

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、治験調整事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）。

8) 国立がんセンター中央病院での治験実施状況について

平成 17 年 4 月 1 日に国立がんセンター中央病院では、1 症例目の登録が行われた。平成 18 年 3 月 28 日現在で、4 症例を登録した。4 例中 3 例で重篤な有害事象が発生し、院内、および治験事務局への報告を行った(平成 17 年 4 月 11 日報告：疾患の進行による死亡、平成 17 年 4 月 28 日報告：腹水貯留、貧血、および低アルブミン血症、平成 17 年 11 月 5 日報告：意識消失発作)。報告した重篤な有害事象のうち、貧血のみが治験薬との因果関係を否定できなかった。平成 18 年 8 月 23 日に 5 例目が登録された。当該症例において、治験実施計画書の規定では、1 コースあたりの治験薬の服薬日数は 28 日と規定されていたが、当該症例では、来院の都合より治験薬を 29 日間内服した。2 コース目の開始規準は満たしており、2 コース目の継続投与が行われた。

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、国立がんセンター中央病院では、登録症例の治療、および経過観察を平成 19 年 1 月 31 日で終了した。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。

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試験による 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、医師主導型試験の普及のために、試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、試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試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: 医師主導試験の調整・管理 メシル酸イマチニブの試験 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 医師主導型試験の諸問題 医師主導試験の実際 第 13 回日本乳癌学会総会 2005 年 6 月 倉敷
- 3) 藤原康弘: 試験と 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 医師主導試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 医師主導臨床試験の現状と展望 医師主導試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: 国際共同試験参加へのハードル 試験責任医師 (臨床現場) から見て ー 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., September 23-24, 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: 医師主導試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: 医師主導試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: 医師主導試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: 医師主導試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: 医師主導試験実施における 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: 医師主導試験 3 試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: 医師主導試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: 試験・医師主導試験の現状と問題点 - 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: 医師主導試験 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 31: 1272-1275、2005
- 4) 藤原康弘, 安藤正志: 医師主導型試験の現状と問題点. 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（治験）」に関する研究

所 属 九州がんセンター 骨軟科
研 究 者 横山 良平
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

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ことを目的として、肉腫進行例 2 患者（1 人は c-kit、他方は PDGFRA が陽性）に対してイマチニブを投与したがいずれも病勢が進行し、有効性は認められなかった。基礎的な研究として、GIST 以外の肉腫における c-kit あるいは PDGFR の発現を免疫染色にて検索したところ、c-kit は 7%、PDGFRA が 20%、PDGFRB は 41% が弱陽性を示したに過ぎなかった。この結果から、GIST 以外の肉腫に対するイマチニブの有効性は期待できないと考えられた。

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。併せて、消化管肉腫（GIST）以外の肉腫において、c-kit および PDGFR がどの程度発現するかを当センターの検体を用いて検索する。

2. 方法

GIST 以外の再発あるいは治療抵抗性骨・軟部肉腫のうち、免疫組織化学的に c-kit および PDGFR が陽性となった患者に対してイマチニブの投与を行う。また、平成 16 年 6 月より平成 19 年 3 月までに治療した骨軟部肉腫患者のうち、有効な検体が得られた 25 患者 28 検体について免疫組織化学的に c-kit および PDGFR-A および-B の発現を調べた。

3. 結果

平成 16 年 6 月より登録が中止された平成 18 年 10 月 11 日までに、治療抵抗性となった GIST 以外の進行期肉腫患者のうち施設判定で c-kit あるいは PDGFR が陽性となったのは 3 例であったが、その後の中央判定で陽性とされたのは 2 例であった。組織診断は、骨外性ユーイング肉腫（c-kit 陽性）と紡錘形細胞肉腫（PDGFRA 陽性）であった。評価病巣はいずれも肺転移であった。この 2 患者に対してイマチニブの投与を行ったが、ユーイング肉腫例は 2 コース終了後の判定は PD で増量後も病勢は進行し試験中止となった。紡錘形細胞肉腫の 1 例も、投与開始 14 日目で胸水貯留が認められ急速に増悪するため 800mg へ増量することなく中止となった。安全性に関しては、検査値で grade 3 の低リン血症、grade 2 の疲労感以外に、grade 1 の悪心・嘔吐、皮膚搔痒感、発疹、食欲不振、頭痛が認められた。

