

20030767

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業

平成15年度 研究報告書集

平成17（2005）年4月

社団法人日本医師会

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業

平成15年度 研究報告書集

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月

目次

治験推進研究事業（メシル酸イマチニブ）表紙	1
課題番号	
CCT1501 【総括研究報告書】	
医師主導型治験の実施計画に関する研究 [がん]	藤原康弘 2
CCT-B-1601 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	藤原康弘 4
CCT-C-1601 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	尾崎敏文 7
CCT-C-1602 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	櫛田和義 8
CCT-C-1603 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	藤原康弘 9
CCT-C-1604 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	横山良平 11
CCT-C-1605 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	矢部啓夫 12
【分担研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	森岡秀夫 13
CCT-C-1606 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	館崎慎一郎 14
CCT-C-1607 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	生越 章 19
CCT-C-1608 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	麦島秀雄 20
CCT-C-1609 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	杉浦英志 23
CCT-C-1610 【総括研究報告書】	
再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	荒木信人 25
治験推進研究事業（クエン酸フェンタニル）表紙	26
課題番号	
CCT1502 【総括研究報告書】	
医師主導型治験の実施計画に関する研究 [小児]	中村秀文 27

CCT-B-1603	【総括研究報告書】 医師主導型治験の調整管理に関する研究〔小児〕	中村秀文	……	28
CCT-C-1611	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔クエン酸フェンタニル〕	木内恵子	……	31
CCT-C-1612	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔クエン酸フェンタニル〕	尾原秀史	……	35
CCT-C-1613	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔クエン酸フェンタニル〕	國井陽子	……	37
CCT-C-1614	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔クエン酸フェンタニル〕	外須美夫	……	39
	【分担研究報告書】 新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－に関する研究	岡本浩嗣	……	41
	新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－に関する研究	小澤章子	……	43
	新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－に関する研究	磯野雅子	……	45
	新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－に関する研究	肝付 洋	……	47
	新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－に関する研究	上野哲生	……	49
	新生児及び小児（6歳以下）におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価－非対照、非盲検試験－に関する研究	近藤 洋	……	51
CCT-C-1615	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔クエン酸フェンタニル〕	宮坂勝之	……	53
CCT-C-1616	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔クエン酸フェンタニル〕	金 信秀	……	54
	治験推進研究事業（アルガトロバン）表紙		……	55
	課題番号			
CCT1502	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施計画に関する研究〔循環器〕	友池仁暢	……	56
CCT-B-1604	【総括研究報告書】 医師主導型治験の調整管理に関する研究〔アルガトロバン〕	山本晴子	……	58

	【分担研究報告書】		
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	明神一宏	61
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	川副浩平	63
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	佐藤一義	65
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	平田恭信	67
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	小野 稔	69
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	坂本宗久	71
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	朝倉 靖	73
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	下川智樹	75
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	後藤信哉	77
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	竹内榮二	79
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	上田裕一	81
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	田嶋一喜	83
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	山田典一	85
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	井上直人	87
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	木村 剛	89
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	大北 裕	91
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	岡田行功	93
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	白木照夫	95
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	松崎益徳	97
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	田山栄基	99
	医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究	友池仁暢	101
	医師主導型治験の治験実施計画書作成に関する研究	宮田茂樹	104
	治験実施計画書作成に関する研究	嘉田晃子	106
CCT-C-1621	【総括研究報告書】		
	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	川副浩平	108
CCT-C-1622	【総括研究報告書】		
	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	木村 剛	111
CCT-C-1623	【総括研究報告書】		
	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	井上直人	112
	【分担研究報告書】		
	平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書	藤田 博	113
	平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書	松尾あきこ	114
	平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書	西堀祥晴	115
	平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書	鈴木健之	116
CCT-C-1624	【総括研究報告書】		
	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	青柳成明	117
CCT-C-1625	【総括研究報告書】		
	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	小川 聡	119

