

ビリルビン：施設正常値の上限の1.5倍未満

- ステロイド剤を服用している患者は治療開始前7日間以上継続して定量を服用していなければならない
- 治療薬投与開始から1週間以上の入院が可能な患者

### 3) 除外基準

- イマチニブもしくはヒドロキシカルバミドの前治療歴がある患者
- 脳内に播種性病変の認めら流患者
- 膠芽腫以外の活動性の悪性腫瘍を有している患者。(同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性の重複がん。但し、局所治療により治癒と判断される上皮内癌病変または皮膚の扁平上皮がんは含めない)
- 肺線維症または間質性肺炎の合併または既往を有する患者
- Grade 2以上の末梢浮腫、肺滲出液または、心嚢液の貯留、及びGradeを問わない腹水を有する患者
- 投与前の画像診断により腫瘍内出血の所見が認められた患者。但し、術後安定期におけるGrade1の出血は除く
- 管理不能な重篤な合併症(コントロール不良の糖尿病または高血圧、不安定狭心症等)を有する患者
- 活動性の全身感染症を有する患者
- 頭蓋内出血の既往(腫瘍内出血を含む)がある患者
- 登録日前4週間以内(ニトロソウレアの場合は6週以内)に化学療法を受けた患者
- 登録日前4週間以内に放射線治療を受けた患者
- 登録日前8週間以内に治験薬またはいかなる適応にも未承認である製剤の投与を受けた患者
- HBs, 抗原 HCV 抗体, HIV 抗体のいずれかが陽性であることが明らかな患者
- 妊娠、妊娠中の可能性があるまたは授乳中の女性患者。(妊娠能を有する女性は登録前に妊娠検査が陰性であることを確認する。また、生殖能を有する患者(男女とも)は治験参加中及び終了後3ヵ月以上は、医学的に有効な避妊方法を用いることに同意していること)
- 精神病または精神症状を合併しており治験への参加が困難と判断される患者

### 4. 考察

ヒドロキシカルバミドは膠芽腫、髄芽腫、及び転移性脳腫瘍などの悪性脳腫瘍に対する

多剤併用療法の 1 剤として使用されてきた。膠芽腫に対する単独療法時の有効性を示すデータはないが、再発性及び切除不能の髄膜腫患者に単独療法剤として 1000~1500 mg/day を使用し、持続的な効果が得られたことが報告されている。

また、イマチニブは、症例報告ではあるが、中枢神経に転移した GIST 患者、及び治療抵抗性を示す転移性毛様細胞性星細胞腫患者においてそれぞれ優れた効果を示したことが記録されている。再発性膠芽腫患者にイマチニブを単独投与した試験 (EORTC: NDDG/Brain Tumor Group Intergroup Study 及び NABTC 99-08) では、奏効率 3~6% (臨床的有效率 16~24% (CR+PR+SD と定義))、6 ヶ月時における無増悪生存率は 16%であることが示された。

EORTC-BTG Intergroup Study (試験 16011-26013) では、膠芽腫増悪患者 51 例を対象に、標準的治療実施後 (事前の化学療法は 1 回以下) におけるイマチニブの抗腫瘍作用及び安全性を検討した。イマチニブの 1 日投与量は 600 mg (A 群) 及び 800 mg (B 群) であった。事前に化学療法を受けていた患者は 33 例 (65%)、放射線療法を受けていた患者は 50 例 (98%)、切除術を受けていた患者は 45 例 (88%) であった。Grade 3/4 の好中球減少は 5 例で報告され、3 例 (6%) は発熱を伴った。Grade 3/4 の非血液毒性としては、浮腫 (1 例)、皮疹 (2 例) 及び可逆的な SGPT の上昇 (4 例) がみられた。1 例では明らかな腫瘍増悪に伴い腫瘍内出血が生じた (投与との関連なしと考えられた)。PR が 3 例 (6%) (A 群 2 例、B 群 1 例) に認められ、それぞれ 10 ヶ月、10 ヶ月及び 12 ヶ月以上継続した。効果は薬剤投与からそれぞれ 3 ヶ月、6 ヶ月及び 7 ヶ月後に認められた。疾患の安定化 (SD の 6 ヶ月以上の継続) は 5 例で報告された (10%) (A 群 1 例、B 群 4 例)。臨床的有效率は 16%、6 ヶ月時における無増悪生存率は 16%であった。

The North American Brain Tumor Coalition (NABTC) は悪性神経膠腫再発患者を対象にイマチニブの第 I/II 相試験を実施した (NABTC 99-08)。試験の第 I 相部分では悪性度の高い神経膠腫及び髄膜腫の再発例 47 例 (膠芽腫 32 例、退形成性星細胞腫 14 例) を登録した。これらの患者はすでに治療を受けており、過去の再発回数は 3 回以下であった。EIACD 未使用患者及び EIACD 使用中患者とも、イマチニブの用量を 400 mg/day から最高で 1200 mg/day に増量した。用量制限毒性 (DLT) は好中球減少、皮疹及び SGPT の上昇であった。最も高頻度に見られた毒性は好中球減少及び血小板減少であった。3 例に出血が認められた。評価可能例 46 例中 20 例は 8 週後に SD と判定され、8 例は安定期間が 16 週間以上継続し、最も長い症例では 52 週間継続した。それ以外の症例は疾患が進行した。試験の第 II 相部分では酵素誘導作用のない抗癌薬 (non-EIACD) を使用している悪性神経膠腫再発例 48 例 (膠芽腫 29 例、退形成性星細胞腫 19 例) を登録し、これらの患者は過去の再発回数が 2 回以下で、すでに治療を受けていた。当初イマチニブの用量は 800 mg/day であったが、腫

