

0.4 治療

ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用（VIT）療法

使用薬剤	投与スケジュール	第1コースの用量	第2コースの用量	用法
ビンクリスチン	第1及び8日	1.5 mg/m ² /日*	1.5 mg/m ² /日	緩徐静注
イリノテカン	第1, 2, 3, 4, 5日	50 mg/m ² /日**	50 mg/m ² /日	90分点滴静注
ジフェンヒドรามソール	第1及び8日	1 mg/kg (最大 50 mg)	1 mg/kg (最大 50 mg)	緩徐静注
テムシロリムス	第1及び8日	15 mg/m ² /日	35mg/m ² /日	30分点滴静注

*登録時患者体重 10kg 未満の場合、0.05 mg/kg/日、最大投与量は 2 mg/日

**登録時患者体重 10kg 未満の場合、1.67 mg/kg/日

- (1) 登録症例 3 例に対し、上記の VIT 療法を 2 コース実施して、それぞれのコースにおける DLT 発現の有無を評価する。なお、第 1 コースで DLT 発現があった場合には、試験治療を中止する。
- (2) 上記 3 例のうち、
 - ① DLT 発現が 0 であれば、VIT 療法は実行可能であると判断する。
 - ② DLT 発現が 1 例または 2 例であれば、さらに 3 例を登録し、6 症例中 DLT 発現が 2 例以下であれば、VIT 療法は実行可能であると判断する。
 - ③ DLT 発現が 3 例以上となった時点で、本臨床試験は中止とする。ただし、既に登録された治療中の症例が他に存在する場合、安全性が確保される限り 2 コースまでの治療継続を可能とする。
- (3) VIT 療法が実行可能であると判断された場合には、次に予定されている臨床試験にて VIT 療法のさらなる評価を行う。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数 3 例～6 例

研究期間 2013 年承認日～1 年間 登録例の経過観察 2 か月

0.6 研究組織

研究代表者 広島大学自然科学研究支援開発センター 檜山 英三

参加施設 広島大学病院 小児外科・小児科

目 次

1. 目的.....	8
2. 背景と試験計画の根拠.....	8
2.1. 本試験の意義	8
2.2. 対象	8
2.3. 対象に対する標準治療.....	8
2.4. 治療計画設定の根拠.....	9
2.4.1. ビンクリスチン、イリノテカン、およびその併用療法（VI療法）	9
2.4.2. テムシロリムス	9
2.4.3. 本臨床試験の治療レジメン	11
2.5. 試験デザイン.....	11
2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	12
2.6.1. 予想される利益	12
2.6.2. 予想される不利益.....	12
2.6.3. 本試験のまとめ	12
3. 本試験で用いる基準・定義	12
3.1. 標準的抗悪性腫瘍薬	12
3.2. 「脳高次機能の異常」の定義.....	13
4. 患者選択基準	13
4.1. 適格基準	13
4.2. 除外基準	14
5. 登録.....	15
5.1. 登録の手順	15
5.1.1. 登録に際しての注意事項.....	15
6. 治療計画と治療変更基準.....	15
6.1. プロトコール治療	16
6.1.1. 薬物療法	16
6.2. 用量制限毒性（DLT）の定義.....	19
6.3. プロトコール治療の実行可能性判断.....	20
6.4. プロトコール治療中止・完了規準.....	21
6.4.1. プロトコール治療完了の定義	21
6.4.2. プロトコール治療中止の規準	21
6.4.3. 有害事象観察期間.....	21
6.5. 治療変更規準	22

6.5.1.	コース開始規準	22
6.5.2.	コース内の休止／再開規準および第2コースの減量／中止規準	22
6.5.3.	治療変更に関する相談	23
6.6.	併用療法・支持療法.....	23
6.6.1.	推奨される／推奨されない併用療法・支持療法	23
6.6.2.	許容される併用療法・支持療法.....	25
6.6.3.	許容されない併用療法・支持療法	25
6.7.	後治療	25
7.	予期される有害反応	25
7.1.	個々の薬剤で予期される薬物有害反応	26
7.2.	併用化学療法により予期される有害反応.....	27
7.3.	有害事象/有害反応の評価	27
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	27
8.1.	登録前評価項目	27
8.2.	治療中の検査と評価.....	28
8.2.1.	安全性評価項目	28
8.2.2.	有効性評価項目	29
8.3.	治療終了後の検査と評価	30
8.3.1.	治療終了後の安全性評価.....	30
8.3.2.	治療終了後の有効性評価.....	30
9.	データ収集	30
9.1.	記録用紙 (Case Report Form : CRF)	30
9.1.1.	CRFの種類と提出期限.....	30
9.1.2.	CRFの保管方法.....	31
10.	有害事象の報告.....	31
10.1.	報告義務のある有害事象	31
10.1.1.	報告義務がある有害事象.....	31
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	32
10.2.1.	医療機関の長（および倫理審査委員会）への報告	32
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	32
10.3.1.	登録停止と施設内の緊急通知の必要性の有無の判断.....	32
10.3.2.	効果・安全性評価委員会への報告	32
10.4.	効果・安全性評価委員会の責務	32
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	33
11.1.	効果判定	33
11.1.1.	ベースライン評価.....	33
11.1.2.	測定可能病変の定義	33
11.1.3.	標的病変の選択とベースライン記録.....	34

