

201215017A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 淳

平成25 (2013) 年3月

目 次

I. 総括研究報告

小児固形腫瘍領域で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)	
第1回班会議資料：平成24年7月28日13時～ 国立がん研究センターにて -----	6
第2回班会議資料：平成25年2月2日13時～ 国立がん研究センターにて -----	22

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. 小児固形腫瘍領域で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. 小児固形腫瘍領域で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 -----	46
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 -----	48
原 純一	
5. 小児固形腫瘍領域で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 -----	49
菊田 敦	
6. 小児固形腫瘍領域で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
多賀 崇	
7. 小児固形腫瘍領域で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 -----	54
康 勝好	
8. 小児固形腫瘍領域で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 -----	59
岡本 康裕	

9. 小児固形腫瘍領域で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 -----	61
山田 健志	
10. 小児固形腫瘍領域で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 -----	65
石田 裕二	
11. 小児固形腫瘍領域で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
稲垣 二郎	
12. 小児固形腫瘍領域で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 -----	69
細野 亜古	
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 -----	71
吉村 健一	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	75

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

小児固形腫瘍領域で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2月までに1例(18例)の登録があり、全39例(75例)の登録予定数のうち34例(61例)が集積された。試験1においてはTPについてメーカーが医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の答申をうけ公知申請を行った。2013年1月31日に公知申請が了承された。試験2に関しては事前相談を終了し先進医療B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ている。

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	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
牧本 敦 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 科長	岡本 康裕 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診療センター小児科 講師
河本 博 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 医員	山田健志 愛知県がんセンター中央病院整形外科 医長
麦島 秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授	石田 裕二 静岡県立静岡がんセンター 小児科部長
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	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
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	細野 亜古 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 医員

A. 研究目的

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 phaseI/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展をもたらさう。

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. また先進医療 B 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2012年米国臨床腫瘍学会(ASCO)に参加し有望な新薬及び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IF0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IF0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する。

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ヵ月で全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年度は高度医療下に実施。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ヵ月程度)、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80%以上になるよう必要症例数75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。データの取り扱い規定、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

試験 1 の結果詳細については研究分担者の河本の分担報告書に記載した。今年度は 1 例の登録があり、全 39 例の登録予定数のうち 34 例に達した。2013 年 1 月で症例登録を完了し、治療評価の実施の目処が得られた。一方 TPN について、本年度中にメーカー（日本化薬株式会社）が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の答申をうけ公知申請を行った。結果として 2013 年 1 月 31 日 薬食審医薬品第二部会にて公知申請が了承された。

試験 2 については登録開始後約 3 年が経過していたが予想以上に症例登録が進み、2 群間の生存にも差が無く、またレジメン治療に伴う有害事象の発生も認めないことから選択確立を 80%以上と再設定して予定登録数を 75 例と改訂した。2012 年 4 月から 2013 年 3 月までに 21 例の登録があり全 75 例の登録予定数の 62 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 日以内の死亡例で 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 例は水痘感染に対する入院治療後のプロトコール治療継続の可否でありでありこれは効果・安全性評価委員会より継続を許容する判定がなされた。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。

本研究も本年度中の高度医療評価制度（先進医療 B に制度変更）を目指してプロトコール改訂、事前相談を行ってきた。しかし大半の小児がん患者は小児慢性特定疾患の制度により医療費が免除されている。また試験薬は製薬会社からの提供および本科学研究費で購入して賄っている。そのため先進医療 B 制度下に臨床試験を行うと新たに高額な患者自己負担が発生することになり登録が進まなくなる。また VNR に関しては製薬会社から限定的提供を受けるなど協力を受けている。しかし再審査期間が終了して後発品が発売されており、先発メーカーが適応拡大のため費用を負担することにメリットは少なく積極的ではない。

以上の 2 点が検討事項となり本年度中の先進医療 B 下での実施が出来なかった。今後の方針として良質なエビデンス確立のためこのまま継続するが、来年度初頭に登録終了する。生存期間中央値として想定している 7-8 ヶ月追跡の上で来年度中に試験終了、公表を行う。また公知申請について審査管理課と協議を行うこととした。

