

期待される成果

短期的	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。(既に達成)
中期的	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。
長期的	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。

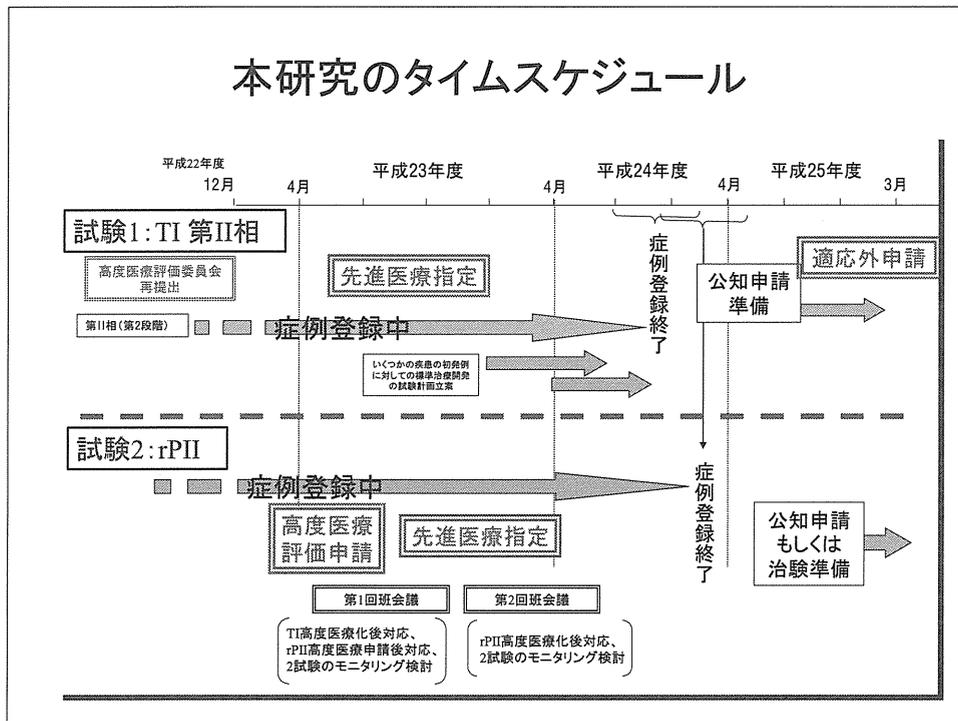
研究費内訳

消耗品(薬剤購入代など)	800 - 900 万円
データセンター委託	300 - 400 万円 / 試験 × 2
試験資料・会議費	20 - 40 万円
各施設の配分(消耗品など)	20 万円 / 施設

研究費内訳

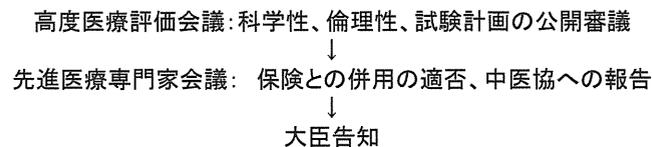
消耗品(薬剤購入代など)	800-900-400万円
データセンター委託	300-400-550万円 / 試験 × 2
試験資料・会議費	20-40-100万円
各施設の配分(消耗品など)	20-12万円 / 12施設

本研究のタイムスケジュール



抗悪性腫瘍薬の適応外使用と高度医療評価制度

高度医療: 医学・医療の高度化や医療技術を受けたいという患者のニーズに対応するため未承認の医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を保険診療と併用できる制度。薬事法上の承認申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的としている。



- データの信頼性の担保 (モニタリング体制、データマネジメント体制)
- 薬事承認までのロードマップ
- 高度医療の実施の意義
- データを次なる試験の計画または公知申請の際にどの様に活用し得るのか

問題は資金源の確保!

