

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院

研究者 吉川勉

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

公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院循環器内科
馬原啓太郎、関敦、高見澤格、矢川真弓子

研究要旨

急性心不全例を対象とする選択的抗アルドステロン拮抗薬エプレレノンに関するプラセボ対照無作為化比較試験を行った。本研究発足にあたって、平成25年1月18日院内IRB審査を受けた。再審査の結果承認され、同年2月より当院での試験が開始された。多数例のスクリーニングにもかかわらず、登録例は2例のみであった。欧米での抗アルドステロン拮抗薬のエビデンスが既に確立した現在において、再入院を繰り返す心不全例を対象とする当該治療薬の臨床試験の限界が実感された。

1. 目的

急性心不全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を投与開始することにより、投与6か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。

2. 方法

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、平行群間比較試験

3. 結果

本臨床試験開始に際し、平成25年1月18日に院内IRB審査を受けた。治験薬使用に伴う有害事象が生じた場合の賠償に関する記載の修正が求められた。再審査の結果、承認を得た。院内各部署関係者との調整を繰り返し、平成25年3月より当院での試験実施が可能となった。初年度に466例症例をスクリーニングするも、多くの患者ですでに抗アルドステロン薬が投与されており、当該試験のエントリー基準を満たす症例はほとんどなかった。2年目からはより心不全の診療現場に近いスタッフを研究分担者に加え、2年間で2例の登録が可能であった。2例の治験は無事終了した。

4. 考察

心不全に対する選択的抗アルドステロン薬エプレレノンは欧米において既にその有効性は確立しており、本邦でもすでに多くの心不全例に使用されている。当院には救命救急センターはなく、新規心不全例の診療にあたる場面は比較的少ない。ほとんどが既に標準的治療薬の投与がなされている進行例が多い現状もあり、該当症例が少なかったものと思われる。

5. 結論

アルドステロン拮抗薬エプレレノンの急性心不全を対象とする医師主導型臨床試験を行った。

6. 研究発表

Nagai T, Anzai T, Mano Y, Kaneko H, Anzai A, Sugano Y, Maekawa Y, Takahashi T, Yoshikawa T, Fukuda K. Eicosapentaenoic acid suppresses adverse effects of C-reactive protein overexpression on pressure overload-induced cardiac remodeling. *Heart Vessels*. 2013;28:404-11

Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, Tsutsui H, Yamazaki T, Nagai R, Yoshikawa T, Fujio Y, None S, Azuma J, Izumi T, Ohashi Y, Kitabatake A: Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 2013;164:238-44

Oshima K, Kohsaka S, Koide K, Nagatomo Y, Nagai T, Endo Y, Yoshikawa T, Fukuda K: Discharge heart rate and future events among Japanese patients with acute heart failure receiving beta-blocker therapy. *World J Cardiovasc Dis* 2013;3:159-67

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *J Cardiol* 2014;63:269-73

Nagatomo Y, Meguro T, Ito H, Koide K, Anzai T, Fukuda K, Satoshi Ogawa S, Yoshikawa T: Significance of AT1 receptor independent activation of mineralocorticoid receptor in diabetic cardiomyopathy in mice. *PLOS ONE* 2014;9:e93145

Negi S, Sawano M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels. *PLOS ONE* 2014;9:e96325

Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M: Presence of Autoantibody Directed against β 1-Adrenergic Receptors is Associated with Amelioration of Cardiac Function in Response to Carvedilol: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. *J Card Fail* 2015;21(3):198-207

Asakura M, Yamamoto H, Asai K, Hanatani A, Hirata K, Hirayama A, Kimura K, Kobayashi Y, Momomura S, Nakagawa Y, Nishi Y, Saito Y, Satoh Y, Yamada T, Yamashina A, Yasuda S, Yoshikawa T, Kada A, Uesaka H, Kitakaze M, on behalf of the EARLIER investigators and coordinators: Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER). *Cardiovasc Drugs Ther* (online publication)

Takei M, Shun Kohsaka S, Shiraishi Y, oda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Inohara T, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T: Effect of estimated plasma volume reduction on renal function for acute heart failure differs between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Failure* (in press)

Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators: Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol* (letter) 2014;176:571-3

Miyazawa K, Yoshikawa T, Takamisawa I, Mahara K, Inoue K, Iguchi N, Takayama M, Umemura J, Tomoike H: Presence of ventricular aneurysm predicts poor clinical outcomes in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* (letter) (in press)

Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Yoshikawa T: Seasonal changes in systemic volume overload are to be considered. *Circ J* (letter) in press

吉川勉: 心不全入院患者の薬物療法—早期退院を目指した対処法 循環器CIRCULATION 2013;3(3):61-69

吉川勉: 拡張型心筋症と心不全 カレントセラピー 2013;31(4):47-51

吉川勉: たこつぼ型心筋症 呼と循2013;61(12):1160-5

吉川勉: たこつぼ型心筋症 日内会誌2014;103(2):309-15

吉川勉: 未治療心不全患者は β 遮断薬からですか、ACE阻害薬からですか。それとも同時ですか。 *Heart View* 2014;18(12):180-3

吉川勉: COPDを合併する慢性心不全に β 遮断薬を投与してよいですか。使うとすればどの β 遮断薬ですか。COPDに対しても β 遮断薬は有効ですか。 *Heart View* 2014;18(12):184-7

