

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 藤田保健衛生大学病院 小児科

研究者 浅野 喜造

研究期間 平成20年1月～平成20年3月

分担研究者

(1) なし

研究要旨

KIB-PIAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（KIB-PIA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づい

て藤田保健衛生大学病院版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて藤田保健衛生大学病院版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料（治験薬概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院小児科

研究者 尾崎隆男

研究期間 平成20年1月～平成20年3月

分担研究者

- (1) 愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院小児科 西村直子
- (2) 愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院小児科 鈴木道雄
- (3) 愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院小児科 成田敦

研究要旨

KIB-PIAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬 (KIB-PIA) は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として $30\mu\text{g}$ 及びアジュバント (水酸化アルミニウムゲル) をアルミニウムとして 0.3mg 含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬 0.25mL 又は 0.5mL を3週間±7日間の間隔において2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬 0.25mL 又は 0.5mL を3週間±7日間の間隔において2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例 (全実施医療機関9施設の合計) で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず 0.25mL /回投与群20例 (うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例) から開始する。 0.25mL /回投与群の計20例の安全性評価の後に、 0.5mL /回投与群25例 (うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例) を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、 0.5mL /回投与群25例 (うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例) を行う。
- ③7歳以上では、 0.5mL /回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価 (ウマ血球)」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団 (Full Analysis Set) を主たる免疫原性解析対象集団とする (治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set) を用いた解析も実施する)。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定 (治験実施予定期間: 平成20年4月～平成20年12月) しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同

治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料（治験薬概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 独立行政法人国立病院機構三重病院小児科

研究者 中野貴司

研究期間 平成20年1月～平成20年3月

研究要旨

KIB-PIAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（KIB-PIA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて独立行政法人国立病院機構三重病院版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて独立行政法人国立病院機構三重病院版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料(治験薬概要書、説明文書・同意文書(代諾者用)、アセント文書(幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用)、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等)を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 三重大学医学部臨床創薬研究学
研究者 西川政勝
研究期間 平成20年1月～平成20年3月

分担研究者

- (1) 三重大学医学部小児科 堀 浩樹

研究要旨

沈降不活化インフルエンザワクチンKIB-PIAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種における沈降不活化インフルエンザワクチンKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（沈降不活化インフルエンザワクチンKIB-PIA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存

その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて三重大学医学部附属病院版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて三重大学医学部附属病院版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料（治験薬概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕

所 属 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 診療部 成育診療部長

研究者 井戸正流

研究期間 平成 20 年 2 月～平成 20 年 3 月

分担研究者

(1) 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 診療部 小児科 田中滋己

研究要旨

近年、新型インフルエンザウイルス出現の可能性が高まっており、公衆衛生上の対策の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発及び製造が必要とされている。

しかし、現行のインフルエンザ HA ワクチンでは、新型インフルエンザウイルスに対する予防効果が低いと考えられている。そこで、社団法人北里研究所にて、アルミニウムアジュバントを用いた沈降全粒子ワクチンの開発がなされ、2007 年 10 月に薬事法に基づく製造販売承認を取得した。

なお、申請時まで実施された本剤の臨床試験により、成人の免疫原性及び安全性が確認されているが、小児に対する、特に安全性の情報が得られていない。よって、承認審査においては、小児への投与は推奨できないものの、本疾患の重篤性を鑑みて、小児を本剤の適応対象から除外すべきでない判断され、添付文書の「小児への投与」の項において、十分な情報がない旨を明確にすることとされた。さらに、製造販売承認後には、小児に対する免疫原性及び安全性についての情報を詳細に収集する必要がある、特に安全性に関しては、可及的速やかに検討する必要がある。

1.目的

健康小児を対象として、筋肉内及び皮下接種における沈降不活化インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性を検討する。

2.方法

本試験は、非盲検無作為割付試験として実施する。被験者の年齢により目標被験者数を設定し、6 ヶ月以上 3 歳未満の被験者は、まず 0.25mL/回投与群から開始する。皮下接種あるいは、筋肉内接種のいずれかの接種方法にするかは被験者登録時に被験者登録センターから指定される。0.25mL/回投与群の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群を行う。3 歳以上 7 歳未満の被験者は、0.5mL/回投与群を行う。皮下接種あるいは、筋肉内接種のいずれかの接種方法にするかは被験者登録時に被験者登録センターから指定される。

7 歳以上 20 歳未満の被験者は、0.5mL/回筋肉内接種とする。

用法は次のとおりとする。

〈筋肉内接種の場合〉

治験薬 0.25mL 又は 0.5mL を 3 週間±7 日間の間隔において 2 回筋肉内接種する。

〈皮下接種の場合〉

治験薬 0.25mL 又は 0.5mL を 3 週間±7 日間の間隔において 2 回皮下接種する。

3.結果

平成 19 年度においては、被験者のリクルートを平成 20 年 4 月 14 日から 4 月 25 日まで行うことが決まっており、適切に被験者のリクルートを行い、今後確実に臨床試験を行っていく予定である。

健康小児を対象とした臨床試験〔沈降不活化インフルエンザワクチン〕

所 属 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 診療部 小児科医長

研究者 田中滋己

研究期間 平成 20 年 2 月～平成 20 年 3 月

研究要旨

近年、新型インフルエンザウイルス出現の可能性が高まっており、公衆衛生上の対策の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発及び製造が必要とされている。

