

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

小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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. 小児固体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
稻垣 二郎	
12. 小児固体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

牧本 敦
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科
科長

河本 博
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科
医員

麦島 秀雄 日本大学医学部小児科学系小
児科学分野 教授

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

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

多賀 崇
滋賀医科大学小児科 講師

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

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

山田健志
愛知県がんセンター中央病院整形外科
医長

石田 裕二
静岡県立静岡がんセンター 小児科部長

稻垣 二郎
国立病院機構九州がんセンター小児科
診療科部長

吉村 健一
京都大学医学部附属病院 特定助教

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」解消は日本的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歩をもたらしうる。

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 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

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 カ月で全 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 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 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、当初予定登録数を 45 例と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貯っている。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の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物療法を先進医療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においてはユーディング肉腫グループ(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、今後的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

平成24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」班
平成24年度 第1回 班会議

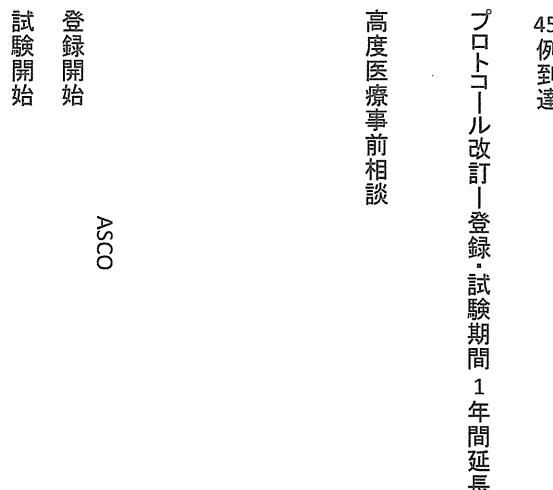
プログラム

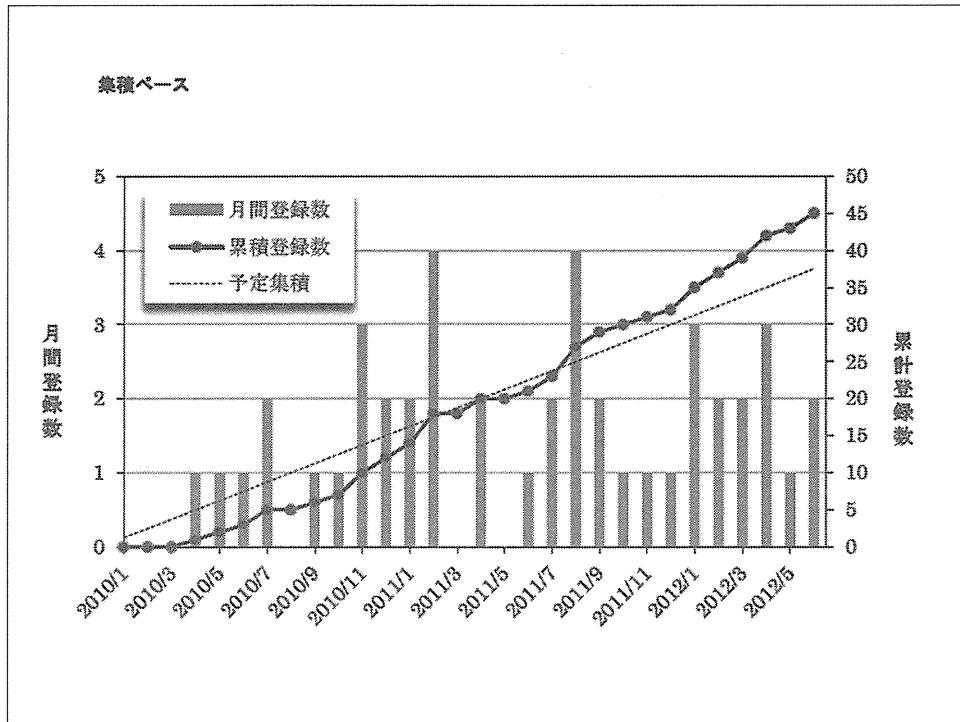
1. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルビン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドランダム化第II相臨床試験:
試験進捗報告、モニタリング報告、プロトコール改訂、高度医療評価制度申請
2. 当班で行う臨床試験の運営について確認事項
 - a. グループ内SAE報告の確認と各施設でのSAE報告状況の確認
 - b. データセンターによるプロトコール版管理支援の開始。
 - c. モニタリング報告の提出(最低1年に1回の報告)。
 - d. RECISTの時点総合効果と最良総合効果についての確認

