

201438110A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

(委託業務題目)

再発または難治性小児 ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫に対する
クリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験の実施計画 (プロトコール) 作成研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 森 鉄也

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、聖マリアンナ医科大学 理事長 明石 勝也が実施した平成26年度「再発または難治性小児ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫に対するクリゾチニブの第I/II相医師主導治験の実施計画（プロトコール）作成研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告書目次

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
再発または難治性小児 ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫に 対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験の実施計画 （プロトコール）作成研究	----- 1
森 鉄也 （資料）プロトコールサマリー	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 試験実施体制の環境整備	----- 27
森 鉄也	
2. 試験実施体制の環境整備	----- 35
前田 尚子	
3. 試験実施体制の環境整備	----- 37
（データ管理、モニタリング、安全性情報管理） 齋藤 明子	
4. 試験実施体制の環境整備	----- 41
（臨床研究デザインと解析） 嘉田 晃子	
5. 試験実施体制の環境整備	----- 43
（薬事対応） 浅田 隆太	
6. 試験実施体制の環境整備	----- 45
深野 玲司	
7. 試験実施体制の環境整備	----- 51
大隅 朋生	
III. 学会等発表実績	----- 53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 58

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

再発または難治性小児 ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫に対するクリゾチニブの
第 I/II 相医師主導治験の実施計画(プロトコール)作成研究

業務主任者 森 鉄也 学校法人 聖マリアンナ医科大学
小児科 准教授

研究要旨 本研究の目的は、再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験の実施計画 (プロトコール) の作成である。引き続き、医師主導治験、その成果による薬事承認を目標とする。これにより、至適治療が確立されていない小児 ALK 陽性 ALCL 患者に対し、より有効で安全な治療選択肢の提供が期待される。独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談事前面談、海外における同薬剤の開発に関する情報等を踏まえて実施計画の骨子を策定した。試験実施に必要な薬剤提供などの協力を得るために、クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーによる自主研究支援制度に応募した。臨床研究中核病院である名古屋医療センターにおいて試験管理体制の環境整備、および聖マリアンナ医科大学病院、名古屋医療センター、九州がんセンター、国立成育医療研究センターにおいて試験実施体制の環境整備を行った。

**業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関
名および所属研究期間における職名**

森 鉄也（聖マリアンナ医科大学・准教授）
前田尚子（国立病院機構名古屋医療センター・医長）
齋藤明子（国立病院機構名古屋医療センター・室長）
嘉田晃子（国立病院機構名古屋医療センター・室長）
浅田隆太（国立病院機構名古屋医療センター・室長）
深野玲司（国立病院機構九州医療センター・医員）
大隅朋生（国立成育医療研究センター・医員）

A. 研究目的

本研究の目的は、再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験の実施計画(プロトコール) の作成である。

ALK 陽性 ALCL は若年期に発症年齢のピークを示す非ホジキンリンパ腫であり、国内における小児の年間新規発症数 20 例程度の稀な疾患である。再発または難治性小児 ALK 陽性小児 ALCL に対する治療は未確立であり、造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されているものの、特に従来の化学療法に抵抗性の難治例の予後は不良である。株式会社ファイザーが開発したザーコ

リ（一般名：クリゾチニブ）は、ALK の受容体チロシンキナーゼに対する阻害剤であり、国内外で ALK 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する製造販売が承認されている。クリゾチニブの ALCL に対する開発は途上であり、欧米においても未承認である。米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験（ADV0912）において、9 例の再発・増悪 ALCL 中、8 例に奏効を認めたことが報告された（Lancet Oncol 14: 472-80, 2013.）。また、15 歳以上を対象とした日本を含む国際第 I 相臨床試験（A8081013）において、13 例の再発・増悪 ALCL 中、8 例に奏効を認めたことが報告された（Blood 122: 4342, 2013.）。上記から、国内においても、再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの治療開発は必要と考えられる。

本研究により、再発または難治性小児 ALK 陽性小児 ALCL に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験実施計画が作成され、引き続き、医師主導治験、その成果による薬事承認に至ることにより、至適治療が確立されていない再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL 患者に対するより有効で安全な治療選択肢の提供が期待される。

B. 研究方法

1. プロトコール作成

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験（ADV0912）を参考として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談（事前面談）における指摘事項、海外における同薬剤の開発に関する情報等を踏まえてプロトコールを作成する。

2. 製造販売企業との交渉

クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーに試験薬剤提供などの試

験実施に対する協力を依頼する。

3. 研究実施体制の整備

臨床研究中核病院である国立病院機構名古屋医療センターにおいて GCP に対応した本試験の管理体制の環境整備を進める。聖マリアンナ医科大学病院、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立成育医療研究センターにおいて、本試験の実施体制の環境整備を進める。

4. 医師主導治験の計画

次年度に医師主導治験に必要な研究費を申請する。

（倫理面への配慮）

本研究で行う臨床試験は

1. ヘルシンキ宣言、および臨床研究に関する倫理指針に則り、患者の利益を最優先に考えて行う。医師主導治験については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令、平成 9 年厚生省令第 28 号）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（平成 20 年厚生労働省令第 24 号）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス」（薬食審査発 12 28 第 7 号、平成 24 年 12 月 28 日）、および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの一部改正等について」（薬食審査発 0404 第 4 号、平成 25 年 4 月 4 日）を遵守して行う。
2. 臨床研究中央倫理審査委員会、および施設倫理委員会の承認を得て実施する。
3. 患者、および患者家族に対し、治療開始前に、統一した治療研究の説明文書を用いて、文書による同意を得る。同説明文書では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について説明を行う。小児においては、年齢に応じた説明を行い、アセントを得る。

