

小児悪性固形腫瘍における塩酸イリノテカン (CPT-11) の薬物動態に関する研究

所 属 北里大学病院薬剤部

研 究 者 木村利美

研究期間 平成 16 年 8 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

小児悪性固形腫瘍において塩酸イリノテカン (CPT-11) を投与した際の薬物動態の検討は国内外においてほとんど検討されていないのが現状である。小児の薬物動態は発育過程に伴い大きく変遷するばかりでなく、CPT-11 の薬物動態は成人において非常に特殊性のあることが報告されている。CPT-11 投与時の小児薬物動態ならびにその影響因子を検討することは重要であり、小児における薬物動態解析の研究計画を作成するために、これまでに報告された基礎的・臨床的研究、並びに血中濃度測定方法、薬物動態解析方法を勘案し、CPT-11 薬物動態解析のための至適採血プロトコールを決定した。

CPT-11 の薬物動態特性は活性代謝物である SN-38 に変換され、更にグルクロン酸抱合を受けるために腸管内 β グルクロニダーゼによって脱抱合され、腸管循環を生じることが報告されている。終末相の採血時間により、報告された論文値は大きく異なるために、正確な消失を確認するには可能な限り血中濃度測定時間を遅らせることである。また、有効な薬物動態パラメータの算出も困難であると考えられ、蓄積の生じないことを確認する採血とした。

1. 目的

成人における塩酸イリノテカン (CPT-11) の薬物動態は、生体内の様々な因子によって影響を受け、極めて複雑であることが報告されている。小児悪性固形腫瘍において CPT-11 を投与した際の薬物動態は国内外においてあまり報告されていない。小児への CPT-11 投与時の血中濃度の用量依存性・非依存性、線形性、蓄積性等の薬物動態ならびにその影響因子を検討することは重要である。難治性小児悪性固形腫瘍に対する CPT-11 の臨床試験において、小児における薬物動態を検討するために、これまでに報告されている基礎的・臨床的研究データから CPT-11 薬物動態解析のための至適採血プロトコールを検討した。

2. 方法

- 2-1. CPT-11 投与時の薬物動態に関する非臨床、臨床 (成人・小児) のデータ調査
- 2-2. CPT-11 の血中濃度測定方法
- 2-3. CPT-11 における薬物動態パラメータの解析
- 2-4. 小児における CPT-11 薬物動態解析の至適採血プロトコールの検討

3. 結果

3-1. CPT-11 投与時の薬物動態に関する非臨床、臨床 (成人・小児) のデータ調査

塩酸イリノテカン (CPT-11) の薬物動態の調査報告を以下に示す。

概要：

植物アルカロイドであるカンブトテシンは非常に強い抗腫瘍活性を有していたが、1970 代の臨床開発では副作用が強すぎたため、様々な誘導体が合成され、水溶性誘導体 CPT-11 が臨床使用されるようになった。塩酸イリノテカン (CPT-11) は CPT-11 の 100～1000 倍以上の細胞増殖阻害活性を有する SN-38 を活性代謝産物とし、I 型トポイソメラーゼを阻害することで DNA 合成阻害を来す抗悪性腫瘍剤に分類される。非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸がん、卵巣がん、胃癌、結腸・直腸癌、有棘細胞がん、乳がん、悪性リンパ腫の適応症を取得し、前臨床・臨床において広い抗腫瘍活性を有することが証明されて

いる。

CPT-11 の代謝・排泄は極めて複雑であり、CPT-11 は主に肝のコリンエステラーゼによって活性代謝物である SN-38 に変換される。また、CPT-11 も SN-38 も可逆性の加水分解を起こし、E 環の開環したカルボキシ体と閉環したラクトン体が存在し、ラクトン体のみが主な活性を示す。その平衡は pH や結合蛋白の存在に依存して変化することが知られ CPT-11 や SN-38 の半減期にも影響を及ぼしていると思われる。

