

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。まれな症例が対象の治験であるが、当院での予定症例数を達成し現在経過観察中である。今後もプロトコルを遵守して安全に臨床試験を遂行することが重要と考える。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記事項なし

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

研究者 青木 陽一

研究期間 平成23年9月16日～平成27年 3 月31日

研究分担者

長井 裕 琉球大学医学部附属病院産科婦人科
稲嶺盛彦 琉球大学医学部附属病院産科婦人科
久高 亘 琉球大学医学部附属病院産科婦人科

研究要旨

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を明らかにすることを目的に当科で登録したIIIC期の2症例について検討を行った。1症例目は、グレード3の発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎の発症を認め、これらの発生要因として、テムシロリムスの関連が示唆されたため、治験中止とした。

2症例目は、試験治療を行いグレード3の発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎の発症を認めた。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの3者併用は6サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は2サイクルの投与を行ったが、無増悪期間は8か月であった。治療継続のためには各薬剤の減量は必要な状態であり、dose intensity が十分でなかった可能性がある。

1. 目的

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を明らかにする。

1.1 主要目的

1.11 以下の集団で鰐期もしくは鵜期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から12カ月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

1.111 米国の患者

1.112 日本の患者

1.12 ステージIIIまたはIVの卵巣明細胞腺癌と新たに診断された米国および日本の患者の無増悪生存率を比較する。

1.2 副次的目的

1.21 各集団における全生存期間および無増悪生存期間を評価する。

1.22 各集団におけるCTCAE 4.0 版で評価された有害事象の頻度および重症度を調べる。

1.3 探索的目的

1.31 mTORシグナル伝達経路の構成要素 [PTEN、全Aktおよびリン酸化Akt、並びにABCC3 (MRP3)、ABCF2、サイクリンEおよび血管内皮増殖因子 (VEGF)] の免疫組織化学的 (IHC) 発現が転帰、国籍もしくは臨床的特徴と関連するかどうか探索する。

1.32 欧米および日本の患者における遺伝子発現プロファイルの違いがあるかどうかを探索する。

2. 方法

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者に対して、1 -6 サイクルまたは再発までの間は、Day 1 および Day 8 にテムシロリムス (CCI-779) 25 mg、Day 1 にカルボプラチンAUC= 6 ならびにパクリタキセル175mg/m² を3週間毎にIV投与する。その後、7-17 サイクルまたは再発までの間は、Day 1 および Day 8、Day 15 (毎週) にテムシロリムス (CCI-779) 25 mgを3 週間毎に維持療法としてIV 投与する。

3. 結果:

平成24年1月から試験登録が開始された。当科からはIIIC期の2症例を登録した。

1) 治験登録のための工夫

平成24年4月と8月に、沖縄県内産婦人科60施設に候補症例の紹介依頼を行った。また、県内の研修会等の中でも各施設の先生に候補症例の紹介をお願いした。

2) 自施設以外からの紹介状況

紹介依頼に対して、N病院(沖縄市)から卵巣明細胞腺癌IIIC期症例の治験登録について問い合わせがあったが、PS不良であり、登録はできなかった。さらにN病院(那覇市)からも卵巣明細胞腺癌IIIC期症例の治験登録問い合わせがあったが、こちらもPS不良で登録に至らなかった。

3) 当科から登録した2症例の検討

症例1: 治験開始以降、当科で取り扱った卵巣明細胞腺癌は4症例が、進行期 I, II期、1症例がIIIC期。IIIC期の症例を本試験に登録した。2013/2/15 本試験同意。アレルギー過敏症があるため、ドセタキセルでの治療開始を予定。2013/2/25 被験者登録。2013/2/26 入院。入院時より咽頭乾燥感あり、元来喉が弱く咽頭痛・咽頭炎おこしやすいためマスク着用し乾燥・感染予防をしていた。2013/2/27 (day1) Cycle1 Day1としてドセタキセル60mg/m² (80mg/body)、カルボプラチンAUC=6(633mg/body)、テムシロリムス25mgの投与を開始した。ドセタキセル・テムシロリムスは緩徐に開始し、アレルギー症状の出現がないことを確認して徐々に適正量まで増量滴下し、症状出現なく予定通りに終了した。2013/3/5 (Day7) 好中球減少症(好中球数792/ μ l、G3)。Cycle1 Day8テムシロリムス投与決定。2013/3/6 (Day8) Cycle1 Day8テムシロリムス投与。アレルギー症状なく終了。夜より咽頭痛口唇痛強くなる。深夜に38.1℃の発熱。2013/3/7 (Day9) 好中球数 41/