4. 個人情報保護を厳重に行い、臨床試験の効果と安全性について第三者の監視のもとで行う。
5. 検体の保存と研究利用について、保存期間を明示し、文書による同意を得た上で匿名化番号を付して厳重な個人情報管理のもとに行う。
6. 遺伝子解析を行う場合は、指針を遵守し、開示請求、苦情、遺伝カウンセリング等に対応できる体制を整備して行う。

C. 研究結果

1. プロトコール作成

独立行政法人医薬品医療機器総合機構による2回の薬事戦略相談事前面談を経て、実施計画骨子（別紙添付）を策定した。概要を以下に示す。

【試験名】

再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験

【試験デザイン】

第 I/II 相・オープンラベル・非ランダム化試験、および薬物動態試験

【目的】

[第 I 相パート]

- 1) ADVL0912 研究の第 II 相試験推奨用量であるクリゾチニブ 280mg/m² 1 日 2 回経口投与の安全性の確認
- 2) 毒性の評価
- 3) 薬物動態の評価
- 4) 治療効果の評価
- 5) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴(転座、変異など)の関連の予備的評価
- 6) 骨の成長への影響の評価

[第 II 相パート]

- 1) 治療効果の評価
- 2) 毒性の評価
- 3) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴(転座、変異など)の関連の予備的評価
- 4) 治療効果と微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の関連の予備的評価
- 5) 治療効果と血清抗 ALK 抗体価の関連の予備的評価
- 6) 骨の成長への影響の評価。

【エンドポイント】

[プライマリーエンドポイント]

〈第 I 相パート〉第 II 相用量における安全性 (用量制限毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 発症数)

〈第 II 相パート〉奏効率

[セカンダリーエンドポイント]

- 1) 薬物動態 (第 I 相パート)
- 2) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴 (転座、変異など) の関連 (第 I/II 相パート)
- 3) 治療効果と微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の関連 (第 II 相パート)
- 4) 治療効果と血清抗 ALK 抗体価の関連 (第 II 相パート)
- 5) 骨の成長への影響の評価 (第 I/II 相パート)

【用量】

[第 I 相パート] 試験開始用量は 165mg/m² (最大 250mg/dose) 1 日 2 回投与とする。用量レベルを以下に設定する。

用量レベル	用量 mg/m ² , 1 日 2 回
0	165 (最大 250mg)
+1	215
+2	280

各用量レベルの患者数を 3 例とする。DLT の発症なしの場合には、用量レベルを上昇

する。DLT の発症が 3 例中 1 例の場合には、同用量レベルにさらに 3 例の患者を追加する。DLT の発症が 6 例中 1 例以下の場合には、用量レベルを上昇する。用量レベル +2 (280mg/m²) において、DLT の発症なし、あるいは DLT の発症が 6 例中 1 例以下の場合には、同用量を第 II 相試験推奨用量として、第 II 相パートに移行する。DLT の発症が 6 例中 2 例以上の場合には、用量レベルを低下する。低下した用量レベルにおいて DLT の発症なし、または 1 例の場合に、その用量レベルを第 II 相試験推奨用量として、第 II 相パートに移行する。その他の場合には試験を終了する。

[第 II 相パート] 第 I 相パートにおいて推奨された用量を第 II 相用量とする。

【有害事象の評価】

有害事象は the revised NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 により評価、記録、報告される

【DLT の定義】

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験 (ADVLO912) と同一の設定。用量探索を目的とした DLT の観察期間は初回サイクルとする。

【効果判定】

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験 (ADVLO912) と同一の設定。最良効果 (Best Response) により治療効果を判定する。

【予定症例数】

[第 I 相パート] 再発または難治性 ALK 陽性 ALCL 患者、あるいは神経芽腫患者 9 ~18 例

[第 II 相パート] 再発または難治性 ALK 陽性 ALCL 患者 14 例 (第 I 相パートの第 II 相用量例を含む)

【第 II 相パート症例数設定の根拠】

閾値奏効率を 50%、期待奏効率を 89% として、 α を 0.05 (両側)、検出力を 90% の設定とした場合の必要症例数は 14 例。

【独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談事前面談における主な指摘事項など】

[2014 年 5 月 19 日]

- 1) (機構) 成人を対象とした開発の予定は? (当方) なし。
- 2) (機構) 経芽腫を対象とした開発の予定は? (当方) 現段階でなし。
- 3) (機構) 試験開始用量である 280mg/m² は成人の非小細胞肺癌に対する開発時の MTD を超過する用量である。(当方) 開始用量を成人の非小細胞肺癌に対する承認用量である 165mg/m² に修正。
- 4) (機構) 米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験 (ADVLO912) の結果から 165mg/m² でも効果的な可能性があり、用量を増加する必要性は?
(当方) 米国では ADVLO912 研究の第 II 相試験推奨用量による第 II 相試験が開始されている。再発または難治例を対象とした開発であり、同用量までを対象とする方針。
- 5) (機構) ALK 陽性の診断方法は? コンパニオン診断開発の必要性は? (当方) 病理組織診断に伴う免疫組織染色による診断は確立し、広く普及している。コンパニオン診断薬の開発の必要はないと考えている。

[2015 年 1 月 28 日]

- 1) (当方) 第 I 相パートの対象を再発または難治性 ALK 陽性 ALCL 患者、あるいは神経芽腫とすることは受け入れ可能か。
(機構) ADVLO912 研究におけるそれぞれの疾患の組み入れ状況、有害事象状況を提示する必要がある。異なる疾患を第 I 相

