

表3 再発肉腫に対するCPT-11投与(症例12例中、奏効2例)

施設番号	2	6	8	8	11	10
年齢	8歳	6歳	16歳	14歳	12歳	6歳
疾患名	横紋筋肉腫	横紋筋肉腫	横紋筋肉腫	横紋筋肉腫	横紋筋肉腫	肝芽腫
病変部位	頭蓋内	鼠径リンパ節	骨盤内	左頬部	左上顎洞	肺
病期	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/ADR		○			○
	CPA	○		○	○	○
	VCR	○		○	○	○
	VP-16	○	○		○	○
	IFM	○	○		○	
	DTIC					
	L-PAM		○			○
CBDCA				○		
TEPA		○				
レジメン	C	C	D	G	A	C
総コース数	1	7	1	3	4	1
画像上の奏効	測定不能	PR	PD	SD	SD	PD
生存期間/転帰	10日/死亡	210日/生存	130日/死亡	350日/死亡	270日/死亡	960日/生存
その他の利益	-	PS1	-	PS1	-	-
重症有害事象	-	-	-	-	骨髄抑制	-

施設番号	7	9	9	10	13	1
年齢	17歳	12歳	12歳	7歳	13歳	2歳
疾患名	ユーイング肉腫	ユーイング肉腫	ユーイング肉腫	ユーイング肉腫	ユーイング肉腫	線維肉腫
病変部位	上腕骨、肋骨	頭蓋骨、胸腺	仙骨部	骨盤腔内	頭蓋骨・多発	肺転移
病期	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/ADR	○	○	○	○	
	CPA	○	○	○	○	○
	VCR	○	○	○	○	○
	VP-16	○	○	○	○	○
	IFM	○	○	○	○	○
	DTIC					
	L-PAM	○	○	○	○	
CBDCA		○	○	○	○	
TEPA		○	○	○		
レジメン	E	C	C	D	G	A
総コース数	3	5	2	19	6	2
画像上の奏効	PD	測定不能	SD	SD	測定不能	PR
生存期間/転帰	70日/死亡	130日/死亡	180日/死亡	510日/死亡	150日/生存中	7日/生存
その他の利益	-	疼痛!胸水!	疼痛!	疼痛!	骨病変消失	-
重症有害事象	-	-	-	-	-	-

表 4 (参考) 初発肉腫に対する CPT-11 投与 (症例 10 例中、奏効 6 例)

施設番号	6	10	10	10	10
年齢	5歳	6ヶ月	6ヶ月	8ヶ月	11ヶ月
診断名	神経芽腫				
病変部位	後腹膜、骨	椎体両側	腹腔内	腹腔内	腹腔内
レジメン	A	C	C	C	C
総コース数	14	3	3	2	2
画像上の奏効	SD	PR	PR	PR	PR
生存期間/転帰	450日/生存	650日/生存	630日/生存	540日/生存	1030日/生存
その他の利益	PS↑	-	-	-	-
重症有害事象	-	-	-	-	-

施設番号	10	10	13	13	10
年齢	1歳	4歳	4歳	9歳	1歳
診断名	神経芽腫				肝芽腫
病変部位	腹腔内	腹腔内	縦隔	左副腎	肝
レジメン	C	C	C, G	C	C
総コース数	1	4	1, 2	1	1
画像上の奏効	SD	PR	SD	測定不能	PR
生存期間/転帰	104日/死亡	660日/生存	90日/生存中	1155日/生存中	1000日/生存
その他の利益	-	-	-	-	-
重症有害事象	-	-	-	-	-

表 5 (参考) 当該治験に不適格な癌種に対する CPT-11 (症例 4 例中、奏効なし)

施設番号	6	10	12	10
年齢	7歳	17歳	3歳	14歳
疾患名	卵黄のう嚢	傍神経節腫	副腎皮質癌	胚細胞性腫瘍
病変部位	骨盤内、肺	腹腔内	骨髄、肝臓	縦隔
病期	再発時	再発時	再発時	初回治療中
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	D	D	C
総コース数	1	1	6	1
画像上の奏効	PD	SD	PD	SD
生存期間/転帰	210日/生存	2000日/生存	270日/死亡	900日/生存
その他の利益	-	-	症状↓	-
重症有害事象	-	-	-	-

イリノテカン医師主導治験の準備のためのアンケート（改訂）

平成 16 年 1 月 6 日（火）

このアンケートは、牧本班が行うイリノテカン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頻度、(2) 再発小児固形腫瘍に対するイリノテカンの使用実績、の二点に関する根拠となるデータ収集を目的に行います。実際の治験における施設選定とは関係ありません。対象は、牧本班作業部会・会員の所属施設とします。御多忙の折、申し訳ございませんが、医薬品機構との面談日が迫っているため、アンケートの締め切りは 2 週間後の 1 月 19 日（月）とさせていただきます。何卒、よろしくお願い申し上げます。

