

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業

平成18年度 総合研究報告書集

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

目次

治験推進研究事業（メシル酸イマチニブ）	1
【総合研究報告書】	
CCT-B-1601 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 3
CCT-C-1601 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 10
CCT-C-1602 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	比留間徹 12
CCT-C-1603 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 14
CCT-C-1604 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 22
CCT-C-1605 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 24
CCT-C-1606 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	石井 猛 25
CCT-C-1607 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 27
CCT-C-1608 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 29
CCT-C-1609 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 31
治験推進研究事業（クエン酸フェンタニル）	35
【総合研究報告書】	
CCT-B-1603 医師主導型治験の調整管理に関する研究 [クエン酸フェンタニル]	中村秀文 37
治験推進研究事業（アルガトロバン）	41
【総合研究報告書】	
CCT-B-1604 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 43
CCT-C-1621 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	中村元行 47
CCT-C-1622 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 50
CCT-C-1623 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 51
CCT-C-1624 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 53
CCT-C-1625 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 56
CCT-C-1626 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 58
CCT-C-1627 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 60
CCT-C-1628 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 62
CCT-C-1629 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 64
CCT-C-1630 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 66

CCT-C-1631	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	68
CCT-C-1632	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	高本眞一	69
CCT-C-1633	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	71
CCT-C-1634	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	73
CCT-C-1635	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	77
CCT-C-1636	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	79
CCT-C-1637	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	81
CCT-C-1638	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	84
CCT-C-1639	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	86
CCT-C-1640	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	88
CCT-C-1641	医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]	松崎益徳	91
治験推進研究事業 (フェノバルビタール)			93
【総合研究報告書】			
CCT-C-1661	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	北島博之	95
CCT-C-1662	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	伊藤 進	99
CCT-C-1663	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	猪谷泰史	102
CCT-C-1664	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	近藤裕一	108
CCT-C-1665	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	中村知夫	110
CCT-C-1666	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	112
CCT-C-1667	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	五石圭司	117
CCT-C-1668	治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]	吉尾博之	121
治験推進研究事業 (塩酸ペプリジル)			123
【総合研究報告書】			
CCT-C-1701	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	庭野慎一	125
CCT-C-1702	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	小川 聡	127
CCT-C-1703	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	廣江道昭	129
CCT-C-1704	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	山下武志	132
CCT-C-1705	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	伊藤 誠	134
CCT-C-1706	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	小林洋一	137
CCT-C-1708	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	是恒之宏	138
CCT-C-1709	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	藤木 明	139
CCT-C-1710	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	相澤義房	141
CCT-C-1711	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	加藤貴雄	143
CCT-C-1712	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	新 博次	145
CCT-C-1713	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	奥村 謙	146
CCT-C-1714	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	朔啓二郎	148
CCT-C-1715	治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]	田邊晃久	149
治験推進研究事業 (沈降不活化インフルエンザワクチン)			151
【総合研究報告書】			
CCT-A-1703	沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした二重盲検群間比較試験 (第Ⅱ/Ⅲ相試験)	神谷 齊	153

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18年度 総合研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

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 国立がんセンター中央病院 臨床検査部 部長

研 究 者 藤原康弘

研究期間 平成 16 年 4 月～平成 19 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 9 施設が参加する多施設共同で行う第 II 相試験を実施した。平成 17 年 3 月 14 日より試験への登録を開始した。平成 18 年 9 月時点で、評価可能 18 例中 PR は 1 例であり、奏効率は 5.6%であり、期待された有効性が得られなかったため、合計 25 例を登録した時点で、平成 18 年 10 月 19 日に試験への登録を中止した。平成 19 年 3 月 30 日に医薬品医療機器総合機構へ治験の中止届を提出した。

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円滑に実施する。

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。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)日本語訳 JCOG(Japan Clinical Oncology Group)版—第 2 版を使用することとした。

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 例が登録可能と予想された。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、予定期間内に症例集積が可能と判断した。

2) 病理組織の中央診断

本試験対象となる肉腫について、組織型診断および c-kit および PDGFR の免疫組織染色について病理中央診断を実施することとした。

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。

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273条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。

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た。

6) 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、監査業務は、イーピーエス株式会社へ外部委託した。また、3名の病理医より構成される病理組織の中央診断パネル、効果・安全性評価委員会(国立がんセンター中央病院以外の委員2名を含む3名で構成)、効果判定委員会(国立がんセンター中央病院以外の委員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医歯学総合病院(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→部長 石井 猛へ変更)、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 櫛田和義)、愛知県がんセンター中央病院(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施設であった。なお、本治験の実施にあたり、治験の実施に必要な文書(治験実施計画書、説明同意文書、症例報告書、治験の実施に関する業務の標準業務手順書(17種類))を国立がんセンター中央病院、および北里研究所が共同で作成した。治験届の提出に先立ち、改正GCP第15条の7に規定する文書が各施設の治験審査委員会にて審議された。そして、各施設の治験審査委員会での承認が得られた。

3.結果

1) 治験届の提出と治験薬の搬入

2) 6)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(国内における治験薬供給に関する窓口)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各施設へ治験薬の搬入が行われた。

2) 症例の登録状況、および治験の進捗状況

平成17年3月14日に1例目が登録された。その後の月毎の症例登録状況は、平成17年3月2例(平成16年度合計2例)、4月4例、5月1例、6月1例、7月1例、8月3例、9月なし、10月1例、11月なし、12月1例、平成18年1月なし、2月1例、3月2例(平成17年度合計15例)、4月3例、5月なし、6月3例、8月1例、および9月1例(平成18年度8例)であった。

