

2007年7月1日	同意説明文書（代諾者用）改訂 第5版
2007年9月27日	効果安全性評価委員会と症例判定委員会。Phase I 終了。
2006年10月5日	Phase II 開始
2007年10月8日	全体会議（治験進捗と症例データの情報共有、登録推進のための方策検討諸問題の検討）
2008年1月5日	治験調整医師より日本医師会治験促進センターと治験薬提供者との協議の結果、平成20年3月末で登録終了の連絡を受けた。

安全性報告(2007年4月1日以降)：18歳未満報告22報、添付文書改訂1報、研究報告1報が発生し当院においては、本年度4回のモニタリングを受け、逸脱報告書(2007年7月19日)を作成した。また平成20年1月20日治験協力者変更指名を行った。

#### 4. 考察

症例判定委員会においてPRと判断された1症例のほか、SDのうち1例はPR持続時間が3週間のSDであり、Phase IIに移行するには十分な有効性根拠と判断された。

2007年10月の全体会議においてPhase I 終了並びにレベル1の『40mg/m<sup>2</sup>』にてPhase II 移行が報告されたが、2006年1月以降全国で40症例の候補症例があったにもかかわらず、実施に至った症例が1/4程度にとどまったことが報告された。その根拠として、年齢、CPT-11 投与歴有り等不適格が多く認められ、方策として実施計画における選択基準（年齢）の変更の検討、日本小児学会誌・ホームページへの掲載、学術集会での演題発表、実施施設間の情報共有推進が取られたが、目標30症例のうち16例の登録となった。

またPhase II 移行に伴い効果安全性評価委員会にて「中間薬物濃度の中間解析を迅速に実施し、評価委員会で速やかに審議すること」を条件とされた。

当院においても、昨年度末に追加症例（2症例）の承認を得て、他院からの紹介症例も含め更なる推進を行った。当該治験開始時より実施症例以外に候補症例として5症例の可能性が示唆されたが、年齢不適格、同意拒否、症状悪化等により結果的に登録には至らなかった。

実際の候補となる症例に対し、当初の選択基準・評価項目等実施計画の妥当性を考えさせられる結果となった。

#### 5. 結論

2008年1月5日付にて治験調整医師より、治験推進研究事業の来年度以降の予算決定のため、当該治験の進め方について協議した結果につき、以下の報告を受けた。

- ・ 現行の治験実施計画書の記載としては、平成20年6月末まで30症例を登録終了することとしているが、実行可能性が薄いため、来年度の研究費のスリム化を図ることを目的に、平成20年3月末で症例登録を終了すること
- ・ 治験薬提供者は20症例に満たない場合には、承認申請資料にはなり得ないという判断を示していること（治験の終了は最終症例登録から1年後）

当院においても当初目標症例（2症例）は達成し転帰調査期間には至っていないが、現時点で既に2症例とも死亡されている。

今後の予定としては、3月末日の登録終了、治験の終了は最終症例登録から1年後となる。その後、多施設共同にて集積されたデータの取りまとめ（総括報告書）及び承認申請の可能性の模索及び対応等、準備を行う。

#### 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 19 年 4 月～平成 20 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。その後も、治験症例の集積のために、近隣の小児がん治療施設への治験への協力要請、GCP 基準に沿った、施設内の治験体制の維持をおこなった。

### 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。その後、GCP 基準に従った、治験の体制の維持、登録推進のための地域連携をおこなった。

### 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った。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た。当該治験は、希少疾患に対する小児を対象とした治験であり、倫理性と科学性を高く維持しておこなうことを前提に開始された。症例の集積の為に、学会での宣伝活動、地域連携での説明等おこなってきた。しかしながら小児がんへの適応拡大という性格上、当該薬が、一般臨床の場で入手可能であること、小児がんへの適応拡大を容認する施設が多いことなども、症例の集積を困難にした。今後の開発に関してこうした本邦の現状の認識は重要と考えた。

#### 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19年4月～平成20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19年度は、平成18年度に引き続き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) 該当する患者が発生せず、実際に治験を行うことはできなかった。