瘍内出血が認められた後、退形成性星細胞腫患者 15 例の投与量を 600 mg/day とした。患者 5 例（膠芽腫 4 例、退形成性星細胞腫 1 例）は疾患進行を背景とした腫瘍内出血を生じた。それ以外の症例においては、イマチニブの忍容性は概ね良好であった。膠芽腫患者 29 例中 1 例が PR (3%)、6 例が SD (21%) であった。6 ヶ月無増悪再発の症例は 3%で、臨床的有效率は 24%であった。

イマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法では、Dresemann が初めて膠芽腫進行患者 30 例を対象とした臨床試験を行った。標準療法（手術療法、放射線照射及び化学療法を含む）実施後に増悪した膠芽腫患者にイマチニブ 400mg/day とヒドロキシカルバミド 1000mg/day を併用して治療した結果、腫瘍の縮小及び増大の抑制が認められた。臨床的有效性 (57%) が認められたのみでなく忍容性もきわめて良好であり、一部の患者では 2 年以上効果が継続した。Grade 3/4 の血液毒性及び非血液毒性は認められず、Grade 2 の浮腫が 4 例 (13%)、Grade 2 の腹痛が 6 例 (20%) 及び Grade 2 の好中球減少が 1 例に認められた。2 例は肺塞栓症のため死亡したが、血栓塞栓等の合併症は神経膠芽腫進行患者では発現頻度が高いことから、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの投与との関連性はないと考えられた。

また、NABTC の治験及び Dresemann が実施した試験の結果に基づき、Reardon らは悪性神経膠腫患者を対象としたイマチニブ及びヒドロキシカルバミド併用療法の非盲検・非無作為化第 II 相試験を実施中である（治験コード (BUS218)）。ヒドロキシカルバミドは 500mg/日（1 日 2 回）を投与し、EIACD 使用患者にはイマチニブを 1000 mg/日（500 mg を 1 日 2 回）、EIACD 非使用患者には 400mg/day を 1 日 1 回投与した。64 例の患者が登録され（膠芽腫 32 例、退形成性星細胞腫または退形成性乏突起膠腫 32 例）、全例とも放射線療法及び化学療法に抵抗性を示し、過去の増悪回数の中央値は 2 回（範囲 1~5 回）であった。EIACD 併用時は、イマチニブの血中濃度に対する影響が明らかに認められ、EIACD 使用患者では t<sub>1/2</sub> が有意に短縮、AUC は有意に低下した。毒性としては、Grade 3 の血液毒性が 20%、Grade 4 の血液毒性が 5%、Grade 3 の浮腫が 8%、Grade 3 の肝機能異常が 3%の症例に認められた。膠芽腫患者に対する有効性は、PR 3 例 (9%)、SD 13 例 (39%) であった。臨床的有效率は 50%を示し、無増悪生存期間の中央値は 14.4 週間、6 ヶ月時における無増悪生存率は 26%であった。

以上のようにドイツ及び米国の研究グループは、膠芽腫再発患者に 1 日当たりイマチニブ 400 mg または 600 mg とヒドロキシカルバミド 1000 mg を併用投与した際の奏効率が 9~20%であり、6 ヶ月時の無増悪生存率が 26~32%であると報告している。さらにこれらの研究グループは、主として膠芽腫進行患者 (>90 例) を対象とした探索的試験実施している。今回、これらの結果を踏まえ、国内においてはじめてイマチニブおよびヒドロキシ

カルバミド併用療法を実施し、安全性プロファイルを検討することは、有効な治療法がないとされている膠芽腫再発例に対する治療の開拓という意味で、きわめて有意義であると考えられる。

#### 5.結論

イマチニブ・ヒドロキシカルバミドの併用療法は、膠芽腫に対し海外では優れた治療効果が報告されている。極めて予後不良なこの疾患に対する治療法として期待でき、早期にフルプロトコールを完成させ、治験を開始する必要があると考えられる。

#### 6.研究発表

なし

#### 7.その他

特になし

## 成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシ カルバミドの併用療法に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院<sup>1</sup>  
同 東病院<sup>2</sup>  
同 がん対策情報センター<sup>3</sup>

研 究 者 <sup>1</sup>成田 善孝（頭頸胸部放射線治療室）  
<sup>1</sup>宮北 康二（脳神経科）  
<sup>1</sup>藤原 康弘（通院治療センター）  
<sup>1</sup>佐藤 暁洋（臨床試験・診療支援部）  
<sup>2</sup>南 博信（臨床検査部）  
<sup>3</sup>吉村 健一（臨床試験・診療支援部）  
<sup>1</sup>後澤乃扶子（臨床試験管理・推進室）

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 18 年 12 月

本年度は、上記研究についてのプロトコール作成作業のみであり、報告内容は主任研究者と同一であるため割愛する。

## 成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 脳神経科

研 究 者 渋井壮一郎

研究期間 平成 18 年 12 月～平成 19 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 国立がんセンター中央病院 頭頸胸部放射線治療室 成田善孝
- (2) 国立がんセンター中央病院 脳神経科 宮北康二
- (3) 国立がんセンター中央病院 通院治療センター 藤原康弘
- (4) 国立がんセンター中央病院 臨床試験・診療支援部 佐藤暁洋
- (5) 国立がんセンター東病院 臨床検査部 南 博信
- (6) 国立がんセンターがん対策情報センター 臨床試験・診療支援部 吉村健一
- (7) 国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進室 後澤乃扶子