平成17年3月より平成18年8月までに24例が登録された。予想された症例の登録状況が不良なため、治験実施計画書には中間解析の実施は規定されていなかったが、今後の試験の継続を検討する必要があると治験調整事務局は判断した。24例が登録された時点でCRF回収が可能であった適格例18例の有効性を検討した。奏効率は5.6%(1/18)であった。この結果より、今後、登録を継続しても期待した治療効果(期待奏効率30%)が得られる可能性が低いことが予想された。このため、本治験の登録を終了することが妥当であると治験調整事務局は判断した。さらに、治験の登録終了の妥当性について効果・安全性評価委員

会へ審査を依頼し、本治験の登録終了は妥当であるとの審査意見が得られたため、本治験は平成 18 年 10 月 19 日に登録を終了し、合計 25 例が試験へ登録された。なお、治験参加施設毎の症例登録数は、新潟大学医歯学総合病院 5 例、慶應義塾大学病院 1 例、日本大学医学部附属病院板橋病院 0 例、千葉県がんセンター 1 例、神奈川県立がんセンター 2 例、愛知県がんセンター中央病院 5 例、岡山大学医学部・歯学部附属病院 4 例、国立病院機構 九州がんセンター 2 例、および国立がんセンター中央病院 5 例であった。なお、12～18 歳の青年期の症例は試験へ登録されなかった。

治験開始後に治験実施計画書について、平成 18 年 3 月 1 日までに 3 回の改訂(平成 17 年 4 月 1 日、8 月 29 日、および 12 月 20 日)を行った。また、1 例が実施計画書で規定する治験薬の投与期間中に腫瘍縮小効果が保持されていたため、継続投与に関する規定、および説明・同意文書を作成した(平成 17 年 10 月 31 日)。治験実施計画書の改訂に伴い、責任医師、および分担医師を対象とした会議を 2 回開催した(平成 17 年 7 月 25 日、平成 18 年 3 月 22 日)。また、症例の集積に伴い、2006 年 6 月より試験のモニタリング状況や安全性情報に関する検討会をテムリック株式会社のモニタリング担当者、および北里研究所臨床薬理研究所データマネジメント業務担当者と月 1 回定期的に開催した。

3) 病理の中央診断状況

平成 17 年 3 月より平成 18 年 9 月までに病理中央診断へ提出された組織標本は 49 検体であった。免疫組織学的検査による c-kit/PDGFR の発現状況は、c-kit(+)/PDGFR(+)³ 例、c-kit(+)/PDGFR(-)⁶ 例、c-kit(-)/PDGFR(+)²² 例、c-kit(-)/PDGFR(-)¹⁸ 例であった。これらの c-kit or/and PDGFR 陽性 31 例中、実際に試験に登録されたのは 24 例であった。なお、1 例は登録後に病理中央診断の再検討により c-kit(-)/PDGFR(-)と診断され、不適格となった。

本試験の病理中央診は、病理中央診断は 3 名の病理医で行うことになっていたが、平成 17 年 5 月 6 日判定以前の症例に関しては、1 名の病理医だけの判定だったことが判明した。このため、病理中央診断について病理医と手順の確認を再度行い病理診断の標準業務手順書の改訂を行い、中央診断手順についての徹底を行った。その結果、1 例は当初病理中央診断にて PDGFR(+)と診断され試験に登録されたが、病理診断の再検討により PDGFR(-)と診断された。このため、不適格例と判断された。本治験では、治験参加施設での病理診断により c-kit、あるいは PDGFR のいずれかが陽性と判断された症例が試験への登録にあたり病理中央診断を受けたが、c-kit or/and PDGFR の陽性率は 63.3%(31/49 例)であった。参加各施設と病理中央診断での c-kit/PDGFR 発現状況の診断一致率が予想されたよりも低いと考えられたため、各施設の病理担当者を対象とした会議を平成 18 年 2 月 2 日に開催し、c-kit/PDGFR に対する免疫組織検査の方法について検討を行った。

なお、治験参加施設毎の病理中央診断への標本提出数(症例登録数)は、新潟大学医歯学総合病院 9 例(5 例)、慶應義塾大学病院 2 例(1 例)、日本大学医学部附属病院板橋病院 0 例(0 例)、千葉県がんセンター 5 例(1 例)、神奈川県立がんセンター 3 例(2 例)、愛知県がんセンター中央病院 7 例(5 例)、岡山大学医学部・歯学部附属病院 10 例(4 例)、国立病院機構 九州がんセンター 3 例(2 例)、および国立がんセンター中央病院 7 例(5 例)であった。

4) 重篤な有害事象の発生状況、審査、および規制当局への報告の状況

本治験薬に関する海外での有害事象報告について、初回治験届時の平成 16 年 11 月 2 より平成 17 年 10 月 27 日までに合計 2,277 件の CIOMS form(Council for International Organizations of Medical Sciences)を治験薬提供者より受領した。治験事務局、および治験実施医療機関により検討を行い、そのうち、薬事法施行規則 第 273 条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、15 日報告 16 8 件、7 日報告 4 件が該当し、それぞれ規制当局への報告を行った。平成 17 年 10 月 25 日に「「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について」(薬食審査発第 1025009 号)、および「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて」の通知(薬食審査発第 1025017 号)が発出された。この通知により、既に国内で承認されている医薬品を被験薬とし、用法・用量又は効能・効果の承認事項一部変更のための治験に関する副作用の症例報告のうち、海外で発生した症例については規制当局に対する報告の対象から除外された。このため、国内で既承認の薬剤を用いて医師主導治験を実施する際には海外で発生した有害事象報告について治験薬提供者より on time に受領し、規制当局への報告の必要性を検討することは不要となった。それ以降は本治験薬に関する海外での重篤な有害事象について、治験薬提供者より月 1 回の報告を受け、治験参加各施設において、治験審査委員会への報告を行った。

