



Content Trial Master File National

19.1.2	Normal Values (XX)	☒	II	
19.1.3	Order Forms (blank) (XX)	☐	II	
19.1 Laboratory YY				
19.2.1	Certificates (YY)	☒	II	
19.2.2	Normal Values (YY)	☐	II	
19.2.3	Order Forms (blank) (YY)	☒	II	CVs
19.3	Correspondence with Laboratories	☐	II	
20 Insurance		Filed	File No.	Comment
20.1	Insurance (Certificates of Insurances)	☒	II	Please file here the appropriate documents for your country.
20.2	Insurance Policies	☐	II	
21 Ethics Committee / IRB		Filed	File No.	Comment
21.1	Ethics Committee Vote	☒	II	
21.2	Request at Responsible EC	☒	II	
21.3	Correspondence with EC	☒	II	
21.4	Request at further (local) ECs	☐	II	
21.5	Correspondence with further (local) ECs	☐	II	
21.6	Amendments ECs	☐	II	
22 National Regulatory Authority(ies)		Filed	File No.	Comment
22.1	Approvals (incl. VHP)	☒	II	Please note: The VHP approval is already filed in this section.
22.2	Applications	☒	II	
22.3	Correspondence with NRA(s)	☒	II	
22.4	Amendments	☐	II	



Content Trial Master File National

23 Local Competent Authority	Filed	File No.	Comment
23.1 Notification to LCAs	☐	II	If applicable
24 Contracts (Site Agreements / Institutions)	Filed	File No.	Comment
24.1 Site Agreements	☐	II	
24.2 Contracts with xx	☐	II	
25 Data management	Filed	File No.	Comment
25.1 Data Management Plan	☐	II	
25.2 Query management	☐	II	
26 Reports	Filed	File No.	Comment
26.1 Reports reg. Audits / Inspections (i.a.)	☐	II	
26.2 Status Reports	☐	II	
26.3 Development Safety Update Reports (DSUR)	☒	II	
26.4 Final Report	☐	II	
26.5 Publications	☐	II	

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
（データ管理・モニタリング・安全性情報管理）

研究分担者 齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究センター臨床試験研究部臨床疫学研究室長
同 臨床研究事業部臨床研究運営室長
同 臨床研究事業部モニタリング支援室長

研究要旨 平成 25 年度より臨床研究中核病院整備事業において、日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患等の新規治療開発、最適な治療法の確立（エビデンス創出）をめざし、国際水準の質の高い臨床研究を実施及び推進するための機能の構築と拡充に努めている。今年度は臨床研究 5 課題の研究開始支援を進めた。また、この臨床試験支援に必要な体制整備の一環として下記活動を行ってきた。

【臨床試験の品質管理】中央・施設モニタリングの品質管理、標準業務手順書の作成・管理など臨床試験全体の品質管理を行うための体制を整備している。本年度、ISO 9001（品質マネジメントシステム）の認証継続、ISO 27001（情報セキュリティマネジメントシステム）の 2013 年版への規格改訂への移行も含む認証継続審査に通過した。

【人材育成】データマネージャーへの初期研修・継続研修、ISO に関する教育研修を行い品質管理への意識づけを強化し、新たにデータマネージャー3 名が GCP パスポート取得者となった。また、外部医療機関に所属するデータマネージャーを受け入れ、3 ヶ月間のデータマネージャー教育研修プログラムを用いた育成を行った。後述するモニターに対しても、新人モニター教育や初期、継続教育を行うと共に、月 1 回の定例 TV 会議を開催し、教育・育成を進めた。

【安全性情報管理】臨床試験内で生じた重篤有害事象報告についての、回収・吟味・周知を行うための IT システム構築を実運用し、迅速で正確な情報を多施設で共有した効率化も確認した。

【モニタリングハブシステム】ICH-GCP 準拠の臨床試験を実施する際のモニタリングコストを妥当な価格に抑えるために、NHO 治験中核病院を中心に地域ブロックごと 6 拠点に整備したモニタリングハブ（仙台医療センター、東京医療センター、名古屋医療センター、大阪医療センター、四国がんセンター、九州医療センター）を用いて質の高い臨床試験を支援するための体制（モニタリングハブシステム）を整備し、ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験（IntReALL SR 2010）、医師主導治験への実運用を開始した。
質の高い臨床試験として推進するための支援体制の更なる整備・拡充に尽力する。

研究分担者

(モニタリングハブ施設責任者)

是恒之宏 国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター長

武田和憲 国立病院機構仙台医療センター
臨床研究部長

井口東郎 国立病院機構四国がんセンター
臨床研究センター長

岡田 靖 国立病院機構九州医療センター
臨床研究センター長

武田純三 国立病院機構東京医療センター
院長

A. 研究目的

平成 25 年度より臨床研究中核病院整備事業において、日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患等の新規治療開発、最適な治療法の確立(エビデンス創出)をめざし、国際水準の質の高い臨床研究を実施及び推進するための機能の構築と拡充を図る。当研究分担者は、特に臨床試験の品質管理と安全性情報管理の整備、及び中央モニタリングに加え施設モニタリングの体制整備、及びこれら臨床研究支援者の人材育成などを整備、拡充する。

