

201114046A

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))

小児固形腫瘍領域で

欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の

エビデンス確立のための研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 淳

平成24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の エビデンス確立のための研究-----	1
小川 淳 (資料)	
実施計画書-----	6
第1回班会議資料：平成23年7月24日13時～ 国立がん研究センターにて-----	13
1. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究（プログラム）	
2. 小児固形がん領域の体系的・効率的な治療開発の推進について 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科	
第2回班会議資料：平成24年2月4日13時～ 国立がん研究センターにて-----	35
1. 来年度以降の班会議の活動について 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科	

II. 分担研究報告

1. TI試験に関する臨床試験体制の構築-----	39
牧本 敦	
2. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究-----	42
河本 博	
3. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究-----	47
麦島 秀雄	
4. 医療機関における症例登録、試験治療の遂行、およびデータ収集と提出-----	49
原 純一	
5. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究-----	51
菊田 敦	
6. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究-----	53
多賀 崇	

7. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究	55
康 勝好	
8. 適応外医薬品を用いた再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ランダム化 第II相試験	61
岡本 康裕	
9. 治療抵抗性再発肉腫症例に対するシスプラチン（CDDP）と塩酸イリノテカン （CPT-11）併用化学療法	64
山田 健志	
10. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究	67
石田 裕二	
11. 初発時に骨または骨髄転移を認めた横紋筋肉腫の検討	69
稲垣 二郎	
12. 小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンス 確立のための研究	72
長井 俊治	
13. 稀少疾患の臨床試験における生物統計学的手法の確立に関する研究	74
吉村 健一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
IV. 研究成果の刊行物・別刷	79

I 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
総括研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

研究代表者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

研究要旨 ドラッグ・ラグの解消と小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立にむけて2つの臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する TP と IFO 併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験」と「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験」を施行した。本年度は各々4月から12月までに8例(14例)の登録があり、全39例(45例)の登録予定数のうち33例(32例)が集積された。試験1においては第II相の1st ステージ後の中間解析で部分寛解、完全寛解例が認められている。また両試験とも高度医療評価制度での施行を目指し試験実施体制や試験資料の見直しを進めた。試験2に関しては事前相談を終了した。

分担研究者氏名・所属研究機関名及び所属機関
における職名

岡本 康裕
鹿児島大学病院小児診療センター小児科 講師

牧本 敦
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科
科長

山田健志
愛知県がんセンター中央病院整形外科 医長

河本 博
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科
医員

石田 裕二
静岡県立静岡がんセンター 小児科部長

麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

稲垣 二郎
国立病院機構九州がんセンター小児科 診療
科部長

原 純一
大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
副院長

長井 俊治
国立がん研究センター東病院乳腺科・血液化学
療法科 医員

菊田 敦
福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍
部門 部門長

吉村 健一
京都大学医学部附属病院 特定助教

多賀 崇 滋賀医科大学小児科 講師

A. 研究目的

康 勝好
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長
兼副部長

本研究の目的は第一点としてドラッグ・ラグの解消であり、第二点として小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立である。

1. ドラッグラグの解消

本研究で評価するトポテシン(TPN)、テモゾロミド(TMZ)、ビノレルビン(VNL)の3薬剤は、いずれも複数の小児癌種に有効で2004年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で米国食品医薬品局から小児固形腫瘍領域で承認を急ぐべきとされた。しかし本邦では小児固形腫瘍に未導入・適応外薬品である。一方小児固形腫瘍に対する抗腫瘍薬の本格的な国内企業治験は皆無で、1980年代から使用薬剤に大きな変化はない。そのため再発治療だけでなく初発治療にもこれらの薬剤を導入することが出来ず欧米の標準治療の実施が不可能になりつつある。つまり「ドラッグラグ」解消は日本の小児固形腫瘍の治療水準を維持するため必要である。

そこで本研究班では小児固形腫瘍に対して欧米で臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬に対してエビデンス収集をおこなうための臨床試験を計画、実施する。平成23年度中に試験1(TPN)、平成24年度早期に試験2(TMZ, VNL)の高度医療制度の導入を計り、また研究期間終了までに適応外申請に至る具体的行程を確定する事を目的にする。

