

201309007B

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・治験推進研究事業))

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～25年度 総合研究報告書

研究代表者 小川 淳

平成26 (2014) 年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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1：「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）併用治療（TI療法）の第I/II相臨床研究」実施計画書

資料2：「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」実施計画書

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

## III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 25



# I 総合研究報告

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))  
総合研究報告書

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** 本邦で適応外でありながら欧米で再発標準薬剤の安全性の担保下での臨床使用が可能となる。(短期的成果)高度医療下で臨床試験を実施することにより、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)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) 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)

以上四つの成果を上げること目的として 2 つの臨床試験「再発小児固形腫瘍に対するトポ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 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)を施行した。試験 1 は平成 20 年 2 月に試験を開始して平成 21 年に第 I 相が終了した。引き続き第 II 相を施行し、平成 25 年 1 月に登録を終了し平成 26 年 1 月に追跡期間も終了した。2013 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で試験結果を報告した。これにより中期的目標 2 は達成出来た。試験 2 は 4 月から 6 月までに 4 例の登録があり、全 75 例の登録予定数のうち 68 例が集積された時点で登録を終了した。二つの試験の安全な施行実績により短期的目標を達成することが出来た。トポテカンについてメーカーに医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の開発要請がなされ、2013 年 6 月に小児悪性固形腫瘍に対して効能又は効果の追加承認が行われた。試験 2 に関しては先進医療 B での実施した場合、メリットの少ない企業からの協力も得がたいことから高額な患者負担が発生し事実上移行は不可能であった。そのため自主研究として継続し開発促進を目的に部分解析によるエビデンス形成を行った。中期的目標 1 の達成は一部なされたものの今後長期的目標の達成のための開発スキームとしては未承認薬・適応外薬検討会議への申請を前提とした良質なエビデンス形成が現実的な方策であることが示された。

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

河本 博  
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科  
医員

牧本 敦  
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科  
科長

麦島 秀雄 日本大学医学部総合科学研究  
所 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愛知病院整形外科  
部長

石田 裕二  
静岡県立静岡がんセンター小児科 部長

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

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

細野 亜古  
国立がん研究センター東病院小児科 医長

吉村 健一  
神戸大学医学部附属病院臨床研究推進セン  
ター 特命准教授

## A. 研究目的

本研究の目的は四点からなる

1. 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。(短期的目的)
2. 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。(中期的目的 1)
3. 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。(中期的目的 2)
4. 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。(長期的目的)

この内 1 と 2 の目的はドラッグ・ラグの解  
消として包括できる、また 3 の目的に沿っ  
た臨床試験によって得られた良質なエビデ  
ンスが本研究の最終目的である小児固形腫  
瘍新規治療薬の開発スキームの確立におい  
てキーポイントとなると言える。

### ①ドラッグ・ラグの解消

本研究で評価するトポテカン、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 (トポテカン)、平成 24 年度早期に試験 2(テモゾロミド、ビノレルビン)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試験をめざした。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との併用療法(TI)の情報は欧米にもなくイホスファミド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 3<sup>rd</sup> 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さう。

以上の試験を実施し成果を得ることが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と考えた。

## B. 研究方法

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トポ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 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)を行った。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。

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。

試験 1：再発小児固形腫瘍に対するトポ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イホスファミド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。

$\alpha$  片側 0.05、 $\beta$  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 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： 再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験の第 II 相 2013 年 1 月で症例登録を完了し、6 月の ASCO にて試験結果の一部を公開した。主な結果について下記に示す。

1. 第 I 相からの試験期間は、登録機関 2008 年 2 月から 2013 年 1 月の 5 年。8 施設 35 例。追跡期間 2014 年 11 月のモニタリング・追跡にて終了。
2. 第 I 相での用量同定 (CRM 法を用いた)： 目標レベルは Level1 であったが、血液毒性 Grade4 の 6 日以上持続という DLT により (血液毒性以外の DLT はなし)、Level0 のトポテカン 0.6mg/m<sup>2</sup>/回、(イホスファミド 1.2g/m<sup>2</sup>/回、2 剤の 5 日間連続投与は固定) と決定した。11 例で決定。
3. 第 II 相は 30 例、第 I 相の Level0 症例 5 例をあわせ第 II 相評価対象は 35 例。年齢は平均 12.8 歳 (1-28)、神経芽腫 5 例 (17%)、横紋筋肉腫 7 例 (24%)、ユーイング肉腫 6 例 (21%)、肝芽腫 2 例 (7%)、骨肉腫 5 例 (17%)、髄芽腫 1 例 (3%)、他の肉腫 (10%)。前治療の中央値 12 (3-20)、80g 以上のイホスファミド使用例 2 例。大量化学療法実施歴 9 例 (31%)。
4. 主要評価項目： 中央値 4 コース (6 コース完了) であ