しかし、現行のインフルエンザ HA ワクチンでは、新型インフルエンザウイルスに対する予防効果が低いと考えられている。そこで、社団法人北里研究所にて、アルミニウムアジュバントを用いた沈降全粒子ワクチンの開発がなされ、2007 年 10 月に薬事法に基づく製造販売承認を取得した。

なお、申請時までに実施された本剤の臨床試験により、成人の免疫原性及び安全性が確認されているが、小児に対する、特に安全性の情報が得られていない。よって、承認審査においては、小児への投与は推奨できないものの、本疾患の重篤性を鑑みて、小児を本剤の適応対象から除外すべきでない判断され、添付文書の「小児への投与」の項において、十分な情報がない旨を明確にすることとされた。さらに、製造販売承認後には、小児に対する免疫原性及び安全性についての情報を詳細に収集する必要がある、特に安全性に関しては、可及的速やかに検討する必要がある。

1.目的

健康小児を対象として、筋肉内及び皮下接種における沈降不活化インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性を検討する。

2.方法

本試験は、非盲検無作為割付試験として実施する。被験者の年齢により目標被験者数を設定し、6 ヶ月以上 3 歳未満の被験者は、まず 0.25mL/回投与群から開始する。皮下接種あるいは、筋肉内接種のいずれかの接種方法にするかは被験者登録時に被験者登録センターから指定される。0.25mL/回投与群の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群を行う。3 歳以上 7 歳未満の被験者は、0.5mL/回投与群を行う。皮下接種あるいは、筋肉内接種のいずれかの接種方法にするかは被験者登録時に被験者登録センターから指定される。

7 歳以上 20 歳未満の被験者は、0.5mL/回筋肉内接種とする。

用法は次のとおりとする。

〈筋肉内接種の場合〉

治験薬 0.25mL 又は 0.5mL を 3 週間±7 日間の間隔において 2 回筋肉内接種する。

〈皮下接種の場合〉

治験薬 0.25mL 又は 0.5mL を 3 週間±7 日間の間隔において 2 回皮下接種する。

3.結果

平成 19 年度においては、被験者のリクルートを平成 20 年 4 月 14 日から 4 月 25 日まで行うことが決まっており、適切に被験者のリクルートを行い、今後確実に臨床試験を行っていく予定である。

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科
研究者 教授 竹内 義博 印
研究期間 平成20年1月～平成20年3月

分担研究者

- (1) 滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター 病院教授 中川雅生
- (2) 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科 助教 多賀崇
- (3) 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科 助教 丸尾良浩
- (4) 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科 助教 澤井俊宏

研究要旨

KIB-PIAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（KIB-PIA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存

その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて滋賀医科大学医学部附属病院版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて滋賀医科大学医学部附属病院版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料（治験薬概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター
小児科

研究者 田中 茂樹

研究期間 平成20年1月～平成20年3月

研究要旨

BK-PIFAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（BK-PIFA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいて独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料（治験葉概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

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・ヒドロキシカルバミド
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

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 渋谷壯一郎

研究期間 平成 19 年 4 月～平成 19 年 6 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たが、治験薬提供者が海外で実施した治験の成績が思わしくなく開発が中止されることとなり、本研究で予定している治験を実施しても承認申請が不可能となったため、本治験を中止することとした。

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、臨床的有效率（CR+PR+SD の割合）、奏効率（CR+PR の割合）、無増悪生存期間、6 ヶ月の無増悪生存率、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) およびハイドロキシウレア 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 / μ L 以上
血小板：100,000 / μ 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、術後安定期におけるGrade I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週間以内)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

以上のようなコンセプトにて、イマチニブ及びヒドロキシカルバミド有効性・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たが、治験薬提供者が海外で実施した本治療とヒドロキシカルバミド単独治療との第III相比較試験の成績が思わしくなく開発が中止されることとなり、本研究で予定している治験を実施しても承認申請が不可能となったため、本治験を中止することとした。

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ヵ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ヵ月、10ヵ月及び12ヵ月以上継続した。効果は薬剤投与からそれぞれ3ヵ月、6ヵ月及び7ヵ月後に認められた。疾患の安定化(SDの6ヵ月以上の継続)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ヵ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。最も高頻度にみ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 $t_{1/2}$ 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期待されたため、第 I/II 相試験を計画したが、治験薬担当者が海外で実施したイマチニブおよびヒドロキシカルバミド併用療法とヒドロキシカルバミド単剤療法との第 III 相比較試験結果が思わしくなかったという連絡があり、開発が中止されることとなり、本研究で予定している治験を実施しても承認申請が不可能となったため、本治験を中止することとした。

5. 結論

イマチニブ・ヒドロキシカルバミドの併用療法は、膠芽腫に対する治療法として期待されたが、海外での治験の成績が思わしくなかったことから、国内での承認申請は不可能となり、本治験を中止するに至った。

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¹

同 東病院²

同 がん対策情報センター³

研究者 ¹成田 善孝（頭頸胸部放射線科）

¹宮北 康二（脳神経科）

¹藤原 康弘（通院治療センター）

¹佐藤 暁洋（臨床試験・診療支援部）

²南 博信（臨床検査部）

³吉村 健一（臨床試験・診療支援部）

¹後澤乃扶子（臨床試験管理・推進室）

研究期間 平成 19 年 4 月～平成 19 年 6 月

上記研究についてのプロトコール作成作業を行っていたが、本治験が中止になったことから、報告内容は主任研究者と同一であるため割愛する。