

IL-2 の薬物動態は投与終了直後の値が、消失相からの推定値と比較すると小さな症例が 2 症例、投与終了直後の値が、他の被験者より 5~10 倍高く、終了後 4 時間では測定限界以下になっていた症例が 3 症例観察され、大きなバラツキが観察されている。

John A. T. らは成人に IL-2 ; 3MU/Body および 10MU/Body の 24 時間投与を行っており (Cancer Research 47,4202-4207, 1987)、それらで報告された血中濃度から推定される薬物動態パラメータは 3MU 投与群 ; $AUC_{0-\infty}=384(U/h/mL)$ 、 $CL=7.8L/h$ 10MU 投与群 ; $AUC_{0-\infty}=5256(U/h/mL)$ 、 $CL=1.9L/h$ である。また 2 時間点滴ではあるが、金沢春幸らの報告 (Biotherapy, 1990, 4 (6), 1182) した血中濃度からは $CL=5426L/hr$ が算出され、当研究では 3 例で濃度が高いものの、一過性の濃度上昇のためか、速やかに低下しており、他のすべての例でも $1041.7L/hr$ を最低値として、海外の成人 24 時間持続投与のクリアランスに比して大きいことから、推奨用量として投与量が多すぎるといことがないことを確認された。

E. 結論

Ch14.18 の薬物動態は米国の小児と同様であり、また小児への IL-2 の薬物動態はバラツキが大きい、速やかな血中濃度の低下が認められ、薬物動態学的には推奨用量として投与量が多すぎることは無いと考えられた。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
(革新的がん医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

治験の実施に関する研究

研究分担者 田口 智章 九州大学医学研究院小児外科学分野 教授

研究要旨

当医師主導治験の実施にあたり、院内の体制整備を行った後、治験を開始した。その結果、第 I 相試験に 2 例、引き続き第 IIa 相試験に 2 例の登録を行うことができた。うち 3 例では予定された 7 コースの治療を完遂し、残りの 1 例は現在、試験治療継続中である。

A. 研究目的

本研究の目的は小児固形がんで最多かつ予後不良のハイリスク神経芽腫に対して、米国標準である ch14.18 (抗 Gd2 抗体) を用いた免疫療法を国内導入することである。当施設は本研究課題の研究分担施設であり、平成 26 年度における研究目的は第 I 相、第 IIa 相の治験開始に向けて、当施設の準備状況を整え、九州大学病院での治験実施が目的である。

B. 研究方法

研究責任施設、研究分担施設、他、関連施設による班会議へ出席し、本治験の計画についての詳細な打合せを行い、施設間の連携関係を確立した。当施設においては、治験担当部門である九州大学病院 ARO 次世代医療センターと連携をとり、治験審査委員会承認の準備、申請を行い治験を開始した。

(倫理面への配慮)

患者に関する個人情報の保護について十分に配慮し、本計画書に従い、当院倫理審査へ提出し、承認を得た。臨床研究に関する

倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守して行った。

C. 研究結果

当施設でこれまでに本治験を開始した患者は 4 例であり、2 例が Phase I、2 例が Phase II a であり、その内 3 例は 7 コースが既に終了した。残りの 1 例は現在コース治療中である。Phase I の 2 例において DLT の出現はなかった。AE としては Grade 3 の発熱、Grade 2 の疼痛を認めたが、支持療法を行う事でコントロール可能であり、許容範囲内であると考えられた。

D. 考察

当施設での症例に限って検討すれば、今のところ全症例で治験治療を完遂することができており、本治療での実行可能性には特に問題ないものとする。

E. 結論

当施設での症例に限って検討すれば、本治療での実行可能性には特に問題ないものとする。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
(革新的がん医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

治験の実施に関する研究

研究分担者 笹原洋二

東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野 准教授

研究要旨：

「難治性神経芽腫に対する IL2, CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発」において、東北大学病院における協力体制の整備を行った。東北大学病院には臨床研究推進センターが存在し、既に臨床試験実施体制が整備されている。本センターの協力のもと、計画書に従い、患者受け入れ態勢や院内倫理審査の承認がなされ、対象症例の受入れ体制の準備が完成した。現時点までは東北大学病院および東北地区小児がん診療病院での対象症例はなかったが、今後も対象症例が発生すれば本臨床試験への組み入れを検討する予定である。

