

H, Iwasaki H, Endo N. Establishment and characterization of a novel myxofibrosarcoma cell line. Cancer Genet Cytogenet 2005;161:28-35.

## 7.その他

### 主な学会発表

1 : . 生越章 近藤直樹、堀田哲夫、川島寛之、徳永邦彦、平野徹、渡辺慶、伊藤知之、遠藤直人 人体内に移植された hidroオキシアパタイトと $\beta$ -リン酸3カルシウムの組織学的比較検討 (シンポジウム)第78回日本整形外科学会総会 平成17年5月 横浜

2 : 生越章 川島寛之 堀田哲夫 谷文光 浦川小百合 工藤直子 松葉敦 遠藤直人 梅津哉 須貝美佳 島野宏史 守田哲郎、骨・軟部腫瘍診断における染色体・遺伝子解析の有用性 (シンポジウム) 第38回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会 平成17年7月 横浜

# 「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 17 年 4 月～平成 18 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」の実施するために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。自施設で適応症例をリクルートし、この研究を実施することであったが、適応年齢が小児科としての 12 歳から 15 歳までのため、本年度においては、該当症例は認めなかった。

## 1.目的

平成 17 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」の開始を出来るように適応症例をリクルートする。

## 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に沿った該当症例を探索する。
- (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.結果

平成 17 年 4 月より本治験に該当する症例を探索したがなかった。

#### 4.考察

本治験に該当する年齢が小児科として、12歳から15歳までのため該当症例は認めなかった。今後、症例をリクルートするためには、近隣の施設へ協力を求めて、症例のリクルートが必要と考えた。

#### 5.結論

本治験は、当院では、実行可能であり、治験調整医師、治験薬提供者、CROとの連携を密にし、平成18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 対するイマチニブ第Ⅱ相試験に関する研究

所 属 愛知県がんセンター中央病院整形外科  
研究者 杉浦英志  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 分担研究者

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

### 研究要旨

今年度、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) の症例を 2 例登録し、イマチニブの投与を行った。1 例目は滑膜肉腫の症例で、PR を継続していたが血性胸水のコントロールが困難となり、ピシバニールを使用したことにより中止となった。2 例目は脂肪肉腫の症例で現在投与を継続中である。有効性については、1 例は治験期間中 PR の継続が可能であった。残りの 1 例は現在経過観察中である。投与は安全に行えているが、1 例に継続投与中にコントロールできない血性胸水 (grade4) の有害事象を呈した。

### 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及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

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) の症例登録を 3 例行い、今年度は 2 例登録した。1 例目は 72 歳男性、前腕部発生の滑膜肉腫の症例で、肺転移をきたしこれまで他院にて抗癌剤投与がなされていたが、肺転移病巣の増大および新たな病変の出現をきたしたケースである。H17 年 5 月 17 日イマチニブ 600mg/day より投与開始し、内服開始後より眼窩浮腫軽度あったが、一時休薬及び利尿剤の投与により浮腫は軽快した。その後全身搔痒感が出現したため、イマチニブの投与を再度一時休薬した。抗アレルギー剤 (アレジオン、レスタミン) の内服により症状は軽快し、その後は強い有害事象は見られず、イマチニブ 600mg/day の服用を継続した。6 コース終了時点においてイマチニブ服薬開始前の肺病巣の縮小 (PR) が確認された。その後イマチニブ 600mg/day の投与を行ってきたが、継続投与中にコントロールできない血性胸水 (grade4) の有害事象を呈した。当初、Grade2 の胸水と判断し、利尿剤で経過観察したが、右胸水の減少が見られないため、胸腔穿刺を施行した。胸水は血性であり、コントロールできない血性胸水 (grade4) と考えられたため、H

18年2月17日ピシバニールによる胸膜癒着術を施行した。本例においてはCT上、腫瘍内部の変化、あるいは大きさの変化について明らかな所見は認められず、イマチニブにより血性胸水をきたした可能性は否定できなかった。胸水のコントロールのため、ピシバニールによる癒着療法を必要とし、コントロール不良の血性胸水(grade 4)により臨床的にイマチニブの継続投与は不可能と判断し、治験を中止するにいたった。2例目は左側頸部発生の脂肪肉腫症例で、他院にて多数回の手術治療が行なわれており、その後さらに再発をきたした症例である。脂肪肉腫は多数回の手術により脱分化をきたし腫瘍成分の多くは悪性線維性組織球腫様の成分であったため、化学療法や放射線療法に抵抗性と考えられた。現在イマチニブ 600mg/day の服用を継続中であり、これまでのところ強い有害事象は見られていない。今後治療効果を確認しつつ、治験を継続して行く予定である。

