

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Ⅱ

所 属 北里大学病院薬剤部
研究者 木村利美
研究期間 平成17年4月～平成18年3月

研究要旨

小児における薬物動態解析は患者の採血量・回数などの患児への負荷が大きな問題であり、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(医薬審第1334号 平成12年12月15日)では、ポピュレーションファーマコキネティクス(Population pharmacokinetics :PPK)や最適サンプリング理論(Optimal Sampling Theory)に基づいた少数サンプリングの利用が提案されている。しかしながら、CPT-11は腸管循環を受ける薬物であり、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、難治性小児悪性固形腫瘍における塩酸イリノテカン(CPT-11)の第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験においては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を基本的な考え方とした採血プロトコールを作成している。また、薬物動態への影響因子の検討や集積データに整合性が取れていない可能性も考慮し補足的な薬物動態解析手法として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)を行うこととした。PPKの実施にはサンプリング数やサンプリングのタイミングが重要であり、成人データのモデル解析の結果からシミュレーションを行い、サンプリングの問題による解析結果への影響を把握しておくことが必要である。今回、乱数発生による仮想母集団を作成できる文献値から、本臨床試験の用法・用量に準じた血中濃度の仮想データ準備し、CPT-11の薬物動態についてNONMEM解析を行った。仮想データは0、1、2、6、12、24時間値を想定し、症例数は30例を最大としてシミュレーションを行った。

また、昨年度血中濃度測定項目並びに測定範囲をCPT-11:25～500ng/mL、SN-38:1～80ng/mL、SN-38G:2～300ng/mL、APC:3～300ng/mLとしていたが、本試験におけるCPT-11投与量が40mg/m²であり、更に低濃度の血中濃度が観測される可能性が高いことから低濃度域でのバリデーションを行い、CPT-11:5～500ng/mL、SN-38G:0.5～300ng/mL、AP:0.5～300ng/mL、SN-38:0.25～80ng/mLの範囲で測定が可能であることを確認した。

平成18年3月20日現在、本計画書に基づき3名のPKスタディが実施されている。

1.目的

薬物動態試験における生物学的同等性試験はノンコンパートメントモデルに基づく解析が原則となっているが、医師主導型の治験においては様々な試みがなされる可能性があり、ポピュレーションファーマコキネティクス(Population pharmacokinetics :PPK)に基づく薬物動態のブリッジングも一つの方法論と考えられる。

特に小児における薬物動態解析は患者の採血量・回数などの患児への負荷が大きな問題であり、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(医薬審第1334号 平成12年12月15日)では、PPKや最適サンプリング理論(Optimal Sampling Theory)に基づいた少数サンプリングの利用が提案されている。

CPT-11は腸管循環を受ける薬物であり、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、難治性小児悪性固形腫瘍における塩酸イリノテカン(CPT-11)の第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験においては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を基本的な考え方とした採血プロトコールを作成しているが、薬物動態への影響因子の検討や集積データに整合性が取れていない可能性も考慮し補足的な薬物動態解析手法として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)を行うこととした。PPKの実施にはサンプリング数やサンプリングのタイミング、モデル構築が重要であり、報告されている文献値から仮想母集団の血中濃度シミュレーションを行い、サンプリングの問題による解析結果への影響を検討した。

また、本試験における血中濃度は昨年検討した血中濃度測定範囲以下である可能性が高く、CPT-11, S N-38G, AP, SN-38 における低濃度域でのバリデーションを行った。

2.方法

2-1. CPT-11 投与時の母集団パラメータの文献値調査

乱数発生により仮想データを作成可能な以下の条件に適合するデータを調査する。

- ・ 2-コンパートメントモデル式で解析されている
- ・ 母集団パラメータの平均値並びに coefficient of variation(%)あるいは Standard deviation が提示されている
- ・ 全ての観測血中濃度データが提示されている
- ・ 他の報告値と大差がないデータである