り、4 コース完遂割合は以下。29 例中 10 例以上で 3 割を超えるため当初の早期有効性閾値はどの定義でも達成した。

(4 コースの投与が完了した) : 15/29 (52%)

(毒性中止とならず 4 コース終了) : 14/29 (48%)

(5 コース目を開始した) : 11/29 (38%)

#### 5. 副次的評価項目

奏効割合は 4 人 (CR2 例、PR2 例) 13.8% (95%CI : 3.9-31.7%)、無増悪生存期間中央値は 103 日 (95%CI : 43 - 299days)、1 年無増悪生存割合は 22.0% (95%CI : 9.0- 38.6%)、2 年無増悪生存割合は 9.2%(95%CI : 1.7-24.4%)、生存期間中央値 511 日 (95%CI : 282 - 729 日)、1 年生存割合は 64.7%(95%CI : 44.2-79.2)、2 年生存割合は 30.5 (95%CI : 14.6-48.1%)、3 年生存割合 (95%CI : 1.8 -25.2%) であった。

有害事象は Grade4 の非血液毒性は見られず、Grade3 の非血液毒性は疲労 1 例、食欲不振 2 例、発熱性好中球減少のべ 3 例、Grade3、4 の好中球減少を伴う感染 3 例、それ以外の感染が 2 例、であった。脱毛は 7 割と頻度が高かったが、2 割を超える Grade2 の有害事象は全治療期間で 1 回以上おこった例数として 5 例で 2 割とわずかだった。血液毒性で Grade3、4 の好中球減少は 87%とたかいが、FN は 9%のみであり、実施可能性の高いレジメンであることが確認で

きた。重篤な有害事象報告はプロトコールに有害事象記載がなかったため、輸血副作用の Grade 2 のアレルギーおよび骨折 Grade2 について行ったのみであった。

トポテカンについて、2011 年度メーカー (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開発要請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、その後 6 月に小児悪性固形腫瘍に対して効能又は効果の追加承認が行われた。

#### 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

昨年度予定登録数を 75 例と改訂した。2013 年 4 月から 6 月までに 4 例の登録があり全 75 例の登録予定数の 68 例が集積された時点で登録を終了した。

試験 2 は高度医療評価制度 (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点が障害となり先進医療Bでの実施が実現できなかった。そのため本年度は良質なエビデンス確立のため試験を継続することにし、TMZ+VPレジメンを初回治療として行った群の奏効についての部分解析を行った。

主な結果について下記に示す。

解析可能症例は34例。内訳は神経芽腫16例、横紋筋肉腫9例、未分化肉腫1例、ユースティング肉腫ファミリー腫瘍13例、骨肉腫10例、その他の肉腫11例、胚細胞性腫瘍1例、原発性脳腫瘍3例、髄芽腫4例、年齢は3-30歳で中央値は14.5歳。男性が37例(54%)を占めていた。計114サイクル(中央値3, 1-20)のレジメン治療が施行された。17名にGrade3-4の好中球減少を認めたが、発熱性好中球減少症は認めなかった。8名にGrade3-4の血小板減少、12名にGrade3-4の貧血を認めた。

Grade4の非血液毒生は認めなかった。入院治療を認めたのは2名で水痘初感染に対するアシクロビルの経静脈的投与を行った症例とGrade2の発熱で地理的な問題で通院が困難なため入院した症例であった。奏効率は14.7%(CR1, PR4)であった。Disease control rate (CR+PR+ more than two courses stable disease (SD))は38.2%(SD8)。Clinical benefit ratio (CBR, CR+PR+long SD)は29.4%(five long SD5)、神経芽腫においてCBRは62.5%(1 CR, 1 PR and 3 long SD)に達していた。骨肉腫ではRRを40.7%に認めた。

