

## 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第Ⅱ相試験に関する研究

所属 慶應義塾大学医学部整形外科

研究者 矢部 啓夫

研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

Imatinib Mesylate (イマチニブ) は、BCR-ABL 融合蛋白、c-kit (CD117) 受容体、PDGFR (platelet-derived growth factor Receptor) のチロシンキナーゼを抑制する薬剤である。イマチニブは ph1 染色体陽性の慢性骨髄性白血病、c-kit 陽性の gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対する有効性が認められている。また、PDGFR を発現している腫瘍 (Dermatofibrosarcoma Protuberans など) に対するイマチニブの臨床的な奏効例が報告されている。一方、イマチニブの標的としている c-kit ならびに PDGFR は GIST 以外の肉腫にも発現していることが近年報告されており、これらの分子を発現している腫瘍にはイマチニブに対して感受性を示すものがあると期待され本研究が行われる。

### 1. 目的

本研究では、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効果を臨床的に検討し、その抗腫瘍効果を明らかにすることである。

### 2. 方法

骨・軟部組織発生の悪性腫瘍は稀な腫瘍であるため、本治験は多施設共同で施設ごとの IRB でプロトコルを十分に検証して行われる。また、疾患の特殊性から医師主導型治験として研究が遂行され、治験全体のプロトコルの作成・倫理委員会の審査・研究環境の整備すべてが主任研究者を中心に、各施設で行われる。適格症例の選別で最も重要な要素は標的分子の発現解析であり、c-kit あるいは PDGFR の発現解析の第一段階は各施設で行う必要がある。その後さらに、国立がんセンターの中央診断により発現の有無の確定を行う。プロトコル治療はイマチニブ 600mg を 1 日 1 回経口投与、28 日を 1 コースとして、合計 6 コース継続する。ただし、600mg 投与にて 2 コースごとの腫瘍縮小効果が SD あるいは PD の際には、1 日 800mg へ増量し投与し、腫瘍縮小効果が PR あるいは CR であれば 800mg へ増量後より合計 6 コースまで治療を継続する。腫瘍縮小効果については、2 コース終了毎に画像評価にて効果判定を行う。

### 3. 結果

現在、当施設では生検または手術により切除された腫瘍組織を用い 5 例の標的分子発現解析を行った。分類不能肉腫の 1 例は c-kit 陽性、滑膜肉腫の 1 例と骨外 Ewing 肉腫の 1 例が PDGFR 陽性となった。現在、PDGFR 陽性の 1 例の最終適格性が確認されたため、イマチニブの投与を開始し経過観察中である。

### 4. 考察および結論

骨・軟部組織発生の悪性腫瘍は病理組織学的に非常に多彩であり、分子標的としてこれらを総括して治療できれば、今までにない概念でありきわめて意義深い。しかし、イマチニブが標的にしている c-kit と PDGFR の発現の程度にはかなりのばらつきがあり、この陽性率をどう評価していくかが今後の大きな課題と考えられた。また、対象症例がいずれも進行例であり、実際の腫瘍縮小効果を示すためにはイマチニブがかなり強い抗腫瘍効果を持つ必要があると思われた。

## 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第Ⅱ相試験に関する研究

所属 慶應義塾大学医学部整形外科

研究者 森岡 秀夫

研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

Imatinib Mesylate (イマチニブ) は、BCR-ABL 融合蛋白、c-kit (CD117) 受容体、PDGFR (platelet-derived growth factor Receptor) のチロシンキナーゼを抑制する薬剤であり、慢性骨髄性白血病、c-kit 陽性の gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対する有効性が認められている。一方、イマチニブの標的としている c-kit ならびに PDGFR は GIST 以外の肉腫にも発現していることが近年報告されており、これらの分子を発現している肉腫に対してイマチニブが抗腫瘍効果を持つことが予想される。しかし、骨・軟部組織発生の肉腫は稀な疾患であるため、イマチニブの効果を検討するには多施設共同での研究が必要である。

### 1. 目的

本研究では、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効果を臨床的に検討し、その抗腫瘍効果を臨床的に明らかにすることである。

### 2. 方法

骨・軟部組織発生の悪性腫瘍は稀な腫瘍であるため、単一施設では症例数に限りがあり、本治験は多施設共同研究で行われる。また、疾患の特殊性などから医師主導型治験として研究が遂行され、治験全体のプロトコルの作成・倫理委員会の審査・研究環境の整備すべてが研究に参加する施設ごとに行われる。対象症例の選別で最も重要な要素は標的分子の発現解析であり、c-kit あるいは PDGFR の発現解析の第一段階は各施設の病理研究室レベルで行う必要がある。その後さらに、国立がんセンターの中央診断により発現の有無の確定を行う。

### 3. 結果

現在、当施設では生検または手術により切除された腫瘍組織を用い 5 例の標的分子発現解析を免疫組織化学染色により行った。c-kit と PDGFR の発現解析は、既存の顕微鏡に新たにコンピュータを付設連結し専用ソフトを用いてその強度を定量的に解析し、データベース化を行った。分類不能肉腫の 1 例は c-kit 陽性、滑膜肉腫の 1 例と骨外 Ewing 肉腫の 1 例が PDGFR 陽性となった。現在、PDGFR 陽性の 1 例の最終適格性が中央診断により確認されたため、イマチニブの投与を開始し経過観察中である。

### 4. 考察および結論

骨・軟部組織発生の悪性腫瘍は病理組織学的に非常に多彩であり、既存の抗癌剤治療に対する反応もさまざまである。これらに対して総括して分子標的治療を行うことは、今までにない概念でありきわめて有力な治療法になると思われる。しかし、イマチニブが標的にしている c-kit と PDGFR 発現の程度およびその評価法には各施設でばらつきがあり、これらの発現解析が本研究の鍵を握るといっても過言ではない。また、対象症例がいずれも進行例であり、臨床的に治療効果を示すためにはかなりの抗腫瘍効果を示す必要があり、この点も、本研究において重要な問題と考えられた。

## Ewing's sarcoma family of tumorsにおける c-kit の発現

所 属 千葉県がんセンター診療部長  
研 究 者 舘崎慎一郎  
研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 300000 月

