

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

VII. 資料集

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

1. 塩酸イリノテカン医師主導治験に関する資料
 - (1) 塩酸イリノテカン治験実施計画の要約
 - (2) 医薬品機構へ提出した相談資料（抜粋）
 - (3) 医薬品機構にて実施した公式相談記録

治験実施計画の要約

1. 治験課題名

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

- ※ 本治験は平成15年度厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」（班長 牧本敦）により実施する。
- ※ 本治験は医師主導治験として実施し、本治験においてCPT-11の安全性と有効性が確認された場合には、治験薬提供者に対して効能追加申請を行うように要請する。これにより、班研究成果の社会への還元を図る。
- ※ 本書において、「治験責任医師」とは、厚生労働省令第106号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例の一部を改正する省令」に定められた「自ら治験を実施しようとする者」又は「自ら治験を実施する者」を指すものとする。

2. 治験の目的

2-1 主要目的

- (1) 第Ⅰ相試験における主要目的
再発または進行性の小児悪性固形腫瘍患者に対するCPT-11の最大耐用量（maximum tolerated dose; MTD）、用量規制毒性（dose limiting toxicity; DLT）を推定し、推奨用量を決定する。
- (2) 第Ⅱ相試験における主要目的
奏効率を算定し、さらに有害事象の頻度・程度より推奨用量の妥当性について検討する。

2-2 副次目的

- (1) CPT-11による有害事象の頻度および程度、治験薬との因果関係、回復性、用量相関性について評価する。
- (2) time to progression、生存期間および一年生存率について評価する。
- (3) 各用量レベルにおけるCPT-11の投薬強度（Dose-intensity）について検討する。
- (4) 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。

3. 治験のデザイン

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第Ⅰ・Ⅱ相試験：3レベルに限定した確認的Ⅰ相増量試験によって推奨投与量を決定し（1レベル3～6症例で評価）、引き続き、決定された推奨用量を用いて有効性評価のためのⅡ相試験を施行する。

4. 治験薬および治験薬提供者

- (1) 治験薬：一般名「塩酸イリノテカン」（コード名「CPT-11」）
- (2) 治験薬提供者：株式会社ヤクルト本社（東京都港区東新橋一丁目1番19号）
第一製薬株式会社（東京都中央区日本橋三丁目14番10号）

※ 予め治験薬提供者と契約を締結し、無償にて白箱の提供を受ける。

5. 対象

5-1 対象疾患

小円形肉腫（神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫など）およびその他の肉腫（腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）の診断が確定しており、かつ、他の有効な

治療法のない症例。ただし、悪性リンパ腫例は含まない。

5-2 選択基準

- (1) 初発時に組織学的または細胞学的に上記疾患の確定診断が得られた症例
- (2) 12歳以上18歳未満（第Ⅰ相試験）、引き続き行われる、第Ⅱ相試験では1歳以上18歳未満
- (3) 標準的な化学療法により再発、再燃をきたした症例
- (4) 計測可能な腫瘍病変（RECISTにおける標的的病変）がある症例
- (5) 先行する化学療法または放射線治療から3週間以上経過している症例
- (6) すくなくとも3カ月以上生存が可能と予測される症例
- (7) performance status (Karnofsky/Lansky) が50ポイント以上の症例
- (8) 主要臓器に高度の機能障害のない症例、すなわち
 - 1) 好中球数 回復傾向にあり、 $1,000/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上
 - 3) ヘモグロビン 8.0 g/dl 以上
 - 4) 血清 AST, ALT 施設内基準値の3倍以下
 - 5) 血清総ビリルビン値 1.5 mg/dl 以下
 - 6) 血清クレアチニン 1.2 mg/dl 以下
- (9) 少なくとも第1コース目（治験薬投与開始後21日間）は、入院での治療が可能な症例（2コース目以降は被験者の状態、副作用の発現状況等により、外来治療可とする）
- (10) 本治験参加について、代諾者から文書による同意が得られている症例（なお、被験者本人からも可能な限りアセントを取得する）

5-3 除外基準

- (1) 本治験の登録前7日以内に輸液、血液製剤およびG-CSF等の造血因子製剤の投与を受けている症例
- (2) 無治療かつ無病期間が5年未満の異時性または活動性の重複癌症例
- (3) 症状を有する脳転移症例、又は原発性脳腫瘍
- (4) 下記のような重篤な合併症を有する症例
 - 1) 感染症、下痢（水様便）、腸閉塞、腸管麻痺のある症例
 - 2) 治療を要する癌性体腔液（胸水・腹水・心嚢水）を有する症例
 - 3) 間質性肺炎または肺線維症のある症例
 - 4) 心疾患のある症例：12ヶ月以内に心筋梗塞又は狭心症の既往がある症例、治療を有する不整脈がある症例、伝導系の異常（左脚ブロック、Ⅱ度以上の房室ブロック）がある症例
 - 5) その他、治験施行に重大な支障を来すと判断される合併症（コントロール不能な糖尿病など）を有する症例
- (5) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性又はその意思のある症例
- (6) 過去に重篤な薬物アレルギーを経験したことのある症例
- (7) その他、担当医が本治験の対象として不相当と判断した症例

6. 投与量および投与スケジュール

6-1 第Ⅰ相試験の治療計画

・第Ⅰ相試験における薬剤増量

- (1) 開始用量と投与スケジュール：

CPT-11: $30\text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、1時間点滴静注、days 1, 2, 3 および days 8, 9, 10
 21日周期で繰り返し（2コース目は days 22, 23, 24 および days 29, 30, 31）、1コースを21日間とし下の「6-4 プロトコール治療中止基準」に抵触しない限り、最長8コースまで投与を繰り返す。

(2) 増量のレベル

	day1	day2	day3	day8	day9	day10
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
レベル 1	30	30	30	30	30	30
レベル 2	35	35	35	35	35	35
レベル 3	40	40	40	40	40	40