#### 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が、該当する患者は発生せず、実際に治験を行うことはできなかった。

#### 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19年4月～平成20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19年度は、平成18年度に引き続き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) 該当する患者が発生せず、実際に治験を行うことはできなかった。

### 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が、該当する患者は発生せず、実際に治験を行うことはできなかった。

### 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 19 年 4 月～平成 20 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。本治験では症例登録が予定より遅延しているが、治験開始より当施設で発生した再発もしくは難治性小児悪性固形腫瘍症例において、全 6 例で本治験の除外基準に該当していた。

1.目的

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。  
症例登録を進める。

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。監査項目は以下の通り。

- (1) 当該治験における治験事務局が保存すべき必須文書等
- (2) 治験責任医師が保存すべき必須文書等
- (3) 治験審査委員会の議事録等
- (4) 治験薬管理表等
- (5) 安全性情報（SEA を含む）の入手、評価に係る記録
- (6) モニタリング報告書
- (7) その他

症例登録が進まない原因を調査する。

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かった点、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 20 年 3 月 21 日に行った。監査は九州がんセンター医師主導治験における直接閲覧を伴う監査の受入れに関する標準業務手順書に従って施行された。その結果、本治験では、結果として被験者が組み入れられなかったため、治験の手続き、治験審査委員会審議、入手した安全性情報の取扱及び治験薬の受入れと返却について、適切に実施されたかどうかを確認し、検証した範囲内では、治験が G

CP や病院 SOP に従って適切に実施されたことが確認された。

当該治験では症例登録が予定よりも遅延しているが、平成18年1月以降に当施設で発生した再発もしくは難治性の小児悪性固形腫瘍症例のうち、登録が行えなかった症例を調査した。その結果、該当症例は6例あり、年齢、塩酸イリノテカンの投与歴、腫瘍の頭蓋内浸潤、腎障害、全身状態不良などが原因であることが判明した。

当該治験薬を提供する製薬企業の社名変更、治験責任医師の職名変更などに加えて、予定登録症例を確保するために治験期間を延長し、全12項目の改訂を行い実施計画書第2.2版を作成した。

本治験薬にかかわる自ら治験を実施するものの海外情報22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22通発行した。また、塩酸イリノテカンの代謝酵素の遺伝子多型に関わる発表論文を入手し、医薬品医療機器総合機構へ研究報告書を提出した。

#### 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った。

本治験では症例登録が予定よりも遅延しているが、当施設で発生した再発・難治性小児悪性固形腫瘍患者は、全症例が本治験の除外基準に該当していた。

#### 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った。

#### 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 19 年 3 月～平成 20 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」の多施設医師主導治験に参加した。治験に参加する患者のリクルートを行い、2 症例が登録され、医師主導治験が実施された。

### 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」に該当する患者のリクルートを行い、医師主導治験を実施する。

### 2.方法

- (1) 治験該当患者を確認し治験事務局に登録を行う。
- (2) 登録時以下の点に関し確認を行う。
  1. 治験調整医師が治験実施計画書および治験薬概要書を検討する。
  - 2.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) 治験実施計画書に沿って、治験を遂行する。
- (4) 治験遂行中、患者の有害事象等の発生に等に関して注意深い観察を行う。
- (5) 治験終了後、症例報告書の作成を行う

### 3.結果

#### 1) 1 例目

- ・平成 19 年 8 月 6 日に、患者の両親から書面で同意を取得した。



- ・平成19年8月8日に治験事務局に登録を行った。
- ・平成19年8月9日から1コース目（投与レベル2: CPT11 45mg/m<sup>2</sup>）開始した。
- ・平成19年8月29日 1コース終了した。

#### 1 コース内に発現した Grade3 以上の副作用

有害事象名	発現日	転帰	最高 Grade
リンパ球減少	2007年8月10日	軽快	4
白血球減少	2007年8月16日	軽快	3
血小板減少	2007年8月27日	軽快	3
好中球減少	2007年8月27日	軽快	3
発熱	2007年8月29日	消失	3
アミラーゼ上昇	2007年9月1日	軽快	3

