

性の類似性を検討する。

2.方法

HIT または HITTS の患者を対象に、アルガトロバンを治験薬として薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規にしたがって非盲検・非対称の臨床試験を実施する。

3.結果

HIT 疑い症例が ICU にて登録(平成 18 年 3 月 23 日)され、アルガトロバンの使用を開始した(その時点の全国で 7 例目の症例登録)。以下登録症例の経過について記載。

症例は 73 歳男性。突然胸苦出現し、CT 施行で急性大動脈解離と診断され当院へ救急搬送された。解離は上行大動脈から両側総腸骨動脈にまで至り偽腔開存。来院時右大腿動脈触知不能で右下肢全体蒼白で疼痛・痺れを訴えており右下肢全体の虚血を合併していた。緊急手術は選択的脳分離体外循環下上行置換+F-F バイパス術を施行。術後虚血下肢再灌流による MNMS 発症し持続血液透析を開始。術後 3 日目に脳梗塞・下肢 F-F バイパス閉塞を発症。脳梗塞治療およびグラフト内血栓摘除術を施行し対応した。術後 6 日目に血小板数は 1.1 万まで著明に低下。HIT を疑いヘパリン中止、アルガトロバン投与開始。術後 12 日目での抗ヘパリン-PF4 複合体抗体価は強陽性であった。以降血栓塞栓症の増悪認めず、血小板数も徐々に増加。ワーファリン内服による抗凝固治療の後、リハビリテーション治療目的に転院となった。

4.考察

本邦における HIT の報告例数は、心臓血管外科領域においても近年増加しており、疾患に対する認識が広くなりつつあると考えられる。一方でこれまでの HIT 症例報告の中には、診断にいたり治療に当たるも、下肢切断を余儀なくされたり、HIT に起因する腎、腸管虚血から臓器不全で死亡したことが疑われる症例など、依然として診断・治療に苦慮しているのが現状と考えられる。アルガトロバンに関しては米国では抗トロンビン薬として承認され、その有効性が報告されており、本症例においてもその有効性を認め救命に至ったと考えられる。

5.結論

- (1) HIT の発症は致命的となる恐れがあることを常に念頭におき、早期診断、重篤な血栓症を予防する為の適切な治療方法を確立することが今後の課題であり重要である。
- (2) 2006 年 12 月 9 日大阪、国立循環器病センターにおいて治験会議を行い各施設より提出された最終的なデータの確認・固定を行った。今後はこの結果を集計し本邦における

HIT 頻度、アルガトロバンの有効性に関しては、本症例を含め検討を行う予定となっている。

(3) 心臓血管外科領域における臨床的には、人工心肺等ヘパリンを投与する機会の多い事から、HIT の発症は致命的となる恐れがあることを常に念頭におき、早期診断、重篤な血栓症を予防する為の適切な治療方法を確立することが今後の課題であり重要であると考えます。当施設としては、今回の貴重な症例経験を学会発表・論文報告することにより HIT に関してその認識に警鐘を鳴らす意義があると考えています。

6.研究発表

学会発表

國重英之、明神一宏、石橋義光、石井浩二、川崎正和、岡潤一：DeBakey I 型急性大動脈解離術後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を合併し治療に難渋した 1 症例
第 81 回日本胸部外科学会北海道地方会 2006.9.2 札幌

論文・著書

國重英之、明神一宏、石橋義光、石井浩二、川崎正和、岡潤一：DeBakey I 型急性大動脈解離術後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を合併し治療に難渋した 1 症例
日本心臓血管外科学会雑誌 36(4) (in press)

医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 名古屋大学医学部附属病院 心臓外科

研究者 上田 裕一

研究期間 平成 18 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

分担研究者 なし

研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症を発症した患者の治療について、日本において薬事法で承認された治療薬は存在しないため、現時点において日本におけるヘパリン起因性血小板減少症の治療はすべて off-label で行われている。また、治療ガイドラインも存在しない。平成 14 年に GCP が改正され、医師が主体となつて行う臨床試験で治験届けを出せる枠組みが確保された。この枠組みの中で、欧米ですでに承認されヘパリン起因性血小板減少症の標準的治療薬の一つとなっている選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンについて医師主導型治験を実施することとした。この治験には国内 20 施設が参加している。当施設においては、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行ったが、対象となる症例が発生しなかったため、登録を行うことなく、平成 18 年 9 月 30 日に試験終了となった。

