

2008/500/A (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

平成20年度 総括研究報告書(1/2)

総括・分担研究報告書集

平成21(2009)年4月

社団法人日本医師会

厚生労働科学研究（医療技術実用化
総合研究事業：治験推進研究）研究事業

平成20年度 総括・分担研究報告書集

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

目次

| | | |
|--------------|---|----------------|
| 塩酸イリノテカン | | 1 |
| 【総括研究報告書】 | | |
| CCT-B-1602 | 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 | 牧本 敦 3 |
| CCT-C-1651 | 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン] | 牧本 敦 6 |
| CCT-C-1653 | 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン] | 多賀 崇 8 |
| CCT-C-1654 | 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン] | 石田裕二 10 |
| CCT-C-1658 | 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン] | 麦島秀雄 12 |
| 酢酸リユープロレリン | | 15 |
| 【総括・分担研究報告書】 | | |
| CCT-B-1701 | 球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リユープロレリン の効果に関する研究 | 祖父江元 17 |
| CCT-C-1801 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 佐々木秀直 19 |
| CCT-C-1802 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 青木正志 20 |
| CCT-C-1803 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 中野今治 22 |
| CCT-C-1804 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 伊藤彰一 24 |
| CCT-C-1805 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 水澤英洋 25 |
| CCT-C-1806 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 山本知孝 27 |
| CCT-C-1807 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 長谷川一子 29 |
| CCT-C-1808 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 西澤正豊 31 |
| CCT-C-1809 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 宮嶋裕明 32 |
| CCT-C-1810 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 祖父江元 33 |
| CCT-C-1811 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 荏田典生 34 |
| CCT-C-1812 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 中島健二 35 |
| | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 渡辺保裕 36 |
| CCT-C-1813 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 辻野 彰 37 |
| CCT-C-1814 | 治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン] | 内野 誠 39 |
| タクロリムス水和物 | | 41 |
| 【総括研究報告書】 | | |
| CCT-B-1801 | 「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対 するタクロリムスの臨床試験」の調整・管理に関す る研究 | 宮坂信之 43 |
| CCT-C-1851 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 渥美達也 46 |
| CCT-C-1852 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 伊藤 聡 48 |
| CCT-C-1853 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 渡邊紀彦 50 |
| CCT-C-1854 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 平形道人 52 |
| CCT-C-1855 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 伊藤健司 54 |
| CCT-C-1856 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 高崎芳成 56 |
| CCT-C-1857 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 宮坂信之 58 |
| CCT-C-1858 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 川畑仁人 60 |
| CCT-C-1859 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 片田圭宣 62 |
| CCT-C-1860 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 岸 潤 64 |
| CCT-C-1862 | 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物] | 川上 純 65 |

| | |
|---|-----------|
| テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 | 67 |
| 【総括研究報告書】 | |
| CCT-B-1802 臨床病期Ⅱ/Ⅲ (T4) を除く食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験 | 大津 敦 69 |
| CCT-C-1841 治験の実施に関する研究 [S-1] | 室 圭 71 |
| CCT-C-1842 治験の実施に関する研究 [S-1] | 加藤 健 73 |
| CCT-C-1843 治験の実施に関する研究 [S-1] | 大津 敦 74 |
| CCT-C-1844 治験の実施に関する研究 [S-1] | 朴 成和 76 |
| L-アルギニン | 77 |
| 【総括研究報告書】 | |
| CCT-B-1803 MELASに対するL-アルギニン治療(AJA030/AJA001)の治験研究 | 古賀靖敏 79 |
| CCT-C-2001 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 古賀靖敏 81 |
| CCT-C-2003 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 須藤 章 82 |
| CCT-C-2004 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 石井亜紀子 83 |
| CCT-C-2005 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 岡田 久 84 |
| CCT-C-2006 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 但馬 剛 85 |
| CCT-C-2007 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 森 雅人 86 |
| CCT-C-2008 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 大竹 明 87 |
| CCT-C-2009 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 藤井克則 89 |
| CCT-C-2011 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 鈴木保広 91 |
| CCT-C-2012 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 田中信一郎 93 |
| CCT-C-2013 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 竹内義博 95 |
| CCT-C-2014 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 米田 誠 96 |
| CCT-C-2015 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 村瀬永子 97 |
| CCT-C-2016 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 苅田典生 98 |
| CCT-C-2017 治験の実施に関する研究 [L-アルギニン] | 大見 剛 99 |
| 沈降不活化インフルエンザワクチン (H5N1株) | 101 |
| 【総括・分担研究報告書】 | |
| CCT-B-1901 沈降不活化ブレパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験 | 神谷 齊 103 |
| CCT-C-1901 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] | 岩田 敏 105 |
| CCT-C-1902 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] | 橋爪孝雄 107 |
| CCT-C-1903 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] | 太田和秀 109 |
| CCT-C-1904 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] | 岡田賢司 111 |
| CCT-C-1905 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] | 宮河真一郎 113 |
| CCT-C-1906 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] | 久保俊英 115 |
| CCT-C-1907 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] | 安田敏行 117 |
| CCT-C-1908 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] | 佐藤和夫 119 |
| CCT-C-1909 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] | 清水俊明 121 |
| CCT-C-1910 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] | 麦島秀雄 123 |

