

中間報告・奏効割合について

最良総合効果 R法(W法)

CR	1(1)
PR	3(3)
SD	23(23)
PD	4(4)
NE	0(0)
	27
2コース評価なしの症例	6
	33

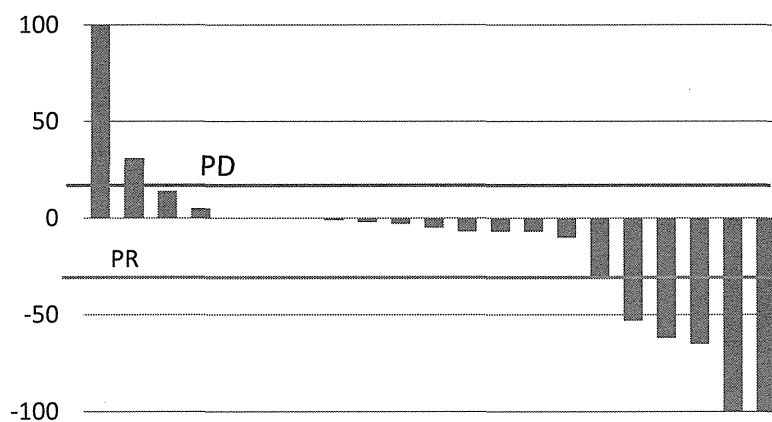
最良の時点総合効果 R法(W法)

CR	2(2)
PR	4(4)
SD	17(17)
PD	4(4)
NE	0(0)
	27
2コース評価なしの症例	6
	33

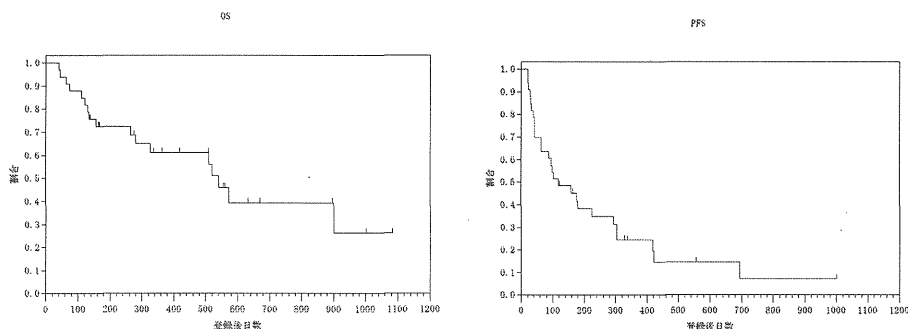
2コースのみの評価=6例(4例PD、2例SD)
 2コース評価なしの症例= 例毒性、 例増悪
 CR;肝芽腫、PR:ユーイング、骨肉腫、横紋筋肉腫

ORR=14%(confirmed)、18%(unconfirmed)

中間報告・waterfall plot



中間報告・生存期間



安全性

- 血液毒性、FN、食欲不振を除き、重篤な有害事象なし。
30日以内死亡無し。

1コース目 血液毒性

有害事象	G0	G1	G2	G3	G4	計	欠損
白血球	0	0	7	9	17	33	0
好中球/顆粒球	0	2	4	8	19	33	0
ヘモグロビン	1	5	10	11	6	33	0
血小板	1	8	1	11	12	33	0

2コース以降 血液毒性

有害事象	G0	G1	G2	G3	G4	計	欠損
白血球	0	0	0	10	16	26	0
好中球/顆粒球	0	0	2	4	20	26	0
血小板	0	7	2	9	8	26	0

1コース目 検査異常 : G3が GOT、GPT、 γ GTPが2人ずつ

2コース以降 検査異常 : G3が GOT3人、低K血症 1人

1コース目 非血液毒性 : G3が疲労1人、食欲不振4人、FN4人

2コース以降 非血液毒性 : 疲労 1人、食欲不振1人、FN2人、感染2人: 全てG3
感染(好中球減少時)G3 3人、G4 1人(SAE報告)、

今後

- 現時点で前倒しで主解析。日本化薬株式会社に安全性(±有効性)情報提供。
- 最終解析はこのまま続けて39例もしくは助成期間終了まで。
- 高度医療は取りやめ。