分担研究者  
なし

### 研究要旨

Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT) における c-KIT の発現を調べ、これらの臨床病理学的因子との関連につき検討を行った。c-KIT の発現は 21 例中 9 例 (47%) に認めるとも、予後を含め各臨床病理学的因子については全ての項目で c-KIT の発現との関連は認めなかった。ESFT における c-KIT の発現は予後因子とはならないことが示唆された。

### 1. 目的

メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病や Gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対する分子標的治療薬として有効性が報告されているが、同じ間葉系細胞由来である GIST 以外の肉腫においても、c-KIT の発現が確認されれば、新たな治療薬としての有効性が期待しうると考えられる。近年肉腫に対するメシル酸イマチニブの有効性の研究が *in vivo* および *in vitro* で盛んに行われており、本邦でも実際の患者に対する臨床試験が始まりつつある。当院での難治性骨軟部肉腫症例の c-KIT の発現を調べたところ、ESFT において高頻度に発現を認めた。そこで、過去の全 ESFT 症例標本における c-KIT の発現を調べ、これらの臨床病理学的因子との関連につき検討を行った。

### 2. 方法

当院にて治療された骨軟部肉腫のうち、難治症例すなわち通常化学療法不奏功例や手術不能例 21 例を対象とし、これらの化学療法施行前の生検、または切除標本より作られたパラフィン標本を用い、抗 c-KIT 抗体による免疫組織化学染色を行ったところ、ESFT 3 例全例に明瞭な発現を示したのに対し、その他の肉腫にはほとんど発現が見られなかった (図 1)。

以上の結果を受け、過去に当院で治療された ESFT 21 例につき、同様の方法で免疫組織化学染色を行った。一次抗体は DAKO の抗 c-KIT 抗体を、また positive control には GIST 組織を用いた。判定は臨床事項を知らされていない当院病理医によって行われ、2-3 切片において最も染色が強く見られる部分を選び、高倍率視野 (400 倍) のうち 10% 以上の核の染色をもって陽性とした。核の辺縁に強く染色が見られるものを陽性とし、胞体のみが淡く染色されているものは陰性と判断した (図 2)。

また、c-KIT の発現は何らかの予後因子となりうるかどうかを調べるため、臨床病理学的因子との関係の解析を retrospective に行った。対象の 21 例は男性 10 例、女性 11 例、初診時年齢は 6-25 歳 (平均 17 歳)、追跡期間は 4-162 カ月 (平均 60 カ月) であった。臨床病理学的因子として性別 (男性/女性)、発生部位 (体幹/四肢)、腫瘍体積 (100ml 以上/未満)、初診時転移 (有り/無し)、化学療法奏効率 (Huvos grading system 1-4)、年齢 (12 歳以上/未満)、組織分類 (Ewing's sarcoma/PNET) のそれぞれで解析を行った。生存率は Kaplan-Meier 法を、2 群間の有意差については log-rank 検定を、また各因子の有意差についてはカイ自乗検定を、それぞれ用いた。

倫理面への配慮として、各対象患者に対する治療時のインフォームド・コンセントにおいて、採取された検体は個人が特定できない様式で研究に使われる可能性があること、これを拒否してもなんら不利益を受けることは無いこと、治療上の研究以外に使用されることは無く、希望があればいつでもその結果を開示することなどを記載した同意書を渡し、十分に説明を行った。また、研究上各対象患者が特定できないよう十分に配慮を行った。

### 3.結果

c-KIT の発現は ESFT21 例中 9 例、47%に認めた。

また、各症例の転帰は CDF11 例、AWD3 例、DOD7 例であり、5 年生存率は 70.4%、5 年無病生存率は 60.5%であった (図 3)。

c-KIT 陽性群における 5 年生存率は 87.5%であったのに対し、陰性群では 58.3%であった。両者の間に有意差は認めなかった ( $p=0.30$ ) (図 4)。

各臨床病理学的因子について解析を行ったが、全ての項目で c-KIT の発現との関連は認めなかった (図 5)。

### 4.考察

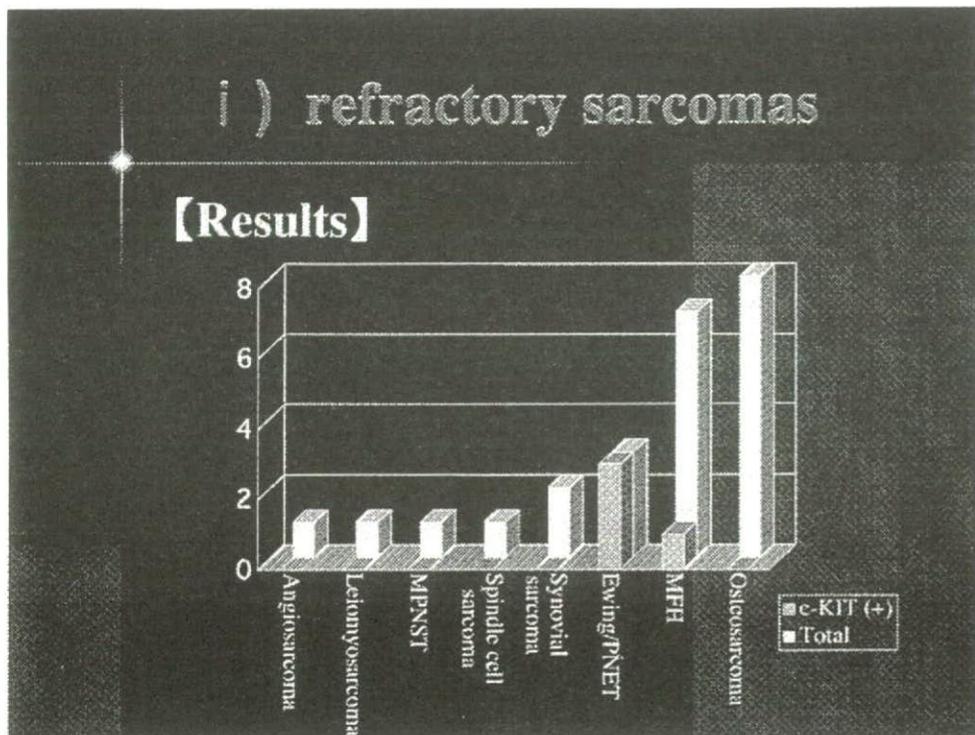
肉腫における c-KIT の発現については近年報告が相次いでおり、EORTC phase 2 study では軟部肉腫 24 症例中、全てに発現が見られなかった。また Hornick らは血管肉腫の 25%、転移性黒色腫の 20%、ESFT の 20%に陽性所見を認めている。各報告をまとめると ESFT の陽性率は 20-30%前後と考えられる。今回の我々の結果では 47%とやや高い値を示したが、いずれの陽性例の染色性も極めて明瞭であった。