1. 貴施設で過去 5 年間に御経験の下記小児固形腫瘍（リンパ腫は除く）の、初発例および再発例の症例数を教えて下さい。

(1) 初発例（他院からの治療中紹介を含む）

	1999	2000	2001	2002	2003
神経芽腫					
Ewing 肉腫ファミリー腫瘍					
横紋筋肉腫					
網膜芽腫					
腎芽腫					
肝原発悪性腫瘍					
骨肉腫					
骨肉腫、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫以外の骨軟部肉腫					
腎芽腫以外の悪性腎腫瘍					
その他の悪性固形腫瘍					

(2) 再発例（他院からの治療中紹介、初回治療中の再発を含む）

	1999	2000	2001	2002	2003
神経芽腫					
Ewing 肉腫ファミリー腫瘍					
横紋筋肉腫					
網膜芽腫					
腎芽腫					
肝原発悪性腫瘍					
骨肉腫					
骨肉腫、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫以外の骨軟部肉腫					
腎芽腫以外の悪性腎腫瘍					
その他の悪性固形腫瘍					

2. 貴施設において、イリノテカンを実際に投与した小児固形腫瘍の患者さんがいらっしゃいましたら、以下の情報を教えて下さい。表が足りない場合は、コピーして記入をお願いします。

初回投与時の満年齢	歳 (1歳未満の場合 カ月)	性別	(男・女) いずれかに○
疾患名	(再発時・初回治療中) いずれかに○		
主な病変部位			
前治療で使用した抗がん剤			
投与スケジュール	CPT-11 を () mg/m ² /day, on days () () days 毎に1コースを繰り返す		
総コース数	() コース投与		
画像上の奏効	<input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> 測定不能		

(RECIST)	いずれかにチェック
生存期間および転帰	CPT-11 初回投与日から () 日生存 (1桁は4捨5入可) (生存中・死亡) いずれかに○
奏効、生存以外の利益があったか?	(はい・いいえ) いずれかに○ 「はい」の場合、具体的に記載して下さい。 ()
特記すべき有害事象があれば記載	未知 () 重篤 [生命に関わる or Grade IV*] ()

*NCI-CTC (version 2) による Grade で判定

初回投与時の満年齢	歳 (1歳未満の場合 カ月)	性別	(男・女) いずれかに○
疾患名	(再発時・初回治療中) いずれかに○		
主な病変部位			
前治療で使用した抗がん剤			
投与スケジュール	CPT-11 を () mg/m ² /day, on days () () days 毎に1コースを繰り返す		
総コース数	() コース投与		
画像上の奏効 (RECIST)	<input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> 測定不能 いずれかにチェック		
生存期間および転帰	CPT-11 初回投与日から () 日生存 (1桁は4捨5入可) (生存中・死亡) いずれかに○		
奏効、生存以外の利益があったか?	(はい・いいえ) いずれかに○ 「はい」の場合、具体的に記載して下さい。 ()		
特記すべき有害事象があれば記載	未知 () 重篤 [生命に関わる or Grade IV*] ()		

*NCI-CTC (version 2) による Grade で判定

御協力、ありがとうございました。



受付日・番号：平成16年1月7日・#1569
治験成分記号：CPT-11
相談区分：第I相試験開始前相談

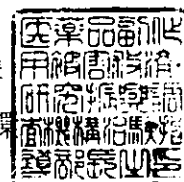
医機治発 第115号
平成16年3月22日

牧本 敦 殿

貴殿から平成16年1月7日付けで相談申込のあったCPT-11の第I相試験開始前相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面相談実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることに留意されたい。

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
治験指導部長

伏見 環



1. 上記の相談に対しては、武田豊（治験相談調査役）、斉藤和幸（主担当）、中井亜紀（副担当）が対応した。

2. 医薬品機構と相談申込者との対面相談は、平成16年3月5日（金）に行われた。

医薬品機構の担当者として、武田豊、斉藤和幸、中井亜紀が出席し、専門家として、上田慶二、津田充宥、内藤周幸、藤森観之助、宮本昭正が参加し、朝倉渡、加藤直人が同席した。

相談申込者である牧本敦側の担当者として、牧本敦、細野亜古、塩川絵里佳、田中香津樹、木原美和、川上貴弘（以上、国立がんセンター中央病院）、熊谷昌明（国立成育医療センター）、七野浩之（日本大学板橋病院）、木村利美（北里大学付属病院）、大橋靖雄、吉永陽子、栗原雅明（以上、NPO 日本臨床研究支援ユニット）、角邦男、宮崎朋二（以上、株式会社ヤクルト本社）、山田廣樹、山口文恵（第一製薬株式会社）が出席し、相談者側専門家として、富澤大輔（埼玉県立小児医療センター）が参加した。

