厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業

平成19年度　総合研究報告書集

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

目次

治験推進研究事業（塩酸イリノテカン）…… 1
【総合研究報告書】
CCT-C-1652　治験の実施に関する研究［塩酸イリノテカン］　熊谷昌明 …… 3
CCT-C-1656　治験の実施に関する研究［塩酸イリノテカン］　井田孔明 …… 6
CCT-C-1657　治験の実施に関する研究［塩酸イリノテカン］　永利義久 …… 7

治験推進研究事業（フェノバルビタール）…… 11
【総合研究報告書】
CCT-B-1605　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　伊藤　進 …… 13

治験推進研究事業（塩酸ベプリジル）…… 17
【総合研究報告書】
CCT-B-1606　持続性心房細動に対する塩酸ベ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　小川　聡 …… 19

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）…… 21
【総合研究報告書】
CCT-B-1805　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　渋井壮一郎 …… 23

治験推進研究事業（大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業）…… 27
【総合研究報告書】
CCT-NW-1801　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　青木　伸 …… 29
CCT-NW-1802　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　立石智則 …… 30
CCT-NW-1803　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　中田　光 …… 33
CCT-NW-1804　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　野尻　擴 …… 36
CCT-NW-1805　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　香川　征 …… 38
CCT-NW-1806　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　横倉義武 …… 41
CCT-NW-1807　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　大橋京一 …… 43
CCT-NW-1808　地域等治験ネットワークの整備に関する研究　秦喜八郎 …… 49

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
塩酸イリノテカン

平成19年度　総合研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

「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 17 年 1 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、治験を実施する。

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（ＭＲＴＫ、類上皮肉腫）
- 家族が積極的治療を望まなかった（ＭＲＴＫ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が困難であった問題については、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 年間において再発は 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ものと考えられた。

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、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。

今後の方策としては、自施設で発生した該当基準を満たす患児について、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ること。実施要項においてご家族および受け持ち医が参加を躊躇する部分の検討、および参加条件の緩和も検討されるべき課題と考えられた。

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。

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 17 年 1 月～平成 20 年 3 月

分担研究者
(1) 東京大学医学部附属病院小児科　康勝好

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）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年度および平成１９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）ＣＩＯＭＳ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）ＣＩＯＭＳ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）しかし研究期間を通じて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充分に検討し、治験継続の可否を審議する必要性を感じた。

５．結果

「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 17 年 1 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」の実施にむけ、実施計画書を作成するとともに自施設における治験実施基盤の整備を行った。さらに、治験審査委員会での本治験実施計画書提出ならびに治験審査、独立行政法人医薬品医療機器総合機構への治験届提出、治験薬提供者との治験薬提供に関わる契約書締結、CRO との正式契約書締結などを行い治験を開始した。

治験開始後は、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。本治験では症例を登録出来なかったが、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は全 6 例で本治験の除外基準に該当していた。

1.目的

本医師主導治験を実施するための基盤整備として、自施設内の準備業務を行うことに加えて、外部業務委託機関との業務委託のための基盤整備、さらには本治験実施のための治験届を医薬品医療機器総合機構へ提出する。

本医師主導治験開始後は、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。

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

（1）治験調整医師が治験薬提供者とともに作成した治験実施計画書ならびに治験薬概要書を最終検討する。

（2）CRO との協議の上で以下のシステムについて手順を再確認するとともに、CRO へ委託する業務に関して正式契約を締結する。

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安全性情報の伝達と管理

（3）治験調整医師から提示された各種標準手順書の内容について、自施設の治験実施基盤である治験管理室との協議を行い、本医師主導治験への対応を最終決定する。

（4）本医師主導治験の治験届提出前には、必須保管文書の直接閲覧によるモニタリングを受け入れる。

（5）独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ本医師主導治験の治験届を提出する。

（6）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治験薬管理表等安全性情報（SEA を含む）の入手、評価に係る記録モニタリング報告書
⑤その他

（７）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。
（８）症例登録が進まない原因を調査する。

3.結果

医師主導治験を遂行するために必要な、臨床試験実施計画書ならびに同意説明文書を検討の上、最終的に決定した。当該治験を当施設で実施するために、いわゆる新 GCP に準拠する必要性があり、モニタリング・治験薬安全性情報・監査・治験薬管理・治験薬概要書作成・症例報告書作成・補償・記録の保存等に関する標準手順書および監査等の業務委託契約書を始めとした契約書・計画書・実施通知書・報告書・証明書等の最終検討を行うとともに、実際の契約を締結し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出、治験を開始した。なお、治験届提出前には必須保管文書の直接閲覧モニタリングを行った。