本治験については、平成 19 年 3 月 1 日までに 11 件の重篤な有害事象について効果・安全性評価委員会にて 14 回の審議を実施し、うち 1 件を規制当局へ報告(15 日報告)を行った。本治験で認められた重篤

な有害事象について、治験薬提供者より治験調整事務局へ6件の問い合わせを受けた。さらに、治験の適格基準変更に関する事項1件、および治験結果の症例検討資料の内容の妥当性の検討を効果・安全性評価委員会で審議した。治験薬に関する安全性情報について、平成19年3月1日までに治験薬提供者より7件の報告を受け、それぞれについて本治験責任医師らの見解、および本治験に関する今後の対応について規制当局へ報告を行った（研究報告4件、海外措置報告3件）。

なお、規制当局への報告対象の有無については、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。

5) 有効性、および治験の中止について

平成17年3月より平成18年9月までに24例が登録された。試験開始当初の予定より症例登録の進捗が不良であった。12ヶ月で20例、2年で合計40例を予定していたが、実際には、12ヶ月で15例であった。平成18年9月の時点で予定された症例登録期間が残すところ6ヶ月となったため、本治験の今後の症例登録の継続について検討することとなった。なお、本治験では、治験実施計画書に中間解析は規定されていなかった。平成18年9月の時点でCRF回収が可能であった適格例18例の検討では、奏効率は5.6%(1/18)であった。この結果より、今後、登録を継続しても期待した治療効果(期待奏効率30%)が得られる可能性が低いことが予想された。このため、本治験の登録を終了することが妥当であると治験調整事務局は判断した。さらに、治験の登録終了の妥当性について効果・安全性評価委員会へ審査を依頼し、本治験の登録終了は妥当であるとの審査意見を受領した。このため、本治験は平成18年10月19日に登録を終了した。そして、合計25例が登録された。引き続き、平成19年3月30日に医薬品医療機器総合機構へ治験の中止届を提出した。同時に、各施設において治験中止の手続きが行われた。

6) 治験実施計画書の適格性、および逸脱の状況について

治験実施計画書からの逸脱について、軽微なものを含めて、全登録例25例中18例、35件の逸脱を認めた。これらの逸脱により、それぞれ、有効性解析3例が不適格となった。逸脱の内容は、試験の適格性2例、説明・同意に関するもの2件、治療中の検査に関するもの14件、治験薬の投薬に関するもの7件、中止時・後観察期間における検査に関するもの8件、その他3件（GCP不遵守に関するもの2件、登録時に使用した登録票の紛失1件）であった。

7) GCPの遵守状況について

GCPの遵守状況について、2例に不遵守を認めた。1件は、治験参加施設において、治験審査委員会における治験実施計画書の審議記録が確認できず、治験実施体制の不備と判断した(改正GCP第15条の7)。もう1件は、治験終了後に被験者より治験薬の残薬の回収が行われず、当該被験者が治験薬を継続して内服していた。このため、被験者に対する安全性に関する責任が遵守されていないと判断した(改正GCP第45条の1)。治験事務局はこれらのGCP不遵守が認められた治験参加施設に対してGCP遵守の周知・徹底をはかるよう要請した。

8) 監査について

平成18年2月6日から2月15日 国立がんセンター中有病院、平成18年3月2、および3日 神奈川県立がんセンター、さらに平成18年3月23、および24日に愛知県がんセンターへの施設内監査が実施された。さらに、平成18年4月27日に北里研究所、平成18年6月7日に国立がんセンター中央病院へ病理中央診断のための施設内監査が実施された。これらの監査における主な指摘事項は、以下のとおりであった。

(a) 治験実施体制について

- ・ 医師主導治験の実施に関する標準業務手順書の記載内容に一部不整合が存在
- ・ 治験実施計画書、説明同意文書の版管理のルール付けが行われておらず、各治験参加施設で独自の改訂版が存在し、第三者が最新版であることを確認することが困難
- ・ 治験実施計画書の改訂に伴う、登録票や説明同意文書などの関連資料との整合性の確認が困難

これらの指摘事項を受けて、標準業務手順書の改訂や版管理の手順について検討を行った。今回の治験では北里研究所へ「治験コーディネーション」という名目で治験調整業務の一部を委託していた。監査では、治験調整事務局と北里研究所の間で役割分担が一部不明瞭な業務が存在するとの指摘を受けた。このため、治験調整事務局と北里研究所の間で治験調整業務の分担について再検討が行われた。

(b) モニタリングについて

- ・ 症例報告書の記載もれが多く、SDVの精度が低い

- ・モニタリング報告書の記載内容不十分

これらの指摘事項について、治験調整義務局はモニタリング委託業者にモニタリング手順の再検討を依頼した。

(c) 病理中央診断について

病理中央診断へのスライド送付日と治験への参加同意日が同じものが散見されたことが指摘された。このため、同意の取得後に病理中央診断用のスライドを作成することを治験参加施設へ周知・徹底をはかった。

7) 治験薬の管理について

治験薬の管理について、治験終了時に各施設において治験薬使用状況を確認した。9施設中8施設は、治験薬管理表上の使用状況とCRF上での使用状況に不整合は見られなかった。1施設において、治験薬管理表上の残薬数と比較して実際に返却された残薬数が少ない症例が2例認められた。残薬の不足分は被験者の紛失(廃棄)によると判断された。同一施設において、治験終了後に被験者より治験薬の残薬の回収が行われず、当該被験者が治験薬を継続して内服していた1例を認めた(既述)。さらに、同一施設で治験薬の総処方数と施設の残薬数に不整合が認められた(治験薬の総処方数+施設内の残薬数が施設への総納入数よりも少ない)。