3. 相談申込者からの相談事項は2項目あり、詳細は別紙のとおりである。

4. 治験相談記録

以下の記録においては、医薬品機構の担当者を「機構」、医薬品機構の専門家を「機構専門家」と言い、相談申込者である牧本敦側の担当者を「相談者」、相談申込者側の専門家を「相談者側専門家」と言う。

(1) 治験薬の概要等

1) 機構は、CPT-11（一般名：塩酸イリノテカン、以下「本薬」という。）の概要と相談に至った経緯について説明を求めた。

相談者は、以下のように述べた。

i) 本薬は、抗腫瘍性アルカロイドのカンプトテシン誘導体であり、I型トポイソメラーゼ阻害薬の点滴静注用製剤である。日本では、1994年に株式会社ヤクルト本社及び第一製薬株式会社の共同開発により非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌で承認を取得し、その後胃癌、結腸・直腸癌、有棘細胞癌、乳癌、悪性リンパ腫の効能を取得している。

ii) 今回対象としている小児固形腫瘍は多くの抗がん剤に高感受性の腫瘍が多いことから、多剤併用化学療法を含む集学的治療による長期無増悪生存率は70~80%であるが、再発した際には有効な治療手段が残っておらず予後不良である。また、絶対的患者数が非常に少ないため、リスク・経済的理由から企業主導の新薬の開発は進んでいない。これらのことから、有望な新規抗がん剤の開発が切望されている。

iii) 小児固形腫瘍に対しては、金子らにより非臨床試験における神経芽腫、横紋筋肉腫に対する効果が証明され、厚生省がん研究助成金（土田班・金子班）により患者を対象とした研究がなされている。なお、欧米ではさまざまな臨床試験が実施されており、米国国立がん研究所の臨床試験だけでも、5試験が終了し、4試験が進行中である。

iv) 今回治験相談を行う試験（以下「本試験」という。）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）により実施するものである。本試験はいわゆる医師主導治験として実施し、本試験において本薬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のための承認事項一部変更承認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ことを考えている。

v) 国内で実施された本薬の有効性に関する試験、及び症例成績としては、

60~200mg/m²x3days、4weeks の投与スケジュールで実施した麦島らの試験成績などが報告されている (J Pediatr Hematol Oncol.2002 Feb;24(2):94-100)。また、外国においては、Furman ら (J Clin Oncol. 1999 Jun;17(6):1815-24)、Cosseti ら (J Pediatr Hematol Oncol.2002 Feb;24(2):101-5)、Vassal ら (J Clin Oncol.2003 Oct 15;21(20):3844-52) の報告がなされており、partial response (PR) 以上の有効性を示す成績が認められている。

vi) そこで、牧本班に参加している 21 施設に対して、小児悪性固形腫瘍に対する本薬の使用実態に関するアンケートを実施し、14 施設から回答を得た。その結果、本薬を使用した症例 42 例中、再発の小児肉腫は 28 例で、そのうち部分寛解以上 (奏効例) は 6 例 (21%)、不変又は測定不能で 1 年以上生存症例は 7 例 (25%) であり、合計 46% の患者が本薬の投与により利益を受けていると考えられる。なお、42 例中には 10 例の初発症例が含まれており、それらの症例における奏効率は 80% (8/10) であった。一方、安全性に関して、未知の有害事象や重篤な有害事象は報告されていない。

vii) 本薬に関して、小児固形腫瘍に対する基礎的薬効試験データは質・量ともに限られている。しかし、既に国内外の臨床研究、及び臨床試験で多数の癌腫に対する有効性が示されており、臨床現場で多くの小児固形腫瘍に使用されている実態がある。したがって、科学的に妥当な治験の実施を急ぐ必要があることから、幼若動物に対する毒性試験、薬物動態試験などの追加実施は不要であると考えている。

viii) 以上より、本試験では、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)、及びその他の肉腫 (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無い症例 (悪性リンパ腫を除く) を対象として、中央登録制による多施設共同、単群オープンラベルの第 I - II 相試験を実施する予定である。第一段階 (第 I 相試験部分) では、12 歳以上 18 歳未満の再発又は進行性の小児悪性固形腫瘍患児を対象として、本薬の最大耐用量 (MTD)、用量規制毒性 (DLT) を推定し、次段階における推奨用量を決定する。一方、第二段階 (第 II 相試験部分) では、1 歳以上 18 歳未満の同じく再発又は進行性の小児悪性固形腫瘍患児を対象として、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。なお、副次目的として、有害事象の頻度及び程度、因果関係、回復性、用量相関性の評価、time to progression、生存期間及び 1 年生存率の評価、各用量レベルにおける投薬強度 (Dose-intensity) の検討、並びに小児悪性固形腫瘍患児における薬物動態の検討を行う。投与スケジュールについては、Furman らの非臨床試験成績 (J Clin Oncol 1999 Jun;17(6):1815-24) を参考とし

