施設で発生した重篤な有害事象や治験薬に関する安全性情報、治験実施計画書等の改訂について、速やかに病院長やIRBへ書類を提出し、その後、事務局が中心となって保管・管理を適切に行うことができた。また、モニタリングでも、保管・管理状況に問題ないことを確認された。

4. 考察

企業治験で治験依頼者から提供される症例ファイル等の資材は、治験調整委員会の協力により整備することができた。急性期疾患ということもあり、夜間や休日に対応できるか否かによって、被験者のエントリーに影響が及ぶことが懸念されたが、協力体制を整えることができた。しかし、選択基準・除外基準を満たさない等の理由により、平成26年度は被験者の組み入れを行うことができなかった。引き続き、愛媛県下の関連病院に患者紹介を依頼する等、被験者組み入れについては強化して行いたい。また、事務局関連についても、必須文書の紛失や提出不備を起こさないよう、継続して保管管理に努めたい。

5. 結論

治験調整委員会の協力の下、必要な資材を揃え、院内の実施体制を整えることができた。

6. 研究発表

平成26年度に、本研究に関連した学会発表や論文投稿等を行っていない。

7. その他

特記事項なし。

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

研究者 中矢代 真美

研究期間 平成26年4月1日から平成27年3月31日

研究分担者

高橋 一浩 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)

鍋嶋 泰典 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)

差波 新 (沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)

【研究要旨】

昨年度に引き続き、重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン＋シクロスポリンA併用療法が多施設共同非盲検ランダム化比較試験である医師主導治験を継続実施した。

本年度は、本治験を実施するための実施体制が整い、千葉大学医学部附属病院治験審査委員会にて本治験の実施を審査し、承認を得た。その後、治験計画届を提出し、平成26年10月24日より被験者登録を開始、10月：1症例、3月：1症例の計2症例の実績となった。重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現や緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱はなく、軽微な逸脱が3件発生した。

その他、川崎病学会への参加や講師を招いての勉強会を実施し、意見交換や情報収集に努めるとともに本治験の理解を深めるための機会を設けた。

1. 目的

重症川崎病患儿に対する初期治療として免疫グロブリン (IVIG) ＋シクロスポリンA併用療法 (CsA) が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることを検証するための医師主導治験を実施する。

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重症川崎病患儿に対し、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、治験薬の投与を行い、症例毎に症例報告書を作成する。

本治験の実施体制としては、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、CRC3名が説明・診察補助、治験事務局1名が文書の整備などを行う。

3. 結果

平成26年10月24日より被験者登録を開始し、平成27年3月にも1症例の登録があり、計2症例の治験実施となった。

【安全性】重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現なし

【GCP遵守状況】緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱：0例、軽微な逸脱：3件

今後の逸脱防止について、治験責任医師、治験分担医師、看護師、CRCにて、再度治験実施計画書の勉強会を行い、再発防止に努めた。

その他、川崎病学会にて、最新の学術情報について研鑽を深め、インベスティゲーターミーティングにて、組み入れ時・治験薬投与中などの注意点等について、情報共有を行った。また、被験者候補獲得のため、近医の医師を集め、川崎病を既往に持つ患者が、成人期に発生する心疾患をテーマとした講演会を開始するとともに、意見交換や情報収集・本治験への協力の依頼を行った。

4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者の協力により、重症川崎病患儿2名に対して治験を開始することができ、本年度は重篤な有害事象が発生せず、被験者の安全に十分な配慮を行った上で治験が遂行できたと考える。

5. 結論

各関係者の協力により、本医師主導治験を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の基盤整備を行うことができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究〔シクロスポリン〕

所 属 船橋市立医療センター

研究者 佐藤 純一

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

船橋市立医療センター 小児科 木谷 豊

研究要旨

「重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を課題名とする医師主導治験を実施した。

1. 目的

重症川崎病患儿に対する初期治療として、免疫グロブリン (IVIG) +シクロスポリンA (CsA) 併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。主要評価項目として治験期間内における冠動脈病変合併頻度、副次評価項目として有効性・安全性を調べる医師主導治験の実施を目的とする。