#### 4. 考察

これまで18例の再発性及び治療抵抗性の骨軟部肉腫に対してc-kitあるいはPDGFR(Platelet-Derived Growth Factor Receptor)抗体の有無を調査し、これらの抗体が陽性を示したのは3例(16.7%)のみであった。骨軟部肉腫におけるこれらの抗体陽性率はこれまでの報告と同様低いものであった。今後目標症例数に達するためには、さらに多くの症例の集積が不可欠である。そのためには今後整形外科領域のみでなく他の領域(皮膚科、頭頸部等)と連携を図り適応症例を集積していく必要がある。また、治療効果については1例は6コースの治験期間中、PRの継続が可能であった。残りの1例は現在経過観察中であり、今後慎重に経過を見ていきたい。投与は2例とも安全に行えているが、1例に6コース終了後の継続投与中にコントロールできない血性胸水(grade4)の有害事象を呈した。GISTでは、イマチニブ投与後に腫瘍内出血をきたしたという報告があり、本例でも、イマチニブにより血性胸水をきたした可能性は否定できない。本症例では胸水のコントロールのため、ピシバニールによる癒着療法を必要とし、コントロール不良の血性胸水(grade 4)により臨床的にイマチニブの継続投与は不可能と判断、治験を中止し、有害事象として報告した。今後さらに症例を積み重ねていきイマチニブの安全な投与及び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。今回イマチニブの投与により2例中1例は治験期間中有効性が確認され、1例は継続投与中である。投与は2例とも安全に行えたが、1例に6コース終了後の継続投与中にコントロールできない血性胸水(grade4)をきたした。今後さらに症例を積み重ねていきイマチニブの安全な投与及び腫瘍縮小効果について確認していく必要がある。

#### 6. 研究発表

1. Kawai A, Umeda T, Wada T, Ihara K, Isu K, Abe S, Ishii T, Sugiura H, Araki N, Ozaki T, Yabe H, Hasegawa T, Tsugane S, Beppu Y; JMOG Group:

Alternating sequential chemotherapy with high-dose ifosfamide and doxorubicin/cyclophosphamide for adult non-small round cell soft tissue sarcomas. J Orthop Sci 10(3):258-63, 2005

2. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone Joint Surg Br 87(5):698-703, 2005

3. Arai E, Nakashima H, Tsukushi S, Shido Y, Nishida Y, Yamada Y, Sugiura H, Katagiri H: Regenerating the Fibula with Beta-Tricalcium Phosphate Minimizes Morbidity after Fibula Resection. Clin Orthop 431:233-237, 2005

4. 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 MB Med Reha 60:15-21, 2005

5. 杉浦英志、山田健志、和佐潤志、杉浦孝彦、光富徹哉: 肺癌骨転移における外科的治療の適応。日整会誌(J Jpn Orthop Assoc) 79:549-554, 2005

6. 杉浦英志、佐藤啓二、山村茂紀：温熱処理自家骨移植による患肢温存手術ーパスツールを含むー NEW MOOK 整形外科骨軟部腫瘍 18:118-129, 2005

7. 杉浦英志：骨転移の臨床的特徴と治療について 愛知県整形外科医会会報 20:94-102, 2005

7.その他

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17年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）年4月

## 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 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

### 研究要旨

平成 16 年度に引き続き治験を継続、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た。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、平成 17 年 12 月 31 日にはエントリー終了した（登録症例数 103 症例）。各施設における症例報告書の記入、モニタリング、監査等を実施し、平成 18 年 4 月には症例検討会を実施、その後平成 18 年度前半に総括報告書を完成する予定である。

### 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、治験実施・進捗等の調整管理を行った。

### 2. 方法

平成 16 年度に引き続き、「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、治験実施の調整業務を行った。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副作用報告の実施の調整を行った。また、各施設での治験実施の際の問題点についての調整、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た。さらに症例検討会の準備等を実施した。

### 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中村が調整管理業務を統括した。治験開始後のモニタリングによる各施設の状況から、麻酔科医が多忙である為に、症例報告書の記入作業が遅延しており、患者の登録だけは猛スピードで進行していることが明らかとなった。また施設間で実施計画書の解釈に大きな違いがありそうである等も明らかとなった。症例報告書の記入作業が進まねば、各施設で治験が適切に行われているか、どのような問題が発生しているか、実施計画書の解釈をどうしているか等のチェックを行うことが出来ない。そこで平成 17 年 4 月 22 日に一旦新規治験患者の登録を中止し、各施設における症例報告書記入を進め、その上でモニタリングを実施することにより、各施設の治験実施状況・問題点を把握し、改善すべき点を確認・修正したのちに、順次各施設の治験を再開することとした。症例登録の再開時期は施設によって異なるが、平成 17 年 9 月 15 日には、全施設で再開した。