今回の解析結果からは、c-KIT の発現はユーイング腫瘍の予後因子とはならないことが示された。また、他の臨床病理学的因子との関連も認めなかった。Scotlandi らは 101 例のユーイング肉腫の組織標本より c-KIT の発現を調べ、予後因子との解析を行っているが、我々の結果と同様、c-KIT の発現と予後との関連は認めなかった。唯一男性にやや多く発現している傾向を認めているが、これも我々の結果と同様、有意差は認めなかった。

今後、さらに多くの骨軟部肉腫症例に対し c-KIT の発現を調べるとともに、ユーイング腫瘍での c-KIT 発現の有無につきタンパク質レベルでの解析を行っていく予定である。

### 5.結論

ESFT における c-KIT の発現は他の骨軟部腫瘍に比べ強いと考えられるが、予後因子とはならないことが示唆された。



(図 1)

## ii ) Ewing family of tumors

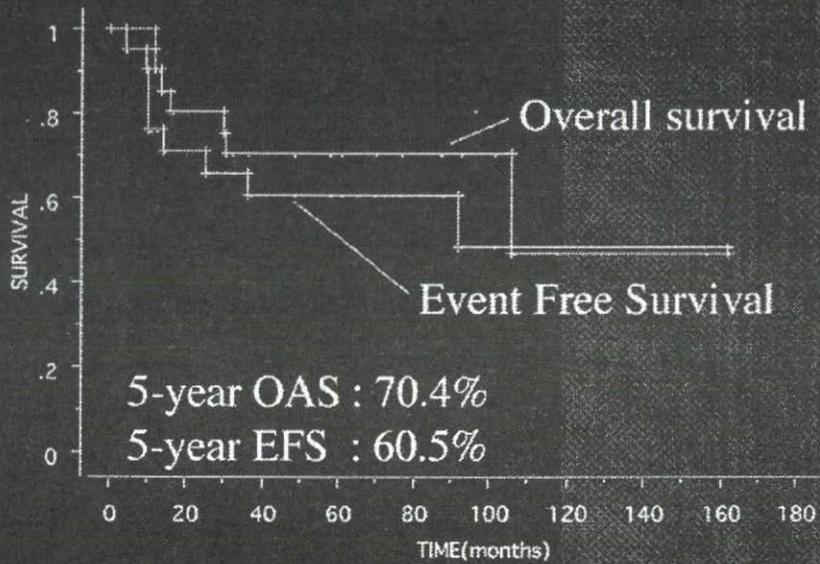


Positive  
case (ES)

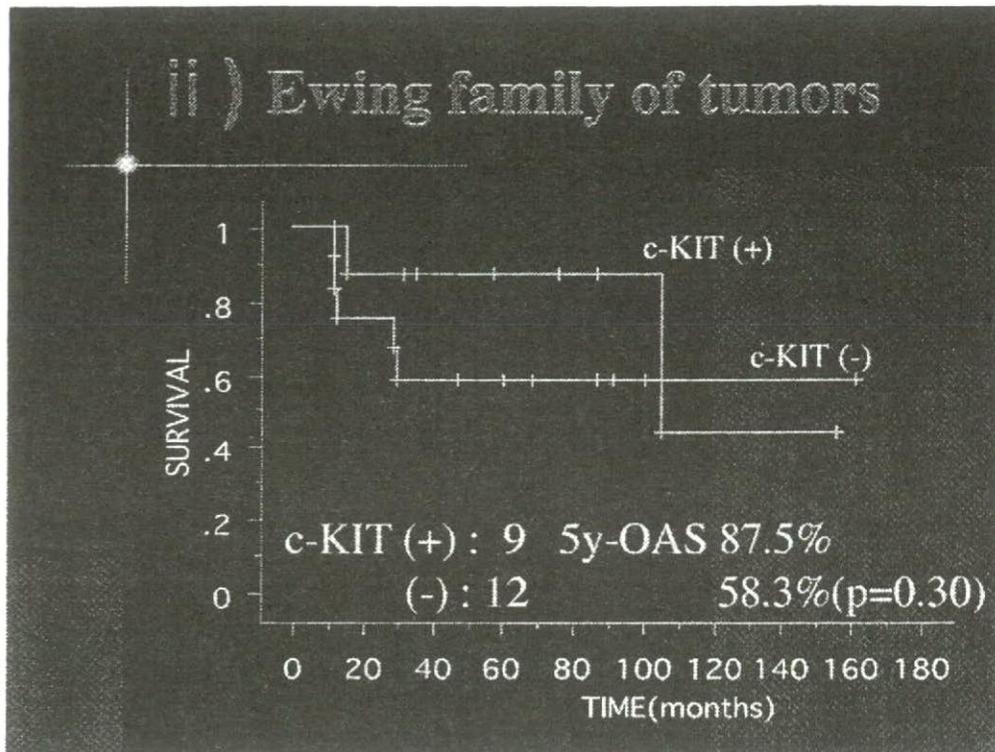
Negative  
case (ES)

(图 2)

## ii ) Ewing family of tumors



(图 3)



(图 4)

## ii ) Ewing family of tumors

Gender	male	10 (48%)	- positive	6 (60%)	p=0. 13
	female	11 (52%)	-	3 (27%)	
Site	extremities	11 (52%)	- positive	5 (45%)	p=0. 80
	central	10 (48%)	-	4 (40%)	
Volume	<=100ml	10 (48%)	- positive	3 (30%)	p=0. 26
	>100ml	11 (52%)	-	6 (55%)	
Stage	M0	17 (81%)	- positive	7 (41%)	p=0. 74
	M1	4 (19%)	-	2 (50%)	
Response	Grade 1	3 (18%)	- positive	2 (67%)	p=0. 52
	2	5 (29%)	-	3 (60%)	
	3	3 (18%)	-	3 (100%)	
	4	6 (35%)	-	3 (50%)	
Age	<=12	6 (29%)	- positive	3 (50%)	p=0. 68
	>12	15 (71%)	-	6 (40%)	
Class	Ewing	18 (86%)	- positive	8 (44%)	p=0. 72
	PNET	3 (14%)	-	1 (33%)	

(图 5)

### 6. 研究発表

- ① Yonemoto T, Tatezaki S, et al: Multiple primary cancers in patients with osteosarcoma: The influence of anticancer drugs and genetic factors. Am J Clin Oncol 27: 220-224, 2004.
- ② Imai R, Tatezaki S, et al: Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. Clin Cancer Res 10: 5741-5746, 2004.