B. 研究方法

研究課題となっている 5 つの臨床試験について、シーズ検討会の開催やメール、電話、直接面接形式での打合せなどを中心とした研究者側との協議、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前面談、薬事戦略相談への参加を通して、医薬品・医療機器の開発戦略、開発に際しての問題点の抽出と対策、研究支援(プロトコル・同意説明文書をはじめとする試験関連資料作成、データマネジメントやモニタリングに関する手順書や様式、データベース構築、保険契約など)を行った。

C. 研究結果

(1) 臨床研究支援を行う部門として、以下の 5 つの臨床研究支援を担当した。

■RET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する sunitinib の第 II 相試験:医師主導治験
本試験は、RET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者に対する医薬品開発(Sunitinib)を目的としたものであった。医薬品開発戦略とプロジェクト全体のスケジュールを調整する目的で、平成 25 年 8 月 6 日(火)にシーズ検討会を実施した後、スクリーニング検査体制を整備した上でプロトコル作成に着手する予定であったが、スクリーニング検査体制整備が予想より難航した。

■舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の安全性に関する医師主導治験

HOYA サービス(株)と共同で舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡を開発した医療機器(一号機)を用いた臨床試験を実施し、安全性と有用性の情報の蓄積と機器改良を行った。当院は、プロトコルや調査票の作成支援など試験開始支援、データマネジメントなど行った。

■小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対する Crizotinib の第 I/II 相医師主導治験

本医師主導治験を開始するにあたり、2014 年 5 月 19 日に PMDA の事前面談に参加し、臨床データパッケージに関する議論の中で、開始用量の問題や、既承認の成人用量との関係における考慮すべき点、対象患者の問題点、考慮すべき点等が示され、これを基に第 I/II 相医師主導治験の試験デザインの作成支援を行った。治験薬剤使用と申請にかかる企業の承認を得るための申請資料作成支援を行った。

■小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法 of 国際共同医師主導治験(B-NHL-14)

本試験は、試験薬剤としてのリツキシマブの小児での安全性データの取得から小児適応を取得するための国際共同治験として計画されており、我が国もその一員として参加することを目的とし、メールや電話等での審議を基に、研究開発における問題点の整理や支援方針、戦略検討を行ってきた。各種協議を経て、リツキシマブは製造販売会社が国家間で異なり（日本：全薬工業株式会社、欧州：Roche/Genentech）、これに規制要件の相違、医薬品提供の為の契約や手続き上の問題が複雑に関わることから、治験への直接参加が困難となった。このことを受け、統計デザインなど一部改変しつつ、国内で同対象に対する同一治療レジメンを用いた臨床試験として国内外共通の症例報告書を用いて行う形へ変更し、国際共同治験結果とメタ解析を行うことで、社会全体に寄与するエビデンス創出を目指す形に方針転換した。本年度はメタ解析を見据えたプロトコル、同意説明文書、試験関連資料作成支援、調査票作成とデータベース構築を進めた。

■再発・難治小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する国際共同研究
(IntReALL SR 2010)

本試験は、再発・難治の小児急性リンパ性白血病に対するエブラツヅマブの安全性データに基づく小児適応取得と、当該疾患群における標準治療法の確立を目指したエビデンス創出のための国際共同治験として計画され、我が国は国内における、スポンサー、研究代表者、データセンターとしての役割を担い参加することになっている。ICH-GCP 準拠国際共同試験開始にあたり、欧州の研究代表者施設及びデータセンター、解析担当者などと、国際間でのメール、テレビ会議や電話会議、直接審議等を行い、プロトコル・症例報告書作成支援、臨床研究保険加入、国内で使用予定の電子的データ収集システム(EDC-Ptosh)の

CDISC 標準の搭載、欧州で使用予定の EDC-Marvin(CDISC 標準)と、当国で使用予定の EDC-Ptosh 間でのデータ形式の確定と実装、ISF(Investigator Site File)の国内参加施設用書類作成支援などに関与した。また、モニタリングハブシステムを利用した施設モニタリングの手順も整備し、国内参加 29 施設中 27 施設の開始前モニタリング、登録症例に対するモニタリング 3 症例の対応を行った。

(2) 臨床研究支援組織の体制整備活動

(2)-a. 臨床試験の品質管理ユニットの活動

中央・施設モニタリングに関する標準業務手順書の作成・管理など、臨床試験全体の品質管理を行うための体制整備を行った。データセンター業務に関し、臨床研究運営室として、平成 26 年 2 月に国際標準化機構(International Organization for Standardization)による国際的な品質管理・情報セキュリティ管理に関する標準化された規格である、『ISO 9001(品質マネジメントシステム)』、『ISO 27001(情報セキュリティマネジメントシステム)』の同時認証を取得しており、今年度 ISO9001 の継続認証、及び ISO27001 の 2013 年版への規格改訂に伴う移行継続認証を取得した。

