

# 頭蓋内動脈狭窄性病変用ステントの安全性と有効性に関する研究

所属 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 坂井信幸

研究期間 平成20年8月1日から平成21年3月31日まで

## 研究分担者

坂井信幸、神戸市立医療センター中央市民病院  
永井洋士、財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター

## 研究要旨

薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価するため、WS-01医師主導治験の実施に必要な、研究体制の構築およびプロトコル・症例報告書・手順書などの整備を行った。

### 1. 背景と目的

日本人をはじめとするアジア人に多いと言われる頭蓋内主幹動脈に狭窄性病変を有する脳卒中患者では、内科的治療を行っても神経症状の悪化が認められるものや、脳卒中発作を防げないと判断されるものに、経皮的血管形成術(以下PTA=percutaneous transluminal angioplasty)が行われている。しかしPTAでは、血管解離、弾性反跳、再狭窄などがしばしばみられ、これらを解決する方法として他の血管領域で積極的に実施されているステント留置術に期待が掛けられている。現在、我が国で脳動脈に使用可能なステントは冠動脈用のバルーン拡張型ステントの適応外使用だけであり、他に有効な治療法がない時にやむなく使用されているが、血管損傷や急性および亜急性血栓閉塞などの重篤な合併症の報告があり、安全に使用できる脳動脈用ステントの開発が期待されてきた。今回の研究対象となる脳動脈ステントシステム(Wingspan stent system)は、Boston Scientific社(米国マサチューセッツ州ネイティック、以下BSC)が開発した脳動脈狭窄拡張を目的としたニッケル・チタン合金製の自己拡張型ステントで、誘導性に優れ、安全に頭蓋内血管の拡張を得ることが期待できる。米国においては2005年8月にHDE(Humanitarian Device Exemption)承認され、欧州においても2005年12月にCEマークの認可を受けており、現在までに30以上の国々で販売されている。我が国の頭蓋内動脈狭窄患者に対する臨床応用が待たれている機器である。Wingspan開発企業のBSC社は、本邦における本医療機器の重要性を十分認識し、以前より社内で開発費の獲得を目指してきたが、対象症例数の少なさ、他の機器の承認申請および品質管理への人員と経費の投入により、企業主導治験を実施する目処が立っていない。本研究の目的は、我が国の医療環境で安全に治療目的を達成できるかどうかを検証し、本医療機器の導入の一助とすることである。

### 2. 方法と結果

本研究班は、日本医師会治験促進センター、BSC社、研究協力者の支援を受け、Wingspan stent system(WS-01 stent system)の安全性と有効性を医師主導治験により検証するために、研究組織の構築、プロトコルの策定、症例報告書・手順書の準備などを本年度実施した。医薬品医療機器総合機構の事前相談、対面助言を終え、来年度から治験の実施を予定している。以下に実施する治験の概要を示す。  
WS-01治験：自ら自験を実施する者：坂井信幸(神戸市立医療センター中央市民病院)、宮地 茂(名古屋大学医学部附属病院)、調整委員会：坂井信幸、山本晴子(国立循環器病センター)、永井洋士(臨床研究情報センター)、治験機器提供者：ボストンサイエンティフィックジャパン、目的：薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価すること、治験機器：ニッケル・チタン合金製の自己拡張型ステントシステム(WS-01、販売名：Wingspan stent system)、治験デザイン：多施設共同単一群試験、対象患者：薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者、治験機器使用方法：これまで海外で行われている本治験機器に関する使用方法を概ね踏襲する。局所麻酔、ガイディングカテーテルを頸動脈または椎骨動脈に留置、マイクロカテーテルとガイドワイヤーを病変部の遠位に誘導し、支持性のあるガイドワイヤーに交換、参照径の80%程度のPTAを実施し、WS-01 stentを留置、必要に応じて後拡張を追加し、治療を終了。治療後はヘパリンをリバースせず、抗血栓療法を行う。観察期間：同様に、海外で行われてきた臨床研究に準じ、治療後6ヶ月間の経過を観察し、血管撮影を実施する。主要評価項目：手技6ヶ月後の同側脳卒中又は死亡の発生、副次的評価項目：1-技術的成功(手技終了時の狭窄率が50%未満に改善)、2-手技的成功(ステント留置が技術的に成功し、3日以内に脳卒中又は死亡が生じなかったこと)、3-手技6ヶ月後の標的病変の再狭窄(50%以上の狭窄) 4-手技6ヶ月後の標的病変の再狭窄(50%以上の狭窄)による再拡張手技の実施、5-手技6ヶ月後の標的病変の再狭窄した被験者のうち一過性脳虚血発作又は脳卒中の症状の発生、6-手技30日後の同側脳卒中又は死亡の発生、7-手技6ヶ月後の全脳卒中又は死亡の発生、8-有害事象及び不具合、目標被験者数：20例、実施予定期間：平成21年8月から23年8月まで