2. 小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立

小児固形腫瘍は希少がんであり、かつ、腫瘍種も多い。そのため国内エビデンス確立のために、欧米試験の追試を特に非比較下で行うことは、グローバルな治療開発の中では損失に近い。臨床導入対象の薬剤の欧米での開発相に適した未検討の研究課題の解消に努めることが日本の義務でもある。そこで小児固形腫瘍の治療シーン(再発期、終末期)でグローバルな新知見を得られる開発スキームの確立をめざした。各試験の具体的目的と独創的な点は以下である。

試験1：有効性が確立した再発レジメンのさらなる改善を目指した治療開発

(TI phase I/II)。トポテカンとシクロホスファミドとの併用療法(TC)と異なりイホスファ

ミド(IFO)との併用療法(TI)の情報は欧米にもなく IFO が初発時標準治療に含まれる疾患では TI の有用性情報が再発だけでなく初発治療開発の上で重要となる。

試験2：世界的にもユニークな終末期小児固形腫瘍患者の QOL 改善を目指した低侵襲性外来化学療法の開発 (minimally invasive rPII)。TMZ、VNL 共に併用療法で 3rd line 治療薬として有用性が確立しているが、緩和的的外来化学療法としての検討はなく、本試験の結果により終末期医療に進歩をもたらさう。

また ASCO2010 で試験1の第I相部分と試験2の試験デザインの報告を行っており本試験は国際的にも認知されている。

B. 研究方法

1. 上記の目的達成のため、本研究では以下に詳述する2つの臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する TP と IFO 併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験」(試験1)と「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験」(試験2)を行う。両試験とも既に症例登録が開始されており各研究分担者が所属する施設において症例集積を行った。臨床試験の質を維持するためデータセンター(NPO 法人サクセス治療開発支援センター)への業務委託を行いデータ管理、有害事象報告、効果・安全性評価委員会での検討など一連のモニタリングを行った。

2. また高度医療評価制度下の実施を前提として試験計画の見直しを図ると共に、臨床研究に関する倫理指針の完全な順守を目指し対応を検討した。

3. 持続的な小児がん早期治療開発の発展を目指し2011年米国臨床腫瘍学会(ASCO)に参加し小児がんの治療開発の効率化を目指した新規生物統計学的手法について情報収集を行った。

試験 1: 再発小児固形腫瘍に対する TP と IFO 併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験の第 II 相

目的: 小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発早期例に対して、TI 療法の有効性・安全性を評価する。

背景: 欧米の再発標準薬である TPN の適応拡大を最終目標とし、米国で開発された TC 療法に対して、一般に CY より再発症例に有効とされる同系統薬 IFO に替えることでより有効なレジメンを開発する。

治療方法: 第 I 相で決定した 1 回用量にて 5 日間連続投与。3 週 1 コースの治療を最大 6 コース行う。

エンドポイントと試験デザイン: 4 コース治療完遂割合を主要評価項目とし、奏効割合、(無増悪) 生存期間、有害事象を副次的評価項目とした、第 I/II 試験の第 II 相。

試験実施環境と試験期間: 第 I 相から 3 施設追加した 14 施設で、平成 23 年度より高度医療評価制度下 (現在評価会議条件付き承認後) で実施。平成 24 年度 (本研究 2 年目) 中に登録終了し、公知申請による適応拡大への具体的行程に移行、平成 25 年度に初発例に対する TPN の試験の開始を目指す。

症例設定の根拠: 標準的再発治療の治療コース数の下限は 1-2 コース、期待する値は 3-4 コースである。これより主要評価項目では閾値 20%、期待値 40% で継続実施可能で有用なレジメンと判断できるとした。 α 片側 0.05、 β 0.2 として I 相の症例数の変動を加味した無効中止判断を有する 2 段階デザイン optimal flexible design で 11+28=39 人としている。

試験 2: 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験

目的: 増悪・再発後で既存薬の治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、外来治療可能な 2 レジメン (VNR+CY、

TMZ+VP) についてそれぞれの有効性について検討する。

背景: 欧米で TPN につぐ再発時の頻用薬で後期開発にある国内未導入・適応外薬の VNL、TMZ の 2 剤について外来緩和療法としての有用性を検討する。いずれも併用療法が有望であり第 II 相の報告がある低侵襲レジメンを採用した。受療機会確保と効率的な臨床情報獲得目的で、2 レジメンを連続して行うデザインとし、いずれのレジメンから開始することが有用か比較する。