11.1.4.	非標的病変のベースライン記録.....	34
11.1.5.	腫瘍縮小効果の判定.....	34
11.1.6.	標的病変の効果判定規準.....	34
11.1.7.	非標的病変の効果判定規準.....	35
11.1.8.	新病変出現の有無.....	36
11.1.9.	総合効果 (Overall Response)	36
11.1.10.	最良総合効果 (Best Overall Response)	37
11.2.	解析対象集団の定義.....	37
11.2.1.	全登録例	37
11.2.2.	全適格例	37
11.2.3.	全治療例	37
11.3.	エンドポイントの定義.....	37
11.3.1.	DLT 発現割合.....	37
11.3.2.	奏効割合 (Response proportion)	37
11.3.3.	有害事象発現割合.....	38
12.	統計的事項.....	38
12.1.	主たる解析と判断規準.....	38
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間.....	38
13.	倫理的事項.....	38
13.1.	患者の保護.....	38
13.2.	インフォームドコンセント.....	38
13.2.1.	患者 (代諾者) への説明	38
13.2.2.	同意	40
13.3.	個人情報保護と患者識別.....	40
13.3.1.	安全管理責任体制	40
13.4.	プロトコルの遵守.....	40
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認.....	40
13.5.1.	試験参加開始時の承認.....	40
13.5.2.	各医療機関の承認の年次更新.....	41
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	41
13.6.1.	プロトコルの内容変更と医療機関の承認	41
13.7.	臨床研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	41
13.8.	補償について	41
14.	モニタリングと監査.....	41
15.	特記事項：テムシロリムスの入手と管理について.....	41
15.1.	テムシロリムスの入手法.....	41
15.2.	テムシロリムス管理方法.....	42
16.	研究組織	42

16.1. 研究代表者	42
16.2. 研究事務局	42
16.3. 症例登録担当者	42
16.4. 参加施設および施設研究責任者と利益相反	43
16.5. 効果・安全性評価委員会	43
17. 付表 (Appendix)	43

1. 目的

再発、または治療不応の小児固形腫瘍に対するビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用 (VIT) 療法の用量制限毒性 (DLT) を含む安全性の評価を行う。また、探索的な有効性の評価も行う。

Primary endpoint 各投与レベルでの DLT 発現割合

Secondary endpoints 奏効割合、有害事象発現割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 本試験の意義

本試験は、現在、国際共同臨床試験として計画されている「小児高リスク肝芽腫に対するビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用 (VIT) 療法の臨床試験 (改訂 AHEP0731 試験)」で、プロトコール改訂後に用いられる予定のビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用 (VIT) 療法について、小児悪性腫瘍に対しては本邦適応外薬剤であるテムシロリムスの日本人小児における用量設定の安全性をみるための feasibility 試験である。上記改訂 AHEP0731 試験の VIT 療法で採用されているテムシロリムス用量が $35\text{mg}/\text{m}^2$ であること、および日本人成人における推奨用量が $25\text{mg}/\text{body}$ であることに鑑み、本試験の被験者については、テムシロリムス $15\text{mg}/\text{m}^2$ の開始用量から同一患者内増量によって $35\text{mg}/\text{m}^2$ の耐用性をみることを目的のひとつとする。本試験でテムシロリムス $35\text{mg}/\text{m}^2$ を含む VIT 療法が安全かつ実行可能であると判断されれば、上記改訂 AHEP0731 試験実施の根拠となる。

2.2. 対象

小児期に発症する悪性腫瘍は、造血器腫瘍、脳腫瘍、脳腫瘍以外の固形がん到大別される。発症頻度は白血病 40%、リンパ腫 10% でほぼ半数が造血器腫瘍、脳腫瘍は 20% 程度を占め、その残りの 30% 程度が「小児固形腫瘍」とされる。小児固形腫瘍は、病理組織学的に小円形細胞腫瘍とされる悪性度の高い胎児性腫瘍および間葉系腫瘍 (肉腫) に加え、胚細胞性腫瘍などが含まれる。治療開発の早期では、開発対象となる薬剤の薬物動態、疾患ごとの一般的な薬物反応性や生存期間の類似性を考慮し、「小児固形腫瘍」を一括して対象とすることが通常である。また第 I 相段階では対象に脳腫瘍を含む試験も少なくない。予定している次期の開発が肝芽腫を対象とする改訂 AHEP0731 試験であることから、本試験では脳腫瘍を含めて、以下を疾患対象として設定した。

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、その他の小児固形腫瘍 (脳腫瘍を含む)

2.3. 対象に対する標準治療

再発、または治療不応の小児固形腫瘍に対する標準治療は確立しているとは言い難い。一般に小児固形腫瘍に限らず、長期生存もしくは治癒を期待できるがん種の増悪・再発例に対するレジメンは、その目標とする治療効果によって 3 つに大別できる。完全寛解と無病生存期間延長を目標とする 2nd line 治療は、殺細胞性薬剤の併用療法が基本であり、代表的な薬剤はイホスファミドである¹⁻⁵⁾。一方、生存期間延長は目指すが治癒を目的にしない 3rd line 治療は、より低毒性であることが求められるため、骨髄

毒性の弱いイリノテカンなどの薬剤を単剤又はやはり低毒性のビンクリスチンなどとの併用で用いるレジメンが汎用されている（VI療法；2.4.1.参照）。生存期間より疼痛や呼吸苦などの症状を緩和する目的で化学療法を行うことは成人では希であるが、小児悪性腫瘍では汎用されるので便宜上 palliative レジメンと呼ぶ。単剤の少量内服治療（エトポシド内服⁶⁻⁸など）が中心である。疾患や患者状態に応じて同じレジメンでも使用意義は異なる事に注意が必要である。

