

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業

平成19年度 総括・分担研究報告書集

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

目次

治験推進研究事業（塩酸イリノテカン）	1
【総括・分担研究報告書】	
CCT-B-1602 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	牧本 敦 3
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Ⅳ	木村利美 7
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 11
CCT-C-1652 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン]	熊谷昌明 13
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 16
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 18
CCT-C-1656 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン]	井田孔明 20
治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン]	康 勝好 21
CCT-C-1657 治験の実施に関する研究 [塩酸イリノテカン]	永利義久 22
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 24
治験推進研究事業（フェノバルビタール）	27
【総括研究報告書】	
CCT-B-1605 静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究	伊藤 進 29
治験推進研究事業（塩酸ベプリジル）	35
【総括研究報告書】	
CCT-B-1606 持続性心房細動に対する塩酸ベプリジルの用量反応性の検討及び心房細動停止効果の検証	小川 聡 37
治験推進研究事業（タクロリムス水和物）	39
【総括・分担研究報告書】	
CCT-B-1801 「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の調整・管理に関する研究	宮坂信之 41
CCT-C-1851 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	渥美達也 44
CCT-C-1852 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	伊藤 聡 46
CCT-C-1853 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	渡邊紀彦 48
治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	廣瀬晃一 50
CCT-C-1854 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	平形道人 52
CCT-C-1855 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	伊藤健司 54
CCT-C-1856 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	高崎芳成 56
CCT-C-1857 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	宮坂信之 58
CCT-C-1858 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	川畑仁人 60
CCT-C-1859 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	片田圭宣 62
CCT-C-1860 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	岸 潤 64
CCT-C-1862 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]	川上 純 66
治験推進研究事業（酢酸リュープロレリン）	69
【総括・分担研究報告書】	
CCT-B-1701 球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リュープロレリンの効果に関する研究	祖父江元 71
CCT-C-1801 治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン]	佐々木秀直 74
CCT-C-1802 治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン]	青木正志 76
CCT-C-1803 治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン]	中野今治 78

CCT-C-1804	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	伊藤彰一	80
CCT-C-1805	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	水澤英洋	82
CCT-C-1806	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	山本知孝	84
CCT-C-1807	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	長谷川一子	86
CCT-C-1808	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	西澤正豊	89
CCT-C-1809	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	宮嶋裕明	90
CCT-C-1810	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	祖父江元	92
CCT-C-1811	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	荻田典生	94
CCT-C-1812	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	中島健二	96
	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	渡辺保裕	97
CCT-C-1813	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	辻野 彰	98
CCT-C-1814	治験の実施に関する研究 [酢酸リユープロレリン]	内野 誠	100
治験推進研究事業 (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤)			103
【総括研究報告書】			
CCT-B-1802	臨床病期Ⅱ/Ⅲ (T4) を除く食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験	大津 敦	105
CCT-C-1841	治験の実施に関する研究 [S-1]	室 圭	107
CCT-C-1842	治験の実施に関する研究 [S-1]	加藤 健	108
CCT-C-1843	治験の実施に関する研究 [S-1]	大津 敦	110
CCT-C-1844	治験の実施に関する研究 [S-1]	朴 成和	112
治験推進研究事業 (L-アルギニン)			115
【総括研究報告書】			
CCT-B-1803	MELASに対するL-アルギニン治療(AJA030/AJA001)の治験研究	古賀靖敏	117
治験推進研究事業 (沈降不活化インフルエンザワクチン (H5N1株))			121
【総括・分担研究報告書】			
CCT-B-1901	沈降不活化プレパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験	神谷 齊	123
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	125
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	127
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	128
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	130
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	132
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	134
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	137
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	140
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	142
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	144