Kohsaka S, Yoshikawa T, Fukuda K: Unique Characteristics of Acute Heart Failure Management in Japan and Its Impact on Long-term Outcome. Japanese Circulation Society Meeting 2013, Plenary Session 3 “To Improve Outcomes of Acute Heart Failure Patients: Lessons from Asian and Western Registries”, Mar 16, 2013, Yokohama

吉川勉: 拡張型心筋症における自己免疫機序 第17回日本適応医学会シンポジウムⅡ「心血管系における適応とその破綻」 2013年6月29日、さいたま

吉川勉: 拡張型心筋症に対する免疫吸着療法 第17回日本心不全学会 教育講演7 2013年11月29日、さいたま

吉川勉: 拡張型心筋症に対する免疫吸着療法 第18回日本心不全学会 シンポジウム「重症心不全の診断および治療戦略」 2014年10月11日、大阪

Miyazawa K, Yoshikawa T, Takamisawa I, Mahara K, Inoue K, Iguchi N, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Presence of ventricular aneurysm predicts poor clinical outcomes in patients with cardiac sarcoidosis. *European Congress of Cardiology* 2013, Amsterdam, Sep 2, 2013 (top score poster award)

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Presence of chronic kidney disease is associated with poor clinical outcomes during hospitalization in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU network. *European Congress of Cardiology* 2013, Amsterdam, Sep 2, 2013

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU network. *European Congress of Cardiology* 2013, Amsterdam, Sep 2, 2013

村上力 吉川勉 前川裕一郎 上田哲郎 磯貝俊明 小西裕二 坂田好美 長尾建 山本剛 高山守正: たこつぼ型心筋症における慢性腎機能障害と院内心合併症の関連性の検討: 東京CCUネットワーク・データベースより 第61回日本心臓病学会2013年9月20日 熊本

馬淵圭 桃原哲也 東谷廸昭 高見澤格 関敦 鈴木誠 吉川勉 高山守正 梅村純 住吉徹哉 友池仁暢: トルバプタンで十分な利尿効果が得られる患者背景因子を明らかにする 第61回日本心臓病学会2013年9月21日 熊本

馬淵圭 関敦 東谷廸昭 高見澤格 桃原哲也 鈴木誠 吉川勉 高山守正 梅村純 住吉徹哉 友池仁暢: 肺血栓塞栓症に対する下大静脈フィルターの有用性についての検討 第61回日本心臓病学会2013年9月22日 熊本

宮澤一雄 吉川勉 歌野原祐子 馬原啓太郎 諸富伸夫 井上完起 高見澤格 関敦 谷崎剛平 桃原哲也 井口信雄 長山雅俊 浅野竜太 高山守正 梅村純 住吉徹哉 小林欣夫 友池仁暢: 心室瘤を呈する心サルコイドーシスの臨床的特徴 第33回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2013年10月26日 東京

小澤哲也 齊藤正和 安達裕一 吉川勉: 入院期心不全患者に対する早期からの歩行開始の効果と安全性へクリニカル・シナリオ1,2の患者に対する検討 第17回日本心不全学会 YIAコメディカル部門審査講演 2013年11月29日 さいたま

Ishiguro M, Goda A, Inohara T, Yagawa M, Mahara K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Satoh T, Yoshino H: Utilization of clinical scenario in real world acutely decompensated heart failure patients. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama

Funabashi S, Goda A, Inohara T, Yagawa M, Mahara K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Satoh T, Yoshino H: Characteristics of the elderly acute heart failure patient: data from multicenter AHF registry in Tokyo metropolitan area. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama

Miyazawa K, Yoshikawa T, Takamisawa I, Mahara K, Inoue K, Iguchi N, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Presence of ventricular aneurysm predicts poor clinical outcomes in patients with cardiac sarcoidosis. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 29, 2013, Saitama

Izumi Y, Yoshikawa T, Yagawa M, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Impaired renal function predicts poor short- and long-term clinical outcomes in relation to anemia in acutely decompensated heart failure. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart

Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama

Yagawa M, Yoshikawa T, Izumi Y, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Presence of atrial fibrillation does not affect long-term prognosis in patients who are hospitalized with acute decompensated heart failure. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama

Yagawa M, Yoshikawa T, Izumi Y, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Clinical outcomes of heart failure with preserved and reduced ejection fraction who are hospitalized with acute decompensated heart failure. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 30, 2013, Saitama

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Sakata K, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M: Clinical characteristics of Takotsubo cardiomyopathy: comparison between men and women. 17th Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 30, 2013, Saitama

Takei M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Sawano M, Goda A, Yoshikawa T, Fukuda K: Is Plasma Volume Reduction Related to Worsening Renal Function in Heart Failure with/without Preserved Ejection Fraction? 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo

Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Goda A, Yoshikawa T, Fukuda K: The Prognostic Impact of Hepatic Dysfunction Based on the MELD-XI Scoring System in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Poor Clinical Outcomes during Hospitalization in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy with Chronic Kidney Disease: Multi-Center Registry from Tokyo CCU Network. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Sakata K, Yoshikawa T, Murakami T, Maekawa Y, Isogai T, Konishi Y, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Echocardiographic Evaluation of Cardiac Dysfunction in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy—Results from Tokyo CCU Network Scientific Committee—78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