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
(minimally invasive rPII)

モニタングレポート

検討事項

1. 登録期間の延長の必要性について
2. 登録時合併症例
3. プロトコール不遵守例
4. 有害事象評価
5. AE報告例(最終プロトコール治療から30日以内の死亡3例)
6. 有効性の評価

6.5.3. 減量規定

① 減量の投与レベル

以下に減量の際の薬剤毎の用量レベルと用量用法を開始用量をレベル 0 として掲載した。なお CY については減量しないため、掲載していない。投与量計算は開始用量のときと同様であるが、次ページ冒頭に再掲する。

薬剤	用量レベル	用量	用法
VNR	レベル 0	25mg/m ²	d1,d8,d15
	レベル-1	20mg/m ²	d1,d8,d15
	レベル-2	15mg/m ²	d1,d8,d15
TMZ	レベル 0	150mg/m ² /d	d1-5
	レベル-1	100mg/m ² /d	d1-5
VP	レベル 0	50mg/m ² /d	d1-12
	レベル-1	50mg/m ² /d	d1-8

6.5.3. P 38

1. レジメン1 (VNR+CY)のみ
コース治療前に、Grade2の「末梢性運動ニューロパチー」、「末梢性感覚ニューロパチー」のいずれかが見られた場合、VNRの用量レベルを-1減じる。
2. レジメン1 (VNR+CY)、レジメン2 (TMZ+VP)に共通
以下の減量基準を前コースで認めた場合には次コースのVNR(レジメン1)、TMZ及びVP(レジメン2)の用量レベルを-1減じる。
尚、以下の減量規準はスキップ規準の②にiiiが加わったものである。
i. 以下のGrade4の血液毒性
白血球1000/mm³未満、血小板 2.5×10^4 /mm³未満、Hb<6.5g/dl
ii. 以下のGrade3の非血液毒性
・胃腸障害、に関する有害事象：「嘔吐」、「悪心」、「食欲不振」、「疲労」
・臨床検査：「ALP」、「AST」、「ALT」、「GGT」
・代謝および栄養障害：
「食欲不振」、「高カルシウム血症」、「低カルシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」
iii. コース治療開始後6週以内(治療開始日をd1としてd42まで)に、コース開始規準をみたさなかった

有害事象評価 Grade3, 4

51コース中

		Grade3		Grade4	
項目	件数	項目	件数	項目	件数
ALT/AST	3	便秘	1	高Na	1
Cre	1	下痢	1	呼吸困難	2
低Na	3	悪心	1		
低K	2	嘔吐	1		
低P	4	FN	4		
疲労	3	腫瘍疼痛	4		
倦怠感	1	呼吸困難	4		
食欲不振	4	肺臓炎	1		
脱水	2	末梢運動 神経	1		

AE報告例 (最終プロトコール治療から30日以内の死亡3例)

- 3例とも悪性腫瘍の終末期として通常の経過であり、試験治療が悪影響を与えた可能性は低い。
- 2例については効果安全性評価委員会の審査結果も同様の判断であった。
- AE報告に記載された有害事象が計画書の予期される有害事象に含まれない場合は追加を行う。
- 今後も同様のケースが一定数発生すると予想される。AE報告は従来通りの基準で報告し、事務局判断で緊急性に乏しい場合は年2回まとめて効果安全性評価委員の審査をうける。

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

国立がん研究センター中央病院
小児腫瘍科 牧本 敦

研究予算(平成23年度)

1. 厚生労働科学研究費(小川班)
2. がん研究開発費(牧本班)
3. 日本医師会治験推進研究事業(河本班)
 - グルカルピダーゼ医師主導治験
4. ゴールドリボン臨床研究助成(牧本主任)
 - イリノテカン併用療法の開発(VI-pII, GEMIRI-pI)
5. がん研究開発費(平家班・牧本分担)
 - リポソーム包埋IFN- β 遺伝子治療
6. がん研究開発費(中面班・細野分担)
 - グリピカン-3を標的とした腫瘍ワクチン
7. 厚生労働科学研究費(中面班・細野分担)
 - 芽腫に発現する抗原を標的とした腫瘍ワクチン併用療法

国立がん研究センター(NCC)がん研究開発費

- 財源:国立高度専門医療センター(NC)に分配される運営交付金
- 予算規模:16億3千万円(平成23年度予算)
– プラス特別枠:14億8千万円
- 我が国全体のがん医療の基盤となる研究、我が国全体のがん医療を患者の視点に立って飛躍的に向上させるような、NCCでなければ達成できないと考えられる研究
- 現在の継続研究終了後は、NCC職員のみが応募できる研究費となる