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
----------------	-------------	----------------	-------------





arm	N (7 vs 5mo)	逆転しない			1年生存率の95%信頼区間幅											
					0.10			0.20			0.30			0.40		
		/	確率		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	ユーリング	骨肉腫	その他の骨軟部肉腫	髓芽腫	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%)	疲労	2(25%)	3(37.5%)	1(12.5%)
倦怠感	2(15.4%)	5(38.5%)	5(38.5%)	1(7.7%)	倦怠感	3(37.5%)	1(12.5%)	2(25%)
発熱	3(23.1%)	6(46.2%)	3(23.1%)	1(7.7%)	発熱	3(37.5%)	3(37.5%)	2(25%)
動悸	12(92.3%)		1(7.7%)		動悸	8(100%)		
伝導障害	13(100%)				伝導障害	8(100%)		
高血圧	12(92.3%)		1(7.7%)		高血圧	8(100%)		
低血圧	13(100%)				低血圧	7(87.5%)	1(12.5%)	
ざ瘡様皮疹	13(100%)				ざ瘡様皮疹	8(100%)		
斑状丘疹状皮疹	12(92.3%)	1(7.7%)			斑状丘疹状皮疹	8(100%)		
脱毛症	7(53.8%)	5(38.5%)	1(7.7%)		脱毛症	6(75%)		2(25%)
食欲不振	1(7.7%)	7(53.8%)	4(30.8%)	1(7.7%)	食欲不振	1(12.5%)	3(37.5%)	2(25%)
脱水	8(61.5%)	3(23.1%)	1(7.7%)	1(7.7%)	脱水	7(87.5%)		1(12.5%)
便秘	5(38.5%)	6(46.2%)	1(7.7%)	1(7.7%)	便秘	7(87.5%)	1(12.5%)	
下痢	9(69.2%)	2(15.4%)	1(7.7%)	1(7.7%)	下痢	7(87.5%)	1(12.5%)	
口腔粘膜炎	11(84.6%)	2(15.4%)			口腔粘膜炎	7(87.5%)	1(12.5%)	
恶心	4(30.8%)	8(61.5%)	1(7.7%)		恶心	6(75%)	1(12.5%)	1(12.5%)
嘔吐	7(53.8%)	5(38.5%)	1(7.7%)		嘔吐	7(87.5%)		1(12.5%)
嚥下障害	11(84.6%)	1(7.7%)	1(7.7%)		嚥下障害	8(100%)		
発熱性好中球減少症	11(84.6%)			2(15.4%)	発熱性好中球減少症	6(75%)		2(25%)
感染	10(76.9%)	1(7.7%)	1(7.7%)	1(7.7%)	感染	7(87.5%)		1(12.5%)
腫瘍疼痛	5(38.5%)	3(23.1%)	4(30.8%)	1(7.7%)	腫瘍疼痛	2(25%)	2(25%)	1(12.5%)
呼吸困難	11(84.6%)			2(15.4%)	呼吸困難	6(75%)		2(25%)
肺臓炎	11(84.6%)	1(7.7%)			肺臓炎	5(62.5%)		2(25%)
体重減少	5(38.5%)	1(7.7%)			体重減少	3(37.5%)		
心電図QT補正間隔延長	10(76.9%)				心電図QT補正間隔延長	7(87.5%)		
末梢性感覺ニューロパシー	12(92.3%)			1(7.7%)	末梢性感覺ニューロパシー	8(100%)		
末梢性運動ニューロパシー	10(76.9%)	3(23.1%)			末梢性運動ニューロパシー	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%)			疲労	6(46.2%)	4(30.8%)	1(7.7%)
倦怠感	2(50%)	1(25%)		1(25%)		倦怠感	7(53.8%)	3(23.1%)	3(23.1%)
発熱	2(50%)	2(50%)				発熱	9(69.2%)	3(23.1%)	1(7.7%)
動悸	4(100%)					動悸	13(100%)		
伝導障害	4(100%)					伝導障害	13(100%)		
高血圧	4(100%)					高血圧	13(100%)		
低血圧	4(100%)					低血圧	13(100%)		
ざ瘡様皮疹	4(100%)					ざ瘡様皮疹	13(100%)		
斑状丘疹状皮疹	4(100%)					斑状丘疹状皮疹	12(92.3%)		1(7.7%)
脱毛症	3(75%)	1(25%)				脱毛症	8(61.5%)		5(38.5%)
食欲不振		2(50%)	1(25%)	1(25%)		食欲不振	5(38.5%)	3(23.1%)	1(7.7%)
脱水	2(50%)	1(25%)		1(25%)		脱水	11(84.6%)	1(7.7%)	1(7.7%)
便秘	2(50%)	2(50%)				便秘	12(92.3%)	1(7.7%)	
下痢	2(50%)	2(50%)				下痢	10(76.9%)	2(15.4%)	1(7.7%)
口腔粘膜炎	2(50%)	1(25%)		1(25%)		口腔粘膜炎	13(100%)		
悪心	1(25%)	1(25%)		2(50%)		悪心	3(23.1%)	6(46.2%)	1(7.7%)
嘔吐	1(25%)			3(75%)		嘔吐	7(53.8%)	2(15.4%)	1(7.7%)
嚥下障害	4(100%)					嚥下障害	13(100%)		
発熱性好中球減少症	4(100%)					発熱性好中球減少症	13(100%)		
感染	4(100%)					感染	11(84.6%)	1(7.7%)	1(7.7%)
腫瘍疼痛	2(50%)			2(50%)		腫瘍疼痛	5(38.5%)	2(15.4%)	6(46.2%)
呼吸困難	3(75%)			1(25%)		呼吸困難	10(76.9%)	1(7.7%)	1(7.7%)
肺膿炎	3(75%)					肺膿炎	10(76.9%)		1(7.7%)
体重減少	3(75%)					体重減少	4(30.8%)		
心電図QT補正間隔延長	3(75%)					心電図QT補正間隔延長	9(69.2%)		
末梢性感觉ニューロパ	4(100%)					末梢性感觉ニューロパ	13(100%)		
末梢性運動ニューロパ	3(75%)	1(25%)				末梢性運動ニューロパ	13(100%)		