1. 目的

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群である。HIT の発症頻度は、対象となる疾患群、ヘパリンの投与方法、投与量によって異なるが、抗ヘパリン-血小板第 4 因子複合体抗体 (HIT 抗体) の陽転率はヘパリン投与患者の 50% (心臓外科)、15% (整形外科) 及び 3% (内科)、血小板減少はヘパリン投与患者の 2% (心臓外科)、5% (整形外科) 及び 0.5% (内科) との報告がなされている。更に、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発する (Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS) ことから、対策が急務となっている。

HIT と診断された場合、ヘパリン投与を直ちに中止することが必要であるが、基礎疾患のための抗凝固療法や血栓塞栓症予防・治療のため、代替となる抗凝固薬が求められている。

アルガトロバンは、(1) 予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤 (選択的抗トロンビン剤) である、(2) 抗凝固作用の発現や回復が速やかである、(3) HIT 抗体と交叉反応がない、(4) 薬物特異抗体の誘導がない、等の特長をもっている。米国では HIT 及び HITTS 患者を対象とした臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。そこで、今回の研究目的として、以下のように定めた。

- (1) わが国での血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症 (HITTS) 患者の血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (2) わが国でのヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 患者における血栓塞栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (3) HIT 及び HITTS 患者におけるわが国と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

2. 方法

医師主導型の治験として、実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」並びに関連法規制を遵守する。これら関係法規に合わせて厚生労働科学研究費補助金 (治験推進研究事業) : ヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験によって作成された、院内の治験業務標準手順書の改訂、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行った。

その上で、本治験に対する治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書等に則り、同意説明文書、有害事象の取り扱いに関する手順書、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書、治験分担医師となるべきものを記載した文書、治験薬の管理に関する事項を記載した文書、改正 GCP

の規定により自ら治験を実施するもの及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書、治験の費用に関する事項を記載した文書、被験者の健康被害の補償について説明した文書、実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書、実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書、その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書等、実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、実施医療機関の長の承認を得た後、治験届けを提出する。治験届けが受理され治験開始となり、症例の組み入れを行うとともに、安全性情報の処理等を適切に行う。

3. 結果

治験責任医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行い、治験を開始した。治験開始後は、症例の組み入れに取り組むとともに、安全性情報の適切な処理を行った。対象となる症例が発生しなかったため、登録を行うことなく、平成18年9月30日に治験終了となった。

4. 考察

治験責任医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行い、各種文書を整え、治験届けを提出し、治験を開始したが、対象となる症例が発生しなかったため、登録を行うことができず、平成18年9月30日に治験終了となった。

5. 結論

治験責任医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行い、治験を開始する事ができた。本治験の対象となる症例が発生しなかったため、登録を行うことはなかったが、安全性情報の適切な処理を行う事ができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 名古屋第二赤十字病院 心臓血管外科

研究者 田嶋 一喜

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症に対するアルガトロバンの本邦における有効性・安全性を検証する医師主導治験を行った。

1.目的

本邦での血栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者の血栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討し、本邦でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。

2.方法

アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は以下のように計画された。対象：HIT または HITTS の診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する 20～80 歳の患者、治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験、用法・用量：1) 開始用量；アルガトロバンとして 0.7 μ g/kg/min で開始し、持続注入。ただし、肝機能障害患者や出血のリスクのある患者に対しては、開始用量を 0.2 μ g/kg/min とする。2) 用量調節；投与開始約 2 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う（ただし、10 μ g/kg/min を上限とする）。aPTT が基準値（投与前値）の 1.5～3.0 倍で、100 秒以下となるように用量を調節する。評価項目：1) 主要評価項目；すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、2) 副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT または HITTS の虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。

3.結果

1) 安全性情報の処理

日本医師会治験促進センターの FAX サーバーを用いた安全性情報の伝達・収集システムが順調に機能した。本年度に、治験依頼者からの文献報告 16 件、治験実施施設からの有害事象報告 2 件、治験実施施設からの文献報告 1 件が FAX サーバーを用いて治験調整委員会に送られ、適切に処理された。なお、当施設で発生した安全性情報は 0 件であった。