CPT-11 に関わる代謝酵素は、SN-38 に変換するエステラーゼや UGT1A1 の関与した SN-38 グルクロン酸抱合、CYP3A4 による不活性化など様々な系が関与した代謝経路が存在する（下図参照）。更に消失過程においては薬物輸送系蛋白の存在に依存し、特に P-糖蛋白や肝臓の胆管側膜に存在する有機アニオントランスポーター（cMOAT: canalicular multispecific organic anion transporter）が関与していると報告されている。これらの輸送系が CPT-11 の排泄に重要な役割を果たしており、主な排泄部位は胆汁ならびに便中で、最終排泄である便中には 48 時間で約 6 割が回収される。CPT-11 は約 55% が未変化体として存在し、活性代謝物である SN-38 並びにその抱合体である SN-38-G は全体のおよそ 12% 程度である。SN-38 は CPT-11 の点滴静注後更に 30~60 分後に最高血中濃度に到達し、CPT-11 よりも長い血中消失半減期を示すが、血中における SN-38-G /SN-38 比はおよそ 6.5 倍である。

また、グルクロン酸抱合体を受ける SN-38 は β グルクロニダーゼによって脱抱合されるため、腸管における SN-38 : SN-38-G は全ての患者において高値を示し、 β グルクロニダーゼは副作用発現や再吸収にも影響を及ぼしている因子である。CPT-11 投与時の特徴的な薬物動態として投与後のリバウンドが成人にも小児にも報告され、これらは腸管循環によるものであると考えられているが、近年赤血球からの再放出であるとの考え方も提唱されている。

小児における CPT-11 と SN-38 の薬物動態の要約（3 報の文献から）：

Infusion time	n	dose (mg/m ²)	age (yr)	CPT-11 t _{1/2} (h)	CL(L/h/m ²)	Vss(L/m ²)	SN-38 t _{1/2} (h)
60 min	19	20~29	2.7~21.3	2.66	58.8	-	1.58 (0.29~8.28) *
60 min	3	20	13~19.8	-	75	-	-
120 min	4	60~80	3~19	7.77	14.11	132.5	8.34**

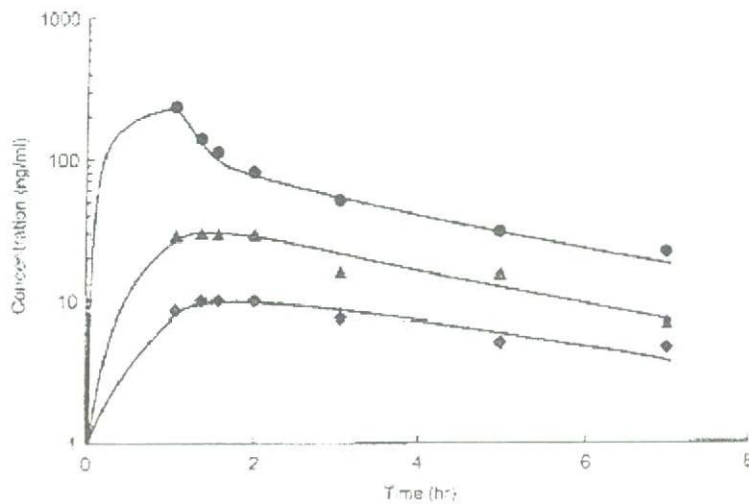
* 最終採血時間：点滴静注終了後 6 時間

** 最終採血時間：点滴静注終了後 22 時間

成人における CPT-11 と SN-38 の薬物動態の要約（10 報の文献から）：

Infusion time	n	CPT-11 t _{1/2} (h)	CL(L/h/m ²)	Vss(L/m ²)	SN-38 t _{1/2} (h)
30 min	21	8.3	14.3	141	10.2
30 min	60	14.2	15	157	13.8
30-90 min	26	9.3	15	142	7.7
30 min	107	10.8	14.3	150	10.6
90 min	17	7.9	15.3	-	13.1
90 min	31	5.2	21.1	148	5.9
90 min	10	11.4	16.8	255	22.3
90 min	13	14.2	11.6	214	22.1
90 min	40	8.8	14.6	136	11.6
120 h	24	27	7.9	-	30

小児における CPT-11 ・ SN-38 ・ APC 血中濃度推移報告例：



IRN (●), SN-38 (▲), and APC (◆) plasma concentration versus time plot in a representative patient (patient 2, dose 1) who received IRN at 20 mg/m² over a 1-h period. Symbols represent measured plasma concentrations, and solid lines represent the best fit line from the Bayesian estimation.