### 研究要旨

極めて予後不良である再発膠芽腫に対し、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法を実施するための第 I/II 相試験を行い、その有効性・安全性を確認するための、フルプロトコールを作成している。

#### 1.目的

前治療として手術および放射線療法が施行され、かつ1レジメン以上の化学療法による治療を受けたことのある再発または治療抵抗性の成人膠芽腫患者を対象として、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法の安全性および有効性を確認する。

#### 2.方法

再発または治療抵抗性の成人膠芽腫患者を対象として、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法を実施するためのプロトコールを作成する。

### 3.結果

#### 1) 試験治療

イマチニブはCYP3A4/5の基質であるため、この酵素を誘導する薬剤の影響を強く受ける。脳腫瘍術後患者の多くは、抗てんかん薬を服用しており、その内、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドンなどがこの酵素誘導薬剤に属する。従って、これらを服用しているか否かで、イマチニブ投与量の設定を変える必要がある。そこで、抗てんかん薬を服用していないか、酵素非誘導型の抗てんかん薬を服用している患者にはイマチニブ600mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与し（A群）、酵素誘導型の抗てんかん薬の投与を受けている患者にはイマチニブ800~1000mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与する治療計画を立てた（B群）。抗てんかん薬未服用または酵素非誘導型の抗てんかん薬服用患者においては20例に対し治療を行い、安全性プロファイルの検討を主要評価項目とする。副次的評価項目として、臨床的有効率（CR+PR+SDの割合）、奏効率（CR+PRの割合）、無増悪生存期間、6ヵ月の無増悪生存率、生存期間、血中薬物濃度とする。酵素誘導型の抗てんかん薬服用患者に対しては、3例に対しイマチニブ800mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日の連続投与を行い、有害事象が2例以下の場合、イマチニブを1000mgに増量し、安全性を確認する。

イマチニブはCYP3A4/5の基質であり、CYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤である。イマチニブと同様にCYP450アイソザイム（CYP2D6及びCYP3A4）と相互作用を生じることが知られている薬剤は、イマチニブ曝露量に対する影響が明らかに認められる。酵素誘導型抗てんかん薬（EIACD）はCYP3A4の酵素誘導を起こし、EIACD使用患者ではイマチニブの $t_{1/2}$ が有意に短縮、AUCは有意に低下することが明らかとなっている。これらのことからEIACDの使用患者と非使用患者との間でイマチニブ用量を変える必要があり、EIACDの使用状況により2つの群に層別することとした。

海外において、膠芽腫を対象として実施されたイマチニブ（600mg/日）およびヒドロキシカルバミド（1000mg/日）の併用療法での臨床試験で良好な結果を得ていること、本邦での他癌腫での承認用量の上限は800mg/日であるため、イマチニブの用量600mg/日は承認用量の範囲内であることなどから、今回、抗てんかん薬を服用していないか、酵素非誘導型の抗てんかん薬を服用している患者にはイマチニブ600mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与し、酵素誘導型の抗てんかん薬の投与を受けている患者にはイマチニブ800~1000mg/日+ヒドロキシカルバミド1000mg/日を連続経口投与する治療計画を立てた。

酵素誘導型抗てんかん薬服用患者群ではDavidらによりイマチニブ1000mg（500mgを1

日2回) およびヒドロキシウレア 1000mg の投与量で海外にて第Ⅱ相臨床試験が実施されており、この試験で15名の患者に投与され安全性及び有効性とも良好な成績であった。しかしながら、本邦でのイマチニブの承認用量の上限は800mgであることから、本治験でのイマチニブの開始用量は800mgとし、その安全性を確認した上で、イマチニブを1000mgに増量し、新たに登録を行うこととした。また、他癌腫ではあるが、国内の臨床試験の結果では血中薬物濃度や安全性および有効性における人種間差は認められていないことから、治験薬の投与量は海外と同じ投与量の導入が可能と考えた。

ヒドロキシカルバミドについては承認用量の上限が2000mgであることから、本治験で用いる投与量1000mgは十分に安全を確保できる投与量と考える。

本試験では本邦における併用療法の導入の可否を確認することを主眼とし用量設定は行わず、海外と同一の投与量にて本治験を実施することとした。

## 2) 選択基準

- 患者本人からの文書による同意がある。但し、説明内容の理解及び同意が可能であるが、神経症状により患者本人からの署名が困難である場合には、患者本人の同意の確認の署名に代わり、患者名を代筆者が署名してもよい。その場合には代筆者からも署名を得るものとする

代筆者：以下のものから患者本人が指名する

配偶者、成人の子または孫、父母、成人の兄弟姉妹、祖父母または法定代理人等それらの近親者に準ずると考えられるもの

- 組織スライド標本で膠芽腫であると確定診断されている
- 手術歴、放射線治療歴がならびに少なくとも1レジメン以上の抗癌剤治療歴を有する
- 放射線治療の影響を受けていない測定可能病変 (Gd-MRI で最長径がスライス幅の2倍以上) を有する
- PS (ECOG) が0-2。但し、脳腫瘍による神経症状のみに起因したPS3は登録可能
- 20歳以上である
- 適切な臓器機能を有する。(以下のすべての条件を満たす)