エンドポイントと試験デザイン: 全生存期間を主要評価項目とし、副次的評価項目は無増悪生存期間、各レジメンの治療中止までの期間、奏効割合、QOL、有害事象とした Simon's selection design によるランダム化第 II 相試験。試験実施環境と試験期間: 試験 1 と同じ 14 施設で、薬剤を研究費購入して実施。平成 22 年 12 月に全参加予定施設で倫理委員会承認。実質的に開始後 8-9 ヶ月で全 11 例、月 1 例以上の登録がみられている。平成 23 年度中の高度医療への申請を行い、平成 24 年度は高度医療下を実施。平成 25 年度には高度医療後の適応外解消にむけた治験等、承認申請に直結する試験計画を具体化。

症例設定の根拠: 本試験と同様の対象集団における生存期間の報告はないため、期待する生存延長効果から例数設計を行った。2 つの治療群の 1 年生存割合の差が 10% (中央値生存時間で 2 カ月程度)、有効性の劣った治療法の 1 年生存割合が 20~40% の場合を想定した。優れた治療法を選択できる確率が常に 75% 以上になるよう必要症例数 45 例を算出した。

(倫理面への配慮)

両試験と臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面の配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則および臨床研究の倫理

指針に従って以下を遵守している。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験さんについて患者さんまたは代諾者からの自発的同意を文章で得ること。データの取り扱い錠、個人情報保護を厳守すること。効果安全性検討委員会を組織し、研究開始前及び研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

1. 試験 1 の結果詳細については研究分担者で本研究の研究代表者ある牧本および研究事務局を務める河本の分担報告書に記載した。4月から12月までに8例の登録があり、全39例の登録予定数のうち33例に達した。本研究期間内で症例登録を完了し、治療評価の実施の目処が得られた。試験 2 については登録開始後約1年が経過していた、4月から12月までに14例の登録があり全45例の登録予定数の32例が集積された。この間に3件の有害事象報告があった。2件はプロトコール治療終了30以内の死亡例で2例とも終末期であったため治療関連死ではなく原病の進行による死亡と効果・安全性評価委員会より判定されている。もう1例はウイルス感染に伴う脳症、痙攣発作とでありこれは効果・安全性評価委員会より試験治療との関連性が否定出来ないとの見解を受け班会議時に参加施設に対して経過の説明と注意喚起を行った。プロトコール中止基準、レジメン開始基準、コース開始基準、治療変更基準、投与量、臨床検査に逸脱が散見されたが検討の結果エンドポイントに影響する違反は認めなかった。各実施施設での研究状況は分担研究報告書で詳述した。

2. 高度医療評価制度への申請を前提に試験内容、試験実施体制、有害事象の報告について見直しを行った。2試験共通の対応と試験1に特異的な対応および有害事象の報告に関しては河本の報告書で詳述した。試験2に特異的な対応として①当初登録期間2年、総研究期間3

年で試験を開始した。コンスタントに症例登録が有ったが登録予定数には達しないことが明らかになったため登録期間3年、総研究期間4年へ延長の手続きを行った。②最大治療期間の未設定について再検討を行い、その理由について試験計画書に追記した。具体的には第1に試験対象は1年以上生存がまれな群であり、治療はあり得ない集団である。第2にレジメン治療は低侵襲であり、毒性中止規準も設定しているので、毒性が出現しながら継続されることもない。毒性中止規準は通常の2剤併用レジメンなどとなり、かなり低毒性に設定しており、毒性による苦痛や生活による支障が生じるということが通常生じない程度であるため、常に増悪しないでいられるというメリットを上回るデメリットがないと考える点である。

3. ASCO における情報収集に関しては吉村の分担研究報告書にて詳述した。

D. 考察

2試験とも本研究班の母体となった牧本班の研究の一環として立案・作成されすでに開始されている。本研究班に移行後も順調に症例の集積が進んでおり、試験の進行についても特に問題を認めていない。研究計画時には以下の点を期待される成果として上げたのでその観点から考察を加えたい。