(単位 : mg/m²)

・ DLT の定義と治験薬増量の手順

(1) 次の例外を除く Grade 3 および 4 の毒性

例外 : Grade 3 および(2)を除く Grade 4 の血液毒性、Grade 3 の電解質異常、Grade 3 の嘔気・嘔吐、Grade 3 の感染と発熱、次回治療コース前に Grade 1 以下まで改善する Grade 3 の肝毒性

(2) 7 日以上続く Grade 4 の好中球減少または血小板減少

(3) 2 コース目が Day22 より 14 日以上遅れるような血球回復の遅延

初回投与レベルは 30 mg/m²/日とし、50%以上の症例で 1 コース目に DLT が発現した薬剤投与レベルを MTD と定義する。第 I 相試験で決定された MTD の一段下の薬剤投与レベルを推奨用量として、その用量にて引き続き第 II 相試験を行う。ただし、レベル 1 が MTD となった場合は、本治験の実施の妥当性が否定されたと判断し、第 II 相試験を行わずに本治験を中止する。

6-2 第 II 相試験の治療計画

第 I 相試験により決定された推奨用量にて、第 I 相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

6-3 2 コース目以降の投与開始基準

- (1) 2 コース目の CPT-11 投与開始のためには Day 22 の投与開始の時点で、好中球数(/mm³)が 1,000 以上、血小板数(/mm³)が輸血依存なしで 50,000 以上に回復し、他の非血液学的毒性がすべて改善傾向にあること。
- (2) Day 22 の時点で上記の基準を満たさない場合は、基準に達するまで第 2 コースの開始を延期する。ただし、14 日以上延期が必要な場合にはプロトコル治療を中止する。
- (3) CPT-11 により病気の進行が抑制されている症例で、DLT が出現した場合は、以降のコースで前回の投与量より 1 レベル下の投与量を用いる。すなわち 40 mg/m²/日が投与された場合は、35 mg/m²/日、35 mg/m²/日が投与されていた場合は 30 mg/m²/日を同スケジュールで投与する。
- (4) いずれのコース終了後も PD となった場合はその時点でプロトコル治療を中止する。2 コース終了後の治療効果判定で、SD または腫瘍縮小が見られた症例に関しては、明らかな PD にならない限り、本項の投与開始基準に基づいて合計 8 コースまで治療を継続して良い。

6-4 プロトコル治療中止基準

- (1) PD、および臨床的に明らかな病態悪化あるいは合併症の増悪が認められた場合。
- (2) 薬剤に起因すると考えられる重篤な毒性が発現した場合。
- (3) 毒性による 3 回目の減量が必要となった場合。
- (4) 遷延する毒性のため、1 コース目の第 1 日から 5 週を越えても 2 コース目が開始できない場合。
- (5) 被験者又は代諾者が投与中止を希望した場合。
- (6) その他、主治医が投与の継続を困難と判断した場合。
- (7) (1)~(6)にかかわらず、8 コースが終了した場合。

6-5 観察・検査項目

	初回 コース 投与前	投与中					最終投与後 1週間以内
		各コース 開始前	毎日	週2回 以上	週1回 以上	2週に 1回以上	
患者背景	●						
血液学的検査	●			●	● (回復後)		
血液生化学的検査	●				●		
尿検査	●					●	
血清検査 (CRP)	●	●					
PS、体重、体温、血圧	●		● (投与後2週間)				
自他覚所見	●		● (投与後2週間)				
胸部X線、心電図 または心エコー	●						●
腫瘍病変	●					●	

6-6 観察期間

観察期間は原則として投与前から最終コース投与開始日の3週間後目出とする。ただし、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(脱毛、合併症の悪化を除く)が認められた場合は、症状あるいは検査値が回復するまで経過の追跡を行う。また、腫瘍病変はPDとなるまで観察を実施すること。

なお、転院等により追跡不可能となった場合には、その旨を症例報告書に記載すること。

7. 評価基準

【有効性】 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

【安全性】 NCI-CTC

8. 薬物動態解析

(1) 目的:

- 1) 血漿中のCPT-11および各代謝物と投与量の関係について検討する。
- 2) 3日間の反復投与による蓄積性の有無について検討する。

(2) 採血ポイント: 下表のとおり。

#	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	CPT-11の1投目投与終了時
3		2	CPT-11の1投目投与終了1時間後
4		6	CPT-11の1投目投与終了5時間後
5		12	CPT-11の1投目投与終了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	CPT-11の3投目投与終了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)

(3) 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

(4) 測定パラメーター: Cmax、Tmax、AUC₀₋₂₄、T_{1/2}、AUC_{0-∞}

9. 目標症例数

30例

【症例数設定の根拠】

本治験における対象症例は他の化学療法に無効であることが前提なため、partial response (PR) 以上

の治療効果を有効と見なし、奏効割合が5%以上であることを有意水準5%（片側）で二項分布に基づいて検証する。期待奏効割合を20%、検出力80%とすると、必要適格例数は27例となる。約10%の不適格例を見込んで予定登録例数を30例とする。なお、本治験の第I相試験の開始用量は成人の推奨用量下限の75%であることから効果が期待できると判断し、第I相試験と第II相試験の症例をあわせて有効性の評価を行うこととした。

N 対象例数	R (r人以上奏効で薬剤 は有効と判断する)	α エラー (真の奏効割合が0.05の時、 r人以上奏効の確率)	検出力 (真の奏効割合が0.2の時、r 人以上奏効の確率%)
26	4	0.039	79.3
27	4	0.044	81.8
28	4	0.049	84.0
29	5	0.014	71.6
30	5	0.016	74.5

10. 治験実施期間

平成16年7月～平成19年6月（症例集積期間2年、追跡期間1年）

11. 研究組織

(1) 治験調整委員会

- ・牧本 敦（国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医員）
- ・金子 道夫（筑波大学医学専門学群医学類 臨床医学系 小児外科）