D. 考察

2 試験と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 1)
 - 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 2)
 - 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たと評価可能である。特に試験 2 においては本邦の小児がん患者を対象に緩和的な化学療法の実施がどの程度受け入れられるか不透明であったが予想以上の登録を見た。このことから本治療コンセプトの化学療法に潜在的な「需要」が有ったことが示された。ii 試験 1 については前述のごとく 2013 年 1 月に公知申請が承認された。そのため高度医療の条件付き承認は取り下げた。本試験の安全性情報は TPN のインタビューフォーム等に活用される予定である。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、高度医療(先進医療 B)への申請に向けて準備していたが上述した検討事項により実現が困難となっている。これは本試験薬に限らず小児がんに対する薬部療法を先進医療 B 下に開発する場合の共通の問題点と言える。本試験に関しては早期に論文化、結果公表を行い TMZ と VNR の公知申請につなげたいと考えおり、審査管理課とも協議中である。iii について、試験 1 において既に第 II 相の結果を来年度の ASCO にて公

表し、その後論文化の予定である。試験 2 については順調に登録が進んでおり、小児緩和的的化学療法の確立を目指して試験継続中である。iv に関しては、試験 1 においてはユーイング肉腫グループ (JESS) が 1st line の一部として開発継続、来年度中に終了するように feasibility study を計画中。研究班として情報提供と試験作成に協力している。試験 2 の結果により TMZ と VNR の適応拡大への行程が確定された場合、今後の小児がん治療薬の開発モデルとなると考えられる。

以上研究期間として 3 年を予定しているがその 2 年目の課題として試験 1 に関しては TPN 適応外の解消が図られたことから問題そのものが消失、試験 2 に関しては試験自体が順調に推移しているものの、TMZ と VNR の適応拡大について当初予定していたスキームの見直しが必要となっている。

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

プログラム

1. 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ビン+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、プロトコール改訂、高度医療評価制度申請
2. 当班で行う臨床試験の運営について確認事項
 - a. グループ内SAE報告の確認と各施設でのSAE報告状況の確認
 - b. データセンターによるプロトコール版管理支援の開始。
 - c. モニタリング報告の提出(最低1年に1回の報告)。
 - d. RECISTの時点総合効果と最良総合効果についての確認

休憩

3. 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、試験終了について
4. 来年度以降の班会議の方向性について
5. 連絡事項、第2回班会議の日程調整

2010年 1月 4月	2011年 1月	2012年 1月 4月	2013年 1月
----------------	-------------	----------------	-------------