ヘモグロビン：10 g / dL 以上

好中球：1500 /  $\mu$ L 以上

血小板：100,000 /  $\mu$ L 以上

血清クレアチニン：1.5 mg / dL 未満

血清 GOT：施設正常値の上限の2.5倍未満

血清 GPT：施設正常値の上限の2.5倍未満

ビリルビン：施設正常値の上限の 1.5 倍未満

- ステロイド剤を服用している患者は治療開始前 7 日間以上継続して定量を服用していなければならない
- 治療薬投与開始から 1 週間以上の入院が可能な患者

### 3) 除外基準

- イマチニブもしくはヒドロキシカルバミドの前治療歴がある患者
- 脳内に播種性病変の認めら流患者
- 膠芽腫以外の活動性の悪性腫瘍を有している患者。(同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性の重複がん。但し、局所治療により治癒と判断される上皮内癌病変または皮膚の扁平上皮がんは含めない)
- 肺線維症または間質性肺炎の合併または既往を有する患者
- Grade 2 以上の末梢浮腫、肺滲出液または、心嚢液の貯留、及び Grade を問わない腹水を有する患者
- 投与前の画像診断により腫瘍内出血の所見が認められた患者。但し、術後安定期間における Grade 1 の出血は除く
- 管理不能な重篤な合併症（コントロール不良の糖尿病または高血圧、不安定狭心症等）を有する患者
- 活動性の全身感染症を有する患者
- 頭蓋内出血の既往（腫瘍内出血を含む）がある患者
- 登録日前 4 週間以内（ニトロソウレアの場合は 6 週以内）に化学療法を受けた患者
- 登録日前 4 週間以内に放射線治療を受けた患者
- 登録日前 8 週間以内に治験薬またはいかなる適応にも未承認である製剤の投与を受けた患者
- HBs, 抗原 HCV 抗体, HIV 抗体のいずれかが陽性であることが明らかな患者
- 妊娠、妊娠中の可能性があるまたは授乳中の女性患者。(妊娠能を有する女性は登録前に妊娠検査が陰性であることを確認する。また、生殖能を有する患者（男女とも）は治験参加中及び終了後 3 ヶ月以上は、医学的に有効な避妊方法を用いることに同意していること)
- 精神病または精神症状を合併しており治験への参加が困難と判断される患者

### 4. 考察

ヒドロキシカルバミドは膠芽腫、髄芽腫、及び転移性脳腫瘍などの悪性脳腫瘍に対する

多剤併用療法の 1 剤として使用されてきた。膠芽腫に対する単独療法時の有効性を示すデータはないが、再発性及び切除不能の髄膜腫患者に単独療法剤として 1000~1500 mg/day を使用し、持続的な効果が得られたことが報告されている。

また、イマチニブは、症例報告ではあるが、中枢神経に転移した GIST 患者、及び治療抵抗性を示す転移性毛様細胞性星細胞腫患者においてそれぞれ優れた効果を示したことが記録されている。再発性膠芽腫患者にイマチニブを単独投与した試験 (EORTC: NDDG/Brain Tumor Group Intergroup Study 及び NABTC 99-08) では、奏効率 3~6% (臨床的有效率 16~24% (CR+PR+SD と定義))、6 ヶ月時における無増悪生存率は 16%であることが示された。

EORTC-BTG Intergroup Study (試験 16011-26013) では、膠芽腫増悪患者 51 例を対象に、標準的治療実施後 (事前の化学療法は 1 回以下) におけるイマチニブの抗腫瘍作用及び安全性を検討した。イマチニブの 1 日投与量は 600 mg (A 群) 及び 800 mg (B 群) であった。事前に化学療法を受けていた患者は 33 例 (65%)、放射線療法を受けていた患者は 50 例 (98%)、切除術を受けていた患者は 45 例 (88%) であった。Grade 3/4 の好中球減少は 5 例で報告され、3 例 (6%) は発熱を伴った。Grade 3/4 の非血液毒性としては、浮腫 (1 例)、皮疹 (2 例) 及び可逆的な SGPT の上昇 (4 例) がみられた。1 例では明らかな腫瘍増悪に伴い腫瘍内出血が生じた (投与との関連なしと考えられた)。PR が 3 例 (6%) (A 群 2 例、B 群 1 例) に認められ、それぞれ 10 ヶ月、10 ヶ月及び 12 ヶ月以上継続した。効果は薬剤投与からそれぞれ 3 ヶ月、6 ヶ月及び 7 ヶ月後に認められた。疾患の安定化 (SD の 6 ヶ月以上の継続) は 5 例で報告された (10%) (A 群 1 例、B 群 4 例)。臨床的有效率は 16%、6 ヶ月時における無増悪生存率は 16%であった。

The North American Brain Tumor Coalition (NABTC) は悪性神経膠腫再発患者を対象にイマチニブの第 I/II 相試験を実施した (NABTC 99-08)。試験の第 I 相部分では悪性度の高い神経膠腫及び髄膜腫の再発例 47 例 (膠芽腫 32 例、退形成性星細胞腫 14 例) を登録した。これらの患者はすでに治療を受けており、過去の再発回数は 3 回以下であった。EIACD 未使用患者及び EIACD 使用中患者とも、イマチニブの用量を 400 mg/day から最高で 1200 mg/day に増量した。用量制限毒性 (DLT) は好中球減少、皮疹及び SGPT の上昇であった。最も高頻度に見られた毒性は好中球減少及び血小板減少であった。3 例に出血が認められた。評価可能例 46 例中 20 例は 8 週後に SD と判定され、8 例は安定期間が 16 週間以上継続し、最も長い症例では 52 週間継続した。それ以外の症例は疾患が進行した。試験の第 II 相部分では酵素誘導作用のない抗癌薬 (non-EIACD) を使用している悪性神経膠腫再発例 48 例 (膠芽腫 29 例、退形成性星細胞腫 19 例) を登録し、これらの患者は過去の再発回数が 2 回以下で、すでに治療を受けていた。当初イマチニブの用量は 800 mg/day であったが、腫