2-2. CPT-11 の仮想血中濃度データの作成

以下の条件に従い、成人データから小児における CPT-11 投与時の仮想血中濃度を作成する

- ・ 使用ソフトウェア:マイクロソフト エクセル 2003®
- ・ 作成方法:間歇的持続点滴静注による2コンパートメントモデル式をマイクロソフトエクセル 2003®に組み込み、エクセルに用意された乱数発生関数により、母集団パラメータの平均値を変動させ血中濃度をシミュレーションする
- ・ 間歇的持続点滴静注による2コンパートメントモデル式
$$K = (k_e + k_{12} + k_{21})$$
$$\alpha = 0.5 * (K + \text{Sqr}(K^2 - 4 * k_e * k_{21}))$$
$$\beta = 0.5 * (K - \text{Sqr}(K^2 - 4 * k_e * k_{21}))$$
$$A = \text{Dose} / V_c * (\alpha - k_{21}) / (\alpha - \beta)$$
$$B = -\text{Dose} / V_c * (\beta - k_{21}) / (\alpha - \beta)$$
$$t \leq \text{Infusion time}(\text{infT})$$
$$cp = [A * (1 - \text{Exp}(-\alpha * t)) + B * (1 - \text{Exp}(-\beta * t))] / \text{infT}$$
$$t > \text{Infusion time}(\text{infT})$$
$$cp = cp + 1 / \text{infT} * (A * (1 - \text{Exp}(-\alpha * \text{infT})) * \text{Exp}(-\alpha * (t - \text{infT})) + B * (1 - \text{Exp}(-\beta * \text{infT})) * \text{Exp}(-\beta * (t - \text{infT})))$$
- ・ シミュレーションを行う症例数:最大 30 例
- ・ シミュレーションする経過時間:0, 1, 2, 6, 12, 24 時間値
- ・ 想定患者背景:平均年齢 10 歳、投与量 40mg/m²、身長 120~160cm、標準体重(kg)=[(身長(m))² × 22 (日本肥満学会)]

2-3. CPT-11 における薬物動態パラメータの NONMEM 解析

- ・ 母集団パラメータの算出プログラム: NONMEM プログラム (Version V、Level 1.0)
- ・ 解析モデル:間歇的持続点滴静注による2コンパートメントモデル式
- ・ 使用薬物動態パラメータ:クリアランス (CL; Clearance, Q; Intercompartmental clearance)、分布容積 (V1; Central volume of distribution, V2; Peripheral volume of distribution)
- ・ あてはめるモデルと確率変数に関する偏微分係数の定義は NONMEM にあらかじめ用意された PRE DPP (Prediction of Population Pharmacokinetics) の線形 2-コンパートメントモデルである ADVAN3、TRANS4 のサブルーチンを使用した。CPT-11 の体内動態パラメータ (CL, Q, V1, V2) に関する個体間変動および個体内変動を表すモデルは事前検討によって対数正規モデルを、また、個体内変動に関しては絶対誤差モデルを使用した。
- ・ バリデーション:Wings for NONMEM によるブートストラップ 100 回

2-4. CPT-11, SN-38G, AP, SN-38 の低濃度域における血中濃度データ測定法のバリデーション

以下の試験項目に基づきバリデーションを実施した。

- ・特異性
- ・検量線の直線性
- ・回収率
- ・再現性
- ・定量下限および定量範囲
- ・機器分析時の安定性

3. 結果

3-1. CPT-11 投与時の母集団パラメータの文献値調査

観測血中濃度データを全て記載しているデータはなく、本解析手法と同様に NONMEM を使用した2コンパートメントモデル式による母集団解析が行われている下記の Yamamoto らのデータを使用することとした (Jpn. J. Cancer Res. 85, 972-977, 1994)。

Pharmacokinetic parameter	Mean	CV(%)
CL(L/h/m ²)	14.1	27.8
Vc(L/m ²)	31.8	15.7
K12(/h)	1.1	8.4
K21(/h)	0.4	30.3