| | | | |
|--------------------------------|--|-------|-----|
| CCT-C-1911 | 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〕 | 堀部敬三 | 126 |
| | 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）に関する研究 | 美濃和茂 | 128 |
| | 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）に関する研究 | 前田尚子 | 130 |
| CCT-C-1912 | 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〕 | 浅野喜造 | 132 |
| CCT-C-1913 | 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〕 | 尾崎隆男 | 134 |
| CCT-C-1914 | 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〕 | 中野貴司 | 136 |
| CCT-C-1915 | 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〕 | 西川政勝 | 138 |
| CCT-C-1916 | 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〕 | 井戸正流 | 140 |
| CCT-C-1917 | 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〕 | 竹内義博 | 143 |
| CCT-C-1918 | 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〕 | 田中茂樹 | 144 |
| リツキシマブ | | | 147 |
| 【総括研究報告書】 | | | |
| CCT-B-2001 | 小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究 | 飯島一誠 | 149 |
| CCT-C-2022 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 亀井宏一 | 151 |
| CCT-C-2023 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 綾 邦彦 | 152 |
| CCT-C-2024 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 野津寛大 | 153 |
| CCT-C-2025 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 三浦健一郎 | 154 |
| CCT-C-2026 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 大友義之 | 155 |
| CCT-C-2027 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 石倉健司 | 156 |
| CCT-C-2028 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 高橋昌里 | 158 |
| CCT-C-2029 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 田中亮二郎 | 161 |
| CCT-C-2030 | 治験の実施に関する研究〔IDEC-C2B8〕 | 中西浩一 | 162 |
| PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム | | | 163 |
| 【総括研究報告書】 | | | |
| CCT-A-1902 | 悪性脳腫瘍に対するPDT半導体レーザーに関する光線力学療法 | 伊関 洋 | 165 |
| CCT-B-2003 | 悪性脳腫瘍患者に対するME2906及びPNL6405CNSによる光線力学的療法に関する臨床試験 | 伊関 洋 | 167 |
| CCT-C-2031 | 治験の実施に関する研究〔PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム〕 | 秋元治朗 | 170 |
| CCT-C-2032 | 治験の実施に関する研究〔PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム〕 | 丸山隆志 | 171 |
| 滅菌調整タルク | | | 173 |
| 【総括研究報告書】 | | | |
| CCT-A-1903 | 調整滅菌タルクの癌性胸膜炎に対する胸腔内注入療法における有効性・安全性に関する研究－第2相臨床試験－ | 坂 英雄 | 175 |

| | | | | |
|--------------------------|--|------|-------|-----|
| CCT-B-2002 | 滅菌調整タルクの悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性・安全性に関する研究－第2相試験－ | 坂 英雄 | | 176 |
| CCT-C-2041 | 治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク] | 根來俊一 | | 177 |
| CCT-C-2042 | 治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク] | 坂 英雄 | | 179 |
| CCT-C-2043 | 治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク] | 武田晃司 | | 180 |
| CCT-C-2044 | 治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク] | 中川和彦 | | 181 |
| CCT-C-2045 | 治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク] | 笹田真滋 | | 183 |
| CCT-C-2046 | 治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク] | 石田敦子 | | 184 |
| 頭蓋内動脈拡張ステント | | | | 185 |
| 【総括研究報告書】 | | | | |
| CCT-A-2001 | 頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステントの安全性と有効性に関する研究 | 坂井信幸 | | 187 |