μl 、CRP 5.22 mg/dl。39.2℃の発熱があり「発熱性好中球減少症(G3)」の発現と判断した。CRP 5.22 mg/dl。血液培養提出(陰性)。G-CSF製剤(グラン)の連日投与と抗菌薬CFPM(マキシピーム4g/day)による加療を開始した。入院延長を要する重篤な有害事象と判断した。口内・口唇痛、咽頭痛持続、口腔外科医の診察を受け、薬剤性口内炎(「口腔粘膜炎」「咽頭粘膜炎」)の診断、処方なし。2013/3/8(Day10) 好中球数38/ μl 、CRP 19.86 mg/dl。39℃台の発熱。下痢1回。食事を変更し、なま物禁とした。口内炎の増悪を認めたため、耳鼻科を受診したが、咽喉頭発赤腫脹なく、口腔内粘膜炎著明(上咽頭～下咽頭)であったため、口腔外科を再診し、プロペト軟膏(白色ワセリン)の処方を受けた。水分摂取だけでも口腔内疼痛の自覚が強いため、夜より生食含嗽、ならびに食前キシロリン(キシロカイン+グリセリン+アズノール)含嗽開始となる。2013/3/9(Day11) 好中球数229/ μl 。CRP 31.45 mg/dl。39℃台の発熱持続し、また下痢も持続したため、便培養提出(C.DifficileトキシンA+B、ノロウイルス抗原定性(ともに陰性))。唾液用嘔吐1回、胃痛ありボルタレン坐薬25mgへ減量。咽頭痛持続、摂食困難、補液開始。口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎のいずれもGrade3と診断した。2013/3/10(Day12) 好中球数1,743/ μl (好中球減少はG0まで回復)。CRP 30.86 mg/dl。38℃台の発熱と胃痛、咽頭痛・摂食困難、下痢、肛門痛が持続していたため、経口摂取を中止した。2013/3/11(Day13) 好中球数2,838/ μl 。CRP 28.64 mg/dl。Chest X-pでは肺炎所見を認めなかったが、39℃台の発熱は持続。舌白苔を伴う口内炎の増悪を認め、口腔外科を再受診したが、薬剤性口内炎(カンジダは否定的)の診断で口腔ケア続行の指示を受けた。口腔内培養(細菌陰性)。2013/3/12(Day14) 好中球数4,473/ μl まで増加し、グランを中止した。CRP 26.21 mg/dl。発熱は38～40℃台を推移していたため、感染症内科をコンサルトし、抗菌薬のMEPM(メロペン 3g/day)・VCM(バンコマイシン 2g/day)への変更が指示された。2013/3/13(Day15) 好中球数3283/ μl 。弛張熱が続くため、ボルタレン坐薬50mgも使用し経過観察。頸胸腹部CTを施行し、軽度の細気管支炎所見を認めたが、副鼻腔炎・呼吸器真菌症、間質性肺炎の所見はないことを確認した。また、CT上骨盤腔の腸間膜脂肪混濁と直腸壁肥厚を認め骨盤腹膜炎の疑いの指摘を受けた。腹部手術適応判断のため外科コンサルトしたが、内科的保存治療で慎重に経過観察することとなった。2013/3/14(Day16) 好中球数3539/ μl まで増加。CRP 19.79 mg/dl。腹部X-P異常なし。発熱は続いているが、データは改善傾向。口内炎も改善傾向。2013/3/15(Day17) 好中球数5324/ μl 。CRP 18.18 mg/dl。2013/3/17(Day19) 好中球数7072/ μl 。CRP 18.36 mg/dl。発熱の頻度は1日4回から2回と減少してきたが、38度台の発熱はまだ持続している。口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎はGrade2へ改善、水分摂取も可能となる。重篤な有害事象の発現により治験中止し、その後、経過観察にて追跡フォロー中であるが、新たな増悪や再発はなく現在まで無病生存中である。

症例2；2013/5/1 本試験同意。2013/5/9(day1) Cycle1 Day1としてパクリタキセル175mg/m²(267mg/body)、カルボプラチンAUC=6(698mg/body)、テムシロリムス25mgの投与を開始した。Day8 発熱性好中球減少G3、口腔粘膜炎G3、咽頭炎G3が出現(SAE報告書提出)。Day8のテムシロリムスを20mgに減量し、Cycle1 Day8テムシロリムス投与。2013/6/19：2サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル(135mg/m²)206mg減量、カルボプラチン(AUC:5)582mgで減量投与した。Day3～5にG-CSF予防投与を行った。Day8 テムシロリムス20mg投与。2013/7/11：3サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル(135mg/m²)206mg、カルボプラチン(AUC:5)582mg投与し、Day3～5にG-CSF予防投与を行った。Day8に好中球減少G2、Day12には好中球減少G3が出現。プロトコルでは投与可であったが、患者さんの安全を考慮し臨床的判断で延期したがプロトコル逸脱となった。Day14 好中球減少G4出現したため投与延期し、Day20にday8のテムシロリムス20mgを投与した。2013/8/13：4サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル(135mg/m²)206mg、カルボプラチン(AUC:5)582mgで投与し、Day2～4にG-CSF予防投与を行った。Day8に好中球減少G4が出現し、テムシロリムスの投与を延期した。Day15にday8のテムシロリムス20mgを投与した。2013/9/10：5サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル(135mg/m²)206mg、カルボプラチン(AUC:5)582mgで投与し、Day2～4にG-CSF予防投与を行った。Day8に好中球減少G3、咽頭粘膜炎G2が出現したため投与を延期した。Day15でも好中球減少G3、口腔粘膜炎G2が認められ、Day18にday8のテムシロリムス20mgを投与した。2013/10/16：6サイクル Day1 テムシロリムス15mgに減量し、パクリタキセルは(135mg/m²)206mg、カルボプラチンはAUC:5 582mgで投与し、Day2～4にG-CSF予防投与を行った。Day8にテムシロリムス15mgを投与した。2013/11/6：7サイクル Days 1, 8, 15 にテムシロリムス15mg投与2013/11/27：8サイクル Days 1, 8, 15 にテムシロリムス15mg投与2013/12/11(最終投与日)：8サイクル終了後のCTにて肝転移を疑う所見が出現。2013/12/20：PET/CTにて新規病変ありPDにて治験終了。