(2) 治験責任医師および治験実施施設

- ・国立がんセンター中央病院 小児科
- ・筑波大学附属病院 小児外科
- ・日本大学医学部附属板橋病院 小児科
- ・国立成育医療センター 小児腫瘍科

(3) 症例判定委員

- ・国立国際医療センター 小児科 医長 松下 竹次
- ・埼玉県立小児医療センター 放射線科 医師 野澤 久美子
(他1名を予定)

(4) 効果安全性評価委員

- ・浦島充佳（東京慈恵会医科大学 小児科）
- ・岡本康裕（徳島大学 小児科）
- ・河野嘉文（鹿児島大学 小児科）

(5) 治験運営事務局

- ・代表者：牧本 敦（国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医員）
【業務内容】各治験責任医師の代表（治験調整医師）として、治験運営事務局を統括する
- ・モニタリング担当者：ナイフィックス株式会社 臨床開発グループ 旭 孝嗣、足立 素子

(6) データセンター兼信頼性調査機関

- 特定非営利活動法人 日本臨床研究支援ユニット
- ・代表者：大橋靖雄（東京大学医学部健康科学・看護学科・生物統計学）
【業務内容】登録センター、有害事象情報の管理、データマネジメント、統計解析、監査

以上

治 験 相 談 申 込 書

処理欄

治 験 成 分 記 号	CPT-11
治 験 薬 の 成 分 名	塩酸イリノテカン
投 与 経 路 / 剤 型	点滴静注/注射液
予 定 さ れ る 効 能 又 は 効 果	小児悪性固形腫瘍 (424)
予 定 さ れ る 治 験 の 目 的	小児悪性固形腫瘍に対する用量設定、および有効性・安全性の検討 (第I-II相試験)
相 談 の 区 分	第I相試験開始前相談
相 談 内 容 の 概 略	別紙1の通り
相 談 内 容 の 種 類	小児用試験の相談あり
治験実施計画作成時に助言を得た専門家の氏名及び所属	特になし (医師主導治験のため)
同一治験薬についての過去の治験相談	医師主導治験としては、なし
主要先進国における承認状況	小児に対する承認は、なし
添 付 資 料 一 覧	別紙2の通り
本申込の担当者氏名、所属及び連絡先 (電話, FAX)	牧本 敦、国立がんセンター中央病院 小児科 (TEL 03-3542-2511, FAX 03-3542-3815)
備 考	平成15年12月16日に事前面談を行った 自らが実施する試験 治験薬提供者名：株式会社ヤクルト本社・ 第一製薬株式会社 連絡先担当者：宮崎朋二 (TEL 03-5550-8962, 03-3544-8081)

上記により治験相談を申し込みます。
平成16年1月7日

住所 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院
氏名 牧本 敦
(業者コード なし)

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
治験指導部長 殿

(注意)

1. 用紙の大きさは日本工業規格A4とすること。
2. 記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙 () のとおり」と記載し別紙を添付すること。

(資料 1 治験相談申込書別紙) 塩酸イリノテカン相談事項

このたび、私どもは以下の経緯により、難治性小児悪性固形腫瘍を対象とした塩酸イリノテカン (CPT-11) の医師主導治験を計画いたしました。本試験により有望な成績が得られた場合には、治験薬提供者である株式会社ヤクルト本社ならびに第一製薬株式会社により、本試験の成績を用いて小児悪性固形腫瘍を適応とした効能追加申請が行われることになると聞いております。

相談事項

1. 第 I-II 相臨床試験の試験計画およびその根拠の妥当性について
2. 本治験の成績をもって効能追加申請することの妥当性について

(1) CPT-11 の既効能ならびに現在の状況

本剤は、株式会社ヤクルト本社ならびに第一製薬株式会社が共同開発し、1994 年 1 月に非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌および卵巣癌の適応症で製造承認されました。1995 年 9 月には胃癌、結腸・直腸癌、有棘細胞癌、乳癌および悪性リンパ腫の適応症が効能追加承認されました。本剤は、平成 13 年 1 月に再審査期間が終了し、平成 16 年 1 月現在、再審査申請中です。また現在、膵癌に対する効能追加を目指し、後期第 II 相臨床試験を実施中であると聞いております。

(2) 小児悪性固形腫瘍に対する既存化学療法の現状について

小児の悪性固形腫瘍は化学療法に高感受性であるため、手術及び放射線療法に適切な化学療法を組み合わせることで治療することによって、5 年無病生存率は 70%に達する¹⁾といわれています。一方、再燃・再発を来した小児悪性固形腫瘍の患者の 5 生存率は 10%未満といわれており²⁾、有効な新薬の開発が切望されています。

主な小児悪性固形腫瘍の治療に用いられる抗がん剤を表 1 に示しました³⁾。お示したように、組織学的に分類された癌種毎に臨床研究が行われてきた経緯から、第一選択薬は癌種によって多少異なります。しかしながら、第一および第二選択薬を合わせると癌種による抗がん剤感受性の相違はほとんどありません。実際、再燃・再発を来した患者に対しては、腫瘍の薬剤耐性を勘案して初回治療で用いなかった薬剤を使用していますが、第一選択薬以外の薬剤が再燃・再発腫瘍に奏効することは日常的に経験しております。このことから、小児悪性固形腫瘍において、癌種による抗がん剤感受性の相違はほとんどないと考えられます。

さらに教科書の記載でも、「抗がん剤の前臨床試験および第 I 相試験の結果が示す通り、同一癌種を持つ患者間ですら薬剤耐性の個体差が大きいいため、癌種そのものは薬剤選択の決定因子にはならず、もともと個体差のある薬剤耐性を回避するために抗がん剤の併用療法が発達した」とあります⁴⁾。

以上のことから、再燃・再発の小児悪性固形腫瘍を対象として治験を行う場合、厳密な組織学的分類によらず、薬剤感受性の類似する疾患群として「再燃・再発を来した小児悪性固形腫瘍」を対象としても、科学的妥当性が損なわれることはほとんどないものと考えます。また、後述のとおり

