

Response を CR と判定するためには、進行の前に 2 回の CR の判定が必要である。Best Response を PR と判定するためには、進行の前に 2 回の PR、あるいは PR 以上の (CR には合致しない) 判定が必要である。Best Response を SD と判定するためには、進行の前に 2 回の SD、あるいは SD 以上の (CR、および PR には合致しない) 判定が必要である。最初の治療効果判定が未知である場合には、1 回みの SD、あるいは SD 以上の (CR、および PR には合致しない) 判定が必要である。2 回目の判定以前に PD の判定の場合には、Best Response を PD と判定する。Best Response が PD に合致せず、初回の判定の後、進行の前までの効果判定が未知の場合には、Best Response を unknown と判定する。

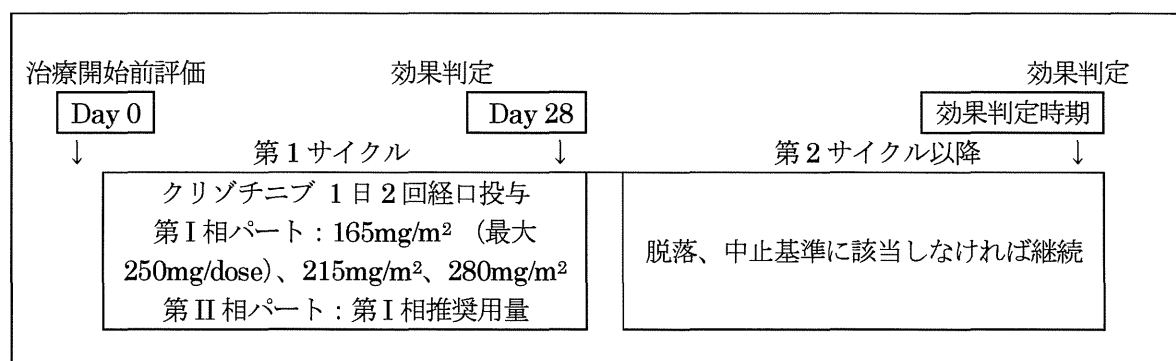
Best Response の判定

| 初回評価 | 第 2 回評価 | 第 3 回評価 | Best Response |
|-------------|---------|---------|---------------|
| PD | | | PD |
| SD, PR, CR | PD | | PD |
| Unknown | PD | | PD |
| SD | SD | PD | SD |
| SD, Unknown | PR, CR | PD | SD |
| SD, Unknown | Unknown | PD | Unknown |
| PR | PR | PD | PR |
| PR | CR | PD | PR |
| PR, CR | Unknown | PD | Unknown |
| CR | CR | PD | CR |
| Unknown | SD | PD | SD |

8. 治療

【治療の概要】

| 治療スケジュール | |
|----------|--------------------|
| Day 1-28 | クリゾチニブ 1 日 2 回経口投与 |
| Day 28 | サイクル終了 |



【用量】

クリゾチニブの用量はサイクル開始前 1 週以内に計測された身長、体重から決定される体表面積により調整する。以下に示す体表面積別用量は ADVL0912 試験と同一の設定である。

| 体表面積別クリゾチニブ用量: 用量レベル 0, 165 mg/m ² /dose 1 日 2 回 | | |
|---|---------------------------|-------------------------|
| BSA (m ²) | Total Daily Dose (mg/day) | Dose (mg/dose, PO, BID) |
| 0.30-0.35 | 100 | 50 |
| 0.36-0.39 | 120 | 60 |
| 0.40-0.46 | 140 | 70 |
| 0.47-0.52 | 160 | 80 |
| 0.53-0.56 | 180 | 90 |
| 0.57-0.64 | 200 | 100 |
| 0.65-0.70 | 220 | 110 |
| 0.71-0.76 | 240 | 120 |
| 0.77-0.82 | 260 | 130 |
| 0.83-0.87 | 280 | 140 |
| 0.88-0.95 | 300 | 150 |
| 0.96-1.00 | 320 | 160 |
| 1.01-1.06 | 340 | 170 |
| 1.07-1.13 | 360 | 180 |
| 1.14-1.25 | 400 | 200 |
| 1.26-1.31 | 420 | 210 |
| 1.32-1.37 | 440 | 220 |
| 1.38-1.45 | 460 | 230 |
| 1.46-1.55 | 500 | 250 |
| 1.56-1.61 | 520 | 260 |
| 1.62-1.71 | 540 | 270 |
| 1.72-1.85 | 600 | 300 |
| 1.86-1.92 | 620 | 310 |
| ≥1.93 | 640 | 320 |

