

CPT-11 の代謝物 APC を図 5 に、CPT11 と SN38 の投与 12 時間までの血中濃度推移を図 6 に示した。

図 5. APC の全血中濃度推移 (7 例)

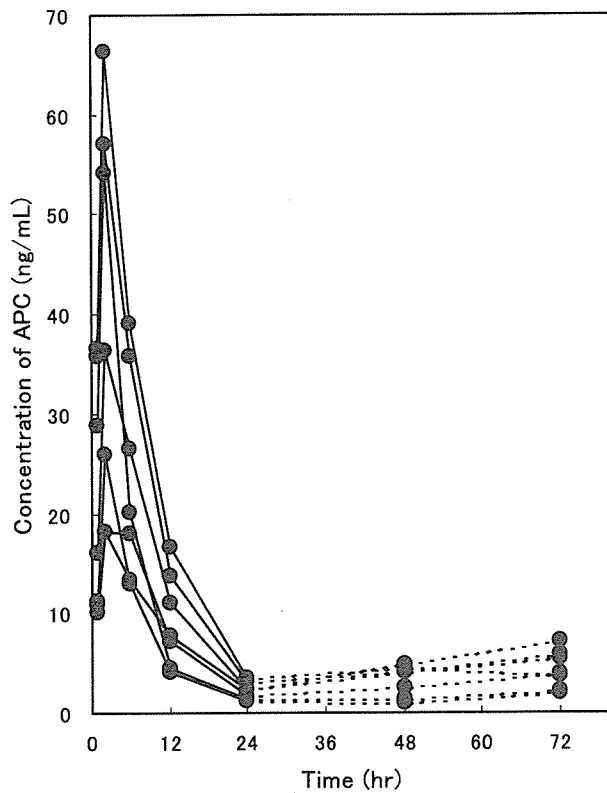
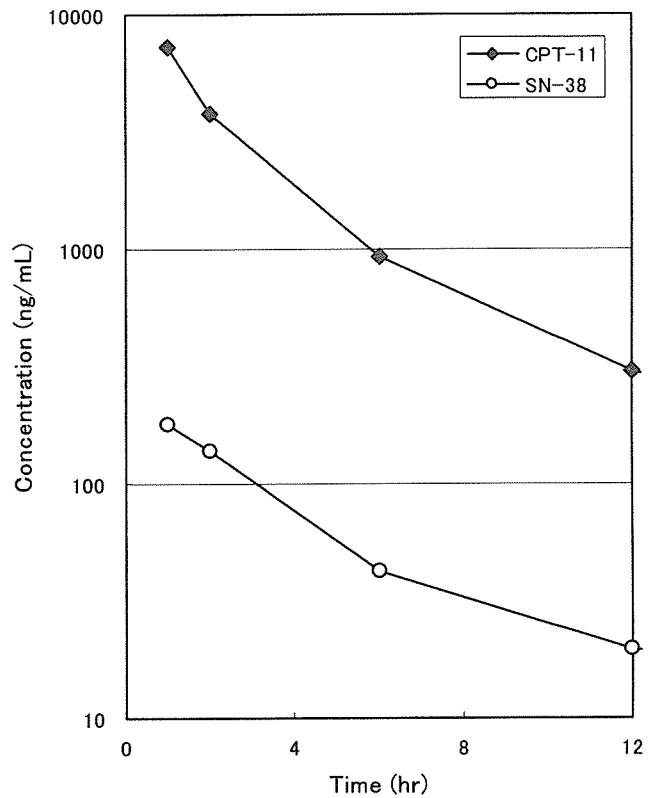


図 4. CPT11 と SN38 の全血中濃度推移 (7 例)



3-2. 薬物動態パラメータ

- ・モデル非依存的パラメータ

	CPT-11	SN-38G	APC	SN-38
Cmax (ng/mL)	1035.1	28.9	39.4	25.8
Tmax (h)	1.0	2.0	2.0	1.14
T1/2 (h)	5.6	10.3	5.5	11.9
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	3502.3	210.3	335.0	141.4
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	3599.7	262.1	352.9	173.4
CL (L/h/m ²)	31.8			