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	146
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	148
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	150
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	152
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	154
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	156
	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]	田中滋己	157
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	158
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	160
治験推進研究事業 (メシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド)			163
【総括・分担研究報告書】			
CCT-B-1805	成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法に関する研究	波井壮一郎	165
	成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法に関する研究	成田善孝 他	169
治験推進研究事業 (リツキシマブ)			171
【総括・分担研究報告書】			
CCT-A-1901	小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法	飯島一誠	173
	小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ医師主導治験 プロトコル作成支援に関する研究	土田 尚	180
	小児難治性ネフローゼ症候群の治療の現状とリツキシマブ療法	石倉健司	182
	シクロスポリン療法の問題点とリツキシマブ療法	伊藤秀一	185
	ミゾリビン療法の問題点とリツキシマブ療法	中西浩一	189
	移植後再発とリツキシマブ療法に関する研究	野津寛大	194
	シクロフォスファミド療法の問題点とリツキシマブ療法に関する研究	田中亮二郎	198
	リツキシマブ療法の作用機序に関する研究	亀井宏一	201
治験推進研究事業 (PDT半導体レーザ・タラポルフィンナトリウム)			207
【総括研究報告書】			
CCT-A-1902	悪性脳腫瘍に対するPDT半導体レーザに関する光線力学療法	伊関 洋	209
治験推進研究事業 (調整滅菌タルク)			211
【総括研究報告書】			
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	213

治験推進研究事業（大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業）	215
【総括研究報告書】	
CCT-NW-1801 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	青木 伸 217
CCT-NW-1802 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	立石智則 218
CCT-NW-1803 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	中田 光 220
CCT-NW-1804 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	野尻 擴 222
CCT-NW-1805 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	香川 征 224
CCT-NW-1806 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	横倉義武 227
CCT-NW-1807 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	大橋京一 229
CCT-NW-1808 地域等治験ネットワークの整備に関する研究	秦喜八郎 235

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19年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）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 19 年 4 月～平成 20 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、症例登録を継続した。平成 20 年 3 月 31 日で症例登録終了となるが、3 月 13 日現在、登録症例は 16 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 5 症例）である。平成 19 年 9 月 27 日に、第 I 相部分 10 症例について、症例判定委員会と効果安全性評価委員会を実施し、全例評価対象であり、10 症例中 1 例に部分寛解が確認された。今後、継続症例について治験薬投与を継続し、最終症例登録から 1 年後の追跡調査までデータ集積を行う。平成 21 年度早期に総括報告書を提出できる見込みである。

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 19 年 5 月 14 日	第 2.1 版
同	平成 20 年 1 月 15 日	第 2.2 版
同意・説明文書	平成 19 年 8 月 22 日	第 3 版
血中薬物動態解析手順書	平成 19 年 5 月 14 日	第 3 版
安全性情報取扱業務計画書	平成 19 年 5 月 17 日	第 4 版

(2) 治験開始後の会議の開催

平成 19 年 9 月 27 日に、第 I 相部分 10 症例について、症例判定委員会と効果安全性評価委員会を行い、第 I 相試験の終了を決定した。症例の取扱いについては、全例評価対象であり、画像の中央校閲にて 10 症例中 1 例に部分寛解が確認された。第 II 相部分の開始については、その後、効果安全性評価委員会の持ち回り審議で決定した。平成 19 年 10 月 8 日に治験組織全体を集めて、情報共有のために全体会議を行った。

(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 20 年 3 月 13 日までに 16 症例を登録した。

症例番号	医療機関	登録日	投与開始日	進捗状況
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
1103	滋賀医科大学附属病院	2006/2/17	2/21	6 コース Day3 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
1105	静岡がんセンター	2006/3/23	3/27	8 コース終了
1106	滋賀医科大学附属病院	2006/3/23	3/28	2 コース Day7 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
1205	日本大学附属板橋病院	2007/8/8	8/9	2 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	継続中
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	継続中
2105	国立がんセンター中央病院	2008/2/14	2/15	継続中

(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 3 医療機関における治験実施状況の監査、治験調整医師業務の監査、4 開発業務委託機関に対する監査を年度内に施行する予定である。