CPT-11 と SN-38 について。

多くの初期の試験結果は 30 分～1 時間 30 分の点滴静注によるもので、皆同様のデータを示している。CPT-11 はコリンエステラーゼによって活性代謝物である SN-38 に変換され、CPT-11 並びに SN-38 は可逆性の加水分解によってカルボキシ体と活性をもつラクトン体を有している。CPT-11 のピーク血中濃度は点滴終了直後に観察され、急速に消失した後、複数の分布・消失過程となる。何例かの試験では血中濃度のリバウンド現象が認められ、それらは腸管循環によるものとされてきたが、近年、CPT-11 ラクトン体の赤血球への取り込みと血漿コンパートメントにおけるカルボキシ体の蓄積後に引き続き生じる赤血球からの放出が原因ではないかとも推測されている。ラクトン体とカルボキシ体の平衡は急速に到達するが、CPT-11 のラクトン体は点滴終了後 66%であったものが 24 時間以内に 25～30%に低下するのに対して、主代謝産物である SN-38 のラクトン体は CPT-11 の点滴終了後、総血中 SN-38 濃度の約 70～80%を占めており、平衡に達した後 50～66%となる。CPT-11 のピーク濃度、AUC ともに個人差が認められるが、100～750mg/m² の範囲で用量依存的に線形に増加する。AUC_{ラクトン体}: 総 AUC_{CPT-11} 比は投与量の範囲全体に渡ってほぼ一定であり、その平均値は 34±5%～44±4%という報告もある。CPT-11 のラクトン体からカルボキシ体への変換は速やかで、平均半減期は 9.5 分であった。個体差は大きい。SN-38 の平均 AUC_{ラクトン体}: AUC_{SN-38} 比は～64%と高い。この比率は全ての投与量の範囲で一定の値が示されている。AUC_{SN-38} は AUC_{CPT-11} の約 25 を示すが、CPT-11 に比較して、やや非線形的薬物動態を示すことも報告されている。CPT-11 の二つのフォームの血漿中濃度推移はほぼ等しく、終末相における半減期は 9.3～14.2 時間で 2～3 コンパートメントモデルを示している。近年 CPT-11 の終末相の半減期はより長いことが推測されているが、それらはより採血点が延長されたデータであることと、より精度の高い測定法によることが影響していると思われる。

定常状態における CPT-11 の分布容積は大きく、広い範囲での組織分布が認められ、投与量の増加に伴う大きな変化は認められない。同様に定常状態における CPT-11 の総クリアランス (ラクトン体+カルボキシ体) も非線形性は認められず 13.5±3.5L/h/m²、ラクトン体は 45.6±10.8L/h/m²、また平均個体間変動は～30%、個体内変動は～13.5%で、投与サイクル間の変動は認められない。

蛋白結合

血中の CPT-11 は 80%が結合 (47%が蛋白、33%が赤血球) しており、SN-38 は 99%が結合型で、主にアルブミンやリンパ球、また赤血球や好中球などの血球 (66%程度) に移行していることが報告されている。小児への CPT-11 投与時の検討では SN-38 ラクトン体の血漿中遊離型分率の中央値は 3.3% (0.7～6.5%) で、アルブミン値と遊離型分率に相関が認められないとされている。CPT-11 や SN-38 の蛋白結合

率は重要ではあるが、成人・小児ともに血中アルブミン濃度には依存しない。アルブミンの存在下では CPT-11 と SN-38 のラクトン体は非常に安定であり、アルブミンが存在しない状態に比べ、高い比率でラクトン体が存在する。*in vitro* での検討では pH7.4 下で CPT-11 のカルボキシ体はアルブミンへの親和性が高く、アルブミン存在下においては速やかにカルボキシ体に変換されることが報告されている。また、SN-38 のラクトン体はカルボキシ体に比べ有意に強くアルブミンに結合する。このことが生体内において CPT-11 よりも SN-38 がより安定であり、ラクトン体とカルボキシ体の分布容積や半減期の違いに影響を及ぼしているのかもしれない。これらは CPT-11 ラクトン体の早期の取り込みや代謝が、CPT-11 ラクトン体とカルボキシ体の比率を変化させていることが示唆される。