- i. 試験実施により、欧米での再発標準薬剤の安全性が担保された臨床使用が可能となる。(短期的成果)
- ii. 2試験とも高度医療下での実施をめざし、最終的に小児がんへの適応拡大が可能となる。(中期的成果)
- iii. 欧米で既に開発されたレジメンの追試でなく、グローバルな視点を導入して世界的にも重要なエビデンスが創出できる。(中期的成果)
- iv. 国内小児がん領域における新薬のエビ

デンス形成および実臨床導入・一般化
まで含めた治療開発モデルの確立につ
ながる。(長期的成果)

i に関しては 2 試験下に対象症例の治療が進
められており、また試験自体が順調に行われて
いることから既に達成されつつある。ii が本年
度の主な課題となっているが、試験 1 につい
ては高度医療評価会議で条件付き承認となっ
ていることからその具体的な対応を進めている。
これらの条件は引き続き高度医療評価制度へ
の申請を控えている試験 2 にも共通する部分
が多く対応が極めて重要である。また既に試験
2 についても平成 23 年 12 月に事前面談を終了
し、最大治療期間についての指摘を受けたため
対応を行っている。本年度中にこれらの条件に
対する対応は終了予定であり平成 24 年度早々
に試験 1 は再申請、試験 2 も申請を行う予定
である。iii について、試験 1 において既に第
II 相の 1st ステージ後の中間解析で部分寛解、
完全寛解例が認められていることから十分期
待される。iv に関しては i から iii までの成果の
結果として得られると考えられ本研究の終了
時までには方向性を確定したい。
以上研究期間として 3 年を予定しているがそ
の初年度の課題はほぼ達成できたと考えてい
る。

E. 結論

本研究の主目的であるドラッグ・ラグの解消
と小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの
確立にむけて、2 つの臨床試験の運営を通して
研究を進めている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

該当無し

H. 知的所有権の取得状況

該当無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療
ビノレルビン+シクロホスファミド(VNR+CY)

対

テモゾロミド+エトポシド(TMZ+VP)

ランダム化第Ⅱ相試験

第 1.2 版

Minimally invasive rPII

実施計画書

研究代表者 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科
研究事務局 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科

小川 淳
小川 淳

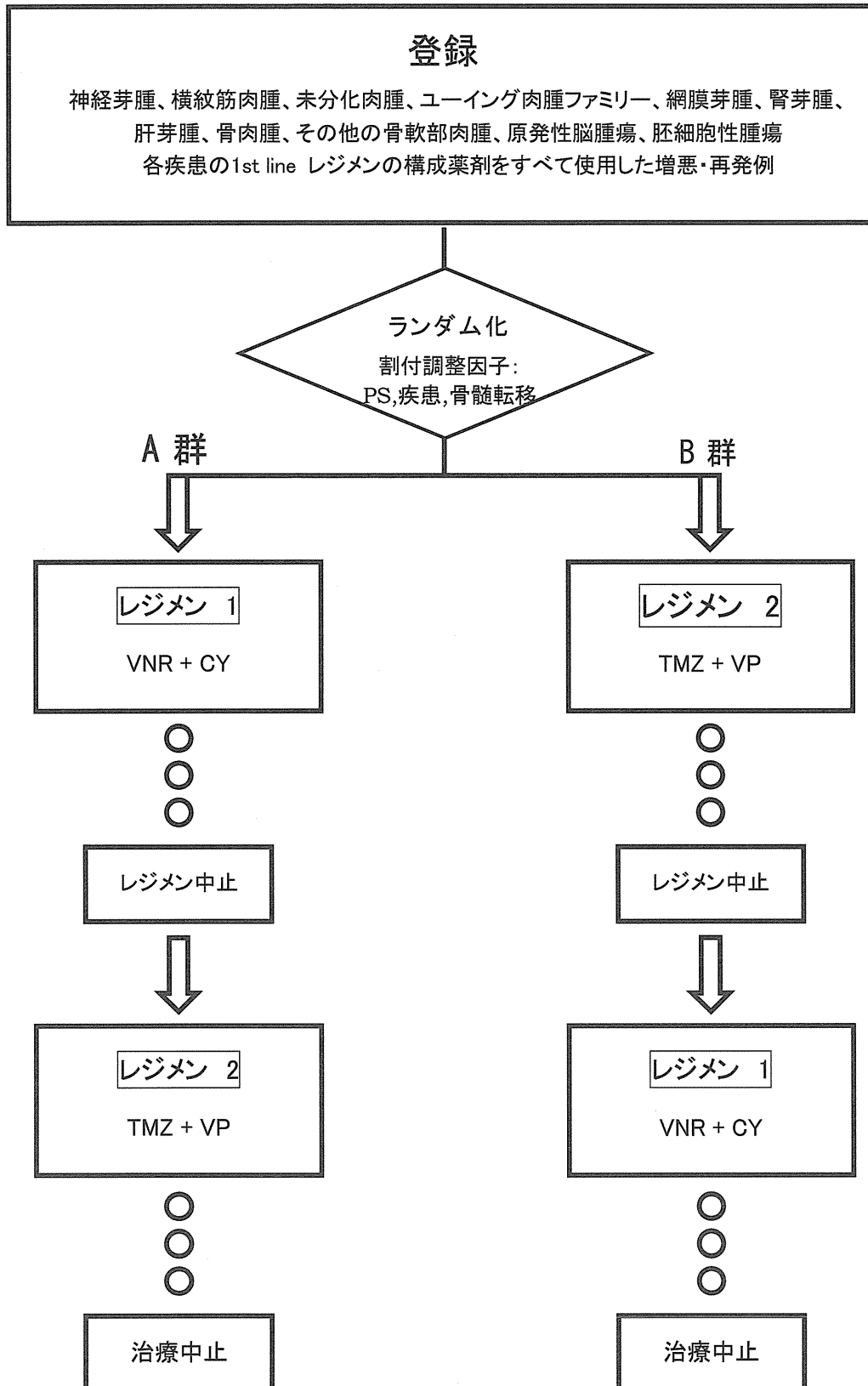
コンセプト固定	2009年1月12日
実施計画書 0.9 版 作成	2009年12月17日(初回 IRB 承認日)
実施計画書 1.0 版 改訂	2010年1月7日
実地計画書 1.1 版 改訂	2010年5月14日
実地計画書 1.2 版 改訂	2011年12月27日
効果・安全性評価委員会承認(改正)	2012年3月1日

