

「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

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

「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で承認を得た。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。

1.目的

平成 17 年度から「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」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（庶務課および治験管理室）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、治験分担医師、治験管理室と協議を行い、資料を作成する。

3.結果

平成 17 年 9 月 7 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（庶務課および治験管理室）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 17 年 8 月 2 日に自施設での治験審査委員会が開催され、治験担当医師より治験実施計画書の説明を行い、平成 17 年 8 月 4 日に治験実施に関する承認を病院長から得た。

平成 18 年 2 月 20 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、および当方の答えに関しては、別途、資料で添付した。

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 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無し。

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
フェノバルビタール

平成17年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）年4月

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

所 属 香川大学医学部小児科

研究者 伊藤 進

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

分担研究者

- | | |
|---------------------------|-------|
| (1) 昭和大学医学部小児科 | 板橋家頭夫 |
| (2) 国立成育医療センター総合診療部 | 土田 尚 |
| (3) 大阪府立母子保健総合医療センター臨床検査室 | 平野 慎也 |

研究協力者

- | | |
|-------------------------|-------|
| (1) 香川大学医学部附属病院周産母子センター | 河田 興 |
| (2) 香川大学医学部小児科 | 大久保賢介 |
| (3) 東京女子医科大学医学部小児科 | 林 北見 |
| (4) 順天堂大学医学部臨床薬理 | 伊藤澄信 |
| (5) 北里大学薬学部臨床統計部門 | 竹内正弘 |

研究要旨

平成 16 年度の「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 8 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、生物統計家等と更に検討し、最終版の完成を支援、調整、管理した。また、各種業務の手順案を作成し、各治験実施施設に提供し、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計画届を作成・提出し、治験開始を支援した。治験計画届提出後は治験実施計画書、症例報告書の記入、副作用報告その他についての問合せに対応し、また治験実施の調整管理を実施している。

本邦において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新生児に対する治験として、様々な困難と遭遇したが、大きな問題点は解決して 9 月 13 日に治験計画届を提出、調査期間に医薬品医療機器総合機構から照会・協議を経て、医薬品医療機器総合機構より治験開始の連絡を 11 月 8 日に受けた。協議事項を受けて、同意取得方法の変更について治験実施計画書の改訂を行い、報告書作成の時点では一部施設で治験審査中であり、症例の登録は未である。

今後未承認施設における治験審査で概略を一部示した同意説明文書等が承認され、症例エントリー、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、治験を無事終了できるように調整管理を続ける予定である。現状では新生児における緊急状況下の治験に準じた状況での医師主導治験の実施は困難が大きい。規制当局をはじ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への道筋をつけたい。

1. 目的

医師主導治験において、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の第 III 相治験実施を行うために治験実施計画書、治験同意書、治験薬概要書および症例報告書その他必要書類の最終版の完成を支援、調整、管理する。

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 16 年度の「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 8 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、生物統計家等と更に検討し、最終版の完成を支援、調整、管理する。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、各種業務の手順案を作成し、各治験実施施設に提供する。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準備を行い、また実施の調整・管理を行う。

大阪府立母子保健総合医療センター、国立成育センター、独立行政法人国立大学病院機構岡山医療センター、東京大学附属病院を除いた 4 治験実施施設では医師主導治験の標準業務手順書（SOP）が完成しておらず、早急に標準業務手順書を整備し、その治験実施施設での承認を得る。

3. 結果

治験調整事務局は香川大学医学部附属病院治験管理センターに設置し、治験調整医師として伊藤進及び河田興が調整管理業務を統括することとした。平成 17 年 4 月以降、各施設及び委託先と頻回に打合せを行い、4 月 15 日に治験準備会、各治験実施施設の治験審査委員会では 5 月以降、1-3 回の審議を経て 8 施設全てで条件付きの施設を含め承認され、9 月 13 日に治験計画届を提出、9 月 27 日に治験届提出後全体会議を実施した。

有害事象のハンドリングについてはノーベルファーマ株式会社、日本医師会治験促進センター、調整事務局の間で打合せを周到に行い、7~8 月に各治験実施施設での安全性情報説明会を行い、9 月には実際に Fax サーバを用いたハンドリングの予行演習を行った。