小児悪性固形腫瘍患者の絶対数は極めて少ないため、癌種毎に治験を行おうとした場合、統計的に意味のある症例数を集積することは非常に困難となります。一方、類似する疾患群を合わせて対象とすれば高い実行可能性を確保できるため、倫理面からも妥当であると考えます。なお、以下の表3に示すように、小児悪性固形腫瘍を対象とした欧米の第I相試験と一部の第II相試験におきましても、同様の対象設定が行われております。

表 1. 主な小児悪性固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤³⁾

	ビンカル カイト [®]	アルキル化剤		抗生物質		プラチナ製剤		トポイソ ラーゼ II 阻害剤
		シクロ ホスフ アミド	イホス ファミ ド	塩酸ド キソル ビシン	アクチ ノマイ シンD	シスプ ラチン	カルボ プラチ ン	
神経芽腫	◎*	◎*	○	◎		◎*	○	◎
RMS	◎*	◎*	○	○	◎	○	○	○
ESFT	◎*	◎**	◎	◎	◎	○	○	◎
骨肉腫	*	○**	◎*	◎*		◎*		○
他の骨軟部肉腫	○*	○**	◎	◎		○	○	○
Wilms 腫瘍	◎*	○	○	◎	◎*	○	○	○
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎		
網膜芽腫	◎*	◎*	○	◎		○	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫、ESFT：ユースティング肉腫ファミリー腫瘍、◎：第一選択薬として教科書に記載、○：第二選択薬として日常的に使用、*：保険適応あり、**：骨腫瘍として保険適応あり

(3) 国内で実施された CPT-11 の臨床研究成績について

本剤の再発小児悪性固形腫瘍に対する臨床試験および症例報告のうち、論文または学会抄録として引用可能なものからその有効性を表2にまとめました。

Mugishima ら⁵⁾の第I相臨床試験では、開始用量を1日1回 60 mg/m²とし、3日間連続投与を4週毎に繰り返す方法を実施したところ、140 mg/m²/日以上 (420 mg/m²/週以上) の投与例11例中4例に部分寛解以上の奏効を観察しました。Hosono ら⁶⁾は、後述の米国の臨床試験の結果を受けて、1日1回 20 mg/m² x 5日連続投与 (100 mg/m²/週)、2週繰り返し、3週毎のスケジュールによる治療を7例の再発小児固形腫瘍に施行し、部分寛解以上の奏効例2例の他、腫瘍マーカーの正常化を3例に認めました。また、この症例研究では、当該治験で用いられる1日1回 40 mg/m² x 3日間連続投与 (120 mg/m²/週)、2週繰り返し、3週毎のスケジュールによって治療された再発横紋筋肉腫1例が含まれていますが、この例においては肺転移巣の完全寛解を認めました⁶⁾。

表 2 進行・再発小児悪性固形腫瘍に対する CPT-11 の臨床効果

報告者	報告年	投与スケジュール	全症例数	CR,PR が得られた 癌種と症例数
Mugishima ²⁾	2002	60 mg/m ² ~200 mg/m ² x 3 日、4 週毎	28	4 (3 NBL, 1 LMS)
Hosono ³⁾	2003	20 mg/m ² x 5 日/週 x 2 週、3 週毎	7	2 (1 EWS, 1 NBL)
同上	同上	40 mg/m ² x 3 日/週 x 2 週、3 週毎	1	1 RMS
廣田	2001	100 mg/m ² ~220 mg/m ² x 3 日、4 週毎	3	3
Tsuchida	2002	180 mg/m ² x 3 日、4 週毎	1	1 NBL

NBL：神経芽腫、LMS：平滑筋肉腫、EWS：ユーイング肉腫、RMS：横紋筋肉腫、PR：部分寛解、CR：完全寛解

これらはいずれも医師の自主研究であり、有害事象のデータを含めて治験レベルの品質管理が行われたものではないため、効能または用量追加の適応申請資料としては不十分ですが、再発小児悪性固形腫瘍に対する CPT-11 の有効性を示唆するに足るデータと考えます。

(4) 海外で実施された本剤の臨床研究成績および海外での申請状況について

米国では、後述の動物実験の結果を受けて、比較的少量の分割投与方法（以下、分割投与方法）が推奨されています。上記の Hosono ら⁶⁾の症例研究の参考とされた Furman ら⁷⁾の第 I 相臨床試験では、1 日 1 回 5 日間連続投与、2 週繰り返し、3 週毎のスケジュールで 20 mg/m²~29 mg/m² までの増量試験を行い、全 23 例の再発小児悪性固形腫瘍のうち、5 例（横紋筋肉腫 3、神経芽腫 1、喉頭扁平上皮癌 1）が部分寛解を得ました。Cosetti ら⁸⁾は Furman ら⁷⁾の結果を受けて、1 日 1 回 20 mg/m²の 5 日間連続投与、2 週繰り返し、3 週毎のスケジュールを用いた第 II 相試験を行い、横紋筋肉腫 4 例中 2 例で完全寛解、1 例で部分寛解、悪性リンパ腫 4 例中 1 例で部分寛解を認めました。これらの結果から、小児の進行・再発悪性固形腫瘍に対して CPT-11 を使用することは極めて妥当であると考えられます。

一方、仏国においては、Vassal ら⁹⁾が 3 週間に 1 日のみの大量一回投与による投与スケジュールを開発し、1 日 1 回 600 mg/m² を 3 週間毎に投与する方法を推奨用法・用量としています。この推奨用法・用量におけるユーイング肉腫および髓芽腫 28 例を対象とした第 II 相試験の結果では、髓芽腫の 3 例において部分寛解を観察しました¹⁰⁾。