【必須文書確認の SDV】

国立がんセンター中央病院	1/10, 1/30
国立成育医療センター	7/23
日本大学板橋病院	9/3

【症例毎の SDV】

国立がんセンター中央病院	4/2, 4/16, 4/17, 4/24, 5/15, 6/5, 7/4, 8/29, 8/31, 9/10 10/10, 10/31, 11/22, 12/7, 1/23
静岡がんセンター	9/14
滋賀医科大学	5/10, 5/30, 6/21, 7/11, 7/26, 12/12
日本大学板橋病院	9/3, 8/8, 11/13

(5) 医薬品医療機器総合機構への治験計画変更届

平成 19 年 9 月 26 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	0 件
海外の重篤な有害事象報告	20 件
研究報告・措置報告	2 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

本治験における最大の問題点は、症例登録が進まないことであった。本治験は、平成 20 年 3 月 31 日で症例登録終了となるが、3 月 13 日現在、登録症例は 16 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 5 症例）である。この問題に関しては、以下に示すような様々な対処を行ってきたが、功を奏したとは言い難い。この原因については、前年度の報告書に記載した通りである。

〔症例登録推進のための活動〕

1. 日本小児がん学会のホームページへの記事掲載、および、学会誌への掲載。
2. 第 23 回日本小児がん学会学術集会にて演題を提出。

「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）の進捗報告」

3. 小児がんの症例数としては日本有数である以下の施設の小児がん診療グループ責任者に直接お会いして、御協力を仰いだ。
 - (1) 埼玉県立小児医療センター
 - (2) 静岡県立こども病院
4. 9月24日(月)に、日本対がん協会の助成金により、「再発小児がんに光を～新しいお薬を届けるために～」をテーマとした一般向け講演会を開催。

しかしながら、第I相部分が終了した11例の時点で、部分寛解確定例が1例、および、持続期間の短い部分寛解例が1例、その他、第II相部分への登録症例を含め、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、平成19年10月8日に開催した全体会議において、治験責任医師全員の意見の一致を見たところである。残された期間で目標症例数を達成することは極めて難しいものの、集積可能なデータによって承認申請を行う事を目標に、治験を継続していく予定である。

5. 結論

本治験の目的を達成すべく、症例登録と治療を推進したが、平成20年3月13日現在の登録症例は、目標症例数30症例中16例に過ぎない。しかしながら、部分寛解が確定された1例を含めて臨床的に利益を得た症例は多数存在するため、今後、継続症例の治療および追跡調査とデータ解析を進め、承認申請を見据えた総括報告書の作成を行っていく。

6. 研究発表

[学会発表]

牧本 敦, 他. 「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) の進捗報告」 第 23 回 日本小児がん学会学術集会
平成 19 年 12 月 15 日 (土) ～16 日 (日) 仙台国際センター

[論文発表]

牧本 敦. 血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第 I-II 相臨床試験～ 日本小児臨床薬理学会雑誌 (in press)

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IV

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 19 年 4 月 1 日～平成 20 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 相臨床試験にエントリーされた症例において 9 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。活性代謝物である SN-38 の C_{max} , C_p72hr , $AUC_{0-\infty}$ と生理学的・生化学的的患者背景における用量相関性、および Pharmacokinetics-Pharmacodynamics に関する解析を行った。

患者背景は身長 ; 134.6 ± 23.0 (cm, Mean \pm S.D., 以下同様)、体重 ; 31.8 ± 12.5 (kg)、体表面積 (BSA) ; 1.08 ± 0.31 (m^2)、男性 6 名、女性 3 名であった。投与量は $40mg/m^2$; 4 例、 $40mg/m^2$; 5 例。 $42.5mg/m^2$ に換算した薬物動態パラメータは、 C_{max} ; 24.6 ± 9.8 (ng/mL), C_p72hr ; 4.0 ± 4.9 (hr), $AUC_{0-\infty}$; 158.5 ± 64.1 (ng·hr/mL) であった。SN-38 の C_{max} については年齢および血清アルブミン値と負の相関が認められたが、3 歳児 1 例の C_{max} 上昇が影響しており、今後詳細な検討が必要と考えられた。