c-kit および PDGFR を免疫染色の結果は、c-kit が 25 患者 28 検体中ユーイング肉腫 2 患者（3 検体中 2 検体）で陽性となったが、他の患者では全て陰性で、陽性率は 8%（検体を母数とすると 7%）であった。一方、PDGFR は PDGFRA が 15 例 15 検体中 3 例 3 検体で陽性（陽性率 20%）、PDGFRB が 12 例 12 検体中 5 例 5 検体で陽性（陽性率 41%）であった。3 例は A、B 共に陽性であった。しかし陽性細胞数は少なく、判定はいずれも弱陽性であった。

4. 考察

骨軟部肉腫に対して高率に c-kit の発現が見られるとの報告に基づいて本試験が計画されたが、研究を

行ってみると実際の陽性率は低く、また染色性も弱かった。一方 PDGFRB の活性化が見られる隆起性皮膚線維肉腫でイマチニブが有効であったとの報告があり、PDGFR についても検討したところ、他の肉腫でも発現が認められ、c-kit よりもむしろ陽性率は高かった。しかし、染色態度は弱く、この点がイマチニブの効果に結びつかなかった原因である可能性は否定できない。

5. 結論

GIST 以外の肉腫においては c-kit の発現は極めて低く、これを標的とするイマチニブの投与は適応が極めて少ないと考えられる。また、PDGFR については、陽性率は c-kit に比して高かったものの陽性細胞数は少なく、これを標的としてのイマチニブの投与には疑問が持たれる。これらの観察結果より、GIST 以外の肉腫においてイマチニブが期待しうる治療薬になる可能性は極めて低いと考えられる。

6. 研究発表

横山良平、他：転移あるいは切除不能骨・軟部肉腫を有する患者の Management. 第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成 18 年 7 月 6、7 日、札幌.

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 19 年 3 月

研究分担者 慶應義塾大学医学部整形外科 森岡 秀夫

研究要旨

分子標的治療は悪性腫瘍で特異的に発現が認められている異常分子を標的として開発された治療法であり、Imatinib Mesylate (イマチニブ) は、c-kit 受容体、PDGFR のチロシンキナーゼを抑制する分子標的治療薬剤である。したがって、イマチニブの標的としている c-kit ならびに PDGFR の発現している悪性腫瘍には癌腫をこえて有効であることが予想され、本研究はこの理論に基づく臨床研究である。

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、その抗腫瘍効果を明らかにすることである。

2. 方法

本治験は骨・軟部腫瘍の発生頻度の低さから多施設共同で行われている。適格症例の選別で最も重要な要素は標的分子の発現の有無であり、c-kit あるいは PDGFR の発現の有無は免疫組織化学を用いて判定する。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よる効果判定を行う。

3. 結果

今年度、当施設では生検または手術により切除され、本治験に適格と考えられた腫瘍組織 5 例の標的分子発現解析を行った。免疫組織学的手法で最も問題となったのが、PDGFR の抗体であり、その染色性のばらつきにより最終的に陽性と判定できたものはなかった。うち 3 例については、腫瘍細胞の株化を試み、1 例について遺伝子レベルでの解析も行っている。免疫染色の結果は、組織切片上の一部の視野でいわゆる弱陽性程度の発現が見られたのみであり、GIST に見られるような強陽性例は、本研究全般を通して存在しなかった。

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、悪性腫瘍全般をイマチニブが標的にしている c-kit と PDGFR の発現の程度にもかなりのばらつきがある。この陽性率をどう評価していくかが今後の大きな課題であり、これらの蛋白を認識する抗体に問題があるようなら遺伝子レベルでの発現解析を適格症例の選別に用いる必要があると思われる。

5. 研究発表およびその他

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第Ⅱ相試験に関する研究

所 属 千葉県がんセンター

研究者 石井 猛

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

難治性肉腫に対する研究として、1 年目は①Ewing's sarcoma family of tumors における c-kit の発現 2 年目は②難治性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対する自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した高用量化学療法の検討 3 年目は③骨肉腫肺転移に対する開胸術による肺転移切除例の検討 を行った。