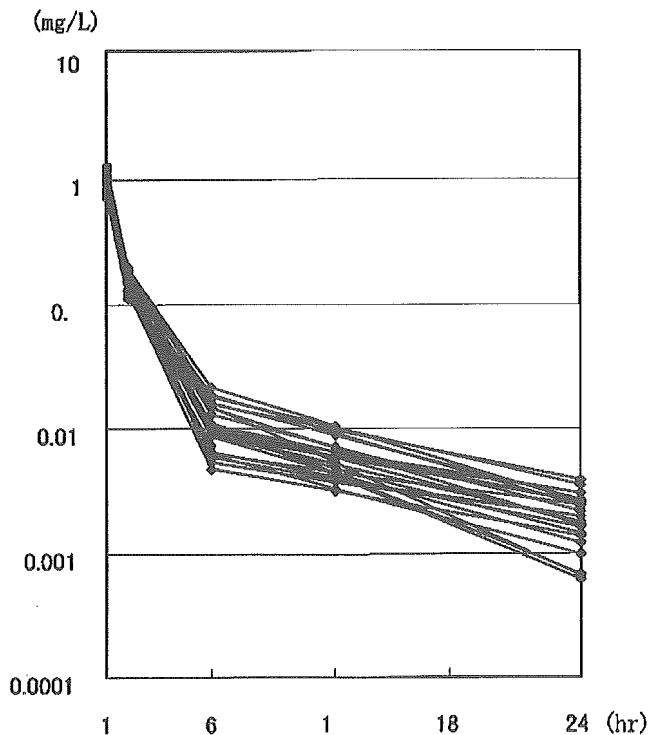
3-2. CPT-11 の仮想血中濃度データの作成

上記母集団パラメータに基づきマイクロソフト エクセル 2003[®]で作成した仮想血中濃度データの結果並びに母集団の薬物動態パラメータを下図並びに表に示した。

投与量は 40mg/m² とした。

	Mean	SD	CV(%)
CL (L/m ²)	16.4	5.7	34.6
Vc (L/h/m ²)	31.9	4.7	14.6
K12 (/h)	1.1	0.1	8.6
K21 (/h)	0.4	0.1	28.7
BSA (m ²)	1.3	0.1	11.4
V2 (L)	129.5	48.3	37.3
Q (L/h)	44.4	8.4	18.9
ke (/h)	0.5	0.2	33.5
Vc (L)	40.8	6.5	15.9
CL (L/h)	21.2	8.2	38.6

(n=30)



3-3. CPT-11 における薬物動態パラメータの NONMEM 解析

Basic モデルにおいて対象群の母集団パラメータが至適に算出されたのは母集団の症例数が 30 例の時であった。10 例、20 例において収束はするものの適切な値が得られていなかった。

対象群全体の母集団パラメータは $CL_{CPT11} = 21.4(L/hr)$ 、 $Vd_{CPT11} = 44.9(L)$ 、 $V2 = 129.0(L)$ 、 $Q = 57.8(L)$ であった。100 回のブートストラップにおいて発散回数が 7 回、正常に終了した中で適切な収束値になった回数は 43 回であった。

個体間変動を表すモデルは対数正規モデルを使用した。

$$CL_j = \widetilde{CL} \times \text{EXP}(\eta_j)$$

$$Vd_j = \widetilde{Vd} \times \text{EXP}(\eta_j)$$

ここで、 \widetilde{CL} 、 \widetilde{Vd} は薬物動態パラメータの平均値、 CL_j 、 Vd_j は患児 j 個人の薬物動態パラメータ値、 η_j は個体間変動を表し、平均値と患児固有値 (CL と CL_j 、 Vd と Vd_j) の差である。 η_j は平均値 0、分散 ω_j^2 の正規分布に従うものとする。

また、個体内変動に関しては絶対誤差モデルを使用した。

$$Cp_{ij} = Cp_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

ここで Cp_{ij} は患児 j の i 番目における母集団パラメータによる血中濃度推定値、 Cp_{ij} は患児 j の i 番目の血中濃度実測値、 ε_{ij} は個体内変動を示し、平均値 0、分散 δ^2 の正規分布に従うものとする。

参考) ノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析に要するサンプルサイズの算出。

対数変換した AUC を解析対象とし、文献値の AUC が 1.5 倍異なると仮定した場合に有意差が検出できる例数を以下の条件で算出した。

標準偏差:0.4 と仮定、 α :5%両側、検出力:80%

日本人における AUC の平均値 (μ_1) を A とすると、米国人の AUC の平均値 (μ_2) は、1.5A あるいは $1/1.5A$ 。対数変換した平均値の差の 2乗 ($\mu_1 - \mu_2$)² は、同義となる。

検出力 ($1 - \beta$) を 0.8、有意水準を両側 5% とすると、

$$z_\beta = z_{0.200} = 0.842$$

$$z_{\alpha/2} = z_{0.05/2} = z_{0.025} = 1.96$$

対数変換 AUC の標準偏差は 0.4 と仮定し、

$$\sigma^2 = (0.4)^2 = 0.16$$

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{\alpha/2} + Z_\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = \frac{2 \times 0.16 (1.96 + 0.842)^2}{[\ln(2/3)]^2} \\ \cong 15.28$$