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（1 例として香川大学医学部附属病院版）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、各施設の手順書等の確認、修正を行った。モニタリングについては、各施設に対し治験実施前モニタリングを行い、問題点の確認、修正を行っている。また本報告書提出後、症例エントリーがあった際には症例エントリー後のモニタリングを実施し、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。モニタリングは当初想定した製薬企業治験のモニタリングよりも症例ファイル作成などを含む複雑な業務が発生している。

大阪府立母子保健総合医療センター、国立成育センター、独立行政法人国立大学病院機構岡山医療センター、東京大学附属病院を除いた 4 治験実施施設での医師主導治験の標準業務手順書（SOP）の作成を支援し、標準業務手順書を整備し、実施施設での承認を得た。医薬品医療機器総合機構との検討を行い、概略を示した同意説明文書を用いた同意取得方法を決定し、周知するとともに各治験実施施設との調整を行った。

4. 考察

新生児領域での医師主導治験の実施準備には、膨大な作業が必要であった。本治験の実施・調整・準備が

困難であった原因は多々あるが、大きなものだけで以下のようなものが考えられる。

1)対象疾患患者数が少ないため、企業のメリットが少なく製薬企業がなかなか手を出さない、2)治験薬のみの効果・安全性の判断は難しく、その評価について工夫が必要である、3) 新生児疾患の緊急性・重篤度が高く、インフォームドコンセント、いつ誰からどのように取得した同意が適切か、誰も明確な回答を持たない、4)対象の不均一性、出生体重・在胎期間の対照のばらつきが大きく層別化が必要であり、臨床検査の基準値、投与量の設定が難しい、5)母体から出生し、成長・発達途上の児であり治験のエンドポイントの設定が難しい、6)実施計画において成人データの利用が難しい、7)施設毎の設備・環境が非常に異なるため、均一の標準療法に準じた実施計画の設定が難しい、8)ランダム化が難しい、9)新生児医療は救急医療であり、人的資源が不足している、10)院外の施設での治験開始は出来ない、11)各施設での治験の経験・前例が少なく、治験実施施設における新生児への同意説明文書の雛形もなく整備が困難である、12)現場医師にも治験の計画・立案、モニタリング、データマネジメント、副作用報告を深く理解したものがほとんどいない、13)各施設の治験審査委員会の新生児審査の経験不足がある、14)調整事務局が医師主導治験として各委託先及び施設に対してどのような調整管理を行うべきかノウハウが少ない、14)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が散見される、15)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治験を実施することは、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。

5. 結論

医師主導治験を行うにあたり、医師主導治験の標準業務手順書（SOP）が未整備の施設においては作成を支援し、標準業務手順書を整備し、実施施設での承認を得た。

治験実施計画書 ver2.0 とそれに対応する治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書その他各種手順書を完成させ、各施設での治験審査を受けた。施設より指摘を受け確認・修正が必要となり、ver2.1 版とそれに対応する治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書その他各種手順書を完成させ、治験審査承認後に治験届を提出した。治験計画届提出後も医薬品医療機器総合機構との検討を経て、さらに同意取得方法の改訂を行ったことや、対象患者数が少ないことより、被験者登録は未である。

適切な方法で治験が行われるように、これからも作業の継続がさらに求められている。その内での社会的な方法や作業の整備が求められている。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

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

所 属 昭和大学医学部

研 究 者 板橋 家頭夫

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

研究要旨

医師主導治験において、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・安全性に関する治験を実施するため、治験計画届出書提出のための準備として、

1. 治験薬概要書の内容について検討・吟味し、修正を行った。
2. 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を示した文書の作成を行った。

1. 目的

「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」の治験計画届出書を提出するに際し、添付書類である治験薬概要書の内容について臨床的な観点から検討・吟味し、修正を行う。また、当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を示した文書を作成した。

2. 方法

関係文書を収集し、治験薬概要書、当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を示した文書を作成する。

3. 結果

治験薬概要書 ver2.1 (2005.9.9 作成)

当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を示した文書 (添付)

4. 考察

「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」の各治験実施施設 IRB において、治験薬概要書に 1. 安定性のデータ、2. 配合変化についてのデータが不足しているとの指摘を受け、これらの内容を治験薬概要書に追加する必要がある。また、3. 治験薬概要書の内容を持って今回の治験での新生児投与の妥当性をどう評価しているかの見解を含め、当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を示した文書を作成し、治験計画届出書に添付し医薬品医療機器総合機構へ提出した。