2) HIT または HITTS 症例の有無

本年度において当施設での治験適応基準に該当する HIT または HITTS の症例の発生はなかった。

4.考察

今年度は業務手順書に従い各種業務処理がなされ、症例組入れ終了に対する対応事項が円滑に実施された。当施設では人工透析中の HIT 既往の症例の開心術が行われたが、既に手術以前に HIT の治療がなされ、メシル酸ナファモスタットによる定期透析が行われており、治験対象とならなかった。又術後 HIT が疑わしい症例も複数あったが、ヘパリンの使用時間が短く、血小板の低下が術後 5 日目には基準値以上に回復しており対象とならなかった。血栓症を発症しなければ見過ごされる軽症の HIT が存在するのではないかと思われた。

5.結論

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を当施設が多施設共同治験の一員として実施するに伴い、当施設の基盤整備がなされ、安全性情報の管理体制が整った。

6.研究発表

なし。

治験の実施に関する研究（アルガトロバン）

所 属 三重大学医学部附属病院血液内科

研究者 西川政勝

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HIT/HITTS）患者の血栓塞栓症に対する抗トロンビン薬アルガトロバンの有効性及び安全性を検証する医師主導治験を全国 20 医療機関の多施設共同で実施した。

当附属病院での医師主導型治験の SOP 準備、治験実施体制ともに効率的・短期間で整備し、本治験を H17 年 12 月 12 日 1 症例実施することができ、また全国 20 参加医療機関では 8 症例に本治験が実施された。H18 年 12 月 9 日症例検討会が実施され、効果安全評価委員会の審議結果を踏まえ治験総括報告書を作成した後、治験薬提供者により平成 19 年に製造販売承認申請がなされる予定である。

1. 目的

本邦での血栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者の血栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討し、本邦でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。さらに HIT 及び HITTS 患者における本邦と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。多施設共同で医師主導治験を実施するにあたり、H16 年度に治験調整委員会を設置し、各種様式、業務を定め、H17 年度は治験を実施するとともに H18 年度は当附属病院での医師主導治験の円滑な実施のための基盤整備を継続して行う。

2. 方法

アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は以下のように計画された。対象：HIT または HITTS の診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する 20～80 歳の患者、治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験、用法・用量：1) 開始用量；アルガトロバンとして 0.7 μ g/kg/min で開始し、持続注入。ただし、肝機能障害患者や出血のリスクのある患者に対しては、開始用量を 0.2 μ g/kg/min とする。2) 用量調節；投与開始約 2 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う（ただし、10 μ g/kg/min を上限とする）。aPTT が基準値（投与前値）の 1.5～3.0 倍で、100 秒以下となるように用量を調節する。評価項目：1) 主要評価項目；すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、2) 副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT または HITTS の虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。H17 年 3 月に 20 施設中 11 施設が治験届を提出し、治験が開始された。

本治験は治験実施施設 20 施設、治験責任医師（＝「自ら治験を実施する者」）21 名と、医師主導治験としては非常に大規模な組織で実施している。そのため、H16 年度に治験調整委員会を設置し、業務手順書の作成、治験調整委員会の開催を行い、治験調整委員会の業務を定めた。当附属病院においても医師主導型治験の標準業務手順書（SOP）の作成、H17 年度は、当附属病院での業務手順書に定めた業務の円滑な実施の検証と治験審査委員会の機能強化、H18 年度は当附属病院での医師主導治験実施に必要な基盤整備や CRC などの人材育成を継続して進めた。

3. 結果

1) 治験届の提出

H17年3月22日に当附属病院治験責任医師（循環器内科：山田典一）が治験届（初回）を提出した。

2) 安全性情報の適切な処理

日本医師会治験促進センターと協力し、FAX サーバーを用いた安全性情報の伝達・収集システムを確立した。本年度に、治験依頼者からの文献報告3件、治験実施施設からの有害事象報告2件、治験実施施設からの文献報告1件がFAXサーバーを用いて治験調整委員会に送られ、適切に処理された。なお、分担研究者（山田典一）の施設で発生した安全性情報は0件であった。

3) 血管超音波検査講習会の開催

血管超音波検査の標準化のために、血管超音波検査手順書を作成し、各施設の検査担当者を集めた講習会をH17年度に2回開催した。この2回の開催で20施設中19施設の検査担当者が講習会を受講した。残る1施設については、血管超音波検査中央判定者が講師として出席する血管超音波セミナーに別途参加し、同等の講習の受講を確保した。なお、当附属病院からは2名が講習会に参加した。