試験の対象とすることに関しては、説明可能であれば問題ない。

2) (当方) 国内における成人に対する承認用量相当であるクリゾチニブ $165\text{mg}/\text{m}^2$ (最大 $250\text{mg}/\text{dose}$) 1日2回経口投与を開始用量として、DLTの発現状況を確認しながら、 $215\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $280\text{mg}/\text{m}^2$ に順次漸増することは受け入れ可能であるか。(機構) $215\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $280\text{mg}/\text{m}^2$ において上限用量を設定しなくても安全性が担保可能と判断した理由が必要。また、成人用量を超過した用量における安全性が担保可能と判断した理由が必要。

3) (機構) ALK陽性の診断にコンパニオン診断薬の開発を予定しているか? (当方) 必要ないと考えている。

4) (機構) 有効性の効果判定は中央診断、各医療機関における診断のいずれか? (当方) 各医療機関の予定。(機構) 中央診断を用いない意義の説明が必要。

2. 製造販売企業との交渉

クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーに試験薬剤提供などの試験実施に対する協力を依頼した。

同社担当者からの回答の概要を以下に示す。

・現時点でリンパ腫に対するクリゾチニブの開発計画はない。

・同社による「自主研究支援制度」に応募し承認が得られれば、薬剤提供などの支援の可能性が生じる。

本試験を実行するために株式会社ファイザーによるクリゾチニブの提供は不可欠であることから、同社の「自主研究支援制度」に応募するための Protocol Summary を作成し、2015年3月に応募手続きを完了した。

3. 研究実施体制の整備

臨床研究中核病院である国立病院機構名古屋医療センターにおいて GCP に対応した本試験の管理体制の環境整備を行った。聖マリアンナ医科大学病院、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立成育医療研究センターにおいて、本試験の実施体制の環境整備を行った。

4. 医師主導治験の計画

試験薬剤であるクリゾチニブの提供が決定され次第、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談を経て、試験計画を完成する。

5. その他

本試験登録開始後に対象症例のリクルートが進むことを目的として日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group, JPLSG) に対し情報提供を行った。

第56回日本小児血液・がん学会学術集会 (2014年11月28-30日、岡山) において再発 ALCL に関する情報収集を行った。

56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (2014年12月6-9日、San Francisco、米国)、European Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma, EICNHL meeting (2015年1月29-30日、Leuven、ベルギー) において、欧州における小児 ALCL に対するクリゾチニブの開発計画に関する情報収集を行うとともに、本件を含む日本における取り組みを紹介した。

2015年12月に、日本小児血液・がん学会から、「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望」として、再発または難治性 ALK陽性 ALCL に対するクリゾチニブを申請した。

D. 考察

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験 (ADVL0912) を参考として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による 2 回の薬事戦略相談事前面談を経て、実施計画骨子を策定した。第 I 相試験の開始用量など、事前面談において指摘された事項を概ね反映した。併行して、株式会社ファイザーに試験薬剤提供などの協力を依頼した。同社による「自主研究支援制度」への応募に関わる準備などに長い時間を費やす結果を生じた。上記により当初の計画より遅れを生じたが、試験薬剤の提供が決定され次第、薬事戦略相談を経て、プロトコルを完成し、2015 年度中の医師主導治験の開始を目指したい。

試験準備期間中に、再発 ALK 陽性 ALCL の小児患者の治療に関する複数の相談を受けた。再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL は稀少な疾患であるものの、治療整備は十分でなく、新規治療開発に対する需要が存在することを再認識した。

欧州においては、未治療小児 ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの開発の計画が検討されている。本研究により、日本人小児におけるクリゾチニブの安全性が確認されれば、国際臨床試験への参加も検討すべき選択肢と考えられた。

E. 結論

再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験の実施計画の骨子を策定した。試験実施に必要な薬剤提供などの協力を得るために、クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーによる自主研究支援制度に応募した。名古屋医療センターにおいて試験管理体制、聖マリアンナ医科大学病院、名古屋医療センター、九州がんセンター、

国立成育医療研究センターにおいて試験実施体制の環境整備を行った。試験薬剤の提供が決定され次第、薬事戦略相談を経て、プロトコルを完成し、2015 年度中の医師主導治験の開始を目指したい。

F. 健康危機情報

現時点で当該情報はない。

G. 研究発表

1. 論文

1) Tsurusawa M, Goshō M, **Mori T**, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 30. doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]

2) Fukano R, **Mori T**, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol*. 2014 Oct 14. doi: 10.1111/bjh.13167.

[Epub ahead of print]

3) Tsurusawa M, **Mori T**, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1215-21.

4) **Mori T**, Fukano R, Saito A, Takimoto T, Sekimizu M, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R, Horibe K; Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1). *Rinsho Ketsueki*. 2014; 55: 526-33.

5) **森 鉄也**. 【小児血液疾患・よくわかる最新知見・】造血器悪性疾患 非ホジキンリンパ腫. *小児科* 55 卷 11 号 1757-1762, 2014.

2. 学会

1) **Mori T**. Relapsed/refractory non-Hodgkin Lymphoma. 8th International Society of Pediatric Oncology Asia Congress, April 17-19, 2014, Seoul, Korea.