4.考察

今回、多施設共同試験の形式で、医師主導型治験を実施した。本治験、および治験実施体制について考察を行う。

1) 本治験について

本治験は、試験開始当初の予定より症例登録の進捗が不良であった。12ヶ月で20例、2年で合計40例を予定していたが、実際には、12ヶ月で15例であった。各施設にて、c-kit、およびPDGFRの発現状況を検討し、いずれか、あるいは両方が陽性と判断された症例の病理中央診断における陽性率は63%(31/49例)であった。病理中央診断医、および各施設の病理医との検討会を行った。それによれば、GIST以外の肉腫におけるc-kit、およびPDGFRの陽性率を30%と当初予想していたが、実際には予想された割合よりも陽性率は低かったと考えられた。さらに、c-kit、およびPDGFRの発現状況を検討するための免疫組織染色結果の再現性が乏しいであることが指摘された。

c-kit、およびPDGFRの陽性率が当初予想された割合よりも低かったこと、および免疫組織染色法によるc-kit、およびPDGFRの発現状況の検査結果の再現性が乏しいことが、本治験の症例登録の進捗不良であったことの原因と考えられた。

2) 本治験の実施体制について

今回、医師主導型治験を実施することにより、以下に述べる問題点を指摘することができた。今後、医師主導型治験の普及を目指してこれらの問題点を一つずつ解決してゆくことが必要と考える。

①信頼性の高いデータ確保

企業主導の治験と異なり、治験の依頼者と実施者が同一なため、試験結果(有効性、および安全性)に偏り(研究者に有利な)が生じる可能性が懸念される。さらに、治験の質を向上させるためにモニタリング・監査の実施回数を増やせば、それらの業務にかかる経費がかさむこととなり、治験に必要な研究費の確保が困難な状況でモニタリング・監査の実施回数を増やすことはできない。これらの問題点を解消するために、治験調整事務局による治験参加施設に対する定期的な視察を行い、臨床研究に関する教育を行ってゆくことが必要であると思われる。

②健康被害発生時の対応

医師主導治験における被験者に対する補償措置について、改正GCPでは、「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」と規定されているが、被験者への補償については、現時点で医師自らが加入できるような保険制度は存在しない。医師賠償保険は、「過失が前提条件である」ため、治験中に認められた副作用に対応するには限界がある。

③安全性情報の収集・整理・報告、モニタリング、監査に必要な人材の確保

治験中の有害事象収集やデータベース化は、医師個人や治験実施だけでは不可能であり、特に、医師主導の治験では、当該治験薬で発生した有害事象報告は国内だけでなく、海外で生じた有害事象も薬事法で定める報告義務のある事象は規制当局へ報告しなければならない。このため、有害事象の取扱い業務のみでも非

常に手間がかかる。安全性情報の収集・整理・報告、モニタリングや監査の要員を実施医療機関内からどうやって確保するかについて事前によく検討しておく必要がある。特に監査（臨床試験の品質保証）は、被験者保護の観点から見ても、医師主導治験だけでなく、あらゆる臨床研究において、その重要性は今後も増すと考えられる。このため、医療機関内の体制をしっかりと整えておく必要があると思われる。また、人員の継続的な教育も将来的な課題と考えられる。

④プロジェクトマネジメント業務の know how の習得

今回の医師主導治験を実施するにあたり、治験調整事務局は臨床試験を運営するための、プロジェクトマネジメント業務を求められた。しかし、経験不足によりこのプロジェクトマネジメント業務を円滑にこなすことが困難であった。このため、モニタリング業務を外部委託する際に、その業務分担を明確に提示することができなかった。このため、本治験ではモニタリングの質が劣ったものと考えられる。今後、医師主導型治験を実施するにあたり治験調整事務局は、プロジェクトマネジメント業務の know how の習得を行うことが必要と考えられる。

⑤治験実施に必要な研究費の捻出

治験のデータマネジメント、モニタリング、あるいは監査を外部委託する際には、膨大な費用がかかるため、治験を行う際に研究費をどのように捻出するか大きな問題となる。さらに、厚生労働科学研究費などの公的な研究費は、現時点での研究費支給の継続期間は3年間なので膨大な手間のかかる医師主導治験においては、治験の準備から実施まで全てを3年間で終了させることは現実的に無理と考えられる。このため、5年程度の長い期間支給される研究費の制度の変更が望まれる。

⑥規制当局への医師主導治験に関する現状の問題点の提示

厚生労働省では、国内における治験の活性化（治験実施環境の改善や実務上の負担軽減など）をはかるために省令や通知の改訂を視野に同省医薬食品局が庶務をつとめる「治験のあり方に関する検討会」が平成17年3月より開催している。その検討会において、医師主導型治験における有害事象報告に関する業務量の軽減が検討課題として取り上げられた。その結果、平成17年10月に医師主導型治験における副作用報告の取扱いについての通知が発出された。この通知により、既に国内で承認されている医薬品を被験薬とし、用法・用量又は効能・効果の承認事項一部変更のための治験に関する副作用の症例報告のうち、海外で発生した症例については規制当局に対する報告の対象から除外された。このため、国内で既承認の薬剤を用いて医師主導治験を実施する際には海外で発生した有害事象報告について治験薬提供者より on time に受領し、規制当局への報告の必要性を検討することは不要となった。かわりに当該治験薬に関する海外での有害事象について治験薬提供者より定期的に情報提供を受けることとなった。今後、医師主導型治験の実施を通じて、現行の薬事法による規制との不整合を生じた事項について、その改善に関して規制当局への積極的な働きかけを行ってゆく必要があると思われた。