最良総合効果と時点総合効果

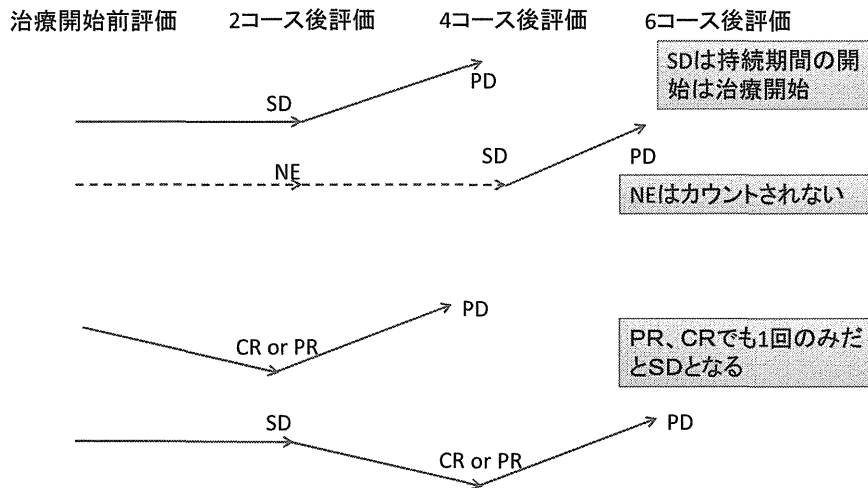
- RECISTによると・・・

pIIIの時を除き、有効性スクリーニングを目的としたpIIなどでの奏効割合、特にPEの場合はconfirmation(有効期間の持続)を確認した最良総合効果を用いる

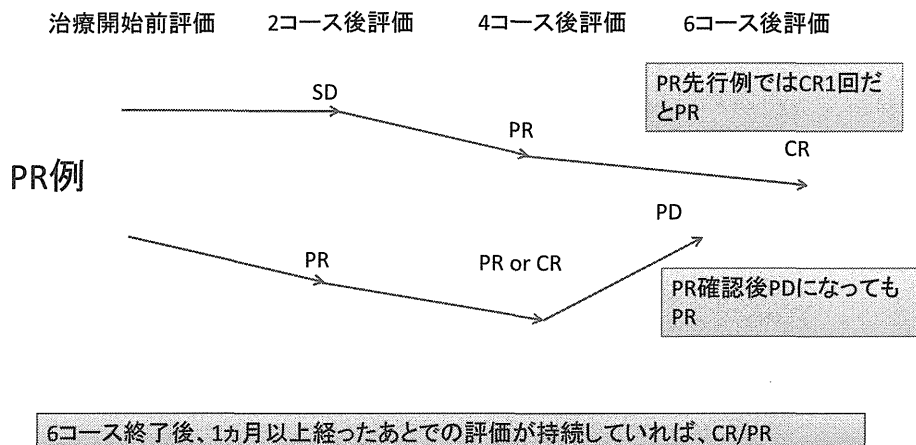
confirmationとは、「1ヵ月以上の持続」が必要条件。プロトコールで規定。本研究(TI、rpII)では2コース毎の評価のため、2回連続効果継続で確認としている。

時点総合効果		最良総合効果
2人CR	→	1人CR(1人はPRに) (6コース目でCRで転院)
4人PR	→	3人PR(2人は連続しない)

よく間違えるポイント(SD例)



よく間違えるポイント(PR, CR例)