CCT-C-1626	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	岡田行功	120
CCT-C-1627	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	大北 裕	121
CCT-C-1628	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	友池仁暢	123
CCT-C-1629	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	下川智樹	125
CCT-C-1630	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	後藤信哉	127
CCT-C-1631	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	平田恭信	129
CCT-C-1632	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	高本真一	130
CCT-C-1633	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	白木照夫	132
	【分担研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究	村上貴志	133
	医師主導型治験の実施に関する研究	小林 誠	134
	医師主導型治験の実施に関する研究	河野晋久	135
CCT-C-1634	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	坂本宗久	136
CCT-C-1635	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	竹内榮二	138
CCT-C-1636	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	佐藤一義	139
CCT-C-1637	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	明神一宏	140
CCT-C-1638	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	上田裕一	142
CCT-C-1639	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	田嶋一喜	144
CCT-C-1640	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロ バン]	西川政勝	145

CCT-C-1641	【総括研究報告書】 医師主導型治験の実施に関する研究〔アルガトロ パン〕	松崎益徳	147
治験推進研究事業（塩酸イリノテカン）表紙			148
課題番号			
CCT-B-1602	【総括研究報告書】 難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテ カン（CPT-11）の第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験	牧本 敦	149
	【分担研究報告書】 小児悪性固形腫瘍における塩酸イリノテカン （CPT-11）の薬物動態に関する研究	木村利美	152
CCT-C-1651	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	牧本 敦	160
CCT-C-1652	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	熊谷昌明	162
CCT-C-1653	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	太田 茂	164
CCT-C-1654	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	天野功二	166
CCT-C-1655	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	長澤正之	168
CCT-C-1656	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	井田孔明	170
	【分担研究報告書】 「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノ テカンの第Ⅰ-Ⅱ相試験」の実施に関する研究	滝田順子	172
	「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノ テカンの第Ⅰ-Ⅱ相試験」の実施に関する研究	康 勝好	174
CCT-C-1657	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	永利義久	176
CCT-C-1658	【総括研究報告書】 治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕	麦島秀雄	178
治験推進研究事業（フェノバルビタール）表紙			180
課題番号			
CCT-A-1601	【総括研究報告書】 静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに 対する有効性・安全性に関する研究	伊藤 進	181
	【分担研究報告書】 静注用フェノバルビタールの新生児けいれん対 する有効性・安全性に関する研究	板橋家頭夫	183
	静注用フェノバルビタールの新生児けいれん対 する有効性・安全性に関する研究	土田 尚	184
	静注用フェノバルビタールの新生児けいれん対 する有効性・安全性に関する研究	平野慎也	185
CCT-B-1605	【総括研究報告書】 静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに 対する有効性・安全性に関する研究	伊藤 進	186

	【分担研究報告書】		
	静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究	板橋家頭夫	188
	静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究	土田 尚	189
	静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究	平野慎也	191
CCT-C-1661	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	北島博之	192
CCT-C-1662	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	伊藤 進	194
CCT-C-1663	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	猪谷泰史	195
CCT-C-1664	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	近藤裕一	196
CCT-C-1665	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	中村知夫	197
	【分担研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	伊藤裕司	198
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	伊藤直樹	199
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	藤永英志	200
CCT-C-1666	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	板橋家頭夫	201
CCT-C-1667	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	五石圭司	202
CCT-C-1668	【総括研究報告書】		
	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	山内芳忠	203
	治験推進研究事業（塩酸ペプリジル）表紙		204
	課題番号		
CCT-B-1606	【総括研究報告書】		
	持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討及び心房細動停止効果の検証	小川 聡	205
	治験推進研究事業（タクロリムス水和物）表紙		207
	課題番号		
CCT-A-1602	【総括研究報告書】		
	「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の計画に関する研究	宮坂信之	208
	【分担研究報告書】		
	「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の計画に関する研究	高田和生	212

治験推進研究事業（酢酸リュープロレリン）表紙	214
課題番号	
CCT-A-1603【総括研究報告書】	
球脊髄性筋萎縮症に対するLeuprorelinの効果に 関する研究	祖父江元 215
治験推進研究事業（大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業）表紙	217
課題番号	
CCT-NW-1601【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	大輪次郎 218
CCT-NW-1602【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	梅田俊彦 200
CCT-NW-1603【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	久野梧郎 221
CCT-NW-1604【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	
大都市公益法人型共同IRBの利用に関する研究	酒井國男 223
CCT-NW-1605【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	田中忠一 227
CCT-NW-1606【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	森光敬子 230
CCT-NW-1607【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	林 清剛 川村益生 240
CCT-NW-1608【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	笠貫 宏 242
CCT-NW-1609【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	小池隆夫 249
CCT-NW-1610【総括研究報告書】	
地域等治験ネットワークの整備に関する研究	
－三重県下全域における治験ネットワークの拡 充・効率化に関する戦略的研究－	坂倉康夫 251