- ・平成19年9月4日 2コース目を開始した。
- ・平成19年9月5日 効果判定
- ・平成19年9月10日 PDのため治験薬投与中止
- ・平成19年9月10日治験中止

#### 2) 2例目

- ・平成20年3月28日に、患者の両親から書面で同意を取得した。
- ・平成20年3月28日に治験事務局に登録を行った。
- ・平成20年3月31日1コース目を開始した。

#### 4.考察

今回、医師主導治験を実際行う機会を得て実施した。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が実際の治験に則して経験した。本治験を遂行するにあたり、治験調整医師、治験管理室、開発業務委託期間(CRO)との綿密な連携が必要であった。各種手順書に沿って治験は行われ、大きな問題は生じなく遂行でき、手順書の重要性が認識できた。

#### 5.結論

自施設において、2症例の医師主導治験を遂行する事により、治験を実施する医師、治験管理室、それに携わる当院の医療スタッフは、医師主導治験の基盤確立においては、貴重な経験が出来た。

医師主導治験を遂行するにあたり、治験調整医師による治験実施計画書、症例報告書の作成、また、自施設での治験審査委員会での承認、治験分担医師、治験に関わる医療スタッフの理解、患者のリクルート、症例報告書の作成と記入、モニタリングへの対応、安全性情報の伝達、管理などが重要な事柄と理解できた。

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19年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）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 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

## 研究要旨

平成 17 年 9 月に治験実施計画届提出後、平成 18 年 3 月から被験者登録を開始した本医師主導治験は平成 19 年 2 月 28 日に被験者登録を終了し（登録被験者数 10 症例）、治験薬回収を確認、各施設 IRB への治験終了報告後、治験実施終了届を平成 19 年 4 月 25 日に医薬品医療機器総合機構へ提出した。症例報告書の点検、モニタリング、監査を実施し、データマネジメント部門と協力して 5 月に症例検討会を開催、データの固定・解析を経て、治験総括報告書を作成した。治験総括報告書への監査後に各治験責任医師の確認・署名を得て、平成 19 年 7 月 6 日に治験総括報告書が完成した。この臨床試験成績をもって平成 19 年 9 月 14 日にノーベルバル静注用 250mg の承認申請を行なった。GCP 適合性実地調査・書面調査が平成 20 年 2 月 7 日及び 13・14 日に医薬品医療機器総合機構により実施され、書類等の資料提出・対応を行った。

## 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、治験の調整管理を行う。

## 2. 方法

平成 18 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、治験薬の回収、治験実施終了届書の提出、監査、モニタリング、データマネジメント、統計解析、メディカルライティングにおける調整を行った。また、各被験者の症例報告書における問題点について確認し、データの採否を決定する症例検討会を治験責任医師とともに開催した。会議には FAX や Web 上のホームページを利用した。治験責任医師とともに治験総括報告書作成、さらに申請後の医薬品医療機器総合機構信頼性保証部による GCP 適合性調査への対応を行った。

## 3. 結果

治験調整事務局は香川大学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、治験実施終了届

当初、目標症例数を30例としたが、平成18年3月から被験者登録を開始した本医師主導治験は、日本医師会治験センターと協議の上、医薬品医療機器総合機構との事前面談の結果を受けて、登録被験者数10症例で平成19年2月28日に被験者登録を終了した。各施設における治験薬提供者への治験薬回収を確認、各施設IRBへの治験終了報告を確認後、治験実施終了届を平成19年4月25日に医薬品医療機器総合機構へ提出し、安全性情報への対応を終了した。

#### 2) 治験薬回収

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、治験薬回収を実施した。

#### 3) モニタリング

昨年度に引き続き、各医療機関でのモニタリングが実施された。各治験実施施設におけるIRBの対応などの情報は治験責任医師や治験管理室担当者からの情報だけでは不足し、調整業務を実施するうえでモニタリング実施・報告・連絡のタイミングについては充分検討の余地があると考えられた。モニタリング報告書の様式はGCP適合性調査での全施設のモニタリング報告書（写し）の収集を想定しておらず、検討の余地があった。