後治療で2014/1/14 CPT-11 I-1(100mg/m²)、2/12 CPT-11 II-1(100mg/m²)、3/10CT RECISTにてPD、3/17 PLD I(40mg/m²)、4/14 PLD II(40mg/m²)、5/7CT RECISTにてSD、5/12 PLD III(40mg/m²)、5/19 Day8:倦怠感きつく本人より抗癌剤中止希望あり、5/20 倦怠感強く抗癌剤治療の継続は希望しないとのことで、沖縄赤十字病院へ転院。5/21沖縄赤十字病院初診時、頭痛、眼球外転症状あり、6/10全身状態不良にて入院。CT検査で右大脳へ広範囲な転移病巣と脳浮腫見付き、ステロイド投与による脳浮腫対策を行った。7/1一時退院、7/18再入院以降徐々に全身状態悪化、7/31卵巣癌病状悪化により原病死。

4. 考察 有害事象と試験治療継続の可否について

1) 症例1

【発熱性好中球減少症(G3)について】

38.3℃を超える発熱(1時間を超えて持続する38℃以上)ならびにGrade4の好中球減少を認め、入院加療が必要な状態であり重篤と判断した。テムシロリムスの一般的な有害事象として好中球減少が報告されており、添付文書にも記載がある。また、好中球減少は併用薬であるドセタキセル、カルボプラチンでも起こりうる有害事象であり、治験薬のみによるものかどうかは不明であるが、本事象とテムシロリムスとの因果関係は否定できないと判断した。発熱の原因としては、CT所見から、骨盤腔の腹膜・腸間膜の脂肪混濁と直腸壁肥厚を認めたため、好中球減少に伴う骨盤腹膜炎が疑われ、抗菌薬による治療を継続し軽快傾向にある。

【口腔粘膜炎(G3)、咽頭粘膜炎(G3)について】

経口摂取困難で輸液管理が必要な状態で入院管理の適応であり、重篤と判断した。

口内炎はテムシロリムスの添付文書上、高頻度(67.1%)に見られるため因果関係があると考えられる。また、薬剤添付文書にはドセタキセルで5～50%未満、カルボプラチンで1～10%の頻度で発生する有害事象としての報告があるため、両薬剤の関与も否定できない。咽頭粘膜炎はカルボプラチンについては報告がなく関与は否定的であり、ドセタキセルでは時に起こる副作用(5%未満)として、薬剤添付文書に記載されている。本

プロトコルでは20%以上の頻度で咽頭粘膜炎が見られるため、テムシロリムス投与との因果関係ありと考えられる。

2) 症例 2

【治療効果について】

発熱性好中球減少、好中球減少のためテムシロリムスは25mgから15mgまで2段階の減量、カルボプラチン、パクリタキセルは、それぞれAUC5, 135mg/m²への1段階の減量が必要であり、dose intensity が不十分であった可能性がある。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの3者併用は6サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は2サイクルの投与を行ったが、無進行期間は8か月であった。

【発熱性好中球減少症(G3)について】

テムシロリムスの一般的な有害事象として好中球減少が報告されており、添付文書にも記載がある。また、好中球減少は併用薬であるパクリタキセル、カルボプラチンでも起こりうる有害事象であり、治験薬のみによるものかどうかは不明であるが、本事象とテムシロリムスとの因果関係は否定できないと判断した。発熱の原因としては、CT所見から、骨盤腔の腹膜・腸間膜の脂肪混濁と直腸壁肥厚を認めたため、好中球減少に伴う骨盤腹膜炎が疑われ、抗菌薬による治療を継続し軽快傾向にある。

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および安全性を明らかにすることを目的に当科で登録したIIIC期の2症例について検討を行った。1例目は、グレード3の発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎の発症を認め、これらの発生要因として、テムシロリムスの関連が示唆され、試験治療を中止とした。

2症例目でも、試験治療を行いグレード3の発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎の発症を認めた。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの3者併用は6サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は2サイクルの投与を行ったが、無進行期間は8か月であった。試験治療継続のためには各薬剤の減量は必要な状態であり、dose intensity が十分でなかった可能性がある。

6. 研究発表

特になし

7. その他

海外渡航報告

平成23年より研究期間中、年1回米国で開催されたGOG Semi-Annual Meeting へ参加した。GOG Symposium, Scientific Session, 各種ワークショップ、委員会が開催されており、GOG Symposium, GOG-Japan委員会、子宮頸癌委員会、子宮体癌委員会、プロトコル開発委員会等に参加した。GOG Symposiumは、生物統計、臨床試験に関する網羅的、進歩的なもので極めて有用な情報をえることができた。また、GOG-Japan委員会、各種委員会におけるアクティブなディスカッションから、貴重な情報をえることができた。毎年の海外渡航の旅費宿泊費は、本研究費より拠出した。