監査からの指摘を踏まえ、改善の対応が行われた。モニタリングについては、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ったが、プロトコルで細かい併用薬の投与量の規定を行わずにすぎたことなどから、細かい逸脱が大量に発生した。逸脱との判断については、規定用量以下の使用については逸脱とせず、規定用量を超えるものは逸脱とする等、調整の上対応したが、それ以外の点や、最終的に PPS にどこまでの症例を入れるか等の判断については、平成 18 年 4 月に実施予定の症例検討会で、自ら治験を実施するものとの協議の上で決定される。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た。データマネジメントについては、治験経験のない領域において EDC を実施する問題点が数多く明らかとなった。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、その対応は煩雑であった。

平成 17 年 12 月 31 日に症例登録は終了しており、登録症例数は 103 例であった。目標の 120 症例に到達しなかったが、目標症例数に到達しなかったのは、受胎後週数 45 週末満の児の症例登録が進まなかったからであり、本治験の組み入れ基準に合致する症例が想定より少なかったことからこの群の症例の獲得



には極めて時間がかかること、またすでに本治験の目的は達成されていると判断し、症例登録を打ち切ることとした。報告書作成時、現在データ固定作業、モニタリング作業、症例検討会準備作業などが進行しており、平成18年度前半に総括報告書完成予定である。

#### 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かった、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かった、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) 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、11) 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、大きな安全性上の問題や GCP 上の問題もなく登録終了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できてきたことである。今後、モニタリングの結果等を受けて、症例検討会を実施し、データ固定を行い、総括報告書を作成を行い、三共株式会社による承認申請が行われることになっている。

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はまだ一般的にあまり認知されていない。今後とも啓発が必要であろう。また、本邦における医師主導治験のトップを走る立場として、現状ではモニタリングの報告書への対応などにも限界があること、また症例検討会の準備には専門家が関与せねば厳しいこと、等も経験している。これらの様々な問題点については、治験促進センターを介して他の「自ら治験を実施する者」に伝達し早めに対応を検討していただくと同時に、少しでも医師主導治験をやりやすくする方策の検討等への働きかけも行っていきたい。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、その他の改善への取り組みが急務であろう。

#### 5. 結論

平成16年度から継続し、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た。特にモニタリングを介しての、現場での問題把握、対応等に膨大な業務が発生した。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、何とか平成17年12月31日に登録終了し、現在、症例検討会に向けての最終作業中である。平成18年度前半に総括報告書を作成、その後承認申請が行われる予定である。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

学会発表等

- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology –Challenges & Opportunities. 2<sup>nd</sup> Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.

- 中村秀文：こどもの治験と臨床試験・適応外使用の解決と小児医療の改善のために。第106回熊本小児科学会特別講演、熊本。2005年6月12日。
- Hidefumi Nakamura: The Development of a Clinical Research Framework for Children's Medicines in Japan. 41<sup>st</sup> Drug Information Association Annual Meeting, Washington DC, 2005.6.29.
- 中村秀文：小児薬物療法の現状と将来展望。第24回城南地区薬剤師セミナー特別講演、東京。2005年7月9日。
- 中村秀文：小児薬物療法改善に向けての具体的な方向性と活動方針。厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究（H16-医薬-001）」（主任研究者：松田一郎）普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」Ⅰ。小児薬物療法の充実に向け関係者の密接な連携を目指して。2005年12月9日。

論文発表等

- 中村秀文：医師主導の治験による小児への適応拡大。月刊薬事、47(7)：1149-1154、2005。
- 中村秀文、藤村正哲：特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識、57(1)：1-13、2006。
- 中村秀文、清水裕子：小児患者に対する倫理的配慮とインフォームド・アセント。GCP ハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第3版。じほう pp79-90、2005年7月。
- 中村秀文：医師主導治験の現状。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 - 薬局別冊、2005；56(9)：2577-2583。

## 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]

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 麻酔集中治療科  
研究者 木内恵子  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 研究要旨

クエン酸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実施を平成 17 年 2 月より開始した。今年度は昨年度に引き続き、他科の医師、看護師、薬剤部、医事係、検査部など院内の各部署と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院内の体制をさらに強化するとともに、臨床試験の最終段階として治験実施を行い、昨年度実施した 12 症例に加え、平成 17 年 6 月末までに 13 症例、合計 25 症例の目標症例数を満了した。また、臨床試験支援室と連携し、治験審査委員会への報告や調整事務局との連絡など事務的な手続き、安全性情報への対応、モニタリングや監査への対応を行い、平成 18 年 1 月には院内の治験終了手続きを行った。