#### 4) 監査

監査は、監査実施において監査実施計画書上の予定と若干の時期の相違が生じた。1施設については最終的に日程調整が出来ず、監査が監査実施計画書通りには遂行できなかった。GCP適合性調査においては予定変更の際には監査実施計画書の変更が望ましいとの指摘を受けた。施設の治験責任医師の対応と共に、調整医師による調整の限界があった。また、治験総括報告書に対する監査はどのタイミングで実施すべきものか判断に苦慮した。

#### 5) データマネージメント

日本医師会治験促進センターと協力し、その業務を調整実施した。

#### 6) 症例報告書確認

症例報告書作成には、症例報告書記入の手引き、症例報告書のチェックリストを活用した。FAXサーバを介して症例報告書の2次チェックを調整事務局が行った上で、モニターによるSDVを行い、症例報告書を回収した。さらにデータマネージメント部門と協力して、被験者ごとに症例報告書クエリーシート、症例報告書データ確認シートを送付し、症例検討会議を実施して平成19年5月1日にデータの仮固定、クエリーの確認後平成19年5月15日にデータ固定を実施した。

#### 7) 症例検討会議

日本医師会治験促進センターと協力し、FAXとeメールによる連絡とWeb上に作成したホーム

ページで資料を提示して、治験責任医師8名との症例検討会議を実施した。

#### 8) 統計解析

データ固定に先立ち、当該委託先と協議の上、統計解析計画書・出力計画書を作成した。治験総括報告書作成に当たり、図のスケールの変更を加えた追加解析計画書・出力計画書を作成した。大きな問題なく、計画書どおりの統計解析が実施された。

#### 9) 治験総括報告書

当該委託先と協力し、治験総括報告書第1.1版を作成した。平成19年6月19日に治験調整医師が内容確認後に監査を実施し、平成19年7月6日に治験責任医師8名の確認を得て、完成した。治験総括報告書の写しの印刷を行った。印刷物については配布先および数量の確認を大学事務担当者より求められた。

#### 10) 承認申請

治験総括報告書作成後、本治験の臨床試験成績をもって、治験薬提供者が平成19年9月14日にノーベルバル静注用250mgの承認申請を行なった。治験薬提供者と共に申請資料の確認や照会事項への対応の一部を治験調整医師が行った。

#### 11) GCP適合性実地調査・書面調査

ノーベルバル静注用250mgの医薬品医療機器総合機構の審査にあたり、本治験における10被験者全ての症例報告書記載内容及び治験実施体制、申請資料の治験総括報告書内容の確認がなされ、実地調査は被験者5例の神奈川県立こども医療センター（平成20年2月7日）と治験調整事務局のある香川大学医学部附属病院（平成20年2月13日）で実施された。書面調査（平成20年2月13日・14日）が治験調整事務局の香川大学医学部附属病院へ資料を収集し実施された。当日の対応は香川大学医学部附属病院事務、治験管理センター、治験薬提供者、データマネージメント担当者の協力を得て行った。事前資料送付および対応資料準備は調整医師が対応した。通知、照会事項については、現在結果を確認中である。

#### 12) 治験実施の基盤整備

本治験を通じて新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの位置づけが明確になった。さらに本治験に限定せず、小児・新生児領域における治験の実施において、香川大学医学部附属病院内の各部門の協力は必須であり、その協力は治験管理センターにとどまらず、病棟看護師、医師たちの教育・研修を断続的に実施した。また、院外においては、日本未熟児新生児学会及び日本小児臨床薬理学会において各領域の医療者を対象にワークショップ・シンポジウムを開催し、治験実施基盤整備を行った。

#### 13) 臨床試験登録

UMINの臨床試験登録（登録番号C000000410）、日本医師会治験促進センターの臨床試験登録（登

録番号JMA-IIA00002)の試験終了登録を実施した。

#### 14) データの公表

投稿論文を作成中である。臨床試験成績の一部は第49回日本小児神経学会(平成20年7月5日、大阪)、第111回日本小児科学会(平成20年4月25日、東京)において報告した。

#### 4. 考察

本医師主導治験の実施・調整管理が、治験実施施設や社会環境の基盤整備として重要な役割を担っている。今後の新生児(小児)医薬品適応外使用解決のひとつの手段として、本医師主導治験を通じて、医師主導治験のあり方のモデルを明示できた。