3-3. NONMEM 解析

$$CL = 13.9 \text{ (L/hr)}, V = 43.2 \text{ (L)}, Q = 3.05 \text{ (L/hr)}, V_{ss} = 101.0 \text{ (L)}$$

$$K_{12} = 0.07, K_{21} = 0.05$$

$$CL = 12.3 \text{ (L/hr/m}^2\text{)}, V = 38.2 \text{ (L/m}^2\text{)}, V_{ss} = 89.4 \text{ (L/hr/m}^2\text{)}$$

4. 考察

今回の薬物動態解析においては 40mg/m² 4 例、45mg/m² 3 例の 2 用量の血中濃度測定が行われた。各投与量における例数と投与量が近似しているため、用量依存的な動態解析は不可能であった。CPT-11 は肝代謝と胆汁排泄が主な消失経路であり、コリンエステラーゼや UGTs、CYP3As、β グルコニダーゼなど多くの種類の酵素が関与している。最も重要な代謝経路は、肝のコリンエステラーゼによって活性代謝物である SN-38 に変換される部分であり、肝コリンエステラーゼ-2 (hCE-2) が最も重要な役割を果たしていると考えられてい

る。がん種によってコリンエステラーゼ活性が異なるという報告もあるが、本試験では CPT-11 が速やかに S N-38 に変換されていた (図 4)。

CPT-11 の終末相における半減期の報告はバラツキが大きく、成人で 5.2~14.2 時間、また、本邦における小児固形癌の PK データは極めて少ないものであるが、Mugishima らは (J. Pediatr. Hematol. Oncol. 24, 94-100, 2002)、点滴終了後 22 時間まで採血された場合に 7.77 時間であったことが報告している。本治験では 5.6 時間と比較的速やかに消失している。

SN-38 の半減期は 6 時間~24 時間値で算出したところ、9.6~18.5 時間 (11.9±3.0 時間; 平均±S.D.) であった。上記 CPT-11 と同じ 22 時間値までの測定において 8.34 時間の半減期が報告されており、近似した値となっている。この半減期から推測される薬物蓄積はほとんどないこととなるが、72 時間までの測定において最終濃度が 14.8ng/mL ; 1 例、7.6ng/mL ; 1 例となっていた例が認められ、初回投与後数時間以内の値に相当するものであった。グルクロン酸抱合体を受ける SN-38 は β グルクロニダーゼによって脱抱合されるため、特徴的な薬物動態として投与後のリバウンドが成人にも小児にも報告され、これらは腸管循環によるものであると考えられている。本治験では分布・消失相における腸管循環の影響を極力低減させるため食待ち採血としており、24 時間以内の 2 峰性となる再吸収は確認されていないが、48 時間値、72 時間値に高値が示されている。薬物の蓄積による血中濃度上昇である場合、SN-38 の抱合体である SN-38G の上昇も平衡して認められると思われるが、特に SN-38G の急激な上昇がなかったことから、本現象は SN-38 の再吸収等によるリバウンドによるものと考えられた。

モデル依存的な薬物動態解析として NONMEM を用いた解析を行ったが、十分な症例がなかったために、Basic モデルにおける平均パラメータのみの算出となった。成人データではあるが、本解析手法と同様に NONMEM を使用した 2 コンパートメントモデル式による母集団解析が行われている下記の Yamamoto らのデータを示す (Jpn. J. Cancer Res. 85, 972-977, 1994)。

Pharmacokinetic parameter	Mean	CV (%)
CL (L/h/m ²)	14.1	27.8
Vc (L/m ²)	31.8	15.7
K12 (/h)	1.1	8.4
K21 (/h)	0.4	30.3

また、Mugishima らの報告 (J. Pediatr. Hematol. Oncol. 24, 94-100, 2002) の中における 60-80mg/m² 用量の薬物動態パラメータの平均値を以下に示した。

小児における CPT-11 と SN-38 の薬物動態の要約:

Infusion time	n	dose (mg/m ²)	age (yr)	CPT-11		
				t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	V _{ss} (L/m ²)
120 min	4	60~80	3~19	7.77*	14.11	132.5

* 最終採血時間: 点滴静注終了後 22 時間

今回の解析結果である CL ; 12.3 (L/hr/m²), V ; 38.2 (L/m²), V_{ss} = 89.4 (L/hr/m²) は、成人・小児のパラメータ共に極めて近似した値となっていた。