(2)-b. 人材育成

データマネージャーへの初期研修・継続研修、ISO に関する教育研修を行い品質管理への意識づけを強化し、新たにデータマネージャー3名が GCP パスポート取得者となった。また、外部医療機関に所属するデータマネージャーを受け入れ、3 ヶ月間のデータマネージャー教育研修プログラムを用いた育成を行った。後述するモニターに対しても、新人モニター教育や初期、継続教育を行うと共に、月 1 回の定例 TV 会議を開催し、教育・育成を進めた。

(2)-c. 安全性情報管理

臨床試験内で生じた重篤有害事象報告についての、回収・吟味・周知を行うための IT シス

テム構築を実運用へ適用し、迅速で正確な情報を多施設で共有した効率化を確認した。

(2)-d. モニタリングハブシステム構築

ICH-GCP 準拠の臨床試験を実施する際のモニタリングコストを妥当な価格に抑えるために、NHO 治験中核病院を中心に地域ブロックごと6拠点に整備したモニタリングハブ(仙台医療センター、東京医療センター、名古屋医療センター、大阪医療センター、四国がんセンター、九州医療センター)を用いて質の高い臨床試験を支援するための体制(モニタリングハブシステム)を整備し、ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験(IntReALL SR 2010)、医師主導治験への実運用を開始した。

D. 考察

臨床研究中核病院整備事業において、質の高い臨床研究の遂行に寄与できるよう体制整備を進めつつ、5つの課題研究を支援した。ICH-GCP 準拠の国際共同試験である IntReALL SR 2010 が開始し、モニタリングの実務も経験した。データマネージャー、モニターの人材育成という観点からも、教育研修プログラムの策定などを行い、他施設からの研修受け入れも経験した。今後も、研究支援の実務を円滑に進めつつ、実務を通して確認される問題点の分析と対策を強化することで、質の高い臨床試験遂行のための支援体制の整備・拡充を行う予定である。

E. 結論

臨床研究中核病院整備事業において、質の高い臨床研究の遂行に寄与できる体制を整備・拡充しながら、研究支援の実務や実務を支える研究活動を実施する。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. CDISC SDTMデータを指標とした収集データ最適化の検討 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)
2. 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻三子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋浩之、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)〈ポスター賞受賞〉
3. 小児血液がん領域の臨床試験におけるデータ収集 生越良枝、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案

3. その他

特記すべき事項無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業(早期探索的・国際水準臨床研究事業))
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
(IT システム・細胞治療)

研究分担者 齋藤俊樹 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
再生医療研究部 部長

研究要旨 再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法確立を目的とした ICH-GCP 準拠での大規模な多施設国際共同試験(19 カ国)において日本はローカルデータセンターを設置し、独自 EDC を運用する交渉を取りまとめた。この協業体制を実現させるため当院で開発した EDC(Ptosh)に 1. 多言語対応、2. CDISC 標準での eCRF メタデータのインポート機能実装、3. CDISC 標準での eCRF 入力データの出力機能の実装を行い、試験が開始され 4 症例が登録された。

A. 研究目的

ICH-GCP 下での国際共同臨床試験を進めるためには、研究企画、薬事、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、プロジェクトマネジメントなど複数の機能の協同が重要である。その中でも単なる参加施設としてではなく、日本に co-PI を立て、ローカルデータセンター、EDC を日本独自で運用するためにはシステム面に関しても緊密な連携が必要である。本研究はヨーロッパを中心とする再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法確立に関する国際共同臨床試験(IntReALL SR 2010)のローカルデータセンターとして当院のデータセンターが独自 EDC を用いて共同試験を遂行するために IT 面での問題解決を図るものである。

B. 研究方法

IntReALL SR 2010 の対象症例となる再発小児 ALL 患者は国内での対象者数が 2.1 人/10 万人程度と少なく、抗癌剤多剤併用療法によ

る標準治療法開発が国際共同試験として進められている。ALL REZ-BFM2002 と UK ALL—R3 の治療法を比較する 19 カ国による国際共同第 III 相非盲検ランダム化比較試験が本年 4 月よりドイツ開始され、今後各国で試験が順次開始する予定である。日本では現在、未承認薬の代替薬への変更や契約、保険の対応など含め試験実施体制の整備を進めている。特に EDC について、本試験では日本以外では Marvin という EDC システムを用いている。しかし日本では JPLSG 試験の一つとして試験は運用され、学会の疾患登録システムとも連携しているため、独自の EDC システム(Ptosh)を使う必要があり、その使用について了承を得た。このため

1. EDC の多言語対応
2. Marvin 上での eCRF と同一のデータ取得をするため、Marvin 上での eCRF のメタデータ(DB 構造)を Ptosh に読み込む機能の実装
3. 年一回の DSMC(Data and Safety Monitoring Committee)レポートならびに最終解析時に