平成23年度がん研究開発費(23-A-24) 小児がんに対する標準治療確立 のための多施設共同研究

主任研究者
国立がん研究センター中央病院
小児腫瘍科 牧本 敦

平成23年度がん研究開発費(23-A-24)

小児がんに対する標準治療確立 のための多施設共同研究

牧本 敦(主任)	小児がんの標準治療確立のための臨床研究
堀部 敬三	小児造血器腫瘍に対する治療開発と臨床試験推進
檜山 英三	肝芽腫等の希少小児がんの治療開発
原 純一	小児脳腫瘍に対する治療開発
瀧本 哲也	小児固形腫瘍に対する臨床試験推進
鈴木 茂伸	小児眼腫瘍に対する治療開発
吉村 健一	小児がんの標準治療確立のための臨床試験デザイン

本研究班で支援する臨床試験

1. non-T中間リスク第一再発ALLに対する微小残存病変(MRD)によるリスク層別化治療の第II相臨床試験(ALL-R08-II)
2. I期II期リンパ腫の標準治療確立のための後期第II相試験(LLB-NHL03)
3. 小児髄芽腫に対する新リスク分類に基づく治療適正化の第II相試験
4. 非定型奇形腫様/横紋筋肉腫様腫瘍(AT/RT)に対する多剤併用化学療法と放射線療法のパイロット試験
5. 標準リスク群肝芽腫へのシスプラチン単剤療法による聴力障害軽減に対してのチオ硫酸ナトリウムによる有効性を検証する国際多施設共同標準ランダム化第III相試験
6. 限局性ユースリング肉腫ファミリーに対する標準治療VDC-IEに対するVDC-TIのランダム化第II相試験
7. 転移性肉腫に対するアジュバント化学療法としての塩酸ノギテカン併用化学療法および大量化学療法の第I相試験
8. 網膜芽腫に対する眼球温存を意図したneo-adjuvant化学療法のランダム化第II相試験
9. 網膜芽腫に対するメルファラン眼動脈内注入療法の第II相試験
10. 中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC対VAC-VIランダム化第III相臨床試験 [ARST0531]

平成23年度がん研究開発費 小児がんに対する標準治療確立のための多施設共同研究

目的： 小児がんに対する多施設共同臨床試験の推進と、それによる標準治療確立

方法： 各疾患グループと支援組織により、定められた臨床試験プロジェクトを実施する

日本白血病リンパ腫
研究グループ (JPLSG)
堀部敬三

小児固形がん臨床試験
共同機構 (JAPST)
原 純一・檜山英三・牧本 敦

網膜芽腫等
眼腫瘍
鈴木茂伸

COG-Japan
国際共同試験
牧本 敦

1期Ⅱ期リンパ腫の標準治療確立のための後期第Ⅱ相試験 (LLB-NHL03)	第1再発ALLに対するMRDによるリスク層別化治療の第Ⅱ相試験 (ALL-R08-II)	AT/RTIに対する多剤併用化学療法と放射線療法のパイロット試験	標準リスク群肝芽腫の聴力障害に対するチオ硫酸ナトリウム国際共同第Ⅲ相試験	転移性肉腫に対するメドレカン併用化学療法・大量化学療法・大量化学療法での第Ⅲ相試験	低毒性ユーイング肉腫に対する標準治療VDC-IIに対するVDC-IIのランダム化第Ⅱ相試験	網膜芽腫に対するGno-adjvant化学療法での第Ⅱ相試験	網膜芽腫に対するメルフラン細胞内注入療法での第Ⅱ相試験	中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC対VAC-VIランダム化比較試験
--	--	----------------------------------	--------------------------------------	---	---	--------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------

NPO法人
臨床研究支援機構
(OSCR)