注意事項

- 本実施計画書は研究関係者のみを対象に作成されている。研究と無関係の第三者に、研究代表者の許可無く、この文書の提供および文書内容の情報提供をすることは禁ずる。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

増悪・再発後で既存薬(適応薬および準適応薬)での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、外来治療可能な2レジメン(VNR+CY, TMZ+VP)のいずれから始めた場合により長期の生存が得られるかについて検討する。また、それぞれのレジメンの緩和効果、有効性、安全性についても評価する。

試験タイプ: ランダム化第II相試験(選択デザイン)

primary endpoint: 全生存期間

secondary endpoints: 無増悪生存期間、最終増悪までの期間、治療中止までの期間(1回目レジメン、プロトコール)、最良奏効割合、非通院・非入院期間、在宅期間、Patient Oriented Score、有害事象発生数、重篤な有害事象発生割合、有害事象によるレジメン中止数

0.3. 対象

- 1) 罹患している悪性腫瘍が、以下の疾患であることが組織学的に診断されている
神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍
- 2) 3歳以上30歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) ビノレルビンとテモゾロミドについて、いずれも投与歴がない
- 5) 以下のいずれかを1つ以上を満たす。なお
 - ① 28日以内の直近の画像検査(CT, MRI)において、少なくとも1つの腫瘍性病変が確認され、それが以下のいずれかを満たす。測定可能病変の有無は問わない。
 - A) 比較可能な画像検査にはない新病変がある。新病変について組織学的な診断は不要
 - B) 直近画像から21日以上前の比較可能な最新の画像検査と比して、1つ以上の腫瘍性病変が増大もしくは確認できるすべての腫瘍性病変が不変
 - ② 腫瘍と関連する症状が存在する
 - ③ 腫瘍の骨髄転移が確認されている
- 6) 14日以内の抗悪性腫瘍薬(ニトロソウレア以外)、28日以内のニトロソウレア、いずれも使用歴がない
- 7) 緩和的放射線治療の場合、照射終了後14日以上、緩和的ではない放射線治療の場合、照射終了後21日以上が経過している。なお、緩和的な放射線治療は疼痛制御、止血目的など根治を旨としない30Gy以下の低線量治療とし、緩和目的でも照射量が多い場合は緩和的とししない(使用頻度が比較的高い37.5Gy/15Frなどの30Gyを超える線量の場合は緩和的な放射線治療とはしない)。
- 8) 14日以内に外科手術(開放生検を含む)の既往がない
- 9) Eastern Clinical Oncology Group(ECOG)のperformance status(PS)が0~2のいずれか
- 10) 臓器機能が保たれている
- 11) 長径8mm錠剤が内服できる
- 12) 成年の場合: 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている
満16歳以上の未成年の場合: 試験参加について患者本人および代諾者*から文書で同意が得られている
満15歳以下の年齢の場合: 試験参加について代諾者*から文書で同意が得られている
*代諾者は「臨床研究の倫理指針」の定義による。