- ③ Kawaguchi S, Tatezaki S, et al: Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. J Transl Med 3:1, 2005.
- ④ 萩原洋子, 舘崎慎一郎, 他: 大腿骨転子部に発生した悪性骨腫瘍に対する遊離血管柄付き腓骨移植を用いた再建術. 整形・災害外科 47: 405-410, 2004.
- ⑤ 木村秀樹, 舘崎慎一郎, 他: 肺転移症例に対する外科治療成績 癌と化学療法 31: 1319-1323, 2004.

## 7.その他

### 主な学会発表

- ① 石井猛, 舘崎慎一郎, 他: 軟部肉腫肺転移巣切除例の治療成績. 第37回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2004.7.15-16, 東京) [日本整形外科学会雑誌, 78: S639, 2004.]
- ② 米本司, 舘崎慎一郎, 他: 骨肉腫生存者における化学療法晩期合併症: 性腺機能と二次がんについて. 第37回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2004.7.15-16, 東京) [日本整形外科学会雑誌, 78: S641, 2004.]
- ③ 岩田慎太郎, 舘崎慎一郎, 他: 脛骨近位部骨腫瘍切除後の膝伸展機構再建法: Fibula transposition 法を用いて. 第37回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2003.7.15-16, 東京) [日本整形外科学会雑誌, 78: S629, 2004.]
- ④ 石井猛, 舘崎慎一郎, 他: 非小円形肉腫に対する化学療法の効果: 特に滑膜肉腫に対する化学療法の効果. 第53回 東日本整形災害外科学会 (2004.9.24-25, 山形) [東日本整形災害外科学会雑誌, 16: 444, 2004.]
- ⑤ 米本司, 舘崎慎一郎, 他: 転移性脊椎腫瘍における放射線治療の役割. 第53回 東日本整形災害外科学会 (2004.9.24-25, 山形) [東日本整形災害外科学会雑誌, 16: 350, 2004.]
- ⑥ 竹内慶雄, 舘崎慎一郎, 他: ダウン症候群に骨肉腫を合併した1例. 第53回 東日本整形災害外科学会 (2004.9.24-25, 山形) [東日本整形災害外科学会雑誌, 16: 500, 2004.]

## 医師主導型治験の実施に関する研究「メシル酸イマチニブ」

所 属 新潟大学医歯学総合病院整形外科

研究者 生越章

研究期間 平成16年6月～平成17年3月

### 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第 II 相試験に関する臨床研究である。

#### 1.目的

治療抵抗性肉腫症例に対してメシル酸イマチニブの安全性および有効性を検討するもの。

#### 2.方法

Protocol No. CST1571BJP04 による治験に参加し臨床的評価からその安全性、有効性を検討する。

#### 3.結果

現在まで「院内 SOP の整備」、「IRB の開催」を行い、対象となりうる症例のピックアップおよび免疫組織染色の確立を行った。当大学で適格と考えられた 2 例の症例にインフォームドコンセントを行い、同意の後治験事務局に組織染色の未染をお送りした。この 2 症例は中央診断にて不適格と判断され、薬剤の投与にはいたらなかったが、適格症例が発生すればただちに投与できる体性を整えた。

#### 4.考察

治療抵抗性の肉腫に対する新しい治療としてメシル酸イマチニブは理論的に有効でありえる。どのような症例に臨床的に有効かどうか今後検討していきたい。

#### 5.結論

現在までは適格症例なし。

#### 6.研究発表

該当なし。

#### 7.その他

# 「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」の 実施に関する研究

所 属 日本大学医学部附属板橋病院小児科

研 究 者 麦島 秀雄

研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

## 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第 II 相試験」の実施するための実施計画書案の最終化作業、および、自施設における治験実施基盤の整備を行った。また、開発業務委託機関（CRO）との協議の上、症例報告書の作成と記載、モニタリングの受け入れ、登録システムの構築、安全性情報の管理等について手順を確認した。自施設でこの研究を実施することに関して治験審査委員会承認を得た。

## 1. 目的

平成 16 年度から「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」を開始すること。

## 2. 方法

- (1) 治験調整医師が治験薬提供者と共に作成した治験実施計画書および治験薬概要書を検討する。
- (2) CRO との協議の上で以下のシステムについて手順を確認する。
  - ① 症例報告書の作成と記入の方法
  - ② モニタリングへの対応
  - ③ 登録システム
  - ④ 安全性情報の伝達、管理
- (3) 治験調整医師から提示された各種手順書の内容について、自施設の治験実施基盤（治験運営事務局および治験管理室）との協議を行い、医師主導治験への対応を検討する。
- (4) 自施設での治験審査委員会へ提出するため治験責任医師、分担研究医師、治験管理室と協議を行い、資料を作成する。

### 3.結果

平成16年10月13日に、治験調整医師が主催してキックオフミーティングを行った。その際に、治験実施計画書案、治験薬概要書案、症例報告書案、その他、治験審査委員会へ提出すべき文書案が提供され、①症例報告書の作成と記入の方法、②モニタリングへの対応、③患者登録システム、④安全性情報の伝達・管理、等についての説明がなされた。その後、治験調整医師から提示された治験実施計画書案および各種手順書案の内容について、自施設の治験実施基盤（治験運営事務局および治験管理室）との協議を行い、治験調整医師へ問題点のフィードバックを行った。