米国、欧州ともに、CPT-11 は小児悪性固形腫瘍に対する第二選択薬として有望視されておりますが、現在のところ第 II 相試験が行われている段階¹¹⁾であり（表 3）、小児に対する適応承認はありません。ただし、日本とは保険制度が異なることから、米国において CPT-11 は小児悪性固形腫瘍に対する治療薬として既に一般使用されているようです。

表 3. 米国にて進行中の臨床試験－NCI のホームページ¹¹⁾より引用

	Phase	対象疾患	年齢	コード名	スポンサー名
進行中	Phase II	肉腫	<21歳	COG-ARST0121	NCI
		横紋筋肉腫	<50歳	COG-D9802	NCI
		固形腫瘍・脳腫瘍	1-21歳	COG-P9761	NCI
	Phase I	固形腫瘍・脳腫瘍	1-21歳	TCCC-H-6957	Texas Children's Cancer Center
終了	Phase I	固形腫瘍	1-22歳	POG-9571	NCI
		固形腫瘍	1-21歳	BMS-CA124-001	NCI, Bristol-Myers Squibb*
		固形腫瘍	1-21歳	POG-9970	NCI
		固形腫瘍	1-22歳	COG-P9871	NCI
		固形腫瘍	1-21歳	POG-P9971	NCI

NCI: National Cancer Institute、*: カルボプラチンとの併用試験を NCI と Bristol-Myers Squibb が実施

(5) 今回の治験計画について

今回、CPT-11 の国内外の臨床および非臨床研究の結果、ならびに小児悪性固形腫瘍を取り巻く現在の治療環境より、本剤は小児悪性固形腫瘍の治療に有効な薬剤となり得ると判断しました。

以上のことから、小児悪性固形腫瘍に対する CPT-11 の第 I-II 相臨床試験を計画しました。

(6) 相談事項の詳細

本治験実施に際し、以下の2項目に関する考え方についてご指導をお願い致します。相談事項につきましては、平成15年12月16日の事前面談の際にいただいたご助言に基づき設定いたしました。

相談事項1.

第I-II相臨床試験の試験計画およびその根拠の妥当性について

① 対象

本治験では、対象疾患を以下のように設定しました。

小円形細胞肉腫（神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫など）およびその他の肉腫（腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）の診断が確定しており、かつ、他の有効な治療法のない症例。ただし、悪性リンパ腫例は含まない。

これらの癌種に対する基礎の薬効試験としては、ヌードマウス可移植ヒト腫瘍による動物実験が神経芽腫および横紋筋肉腫の二つの癌種で行われ、有効であることが確認されています⁴⁾。これらは自主研究のデータに過ぎず、癌種としても限られていますが、上述の背景(3)、(4)に記載した通り、既に国内外の臨床研究および施設での経験によって、多数の癌種への有効性が示されており、対象として、上記の疾患群を設定することは妥当であると考えます。また、既に臨床現場で多数の小児患者に使用されている実態を考慮すると、科学的に妥当な治験の実施を急ぐ必要があり、幼若動物に対する毒性試験・ADME試験等の追加試験は不要と考えています。

背景の(2)および表1に記載した通り、この対象に対する第一および第二選択の化学療法は類似していること、癌種の違いそのものよりも薬剤耐性の個体差が大きいこと等から、厳密な組織学的分類を重視するよりも、薬剤感受性の類似する疾患群として「再発・再燃を来した小児悪性固形腫瘍」、すなわち上記を対象と考えることは科学的に妥当であると考えます。また、資料2の表2および表3にも示したとおり、再発腫瘍の前治療に用いられている薬剤は異なる癌種であっても実際に類似しているため、再発腫瘍を対象とする当該治験薬の評価は科学的に可能であると考えられます。

さらに、小児悪性新生物・全国登録委員会報告¹²⁾によると、本邦における小児悪性固形腫瘍の年間罹患数は約400人と推定され、このうち標準療法の適応のない再発・不応例は年間100人程度と考えられます。このような実情から、癌種毎に試験を計画し、個別に適応取得を目指すことは非現実的であり、上記の対象を設定し、試験の実行可能性を高く保つことが、倫理的にも妥当であると考えます。

② 用法・用量

CPT-11 は、本邦において 3 つの用量・用法が承認されておりますが、本治験では C 法（1 日 1 回 40 mg/m² を 3 日間連続点滴静注、これを 2-3 週繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 コースとして繰り返す）を用法・用量のモデルとして採用し、本治験データをもって上述の対象疾患に対する効能追加を目指します。

本剤の抗腫瘍効果には、投与スケジュールによる差が認められ、ヌードマウス可移植小児悪性固形腫瘍（神経芽腫および横紋筋肉腫）細胞株を用いた動物実験の結果、総投与量が同じであれば 5 日間の分割投与よりも 10 日間の分割投与の方が抗腫瘍効果に優れることが示されました⁹⁾。このことから、小児悪性固形腫瘍に対しては、既存承認用法の中で C 法が最も臨床効果が期待できると判断し、これを用法・用量のモデルとして採用しました。

C 法を用いて治療された小児悪性固形腫瘍の報告は少なく、論文または学会抄録として引用可能なものではわずか 1 例です（横紋筋肉腫成人例 1 例に対して奏効）¹⁰⁾。ただし、安全性に関しては、成人の悪性リンパ腫における試験結果が、有効性に関しては、米国における Furman の臨床試験のデータが、それぞれ外挿可能と考えられます。さらに資料 2 のアンケートにおける CPT-11 の実際の使用経験の結果をみると、様々な用量で治療されているにもかかわらず、それぞれに奏効例が見られ、再発腫瘍に対して 21%、初発腫瘍に対して 60%の奏効率が得られていること、これ以外にも症状の改善や測定不能病変で明らかな改善が見られるものが多数報告されていることから、CPT-11 は小児固形腫瘍に対して非常に有用な薬剤である可能性が示唆されます。また、安全性に関しても、未知の有害事象や重篤な有害事象は指摘されませんでした。