従って AUC が 1.5 倍違うことを検出するには最低 16 例以上の症例が必要となる。

3-4. CPT-11, SN-38G, APC, SN-38 の低濃度域における血中濃度データ測定法のバリデーション

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:	Symmetry Shild RP18, 5 \cdot m, 4.6 mm I.D. \times 150 mm L (Waters)
ガードカラム:	ODS-80TM, 3.2 mm I.D. \times 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 / CH ₃ OH (30% CH ₃ CN) = 55 / 45
検出波長:	Ex.370 nm, Em.430 nm
カラム温度:	45 $^{\circ}$ C

< SN-38 測定系 >

移動相:	CH ₃ CN / H ₂ O = 1/2
検出波長:	Ex.380 nm, Em.556 nm
カラム温度:	25 $^{\circ}$ C

直線性および定量範囲:

分析内再現性および分析間再現性の検量線を検討し、それぞれの測定対象に関して Accuracy および Precision を評価した。1/調製濃度を重みとする加重直線回帰で作成した検量線において、許容基準を満たし、以下の測定範囲で直線性を確認した。

CPT-11	; 5~500 ng/mL
SN-38G	; 0.5~300 ng/mL
APC	; 0.5~300 ng/mL
SN-38	; 0.25~80 ng/mL

4. 考察

医師主導型の治験においては、医療現場における臨床スタッフの管理の下、薬物動態試験が行われることとなるが、タイトなスケジュールの中で厳密にプロトコールに準じた試験を実施してゆくには困難を伴うことが予想される。また、小児における薬物動態解析は患者の採血量・回数などの患児への負荷が大きな問題であり、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスでは、PPKや最適サンプリング理論 (Optimal Sampling Theory) に基づいた少数サンプリングの利用が提案されている。PPKの活用は今後の様々な臨床研究の推進に重要な役割を果たすことが期待されているが、具体的な解析手法は規定されていないのが現状である。母集団薬物動態試験法では「治験目的、医薬品が適用されている条件、採血上の制約などを考慮した上での最適な薬物動態モデルが構築されることが望ましく、試験デザインを立案する上では過去の試験成績をも参考に目的に対応したデザイン(変動要因として検討する測定項目、採血時点、サンプルサイズなどの設定など)を立案することが重要である」ことが記載されている。過去の成績などを用いたシミュレーションは母集団薬物動態に直接関わる試験デザイン(採血時点あるいはサンプルサイズなど)の影響によるモデルの安定性などの検討に際し有用であり、今回、CPT11のNONMEM解析の報告データに基づき本治験の血中濃度データを仮想的にシミュレーションし、再度PPKを試みた。

エクセル関数による乱数発生が作成した仮想データは、CL;14.1(L/h/m²)CV27.8%、Vc;27.8(L/m²)CV15.7%の文献値に対し、CL;16.4(L/h/m²)CV34.6%、Vc31.9(L/m²)CV14.6%とNONMEM解析を行うシミュレーションデータに適した母集団と考えられた。

NONMEM解析は2コンパートメントモデルに従ったデータ解析を行ったが、誤差モデルの設定の違いなどでも適切な値への収束が得られず不安定な解析結果が多く認められた。Margaretらの報告している母集団パラメータにおいてはCL;58.8(L/h/m²)、Vc;36.9(L/m²)、k₁₀;1.40(/h)、k₁₂;2.62(/h)、k₂₁;0.79(/h)とCL、Vcの比率がYamamotoらと報告値と相違があり、PPKによって母集団全体を想定しパラメータ算出を行うことは困難を要することが示唆された。また、収束値に不適切な値が見られたことから、個々の症例をPK解析した平均値・分散値の比較やブートストラップ法などによるモデル式の安定性を評価することは不可欠であると考えられた。

今回の治験ではノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析を原則としているが、本解析に準じたPPKを施行する際にはかなり多くの症例がエントリーされる必要があり、また安定した適切なモデル式を構築すべく共分散を探索する際には注意を要するものである。

血中濃度のバリデーションに関しては、従来の4～5分の一の低濃度範囲で測定可能であることが判明した。

これまでに報告されている薬物動態解析データの中には数時間での観察による報告も見られるが、CPT11の活性代謝物であるSN38が腸管循環をすることを考慮すると可能な限り採血時間を遅くし、低濃度での測定が正しい薬物動態評価になるものと考えられる。