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による9施設が参加する多施設共同試験の形式で開始し、2年間で25例の症例を集積した。登録中の検討で、期待された有効性が得られず(奏効例は18例中1例で5.6%)、登録を中止した。今後、医師主導型治験の普及のために、治験実施施設における臨床試験実施体制の整備、安全性情報に係わる手続きの簡略化、治験審査委員会への審査等の手続きの簡略化などを目指した治験実施に係わる体制整備が必要である。

6. 研究発表

口演)

- 1) 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」2005年3月 東京(招請講演)
- 2) 藤原康弘: パネルディスカッション4 医師主導型治験の諸問題 医師主導治験の実際 第13回日本乳癌学会総会 2005年6月 倉敷
- 3) 藤原康弘: 治験とGCP 日本臨床腫瘍学会第5回教育セミナー 2005年8月 札幌(教育講演)
- 4) 藤原康弘: シンポジウム 医師主導型臨床試験の現状と問題点 医師主導治験の現状とその問題点 第64回日本癌学会総会 2005年9月 札幌(シンポジウム)
- 5) 藤原康弘: シンポジウム 12 医師主導臨床治験の現状と展望 医師主導治験の実施施設における問題点 第

43 回日本癌治療学会総会 2005 年 10 月 名古屋 (シンポジウム)

6) 藤原康弘:国際共同治験参加へのハードルー 治験責任医師 (臨床現場) から見て - 第 2 回レギュラトリーサイエンスフォーラム (日本薬学会) 2005 年 10 月 東京 (招請講演)

7) 藤原康弘: 特別企画 日本における医療制度と喫煙対策 新薬導入制度 第 46 回日本肺癌学会総会 2005 年 11 月 幕張 (招請講演)

8) M Fukutani, E Aotani, M Nonaka, M Takeuchi, N Ushirozawa, M Ando, Y Fujiwara :Registration-Directed Trials in Japan SoCRA 14th Annual Conference、Florida, U.S.A., September23-24.2005

9) 田川しのぶ、野中美和、福谷美紀、青谷恵利子、竹内正弘、後澤乃扶子、安藤正志、藤原康弘:医師主導治験の体制整備における CRC の役割 第 5 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議、2005 年 10 月 横浜

10) 後澤乃扶子、金子ゆかり、高山京子、福谷美紀、野中美和、青谷恵利子、竹内正弘、安藤正志、藤原康弘:医師主導治験における安全性情報のハンドリングについて 第 5 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2005 年 10 月 横浜

11) 野中美和、福谷美紀、青谷恵利子、竹内正弘、安藤正志、藤原康弘:医師主導治験実施における支援 第 43 回日本癌治療学会総会、2005 年 10 月 名古屋

12) 福谷美紀、野中美和、青谷恵利子、竹内正弘、安藤正志、藤原康弘:医師主導治験における安全性情報のハンドリングについて 第 43 回日本癌治療学会総会、2005 年 10 月 名古屋

13) 野中美和、福谷美紀、青谷恵利子、竹内正弘、後澤乃扶子、安藤正志、藤原康弘:医師主導治験実施における SOP 整備 第 26 回日本臨床薬理学会年会、2005 年 12 月 大分

14) 福谷美紀、野中美和、青谷恵利子、竹内正弘、牧本敦、山本晴子、藤原康弘: 医師主導治験 3 治験の準備期間に関する検討 第 4 回日本臨床腫瘍学会総会 2006 年 3 月 大阪

15) 安藤正志: 医師主導治験は希少がんの新規治療開発を実現できるか?、第 65 回 日本癌学会学術総会 2006 年 9 月 横浜 (シンポジウム)

16) 藤原康弘: 治験・医師主導治験の現状と問題点 - 施設基盤整備が発展の鍵を握っている、第 44 回日本癌治療学会総会 2006 年 10 月 東京 (シンポジウム)

刊行物)

1) 藤原康弘: 医師主導治験 癌化学療法 update:318-323、中外医学社 東京、2005

2) 藤原康弘: ガイドラインと標準治療、適応外使用、Progress in Medicine 25:2015-2019、2005

3) 藤原康弘: 抗がん剤の適応拡大 適応外使用通知および抗がん剤併用療法に関する検討会について臨床医学 31:1272-1275、2005

4) 藤原康弘, 安藤正志: 医師主導型治験の現状と問題点. 血液・腫瘍内科 51:113-120、2005

5) Ando M, Fujiwara Y. Changes to the clinical trials system in Japan. ASCO NEWS Jan-Mar, p35, 37, 2005

6) 安藤正志: 4. 医師主導治験 がん領域. Cancer Frontier 7:210-216, 2005

7) 安藤正志、藤原康弘: 医師主導治験の現状 メシル酸イマチニブの再発あるいは治療抵抗性の c-kit、あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する治療 薬局 56: 2569-2575, 2005

8) 藤原康弘: トランスレーショナル・リサーチの体制整備 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略 (杉山雄一, 津谷喜一郎 (編)), 広川書店, p293-308, 2006

9) 藤原康弘: 治験 (治験責任医師・分担医師の責務/医師主導治験の実際) 新臨床腫瘍学 (日本臨床腫瘍学会 (編)), 南江堂, p159-162, 2006

10) 藤原康弘: 臨床ガイドライン解説 医師主導型研究の実施に向け. 分子細胞治療 5:80-83, 2006

11) 藤原康弘: 本邦における医師主導臨床研究. 最新医学 61:1577-1583, 2006

12) 後澤乃扶子, 笠井宏委, 安藤正志, 藤原康弘: 新薬展望 2007 第 I 部 治験を取り巻く環境変化医師主導型治験の今後のあり方. 医薬ジャーナル 43, S-1: 241-248, 2007

7.その他

特記事項なし。

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

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 19 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 杉原 進介