1. 目的

①ユーイング肉腫に対して c-kit 発現を調べ、臨床病理学的因子との関連につき検討を行った。②難治性 ESFT における PBSCT の有用性、問題点を検討した。③骨肉腫肺転移例に対する開胸術による肺転移切除の有用性を検討した。

2. 方法

①ESFT21 例の c-kit の発現を免疫組織化学染色を用いて検討し、c-kit 陽性は何らかの予後因子になりうるかどうかを臨床病医学的因子との関連を retrospectively におこなった。②ESFT に対して PBSCT 併用高用量化学療法を行った 11 例の症例を retrospectively に検討した。③骨肉腫肺転移に対して開胸術による転移巣切除術を行った 57 例を retrospectively に検討した。

3. 結果

①c-kit の発現は ESFT 中 9 例に認めた。c-kit 陽性群の 5 年生存率は 87.5% 陰性群は 58.3%であったが、両者の間に有意差を認めなかった。また各臨床病理学的因子に関して解析を行ったが、全ての項目で c-kit との発現との関連を認めなかった。②PBSCT 併用高用量化学療法にて特別な重篤な副作用は認められなかった。11 例の転帰は死亡 7 例、無病生存 4 例で PBSCT 後の 5 年累積生存率は 40.4%であった。③ 57 例の初回開胸術後の 5 年累積生存率は 30%、10 年累積生存率は 25%であった。

4. 考察

①ESFT に対する c-kit 陽性所見と予後などの臨床的因子との関連がないとの結果は Scotlandi らの 101 例の検討の結果と同じであった。②難治性症例を対象としての PBSCT 後の 5 年累積生存率が 40.4%であり、長期無病生存例も 3 例あることより、PBSCT 併用高用量化学療法は難治性 ESFT に対して有用であった。ただし、PBSCT 前に腫瘍が肉眼的に認められないことが重要な予後因子であり、これは他の報告と同じである。③57 例の初回開胸術後の 5 年累積生存率は 30%であり、他の報告と同じであり、肺転移切除は骨肉腫肺転移例に対して有用であった。

5. 結論

①ESFT に対する c-kit 陽性率は他の肉腫と比べて多いが、予後などの臨床的因子との関連がない事

が示唆された。

②難治性 ESFT に対して PBSCT 併用高用量化学療法は症例を選べば有用であることが示された。

③骨肉腫肺転移例に対する開胸術による肺転移切除は予後改善に有用である事が示された。

6.研究発表

①Suzuki M, Iwata T, Ando S, Iida T, Nakajima T, Ishii et al;Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. J Cardiovasc Surg. 47:603-607 , 2006。

②米本司, 舘崎慎一郎, 石井猛, 他: 難治性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対する自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した高用量化学療法の検討。日本整形外科学会雑誌 80 : PageS629, 2006。

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 陽性肉腫に対する第 II 相試験」に関する研究

所 属 新潟大学医歯学総合病院
研 究 者 生越章
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

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する第 II 相試験に関する臨床研究と、それに付随する基礎研究である。

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.1571BJP 04 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。

悪性線維性組織球腫（MFH）、隆起性皮膚線維肉腫（DFSP）およびその他の肉腫についてイマチニブのターゲットである PDGFR の発現パターンおよび遺伝子異常を解析する。

3.結果

平成 16 年 6 月から平成 19 年 3 月までに 5 例の症例の登録がなされた。（類上皮肉腫 2 例、隆起性皮膚線維肉腫、悪性線維性組織球腫、線維肉腫）。いずれの症例においても PR あるいは CR はみられなかった。隆起性皮膚線維肉腫の一例では投与中の腫瘍の増大は見られなかった。本例は PDGFB と COL1A1 の融合遺伝子異常が腫瘍組織で確認された。