Utanohara Y, Iguchi N, Yoshikawa T, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike K: Evaluation of Left Atrium Wall Motion by Using 5D-Computed Tomography. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Uesugi Y, Goda A, Inohara T, Shiraishi Y, Yagawa M, Mahara M, Matsushita K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Sato T, Yoshino H: Difference in the Impact of Left Atrium Size by Presence/Absence of LV Systolic Dysfunction among Acute Heart Failure Patients. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Utanohara Y, Iguchi N, Yoshikawa T, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Utility of Dual Myocardial SPECT in Hypertrophic Cardiomyopathy Using D-SPECT Comparison with Conventional SPECT Imaging. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Isogai T, Yoshikawa T, Ueda T, Maekawa Y, Sakata K, Murakami T, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Comparison of Electrocardiographic Findings among Three Ballooning Forms of Takotsubo Cardiomyopathy: A Multi-Center Study of Tokyo CCU Network Scientific Committee. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

Izumi Y, Yagawa M, Mahara K, Tomoike H, Kohsaka S, Inohara T, Goda A, Yoshikawa T: Impaired Renal Function Predicts Adverse Clinical Outcomes in Relation to Abnormal Erythropoiesis in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

Shiraishi Y, Dicken B, Kohsaka S, Rigby A, Koshy A, Inohara T, Goda A, Nagai T, Yoshikawa T, Cleland JGF: Differences in guideline-based medical therapy of patients with heart failure in Japan and Great Britain. Euro Heart Failure, May 18, 2014, Athens

Shiraishi Y, Dicken B, Kohsaka S, Rigby A, Rasool R, Inohara T, Goda A, Nagai T, Yoshikawa T, Cleland JGF: Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; the West Tokyo - Kingston-upon-Hull collaboration. Euro Heart Failure, May 19, 2014, Athens

Dicken B, Shiraishi Y, Kohsaka S, Rigby A, Inohara T, Goda A, Nagai T, Yoshikawa T, Cleland JGF: Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; West Tokyo & Kingston upon Hull collaboration. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Sep 1, 2014

Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M: Autoantibody titer directed against β_1 -adrenergic receptors is a predictor of reverse remodeling during carvedilol therapy for chronic heart failure: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. American Heart Association Meeting 2014, Chicago, Nov 19, 2014

田嶋美裕 泉祐樹 矢川真弓子 高見澤格 井口信雄 高山守正 梅村純 住吉徹哉 友池仁暢 吉川勉: 心不全を契機に診断されたアミロイドーシス患者における予後予測因子の検討 第62回日本心臓病学会2014年9月27日、仙台

牧野潤 白石泰之 香坂俊 合田あゆみ 猪原拓 矢川真弓子 福田恵一 吉川勉: 急性非代償性心不全患者の短期予後予測リスクツリー作成の試み 第62回日本心臓病学会2014年9月27日、仙台

村上力 吉川勉 前川裕一郎 上田哲郎 磯貝俊明 小西裕二 坂田好美 山本剛 長尾健 高山守正: たこつば型心筋症における院内心合併症予測因子の検討 第62回日本心臓病学会2014年9月27日、仙台

泉祐樹 矢川真弓子 馬原啓太郎 友池仁暢 白石泰之 猪原拓 合田あゆみ 香坂俊 吉川勉: 急性非代償性心不全における急性期フロセミド静注が腎機能悪化および短期予後に及ぼす影響 第62回日本心臓病学会2014年9月28日、仙台

Izumi Y, Yagawa M, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Inohara T, Goda A, Kohasaka S, Yoshikawa T: Clinical scenarios on admission predict different clinical outcomes in relation to renal function in patients with acutely decompensated heart failure. 18th Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 11, 2014, Osaka
Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T, Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Clinical features and outcome in octagenarians hospitalized for acute heart failure. 18th Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 10, 2014, Osaka

7. その他
なし。

5-アミノブレリン酸塩酸塩
/クエン酸第一鉄ナトリウム
総合研究報告書

ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウムの有効性及び安全性に関する研究

所 属 埼玉医科大学

研 究 者 大竹 明

研究期間 平成 25 年 8 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長・教授 岡崎康司
- (2) 千葉県こども病院代謝科・主任医長 村山 圭
- (3) 東京大学大学院医学研究科 国際保健学専攻・教授 北 潔
- (4) 大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学情報統合医学講座医学統計学・准教授 濱崎俊光

研究要旨

ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩（以下、5-ALA HCl）およびクエン酸第一鉄ナトリウム（以下、SFC）の医師主導治験の実施に向けて、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の薬事戦略相談での助言を受け、治験実施計画案を作成した。また、治験開始に向け、実施医療機関候補へ協力を依頼し、医師主導治験に必要な手順書案を作成した。

1.目的

ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウムの医師主導治験の実施に向けて、治験実施計画書案を作成する。また、治験開始に向け、実施医療機関候補へ協力を依頼し、医師主導治験に必要な手順書案を作成する。

2.方法

治験実施計画書案及び手順書案は、研究分担者及び治験薬提供者らと打合せを行いながら、作成した。治験実施計画については、PMDA の薬事戦略相談での助言を受けた。実施医療機関候補への協力依頼は、治験実施計画の概略を伝え、実施可能性を確認した。