本薬物動態試験における結果は成人ならびに、これままで散見される小児報告例と大差がなく、活性代謝物である SN-38 における問題となる蓄積も認められなかった。

「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 国立がんセンター中央病院小児科

研 究 者 牧本 敦

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 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」について、治験開始のための準備が完了した後、平成 17 年 11 月 14 日に医薬品・医療機器総合機構へ治験届を提出した。平成 18 年 1 月 20 日の第 1 症例登録に引き続き、当院では、平成 18 年 9 月までに 6 症例を登録し、比較的順調に症例登録が行われたが、それ以降は症例登録がない状況が続いている。今後、本研究の目的を達成するためには、症例登録の推進のための積極的な方策が必須である。

1. 目的

「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」の治験を円滑に進めて 3 年間で完了し、小児悪性固形腫瘍に対しする塩酸イリノテカンの適応拡大に必要な臨床試験データを得ること。

2. 方法

- (1) 症例登録と治験薬投与
- (2) 有害事象、効果の観察
- (3) 症例報告書の記載
- (4) モニタリングへの対応

3. 結果

平成 19 年 3 月 31 日現在、当院からは以下の 6 症例を登録している。このうち、今年度に登録を行ったのは 3 例のみであり、明らかに登録スピードの低下があると言わざるを得ない。症例報告書の記載、提出、およびモニタリングへの対応は円滑に行われた。

安全性に関しては、今年度、当該治験上記症例における SAE 発生はないものの、毒性による治験中止例が 1 例であった。全体として安全性に関する問題はないと判断している。有効性に関しては、上記 6 例中 1 例が部分寛解と考えられたが、症例判定委員会での確認が必要である。

投与レベル	施設名	登録日	症例番号
1	国立がんセンター	2006/1/20	1101
1	国立がんセンター	2006/2/3	1102
1	国立がんセンター	2006/3/23	1104
2	国立がんセンター	2006/7/13	1201
2	国立がんセンター	2006/8/28	1202
2	国立がんセンター	2006/9/25	1203

4. 考察

当院の登録症例予定は、平成 17 年 7 月から平成 19 年 6 月の 2 年間で計 10 例であり、現時点では 6 例と症例集積ペースが遅れているのが現状である。この間、症例登録には至らなかった候補症例として、前治療が重すぎて毒性等のために不適格 2 例、前治療が軽すぎて臨床的に不適切であった例が 1 例、脳への浸潤が 2 例、他院にてイリノテカン投与されていた例が 2 例、進行が早すぎ、かつ有効性が期待しにくい例が 2 例、であった。

他医療機関からの登録が非常に少ないことを考慮すると、関係医療機関に積極的に働きかけ、登録を推進する必要がある。このためには、当該治験の重要性を、全国の施設に周知し、協力を仰ぐ必要があり、来年度は以下の方策を考慮中である。

- (1) 日本小児血液学会、日本小児がん学会の会誌等へ記事を掲載してもらおうと共に、学会発表等を積極的に行う。
- (2) 日本医師会治験促進センターの HP に、治験情報の掲載を行う。
- (3) 新規発症患者の多い施設を対象とした説明会を行う。

5. 結論

本治験の目的を達成すべく、症例登録と治療を進めたが、実際には当初の予定通りに症例リクルートが進んでいない現状であり、来年度以降、さらに積極的な方策を進める必要がある。

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。

「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 国立成育医療センター 血液科

研 究 者 熊谷昌明

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 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」の実施を前提とした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。以上をふまえて、治験実施計画書および手順書が作成された。平成 17 年 7 月 21 日に国立成育医療センター治験審査委員会において審査が行われ、当治験の施行が承認された。

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」を開始するための施設内の準備を行い、治験を開始する。

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を検討する。
- (2) CRO との協議の上で以下のシステムについて手順を確認する。
 - ①症例報告書の作成と記入の方法
 - ②モニタリングへの対応
 - ③登録システム
 - ④安全性情報の伝達、管理
- (3) 治験調整医師から提示された各種手順書の内容について、自施設の治験実施基盤（治験運営事務局および治験管理室）との協議を行い、医師主導治験への対応を検討する。
- (4) 院内治験審査委員会に治験実施計画書および手順書を提出し、審査を受ける。
- (5) 審査承認後、治験を実施する。

3.結果

平成 17 年 7 月 21 日に、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、その他各種手順書を治験審査委員会へ提出、審査が行われた結果、本治験の承認を得た。