て、本薬の既承認用法・用量のうちの「C法」を選択した。症例数については、本試験における患者選択では他の化学療法が無効であることが前提となっていることから、PR以上の治療効果を有効とみなして、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た。期待奏効率を20%、検出力を80%と仮定すると、必要適格例数は27例となり、10%の不適格例を見込んで予定登録症例数を30例と設定した。なお、第一段階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、第一段階と第二段階の症例をあわせて有効性評価を実施する予定である。

2) 機構専門家は、本試験は平成15年度の厚生科学研究費補助金で実施すると記載されているが、来年度以降の試験実施可能性について尋ねた。

相談者は、この補助金は平成14年度から平成16年度の3年間のものであるため、来年度の試験実施は可能である。その後については未定であるが、本補助金の継続申請を考慮し、大規模治験ネットワーク事業などにも申請する予定であると述べた。

機構専門家は、特定療養費に対する助言も求められているが、特定療養費の取扱いについては既に厚生労働省より通知されていると思われるので、確認して欲しいと述べた。

相談者は、了解した。

3) 機構専門家は、今回対象としている再発・進行性小児悪性固形腫瘍は、治療期間や投与量が不十分であることから再発するのか、それとも腫瘍自体の性質により再発するのか。また、癌腫による再発度の違いはないのかと尋ねた。

相談者は、初期治療の方法はかなり統一されたものであることから、治療不足によるものではなく腫瘍側のheterogeneousな性質に起因すると考えられる。また、癌腫や抗がん剤の種類にも関係はないと考えていると述べた。

4) 機構は、本日の説明及び提出された資料中において、「再発・進行性小児悪性固形腫瘍」や「難治性小児悪性固形腫瘍」の用語が使用されているが、これらは意図的に異なった表現方法を用いているのかと尋ねた。

相談者は、意図的に使用しているものではなく、両表現は同じ意味で使用していると述べた。

5) 機構は、本疾患に対して現在実施されている標準的治療、標準的治療が無効であったり、再発した場合の具体的な治療方法、本薬が無効であった場合の具体的な治療方法、及び併用治療の有無などについて尋ねた。

相談者は、現在の標準的治療は、既存の抗悪性腫瘍剤のうち、第一選択薬として国内外の標準的な教科書に記載されている医薬品を多剤併用にて使用して

いる。標準的治療が無効であった場合や再発を来した場合には、第二選択の抗悪性腫瘍剤を用いた治療や自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が行われるが、治癒は期待できない。また、本試験において本薬が無効の場合にも同様の治療を実施することとなる。さらに、併用治療については将来的には本薬も含めて考慮しているが、小児悪性固形腫瘍に有効と報告されている医薬品のうち、効能・効果として承認されている医薬品が数少ない現状でもあるため、早期承認取得のために単独投与に絞って開発を進める予定であると述べた。

(2) 相談事項 1. 第 I - II 相臨床試験の試験計画及びその根拠の妥当性について

1) 機構は、第 I 相試験と第 II 相試験を統合して実施する根拠及びその必要性について尋ねた。

相談者は、今回対象としている再発の小児悪性固形腫瘍患児は年間 100 人ほどしか発生しない疾病であることから、多くの患児を治験にエントリーすることは不可能である。よって、第 I 相部分と第 II 相部分の奏効率を併合して評価するのが適当であると考え、そのためには、第 I 相試験と第 II 相試験を同一の試験計画に含める必要があると判断した。また、今回は既承認薬剤を使用して効能・効果の追加を主な目的と考えているので、ある程度の安全性は担保できると考えられる。このため、第 I 相試験の開始用量として、有効と考えられる用量に近い用量を設定できるため、第 I 相試験の症例においても安全性だけでなく有効性についても確認できると考え、第 I 相試験と第 II 相試験を統合する計画としたと述べた。

機構は、第 I 相試験から継続されて投与されている症例の用量と、第 II 相試験での推奨用量が異なることも考えられ、そのような場合にはこれらの試験成績を統合して奏効率を計算することは不可能ではないかと考えられると述べた。

相談者は、低用量で継続投与されている第 I 相試験成績をそれよりも高用量であると想定される第 II 相試験成績に含めることが問題であるとの意見であると解釈したが、低用量であることから、有効性に関しては過小評価になっても過大評価にはならないと考えているので、統合することは問題にはならないと考えていると述べた。

機構は、仮に承認申請された際、用法・用量の記載において、既承認の用法・用量である C 法のように単一の用量で記載することが可能か否かについては必ず議論されると述べるとともに、現在の治験実施計画書でも第 I 相試験でエントリーする患者数を特に制限しているわけではないので、第 I 相試験が終了した段階で残りの第 II 相試験部分を新たな治験実施計画書に基づいて実施すること