試験開始
登録開始

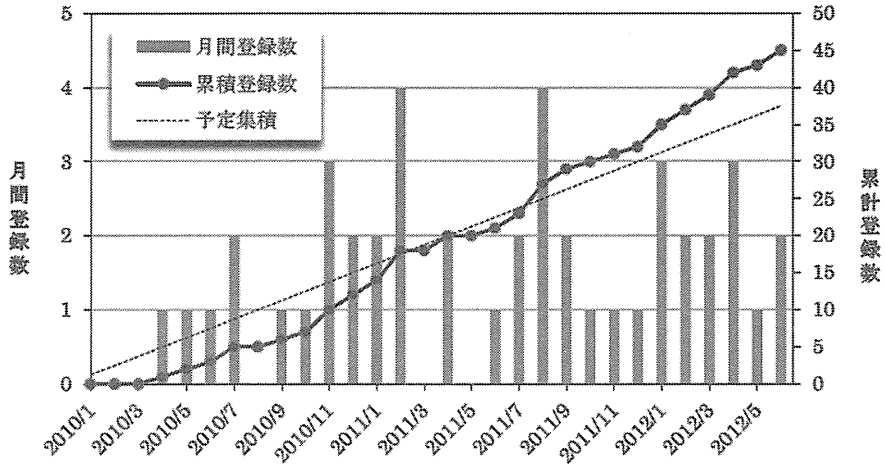
ASCO

高度医療事前相談

プロトコール改訂・登録・試験期間1年間延長

45例到達

集積ペース



N	逆転しない 確率 (7 vs 5mc)	1年生存率の95%信頼区間幅											
		0.10			0.20			0.30			0.40		
arm		下側	上側	幅	下側	上側	幅	下側	上側	幅	下側	上側	幅
22*	80%	0.02	0.26	0.24	0.07	0.38	0.32	0.13	0.49	0.36	0.20	0.59	0.39
25	82%	0.02	0.25	0.23	0.07	0.37	0.3	0.14	0.48	0.34	0.21	0.58	0.37
30	84%	0.03	0.24	0.21	0.08	0.36	0.28	0.15	0.47	0.32	0.23	0.57	0.34
35	86%	0.03	0.22	0.20	0.09	0.34	0.26	0.16	0.45	0.29	0.24	0.56	0.32
40	87%	0.03	0.21	0.18	0.09	0.33	0.24	0.17	0.44	0.28	0.25	0.55	0.3
45	89%	0.03	0.21	0.17	0.1	0.33	0.23	0.17	0.44	0.26	0.26	0.54	0.28
50	90%	0.04	0.2	0.16	0.1	0.32	0.22	0.18	0.43	0.25	0.27	0.53	0.27
55	91%	0.04	0.2	0.16	0.11	0.31	0.21	0.19	0.42	0.24	0.27	0.53	0.25
60	92%	0.04	0.19	0.15	0.11	0.31	0.2	0.19	0.42	0.23	0.28	0.52	0.24

* 目標症例数

	神経芽腫	横紋筋肉腫	ユーイング	骨肉腫	その他の骨軟部肉腫	髄芽腫	原発性脳腫瘍	胚細胞性腫瘍	合計	不明
A群	3	2	5	1	4	1	2	1	19	4
%	15.79	10.53	26.32	5.26	21.05	5.26	10.53	5.26		
B群	4	4	3	4	2	0	1	0	18	4
%	22.22	22.22	16.67	22.22	11.11	0	5.56	0		
合計	7	6	8	5	6	1	3	1	37	

レジメン1	A群 (N=13、不明=8)				B群 (N=8、不明=14)			
	_0	_1	_2	_3	_0	_1	_2	_3
疲労	3(23.1%)	5(38.5%)	3(23.1%)	2(15.4%)	2(25%)	3(37.5%)	1(12.5%)	2(25%)
倦怠感	2(15.4%)	5(38.5%)	5(38.5%)	1(7.7%)	3(37.5%)	1(12.5%)	2(25%)	2(25%)
発熱	3(23.1%)	6(46.2%)	3(23.1%)	1(7.7%)	3(37.5%)	3(37.5%)	2(25%)	
動悸	12(92.3%)		1(7.7%)		8(100%)			
伝導障害	13(100%)				8(100%)			
高血圧	12(92.3%)		1(7.7%)		8(100%)			
低血圧	13(100%)				7(87.5%)	1(12.5%)		
ざ瘡様皮疹	13(100%)				8(100%)			
斑状丘疹状皮疹	12(92.3%)	1(7.7%)			8(100%)			
脱毛症	7(53.8%)	5(38.5%)	1(7.7%)		6(75%)		2(25%)	
食欲不振	1(7.7%)	7(53.8%)	4(30.8%)	1(7.7%)	1(12.5%)	3(37.5%)	2(25%)	2(25%)
脱水	8(61.5%)	3(23.1%)	1(7.7%)	1(7.7%)	7(87.5%)		1(12.5%)	
便秘	5(38.5%)	6(46.2%)	1(7.7%)	1(7.7%)	7(87.5%)	1(12.5%)		
下痢	9(69.2%)	2(15.4%)	1(7.7%)	1(7.7%)	7(87.5%)	1(12.5%)		
口腔粘膜炎	11(84.6%)	2(15.4%)			7(87.5%)	1(12.5%)		
悪心	4(30.8%)	8(61.5%)	1(7.7%)		6(75%)	1(12.5%)	1(12.5%)	
嘔吐	7(53.8%)	5(38.5%)	1(7.7%)		7(87.5%)		1(12.5%)	
嚔下障害	11(84.6%)	1(7.7%)	1(7.7%)		8(100%)			
発熱性好中球減少症	11(84.6%)			2(15.4%)	6(75%)			2(25%)
感染	10(76.9%)	1(7.7%)	1(7.7%)	1(7.7%)	7(87.5%)		1(12.5%)	
腫瘍疼痛	5(38.5%)	3(23.1%)	4(30.8%)	1(7.7%)	2(25%)	2(25%)	1(12.5%)	3(37.5%)
呼吸困難	11(84.6%)			2(15.4%)	6(75%)			2(25%)
肺炎	11(84.6%)	1(7.7%)			5(62.5%)			2(25%)
体重減少	5(38.5%)	1(7.7%)			3(37.5%)			
心電図QT補正間隔延長	10(76.9%)				7(87.5%)			
末梢性感覚ニューロパチー	12(92.3%)			1(7.7%)	8(100%)			
末梢性運動ニューロパチー	10(76.9%)	3(23.1%)			7(87.5%)		1(12.5%)	