0.4. 治療

割り付けられた群がA群であればレジメン1をB群であればレジメン2を開始する。レジメン中止規準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止規準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始規準をみたした後にA群であればレジメン2をB群であればレジメン1を開始し、レジメン中止規準を満たさない限り繰り返し治療を行う。いずれも外来治療とするが、各レジメンの1コース目は入院管理とする。G-CSFの予防投与はしない。

A群: レジメン1(VNR+CY) → レジメン2(TMZ+VP)

B群: レジメン2(TMZ+VP) → レジメン1(VNR+CY)

レジメン1: ビノレルビン(VNR)30分静注+シクロホスファミド(CY)継続内服。VNRは25mg/m²/dを

コース開始日を d1 として、d1,8,15 に静注する。CY は 25mg/m²/d を d1-28 内服する*。
28 日間を 1 コースとする。

レジメン 2: テモゾロミド(TMZ)内服+エトポシド(VP)内服。TMZ は 150 mg/m²/d をコース開始日を d1
として d1-5 に内服*する。VP は 50 mg/m²/d を d1-12 に内服*する。28 日間を 1 コースと
する。

あ *体表面積による投与量内服するための実際の内服方法は 6.1.2 参照

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 約 45 例

予定研究期間: 登録期間 3 年、追跡期間 1 年、総研究期間 4 年)

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(16.3)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: 治療開発支援センター(16.10)

有害事象報告の手続き: 治療開発支援センター(16.10)

試験情報ウェブ・サイト: <http://www.nposuccess.jp/datacenter/>

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)

併用療法(TI療法)の第I/II相臨床試験

第1.4版

TI pl/II

実施計画書

研究代表者: 国立がんセンター中央病院 小児科 牧本 敦
研究事務局: がん・感染症センター都立駒込病院 小児科 河本 博

実施計画書 1.0 版 作成	2007 年 12 月 28 日
実施計画書 1.1 版 作成	2008 年 2 月 8 日
実施計画書 1.2 版 作成	2008 年 3 月 13 日
実施計画書 1.3 版 作成	2008 年 11 月 25 日
実施計画書 1.4 版 作成	2010 年 5 月 31 日

注意事項

- 本実施計画書は研究関係者のみを対象に作成されている。研究と無関係の第三者に、研究代表者の許可無く、この文書の提供および文書内容の情報提供をすることは禁ずる。
- 本文書では、国内で製造販売されている塩酸ノギテカン（ハイカムチン）を欧米表記にならない“トポテカン”と記載する。

0. 概要

0.1. 目的

小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性(dose-limiting toxicity; DLT)の同定を行い、投与量の最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD)を決定し、推奨用量(recommended dose; RD)での安全性と有効性について検討する。

試験タイプ: 第 I/II 相試験

第 I 相部分: primary endpoint: MTD 決定

secondary endpoints: DLT の同定(全設定用量、各設定用量)、DLT 発生割合(各設定用量)、有害事象(DLT によらない)の発生割合(全設定用量、各設定用量)

第 II 相部分: primary endpoint: (RD で)4 コース以上の治療を行うことができる割合

secondary endpoints: 奏効割合(測定可能病変をもつ全症例、各疾患)、無増悪生存期間(全登録例)、生存期間(全登録例)、有害事象の発生割合(全症例、各罹患臓器)