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 新潟大学医歯学総合病院

研究者 榎本 隆之

研究期間 平成23年9月16日 ~平成27年3月31日

研究分担者

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 西野幸治
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 西川伸道
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 安達聡介
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 八幡哲郎 (平成23・24・25年)
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 田中憲一 (平成23年)

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(III期またはIV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II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オフア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、国際共同医師主導治験であり、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

III期もしくはIV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フア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

ちけんセンターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備し、被験者登録ならびに試験治療を行った。本治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

<研究準備>

平成23年10月26日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認され、ちけんセンターにおいて担当CRC、安全情報管理者を選任

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加

治験届受理を受け、

平成23年12月22日 NCIに対して薬剤輸入を申請

平成24年1月10日 治験薬搬入

平成24年2月9日 当院産婦人科医局内検討会において本治験についてのミーティング開催

平成24年2月20日 本治験実務者会議に出席

平成24年3月3日 新潟婦人科腫瘍研究会において本治験の意義を説明し、患者紹介を依頼した

<被験者登録～試験治療>

平成24年8月1日 本院より1例目の被験者登録を行い、同日より試験治療を開始、プロトコルに従って試験治療を終了し、現在経過観察中である。

平成24年8月27日 本院より2例目の被験者登録を行い、平成24年8月30日より試験治療を開始、有害事象のため平成25年8月15日プロトコル治療を中止し、現在経過観察中である。

平成25年3月22日、本院より3例目の被験者登録を行い、同日より試験治療を開始、本人希望により平成26年6月26日プロトコル治療を中止し、現在経過観察中である。

なお、3例ともに原病の再発を認めており、現在それぞれの状態に即した治療～ケアを行っている。

<学会参加>

平成24年7月 GOG semi-annual meeting (ボストン)

平成25年7月 GOG semi-annual meeting (サンアントニオ)

平成26年3月 NRG semi-annual meeting (サンディエゴ)

平成26年7月 NRG semi-annual meeting (シカゴ)

平成27年2月 NRG semi-annual meeting (サンディエゴ)

上記のmeetingに参加し、それぞれその中で当該研究の日本における成果を発表し、また米国の研究責任者との直接の議論を行うことができ、情報の交換・共有を通じて当該研究が円滑に遂行できた。

4. 考察

平成23年度に行った医師主導治験の実施研究としての院内での本治験施行体制整備に引き続き、平成24年度には実際の被験者登録ならびに試験治療を行い、それに引き続いて平成25年度には試験治療の継続を行った。平成26年度には3例すべて被験者で試験治療を終了し、現在それぞれ経過観察中である。当院は当初3例の被験者登録を目標としており、実際その通りの被験者登録を行うことができ、目標設定は妥当なものであったと考える。また、有害事象報告や安全性情報の確認等も院内連携を図り、遅滞なく行うことができたと思われる。

5. 結論

平成23年度には国際共同医師主導治験として遂行する院内体制を整備し、平成24年度には3例の被験者登録を行い、さらに平成25年度は試験治療を実施・継続し、平成26年度には3名すべての被験者に対し試験治療を終了することができた。被験者保護のため、今後も国内のみならず米国との安全性情報の管理・共有を引き続き徹底しながら試験治療を継続する必要がある、そのためには米国でのNRG oncology semi-annual meetingへの参加・情報交換が有用である。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記事項なし

治験に実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

研究者 齋藤 俊章

研究期間 平成23年9月16日～平成27年3月31日

研究分担者

九州がんセンター 岡留 雅夫

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（Ⅲ期またはⅣ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Ⅱ相試験である。本試験を医師主導治験として行い、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、国際共同医師主導治験であり、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

Ⅲ期もしくはⅣ期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治験例の患者を対象に、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。

2. 方法

本治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 175mg/m² 点滴静注 Day1

カルボプラチン AUC 6 点滴静注 Day1

テムシロリムス 25mg 点滴静注 Day1, 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 25mg 点滴静注 Day1, 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

平成23年11月 9日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認。
平成23年11月16日 当院におけるスタートアップミーティング開催。
平成23年12月 4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加。
治験届受理を受け、
平成23年12月20日 NCIに対して薬剤輸入を申請
平成24年 1月10日 治験薬搬入
平成24年 2月 6日 当院1例目の同意取得
平成24年 2月15日 投与開始
平成24年12月19日 10コースDay15 間質性肺炎の為中止
平成25年3月7日 PDの為、次治療開始

平成24年7月18日 当院2例目の同意取得
平成24年7月24日 症例登録
平成24年7月25日 投与開始
平成24年12月5日 6コースDay15 CTにてPD中止
平成25年7月13日 当院2例目 死亡

平成24年10月12日 当院3例目の同意取得
平成24年10月17日 症例登録
平成24年10月18日 投与開始
平成25年6月19日 最終投与 PD中止
平成25年7月27日 原疾患の悪化で死亡