5. 結論

治験薬概要書 ver2.1 (2005.9.9 作製)、

治験の方法が科学的に正当であると判断した理由を示した文書を作成し提出した。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

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

所 属 国立成育医療センター

研究者 土田 尚

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

研究要旨

医師主導治験「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」の各治験実施施設 IRB、治験計画届出書提出後 30 日調査において、同意取得方法について指摘を受け、治験実施計画書の同意に関する記載内容・同意説明文書について、現実的な問題をクリアしつつ倫理性に配慮して治験を実施するという観点において、十分に配慮し得る内容となるよう考慮された治験実施計画書を作成した。

1.目的

新生児を対象とした医師主導治験である本研究における同意取得方法、治験実施計画書の同意に関する記載内容・同意説明文書について、緊急性を有しながら同意を取得するという現実的な問題を解決しつつ倫理性に配慮して治験を実施するために実施すべき手順、またそれらの実施時期が妥当となるよう規定することを目的とした。

2.方法

各治験実施施設 IRB 審議結果および指摘事項、治験計画届出書に対する医薬品医療機器総合機構からの照会事項・回答の内容を吟味し、治験実施計画書の同意に関する記載内容を作成する。

また、同意説明文書案について、緊急時に使用する概略版を作成し、概略版においても GCP 第 51 条で定められている必要事項（15 項目）が必要という指摘について検討・吟味し、修正を行う。

3.結果

「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」－治験実施計画書 ver2.21（p.22～p.24）－添付。

「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」－同意説明文書 ver2.1(2006.10.28 作成 香川版)－添付。

「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」－同意説明文書概略版 ver1.0(2005.10.31 香川版)、ver1.1(2006.1.25 香川版)－添付。

4.考察

治験を行う際の説明・同意は、文書あるいは口頭のいずれかで取得するが、現在は口頭同意のみで治験薬を投与し、治験を開始することは緊急状況下の治験を除き原則として認められない。ただ、今回の治験ではけいれんを発症して搬送される場合など、緊急性を鑑みて、概略版への署名を入手することで治験薬投与開始を可能とした。概略版での同意取得についても GCP 第 51 条で定められている必要事項（15 項目）を充足する必要があるかについては議論を行い、緊急時の同意取得方法

について現実的な問題を解決しつつ倫理性に配慮して治験を実施するために実施すべき手順、またそれらの実施時期が妥当となるよう規定した。

5.結論

「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」－治験実施計画書 ver2.21 (p.22~p.24)。

「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」－同意説明文書 ver2.1(2006.10.28 作成 香川版)。

「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」－同意説明文書概略版 ver1.0(2005.10.31 香川版)、ver1.1(2006.1.25 香川版) を作成した。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

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

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター

研究者 平野 慎也

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

研究要旨

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を医師主導治験で行うために、動画判定に関わる手順を作成した。

1.目的

新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの治験実施計画書での動画判定に関わる手順の検討を行い、手順書の作成および改訂を行う。

2.方法

「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」の治験実施計画書に基づき、1.動画判定委員会の設置・運営に係る手順書、2.動画の取扱いに関する手順書を作成する。

3.結果

1.動画判定委員会の設置・運営に係る手順書 ver2.1（2005.8.1 作成）、2.動画の取扱いに関する手順書 ver2.3（2005.11.7 作成）を作成した。（添付）

4.考察

有効性をけいれんの有無で評価するため、各実施医療機関間、または治験責任（分担）医師間のばらつきを少なくするため、動画判定委員会を設置し、治験薬投与後の被験者の様子を撮影した動画により新生児けいれんの診断、有効性（主要評価項目）についてその妥当性を検討する。1.動画判定委員会の設置・運営に係る手順書 ver2.1 では、委員会の妥当性について定義し、2.動画の取扱いに関する手順書 ver2.3 では、資料の特殊性（動画記録であること）からマスキングを確実に行うこと、また資料保管方法について十分に配慮がなされた作成を心がける必要がある。

5.結論

委員会の妥当性を示した動画判定委員会の設置・運営に係る手順書 ver2.1 を作成した。

資料の特殊性（動画記録であること）からマスキングを確実に行うこと、また資料保管方法について十分に配慮がなされた動画の取扱いに関する手順書 ver2.3 を作成した。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