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
メシル酸イマチニブ

平成15年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月

医師主導型治験の実施計画に関する研究 [がん] に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長

研究者 藤原康弘

研究期間 平成 16 年 1 月～平成 16 年 3 月

分担研究者

なし。

研究要旨

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR(Platelet-Derived Growth Factor)陽性の肉腫に対するイマチニブの有効性および安全性の評価を目的として、医師主導型治験の形式により多施設共同で行う第 II 相試験の実施計画書を作成した。

1.目的

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫(Gastrointestinal tumor を除く)に対するイマチニブの有効性および安全性の評価を行う第 II 相試験を医師主導型治験の形式で多施設共同で行う実施計画書を作成する。

2.方法

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫に対するイマチニブの有効性および安全性を検討する第 II 相試験について、主要評価項目：腫瘍縮小効果、副評価項目：有害事象の発生頻度および程度、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果と遺伝子発現解析、青年期症例(12 から 18 歳)におけるイマチニブの薬物動態の解析を評価項目として計画書を作成した。研究計画書は藤原、牧本、川井、長谷川および安藤にて作成した。有効性の評価規準は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン、有害事象の評価基準は NCI (National Cancer Institute)-CTC (Common Toxicity Criteria) が日本語訳 JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 版-第 2 版を使用することとした。

本治験では、試験への登録、重篤な有害事象の規制当局への報告業務、試験に関するデータ管理、CRF 作成、説明・同意文書の作成および治験届の規制当局への提出の業務を社団法人北里研究所 臨床薬理研究所（竹内）へ委託した。また、イマチニブの腫瘍縮小効果と遺伝子発現解析の研究計画書は藤原、安藤、西尾が作成した。イマチニブの薬物動態の解析について、血中濃度測定を米国 Pittsburg 大学 Egorin 教授(Medicine and Pharmacology)へ委託した。

3.結果

1) 予定症例数と試験期間

本試験において治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫に対するイマチニブの期待奏効率を 30%、閾値奏効率を 10%と設定した。遠隔転移を来した肉腫に対する既存の抗がん剤単剤の奏効率は 10～30%であることより今回の設定を行った。期待および閾値奏効率より算出される必要症例数は 35 例であり、若干の不適合例を見込み、目標症例数を 40 例と設定した。

国立がんセンター中央病院における 1 年間の治療抵抗性あるいは再発の肉腫の症例数(12 歳以上)は、整形外科および小児科合わせて約 70 例程度で、うち c-kit あるいは PDGFR 陽性の症例は 30%と予想されるため、試験対象となる年間症例数は約 25 例である。このため、本治験の症例集積期間を 2 年、追跡期間を 1 年、総試験期間 3 年と設定した。本治験は多施設共同で行われるため、予定気管内に症例集積が可能と判断した（試験実施計画書 p50）。

2) 病理組織の中央診断

本試験対象となる肉腫について、病理診断は国立がんセンター中央病院 長谷川により、組織型診断および c-kit および PDGFR の免疫組織染色を行うこととした（試験実施計画書 p27）。

3) 本治験におけるイマチニブの用法・用量について

本治験で用いるイマチニブの用法・用量は、現在、本薬剤が慢性骨髄性白血病、および Gastrointestinal tumor に対する 1 日 400～800mg の範囲内である 1 日 600mg より開始し、4 週を 1 コースとし、2 コース毎に腫瘍縮小効果を評価し、腫瘍の増悪を認めれば、1 日 800mg へ増量する設定とした（試験実施計画書 p29）。

4) 重篤な有害事象の規制当局への報告について

本治験において、試験施行中の薬事法 第 80 条の 2 および薬事法施行規則 第 66 条の 7 で規定する重篤な有害事象は、各施設の治験責任医師がまず、北里研究所 臨床薬理研究所へ報告し、報告を受けた北里研究所よりさらに治験調整医師へ報告され、内容の確認がなされる。その上で、重篤な有害事象が北里研究所より規制当局へ報告される方式を採用した（試験実施計画書 p42）。