平成25年2月20日 当院4例目の同意取得
平成25年2月27日 症例登録
平成25年2月28日 投与開始
～平成26年2月20日 投与継続中

平成25年5月29日 最終投与 PD中止

平成24年12月18日～19日 監査

平成25年9月2日 登録終了

4. 考察

期間を通して下記の通りであった。

安全性

重篤な有害事象として好中球減少症があった。その他、血小板減少症、高トリグリセリド血症等が見られているが、重篤なものではなかった。

GCP遵守状況

逸脱：検査項目の未実施&タイミングの遅延

PRT上、中止基準に抵触していたが、投与を継続した。

PRT上、投与延期に抵触していたが、延期しなかった。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を近隣施設に広く行う必要がある。また、安全性情報の管理、共有を徹底する。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 独立行政法人 国立がん研究センター

研究者 温泉川 真由

研究期間 平成24年5月15日～平成27年3月31日

研究分担者

藤原 康弘	国立がん研究センター
田村 研治	国立がん研究センター
清水千佳子	国立がん研究センター
山本 春風	国立がん研究センター
公平 誠	国立がん研究センター
米盛 勸	国立がん研究センター
安藤 正志	国立がん研究センター

研究要旨

難知性の卵巣明細胞癌III-IV期の術後治療として、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法にテムシロリムスを併用する第II相試験である。本試験は米国婦人科腫瘍研究グループ (GOG) により実施されており、日本は医師主導治験として参加している。当院も日本の参加施設として、本治験に参加しており、現在までに6名の患者に説明同意をとり治療を行った。

1. 目的

卵巣明細胞癌は既存の抗がん剤に対し抵抗性であり、予後不良の組織型と認識されている。卵巣明細胞癌III-IV期の患者を対象にカルボプラチン/パクリタキセル+テムシロリムス治療の12カ月時点の無増悪生存割合を推定することと、この推定値をこれまでに同じ患者集団を対象としてGOGで行われた先行研究の値と比較することである。

2. 方法

卵巣明細胞癌III-IV期の術後にパクリタキセル175mg/m², day 1投与、カルボプラチン AUC=6, day 1投与に加え、mTOR阻害剤であるテムシロリムス 25mg/bodyをday 1, 8投与(いずれも3週毎)を6コース行った後、テムシロリムス 25mg/body day1, 8, 15(3週毎)を11コース施行投与する。

3. 結果

2012年8月から試験を開始し、現在、合計6名の患者さんに説明同意をいただき、治療を行った。詳細については、以下の通りである。

58歳女性：2012年7月9日に当院で手術を行い、卵巣明細胞癌IIIC期と診断した。術後、GOG268試験の説明を行い、8月3日に同意を取得し、9月6日から治療を開始した。9月22日に腹痛G3(治験薬との因果関係は否定できず)のため、SAE報告を行った。10月26日に嘔吐G2(治験薬との因果関係は否定できず)のため、SAE報告を行ったが、その後の精査、経過からイレウスG2(因果関係は否定的)に変更した。11月8日に継続の中止をご希望され、治験は中止となった。その後、病状増悪し、地元で緩和ケアを行った。2014年4月25日ご永眠された。

60歳女性：2012年6月19日に当院で手術を行い、卵巣明細胞癌IIIB期と診断した。術後、GOG268試験の説明を行い、8月19日に同意を取得し、8月22日から治療を開始した。2013年9月19日までテムシロリムスを投与し、治験治療は終了し現在経過観察中である。

54歳女性：2012年12月3日に卵巣明細胞癌IIIB期の診断で他院より紹介され、2013年1月4日に同意を取得し、1月8日から治療を開始し、2014年1月22日で治験治療は終了した。3月26日のCTで病状増悪を確認し、4月9日からドキシル+カルボプラチン併用療法を開始したが、2コースで病状増悪した。8月5日に永眠された。

57歳女性：2012年12月5日に当院で手術を行い、卵巣明細胞癌IIIC期と診断した。2013年1月15日に同意を取得し、1月23日から治療を開始した。2013年8月22日までテムシロリムス投与を行ったが、肺炎G2となり中止した。その後、乳癌(因果関係なし)となり、加療を行っていた。2014年7月28日のCTで多発肝転移、腹膜播種、リンパ節腫大を指摘され、肝臓から生検したところ、卵巣がんの再発と診断された。8月5日からドキシル開始するも1コースで病状増悪し、11月28日に永眠された。

58歳女性：卵巣明細胞癌IV期の診断で2013年1月11日に当院紹介受診、1月30日に同意を取得し、2月6日から治療開始。2013年12月10日のCTで病状増悪と判断し、治験治療は中止とした。その後、2014年1月31日からドキシル+カルボプラチン併用療法を2コース行うも病状増悪し中止、2014年5月2日からゲムシタビンを3コース施行するも病状増悪し中止となった。2014年8月9日に永眠された。

58歳女性：卵巣明細胞癌IIIC期の診断で2013年4月17日に当院で手術を行い、2013年6月1日にGOG268試験の説明を行い、6月18日に同意を頂いた。6月28日治療開始したが、その後、関節炎、発熱、皮膚症状が出現し、精査したところ既往のベーチェット病の再燃ということであり、治験治療は中止となった。その後、パクリタキセル+カルボプラチンで全6コースを行った。2014年5月29日のCTで病状増悪を確認し、7月11日からドキシ