Marvin と同一形式でのデータ出力機能の実装

4. SAE 発症時の迅速報告システムの構築・強化が必要である。

C. 研究結果

1. EDC の多言語対応については中央モニタリングを行うドイツからのアクセス時には中央モニタリングに必要な画面表示については全て英語に自動的に切り替わる仕組みが実装され、実際にドイツよりの中央モニタリングを開始した。

2. 日本以外のヨーロッパ諸国等で使用する Marvin は実装予定が遅れ、現在まだ完成をしておらず、紙 CRF 運用にてドイツでは試験が開始されている。現在暫定版の Marvin の eCRF メタデータを用い、既に Ptosh 上には eCRF が構築され、入力テストやヨーロッパでの紙 CRF 運用に合わせた細かな調整が完了し実際に運用を開始した。

3. 統一データ出力フォーマットの機能も実装は済んでいる。今後 Marvin 側の実装完了を待って実際に同一のデモデータを Marvin、Ptosh 両方に入力し、同一の出力結果が得られるかどうかを検証予定である。

4. SAE 発症時の迅速報告システムについて、運用も含めて国際的な手順が定まり運用を開始している。今後国内の施設向けの周知システムの開発を行う予定である。

D. 考察

希少疾患においては、試験にリクルートする患者数が限られた状況であるため、今後も国際共同試験が増えてくると考えられる。ICH-GCP 基準で大規模な国際共同試験に一参加国としてだけではなく、独立した研究グループの共同試験としての協業体制が組めることになることは恐らく日本ではじめての試みであり、日本の臨床研究において大きな一歩

になると考えられる。試験が開始され、実際に運用が開始され、EDC(Ptosh)に 4 症例が登録された。

E. 結論

希少疾患の大規模国際共同試験にて必要な IT インフラについて実装を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、永井かおり、西岡絵美子、堀部敬三「臨床中核病院における臨床試験データの電子化への取り組み」2015 年 5 月 レギュラトリーサイエンス学会誌(RSMP)

2. 学会発表

1) 齋藤俊樹、近藤修平、堀部敬三「SS-MIX と CDISC SDTM を利用した電子カルテと EDC システムの連携用 API の開発」2014 年 11 月 6 日 第 34 回医療情報学連合大会(第 15 回日本医療情報学会学術大会)(千葉)

2) 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子「CDISC SDTM データを指標とした収集データ最適化の検討」2015 年 2 月 20 日 日本臨床試験学会 第 6 回学術集会総会(東京)

3) 早瀬容子、生田目幸、堀部敬三、齋藤俊樹「細胞製剤製造における GMP/GCTP 準拠品質管理体制の構築」2015 年 3 月 21 日 第 14 回日本再生医療学会総会(横浜)

4) 生田目幸、早瀬容子、堀部敬三、齋藤俊樹「工程管理システムを用いた品質管理と処理能力向上」2015 年 3 月 21 日 第 14

回日本再生医療学会総会（横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
(生物統計)

研究分担者 嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター 生物統計研究室 室長

研究要旨 日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患等の新規治療開発、最適な治療法を確立するためには、各研究課題の目的や開発段階にあわせて、最適な試験デザイン、評価項目、解析方法、症例数等を試験計画時に策定することが大切である。「課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験」、「課題 4：小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫 (B-NHL) に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法の国際共同医師主導臨床試験」、「課題 6：再発小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験」において研究計画を検討し、策定した。

A. 研究目的

研究目的を達成するために最適な試験デザイン（試験群の構成、無作為化、盲検化）、評価項目、解析方法、症例数等を試験計画時に策定する。

B. 研究方法

課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験

再発・難治の小児 ALK 陽性 ALCL 患者に対する米国臨床試験 (ADV0912) の推奨用量によるクリゾチニブの安全性と有効性を評価するための研究計画を作成する。

課題 4：小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫 (B-NHL) に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法の国際共同医師主導臨床試験

小児進行病期 B-NHL に対するリツキシマブ追加 LMB 療法の標準 LMB 療法に対する有効性と安全性をランダム化比較試験により検証す

るための研究計画を作成する。EU の小児用医薬品規制 (Paediatrics Regulation) に従った国際共同の医師主導治験と並行する形とする。課題 6：再発小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験

高リスク再発小児 ALL 患者においてボルテゾミブを含む併用化学療法の安全性と薬物動態を評価するための研究計画を作成する。

(倫理面での配慮)

各課題は、「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2013 年修正)」や、研究の段階にあわせて「医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年厚生省令第 28 号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号)、「臨床研究に関する倫理指針」、及び関連する最新の法令・通知を遵守して実施される。

C. 研究結果

課題3：試験デザインは第 I/II 相・オープンラベル・非ランダム化試験、および薬物動態試験とし、第 I 相パートでは第 II 相試験推奨用量での安全性と薬物動態を確認し、第 II 相パートでは奏効率などを評価する計画とした。