3.結果

PMDA での薬事戦略相談は、計 2 回実施した。PMDA の助言及び実施可能性を考慮し、治験実施計画書案を作成した。その結果、開発計画全体及び探索試験デザインについて、次の計画とした。

①開発計画全体

探索試験に引き続き長期投与試験を実施する。また、探索試験の結果をふまえ、別途検証試験を実施する。

②探索試験デザイン

プラセボ対照試験とするが、プラセボ製造が困難なため被験薬に含まれるクエン酸第一鉄ナトリウム（SFC）をプラセボ相当とする。症例数：10 例、主要評価項目：NPMDS の SectionI～III、対象年齢：3 ヶ月～2 歳、1 日投与量：5-ALA HCl50mg/SFC 78.44mg にて実施する。投与期間を 24 週間とするが、前半 12 週間を二重盲検期、後半 12 週間を被験薬投与期間とする。

③長期投与試験・検証試験デザイン

投与量は体重に応じて増量可能とする。また、年齢も 2 歳以上の組み入れを可とし、検証試験においては、例えば 18 歳までというような上限設定をしないこととする。なお、詳細は探索試験の結果に基づき PMDA と相談して決定する。

実施医療機関候補への協力依頼を行ったが、やはり疾患の特性上、十分な患者数は見込めない状況にある。年齢の規定もあるため、治験を実施しながら被験者確保を継続していく。

治験実施に必要な手順書案を作成した。

4. 考察

探索試験に関しては、PMDA の助言を受け入れながら、実施可能性も考えた治験デザインを作成することができた。目標症例数が昨年度の想定よりも減り 10 例となったのは、被験者候補の調査において、対象となり得る患者数が少なかったためである。この点については PMDA の理解も得られたが、全国の医療機関の協力を得て、できる限りの被験者登録を行うよう努めていく。

5. 結論

治験実施可能な治験実施計画書案を作成した。被験者候補及び実施医療機関の選定、また、実施体制として業務委託先等の選定も進めながら、治験開始を目指していく。

6. 研究発表（論文）

- 1) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.
- 2) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 36(8): 730-3, 2014.
- 3) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1355-1359.
- 4) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56(2):180-187, 2014.
- 5) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUF A1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5): 361-369, 2014.

7. その他

該当なし

ch14. 18/CH0
総合研究報告書

神経芽腫の患者に対するモノクローナル抗体ch14. 18/CHO持続投与の第Ⅰ相試験 (医師主導治験)

所 属 名古屋大学大学院医学系研究科
研究者 高橋 義行
研究期間 平成25年11月26日～平成27年3月31日

研究分担者

埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所	上條岳彦
国立成育医療研究センター 病理診断部	中澤 (中川) 温子
京都府立医科大学大学院 医学研究科 小児発達医学	細井創
九州大学大学院 医学研究院 保健学部門看護学分野	木下義晶
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	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	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	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	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	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	鋤塚八千代
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	室谷健太

研究要旨

神経芽腫は小児がんのうち白血病、脳腫瘍に次いで発症頻度が高く、進行期神経芽腫は、化学療法、外科手術、放射線治療、さらには造血幹細胞移植を併用した大量化学療法など、国内で実施可能な治療法のすべてを実施しても5年無病生存率は30%台の予後不良な疾患である。一方、米国のChildrens Oncology Group (COG) は、抗GD2抗体であるch14. 18を後療法として追加することで無病生存率が60%までに改善したことを報告している (N Engl J Med, 2010)。また、EU諸国では、米国のch14. 18とは異なる製造方法で製造したch14. 18/CHO (本剤) を用いて、SIOPENが、製造元のAPEIRON社と協同し、製造販売承認をめざし国際共同治験を実施している。研究代表者の高橋は、本剤の本邦への早期導入をめざし、製造元であるAPEIRON社及びSIOPENの主席研究者と会合し、これを受けてSIOPENが名古屋大学病院の査察を行ない、平成23年11月に同医学部附属病院がSIOPEN認定施設として承認され、日本地区の拠点となった。このような背景から、名古屋大学は、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の承認を得て、治験実施協力を依頼し、医師主導治験の実施を検討してきた。

本事業では、本剤の日本人における安全性、忍容性及び薬物動態を確認するために、第Ⅰ相臨床試験を医師主導治験として実施することを目標とし、治験開始のための準備を行うものである。一方、SIOPENは平成26年に欧州医薬品庁に製造販売承認申請する予定であり、海外の承認申請時のデータと日本人における第Ⅰ相臨床試験の結果から、安全性、忍容性及び薬物動態に海外と大きな差異が認められなければ、第Ⅱ相臨床試験計画を立案し、本邦における本剤の早期承認を目指すこととする。これにより、神経芽腫の治療成績が国際水準に達するだけでなく、“ドラッグ・ラグ”を解消するための臨床研究実施体制整備が期待できる。

医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) において、薬事戦略相談 (対面助言) を実施し、治験実施計画書を作成するとともに、治験薬概要書、説明文書・同意文書、各種標準業務手順書 (SOP) 等を作成し、初回治験届を提出する。