レジメン2	A群 (N=4, 不明=19)				B群 (N=13, 不明=9)			
	_0	_1	_2	_3	_0	_1	_2	_3
疲労	1(25%)	2(50%)	1(25%)		6(46.2%)	4(30.8%)	1(7.7%)	2(15.4%)
倦怠感	2(50%)	1(25%)		1(25%)	7(53.8%)	3(23.1%)		3(23.1%)
発熱	2(50%)	2(50%)			9(69.2%)	3(23.1%)		1(7.7%)
動悸	4(100%)				13(100%)			
伝導障害	4(100%)				13(100%)			
高血圧	4(100%)				13(100%)			
低血圧	4(100%)				13(100%)			
ざ瘡様皮疹	4(100%)				13(100%)			
斑状丘疹状皮疹	4(100%)				12(92.3%)			1(7.7%)
脱毛症	3(75%)	1(25%)			8(61.5%)			5(38.5%)
食欲不振		2(50%)	1(25%)	1(25%)	5(38.5%)	3(23.1%)	1(7.7%)	4(30.8%)
脱水	2(50%)	1(25%)		1(25%)	11(84.6%)	1(7.7%)		1(7.7%)
便秘	2(50%)	2(50%)			12(92.3%)	1(7.7%)		
下痢	2(50%)	2(50%)			10(76.9%)	2(15.4%)		1(7.7%)
口腔粘膜炎	2(50%)	1(25%)		1(25%)	13(100%)			
悪心	1(25%)	1(25%)		2(50%)	3(23.1%)	6(46.2%)	1(7.7%)	3(23.1%)
嘔吐	1(25%)			3(75%)	7(53.8%)	2(15.4%)	1(7.7%)	3(23.1%)
嚥下障害	4(100%)				13(100%)			
発熱性好中球減少症	4(100%)				13(100%)			
感染	4(100%)				11(84.6%)	1(7.7%)		1(7.7%)
腫瘍疼痛	2(50%)			2(50%)	5(38.5%)	2(15.4%)		6(46.2%)
呼吸困難	3(75%)			1(25%)	10(76.9%)	1(7.7%)	1(7.7%)	1(7.7%)
肺炎	3(75%)				10(76.9%)			1(7.7%)
体重減少	3(75%)				4(30.8%)			
心電図QT補正間隔延長	3(75%)				9(69.2%)			
末梢性感覚ニューロパ	4(100%)				13(100%)			
末梢性運動ニューロパ	3(75%)	1(25%)			13(100%)			

2010年 1月 4月	2011年 1月	2012年 1月 4月	2013年 1月
試験開始 登録開始	ASCO	高度医療事前相談	試験登録終了
		プロトコル改訂—登録・試験期間1年間延長 45例到達	プロトコル改訂—予定登録数30例追加

既知重篤G3について

- 実際にはG3非血液毒性はほとんどないので報告対象にする。
FN, infection, CINAvoのみ。
- 日本の場合は「臨床試験に関連する」でよい。
- 対策(研究者も効安も医療機関もまともにやったら耐えられない)
 - G3の非血液毒性にチェックする場合、コメントに簡単な経過を記載してもらう。
 - モニタリングに併せてデータセンターから経過報告依頼をしてもらう→メールか回答送付の時に簡単な経過を添付する。
 - 研究事務局がまとめてモニタリングレポート提出時にこれらの報告を効安に出す。

10.1.2. 報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象で、プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possibleのいずれか)と判断されるものは報告の対象とする。

①最終プロトコル治療日から31日以降の死亡

明らかな原病死は該当しない。

②予期されるGrade4の非血液毒性(CITAEにおける「血液およびリンパ系障害」と「臨床検査」の血球関連の有害事象以外)