平成 17 年～19 年に本治験の対象となりうる患者 10 例が発生した。しかし、下記の理由で、治験への参加が見送られ、治験実施症例は得られなかった。

【10 例においてエントリーされなかった理由】

- ・ 化学療法で寛解
- ・ 切除で寛解
- ・ 脳転移
- ・ 測定可能病変なし
- ・ 終末期であった
- ・ 化学療法に反応あり（治療中）
- ・ 化学療法が無効と考えられている腫瘍（MR TK、類上皮肉腫）
- ・ 家族が積極的治療を望まなかった（MR TK 症例）
- ・ 年齢が 2 歳未満

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。

本治験へのエントリーの可能性については、以下のように考察する。

- ・ 成育センター開設以来 5 年間の症例数は 307 例、うち悪性腫瘍関連の患者数は 261 例であった（再発例の紹介などを含む）。
- ・ そのうち本治験の対象となりうる脳腫瘍をのぞく固形腫瘍患者は 126 例であった。固形腫瘍 126 例のうち再発/不応例は 16 例、そのうち 2005 年～2007 年の症例は 10 例であった。
- ・ 本院では神経芽腫の症例が多く、また、神経芽腫は再発率も高いため、エントリー可能症例が発生することが期待された。しかし、過去 5 年間に於いて再発は 45 例中 3 例のみ、過去 2 年間では 1 例のみ（化学療法により寛解し、かつ骨髄再発のため評価可能病変なし）であったため、エントリーされなかった。
- ・ 他院にも呼びかけリクルートを図ったが、紹介された症例はなかった。

以上から、年間 1-2 例の症例登録は不可能ではないと思われるが、対象の発生が少数

であるため予測は難しい。

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、実施可能性を検討した。以上をふまえて、治験実施計画書および各種手順書が作成された。平成17年7月21日に成育医療センター治験審査委員会において審査が行われ、当治験の施行が承認された。

今後は、当院で発生した該当基準を満たす患者について、治験への参加をお願いするとともに、さらに他院からの紹介を募ることに努めたい。

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。

「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 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科
研究者 多賀 崇
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 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(CPT-11)の第 I - II 相試験」の実施により再発または進行性の小児悪性固形腫瘍患者に対し、第 I 相試験で CPT-11 の最大耐用量(MTD)、用量規制毒性 (DLT) を推定し推奨用量を決定する。また第 II 相試験では第 I 相試験部分を含めた奏功率を算定し、有害事象の頻度・程度より推奨用量の妥当性について検討する。

1. 目的

「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」を医師主導により実施し、難治性小児悪性固形腫瘍の適応承認申請、承認取得を目的とする。本年度においては、治験の実施を目標とする。

2. 方法

治験調整医師統括の下、多施設共同にて治験の推進ならびに症例への投与、観察を実施する。

3. 結果

(1) 症例登録・投与・観察

平成 18 年 9 月 25 日国立がんセンター中央病院で第 9 症例目が登録され、現在、用量は 45mg となっている (第 I 相)。それ以降の症例登録はない。

9 例について効果安全性委員会判定結果は以下のとおりであった。

レベル 1 (40mg) 3 例 : DLT[下痢]1 例 (増量不可、40mg 投与量への被験者追加 3 例)

レベル 1 (40mg) 3 例 : DLT0 例 (増量可、40mg 投与量への被験者増加 0 例)

レベル 2 (45mg) 3 例 : DLT[下痢、好中球減少を伴う感染]2 例 (増量不可、45mg 投与量への被験者追加 3 例)

自施設においては、目標症例 2 例について第 I 相試験にて治験薬を投与した。

1 例目 : 2006 年 2 月 21 日投与開始

投与量 : レベル 1 (40mg) → 2 コース以降 DLT (下痢 Grade3) レベル 0 (35mg)

CT、腫瘍マーカー結果を考慮し中止 (2006 年 6 月 9 日 : 6 コース)

(2006 年 5 月 12 日効果安全性評価委員会判定対象)

2 例目 : 2006 年 3 月 28 日投与開始

投与量 : レベル 1 (40mg)

PD 中止(2006 年 4 月 24 日 : 2 コース)

(2006 年 5 月 1 日効果安全性評価委員会判定対象)

(2) 治験推進

[主な推進内容]