2010年 1月 4月	2011年 1月	2012年 1月 4月	2013年 1月	試験登録終了
試験開始登録開始		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	プロトコール改訂—予定登録数30例追加

ASCO

倫理指針の有害事象関連

2 研究代表者の責務等

(8) 研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない。

(9) 研究責任者は、毎年一回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。また、臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告しなければならない。

→ モニタリングレポート提出

(10) 研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等を報告しなければならない。

3 研究機関の長の責務等

(8) 有害事象への対応

臨床研究機関の長は、2(8)の規定により研究責任者から臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生について通知がなされた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象及び不具合等について倫理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。

また、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関への周知等を行わなければならぬ。

<細則>倫理審査委員会の他に、研究責任者は、臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議させるために、効果安全性評価委員会を設置することができる。ただし、当該臨床研究を実施する者、倫理審査委員会の委員、臨床研究機関の長は効果安全性評価委員会の委員になることはできない。

Q&A2-6

① 重篤な有害事象

「治験に関するICHのガイドラインの定義」を参考にします。ICH-E2A

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの

この他、特定の疾患領域において、国際的に標準化されている有害事象評価規準等がある場合においては、臨床研究計画書に記載した上で、その基準を参考として適用することも考えられます。重篤度の評価においては、以上の考え方方が参考になると考えられます。