成育医療研究センター
臨床研究支援部
瀧本哲也

NPO法人小児がん治療
開発サポート(SUCCESS)
吉村健一

北里大学
臨床薬理
研究所

期待される成果：

1. 希少かつ多様な小児がんの各疾患に対する臨床試験プラットフォームの安定
2. 米国Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験体制整備と共同研究
3. 1,2による小児がんの標準治療開発を目的とした臨床試験の体系的・効率的な実施
4. 他の研究費での支援が困難な超希少疾患(肝芽腫、肉腫など)の治療開発
5. 過去に未実施だった眼腫瘍領域の臨床試験を実施し、医療技術の一般化を推進

COG-Japan構想

～薬事問題解決の一手段として～

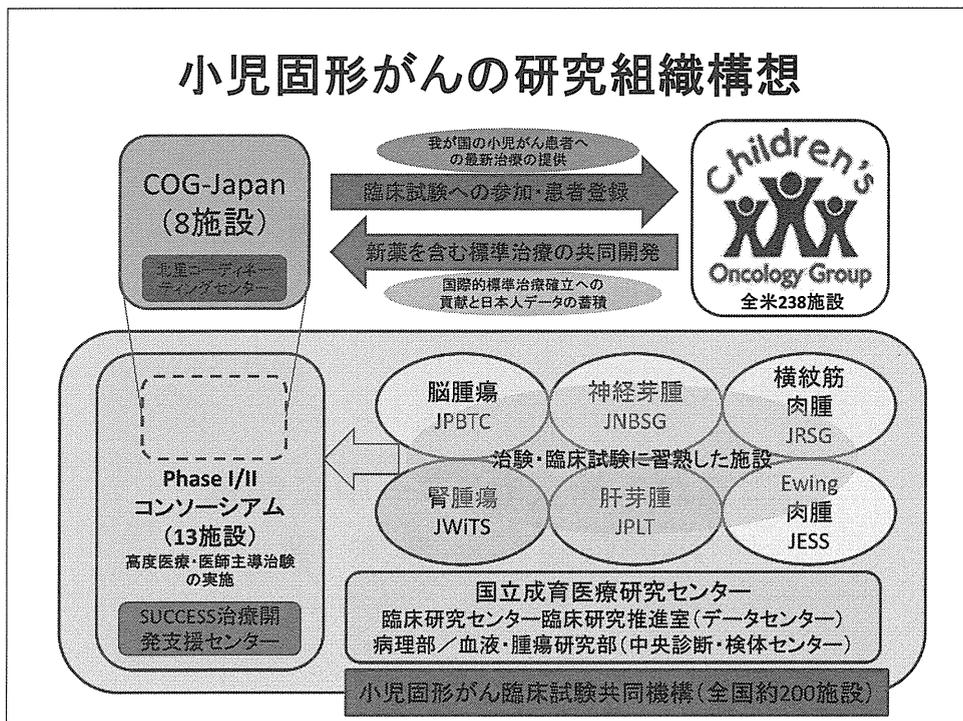
国立がん研究センター中央病院

小児腫瘍科 牧本 敦

経緯

- 適応外薬を含む試験アームの必要性
- 未承認薬導入アクションの必要性
- 固形腫瘍分野での第III相試験の困難さ
- 2010年厚生労働省グローバル臨床研究拠点整備事業(北里大学)での採択
- 2011年厚生労働科学研究への不採択
- 当該がん研究開発費での追加公募により採択

小児固形がんの研究組織構想



COG-Japan Coordinating Center

北里大学臨床薬理研究所

臨床試験コーディネーティング部

青谷恵利子, 山内美香子, 風見葉子, 山村智恵

July 22, 2011

平成23年度がん研究開発費(23-A-24)

「小児がんに対する標準治療確立のための多施設共同研究」第一回班会議

厚生労働省グローバル臨床研究拠点整備事業 2009年度開始(3年プロジェクト)

- 目標：革新的な医薬品等の国際共同開発を推進する
- 概要：外国の研究機関と国内の臨床研究実施機関との共同研究の実施及び連携を図るための実施支援体制として、グローバル臨床研究拠点を整備する
- 選定された研究機関：
 - － 北里大学臨床薬理研究所
 - － 慶應義塾大学

アクションプラン

2010-2011年度:

- 日本の施設が海外の「臨床試験グループ」が実施する試験に参加できるよう支援する

- ✓ 婦人科(GOG)以外の領域へ支援を拡大
- ✓ 2010年11月プロジェクト募集&採択

プロジェクト:

Children's Oncology Group (COG) への参加

申請者: 牧本 敦

所属機関: 国立がん研究センター中央病院



- 企業が実施する国際共同治験をサポートする
- 日本の研究者主導で実施する国際共同試験/治験を支援する
- グローバルスタディコーディネーター育成に向けて、研修生を受入れる

COG 参加準備の状況(施設の登録)

2011/July/ 21

施設名	IRB	FWA	International Associate Member 登録		
			代表者のCV	申請書類	推薦状
国立がん研究センター 中央病院	○	○	○	準備中	
新潟県立がんセンター 新潟病院	○	○	準備中	準備中	1名分 内諾あり
福島県立医科大学附属病院	○	○			
日本大学医学部附属板橋病院	○	○	準備中	準備中	調整中
静岡県立静岡がんセンター	○	○			
大阪市立総合医療センター	○	手続き中			
広島大学病院	○	○	○(約10年以上前よりMember)		
鹿児島大学病院	○	○			

※COG Full Member 2名からの推薦状が必要

進捗状況

(倫理教育&NCI Investigator登録) 2011/July/ 21

施設名	倫理教育	NCI Investigator 登録手続き※
国立がん研究センター 中央病院	受講中(4名)	
新潟県立がんセンター 新潟病院	受講中(1名)	
福島県立医科大学附属病院	受講済(3名) 受講中(1名)	申請書類準備中 (3名)
日本大学医学部附属板橋病院	受講中(4名)	
静岡県立静岡がんセンター	受講中(1名)	
大阪市立総合医療センター		
広島大学病院	受講中(1名)	
鹿児島大学病院		

※ NCI Investigatorの登録手続きは、倫理教育受講終了後に開始
各施設2名以上のInvestigator登録

今後の Paperwork

- ✓ OHRPへIRB登録
- ✓ OHRPへ施設登録(FWA)

- ✓ NCIへInvestigator登録
- NCIへ支援スタッフ登録(CTEP登録)
- 倫理教育

- COGへ参加申請書類
 - International Associate member→Full member

- COG試験の準備
 - プロトコル/IC文書の翻訳
 - 各種マニュアル作成
 - CTSUへIRB承認記録を提出

- 国内ピアレビュー監査体制の整備

中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC 対
VAC-VI ランダム化第III 相臨床試験
[ARST0531]

国立がん研究センター中央病院
小児腫瘍科 牧本 敦

中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC 対
VAC-VI ランダム化比較試験 (ARST0531)

対象

中間リスク横紋筋肉腫、すなわち転移のない胞巣型組織型(ステージ1-3)と予後不良部位から発生する(ステージ2, 3)切除不能の胎児型組織型の患者。

目的

この対象が達成している長期無増悪生存割合 (FFS) 65%をより改善する事

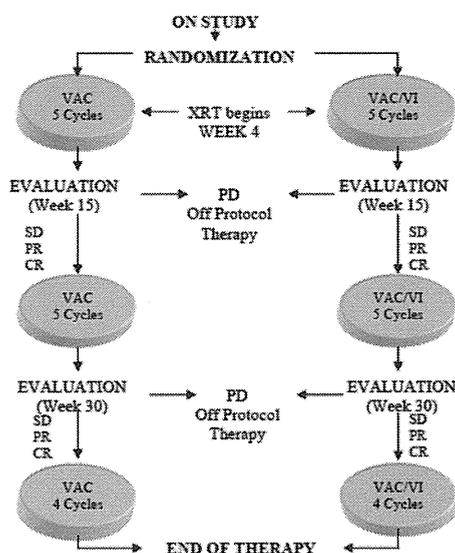
中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC 対 VAC-VI ランダム化比較試験 (ARST0531)

方法

従来の標準治療であるビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド併用 (VAC) 療法群と、VAC 療法とビンクリスチン、イリノテカン併用 (VI) 療法を交互に投与するVAC-VI療法群を設定し、ランダム化比較試験を行う。