4.考察

平成 18 年 4 月から平成 19 年 3 月までに 3 例の症例の登録がなされた。（隆起性皮膚線維肉腫、悪性線維性組織球腫、線維肉腫）。いずれの症例においても PR あるいは CR はみられなかった。隆起性皮膚線維肉腫の一例では投与中の腫瘍の増大は見られなかった。本例は PDGFB と COL1A1 の融合遺伝子異常が腫瘍組織で確認された。

5.結論

隆起性皮膚線維肉腫においてはイマチニブは腫瘍増大の抑制効果が期待されうる。

6.研究発表

1 : Gu W, Ogose A, Kawashima H, Umezu H, Kudo N, Hotta T, Endo N. Congenital dermatofibrosarcoma protuberance with fibrosarcomatous and myxoid change. J Clin Pathol 2005;58:984-986.

2 : Kawashima H, Ogose A, Gu W, Nishio J, Kudo N, Kondo N, Hotta T, Umezu H, Tohyama T, Nishijima 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

学会発表

： 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 畠野宏史 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 16 年 6 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 日本大学医学部附属板橋病院小児科 陳 基明
- (2) 日本大学医学部附属板橋病院小児科 七野浩之
- (3) 日本大学医学部附属板橋病院小児科 中村昌徳

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探索し、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 歳までと狭い年齢層のため、研究期間中には該当症例はなかった。

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」を行い、イマチニブの治療効果、有害事象のモニタリングを行う。

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) 該当症例に対して治験実施計画書に沿った治療を行い、有効性判定、有害事象のモニタリングを行う。

3.結果

平成 16 年 6 月から平成 19 年 3 月まで本治験に該当症例を探索したが、いなかった。

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いなかった。症例を探索するために、近隣の施設へ協力を求めたが、該当症例の紹介等はなかった。今後、このような希少疾患の臨床研究は、該当症例の探索に関して十分近隣施設に連絡を行い、自施設だけではなく他施設から該当症例を紹介してもらう手段を講じる必要があると考えた。

5.結論

本治験は、当院で実行可能であると考え、治験調整医師、治験薬提供者、CRO との連携を密にして活動してきたが、研究期間中における本治験の登録条件に合致した患者は、いなかった。

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い。

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 16 年 6 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 愛知県がんセンター中央病院整形外科 山田健志
- (2) 愛知県がんセンター中央病院整形外科 小澤英史

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 (Gastrointestinal Stromal Tumor を除く) の症例を 5 例登録し、イマチニブの投与を行った。5 例の内 2 例が不適格症例、3 例が適格症例であり、適格症例 3 例の評価では PR1 例、PD1 例、NE1 例であった。不適格症例 2 例では SD1 例、NE1 例であった。適格症例で見ると 33% に有効性を確認できた。再発性及び治療抵抗性の骨軟部肉腫に対しての c-kit あるいは PDGFR 抗体の陽性率は 21 例中抗体が陽性を示したのは 4 例 (19.0%) であった。骨軟部肉腫に対してイマチニブの投与を開始する場合には厳格な適応と更なる症例の積み重ねによりその有効性を検討する必要がある。

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

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 5 例行った。

1 例目は 19 歳女性、前腕部発生の横紋筋肉腫で、頸部および腋下リンパ節転移をきたした症例である。C-kit 陰性、PDGFR 陽性と判断され、H17 年 3 月 15 日イマチニブ 600mg/day 投与開始したが、病変部の急激な悪化により投与中止した。その後、病理結果の診断の手順に不備があり、再検の結果 C-kit、PDGFR ともに陰性と判断され本症例は不適格症例として治療効果の判断は出来なかった。

2 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であったが、一時休薬及び利尿剤の投与により浮腫は軽快した。その後全身掻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、H18 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。本症例は PR と判断した。

3 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 の服用を継続した。2 コース終了時での評価は SD と判断された。その後 800mg/日 で再開したが、腫瘍増大による気道狭窄を認め気管支切開を行う必要があると判断され中止となった。本症例では治験前に化学療法などの前治療が行われていなかったことが確認され、結果的に不適格症例と判断されたが 2 コース目までは SD の継続が確認できた。