## D. 考察

2試験とも順調に症例の集積が進んで登録は終了しており、試験の進行についても特に問題を認めていない。研究計画時上げた目的から得られる以下4点の成果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. 本研究実施に際して小児・若年成人固形腫瘍の治療経験が豊富で新規治療開発に積極的な国内13施設を実施施設として更に生物統計家の参加、効果安全性評価委員会の設置を行った。また試験データの管理は医師が直接行うのではなくNPO法人サクセス治療開発支援センターにデータセンターを設置して行った。また有害事象報告に関してはデータセンター内に効果安全性評価委員会事務局を設けて実施体制を整備した。さらに両試験とも年2回の班会議に合わせて中央モニタリングを行い、内容を討議することにより試験の実施についての問題点

および改善法を討議した。特に有害事象報告がなされた場合にはその経過および効果安全性評価委員会での討議結果を班会議内で報告し特に安全性に関わる情報の共有を心がけた。その様な体制下での試験運用により被験者保護の観点からも十分に安全性が担保された状態で適応外薬の小児固形腫瘍患者への臨床導入が達成されたと考えている。

ii 試験 1 については前述のごとく 2013 年 6 月に小児悪性固形腫瘍に対して効能又は効果の追加承認が行われた。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トポテカン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 については事前面談を終了し、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た。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。本試験に関してはテモゾロミドとエトポシドの公知申請につなげる目的で部分解析を行った。以上より当初目指していた戦略での適応拡大は果たせなかったもののより現実的な方策を示したと考えられる。

iii について、試験 1 において既に第 II 相の結果を本年度の 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 6 月に登録を終了し初回 TMZ-VP レジメン治療群の奏効に関する部分解析を行い結果を本年の ASCO で公表予定である。

iv 試験 1 の結果を受けてユーイング肉腫

では、初発例の治療にトポテカン+イホスファミド療法を組み入れた治療法の開発が決定し、1<sup>st</sup> line 治療への寄与も決定的となった。また本試験ではすでに得られている成人・小児の情報を生かした方法で用量同定を行い、症例情報を有効に利用することで無効中止をおいた 2step design を使用したが、エンドポイントも達成でき、目的とした早期の有効性と安全性をしることができた。本デザインは同様の状況にある薬剤で、特に再審査期間が終了した適応外薬品の小児がんもしくは稀少がんでの開発にも応用可能と思われた。試験 2 から得られたエビデンスによりテモゾロミドとビノレルビン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。

以上試験 1 に関してはトポテカンの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、テモゾロミドとビノレルビンの適応拡大について当初予定していた戦略の見直しが必要となっており「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への申請を見越したエビデンス収集が実際的な戦略と考えられた。

## 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 つの臨床試験を実施した。従来本邦においては小児悪性腫瘍再発・難治例を対象にした適応外薬を用いた

新規治療開発のシステムが未成熟であったが本試験の計画から実施を通じて試験体制の充実が計られた。結果として二つの試験からグローバルなエビデンス収集が得られている。また公知申請によりトポテカンの適応拡大が達成できた。しかし小児固形腫瘍新規治療薬の開発を先進医療 B 下に施行するにあたっての障害も明らかになりより実地的な戦略の開発が今後の課題として残された。

#### 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

H. Kawamoto et al, Multicenter phase I/II trial of topotecan (T) and ifosfamide (I) combination as second-line therapy for pediatric solid cancer: Phase II results. 2013 ASCO Annual Meeting, Abstract No 10050

#### 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(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 pI/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）を欧米表記にならい“トポテカン”と記載する。



## O. 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、5HT<sub>3</sub> 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 <sup>2</sup> )	イホスファミド (g/m <sup>2</sup> )
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/>