| 体表面積別クリゾチニブ用量: 用量レベル +1, 215 mg/m ² /dose 1 日 2 回 | | |
|--|---------------------------|-------------------------|
| BSA (m ²) | Total Daily Dose (mg/day) | Dose (mg/dose, PO, BID) |
| 0.30-0.35 | 140 | 70 |
| 0.36-0.39 | 160 | 80 |
| 0.40-0.44 | 180 | 90 |
| 0.45-0.49 | 200 | 100 |
| 0.50-0.54 | 220 | 110 |
| 0.55-0.58 | 240 | 120 |
| 0.59-0.63 | 260 | 130 |
| 0.64-0.67 | 280 | 140 |
| 0.68-0.72 | 300 | 150 |
| 0.73-0.77 | 320 | 160 |
| 0.78-0.82 | 340 | 170 |
| 0.83-0.86 | 360 | 180 |
| 0.87-0.95 | 400 | 200 |

| | | |
|-----------|-----|-----|
| 0.96-1.00 | 420 | 210 |
| 1.01-1.05 | 440 | 220 |
| 1.06-1.11 | 460 | 230 |
| 1.12-1.19 | 500 | 250 |
| 1.20-1.23 | 520 | 260 |
| 1.24-1.32 | 540 | 270 |
| 1.33-1.42 | 600 | 300 |
| 1.43-1.47 | 620 | 310 |
| 1.48-1.55 | 640 | 320 |
| 1.56-1.65 | 700 | 350 |
| 1.66-1.76 | 720 | 360 |
| 1.77-1.89 | 800 | 400 |
| ≥1.90 | 820 | 410 |

| 体表面積別クリゾチニブ用量: 用量レベル +2, 280 mg/m ² /dose 1日2回 | | |
|---|---------------------------|-------------------------|
| BSA (m ²) | Total Daily Dose (mg/day) | Dose (mg/dose, PO, BID) |
| 0.30-0.33 | 180 | 90 |
| 0.34-0.37 | 200 | 100 |
| 0.38-0.41 | 220 | 110 |
| 0.42-0.45 | 240 | 120 |
| 0.46-0.48 | 260 | 130 |
| 0.49-0.51 | 280 | 140 |
| 0.52-0.55 | 300 | 150 |
| 0.56-0.58 | 320 | 160 |
| 0.59-0.62 | 340 | 170 |
| 0.63-0.66 | 360 | 180 |
| 0.67-0.69 | 380 | 190 |
| 0.70-0.73 | 400 | 200 |
| 0.74-0.76 | 420 | 210 |
| 0.77-0.80 | 440 | 220 |
| 0.81-0.83 | 460 | 230 |
| 0.84-0.87 | 480 | 240 |
| 0.88-0.91 | 500 | 250 |
| 0.92-0.94 | 520 | 260 |
| 0.95-0.98 | 540 | 270 |
| 0.99-1.03 | 560 | 280 |
| 1.04-1.09 | 600 | 300 |
| 1.10-1.12 | 620 | 310 |
| 1.13-1.16 | 640 | 320 |
| 1.17-1.21 | 660 | 330 |
| 1.22-1.26 | 700 | 350 |
| 1.27-1.30 | 720 | 360 |
| 1.31-1.37 | 740 | 370 |

| | | |
|-----------|------|-----|
| 1.38-1.44 | 800 | 400 |
| 1.45-1.48 | 820 | 410 |
| 1.49-1.55 | 840 | 420 |
| 1.56-1.62 | 900 | 450 |
| 1.63-1.71 | 920 | 460 |
| 1.72-1.80 | 1000 | 500 |
| 1.81-1.89 | 1020 | 510 |
| ≥1.90 | 1100 | 550 |

【次サイクルの開始基準】

各サイクルは 28 日毎に繰り返される。患者は少なくとも SD 以上の状態であり、かつ骨髓浸潤を伴う例では末梢血好中球数 $250/\text{mm}^3$ 以上、骨髓浸潤を伴わない例では $250/\text{mm}^3$ 以上で、かつ血球数、腎機能、肝機能が適格基準を満たし、かつ脱落基準、試験中止基準に該当しない場合に次サイクルを開始する。