5) イマチニブの供給について

本治験におけるイマチニブの供給について、Novartis Pharmaceuticals Corporation より治験薬として無償で供給される。薬剤供給に伴う契約内容や輸入手続きについて、現在、Novartis、厚生労働省 医薬安全局 監視指導課と調整中である。

4. 考察

今回、臨床腫瘍医、病理診断医、基礎研究者、臨床薬理学の専門家、生物統計家、臨床試験に関するデータマネージメントの専門家、Clinical Research Coordinator(CRC)、および薬事の専門家が協力し、お互いの専門知識を活かすことで、イマチニブによる臨床試験の実施計画書を完成させることが可能であった。

今後の課題として、供与を受けた治験薬を一括して管理するシステムの構築が挙げられ、現在、日本医師会 治験促進センターと協議中である。

5. 結論

今回、治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR(Platelet-Derived Growth Factor)陽性の肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験を医師主導型治験の形式により多施設共同で行う試験実施計画書を様々な分野の専門家が協力することにより完成させることが可能であった。

6. 研究発表

なし。

7. その他

本研究の研究協力者は、竹内正弘（社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所）、長谷川 匡（国立がんセンター研究所 第三組織病理研究所）、西尾和人（国立がんセンター中央病院 研究支援施設）、牧本 敦（国立がんセンター中央病院 小児科）、川井 章（国立がんセンター中央病院 整形外科）、および安藤正志（国立がんセンター中央病院 内科）である。

医師主導型治験の調整・管理に関する研究 [がん] に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長
研 究 者 藤原康弘
研究期間 平成 16 年 4 月～平成 17 年 3 月

分担研究者
なし。

研究要旨

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor) 陽性の肉腫に対するイマチニブの有効性および安全性の評価を目的として、医師主導型治験の形式により多施設共同で行う第 II 相試験を開始した。

1. 目的

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫 (Gastrointestinal tumor を除く) に対するイマチニブの有効性および安全性の評価を行う第 II 相試験を医師主導型治験の形式で多施設共同を実施する。

2. 方法

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫に対するイマチニブの有効性および安全性を検討する第 II 相試験について、主要評価項目：腫瘍縮小効果、副評価項目：有害事象の発生頻度および程度、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果と遺伝子発現解析、青年期症例 (12 から 18 歳) におけるイマチニブの薬物動態の解析を評価項目とした。

3. 結果

1) 本試験の実施体制と実施医療機関

本試験では、治験調整業務、および各施設への治験薬の配送を国立がんセンター中央病院が行い、治験に関わる業務の委託に関しては、試験への登録、重篤な有害事象の規制当局への報告業務、試験に関するデータ管理、および有害事象/治験届の規制当局への提出の業務は社団法人北里研究所 臨床薬理研究所へ、モニタリング業務はテムリック株式会社へ、治験総括報告書作成は、シミック株式会社へ外部委託した。また、監査業務は、順天堂大学医学部・大学院医学研究科 臨床薬理学教室 伊藤澄信教授へ委託予定である。また、国立がんセンター中央病院に、病理組織の中央診断パネル (外部委員 2 名を含む 3 名で構成)、効果・安全性評価委員会 (外部委員 2 名を含む 3 名で構成)、効果判定委員会 (外部委員 1 名を含む 2 名で構成) を設置した。

実施医療機関は新潟大学歯学総合病院 (治験責任医師：大学院整形外科学分野 助教授 生越 章)、慶應義塾大学病院 (治験責任医師：整形外科 助手 森岡 秀夫)、日本大学医学部附属病院板橋病院 (治験責任医師：細胞再生・移植医学 教授 麦島秀雄)、千葉県がんセンター (治験責任医師：医療局診療部 整形外科 部長 館崎 慎一郎)、神奈川県立がんセンター (治験責任医師：骨軟部腫瘍外科 部長 榊田和義)、愛知県がんセンター (治験責任医師：整形外科部 部長 杉浦英志)、岡山大学医学部・歯学部附属病院 (治験責任医師：整形外科 講師 尾崎敏文)、国立病院機構 九州がんセンター (治験責任医師：整形外科 医長 横山良平)、および国立がんセンター中央病院 (治験責任医師：通院治療センター 医長 藤原康弘) の 9 施設である。