全14コースの化学療法に加え、局所治療としての放射線治療を第4週に実施する。

中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC 対 VAC-VI ランダム化比較試験 (ARST0531)



中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC 対 VAC-VI ランダム化比較試験 (ARST0531)

統計学的事項

“Cure model”に従い、3年FFS70%であれば長期FFSが65%になると仮定。

長期FFSを65%から76%に改善させる前提で検出力80%を確保するため、486症例が必要と計算。

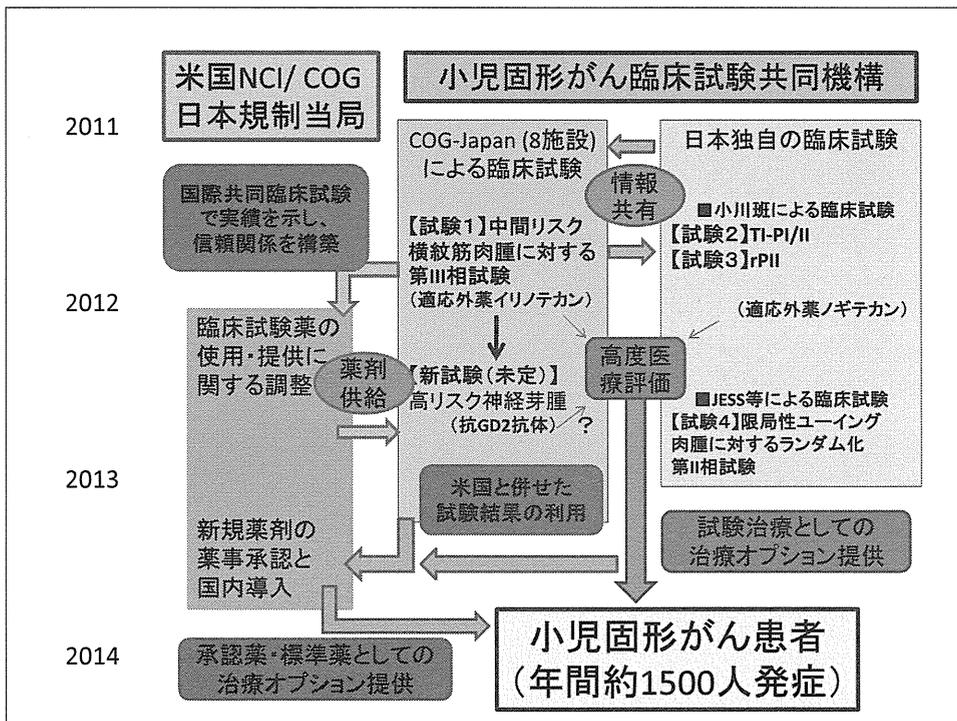
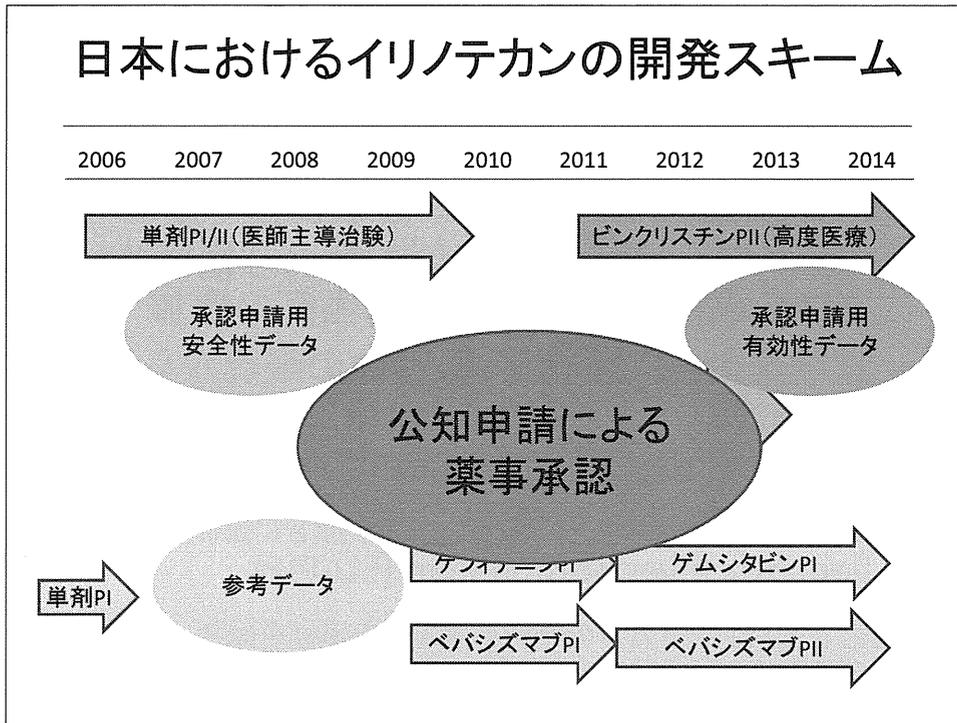
現在の進捗