4) 医師主導治験のホームページ開設

参加施設20施設における情報の共有化を目指して、国立循環器病センターのホームページ上に、アルガトロバン医師主導治験のホームページを設置した。本治験に特有の情報については、関係者にコードとパスワードを配布し、外部への流出を防止する策を講じた上で、治験実施計画書、各種手順書に加え、施設からの問い合わせに対応するQ&Aを掲載し、適宜アップデートすることとした。

5) 治験への症例登録およびその結果

当附属病院で経験したHIT症例を本治験3例目としてH17年12月12日登録、治験を施行した。症例は急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症例であり、診断時46万/μlあった血小板数が、未分画ヘパリンによる治療開始後10日目で1.8万/μlまで低下した。当附属病院へ転院後、他に血小板低下の明らかな原因を認めず、除外項目に当てはまらないことを確認の後、患者から同意書を取得して、治験へ登録を行なった。アルガトロバンを0.7μl/kg/minより開始し、APTTを測定しつつ漸増した。最終的に2.1μl/kg/minの持続静注とした。その後、新たな血栓症発症もなく、血小板数は順調に増加し、アルガトロバン投与開始より3日目には血小板数が10万を超え、ワーファリン5mg/日併用投与を開始した。しかし、アルガトロバンからワーファリンへの切り替えプロトコールに従うとPT-INR値の変動が大きくなり、ワーファリン単独投与まで7日間を要することとなった。またその過程で一時的にはあるもののPT-INR値が4.55まで達し出血の危険性が危惧された。約1ヶ月後の造影CT上ではほぼ肺動脈内血栓は溶解した。最終的には出血性合併症を生じることなく良好な経過で治療可能であった。アルガトロバン開始前、開始3日目、投与終了後24時間以内、投与終了後30日目のHIT抗体はいずれも陽性であった。

全参加施設における治験終了時の登録症例数は8例であり、H18年12月9日国立循環器病センターにて症例検討会を開催した。

4. 考察

多施設共同で医師主導治験を適切に、かつ効率的に運営するためには、参加する「自ら治験を実施する者」全員が知識と情報を共有し、足並みをそろえて各種業務に当たることが必要である。そこでH16年度に治験調整委員会を設置し、「自ら治験を実施する者」全員および治験調整委員会事務局局長を構成員とした。H18年度は業務手順書に従い各種業務を円滑に実施できることを検証した。H18年度は、症例組入れが終了するため、その後の業務処理及び各種対応等を円滑に進めるとともに、問題点に応じて業務手順書の見直しを図った。

当附属病院から登録したHIT症例では、治療域を維持するために比較的高用量を必要としたため、アルガトロバンのからワーファリンへの切り替えに長期間を要し、また、PT-INRがやや高値となる時期を経験した。最終的には出血といった合併症は発生しなかったが、アルガトロバンの併用量を

漸減するなど工夫が必要と感じられた。

5. 結論

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行うことができた。当附属病院においても医師主導型治験の標準業務手順書、治験実施体制整備、医師主導型治験についての治験審査委員会の啓発等を行い本治験実施の支援体制を構築した意義は大きいと考えられる。

また、当附属病院から登録した HIT 症例において、アルガトロバン治療は有効かつ安全に施行可能であった。

6. 研究発表

なし

7. その他

資料添付（症例提示）

医師主導型治験の実施に関する研究【アルガトロバン】

所 属 山口大学医学部附属病院
研究者 松崎 益徳
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 山口大学医学部 藤井崇史
- (2) 山口大学医学部附属病院 廣 高史
- (3) 山口大学医学部附属病院 古谷 彰

研究要旨

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験の一参加施設として実施した。

1.目的

本邦での血栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者の血栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討し、本邦でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討し、さらに HIT 及び HITTS 患者における本邦と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討するため、多施設共同で医師主導治験を実施した。

2.方法

アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は以下のように計画された。対象：HIT または HITTS の診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する 20～80 歳の患者、治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験、用法・用量：1) 開始用量；アルガトロバンとして 0.7 μ g/kg/min で開始し、持続注入。ただし、肝機能障害患者や出血のリスクのある患者に対しては、開始用量を 0.2 μ g/kg/min とする。2) 用量調節；投与開始約 2 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う（ただし、10 μ g/kg/min を上限とする）。aPTT が基準値（投与前値）の 1.5～3.0 倍で、100 秒以下となるように用量を調節する。評価項目：1) 主要評価項目；すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、2) 副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT または HITTS の虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。H17 年 3 月に 20 施設中 11 施設が治験届を提出し、治験が開始された。