初回投与後一ヵ月以内の好中球変化率 [%ANC (absolute neutrophil count)] は $48.4 \pm 9\%$ 、9 例中 6 例は DAY18~21 に最低値 : 1279.3 ± 445.4 ($/mm^3$) であった。PK-PD 解析では初回投与後一ヵ月以内の骨髄系細胞 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数) の変化率と C_{max} が相関し %ANC との相関係数は 0.757 であった。

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 Pharmacodynamics に関する検討は国内外において検討されていない。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、薬物動態試験参加の同意が得られた患児 9 例を対象に、CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の薬物動態パラメータ (C_{max} , C_p72hr , $AUC_{0-\infty}$ と) を算出し、投与時における被験者の生理学的背景および投与後一ヶ月以内における生化学的変化に対して、各種薬物動態パラメータとの関連性を確認する。

2. 方法

2-1. 血中濃度測定

測定物質 : 血漿中 SN-38
測定方法 : HPLC 法
測定範囲 : 1~80 ng/mL

2-2. 投与量

1 コース ; 21 日間。days 1, 2, 3 および days 8, 9, 10 に投与。
CPT-11: $40 mg/m^2/日$ ~, 1 時間点滴静注, 投与量は $5mg/m^2/日$ で増量可能。

2-3. 採血ポイント

1 コース目 day1
CPT-11 の投与開始前、投与終了直後、投与終了 1 時間後、5 時間後、11 時間後、23 時間後、
CPT-11 投与開始後 48 時間、72 時間後

2-4. 薬物動態パラメータの算出と相関分析

- 1) モデル非依存的パラメータの算出：Cmax、Cp72hr（1コース初回投与後72時間後値）、AUC_{0-∞}
- 2) 薬物動態パラメータへの影響因子の検討
 - ・薬物動態パラメータ（Cmax、Cp72hr、AUC_{0-∞}）と年齢、Body Mass Index（BMI）、血清アルブミン値、血清ビリルビン値との相関性を確認する。相関関係の検討にあたっては各症例の投与量が異なるため、各薬物動態パラメータを同一の体表面積あたりの投与量（40mg/m²）に比例換算した。
- 3) Pharmacokinetics-Pharmacodynamics（Toxicity）の検討
 - ・薬物動態パラメータ（Cmax、Cp72hr、AUC_{0-∞}）と投与後一ヶ月間における下記生化学検査値の変化率との関連性について検討した。
 - ・骨髄系細胞（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球、好塩基球、好酸球、血小板数）、AST、ALT、血清ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP

・好中球変化率（%ANC） = $\frac{\text{PreANC} - \text{nadir}}{\text{PreANC}} \times 100$; ANC ; absolute neutrophil count

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9例の背景を示す。

	Mean	SD
身長（cm）	134.64	23.0
体重（kg）	31.84	12.5
投与量（mg/body）	46.22	13.6
投与量（mg/m ² ）	42.61	2.82
BSA	1.08	0.31
BMI	16.79	2.94