0.2. 対象

- 1) 以下の疾患であることが組織学的に診断されている
神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫
- 2) 1 歳以上 30 歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) 20 コースを越える化学療法歴がない
- 5) 5 年以内に同種造血幹細胞移植の既往がない
- 6) 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 7) 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 8) 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 9) 14 日以内に外科手術(開放生検を含む)の既往がない
- 10) トポテカン投与歴がない
- 11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか
- 12) 日常生活に支障をきたす脳高次機能の異常がない
- 13) 臓器機能が保たれている
- 14) 21 日以内にけいれん重積の既往がない
- 15) イホスファミド投与開始後 48 時間以内にけいれん重積の既往がない
- 16) 成年の場合: 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている
満 16 歳以上の未成年の場合: 試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている
満 15 歳以下の年齢の場合: 試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

0.3. 治療

第 I 相試験の治療方法:

(1) 投与方法と支持療法:

イホスファミド 1 時間点滴静注後、トポテカン 2 時間点滴静注を大量輸液、メスナ併用、5HT₃ 阻害剤予防投与下で 1 日 1 回、連続 5 日間施行する、21 日間 1 コースの治療を最大 6 コースまで繰り返す。両剤の 1 回投与量は登録時の用量レベルに従う。G-CSF は予防投与する。

(2) 用量レベル:

次ページの表の用量レベルのうち、Continual Reassessment Method (CRM) 法に従い、下表の用量レベルの一つが割り付けられる。用量レベル決定のための DLT 評価は初回コースのみ行う。治療中 DLT 評価未確定例を 3 例まで許容する。また level 0 で 3 割を超える毒性が推定されたら試験中止を検討する。

用量レベル	トポテカン (mg/m ²)	イホスファミド (g/m ²)
Level 0	0.6	1.2
Level 1	0.75	1.2
Level 2	0.9	1.2
Level 3	1.1	1.2

第II相試験の治療方法:

第I相試験により決定されたRDを投与量として、第I相試験と同様の投与方法で治療する。G-CSFの予防投与は行わない。G-CSF予防投与以外の支持療法は第I相試験と同様とする。

0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 35-40例(第I相:約20例、第II相:15-20例)

予定研究期間: 登録期間4.5年、追跡期間1年、総研究期間5.5年

0.5. PK-PD試験

第I相試験施行時に、トポテカンに関する薬物動態・薬力学試験を施行する。

予定症例数は約10例。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.4.)

PK-PD試験の内容や実施に際する問題など: PK-PD試験事務局(16.5.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: 治療開発支援センター(16.10.)

有害事象報告の手続き: 治療開発支援センター(16.10.)

試験情報ウェブ・サイト: <http://www.nposuccess.jp/sc/>

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化事業研究事業)研究

「小児固形腫瘍で欧米臨床導入済みの
国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究」班
平成23年度第1回班会議

プログラム

13時～14時50分

イントロ (10分)

- 1.再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相臨床試験(試験進捗報告、モニタリング報告) (40分)
- 2.再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルピン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドランダム化第II相臨床試験(試験進捗報告、モニタリング報告) (40分)
- 3.高度医療評価制度申請の進捗報告 (20分)

(休憩)

15時～16時40分

- 4.欧米の小児がん治療開発の現状:ASCO2011報告 (60分)
 - i. Plenary presentation 国立がん研究センター中央病院 鈴木孝二
 - ii. 小児固形がんに対する分子標的薬 国立がん研究センター中央病院 河本博
 - iii. 小児がん治療開発における試験デザイン 京都大学 吉村健一
 - iv. 標準治療開発のトピックス 新潟県立がんセンター新潟病院 小川淳
- 5.来年度以降の班研究の方向性について (40分)

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化事業研究事業)研究

ア. 臨床研究推進研究
④ 既に作成済みのプロトコールに基づいて実施する臨床研究

小児固形腫瘍で欧米臨床導入済みの 国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究

新潟県立がんセンター新潟病院
小児科 小川 淳

背景

- GCP省令後、小児固形腫瘍領域の抗腫瘍薬について、国内で本格的な企業治験の実施はない。
- 1980年代以降、使用薬剤に変わりなく、初発時標準治療実施にも支障を来している。

本研究グループでは、欧米で小児固形腫瘍再発・初発時薬剤として使用されており、2004年のASCOでFDAが承認をすべきとした

- 塩酸ノギテカン (TPN)
- テモゾロミド (TMZ)
- ビノレルビン (VNL)