瘍内出血が認められた後、退形成性星細胞腫患者 15 例の投与量を 600 mg/day とした。患者 5 例（膠芽腫 4 例、退形成性星細胞腫 1 例）は疾患進行を背景とした腫瘍内出血を生じた。それ以外の症例においては、イマチニブの忍容性は概ね良好であった。膠芽腫患者 29 例中 1 例が PR（3%）、6 例が SD（21%）であった。6 ヶ月無増悪再発の症例は 3%で、臨床的有效率は 24%であった。

イマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法では、Dresemann が初めて膠芽腫進行患者 30 例を対象とした臨床試験を行った。標準療法（手術療法、放射線照射及び化学療法を含む）実施後に増悪した膠芽腫患者にイマチニブ 400mg/day とヒドロキシカルバミド 1000mg/day を併用して治療した結果、腫瘍の縮小及び増大の抑制が認められた。臨床的有效性（57%）が認められたのみでなく忍容性もきわめて良好であり、一部の患者では 2 年以上効果が継続した。Grade 3/4 の血液毒性及び非血液毒性は認められず、Grade 2 の浮腫が 4 例（13%）、Grade 2 の腹痛が 6 例（20%）及び Grade 2 の好中球減少が 1 例に認められた。2 例は肺塞栓症のため死亡したが、血栓塞栓等の合併症は神経膠芽腫進行患者では発現頻度が高いことから、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの投与との関連性はないと考えられた。

また、NABTC の治験及び Dresemann が実施した試験の結果に基づき、Reardon らは悪性神経膠腫患者を対象としたイマチニブ及びヒドロキシカルバミド併用療法の非盲検・非無作為化第 II 相試験を実施中である（治験コード（BUS218））。ヒドロキシカルバミドは 500mg/日（1 日 2 回）を投与し、EIACD 使用患者にはイマチニブを 1000 mg/日（500 mg を 1 日 2 回）、EIACD 非使用患者には 400mg/day を 1 日 1 回投与した。64 例の患者が登録され（膠芽腫 32 例、退形成性星細胞腫または退形成性乏突起膠腫 32 例）、全例とも放射線療法及び化学療法に抵抗性を示し、過去の増悪回数の中央値は 2 回（範囲 1～5 回）であった。EIACD 併用時は、イマチニブの血中濃度に対する影響が明らかに認められ、EIACD 使用患者では t<sub>1/2</sub> が有意に短縮、AUC は有意に低下した。毒性としては、Grade 3 の血液毒性が 20%、Grade 4 の血液毒性が 5%、Grade 3 の浮腫が 8%、Grade 3 の肝機能異常が 3%の症例に認められた。膠芽腫患者に対する有効性は、PR 3 例（9%）、SD 13 例（39%）であった。臨床的有效率は 50%を示し、無増悪生存期間の中央値は 14.4 週間、6 ヶ月時における無増悪生存率は 26%であった。

以上のようにドイツ及び米国の研究グループは、膠芽腫再発患者に 1 日当たりイマチニブ 400 mg または 600 mg とヒドロキシカルバミド 1000 mg を併用投与した際の奏効率が 9～20%であり、6 ヶ月時の無増悪生存率が 26～32%であると報告している。さらにこれらの研究グループは、主として膠芽腫進行患者（>90 例）を対象とした探索的試験実施している。今回、これらの結果を踏まえ、国内においてはじめてイマチニブおよびヒドロキシ

カルバミド併用療法を実施し、安全性プロファイルを検討することは、有効な治療法がないとされている膠芽腫再発例に対する治療の開拓という意味で、きわめて有意義であると考えられる。

#### 5.結論

イマチニブ・ヒドロキシカルバミドの併用療法は、膠芽腫に対し海外では優れた治療効果が報告されている。極めて予後不良なこの疾患に対する治療法として期待でき、早期にフルプロトコールを完成させ、治験を開始する必要があると考えられる。

#### 6.研究発表

なし

#### 7.その他

特になし

## 成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシ カルバミドの併用療法に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院<sup>1</sup>  
同 東病院<sup>2</sup>  
同 がん対策情報センター<sup>3</sup>  
研究者 <sup>1</sup>成田 善孝（頭頸胸部放射線科）  
<sup>1</sup>宮北 康二（脳神経科）  
<sup>1</sup>藤原 康弘（通院治療センター）  
<sup>1</sup>佐藤 暁洋（臨床試験・診療支援部）  
<sup>2</sup>南 博信（臨床検査部）  
<sup>3</sup>吉村 健一（臨床試験・診療支援部）  
<sup>1</sup>後澤乃扶子（臨床試験管理・推進室）  
研究期間 平成 18 年 12 月～平成 19 年 3 月

本年度は、上記研究についてのプロトコール作成作業のみであり、報告内容は主任研究者と同一であるため割愛する。

厚生労働科学研究費補助金  
大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業

平成18年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

## 地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 (財)団法人しずおか産業創造機構 ファルマバレーセンター  
研究者 井上 謙吾  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 研究要旨

静岡県治験ネットワークは、ファルマバレーセンターがネットワークの運営事務局となり、県内医療機関 28 施設の参画による大規模な治験ネットワークを形成し、質の高い、効率的な治験を実施できるネットワークの構築を目指している。