今後、治験全体の評価とともに我々が決定した有効性や安全性の評価方法の妥当性についても評価を行う必要がある。

### 1. 目的

近年、クエン酸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である。本研究はクエン酸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クエン酸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、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の連絡を取り合い、治験実施体制の強化を行う。

### 2. 方法

予備試験や文献を元に検討を重ねた治験実施計画書に基づき、昨年度に引き続き、治験の実施を継続した。また、治験実施と並行して、臨床試験支援室との打ち合わせを行い、必要事項について治験審査委員会への提出を行って承認を得、さらに治験に携わる全ての部署と連絡を取り注意事項や手順を改めて確認した。麻酔科をはじめ各科医師や手術室及び病棟の看護師にも説明の機会を持ち、治験実施計画書からの逸脱やデータ採取漏れによる脱落症例ができる限り発生しないよう細心の注意を払うよう呼びかけた。その他薬剤部の代表者とともに治験薬の取り扱い手順を確認し、治験薬の管理を行った。検査部の担当者とは血中濃度測定のために採血した検体の取り扱い手順や搬送のために治験実施に伴って新たな問題がないか確認した。以上のように院内各部署との打ち合わせを繰り返し行い、治験実施に必要な体制の強化を行った。

### 3. 結果

平成 17 年 2 月末から治験を開始し、昨年度 12 症例、今年度は平成 17 年 6 月末までに 13 症例、合計 25 症例の目標症例数を満了し、平成 18 年 1 月に院内の治験終了手続きを行った。治験実施計画書を遵守して、しかも日常の臨床業務の流れを妨げないように麻酔管理を行い、同時に患者データを採取するのは非常に集中力が必要で常に細心の注意を払った。麻酔方法に関してはほぼ通常通りで無理はなかったが、治験薬投与のタイミングやバイタルサイン測定のタイミングが計画書から逸脱しないように注意が必要であった。また術後の患者データ測定は病棟看護師が担当したが、通

常の業務よりも煩雑となるため理解を得るのに努力を要した。

(1) 有効性の評価

プロトコール上では最初の外科侵襲後 20 分以内の最高収縮期血圧並びに最大脈拍数(心拍数)の、挿管後でクエン酸フェンタニル投与後の安定した値からの変化率を計算することで鎮痛効果の指標とし、その変化率が 20%未満であれば有効であると判断する。当施設で実施した 25 症例のうち有効 25 症例、無効 0 例であった。

(2) 治験実施計画書の遵守

当施設で実施した 25 症例のうち 2 症例で治験実施計画書からの逸脱があり、治験審査委員会に報告した。1 例は吸入麻酔薬による麻酔維持において、セボフルランの吸入濃度 0-3%と規定されていたが、麻酔深度が不十分であると判断され、セボフルラン 4%吸入を一時的に行ったため、逸脱と判断した。また、実施計画書第 1.7 版で薬物血中濃度測定部位として動脈血採血が追加されていたが、この改訂事項について治験審査委員会の承認を得る前に 1 例で動脈血による薬物血中濃度の測定を行われた。いずれも被験者の健康に影響せず、また GCP 不遵守とならないと考えられた。

(3) 安全性の評価

安全性の評価の指標としては主に血行動態に及ぼす影響と、術中術後の副作用の頻度と程度を調べた。

(a) 血行動態の変化

治療を要する低血圧や徐脈は認めず、麻酔期間中の安全性の総合評価にて安全性に問題はなかった。しかし当施設では血行動態の変動が大きいと予測される I 群(受胎後週数 45 週未満)の患者には治験を行っていないため、他施設での新生児や低出生体重児を対象とした結果が注目される。

(b) 有害事象

フェンタニルの主な副作用としては悪心・嘔吐、掻痒、発赤、便秘、呼吸抑制、発汗、不整脈、期外収縮、筋強直などが挙げられる。

有害事象について 25 症例中 13 症例に認められたが、いずれも非重篤で回復し、重篤な有害事象はなかった。呼吸に関する有害事象として、呼吸抑制が 3 例、うち 2 例が他の麻酔薬も含め治験薬との関連性があると思われたが、いずれも軽度、非重篤であった。呼吸中枢の未熟性が大きく関与してくると考えられる I 群では高い確率で起こることが予想される。

悪心・嘔吐はクエン酸フェンタニルの副作用としては比較的頻度が高く、また併用する吸入麻酔薬であるセボフルランの副作用の一つでもある。悪心・嘔吐は 4 症例で認め、そのうち 3 例が他の麻酔薬も含め治験薬との関連性があり得るが、いずれも経過観察で軽快した。その他、治験薬との関連性があり得ると考えられた有害事象は便秘 1 例、掻痒 1 例、発疹 1 例で、いずれも回復した。