2.4. 治療計画設定の根拠

2.4.1. ビンクリスチン、イリノテカン、およびその併用療法（VI療法）

ビンクリスチンは古くから「小児悪性固形腫瘍」の保険適応を有しており、その安全性と有効性は確認されている。イリノテカンは「小児悪性固形腫瘍」の適応取得のための公知申請が提出され、小児悪性固形腫瘍患者に実地診療で使用も評価されて、承認された薬剤である。この2薬剤は血液毒性が経度であること、および相乗効果が示されていることから、小児悪性固形腫瘍の領域でも併用療法（VI療法）の開発が積極的に行われてきた。Phase I 試験は米国にて2000年から2002年にかけて実施され、イリノテカン50mg/m²/日×5日間と週1回のビンクリスチン投与で、ビンクリスチンを1.5 mg/m²と2 mg/m²の2用量で検討した。結果、高用量のビンクリスチンでは血液毒性が重症化するため、ビンクリスチン1.5 mg/m²が推奨用量とされた（personal communication）。その後、イリノテカンの低用量 protracted レジメン（20mg/m²/日、第1,2,3,4,5,8,9,10,11,12日に投与）に週1回のビンクリスチン1.5mg/m²を併用したレジメンが新規発症の横紋筋肉腫患者に対するウインドウ第II相試験として実施され、奏効率70%を示した^{9,10}。

このように、VI併用療法は、米国では低毒性の外來治療レジメンとして確立しており、上記2.3.のカテゴリーでは3rd line治療に近い。このレジメンをバックボーンとして低毒性の分子標的薬を上乗せしてさらなる有効性を期待するレジメンの開発が志向されている。米国 Children's Oncology Group (COG) では、新規発症肝芽腫に対する試験（AHEP0731試験）にて、高リスク肝芽腫群に対し、第一段階としてVI併用療法の評価のために30例を登録し、ウインドウ試験として試験治療の有効性と安全性を評価した。部分寛解14例、奏効率47%を示した。また、安全性についても特段の問題がなかったため、第二段階としてVI併用療法にテムシロリムスを併用したVIT療法を採用することとし、現在プロトコール改訂が行われている（personal communication）。この改訂AHEP0731試験に日本からも参加することがCOG内で承認されており、その準備段階として当該臨床試験を計画した。

2.4.2. テムシロリムス

2.4.2.1. テムシロリムスの作用機序

テムシロリムスは、癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼである哺乳類のラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin : mTOR）の阻害剤である。テムシロリムスは、FK506結合タンパク質-12（FKBP-12）と結合してmTORの活性を阻害し、細胞周期の移行及び血管新生を抑制することにより、がん細胞の生存・増殖・転移を抑えるとともにアポトーシスを誘導すると考えられている。テムシロリムスは、我が国でも「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応症として2010年7月に承認されている。その開発経緯を以下に要約する。

2.4.2.2. 成人における国内外の開発経緯

海外において、1998年より欧州で実施した進行性固形癌患者を対象とする第I相臨床試験では、テムシロリムスの週1回静脈内投与による安全性及び忍容性を検討するとともに、最大耐量（MTD）を決定した¹¹⁾。次いで、2000年からは米国にて第II相臨床試験¹²⁾、2003年からは多国間における第III相臨床試験¹³⁾を実施し、進行性腎細胞癌に対するテムシロリムスの有効性及び安全性を検討した。その結果、テムシロリムス 25 mg の週1回単独投与は進行性腎細胞癌の治療法として臨床的有用性が高いことが確認され、米国ワイス社（現ファイザー製薬）では2006年に米国及び欧州において承認申請を行い、2007年に承認された。

本邦においては、2002年10月より第I相臨床試験を実施し、進行性固形癌患者に対するテムシロリムス 15mg/m²の週1回静脈内投与による忍容性を確認した¹⁴⁾。その後、2007年に日本、韓国、中国を含めた国際共同（アジア）第II相臨床試験を開始し、日本人を含むアジア人の進行性腎細胞癌患者に対する 25mg 週1回静脈内投与の有効性及び安全性を確認した¹⁵⁾。これらの国内外の臨床試験の結果をもって承認申請を行い、2010年7月、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応症として製造販売承認を取得した。

2.4.2.3. 小児悪性腫瘍領域での開発（非臨床試験）

小児悪性腫瘍では、神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫について、*in vivo* および *in vitro* での mTOR 阻害剤の感受性が示されている¹⁶⁻²⁰⁾。また、横紋筋肉腫の臨床試験登録患者の検体における検討では、mTOR 経路の下流に位置する 4E-BP1 と p70S6 が細胞内で高濃度である群は予後不良であったことから、mTOR の阻害が治療利益につながると示唆されている²¹⁾。

2.4.2.3. 小児悪性腫瘍領域での開発（単剤臨床試験）

小児悪性腫瘍に対するテムシロリムス単剤治療の臨床試験は、第I相試験1件と第II相試験1件が終了し、結果公表されている。

Spuntらは、1歳から21歳の不応性小児悪性固形腫瘍患者19例を対象とし、テムシロリムス用量 10 mg/m²/週から 150 mg/m²/週の間で第I相増量試験を実施した²²⁾。毒性は早期に腫瘍増悪を来した1例を除く18例で評価可能であり、用量規制毒性（DLT）は 150 mg/m²/週が投与された1例において grade3 の食欲不振を来したのみで、最大耐用量（MTD）には到達しなかった。ただし、同用量レベルでは、試験治療前から存在する Grade3 の aPTT 延長が1例、Grade4 の血小板減少（6日間持続）が1例、Grade2 の嘔吐（3日間持続）が1例であったため、引き続き第II相試験の推奨用量を 75 mg/m² と決定した。他の Grade3, 4 の毒性は、貧血2例（11%）、白血球減少3例（16%）、好中球減少5例（26%）、血小板減少2例（上記含む；11%）であった。有効性については、少なくとも2コースが投与された13例で評価可能であり、多数回再発歴のある神経芽腫患者で完全寛解（CR）を得たほか、5例で安定病変（SD）を得、うち3例（上衣腫1、胚細胞性腫瘍1、副腎皮質癌1）では4ヶ月以上にわたって治療を継続できた。