### 3. 考察と結論

本研究の目的は、頭蓋内動脈狭窄症の血行再建術として、WS-01 stent systemが安全に治療目的を達するかどうかを評価することである。主要評価項目は、その判定に有用であり、海外の同様の臨床研究でも評価されている項目である。臨床的判定及び画像診断は、独立した評価者により行うよう研究組織を構築した。実施に関する準備はほぼ完了し、平成21年6月の施設倫理委員会の承認を経て、7月に治験届けを提出し、8月より実施を予定している。

### 4. 研究発表

本研究に直接言及した論文および学会発表は行っていない。主任研究者は、循環器病研究委託費(17

公一1、カテーテルインターベンションの安全性確保と担当医師の教育に関する指針（ガイドライン）作成に関する研究）を実施し、日本国内の脳神経血管内治療に関する登録研究Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET)を行った。頭蓋内動脈狭窄症に関する指針及び国内の治療実態について、第23回日本脳神経血管内治療学会総会、第24回日本脳神経血管内治療学会総会、第73回日本循環器病研究学会学術集会で発表している。

20081500|A (2/2)

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(2/2)

総合研究報告書集

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 総合研究報告書集

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

# 目次

<b>塩酸イリノテカン</b> .....			1
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	3
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	6
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	8
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	10
<b>沈降不活化インフルエンザワクチン (H5N1株)</b> .....			15
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	17
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	19
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	21
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	23
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	24
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	26
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	28
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	30
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	32
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	34
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	37
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	39
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	42
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	44
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	45
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	47
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	50
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	52
<b>PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム</b> .....			53
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	55

滅菌調整タルク .....	57
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 .....
	59

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 総合研究報告書

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 16 年 12 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 日にて治験終了報告書が承認され、当院における治験を終了した。

## 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) 症例登録と治験薬投与
- (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 日にて症例登録を終了した。登録症例は 17 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 6 症例）で、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。

当院からの登録症例のまとめを以下に示す。

■ 国立がんセンター中央病院からの登録症例

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
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
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
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

■ 有効性

- ・ PR : 1 例 (分担医師及び責任医師による最良総合効果判定)
- ・ 8 サイクルの投与が完了できた症例 : 2 例

■ 安全性

- ・ 重篤な有害事象 1 症例 (2473-002) 2 件
- ・ 気胸 (転帰 : 回復 治験薬との関連性 : 有り)
- ・ 低酸素血症 (転帰 : 回復 治験薬との関連性 : 無し)

■ GCP 遵守状況

- ・ 逸脱件数 18 件 (全て緊急の危険回避以外の逸脱)
- ・ 試験の実施及び結果に影響を及ぼすような重大な逸脱はない。

■ その他

- ・ DLT 1202 下痢 (投与量:45mg/m<sup>2</sup>)  
1203 Grade3-4 の好中球減少を伴う感染 (投与量:45mg/m<sup>2</sup>)
- ・ MTD 45mg/m<sup>2</sup>  
(第 I 相部分の結果によって推奨用量を 40mg/m<sup>2</sup>とし、第 II 相部分を実施した。)