課題4：試験デザインは、多施設共同・非盲検・並行群間・ランダム化臨床試験とした。主要評価項目は3年無イベント生存率、副次評価項目は生存率、寛解導入率、急性および長期毒性、免疫グロブリン値およびリンパ球数により評価される免疫再構築とした。試験終了後、国際共同臨床試験とメタアナリシスにより結果を評価する予定である。症例数は、リツキシマブ追加療法群の3年無イベント生存率が過去の日本の成績を上回るという仮説に対応して設定した。標準 LMB 化学療法群は、リツキシマブ追加療法群の半数とした。

課題6：試験デザインは多施設共同、単群、非盲検、非対照、第 I 相臨床試験とした。2用量を設定し、3例、または6例で用量制限毒性（DLT）の発現を評価して試験を進めていくこととした。主要評価項目は、DLT の発現の有無、治験薬の薬物動態プロファイルである。副次評価項目は、寛解導入療法終了後の寛解の有無、寛解導入療法終了後の微小残存病変である。症例数は DLT 評価対象症例数として3～12例とした。

D. 考察

希少疾患における臨床研究においては、統計的な検出力が不足する中で個々の患者のリスクを最小限にしていかに治療法開発、エビデンス構築をしていくかが課題である。世界的にも Small clinical trial の問題として検討されている。米国では 2001 年に Institute of

Medicine of the national academies (IMO)

から Small clinical trials: Issues and challenges、欧州では 2005 年に EMA から Guideline of clinical trials in small populations が公表され、取り組みが進められている。今回の3課題はいずれも小児の希少疾患であり、疾患群や開発段階にあわせて、第 I 相試験、第 I/II 相試験、国際共同試験とのメタアナリシス評価を設定した。

E. 結論

「課題3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験」、「課題4：小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫 (B-NHL) に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法の国際共同医師主導臨床試験」、「課題6：再発小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験」、において研究計画を統計的に検討し、策定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
（医薬品の開発支援および治験調整業務）

研究分担者 浅田隆太 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 研究開発推進室長

研究要旨 各シーズの開発推進、医師主導治験・臨床研究の円滑な実施のために、本研究を進めた。その結果、「課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験」について、PMDA の薬事戦略相談の事前面談を 2 回実施し、第 I/II 相医師主導治験の試験デザインに第 I/II 相医師主導治験の試験デザインをある程度決定することができた。「課題 5：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法の確立に関する国際共同研究」について、国際共同研究試験を開始することができた。「課題 6：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験」について、PMDA の薬事戦略相談を実施し、第 I 相試験のデザインを決定し、IRB の承認を得た後、治験届出を提出し、治験を開始することができた。

A. 研究目的

医薬品の開発を促進するためには、適切な開発戦略を策定することが重要であり、開発戦略の策定においては、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の相談制度（対面助言等）を活用することが重要である。

また、医師主導治験・臨床研究を円滑に実施するためには、調整事務局業務が重要である。

本研究では、各シーズの開発推進、医師主導治験・臨床研究の円滑な実施のために、PMDA の薬事戦略相談を実施すること、医師主導治験・臨床研究の調整事務局業務を行うことを目的とする。

B. 研究方法

課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験

PMDA の薬事戦略相談の事前面談を実施し、開発戦略の策定を行うとともに、第 I / II 相医師主導治験のデザインを検討する。

課題 5：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法の確立に関する国際共同研究

臨床研究調整事務局の体制整備を行い、臨床研究開始及び実施の支援を行う。

課題 6：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験

PMDA の薬事戦略相談を実施し、臨床データパッケージの構築、第 I 相試験のデザインを検討する。第 I 相試験の実施計画書を作成し、治験実施医療機関の IRB の承認を得た後、治験届出を提出し、治験を開始する。治験の準備・開始において、治験調整事務局業務を行う。

（倫理面での配慮）

医師主導治験の実施においては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)を遵守する。また、臨床研究の実施においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果・考察

課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験

PMDA の薬事戦略相談の事前面談を 2014 年 5 月 19 日及び 2015 年 1 月 26 日に実施し、第 I/II 相医師主導治験の試験デザインにおける検討用法・用量、対象患者等について、相談を行った。相談結果を踏まえて、第 I/II 相医師主導治験の試験デザインをある程度決定することができた。また、本医師主導治験をピボタル試験として、臨床データパッケージを構築することを検討する。

課題 5：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法の確立に関する国際共同研究

臨床研究調整事務局として、Sponsor との契約、各施設の契約、保険の手続き、必須文書の管理・配布等、臨床研究の開始の支援を行った。また、倫理審査委員会提出資料の作成等も行い、承認された施設において、試験を開始することができた。

課題 6：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験

2014 年 8 月 5 日に PMDA の薬事戦略相談を実施した。相談結果を踏まえて、第 I 相試験のデザインを決定した。第 I 相試験の実施計画書を作成支援、手順書の作成等を行った。また、IRB 資料の作成、実施施設への周知・配布を行い、IRB の承認を得た後、2015 年 12 月 11 日に治験届出を提出した。キックオフミーティングの準備・実施を行い、治験を開始した。

D. 結論

課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験

PMDA の薬事戦略相談の事前面談を 2 回実施し、第 I/II 相医師主導治験の試験デザインに第 I/II 相医師主導治験の試験デザインをある程度決定することができた。