代 謝：

肝代謝と胆汁排泄が CPT-11 の主な消失経路であり、コリンエステラーゼや UGTs、CYP3As、 β グルクロニダーゼなど多くの種類の酵素が関与している。

- ・コリンエステラーゼ：がん患者における CPT-11 と SN-38 の変換には肝コリンエステラーゼ-2 (hCE-2) が最も重要な役割を果たしていると考えられる。がん種によってコリンエステラーゼ活性が異なるという報告もあるがより詳細な検討が必要とされている。
- ・UGT1A1：SN-38 は肝の UGT1A1 によって不活性体である SN-38-G に抱合・代謝される。SN-38-G の血漿濃度は点滴終了後～1.2 時間 (15 分～4.5 時間) でピーク値となり、SN-38 の濃度に関連している。SN-38-G の濃度は CPT-11 の投与量に比例し増加し、肝臓におけるグルクロン酸抱合は 600mg/m² まで飽和されないことが報告されている。SN-38-G の AUC は SN-38 の～7 倍高く、SN-38 の個体間変動は高いことが示唆されている。SN-38 から SN-38-G への変換が極めてばらつくことは *in vitro* でも知られている。SN-38 の抱合に関わる UGT には様々なアイソフォームが関与していることが示唆されており、UGT1A1 が SN-38 の主な変換に機能していることが報告されているが、近年 IA7 が生理的な pH でより (～21 倍) 影響しているとの報告も見られる。また、UGT1A1 の遺伝的ポリモルフィズムが知られ副作用に関連も報告されている。
- ・ β グルクロニダーゼ：SN-38-G が胆汁や腸管に排泄されると、*E. coli* や *Bacteroides species*、*Clostridium perfringens* などが産生する β グルクロニダーゼによって活性代謝物である SN-38 に変換される。動物でも人においても CPT-11 を毎日投与すると、病理組織学変化が腸管粘膜に認められる。これらの組織学的な傷害は β グルクロニダーゼ活性と良好な相関関係が認められる。SN-38 の低暴露は組織傷害を低下させる。細菌が産生する β グルクロニダーゼは抗菌薬によって低下し、急性或いは遅延性の下痢や腸管傷害を低下させる可能性を有している。ペニシリンやストレプトマイシンの投与は CPT-11 や SN-38、SN-38-G の血中濃度に影響しなかったことが示されているが、また抗菌薬の投与によって SN-38 の腸管内濃度を減少させると共に SN-38-G 濃度を上昇させることも報告されている。

排 泄：

- ・尿中排泄：24 時間の CPT-11 の尿中排泄は 10～22%、SN-38 は 0.18～0.43% 程度である。SN-38-G は水溶性のため、恐らく速やかに尿中に排泄されるものと考えられている。放射活性を利用した CPT-11、SN-38 の尿中排泄の検討ではおよそ 48 時間でほとんどが回収される結果となっている。CPT-11 にラベルして放射活性を測定した結果を下記に示した。
- ・胆汁排泄：CPT-11 と SN-38、SN-38-G の胆汁排泄が検討されたところ、CPT-11 は 3～22%、SN-38 は 0.1～0.9%、SN-38-G は 0.6～1.1% という報告がある。ラベルされた CPT-11 を T-チューブより回収したところ 30.1% との回収率が得られている。CPT-11 カルボキシ体は cMOAT に対し低親和性であるが、高親和性のトランスポーターは未だ不明である。しかしながら p-糖蛋白が CPT-11 カルボキシ体のトランスポーターではないかと推察されている。SN-38 ラクトン体とカルボキシ体は cMOAT に高親和性であり、低親和性トランスポーターも存在するが恐らく p-糖蛋白であると考えられている。p-糖蛋白の代謝阻害剤であるシクロスポリン A は 60mg/kg の投与量で CPT-11、SN-38、SN-38-G の胆汁排泄のを阻害し、それらの AUC を 2～4 倍に増加させることが知られている。また、シクロスポリン A の投与は CPT-11、SN-38 の変換は変化させないが、SN-38-G を減少させることが報告されている。
- ・便中排泄：CPT-11 投与後の便中放射活性を調べると全投与量の 63.7% が回収され、主な排泄部位が便