4. 考察

抗悪性腫瘍薬の医師主導治験として、我が国の第 2 号となる本治験における問題点は、症例登録が進まないことであった。これは、対象の絶対症例数が少ない事に加え、再発症例を対象とするために実地臨床における登録タイミングが非常に測りにくいこと、周囲の医療機関への周知不足のため、治験を目的とした紹介患者が得られにくかったこと、等が挙げられる。これに対し、周囲の小児専門医療機関への呼びかけ、日本小児がん学会での呼びかけ、学会発表、ホームページへの掲載、等、考えられるすべての対策を講じた。

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、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予定である。

## 5. 結論

平成 16 年度から治験を準備し、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、治験を実施した。

## 6. 研究発表

本研究は多施設共同治験を基本としたものであり、単一施設で業績を挙げられるものではないため、本実施研究の成果とするよりも、調整・管理研究の成果とする方が相応しいと考え、過去の研究報告書では、調整・管理研究の成果として記載してきた。このため、総合研究報告書についても、同様の扱いとし、本総合研究報告書では割愛する。

## 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16年12月～平成21年3月

### 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功率を算定し、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)

PhaseⅠ: 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。

PhaseⅡ(2007年10月5日～): 用量レベル1『40mg/m<sup>2</sup>』にて実施。

最終的にPhaseⅠ11症例、PhaseⅡ6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]

2005年10月	院内IRBにて承認(実施計画書第1.2版)
2005年11月14日	治験計画届出(11月29日受理)
2006年1月20日	第1症例目登録
2008年3月末	登録終了
2009年4月2日	治験終了届出

#### 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

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

研究代表者 石田 裕二

研究期間 平成16年12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

### 研究報告書

治験推進研究事業 総括研究報告書 (課題番号CCT-C-1654)

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16年2月～平成21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、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。

### 1. 目的

&#9312;; 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。

&#9313;; 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。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る。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 16 年 12 月～平成 21 年 3 月総括報告

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 16 年 12 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。医師主導治験の実施に必要な院内の基盤を整備し、関係職員の教育周知を行い、治験に参加する患者のリクルートを行った。実際に 2 症例について登録し、医師主導治験を実施した。症例報告書の作成、モニタリングを実施し、関係諸会議に参加して、安全性情報の伝達等の管理運営を行い、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) 医師主導治験実施の基盤整備を行う。

- ①. 治験調整医師と協同して当院治験責任医師 (以下治験責任医師) が治験実施計画書および治験薬概要書を検討する。
- ②. 治験責任医師が治験計画について院内治験審査委員会の承認を得る。
- ③. 治験責任医師は以下のシステムについて院内手順を確認し関係職員に周知する。

- i). 治験責任医師・治験分担医師・治験コーディネーター・治験担当看護師等を任命する。
  - ii). 院内治験管理室に治験業務の委託をする。
  - iii). 治験の実施手順を治験分担医師・治験担当看護師・治験コーディネーター等に周知する。
  - iv). 治験分担医師・治験コーディネーターは症例報告書の作成と記入の方法を確認する。
  - v). 治験管理室はモニタリングへの対応を行う。
  - vi). 治験管理室は登録システムの確認を行う。
  - vii). 治験責任医師は安全性情報の伝達、管理を行い治験関係者に周知する。
- (2) 治験該当患者を確認し、リクルートを行い、同意を得て、治験事務局に登録を行う。
  - (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) 治験中及び治験終了後、治験責任医師は症例報告書の作成を行う。
  - (6) 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う。

### 3. 結果

#### (1) 治験実施基盤整備

院内の治験基盤は、治験責任医師及び治験管理室を中心に以下のように整備された。

平成16年12月に治験調整医師により当院が治験参加施設として認定を受けた。以後、治験調整医師との協議のもとに協同して治験実施計画書を作成した。

平成17年3月1日に、治験調整医師が主催して全体でのキックオフミーティングが行われた。その際に、治験実施計画書案、治験薬概要書案、症例報告書案、その他、治験審査委員会へ提出すべき文書案が提供され、症例報告書の作成と記入の方法、モニタリングへの対応、患者登録システム、安全性情報の伝達・管理等についての説明がなされた。その後、治験調整医師から提示された治験実施計画書案および各種手順書案の内容について、自施設の治験実施基盤（当院庶務課および治験管理室）との協議を行い、治験調整医師へ問題点のフィードバックを行った。