③ 症例数ならびにその設定根拠

本治験における対象症例は他の化学療法に無効であることが前提なため、partial response (PR) 以上の治療効果を有効と見なし、奏効率が 5%以上であることを有意水準 5%（片側）で二項分布に基づいて検証することとしました。期待奏効率を 20%、検出力 80%とすると、最大の解析対象集団として 27 例と算出されます。約 10%の不適格例を見込んで予定登録例数を 30 例と決めました。なお、本治験の第 I 相試験の開始用量は成人の推奨用量下限の 75%であることから効果が期待できると判断し、第 I 相試験と第 II 相試験の症例をあわせて有効性の評価を行うことといたしました。

また、症例登録の実行可能性に関して、本治験の研究主体である厚生労働科学研究牧本班に非常に協力的である主要 14 施設におけるアンケート回答の結果（資料 2：表 1、図 1）に基づくと、小児悪性固形腫瘍の再発例は過去 5 年間で年間 15~31 人であり、これらの施設からの患者紹介を含む積極的な協力が得られた場合、本治験の目標とする年間 10 例の患者登録は十分な実行可能性を持つ数字であると考えられます。

④ 薬物動態解析

1) 薬物動態解析実施の意義および目的

小児患者における CPT-11 のまとまった薬物動態解析の結果は公表されていませんが、個々の症例の患者背景・有効性・安全性と薬物動態データを探索的に解析することにより、将来的に有効性・安全性の予測等に役立つものと考えられます。以上を踏まえ、本治験では次の (i)～(iv) を目的に、薬物動態解析も実施することとしました。なお、(iv) に記した層別解析を実施するため、全症例を薬物動態解析の対象とすることとしました。

(i) 血漿中の CPT-11 および各代謝物と投与量の関係について検討する。

(ii) 3 日間の反復投与による蓄積性の有無について検討する。

(iii) 患者背景や安全性・有効性データと薬物動態の関連 (PK/PD relationship) について、探索的に検討する。

(iv) 可能であれば、年齢による層別解析を実施する。

2) 採血ポイント設定の根拠

「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、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 (PPK) の導入などが提案されています。一方、CPT-11 の活性代謝物 SN-38 は、グルクロン酸抱合を受け胆汁に排泄され、SN-38 グルクロン酸抱合体 腸管循環を受けることが成人において知られています。そのため、腸管循環を受ける薬物において、2～4 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高いと考えられます。

従って本治験では、いわゆる standard two stage 法に準じ、各被験者において薬物動態パラメータが算出できる最小限の測定を行いたいと考え、更に小児患者における採血の苦痛、困難さにも配慮し、科学的妥当性を損なわない最小限の測定ポイントを設定しました。なお、各採血ポイントの詳細な設定根拠は資料 5 に示しております。

⑤ その他

現時点では、医師主導治験を実施するための GCP マニュアルが公開されておらず、GCP 上の具体的な問題点に対する対処は暫定的なものです。以下のように考えております。

1) 補償に関して、抗がん剤は副作用救済措置の適応外のため、補償金の拠出は行わず、治験実施医療機関において医療補償を提供すること。

2) 被験者の負担軽減費に関して、本治験の対象となる小児悪性固形腫瘍の患者は全て小児慢性特定疾患の給付対象となるため、負担軽減費は拠出しないこと。

3) 特定療養費は、治験実施医療機関において、従来 of 企業主導治験と同様に扱われ、その範囲が決定されること。

なお、これら以外にも注意すべき点がございましたら、ご指摘ください。

相談事項 2.

本治験の成績をもって効能追加申請することの妥当性について

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、後期第 II 相臨床試験は、用法・用量の選択決定ならびに有効性、安全性の程度を確定することを目的として 2 つの独立した試験の実施を求めています。

先にもご説明したように、本邦における小児悪性固形腫瘍の年間罹患数は約 400 人と推定され、このうち標準療法の適応のない再発・不応例は年間 100 人程度と考えられます。また、平成 9 年の新 GCP 施行以降、これまで小児悪性固形腫瘍を対象として実施された治験は極めて少なく、ましてや医師主導治験に対応できる施設は非常に限られているというのが実情です。

以上のことを踏まえると、後期第 II 相臨床試験として独立した 2 本の試験を実施することは極めて困難であると考えられることから、今回計画した第 I-II 相臨床試験において、CPT-11 の小児悪性固形腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められた場合は、その成績をもって「小児悪性固形腫瘍」に対する効能追加申請を行うこととすることを、治験薬提供者と計画しております。

これまで述べてきたように、小児悪性固形腫瘍に対する化学療法は、その治療戦略上、新たな薬剤の開発が必要とされており、現状では本剤は難治性小児悪性固形腫瘍に対し有効性を示す数少ない薬剤と考えられ、適応取得後は小児悪性固形腫瘍の治療において多大な貢献をもたらすことが期待できると考えられます。

以上

参考文献

- 1) Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 2002:895-937.
- 2) Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 17:3487, 1999.
- 3) 抗がん剤併用療法に関する検討会（平成 16 年 1 月 6 日開催）資料 5 抗がん剤適用使用ガイドライン（案）中の医薬品リスト。（独立行政法人福祉医療機構ホームページ公開資料）
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb01Mhlw.nsf/0/50578644e578d8a449256e1400198313/\\$FILE/siryous5_2.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb01Mhlw.nsf/0/50578644e578d8a449256e1400198313/$FILE/siryous5_2.pdf)
- 4) Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principle and practice of Pediatric Oncology 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 2002:1-12.
- 5) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al.: Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:94-100, 2002.
- 6) Hosono A, Makimoto A, Kawamoto H, et al.: A retrospective analysis in safety and efficacy of protracted administration of irinotecan for patients with small round cell sarcomas relapsed after stem cell transplantation. *Proc ASCO* 22:813,2003.
- 7) Furman WL, Stewart CF, Poquette, CA, et al.: Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to phase I trial in children. *J Clin Oncol* 17:1815-1824, 1999.
- 8) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al.: Irinotecan for pediatric solid tumors: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:101-105, 2002.
- 9) Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al.: Phase I trial of irinotecan (CPT-11) in children: Final results. *Med Pediatr Oncol* 35:170, 2000.
- 10) Vassal G, Chastanger P, Doz F, et al.: A phase II trial of irinotecan (CPT-11) in children with relapsed or refractory CNS tumors (medulloblastoma and PNET). *Proc ASCO* 22:805,2003.
- 11) National Cancer Institute ホームページ公開資料. <http://www.cancer.gov/>
- 12) (財) がんの子供を守る会、小児がん全国登録委員会. 平成 14 年度小児悪性新生物・全国登録委員会報告. 小児がん 第 40 巻第 1 号 : 102-126, 2003.