本治験は治験実施施設 20 施設、治験責任医師（＝「自ら治験を実施する者」）21 名と、医師主導治験としては非常に大規模な組織で実施している。

3.結果

1) 治験届の提出

H17 年 3 月 22 日に引き続き、同年 9 月 15 日に残る 9 施設 10 名の治験責任医師が治験届（初回）を提出した。なお、分担研究者（松崎益徳）の施設は H17 年 9 月 15 日に提出している。

2) 安全性情報の適切な処理

前年度までに日本医師会治験促進センターと協力し、FAX サーバーを用いた安全性情報の伝達・収集システムを確立している。分担研究者（松崎益徳）の施設で発生した安全性情報は 0 件であった。

3) 血管超音波検査講習会の開催

分担研究者（松崎益徳）の施設からは1名が講習会に参加した。

4) 医師主導治験のホームページ開設

参加施設 20 施設における情報の共有化を目指して、国立循環器病センターのホームページ上に、アルガトロバン医師主導治験のホームページが昨年度設置されている。本治験に特有の情報については、関係者にコードとパスワードを配布し、外部への流出を防止する策を講じた上で、治験実施計画書、各種手順書に加え、施設からの問い合わせに対応する Q&A を掲載し、適宜アップデートされた

5) 治験参入患者数

平成 19 年 3 月 31 日現在で本施設での参入患者数は 0 名である。

4. 考察

多施設共同で医師主導治験を適切に、かつ効率的に運営するためには、参加する「自ら治験を実施する者」全員が知識と情報を共有し、足並みをそろえて各種業務に当たることが必要である。そこで H17 年度に治験調整委員会を設置され、「自ら治験を実施する者」全員および治験調整委員会事務局長を構成員とし、本年度は業務手順書に従いより各種業務を円滑に実施できることを検証した。しかしながら、もとより頻度の低い病態であるため、結果的に当施設からの参入患者数が 0 に終わったことは、今後の課題を残したと言わざるをえない。まれな症例に関してエントリーを効率化するための方策を立てる新たなプロジェクトが必要かもしれない。

5. 結論

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行うことができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
塩酸イリノテカン

平成18年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）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 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

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、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。第 1 症例登録は平成 18 年 1 月 20 日に行われ、その後、平成 19 年 3 月までに 9 症例を登録し、前半は比較的順調に症例登録が行われたが、後半になって症例登録が遅延している。

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し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) 医薬品医療機器総合機構への治験計画変更届
- (6) 安全性情報の管理と調整
- (7) 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。

治験実施計画書

平成 18 年 7 月 13 日 第 2.0 版

治験薬概要書	平成 18 年 6 月 19 日	第 2 版
同意・説明文書	平成 18 年 10 月 18 日	第 2 版
症例報告書記入の手引き	平成 19 年 2 月 23 日	第 2 版
モニタリング手順書	平成 18 年 7 月 14 日	第 3 版、11 月 1 日 第 4 版
監査標準業務手順書	平成 18 年 4 月 25 日	第 2.1 版
効果安全性評価委員会手順書	平成 18 年 12 月 1 日	第 3 版
血中薬物動態解析手順書	平成 18 年 12 月 1 日	第 2 版
安全性情報取扱業務計画書	平成 18 年 6 月 12 日	第 3 版
症例登録標準業務手順書	平成 18 年 7 月 19 日	第 2 版
症例登録業務計画書	平成 18 年 7 月 19 日	第 2 版

(2) 治験開始後の全体会議の開催

平成 18 年 9 月 19 日に治験組織全体を集めて、情報共有と治験実施計画書改訂の周知のために全体会議を行った。また、以下の考察に述べるように、症例登録遅延の原因究明の議論も行った。

(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 19 年 3 月までに 9 症例を登録し、前半は比較的順調に症例登録が行われたが、後半になって症例登録が遅延している。

投与レベル	施設名	登録日	症例番号
1	国立がんセンター	2006/1/20	1101
1	国立がんセンター	2006/2/3	1102
1	滋賀医科大学	2006/2/17	1103
1	国立がんセンター	2006/3/23	1104
1	静岡がんセンター	2006/3/23	1105
1	滋賀医科大学	2006/3/23	1106
2	国立がんセンター	2006/7/13	1201
2	国立がんセンター	2006/8/28	1202
2	国立がんセンター	2006/9/25	1203