平成17年5月14日に治験実施計画書最終版が提示された。最終版に関して院内で検討を行った。

平成17年8月2日に、当院での治験審査委員会が開催され、治験担当医師より治験実施計画書の説明を行い、委員会により審査され、平成17年8月5日に治験実施に関する承認を日本大学医学部附属板橋病院病院長から得た。

平成17年9月7日に、治験調整医師が主催してキックオフミーティングを行った。その際に、治験実施計画書案、治験薬概要書案、症例報告書案、その他、治験審査委員会へ提出すべき文書案が提供され、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患者登録システム、④安全性情報の伝達・管理、等についての説明がなされた。その後、治験調整医師から提示された治験実施計画書案および各種手順書案の内

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、治験調整医師へ問題点のフィードバックを行った。

平成 17 年 11 月に治験調整医師により治験開始届けが提出され、治験が開始された。

平成 18 年 2 月 20 日に、当院で、外部より開発業務委託機関（CRO）の参加の元に、治験責任医師、治験分担医師、治験担当病理医、治験に関わる看護師、治験コーディネーター（治験管理室の看護師、薬剤師、検査技師）に対して治験責任医師が、治験実施計画書に沿って概要を説明した。以上により院内での治験実施基盤が確立した。

## (2) 治験実施

①当院では 4 例の治験登録適格候補者が発生した。慎重な検討の結果以下の 2 例が治験登録適格例と判断し登録後に、治験を実施した。

i). 1 例目：識別コード：N-01（症例番号 1205）横紋筋肉腫再発例

### 【経過】

平成 19 年 8 月 6 日 同意取得  
平成 19 年 8 月 8 日 登録  
平成 19 年 8 月 9 日 1 コース目 治験薬投与開始（投与量レベル 2：45 mg/m<sup>2</sup>）  
薬物動態解析の採血をあわせて行い提出した。  
平成 19 年 8 月 29 日 1 コース目終了  
平成 19 年 9 月 4 日 2 コース目開始（8 月 29 日より発熱のため 5 日延期して開始）  
平成 19 年 9 月 10 日 原病の病状進行のため治験薬投与中止  
平成 19 年 9 月 12 日 治験中止  
平成 20 年 1 月 22 日 原病の増悪により死亡

### 【有効性】

平成 19 年 9 月 10 日 抗腫瘍効果の評価として PD と判定した。

### 【安全性】

Grade3 または 4 の有害事象としては、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少、発熱、アミラーゼ上昇が認められた。いずれも軽快または消失した。

### 【治験実施計画書からの逸脱】

アルブミン値の欠測。

ii). 2 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

### 【経過】

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

#### (3) 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。

#### (4) 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た。これらの会議により症例の検討や情報の確認を行った。また安全性情報のFAXあるいはE-mail等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。

#### (5) 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

医師主導治験の企画立案から参画し、協同で治験実施計画書を作成し、また院内の医師主導治験実施基盤を整備し、医師主導治験の実際の運営を行うことができた。また当院でも登録症例を得ることができ、その患者リクルートから治験薬投与、支持療法の実施、有害事象の確認・治療、速やかな安全性の報告、治験結果の報告、効果判定の実施、中央効果判定委員会への参加等、種々の治験実施業務を経験できた。このように医師主導治験の参加機会が得れたことは、院内の臨床研究及び治験基盤の確立と習熟に大いに寄与した。特に企業主導治験とは相違して、自らが治験を実施する医師として能動的に治験を行うことができた。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)、院内諸部門の職員との綿密な連携が必要であり、今後も定期的な情報交換が必要である。実際の治験に関しては、各種手順書を遵守して治験は行われ、大過なく遂行することができた。

### 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、将来へ引き継がれる治験のための基盤整備が行われた。

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され、ソフト面においても貴重な知識の蓄積がなされた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項なし。

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  
沈降不活化インフルエンザワクチン（H5N1株）

平成20年度 総合研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月