であることがわかる。また、 β グルクロニダーゼ活性によるものと思われるが、SN-38；SN-38-G は全ての患者において高い値を示している。

3-2. CPT-11 の血中濃度測定方法

血中濃度測定項目：CPT-11、SN-38、SN-38 グルクロン酸抱合体、APC

測定方法：内標準物質：CPT、自動固相前処理装置を接続した HPLC にて測定

HPLC 条件

ポンプ： LC-10AD (島津製作所)
蛍光検出器： RF-10A_{XL} (島津製作所)
データ処理装置： CLASS LC-10 (島津製作所)
カラムオープン： CTO-10A (島津製作所)
分析カラム： ODS-80TM, 4.6 mm I.D. × 150 mm L (TOSOH)
ガードカラム： ODS-80TM, 3.2 mm I.D. × 15 mm L (TOSOH)
流速： 1 mL/min
注入量： 100 μ L

<CPT-11, SN-38G, APC 測定系>

移動相： 0.1 mol/L phosphate buffer(pH 4.0) containing 3 mmol/L Sodium 1-heptanesulfonate / CH₃OH (30% CH₃CN) = 55 : 45
検出波長： Ex. 370 nm, Em. 430 nm
カラム温度： 45°C

<SN-38 測定系>

移動相： CH₃CN / H₂O = 1/2
検出波長： Ex. 380 nm, Em. 556 nm
カラム温度： 25°C

測定範囲

CPT-11： 25～500 ng/mL
SN-38： 1～80 ng/mL
SN-38G： 2～300 ng/mL
APC： 3～300 ng/mL

3-3. 薬物動態解析方法

- ・基本的薬物動態パラメータの算出：CPT-11、SN-38、SN-38 グルクロン酸抱合体、APC における C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₂₄、T_{1/2}、AUC_{0-∞}；をノンコンパートメントモデルにより算出
- ・薬物動態の母集団パラメータ解析：Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM)プログラム(Version V、Level 1.0)を使用し、薬物動態パラメータにクリアランス (CL；Clearance)、分布容積 (V_d；Volume of distribution) を用いる

3-4. 小児における CPT-11 薬物動態解析の至適採血プロトコールの検討

薬物動態解析対象：臨床試験にエントリーされた全症例

採血ポイント：CPT-11、SN-38、SN-38 グルクロン酸抱合体、APC に関する報告並びに測定精度に基づき以下の採血ポイントを設定した。

#	実施日	実施時刻*	説明
---	-----	-------	----

1	1 コース目 day 1	0	CPT-11 の 1 投目投与開始前
2	"	1	" 終了時
3	"	2	" 終了 1 時間後
4	"	6	" 終了 5 時間後
5	"	12	" 終了 11 時間後
6	1 コース目 day 2	24	CPT-11 の 2 投目投与開始前
7	1 コース目 day 3	48	CPT-11 の 3 投目投与開始前
8	1 コース目 day 4	72	" 終了 23 時間後

*ポイント#1 を基準点 (0) とした時の絶対時刻 (単位: 時間)

4. 考察

小児における CPT-11 の薬物動態解析の報告は散見される程度であり、様々な影響因子を考慮し包括的に解析されたデータは全く無く、今後のプロスペクティブスタディにおける CPT-11 に関する小児薬物動態解析は極めて貴重なものと考えられる。また、個々の症例の有効性および安全性と薬物動態データを探索的に解析することは、将来の臨床実践における効果と安全性の予測等に重要であり、本試験計画が種々の投与量、年齢層に渡った対象群であることから、全例を対象として薬物動態解析を行う必要がある。小児患者における採血の苦痛、困難さを配慮すると、本検討は科学的妥当性を損なわない最小の測定ポイントで行われるべきであり、以下の理由により血中濃度の採血ポイントを設定した。