に何か支障はあるのかと尋ねた。

相談者は、本試験を第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験に分けて治験実施計画書を作成した際には、申請までの期間が長期化してしまうこと、また、両試験成績を統合することはメタアナリシスの考え方を利用することとなり、臨床試験の方法論としては難しいものと考えられることから、第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験として計画したと述べた。

機構専門家は、第Ⅱ相試験の用量は第Ⅰ相試験成績を参考として決定すると記載されているので、一旦試験を終了する必要があると考える。また、第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験の対象年齢が異なっていることなどを考慮すると、本試験は第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験に分けて2つの試験として実施するほうが良いのではないかと述べた。

相談者は、指摘された点は方法論というよりは試験運用の問題であると考ええる。すなわち、プロトコルでは第Ⅰ相試験部分が終了した段階で症例の登録は一時停止して、治験実施計画書37ページ、「14-3 中間解析」の項に記載しているように中間解析を実施し、その後第Ⅱ相試験部分を開始する予定である。また、対象年齢については、より安全性を考慮した結果であり、もちろん同一の年齢層で実施することもやぶさかではないが、仮に第Ⅰ相試験部分により耐用性の高い症例（主に低年齢児）が組み込まれた場合には、用量の過大評価となる可能性がある。この耐用性の高い症例による用量を耐用性の低い症例（主に高年齢児）の推奨用量とすると安全性が懸念される。したがって、第Ⅰ相試験部分と第Ⅱ相試験部分を統合することは問題ないと考えていると述べた。

機構は、統合する又はしないことが問題ではなく、どちらの方法がより安全にそして簡便に実施できるかが重要であると考ええる。提出された資料全体を考察した場合に、同意説明文書の記載内容、第Ⅰ相試験部分の主要評価項目・副次評価項目の設定状況などで再検討が必要な部分が認められる。例えば、添付された同意説明文書は第Ⅰ相試験部分だけに関するものであり、第Ⅱ相試験部分のものが存在しないこと、また、第Ⅰ相試験部分と第Ⅱ相試験部分の奏効率を合計して有効性を判断する計画となっているにもかかわらず、第Ⅰ相の主要評価項目に奏効率（有効性）が含まれていないことなどから、もし、第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験として実施するのであれば、治験実施計画書の中で、第Ⅰ相試験部分と第Ⅱ相試験部分を明確に分けて、それぞれの部分で必要な同意説明書などを作成し、ひとつの試験計画の中でも別々の相の試験として認識できるような試験として実施することを勧めると述べた。

相談者は、指摘されたことは妥当で相談者側もそのように考えており、今回はまず第Ⅰ相試験部分の同意説明書を資料として提出したが、第Ⅱ相試験部分

の開始時には第Ⅱ相試験部分の同意説明文書を作成する予定であると述べた。

2) 機構は、相談申込書の予定される効能・効果は「小児悪性固形腫瘍」と記載されているが、治験実施計画書で対象としている患者は「難治性小児悪性固形腫瘍」である。本計画に基づいて実施された臨床試験成績では申請を予定する効能・効果は「難治性小児悪性固形腫瘍」とすべきではないかと述べた。

相談者は、「難治性小児悪性固形腫瘍」を効能・効果と考えていると述べた。

機構は、本薬は小児患者を対象とした開発であるにもかかわらず、幼若動物における非臨床試験成績が資料中に含まれていないと述べるとともに、幼若動物に対する毒性試験などは実施しているか。また、もし実施していないのであれば、実施の必要性がないことの説明は可能か。さらに、本来実施の必要性があるにもかかわらず実施しない場合には、何かの成績で安全性を担保する必要があるがそのような資料は持ち合わせているかと尋ねた。

相談者は、現在まで幼若動物を使用した非臨床試験は実施されていないが、本薬は既に欧米で広く小児に対する臨床研究が進められており、難治性小児悪性固形腫瘍に有効な薬剤として教科書にも記載されているような薬剤であることから幼若動物における非臨床試験成績は不要と考えていると述べた。

機構専門家は、ヒトに対する用量を検討する前に非臨床試験成績として2つのデータが不足している。一方は、幼若動物における毒性データであり、もう一方は、幼若動物における薬物動態データである。そして、これらの成績が成獣の場合と異なることを確認すべきである。Blood Brain Barrierの形成は1歳前後であると考えられることから、本薬の投与対象を1歳からとするのであれば脳への移行についても検討する必要があるのではないかと述べた。

相談者は、麦島らや Furman らの臨床研究で実施された薬物動態データによると、本薬の投与により活性代謝物である SN-38 が血中に現れていることは明らかであり、ヒト小児における薬物動態データは本試験で調査することとしているので、幼若動物における薬物動態データの重要性は低いと考えていることから、幼若動物における非臨床試験の実施の可否を即答することは困難であると述べた。