平成16年9月28日に自施設での治験審査委員会が開催され、治験責任医師より治験実施計画書の説明を行い、平成16年10月1日に治験実施に関する承認を治験審査委員会から得た。

平成17年12月13日に、自施設で、外部よりCROの方に来て頂き、治験分担医師、治験担当病理医、治験に関わる病棟、外来看護師、治験管理室の看護師、薬剤師、検査技師に対して治験責任医師が、治験実施計画書に沿って概要を説明した。

### 4 考察

医師主導治験の実施について、特に企業主導治験との相違において治験を実施する医師および施設が考慮すべき事を、実際の治験に則して検討した。特に、複数の治験責任医師が「自ら治験をしようとする者」として存在し、それぞれの施設において当該医師主導治験を実施する責任を負う事の意義を確認できた。治験調整医師から提出された各種手順書案に関しては、大筋において受け入れ可能であったが、細かな点では自施設の手順書とのすり合わせが必要であった。

自施設での治験審査委員会で問題とされた点は、被験者に対する健康被害補償に関してであった。医師主導治験に関わる補償制度の概要は、「本治験の保障の内容は医療の提供を持って行われ、医療費、医療手当、後遺障害が残る場合や死亡の場合の障害補償金は今回の治験ではお支払いできない。」となっているが、自施設の治験委員より被験者が受けた健康被害に対しては、医療と金銭の両面における適正な補償が行われるよう倫理的な配慮を検討して下さいとの意見が出された。この件に関しては、厚生労働省・日本医師会・治験調整医師との間で検討され「補償内容は医療の提供のみとし、医療費・医療手当及び補償金による補償は行わないこと」が決定されており、今後、今回の治験の被験者の方には、納得できるまでの十分な説明を行い理解して頂く必要が有ると考えた。

### 5.結論

自施設において、医師主導治験を実施するための基盤確立のために、治験実施計画書案をレビューし、治験調整医師から提示された各種手順書の内容について、治験運営事

務局および治験管理室と協議し、自施設での倫理委員会より承認を得た。本治験が実行可能になり、治験調整医師、治験薬提供者、CRO との連携を密にし、平成 17 年度には、本治験の登録条件に合致した患者さんのリクルートを行い、登録を目標にする。

#### 6.研究発表

なし。

#### 7.その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項は無し。

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

所 属 愛知県がんセンター整形外科  
研 究 者 杉浦英志  
研究期間 平成 16 年 6 月～平成 17 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 愛知県がんセンター整形外科 杉浦英志
- (2) 愛知県がんセンター整形外科 山田健志
- (3) 愛知県がんセンター整形外科 和佐潤志

### 研究要旨

治験薬提供の契約が完了し、治験薬の搬入が可能となった。また、kick off meeting を開催し、治験を開始できる準備が整った。今年度において 1 例登録できたが、腫瘍の急激な増大により内服続行不可能となり、イマチニブによる治療は中止された。病変の進行に対する治療薬の効果の発現時期を勘案し、化学療法に対して耐性が見られたらすみやかにイマチニブの投与について考慮していく必要がある。

### 1.目的

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 (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

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で免疫組織化学染色により c-kit (CD117) あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) 陽性が確認された患者を対象にイマチニブ 600mg/日投与時の腫瘍縮小効果 (奏効率) を主要評価項目とする。また、副評価項目としてイマチニブ 800mg/日への増量例における腫瘍縮小効果 (奏効率) や有害事象の発生頻度および程度 (イマチニブ 600mg/日、および 800mg/日)、及び無増悪生存期間 (Progression-free survival) について検討する。

### 3.結果

治験薬提供の契約が完了し、治験薬の搬入が可能となった。また、H17 年 3 月 2 日に kick off meeting を開催し、治験を開始できる準備が整った。これまで、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 (Gastrointestinal Stromal Tumor を除く) の症例が 1 例あった。本症例は 19 歳、女性で 2002 年 6 月左前腕掌側の腫瘍として発症。同年 8 月 27 日近医で単純切除が施行され横紋筋肉腫と診断された。化学療法施行後、追加広範切除術を行ったが、2004 年 1 月局所再発をきたした。その後放射線治療及び化学療法施行後 2004 年 4 月左上腕切断術を施行した。さらに術後化学療法を行うも、2005 年 1 月左腋窩部に局所再発をきたしたため、当科紹介となった。このときすでに両側頸部にリンパ節転移をきたしていた。c-kit 及び PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) に対する免疫組織学的染色検査を実施したところ当センター及び中央病理診断において PDGFR2+ の結果を得たため、同年 3 月 14 日登録申請を行った。左腋窩部の局所再発病変を評価可能病変、両側頸部のリンパ節転移を副評価可能病変として 3

月15日よりイマチニブ600mg/日の内服を開始した。しかしながら、5日間内服したところで両側頸部のリンパ節転移病巣が急激に増大し、気管及び食道を強く圧排してきたため、イマチニブ600mg/日の内服が不可能となった。そのため3月22日内服続行不可能と判断し、イマチニブによる治療を中止とした。

#### 4. 考察

今回の症例において、治験開始前までに左腋窩部の腫瘍に対して放射線治療がすでに行われていたが、頸部リンパ節転移を生じていたために早急な全身療法が必要であった。イマチニブの治験に対する同意と登録申請が可能となり直ちにイマチニブの内服を開始したが、放射線治療を行ったのち2週間のwash out期間をおかなければならずその間に腫瘍が急激に増大し内服が困難となってしまった可能性がある。イマチニブによる効果については投与期間が5日間のみでありProgressive diseaseと判断するのも非常に困難である。投与方法が経口投与であるため、病変の進行に対する治療薬の効果の発現時期を勘案して投与する必要があったと思われる。化学療法に対して耐性が見られたらすみやかにイマチニブの投与について考慮しても良いのではと考えられた。今後さらに症例を積み重ねていきイマチニブの腫瘍縮小効果について確認していきたい。

#### 5. 結論

再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫は現時点で有効な治療が存在しない疾患であるため、イマチニブの腫瘍縮小効果が認められれば、症状緩和の改善や生命予後の延長をはかる可能性があり、患者にとって大きな福音となる。化学療法に対して耐性が見られたらすみやかにイマチニブの投与について考慮しても良いと考えられた。

#### 6. 研究発表

1. 中島浩敦、西田佳弘、山田芳久、杉浦英志、浅野昌育、拓殖哲、石川忠也  
腫瘍切除後非血管柄付き遊離腓骨移植を用いて再建した橈骨遠位端骨巨細胞腫の2例  
臨床整形外科 39: 367-370, 2004

2. 山田健志、杉浦英志、鈴木喜貴、高橋満  
広範な骨髄浸潤を呈した成人発症後腹膜神経芽細胞腫の1例  
癌と化学療法 31(12): 2065-2068, 2004

3. Yamada K, Sugiura H, Suzuki Y.: Stress fracture of the medial clavicle secondary to nervous tic. Skeletal Radiol. 33:534-536, 2004.