Geoergerらは、上記結果を受けて、1歳から21歳の再発または不応性の高悪性度神経膠腫（第1コホート17例）、神経芽腫（第2コホート19例）、横紋筋肉腫（第3コホート16例）、合計52例を登録し、テムシロリムス用量 75mg/m²/週を採用した第II相試験を実施した²³⁾。目標とする治療効果は治療

開始 12 週以内の CR または部分寛解 (PR) と設定され、この基準を満たした患者は神経芽腫の 1 例のみだったため、臨床試験としての有効性閾値には達しないと結論された。しかしながら、治療開始 12 週時点での腫瘍制御割合は、第 1 コホート (高悪性度神経膠腫) で 17 例中 7 例 (41%)、第 2 コホート (神経芽腫) で 19 例中 6 例 (32%)、第 3 コホート (横紋筋肉腫) で 16 例中 1 例 (6% : 治療開始 18 週で PR) と、併用療法の開発が有望視される結果であった。Grade 3, 4 の毒性は、貧血 4 例 (8%)、白血球減少 1 例 (2%)、好中球減少 3 例 (6%)、血小板減少 9 例 (17%)、高トリグリセリド血症 2 例 (4%)、倦怠感 1 例 (2%)、sGPT 上昇 4 例 (8%)、sGOT 上昇 4 例 (8%)、発熱 1 例 (2%)、食欲不振 1 例 (2%)、粘膜炎 1 例 (2%) と安全性の問題は少ないと考えられた。

2.4.2.4. 小児悪性腫瘍領域での開発 (併用臨床試験)

上述のように、テムシロリムス単剤治療の安全性データが蓄積され、かつ有効性も期待されることから、併用療法の開発が実施されている。非臨床試験のデータでは、小児悪性腫瘍に用いられるドキシソルピシン、メトトレキサート、トポテカン、ミトザントロン等と mTOR 阻害剤を併用することで、成人のがん細胞株ではあるものの *in vitro* および *in vivo* で相加的または相乗的な効果を発揮することが示されている。また、ラパマイシンとイリノテカンとの併用について、大腸がんの異種移植片動物モデルでの検討がなされており、イリノテカン単独投与の場合に比較して、著明な腫瘍縮小効果と病理組織学的抗腫瘍効果が示された。

このようなデータを基に、St. Jude Children's Research Hospital では、新規発症神経芽腫に対し、テムシロリムス 50 mg/m²/週×6 週とイリノテカン 20 mg/m²/日、週 5 日×2 週、21 日周期 2 回繰り返しの併用療法を評価する第 II 相試験を実施中で、問題なく症例登録を継続している。

Children's Oncology Group (COG) では、イリノテカンとテモゾロミドにテムシロリムスを併用する第 I 相試験 (ADV L0918) を実施している。当該試験は継続中であるが、イリノテカン 50mg/m²/日×5 日間、テモゾロミド 100 mg/m²/日×5 日間、テムシロリムス 35 mg/m²/週の併用安全性は確認され、イリノテカンおよびテモゾロミドはさらなる高用量レベルに進んでいる (personal communication)。

2.4.3. 本臨床試験の治療レジメン

VI 併用療法については、上述の通り、イリノテカンの併用療法として我が国でも公知申請の妥当性が承認され、保険償還される事が決定しており、標準的な治療であると考えられる。テムシロリムス用量については、成人において日本人を含むアジア人の進行性腎細胞癌患者に対する 25mg 週 1 回静脈内投与の有効性及び安全性が確認されているが、それ以上の用量を使用した経験がない。一方、米国のデータでは、イリノテカン 50 mg/m²/日×5 日間、テモゾロミド 100 mg/m²/日×5 日間という VI 療法よりも毒性の強いレジメンにテムシロリムス 35mg/m²/週を上乗せする併用安全性が確認されている事、成人における人種間の薬物動態には差が認められないことから、さらに小児と成人での薬物動態はほぼ同様であることから、小児患者に対しても、テムシロリムス 15 mg/m² から 35 mg/m² の範囲で、安全性に十分に配慮しながら VIT 併用療法を試験として実施することは妥当であると思われる。

2.5. 試験デザイン

上述の通り、小児患者に対しても、テムシロリムス 15 mg/m² から 35 mg/m² の範囲で、VIT 併用療法

を試験として実施することは妥当であると考えられるものの、個々の被験者における安全性は最大限確保する必要がある。この目的で、個々の被験者においてテムシロリムスは 15 mg/m² を開始用量として、第 1 コースが安全に実施できたことを確認してから、第 2 コースで 35 mg/m² の投与を行う。この設定で 3~6 症例について用量制限毒性 (DLT) の発現を確認する。毒性については、第 1 コース、第 2 コースそれぞれに評価し、有効性についても探索的に評価する。

2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.6.1. 予想される利益

本試験の対象患者である再発・難治の小児固形腫瘍患者に対して有効な治療手段は極めて少なく、多くは様々な治療にもかかわらず不幸な転帰をとる。本試験に参加することで、適応外薬剤であるテムシロリムスを含む新たな治療を受ける機会となる。テムシロリムスは極めて高価な薬剤であるが、本試験に参加することでテムシロリムスについての経済負担はなく、治療を受けることができる。