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

所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科
研究者 北島 博之
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に治験実施施設として、研究計画書に基づき、さらに院内での試験実施体制および試験支援体制の確認、整備を行った。

1. 目的

新生児けいれんに対してフェノバルビタールを静脈内投与し、けいれんを治療することは、欧米など世界中で標準的治療となっている。日本では、フェノバルビタールの筋肉内・皮下注射用製剤および坐剤は市販され安全に用いられているが、静脈内注射用製剤は販売されていない。筋肉内・皮下注射用のフェノバルビタール注射剤を、同意を得たうえで静脈注射として使用している現状もある。このたび適切なフェノバルビタール静脈内注射用製剤の開発、製造販売の許認可申請の意思を表明した製薬会社の協力が得られ、日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に参加し、静注用フェノバルビタールの有効性、安全性について検討することを目的とする。

2. 方法

日本医師会治験促進センターの治験実施医療機関の要件を満たしていることを再度確認する。また、「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」の研究計画書を治験調整事務局および参加施設間との電子メールなどを通しての協議をおこない確定させる。また治験薬の受領をおこなう。同時に院内でのフェノバルビタール血中濃度測定を含む臨床検査項目についても測定法、測定機器などにつき、関連部署との連携をさらにはかりつつ確認する。試験実施に向けての院内関連部署、担当部署（新生児科）での最終調整をおこなう。

3. 結果

1) 治験薬に関して

当センターへの治験薬の運搬、搬入に関して治験調整事務局との電子メールによる相互連絡、及び治験薬提供者とのミーティングをもった。治験薬運搬については、治験薬運搬手順書を含み、日本通運との契約を締結した。その後、治験薬運搬手順書、治験薬管理手順書を当センター薬局長に手渡し、治験薬提供者に治験薬提供依頼書を送付し、当センター薬局に治験薬の搬入を完了させた。同時に薬局長より治験薬受領書を送付した。
また、治験薬管理表を作成、管理用ファイルを作成した。

2) 試験実施に関して（臨床業務）

当センターの新生児集中治療室でそれぞれの対象患者に対して、事前説明、同意から実施まで試験がより円滑に実施できるよう計画書、説明文書、同意書などをファイルした病棟用ファイルを予定症例数分作成した。

治験調整事務局から最終的に提供された同意文書概略版を大阪府立母子保健総合医療センター版として作成した。

研究計画書に規定されているフェノバルビタールの血中濃度測定方法について薬局にて講習を

うけ、担当医が柔軟に対応できるように体制を整えた。またその講習を踏まえて、血中濃度測定マニュアル作成のため薬局血中濃度測定部門の写真を取込み、わかりやすく大阪府立母子保健総合医療センターでのフェノバルビタール血中濃度マニュアルを作成し完成させた。また治験薬投与量など頻回にわたって症例ファイルに検討を加え、より使いやすく作成した。

3) 試験実施に関して（事務局業務）

主に院内治験審査委員会への対応であるが、治験調整事務局からの報告を受けての試験計画書、同意説明文書概略版、および分担医師追加・削除、履歴書作成、職名変更についての報告を行った。

調整事務局からのアンケートに答えるべく平成18年1～3月間の、新生児けいれんの患者数十分な準備が出来ていたとして治験に組み入れられたであるはずの患者数、及び治療効果について院内の調査をおこなった。

その他、東京CROにより複数回行なわれたモニタリングに立ち会い対応した。

4. 考察

今年度は、本研究の実施計画書の未完成にむけ、事前説明のための説明文書概略版などでの調整が必要であった。なお今しばらく研究計画書確定までには細かな部分の調整に時間がかかりそうである。

院内の体制整備にあたっては、まず試験実施の重要なポイントの1つである血中濃度測定について、試験担当医師が独自で、測定ができるように薬局での講習を受けた。血中濃度測定マニュアルも完成させることができたので、より迅速に対応できるのではないかと考えられる。しかし超低出生体重児の入院数も多く、そのケア、処置に忙殺される当センターの集中治療室で、この治験にどれだけ専任の人材、時間を確保できるかが成功の大きなポイントではないかと考えている。新たな人材の雇用も念頭におかなければならない。

治験審査委員会申請・報告の準備など事務的な手続きに関しては、当センターですでに行なわれている医師主導治験である「新生児および小児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」の経験はまずまず有効に活用できているのではないかと思われる。