【用量探索】

試験開始用量は $165\text{mg}/\text{m}^2$ (最大 $250\text{mg}/\text{dose}$) 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 $250\text{mg}/\text{dose}$) |
| +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 ($280\text{mg}/\text{m}^2$) 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 相用量】

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。すべての DLT、あるいは DLT 疑い、および重篤な有害事象は 24 時間以内に研究代表者に報告される。

【DLT の定義】

DLT はクリゾチニブにより生じた可能性がある (possibly)、生じた疑いがある (probably)、確実に生じた (definitely) 以下のすべてのイベントと定義する。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。血液毒性 DLT と非血液毒性 DLT は別に定義する。

1) 非血液毒性 DLT

- i. すべての Grade 4 の非血液毒性。
- ii. 以下を除くすべての Grade 3 の非血液毒性。

- 3日間未満の Grade 3 の嘔気と嘔吐
- 7日間の休薬期間に適格基準まで回復し投薬の再開で再発しない Grade 3 の ALT/AST 値
- 5日間未満の Grade 3 の発熱と感染
- 経口補充に反応する Grade 3 の低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症

- iii. 試験薬の中止を要する Grade 2 のアレルギー反応は DLT としない。
- iv. 7日以上続き、かつ医学的に明確に、あるいは明らかに不耐用のため治療の中断を要するすべての Grade 2 の非血液毒性。
- v. 7日以上治療の中断を要する、あるいは薬剤の再開で再発するすべての有害事象。

2) 血液毒性 DLT

Grade 4 の末梢血好中球減少と Grade 4 の血小板減少を血液毒性 DLT とする。

【有害事象による用量変更】

すべての用量変更、およびフィルグラスチムの使用は研究代表者への報告を要する。

1) 血液毒性による用量変更

- i. 第 I 相パートにおいて Grade 4 の末梢血好中球減少、あるいは Grade 4 の血小板減少を生じた場合には治療を中止する。骨髓浸潤を有する患者が第 II 相パートにおいて末梢血好中球数 $250/\text{mm}^3$ 未満を生じた場合には治療を中止する。血球数は、第 1 サイクル中は隔日、第 2 サイクル以降は週に 2 回、Grade 3 以下に回復するまで確認する。
 - 治療中止から 14 日以内に毒性が適格基準まで回復した場合には、下位用量レベルで治療を再開可能である。毒性による減量された用量は再増量しない。
 - 治療中止から 14 日以内に毒性が適格基準まで回復しない場合には、患者は試験治療から脱落 (removed) しなければならない。
- ii. 下位用量レベルで治療を再開した患者に血液毒性 DLT が再発した場合、患者は試験治療から脱落 (removed) しなければならない。

2) 非血液毒性による用量変更

- i. 非血液毒性 DLT を生じた場合には治療を中止する。
 - 治療中止から 14 日以内に毒性が適格基準まで回復した場合には、下位用量レベルで治療を再開可能である。毒性による減量された用量は再増量しない。
 - 治療中止から 14 日以内に毒性が適格基準まで回復しない場合には、患者は試験治療から脱落 (removed) しなければならない。
- ii. 下位用量レベルで治療を再開した患者に非血液毒性 DLT が再発した場合、患者は試験治療から脱落 (removed) しなければならない。

【試験治療からの脱落 (removal) 基準】

- 1) 臨床的、検査上、画像上の進行所見。
- 2) 試験治療からの脱落を要する有害事象。
- 3) 患者、両親、保護者による試験治療継続の拒否。
- 4) 現在の試験参加を許容できないコンプライアンス不良。
- 5) 診療医による (患者にとって最善の選択でないとする) 判断。
- 6) 規定のクリゾチニブサイクル前に評価される適格基準検査に適合しない。
- 7) 2 次性腫瘍の発症。

【試験治療から中止 (off study) 基準】

- 1) 前回の試験薬投与から 30 日経過。

- 2) 死亡。
- 3) フォローアップ不能。
- 4) 以後のデータ提供に対する同意の撤回。
- 5) 他のがん治療研究への参加。

【試験治療期間】

安全性に問題がなく、効果判定で CR、または PR、または SD の被験者は、PD、または忍容不能な毒性の発現、または脱落・中止基準に該当しない限り、原則として最大 12 サイクルまで投与を継続することができる。