(4) 薬物血中濃度測定について

薬物血中濃度について 25 症例中 16 症例で採取に関する同意を取得し、うち 13 症例で薬物血中濃度を採取した。同意説明時に採血量・痛みなどに配慮し患者に負担の少ないよう採血する旨を伝えた。また輸血を要するような手術が少なく、I 群での実施がなかったことが、他施設より比較的多くの薬物血中濃度の測定が可能であった原因と思われる。

(5) 臨床試験支援室との連携

臨床試験支援室と連携し、治験審査委員会への報告や調整事務局との連絡など事務的な手続き、安全性情報への対応、モニタリングや監査への対応を行った。今年度のモニタリングは 14 回(計 24 日間)、監査は 2 回(計 3 日間)であった。

#### 4. 考察

##### (1) 実施上の問題点

麻酔方法やクエン酸フェンタニル投与量、投与方法、麻酔中のチェック項目は、日常の業務に応じて治験実施計画書を決定したので無理なく実施可能であった。我々は脱落症例を少なくするためにまず問題点の少ない症例から開始したため、結果的にI群（受胎後週数45週未満）については対象となる患者がおらず、治験実施が出来なかった。新生児や未熟児など、より手のかかる症例で治験を実施する場合にはかなりの注意が必要であることが予測される。

また、当施設で発生した逸脱事例はいずれも日常診療からみるとよく行われている事象であったために生じたと考えられる。外来診療での治験と異なり麻酔における治験では迅速な対応が必要なことや、当施設では医師のみで治験実施していたことも一因と考えられ、今後治験コーディネータなどによる細かなサポートも考慮する必要がある。

##### (2) その他気づいた点、改善すべき点

小児麻酔集中治療領域の治験は本邦では殆ど前例がなく安全性や有効性の評価方法として定められたものがなく、多施設共同試験であるために見解の統一を図るのが困難であったが、実際に実施可能かの予測や評価方法、gradingの決定には予備試験がきわめて有効であったと思われた。

データマネジメントについて参加医療施設側で端末にデータ入力を行う EDC (Electronic Data Capturing) システムを実施したが、昨年度のシミュレーション入力のみでは見いだせなかった不備が本運用開始後にも発見された。また、治験実施後迅速に多岐に亘る入力作業を行うには労力・時間がかかり、入力ロック後の修正も出力した症例報告書に手書き修正が必要など参加医療施設としての負担は大きかった。

また、医師主導型治験としての実施は、従来の企業主導型治験と比較して事務業務が多く、煩雑であり、臨床医が片手間にできる業務量ではなかった。治験に関する知識も必要とされ、臨床試験支援室と連携して治験を進めたが、医師主導型治験の前例がないために苦慮することが多かった。今後、医師主導型治験を継続して成功させるには、治験支援体制のさらなる充実やノウハウの継承も必要と考えられた。

#### 5. 結論

治験実施計画書と症例報告書、EDCシステムの作成を完了し、院内の体制やモニタリングシステムなど各部門の整備も行い、平成17年2月より治験を開始した。小児麻酔における医師主導型治験の基盤が確立され、今年度は当施設の目標症例数を満了し、ほぼ順調に施行できた。

今後、治験全体の評価とともに我々が決定した有効性や安全性の評価方法の妥当性についても評価を行う必要がある。

#### 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 [クエン酸フェンタニル]

所 属 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 麻酔科  
研究者 尾原 秀史  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 研究要旨

クエン酸フェンタニルは小児、新生児領域での、鎮痛・鎮静、術中麻酔補助における、用法・用量、有効性、安全性について海外では十分なエビデンスがあると考えられる医薬品である。しかしながら、本邦における小児における安全性の評価は不十分であり、特に 2 歳以下の乳児・小児については「安全性が確立していないために禁忌」とされている。

そのため、本試験では、海外で承認されているあるいは教科書的に認められているクエン酸フェンタニルの用法・用量を用いた、麻酔補助におけるクエン酸フェンタニルの有効性の確認と、安全性の評価を行い、小児（特に 2 歳以下の小児）に対する適応を取得する（禁忌をとる）ためのデータを収集することとする。

試験デザインについては、1) 海外では既承認であり、エビデンスレベルも高く、国内でもかなり適応外使用されており、また術中の鎮痛という必要不可欠の目的で使用される医薬品であることから、プラセボ対照試験は倫理的に許されない、2) 効果により投与量を増減する医薬品であるためにモルヒネ等との比較が極めて困難である、3) 海外では既承認であるため、国内で適応を取得するためには、オープン試験による安全性の評価と、投与量、有効性の確認を行えば十分である、という判断によりオープン試験にて行うこととした。