今回、日本医師会主導の大規模治験の実施を見据え、以下に示すとおり、(1)診療所との連携機能の検討、(2)IT (情報技術) を活用した治験情報の共有化及び効率的な活用に関すること、(3)中央倫理委員会の機能の検討に関すること、(4)ネットワーク内の連携強化等による治験の推進に関すること、等の研究事業を行うことにより、情報のより効率的な活用を図り、診療所との連携を目指した理想的なネットワークづくりを進めた。

### 1.目的

治験の推進を通じ、医療の質の向上を図り、県民にいち早く最新で最良の医薬を提供するためには、信頼性のある治験を幅広い領域で実施できる体制を整備する必要がある。

静岡県内の中核的な医療機関 28 施設からなる静岡県治験ネットワークの治験基盤体制を強化するとともに、ネットワーク病院が中核となった地域の診療所と連携し、ネットワークにおける質の高い、均質な治験を迅速に実施できるモデルネットワークの構築を目指し、治験を通じた病診連携の推進に繋げていく。

### 2.方法

#### (1) 診療所との連携機能の検討

静岡県医師会と連携し、検討委員会の開催や地域医師会の担当理事、会員等を対象とした研修会等を行い、静岡県治験ネットワークとの連携のあり方を検討するとともに、開業医等の治験に対する理解促進を図る。

##### 1) 検討委員会の開催

静岡県医師会担当理事、学識経験者、静岡県治験ネットワーク参加病院職員との検討委員会を開催し、静岡県治験ネットワークとの連携について検討を行う。

##### 2) 地域単位でのGCP研修会の開催

医師会担当理事、会員医師等を対象に治験研修会を行い、治験に関する理解促進を図る。

##### 3) 先進地視察

静岡県医師会との合同により先進的な地域治験ネットワークの視察を行う。

##### 4) 開業医アンケート意識調査

開業医等の治験実施に関する意向をアンケート調査し、検討のための資料とする。

#### (2) IT (情報技術) を活用した治験情報の共有化及び効率的な活用

##### 1) 治験ネットワーク情報システムの機能充実

医療機関の治験管理支援システムとして開発した治験ネットワーク情報システムの機能改善を行う。

##### 2) 治験情報共有システムの検討と構築

治験に関する情報の共有化を図るため、静岡県臨床研究コーディネートシステムを構築する。

#### (3) 中央倫理委員会の機能の検討

##### 1) 中央倫理委員会内に設置された「安全性情報評価部会」における安全性情報の評価・分類

治験ネットワークで実施する治験の安全性情報について、浜松医科大学、静岡県立大学及び聖隷浜松病院の専門家の協力を得て評価・分類方法についての検討を行う。

2) 中央倫理委員会の機能の検討

中央倫理委員会の治験審査委員会としての機能や運用方法について検討を行う。

(4) ネットワーク内の連携強化等による治験の推進

1) CRC、医師その他治験従事者を対象としたスキルアップ

医師を対象としたGCP研修会、CRC等を対象としたスキルアップ研修会を開催し、治験に関する技術、知識の向上を図る。

2) 治験ネットワーク参加医療機関の連携強化のための検討会の開催

治験ネットワークの連携強化、体制強化のため、参加医療機関の治験業務担当者からなる治験推進部会で検討会を開催し、理想的なネットワーク作りを推進する。

3) その他治験推進のための施策の検討、実施 など

一般市民の治験に対する理解を得るため、啓発用パンフレット、ホームページの充実等を図る。

3.結果

(1) 診療所との連携機能の検討

1) 検討委員会の開催

静岡県医師会と、診療所における円滑な治験の実施の推進を図るための協議をし、検討委員会を設置した。検討委員会を3回開催し、推進方策の検討を行った。

名称 診療所における治験の推進検討委員会

委員長 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学 教授 山田浩

委員 静岡県医師会理事 原野秀之

静岡県医師会理事 武井秀憲

静岡県立総合病院副院長 松田捷彦

聖隷浜松病院臨床研究管理センター課長 鈴木千恵子

開催 第1回 :平成18年12月14日

第2回(視察):平成19年1月13日

第3回 :平成19年2月14日

検討委員会では、最近の治験環境から静岡県における治験の現状を整理し、診療所における治験実施に向け取り組むべき事項について、先進事例などを参考にしながら実施体制について検討を進めた。

結果、医師会による総合的な施策方針の基で、診療所は地域の中核的な医療機関と、患者の緊急対応措置や治験審査委員会(IRB)の機能の提供等に関して連携しながら、治験施設支援機関(SMO)、医師会及びファルマバレーセンター等の関係機関の可能な支援を受けながら、効率的な実施体制が構築されることが望ましいことが取りまとめられた。

2) 地域単位でのGCP研修会の開催

医師会学術担当理事及び会員医師を対象に次の研修会を開催した。

テーマ 「治験における医師の役割～治験に関する基本的事項、治験を行う意義および医師の役割～」について

講師 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学 教授 山田浩先生

日時 ①平成18年8月31日(木) 午後6時00分～

②平成18年9月7日(木) 午後7時00分～

③平成18年9月21日(木) 午後7時00分～

④平成19年3月1日(木) 午後7時00分～

場所 ①静岡市、②浜松市、③沼津市、④三島市

出席者 ①40名、②15名、③45名、④11名

3) 先進地視察

地域治験ネットワークとして取り組んでいる広島市医師会を訪問し、診療所と地域中核医療機関が連携したネットワークとして、その構築経過及び効率的な運用方法について情報を収集した。