2) 治験届の提出と治験薬の搬入

1) に記載した実施体制により平成 16 年 11 月 2 日に愛知県がんセンター、および九州がんセンターを除く 7 施設により医薬品医療機器総合機構へ初回治験届を提出した。さらに、愛知県がんセン

ター、および九州がんセンターの2施設が平成16年12月14日に追加届を提出した。治験届の提出後より治験薬提供者であるノバルティス株式会社と治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院と治験薬提供の契約に関する協議を開始し、平成17年1月18日に国立がんセンター中央病院へ治験薬が搬入された。各施設と治験薬提供者との治験薬提供に関する契約が進められ、平成17年3月9日に国立がんセンター中央病院より7施設(慶應義塾大学病院を除く)へ治験薬の発送が行われた。

3) 本治験以外で発生した重篤な有害事象の規制当局への報告について

平成16年11月2日初回治験届提出後より、本治験以外で発生した重篤な有害事象(海外)の情報を治験薬提供者より CIOMS 形式(Council for International Organizations of Medical Sciences)にて受領している。受領した有害事象の件数は、平成16年11月159件、12月190件、平成17年1月

218件、2月107件であった。そのうち、薬事法施行規則 第66条の7で規定する規制当局への報告対象となる重篤な有害事象は、7日、および15日報告それぞれ、平成16年11月42、および3件、12月17、および3件、平成17年1月13、および0件、2月11、および0件であった。なお、規制当局への報告対象の必要性の判断については、治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院で行い、有害事象、およびそれぞれの事象に対する見解を各施設の治験責任医師に伝達し、施設間の意見調整をはかった。その上で、報告対象となるものを規制当局へ報告した。

4) 試験への登録

平成17年3月14日 1例目が登録された。

4. 考察

今回、医師主導型治験を多施設共同試験の形式にて開始することが可能であった。多施設で実施するにあたり、各施設における医師主導型治験の実施体制の整備など治験調整業務、および治験薬提供者との薬剤提供に関わる契約の締結等に時間を必要とし、治験届を規制当局へ提出してから症例登録まで4ヶ月を要した。今後、医師主導型治験が普及するためには、各施設における治験実施体制の整備、および医師主導型治験の開始に際して必要な業務の簡素化をはかる必要があると思われる。

また、治験届提出と同時に、本治験以外で発生した重篤な有害事象(海外)の情報を治験薬提供者より受領し、規制当局への報告の必要性を判断し、規制当局へ報告を行った。治験薬提供者からの有害事象の報告件数は1日あたり約20件であり、当該事象の規制当局への報告の必要性の判断、治験実施施設への伝達、および規制当局への報告など、膨大な業務量となっている。また当該事象について同様の報告を治験薬提供者が規制当局へ行っている。当該治験以外で発生した重篤な有害事象について規制当局への報告を医師主導型治験を行う医師へ課することは少ない人的資源を圧迫することとなり、早急に法令の見直しをはかるべきと思われる。

5. 結論

今回、治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR(Platelet-Derived Growth Factor)陽性の肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験を医師主導型治験を多施設共同試験の形式で開始することが可能であった。

6. 研究発表

口演

国立がんセンター 乳腺・腫瘍内科 藤原康弘

医師主導型治験の実施を巡る諸問題

第14回がん臨床研究フォーラム(平成16年6月4日、東京)

薬事法改正1年を経て

第5回臨床腫瘍学夏季集中セミナー(平成16年7月22日、東京)

Recent topics of cancer therapy

第5回北里・ハーバード国際シンポジウム（平成16年7月25日、東京）

抗がん剤の適応外使用問題の解決策

国立がんセンターにおける医師主導治験への取り組みを例にー

第46回全国がん（成人病）センター協議会総会（平成16年11月5日、山口）

大規模治験ネットワーク：医師主導治験の実施上の問題点

第26回臨床研究生物統計研究会（平成16年12月11日、名古屋）

国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科 安藤正志

医師主導治験の調整・管理 メシル酸イマチニブの治験

第5回東大病院臨床試験セミナー 「臨床試験の新しい展開」（平成17年3月25日、東京）

7. その他

本研究の研究協力者は、竹内正弘（社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所）、長谷川 匡（国立がんセンター研究所 第三組織病理研究所）、西尾和人（国立がんセンター中央病院 研究支援施設）、牧本 敦（国立がんセンター中央病院 小児科）、川井 章（国立がんセンター中央病院 整形外科）、および安藤正志（国立がんセンター中央病院 内科）である。