2) **Tetsuya Mori** : Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma in Japan. 第 56 回日本小児

血液・がん学会学術集会日米合同シンポジウム, 2014 年 11 月 28 日, 岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

現時点で該当情報はない。

2. 実用新案

現時点で該当情報はない。

3. その他

現時点で該当情報はない。

(資料)

プロトコールサマリー

再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性
未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対する
クリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験

プロトコールサマリー作成者
森 鉄也

2014年 5月 5日 プロトコールサマリー version 0.0
2014年 9月 30日 プロトコールサマリー version 0.1
2014年 11月 14日 プロトコールサマリー version 0.2
2015年 2月 1日 プロトコールサマリー version 0.2.1
2015年 3月 20日 プロトコールサマリー version 0.3

1. 試験名	p2
2. シェーマ	p2
3. 目的	p3
4. エンドポイント	p3
5. 背景	p3
6. 患者選択基準	p5
7. 治療開始前評価・薬物動態・効果判定	p7
8. 治療	p11
9. 統計	p16
10. 参考文献	p16

1. 試験名

再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験

2-1. シェーマ

【第 I 相パート】

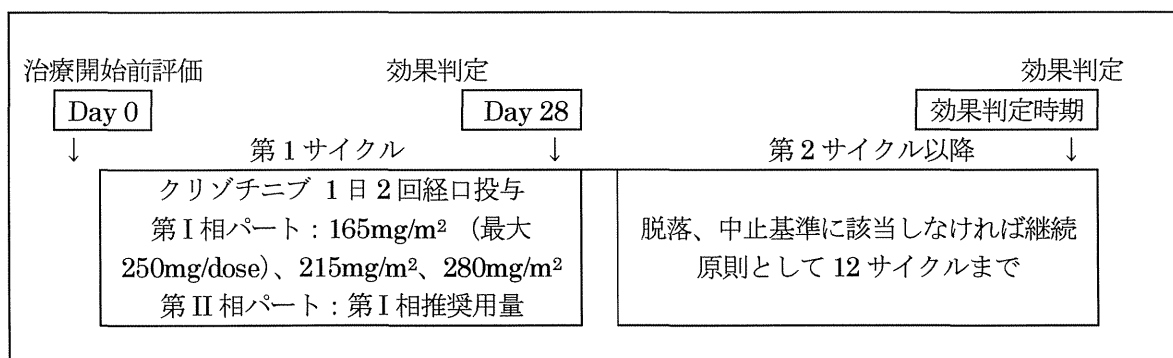
1 歳以上 22 歳未満の ALK 陽性 ALCL、あるいは神経芽腫
クリゾチニブ 1 日 2 回経口投与・各用量レベルに 3 例が参加
3 例に DLT 発症がなければ用量レベルを上昇
DLT 発症が 3 例中 0 例または 6 例中 1 例以下の用量レベルを第 II 相試験推奨用量に設定

用量レベル	用量 (mg/m ² 1 日 2 回)
0	165 (最大 250mg/dose)
+1	215
+2	280

↓

【第 II 相パート】

1 歳以上 22 歳未満の ALK 陽性 ALCL
クリゾチニブ 第 II 相用量 1 日 2 回経口投与
(第 I 相パートにおける第 II 相用量例を含む 14 例)



【試験デザイン】

第 I/II 相・オープンラベル・非ランダム化試験、および薬物動態試験

【試験スケジュール】

試験登録開始予定: 2016 年 1 月

試験登録予定期間: 第 I 相パート 12 か月程度、第 II 相パート 3 年程度

試験登録終了予定: 2018 年 12 月頃

最終解析予定時期: 2019 年 12 月頃

承認申請・適応拡大予定時期: 2020 年以降

3. 目的

【第I相パート】

- 1) ADVL0912 研究の第II相試験推奨用量であるクリゾチニブ 280mg/m² 1日2回経口投与の安全性の確認
注：用量漸増試験。ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内における成人に対する承認用量相当であるクリゾチニブ 165mg/m² (最大 250mg/dose) 1日2回経口投与で試験開始。3例に用量制限毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) を生じなければ 215mg/m²、280mg/m² 1日2回経口投与まで漸増。最大耐用量 (maximum tolerated dose, MTD)、第II相試験推奨用量の設定を行う。
- 2) 毒性の評価
- 3) 薬物動態の評価
- 4) 治療効果の探索的評価
- 5) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴 (転座、変異など) の関連の探索的評価
- 6) 骨の成長への影響の探索的評価

【第II相パート】

- 1) 治療効果の評価
- 2) 毒性の評価
- 3) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴 (転座、変異など) の関連の探索的評価
- 4) 治療効果と微小病変 (minimal disseminated/residual disease, MDD/MRD) の関連の探索的評価
- 5) 治療効果と血清抗 ALK 抗体価の関連の探索的評価
- 6) 骨の成長への影響の探索的評価

4. エンドポイント

【プライマリーエンドポイント】

第I相パート：第II相用量における安全性 (DLT 発症数)

第II相パート：奏効率

【セカンダリーエンドポイント】

薬物動態 (第I相パート)

【探索的なエンドポイント】

- 1) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴 (転座、変異など) の関連 (第I/II相パート)
- 2) 治療効果と微小病変 (minimal disseminated/residual disease, MDD/MRD) の関連 (第II相パート)
- 3) 治療効果と血清抗 ALK 抗体価の関連 (第II相パート)
- 4) 骨の成長への影響の評価 (第I/II相パート)

5. 背景

【対象疾患と対象群および頻度】

ALK 陽性 ALCL は若年期に発症年齢のピークを示す非ホジキンリンパ腫であり、国内における小児の年間新規発症数 20-30 例程度の稀な疾患である。初発未治療の小児 ALCL に対する標準治療は多剤併用化学療法であり、400 例以上を対象とした日本を含む国際臨床試験により 73%の無イベント生存率が報告されている (J Clin Oncol 27:897-903, 2009, J Clin Oncol 28:3987-3993, 2010.)。本試験の対象は再発または難治性小児 ALK 陽性小児 ALCL であり、国内において年間 6-9 例程度の発症と推測される。