## 目次

0.	概要	2
0.1.	目的	2
0.2.	対象	2
0.3.	治療	2
0.4.	予定登録数と研究期間	3
0.5.	PK-PD 試験	3
0.6.	問い合わせ先	3
1.	目的	7
2.	背景と試験計画の根拠	8
2.1.	小児固形がんと本試験対象疾患	8
2.2.	小児固形がんの治療開発の現状	8
2.3.	増悪・再発例の予後と治療開発	9
2.4.	増悪・再発例に対する化学療法レジメン	10
2.5.	対象集団選択の根拠	11
2.6.	腫瘍関連合併症	13
2.7.	増悪/再発形式	13
2.8.	予後因子/予測因子	13
2.9.	治療計画設定の根拠	14
2.10.	試験デザイン	25
2.11.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	29
2.12.	本試験の意義	30
2.13.	薬物動態学・薬力学試験(PK-PD 試験)について	30
3.	本試験で用いる規準・定義	32
3.1.	「標準的抗腫瘍薬」の定義	32
3.2.	化学療法の「コース」の定義	32
3.3.	「脳高次機能の異常」の定義	32
3.4.	試験に関連する組織・施設・人の名称に関する定義	32
4.	患者選択規準	33
4.1.	適格規準(組み入れ規準)	33
4.2.	除外規準	33
5.	登録・割付	34
5.1.	登録	34
5.2.	割付	35
5.3.	PK-PD 試験登録	36
6.	治療計画と治療変更規準	37
6.1.	プロトコール治療	37
6.2.	プロトコール治療中止・完了規準	40
6.3.	コース開始規準	40
6.4.	治療変更規準と変更内容	41
6.5.	併用療法・支持療法	42
6.6.	後治療	44
6.7.	用量制限毒性 DOSE LIMITING TOXICITY (DLT) の定義	44
6.8.	DLT 報告の対象と方法	45

7.	薬剤情報と予期される有害反応.....	46
7.1.	薬剤情報.....	46
7.2.	予期される有害反応.....	52
7.3.	有害事象/有害反応の評価.....	55
7.4.	有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係.....	55
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	56
8.1.	登録前評価項目.....	56
8.2.	第Ⅰ相症例のⅠコース目の検査と評価.....	57
8.3.	第Ⅰ相症例のⅡコース目以降および第Ⅱ相症例の治療期間中の検査と評価.....	58
8.4.	治療終了後の検査と評価.....	59
8.5.	スタディカレンダー.....	60
9.	データ収集.....	61
9.1.	記録用紙（CASE REPORT FORM:CRF）.....	61
10.	有害事象の報告.....	62
10.1.	発現通知、報告義務のある有害事象.....	62
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	63
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	63
10.4.	支援センター・支援センターの責務.....	64
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討.....	64
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	65
11.1.	効果判定.....	65
11.2.	解析対象集団の定義.....	68
11.3.	エンドポイントの定義.....	68
12.	統計的事項.....	71
12.1.	第Ⅰ相部分の主たる解析と判断規準.....	71
12.2.	第Ⅰ相部分のSECONDARY ENDPOINTSの解析.....	71
12.3.	第Ⅱ相部分の主たる解析と判断規準.....	71
12.4.	中間解析と試験の早期中止.....	72
12.5.	第Ⅱ相部分のSECONDARY ENDPOINTSの解析.....	72
12.6.	最終解析.....	73
13.	倫理的事項.....	74
13.1.	患者の保護.....	74
13.2.	インフォームドコンセント.....	74
13.3.	プライバシーの保護と患者識別.....	75
13.4.	プロトコルの遵守.....	75
13.5.	施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	76
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	76
14.	モニタリングと監査.....	78
14.1.	モニタリング.....	78
14.2.	施設訪問監査.....	79
15.	特記事項.....	80
15.1.	PK-PD試験について.....	80
15.2.	トポテカンの配布・管理について.....	83

16.	研究組織 .....	84
16.1.	本試験を実施する研究班 .....	84
16.2.	本試験を支援する組織・研究班（平成 20 年まで） .....	84
16.3.	研究代表者（STUDY CHAIR） .....	84
16.4.	研究事務局（STUDY COODINATER） .....	84
16.5.	PK-PD 試験事務局 .....	84
16.6.	施設 .....	85
16.7.	本試験の研究グループ .....	85
16.8.	臨床試験審査委員会 .....	85
16.9.	効果・安全性評価委員会（DATA AND SAFETY MONITERING COMMITTEE: DSMC） .....	85
16.10.	治療開発支援センター .....	86
17.	研究結果の発表 .....	88
18.	略号の定義 .....	89
19.	参考文献 .....	91
20.	付表 APPENDIX .....	101

【IRB 審査提出時の添付資料】

- 説明文書・同意書
- アセント書類
- ケースレポートフォーム一式
- 毒性規準 (NCI-CTCAE ver.3 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- 小児検査基準値表



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

### 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。