A. 研究目的

「難治性神経芽腫に対する IL2, CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発」計画書に従い、東北大学病院および東北地区における対象症例への対応の体制整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本臨床試験計画書に従い、本院倫理審査への申請を行った。また、当院臨床試験推進センターの協力のもと、臨床試験遂行のための準備を行い、隔週のネットワーク会議に参加した。メール等を通じて、東北地区小児がん診療病院の他 8 施設に対象症例の有無につき、連絡を行った。

(倫理面への配慮)

患者に関する個人情報の保護について十分に配慮し、本計画書に従い、当院倫理審査へ提出し、承認を得た。臨床研究に関する倫理指針(平

成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して行った。

C. 研究結果

本院倫理審査の承認を得ることができた。臨床試験推進センターの協力にて、専属CRC2名が配属された。

東北大学病院および東北地区における対象症例は該当する症例が発生しなかった。

D. 考察

本邦における神経芽腫治療における本臨床試験の必要性は、小児がん専門医の立場からも明確であり、今後も本試験の継続が必要と考えられた。対象症例は東北地区において発生しなかったが、その理由としては発症頻度が少なかったこと、治療経過により適応条件に該当しなかったことが挙げられた。

E. 結論

東北大学病院において、対象症例への対応の

整備が完了した。今後も東北地区全体への対象症例の呼びかけと試験遂行において、協力を継続する予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

当該班に関連の有るのものはなし。

2. 学会発表

当該班に関連の有るのものはなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
(革新的がん医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

小児がん拠点病院における医師主導治験の実施体制の確立に関する研究

分担研究者 瀧本哲也

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター
データ管理部小児がん登録室長

研究要旨 本分担研究では、神経芽腫のうち特に予後不良なハイリスク例に対する抗 Gd2 抗体 ch14. 18 を用いた免疫療法を本邦に導入することを目標として、現在進行中の第 I 相医師主導臨床治験に続いて予定されている多施設共同第 II b 相試験の実施に備え、データセンターとなる国立成育医療研究センターで施設訪問による Source Document Verification (SDV) モニタリングが可能な体制を構築するため、モニタリングの専門家を雇用し、SDV の対象、SDV モニタリングの具体的な作業内容、モニターとして活動するための要求事項、モニタリングの実施の手順などについて規定した。このような体制整備は、小児がん診療拠点病院を中心としたネットワークで医師主導治験を実施する体制の構築に有用であると考えられる。

A. 研究目的

本研究班は神経芽腫のうち特に予後不良なハイリスク例を対象として、米国で認可されている抗 Gd2 抗体 ch14. 18 を用いた免疫療法を本邦に導入することを目的としている。現在、teceleukin と G-CSF あるいは M-CSF を用いた第 I 相医師主導治験が進行中である。

本分担研究では、第 I 相に続く第 II a 相試験が終了した後に予定されている多施設共同の第 II b 相試験の実施に備えて、小児がん診療拠点病院を中心としたネットワークで医師主導臨床試験を実施する体制を構築することを目的とする。

B. 研究方法

ICH-GCP に準拠した多施設共同医師主導臨床試験を実施するために必要なネットワーク構築に向けて、国立成育医療センターでモニタリングの専門家を雇用し、Source Document Verification

(SDV) モニタリングの具体的な方法について考察する。

(倫理面への配慮)

国立成育医療研究センターのデータセンターでは、現在「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施している。今後は先日公布された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則った管理を行う。また今回、ICH-GCP に準拠した体制を構築するため、新たにデータセンターにおける患者情報保護および情報セキュリティーガイドラインに関するガイドラインを作成した。

C. 研究結果

ICH-GCP 規準を満たす医師主導臨床試験の実施には、施設訪問モニタリングによる SDV が可能

な体制の構築が必須である。このため、モニタリングの責任者として外部の CRO でモニタリングの経験が豊富な人材を国立成育医療研究センターで雇用し、SDV モニタリングのあり方について検討した。

SDV の対象は、未承認・適応外医薬品の承認申請を目的とする医師主導治験においては原則として全例とした（なお、保険収載の医療の範囲内で実施される標準的治療の確立を目的とする多施設共同臨床試験においては、サンプリングされた症例あるいはデータを対象とする）。ただし、合理的なサンプリング方法については別途考慮する必要があり、今後の課題とした。