CPT-11 は肝臓のコリンエステラーゼで代謝され、抗腫瘍活性の主化合物である SN-38 となり、SN-38 は更にグルクロン酸抱合によって胆汁に排泄され、腸管循環を受けることが報告されている。また、他の主な代謝産物として APC が知られている。従って CPT-11 による薬物治療、薬物動態の評価には CPT-11、SN-38、SN-38 グルクロン酸抱合体、APC の挙動を知る必要がある。小児臨床試験のガイダンスでは、患者の採血負荷を考慮しポピュレーションファーマコキネティクス (Population pharmacokinetics : PPK) などの導入などが提案されているが、腸管循環を受ける薬物において、2~3 点の少数採血で PPK の手法を実施した場合、ばらつきが大きく適切な薬物動態解析が行えない可能性が考えられる。従って、Standard two stage 法に準じ、各非験者において薬物動態パラメータが算出できる採血を行うことが望ましいと思われた。腸管循環は患者の飲食物や生理機能に大きく影響されるもので、腸管循環の証明や関連した薬物動態パラメータを正確に算出することは困難であり、臨床に必要な最小限の薬物動態パラメータを確認することが基本条件となる。但し、臨床データを最大限に活かすためノンコンパートメントモデルによる薬物動態パラメータの算出に加え、薬物動態への影響因子の検討も含めた PPK の手法を取り入れることも望まれる。

上記から考えられる妥当な採血点は 1 コース目の投与開始前、投与終了直後 (投与開始後 1 時間) ならびに投与開始後 2、6、12、24、48、72 時間 (食待ち) である。1 コース 1 回目における採血から各種薬物動態パラメータを算出するが、採血点選定の根拠は以下の理由によるものである。

- ・ ポイント # 1 (投与 0 時間): 血中濃度のベースラインとして設定。いずれの測定物質も検出されないことは明らかであるが、投与前は臨床検査値確認のために必ず採血を行うことから、被験者の過度な負担になることはないと考えられた。
- ・ ポイント # 2 (点滴終了直後): CPT-11 の C_{max} を確認
- ・ ポイント # 3 (点滴終了後 1 時間): 成人 Phase-I 試験では CPT-11 が SN-38 に速やかに代謝され、点滴終了直後から 1 時間後の間に SN-38 の T_{max} が確認されている。CPT-11 の分布相の終了並びに SN-38 の腸管からの再吸収が比較的少ないことを考慮し、分布容積の情報を多く含んだ値として、また SN-38 の消失相を算出するピーク値として点滴終了 1 時間後を採血点に加えた。
- ・ ポイント # 5・6 (点滴開始後 12・24 時間): 腸管循環を示す薬剤の消失 (クリアランス) を少数点で検討するには、再吸収の振幅が小さな部分、すなわちできるだけ消失終末における時点で採血を行うことが必要である。成人 Phase-I 試験における CPT-11 並びに SN-38 の半減期はそれぞれ 5.0~7.2、11.4~18.5 時間との報告がある。30~40mg/m² の投与量では、SN-38 のピーク値は約 5~6ng/mL であり、測定限界が 1ng/mL であることから投与後 12 時間における CPT-11、投与後 24 時間における SN-38 の血中濃度は測定限界に近く、12 又は 24 時間値が消失半減期を算出する採血点に妥当と考えられた。
- ・ ポイント # 4 (点滴開始後 6 時間): 2 時間から 24 時間の間の採血が 12 時間の 1 点のみでは、腸管循環による再吸収があった場合に半減期の過小・過大評価をする可能性が考えられる。また CPT-11、SN-38 の半減期算出の精度を上げる目的も考慮して 6 時間後の採血を設定した。

- ・ ポイント# 6、# 7、# 8（2・3回投与前ならびに3回投与開始後 24 時間）：1 コース 2 回目の投与直前、3 回目の投与直前並びに3回目投与後 24 時間値により、蓄積性（総クリアランス）に関する情報を入手することが妥当と考える。

食待ちとしたのは、胆嚢の収縮による腸管内への薬物排泄ならび再吸収の影響を少なくし、データのばらつきを最小限にするためである。近年の論文では CPT-11 投与後数時間に起こる SN-38 血中濃度のリバウンド現象は赤血球からの再放出であるとの報告も見られるが、腸管循環でないことを証明するデータは提示されておらず、また、消失終末相におけるリバウンド現象は腸管循環の可能性が高く、腸管循環の存在は否定し得ないものでもある。