この治験で得られた結果を評価資料とし、海外における情報とあわせて評価し、また国内外でこれまでに実施された小児・新生児集中治療領域や術後における本剤の用法・用量、有効性、安全性の評価のための臨床試験の結果を参考資料とし、適応拡大のための申請を行うことを三共株式会社要望することとする。

### 1.目的

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、クエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬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、また可能な限り薬物動態を検討する。更に安全性については、年齢によって、特に 2 歳以下（3 歳未満）の児で 3 歳以上の小児に比べて大きな問題がないかの検討を行う。

### 2.方法

業務手順書、治験薬概要書、治験実施計画書、同意説明文書等の作成を行った後、当院 IRB に本研究の実施に関する申請を行った。承認が得られた後、同一の治験実施計画書にて実施する他の医療機関の責任医師とともに治験計画の届出を行い、本研究を開始した。なお、治験実施計画書の概略は以下の通りである。

- (1) 対象：挿管、呼吸管理、全身麻酔のもとに、手術もしくは処置を受ける 6 歳以下（7 歳未満）の症例（同意取得時）で、麻薬系鎮痛・鎮静薬の補助的投与が必要となる患者。硬膜外麻酔を行う患者は除くが、局所麻酔を受ける患者は含む。
- (2) 治験デザイン：非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
- (3) 用法・用量：気管内挿管後の最初のクエン酸フェンタニル投与を初回投与と規定し、導入時の気管内挿管前の投与は初回投与とはしない。場合により導入時の気管内挿管の前にクエン酸フェンタニルとして 0.02-0.1ml/kg（フェンタニルとして 1-5 $\mu$ g/kg）を、また麻酔導入後、手術開始約 10 分前に導入時の投与量とあわせてクエン酸フェンタニルとして 0.04-0.3 ml/kg（フェンタニルとして 2-15 $\mu$ g/kg）を投与する。追加投与は、医師の裁量により行い、その根拠を記載する。1 度の投与量はクエン酸フェンタニルとして 0.02-0.2 ml/kg（フェンタニルとして 1-10 $\mu$ g/kg）とする。
- (4) 有効性の主要評価項目：挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後の最初の外科・処置侵襲開始後 20 分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数（心拍数）を指標とした医師の総合判定（有効又は無効）。

### 3.結果

予定症例数 10 症例のところ、実施症例数は 9 症例（平成 16 年度：2 症例、平成 17 年度：7 症例）であった。有効性について、挿管後のクエン酸フェンタニル初回投与後の最初の外科・処置侵襲開始後 20 分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数（心拍数）を指標として、全て有効と判断した。安全性について、重篤な有害事象は認められなかった。実施した 9 症例中 4 症例（被験者識別コード：C-02、C-03、C-04、C-07）で、嘔吐、発熱、SpO<sub>2</sub> 低下等の有害事象が計 8 件認められたが、いずれも重症度は軽度であり、処置等により回復が認められた。被験者識別コード：C-03 については、併用禁止薬（ボスミン）を使用したため、治験実施計画書に従い治験を中止した。実施した 9 症例中 4 症例（被験者識別コード：C-01、C-02、C-03、C-04）で、治験実施計画書からの逸脱が計 8 件認められた。具体的には、麻酔導入の際の酸素と亜酸化窒素の比率、麻酔導入の際のラボナールの投与量等が治験実施計画書から逸脱していた。なお、全ての治験実施計画書からの逸脱は、治験審査委員会へ報告を行った。その他、GCP 必須文書管理も適切に実施した。

### 4.考察

当院において実施した 9 症例については、全症例において有効性が確認でき、また重篤な有害事象も認められず、安全性についても特に問題は認められなかった。治験実施体制上の問題点として、前年度同様、研究費を年度内に使い切る必要があるにもかかわらず、厚生科学研究費の性質上、本研究の開始よりも数ヶ月遅れて納入されたため、研究費の使途に苦勞したことが挙げられる。また、GCP 必須文書管理を含めて、医師主導型治験を実施する上で、治験コーディネータ（CRC）による支援は必要不可欠である。研究費の使途に関連して、本院での事務手続き上の問題もあったが、研究費を CRC 等の人件費として使用できるような体制整備が必要と考える。今後の医師主導型治験の発展のためには、このような問題点を改善する必要があると考える。

### 5.結論

今後、症例検討会を開催して、有効性及び安全性等について検討する予定のため、記載できる事項なし。

### 6.研究発表

現時点ではなし。

### 7.その他

特になし。

## 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]

所 属 独立行政法人国立病院機構  
岡山医療センター 小児科（新生児科）  
研究者 吉尾 博之  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 分担研究者