厚生労働科学研究（医療技術実用化
総合研究事業：治験推進研究）研究事業
塩酸イリノテカン

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）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 (CPT-11)の第 I-II 相臨床試験」の調整・管理に関する研究

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 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

研究分担者

東京女子医科大学病院薬剤部 木村 利美

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、平成 20 年 3 月 31 日で症例登録を終了し、全登録症例は 17 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 6 症例）となった。これら症例のうち、4 症例についてプロトコール治療を継続、追跡とデータ収集を行った。平成 20 年 11 月に第 I 相部分 1 症例、第 II 相部分 1 症例について、また、平成 21 年 1 月に第 II 相部分 5 症例について、それぞれ症例判定委員会と効果安全性評価委員会を実施し、全例評価対象であることが確認された。また、最終症例登録から 1 年後の追跡調査を 3 月 28 日に終了し、治験終了時のモニタリングおよび監査を終了した。平成 21 年度早期に総括報告書を提出できる見込みである。

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」の治験開始に当たって必要な準備作業を行い、その後に治験を実施、3 年間で完了し、小児悪性固形腫瘍に対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) 治験実施計画書、症例報告書、各種標準業務手順書の作成と改訂
- (2) 治験開始後の全体会議の開催
- (3) 治験への被験者組み入れと治療の実施
- (4) 治験のモニタリングと監査の実施
- (5) 安全性情報の管理と調整
- (6) 血中薬物動態に関する研究

3. 結果

(1) 治験実施計画書、症例報告書、各種標準業務手順書の作成と改訂

今年度の主な文書改訂は以下の通り。

| | |
|---------------|------------------------|
| 監査に関する標準業務手順書 | 平成 20 年 4 月 15 日 第 3 版 |
| 安全性情報取扱業務計画書 | 平成 20 年 4 月 1 日 第 5 版 |

(2) 治験開始後の会議の開催

平成 20 年 11 月に第 I 相部分 1 症例、第 II 相部分 1 症例について、また、平成 21 年 1 月に第 II 相部分 5 症例について、それぞれ症例判定委員会と効果安全性評価委員会を実施し、全例評価対象であることが確認された。また、調整医師として、モニタリング担当者との定例会議を毎月行った。

(3) 治験への被験者組み入れと治療の実施

第 1 症例登録は平成 18 年 1 月 20 日に行われ、その後、平成 20 年 3 月 31 日までに 17 症例を登録した。全症例の状況を以下に示す。8 コースの治療を完遂した症例は 3 例であった。

| 症例番号 | 医療機関 | 登録日 | 投与開始日 | 状況 |
|------|--------------|-----------|-------|----------------|
| 1101 | 国立がんセンター中央病院 | 2006/1/20 | 1/20 | 8 コース終了 |
| 1102 | 国立がんセンター中央病院 | 2006/2/3 | 2/4 | 5 コース Day26 中止 |
| 1103 | 滋賀医科大学附属病院 | 2006/2/17 | 2/21 | 6 コース Day3 中止 |
| 1104 | 国立がんセンター中央病院 | 2006/3/23 | 3/24 | 4 コース Day4 中止 |
| 1105 | 静岡がんセンター | 2006/3/23 | 3/27 | 8 コース終了 |
| 1106 | 滋賀医科大学附属病院 | 2006/3/23 | 3/28 | 2 コース Day7 中止 |
| 1201 | 国立がんセンター中央病院 | 2006/7/13 | 7/14 | 5 コース Day22 中止 |
| 1202 | 国立がんセンター中央病院 | 2006/8/28 | 8/29 | 2 コース Day18 中止 |
| 1203 | 国立がんセンター中央病院 | 2006/9/25 | 9/26 | 2 コース Day25 中止 |
| 1204 | 国立がんセンター中央病院 | 2007/4/2 | 4/3 | 3 コース Day7 中止 |
| 1205 | 日本大学附属板橋病院 | 2007/8/8 | 8/9 | 2 コース Day7 中止 |
| 2101 | 国立がんセンター中央病院 | 2007/10/9 | 10/10 | 2 コース Day13 中止 |
| 2102 | 国立がんセンター中央病院 | 2008/1/22 | 1/23 | 4 コース Day10 中止 |
| 2103 | 国立がんセンター中央病院 | 2008/2/6 | 2/7 | 2 コース Day9 中止 |
| 2104 | 国立がんセンター中央病院 | 2008/2/12 | 2/13 | 3 コース Day21 中止 |
| 2105 | 国立がんセンター中央病院 | 2008/2/14 | 2/15 | 8 コース終了 |
| 2106 | 日本大学附属板橋病院 | 2008/3/28 | 3/31 | 3 コース Day14 中止 |