また、薬物動態解析を全例対象とした理由の一つに、成人にける CPT-11 の薬物動態は投与量と AUC が線形性を示しますが、SN-38 は非線形性を示し代謝に飽和のあることが示されていることもあげられる。各投与量での薬物動態評価が必要と考えられた。

参考：臨床において本試験を正確に行うための具体的手法について

① CPT-11の調製方法

正確な投与量のCPT-11を100 mLの生理食塩液、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し調製する。

調製にあたって、混和液を入れる分の容量だけ、事前に生理食塩液を減量しない理由：100 c c の生食であっても、実際には5%程度の容量が余分に入っているため、105 c c 程度が全量と思われる。製造企業によっても、かなりばらつきがあるが、例えば扶桑薬品の生理食塩液では103～108 c c が注入容量の範囲で平均が106 c c となっている。上記の調製方法であれば、CPT-11の添加量が2～3 c c であるため、誤差範囲内と考えられる。調製時の穿刺回数が増えることによる作業の煩雑さ、コアリングの発生、感染性の問題が生じることも理由である。また、抜き取る操作が一般的ではないとするとリスクマネジメントからも、抜き取らない方法が、より間違いの発生を少なくすると考えられる。

② CPT-11点滴投与終了時の決定について

- 三方活栓を利用し、ルート内の薬液を一時シリンジ内に入れ、三方活栓の方向を切り替えて投与する。
- 定量筒付輸液セットを使用していれば、輸液が一定の液面まで下がったところで、チューブ内容量を追加して、液面が下がるまで投与する。
- 初回投与に限って輸注ポンプを使用し、1時間で投与した後、ルート内をフラッシュして(2分長くても5分以内に)採血をする。

これらの手順を1時間以内で行うことでCPT-11点滴投与終了時の判定とする。しかし最も簡便で望まれる方法はiii) の手段と思われる。臨床第1相試験において100mgを投与する場合、110mgを用意し、100mg入った段階で止めるという方法がとられている。臨床現場でこのことが行えるかという点、まず不可能であり、過量投与を招きかねない。臨床での点滴静注は、通常ルート内の液面で終了を判断することとなるが、心臓の位置よりも点滴の刺入部が高くなければ、普通に点滴をしていても全量が投与されることはない。実際にどれ位の薬液がルート内に残存するのか、テルモ社の小児用で確認した所、滴下数を数える部分の容量は3～4 c c の容量スペースがあるがルート内が全て薬液で満たされていると約11 c c 以上が残存していた。仮に輸液の液面が下がった所や点滴数を数える所に薬液が残っていれば100 c c の輸液でも投与量に10%位の誤差が生じ、50 c c の輸液では更に大きな誤差を生むこととなる。

③ 採血時間ずれの許容範囲について

臨床第1相試験での採血時間のずれは長くても5分以内が一般的と思われるが、健常成人を対象とした臨床第1相試験ではないため、臨床研究の場合正確な時間に採血することが困難な場合が想定される。実際にCPT-11成人の臨床第1相試験のデータから、採血に関わる血中濃度の誤差を計算してみると、CPT-11 の α 相から算出すると、点滴終了後15分では15～20%の誤差を生じてしまうものと考えられる。10分で10～15%の誤差となる。臨床第1相試験では点滴を30分としています。点滴時間が1時間となった場合、一般には分布相はもっと少なく、誤差は小さくなるものと考えられる。また、# 2、# 3の時間が接近することも精度が問題となる場合が生じる。従って、可能な限り5分以

内に採血することが望ましく # 2、# 3 の許容範囲を10分とする。但しPPKの手法を用いた場合、採血時刻が正確に記録されていれば、解析の対象として処理することが可能である。CPT-11の本研究計画における採血時間の許容時間を下記に示す。

- # 1 投与前 3 時間迄
- # 2 採血指定時間～後10分
- # 3 採血指定時間 前後10分
- # 4, 5 採血指定時間 前後 1 時間
- # 6, 7 投与前 2 時間迄
- # 8 採血指定時間 前後1時間