1. 目的

神経芽腫は小児がんのうち白血病、脳腫瘍に次いで発症頻度が高く、本邦では毎年150人前後の患者が発症している。進行期神経芽腫は、化学療法、外科手術、放射線治療、さらには造血幹細胞移植を併用した大量化学療法など、国内で実施可能な治療法のすべてを実施しても5年無病生存率は30%台の予後不良疾患である。一方、米国の小児腫瘍グループ (Childrens Oncology Group: COG) は、抗GD2抗体であるch14. 18を後療法として追加することで無病生存率が60%までに改善したことを報告している (N Engl J Med, 2010)。また、EU諸国では、米国のch14. 18とは異なる製造方法で製造したch14. 18/CHO (本剤) を用いて、欧州国際神経芽腫協会 (International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma: SIOPEN) が製造元のAPEIRON社と協働し、本剤の製造販売承認を目指し、国際共同治験を実施している。

本事業では、本剤の日本人における安全性、忍容性及び薬物動態を確認するために、第Ⅰ相臨床試験を医師主導治験として実施することを目標とし、治験開始のための準備を行うものである。一方、SIOPENは平成26年度に欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) に製造販売承認申請する予定であり、海外の承認申請時のデータと日本人における第Ⅰ相臨床試験の結果から、安全性、忍容性及び薬物動態に海外と大きな差異が認められなければ、第Ⅱ相臨床試験計画を立案し、本邦における本剤の早期承認を目指すこととする。

2. 方法

名古屋大学医学部附属病院の先端医療・臨床研究支援センターと協力し、医師主導治験開始のために、治験の実施体制及び各種書類を作成する。

3. 結果

1) 治験実施計画書の作成

平成25年10月29日にPMDAと薬事戦略相談 (対面助言) を実施し、治験実施計画について、議論を行った。PMDAの指摘を踏まえ、また、SIOPENとAPEIRON社と協議も行いながら、治験実施計画書の修正を行った。以下に、今後実施する医師主導治験の概要を示した。

医師主導治験の概要

(試験名) 神経芽腫の患者に対するモノクローナル抗体ch14. 18/CHO持続投与の第 I 相試験

(試験番号) APN311-102

(自ら治験を実施する者) 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 高橋義行, MD, PhD
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

(主要目的) 日本人神経芽腫患者を対象として、最大5サイクル、APN311を持続静脈内投与した時の安全性と忍容性を評価する。

(副次目的) 以下を評価する。

- ・薬物動態パラメーター
- ・薬力学的パラメーター
- ・免疫原性 (HACA)
- ・抗腫瘍効果

(治験デザイン) 非盲検非対照第 I 相試験

(治験期間) 2014年6月11日～2016年3月31日

(治験薬) マウス-ヒト キメラ型モノクローナル抗GD2 IgG1抗体 ch14. 18/CHO (APN311)

(被験者数) 最大9例まで

(選択基準) 男女を問わず、以下の選択基準を総て満たす者を本試験に登録可能とする。

- a) 登録時に年齢が12か月以上29歳以下の者
- b) INSSによる神経芽腫の病期診断がされている者
- c) 高リスクに該当する神経芽腫に対して造血幹細胞移植併用大量化学療法を含む標準治療を実施し、以下のいずれかの基準を満たす者
 - 残存病変を認めた治療抵抗性の患者
 - 奏効後に再発した患者
- d) 少なくとも12週間の生命予後が期待できる者
- e) Lansky又はKarnofskyの全身症状パフォーマンス尺度が70%以上の者
- f) 中心静脈ラインの挿入に同意できる者 (未挿入の場合)
- g) 登録前2週間以内に標準的治療や臨床試験での治療を受けておらず、前治療の副作用から回復している者
- h) 緩和的化学療法、放射線療法、又は外科的手術を早急に必要としない者
- i) 開腹又は開胸による大手術から登録するまでに4週以上経過しており、術後合併症から回復している者
- j) HIV抗体/HBs抗原検査のいずれも陰性である患者
- k) 妊娠可能な女性の場合は妊娠検査が陰性であり、有効性の確認されている避妊法の実施に同意し協力できる者。授乳中の女性の場合は、母乳による授乳を中止することに同意できる者
- l) 過去にCNSへの転移がある場合は、以下の基準を総て満たす者
 - CNS病変に対する治療を既に受けている
 - CNS病変が治験薬投与開始前の4週間において臨床的に安定している (臨床的所見及びCT又はMRIによって総合的に判断)
 - 治験薬投与開始前の4週間及び治験中を通してCNS病変に対するステロイドの使用を必要としない
- m) てんかん患者の場合は、抗てんかん薬の服用によって十分に病状がコントロールされており、治験薬投与開始前6週間にてんかんのエピソードが一度も無かった者
- n) 患者本人あるいはその保護者もしくは代諾者からの文書同意が得られている者
- o) 以下の臨床検査値を満たす者
 - 心エコーにおいて、左室内径短縮率が30%以上
 - 安静時に呼吸困難がみられず、ルームエアーで酸素飽和度が94%を超える
 - 十分な骨髄機能が確認できること (好中球数 (ANC) : 1,000 / μ L超、血小板数: 50,000 / μ L以上、Hb: 9.0 g/dL超)
 - 十分な肝機能が確認できること (ALT又はASTが施設基準値上限の5倍以内で、総ビリルビン1.0 mg/dL未満)
 - 十分な腎機能が確認できること (血清クレアチニン値: 1.5 mg/dL超又はクレアチニンクリアランス: 60 mL/min/ 1.73 m²超)