2. 方法

- ①川崎病患儿が来院の際には、リスクスコアを入念に確認する。
- ②試験の説明は、両親および患儿に対し丁寧に行った。
母親・父親ともに同意いただいた時点で治験を開始するようにした。
- ③院内の治験審査委員会でも外国症例および他の実施医療機関における重篤な有害事象等の安全性情報、また治験実施計画書などの治験に関する変更申請について、治験の継続の適否について審議した。
- ④KAICA trialセミナーin千葉に出席した。
- ⑤院内の実施体制を整備した。
- ⑥関連学会へ参加し、川崎病に関する情報収集を重点的に行った。

3. 結果

今年度は6名の登録を予定しており、本試験の組み入れ基準に該当する患者4名へ同意説明を行ったが、いずれも同意に至らなかった。理由としては、標準治療群に入りたくないため（自身で治療法を選択できないことへの懸念）や、当院で一人目の被験者であるなど、両親が難色を示したためである。

近隣の小児科医が集まる研究会の場で、本治験についての情報を共有し、候補患者の紹介手順等の整備と啓発を行った。その結果、近隣からの川崎病紹介患者は若干増えたと思われるが、上記の理由により候補および同意には至らなかった。

セミナーや関連学会への参加は、川崎病診断および治療に役立てることができた。

治験審査委員会では、特段の指摘事項もなく治験の継続が承認されている。

4. 考察

例年にくらべ、リスクスコアの高い川崎病患儿が少なく、候補患者自体が少なかった。
組み入れが進んでいる施設からの情報収集（特に同意説明方法）が必要であると考えられた。

5. 結論

症例登録が出来る様、最大限の努力をしたが、同意には至らなかった。引き続き治験を行う上での問題点の抽出と改善に向けた取り組みを実施していく必要があると考える。

6. 研究発表 なし

7. その他 なし

治験の実施に関する研究 [シクロスポリン]

所 属 国保直営総合病院 君津中央病院

研究者 諏訪部 信一

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	有馬 孝恭
国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	木下 香
国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	高田 展行
国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	武智 史恵
国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	林 美幸
国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	千葉 浩輝
国保直営総合病院	君津中央病院	小児科	粒良 昌弘

【研究要旨】

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「重症川崎病患者を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン＋シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を課題名とする医師主導治験の実施に向けての体制整備を行い、治験を開始し、2例の症例登録を行った。

1. 目的

重症川崎病患者に関する初期治療として免疫グロブリン＋シクロスポリンA併用療法が、標準的治療である免疫グロブリンよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証するための医師主導治験を、当院にて適切かつ円滑かつ安全に実施できることを目的とした。

2. 方法

- ①院内の治験実施体制の整備
- ②被験者スクリーニング
- ③症例登録、治験実施、症例報告
- ④情報共有

3. 結果

①院内の治験実施体制の整備
以下を実施し、治験実施体制が構築できた。
・治験開始にあたり、院内体制整備（関連部署との調整）
・分担医師変更追加等、治験実施体制整備
・治験審査委員会審議
・治験薬管理
・安全性情報管理システム、大規模治験ネットワーク、EDCなどのシステムセットアップ、院内での情報共有体制整備

②被験者スクリーニング
研究分担者協力の元、当院に入院した川崎病患者全員に対して、当該治験の適格性判定を行うことを徹底し、症例登録促進に寄与できた。
スクリーニングを行った全川崎病患者26名の内、3名が当該治験の基準に該当し、同意説明を施行。内2名の登録となった。

③症例登録、治験実施、症例報告
以下2例の登録を行い、治験実施計画書に従って治験治療を実施し、治験終了、症例報告を行った。
111-01 2014年8月4日登録 →2014年11月4日治験終了
111-02 2014年8月14日登録 →2014年11月6日治験終了

④情報共有
・関連するスタッフを集め、以下の日程でスタートアップミーティングを開催し、情報の共有、問題点の抽出、対策の検討実施を図った。
日時：2014年5月12日17時半～19時
出席者：小児科医師、小児科研修医、小児科病棟看護師、小児科外来看護師
小児科担当薬剤師、治験管理室、千葉大学調整事務局
・千葉大学調整事務局主催のInvestigator meetingに研究分担者高田医師を派遣し、治験の実施に関する検討や議論を行い、院内でもその情報共有を行った。
日時：2014年10月31日19時半～20時半
出席者：高田展行