#### 4) 開業医アンケート意識調査

平成18年8月から9月にかけて医師会員を対象として実施したGCP研修会の出席者に治験に関する意識についてアンケート調査を実施した。

その結果によると、研修会に出席した医師会会員の多くが診療所の医師が治験に対して興味等がある一方、多忙な診療業務が治験への取組みの障害となっていることなどが伺えた。今後、治験の実施にあたっては、緊急対応を含めた診療所における治験の実施体制の構築が求められるものである。

#### 5) 参考資料の作成・購入、配布

CD作成配布「治験をはじめの医師やコメディカルスタッフのための治験がわかるCD-ROM」

書籍購入配布「臨床試験のABC」(医学書院)

#### (2) IT (情報技術) を活用した治験情報の共有化及び効率的な活用

##### 1) 治験ネットワーク情報システムの機能充実

医療機関の治験管理支援システムとして開発した治験ネットワーク情報システムについて、機能性、信頼性をさらに向上させるため、検討会を開催し、機能アップすべき項目を検討し、5項目の改善により機能を充実させた。

##### 2) 治験情報共有システムの構築

治験を含む臨床研究の情報を、情報提供者(治験依頼者等)から医療機関に迅速に提供し、医療機関から研究への参加についての情報を情報提供者(治験依頼者等)に回答するシステムを構築し、治験等の情報を迅速に共有することで、医療機関における治験等の推進を図ることとした。

#### (3) 中央倫理委員会の機能の検討

##### 1) 中央倫理委員会内に設置された「安全性情報評価部会」における安全性情報の評価・分類

治験ネットワークで実施する治験の安全性情報について、浜松医科大学、静岡県立大学及び聖隷浜松病院の専門家の協力を得て、評価・分類システムについて検討を行った。

結果、安全性情報を検討された方法により篩い分けを行うことにより、緊急性、重要性が高い情報の効率的な抽出となり、実用性が高いことが示唆された。

##### 2) 中央倫理委員会の機能の検討

GCPの制度改正(平成18年4月1日施行)を踏まえ、中央倫理委員会のあり方の検討を治験審査委員会(IRB)としての運用方法について検討を行った。

改正GCPにおいても、治験実施医療機関に治験審査委員会(IRB)を設置する原則は変わらないことや、治験審査委員会には専門性の高い審議を求めることを明確にしており、それを満たすためには委員を治験の実施分野ごとに変える必要があるなど、実際的な対応が困難な状況ある。またネットワーク登録病院においても、実施医療機関等設置治験審査委員会となった場合でも無条件で利用すると意向をもつ病院は少なく、逆に外部IRBにおける施設固有事項の審議が不足することや、中央倫理委員会からの参考意見の提供を要望する意見もある。

このため、当面の間は、中央倫理委員会を存続させ、IRBのあり方がより定まった時点で再検討することを考えている。

#### (4) ネットワーク内の連携強化等による治験の推進

##### 1) CRC、医師その他治験従事者を対象としたスキルアップ

医師を対象としたGCP研修会を3回、CRC等を対象としたスキルアップ研修会を13回開催し、治験に関する技術、知識の向上を図った。

期日	内容	対象者	参加人数
06.4/6	治験研修会 EDC等	CRC等、製薬企業	156
6/24	CRC業務研修会(事例 Group Discussion)	医師、CRC	42
7/30	IRBの制度改正と医師主導治験、医療倫理、臨床統計技術(診療の専門化向 中部地域開催)	中央倫理委員会委員、治験管理室職員	57
8/20	IRBの制度改正と医師主導治験、医療倫理、臨床統計技術(診療の専門化向 西部地域開催)	中央倫理委員会委員、治験管理室職員	48
9/13	カンファレンス(東部)③ IC 補助スキルアップ	医事課、CRC等	13
9/14	カンファレンス(西部)③ IC 補助スキルアップ	医事課、CRC等	16

9/26	カンファレンス(中部)③ IC 補助スキルアップ	医事課、CRC 等	21
10/14	認定 CRC 試験対策集中講義	CRC	20
11/21	カンファレンス(中部)④書類の管理と治験の流れ(病院訪問見学 実習)	CRC 等	21
11/24	カンファレンス(西部)④	CRC 等	22
12/14	カンファレンス(東部)④	CRC 等	19
12/17	がん臨床試験基本セミナー I	CRC、製薬企業	150
07.1/13	がん臨床試験基本セミナー II	CRC、製薬企業	153
1/14	がん臨床試験基本セミナー III	CRC、製薬企業	133
1/20	製薬協との意見交換会	CRC、製薬企業	61
3/4	IRB 審査を取り巻く最近の話題、模擬 IRB	中央倫理委員会委員、治験管理 室職員	64
合 計			996

## 2) 治験ネットワーク参加医療機関の連携強化のための検討会の開催

参加医療機関の治験業務担当者からなる治験推進のための検討会を4回開催し、治験ネットワークの連携強化、体制強化を図り魅力的なネットワークをつくるための検討を行った。

期日	検討事項	出席者
06.6.14	・IRBに関する制度改正について ・治験業務の標準化について 他	病院治験実務担当者等 27名
10.18	・治験関係業務の標準化に関するアンケート結果について ・標準業務手順書の改訂について 他	〃 11名
11.18	・治験情報システムについて	〃 7名
07.3.28	・ネットワークの将来構想について 他	〃 25名