9. 統計解析

【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)

【症例数設定の根拠】

日本小児血液・がん学会登録における ALCL 症例数は 2008 年に 16 例、2009 年に 24 例、2010 年に 15 例であった。ALCL に対する標準治療に位置づけられる ALCL99 臨床試験の無イベント生存率は 70%であり、日本国内における再発または難治性 ALK 陽性 ALCL は年間 4～8 例と推測される。試験開始当初は、頻回再発例も対象と推測される。適格基準を考慮して、年間 3～5 例が試験に参加すると推測される。きわめて頻度の低い疾患であることから、第 I 相パートの用量グループの対象にはクリゾチニブの効果が期待される神経芽腫も対象に含むこととした。

再発または難治性 ALCL に対する標準治療は未確立である。再発または難治性 ALCL の長期生存率は 40-60%と報告されていることを参照に³²⁾、閾値奏効率を 50%と設定する。米国の ADVL0912 試験において、クリゾチニブの再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL に対する奏効率は 89% (9 例中 8 例) であった。この試験は少数例であるが、他の前向き研究においても 80%以上の奏効率が示されていることから^{20,23,25)}、期待奏効率を 89%と設定する。 α を 0.05 (両側)、検出力を 90%の設定とした場合に必要症例数は 14 例となる。

【解析計画】

再発または難治性 ALK 陽性 ALCL、あるいは神経芽腫患者における血液毒性、非血液毒性の発生数および頻度を算出する。

クリゾチニブの薬物動態について、全身曝露量、薬物クリアランス、その他のパラメーターの要約統計量を算出する。

再発または難治性 ALK 陽性 ALCL、あるいは神経芽腫患者における奏効率について、best response が CR または PR と判定された患者の割合および信頼区間を算出する。再発または難治性 ALK 陽性 ALCL 患者においては MRD による奏効率も算出する。

10. 参考文献

- 1) Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al: The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. Br J Haematol 131:39-49, 2005.

- 2) Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, et al: CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 92:3591-3598, 1998.
- 3) Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al: Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 27:897-903, 2009.
- 4) Pulford K, Lamant L, Espinos E, et al: The emerging normal and disease-related roles of anaplastic lymphoma kinase. *Cell Mol Life Sci* 61:2939-2953, 2004.
- 5) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al: Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 97:3699-3706, 2001.
- 6) Damm-Welk C, Klapper W, Oschlies I, et al: Distribution of NPM1-ALK and X-ALK fusion transcripts in paediatric anaplastic large cell lymphoma: a molecular-histological correlation. *Br J Haematol* 146:306-309, 2009.
- 7) Perkins SL, Pickering D, Lowe EJ, et al: Childhood anaplastic large cell lymphoma has a high incidence of ALK gene rearrangement as determined by immunohistochemical staining and fluorescent in situ hybridisation: a genetic and pathological correlation. *Br J Haematol* 131:624-627, 2005.
- 8) Duyster J, Bai RY, Morris SW: Translocations involving anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Oncogene* 20: 5623-37, 2001.
- 9) Chiarle R, Martinengo C, Mastini C, et al: The anaplastic lymphoma kinase is an effective oncoantigen for lymphoma vaccination. *Nat Med* 14:676-680, 2008.
- 10) Pulford K, Morris SW, Turturro F: Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol* 199:330-358, 2004.
- 11) Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al: Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 23 (3): 541-7, 2005.
- 12) Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, et al: Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer* 104: 2133-40, 2005.
- 13) Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, et al: Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer* 52 (3): 335-9, 2009.
- 14) Pillon M, Gregucci F, Lombardi A, et al: Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 59 (5): 828-33, 2012.
- 15) Williams DM, Hobson R, Imeson J, et al: Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol*. 117:812-820, 2002.
- 16) Mori T, Kiyokawa N, Shimada H, et al: Anaplastic large cell lymphoma in Japanese children: retrospective analysis of 34 patients diagnosed at the National Research Institute for Child Health and Development. *Br J Haematol* 121: 94-6, 2003.
- 17) Le Deley MC, Reiter A, Williams D, et al: Prognostic factors in childhood anaplastic large cell

- lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 111:1560-1566, 2008.
- 18) Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al.: Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 28:3987-3993, 2010.
 - 19) Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, et al.: Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 44: 70-6, 2005.
 - 20) Brugieres L, Quartier P, Le Deley MC, et al.: Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol* 11: 53-58, 2000.
 - 21) Gross TG, Hale GA, He W, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 223-30, 2010.
 - 22) Mori T, Takimoto T, Katano N, et al.: Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol* 132: 594-7, 2006.
 - 23) Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al.: Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol* 29: 3065-71, 2011.
 - 24) Woessmann W, Peters C, Lenhard M, et al.: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol* 133: 176-82, 2006.
 - 25) Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al.: Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 27: 5056-61, 2009.
 - 26) Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al.: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12: 1004–12, 2011.
 - 27) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al.: Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 13: 1011–19, 2012.
 - 28) Bresler SC, Wood AC, Haglund EA, et al.: Differential inhibitor sensitivity of anaplastic lymphoma kinase variants found in neuroblastoma. *Sci Transl Med* 3: 108ra14, 2011.
 - 29) Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al.: Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 6: 3314–22, 2007.
 - 30) Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM: Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 364: 775-6, 2011.
 - 31) Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al.: Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 14:472-80, 2013.
 - 32) National Cancer Institute, Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®), Recurrent Childhood NHL Treatment, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9>

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（業務項目）

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
— 試験実施体制の環境整備 —

担当責任者 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。

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 (ADVL0912) 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 1228 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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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で行う。
- 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 (ADV0912) 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 (ADV0912) 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 (ADV0912) 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 ADV0912 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) ADV0912 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 165mg/m² (最大 250mg/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、215mg/m²、280mg/m² に順次漸増することは受け入れ可能であるか。(機構) 215mg/m²、280mg/m² 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

聖マリアンナ医科大学病院において、本試験の実施体制の環境整備として、施設内関係者に情報共有を行い、協力を依頼し、医師主導治験開始に必要な準備を開始した。

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、同センター、および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

進めるよう依頼した。

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 (ADV L0912) 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/III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. 研究発表

1. 論文

- 1) Tsurusawa M, Gosho 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・】造血管悪性疾患 非ホジキンリンパ腫. *小児科* 55 巻 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

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。

G. 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。

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(業務項目)

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

－ 試験実施体制の環境整備 －

担当責任者 前田 尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長

研究要旨 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に向けて、医師主導治験に関わる小児科医師および支援スタッフの教育および連携体制の確認を実施し、環境整備を行った。

A. 研究目的

医師主導治験を計画・実施する上で、実施医療機関としての体制を整備することを目的とする。

B. 研究方法

医師主導治験に関わる医師および支援スタッフの教育および連携体制の確認を行う。

（倫理面での配慮）

医師主導治験を実施する際は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守する。ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。また、本試験では、小児を対象とすることから、自発的同意を本人及び代諾者より文書で得る。

C. 研究結果

本医師主導治験に関わる医師は、院内で開催される臨床研究教育セミナーの受講および ICR-Web および/または CITI Japan 教育研修プログラムの E-learning を受講し、治験に対する認識を高めた。臨床検査科、薬剤科、治験コーディネーター、治験事務局との調整を図り、医師主導治験の受託と治験開始まで

の手順や実施体制を確認した。

D. 考察

医師主導治験実施にあたり、遵守すべき指針の習熟および実施に当たっての環境が整備された。

E. 結論

医師主導治験の試験実施体制の環境整備を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし。
2. 学会発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案
特になし。
3. その他
特になし。

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

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

－ 試験実施体制の環境整備（データ管理・モニタリング・安全性情報管理）－

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

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。

本分担研究者は、データ管理、モニタリング、安全性情報管理を担当する観点から、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の事前面談に参加し、相談結果を踏まえた本治験のプロトコールコンセプト作成支援と、治験実施体制におけるデータマネジメント・安全性情報管理、モニタリング実施体制整備を進めた。