ル＋カルボプラチン併用療法6コース行い縮小を得た。現在、外来で経過観察中である。

4. 考察

GOG、GOG-Japanとの共同の試験であり、また、臨床的に必要性の高い試験であることを留意する必要があると考える。

5. 結論

現在、当該試験は安全に施行されており、さらなる症例の登録、治療を行うよう予定である。

6. 研究発表

現在までに本研究についての研究発表は行っていない。

7. その他

特記すべき事項なし。

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 静岡県立静岡がんセンター

研究者 武隈 宗孝

研究期間 平成24年9月14日～平成27年3月31日

研究分担者

静岡県立静岡がんセンター	婦人科	平嶋	泰之
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	安部	正和
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	高橋	伸卓
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	田中	晶
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	久慈	志保
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	米田	聡美

研究要旨

卵巣明細胞腺癌は一般に予後不良組織型として認識されている。悪性細胞の増殖制御に中心的役割を果たすと考えられているmTORは、現在の抗癌剤開発における重要な標的とみなされている。mTOR経路の調節不全は、とくに卵巣明細胞腺癌で明らかになっており、基礎研究の結果から、mTOR阻害剤によるmTOR経路の阻害は、卵巣明細胞腺癌治療に有効である事が判明された。進行した卵巣明細胞腺癌治療に対する標準療法（カルボプラチン、パクリタキセル）に、mTOR阻害剤であるテムシロリムスを併用した3剤併用療法の有効性を検証する。

1. 目的

進行期III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から12カ月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

2. 方法

初回手術後2-12週以内に適格症例を登録。パクリタキセル（175mg/m²）+カルボプラチン（AUC=6）を1日目に静脈内投与。2剤に加えてテムシロリムス（25mg）を1日目および8日目に静脈内投与。1サイクルを21日間として6サイクル繰り返す。その後30週間、テムシロリムス（25mg）のみを毎週投与することにより試験治療は終了する。その後最大5年間フォローアップを継続する。

3. 結果

現在登録終了し、全症例の追跡調査中である。日本国内では目標症例数45例の登録を完遂できた。その後未知な重篤な有害事象の報告はない。

当院での本治験に関する進捗状況は、2012年11月20日、IRB承認をうけ、2012年12月24日、医師、看護師、CRCおよび薬剤師など関連部署と院内におけるkick off meetingを行った。その後、2013年2例の登録を行った。

2014年7月に被験者のフォローが終了し、治験関連文書の確認も終了したため、2014年9月30日に当院IRBへ終了報告書を提出し、試験を終了した。

4. 考察

現在追跡調査中。詳細な考察は結果公表後に行われる。当院の医師主導治験として、国際共同試験への参加は初めての経験であり、その体制作りなど注意が必要であった。しかし、今回の経験は今後の活動に生かせるものとする。

5. 結論

現在追跡調査中。主評価項目である12か月無増悪生存割合については2016年に全症例（internationalで90例）の追跡が終了する見込みである。2015年7月に開催されるNRG-semiannual meetingでは経過報告される見込みである。

6. 研究発表

試験終了後詳細な解析が行われた後に研究発表予定。

7. その他

特になし。

エプレレノン 総合研究報告書

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所 属 神戸大学医学部附属病院

研究者 平田 健一

研究期間 平成24年12月6日～平成27年3月31日

研究分担者

- | | | |
|------|----|-----|
| (1) | 田中 | 秀和 |
| (2) | 新家 | 俊郎 |
| (3) | 山下 | 智也 |
| (4) | 辰巳 | 和宏 |
| (5) | 望月 | 泰秀 |
| (6) | 今西 | 純一 |
| (7) | 松本 | 賢亮 |
| (8) | 三好 | 達也 |
| (9) | 佐和 | 琢磨 |
| (10) | 元地 | 由樹 |
| (11) | 土岐 | 啓巳 |
| (12) | 佐野 | 浩之 |
| (13) | 大岡 | 順一 |
| (14) | 下浦 | 広之 |
| (15) | 堂國 | 久美子 |
| (16) | 畑澤 | 圭子 |
| (17) | 羽溪 | 優 |
| (18) | 松添 | 弘樹 |

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。治験審査委員会による承認手続き、症例登録、症例管理を進めた。

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、急性心不全患者の長期予後改善効果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。説明同意文書、各種手順書等の本治験に関連する資料を準備し、倫理委員会における承認手続きを進める。承認が得られ治験届を行い、スタートアップ会議を開催し、症例登録を開始する。症例登録後、被験者の同意取得、スクリーニング、症例報告書の作成、安全性情報管理、モニタリングへの対応、イベント報告等を行う。また調整事務局が開催する各種推進会議等に参加し、意見交換を行う。

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、下記の内容を施行した。

① 説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

② キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

③ 治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出によるEARLIER治験の承認手続きを進め、2013年3月13日に承認を得た。