しかし臨床現場に則したより細かな支援体制や先行治験の経験ももちろんではあるが、治験促進センターを含めた行政的な立場からの各施設での治験支援体制を人的な面からもさらに強力に支援していく必要があるのではないかと考える。

5. 結論

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に治験実施施設として参加し、今年度は研究計画書に基づき、院内での試験実施体制および試験支援体制の確認、整備をおこない、院内治験事務部門（大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室を含む）の協力を得、施設内で開始に向けての準備をさらに整えた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 香川大学医学部 小児科
研究者 伊藤 進
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

医師主導治験において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：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

医師主導治験の多施設共同臨床試験の実施施設の一つとして、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・安全性を検討する。

2.方法

新生児を対象とした、非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

本年度は治験を行う準備及び環境整備を継続し、治験を開始した。

本施設で当治験を実施するために医師主導治験のための標準業務手順書等を作成し、当院治験審査委員会での審査・承認を得た。治験計画届に対する照会・協議、また各治験実施施設の治験審査での結果を反映した治験実施計画書等の修正が行われ、改訂が行われたものについて当院治験審査委員会での審査・承認を得た。治験開始にあたり、治験薬の搬入を行った。また、医局・病棟 NICU スタッフへ当治験の方法・背景・実施上の注意等の説明会を開催した。治験実施計画書上の安全性の確認のための観察、検査項目、有効性の判定のためのけいれん記録環境整備を行った。フェノバルビタール血中濃度測定機器の調整を行い、24 時間測定可能な状態にした。平成 17 年 6～8 月に血液ガス測定装置 ABL625 の精度管理を行い、はずれ値の多いことが判明した。そのため、自動較正をする ABL800FLEX を導入した。

当施設の治験審査承認後、治験計画届を作成し医薬品医療機器総合機構へ各治験実施施設の連名で治験計画届を提出した。多施設共同治験のため、各施設で協調して治験を実施するために開催された実施施設全体集会へ参加した。安全性情報(副作用報告等)のシステムの利用方法について説明を受け、そのテストを行った。

各施設治験審査委員会・医薬品医療機器総合機構との協議事項を受けて、同意取得方法の変更について治験実施計画書の改訂を 11 月に行い、概略版を使用した同意取得に関し、治験審査委員会の承認を予定していることや、対象患者数が少ないことより、報告書作成の時点では症例の登録は未である。

4.考察

治験を実施するにあたり、膨大な作業が必要であった。本治験の実施のための準備が困難であった原因は多々あるが、主要な要因を下記に示す。

1) 新生児疾患の緊急性・重篤度が高く、インフォームドコンセント、いつ誰からどのように取得した同意が適切か、誰も明確な解答を持たない、2) 新生児医療は救急医療であり、人的資源が不足している、3) 施設での医師主導治験の経験・前例がなく、治験実施施設における新生児への同意説明文書の雛形もなく整備が困難である、4) 現場医師にも治験の計画・立案、モニタリング、データマネジメント、副作用報告を深く理解したものがほとんどいない、5) 施設治験審査委員会の新生児審査の経験不足がある、6) 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が散見される、7) 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

で治験を実施することは、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難い。

治験相談、治験計画届後の医薬品医療機器総合機構の照会・協議及び各施設の治験審査で最も問題とされたのは、特に安全性についてであった。今までに緊急性を有した新 GCP 上の治験実施が実現していない上、新生児を対象にすること、さらに新生児がけいれんを起こしているという切迫した臨床現場で説明を行い、同意を支障なく得られるか等の問題について、治験審査委員会や医薬品医療機器総合機構との協議事項を受けて、現在も検討を繰り返し行っている。

5. 結論

医師主導治験のための標準業務手順書を作成し、治験審査委員会の承認を得た。治験実施計画書 ver2.0 とそれに対応する治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書その他各種手順書の施設での治験審査を受けた。他の治験実施施設治験審査・医薬品医療機器総合機構との協議事項を受けて、確認・修正が必要となり、ver2.1 版とそれに対応する治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書その他各種手順書の施設での治験審査を受け、承認後治験審査承認後に治験計画届を提出した。治験計画届提出後も医薬品医療機器総合機構との検討を経て、ver2.21 版とそれに対応する同意説明文書その他各種手順書の施設での治験審査を受け、承認された。