4 例目は 66 歳女性、鼻副鼻腔発生の線維肉腫の症例で、C-kit 陰性であったが、PDGFR 陽性であった。昭和 55 年に下垂体腺腫に対する手術および術後放射線治療が行われ、その後鼻副鼻腔に線維肉腫を生じた。線維肉腫は抗癌剤に対し抵抗性であり、本症例においては手術が不可能であった。アドリアマイシンによる化学療法が行われたがさらなる腫瘍の増大が見られたため本治験によるイマチニブの投与を開始したケースである。H18 年 4 月 26 日イマチニブ 600mg/day より投与開始した。内服開始 1 週間後より Grade2 の呼吸困難、脱水、Grade3 の悪心などの有害事象により投与量を 400 mg/日に減量した。その後病状悪化による視力障害が出現し、ステロイドパルス療法を施行し治験を中止した。本症例では 600mg/日投与により有害事象をきたし、そのため 400mg/日に減量せざるを得なかった。400mg/日投与では病状の進行による視力障害を生じたことから 400mg/日投与では有効性は見られなかった。600mg/日投与での効果は投与期間が短期間であったため、評価は出来なかった。

5 例目は 24 歳男性、左脛骨発生の骨肉腫症例で、C-kit 陰性であったが、PDGFR 陽性であった。脛骨骨肉腫に対し、腫瘍広範切除術および補助化学療法を施行した後に肺転移をきたした。肺転移病変に対し肺切除術および全身化学療法を施行したが、更なる病変の出現、増大をきたしたため本治験によるイマチニブの投与を開始したケースである。H18 年 6 月 10 日イマチニブ 600mg/day より投与開始した。投与 1 コース終了後の評価では病変部の増大を認め PD と判断した。2 コース目より 800mg/日に増量したが、更なる病変の増大をきたし、PD と判定、治験中止となった。本症例においては 600mg/day 投与、800mg/日投与ともに PD と判断され、薬剤の有効性は認められなかった。

4. 考察

CML で有効性が認められているイマチニブの投与量は 400~800mg/日とされているが、骨軟部腫瘍では 600mg/日以上 の投与量を要するとされている。本研究においては 600mg/日投与で開始したが、高頻度に発生する浮腫などの有害事象に対する治療を克服すれば治療の継続は可能と考えられる。しかしながら 800mg/日投与になると Grade の高い有害事象を生じやすくなり、治療の継続が困難な場合も見られた。イマチニブの骨軟部腫瘍に対する治療効果としては 5 例の内 2 例が不適格症例、3 例が適格症例であり、適格症例 3 例の評価では PR1 例、PD1 例、NE1 例であった。不適格症例 2 例では SD1 例、NE1 例であった。適格症例で見ると 33% に有効性を確認できた。しかしながら症例数が少ないために更なる症例の積み重ねが必要であろうと思われる。また、再発性及び治療抵抗性の骨軟部肉腫に対しての c-kit あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) 抗体の陽性率については本治験期間中に 21 例の骨軟部肉腫を調査したところ、これらの抗体が陽性を示したのは 4 例 (19.0%) のみであった。今後、骨軟部肉腫に対してイマチニブの投与を開始する場合には適応を厳格にしていく必要があると考えられた。

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法が存在しない疾患で

ある。今回イマチニブの投与により適格症例 3 例中 PR1 例、PD1 例、NE1 例であり、33%に有効性を確認できた。

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. Sugiura H, Takahashi M, Nakanishi K, Nishida Y, Kamei Y. Pasteurized Intercalary Autogenous Bone Graft Combined with Vascularized Fibula.

Clin Orthop Relat Res. 456:196-202, 2006

5. Yamada K, Wasa J, Sugiura H, Horio Y. A case of multiple pyomyositis after chemotherapy for lung cancer]

Gan To Kagaku Ryoho. 33(6):837-40, 2006

6. Yamada K, Sugiura H, Takahashi M. Single center experience of treatment of Ewing's family of tumors in Japan. J Orthop Sci. 11(1):34-41, 2006

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 杉浦英志, 山田健志, 西田佳弘, 高橋 満, 米川正洋: 加温骨による骨軟部腫瘍切除後再建. 中部整災誌 49:675-676, 2006