課題 5：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法の確立に関する国際共同研究

国際共同研究の準備を進め、試験を開始することができた。

課題 6：再発小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する bortezomib の第 I 相医師主導治験

PMDA の薬事戦略相談を実施し、第 I 相試験のデザインを決定し、IRB の承認を得た後、治験届出を提出し、治験を開始することができた。

E. 研究発表

1. 論文発表

現時点で該当情報はない。

2. 学会発表

現時点で該当情報はない。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

現時点で該当情報はない。

2. 実用新案

現時点で該当情報はない。

3. その他

現時点で該当情報はない。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>堀部敬三</u>	全国ネットで創出する 国際水準の臨床研究体制の構築	臨床評価	Vol. 42 Suppl XXXIII	227-232	2014
直江知樹, <u>堀部敬三</u>	NHO臨床研究中核病院 記念シンポジウム	国立医療学会 誌医療	Vol. 68 No7	355-358	2014
Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, <u>Saka H.</u>	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second - or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA).	J Clin Oncol	32(18)	1902-8	2014
Kawano Y, Okamoto I, Fukuda H, Ohe Y, Nakamura S, Nakagawa K, Hotta K, Kiura K, Takiguchi Y, <u>Saka H.</u> Okamoto H, Takayama K, Semba H, Kobayashi K, Kenmotsu H, Tsuboi M, Yamamoto N, Nukiwa T, Nakanishi Y.	Current status and future perspectives of cooperative study groups for lung cancer in Japan.	Respiratory Investigation	52(6)	339-47	2014
Fujimaki Y, <u>Tsunoda K.</u> Ishimoto SI, Okada K, Kinoshita M, Igaki H, Terahara A, Asakage T, Yamasoba T	Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth.	J Oral Pathol Med.	43(2)	97-102	2014

Tsurusawa M, Goshō M, <u>Mori T</u> , Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, <u>Saito A</u> , Fujimoto J, Nakazawa A, <u>Horibe K</u> ; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group.	Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood non-Hodgkin lymphoma.	Pediatr Blood Cancer.	Oct. 30	doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]	2014
Tsurusawa M, <u>Mori T</u> , Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, <u>Saito A</u> , Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, <u>Horibe K</u> ; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study.	Pediatr Blood Cancer	61(7)	1215-21	2014
<u>Mori T</u> , Fukano R, <u>Saito A</u> , Takimoto T, Sekimizu M, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R, <u>Horibe K</u> ; Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1).	Rinsho Ketsueki	55	526-33	2014
<u>森 鉄也</u>	【小児血液疾患-よくわかる最新知見-】造血器悪性疾患 非ホジキンリンパ腫.	小児科	55巻11号	1757-62	2014
<u>齋藤俊樹</u> , <u>齋藤明子</u> , <u>近藤修平</u> , <u>永井かおり</u> , <u>西岡絵美子</u> , <u>堀部敬三</u> .	臨床中核病院における臨床試験データの電子化への取り組み	レギュラトリーサイエンス学会誌(RSMP).	5(1)	61-71	2015

Sekimizu M, <u>Mori T</u> , Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fujita N, Inada H, Takimoto T, <u>Saito AM</u> , Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, <u>Horibe K</u> , Tsurusawa M; lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG).	Pediatr Blood Cancer.	Mar 19	doi: 10.1002/pbc.25482. [Epub ahead of print]	2015
<u>是恒之宏</u> , <u>井口東郎</u>	ICH-GCPに準拠した大規模臨床研究を推進するために	国立医療学会誌 医療	Vol. 68 No. 5	236-238	2014

IV. 主な刊行物

Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)

Tomoya Kawaguchi, Kazuhiro Asami, and Shun-ichi Isa, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center; Minoru Takada, Koyo Hospital, Osaka; Masahiko Ando, Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital; Akihito Kubo, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi; Yoshio Okano, National Hospital Organization Kochi Hospital, Kochi; Masaaki Fukuda, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Nagasaki; Hideyuki Nakagawa, National Hospital Organization Hirosaki Hospital, Hirosaki; Hidenori Ibata, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu; Toshiyuki Kozuki, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama; Takeo Endo, National Hospital Organization Mito Medical Center, Mito; Atsuhisa Tamura, National Hospital Organization Tokyo Hospital; Mitsuhiro Kamimura, National Hospital Organization Disaster Medical Center, Tokyo; Kazuhiro Sakamoto, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Yokohama; Michihiro Yoshimi, National Hospital Organization Fukuoka East Medical Center, Fukuoka; Yoshifumi Soejima, National Hospital Organization Ureshino Medical Center, Ureshino; Yoshio Tomizawa, National Hospital Organization Nishigunma Hospital, Gunma; and Hideo Saka, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan.

See accompanying article on page 1874

ABSTRACT

Purpose

To investigate the efficacy of erlotinib versus docetaxel in previously treated patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) in an epidermal growth factor receptor (EGFR) –unselected patient population.