対応日	内容
2006年6月19日	CPT-11 治験薬概要書第2版
2006年7月13日	治験実施計画書改訂 第2.0版 (Ver. 02. 00. 000)
2006年9月19日	試験全体のスケジュール、実施上の問題点、情報伝達方法、症例報告書の記入・クエリの対応、モニタリングの問題点、安全性情報の取り扱いについて検討を行った。 於：国立がんセンター研究所1階 セミナー室

安全性報告(2006年4月1日以降)：

共同研究施設における重篤な有害事象 2件 (うち1件は追加報告)、18歳未満の有害事象報告 7件、研究報告 6件、カンプト注添付文書改訂 1件

当院においては、本年度6回のモニタリングならびに2006年8月11日監査部門による監査を受けた。

4. 考察

全国実施9例については、効果安全性委員会において、DLT3例のうち1例は、Grade3-4の好中球減少を伴う感染は実施計画に定めた血液毒性、発熱、感染の項目から疑義は残るが臨床的に投与不能であることが明白なため議論のうえ、DLTと判断された。

当院において治験薬の投与については2例への投与を行い、上記結果に示す経緯を経て2例とも中止に至った。有効性については、1例が一時的に有効、1例が無効であった。安全性については、1例がDLTをきたしたが、原疾患の重症度を考えると許容されるものと思われた。もう1例は投与に伴う副作用はほとんど見られなかった。

実際に投与を開始して実施計画について、以下の問題点が散見された。

対象が2歳以上18歳未満となる条件の下で、便回数等有害事象のGrade、Performance statusならびに臨床検査値の基準等、判定基準の適正について疑問を残す結果となった。

また、小児における薬物動態の実施可能性、症例数が少ない状況下での治験薬増量の手順においては、倫理面で再考の余地があると考えられた。

本治験は「自ら治験を実施する者」が実施する多施設共同試験であり、実施医療機関、開発業務受託機関等複数の機関の関与のため、実施計画や手順等、情報の共有に留意する必要がある。それらについては、News Letter、全体会議、会議事録の共有等の方法により推進されたが、時宜を得た対応は困難であった。

5. 結論

当院においては、目標症例数の2例において投与後、共に中止となった。

全国実施9例については、レベル1(40mg)でDLT1例、レベル2(45mg)でDLT2例を発症し、現在45mg4例目の登録を待つ段階にある。

目標症例は達成したが、多施設共同研究としては、目標症例(30例)達成には約2/3を残す状況である。来期においては、患者状況と登録可能用量とを考慮し、可能であれば追加症例の登録も実施したい。引き続き他施設との調整に留意し、科学性、倫理性および品質を保持した治験の推進が必要と考えられる。

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。

治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕

所 属 静岡県立静岡がんセンター 小児科
研究者 石田 裕二
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

医師主導型難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン（CPT-11）の第 I-II 相臨床試験開始にむけた、治験調整医師を中心とした、多施設共同研究の研究基盤の確立と、研究開始の具体的検討を行った。さらに、自施設内における、上記の治験に関する、施設内の体制の整備、確認を行った。その後、自施設内での、倫理審査および、他施設での倫理審査を経て、治験開始届けを行い、治験を開始するに至った。自施設としては、2005 年度内に、1 例の登録があり、2006 年に、治験を終了した。

1. 目的

- ①医師主導型難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン（CPT-11）の第 I-II 相臨床試験継続のための、自施設内における、上記の治験に関する、施設内の体制の整備、および、治験調整医師を中心とした、多施設共同研究の研究基盤の確立と、研究継続の具体的検討。
- ②倫理性・科学性の担保された臨床治験継続。

2. 方法

以下の項目に関して、多施設共同の具体的検討課題とし、一部修正を行い、これらに対しての必要な書類の整備、施設内承認のための手続などを行った。

- 研究組織の把握および部門間の連携の確立
- CPT-PED-05 治験の概要の確認
- 治験実施計画書の改訂
- 症例登録の手順
- モニタリングおよび施設とのコンタクト
- 監査手順書の改訂・契約形態
- 効果安全性評価委員会と症例判定委員会の役割
- DLT 報告と増量の手順
- 安全性情報取扱い
- 治験薬提供における契約・中央管理
- その他

上記の検討課題に即して、自施設内での、実効性の確認および必要な修正を行った。

3. 結果

2005 年 10 月 自施設内での倫理審査委員会で検討を経て、治験開始の承認を得た。他施設での倫理審査を経て、治験調整医師による治験開始届けの手続きが行われ、治験を開始するに至った。自施設としては、年度内に、1 例の登録があり、2006 年度に当該症例の 1 例の治験を終了した。