(4) 治験のモニタリングと監査の実施

モニタリングに関しては、必須文書の確認と登録症例毎の Source Document Verification (SDV)を行った。監査に関しては、参加2医療機関における治験終了時の監査、および2開発業務委託機関に対する監査を実施した。

(5) 安全性情報の管理と調整

今年度、当該治験組織で、以下の安全性情報を共有した。

| | |
|-------------------|-----|
| 当該治験における重篤な有害事象報告 | 0件 |
| 海外の重篤な有害事象報告 | 15件 |
| 研究報告 | 8件 |
| 措置報告 | 1件 |

(6) 血中薬物動態に関する研究

別途、分担研究報告書にて報告する。

4. 考察

本治験は、平成20年3月31日に症例登録終了し、全17症例（第I相部分11症例、第II相部分6症例）を登録した。平成20年11月に第I相部分1症例、第II相部分1症例について、また、平成21年1月に第II相部分5症例について、それぞれ症例判定委員会と効果安全性評価委員会を実施し、全例評価対象であることが確認された。安全性に特段の問題は見受けられなかった。有効性評価としては、今後、総括報告書作成時に再度検討する事となるが、部分寛解確定例が1例、および、持続期間の短い部分寛解例が1例、その他、第II相部分への登録症例を含め、臨床的に患者利益があったと考えられる例も少なからず存在するため、本治験薬が小児固形腫瘍患者に必要である、という科学的認識には変わりがない。また、世界的に見ても、当該治験薬は小児固形腫瘍領域に必要な薬剤として開発が継続しており、本治験結果をもって承認申請が行えるよう、総括報告書作成を鋭意進めているところである。

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」について、平成20年3月31日で全17例の症例登録を終了し、今年度は4症例の継続とモニタリング、データ管理、および監査業務を進めた。平成21年度早期に総括報告書を提出できる見込みである。

6. 研究発表

| | |
|--------|----|
| 〔学会発表〕 | なし |
| 〔論文発表〕 | 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。

「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 20 年 4 月～平成 21 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 症例登録の後、当院では、平成 20 年 3 月までに計 13 症例を登録した。このうち、継続症例規定のプロトコール治療と追跡調査を行った。平成 21 年 3 月 19 日、当院における治験終了報告書が承認された。

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」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) 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) モニタリングおよび監査への対応

3. 結果

平成 20 年 3 月 31 日現在、登録症例は 17 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 6 症例）そのうち、国立がんセンター中央病院の症例が 13 例を占めた。このうち、当院では 3 症例について、これらの被験者の治験薬投与や追跡調査を継続して行い、引き続き、タイムリーな症例報告書の記載と送付、モニタリング、監査について開発業務委託機関と協力して行った。3 月 13 日に最終のモニタリング、3 月 23 日に治験終了時監査を行い、特段の問題は発見されなかった。今後は、平成 21 年度早々の総括報告書完成を目指して最終解析へ着手する。