治験を開始にあたり、治験薬搬入を行った。また、医局・病棟 NICU スタッフへ当治験の方法・背景・実施上の注意等の説明会を開催した。治験実施計画書上の安全性の確認のための観察、検査項目、有効性の判定のためのけいれん記録環境整備を行った。フェノバルビタール血中濃度測定機器の調整を行い、24 時間測定可能な状態にし、総合周産期母子医療センター内の検査機器を整備した。各施設の治験審査承認後、治験計画届を作成し医薬品医療機器総合機構へ連名で提出した。実施施設全体集会へ参加した。安全性情報(副作用報告等)のシステムの利用方法について説明を受け、テストを行った。

以上を持って被験者の登録が可能となった。

夜間、休日を問わず治験対象となるけいれん患者が発生することが予測されるが、準緊急の状況で倫理面に配慮しつつ GCP を遵守した治験を行える体制整備と、医師、コメディカル他病院関係者への理解、啓発、教育が必要であり、さらに協議を行う予定である。

6. 研究発表

河田興、伊藤進、大久保賢介：「医師主導型治験 スタート後の問題点」 調整と問題点、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005. 10. 21
シンポジウム

河田興：Ⅱ 医師主導治験への取り組み、これまでの進展と企業側の対応 2. 医師主導型治験の進捗状況と、取り組みを通して得られたノウハウ・問題点 小児薬物療法の新たな展開をもとめて

2. 医師主導治験フェノバルビタール：治験準備における調整業務について、財団法人 日本公定書協会 普及啓発事業 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 2005. 12. 9
口演

河田興、伊藤進、大久保賢介：新生児における治験実施上の問題点「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」実施にあたって、第 26 回日本臨床薬理学会年会 2005. 12. 3
優秀演題口演

7. その他

治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 神奈川県立こども医療センター新生児未熟児科

研 究 者 猪谷泰史

研究期間 平成17年4月～平成18年3月

研究要旨

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

1.目的

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と安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験

3.結果

当年度は、治験審査委員会に医師主導治験SOPおよび治験実施計画の申請を行い、承認を得た。

治験実施の準備として、院内体制の整備、治験薬の搬入、必要な備品や試薬の購入、同意説明文書の作成・印刷を行った。

治験の実施に関する研究〔フェノバルビタール〕

所 属 熊本市立熊本市市民病院新生児科
研究者 近藤 裕一
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

熊本市立熊本市市民病院

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討するための痙攣患者の画像記録のための環境の整備を行う。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

平成 17 年度は、医師主導型治験の実施に必要な院内の、対象となる新生児痙攣の症例数の予測、必要な人員、設備の整備、確認を行い、IRB に提出する。

3.結果

新生児痙攣の症例数：平成 17 年 7 例と当院割り当て予定の 3 例を満たしていた。

新生児集中治療室（NICU）を 15 床有し、病的新生児の検査・治療が可能である。

小児科専門医が 6 名勤務しており、新 GCP 下の小児治験の経験がある。

治験審査委員会、治験管理室があり、新 GCP に沿った治験を行うことが可能である。

フェノバルビタールの血中濃度測定は、当院薬剤部にて従来よりルーチン業務として、TDX にて行っており、緊急時の測定も可能である。

院内の IRB において、平成 17 年 7 月 13 日に、本治験の実施が承認された。

CRC の契約を、熊本メディスと、平成 17 年 7 月 13 日に、締結した。

4.考察

2 年目として、静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討するための環境の整備を行った。その結果当院には、NICU とそのスタッフ、治験管理室、治験審査委員会が備わり、また病院総務課の全面的協力を得られることが判明した。

5.結論

当熊本市立熊本市市民病院には医師主導型治験の実施の体制が備わっていた。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科
研究者 中村知夫
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 伊藤 裕司
- (2) 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 伊藤 直樹
- (3) 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 藤永 英志