4. 考案

医師主導治験の実施について、企業主導治験との相違について検討を行い、GCP を遵守し、治験を遂行するための、自施設内の基盤整備および多施設共同研究に必要な基盤について、検討を行った。登録は、1 例あり、重篤な有害事象、重大な逸脱事項無く治験を遂行した。医師主導治験における、自施設の基盤整備には、臨床試験支援室を中心とした、多くの人的資源を投入する必要がある。自施設の倫理審査委員会との、綿密なやりとりにより、自施設内での倫理性の担保についての詳細な検討を行った。予定症例数 3 例には至

っていないため、近隣の施設の協力を要請し、治験の遂行に努力が必要と思われた。希少疾患の治験における症例の蓄積の困難さに直面している。

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、治験運用事務局および治験管理室と協議し、実施計画書案の検討、その他、GCP 上の自ら治験を行うものに必要な手続きおよび施設内の体制の整備を行った。結果として、多施設共同研究としての当該治験に参加し、治験開始するに至り、現在治験を継続中である。

6. 研究発表

なし

7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項なし。

治験の実施に関する研究〔塩酸イリノテカン〕

所 属 東京大学医学部附属病院小児科
研究者 井田孔明
研究期間 平成18年4月～平成19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」の治験開始のために、自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。

1. 目的

自施設内の準備を行い、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。

2. 方法

- 1) 平成17年度において自施設内のIRBに申請を行い既に承認を得た。平成18年度は、定期的なモニタリングや監査を受け、自施設内の整備を行った。
- 2) CIOOMSからの塩酸イリノテカンに関する副作用報告を受け、調整医師と共に規制当局への報告の必要性があるかどうかを検討した。
- 3) また副作用報告の重要性を鑑み、自施設内のIRBにおいて治験の継続についての可否を検討した。

3. 結果

- 1) モニタリングおよび監査の結果、概ね自施設の整備状況が整っていることが確認されたが、一部書類の不備が指摘され、対応策を講じた。
- 2) CIOOMSからの副作用報告については、直接に治験責任医師に連絡が届く体制が整備され、速やかに調整医師と連絡を取ることが可能となった。
- 3) 規制当局への副作用報告が必要な新たな副作用の発現は認められず、また自施設内のIRBにおいても治験の継続申請が承認された。

4. 考察

医師主導治験の実施にあたり、常に登録患者の発生に備えることの重要性を認識した。また副作用報告の内容を十分に検討し、治験継続の可否を審議する必要性を感じた。

5. 結論

「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」の治験開始のために、自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

知的財産権の出願および登録に関する事項はない。

治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン]

所 属 東京大学医学部附属病院小児科
研究者 康勝好
研究期間 平成18年4月～平成19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」の治験開始のために、自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。

1. 目的

自施設内の準備を行い、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。

2. 方法

- 1) 平成17年度において自施設内のIRBに申請を行い既に承認を得た。平成18年度は、定期的なモニタリングや監査を受け、自施設内の整備を行った。
- 2) C I O M Sからの塩酸イリノテカンに関する副作用報告を受け、調整医師と共に規制当局への報告の必要性があるかどうかを検討した。
- 3) また副作用報告の重要性を鑑み、自施設内のIRBにおいて治験の継続についての可否を検討した。

3. 結果

- 1) モニタリングおよび監査の結果、概ね自施設の整備状況が整っていることが確認されたが、一部書類の不備が指摘され、対応策を講じた。
- 2) C I O M Sからの副作用報告については、直接に治験責任医師に連絡が届く体制が整備され、速やかに調整医師と連絡を取ることが可能となった。
- 3) 規制当局への副作用報告が必要な新たな副作用の発現は認められず、また自施設内のIRBにおいても治験の継続申請が承認された。

4. 考察

医師主導治験の実施にあたり、常に登録患者の発生に備えることの重要性を認識した。また副作用報告の内容を十分に検討し、治験継続の可否を審議する必要性を感じた。

5. 結論

「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」の治験開始のために、自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

知的財産権の出願および登録に関する事項はない。

「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」に関する研究

所 属 国立病院機構九州がんセンター小児科
研究者 永利義久
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者
なし