機構は、小児を対象とすることに関して、本薬の小児に対する安全性を示唆する資料として、幼若動物での非臨床試験成績、或いはそれらを証明する成績を示す必要がある。もし、これらを示すことが不可能或いは不要な場合には、これらを示さなくても日本人小児に対する安全性が確保できることを根拠に基づいて説明する必要がある。なお、これらの資料が存在しない場合には、承認申請の際には幼若動物を対象とした非臨床試験成績が必要であると考え。また、癌腫に関しては、試験終了時に、癌腫によっては症例数ゼロ、或いは有効

症例数ゼロという場合も予想されるが、その場合にその癌腫に対する有効性や安全性をどのような根拠で説明するのか、また、説明が可能であるのか危惧していると述べた。

相談者は、了解した。

3) 機構は、本試験の第 I 相試験における開始用量は $30\text{mg}/\text{m}^2$ であるが、米国で通常使用されている開始用量は $20\text{mg}/\text{m}^2$ であり、本試験の開始用量が多すぎることはないかと尋ねた。

相談者は、投与量として考慮しなければならないのは、1 週間における単位面積あたりの投与量であると考えている。したがって、1 週間における単位面積あたりの総投与量としては、本試験が $30 \times 3 \times 2 = 180 \text{mg}/\text{m}^2$ 、米国での標準治療が $20 \times 5 \times 2 = 200 \text{mg}/\text{m}^2$ と、日本と米国ではほとんど差がないので、本試験に示した開始用量でも問題はないと述べた。

機構は、安全性については日本人成人の悪性リンパ腫の成績を外挿し、有効性については、Furman (J Clin Oncol 1999 Jun;17(6):1815-24) の成績を外挿するとの説明であるが、これらの成績を外挿可能と判断した根拠について説明が必要であると述べた。

相談者は、外挿可能と判断した根拠は、治験実施計画書 25-26 ページの記載で妥当と考えているが、さらに補足すると安全性に関しては、まず一般的に成人の耐用量に対して小児の耐用量の方が高いこと、及び治験薬概要書 40 ページに記載しているように、1 週間の投与量が同じであれば 5 分割投与よりも 3 分割投与の方が毒性が少ないと考えられること。一方、有効性に関しては、3 分割と 5 分割の違いだけであり、dose-intensity にはほとんど違いがないことである。治験実施計画書の記述が不十分であれば、より詳細に記述すると述べた。

機構は、アンケート調査の結果 (3、4 ページ、表 2、3) では、再発腫瘍に対して 21% (6/28) の奏効率が得られたとしているが、この結果をレジメンに関して整理すると、奏効例数はレジメン A が 4 例、C が 2 例となっている。しかし、これらの用法・用量より用量が多いレジメン F や G では有効症例がゼロであるということについてどのように考察するかと尋ねた。

相談者は、本アンケート結果は再発腫瘍を対象としていることから、個体差によってレジメンの差が打ち消されていると判断している。また、測定可能病変を有しない症例も含まれている成績であるので、有効性評価については明確に表現されていない場合も考えられると述べた。

機構は、アンケート調査結果から得られた奏効率をもって、有効性を示唆する成績としているが、この資料ではその価値は期待するほどではないと言わざるを得ないと述べた。

相談者は、アンケート調査の本質的な問題として大きなエラーを包含するものと判断すべきで、この調査結果を提示した理由は本薬の有効性を証明するためではなく、本薬がその至適用法・用量を設定されないままに既に日本において臨床使用されている現状を示すためであり、このようなことから、本試験を実施する意味はあると述べた。

機構は、本試験計画では、第Ⅰ相試験でレベル2へ進んだ段階でもレベル1で投与が継続されている症例が存在することとなるが、これらの症例は推奨用量以下で投与が継続されている可能性があり、倫理的な問題はないかと尋ねた。

相談者は、指摘された点は抗悪性腫瘍剤による第Ⅰ相試験で常に議論される問題である。米国NCIなどにおいては、1例の中で増量する試験も実施されているが、本薬の場合はある程度有効性が見込めることと、症例登録に非常に時間を要すると考えられることから、今回計画した方法でも倫理性は問題にはならないと考えている。ただし、長期継続症例については、効果安全性評価委員会の審議において個々の症例に対する増量が検討されることも当然考えられると述べた。

機構は、継続される症例のことも含めて治験実施計画書の記載を再検討することを勧めると述べた。

相談者は、了解した。

機構は、外国で実施中の4試験及び終了した5試験における用法・用量について尋ねた。

相談者は、これらの試験はまだ結果が報告されていないが、米国の研究者との personal communication の範囲では、実施中の COG-ARST0120 試験は再発横紋筋肉腫を対象とした第Ⅱ相試験であり、vincristine との併用療法が実施されている。本薬の用量は Furman らの試験から得られた推奨用量と同じ $20\text{mg}/\text{m}^2$ の合計10日間投与である。COG-D9802 試験は新規発症の横紋筋肉腫を対象として、第Ⅱ相試験により vincristine との併用療法を実施している。COG-P9761 試験はおそらく第Ⅰ相試験である COG-9571 試験の結果を受けて実施している第Ⅱ相試験であり、用量は1日 $50\text{mg}/\text{m}^2$ で5日間連日投与を3週間毎に繰り返すレジメンであると記憶している。また、Furman らが開発した10日間投与方法は併用療法レジメンの開発が困難であることから、最近では前述の COG-P9761 のように1日投与量を増量し、代わりに投与期間を1コース5日間に減らす用法が多く実施されていると述べた。