の本邦での薬剤開発に取り組んできた。(H19, H20牧本班)

目 的

ドラック・ラグの解消	<ul style="list-style-type: none"> ・公的資金下に質の高い臨床試験を行いエビデンス収集をおこなう。 ・平成23年度中に両試験とも高度医療制度への導入を計り、また研究期間終了までに適応外申請に至る具体的な行程を確定する。
小児固形腫瘍 新規治療薬の 開発スキームの確立	各治療シーン(再発期、終末期)に於いて、欧米で開発されたレジメンの単なる追試でなく、グローバルな視点から、世界的にも重要なエビデンスを創出する。

試験1: (TI phase I/II)

再発小児固形腫瘍に対するTPNとIFO併用療法(TI療法)の第I/II相臨床試験の第II相

目的	欧米の再発標準薬であるTPNの適応拡大を最終目標とし、米国で再発標準とされたCYとの併用:TC療法に対して、CYより再発症例に有効とされるIFOとの併用でより有効なレジメンを開発する。
治療方法	第I相で決定した用量にて5日間連続投与。 3週1コースの治療を最大6コース行う。
試験 デザイン	4コース治療完遂割合を主要評価項目とし、奏効割合、(無増悪)生存期間、有害事象を副次的評価項目とした、 <u>第I/II試験の第II相</u>
症例設定 の根拠	<ul style="list-style-type: none"> ・標準的再発治療の治療コース数の下限は1-2コース、期待する値は3-4コースである。これより主要評価項目では閾値20%、期待値40%で継続実施可能で有用なレジメンと判断できるとした。 ・α片側0.05、β0.2としてI相の症例数の変動を加味した無効中止判断を有する2段階デザインoptimal flexible designで13+20=33人
進捗	<ul style="list-style-type: none"> ・中間解析終了。試験継続可能。(第I相試験結果をASCO 2010にて発表) ・平成22年に高度医療会議で条件付き承認。平成23年度は高度医療下で実施予定。平成25年度中の公知申請を目指す。

試験2: (minimally invasive rPII)

再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第II相試験

目的	欧米でTPNにつぐ再発時の頻用薬であるVNL、TMZの2剤について低侵襲性外来緩和療法としての有用性を検討する。
治療方法	多数回再発小児悪性固形腫瘍に対してTMZは経口エトポシド (VP) との併用 (TMZ+VP)、VNLは経口シクロホスファミド (CY) との併用 (VNL+CY) について、TMZ+VP → VNL+CY と VNL+CY → TMZ+VP を比較する。
試験デザイン	主要評価項目を全生存期間とし、副次的評価項目はQOL、有害事象等とした Simon's selection designによるランダム化第II相試験。
症例設定の根拠	期待する生存延長効果から例数設計を行った。2つの治療群の1年生存割合の差が10% (中央値生存時間で2カ月程度)、有効性の劣った治療法の1年生存割合が20~40%の場合を想定した。優れた治療法を選択できる確率が常に75%以上になるよう必要症例数45例を算出。
進捗	<ul style="list-style-type: none"> 10例の初期安全性評価 (DLT報告を利用した実行可能性確認) 終了。 平成23年度中に高度医療申請をめざす。

試験実施施設と支援組織

治験の実績が多いもしくは多施設研究グループから推薦された症例数の多い病院で実施

実施医療機関名	T1 pI/II	Minimally Invasive rPII
国立がん研究センター中央病院*	15	8
国立がん研究センター東病院	-	1
日本大学医学部附属板橋病院	3	0
静岡県立静岡がんセンター	1	2
新潟県立がんセンター新潟病院	2	1
大阪市立総合医療センター	0	4
滋賀医科大学附属病院	1	0
国立病院機構九州がんセンター	1	-
兵庫県立こども病院	-	0
福島県立医科大学付属病院	-	0
鹿児島大学病院	-	0
愛知県がんセンター中央病院	-	2
埼玉県立小児医療センター	-	0
計	23	18

- 支援組織 (データセンター、委員会事務局):
NPO法人小児がん治療開発サポート (代表: 秦順一)
- 生物統計家 (分担1、協力1)、臨床薬理学専門家 (協力1)、効果安全性評価委員 (協力2)