2006年12月に開始され、2010年4月時点で約半数の242例が登録。2012年末に登録終了と予想。

本試験を選択した理由

- 比較的頻度の高い小児固形腫瘍
- 全国的な臨床試験が走っておらず(当時は計画もなかった)、国内プロジェクトを障害する可能性が少ない
- 適応外薬の中でも治験が実施されたことのあるイリノテカンを試験アームに含み、薬事的観点で日本人データを残す意義が大きい
- 未承認薬を含まず、レジメンの安全性と実行可能性が高い

日本におけるイリノテカンの開発スキーム



現在の到達地点と今後考えるべき事

- 研究予算: がん研究開発費は比較的安定、しかし新規開発には競争的資金獲得が必須
- マンパワー: 限られた医師の努力→積極的にプロジェクト創出・実現できる医師の増加
- 試験薬剤と試験設定: 患者数の限界から、周到な計画とプライオリティの決定が必要
- 製薬企業: 医師が製薬企業にアピール
- 制度: 医師主導治験、高度医療評価制度、Pediatric Investigation Plan (EU-PIP)

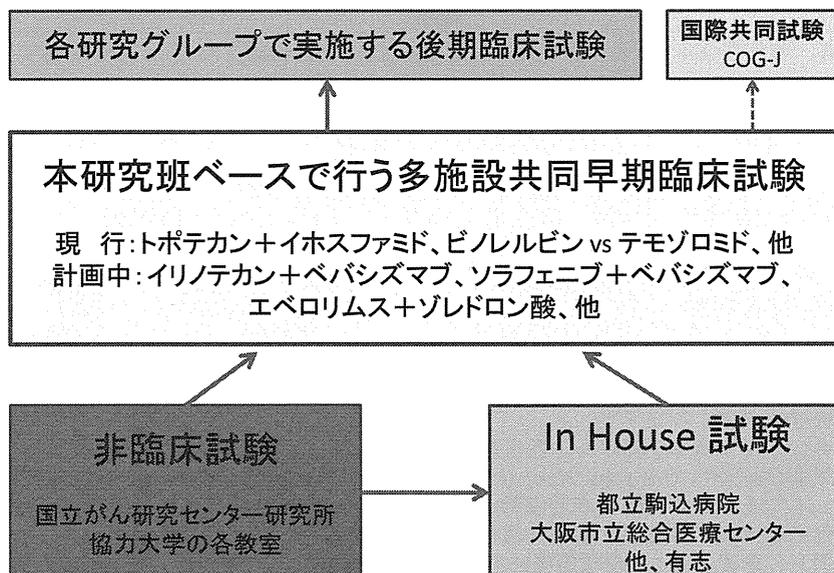
協力施設・協力研究者の情報共有と密な連携を保ち、治療開発のactivityと実行可能性を維持するための方策を求む

平成23年度 厚生労働科学研究補助金(医療技術実用化総合研究事業)
「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」
(小川 淳 班)