- |                  |          |           |             |
|------------------|----------|-----------|-------------|
| (1) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 臨床研究部     | 山内芳忠        |
| (2) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児科（新生児科） | 横井順子        |
| (3) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児科（新生児科） | 影山 操        |
| (4) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児科（新生児科） | 藤井志朋（遠藤へ改姓） |
| (5) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児科（新生児科） | 竹内章人        |
| (6) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児外科      | 後藤隆文        |
| (7) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児外科      | 秋山卓士        |
| (8) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児外科      | 岩村喜信        |
| (9) 独立行政法人国立病院機構 | 岡山医療センター | 小児外科      | 中原康雄        |

### 研究要旨

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—

### 1.目的

この研究は、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、クエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬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、また可能な限り薬物動態を検討し、更に安全性については、年齢によって、特に2歳以下（3歳未満）の児で3歳以上の小児に比べて大きな問題がないかの検討を行うことを目的とする。

### 2.方法

今年度は、前年度より引き続き本治験を実施する。

### 3.結果

#### 【治験の実施】

実施目標例数が15例であったが、  
平成16年度 1例  
平成17年度 8例を実施した。

### 4.考察

今回の研究の実施にあたって

#### 1)「実施体制の整備・構築」：

当院管理室の協力を得ることにより、企業治験のみならず医師主導における治験に対しても実施体制が構築されたことは、当院においても今後の臨床研究の発展の一助となることができた。

しかしながら、企業主体の治験とは、大きく異なり全ての事務処理を責任医師、分担医師及び事務局が行うため、かなり激務となったことも事実である。



## 2)「治験の実施」:

症例の組み入れ、モニタリングが進むにつれ、逐次各症例に対して逸脱等の有無、問題点の抽出を行ったが、治験実施計画よりの逸脱が起こってしまった。治験実施計画書の作成時より当院より参加していた医師が異動により度々変更され、当院での現状把握し問題点の抽出や、逸脱が起こらないように他施設と議論・調整を治験実施計画書の作成時点で十分すべきであったと反省している。

また、実施途中において、責任医師の異動による交代があったこと、EDC システムによる症例報告書の再点検及び固定にかなりの時間(数ヶ月)を要してしまったため、実施目標例数に完遂できなかった。

## 5.結論

平成 18 年 4 月に各実施施設の責任医師及び事務局が集まり「症例検討会」が行われ、その場にて今回の治験の成果（有効性、安全性の評価）が議論され結論づけられるであろう。

## 6.研究発表

なし

## 7.その他

なし

## 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

所 属 北里大学病院麻酔科  
研究者 外須美夫  
研究期間 平成17年4月～平成18年3月

### 分担研究者

- (1) 北里大学病院麻酔科 岡本浩嗣
- (2) 北里大学病院麻酔科 肝付洋
- (3) 北里大学病院麻酔科 小澤章子
- (4) 北里大学病院麻酔科 磯野雅子

### 研究要旨

新生児及び小児（6歳以下）において上記臨床試験のプロトコルに従ってクエン酸フェンタニルの投与を行い、有効性と安全性の評価を行った。

### 1.目的

新生児及び小児（6歳以下）においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性の確認と安全性の評価を行うことを目的とする。

### 2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験の形態のもと、6歳以下の新生児及び小児において気管挿管・全身麻酔のもとに手術を受ける症例を対象とした。臨床試験のプロトコルに従って患者選択を行い、術前診察および同意書の取得を行った。手術当日、前投薬は施行せずに手術室に搬入、麻酔を導入した。導入は亜酸化窒素・セボフルランあるいはペントバルビタールを用い、ベクロニウムにて筋弛緩を得た後、気管挿管を行った。血行動態の安定を得た後、クエン酸フェンタニルを体重あたり2 $\mu$ gを外科手術開始10分前に静脈内投与し、手術を開始した。手術終了後覚醒させ、抜管基準を満たしておれば抜管し翌日まで観察を行った。フェンタニルの投与前後、手術開始後20分間の血圧、心拍数の変化を記録し、また呼気終末炭酸ガス濃度（ETCO<sub>2</sub>）や中枢温、パルスオキシシメータで測定した経皮的酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）の変化も同時に記録した。抜管後は上記のバイタルサインズに加えて呼吸抑制がないかどうかを呼吸数とその大きさを観察し、痛みの程度（痛み顔スコアを使用）、悪心、嘔吐、搔痒感、便秘その他考えられるすべての副作用発現の有無とその程度（Grade 1～5）を調べた。術後15時間まで以上の観察を経時的に行い、翌日または退院時にフォローアップを行った。