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫 に対するイマチニブの第Ⅱ相試験

所 属 岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科

研究者 尾崎 敏文

研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

分担研究者

(1)岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科 国定 俊之

(2)岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科 中田 英二

研究要旨

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR(Platelet-Derived Growth Factor Receptor)陽性の肉腫患者に対し、イマチニブを投与し、その有効性および安全性を検討する。

1.目的

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫(Gastrointestinal Stromal Tumorを除く)に対するイマチニブの有効性および安全性を検討する。

2.方法

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫患者に対しイマチニブ 600mg/日を1日1回投与し、4週(28日)を1コースとして6コース(24週)繰り返す。理学所見、臨床検査、画像検査にて有効性および安全性を検討する。

3.結果

現在、心臓に発生した滑膜肉腫1例に投与を行い、経過観察中である(投与開始後3週間)。副作用として軽度の浮腫、白血球の低下および嘔心を認めるが、いずれも治療を要しない程度である。日常生活に支障はみとめない。腫瘍に対する効果判定は今後施行する予定である。

4.考察

c-kitあるいはPDGFR陽性の肉腫は少なく、実際に治療が施行された症例は1例であった。長期の副作用に関しては今後の経過観察にて検討を行う必要があるが、短期では特にADLを損なう程度の副作用は認めない。

5.結論

再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性の肉腫に対するイマチニブの短期の副作用は軽度であるが、長期的には不明であり今後、さらに症例をふやして検討する必要がある。

6.研究発表

特になし。

7.その他

特になし。

「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」に関する研究

所 属 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科
研究者 櫛田和義
研究期間 平成16年6月～平成17年3月

分担研究者

- (1) 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 比留間徹
- (2) 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 上条晃
- (3) 神奈川県立がんセンター病理診断科 亀田陽一

研究要旨

c-kit あるいは PDGFR 陽性の悪性腫瘍では、イマチニブの投与により、高い有効性が報告されている。そこで、再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫患者にイマチニブ 600mg/日～800mg/日を投与し、腫瘍縮小効果を評価する。そのほか、有害事象の発生頻度と程度、無増悪生存期間および腫瘍縮小効果と遺伝子発現解析の相関の解析について調査する。

1.目的

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの有効性及び安全性を検討する。

2.方法

年齢 12 歳から 75 歳で、病理組織学的に確定診断のついた転移性、または完全切除不能の局所進行性の肉腫患者（消化管原発間葉系腫瘍<GIST>は除く）に対し、イマチニブ 600mg/日を 1 日 1 回内服し、4 週（28 日）を 1 コースとして 6 コース（24 週）繰り返す。2 コース毎に腫瘍縮小効果を評価し、SD あるいは PD であれば、イマチニブ 800mg/日（1 日 2 回投与）へ増量する。800mg/日へ増量後、2 コース毎の腫瘍縮小効果が PR あるいは CR であれば、増量後 6 コース（24 週）まで繰り返す。予定症例総数は、40 例である。

3.結果

研究は、進行中であり、結果はまだ出ていない。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

医師主導型治験の実施に関する研究 [がん] に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長
研 究 者 藤原康弘
研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR(Platelet-Derived Growth Factor)陽性の肉腫に対するイマチニブの有効性及び安全性の評価を目的として、医師主導型治験の形式により多施設共同で行う第 II 相試験を開始した。

1.目的

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫(Gastrointestinal tumor を除く)に対するイマチニブの有効性及び安全性の評価を行う第 II 相試験を医師主導型治験の形式で国立がんセンター中央病院にて実施する。

2.方法

治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR 陽性の肉腫に対するイマチニブの有効性及び安全性を検討する第 II 相試験について、主要評価項目：腫瘍縮小効果、副評価項目：有害事象の発生頻度および程度、無増悪生存期間の評価を行った。本治験の附随研究として、腫瘍縮小効果と遺伝子発現の相関の解析、青年期症例(12 から 18 歳)におけるイマチニブの薬物動態の解析を行った。