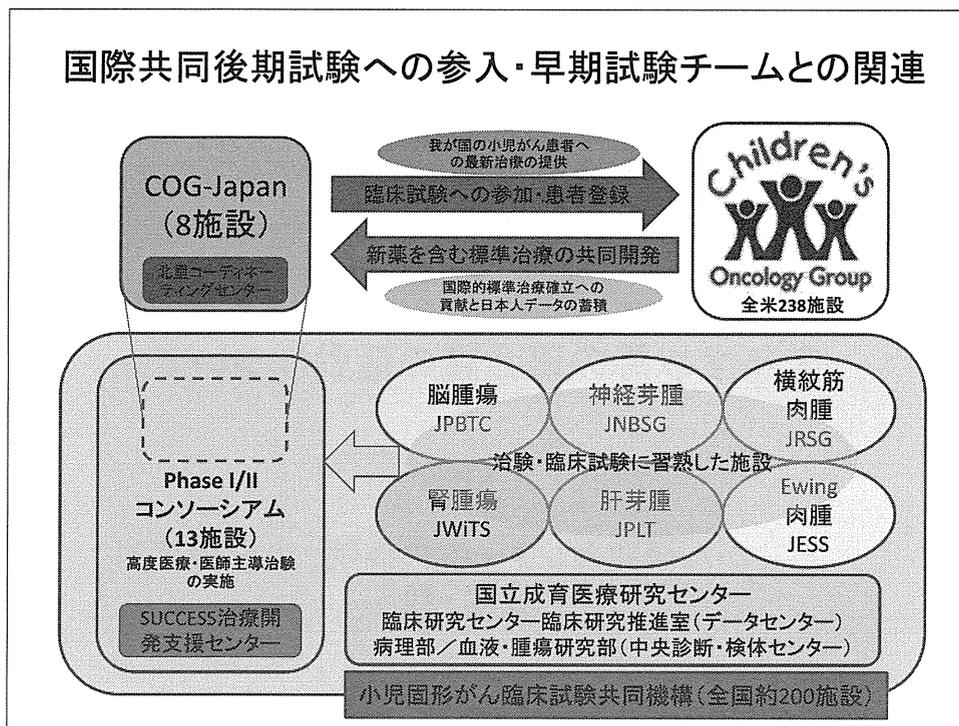
来年度以降の班会議の活動について

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科
牧本 敦

日本の適応外・未承認薬問題解決のために



国際共同後期試験への参入・早期試験チームとの関連



平成23年度がん研究開発費 小児がんに対する標準治療確立のための多施設共同研究

目的: 小児がんに対する多施設共同臨床試験の推進と、それによる標準治療確立

方法: 各疾患グループと支援組織により、定められた臨床試験プロジェクトを実施する

日本白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 堀部敬三	小児固形がん臨床試験共同機構 (JAPST) 原 純一・檜山英三・牧本 敦	網膜芽腫等 眼腫瘍 鈴木茂伸	COG-Japan 国際共同試験 牧本 敦
I期II期リンパ腫の標準治療確立のための後援第II相試験 (LLB-NHL03)	第1再発ALLに対するMRDによるリスク層別化治療の第II相試験 (ALL-R08-II)	AT/RTIに対する多剤併用化学療法と放射線療法のパイロット試験	標準リスク群肝芽腫の助力障害に対するオラセ酸ナトリウム国際共同第III相試験
	転移性肉腫に対するノボテカシチニブ併用化学療法・大量化学療法・大量化学療法化の第II相試験	限局性ユーング肉腫に対する標準治療VDC-IIに対するVDC-IIのランダム化第II相試験	網膜芽腫に対するneo-adjutant化学療法・網膜芽腫に対するメルフルン注射薬の第II相試験
			中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC-VAC-VIランダム化比較試験
NPO法人 臨床研究支援機構 (OSCR)	成育医療研究センター 臨床研究支援部 瀧本哲也	NPO法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) 吉村健一	北里大学 臨床薬理 研究所

期待される成果:

1. 希少かつ多様な小児がんの各疾患に対する臨床試験プラットフォームの安定
2. 米国Children's Oncology Group (COG)との国際共同臨床試験体制整備と共同研究
3. 1,2による小児がんの標準治療開発を目的とした臨床試験の体系的・効率的な実施
4. 他の研究費での支援が困難な超希少疾患(肝芽腫、肉腫など)の治療開発
5. 過去に未実施だった眼腫瘍領域の臨床試験を実施し、医療技術の一般化を推進