「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 相臨床試験」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 4 月～平成 18 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 相臨床試験」の実施に関し、平成 17 年 11 月に医薬品医療機器総合機構へ治験開始届を提出後、国立がんセンター中央病院内で治験実施に向けての直前準備を行った。また、11 月 22 日に治験責任医師および分担医師、担当コーディネータ、病棟看護師、事務担当者を集めてスタートアップミーティングを行い治験開始に備えた。この結果、平成 18 年 1 月 20 日の第 1 症例登録を皮切りに順調に症例登録が進み、平成 18 年 3 月 31 日現在、当院からは 3 症例が登録され治験が進行中である。

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 相臨床試験」の治験を円滑に進め 3 年間で治験を完了し、難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの適応拡大に必要な臨床データを得ること。

2. 方法

- (1) 治験開始前スタートアップミーティングの開催
- (2) 第 1 症例登録と治験薬投与
- (3) 第 2 症例登録と治験薬投与
- (4) 第 4 症例登録と治験薬投与

3. 結果

- (1) 治験開始前スタートアップミーティングの開催
平成 17 年 11 月 22 日に治験責任医師および分担医師、担当コーディネータ、病棟看護師、事務担当者を集めてスタートアップミーティングを行った。
- (2) 第 1 症例登録と治験薬投与
症例登録日 平成 18 年 1 月 20 日 (8 歳男児 神経芽腫)
特記すべき重篤有害事象なし、治験薬投与中
- (3) 第 2 症例登録と治験薬投与
症例登録日 平成 18 年 2 月 1 日 (2 歳女児 Ewing 肉腫/PNET)
平成 18 年 2 月 20 日 気胸が発生し、重篤有害事象として報告を行った。
入院期間の延長が必要であると考えて報告を行ったが、重症度は軽症であり、既知事象、かつ総合判断として因果関係も否定的であることから、治験薬投与は継続中。
- (4) 第 4 症例登録と治験薬投与
症例登録日 平成 18 年 3 月 23 日 15 歳女児 未分化肉腫
特記すべき重篤有害事象なし、治験薬投与中

平成 18 年 3 月 31 日現在、第 I 相臨床試験部分に当院から上記 3 症例が登録され、治験が進行中である。

4. 考察

当該医師主導治験は平成17年7月から開始する予定で準備を進めてきたが、結果的に5ヶ月の開始遅延となった。当院の予定登録症例数は10症例であるが、平成18年1月20日の第1症例登録を皮切りに3症例を登録して治験薬投与を行っている。登録終了予定の平成19年6月末までの期間、当院から合計10例の症例集積は実現可能であると考えている。

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相臨床試験」において、国立がんセンター中央病院内の治験実施体制を確立し、手順等を確認した上で治験を開始した。現在、当院からは3症例が登録され治験薬投与が行われている。

6. 研究発表

〔論文発表〕

牧本 敦

医師主導治験の現状 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
薬局 第56巻9号2005.

〔学会発表〕

福谷美紀, 牧本敦, 他.

医師主導治験 3 治験の準備期間に関する検討

第4回日本臨床腫瘍学会総会 平成18年3月17日18日 大阪

7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項はない。

「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」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 4 月～平成 18 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、治験を開始する。

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。

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。

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。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。

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 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科
研究者 多賀 崇
研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 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(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。本年度においては、治験届出ならびに治験の実施を目標とする。

2.方法

- (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])および治験届出を行う。
- (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する。
- (3)治験届出受理後、治験を開始する。

3.結果

- (1)治験調整医師主催で平成 17 年 4 月全体会議を開催し、6 月に実施計画書第 1.1 版を固定し関連資料と共に 7 月院内 IRB にて承認された。その後 9 月に治験調整医師主催で全体会議が再度開催され、実施計画書第 1.2 版を固定後、10 月院内 IRB にて承認された。
全実施医療機関において IRB 承認を確認し、11 月 14 日独立行政法人医薬品医療機器総合機構に治験届出を行い、照会事項が発生しなかったため 11 月 29 日受理を確認した。
- (2)治験薬提供に関する契約、開発業務受託機関との業務委託契約更新・秘密保持契約の締結を行った。また各種手順書を固定し、院内においては平成 18 年 2 月スタートアップミーティング等説明会を実施し、実施計画、手順、スケジュール、業務分担の確認や資料等の準備を行い、実施環境を整備した。
- (3)平成 18 年 1 月 20 日、国立がんセンター中央病院で第 1 症例目が登録された。
自施設においては 2 例実施予定であるが、第 I 相試験の全国 3 例目の症例として登録、平成 18 年 2 月 21 日より投与を開始した。3 月 7 日当該症例に DLT が発現したため、減量の上、継続投与中である。
また同じく第 I 相試験の全国 5 例目の症例として平成 18 年 3 月 23 日登録をおこなった。3 月 28 日より投与開始予定である。