資料2 アンケート結果一覧

班研究協力施設（14施設）における癌種別年間症例数 および小児悪性固形腫瘍へのCPT-11の使用実態について

アンケートの目的

牧本班が行うイリノテカン（CPT-11）医師主導治験において、（1）日本の主要施設における初発および再発小児固形腫瘍の症例数、（2）再発小児固形腫瘍に対するCPT-11の使用実績、の二点に関する根拠となるデータを収集する事。

アンケートの方法

平成16年1月6日に、E-mailの添付ファイルとしてアンケート用紙（後掲）を牧本班作業部会メーリングリスト宛てに配布した。当該メーリングリストには当時、牧本班の班研究に緊密に協力している21施設の医師が参加していた。アンケートの回収は、メールまたはFaxによる返信とした。

アンケートの結果

アンケートの回収は、平成16年1月19日までの2週間以内に行われ、21施設中14施設から行われ、回収率は67%であった。

1. 初発および再発小児固形腫瘍の症例数

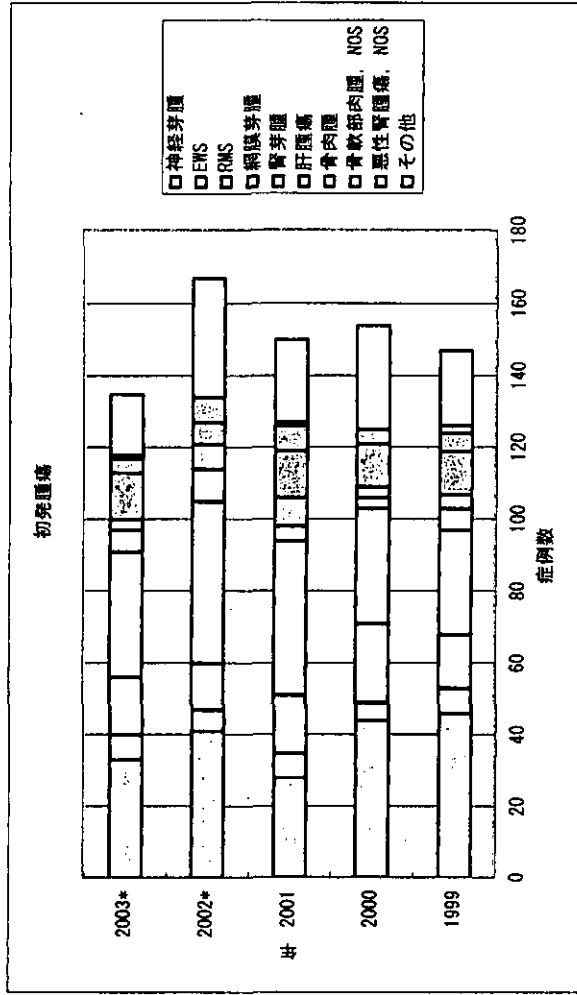
結果を表1および図1に示す。14施設における小児悪性固形腫瘍の新規発症例は135-167人/年、再発症例は15-31人/年であった。この結果から、当該CPT-11医師主導治験の症例リクルートについて、これらの施設から患者紹介・転院を含む積極的な協力が得られた場合、目標とする年間10例は十分な実行可能性を持つ数値であると考えられた。

2. CPT-11の使用実績

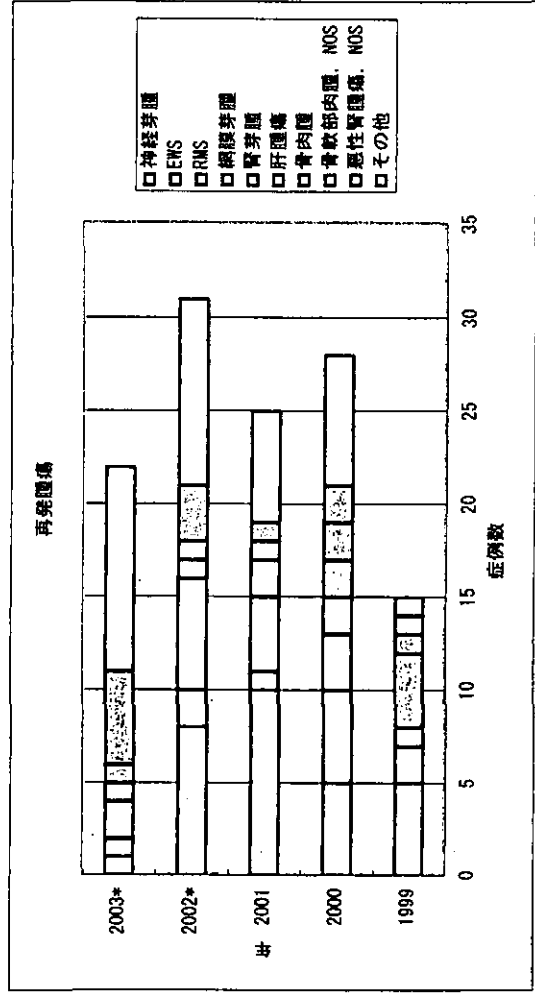
上記14施設におけるCPT-11の使用実績を表2-5に示す。CPT-11は合計42例に使用され、うち当該治験に適格であると考えられる再発の小児固形腫瘍は28例、当該治験に不適格であると考えられる初発例10例、上皮性腫瘍および胚細胞性腫瘍4例であった。当該治験に適格であると考えられる28例の結果は、部分寛解以上が6例（21%）、不変または測定不能で1年以上生存例が7例（25%）であった。参考値として、初発例10例についての結果は、部分寛解以上が6例（60%）、不変で1年以上生存例が2例（20%）であった。下痢、嘔吐、骨髄抑制以外の重症有害事象は認めなかった。