3-1. 薬物動態パラメータ

SN-38の全患者の血中濃度推移を図1に示した。

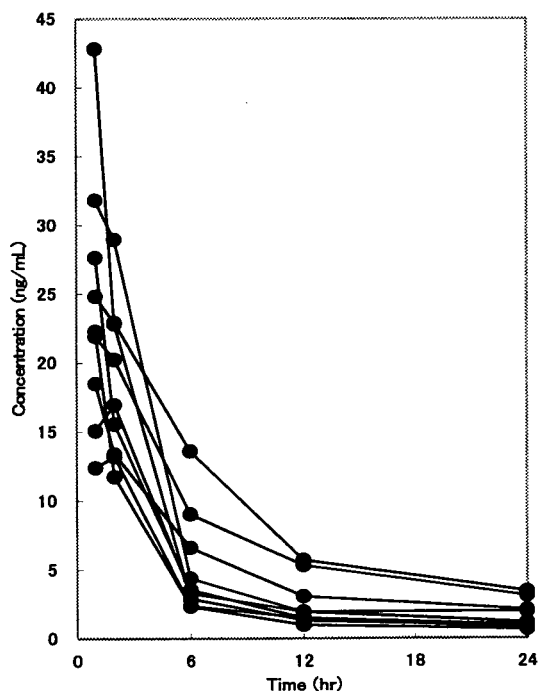


図1. CPT-11の全血中濃度推移（9例）

3-2. 薬物動態パラメータ

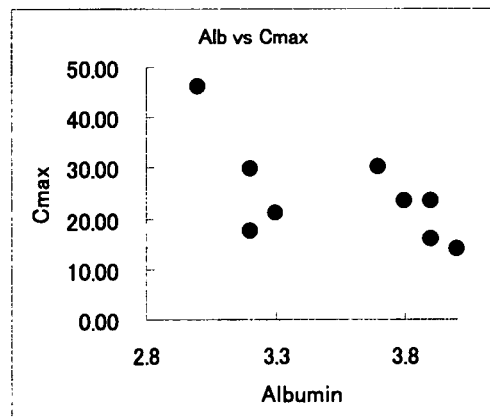
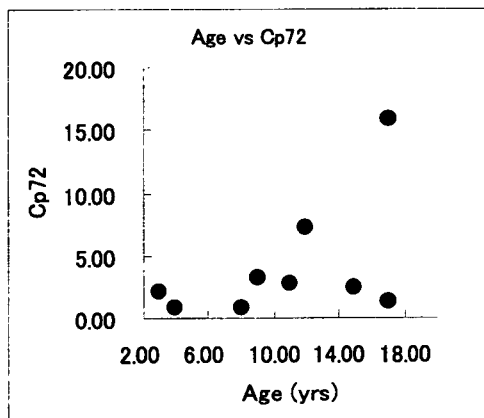
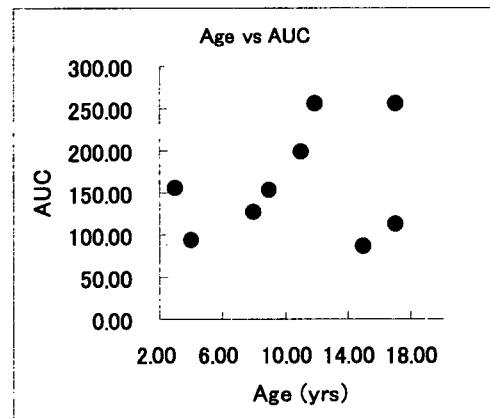
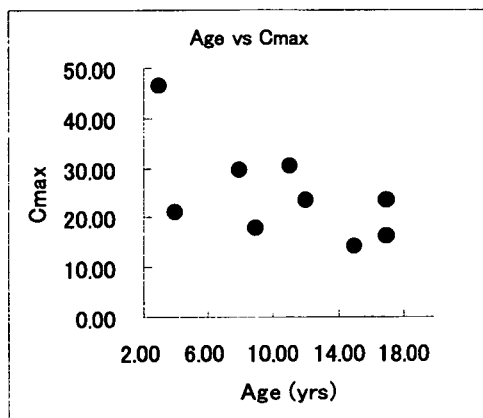
・モデル非依存的パラメータ

	Actual data	Dose adjusted (40mg/m ²)
C _{max}	24.4 ± 8.9	24.60 ± 9.80
C _{p72hr}	3.97 ± 4.56	4.04 ± 4.85
AUC _{0-∞}	159.0 ± 65.3	158.50 ± 64.10

(Mean ± S. D.)