2.6.2. 予想される不利益

本試験に参加することで、小児固形腫瘍に対する有効性と安全性のデータが極めて少ないテムシロリムスを含む併用療法を受けることとなる。安全性情報が極めて少ないことから、十分に安全な用量と考えられる 15mg/m² を開始用量とする個体内増量試験というデザインを採用し、仮にテムシロリムスの副作用が出現しやすい患者が登録された場合に、増量によるさらに重症な副作用を未然に防ぐことができ、個々の患者特性に配慮しつつ全体の試験が進行できるよう計画した。

2.6.3. 本試験の概要まとめ

低毒性だが生存期間延長を望めると考えられる 3rd line 治療である VI 療法に、有望な分子標的薬剤であるテムシロリムスを併用する 3 剤併用 VIT 療法の、我が国での開発の第一段階として、本試験では個体内増量試験のデザインを採用し、3~6 症例でその feasibility を評価する。本試験でテムシロリムス 35mg/m² を含む VIT 療法が安全かつ実行可能であると判断されれば、上記改訂 AHEP0731 試験実施の根拠となる。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 標準的抗悪性腫瘍薬

標準的抗悪性腫瘍薬は、疾患ごとに表 3-1 のように定義する。表 3-1 に該当しない腫瘍については、十分な医学的根拠のある標準治療を持たない、と判断し、前治療の種類は問わない事と規定する。

表 3-1 小児固形腫瘍に対する標準的抗腫瘍薬

対象疾患	標準治療薬剤
神経芽腫	シスプラチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ピラルビシン (またはドキシソルビシン)
横紋筋肉腫・未分化肉腫	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

ユーイング肉腫ファミリー	ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、イホスファミド、エトポシド
網膜芽腫	ビンクリスチン、エトポシド、カルボプラチン（またはシスプラチン）
腎芽腫	ビンクリスチン、アクチノマイシンD
肝芽腫・膝芽腫	ピラルビシン（またはドキソルビシン）、シスプラチン
骨肉腫	メソトレキセート、シスプラチン、ドキソルビシン
滑膜肉腫・平滑筋肉腫などの軟部組織肉腫	ドキソルビシン、イホスファミド

3.2. 「脳高次機能の異常」の定義

「脳高次機能の異常」は、以下の NCI-CTC 項目に相当する有害事象の総称と定義する。

認知障害、錯乱、めまい、記憶障害、精神状態、気分変動—選択、精神病（幻覚/妄想）、傾眠/意識レベルの低下

「GradeX の脳高次機能の異常」とは、「脳高次機能の異常」に含まれる有害事象のうち GradeX のものが一つ以上存在し、Grade X よりも高い Grade の有害事象がない場合のこととする。

4. 患者選択規準

4.1. 適格規準

- 1) 罹患している悪性腫瘍が、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、その他の小児固形腫瘍（脳腫瘍を含む）
- 2) 1 か月以上 18 歳未満
- 3) 疾患毎に定義されたすべての標準的抗悪性腫瘍薬（3.1 参照）の投与歴がある
- 4) テムシロリムス投与歴がない
- 5) 罹患している悪性腫瘍の状態に関して、以下のいずれかを 1 つ以上を満たす
 - ①直近の画像検査（CT、MRI）において、少なくとも 1 つの腫瘍性病変の増大もしくは新病変の出現を確認できる。RECIST 上の測定可能病変である必要はない。病理組織学的検査は不要。
 - ②腫瘍と関連する症状が存在する
- 6) 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 7) 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 8) 14 日以内に外科手術（開放生検を含む）の既往がない
- 9) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0~2 のいずれか
- 10) CTCAE で grade3 の脳高次機能の異常（3.2 参照）がない（ただし、脳腫瘍などによる原疾患に起因した異常であることが明らか場合は許容する）
- 11) 14 日以内の最新の検査値（14 日前の同じ曜日の検査は許容）で検査法によらず、以下のすべての項目を満たす臓器機能が保たれている。
 - ①G-CSF 最終投与日から 3 日目以降である、かつ、好中球数 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
 - ②血小板 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$

- ③血清総ビリルビン ≤ 1.2 mg/dl
- ④血清 ALT (GPT) ≤ 100 IU/l
- ⑤血清クレアチニン (Cre) が表 4-1 の上限値を超えない
- ⑥血清カリウム ≥ 3.0 mmol/L
- 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) 試験参加について代諾者から(本人が 16 歳以上であれば本人からも)文書で同意が得られている

表 4-1 年齢別血清クレアチニン上限値

年齢	血清クレアチニン上限値	
	男性	女性
1 歳以上 2 歳未満	0.6	0.6
2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8
6 歳以上 10 歳未満	0.9	0.9
10 歳以上 13 歳未満	1.1	1.0
13 歳以上 18 歳未満	1.5	1.2

2000 年文部科学省学校保健統計報告書の身長を用いて Schwartz 式から GFR 70ml/min について逆算

4.2.除外規準

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）
- 2) 治療を要する感染症を有する。治療には軟膏塗布は含まない
- 3) 28 日以内に施行した安静時 12 誘導心電図で、治療を要する異常がみられる
- 4) 治療を要する癌性体腔液（胸水・腹水・心嚢水）を有する
- 5) 間質性肺炎または肺線維症がある
- 6) 感染症、下痢（水様便）、腸閉塞、腸管麻痺がある。
- 7) 脳波異常の既往があり、かつ、神経精神発作に対して薬物治療を要する（ただし、脳腫瘍などの原疾患に起因した異常であることが明らか場合は許容する）
- 8) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- 9) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 10) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている
- 11) UGT1A1 の多型解析から、イリノテカンによる血液毒性が重篤となると判断される
- 12) 上記以外の理由で、担当医により本試験の対象として不適当と判断される