12. 山田健志, 杉浦英志: PNET- 3 章軟部腫瘍各論, 骨軟部腫瘍および関連疾患 最新整形外科学大系, 越智隆弘, 吉川秀樹編, 中山書店, 東京, 421-424, 2007

13. 杉浦英志, 和佐潤志: 胞巣状軟部肉腫- 3 章軟部腫瘍各論, 骨軟部腫瘍および関連疾患 最新整形外科学大系, 越智隆弘, 吉川秀樹編, 中山書店, 東京, 425-427, 2007

14. 杉浦英志: 類上皮肉腫- 3 章軟部腫瘍各論, 骨軟部腫瘍および関連疾患 最新整形外科学大系, 越智隆弘, 吉川秀樹編, 中山書店, 東京, 428-430, 2007

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

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]

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～平成 19 年 3 月

研究要旨

平成 16 年度より、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、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た。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った。我々の作業は、この治験における調整管理であり、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、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た。監査、モニタリング、データマネジメント、副作用報告の準備及び実施について調整を行った。各施設の治験審査承認後には治験届けを作成・提出し、治験開始及び実施を支援し、各種問い合わせについて回答・施設間の調整を行った。平成 16 年 12 月 17 日に治験届けを提出、平成 17 年 12 月 31 日にエントリー終了し（登録症例数 103 症例）、平成 18 年 4 月 19 日に症例検討会を実施、その後、統計解析、総括報告書作成を経したが、6 歳以下の小児に対してクエン酸フェンタニルは有効であり、特に臨床上問題となる有害事象は認められず、また 2 歳以下と 3 歳以上の小児で、フェンタニル注射液の安全性に臨床上問題となる違いは認められなかったと、我々は結論した。この治験の総括報告書およびデータを申請資料の主要資料として、平成 18 年 9 月 28 日には三共株式会社により一部変更承認申請が行われた。照会事項の回答書作成の調整管理にも関与し、平成 18 年 12 月 21 日には医薬品医療機器総合機構における初回面談に出席した。さらに追加照会事項に対する対応についての意見調整にも積極的に関与している。平成 19 年 4 月の第 4 週には調整医師に対する、書面調査および実地調査にも対応予定である。

1. 目的

クエン酸フェンタニルの医師主導治験において、各施設の準備、治験実施、進捗の調整管理を実施、また終了後は症例検討会の準備、開催、意見調整、統計解析とその後の総括報告書作成の調整管理を行った。さらに三共株式会社の承認申請、その後の照会事項の回答書作成、初回面談対応などについての自ら治験を実施する（した）者達の意見調整も行った。

2. 方法

治験調整事務局は国立成育医療センター病院に設置し、調整医師として総合診療部の土田尚医師及びに中村が調整管理業務を統括し、治験管理室の齊藤秀和、鈴木健夫が事務実務を行った。「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、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、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、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た。監査、モニタリング、データマネジメント、副作用報告の準備及び実施について調整を行った。各施設の治験審査承認後には治験届けを作成・提出し、治験開始及び実施を支援し、各種問い合わせについて回答・施設間の調整を行った。治験終了後は、症例検討会の準備および開催と意見調整、統計解析とその後の総括報告書作成の調整管理を行った。症例検討会の各種資料、総括報告書は公開できないが、日本医師会治験促進センターに提出済みで、三共株式会社にも承認申請の資料として提供された。また三共株式会社の承認申請、その後の照会事項の回答書作成、初回面談対応などについても、治験のデータの適切な提供・解釈、医学的なアドバイス等について自ら治験を実施するものの意見等の調整を行った。

3. 結果

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、平成 17 年 12 月 31 日にエントリーを終了した。

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が、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こと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モニタリングにより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。その後もモニタリング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い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、規定用量を越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、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することとした。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、データ入力をウェブ入力(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。入念に準備したつもりであったが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。本治験を通して、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。