「7.2.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」および使用薬剤の薬剤添付文書に「重篤」として記載されているGrade4の非血液毒性。

③予期されない*Grade2、3の有害事象

「7.2.予期される有害反応」と使用薬剤の薬剤添付文書のいずれにも記載されていないGrade2、3相当の有害事象。

④永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、悪性腫瘍など

⑤その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～④のいずれにも該当しないが、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

⑤-2. 予期されるGrade3の非血液毒性(非血液毒性は②と同じ定義)

Homepage上でSAE報告の進捗を確認できるようにする

発案の番号	SAE概略	初回発案報告日	発案承認日	承認/不承認	プロトコール改訂等	同意説明文書改訂
1	1101 プロトコール治療終了後30日以内の原病死	2011/4/1	2011/5/6	承認	なし	なし
2	1102 プロトコール治療終了後30日以内の原病死	2011/10/15	2011/11/15	条件付き承認	あり (原病の増悪による症状の追記)	なし
3	1201 G3非血液毒性	2012/1/25	2011/2/2	承認	なし	なし
4	1202 プロトコール治療終了後30日以内の原病死					

月1回程度、研究事務局より各参加施設に注意喚起を行っていく

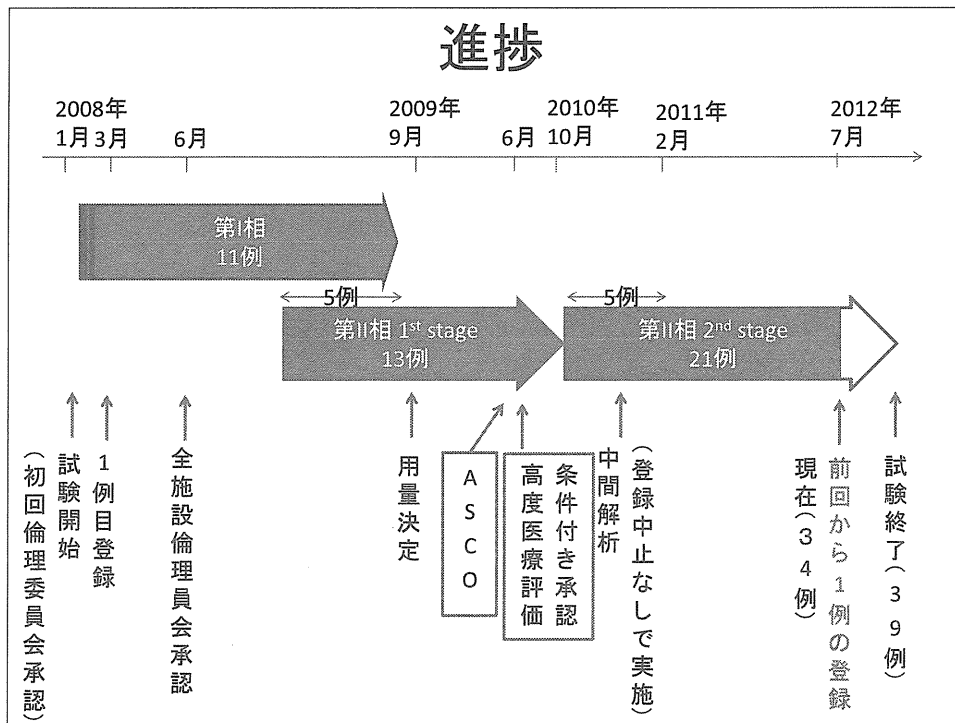
SAE取り扱いのまとめ

AE	発現通知(72時間)	報告(15日)	医療機関長への報告
プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内の死亡	○	○	○
予期されない※Grade4の非血液毒性 (CTCAEにおける「血液およびリンパ系障害」と「臨床検査」の血球関連の有害事象以外)	○	○	○
最終プロトコール治療日から31日以降の死亡		○	(○)
予期されるGrade4の非血液毒性 (CTCAEにおける「血液およびリンパ系障害」と「臨床検査」の血球関連の有害事象以外)		○	(○)
予期されない※Grade2、3の有害事象		○	(○)
永続的または顕著な障害		○	(○)
その他重大な医学的事象		○	(○)
予期されるGrade3の非血液毒性		○*	(○)
参加研究機関でのSAE			(○)