5. 登録

5.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、登録担当者に FAX または直接手渡しにて症例の登録を申請する。

登録担当者

広島大学病院小児外科 上田祐華

電話 082-257-5217 FAX 082-257-5218

平日 9～17 時（祝祭日、土・日曜、年末年始は受け付けない）

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局：小倉 薫

広島大学病院小児外科 講師

電話 082-255-5059（事務局直通） FAX 082-255-5059

E-mail jplt@hiroshima-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない
- 2) 登録担当者は、登録適格性確認票の内容を確認する。不備があった場合は、その内容を担当医師に確認の上、すべての規準が満たされていることが確認された後、登録を受け付ける。登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 3) 登録完了後、登録担当者から FAX にて担当医に送付される「登録確認通知」は保管すること。
- 4) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した場合には、速やかに登録担当者に連絡すること。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコール治療

DLT 評価期間は原則として入院治療とするが、その後の治療は外来治療も可とする。

登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。臨床検査値などの悪化にて治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

本試験で用いる抗悪性腫瘍薬の有害事象や予想される危険性については「7. 予期される有害反応」に記載される。投与量変更などの適切な治療変更については「6.5. 治療変更基準」に記載される。

6.1.1. 薬物療法

1) 本試験で用いる抗悪性腫瘍薬

ビンクリスチン：日本化薬 1mg/vial

イリノテカン：ヤクルト／第一三共 40mg/2mL/vial, 100mg/5mL/vial

テムシロリムス：ファイザー 25mg/1mL/vial

2) 体表面積の確認

担当医は、1 コース目の投与に先立ち、登録担当者の算出した体表面積を確認し、投与量を決定する。なお、投与開始後に被験者の身長や体重に変動がみられても、体表面積の再計算による治療薬の用量調整は行わない。

体表面積は次式により算出する。

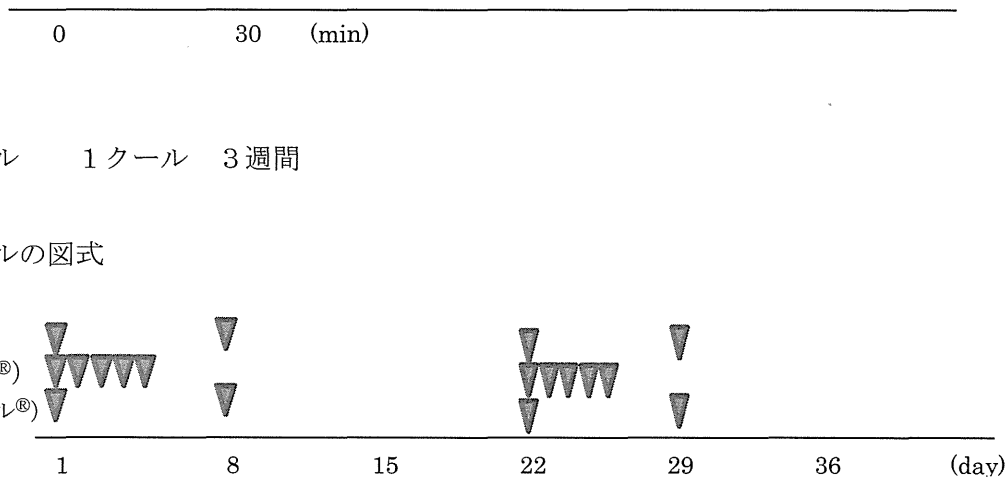
$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \sqrt{\{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)} / 3600\}} \quad (\text{小数第 3 位を四捨五入})$$

3) 治療スケジュール

下の表 6-1 に示す薬物療法を、3 週 (21 日) 1 コースとして、2 コース行う。

算出された体表面積 (小数点第 2 位まで) と体表面積当たりのレベル投与量を掛け算すると、治験薬投与量は小数点第 2 位までの表示となる。実際に調整可能な薬剤投与量としてはイリノテカンで『0.5mg=0.025cc』、テムシロリムスで『0.5mg=0.02cc』を最小の単位とせざるを得ないため、この小数点第 2 位は無視し、小数点第 1 位までの値を採用する。さらに、算出された治験薬投与量において、小数点第 1 位が「0~4」の場合は「0」、小数点第 1 位が「5~9」の場合は「5」、のように 0.5mg 単位で切り捨てたものを、実際の薬剤投与量とする。なお、ビンクリスチンにもこの規則を適用する。

- a. ビンクリスチン：：実施医療機関の方針により、1 分間で急速静注またはミニバッグを用いて点滴
第 1 サイクル・第 2 サイクルの Day 1 および Day 8 に、1.5 mg/m²/dose (10 kg に満たない症例に対しては 0.05 mg/kg/dose) [最大投与量：2 mg]
- b. イリノテカン：90 分間点滴静注



b) 投与スケジュール 1クール 3週間

c) 投与スケジュールの図式

ビンクリスチン

(オンコビン®)

イリノテカン(トポテシン®)

テムシロリムス(トーリセル®)

1 8 15 22 29 36 (day)