特に医師主導治験では治験実施における依頼者業務の多くを自ら治験を行うものと規定することで、実際には依頼者業務の多くを調整医師によって「一人SMO」として実施されている。この点は医師主導治験を実施するうえでも調整医師の治験調整業務量がSMOへの委託調整業務量を超えることが充分想定され、海外の安全性情報報告の負担軽減にとどまらず、今後さらなる変更が必要である。調整医師の業務が事務、会計、補助員、机の協力もないままで、厚生労働科学研究費を委託先に配布するだけの業務では決してない。

まさに、医師主導治験の調整管理業務において本治験を通じて、自ら治験を行うものとし臨床現場の医師が治験業務のうちの何が可能で、何を調整医師を含めた他部門が行うべきかがより明確になった。

#### 5. 結論

治験調整事務局を香川大学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、医師主導治験を実施した。承認申請後のGCP適合性調査の対応を行った。

#### 6. 研究発表

##### 論文発表等

伊藤 進. 第4章 母親の疾患・薬剤と新生児. 小児科学・新生児学テキスト 第5版、飯沼一字、有坂 治、竹村 司、渡辺 博 編集、診断と治療社 2007 pp 744-748

伊藤 進. 特集 小児のくすり最新情報 I. 総論 薬物治療・医薬品に関する用語; わが国での小児薬物治療の現状をふまえて. 小児科診療 70: 1069-1078, 2007.

河田興、大久保賢介、伊藤進: シンポジウムⅢ: 医師主導型治験の現状 新生児における取り組み～新生児における医師主導治験(新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール)～、日本小児臨床薬理学会雑誌、20,1,50-52,2007.

##### 学会発表等

大久保賢介、中村信嗣、小谷野耕佑、久保井徹、伊地知園子、西庄佐恵、河田興、日下隆、磯部健一、伊藤進. 未熟児、新生児に使用される医薬品の添加物を含めた検討. 第110回日本小児科学会、2007.4.22、京都

河田興、伊藤進. ワークショップ1「新生児けいれんの診断と治療」 新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注の有効性. 第49回日本小児神経学会、2007.7.5、大阪府

大久保賢介、中村信嗣、小谷野耕佑、小谷野薫、久保井徹、河田興、日下隆、今井正、磯部健一、伊藤進. 医師主導型治験(静注用フェノバルビタール)の実施について. 第43回日本周産期・新生児医学会学術集会、2007.7.10、東京

伊藤 進. 日本小児科学会薬事委員会と厚生労働省研究班の取り組み. 第34回日本小児臨床薬理学会. 2007.11.16 熊本

近藤 裕一、河田 興. シンポジウム3「新生児薬物治療の臨床試験を進めよう」. 第34回日本小児臨床薬理学会、2007.11.16、熊本

近藤裕一、河田興. ワークショップ1「新生児薬物療法のエビデンスを目指して」 第52回日本未熟児新生児学会、2007.11.24、高松

## 7. その他

参考資料： 治験終了届書表紙（写し）

症例検討会手順

症例取扱い基準

症例検討会資料表紙

症例検討会報告書（写し）

データベース仮固定宣言書（写し）

データベース固定宣言書（写し）

統計解析計画書表紙（写し）

出力計画書表紙（写し）

追加統計解析計画書表紙（写し）

追加出力計画書表紙（写し）

治験総括報告書治験調整医師署名（写し）

治験総括報告書治験責任医師署名（写し）

「ノーベルパール静注用 250mg」初回照会事項回答部分<医師主導治験について>

GCP 適合性書面調査提示資料一覧

必須文書チェックリスト



厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
塩酸ペプリジル

平成19年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

# 「持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討 及び心房細動停止効果の検証」に関する研究

所 属 慶應義塾大学医学部

研究者 小川 聡

研究期間 平成 19 年 4 月～平成 19 年 12 月

## 研究要旨

平成 16 年度から平成 18 年度までで実施してきた試験結果をもとに、治験データの解析、総括報告書の作成を行った。本研究が終了に至るまでの主な対応は以下のとおりである。