(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、以下の通り、必須文書の確認と登録症例毎の Source Document Verification (SDV)を行った（日付は今年度の月/日を示す）。監査に関しては、参加 7 医療機関におけるシステム監査を終了した。

【必須文書確認の SDV】

国立がんセンター中央病院	11/15, 3/6
国立成育医療センター	4/10, 7/12
滋賀医科大学	2/16
日本大学板橋病院	7/12
東京大学	12/14

【症例毎の SDV】

国立がんセンター中央病院	4/13, 5/24, 6/29, 7/5, 7/13, 7/20, 8/17, 8/28, 9/1, 9/4, 9/20, 9/25, 10/5, 11/22, 1/16
静岡がんセンター	4/20, 7/19, 11/20, 12/1, 12/8, 12/12, 1/5, 1/23, 2/20
滋賀医科大学	4/19, 5/29, 7/6

(5) 医薬品医療機器総合機構への治験計画変更届

平成 18 年 4 月 21 日および 9 月 21 日と平成 19 年 3 月 19 日に、医薬品医療機器総合機構に対し、治験計画変更届を提出した。

(6) 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	1 件
海外の重篤な有害事象報告	9 件
研究報告・措置報告	7 件

(7) 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

本治験において、第 1 症例登録は平成 18 年 1 月 20 日に行われ、その後、平成 19 年 3 月までに 9 症例を登録し、前半は比較的順調に症例登録が行われたが、後半になって症例登録が遅延している事が最大の問題である。他の業務は比較的円滑に行われていることから、この問題解決について考察する。

【試験期間のシミュレーション】

試験開始当初のペース（レベル 1 の 6 例）では、2 例/月の症例登録であった。Phase I に 12 症例を登録すると仮定した場合、これまでの実績から考えて最短でも 2007 年 3 月に Phase I の登録を終了、この最終症例のフォローアップが終了後、Phase II の登録開始となるため、Phase II の登録開始自体が 2007 年 6 月以降となる可能性が高い。最大のフォローアップ期間が 6 ヶ月であるので、最も遅ければ 2007 年 9 月となる可能性もある。さらに Phase II へ 18 症例の登録が必要であるため、1 年の試験期間延長が必要である。

【症例登録が進まない原因についての考察】

1. 2006年9月19日の全体会議での事情聴取
 - ① 静岡がんセンターでは再発例は18歳以上の症例が多いのでエントリーが難。
 - ② 日本大は試験開始以降、再発例2～3例。まず第2選択の化学療法を行っているため登録例にならない。
 - ③ 国立成育医療センターはここ数ヶ月で再発2例のみ。1例は脳転移ありで非適格。1例は骨髄のみで評価病変なし。
 - ④ 九州がんセンターでも、再発例は18歳以上が多く、不適格となる。
 - ⑤ 東大は更に症例少ない。再発は1例のみで、登録時期が1104～1106と重なったため登録できなかった。
 - ⑥ 国立がんセンターでは、前治療が重すぎて毒性等のために不適格2例、前治療が軽すぎて臨床的に不適切1例、脳への浸潤2例、他院にてイリノテカン投与2例、進行が早すぎ、かつ有効性が期待しにくい2例。
2. 上記1-⑥の「他院にてイリノテカン投与」の例に見られるように、既に市販薬でもあり、実地臨床でも使用されている実態から、治験にエントリーする必要性を感じない施設も多いと考えられる。
3. 上記1-②の「まず第2選択の化学療法を用いる」という考え、1-⑥の「全治療が軽すぎて臨床的に不適切」という考えは類似している。これに関しては、登録適格性の判断が、治験責任医師の考えに左右される部分もあるが、臨床的に真に適格である患者は、当初の予想以上に少なくなる可能性がある。

【症例登録を進めるための方策】

当該治験の重要性を、全国の施設に周知し、協力を仰ぐ必要がある。具体的には以下のことを実施または考慮中である。

1. 1月21日（日）の日本ユウイング肉腫研究グループ総会、と、1月28日（日）の日本神経芽腫研究グループ研究会、にて、被験者募集のフライヤーを配布すると同時に、会の場で治験の重要性を訴えるプレゼンテーションを行った。
2. 日本小児血液学会、日本小児がん学会の会誌等へ記事を掲載してもらおうと共に、学会発表等を積極的に行う（準備中）。
3. 日本医師会治験促進センターのHPに、治験情報の掲載を行う（準備中）。
4. 新規発症患者の多い施設を対象とした説明会を行う（考慮中）。

5. 結論

本治験の目的を達成すべく、症例登録と治療を進めたが、実際には当初の予定通りに症例リクルートが進んでいない現状であり、来年度以降、さらに積極的な方策を進める必要がある。

6. 研究発表

[論文発表]

牧本 敦.