機構は、本試験計画では、第Ⅱ相試験の推奨用量として $40\text{mg}/\text{m}^2$ が設定されることは方法論的に不可能である。したがって、既承認の用法・用量のC法と同様の用法・用量にはならない。また、本試験計画ではC法と比較して、1ク

ールの期間、及び休薬期間が異なることから、仮に同一の推奨用量が得られたとしても C 法で実施した場合と有効性、安全性に差がないことの説明は不可能ではないかと述べた。

相談者は、本試験実施計画書に MTD の 1 段下のレベルが推奨用量となるという記載があるが、レベル 3 においても MTD に達しなかった場合には、「更なる増量の必要性について検討する」こととしている。また、C 法との違いは誤差の範囲であると考えていると述べた。

機構は、「更なる増量の必要性について検討する」という記載は適切ではないと考える。更なる増量を考慮する前に本試験を終了して、改めて試験計画を立案することが必要ではないかと述べた。

相談者は、通常の抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験では MTD が発現する用量まで増量するが、毒性が発現しない場合でも奏効する薬剤があり、本薬はこのような薬剤に分類されるものであると認識しており、総説などにもそのような記述がみられる。その場合には、効果安全性評価委員会で更なる増量について判断することも可能であると考えていると述べた。

機構は、その場合でも効果安全性評価委員会における判断基準などが必要であると見えられ、本試験計画のような記載は不適切であると述べた。

相談者は、適切な方法、及び適切な記載を検討すると述べた。

4) 機構は、第 I 相試験と第 II 相試験の 2 つの試験としてプロトコルを分けて実施することを勧めているが、両試験成績を統合して評価することが適切であり、可能であると十分に説明できるのであれば、第 I 相試験と第 II 相試験をあわせて症例数を 30 例と設定して本試験を実施することに特に異論はないと述べた。

相談者は、了解した。

5) 機構は、観察・検査項目（治験実施計画書、30 ページ）において、血液学的検査などの測定日に幅を持たせているが、実施目的から考えてその幅が許容される理由を尋ねた。

相談者は、治験実施計画書から逸脱することを防ぐためにこのように幅を持たせた記載としたと述べた。

機構は、意味のあるデータが入手できるようにする必要があり、適切な測定日を設定して欲しいと述べた。

相談者は、了解した。

6) 機構は、その他治験実施計画書、同意説明書などに対して気付いた点を述べるので参考にして欲しいと述べた。

相談者は、了解した。

機構は、症例判定委員会（治験実施計画書 41 ページ）の委員選定基準や守秘

義務などに関する SOP を作成する際には、症例判定委員会、効果安全性評価委員会、治験調整医師の医療機関の長及び多施設間との関係を整理することを勧める。また、研究組織（治験実施計画書 47 ページ）において、治験調整医師が 2 名設定されているが、それぞれの業務の範囲を明確にする必要であり、意思決定方法などに関する SOP も必要である。さらに、同意書には治験協力者がサインをする箇所も設定することを勧めると述べた。

相談者は、了解した。

(3) 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

機構は、日本の臨床試験成績は本試験データのみを考えているか。また、臨床試験全体のパッケージはどのようなものを予定しているか。さらに、非臨床試験を含めた全てのパッケージはどのようなものを予定しているかと尋ねた。

相談者は、日本で実施する或いは実施された臨床試験成績としては、現時点における評価資料としては本試験だけを考慮しており、その他の臨床研究結果や文献などは参考資料とする予定であるが、試験の質や GCP 適合性などによってはその中に評価資料とできるものもあるのではないかと考えている。また、臨床試験全体に関しても、日本の臨床試験成績を評価資料として、外国で実施された数々の臨床試験成績を参考資料とすることを予定している。さらに、非臨床試験成績を含めた資料全体に関しては、将来承認申請する際に検討すると述べた。

機構は、相談事項 1. で助言したように、非臨床試験の十分性が不明であること、また、臨床試験成績が得られていない現段階では承認申請資料のデータパッケージが妥当か否かは判断できない。本試験の成績及び本日機構が助言した事項についてどのような回答及び資料が提出されるかについても、その判断材料として重要であると述べた。

相談者は、了解した。

機構は、その他承認申請において必要とされている成績（非臨床・臨床）のうち、実施していない試験については、実施不要と判断した根拠をデータとともに示すことが必要である。また、これらの資料を申請資料に添付不要と判断した場合にはその根拠を明確に説明することが必要であると述べた。