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」の実施に向け、実施計画書の改訂、治験実施の実務に関する当施設の外部監査、本治験薬にかかわる研究調査報告書の入手、各報告書に対する治験責任医師意見書作成等を行った。外部監査の結果、当施設の治験遂行システムならびに本治験に対する準備状況が GCP に準拠して適正に構築、実施されていたことが確認された。

1.目的

前年度から開始された本医師主導治験において、医師主導治験に向けて整備した基盤に対して信頼性の保証を行うこと。

実際に治験を開始してから判明する治験実施計画書の不備あるいは論理的不整合が存在しないか否かを検討する。

本治験被検者の安全性を担保する。

2.方法

開発業務委託機関（CRO）に委託契約した当施設の外部監査を施行する。

本治験実施計画書において、軽微ながら論理的整合性に関する疑問点や必ずしも明確となっていない点、記載した表現からは誤解を招きかねない点、などの抽出と吟味を行う。

本治験薬に関する研究報告調査報告書を十分検討の上、治験責任医師意見書を作成する。

3.結果

当施設では、本治験のシステムに関する外部監査を開発業務委託機関（CRO）に委託し、平成 18 年 6 月 21 日に行った。また、当該 CRO が構築しているシステム監査を平成 18 年 7 月 26 日に行った。当施設で施行したシステム監査の監査項目は、標準業務手順書、治験審査委員会、治験事務局、自ら治験を実施するものの業務、治験薬管理、臨床検査、画像診断体制、モニタリング、の 7 項目である。一方、CRO の監査項目は、標準業務手順書、組織体制・契約・標準業務手順書、システムの安全性対策・作業場所の安全対策、アクセス制限・データマネージメント業務の作業室、資料保管室、データベース保管状況、の 6 項目であった。その結果、当施設の治験システムが GCP に準拠して適正に構築されていたこと、治験の準備が GCP に準拠して適正に実施されていたこと、が確認された。

治験開始後に明らかとなった本治験実施計画書の問題点を抽出し調整医師や他施設の治験責任医師と合議の上、全 46 項目の改訂を行い実施計画書第 2.0 版を作成し、当施設治験審査委員会に承認申請を提出、承認された。また、治験薬を提供する製薬企業から本治験薬に関する新規情報等入手したため、治験薬概要書も改訂し第 2 版を作成し、当施設治験審査委員会に承認申請を提出、承認された。

本治験薬にかかわる研究報告調査報告書 16 件を入手し、各調査報告書に対して治験調整医師およ

び治験責任医師意見書を16通発行した。そのうちの3件は、本治験遂行上、特段の対応は不要と考えられたものの、重篤有害事象として独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行った。また、実施中の本治験については、治験薬との因果関係はないと考えられたものの、重篤な有害事象として他施設より報告を受けた。

4. 考察

医師主導治験にあつては、いわゆる新 GCP に準拠する必要があるために治験遂行体制に十分な信頼性が存在するか否かを検証する目的で、上記結果の項に記載した多数の監査業務は必須と考えられる。また、多種類かつ複雑な文書群となるため論理的不整合を生じぬよう十分な吟味検討が必要であつた。さらに、治験実施計画書は事前の検討を十二分に行つたものの、治験を開始してみないと明らかとならない軽微な問題点が明らかとなつたが、迅速な対応が必要であつた。

5. 結論

本研究を遂行するにあたり、精密かつ厳密なシステム構築とその検証、ならびにそれらの妥当性を客観的に担保するために、充分量かつ論理的整合性が損なわれていない文書群を作成したわけであるが、これらの作業には充分な時間的、経済的資源を総合的に活用することが必要であつた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

「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 18 年 3 月～平成 19 年 4 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 18 年度には、本治験の登録条件に合致した患者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（治験運営事務局および治験管理室）との協議を行い、医師主導治験への対応を検討する。
- (4) 自施設での治験審査委員会へ提出するため治験責任医師、分担研究医師、治験管理室と協議を行い、資料を作成する。

3.結果

平成 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（治験運営事務局および治験管理室）との協議を行い、治験調整医師へ問題点のフィードバックを行った。

平成 17 年 8 月 2 日に自施設での治験審査委員会が開催され、治験責任医師より治験実施計画書の説明を行い、平成 17 年 10 月 1 日に治験実施に関する承認を治験審査委員会から得た。

平成 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。

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のリクルートを行い、登録を目標にしたがこれまでの所、登録患者はいない。

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18年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）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