4. 鈴木喜貴、杉浦英志、山田健志、高橋満:  
四肢長管骨骨幹部転移性骨腫瘍に対すアドリアマイシン混入セメントを併用した髄内釘による治療。臨床整形外科 39: 79-83, 2004

5. 杉浦英志: 悪性腫瘍とリハビリテーション 3. 骨転移と運動負荷 Monthly Book Medical Rehabilitation, 2004 (in press)

6. 杉浦英志: 骨転移治療ハンドブック 2 原発巣別治療指針 1 肺癌 厚生労働省がん研究助成金がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編、金原出版、東京、pp139-150, 2004.

7. 中島浩敦, 杉浦英志: 大腿骨近位転移性骨腫瘍に対する腫瘍切除・人工骨頭置換術の治療経験。関節外科, 23 ( 2) 285-289, 2004

#### 7. その他

## 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第Ⅱ相試験に関する研究

所 属 大阪府府立成人病センター 整形外科  
研究者 荒木 信人  
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 17 年 3 月

### 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第Ⅱ相試験を医師主導型治験として行うための準備を行ったが、当センターにおける事務手続きの不備により中止となった。

### 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第Ⅱ相試験を医師主導型治験として施行すること。

### 2.方法

当院における治験審査委員会に書類を提出した。また CRC、薬局に対して協力を要請した。さらに医師主導型治験を当センターにて行うにあたっての施設の適合性について、平成 17 年 1 月 31 日（月）に国立がんセンター藤原医師、安藤医師との面談を行った。

### 3.結果

治験審査委員会では平成 17 年 1 月 20 日に承認を得たが、治験事務局の業務手順書が古く、これに基づく治験承認は無効であった。また、事務局の業務手順書の更新を待って、それから承認を得るには時間がかかりすぎ治験グループ全体への影響が大きいと判断された。さらに当センターでは大阪府の体制上 CRC 費用を医師主導治験の研究費から回せない不具合があり、結果として十分な CRC の援助は得られなかった。以上より、当センターでは医師主導型治験の煩雑な業務をこなせる見込みが無いと考えられ中止となった。

### 4.考察

医師主導型治験では、治験事務局の協力体制が不可欠であるが、当センターの事務局の認識は低く、現状では本治験の遂行は困難と判定された。しかし、大阪での中心的、先進的ながんセンターとして、また、当センターの悪性腫瘍症例数から考えると、医師主導型治験への当センターの参加は是非必要であると思われる。今後、事務局を up to date な形にして、医師主導型治験に即した体制を作ることが望まれる。

### 5.結論

大阪府立成人病センターの現行の事務体制では医師主導型治験参加は困難である。来年度の独立行政法人化を機会に体制を強化し、今後他剤の医師主導型治験では是非参加可能な状態としたい。

### 6.研究発表

該当なし。

### 7.その他

本治験に参加希望した 10 施設中唯一のドロップアウト施設であったことを深くお詫び申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
クエン酸フェンタニル

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 [小児]

所属 国立成育医療センター治験管理室  
研究者 中村 秀文  
研究期間 平成 16 年 3 月 5 日～平成 16 年 3 月 31 日

### 研究要旨

#### 1. 目的

医師主導治験としてフェンタニルの小児・新生児の麻酔補助としての治験を実施するための、実施計画と実施準備を行った。

#### 2. 方法

臨床試験として準備されてきた、実施計画書案、症例報告書案等について、また副作用報告や契約のあり方、その他の手順など、医師主導型治験としての実施計画に必要な点について、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者、データマネジメント担当者、モニタリング担当者、統計担当者との検討を行い、実施計画と準備を行った。

#### 3. 結果

実施計画書案、症例報告書案については、医師主導治験GCPのQ&Aが今だ発出されていないことから、特に実施体制や手順等については現状での確定は出来なかったが、実施計画書・症例報告書案については、医薬品機構における治験相談の結果も踏まえて、さらに内容の検討を行った。症例数、主要評価項目、有効性安全性の評価、などについてはほぼ妥当な内容であろうという結論となった。

各施設での実施可能性等についてさらに検討が必要であるが、実施計画書・症例報告書についてはほぼ完成し、各種手順書案等の検討、作成を行っている。

#### 4. 考察

医師主導治験という初めての試みの中で、副作用のハンドリング、契約などの手順については、手探りの点が多く、頻回に会合を持ち検討を行ったにもかかわらず、まだ最終的に確定はしていない。実施計画書・症例報告書案等については概ね妥当であろうと考えており、今後施設選定が行われたあと、各施設の先生方とさらに詳細についての決定が行われることとなろう。来年度早期の治験届提出にむけて、さらなる準備が必要である。

#### 5. 結論

医師主導治験としてフェンタニルの小児・新生児の麻酔補助としての治験を実施するための、実施計画と実施準備を行った。実施計画書、症例報告書等については概ね完成した。副作用のハンドリング、契約、その他の手順については、検討を行ったが、最終案の確定には到っていない。5月に発出予定とされている医師主導治験GCPのQ&A等を待って、確定されるものとする。

#### 6. 研究発表

今年度は特になし

## 医師主導型治験の調整管理に関する研究 [小児]

所属 国立成育医療センター治験管理室  
研究者 中村 秀文  
研究期間 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