テムシロリムスに対する注入反応による投与量の変更

テムシロリムスに対する注入反応を発現した症例に対しては、以下のように投与量を変更する。

- グレード1-2: 中止または延期として、アレルギー/注入反応に対しては、投与の中断/中止を行うが、投与量の減量は不要である。
 - ジフェンヒドラミンを前投与したにもかかわらず過敏症反応が発現した場合は、点滴を中止し、30～60分間（反応の重症度による）観察を行う。医師の判断により、点滴再開の約30分前にH2受容体拮抗薬を投与することで、治療を再開することが可能である。薬物相互作用が報告されていないことから、製造業者は、シメチジンではなくファモチジン0.5 mg/kgの静脈内投与（最大投与量20 mg）を推奨している。ファモチジンが入手不可能な場合は、ラニチジン1～2 mg/kg（最大投与量50 mg）を静脈内投与する。点滴の再開時は点滴速度を下げ、可能な限り60分以上かけて行う。
 - これに続く投与時に、グレード1～2の注入反応が再度発現した場合は、デキサメタゾン0.2 mg/kg（最大投与量10mg）の静脈内投与または上述の前投薬の同等薬を追加する。
- グレード3: 直ちに点滴を中止し、点滴チューブを抜去する。ジフェンヒドラミン塩酸塩1 mg/kg（最大投与量50 mg）の静脈内投与、デキサメタゾン0.2mg/kg（最大投与量 10mg）の静脈内投与（または、その同等薬）、気管支痙攣に対する気管支拡張剤、および適応があればその他の薬剤を投与する。入院を検討する。テムシロリムスの投与を中止する。
- グレード4: 直ちに点滴を中止し、点滴チューブを抜去する。ジフェンヒドラミン塩酸塩1 mg/kg（最大投与量50 mg）の静脈内投与、デキサメタゾン0.2mg/kg（最大投与量 10mg）の静脈内投与（または、その同等薬）、および適応があればその他のアナフィラキシー治療薬を投与する。適応があれば、エピネフリンまたは気管支拡張剤を投与する。経過観察のための入院が必要である。テムシロリムスの投与を中止する。

6.2.用量制限毒性（DLT）の定義

本臨床試験における DLT は、ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用（VIT）療法に因果関係があると考えられる（関係ありそうな、おそらく関係あり、関係あり）以下の医学的事象とする。有害事象の評価は CTCAEv4.0 日本語版によって行う。DLT は、各被験者の第 1 コース、第 2 コースでそれぞれ評価する。有害事象評価期間は、各コースの day22 までとする。ただし、以下の非血液毒性の例外にしめしている空腹時採血における Grade3,4 の高トリグリセリド血症、空腹時採血における Grade3,4 の高血糖、空腹時採血における Grade3,4 の高コレステロール血症、のいずれかで、誤って食後の検査を行い Grade3,4 と判定された場合は、当該検査日翌日から 3 日以内に空腹時採血をする必要があるため、評価期間が延長する。また、空腹時採血における Grade3,4 の高コレステロール血症、が発生し、高脂血症治療薬を投与した場合には、その開始後最大 35 日間の観察が必要となる。

血液毒性と非血液毒性を以下のように別々に定義する。

1) 血液毒性

- ① 7 日（168 時間）を超える Grade 4 の好中球数減少
- ② 1 コース内の 2 回の血液検査で血小板数が共に 20,000/mm³未滿、または 7 日間で 2 回の血小板輸血を要する状態
- ③ 次のコース開始予定日（day22）から 14 日以上経過しても開始基準を満たさない血球減少

2) 非血液毒性

- ① 次のコース開始予定日（day22）から数えて 15 日目（day36）を超えてコース開始を妨げる要因となる非血液毒性（ただしビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムスに関連するアレルギー反応、アナフィラキシーについては、試験治療中止に至った場合でも DLT とはしない）
- ② 以下の例外を除く、Grade3, 4 の非血液毒性

【例外】

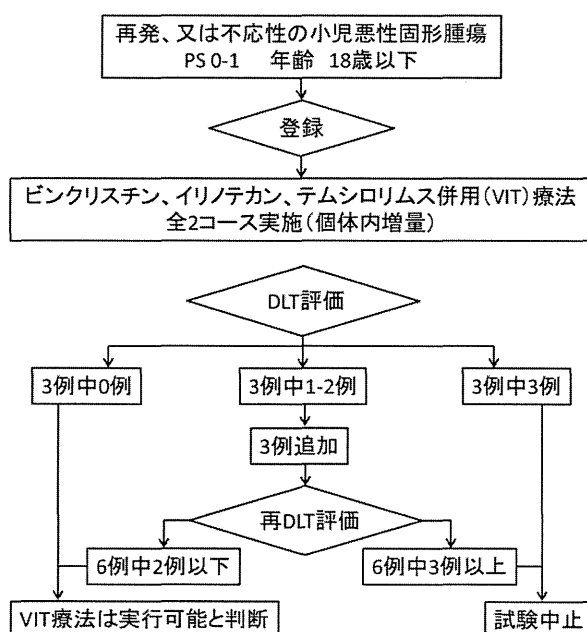
- ① 3 日（72 時間）以内に治まる Grade3 の悪心、嘔吐
- ② 3 日（72 時間）以内に治まる Grade3 の下痢
- ③ 3 日（72 時間）以内に治まる Grade3 の口内炎、粘膜炎
- ④ 次のコース開始予定日（day22）に Grade2 以下に改善する Grade3 の AST, ALT, γ -GTP
- ⑤ Grade3 の発熱
- ⑥ Grade3 の感染
- ⑦ 7 日（168 時間）以内に Grade1 以下に改善する Grade3 の低リン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症（補充療法は実施可能）
- ⑧ 空腹時採血における Grade3,4 の高トリグリセリド血症、ただし次のコース開始予定日（day22）に Grade2 以下に改善する（誤って食後の検査を行い Grade3,4 と判定された場合は、当該検査日翌日

から 3 日以内に空腹時採血をしてその値を採用する)