④ 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

⑤ EDC操作講習

EPS社による操作講習を受け、EDC入力方法を確認した。

⑥ スタートアップ会議の開催

2013年7月11日、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、病棟看護師、病棟薬剤師の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

⑦ 症例スクリーニング

本試験は急性期疾患であること、また実施症例数が20症例という事を勘案し、医師-病棟間で情報共有をおこなうことで、被験者情報を共有することとした。

⑧ 症例登録

今年度は、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。

⑨ 症例管理

症例管理ファイルを作成し、1症例の管理を行っている。

⑩ 安全性情報管理

当施設からの重篤な有害事象に関する報告はなかった。

⑪ 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。

4. 考察

EARLIER医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、症例登録の組み入れに難渋した。その理由として、①登録期間が来院後72時間と短いこと、②併用禁忌薬であるスピロラク톤を服用している症例が多いこと、③選択基準のLVEF40%未満に該当する症例が少ないこと、④高齢者の心不全が多く、腎機能や貧血の除外基準に抵触する症例が多いこと、⑤入院期間中にPCIやバイパス手術等を行う症例が多いことなどがあった。急性心不全の治験は想定以上に対象患者が少なく、将来の急性心不全の治験においても本治験での経験を活かして取り組むことが重要と考えられた。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、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、治験への準備および症例登録を行った。

6. 研究発表

特になし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター
研究者 百村 伸一
研究期間 平成25年5月17日～平成27年3月31日

研究分担者

(1)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	阿古 潤哉
(2)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	三橋 武司
(3)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	平田 浩三
(4)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	船山 大
(5)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	池田 奈保子
(6)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	梅本 富士
(7)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	片山 卓志
(8)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	菅原 養厚
(9)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	和田 浩
(10)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	宇賀田 裕介
(11)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	谷口 陽介
(12)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	石田 弘毅
(13)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	伊部 達郎
(14)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	山田 容子
(15)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	津久井 卓伯
(16)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	鶴巻 良允
(17)	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器科	松本 充也

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。治験審査委員会による承認手続き、症例登録、症例管理を進めた。

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、急性心不全患者の長期予後改善効果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。説明同意文書、各種手順書等の本治験に関連する資料を準備し、治験審査委員会における承認手続きを進める。承認が得られ治験届を行い、スタートアップ会議を開催し、症例登録を開始する。症例登録開始後、被験者の同意取得、スクリーニング、症例報告書の作成、安全性情報管理、モニタリングへの対応、イベント報告等を行う。また調整事務局が開催する各種推進会議等に参加し、意見交換を行う。

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、下記の内容を施行した。

- ①説明同意文書の作成
治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。
- ②各種手順書の作成
医師主導治験に関わる各種手順書の作成を行った。
- ③キックオフ会議における討議
2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

④治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出によるEARLIER治験の承認手続きを進め、2013年4月11日に承認を得た。

⑤治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。2014年10月に、治験薬の使用期限に関連して新ロットの治験薬と入替え作業を施行した。

⑥EDC操作講習

EPS社による操作講習を受け、EDC入力方法を確認した。

⑦スタートアップ会議の開催

2013年9月13日（17時30分～18時30分）より、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーター等の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

⑧症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

18症例のスクリーニングを行い、4症例の同意取得に至った。

⑨症例登録

4症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、3症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は1症例で、その理由は除外基準の抵触のためである。

⑩症例管理

症例管理ファイルを作成し、3症例の管理を行った。3症例治験終了した。

⑪安全性情報管理

当施設で重篤な有害事象は発生しなかった。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。

⑫モニタリング対応

ベル・メディカルソリューションズ社による施設モニタリングへの対応を行った。

⑬イベント判定委員会開催への対応

イベント判定委員会に対して、治験調整事務局との対応を行った。

⑭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。

⑮データ固定

登録した症例におけるデータ固定作業を進めた。

4. 考察

EARLIER医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、症例登録の組み入れに難渋した。その理由として、①登録期間が来院後72時間と短いこと、②併用禁忌薬であるスピロラクソンを服用している症例が多いこと、③選択基準のLVEF40%未満に該当する症例が少ないこと、④高齢者の心不全が多く、腎機能や貧血の除外基準に抵触する症例が多いこと、⑤入院期間中にPCIやバイパス手術等を行う症例が多いことなどがあった。急性心不全の治験は想定以上に対象患者が少なく、将来の急性心不全の治験においても本治験での経験を活かして取り組むことが重要と考えられた。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、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、治験への準備および症例登録を行った。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [エプレレノン]

所 属 独立行政法人国立病院機構 災害医療センター

研究者 佐藤 康弘

研究期間 平成25年5月17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災害医療センター 循環器内科

野里 寿史、加藤 隆一、伊藤 順子、林 達哉、平澤 憲祐、高橋 良英、三輪 尚之、後藤 健太郎、
柳原 温志、近江 哲生、大野 正和、増村 麻由美

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。治験審査委員会による承認手続き、症例登録、症例管理を進めた。