SDV モニタリングの具体的な作業内容としては、研究対象者の安全性、有効性に関して情報の直接照合を行うための関連記録の調査、規制要件、試験実施計画書等の順守状況の確認を行う必須文書の閲覧などと規定した。

モニターとして活動するための要求事項としては、①臨床試験で使用される薬剤（治験薬を含む）の有効性・安全性に係る薬剤添付文書や治験薬概要書等に基づく情報、② 試験実施計画書、説明・同意文書の内容、③ Case Report Form（CRF）を当該臨床試験の CRF 記入の手引きに従って記入する方法、④臨床試験で使用される治験薬を含む薬剤の取り扱い、⑤その他、当該臨床試験を実施するにあたって必要な事項 について理解していることとした。

モニタリングの実施の手順としては、①モニタリング計画書の作成、②試験実施施設の要件の確認、③データセンターでの CRF に基づくモニタリング、④前項の結果をふまえた施設訪問モニタリング、⑤施設訪問モニタリングで発見された不遵守への対応、⑥臨床試験終了（中止）後のモニタリングに分け、個別に規定した。特に施設訪問モ

ニタリングで確認すべき事項として、① 研究対象者の存在の確認（カルテの確認）と、試験開始前に研究対象者あるいは代諾者から文書同意が得られていること、② 試験実施計画書の遵守状況、③ CRF の回収・点検・修正、④ 安全性情報の管理・保管、⑤ 重篤な有害事象が発生した場合の対応、⑥ 標準業務手順書に定められた倫理審査委員会あるいは IRB の審査結果、および試験実施施設の長の通知書等の必須文書の写しの定期的な入手と提出、⑦ 試験実施計画書および説明同意文書の変更時の対応、⑧ 治験薬の管理 とした。さらにモニターは、責務の遂行を記録として残すためモニタリング報告書を作成する。

以上について記載した「多施設共同臨床試験のモニタリングに関する標準業務手順書」を作成した。

D. 考察

医師主導治験はもちろん、研究を目的として一定の侵襲を伴うもの、あるいは介入行為を伴うものや医薬品を用いる臨床研究においても「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においてモニタリングの実施が求められており、モニタリング体制の整備は多施設で臨床試験を実施するにあたってのキーワードのひとつとなりつつある。この意味において、具体的なモニタリング手順の検討は、現在進行中の第 I 相医師主導治験に続く第 IIb 相試験に限らず、データセンターとして必須であると考えている。ただし、問題になるのは「モニタリング」の内容である。これまでも多施設共同臨床試験におけるデータ管理をデータセンター業務として受託する場合には「中央モニタリング」として、全例を対象としてデータマネージャーがデータセンターで CRF の記載内容を確認し、必要に応じて電話、ファクシミリ、e-mail

等の手段を用いて試験実施施設に問い合わせを行ってきた。しかしながら、医師主導治験をはじめとする ICH-GCP に準拠した臨床試験においてはこれだけでは不十分で、SDV モニタリングが必須とされている。本分担研究では、施設を訪問して実施する SDV モニタリングについて規定した。

このような体制整備は、小児がん診療拠点病院を中心としたネットワークで医師主導治験を実施する体制の構築にも有用であると考えられる。

医師主導治験では通常参加施設は多くはないが、それでも小児がんのような希少疾患においては、症例リクルートのために参加施設は地理的に広く分布せざるをえない。このため、限られたリソースで SDV モニタリングを効率的に実施していくには、データの重要性や研究対象者の安全性確保の観点から、当該臨床試験の品質に及ぼす影響を評価し、それらのリスクに基づいて実施する、いわゆる「リスクに基づいたモニタリング」が必要となる。ただし、これを実践するためには、モニターが試験実施施設を訪問することなしに中央で施設訪問モニタリングが必要な症例を決定する「リモート SDV」の体制が確立されていることが前提となると考える。これらについては、医師主導治験に限らず、小児がん領域において ICH-GCP 水準の多施設共同臨床試験を実施するための極めて重要な課題であるため、今後もひき続いて検討していきたいと考えている。

E. 結論

高リスク神経芽腫を対象とした抗 Gd2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法について、現在進行中の第 I 相医師主導治験に続く多施設共同第 II b 相試験の実施に備えて、国立成育医療研究センターにおいて、施設訪問モニタリングが可能な体制の構築に着手した。

F. 研究危険情報
特になし

G. 研究発表
1. 論文発表等
該当なし
2. 学会発表等
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