### 3.結果

9名の小児が対象症例として選択された。45週以上2歳未満5例、2歳以上6歳以下4例であり、施行された手術は鼠径ヘルニア根治術9例であった。

有効性の評価は本研究が多施設共同臨床試験の形態をとっているため、現時点では統計的評価を含む有効性の正確な評価は施行不可能であるが、その概要を以下に示す。

血行動態については外科手術時に、血圧と脈拍同時に20%を超える変動を起こした症例はなく、特別な治療を必要とした症例はなかった。クエン酸フェンタニルの投与後は全例で安定した血行動態保持でき、おおむね有効と判断された。その他のバイタルサインズにおいても術中は大きな変動はなかった。覚醒や抜管については覚醒遷延や抜管遅延を生じた症例はなく、全例手術終了後30分以内に抜管することができた。

抜管直後から、全例で自発呼吸は十分であり、咽頭反射も保たれており、呼吸抑制はなかった。術後においても呼吸抑制やそれによる SpO<sub>2</sub> の低下は 1 例も生じなかった。

術後の痛みについては、全例で痛み顔スコア 2 以内であり優れた鎮痛効果をもたらした。その他の術後フォローアップまでのバイタルサインズにおいては、3 例で軽度の一過性の体温上昇を認めた（腋下温度 38-39 度、冷却のみにて改善）が他症例で変動はなかった。

副作用（有害事象）においては、まず重篤な有害事象は生じなかった。2 例で、術中のイソジン消毒による皮膚の軽い反応があったが軽快した。また 2 例の乳児において術後 2-3 時間ほどしてミルクの嘔吐が認められたが、溢乳との区別が難しい事象であり、3-4 時間後には軽快した。上記 2 つの有害事象ともクエン酸フェンタニルの投与との因果関係は否定できなかったが、軽症であると考えられた。

退院は全例手術翌日（フェンタニルの投与翌日）に行われたが、バイタルサインやその他の以上な診察所見（全身倦怠感、肝腫大、浮腫、黄疸等）はなかった。1 例で術前から存在した鼻閉などの軽い感冒症状が持続していたが変化は認められなかった。

#### 4. 考察

臨床試験のプロトコールについてはよく練られた完成度の高いものであったためその施行に関して大きな問題点はなかった。プロトコールには薬物動態の検討のため採血の事項が入っているが代諾者からの同意が得られず施行されなかった。

クエン酸フェンタニル投与の安全性・有効性に関しては前述したように 9 例のみで結論を出すのは早計であると考えられるが、9 例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。軽度ながらも 2 つの有害事象、発熱・嘔吐が生じているので慎重な観察を行っていく必要があると考えられる。

#### 5. 結論

6 歳以下の小児 9 例においてクエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した。9 例を経験した範囲内では、安定した血行動態が得られ、優れた鎮痛効果があり大きな合併症もなく安全で有効と判断される。今後、多施設での結果を総合し正確な安全性・有効性の判断をしていく必要がある。

#### 6. 研究発表

該当なし。

#### 7. その他

なし。

## 医師主導型治験の実施に関する研究

所属 国立成育医療センター 手術集中治療部

研究者 宮坂勝之

研究期間 平成17年4月ー平成18年3月

### 研究要旨

2才以下の小児では禁忌とされているクエン酸フェンタニルの禁忌条項を、小児での安全性確認を目的とした医師主導型治験の最終年度として、目標症例を達成できた。

#### 1: 目的

2才以下の小児では禁忌とされている合成麻薬であるクエン酸フェンタニルの、添付文書上での禁忌条項を外すに十分なエビデンスを揃えるために、日本ではじめての医師主導型治験を成功させる。

#### 2: 方法

適応となる症例を多く取り扱う診療科を集めて趣旨説明を行ない了解を得た後に、手術予定表に基づき家族への説明を行ない、同意を得た。麻酔中の全てのバイタルサイン、処置、投薬記録は MightyComp(フィリップス社)にリアルタイムで取込まれた。手術室外の患者データは HIS(富士通社)に記入された。

#### 3: 結果

電子的にとりこまれたデータの転記、そしてデータの検証という、電子化時代にそぐわない作業が予想外にあったが、全30例の治験を終了し、解析の段階にもちこめた。

麻薬であり、麻酔中の薬剤、しかも2才以下の小児での使用が中心であり、そして電子カルテと大きな障壁が予想された。実際電子的に取り込まれた数値の厳密性が、余分な事務作業を増やす場面があり、将来的にプロトコル作成時には考慮が必要だと考えられた。

#### 4: 考察

解析段階に入りもっとも問題だと考えられたことは、全てが電子カルテ対応でないことによる予定外の転記作業と誤記の問題、余りに正確な電子カルテ記載、タイムスタンプが、逸脱事象を派生させたことである。電子時代に合わせたプロトコルの作成が求められる。

#### 6: 結論

わが国で最初の医師主導治験を、小児麻酔症例であり、また電子カルテが介在するとの障壁がありながら、それを乗り越え実施できた、2才以下禁忌条項取り外しの目途がたった。