【対象群に対する標準治療と治療成績】

再発または難治性小児 ALK 陽性小児 ALCL に対する標準治療は未確立である。造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されているものの、特に従来化学療法に抵抗性の難治例の予後は不良である (Ann Oncol 11:53-58, 2000, Br J Haematol 132:594-597, 2006, Br J Haematol 133:176-182, 2006, J Clin Oncol 27:5056-5061, 2009, J Clin Oncol 29:3065-3071, 2011.)。

【試験治療設定の根拠】

クリゾチニブは、ALK の受容体チロシンキナーゼとその発癌性変異体に対するチロシンキナーゼ阻害剤であり、ファイザー社が開発したザコーリ (一般名:クリゾチニブ) は、国内外で ALK 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する製造販売が承認されている (N Engl J Med 363:1693-703, 2010, Lancet Oncol 13:1011-9, 2012.)。ALCL に対するクリゾチニブの開発は途上であり欧米においても未承認である。米国で行われた小児固形腫瘍を対象とした第 I 相臨床試験 (ADVL0912) により、クリゾチニブ 280mg/m² 1 日 2 回投与の忍容性が認められ、同用量を第 II 相試験推奨用量に設定し、9 例の再発・増悪 ALCL 中 8 例に奏効を認めたことが報告された (Lancet Oncol 14:472-80, 2013.)。また、15 歳以上を対象とした日本を含む国際第 I 相臨床試験 (A8081013) において、クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回投与により、13 例の再発・増悪 ALCL 中、8 例に奏効を認めたことが報告された (Blood 122:4342, 2013)。

本試験の第 I 相パートにおいては、ADVL0912 研究の第 II 相試験推奨用量であるクリゾチニブ 280mg/m² 1 日 2 回経口投与の安全性の確認を目標として、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内における成人に対する承認用量相当であるクリゾチニブ 165mg/m² (最大 250mg/dose) 1 日 2 回投与を開始用量とする用量漸増試験を行う。DLT を生じなければ 215mg/m²、280mg/m² 1 日 2 回経口投与まで漸増し、本試験における第 II 相試験推奨用量を決定する。第 II 相パートにおいては、第 II 相試験用量により奏効率をエンドポイントとして有効性の判定を行う。対象の年齢は ADVL0912 試験と同様に 1 歳以上 22 歳未満とした。第 I 相パートの対象には ADVL0912 試験と同様に神経芽腫を含む。適格基準、除外基準、効果判定は原則として ADVL0912 試験と同一の設定とする。

【試験治療の意義】

再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験の成果により薬事承認が期待される。すなわち、標準治療が確立されていない小児 ALK 陽性 ALCL 患者に対し、より有効で安全な治療選択肢の提供が期待される。

欧米においても未承認の段階における ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの開発は、いわゆる「ドラッグラグ」が問題視され、その解消のための取り組みが行われる中で、画期的な試みと考えられる。

分子標的薬であり、経口薬であるクリゾチニブの開発がさらに推進され、初発未治療の小児 ALCL

に対する治療に活用された場合、現在の標準治療である多剤併用化学療法と比較して、(1) 血液毒性、消化器症状、治療関連死亡などの急性毒性発症リスクの低下、(2) 治療を目的とした入院期間の短縮、(3) 2次がん、成長障害などの晩期合併症発症リスクの低下が期待される。

6. 患者選択基準

【適格基準】

- 1) 年齢：1歳以上、22歳未満。
- 2) 診断：初発時、あるいは再発時に組織学的に診断された以下の悪性腫瘍。
〈第I相パート〉再発または治療抵抗性の ALK 陽性 ALCL、あるいは神経芽腫（原発あるいは転移病変として中枢神経病変を有する例、primary cutaneous ALCL は除外）。
〈第II相パート〉再発または治療抵抗性の ALK 陽性 ALCL（原発あるいは転移病変として中枢神経病変を有する例、primary cutaneous ALCL は除外）。
〈ALK 陽性 ALCL〉診療施設の病理組織診断において免疫組織染色により ALK 融合蛋白の発現を確認された ALCL。
- 3) 病変：
〈第I相パート〉測定可能、あるいは評価可能病変を有する（効果判定基準を参照）。神経芽腫例においては、過去2週以内に撮影された MRI、または CT、または単純 X 線写真における測定可能病変、あるいは MIBG シンチグラフィー、または骨髄塗抹標本における評価可能病変を有する。
〈第II相パート〉測定可能を有する ALCL 例。
- 4) パフォーマンスステータス：
〈17歳以上〉Karnofsky performance status が 50-100%
〈16歳以下〉Lansky performance status が 50-100%
- 5) 前治療：すべての先行する抗がん治療による急性毒性から回復していなければならない。
〈化学療法による造血障害〉
[ALCL] 標準的な化学療法中に再発した ALCL 例は再発時に適格とする。その他の細胞障害性治療中に再発した ALCL 例は、細胞障害性治療の終了から少なくとも14日の間隔を空ける。ヒドロキシウレアによる細胞減量治療の先行はクリゾチニブ開始の24時間前まで可能である。
[神経芽腫] 神経芽腫例は試験参加の前3週以内に化学療法を受けていない（ニトロソウレアが先行投与されている場合は6週）。
〈造血刺激因子〉造血刺激因子の投与終了から少なくとも7日の間隔を空ける。
〈生物学的製剤（抗がん剤）〉製剤の投与終了から少なくとも7日の間隔を空ける。7日以降に副作用を生じることが知られている製剤の場合には、副作用を生じない時期まで延期。
〈モノクローナル抗体〉先行するモノクローナル抗体を用いた治療から少なくとも7日、あるいは半減期の3倍の間隔を空ける。
〈放射線治療〉局所に対する緩和的放射線治療から少なくとも2週の間隔を空ける。治療線量の MIBG を用いた放射線治療から少なくとも6週の間隔を空ける。全身放射線照射（total body irradiation, TBI）、あるいは脳脊髄照射（craniospinal XRT）、あるいは骨盤の50%以上に対する放射線照射から少なくとも6週の間隔を空ける。他の骨髄に対する放射線照射から少なくとも6週の間隔を空ける。
〈非 TBI レジメンによる造血細胞移植〉活動性の急性移植片対宿主病（graft versus host disease, GVHD）がなく、造血細胞移植から3か月の間隔を空ける。
〈免疫療法〉腫瘍ワクチンを含むあらゆる免疫療法の終了から少なくとも42日の間隔を空ける。