Patients and Methods

The primary end point was progression-free survival (PFS). Secondary end points included overall survival (OS), response rate, safety, and analyses on *EGFR* wild-type tumors. Patients with stage IIIB or IV NSCLC, previous treatment with one or two chemotherapy regimens, evaluable or measurable disease, and performance status of 0 to 2 were eligible.

Results

From August 2009 to July 2012, 150 and 151 patients were randomly assigned to erlotinib (150 mg daily) and docetaxel (60 mg/m² every 3 weeks), respectively. *EGFR* wild-type NSCLC was present in 109 and 90 patients in the erlotinib and docetaxel groups, respectively. Median PFS for erlotinib versus docetaxel was 2.0 v 3.2 months (hazard ratio [HR], 1.22; 95% CI, 0.97 to 1.55; *P* = .09), and median OS was 14.8 v 12.2 months (HR, 0.91; 95% CI, 0.68 to 1.22; *P* = .53), respectively. In a subset analysis of *EGFR* wild-type tumors, PFS for erlotinib versus docetaxel was 1.3 v 2.9 months (HR, 1.45; 95% CI, 1.09 to 1.94; *P* = .01), and OS was 9.0 v 10.1 months (HR, 0.98; 95% CI, 0.69 to 1.39; *P* = .91), respectively.

Conclusion

Erlotinib failed to show an improvement in PFS or OS compared with docetaxel in an EGFR–unselected patient population.

J Clin Oncol 32:1902-1908. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Non–small-cell lung cancer (NSCLC) comprises more than 80% of all lung tumors. Approximately two thirds of NSCLCs are diagnosed at advanced stages. The standard first-line treatment for NSCLC, platinum-based doublet chemotherapy, has a response rate of approximately 30%, and the response usually lasts only 4 to 5 months.¹ Second- and third-line chemotherapy has been used to further improve survival. A standard regimen of docetaxel has been established based on results from randomized phase III studies of patients with previ-

ously treated advanced NSCLC,^{2,3} in whom the median progression-free survival (PFS) in response to docetaxel was 2.0 to 2.5 months.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are active against previously treated NSCLC. Erlotinib, an EGFR-TKI, showed a significant survival benefit in a placebo-controlled phase III trial (BR21), with a median PFS of 2.2 months and hazard ratio (HR) of 0.61.⁴ The noninferiority of gefitinib, another EGFR-TKI, to docetaxel in patients with previously treated NSCLC was shown in terms of survival in a global phase III study (Iressa NSCLC Trial Evaluating Response and Survival Versus Taxotere [INTEREST], *n* = 1,433)⁵

Tomoya Kawaguchi, Kazuhiro Asami, and Shun-ichi Isa, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center; Minoru Takada, Koyo Hospital, Osaka; Masahiko Ando, Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital; Akihito Kubo, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi; Yoshio Okano, National Hospital Organization Kochi Hospital, Kochi; Masaaki Fukuda, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Nagasaki; Hideyuki Nakagawa, National Hospital Organization Hirosaki Hospital, Hirosaki; Hidenori Ibata, National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu; Toshiyuki Kozuki, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama; Takeo Endo, National Hospital Organization Mito Medical Center, Mito; Atsuhisa Tamura, National Hospital Organization Tokyo Hospital; Mitsuhiro Kamimura, National Hospital Organization Disaster Medical Center, Tokyo; Kazuhiro Sakamoto, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Yokohama; Michihiro Yoshimi, National Hospital Organization Fukuoka East Medical Center, Fukuoka; Yoshifumi Soejima, National Hospital Organization Ureshino Medical Center, Ureshino; Yoshio Tomizawa, National Hospital Organization Nishigunma Hospital, Gunma; and Hideo Saka, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan.

Published online ahead of print at www.jco.org on May 19, 2014

Terms in blue are defined in the glossary, found at the end of this article and online at www.jco.org.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Tomoya Kawaguchi, MD, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai, Osaka 591-8555, Japan; e-mail: t-kawaguchi@kch.hosp.go.jp.

© 2014 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/14/3218w-1902w/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4694

but not in a smaller phase III study in Japan (V15-32, $n = 489$).⁶ A global phase IV study of erlotinib (Tarceva Lung Cancer Survival Treatment [TRUST], $n = 6,580$) showed a PFS of 3.3 months⁷ and a much longer PFS (5.6 months) in an Asian subset.⁸ Although both erlotinib and docetaxel are considered standard therapies for previously treated NSCLC, given the favorable survival in erlotinib-treated Asian patients, erlotinib might produce longer PFS than docetaxel in Asian patients with previously treated NSCLC in an EGFR-unselected population.

The Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA) is a multicenter, open-label, phase III study from Japan. Because gefitinib failed to show noninferiority to docetaxel in the V15-32 trial, we investigated the efficacy and tolerability of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line treatment for EGFR-unselected patients with NSCLC.