4. 考察

本治験における最大の問題点は、症例登録が進まないことであった。平成 20 年度に症例集積期間を 9 ヶ月延長し、結果的には当院から合計 13 症例を登録した。施設としての責務は果たす事ができたと考えているが、治験全体の進捗としては、目標症例数 30 症例のところ登録症例は 17 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 6 症例）に留まった。

しかしながら、部分寛解確定例が 1 例、および、持続期間の短い部分寛解例が 1 例、その他、第 II 相部分への登録症例も含め、臨床的に患者利益があったと考えられる例も少なからず存在するため、本治験薬が小児固形腫瘍患者に必要である、という科学的認識には変わりがない。このことは、治験責任医師全員の意見の一致を見ている。今後は当該治験薬の一部変更申請を行う事を目標に、総括報告書の作成を鋭意進めていく。

5. 結論

継続被験者 3 例の治験薬投与や追跡調査を行った。今後、平成 21 年度早々の総括報告書完成を目指す。

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 滋賀医科大学医学部附属病院
研究代表者 多賀 崇
研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

研究分担者

滋賀医科大学医学部附属病院 卒後臨床研修センター・准教授 太田 茂
滋賀医科大学医学部附属病院 小児科・助教 加藤博文

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効率を算定し、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。当該研究期間においては、治験の実施を目標とした。

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) 治験調整医師統括の元、治験実施計画等の固定(院内治験審査委員会審査[IRB:平成17年10月])および治験届出(11月14日届出、11月29日受理)

(2) 開発業務受託機関および院内関連部門(治験管理センター等)と協議の上、治験実施環境を整備。

(3) 治験実施

全医療機関(全体目標症例数30例)

Phase I: 11例全例安全性、有効性評価対象とされ、1症例がPRと判定され、SDのうち1症例はPR持続期間が3週間のSDとなり、またレベル2で、5例中3例のDLTが確定した。

Phase II(2007年10月5日~): 用量レベル1『40mg/m²』にて実施。

最終的にPhase I 11症例、Phase II 6症例を集積した。

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)、2007年9月10日死亡

(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7月22日死亡

(2006年5月1日効果安全性評価委員会判定対象)

目標症例完遂に伴い、2007年3月新たに2症例の追加承認を得て、その後、2008年1月下旬に1例の同意取得が見込まれたが、悪化に伴い当該治験へは不適と判断し同意説明に至らなかった。

(4) 治験推進

[主な推進内容]

| | |
|------------|-------------------------------------|
| 2008年3月末 | 登録終了 |
| 2008年4~9月 | 実施計画書(Ver. 2.2)、監査に関わる標準業務手順書等手順書改訂 |
| 2009年2月17日 | 監査計画書改訂 |
| 2009年3月24日 | 当院最終モニタリング終了 |
| 2009年3月25日 | 当院IRBにて治験終了報告確認 |
| 2009年3月27日 | 当院にて監査 |
| 2009年4月2日 | 治験終了届出 |

安全性報告(2007年4月1日～終了報告日) :

18歳未満報告16報、措置報告1報、研究報告8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(2008年5月20日)を作成した。
また治験協力者変更指名を3回行った。

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/m²』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

Phase I 11症例、Phase II 6症例については今後、治験調整医師の元、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

研究者 石田 裕二

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究分担者

静岡がんセンター整形外科 片桐 浩久
静岡がんセンター整形外科 高橋 満

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、当該症例の治験を終了した。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。

2007年度も積極的にスクリーニングを行っていたが、残念ながら候補となる患者がなく、登録できてなかった。参加施設全体としても候補患者が十分いないことから登録が進まず、2007年5月にプロトコルを改定し、2008年6月末まで研究期間を延長した。第1相部分は完了 (レベル1に6名、レベル2に5名登録し、レベル1を推奨投与量と決定) し、2007年10月より第2相部分の登録を開始した。しかし、2008年6月までの登録期間中に合計30名 (あと18名) の登録を完了することは困難であると判断され、2008年3月末をもって症例登録を中止する (本件については近日中にプロトコルの再改定として申請する) こととなった。ただし、当院から登録した1名については、2008年度も、追跡調査 (予後調査) を継続した。当該症例の患者が、2008年7月に、原病死となり、追跡調査は終了した。