〈クリゾチニブ〉クリゾチニブを用いた治療が行われていない。

6) 臓器機能：

〈造血機能〉

〔骨髄浸潤を伴わない ALCL〕末梢血好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、かつ血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ (輸血依存でない、試験参加前 7 日以内に血小板輸血歴がない)、かつヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dl}$ (赤血球輸血後でも可)。

〔骨髄浸潤を伴う ALCL〕末梢血好中球数 $\geq 750/\text{mm}^3$ 、かつ血小板数 $\geq 25,000/\text{mm}^3$ (血小板輸血後でも可)、かつヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dl}$ (赤血球輸血後でも可)。赤血球、および血小板輸血に不応でない。

〔神経芽腫〕末梢血好中球数 $\geq 750/\text{mm}^3$ 、かつ血小板数 $\geq 25,000/\text{mm}^3$ (血小板輸血後でも可)、かつヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dl}$ (赤血球輸血後でも可)。赤血球、および血小板輸血に不応でない。

〈腎機能〉クレアチニンクリアランス $\text{GFR } 70\text{ml/min/1.73 m}^2$ 、または血清クレアチニン値が以下の年齢、性別の基準値以下。

年齢	血清クレアチニン値 (mg/dl)	
	男	女
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	1	1
10 歳以上 13 歳未満	1.2	1.2
13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.4
16 歳以上	1.7	1.4

〈肝機能〉血清総ビリルビン値が基準値の上限の 1.5 倍以内、かつ血清 GPT (AST) 値、および血清 GOT (ALT) 値が基準値の上限の 2.5 倍以内、かつ血清アルブミン値 $\geq 2 \text{ g/dl}$ 。

〈心機能〉QTc ≤ 480 ミリ秒。

7) インフォームドコンセントが取得されている。

8) カプセル製剤を投与する患者はカプセルの嚥下が可能であること。液状製剤を投与する患者に対する feeding tube の使用は可。

【除外基準】

1) 妊娠している、あるいは授乳している患者。

2) 併用薬：

〈副腎皮質ステロイド剤〉試験参加前 7 日以内にリンパ腫に対する治療目的で副腎皮質ステロイド剤を投与されている患者。発熱などの合併症に対するヒドロコルチゾン 2.5mg/kg (最大 100mg) の投与は、クリゾチニブ初回投与 48 時間前まで可。

〈治療薬〉

〈抗がん剤〉ALCL 例に対するヒドロキシウレア以外の抗がん剤が継続されている患者。

〈CYP3A4 基質〉クリゾチニブは CYP3A4 の阻害薬である。CYP3A4 により代謝されることが知られている薬剤 (pimozide, aripiprazole, triazolam, ergotamine, halofantrine など) が慢性的に投与されている患者。これらの薬剤の局所使用 (topical use) は可。

〈CYP3A4 阻害剤〉試験参加前 7 日以内に CYP3A4 阻害剤 (ketoconazole, itraconazole, miconazole, clarithromycin, erythromycin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, delavirdine, nefazodone, diltiazem, verapamil, grapefruit juice など) が慢性的に投与されている患者。これらの薬剤の局所使用 (topical use) は可。

〈CYP3A4 誘導剤〉試験参加前 7 日以内に CYP3A4 阻害剤 (carbamazepine, phenobarbital,

phenytoin, rifabutin, rifampin, tipranavir, ritonavir, St. John's wort など) が慢性的に投与されている患者。これらの薬剤の局所使用 (topical use) は可。

- 3) 間質性線維症、あるいは間質性肺疾患を有する患者。
- 4) 心筋梗塞、あるいは脳血管障害の病歴を有する患者。
- 5) 中枢神経腫瘍、あるいは中枢神経転移を有する患者：治療開始前評価において、中枢神経腫瘍、あるいは中枢神経転移を認める患者。過去に外科的に完全切除され、治療開始前評価において中枢神経転移を認めない場合は可。
- 6) 活動性の感染症を伴う患者。
- 7) 試験が規定する安全性モニタリングに応じられないと判断された患者。