3.結果

治験実施計画、および標準業務手順書等の治験に必要な書類について、国立がんセンター受託審査委員会での審査日程、および承認状況を示す(別添)。治験実施計画書は最終版である第 6 版を受託審査委員会へ平成 16 年 10 月 18 日に提出し、平成 16 年 11 月 1 日に治験実施についての承認を得た。本治験の実施医療機関である新潟大学医歯学総合病院、慶應義塾大学病院、日本大学医学部附属病院板橋病院、千葉県がんセンター、神奈川県立がんセンター、岡山大学医学部・歯学部附属病院と連名で平成 16 年 11 月 2 日に規制当局へ初回治験届を提出した。治験届の提出後より治験薬提供者であるノバルティス株式会社と治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院と治験薬提供の契約に関する協議を開始し、平成 17 年 1 月 18 日に国立がんセンター中央病院へ治験薬が搬入された。平成 17 年 3 月 24 日時点でがんセンター中央病院において本治験への登録例は存在しない。

4.考察

今回、医師主導型の形式にて治験を開始することが可能であった。実施の準備に際して、医師主導型治験の実施体制の整備、および治験薬提供者との薬剤提供に関わる契約の締結等に時間を必要とし、治験届を規制当局へ提出してから症例登録まで 4 ヶ月経過した。今後、医師主導型治験が普及するためには、施設における治験実施体制の整備、および医師主導型治験の開始に際して必要な業務の簡略化をはかる必要があると思われる。

5.結論

今回、治療抵抗性あるいは再発の c-kit あるいは PDGFR(Platelet-Derived Growth Factor)陽性の肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験を医師主導型治験の形式にて国立がんセンター中央病院において開始することが可能であった。

6.研究発表

なし。

7.その他

本研究の研究協力者は、竹内正弘（社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所）、長谷川 匡（国立がんセンター研究所 第三組織病理研究所）、西尾和人（国立がんセンター中央病院 研究支援施設）、牧本 敦（国立がんセンター中央病院 小児科）、川井 章（国立がんセンター中央病院 整形外科）、および安藤正志（国立がんセンター中央病院 内科）である。

別添 イマチニブ治験に関する国立がんセンター受託審査委員会の審査日程

「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に 対するイマチニブの第Ⅱ相試験（治験）」に関する研究

所 属 九州がんセンター 骨軟科部
研究者 横山 良平
研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

分担研究者
なし

研究要旨

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの有効性についての研究を開始した。転移性再発の後治療抵抗性となった骨軟部肉腫 5 例について、c-kit および PDGFR の免疫組織学的染色を行ったところ、1 例が c-kit 陽性であった。この 1 例に対して、平成 17 年 4 月よりイマチニブの投与を開始する予定である。

1.目的

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの有効性ならびに安全性を検討する。

2.方法

消化管肉腫を除く、再発あるいは切除不能原発性肉腫のうち、治療抵抗性になったものに対して、免疫組織学的に c-kit ならびに PDGFR の発現を調べ、陽性を示したものに対してイマチニブの投与を行う。

3.結果

原発巣治療後に肺転移を来した治療抵抗性となった骨肉腫 2 例、原発巣の治療後に肺転移を来しさらに肺転移が再燃した平滑筋肉腫と骨外性ユーイング肉腫各 1 例、切除不能でかつリンパ節転移を有する脱分化型脂肪肉腫 1 例の計 5 例について c-kit および PDGFR を染色した。ユーイング肉腫で c-kit が、平滑筋肉腫で PDGFR が陽性となったが、後者については染色が弱く、中央での再染色にて陰性と判定された。前者については中央診断でも陽性と判定された。この症例については、平成 17 年度に治験開始予定である。

4.考察

消化管肉腫以外の骨・軟部肉腫の c-kit 陽性率は 20～30%である。われわれが候補になりうると判断した肉腫についても 5 例中 1 例のみが c-kit 陽性であった。したがって、治験症例の収集のためには、肉腫再発例に対して積極的に c-kit の免疫染色を行っていくことが重要であると考えられた。

5.結論

症例の集積のためには、骨・軟部肉腫患者の生検あるいは切除標本について c-kit および PDGFR の免疫染色を行って、予め候補者のスクリーニングをすることが重要である。

6.研究発表

なし

7.その他

なし