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日と平成２０年３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。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。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、当該治験における治験事務局が保存すべき必須文書等、治験責任医師が保存すべき必須文書等、治験審査委員会の議事録等、治験薬管理表等、安全性情報（SAE 含む）の入手、評価に係る記録、モニタリング報告書、その他、の１３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、さらに遅延していた症例登録数を補うために調整医師や他施設の治験責任医師と合議の上、治験期間の延長を含む全５８項目について二度の改訂を行い実施計画書第 2.2 版を作成した。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を入手したため、治験薬概要書も改訂し第２版を作成した。

本治験薬にかかわる研究報告調査報告書３８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。

当該治験では症例登録を行うことが出来なかったが、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。

本治験全体では目標症例登録数を満たすことが出来なかったが、治験実施計画書の規定に基づき本年度で治験を終了した。

4.考察

医師主導治験にあっては、いわゆる新 GCP に準拠する必要があるため、上記結果の項に記載した多数の標準手順書作成は必須と考えられる。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。さらに、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ためには、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。

本治験では症例登録を行うことが出来なかったが、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。

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　総合研究報告書

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　香川大学医学部小児科
研究者　伊藤　進
研究期間　平成16年11月18日～平成17年3月31日

分担研究者
（1）昭和大学医学部小児科　板橋家頭夫
（2）国立成育医療センター総合診療部　土田　尚
（3）大阪府立母子保健総合医療センター新生児科　平野　慎也

研究要旨
平成17年3月23日に医薬品医療機器総合機構での対面助言を行い、公募した実施医療機関8施設の治験責任医師とともに治験を計画した。開発業務委託機関には、モニタリング、解析統計およびメディカルライティングと監査を委託した。平成17年9月13日に治験計画届を提出し、治験を開始した。実質1年間の実施期間を経て、平成19年2月28日に登録被験者数10症例で被験者登録を終了した。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。平成19年7月6日に治験総括報告書が完成し、この臨床試験成績をもって平成19年9月14日にノーベルバール静注用250mgの承認申請が行なわれ、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た。

１．目的
医師主導治験において、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の第III相の治験を実施する。

２．方法
治験調整医師として伊藤進と河田興が担当し、治験実施施設、日本医師会治験促進センター、当該委託先、治験薬提供者等との調整を行って治験を実施する。

３．結果
（平成16年度）治験実施8施設を公募選定し、開発業務委託（モニタリング、統計解析、メディカルライティング、監査）を決定した。治験実施計画書、症例報告書、説明同意文書について案を作成し、平成17年3月23日に医薬品医療機器総合機構で対面助言を行った。

（平成17年度）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、参加8施設の関係者、モニタリング担当者、データマネジメント担当者、生物統計家等と検討し、各施設における治験審査のための書類作成を支援した。また、各種業務手順書案を作成し、各治験実施施設に提供し、監査、モニタリング、データマネジメント及び副作用報告の準備と実施の調整を行った。各施設での治験審査承認後に治験計画届を作成し、平成17年9月13日に治験計画届を提出した。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て、治験を開始した。治験計画届提出後は治験実施計画書、症例報告書の記入、副作用報告そ

の他についての問合せに対応し、また治験実施の調整管理を実施した。平成17年3月に被験者登録が開始された。

（平成18年度）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、特に被験者への治験の進行状況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た。平成19年2月28日に登録被験者数10症例をもって被験者登録を終了した。

（平成19年度）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、データマネー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日にノーベルバール静注用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。

４．考察

約4年の歳月をかけて、医師主導治験を実施して静注可能なフェノバルビタール製剤の承認申請を行った。小児における適応外使用解決に向けた取り組みの一つとして、社会における責務を全うできた。実際に現場での取り組みを通じて企業、規制当局、学会などのこの問題に対する取り組みの変化を肌で感じた。