(2) 岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科 国定 俊之

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した。今回の 4 症例では PD 1 例、SD3 例で、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有効性は確認できなかった。1 例に因果関係が否定できない重篤な有害事象が確認された。

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)繰り返し、理学所見、臨床所見、画像検査にて有効性および安全性を検討する。

3.結果

治験候補となった再発あるいは治療抵抗性肉腫 10 症例のうち、7 例で c-kit あるいは PDGFR 陽性となった。そのうち 4 例に対し薬剤投与施行となっている。滑膜肉腫症例では病巣の拡大傾向確認されたため 16 週で中止となった。副作用として軽度の浮腫、白血球の低下および嘔吐を認めるが、いずれも治療を要さない程度であった。骨肉腫症例では、2 コース終了後 PD であったため 800mg/day まで増量したが、肺転移巣増悪のため 3 コースで中止となった。ユーイング肉腫症例では顆粒球減少 (Grade3) 出現し、一時休薬となった。画像評価では SD であったが、肺転移巣はやや増大傾向であったため、患者本人の希望で 2 コース途中で中止となった。線維肉腫の症例では 1 コース目に Hgb の低下 (Grade4) 認め休薬となった。膀胱内の出血認められ、内視鏡下に止血施行した。2 コース目は減薬となり、400mg/day の投与となった。2 コース終了時の画像評価で SD (減薬再開後) であったため、中止となった。

4.考察

今回の 4 症例では PD1 例、SD3 例で、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有効性は確認できなかった。線維肉腫の症例では重篤な有害事象として出血性膀胱炎を認め、放射線を同部位に照射した既往もあり炎症が元来存在していたと考えられたが、本剤との因果関係は否定できないと考えられた。

5.結論

今回の 4 症例では PD1 例、SD3 例で、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有効性は確認できなかった。1例に因果関係が否定できない重篤な有害事象が確認された。

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 比留間 徹
研究期間 平成 16 年 6 月～平成 19 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 竹山昌伸
- (2) 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 増田謙治
- (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 600 mg/日～800mg/日を投与し、腫瘍縮小効果を評価する。そのほか、有害事象の発現頻度と程度、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およ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 600 mg/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 800 mg/日（1 日 2 回投与）へ増量する。800 mg/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。予定症例数総数は、40 例である。

3.結果

現時点で当施設では 2 例登録した。被験者コード 4-01 は、平成 17 年 8 月 4 日より投与開始した。1 コース目 grade2 の浮腫により休薬、PS 悪化にて再開することなく治験中止となった。有効性は、1 コース内での治験中止であるため NE である。安全性に関しては、発疹、浮腫が出現したが重篤なものはない。被験者コード 4-02、は平成 17 年 7 月 8 日より投与開始した。2 コース終了時 SD のため、800mg に増量し投与、4 コース終了時の有効性評価が SD のため治験中止となった。安全性に関しては、AST・ALT 上昇、浮腫、発疹、嘔吐等出現したが、いずれも重篤なものではなかった。

4.考察

上記に示した被験者コード 4-02 では、投与開始 1 コース目で、著明な病巣の縮小を認め、通常の細胞障害性の薬剤にはみられない反応があった。しかしその後では病巣の再増大を認め、調査期間では結果的に SD と評価せざるを得なかった。有害事象の程度からイマチニブは、肉腫症例に対しても臨床応用可能と考えるが、当施設の登録した軟骨肉腫のような、通常薬剤抵抗性の症例では効果を期待することは難しいと思われる。今後は細胞障害性薬剤にある程度 response する症例に対し、分子標的治療薬の併用を試みるべきであると考え。

5.結論

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫患者に対するイマチニブの投与は、重篤な有害事象を示さないが、期待したほどの効果の持続も認めなかった。今後は細胞障害性薬剤との併用を試みるべきであると考えます。

6.研究発表

なし。

7.その他

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

所 属 国立がんセンター中央病院 臨床検査部 部長
研究者 藤原康弘
研究期間 平成 16 年 6 月～平成 19 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 9 施設が参加する多施設共同で行う第 II 相試験を実施した。平成 17 年 3 月 14 日より試験への登録を開始した。平成 18 年 9 月時点で、評価可能 18 例中 PR は 1 例であり、奏効率は 5.6%であり、期待された有効性が得られなかったため、合計 25 例を登録した時点で、平成 18 年 10 月 19 日に試験への登録を中止した。平成 19 年 3 月 30 日に医薬品医療機器総合機構へ治験の中止届を提出した。国立がんセンターでは、治験期間中 5 例の症例が登録された。さらに、治験調整事務局による平成 18 年 10 月 19 日の治験への登録の中止の決定に伴い、平成 19 年 2 月 20 日に受託研究審査委員会へ治験の中止届けを提出し、同年 3 月 30 日に治験の中止が委員会で承認された。

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多施設共同を円滑に実施する。

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、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。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)日本語訳 JCOG(Japan Clinical Oncology Group)版—第 2 版を使用することとした。

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 例が登録可能と予想された。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、予定期間内に症例集積が可能と判断した。

2) 病理組織の中央診断

本試験対象となる肉腫について、組織型診断および c-kit および PDGFR の免疫組織染色について病理中央診断を実施することとした。

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。

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 273 条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。

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た。

6) 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、監査業務は、イーピーエス株式会社へ外部委託した。また、3 名の病理医より構成される病理組織の中央診断パネル、効果・安全性評価委員会(国立がんセンター中央病院以外の委員 2 名を含む 3 名で構成)、効果判定委員会(国立がんセンター中央病院以外の委員 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医歯学総合病院(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→部長 石井 猛へ変更)、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 櫛田和義)、愛知県がんセンター中央病院(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 施設であった。なお、本治験の実施にあたり、治験の実施に必要な文書(治験実施計画書、説明同意文書、症例報告書、治験の実施に関する業務の標準業務手順書(17 種類))を国立がんセンター中央病院、および北里研究所が共同で作成した。治験届の提出に先立ち、改正 GCP 第 15 条の 7 に規定する文書が各施設の治験審査委員会にて審議された。そして、各施設の治験審査委員会での承認が得られた。