研 究 者 伊藤 進

研究期間 平成 18 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

分担研究者

- (1) 昭和大学病院 小児科教授 板橋 家頭夫
- (2) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科副部長 平野 慎也
- (3) 国立成育医療センター 総合診療部 土田 尚

研究協力者

- (1) 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科助教授 林 北見
- (2) 聖マリアンナ医科大学 小児科学講座助教授 山本 仁
- (3) 順天堂大学医学部 臨床薬理学客員教授 伊藤 澄信
- (4) 北里大学薬学部 臨床統計部門教授 竹内 正宏

研究要旨

平成 16 年 9 月に治験実施計画届提出後、医薬品医療機器総合機構からの照会により、同意取得方法を変更した。平成 17 年度から本年度始めに、各治験実施施設の IRB において同意取得方法の変更に関する承認を得て、実質的に本年度から被験者登録を開始した。治験薬搬入状況の確認から、治験開始後の治験実施の進捗管理、特に被験者への治験の進行確認のための施設での初回被験者登録後の早期施設訪問、さらに治験実施計画書上の疑義解釈、治験実施に伴う治験実施計画書の改訂、安全性情報による治験薬概要書の改訂、治験薬の交換・回収、症例報告書作成、副作用報告などの問い合わせに対して対応し、治験実施の調整管理を実施した。本邦におけ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新生児領域における治験として、克服すべき課題を浮き彫りにして平成 19 年 2 月 28 日に被験者登録を終了した（登録被験者数 10 症例）。症例報告書の作成、モニタリング、監査を実施し、平成 19 年 4 月には症例検討会を実施、その平成 19 年度初旬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静注用フェノバルビタールの治験において、治験実施・進捗等の調整管理を行う。

2. 方法

平成17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」等の通知・新GCP省令等に則り、治験実施の調整業務を行った。委託先や日本医師会治験促進センター、治験薬提供者と連携し、治験実施計画書の改訂、治験薬概要書の改訂、治験薬の搬入・交換・回収、監査、モニタリング、データマネジメント及び副作用報告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、症例報告作成、副作用報告などの問い合わせに対応すべくヘルプデスクを開設し、FAXサーバやメーリングリストを使用した。さらに進捗状況の確認、実施方法の徹底のため治験責任医師会議、全体会議を開催した。症例検討会の準備等を実施した。

3. 結果

治験調整事務局は香川大学医学部附属病院 治験管理センターに設置し、調整医師として河田興医師ならびに伊藤が調整管理業務を統括した。

1) 治験実施期間と被験者数

当初、治験実施期間を平成17年9月1日～平成18年12月31日とした。また、予定被験者数は、発症頻度の低いと予想される疾患(希少疾病用医薬品として指定)であるため、実施実現可能性等から症例数を設定し、目標症例数を30例とした。平成17年9月の治験実施計画届提出後に治験同意方法、治験薬概要書の記載内容等の照会事項が発生し、実施計画書や同意説明書の改訂を行った結果、各施設のIRB審議終了後、治験薬搬入を行った。従って、実質的な治験開始が昨年度末から本年度4月にずれ込んだ。平成18年12月31日までの予定実施期間中の被験者登録は7例で、被験者登録の推進をはかるとともに、治験実施期間を延長する治験計画変更届提出を行い、被験者登録期間を平成19年2月末まで延長(治験期間を本年度末まで延長)した。最終的に登録被験者総数は10例に達し、本年度末に、順次各実施施設IRBへ治験終了報告を行った。この間、治験実施施設におけるアンケートを行い、実施施設における新生児けいれん症例の背景が浮き彫りになった。また、10例に満たない被験者数の際、臨床試験成績の申請資料としてのまとめ方について医薬品医療機器総合機構と事前相談を行った。各症例について症例提示ができる程度の詳細な検討を必要とする旨の助言をいただいた。

2) 治験実施計画変更届・治験実施終了届

分担医師の変更、治験実施期間の延長、治験実施計画書の改訂にともない、医薬品医療器総合機構に治験実施計画変更届を提出した。各実施施設の治験薬回収を確認し、来年度早々に治験実施終了届を提出予定である。

3) 治験薬搬入・交換・回収

治験薬提供者、各実施医療施設の治験薬管理に関する標準業務手順書に則り、治験薬搬入・交換・回収を行った。東京大学医学部附属病院、国立成育医療センターを除く6施設については日