本年度中に日本でも承認、使用可能となる見込み

「再発難治の肉腫?」

試験プラン

PI

本邦小児の
MTD
PK/PD

PII

併用療法(案)
Weekly TOPO + Pazopanib
VNR+CY + Pazopanib
etc

本年度中に日本でも承認、使用可能となる見込み

「再発難治の肉腫?」

試験プラン

PI

本邦小児の
MTD
PK/PD

PII

併用療法(案)
Weekly TOPO + Pazopanib
VNR+CY + Pazopanib
etc

PI

ご推薦下さい！

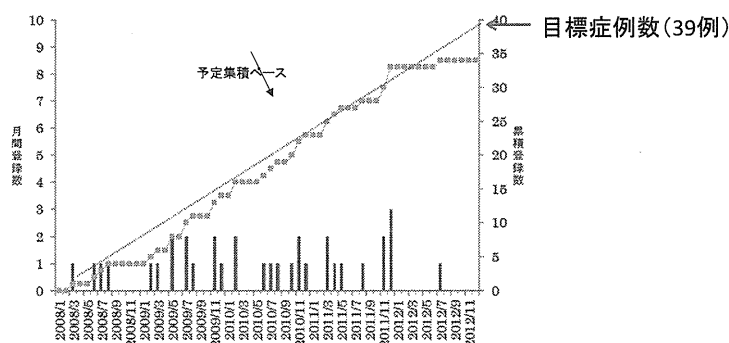
プログラム

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:
モニタリング報告
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:
 - 1) モニタリング報告
 - 2) 先進医療B申請状況
 - 3) プロトコール改訂休憩
3. 来年度以降の班会議の方向性について
4. 連絡事項、平成25年度第1回班会議の日程調整

TI phaseI/II

平成24年度2回目 小川班班会議

進捗



- 35例目の登録(1月21日)
- 1月31日で登録終了(Topo保険償還開始)

モニタリング

- 34例目(2012年7月登録)についての最終更新と「問い合わせ中」の対応
- 最終登録例の追跡6カ月に合わせて最後のモニタリング

最終解析

- 粗解析(topo開発要請の対応検討のための検討): 33例目時点でおおよそprimary endpoint(4コースの遂行割合3割以上)は達成
- 最後のモニタリング時の追跡で実施
→ 来年度中に公表

Topotecan適応の現状

- 2011年 小児科学会からの未承認薬会議への開発要請が医療上開発の必要性が高い薬剤に指定
- 2012年1月 ノギテカンの開発要請
- 2012年9月 高度医療条件付き承認を取り下げ(開発要請により公知申請予定となったことによる厚労省からの要請により)
- 2012年12月26日 未承認薬会議で公知申請決定が公表
- 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

＝適応は約半年後だが、先行して保険償還対象
(ex. gem(リンパ腫)、pacli(Germ)、L-asp(筋注))

平成24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

ドラッグ・ラグの解消	・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。 ・試験期間中に両試験とも高度医療(先進医療)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、第I/II試験の第II相
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

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10~40%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70例を算出。

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	18
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	1
静岡県立静岡がんセンター	1	6
新潟県立がんセンター新潟病院	2	2
大阪市立総合医療センター	0	8
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	-	10
福島県立医科大学付属病院	-	1
鹿児島大学病院	-	1
愛知県がんセンター中央病院	-	6
埼玉県立小児医療センター	-	1
がん・感染症センター都立駒込病院	-	2
計	23	57

- ・ 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
- ・ 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）

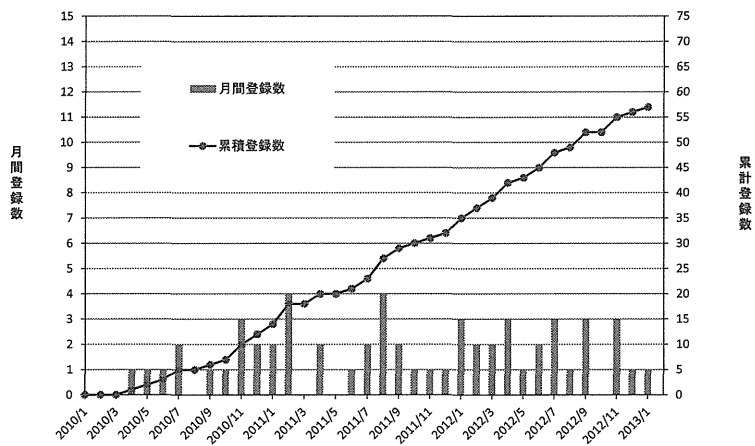
期待される成果

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。
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。

短期的成果における進捗状況

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。
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。

短期的成果における進捗状況



短期的成果における進捗状況

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。

中期的成果における進捗状況

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。
中期的	<ul style="list-style-type: none"> 2試験とも高度医療(先進医療B)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。

中期的成果における進捗状況

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

TPNについて、既にメーカー(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ている。

2013年1月現在保険償還可能となり臨床使用は可能となった。

中期的成果における進捗状況

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

先進医療Bでの実施・・・進捗遅延

臨床試験自体:被験者のリクルート良好で順調に進んでいる
しかし

1. 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厚生労働省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比較的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可能性が大きい。
2. 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た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。