3-3. 薬物動態パラメータへの影響因子の検討

・年齢と PK パラメータの相関においては C_{max} ($r=-0.61$), C_{p72hr} ($r=0.50$), AUC_{0-∞} ($r=0.26$) であり、C_{max} と C_{p72hr} に対し相関関係が認められた。また C_{max} と血清アルブミン値との間にも負の相関 ($r=0.60$) が認められたが、今後詳細な検討が必要と考えられた。BMI との関連性は確認されなかった。



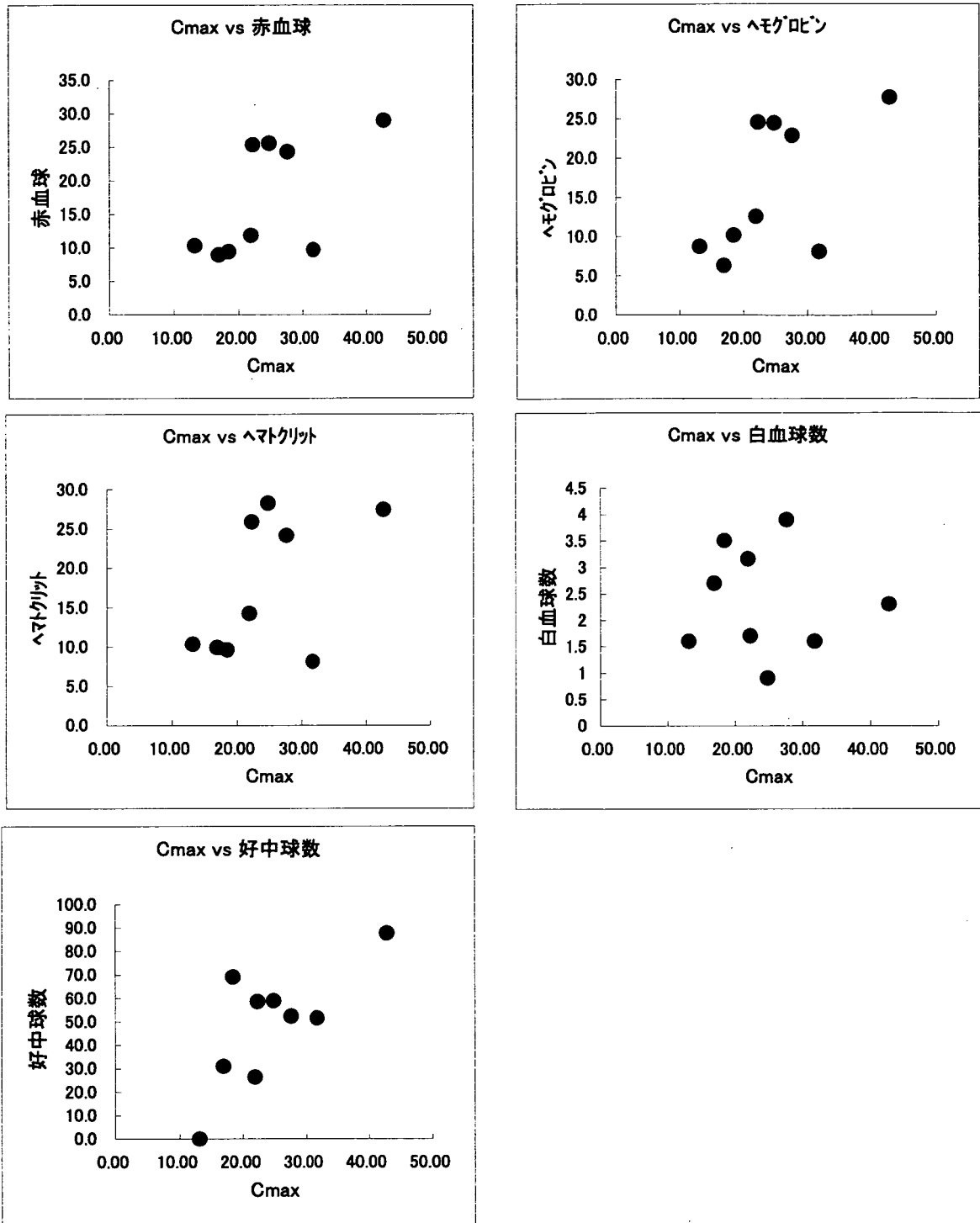
3-4. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (Toxicity) の検討