7. 治療開始前評価 (baseline measurement) ・薬物動態 ・効果判定

【治療開始前評価】

試験参加時の適格性評価のすべては試験参加 1 週間以内に行う。

評価項目	試験参加前	第 1 サイクル中	第 2 サイクル以降
病歴	X	X	X
バイタルサイン・身体所見	X	毎週	X
身長・体重・対表面積	X		X
パフォーマンスステータス	X		X
末梢血血球数・白血球分画	X	毎週	第 2 サイクル中は毎週、 以降は各サイクル 1 回
検尿	X		
血液生化学検査	X	毎週	X
治療効果判定 (第 I 相パート)	X	第 1 サイクル終了時	第 3, 5, 7 サイクル終了 時、以降は 3 サイクル毎
治療効果判定 (第 II 相パート)	X	第 1 サイクル終了時	第 3, 7, 11, 17, 23 サイク ル終了時、以降は 1 年毎
微小病変 (MDD/MRD) 評価	X	第 1 サイクル終了時	第 3, 7, 11, 17, 23 サイク ル終了時、以降は 1 年毎
血清抗 ALK 抗体価	X	第 1 サイクル終了時	第 3, 7, 11, 17, 23 サイク ル終了時、以降は 1 年毎
PET スキャン	X	第 1 サイクル終了時	治療効果判定時
骨髄検査 (第 I 相パート)	X	第 1 サイクル終了時	第 3, 5, 7 サイクル終了 時、以降は 3 サイクル毎
骨髄検査 (第 II 相パート)	X	第 1 サイクル終了時	第 3, 7, 11, 17, 23 サイク ル終了時、以降は 1 年毎
脳脊髄液細胞診	X	第 1 サイクル終了時	臨床的必要時
尿 HVA/VMA (神経芽腫)	X		X
妊娠反応	X		
眼科診察		第 1 サイクル終了時	第 3, 5, 7 サイクル終了 時、以降は 3 サイクル毎
患者日記		X	X
薬物動態		X	

分子生物学的検査	X	X	X
心電図	X		
中枢神経画像検査 (CT または MRI)	X		
脛骨の成長板の単純 X 線写真	X		

【薬物動態試験】

1) 検体採取

検体採取スケジュールは ADVL0912 試験と同一である。第 1 サイクルの Day 1 の初回投与前、および定常状態として第 1 サイクルの day 15 と day 28 の間の投与直前(前の投与から 12 時間後)、投与 1 時間後、2 時間後、4 時間後、6-8 時間後の血清検体を採取する。

2) 検体収集と処理

2ml の血液検体を K2EDTA チューブに採取する。検体が採取された日と時刻、および最終投薬の日と時刻と用量を正確に記録する。採取後、検体は遮光して処理を行う(クリゾチニブは光に感受性のため)。検体処理は ice-bath 内で行う。4℃、1,700G で 10 分間遠心し血清を分離する。採取から 1 時間以内に血清検体を-20℃に保存する。

【効果判定】

奏効の評価は、中央判定委員会により第三者的に行う。

1) 測定可能病変を有する神経芽腫

本試験では放射線画像における治療効果判定に修正 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) を使用する。

〈測定可能病変〉少なくとも 1 箇所、少なくとも一方向に 10mm 以上の長さとして計測可能な病変が存在する。治療効果判定のために 10 箇所までの測定可能病変を追跡する。過去に放射線照射され、照射後に明らかな進行を示していない病変は測定可能、あるいは評価可能病変としない。病変の測定は適切な放射線診断手段(モダリティ)により行う。MIBG、および骨シンチグラフィは測定可能病変の評価に使用できない。それぞれの病変の評価は同じ方法により行う。

〈病変の定量〉すべての標的病変の最長径の和を算出し記録する。

〈サイクル終了時の治療効果〉

[Complete Response (CR)] すべての標的、および非標的病変の消失。免疫細胞診による評価が可能な場合、同法によっても病変が検出されない。

[Partial Response (PR)] 試験参加時の計測病変の少なくとも 30%が減少している。

[Stable Disease (SD)] 治療開始後の最小の病変を評価しても PR の判定に合致せず、PD に合致する進行を認めない。

[Progressive Disease (PD)] 治療開始後の最小の病変と比較して少なくとも 20%の増加、あるいは 1 箇所以上の新たな病変の出現、あるいは症状、検査における進行の所見。

2) 評価可能病変を有する神経芽腫

〈評価可能病変〉少なくとも一方向に計測することが不可能な病変が存在する。核医学手法、免疫細胞(組織)染色、腫瘍マーカーなどにより検出される病変。

〈サイクル終了時の治療効果〉

[Complete Response (CR)] すべての評価可能病変の消失。

[Partial Response (PR)] 評価可能病変例に対し PR は定義しない。

[Stable Disease (SD)] CR にも PD にも合致しない。

[Progressive Disease (PD)] 1 箇所以上の新たな病変の出現、あるいは症状、検査における進行の所見。

3) MIBG 陽性病変を有する神経芽腫

MIBG 陽性病変の治療効果は Curie scale を用いた中央診断により評価する。

〈MIBG 陽性病変〉治療開始時に MIBG 陽性病変を有する患者の MIBG 陽性病変の治療効果を評価する。MIBG すべての MIBG スキャンは ^{123}I の使用が推奨される。対象患者が 1 箇所のみ MIBG 陽性病変を有し、かつその病変に放射線照射されている場合には、放射線照射終了から 4 週以内に病変の生検を行い、神経芽腫の生細胞 (viable neuroblastoma) を確認する。