## 3) その他治験推進のための施策の検討、実施 など

一般市民の治験に対する啓発のため、病院内掲示用ポスターの作成、配布、ホームページの改修充実、啓発用 CD-ROM (2,000 枚) の作成、一般向けパンフレット (2,000 部) の作成、治験啓発用文具の作成 (消しゴム 2,000 個、クリップ 2,000 個、クリアフォルダー4,000 個、ボールペン 2,000 個) を行った。

## 4.考察

静岡県治験ネットワークは、静岡県内の 200 床以上の大規模病院のみから構成しており、地域の診療所との共同による治験は実施していなかった。今回、静岡県医師会と連携して本研究事業を進めたことにより、診療所が地域の中核医療機関であるネットワーク登録病院と連携して共同で治験実施していく体制案を示すことができた。

また、ネットワークにおいては、病院間、CRC間の情報の共有化や相互研鑽、IT 関係の整備により、ネットワークの治験体制を強化することができた。

今後は、診療所とその構成団体である医師会、地域中核医療機関と静岡県治験ネットワークが相互に連携しながら、診療所における効率的な実施体制の構築に向けて、まずはモデル的な実践を推進する必要がある。

また、効率的かつ質の高い治験を実施していくためには、実施医療機関及びネットワークの基盤のさらなる充実、医療機関相互の情報共有、治験従事者の教育研修は重要であり、今後引き続きこうした取り組みを積極的に行う必要があると考えている。

## 5.結論

日本における治験環境の充実を図り、新薬の開発に資する魅力ある創薬環境を実現していく上で、地域における治験ネットワーク化が推進されており、ネットワークにおける治験を推進することにより、新薬の開発が促進され、より早く患者新薬を提供することが可能となる。

今回、本研究を通じ、静岡県治験ネットワークと静岡県医師会が連携し、治験の推進を図ることにより、県内の医療機関における医療の質の一層の向上及び病診連携の推進にも繋げていこうという方向性ができたことは大変有意義であると考えている。

今後とも静岡県医師会との連携を密にし、地域の特徴を生かした魅力あるネットワークづくりを進め、この目的を達成していきたい。

## 6.研究発表

第27回日本臨床薬理学会年会（平成18年11月30日 於：京王プラザホテル、東京）にて「治験審査委員会における安全性情報審査の信頼性確保と効率化への取組み」をポスター発表。

## 7.その他

なし

## 地域等治験ネットワークの整備に関する研究

所 属 富山県医師会  
研究者 福田 孜  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 委託事業

- (1) インテック・ウェブ・アンド・ゲノム・インフォマティクス㈱
- (2) 国立大学法人 富山大学大学院 医学部 統計・情報科学教室（18年度の継続研究は、中止）
- (3) ㈱富士バイオメディックス
- (4) ㈱富士バイオメディックス

### 研究要旨

富山県医師会では、地理的にコンパクトにまとまり、かつ漢方診療の専門家が揃っているといった富山県の特徴を活かし、県内全域における公的病院による後方支援体制を確立し、治験経験の少ない中小病院並びに診療所でも治験が実施できる環境の整備や病診連携による治験の実践を実現するために県医師会が中心となった独自の地域治験医療ネットワークの構築を展開してきた。

富山県医師会としては、SMO(治験施設支援機関)等の民間のノウハウを活用しながら郡市医師会及び各医会にて日本における治験の実情及び治験ネットワークの説明を行い、参加医療機関の拡大、また、治験ネットワークの環境整備をしていく中で、以下の研究に取り組み、治験推進体制の充実・強化を図ってきた。

- (1) ITシステムを活用した情報提供・収集に関すること（インテック・ウェブ・アンド・ゲノム・インフォマティクス㈱）

インターネット等を通じた治験情報の交換システムの構築を検討した。参加施設や専門医などの情報に加えて、各々の治験実施計画書に則した調査・アンケートの配信と回収をネット上で行い、治験参加医療機関の選定、CRC（治験コーディネーター）配置などの支援体制の効率的な運用を目指した。

- (2) 患者選択に資するための治験ネットワークにおける登録データベースの最適化に関すること（国立大学法人 富山大学大学院 医学部 統計・情報科学教室）----18年度の継続研究は、中止になった。

- (3) 治験審査委員会（IRB）の共同利用のあり方に関すること（㈱富士バイオメディックス）

平成 18 年 3 月 31 日付けの GCP 基準の改正に伴い、NPO 法人や県医師会等の第三者機関での IRB 審査が認められ、とやま治験医療ネットワークに参画する医療機関で、小規模あるいは医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者の確保が困難な医療機関では IRB 設置の義務付けがなくなり、外部の IRB への委嘱が可能となり県医師会 Central IRB 構想が正式にスタートした。

18 年度での県医師会 IRB は、5 月の予備審査を含め 8 回開催し、初回審査 4 件及び安全性情報の審議を 4 回実施した。

- (4) 治験参加医師の理解促進及び治験参加（実施）モチベーションの向上に関すること（㈱富士バイオメディックス）

18 年度も治験に初めて参加する医療機関及び医師等への治験に関する理解の促進のため治験実施医師のモチベーションの向上を図るため病院の医局会又は各医会での医師向け研修、講演会等を実施し、また、治験実施が確定した診療所で治験実施実務を中心に、看護師、事務職員（治験事務局）に対し、数回の GCP 研修を行い、当該診療所での治験実施体制を構築した。

### 1. 目的

治験ネットワークとしての成否のポイントの 1 つは、必要とされる被験者及び該当医療機関を早期にか