追跡調査終了後も、GCP基準に従った、施設内の基盤を維持し、倫理審査委員会に対しての安全性情報の報告等を継続した。2009年3月に、治験終了のために必要な、施設内の手続を終了し、治験調整医師に報告をおこなった。

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。

③ 当該症例の追跡調査

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。2008年6月までの登録期間中に合計30名 (あと18名) の登録を完了することは困難であると判断され、2008年3月末をもって症例登録を中止する (本件については近日中にプロトコルの再改定として申請する) こととなった。ただし、当院から登録した1名については、2008年度も、追跡調査 (予後調査) を継続した。当該症例の患者が、2008年7月に、原病死となり、追跡調査は終了した。

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。結果的には、予定症例数3例には至らず、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。近隣の施設の協力を要請し、連携を取り、治験の順調な進行のためのさらなる基盤整理が必要と考えられた。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と認識している。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、治験開始するに至った。院内の基盤整理など大変多くの収穫もあったが、症例蓄積には貢献できず、今後の治験推進への改題が残った。

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

（CPT-11）の第 I-II 相臨床試験（CPT-PED-05）」

の実施に関する研究 平成 20 年度報告

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 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

分担研究者

- (1) 日本大学医学部附属板橋病院 小児科 陳 基明
- (2) 日本大学医学部附属板橋病院 小児科 七野 浩之
- (3) 日本大学医学部附属板橋病院 小児科 梁 尚弘
- (4) 日本大学医学部附属板橋病院 小児科 平井麻衣子
- (5) 日本大学医学部附属板橋病院 小児科 西川 英里

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 相臨床試験（医師主導治験）（CPT-PED-05）」に参加した。今年度は当院で 2 症例目が登録され、医師主導治験が実施された。症例報告書を作成し、モニタリングを実施し、関係諸会議に参加した。また、安全性情報の伝達等の管理を行うなどの実際の治験運営を行った。

1. 目的

「CPT-PED-05」に該当する患者のリクルート行い、医師主導治験を実施することを目的とする。

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。
 - i). 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。
 - ii). 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). 2 症例目：識別コード：N-02（症例番号 2106）悪性末梢神経鞘腫再発例

平成 20 年 3 月 13 日 同意取得

平成 20 年 3 月 28 日 登録

平成 20 年 3 月 31 日 1 コース目 治験薬投与開始

平成 20 年 4 月 21 日 2 コース目 治験薬投与開始

平成 20 年 5 月 13 日 3 コース目 治験薬投与開始

平成 20 年 5 月 26 日 原病の病状進行のため治験中止

平成 20 年 7 月 10 日 原病の増悪により死亡

【有効性】

平成 20 年 5 月 26 日 抗腫瘍効果の評価として PD と判定した。

【安全性】

Grade3 以上の有害事象なし

【治験実施計画書からの逸脱】

なし

(2). 不適格症例の検討

当院では登録 2 例以外に 2 例の再発例が認められたが、横紋筋肉腫 17 歳の 1 例は測定可能病変が再発後の摘出で消失しているために不適格とし、神経芽腫 7 歳の 1 例はまだ他の標準的治療法が未施行なため不適格とした。

(3). 諸会議への出席・安全性情報の回覧等による情報収集・周知

治験責任医師は治験全体会議・症例判定委員会等の会議に出席し、症例の検討や情報の確認を行った。また安全性情報の情報回覧等による情報収集を行い、当院治験関係職員への周知を行い、安全な治験の実施を行った。

(4). モニタリング

外部機関による登録症例に関する訪問モニタリング作業に協力し情報提供を行った。

4. 考察

今年度も 2 例目の適格症例を得て、医師主導治験を実施した。本治験を遂行するにあたり、治験調整医師、治験管理室、開発業務委託機関(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が行われ、大きな問題は生じずに遂行でき、手順書の妥当性が認識できた。

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、治験を実施する医療スタッフは、医師主導治験のソフト及びハード面において貴重な経験が出来た。

6. 研究発表

なし。

7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項無し。

厚生労働科学研究（医療技術実用化
総合研究事業：治験推進研究）研究事業
酢酸リュープロレリン

平成20年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月