重篤な有害事象対策

- 有害事象報告の仕組みをつかって、事務局が効率的に提出し、それを各施設に周知する

→ 各施設研究責任者と研究機関の長の他施設通知責任は回避。各施設は研究機関の長に報告するだけでOK

- NCI CTCに基づくが用いられ、Adverse Event Expedited Reporting System (AdEERS)でも例外などはプロトコール規定するなどとなっているが・・・

Legacy Table D: Reporting Requirements for Adverse Events that occur within 30 Days¹ of the Last Dose of the Investigational Agent on Phase 2 and 3 Studies

	1	2	2	3	3	4 & 5	4 & 5 ²
Unexpected and Expected	Unexpected	Unexpected	Expected	With hospitalization	Without hospitalization	With hospitalization	Without hospitalization
Unrelated Unlikely	Not Required	Not Required	Not Required	10 Calendar Days	Not Required	10 Calendar Days	Not required
Possible Probable Definite	Not Required	10 Calendar Days	Not Required	10 Calendar Days	10 Calendar Days	Not required	24-Hour 5 Calendar Days

¹AEs with attribution of possible, probable, or definite that occur greater than 30 days after the last treatment with an agent/intervention under an NCI IND require reporting as follows:

• AdEERS: Grade 4 and Grade 5 unexpected AEs must be reported within 5 calendar days for:
– Grade 4 and Grade 5 unexpected AEs
– Grade 4 unexpected AE with hospitalization or prolongation of hospitalization
– Grade 5 expected AEs

²Although an AdEERS 24-hour notification is not required for death clearly related to progressive disease, a full report is required as outlined in the table.

CFR Commercial Agent Studies: Expedited Reporting Requirements for Adverse Events that Occur in a NCI Non-HOD/DE trial within 30 Days of the Last Administration of a Commercial Imaging Agent^{1,2}

FDA REPORTING REQUIREMENTS FOR SERIOUS ADVERSE EVENTS (21 CFR Part 113)

Non-HOD/DE trials involving the use of an investigational agent in combination with other agents, whether or not they are considered related to the investigational agent, are governed by 21 CFR 312.64.

Adverse events must be reported in accordance with 21 CFR 312.64.

1) Death

2) An adverse event that results in a hospitalization or prolongation of existing hospitalization

3) An adverse event that is considered by the investigator to be life threatening, or causes hospitalization or prolongation of hospitalization or results in death, or causes persistent or significant disability or incapacity

4) A congenital anomaly or birth defect that occurs prior to death, or before the intervention, or before hospitalization or prolongation of hospitalization or results in death, or causes persistent or significant disability or incapacity

5) An adverse event that requires or necessitates discontinuation of the study drug or treatment, or results in death, or causes persistent or significant disability or incapacity

6) An adverse event that results in or requires a 50% reduction in the dose of the study drug or treatment

7) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

8) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

9) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

10) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

11) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

12) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

13) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

14) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

15) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

16) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

17) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

18) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

19) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

20) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

21) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

22) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

23) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

24) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

25) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

26) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

27) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

28) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

29) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

30) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

31) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

32) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

33) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

34) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

35) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

36) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

37) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

38) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

39) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

40) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

41) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

42) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

43) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

44) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

45) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

46) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

47) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

48) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

49) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

50) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

51) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

52) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

53) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

54) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

55) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

56) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

57) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

58) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

59) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

60) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

61) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

62) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

63) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

64) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

65) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

66) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

67) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

68) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

69) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

70) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

71) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

72) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

73) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

74) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

75) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

76) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

77) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

78) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

79) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

80) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

81) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

82) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

83) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

84) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

85) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

86) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

87) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

88) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

89) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

90) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

91) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

92) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

93) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

94) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

95) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

96) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

97) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

98) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

99) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

100) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

101) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

102) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

103) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

104) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

105) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

106) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

107) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

108) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

109) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

110) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

111) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

112) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

113) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

114) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

115) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

116) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

117) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

118) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

119) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

120) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

121) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

122) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

123) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

124) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

125) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

126) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

127) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

128) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

129) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

130) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

131) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

132) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

133) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

134) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

135) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

136) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

137) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

138) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

139) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

140) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

141) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

142) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

143) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

144) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

145) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

146) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

147) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

148) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

149) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

150) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

151) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

152) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

153) An adverse event that results in or requires a permanent discontinuation of the study drug or treatment