### 研究要旨

平成 15 年度に「治験の計画に関する研究」において作成された治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他について、参加 6 施設の関係者、モニタリング担当者、データマネジメント担当者、生物統計家等とさらに検討し、最終版の完成を支援、調整、管理した。また、各種業務の手順書案を作成し各施設に提供し、監査、モニタリング、データマネジメント及びに副作用報告の準備と実施の調整を行った。各施設での治験審査承認後に治験届を作成・提出し、治験開始を支援、治験開始後は治験実施計画書、症例報告書入力、副作用報告その他についての問い合わせに対して対応し、また治験実施の調整管理を実施している。本邦における先行する医師主導治験のひとつとして、またこれまで治験がほとんど行われていない小児麻酔における治験として、様々な困難と遭遇したが、大きな問題点はクリアして 12 月 17 日に治験届を提出、第一症例は平成 17 年 2 月 28 日にエントリーされ、報告書作成時点で約 25 症例のエントリーが終わっている。今後、モニタリングの結果等を受けて、各施設の体制について適宜修正を行い、治験を無事終了するべく調整管理を続ける予定である。現状のままでは、医師主導治験の実施にはあまりに困難が大きすぎ、一般的には実施不可能であろう。規制当局を始めとする関係部門における、インフラ整備、GCP 見直し、その他の改善への取り組みに期待したい。

### 1. 目的

医師主導治験としてのクエン酸フェンタニルの治験において、各施設の治験開始準備及び治験実施の際の調整管理を行う。

### 2. 方法

平成 15 年度に「治験の計画に関する研究」において作成された治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他について、参加 6 施設の関係者、モニタリング担当者、データマネジメント担当者、生物統計家等とさらに検討し、最終版の完成を支援、調整、管理した。また、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」(薬食審査発 0722014 号：平成 16 年 7 月 22 日に訂正後の通知発出)、新 GCP 省令等に則り、施設用を含む各種業務の手順案を確定し、手順書案を作成し、各施設に提供した。委託先及び日本医師会治験促進センターと連携し、監査、モニタリング、データマネジメント及びに副作用報告の準備を行いまた実施の調整を行った。各施設での治験審査承認後に治験届を作成・提出し、治験開始を支援、治験開始後は治験実施計画書、症例報告書入力、副作用報告その他についての問い合わせに対応し、また治験実施の調整管理を行った。

### 3. 結果

治験調整事務局は国立成育医療センターに設置し、調整医師として土田尚医師及びに中村が調整管理業務を統括することとした。平成 16 年 6 月以降、各施設及び委託先と頻回に打合せを行い、12 月 3 日に関西地区、12 月 10 日に関東地区の最終のスタートアップミーティング(主に安全性報告及び、ウェブでの症例報告書入力)を実施、各施設の治験審査委員会では 7 月以降、2-4 回の審議を経て 6 施設全てで承認され、12 月 17 日に治験届を提出した。有害事象のハンドリングについては三共株式会社、日本医薬品安全性研究ユニット、日本医師会治験促進センター及びに調整事務局の間で打合せを周到に行い、治験届提出前に実際にファックスサーバーを用いたハンドリングの予行演習を行った。第一症例は平成 17 年 2 月 28 日にエントリーされ、本報告書作成時点で 25 症例程度のエントリーが終了している。

最終的に治験実施の際に用いられている治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書(国立成育医療センター版)については別添を参照されたい。監査については治験開始前にシステム監査を実施し、手順書な

どの修正を行った。モニタリングについては第1症例エントリー前に第一回目のモニタリングを行い、大きな問題点がないことを確認した。また本報告書提出時点、症例エントリー後のモニタリングを実施中であり、その結果を受けて必要な修正について各施設との調整を行う予定である。モニタリングについては当初想定した製薬企業治験のモニタリングよりもより複雑な業務が発生している。データマネジメントについては、データ入力がウェブ入力(EDC: electronic data capturing)で行うために、そのマニュアルも作成し、各施設への説明会も行った上で開始したが、想定した以上に複雑であり、当初予定していなかったヘルプデスクの開設と頻回の説明作業が不可避となった。副作用報告については、がん領域などと異なり件数は少ないが、海外の研究報告を受けて15日報告及びに治験実施計画書の改訂に到る事例(報告書作成時点で治験実施計画書改訂準備中)も既に出ている。入念に準備したつもりであったがさらに多くの照会事項が各施設からあり、その全てに対応し、Q&Aにまとめた。各種手順書(国立成育医療センター版)については別添を参照されたい。

#### 4. 考察

本邦で初めての小児科領域の医師主導治験の実施準備には想像を絶する、膨大な作業が必要であった。本治験が困難であった原因は多々あるが、大きなものだけでも以下のようなものが考えられる: 1) 小児治験自体が、検査値の標準値などもなく全般的に実施困難である、2) 製薬企業がなかなか手を出さない、小児麻酔という難しい領域の治験であり、評価法等も確立していない、3) 新GCPでの治験の経験がない領域であった、4) 適応外使用されており現場での使用実態にあわせた複雑な(例えば吸入麻酔と静脈麻酔の両方を可とする等)治験デザインにせざるを得ない、5) 小児と新生児の両方を評価できるプロトコルにせねばならない、6) 現場医師に治験の計画・立案、モニタリング、データマネジメント、副作用報告等を理解した者がほとんどいなかった、7) データマネジメント、モニタリングなどの委託先も医師主導治験の特殊性を理解していなかった、8) 調整事務局側も医師主導治験として各委託先及びに施設に対してどのように調整管理を行うべきかのノウハウがなかった、9) 各施設共に医師主導治験の経験がなく、協力体制もまったく出来ていなかった、10) 補償・賠償の問題や、副作用報告の手順、その他の基本的な新GCPへの対応も同時進行で行われた、11) 新GCPが製薬企業治験の読み替えでしかなく、医師が行うには無駄あるいは過大な作業も散見される、12) 単年度会計の基礎研究・疫学研究向けとしか考えられない研究費では、人の雇用も難しく、複数年度にまたがる臨床試験には極めて使いづらい。

このような多くの困難の中、製薬企業関係者の中には「できるはずがない」という見方もあった医師主導治験を、何とか開始まで漕ぎ着けることが出来た。これは参加6施設の参加医師及びに事務局、日本医師会治験促進センター関係者及びに調整事務局メンバーの絶大な労力、そして治験薬概要書作成・治験薬提供・副作用情報提供に協力いただき、またプロトコル作成当時から各方面で将来の承認申請を念頭にアドバイスをいただいた、三共株式会社の存在があっただけである。今後、モニタリングの結果等を受けて、各施設の体制について適宜修正を行い、治験を無事終了するべく調整管理を続ける予定である。