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、急性心不全患者の長期予後改善効果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。説明同意文書、各種手順書等の本治験に関連する資料を準備し、倫理委員会における承認手続きを進める。承認が得られ治験届を行い、スタートアップ会議を開催し、症例登録を開始する。症例登録後、被験者の同意取得、スクリーニング、症例報告書の作成、安全性情報管理、モニタリングへの対応、イベント報告等を行う。また調整事務局が開催する各種推進会議等に参加し、意見交換を行う。

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、下記の内容を施行した。

① 説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

② 各種手順書の作成

医師主導治験に関わる各種手順書の作成を行った。

③ キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

④ 倫理委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出によるEARLIER治験の承認手続きを進め、2013年1月31日に承認を得た。

⑤ 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。2015年9月に、治験薬の使用期限に関連して新ロットの治験薬と入替え作業を施行した。

⑥ EDC操作講習

EPS社による操作講習を受け、EDC入力方法を確認した。

⑦ スタートアップ会議の開催

2013年6月10日 17時～より、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター等の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

⑧ 症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

主に急性心不全で入院した患者を電子カルテでスクリーニングを行った。

⑨ 症例登録

2症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、2症例の本登録を行った。

⑩ 症例管理

症例管理ファイルを作成し、2症例の管理を行った。1症例が治験終了し、1症例が中止となり、中止となった理由は、十二指腸潰瘍治療に伴う胃切除術を受けており、除外基準に抵触していることが治験薬服用開始後に確認されたためである。

⑪ 安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告を、当施設より行うことはなかった。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。

⑫ 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。

⑬ イベント判定委員会開催への対応

イベント判定委員会に対して、治験調整事務局との対応を行った。

⑭ 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。

⑮ データ固定

登録した症例におけるデータ固定作業を進めた。

4. 考察

EARLIER医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、症例登録の組み入れに難渋した。その理由として、①登録期間が来院後72時間と短いこと、②併用禁忌薬であるスピロノラク톤を服用している症例が多いこと、③選択基準のLVEF40%未満に該当する症例が少ないこと、④高齢者の心不全が多く、腎機能や貧血の除外基準に抵触する症例が多いこと、⑤入院期間中にPCIやバイパス手術等を行う症例が多いことなどがあった。急性心不全の治験は想定以上に対象患者が少なく、将来の急性心不全の治験においても本治験での経験を活かして取り組むことが重要と考えられた。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、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、治験への準備および症例登録を行った。

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 日本医科大学付属病院

研究者 浅井 邦也

研究期間 平成25年5月17日～平成27年3月31日

研究分担者

高野 仁司, 塚田 弥生, 高木 元, 村井 綱児, 中村 俊一, 山本 剛, 坪 宏一, 細川 雄亮, 宮地 秀樹

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。治験審査委員会による承認手続き、症例登録、症例管理を進めた。

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、急性心不全患者の長期予後改善効果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。説明同意文書、各種手順書等の本治験に関連する資料を準備し、倫理委員会における承認手続きを進める。承認が得られ治験届を行い、スタートアップ会議を開催し、症例登録を開始する。症例登録後、被験者の同意取得、スクリーニング、症例報告書の作成、安全性情報管理、モニタリングへの対応、イベント報告等を行う。また調整事務局が開催する各種推進会議等に参加し、意見交換を行う。

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、下記の内容を施行した。

①説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

②各種手順書の作成

医師主導治験に関わる各種手順書の作成を行った。

③キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

④治験審査委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出によるEARLIER治験の承認手続きを進め、2013年2月8日に承認を得た。

⑤治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。2015年9月に、治験薬の使用期限に関連して新ロットの治験薬と入替え作業を施行した。

⑥EDC操作講習

EPS社による操作講習を受け、EDC入力方法を確認した。

⑦スタートアップ会議の開催

2013年7月2日 16時30分～より、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、薬剤師、看護師、臨床検査技師の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

⑧症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

循環器内科、集中治療科において新規入院症例を中心に適格症例の確認を毎日行った。

⑨症例登録

3症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、3症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は0症例である。

⑩症例管理

症例管理ファイルを作成し、3症例の管理を行った。2症例が治験終了し、1症例が中止となった。中止となった理由は被験者からの申し出である。

⑪安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告を、当施設より5例行った。具体的な有害事象名として、低拍出量症候群、肝機能障害、BNP値上昇、冠動脈狭窄、尿路感染症等であった。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。

⑫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。

⑬イベント判定委員会開催への対応

イベント判定委員会に対して、治験調整事務局との対応を行った。

⑭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。

⑮データ固定

登録した症例におけるデータ固定作業を進めた。

4. 考察

EARLIER医師主導治験における準備、症例登録を進めた。本治験においては、症例登録の組み入れに難渋した。その理由として、①登録期間が来院後72時間と短いこと、②併用禁忌薬であるスピロラク톤を服用している症例が多いこと、③選択基準のLVEF40%未満に該当する症例が少ないこと、④高齢者の心不全が多く、腎機能や貧血の除外基準に抵触する症例が多いこと、⑤入院期間中にPCIやバイパス手術等を行う症例が多いことなどがあつた。急性心不全の治験は想定以上に対象患者が少なく、将来の急性心不全の治験においても本治験での経験を活かして取り組むことが重要と考えられた。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、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、治験への準備および症例登録を行った。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

特になし。