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

本年は臨床試験実施を目標としていたが、治験を実施することができなかった。その原因として、新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で行うために、治験調節医師と話し合いを重ねてプロトコル、治験薬概要書、症例報告書、同意・説明文、モニタリング手順書、動画の取り扱いに関する手順書などの書類の修正と、それに伴う IRB 審議、承認を繰り返し行なう必要があった。さらに、現場での治験が行えるように、治験管理室、治験薬剤師、治験看護師、東京 CRO(株)と協議し、症例ファイルの作成、修正を行った。また、現場医師、看護師への説明、生化学検査、生理検査部への協力の依頼と治験説明を行った。当院はすべてのオーダ、記録を病院、部門各々違った電子カルテシステムで行っているため、今回の治験のために新たなシステムを構築する必要があった。治験薬搬入も終了し、現場での作業もほぼ終了しており、来年度からは臨床試験が実施できると考えているが、今後とも数回の IRB 審議、承認、電子カルテシステムに基づく新たなインフラの整備も同時に必要となることが予想される。

4.考察

新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で親への臨床試験への理解、参加を促すために事前説明、同意を取る患者説明の部分と、電子カルテシステム上で逸脱なく臨床試験を行なえるかのシステム運用の部分で問題がないかの確認を行いながら、臨床試験を行なう予定である。

5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、早急なプロトコルにのっとりた治験を行うために、医師、看護師、薬剤師、看護師への理解、教育とともに、新しい電子カルテを使った臨床試験のシステムを構築して臨床試験を実施する必要がある。

6.その他

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科
研 究 者 伊藤裕司
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、本治験のために新しい電子カルテを使った臨床試験のシステムを構築して臨床試験を実施する。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

本年は臨床試験実施を目標としていたが、治験を実施することができなかった。その原因として、当院はすべてのオーダ、記録を病院、部門各々違った電子カルテシステムで行っているため、新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で行うという今回の治験のために新たなシステムを構築する必要があった。現場での作業もほぼ終了しており、来年度からは臨床試験が実施できると考えているが、今後とも電子カルテシステムに基づく新たなインフラの整備も同時に必要となることが予想される。

4.考察

新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で、電子カルテシステム上で逸脱なく臨床試験を行なえるかのシステム運用の部分で問題がないかの確認を行いながら、臨床試験を行なう予定である。

5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、早急なプロトコールにのっとった治験を行うために、新しい電子カルテを使った臨床試験のシステムを構築して臨床試験を実施する必要がある。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科
研 究 者 伊藤直樹
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、治験管理室、治験薬剤師、治験看護婦、東京 CRO(株)と協議し、症例ファイルの作成、修正を行なった。また、現場医師、看護師への説明、生化学検査、生理検査部への協力の依頼と治験説明を行なった。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

本年は臨床試験実施を目標としていたが、治験を実施することができなかったが、新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場での治験が行えるように、治験管理室、治験薬剤師、治験看護婦、東京 CRO(株)と協議し、症例ファイルの作成、修正を行った。また、現場医師、看護師への説明、生化学検査、生理検査部への協力の依頼と治験説明を行った。

4.考察

新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で臨床試験を行うためには、逸脱しないように細かな点まで検討を重ねることと、臨床現場の多くの方々が参加してもらえるよう、十分に話し合うことが必要である。

5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、早急なプロトコールにのっとり治験を行うために、医師、看護師、薬剤師、看護師をはじめとしてさまざまな職種への理解、教育が必要である。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科
研 究 者 藤永英志
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

医師主導治験において静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性に関する研究：第Ⅲ相臨床試験。

1.目的

静脈用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性・安全性を検討する。併せて、治験管理室、治験薬剤師、治験看護婦、東京 CRO(株)と協議し、症例ファイルの作成、修正を行なった。また、現場医師、看護師への説明、生化学検査、生理検査部への協力の依頼と治験説明を行なった。

2.方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。

3.結果

本年は臨床試験実施を目標としていたが、治験を実施することができなかったが、新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場での治験が行えるように、治験管理室、治験薬剤師、治験看護婦、東京 CRO(株)と協議し、症例ファイルの作成、修正を行った。また、現場医師、看護師への説明、生化学検査、生理検査部への協力の依頼と治験説明を行った。

4.考察

新生児が痙攣を起こしているという切迫した臨床の現場で臨床試験を行うためには、逸脱しないように細かな点まで検討を重ねることと、臨床現場の多くの方々が参加してもらえるよう、十分に話し合うことが必要である。

5.結論

夜間、休日を問わず治験対象となる痙攣患者が発生することが予想され、早急なプロトコールにのっとった治験を行うために、医師、看護師、薬剤師、看護師をはじめとしてさまざまな職種への理解、教育が必要である。