医師主導治験 小児がん領域

Cancer Frontier 第8巻 170-175頁 2006年

7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項は無し。

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Ⅲ

所 属 東京女子医科大学病院薬剤部
研 究 者 木村利美
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 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 (CPT-11) の第 I-Ⅱ 相臨床試験の副次目的には、小児悪性固形腫瘍患者における CPT-11 の薬物動態について検討することがあげられている。治験にエントリーされた症例の中で本動態試験に承諾の得られた 7 症例の患児に対し、CPT-11 並びにその代謝物である SN-38、SN-38 グルクロン酸抱合体、APC の血中濃度を測定することができた。CPT-11 は $40\text{mg}/\text{m}^2$ (4 例)、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ (3 例) の投与量で、血中濃度は 0, 1, 2, 6, 12, 24, 48, 72 時間値を HPLC 法にて測定した。Cmax, Tmax, $T_{1/2}$, AUC_{0-24} , $\text{AUC}_{0-\infty}$ の薬物動態パラメータ算出に加え、NONMEM による 2-コンパートメント点滴静注モデル解析を行った。

CPT-11 の終末相における半減期を 6 時間～24 時間値で算出したところ、5.6 時間であった。SN-38 の半減期は 9.6～18.5 時間 (11.9 ± 3.0 時間; 平均 \pm S.D.) であった。この半減期から推測される薬物蓄積はほとんどないことが推察されるが、72 時間までの測定において最終濃度が $14.8\text{ng}/\text{mL}$; 1 例、 $7.6\text{ng}/\text{mL}$; 1 例と予想以上に高値になっていた例が認められた。SN-38 の抱合体である SN-38G の上昇が平衡して認められていないことから、蓄積による血中濃度上昇ではなく、SN-38 の腸管循環による一過性の再吸収によるものと考えられた。

NONMEM 解析による 2 コンパートメントモデルによる解析では、 $\text{CL} = 13.9$ (L/hr), $V = 43.2$ (L), $Q = 3.05$ (L/hr), $V_{\text{ss}} = 101.0$ (L)、 $[\text{CL} = 12.3$ (L/hr/ m^2), $V = 38.2$ (L/ m^2), $V_{\text{ss}} = 89.4$ (L/hr/ m^2)] であった。

小児における薬物動態報告例は少ないものであるが、本邦においては Mugishima ら報告している薬物動態パラメータ [$\text{CL} = 14.11$ (L/hr/ m^2), $V_{\text{ss}} = 132.5$] と大差がない結果となっていた。

1. 目的

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あまり検討されていない。CPT-11 の難治性小児悪性固形腫瘍に対する第 I-Ⅱ 相臨床試験において、CPT-11 に関する薬物動態試験参加の同意が得られた患児を対象に、CPT-11 ならびにその代謝物の血漿中濃度を測定し、各種薬物動態パラメータを算出し、既存データと比較するとともに、3 日間の反復投与による蓄積性の有無について確認する。

2. 方法

2-1. 血中濃度測定

測定物質：血漿中の CPT-11 未変化体、代謝物 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

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

2-2. 投与量

1 コース ; 21 日間

CPT-11: 40 mg/m²/日~, 1 時間点滴静注, 投与量は 5mg/m²/日で増量可能。

days 1, 2, 3 および days 8, 9, 10 に投与。

2-3. 採血ポイント

#	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)

2-4. 薬物動態パラメータの算出

1) モデル非依存的パラメータの算出: Cmax, Tmax, AUC₀₋₂₄, T_{1/2}, AUC_{0-∞}

2) NONMEM によるモデル解析:

- ・ 母集団パラメータの算出プログラム: NONMEM プログラム (Version VI, 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
- ・ 薬物動態パラメータ:

CL (clearance), V (central volume), Q (intercompartmental clearance),

VSS (volume of distribution at steady-state)

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 PREDPP (Prediction of Population Pharmacokinetics) の線形 2-コンパートメントモデルである ADVAN3, TRANS3 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, V, VSS) 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相対誤差モデルを使用した。