4.考察

本治験は「自ら治験を実施する者」が実施する多施設共同試験であり、実施医療機関、開発業務受託機関等複数の機関の関与のため、実施計画や手順等、情報の共有に留意する必要がある。実際に症例エントリーにより、小児における DLT 評価の妥当性、実施計画書の解釈、GCP 遵守のための

対応（手続きを含む）等について、相互の理解の相違等により最終的なデータの取り扱いへの影響が懸念された。

5.結論

自施設においては、前年度からの目標であった医師主導治験実施のための基盤を整備し、複数機関との調整の末、他の実施医療機関同様、治験を開始した。

また目標症例数の2例も実施に至っている。今後も引き続き他施設との症例の取り扱いを考慮し、調整に留意し、科学性、倫理性および品質を保持した治験の推進が必要と考えられる。

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 (CPT-11) の 第 I-II 相臨床試験』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

研究者氏名 石田 裕二

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日 ~ 平成 18 年 3 月 31 日

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、治験を遂行中である。

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 相臨床試験開始にむけた、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、研究開始の具体的検討。
- ②倫理性科学性の担保された臨床治験継続。

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、最終案を作成した。

- 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、治験を遂行中である。

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。医師主導治験における、自施設の基盤整備には、臨床治験管理室を中心とした、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。

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、治験開始するに至り、現在治験を継続中である。

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4月～平成18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」の治験開始のために、自施設内の治験審査委員会 (IRB) への治験申請を行い、承認を得た。この上で、治験を開始する予定である。

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) 治験調整医師から提供された以下の書類を検討する。

- ① 治験実施計画書
- ② 治験薬概要書
- ③ 症例報告書
- ④ 治験薬の管理に関する手順書
- ⑤ 監査手順書
- ⑥ モニタリング手順書
- ⑦ 同意説明文書

2) 治験調整医師, CRO らと協議を行い、以下の関連資料を作成する。

- ① 症例ファイル
- ② 同意説明文書

3) 「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」として、自施設の治験審査委員会 (IRB) へ治験申請を行う。

3. 結果

平成17年月日、院内でのピアレビューを経て、平成17年月日に開催された治験審査委員会へ治験申請を行い、承認を得た。その後、治験分担医師の変更、同意説明文書の改訂を行い、承認を得た。

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、治験責任医師の責任の大きいことを確認した。治験調整医師から提供された各種手順書については、概ね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擦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を整備し、治験審査委員会 (IRB) に申請を行い、承認を得た。

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」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 康勝好
研究期間 平成17年4月～平成18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」の治験開始のために、自施設内の治験審査委員会 (IRB) への治験申請を行い、承認を得た。この上で、治験を開始する予定である。

8. 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。

9. 方法

- 1) 治験調整医師から提供された以下の書類を検討する。
 - ① 治験実施計画書
 - ② 治験薬概要書
 - ③ 症例報告書
 - ④ 治験薬の管理に関する手順書
 - ⑤ 監査手順書
 - ⑥ モニタリング手順書
 - ⑦ 同意説明文書
- 2) 治験調整医師、CROらと協議を行い、以下の関連資料を作成する。
 - ① 症例ファイル
 - ② 同意説明文書
- 3) 「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」として、自施設の治験審査委員会 (IRB) へ治験申請を行う。

10. 結果

平成17年月日、院内でのピアレビューを経て、平成17年月日に開催された治験審査委員会へ治験申請を行い、承認を得た。その後、治験分担医師の変更、同意説明文書の改訂を行い、承認を得た。

11. 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、治験責任医師の責任の大きいことを確認した。治験調整医師から提供された各種手順書については、概ね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擦り合わせが必要であった。

12. 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を整備し、治験審査委員会 (IRB) に申請を行い、承認を得た。

13. 研究発表

なし。

14. 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」の実施に関する研究

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 4 月～平成 18 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、実施計画書案の最終化作業とともに自施設における治験実施基盤の追加整備を行った。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。

1.目的

平成 17 年度から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提出を目的とした。

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前年に引き続き最終検討する。

(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。

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し、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。

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。

5.結論

本研究を遂行するにあたり、精密かつ厳密な充分量の文書群を作成するために、十分な時間的、経済的資源を総合的に活用する必要がある。今年度は、文書群の作成は終了し医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出できたので、今後は症例登録を進める必要がある。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。