A. 研究目的

本研究の目的は、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作成である。ALK 陽性 ALCL は若年期に多い非ホジキンリンパ腫であるが希少疾患であり、国内における小児年間新規発症は約 20 例である。初発未治療の小児 ALCL における治療は多剤併用療法であり、無イベント生存率は約 70% と報告されている。一方、再発・難治性の小児 ALCL に対する治療は未確立で、予後不良である。クリゾチニブは、ALK の受容体チロシンキナーゼ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ンコリ(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承認が得られているものの、ALCL に対しては国内・欧米共に未承認である。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、再発・増悪 ALCL9 例中 8 例の奏効がみられ、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(A808 1013)においても、再発・増悪 ALCL13 例中 8 例の奏効がみられており、将来有望な医薬品であることから、国内における開発に着手することとなり、第 I/II 相医師主導治験を計画することとなった。本分担研究者は、本治験デザインの決定を支援すると共に、治験開始時のデータマネジメント、モニタリング、安全性情報管理の支援を行う為の体制を整えることを目的とする。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構(PMDA)の事前面談準備段階より、治験計画の吟味を行い、治験の意義、治験計画の骨子把握と治験実施に際してのデータマネジメント、モニタリング、安全性情報管理を実施する為の体制を整備

する。

(倫理面への配慮)

本治験を実施する際には、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)」を遵守すると共に、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。また、本治験では小児を対象とすることから、小児においては自発的同意を本人及び/または代諾者より文書にて得る。

C. 研究結果

2014年5月19日の事前面談に先立ち、第I/II相、オープンラベル、非ランダム化試験及び薬物動態試験という基本コンセプトにて、1歳以上21歳未満のALK陽性ALCLとALK陽性のという基本デザインにて、プロトコルサマリーを作成した。第1回事前面談では、臨床データパッケージに加え、用量・用法、対象などについて討議し、そこで指摘された問題点を考慮して治験デザインを構成し、これを基に2015年1月26日に第2回目の事前面談を実施した。討議内容に基づき、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として治験の骨子を設定した。対象を1歳以上21歳未満のALK陽性ALCL(第I/II相)および神経芽腫(第I相)を対象とし、第I相で安全性を、第II相で奏効率などの有効性を評価することとした。目標症例数は、第I相で9-18例、第II相で14例(推奨用量による第I相患者を含む)とした。

この内容を基に、治験薬剤提供者であるファイザーへの申請書類支援を行った。また、データ取得項目を基に、eCRF項目定義書案の作成支援を行った。データマネージャーへの継続教育も実施している。また、モニタリング体制整備に関して、モニタリングハブ6拠点を統括しており、継続教育を実施している。今後、治験計画が確定次第、モニタリング計

画書を作成する予定である。

D. 考察

クリゾチニブのALCLに対する適応拡大を目指した医師主導治験計画の立案に際し、PMDAとの事前面談を2回行い、問題点を明らかにした上で、プロトコルコンセプト作成支援、ファイザーグローバルへの申請支援を行った。また、当治験開始後に必要となるeCRF項目定義書案作成や、モニタリングハブ6拠点のモニターへの継続教育などを実施しており、治験実施体制整備の方も順調に進めているところである。

E. 結論

PMDAへの2回の事前面談により、クリゾチニブのALCLへの適応拡大を目指した医師主導治験デザインのある程度の確定が実現出来た。モニターやデータマネージャーなど治験実施を支援する体制整備についても予定通り進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. CDISC SDTMデータを指標とした収集データ最適化の検討 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6回学術集会総会

2015.2.20(東京)

2. 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻三子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋

浩之、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6回
学術集会総会 2015.2.20 (東京) <ポスター
賞受賞>

3. 小児血液がん領域の臨床試験におけるデ
ータ収集 生越良枝、永井かおり、西岡絵美
子、三和郁子、佐藤則子、染谷こころ、長谷
川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀
部敬三、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6
回学術集会総会 2015.2.20 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案
3. その他

特記すべき事項無し

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（業務項目）

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
－ 試験管理体制の環境整備（臨床研究のデザインと解析）－

担当責任者 嘉田 晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

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安全性と治療効果を評価するために、統計的視点から適切な研究計画を検討した。デザインは第 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とし、第 I 相パートでは第 II 相試験推奨用量での安全性と薬物動態を確認し、第 II 相パートでは奏効率などを評価する計画とした。

A. 研究目的

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安全性と有効性を検討するために、統計的視点から適切な研究計画を策定する。

B. 研究方法

統計的視点から評価項目、解析方法、症例数など適切な研究計画を策定する。PMDA 相談を実施し、研究計画に反映する。

（倫理面への配慮）

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2013 年修正）」、「医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（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 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号）、及び関連する最新の法令・通知を遵守して実施される。

C. 研究結果

治験実施計画の概要は、下記のとおりである。

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

対象：再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL
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の関連の予備的評価