3. 結果

CPT-11 の薬物動態試験に参加することに同意の得られた患児 7 例の背景を示す。

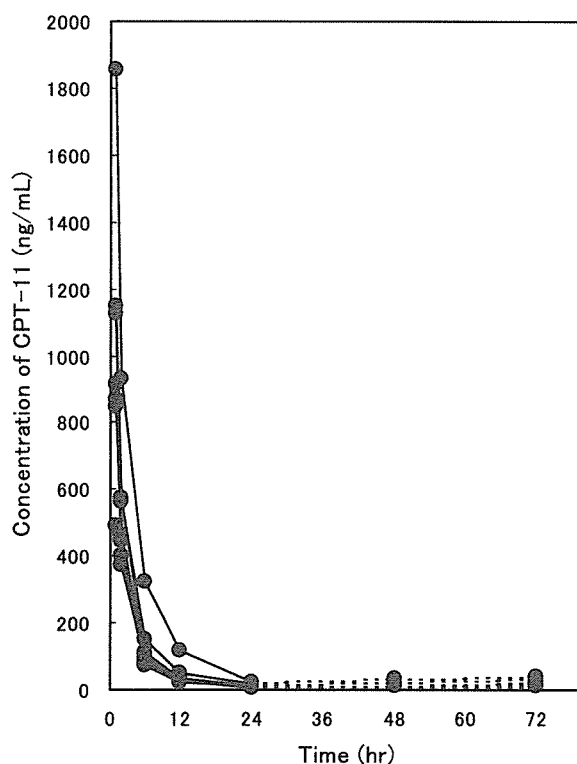
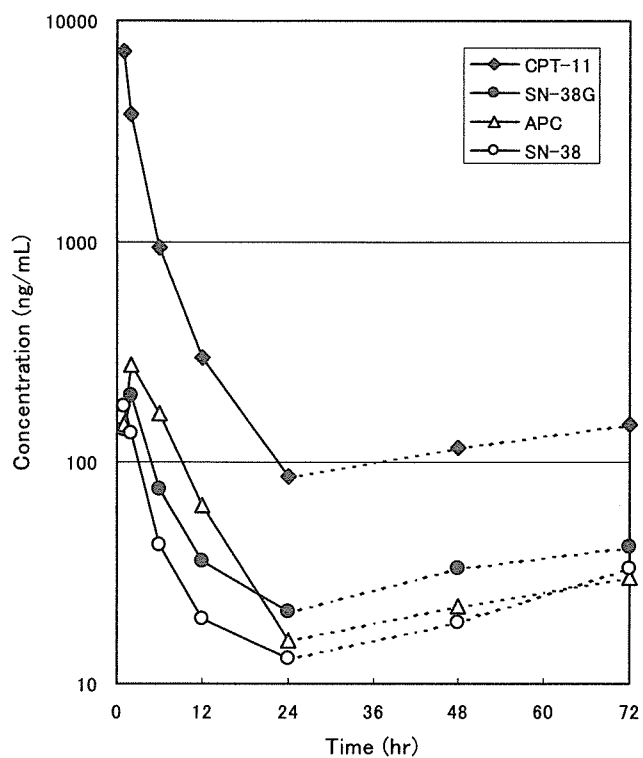
	身長 (cm)	体重 (kg)	BSA (m ²)	投与量 (mg/body)
1	127.3	23.9	0.92	36.5 (40mg/m ²)
2	93.0	13.2	0.58	23.0 (40mg/m ²)
3	145.5	32.9	1.15	46.0 (40mg/m ²)
4	160.6	48.1	1.46	58.0 (40mg/m ²)
5	140.0	45.0	1.32	59.0 (45mg/m ²)
6	147.1	41.4	1.30	58.5 (45mg/m ²)
7	141.9	33.3	1.15	51.5 (45mg/m ²)
平均	136.5	34.0	1.13	47.5

3-1. 血中濃度

CPT-11 ならびに各代謝物の平均血中濃度を図 1 に、CPT-11 の全患者の血中濃度推移を図 2 に示した。

図 1. 未変化体・代謝物の平均血中濃度推移 (7 例)

図 2. CPT-11 の全血中濃度推移 (7 例)



活性代謝物である SN-38 の血中濃度を図 3 に、その抱合体 SN-38G の血中濃度推移を図 4 に示した。

図 3. SN-38 の全血中濃度推移 (7 例)

図 4. SN-38G の全血中濃度推移 (7 例)