3.結果

1) 治験届の提出と治験薬の搬入

2. 6)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(国内における治験薬供給に関する窓口)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各施設へ治験薬の搬入が行われた。

2) 症例の登録状況、および治験の進捗状況

平成 17 年 3 月 14 日に 1 例目が登録された。その後の月毎の症例登録状況は、平成 17 年 3 月 2 例(平成 16 年度合計 2 例)、4 月 4 例、5 月 1 例、6 月 1 例、7 月 1 例、8 月 3 例、9 月なし、10 月 1 例、11 月なし、12 月 1 例、平成 18 年 1 月なし、2 月 1 例、3 月 2 例(平成 17 年度合計 15 例)、4 月 3 例、5 月なし、6 月 3 例、8 月 1 例、および 9 月 1 例(平成 18 年度 8 例)であった。

平成 17 年 3 月より平成 18 年 8 月までに 24 例が登録された。予想された症例の登録状況が不良なため、治験実施計画書には中間解析の実施は規定されていないが、今後の試験の継続を検討する必要があると治験調整事務局は判断した。24 例が登録された時点で CRF 回収が可能であった適格例 18 例の有効性

を検討した。奏効率は 5.6%(1/18)であった。この結果より、今後、登録を継続しても期待した治療効果(期待奏効率 30%)が得られる可能性が低いことが予想された。このため、本治験の登録を終了することが妥当であると治験調整事務局は判断した。さらに、治験の登録終了の妥当性について効果・安全性評価委員会へ審査を依頼し、本治験の登録終了は妥当であるとの審査意見が得られたため、本治験は平成 18 年 10 月 19 日に登録を終了し、合計 25 例が試験へ登録された。なお、治験参加施設毎の症例登録数は、新潟大学歯学総合病院 5 例、慶應義塾大学病院 1 例、日本大学医学部附属病院板橋病院 0 例、千葉県がんセンター 1 例、神奈川県立がんセンター 2 例、愛知県がんセンター中央病院 5 例、岡山大学医学部・歯学部附属病院 4 例、国立病院機構 九州がんセンター 2 例、および国立がんセンター中央病院 5 例であった。なお、12~18 歳の青年期の症例は試験へ登録されなかった。

治験開始後に治験実施計画書について、平成 18 年 3 月 1 日までに 3 回の改訂(平成 17 年 4 月 1 日、8 月 29 日、および 12 月 20 日)を行った。また、1 例が実施計画書で規定する治験薬の投与期間中に腫瘍縮小効果が保持されていたため、継続投与に関する規定、および説明・同意文書を作成した(平成 17 年 10 月 31 日)。治験実施計画書の改訂に伴い、責任医師、および分担医師を対象とした会議を 2 回開催した(平成 17 年 7 月 25 日、平成 18 年 3 月 22 日)。また、症例の集積に伴い、2006 年 6 月より試験のモニタリング状況や安全性情報に関する検討会をテムリック株式会社のモニタリング担当者、および北里研究所臨床薬理研究所データマネジメント業務担当者と月 1 回定期的に開催した。

3) 病理の中央診断状況

平成 17 年 3 月より平成 18 年 9 月までに病理中央診断へ提出された組織標本は 49 検体であった。免疫組織学的検査による c-kit/PDGFR の発現状況は、c-kit(+)/PDGFR(+)³ 例、c-kit(+)/PDGFR(-)⁶ 例、c-kit(-)/PDGFR(+)²² 例、c-kit(-)/PDGFR(-)¹⁸ 例であった。これらの c-kit or/and PDGFR 陽性 31 例中、実際に試験に登録されたのは 24 例であった。なお、1 例は登録後に病理中央診断の再検討により c-kit(-)/PDGFR(-)と診断され、不適格となった。

本試験の病理中央診は、病理中央診断は 3 名の病理医で行うことになっていたが、平成 17 年 5 月 6 日判定以前の症例に関しては、1 名の病理医だけの判定だったことが判明した。このため、病理中央診断について病理医と手順の確認を再度行い病理診断の標準業務手順書の改訂を行い、中央診断手順についての徹底を行った。その結果、1 例は当初病理中央診断にて PDGFR(+)と診断され試験に登録されたが、病理診断の再検討により PDGFR(-)と診断された。このため、不適格例と判断された。本治験では、治験参加施設での病理診断により c-kit、あるいは PDGFR のいずれかが陽性と判断された症例が試験への登録にあたり病理中央診断を受けたが、c-kit or/and PDGFR の陽性率は 63.3%(31/49 例)であった。参加各施設と病理中央診断での c-kit/PDGFR 発現状況の診断一致率が予想されたよりも低いと考えられたため、各施設の病理担当者を対象とした会議を平成 18 年 2 月 2 日に開催し、c-kit/PDGFR に対する免疫組織検査の方法について検討を行った。

なお、治験参加施設毎の病理中央診断への標本提出数(症例登録数)は、新潟大学歯学総合病院 9 例(5 例)、慶應義塾大学病院 2 例(1 例)、日本大学医学部附属病院板橋病院 0 例(0 例)、千葉県がんセンター 5 例(1 例)、神奈川県立がんセンター 3 例(2 例)、愛知県がんセンター中央病院 7 例(5 例)、岡山大学医学部・歯学部附属病院 10 例(4 例)、国立病院機構 九州がんセンター 3 例(2 例)、および国立がんセンター中央病院 7 例(5 例)であった。