以上の点が進捗遅延の原因となっている。

中期的成果における進捗状況

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。
中期的	<ul style="list-style-type: none"> 2試験とも高度医療(先進医療B)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、遅延状況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。

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。
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。

中期的成果における進捗状況

試験1: (T1 phase I/II)

再発小児固形腫瘍に対するTPNとIFO併用療法(T1療法)の第I/II相臨床試験の第II相

既に試験登録は終了しており、新規併用療法のエビデンス発信のため来年度中に論文化の予定である。

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

試験自体は順調に推移しており、新規の治療コンセプトである緩和的化学療法の確立を目指している。

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。
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。

順調に進行

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。
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。

長期的成果における進捗状況

小児がんに対する新規抗腫瘍剤の開発は先進医療B制度下であっても公的研究費の確保と企業に何らかのインセンティブが必要であることが明らかになった。

試験2: (minimally invasive rPII)に関しては良質なエビデンス確立のためこのまま継続し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を申請する方針を考えている。

その他 治療開発関連

平成24年度2回目 小川班班会議

医師主導治験

- CPG2 (glucarpidase、MTXの分解薬) pII:
H24.9月～北がん、国がん中、東京小児、埼玉小児、
新潟がん、大阪市立総合
 - Ch14.18 (抗GD2抗体米国製剤) pI:
H25.4月～pI(再発)国がん中、大阪市立総合
 - 腫瘍ワクチン (NB、RMS、OS、EWS) pI:
H25.2月～国がん東・中、大阪市立総合、(追加予定)聖路加
- その他(準備中): 2-3試験

CPG2 pII

- 対象： HD-MTXをおこなって排泄遅延
- 治療： 1-2回投与。
大量輸液、アルカリ化、LVRを継続。
- 現在2例。
- Compationate use例データでFDA承認
EMAでも同じパッケージで来年度中承認目標
日本で唯一治験実施。
オーファン指定＋FDA、EMA承認あれば、10
例以上となればPMDA相談して……

治験施設参加検討は、相談ください。

GD2抗体免疫療法 pI/IIa

- 開発： 1st trial 再発で用量確定pI→再発＋初発寛解でpIIa
2nd trial 初発寛解でのpIIb(全国10+α施設)
pI： 3例毎に2コース(2カ月)でDLT判定確認。25年度いっぱい
登録時期： 4月、6月下旬-7月、9月下旬-10月、12月下旬-1月(登録がない場合
はずれる)
pIIa： 約12名くらい(登録休止期間なし、施設は徐々に増加)26年度中に終了。
モルヒネ併用＋低血圧、CLSなどが起こりやすいため医療者負担が大きい治療。
- 治療： (IL2はaldesleukin→teceleukin、GM-CSF→G-CSF(G療法)/M-CSF(M療法))

	1コース		2コース		3コース		4コース		5コース				
	CSFレジメン	IL2レジメン	CSFレジメン	IL2レジメン	CSFレジメン	IL2レジメン	CSFレジメン	IL2レジメン	CSFレジメン	IL2レジメン			
CSFレジメン													
1,3,5コース治療	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10~13	14~27	28
M-CSF/ G-CSF	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ch14.18			X	X	X	X							
次コース開始日												X	X
IL2レジメン													
2,4コース治療	0	1	2	3	4~6	7	8	9	10	11~13	14~27	28	
IL2	X	X	X	X		X	X	X	X				
Ch14.18						X	X	X	X				
次コース開始日													X

pIIbでは米国レジメン(GM-CSF＋aldesleukin(＋13cisRA))を対照群に、G療法かM療法かを選択しておこなうか？ G療法、M療法とも行う。pIIaの結果PMDA相談で

製品情報

- NCI製剤 (ANBL0032までの製剤) は製造終了
- NCIから製造ライセンス契約をしたUnited therapeutics社製剤に切り替え。製剤間薬物動態試験をphiladelphia小児病院で実施中
- EMAは(試験なしで)今年度中に承認。FDAは来年度初めに承認

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2回 班会議

TMZ, VPの提供について

国立がんセンターの試験薬在庫は

テモダール100mg:0

テモダール20mg:50カプセル

ラステットS 50mg:0

ラステットS 25mg:?

現在平成24年度の研究費の執行先はほぼ確定しつつあり、新たな購入が難しい状態である。