いずれの場合も、採血時刻、投与時刻を明記すること。

「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 17 年 1 月～平成 17 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。

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うこと。

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。

3.結果

平成 17 年 3 月 1 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。

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。

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。治験調整医師、治験薬提供者、CRO との連携を密にし、平成 17 年度早期の治験開始を目指す。

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無し。

「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 国立成育医療センター 小児腫瘍科

研 究 者 熊谷昌明

研究期間 平成 17 年 1 月～平成 17 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。

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うこと。

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。

3. 結果

平成 17 年 3 月 1 日に、治験調整医師が主催して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、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。

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。

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。治験調整医師、治験薬提供者、CRO との連携を密にし、平成 17 年度早期の治験開始を目指す。

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無し。

「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 滋賀医科大学小児科

研究者 太田 茂

研究期間 平成 17 年 1 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

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滋賀医科大学附属病院治験センターおよび庶務課研究協力係の協力を得て行った。国立がんセンター中央病院との協議の上、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などを確認した。

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うこと。

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) 治験センターCRC と協議し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、管理など
- (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、滋賀医科大学附属病院治験センターおよび庶務課研究協力係と協議を行い、医師主導治験への対応を検討する。

3.結果

平成 17 年 3 月 1 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、平成 17 年 3 月 17 日および 22 日に滋賀医科大学附属病院治験センターおよび庶務課研究協力係との協議を行い、治験調整医師へ問題点のフィードバックを行った。

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。

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、治験センターCRC および庶務課研究協力係と協議し、実施可能性について検討した。今後、治験調整医師、治験薬提供者、CRO との連携を密にし、平成 17 年度早期の治験開始を目指すこととなった。

6.研究発表

なし。

7.その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項は無し。

「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 静岡県立静岡がんセンター小児科

研 究 者 天野功二

研究期間 平成 17 年 1 月～平成 17 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。

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うこと。

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。

3.結果

平成 17 年 3 月 1 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。

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。

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。

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。

「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 東京医科歯科大学 発達病態小児科学
研 究 者 長澤 正之
研究期間 平成 17 年 1 月～平成 17 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。

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うこと。

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。

3.結果

平成 17 年 3 月 1 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。医師主導型臨床治験のスムーズな施行・運営に当たっては CRC を含めた人的資源が予想された以上に必要であることが判明した。

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。また実際の運用面においては CRC を含めた人的資源の補充・充実が急務であると思われた。

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。作業手順を含めたシステムの作成・検討については概ね目的が達せられたが、臨床治験実施のために必要な CRC を含めた人的資源に関して現在施設で確保している3名では不十分である事、また4月以降1名の CRC が辞職する事により更に難しい状況があり、短期間に整備・補充が難しい事から平成17年度早期の治験開始については困難である状況が確認された。

6.研究発表

なし。

7.その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項は無し。

「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 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 17 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、および自施設の臨床試験部と協力しながら治験実施基盤の整備を行った。

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うこと。

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) 治験調整医師が CRO との協議の上で作成した以下のシステムの手順を確認する。
 - 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安全性情報の伝達と管理
- 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である臨床試験部と協議を行い、医師主導治験への対応を検討する。

3. 結果

平成 17 年 3 月 1 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、治験審査委員会に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登録システム、④安全性情報の伝達と管理についての説明がなされた。その後、自施設に臨床試験部と協議を行い、治験審査委員会への申請準備にとりかかった。

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実施する医師および施設が考慮すべきことを、実際の治験に則して検討した。特に複数の治験責任者医師が「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ことの意義を確認した。治験調整医師から提示された各種手順書に関しては、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摺り合わせが必要であった。

5. 結論

自施設において、医師主導治験を実施する基盤を整備するために、治験実施計画書案、治験薬概要書案、症例報告書案、その他、治験審査委員会に提出すべき文書案について、臨床試験部と協議して平成 17 年度からの実施に向けて検討した。今後、治験調整医師、治験薬提供者、CRO との連携を密にし、平成 17 年度早期からの治験の実施を目指す。

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わる事項はなし。