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, ClNaVo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とともにやつたら耐えられない)
 - 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、プロトコー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最終プロトコール治療日から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(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)

「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、骨髓異形成症候群、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

効安の番号	SAE概略	初回効安報告日	効安承認日	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	2012/1/26	2011/2/2	承認	なし	なし
4 1202	プロトコール治療終了後33日以内の原終死					

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

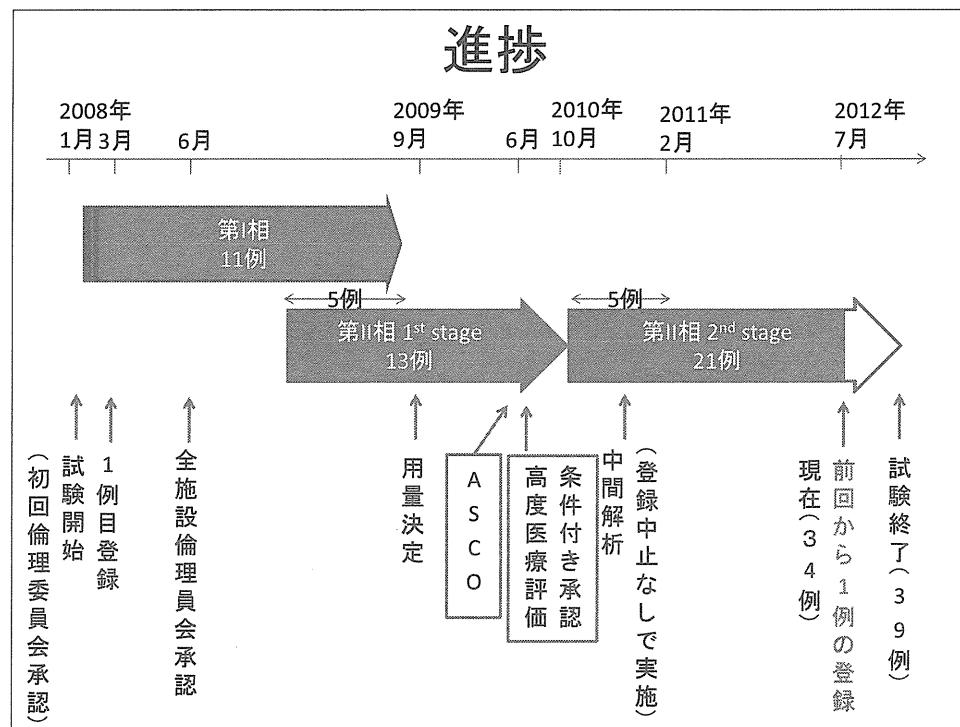
SAE取り扱いのまとめ

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 pl/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		その他の軟部肉腫の内訳	
	男性	女性		男性	女性		
神経芽腫	3	4	腎芽腫	-	-	骨肉腫: 8例	
横紋筋肉腫	2	4	肝芽腫	2	-	ラブドイド: 2例	
未分化肉腫	-	-	その他軟部肉腫	7	4	滑膜肉腫: 1例	
Ewing 肉腫	6	-	髄芽腫	-	1		
ファミリー	-	-					
網膜芽腫							
小計	12	8		9	5		
				合計	21	13	

	症例数		PS	症例数	
	年代分布				
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「難治性小児固体腫瘍に対してtopotecan 0.6-0.75mg/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ヶ月をめど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
 - 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