〈治療施設における MIBG 陽性病変の治療効果判定〉治療施設において以下の評価を行う。

[Complete Response (CR)] すべての MIBG 陽性病変の消失。

[Partial Response (PR)] 少なくとも 1 箇所の MIBG 陽性病変は消失し、他の MIBG 陽性病変は残存。

[Stable Disease (SD)] MIBG 陽性病変の数に変化なし。

[Progressive Disease (PD)] 新たな MIBG 陽性病変が出現し病変数が増加。

〈Curie scale を用いた中央診断〉MIBG 陽性病変の治療反応は Curie scale を使用して中央診断により判定される。骨・骨髄病変 (osteomedullary lesions) に対し全身を解剖学的な 9 sector に分割し、さらに MIBG スキャンで可視的なあらゆる骨外病変に対し 10 番目の sector を設定する。それぞれの区域 (region) における病変は以下のようにスコア化する。絶対スコア (absolute extension score) は、0 = 区域 (segment) 内に病変なし、1 = 1 区域 (segment) に 1 病変 (site) あり、2 = 1 区域 (segment) に 1 より多い病変あり、3 = 1 区域 (segment) の 50%以上の病変 (massive involvement) あり。相対スコア (relative score) は、評価時期の絶対スコアを相当する治療前の絶対スコアで割って算出する。それぞれの患者の相対スコアは以下のように分類される。

[Complete Response (CR)] MIBG の取り込みの完全な消失。試験参加時に骨髄穿刺吸引液、あるいは骨髄生検検体中に携帯学的に腫瘍細胞を認めた場合には、少なくとも 3 週間隔で、2 回続けて、両側から採取された骨髄穿刺吸引液、および骨髄生検検体において形態学的に腫瘍細胞を認めない。

[Partial Response (PR)] 相対スコアが 0.2 以上 (病変はおおむね消失)、0.5 以下 (病変は著しく縮小)。

[Stable Disease (SD)] 相対スコアが 0.5 より大きく (病変はわずかに、しかし明らかに縮小)、1 まで。

[Progressive Disease (PD)] MIBG スキャンにおいて新たな病変の出現。

4) 骨髄病変を有する神経芽腫

試験参加前 2 週以内の両側から採取された骨髄穿刺吸引液、あるいは骨髄生検検体の少なくとも 1 検体に形態学的に (NSE 染色のみでなく) 腫瘍細胞を認める。骨髄の治療反応は、両側から採取された骨髄穿刺吸引液、および骨髄生検検体の H&E 染色により以下のように定義する。

MIBG 陽性病変の治療効果は Curie scale を用いた中央診断により評価する。

[Complete Response (CR)] 少なくとも 4 週 (± 5 日) 間隔で、2 回続けて、両側から採取された骨髄穿刺吸引液、および骨髄生検検体において形態学的に腫瘍細胞を認めない。

[Progressive Disease (PD)] 骨髄に形態学的に腫瘍細胞を認め試験に参加した神経芽腫例で、骨髄中の腫瘍が倍増し、かつ形態学的に骨髄の 25%以上に腫瘍細胞を認める。(例えば試験参加時に 5%であったが 25%に増加した場合は PD と判定。試験参加時に 30%であった場合には 60%以上までの増加があれば PD。)

[Stable Disease (SD)] 骨髄病変が残存し、CR、PD のいずれにも合致しない。

5) 測定可能病変を有する神経芽腫の総合治療効果判定 (Overall Response)

CT/MRI	MIBG	Bone Scan	Bone Marrow	HVA/VMA	Overall Response
PD	Any	Any	Any	Any	PD
Any	PD	Any	Any	Any	PD
Any	Any	PD	Any	Any	PD
Any	Any	Any	PD	Any	PD
SD	CR/PR/SD	Non-PD	Non-PD	Any	SD
PR	CR/PR	Non-PD	Non-PD	Any	PR
CR/PR	PR	Non-PD	Non-PD	Any	PR
CR	CR	Non-PD	Non-PD	Elevated	PR
CR	CR	CR	CR	Normal	CR

6) MIBG 陽性病変のみを有する神経芽腫の総合治療効果判定 (Overall Response)

MIBG	CT/MRI	Bone Scan	Bone Marrow	HVA/VMA	Overall Response
PD	Any	Any	Any	Any	PD
Any	New lesion	Any	Any	Any	PD
Any	Any	PD	Any	Any	PD
Any	Any	Any	PD	Any	PD
SD	No New lesion	Non-PD	Non-PD	Any	SD
PR	No New lesion	Non-PD	Non-PD	Any	PR
CR	No New lesion	Non-PD	Non-PD	Elevated	PR
CR	No New lesion	CR	CR	Normal	CR

7) ALCL

〈サイクル終了時の治療効果〉

[Complete Response (CR)] 少なくとも4週以上、すべての病変の消失。骨髄穿刺吸引液、生検所見に異常を認めず、身体所見、放射線画像検査で指摘可能な病変は消失している。治療開始前にPET スキャンが陽性の場合には陰性化している。

[Complete Response Unconfirmed (CRu)] 残存リンパ節の最大横径は1.5cmより大きく最大垂直系 (greatest perpendicular diameters, SPD) の積の総和 (sum of the products of) が75%以上減少、あるいは臓器内の残存病変が75%以上減少し、かつPET スキャン陰性で、かつSUV値が3未満。骨にPET スキャンによる残存所見のみを認める場合にはCRuと判定する。骨病変を伴う患者では、しばらくの期間、PET スキャンは陽性を示すことから、他の残存病変の消失、あるいは残存リンパ節の最大横径は1.5cmより大きく最大垂直系 (greatest perpendicular diameters, SPD) の積の総和 (sum of the products of) が75%以上減少の場合にはCRuと判定する。

[Partial Response (PR)] 病変のSPDは50%以上減少。新たな病変なし。

[Stable Disease (SD)] PRに合致しない。新たな病変なし。

[Progressive Disease (PD)] いずれかの病変の大きさが25%以上増加、あるいは新たな病変の出現。

8) 最良効果 (Best Response)

Best Response の決定には、少なくとも3週間隔で、2回の連続する効果判定が必要である。Best