多施設共同試験における自ら治験を実施するものの依頼者としての業務と施設における治験責任医師業務の一部を治験調整医師が代行する形で医師主導治験が実施された。特に、治験相談、治験計画届、GCP適合性調査対応などは、規制における依頼者を企業から医師（自ら治験を実施するもの）に変更するだけの対応では、治験調整医師と自ら治験を実施するものにとっては極めて困難な作業となった。医師主導治験が薬を認可するプロセスの改革の端緒になることを本当に期待する。この改革こそ薬の適応外使用解決に向けた第一歩である。

５．結論

医師主導治験において、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の第III相の治験を実施し、静注用フェノバルビタール製剤の承認申請を行った。

６．研究発表

学会発表

- 河田興、伊藤進、大久保賢介：新生児・未熟児における医師主導型治験「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」実施にあたって．第109回日本小児科学会学術集会、石川県．2006.4.21
- 河田興、伊藤進、大久保賢介：「医師主導型治験の現状」　新生児領域における取り組み．第33回日本小児臨床薬理学会、東京都．2006.11.30
- 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、大阪府．2007.7.5

論文発表

- 河田興、大久保賢介、伊藤進：医薬品の適応外使用と医師主導治験　医師主導治験の現状　フェノバルビタール(静注)の新生児けいれんに対する治療．薬局，56，2602-2608，2005.
- 河田興、大久保賢介、伊藤進：特集　適応外使用のエビデンス　小児科領域における適応外使用解決へ

の取り組み　ーその現状と展望ー. EBMジャーナル 7, 86-91, 2006.

- 河田興：新生児痙攣. Neonatal Care 19, 32-36, 2006.
- 河田興：シンポジウムII：医師主導型治験—スタート後の問題点—　調整と問題点「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」実施にあたって、日本小児臨床薬理学会雑誌 19, 46-48, 2006.
- 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, 50-52, 2007.

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
塩酸ベプリジル

平成19年度　総合研究報告書

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ベ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 16 年 4 月～平成 19 年 12 月

研究要旨
　持続性心房細動に対する塩酸ベ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する医師主導治験を実施するための必要な体制を構築し、多施設共同治験として実施し、承認申請を行った。

1.目的
　持続性心房細動に対する塩酸ベ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する医師主導治験を多施設共同治験として実施し、承認申請を目指す。

2.方法
　公募により、開発業務受託機関（以下 CRO）及び実施医療機関等を決定し、実施体制を整えた。その後、塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する臨床試験を計画した。
　本計画に沿って治験を実施し、集積したデータの解析を行い、総括報告書を作成した。

3.結果
　治験組織構築のため、実施医療機関 14 施設、CRO 等を決定し、治験実施体制を整えた後、各医療機関の院内体制を整え、治験を開始した。GCP を遵守し、実施医療機関 14 施設で 112 例（解析対象例：91 例、治療期中止脱落：10 例）の登録が行われた。それらから得られたデータを統計解析した結果、塩酸ベプリジル 200mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。また、これらのデータより総括報告書を作成し、最終目的である承認申請が治験薬提供者である日本オルガノン株式会社より行われた。

4.考察
　どの過程においても、企業治験と比較して少ないヒューマンリソースで業務を実施していかなければならなかった。しかし、その少ないヒューマンリソースで GCP を遵守し、質の保たれた治験を実施していくには、指揮管理を司る治験調整委員会及び治験調整事務局を中核とするシステム化された組織を構築することが必要である。また、この中核である治験調整事務局には、GCP の解釈や実際のオペレーティングにおける問題解決に精通した者を置くことが重要と考える。この考えは、CRO に委託している業務においても同様であり、全体の情報収集及び情報・指示発信機能を持たせることも必要であった。また、調整事務局を中核として成り立たせるためには、各分野の担当者と意思統一を行い、業務を進めていくことで、限られたヒューマンリソースを有効活用し、より短期間で医師主導治験を遂行することができるであろう。

5.結論
　本治験により集積したデータを基に、治験薬提供者の日本オルガノン株式会社より承認申請が行われた。
　少ないヒューマンリソースの中で、治験実施体制の整備から開始し、治験実施、データの解析まで完了することができた。ただ、医師主導治験をより円滑に、質を担保して行うためには、治験調

整事務局の業務役割についてのさらなる効率化と GCP 及び治験実施各業務に精通した者を置くことが必要であろう。

6.研究発表

塩酸ベ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
メシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド

平成19年度　総合研究報告書

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　渋井壮一郎
研究期間　平成 18 年 12 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、イマニチブを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t1/2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でから、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／μL以上
  - 血小板：100,000／μL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