When this study was initiated, EGFR-TKIs were usually used without testing for EGFR mutational status in clinical practice. Then, the pivotal Iressa Pan-Asia Study (IPASS) study showed that gefitinib was superior to carboplatin and paclitaxel in terms of PFS in patients with EGFR mutant tumors (HR, 0.48; 95% CI, 0.36 to 0.64), whereas the opposite results were observed in patients with EGFR wild-type tumors (HR, 2.85; 95% CI, 2.05 to 3.98) in the first-line setting.⁹ Given the advancement of molecular knowledge, we preplanned an analysis to examine the treatment effect in EGFR wild-type and EGFR mutant disease.

second active cancer. Patients were also excluded from the study if they had interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis detected by chest CT. All enrolled patients provided written informed consent before entering the study. The protocol was approved by the institutional review boards and ethics committees of the National Hospital Organization.

Treatment

Erlotinib (150 mg per day) was administered orally. Docetaxel was administered every 3 weeks as a 1-hour intravenous infusion of 60 mg/m² (ie, the approved dose in Japan). Adverse events were monitored and graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0). Patients received the study treatment until disease progression or intolerable toxicities. Poststudy treatment was given at the discretion of the physician and patient, and cross-over treatment was allowed in this trial.

Assessments

Tumors assessments were performed via CT, spiral CT, or magnetic resonance imaging, and the same methods of measurement were used throughout the study for each patient. PFS was defined as the time from random assignment to the earliest occurrence of disease progression or death from any cause; patients who had not experienced progression or died at data cutoff were censored at the last tumor assessment. Overall survival (OS) was assessed from the date of random assignment to the date of death as the result of any cause, or data were censored at the last date the patient was confirmed to be alive. Tumor response according to RECIST was assessed at baseline, every month for the first 4 months, and every 2 months thereafter. Investigator assessment of best overall tumor response was used for the analysis. Routine laboratory assessments were performed at baseline, every week for the first month, and every 2 to 4 weeks thereafter. EGFR mutations were examined in exons 18 to 21 by a highly sensitive polymerase chain reaction (PCR)-based method (ie, the PCR-invader method, peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp method, or cycleave method). These assays were performed in commercial laboratories to which each institute sent the diagnostic tumor samples.¹⁰

Statistical Analysis

Eligible patients were randomly assigned 1:1 to erlotinib or docetaxel by the minimization method according to sex, performance status, histology, and institution. Efficacy analyses were completed for the intent-to-treat population. Safety analyses were performed for the population who received at least one dose of the trial medication after random assignment. The primary end point was PFS. Secondary end points were OS, response, safety, and analyses on EGFR wild-type and mutant tumors. Median PFS was assumed to be 3.5 months and 2.5 months in patients receiving erlotinib and docetaxel, respectively, based on data from previous clinical trials.^{2,7,8} The present study was

PATIENTS AND METHODS

Patients

This multicenter, open-label, randomized phase III study was sponsored by the National Hospital Organization, an independent administrative agency in Japan. Patients age 20 years or older were eligible if they met the following criteria: pathologically or histologically proven NSCLC with stage IIIB or IV disease (International Union Against Cancer, version 6); previous treatment with one or two chemotherapy regimens, including at least one platinum agent; evaluable or measurable disease by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging; and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 to 2. The main exclusion criteria were previous exposure to EGFR-TKI or docetaxel, symptomatic brain metastasis, and a

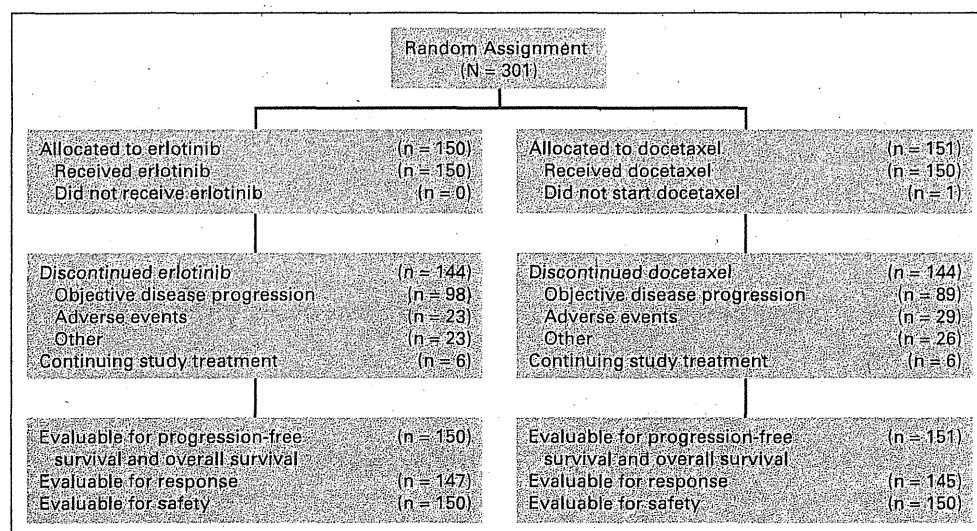


Fig 1. CONSORT diagram.