初回投与後一ヵ月以内の好中球変化率 [%ANC (absolute neutrophil count)] は 48.4 ± .9%、9 例中 6 例は DAY18~21 に最低値: 1279.3 ± 445.4 (/mm³) であった。

PK-PD 解析では初回投与後一ヵ月以内の骨髄系細胞 [赤血球数 ($r=0.61$)、ヘモグロビン ($r=0.59$)、ヘマトクリット ($r=0.51$)、白血球数 ($r=0.69$)、好中球数 ($r=0.76$)] の変化率と C_{max} が相関し、最も高い相関が認められたのは %ANC だった。

その他、C_{p72}、AUC_{0-∞} と骨髄系細胞および全ての薬物動態パラメータと AST、ALT、CRP との間には相関関係が認められなかった。

相関の認められた Cmax と骨髄系細胞の変化率を下図に示す。



4. 考察

CPT-11 の投与量は 40mg/m² 4 例、45mg/m² 5 例の 2 用量で行われたため、薬物動態の線型性は確認できなかった。患者背景による PK パラメータへの影響因子の検討には投与量の補正が必要であり、40mg/m² 投与量に比例換算したパラメータを用いて解析を行った。年齢とアルブミン値に対し Cmax が負の相関が認められたが、3 歳児 1 例の Cmax 上昇が影響しており、今後詳細な検討が必要と考えられた。また、投与前のビリルビン値に異常が認められず、薬物動態影響因子の検討はできなかった。AUC の分散に比べ 72 時間値の分散が大きく、AUC で算出されるクリアランスに依存しない投与直前値のバラツキが確認された。

PK-PD 解析においては、骨髄抑制が軽微であったため、PK パラメータと副作用には有意な相関が観察されないと考えられたが、Cmax は骨髄系細胞の抑制に良い予測パラメータとなっていた。症例数が少ないため更なる検討が必要であるが、高い相関係数が得られているため Cmax の上昇は十分な注意が必要と考えられた。

「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 19 年 4 月～平成 20 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 症例登録に引き続き、当院では、平成 18 年 9 月までに 6 症例を登録し、比較的順調に症例登録が行われたが、それ以降は症例登録がない状況が続いている。今後、本研究の目的を達成するためには、症例登録の推進のための積極的な方策が必須である。

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) モニタリングへの対応

3. 結果

平成 20 年 3 月 13 日現在、登録症例は 16 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 5 症例）で、昨年度の登録は 7 症例、そのうち、国立がんセンター中央病院の症例が 6 例を占めている。また、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これを行った。

2008 年 3 月 13 日現在、治験薬投与継続例が 3 例、治験薬投与中止／終了後の観察継続例が 3 例となっている。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い、年度内の総括報告書作成への着手を目指す。

■ 平成 19 年度の登録症例（全施設）

症例 番号	医療機関	登録日	投与 開始日
1204	国立がんセンター中央病院	2007/4/2	4/3
1205	日本大学附属板橋病院	2007/8/8	8/9
2101	国立がんセンター中央病院	2007/10/9	10/10
2102	国立がんセンター中央病院	2008/1/22	1/23
2103	国立がんセンター中央病院	2008/2/6	2/7
2104	国立がんセンター中央病院	2008/2/12	2/13
2105	国立がんセンター中央病院	2008/2/14	2/15

4. 考察

本治験における最大の問題点は、症例登録が進まないことであった。治験開始当初の当院の登録症例予定は、平成 17 年 7 月から平成 19 年 6 月の 2 年間で計 10 例であり、この時点では合計 7 症例の登録しかなく、症例集積が進まなかった。症例集積期間を 9 ヶ月延長し、結果的には当院から合計 12 症例を登録した（平成 20 年 3 月 13 日現在）。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 16 症例（第 I 相部分 11 症例、第 II 相部分 5 症例）に留まっている。