(除外基準) 以下の除外基準のいずれかに該当する者は、本試験に参加してはならない。

- a) 治験薬の成分又はマウスタンパクに対する過敏症の既往を有する者
- b) 病態が進行している (腫瘍マーカーの数値が増加傾向にある、あるいは、画像評価で腫瘍の大きさが増大傾向にある) 者
- c) 過去にch14. 18/SP2/0やch14. 18/CHOなどの抗GD2抗体による治療を受けたことのある者
- d) 血小板輸血依存性の者
- e) 特筆すべき疾患を併発しているか、以下のいずれかのような症状がある者
 - うっ血性心不全 (CHF) 又はコントロール不能な不整脈の症状がみられる
 - 重篤な精神疾患やコントロール不能のてんかんを有している
 - 治療しているにも拘らず、活動性の感染症、潰瘍を有している
 - 重篤な神経学的異常や、グレード3以上の末梢神経障害を有している
 - 症状を伴う臨床的に顕著な胸水を有している
- f) コルチコステロイドやその他の免疫抑制剤を必要とする、又は治験期間中に免疫抑制剤等の使用を開始することが予め予想される者
- g) その他の癌に対する治療を同時に行う者

(治療計画)

5週間の間隔でAPN311を10日間に亘り持続投与する。欧州で標準用量とされている100 mg/m²を1サイクルの総投与量とする。病状の進行が認められない限り最大5サイクルまで治療を受けることが可能である。

最大9例まで組み入れ可能であるが、体重が12kgを超えた6症例を忍容性の評価対象として組入れる。忍容性の評価対象となる1人目の患者がDLTを発現することなく最初のサイクルのday 15の観察・検査を完了してから、2人目以降の患者を組み入れる (登録する) こととする。最初の1サイクルの期間に、DLTを発現した症例が6人中2人以下であった場合、欧州の標準用量が日本人において忍容性があると判断する。

(評価項目)

主要評価項目

- ・安全性及び忍容性
有害事象を評価するとともに、バイタルサイン及び臨床検査項目の変化も評価する。
痛みの度合いを評価する。

副次評価項目

- ・薬物動態パラメーター
- ・薬力学的パラメーター
- ・免疫原性 (HACA)
- ・測定可能病変を有する患者における抗腫瘍効果

(統計方法)

本試験は探索的な第Ⅰ相試験であり、主要目的の評価で統計的な検証は行わない。安全性に関する情報は表やグラフの形式で示し、要約を記述する。副次評価項目に関しては記述統計の形で示す。要約を記述する。副次評価項目に関しては記述統計の形で示す。

2) 治験薬概要書、説明文書・同意文書、標準業務手順書の作成

欧州で先行して、SIOPEXとAPEIRONで実施している臨床試験の情報やAPEIRON社が作成した治験薬概要書を基に、本邦の医師主導治験で用いる治験薬概要書（日本語版）を作成した。また、作成した治験実施計画書、並びに名大病院の説明文書・同意文書の雛形を基に、本治験の説明文書・同意文書を作成した。さらに、日本医師会・治験促進センターで公開されている13種類の手順書（1.～13.）とその他2種類の手順書（14.及び15.）を作成した。

1. 治験調整委員会への業務委託に関する手順書
2. 治験調整委員会の業務に関する手順書
3. 治験実施計画書の作成に関する手順書
4. 治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作成に関する手順書
6. 被験者の健康被害に関する手順書
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. 治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. 総括報告書に関する手順書
14. 治験届に関する手順書
15. 業務の委託に関する手順書

3) 治験実施体制の構築

研究代表機関である名古屋大学医学部附属病院小児科が中心となり、以下の治験体制を構築した。本治験に組み入れる適切な被験者の診断のため、分担研究機関である成育医療研究センターでは病理診断を、千葉県がんセンターでは分子生物学的検討を、京都府立医科大学では神経芽腫の微小残存腫瘍の検出と血 清による腫瘍の遺伝子悪性度診断の検討を、九州大学では外科的側面の検討を担当することとした。また、名大病院の先端医療・臨床研究支援センターが、医師主導治験が円滑に遂行できるよう、治験調整医師の支援を行うこととし、治験調整事務局、CRCによる支援業務、モニタリング業務を担うこととした。また、APEIRON社が担当する症例登録業務、データマネジメント業務、統計解析業務については、APEIRON社と協議を重ね、名大病院のデータマネージャー、統計解析担当者が随時データの入力状況を確認できるよう、システムを構築することとした。さらに、モニタリング業務は一部を外部のCROと連携して行い、監査業務は外部に委託することにより、データの信頼性を確保することとした。一方、SIOPEXとAPEIRON社は、欧州で先行して臨床試験を実施しており、欧州の安全性情報についても、APEIRON社と情報の共有を図るべく、体制を構築した。

本剤の薬力学的効果として、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性や補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性の測定、NK細胞表面抗原等の免疫パラメータの測定が必要になるが、検体の長時間の移送を行うと正確な測定値を得ることが困難であるため、名古屋大学小児科医師がSIOPEX中央検査施設であるドイツのGreifswald Universityに短期留学し、抗GD2抗体の免疫パラメータにかかる測定方法を習得した。また、薬物濃度の測定については、欧州の中央検査施設に送付し血中濃度を測定することが可能となるよう調整した。