相談者は、了解した。

以上

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

2. 横紋筋肉腫試験実施計画書

- (1) 「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法第Ⅱ相試験」
計画書（ver1.1：抜粋）
- (2) 「進行性・難治性横紋期肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法第Ⅱ相試験」
小児用説明文書・同意書

進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を
併用した大量化学療法の新II相試験
実施計画書

研究略称：高リスク横紋筋肉腫に対する大量化学療法

試験タイプ：Phase II

研究代表者および研究事務局：原 純一（大阪大学医学部小児科）

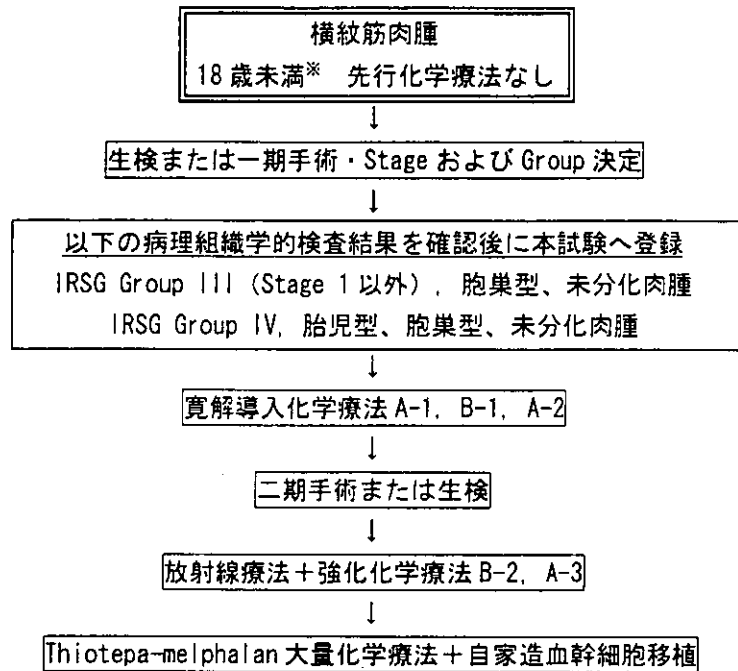
グループ代表者名：土田嘉昭（日本横紋筋肉腫研究グループ：JRSG）

グループ事務局：森川康英（慶応大学医学部外科）

コンセプト承認日 平成 14 年 9 月 27 日
第 1 版 平成 15 年 12 月 11 日
第 1.1 版 平成 15 年 12 月 24 日

0. 概要

0-1 シェーマ



症例により、大量化学療法後に追加手術や転移巣に対する切除術、放射線治療を行う場合がある

レジメン A: Cyclophosphamide, Etoposide, Pirarubicine, Cisplatin

レジメン B: Ifosfamide, Etoposide, Actinomycin-D

なお、レジメン A-1, B-1, A-2, B-2 にそれぞれ Vincristine を 2 回ずつ、合計 8 回投与する

※登録日が 18 歳の誕生日である症例は適格とする

0-2 目的

遠隔転移または術後残存病変を有する高リスク横紋筋肉腫患者に対し、Dose-intensity を強化した寛解導入化学療法と自家造血幹細胞移植を併用した Thiotepa-melphalan 大量療法の有効性と安全性を評価する。

① Primary endpoint

3年無増悪生存割合

② Secondary endpoints

第20週（寛解導入療法後）および第27週（大量化学療法・自家造血幹細胞移植後）の完全寛解割合
有害事象発生割合、および重篤な有害事象発生割合

3年全生存割合

③ その他の endpoints

第20週（寛解導入療法後）および第27週（大量化学療法・自家造血幹細胞移植後）の奏効割合
自家造血幹細胞救済療法後の幹細胞の生着の早さ

0-3 対象

IRSGの術後病期分類にて Group IVの胎児型横紋筋肉腫、または IRSGの術前病期分類にて Stage 2, 3かつ術後病期分類にて Group III、または Group IVの胞巣型横紋筋肉腫、未分化肉腫。

年齢18歳未満で、先行する化学療法の既往がなく、大量化学療法の支障となる臓器障害がない症例。

0-4 治療

寛解導入化学療法として、CPA/VP-16/THP-ADR/CDDPからなるレジメンA、VP-16/IFO/ACDからなるレジメンBを計5クールに8回のVCR投与と、二期外科手術および放射線療法による局所療法のと、自家造血幹細胞救済を併用した Thiotepa-melphalan 大量化学療法を施行する。

0-5 予定登録数と研究期間

予定登録数：40例

登録期間：3年。追跡期間：登録終了後3年。総研究期間：6年。

0-6 問合せ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙、17-4）

登録手順、記録用紙（CRF）記入等：データセンター（17-9）

有害事象報告：研究事務局