しかしながら、第 I 相部分が終了した 11 例の時点で、部分寛解確定例が 1 例、および、持続期間の短い部分寛解例が 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、平成 19 年 10 月 8 日に開催した全体会議において、治験責任医師全員の意見の一致を見たところである。残された期間で目標症例数を達成することは極めて難しいものの、集積可能なデータによって承認申請を行う事を目標に、治験を継続していく予定である。

5. 結論

本治験薬は、小児悪性固形腫瘍の患者にとって必要な薬剤であるという認識のもと、被験者の治験薬投与や追跡調査を継続して行っていく。

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 血液科

研 究 者 熊谷昌明

研究期間 平成 19 年 4 月～平成 20 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、治験を実施する。

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。
- (5) 審査承認後、治験を実施する。

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。

平成 17 年～19 年に本治験の対象となりうる患者 10 例が発生した。しかし、下記の理由で、治験への参加が見送られ、治験実施症例は得られなかった。

【10 例においてエントリーされなかった理由】

- ・ 化学療法で寛解
- ・ 切除で寛解
- ・ 脳転移
- ・ 測定可能病変なし
- ・ 終末期であった
- ・ 化学療法に反応あり（治療中）
- ・ 化学療法が無効と考えられている腫瘍（MR TK、類上皮肉腫）
- ・ 家族が積極的治療を望まなかった（MR TK 症例）
- ・ 年齢が 2 歳未満

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。

本治験へのエントリーが困難であった問題については、以下のように考察する。

- ・ 成育センター開設以来 5 年間の症例数は 307 例、うち悪性腫瘍関連の患者数は 261 例であった（再発例の紹介などを含む）。
- ・ そのうち本治験の対象となりうる脳腫瘍をのぞく固形腫瘍患者は 126 例であった。固形腫瘍 126 例のうち再発/不応例は 16 例、そのうち 2005 年～2007 年の症例は 10 例であった。
- ・ 本院では神経芽腫の症例が多く、また、神経芽腫は再発率も高いため、エントリー可能症例が発生することが期待された。しかし、過去 5 年間に於いて再発は 45 例中 3 例のみ、過去 2 年間では 1 例のみ（化学療法により寛解し、かつ骨髄再発のため評価可能病変なし）であったため、エントリーされなかった。
- ・ 他院にも呼びかけリクルートを図ったが、紹介された症例はなかった。

以上から、年間 1-2 例の症例登録は不可能ではないと思われるが、対象の発生が少数

であるため予測は難しいものと考えられた。

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。

今後の方策としては、自施設で発生した該当基準を満たす患者について、治験への参加をお願いするとともに、さらに他院からの紹介を募ることに努めること。実施要項においてご家族および受け持ち医が参加を躊躇する部分の検討、および参加条件の緩和も検討されるべき課題と考えられた。

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 19 年 4 月 1 日～平成 20 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効率を算定し、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) 症例登録・投与・観察

全医療機関

2006 年 9 月 27 日：効果安全性評価委員会、症例判定委員会での評価の結果、登録症例 10 例中 9 例に何らかの逸脱(検査欠測、検査時期のずれ等)は認められたが、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。以上より Phase I 終了し、2007 年 10 月 5 日よりレベル 1 の『40mg/m²』にて Phase II を 19 症例で実施することとなった。

2008 年 2 月 14 日：Phase II において 6 症例目 (Phase I、II 合計 16 例) の登録が行われた。

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。

(2) 治験推進

[主な推進内容]

対応日	内容
2007 年 2 月 20 日	症例報告書フォローアップ調査票(転帰)改訂 第 1.2 版
2007 年 5 月 14 日	治験実施計画書改訂 第 2.1 版 治験薬の管理に関する手順書改訂 第 1.2 版 薬物動態解析に関する手順書改訂 第 3 版
2007 年 5 月 17 日	安全性情報取扱業務手順書改訂 第 4 版