表1および図1 班研究協力施設における小児悪性固形腫瘍の症例数

初発	1999 2000 2001 2002* 2003*			
	1999	2000	2001	2002* 2003*
神経芽腫	46	44	28	41
EWS	7	5	7	6
RMS	15	22	16	13
網膜芽腫	29	32	43	45
腎芽腫	6	3	4	9
肝腫瘍	4	3	8	7
骨肉腫	12	12	13	6
骨軟部肉腫, NOS	5	4	7	7
悪性腎腫瘍, NOS	2	0	1	0
その他	21	29	23	33
計	147	154	150	167



再発	1999 2000 2001 2002* 2003*			
	1999	2000	2001	2002* 2003*
神経芽腫	5	5	10	8
EWS	0	5	1	2
RMS	0	3	4	6
網膜芽腫	2	2	2	1
腎芽腫	1	0	0	1
肝腫瘍	0	2	1	0
骨肉腫	4	2	0	3
骨軟部肉腫, NOS	1	2	1	0
悪性腎腫瘍, NOS	1	0	0	0
その他	1	7	6	10
計	15	28	25	31



NOS: not otherwise specified, EWS: Ewing肉腫family腫瘍, RMS: 横紋筋肉腫, *: 施設14を含む

表 2-5 中の略語

CDDP: cisplatin, THP: pirarubicin, ADR: adriamycin, CPA: cyclophosphamide,
 VCR: vincristine, VP-16: etoposide, IFM: ifosfamide, DTIC: dacarbazine,
 L-PAM: melphalan, CBDCA: carboplatin, BU: busulfan, NSE: 神経特異エノラーゼ
 CR: 完全寛解, PR: 部分寛解, SD: 不変, PD: 進行, PS: performance status.

表 2-5 中の CPT-11 の投与レジメン

- A: CPT-11 20mg/m²/day on days 1-5 & 8-12, 3週毎
- B: CPT-11 100mg/m²/day on day 1, 14日毎
- C: CPT-11 90-200mg/m²/day on days 1-3, 3-4週毎
- D: CPT-11 40mg/m²/day on days 1-5, 3週毎
- E: CPT-11 120/m²/day on days 1 & 2, 14日毎
- F: CPT-11 80/m²/day on days 1-3, 28日毎
- G: CPT-11 40mg/m²/day on days 1-3 & 8-10, 3週毎

表 2 再発神経芽腫に対する CPT-11 の投与 (症例 16 例中、奏効 4 例)

施設番号	1	2	3	5	5	6	6	7
年齢	9歳	4歳	9歳	5歳	4歳	7歳	9歳	18歳
病変部位	後腹内	後腹内	後腹内、肝骨	脊、背腫	後腹内	右肋骨、脊	脊、背腫	頭蓋内、大脳
病期	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時
前治療で 使用した 抗がん剤	CDDP	○	○	○	○	○	○	○
	THP	○	○	○	○	○	○	○
	CPA	○	○	○	○	○	○	○
	VCR	○	○	○	○	○	○	○
	VP-16	○	○	○	○	○	○	○
	IFM	○	○	○	○	○	○	○
	DTIC	○	○	○	○	○	○	○
	L-PAM	○	○	○	○	○	○	○
CBDCA	○	○	○	○	○	○	○	
BU	○	○	○	○	○	○	○	
レジメン	A	A	B	A	C, A	A	A	E
総コース数	8	1	12	21	7	5	8	3
画像上の奏効	SD	SD	PD	測定不能	測定不能	PD	PR	PD
生存期間/転帰	480日/死亡	280日/生存	326日/死亡	460日/生存	380日/生存	190日/死亡	480日/生存	180日/死亡
その他の利益	NSE ↓, 疼痛 ↓	-	退院できた	疼痛 ↓	疼痛 ↓	疼痛 ↓	PS ↑	-
重症有害事象	下痢	-	-	-	-	骨髄抑制	-	-

施設番号	8	8	9	9	10	11	11	11
年齢	4歳	9歳	7歳	13歳	5歳	3歳	5歳	9歳
病変部位	他骨椎	頭部	左肋骨	左肋骨	背腫、脊	後腹内	左肋骨	左肋骨
病期	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時	再発時
前治療で 使用した 抗がん剤	CDDP	○	○	○	○	○	○	○
	THP	○	○	○	○	○	○	○
	CPA	○	○	○	○	○	○	○
	VCR	○	○	○	○	○	○	○
	VP-16	○	○	○	○	○	○	○
	IFM	○	○	○	○	○	○	○
	DTIC	○	○	○	○	○	○	○
	L-PAM	○	○	○	○	○	○	○
CBDCA	○	○	○	○	○	○	○	
BU	○	○	○	○	○	○	○	
レジメン	C	C	F	C	C	A	A	A
総コース数	2	2	2	2	3	1	6	12
画像上の奏効	PR	SD	SD	SD	測定不能	PD	PR	CR
生存期間/転帰	491日/死亡	500日/死亡	580日/死亡	460日/死亡	120日/死亡	32日/死亡	360日/死亡	480日/生存
その他の利益	PS ↑	PS ↑	-	-	-	疼痛 ↓	腫瘍マーカー ↓	骨髄病変消失
重症有害事象	-	下痢、嘔吐	-	-	-	骨髄抑制	下痢	-