これらの準備を進め、平成26年3月17日に名古屋大学医学部附属病院の治験審査委員会に諮り、平成26年3月27日に承認された。平成26年5月9日にPMDAに初回の届出を行った。なお、実施する治験成績を製造販売承認申請へ結びつけるため、APEIRON社は、本邦において製造販売承認申請を行う日本企業数社と前向きな話し合いを行なっている。

4) システム監査の実施

治験を開始する前に、名古屋大学医学部附属病院で医師主導治験を行う体制に関し、システム監査が行われた。医師主導治験に係る実施医療機関である名古屋大学医学部附属病院の治験関係内規文書、先端医療・臨床研究支援部門の組織体制及び文書、並びに自ら治験を実施する者が作成した手順書等の文書について治験開始前のシステム監査を実施した結果、確認した範囲内では、概ね、システムが構築されていることが確認された。

5) 治験計画の届出

平成26年5月9日にPMDAに初回の届出を行い、30日調査での指摘を踏まえ、治験実施計画書の修正を行った。なお、治験届の作成は、日本医師会・治験促進センターが提供している治験計画届作成システムを利用して作成した。

6) 医師主導治験を実施するために必要な資材の作成

治験薬を適切に管理するために治験薬管理表を作成するとともに、実施計画書に規定されている治験実施中に注意を要する他の治療法等についてまとめた併用禁止薬リストを作成した。また、モニタリング業務を平準化するために、モニタリング手順書及びモニタリングチェックリストを作成した。

4. 考察

平成24年度に新たに策定されたがん対策推進基本計画では、希少がん、とりわけ、小児がんに対する診療体制の整備が最重点課題にあげられている。製薬企業にとって小児がん治療薬はその市場規模から開発に積極的でなく、“ドラッグ・ラグ”の拡大が懸念される。これまで、治験準備を開始する前に、本剤についてもオーストリア大使館で説明会を開くなど、国内外製薬企業15社以上に説明機会を設けたが企業から治験実施の申し出はなく、製造元のAPEIRON社からも本治験に対して薬剤の供給以外に研究費の援助は得られない状況にある。この状況を打開する方策として、研究代表者の高橋は、小児がんのうち、白血病、脳腫瘍に次いで発症頻度が高い神経芽腫に対し、保険で使用できる医薬品の開発を目指し、本研究を計画するに至った。また、厚生労働省は国際水準の臨床研究の実施を推進するため、各拠点の支援センターにより、医師主導治験を実施することで質の高い臨床試験ができる臨床研究中核病院の整備を進めている。名古屋大学医学部附属病院は、平成24年度に臨床研究中核病院に選定され、先端医療・臨床研究支援センターは、この整備事業の中核を担っている。そのため、高橋は、名古屋大学医学部附属病院の先端医療・臨床研究支援センターと協働して抗GD2抗体の早期承認を目指して医師主導治験の実施を計画することとし、現在、着実に治験の実施に向けた体制が構築されている。平成25年度は、PMDAと薬事戦略相談（対面助言）を実施し、名古屋大学医学部附属病院治験審査委員会の審査を終了した。平成26年度は、平成26年5月9日に、PMDAへ初回治験届を提出し、PMDAによる初回治験届出調査（30日調査）を経て、平成26年6月11日から治験を開始した。

5. 結論

本事業では、本剤の日本人における安全性、忍容性及び薬物動態を確認するために、第Ⅰ相臨床試験を医師主導治験として実施することを目標とし、治験開始のための準備として、治験実施計画書、治験薬概要書、各種標準業務手順書作成するとともに治験実施体制を構築した。医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）における薬事戦略相談（対面助言）を経た後、治験計画の届出を行うことができた。今後は、計画した治験を実施し、薬事承認申請を目指す。

6. 研究発表

<論文発表>

- 1) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2013. Dec;19 (12). 1690-4.
- 2) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. Nat Genet. 2013 Aug;45(8):937-941.
- 3) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. Hum Pathol. 44 (4):526-33, 2013
- 4) Souzaki R, Ieiri S, Uemura M, Ohuchida K, Tomikawa M, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Hashizume M, Taguchi T. An augmented reality navigation system for pediatric oncologic surgery based on preoperative CT and MRI images. J Pediatr Surg. 48:2479-2483, 2013

<学会発表>

- 1) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Hama A, Kojima S. HLA haploidentical stem cell transplantation for children with aplastic anaemia in urgent need of stem cell transplantation. 39th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2013. London, UK.
- 2) Takahashi Y. Sequential autologous SCT/KIR mismatched cord blood transplantation for high-risk or recurrent neuroblastoma. The 4th Mini-symposium of Samsung Children's Cancer Center. May. 18, 2013. Seoul, Korea.
- 3) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec. 7, 2013. New Orleans, USA.
- 4) 高橋義行、川島希、成田敦、坂口大俊、土居崎小夜子、村松秀城、中西康詞、濱麻人、小島勢二 HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月13日 札幌
- 5) 高橋義行、松本公一、藤崎弘之、岩崎史記、橋井佳子、中村和弘、杉田完爾、矢部普正、加藤剛二、高梨美乃子、熱田由子、井上雅美 小児ハイリスク神経芽腫に対する同種臍帯血移植の解析 Allogeneic cord blood transplantation for children with high risk neuroblastoma. 第55回日本小児血液・がん学会学術