我々の先駆者としての苦労を後発の他の医師主導治験関係者に伝えるべく、講演活動等を開始しているが、今後も積極的に、著作や講演等を行っていききたい。モニタリングひとつとっても、製薬企業の治験とはその役割が異なっていることを実際に行いながら感じている。また治験の調整・管理、プロジェクトマネジメントに膨大な労力が必要であることがまだ一般的にあまり認知されていない。これらの様々な点について発信し、また可能な限り我々のノウハウを今後の小児医師主導治験に役立たせたいと考えている。現状のままでは、医師主導治験の実施にはあまりに困難が大きすぎ、一般的には実施不可能であろう。規制当局を始めとする関係部門による、インフラ整備、GCP見直し、その他の改善への取り組みが急務であろう。

#### 5. 結論

昨年度に作成された治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書その他について、さらに検討し、最終版の完成を支援、調整、管理した。また、施設用を含む各種業務の手順案を確定し、手順書案を作成し、各施設に提供し、監査、モニタリング、データマネジメント及びに副作用報告の準備と実施の調整を行った。各施設での治験審査承認後に治験届を作成・提出し、治験開始を支援、治験開始後は治験実施計画書、症例報告書入力、副作用報告についての問い合わせに対応し、また治験実施の調整管理を実施している。

本邦における先行する医師主導治験のひとつとして、様々な困難と遭遇したが、何とか治験を開始し、報告書作成時点で約25症例のエントリーが終わっている。今後、モニタリングの結果等を受けて、各施設の体制について適宜修正を行い、治験を無事終了するべく調整管理を続ける予定である。現状のままでは、

医師主導治験の実施にはあまりに困難が大きすぎ、一般的には実施不可能であろう。規制当局を始めとする関係部門の改善への取り組みに期待したい。

## 6. 研究発表

### 学会発表

- ・ 中村秀文：医師主導型治験. 独立行政法人国立病院機構治験研修会. 国立病院機構本部、東京. 平成 16 年 10 月 28 日.
- ・ 中村秀文：医師主導治験取り組みの現状、クエン酸フェンタニル. 財団法人日本公定書協会普及啓発事業「適応外使用からの脱却の道 その3：本格的解決の開始に向けて」、アルカディア市ヶ谷私学会館、東京. 平成 17 年 1 月 28 日.
- ・ 中村秀文：医師主導の治験：現状と課題、医師主導の治験の調整・管理「クエン酸フェンタニルの治験」. 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」. 東京大学医学部鉄門記念講堂、東京. 平成 17 年 3 月 25 日.

### 論文発表

- ・ 中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現況-医師主導體制の重要性-. 小児内科. 2004;36;707-712.
- ・ 中村秀文：治験と臨床試験：適応外使用を含めて. 小児外科. 2004;36;839-845

# 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-

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 麻酔科  
研究者 木内恵子  
研究期間 平成16年5月～平成17年3月

### 研究要旨

平成17年2月よりフェンタニルの用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための臨床試験が開始された。今年度は臨床試験開始のための最終段階として、プロトコルの最終チェックを行い、実際に全施設で施行可能となるように細部に修正を加えた。そのプロトコルをもとに、EDC (Electronic Data Capturing) システムの試験運用を行って実際にデータ入力のシミュレーションを行いシステム上の不備な点や改善すべき点を修正した。さらに監査担当者や製薬企業との打ち合わせを行い監査の業務手順や治験薬の取り扱い方法などを確認し、各種手順書を作成した。また院内においては倫理委員会の承認を得、院内の体制の整備を行った。各部署（他科の医師、病棟看護師や手術室看護師、薬剤部、医事係、検査部など）と連絡をとりデータ収集の方法や治験薬の取り扱い、採血した検体の処理方法などについて綿密な打ち合わせを行って、円滑に治験が行われるように具体的な手順を決定した。平成17年3月末までに12症例施行した。

### 1. 目的

近年、フェンタニルは手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられるようになった。しかし、国内では小児、新生児における使用では有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として2歳以下への投与は禁忌のままである。本研究はフェンタニルの小児適応取得を目的として、新生児（低出生体重児を含む）から6歳以下の小児患者を対象としてフェンタニルを全身麻酔の補助として使用した際の、至適投与量・有効性・作用時間の確認と、安全性の評価を行う。また、臨床試験ネットワークと各参加施設の体制整備を行うことも目標とする。本研究は平成14年に開始されたが、今まで議論を重ねてきたプロトコルや症例報告書の最終決定と、それに平行して、円滑に治験が行えるように実際に臨床の現場で治験に携わる治験分担医師間での手順や決定事項の確認、他科の医師や看護師への注意事項の周知を徹底して行う。また院内の各部署の担当者と連絡を取り合い具体的な手順を決定し、全ての施設の準備を整え治験を開始する。

### 2. 方法

プロトコル作成上最も問題となったのは有効性、安全性の評価方法や grading の決定であった。小児全身麻酔時の鎮痛については、ほとんど治験が実施されていない領域であることから、評価方法などは文献等を参考に決定し、本試験で得られた結果からその妥当性を検討する形にならざるを得ない。そこで昨年度の研究で予備試験を実施し、実際にフェンタニルを小児の手術麻酔に使用して血行動態の変化や副作用の発現状況を調べてその結果をプロトコル作成にフィードバックした。本年度も予備試験を続行して、それらの結果を参考にほぼ妥当であると思われる評価方法、gradingを決定した。その他の点においても実際に実施可能であるかのチェックを行い、詳細なプロトコルを完成させた。患者データを入力する EDC システムが完成し、試験運行期間を設けてデータ入力のシミュレーションを行い、システム上の不備や改良すべき点を指摘した。実際に使用して初めて浮上した疑問点や改良すべき点もあり、株式会社モスインスティテュートにシステムの調整や変更を依頼し、疑問点を問い合わせ確認を行った。

プロトコル作成と平行して、当初より行っていた院内でのシステムの整備を完了した。臨床試