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。またその後の監査の後には、その指摘を踏まえ、改善の対応が行われた。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 18 年 4 月 19 日に症例検討会を実施したが、そのために、検討資料として、合併症・既往歴・薬剤一覧表(全例)、治験薬投与・効果判定一覧表(全例)、有効性評価一覧(全例)、安全性評価(全例)の配付資料を委託先と共同で作成した。検討会においては、まず 1. これまでの経緯および試験の概要について説明し、そのあと 2. 症例選択に関する検討課題、3. 試験実施上の検討課題、4. 治験薬投与に関する検討課題、5. 有効性評価上の検討課題、6. 安全性評価上の検討課題、7. 抜管困難症例の検討課題について、特に留意して検討を行った。

その後、統計解析を経て、総括報告書作成を行った。この段階では特に承認申請を念頭に、三共株式会社の担当者とも綿密な情報交換・意見交換を行った。総括報告書そのものについては現在申請資料の一部として医薬品医療機器総合機構において審査中であり、また論文としての公表もされていないことから、公開は差し控えたい。概略であるが、有効性評価については、PPS84 症例における有効率は 91.7% (84 例中 77 例)であり、すべての年齢群で高い有効率が認められた。103 例中 30 例において 1 患者 1 点での血漿中薬物濃度測定が行われたが、特にこれまで成人および海外で報告された血中濃度から外れた値は認められなかった。安全性については、麻酔中および麻酔後の評価であったために 103 例中 53 例(51.5%)で有害事象が認められた。因果関係を否定できない有害事象の発現率は 19.4%で、N 群(受胎後収集 45 週未満)で 7 例中 2 例(28.6%)、I 群(受胎後週数 45 週以上 2 歳以下)で 48 例中 5 例(10.4%)、C 群(3 歳以上 6 歳以下)で 48 例中 13 例(27.1%)であった。重度と判定された有害事象として酸素飽和度低下が 2 例、発熱および肺炎が各 1 例が見られたが、転機はいずれも回復・軽快であった。徐脈、呼吸抑制および酸素飽和度低下は N 群で認められた事象であり、抜管が術後困難な低出生体重児であった。特に臨床上問題となる有害事象は認められず、また 2 歳以下と 3 歳以上の小児で、フェンタニル注射液の安全性に臨床上問題となる違いは認め

られなかった、と我々は判断している。審査が終了した後に、正式に論文化して詳細を公表したいと考えている。

総括報告書作成の後、平成 18 年 9 月 28 日には三共株式会社により一部変更承認申請が行われた。さらに照会事項の回答書作成にも、自ら治験を実施する者とともに参加し、その意見調整や確認を行った。平成 18 年 12 月 21 日には医薬品医療機器総合機構における初回面談に出席した。さらに追加照会事項に対する対応についての意見調整も積極的に実施している。平成 19 年 4 月の第 4 週には調整医師に対する、書面調査および実地調査にも対応予定であり、現在調査対応の準備を鋭意行っているところである。

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。

小児麻酔で、しかも併用薬が比較的自由に選択でき、静脈麻酔と吸入麻酔の両方の使用も可能としたために、その治験終了後の評価（を行うための症例検討会の準備）には膨大なデータの見直しが必要となった。結局は一例ごとの麻酔表に近い経過表を症例報告書から再度作り直し、その経過表を 1 例ごとに見ながら、逸脱、有効性や安全性の評価を行う必要があった。医師主導治験開始時には、終了後にどの程度の作業が発生するかよく理解できないままに見切り発進した面があったため、我々の経験については、後続の医師主導治験調整業務担当者にも随時情報提供を行い、より円滑な業務遂行に活用していただくよう心がけた。

多くの困難があったが、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、大きな問題も今のところなく、治験を実施し、承認申請までこ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つてできたことである。4 月に控えている書面調査、実地調査についても大きな問題が出ないことを願っている。

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、本邦における小児医師主導治験の先頭を走る立場として、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、症例検討会の準備には専門家が関与せねば厳しいこと、総括報告書作成についても委託先に作業を丸投げしてもうまくいかず、細かい打ち合わせが必要である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、治験促進センター等を介して他の「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を引き続き行っていきたい。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る。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

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、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た。監査、モニタリング、データマネジメント、副作用報告の準備及び実施について調整を行った。各施設の治験審査承認後には治験届けを作成・提出し、治験開始及び