- ⑨ 空腹時採血における Grade3,4 の高血糖、ただし次のコース開始予定日 (day22) に Grade2 以下に改善する (誤って食後の検査を行い Grade3,4 と判定された場合は、当該検査日翌日から 3 日以内に空腹時採血をしてその値を採用する: インスリン、糖尿病治療薬は使用可能)
- ⑩ 空腹時採血における Grade3,4 の高コレステロール血症、ただし高脂血症治療薬を投与して開始後 35 日以内に Grade2 以下に改善する (誤って食後の検査を行い Grade3,4 と判定された場合は、当該検査日翌日から 3 日以内に空腹時採血をしてその値を採用する)
- ⑪ ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムスに関連するアレルギー反応、アナフィラキシー

6.3. プロトコール治療の実行可能性判断

図 6-1 プロトコール治療の実行可能性判断



(4) 登録症例 3 例に対し、上記の VIT 療法をそれぞれ 2 コース実施して、それぞれのコースにおける DLT 発現の有無を評価する。なお、第 1 コースで DLT 発現があった場合には、第 2 コースを行わずプロトコール治療を中止する。

(5) 上記 3 例のうち、

- ① DLT 発現が 0 であれば、VIT 療法は実行可能であると判断する。
- ② DLT 発現が 1 例または 2 例であれば、さらに 3 例を登録し、6 症例中 DLT 発現が 2 例以下であれば、VIT 療法は実行可能であると判断する。
- ③ DLT 発現が 3 例以上となった時点で、本臨床試験は中止とする。ただし、既に登録された治療中の症例が他に存在する場合、安全性が確保される限り 2 コースまでの治療継続を可能とする。

(6) VIT 療法が実行可能であると判断された場合には、次に予定されている改訂 AHEP0731 試験にて VIT 療法のさらなる評価を行う。

6.4. プロトコール治療中止・完了規準

6.4.1. プロトコール治療完了の定義

2 コースの VIT 化学療法が終了していること。2 コース目 day8 のビンクリスチンとテムシロリムスが投与されていれば完了とする。

6.4.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合、プロトコール治療無効と判断して中止する。
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合、ただし「6.2 用量制限毒性 (DLT) の定義」の例外に該当する場合 (またはその可能性がある場合) はプロトコール中止としない
 - ② 第 2 コース開始に先立って「6.2 用量制限毒性 (DLT) の定義」に合致する毒性が出現した場合
 - ③ 「6.5.1.コース開始規準」を満たさず、投与予定日より 14 日以内に次コースを開始できなかった場合
 - ④ 「6.5.治療変更規準」でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、代諾者または 16 歳以上であれば本人がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、代諾者または 16 歳以上であれば本人がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、「6.4.1」の完了の場合は最終コースのコース最終日 (4 週 1 コースの場合 day28)、「6.4.2」の中止の場合は死亡日、またはそれ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.4.3. 有害事象観察期間

DLT 評価期間 (「6.2. 用量制限毒性 (DLT) の定義」参照) 以降も後治療開始日までは有害事象の観察を行い、重篤な有害事象 (10.1.報告義務のある有害事象参照) については報告を行う。ただしプロトコール治療中止後に発生した有害事象が、本臨床試験で用いられた抗悪性腫瘍薬あるいは試験手順との因果関係が否定される場合には報告する必要はない。

6.5.治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了

休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ：治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

6.5.1. コース開始規準

第2コースは、コース開始当日まで「6.4.2. プロトコール治療中止の規準」に該当せず、コース開始当日またはその前日以下の条件をすべて満たすことを確認の上、表6-1に記載された第2コースの用量に従い、プロトコール治療を開始する。ただし、第2コース開始日に「6.5.2. コース内の休止・再開規準および第2コースの減量・中止規準」の1)に該当する場合は、ビンクリスチンを減量または休止の上で第2コースの治療を開始してよい。また、同様に「6.5.2. コース内の休止・再開規準および第2コースの減量・中止規準」の2)に該当する場合は、イリノテカンを休止するか、または減量して投与する。

- 1) 好中球数 $\geq 750 /\text{mm}^3$
- 2) 血小板 $\geq 5.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$
- 3) 血清総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 4) 血清ALT (GPT) $\leq 150 \text{ IU/l}$
- 5) 血清クレアチニン (Cre) が表4-1の上限値を超えない
- 6) 空腹時血糖 $< 250 \text{ mg/dl}$
- 7) 空腹時血清トリグリセリド $< 400 \text{ mg/dl}$
- 8) 空腹時血清コレステロール $< 500 \text{ mg/dl}$
- 9) 第2コース投与開始前24時間以内の水様下痢がない

上記1)~9)を一つでも満たさない場合は、当該項目が規準を満たすまで日単位で投与を延期する。

第2コース投与開始予定日(第1コース day22)より14日以内(開始予定日と同一曜日)に次コースを開始できなかった場合はプロトコール治療を中止する。

6.5.2. コース内の休止/再開規準および第2コースの減量/中止規準

第1, 第2コースとも、それぞれの薬剤において、以下の条件によって休止・再開・減量を定める。

1) ビンクリスチン(各コース day1 および day8 に判断)

- ① ビンクリスチンに起因する重症神経障害(声帯麻痺、歩行不能、[歩行以外の]日常生活に影響する運動障害、イレウス)がある場合は、その症状が臨床的に改善するまでビンクリスチンを休止する。再開時には、ビンクリスチンは50%用量(0.75 mg/m^2 で計算した結果を実投与量とする)に減量して投与する。
- ② 血清直接ビリルビン値が 3 mg/dl 以上の時、ビンクリスチンを休止する。血清直接ビリル