TI pI/II
モニタリング・主たる解析中間報告

はじめに

- 前回班会議から1例の登録のみで状況変化無し → モニタリング上重要な更新無し
第II相としての検討し直しをして後日配布
- ハイカムチンの公知申請による適応拡大が決定したため、高度医療提出は中止、主解析を行い、日本化薬に情報提供(本試験の情報によらず承認は決定)



患者背景・疾患、年齢、PS

組織型	性別		組織型	性別	
	男性	女性		男性	女性
神経芽腫	3	4	腎芽腫	-	-
横紋筋肉腫	2	4	肝芽腫	2	-
未分化肉腫	-	-	その他軟部肉腫	7	4
Ewing 肉腫	6	-	髓芽腫	-	1
ファミリー	-	-			
網膜芽腫					
小計	12	8	小計	9	5
			合計	21	13

その他の軟部肉腫の内訳

骨肉腫: 8例
ラブドイド: 2例
滑膜肉腫: 1例

年代分布	症例数		PS	症例数	
1-10	12	0	23		
11-20	18	1	7		
21-30	4	2	3		
計	34	計	27		
中央値	12(1-27)				

患者背景・治療歴

	なし	あり	計	欠損	通常化学療法	合計コース数
手術	6	27	33	0	中央値	12
放射線療法	9	24	33	0	最小-最大	3 19
化学療法					大量化学療法	合計回数
IFO	6	27	33	0	中央値	1
IFO総投与量(g/m ²)					最小-最大	1 2
60未満	-	17	17			
60-80未満	-	8	8			
80-100未満	-	1	1			
100以上	-	1	1			
CPA	6	22	28			
アントラサイクリン系	9	24	33	0		
VP16	3	30	33	0		
上記以外	6	27	33	0		
大量化学療法	22	11	33	0		
その他	28	5	33	0		

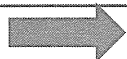
試験の期間と制度対応

前回班会議

本試験が終了してしまうと……

1. topotecanを試験設定でない適応外で使用するしか無くなる
2. 0円高度医療部分が可能となったので負担もない。

- 一度39例で、有効性についての判断は行う。(小川班研究期間に可能)
- 高度医療には提出
- その後は奏効がみられた疾患についてexpanded cohortとして継続するのはどうか？



未承認薬検討会議に要望提出 → 「開発要請」となる

公知申請となる。
だいたいの内容は「難治性小児固形腫瘍に対して topotecan0.6-0.75mg/m²/回 × 5日 でCY等との併用療法で用いる」



高度医療に提出する意味がなくなった。

日本化薬への情報提供のために主たる解析前倒し(33例/39例時点)

主たる解析

- 第Ⅱ相部分の解析では、Primary endpointであるコース施行完遂割合(4コース終了した患者数/全適格例, 11.3.1)について、観察された割合に基づいて「真のコース完遂割合が、無効と判断する閾値割合以下である」という帰無仮説(H0)の検定を、2項分布を用いて行う。帰無仮説が棄却されれば試験治療を有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。2.10.2より、コース完遂割合の閾値(P0) および期待値(P1)は20%、40%である。閾値割合は1stステージにおいて2/13-15, 3/16-17, 4/18-20、2ndステージにおいて10/33であり、観察された完遂割合がこれ以下のとき試験治療を無効と判断する。
(中間解析は13例で実施し、5例以上であることから継続)
- 主たる解析は、全登録患者の4コースが終了する時期である登録終了後4ヶ月をめぐりに支援センターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者に提出する。

主たる解析・中間報告

- 主要評価項目:4コースの完遂割合(4コース終了した患者数/全適格例 集計中)

過小・過大評価を避けるため、4コース終了を以下の定義に基づき算出

- 5コースの投与が開始された症例
1. + 4コース投与は完了し、毒性が治療中止の理由に含まれない無効中止例
3. 4コース投与完了例

参考:6コース投与完了=15/33=45%、4コース投与完了=67%・・・有効ラインを超える

	評価なし	2コース評価	4コース評価	6コース評価
症例数(33)	6	5	7	15