集会 2013年11月29日、福岡

6) 木下義晶、代居良太、宗崎良太、古賀友紀、住江愛子、久田正昭、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原寿郎、田口智章 小児腎悪性腫瘍の治療戦略における小児外科医の役割 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11～13日、福岡

7) 木下義晶、川久保尚徳、宗崎良太、古賀友紀、住友愛子、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原寿郎、田口智章 当施設におけるMRTKに対する治療戦略 第55回日本小児血液・がん学会学術総会 2013年11月29日～12月1日、福岡

シクロスポリン 総合研究報告書

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25年12月24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	江淵	有紀
(12)	姫路赤十字病院	小児科	堀之内	智子

研究要旨

重症川崎病患儿を対象に標準治療（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、医師主導治験を平成25年12月25日から平成27年2月までの期間実施した。医師主導治験は当院にとって初めての試みであるため、標準業務手順書の制定から始まり、大規模治験ネットワークへの参加、安全性情報システムの手続きを行い、平成26年3月10日にIRBで承認を得た。平成26年7月31日には院内スタートアップミーティングを開催しCRCと連携して検査技術部、会計課、薬剤部、病棟看護部と調整を行い、治験が開始できる基盤整備を行った。候補者のリクルートを行ったが、候補者はいなかった。

1. 目的

重症川崎病患儿を対象に標準治療（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い、医師主導治験を実施する。

2. 方法

- ① 川崎病医師主導治験説明会への出席
- ② 川崎病医師主導治験心エコー研究会への出席
- ③ 院内実施体制の整備（SOP、安全性情報の共有）
- ④ 治験審査委員会（IRB）での承認手続き
- ⑤ 川崎病に関する情報収集（統計ソフトを用いた特異性の検討、学会への出席）
- ⑥ 対象となる被験者のリクルート

3. 結果

本治験を開始し、候補者のリクルートを行ったが候補者がおらず登録には至らなかった。治験の実施に関し、安全性情報等を施設内外で共有し、治験審査委員会で審議を行った。責任医師、分担医師と協力し統計ソフトを用いた川崎病の特異性に関する検討を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。休日、夜間に心エコーのスタッフが不足しており治験実施が難しいことが予測されたため平成27年2月をもって当院における治験を終了とした。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、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することが出来た。当院は症例登録がないまま平成27年2月をもって治験終了とするが、実施体制の課題を克服し今後も治験推進に積極的に取り組む予定である。

5. 結論

本治験に参加したことにより、医師主導治験の意義と理解が深まり、実施環境の整備もできたため有益であった。

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 独立行政法人国立病院機構 三重病院

研究者 篠木 敏彦

研究期間 平成25年12月24日～平成27年3月31日

研究分担者

なし

研究要旨

厚生労働科学研究費補助金による「臨床研究・治験推進研究事業」の一環として、「重症川崎病児を対象とした免疫グロブリン+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、実施体制の整備および参加施設を対象とした「川崎病医師主導治験説明会」が平成25年11月30日に開催され、治験実施計画書の確認や当該治験に関する情報の共有を行った。また、主要評価項目である心エコーの制度管理を目的とした心エコー制度管理委員会が平成26年2月8日に行われ、心エコーの手技を統一するための検討や議論を行った。

院内において医師主導治験用業務標準手順書を作成し、研究利益相反審査委員会、受託研究審査委員会(IRB)の承認を得た。

1. 目的

重症川崎病患儿に対する初期治療として γ グロブリン療法(以下IVIG)+シクロスポリン(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

- ・ 治験説明会等への参加
- ・ 院内の実施体制の整備
- ・ 対象患者に対する治験の実施

3. 結果

平成25年11月30日に参加施設を対象とした「川崎病医師主導治験説明会」が開催され参加した。治験実施計画書の確認や当該治験に関する情報の共有を行った。また、平成26年2月8日には主要評価項目である心エコーの制度管理を目的とした心エコー制度管理委員会に出席し、手技等についての検討・議論を行った。

院内においては、平成25年11月1日に医師主導治験用標準業務手順書(SOP)を作成した。平成26年1月15日に研究利益相反審査委員会が行われ、平成26年1月20日に承認を得た。平成26年3月12日に受託研究審査委員会(IRB)が行われ、平成26年3月13日に承認された。

平成26年4月から研究を開始する予定であったが、同年3月に担当として選任した協力者の退職が発生し、その後院内体制の整備を試みるも実施体制を再構築することが困難な状況であったため、研究を実施することができなくなった。

4. 考察

医師主導治験を行うにあたり、さまざまな院内の治験実地体制の整備が必要である。研究体制は一度は整備されたが、CRCの突然の退職により再編を余儀なくされ、最終的に体制が整わなかった。

5. 結論

一度構築した院内体制が、協力者の欠如により不十分となった。このことに対し、院内調整を試みるも実施体制が整わず、当院における治験を継続できる状態ではないと判断し本研究を終了することとなった。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