- ① 症例検討会の実施
- ② 開鍵会の開催
- ③ 治験統計解析の実施
- ④ 治験総括報告書の作成
- ⑤ 監査対応
- ⑥ 治験終了届の提出

## 1.目的

平成 16 年度から平成 18 年度までで実施してきた試験結果をもとに、より早い承認申請を目指して、各ファンクションの指揮管理を行う。

## 2.方法

- ① 症例検討会の実施  
データマネジメント部門、統計解析部門、メディカルライティング部門の支援の下作成した症例検討会の資料を基に、症例検討会を実施した。
- ② 開鍵会の開催
- ③ 治験統計解析の実施  
治験統計解析計画書、出力計画書を基に、統計解析を実施した。
- ④ 治験総括報告書の作成  
特別チーム会にて検討を行い、総括報告書の作成を行った。
- ⑤ 監査対応  
治験調整事務局の最終監査及び新たに行われたデータマネジメント部門、解析部門、メディカルライティング部門の監査を実施した。上記 3 部門の監査においては、各担当者と監査対応のための調整を行い、指摘事項に関しては担当者と協議を行った。
- ⑥ 治験終了届の提出  
2007 年 8 月 31 日に治験終了届を提出した。

## 3.結果

- ① 症例検討会の実施  
症例検討会実施方法の検討を行い、症例検討会資料に則り、問題症例の抽出を行った。その結

果、FAS から 2 例が除外された。

## ② 開鍵会の開催

## ③ 治験統計解析の実施

治験統計解析計画書、出力計画書の見直しにより、改訂を行った。開鍵後、統計解析計画書、出力計画書に則り、統計解析を実施した。主要評価項目において、200mg はプラセボ群に対して有意差が認められた。

## ④ 治験総括報告書の作成

統計解析の結果を踏まえ、総括報告書の作成を行った。特別チーム会において、記載内容、表現方法を検討の上、最終案を作成した。各実施医療機関の自ら治験を実施する者に確認の上、監査による指摘事項修正の結果、完成に至った。

## ⑤ 監査対応

各部門において、監査を実施した結果、大きな問題は認められなかった。

## ⑥ 治験終了届の提出

2007 年 8 月 31 日に治験終了届を提出し、問題なく受理された。

## 4. 考察

昨年度までで実施医療機関への対応はほぼ完了しており、今年度は統計解析、総括報告書の作成、監査を実施していく上で、CRO との対応が主だった。

統計解析、総括報告書作成のために、平成 18 年度から特別チーム会においてより早い承認申請を目指し準備を進めてきた。医師主導治験という経験の少ない分野での業務は、治験調整委員会、CRO、治験薬提供者それぞれが、手探り状態で行わなくてはいけないという中で、互いに意見を出しながら進めてきた。本邦の治験はオーバークオリティーと言われている中で、本治験においてどこまでの質を確保すべきかという判断が重要と考え、それぞれの手順を定めてきた。

治験調整医師が各医療機関の自ら治験を実施する者から委嘱を受けることができる多施設間での調整業務（全施設共通で実施するモニタリング、統計解析、メディカルライティング、監査等）については、全てセントラルユニットとして集約させており、治験調整委員会及び治験調整事務局は、その指揮管理系統の中核でもあることから、それらの分野における知識は十分に備えなくてはならないであろう。

企業治験と比較して、少ないヒューマンリソースにおいて、最終的に総括報告書完成まで辿り付けたのは、質確保の検討及びセントラルユニットとして治験調整委員の管理下で作業を進めていったことによるものだと考える。

## 5. 結論

治験開始当初の予定通り、総括報告書を完成させ、2007 年 9 月末に治験薬提供者である日本オルガン株式会社により承認申請が行われた。

## 6. 研究発表

塩酸ペプリジルの持続性心臓細動停止効果及びその用量反応性—プラセボ対照二重盲検比較試験—  
第 24 回日本心電学会学術集会（2007 年 10 月 5 日 名古屋国際会議場）

## 7. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
タクロリムス水和物

平成19年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月