4) 重篤な有害事象の発生状況、審査、および規制当局への報告の状況

本治験薬に関する海外での有害事象報告について、初回治験届時の平成 16 年 11 月 2 日より平成 17 年 10 月 27 日までに合計 2,277 件の CIOMS form(Council for International Organizations of Medical Sciences)を治験薬提供者より受領した。治験事務局、および治験実施医療機関により検討を行い、そのうち、薬事法施行規則 第 273 条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、15 日報告 16 8 件、7 日報告 4 件が該当し、それぞれ規制当局への報告を行った。平成 17 年 10 月 25 日に「「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について」(薬食審査発第 1025009 号)、および「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて」の通知(薬食審査発第 1025017 号)が発出された。この通知により、既に国内で承認されている医薬品を被験薬とし、用法・用量又は効能・効果の承認事項一部変更のための治験に関する副作用の症例報告のうち、海外で発生した症例については規制当局に対する報告の対象から除外された。このため、国内で既承認の薬剤を用いて医師主導治験を実施する際には海外で発生した有害事象報告について治験薬提供者より on time に受領し、規制当局への報告の必要性を検討することは不要となった。それ以降は本治験薬に関する海外での重篤な有害事象について、治験薬提

供者より月1回の報告を受け、治験参加各施設において、治験審査委員会への報告を行った。

本治験については、平成19年3月1日までに11件の重篤な有害事象について効果・安全性評価委員会にて14回の審議を実施し、うち1件を規制当局へ報告(15日報告)を行った。本治験で認められた重篤な有害事象について、治験薬提供者より治験調整事務局へ6件の問い合わせを受けた。さらに、治験の適格基準変更に関する事項1件、および治験結果の症例検討資料の内容の妥当性の検討を効果・安全性評価委員会にて審議した。治験薬に関する安全性情報について、平成19年3月1日までに治験薬提供者より7件の報告を受け、それぞれについて本治験責任医師らの見解、および本治験に関する今後の対応について規制当局へ報告を行った(研究報告4件、海外措置報告3件)。

なお、規制当局への報告対象の有無については、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。

5) 有効性、および治験の中止について

平成17年3月より平成18年9月までに24例が登録された。試験開始当初の予定より症例登録の進捗が不良であった。12ヶ月で20例、2年で合計40例を予定していたが、実際には、12ヶ月で15例であった。平成18年9月の時点で予定された症例登録期間が残すところ6ヶ月となったため、本治験の今後の症例登録の継続について検討することとなった。なお、本治験では、治験実施計画書に中間解析は規定されていなかった。平成18年9月の時点でCRF回収が可能であった適格例18例の検討では、奏効率は5.6%(1/18)であった。この結果より、今後、登録を継続しても期待した治療効果(期待奏効率30%)が得られる可能性が低いことが予想された。このため、本治験の登録を終了することが妥当であると治験調整事務局は判断した。さらに、治験の登録終了の妥当性について効果・安全性評価委員会へ審査を依頼し、本治験の登録終了は妥当であるとの審査意見を受領した。このため、本治験は平成18年10月19日に登録を終了した。そして、合計25例が登録された。引き続き、平成19年3月30日に医薬品医療機器総合機構へ治験の中止届を提出した。同時に、各施設において治験中止の手続きが行われた。

6) 治験実施計画書の適格性、および逸脱の状況について

治験実施計画書からの逸脱について、軽微なものを含めて、全登録例25例中18例、35件の逸脱を認めた。これらの逸脱により、それぞれ、有効性解析3例が不適格となった。逸脱の内容は、試験の適格性2例、説明・同意に関するもの2件、治療中の検査に関するもの14件、治験薬の投薬に関するもの7件、中止時・後観察期間における検査に関するもの8件、その他3件(GCP不遵守に関するもの2件、登録時に使用した登録票の紛失1件)であった。

7) GCPの遵守状況について

GCPの遵守状況について、2例に不遵守を認めた。1件は、治験参加施設において、治験審査委員会における治験実施計画書の審議記録が確認できず、治験実施体制の不備と判断した(改正GCP第15条の7)。もう1件は、治験終了後に被験者より治験薬の残薬の回収が行われず、当該被験者が治験薬を継続して内服していた。このため、被験者に対する安全性に関する責任が遵守されていないと判断した(改正GCP第45条の1)。治験事務局はこれらのGCP不遵守が認められた治験参加施設に対してGCP遵守の周知・徹底をはかるよう要請した。

8) 監査について

平成18年2月6日から2月15日 国立がんセンター中有病院、平成18年3月2、および3日 神奈川県立がんセンター、さらに平成18年3月23、および24日に愛知県がんセンターへの施設内監査が実施された。さらに、平成18年4月27日に北里研究所、平成18年6月7日に国立がんセンター中央病院へ病理中央診断のための施設内監査が実施された。これらの監査における主な指摘事項は、以下のとおりであった。

(a) 治験実施体制について

- ・ 医師主導治験の実施に関する標準業務手順書の記載内容の一部不整合が存在
- ・ 治験実施計画書、説明同意文書の版管理のルール付けが行われておらず、各治験参加施設で独自の改訂版が存在し、第三者が最新版であることを確認することが困難
- ・ 治験実施計画書の改訂に伴う、登録票や説明同意文書などの関連資料との整合性の確認が困難

これらの指摘事項を受けて、標準業務手順書の改訂や版管理の手順について検討を行った。今回の治験では北里研究所へ「治験コーディネーション」という名目で治験調整業務の一部を委託していた。監査では、治験調整事務局と北里研究所の間で役割分担が一部不明瞭な業務が存在するとの指摘を受けた。この