

本試験に引き続く試験：

本試験で VPA 併用 13-cis-RA の実行可能性が確認されれば、脱メチル化剤との 3 剤併用での第 I/II 相試験を検討する。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験は、安全性試験であり、今後の開発につなげる目標を含むため、HDACi であるバルプロ酸と神経芽腫細胞の分化誘導を行う 13-cis-RA 併用療法の安全性、実現可能性を本試験の Primary endpoint に設定した。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

VPA と 13-cis-RA はいずれも、持続内服においてはそれぞれ MTD に近い量が効果発揮(推奨用量)に必要と思われる。MTD は外来診療を前提とした基準での設定で、かつ、前者では傾眠など精神症状、後者では皮疹等であり、肝障害を除けば重複はない。肝障害については同時に内服を開始すると毒性増強が想定されるが、本試験では VPA を先行内服するため、肝障害が VPA と 13-cis-RA により相加的になることは回避できると考える。以上より、併用療法においても、それぞれの推奨用量で安全に外来診療可能と想定されるため、本試験の目的は用量探索とせず、実行可能性の検討としている。ただ安全性を確保するため、13-cis-RA に減量レベルを設定し、試験開始時の用量とした。3+3 増量デザインに従って増量するが、標準量＝2 剤の推奨用量では 6 例で終了とせず、4 コースの遂行可能性を確認することを目的とする。このため 1 例も DLT が出現しない場合に 20%程度の DLT 出現を 5%未満といえる精度を確保できる全 15 例を予定症例数とすることとした。

2.4.3. 患者登録見込み

日本では、年間約 150 例の初発神経芽腫患者が発生する。6 割が高リスクとされており、若干の不適合例を除くと 60 例/年が本試験の適格例となる。単施設での試験ではあるが、高リスク神経芽腫の再発予防を目的とする治療が本邦では存在していないため、症例集積は可能と考え、年間 10 例程度が症例集積数として見込める。

試験期間は、上記症例集積見込みから登録期間 1.5 年、primary endpoint に対しての主たる解析には、最後の症例が 6 コース行った場合の 6 ヶ月間＋データ収集期間で 8 ヶ月程度が必要となり、主たる研究結果は合計約 2 年を要すると試算できる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約**2.5.1. 予測される利益**

本試験は、欧米で神経芽腫に対して一定の有効性が認められるが本邦では適応外である 13-cis-RA と抗てんかん薬として安全性は確保されており近年抗腫瘍効果があることが示されている VPA との併用療法の検討である。本邦では、神経芽腫の維持療法として 13-cis-RA に関する臨床試験は実施されておらず、欧米から個人輸入という形での投与はされているが、一般診療下では治療選択には通常はならない。そのため試験参加することで、長期寛解を期待できる有望な未使用薬剤を用いた低侵襲治療を受療できるメリットがある。ただしいずれの薬剤も施設ごとの適応外使用許可を患者個人ごとに得ることができれば日常診療として使用することは可能であり、試験参加が治療を受けることのできる排他的な条件ではない。本試験で使用する 13-cis-RA は研究費購入を行い、配布を行う。患者医療費負担は 13-cis-RA を除く部分の医療費の自己負担分となり、13-cis-RA 分の費用負担が軽減される。

2.5.2. 予測される危険と不利益

13-cis-RA と VPA を併用する有用性に関する情報は十分とは言えない。そのため、結果として無効治療を受ける可能性や想定以上の毒性が出現する可能性もあるが、本試験はデータセンター(16.9)で管理されることになっていて、患者の安全性確保が以下の仕組みでなされることになっている。

データセンターでは試験開始後は年 2 回の定期モニタリングで、有害事象が予期された範囲かどうかについてモニターし、効果・安全性評価委員会の承認を得ることが義務付けられている。

重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはデータセンターの有害事象報告の規定に従って報告、グループ内周知がなされ、グループ内で検討の後必要な対策を講じることが定められている。

試験開始後一定の安全性が確認されたのちは高度医療制度の利用も考慮しており、その場合は高度医療部分＝適応外薬品分についての費用負担が生じる可能性がある。

2.6. 診療形態と補償

13-cis-RA の薬剤費(20 万程度)は研究費(牛島班)購入し、保険請求を行わないが、それ以外は保険請求し、患者はこの部分の保険診療として自己負担を負う。保険償還されなかった場合は、150000-200000 円×7 割の当院での損失が試算されるが、本研究に補填する仕組みはない。患者負担については本試験の対象患児の場合は、小児慢性特定疾患事業への助成申請がなされている患者は、実際の自己負担はないが、保険査定された場合は助成が交付されない、もしくは、交付された助成に対しての返還請求の可能性がある。

2.7. 本試験の意義

本試験では、日本で初めての 13-cis-RA に対する臨床試験であり、国内小児での 13-cis-RA での副作用情報やの薬物動態を把握することができる。また、海外の臨床試験と副作用情報や薬物動態の比較を行うことにより、海外ですすでに行われている併用療法でのデータ活用が可能になる可能性がある。

また、本試験で 13-cis-RA とバルプロ酸併用療法の安全性・実行可能性が確認された場合には、高リスク神経芽腫の維持療法の確立に向けて、更なる治療開発(脱メチル化剤との併用療法)においての参考情報として使用することができる。

2.8. 薬物動態学・薬力学試験(PK-PD 試験)について

本試験で得られるMTD、RDIについて、結果の妥当性を検討し、今後期待される多剤併用での第I/II相試験で用いる投与量を最適化する目的で薬物動態・薬力学的試験(PK-PD 試験)を施行する。

本 PK-PD 試験では 13-cis-RA の血液毒性に関する薬力学的検討を行うことを予定し、冒頭の目的の達成を目指す。

予定する PK 解析について:

これまで得られている 13-cis-RA の PK 解析で最も多く用いられているモデル非依存的解析法を用いた解析を計画する。本試験治療レジメンである分割投与方法では、最高血中濃度になるのが内服時間 4 時間後であるため、内服前、内服 1 時間・3 時間・6 時間、次回内服前(内服 10 時間)の 5 点採血を施行し、各種 PK パラメータの推定を行うことにした。可能であれば副次的に、非線形混合効果モデル(NONMEN)を用いた母集団パラメータの解析を用い、モデル非依存的解析法で得た結果解釈の補助として用いる。

予定する PK-PD 解析について: 上記より他試験結果との比較可能性を考慮し、13-cis-RA と 13cis-RA の代謝産物である 4-oxo-13-cis-RA の薬物動態学的検討および、13-cis-RA の AUC の血液毒性(好中球減少、血小板減少)との関係について薬力学的に考察する。PK-PD 試験は同意を得た全症例で施行する。詳細な試験計画・実施手順については 15 章に記載する。

2.9. 内服薬投与に関する規定(脱カプセルや再内服)について

早期開発が終了し、安全性が確かめられているものについては、抗腫瘍薬であっても内服直後の嘔吐などに対して再内服を規定することが少なくない。内服時間を正確に記録しながら内服することはないので、内服は大まかな時間設定になり、一般には再内服の規定は 15 分が多いため、本試験でも 13-cis-RA はも 15 分以内の嘔吐は再内服とした。

また、カプセル内服が困難な場合、薬剤活性に影響しない溶媒で通常は体温程度に温めたものにカプセルを溶解して内服することも実地臨床上行われる。しかし、13-cis-RA は脱カプセルして内服すると、最大血中濃度や AUC 低下など薬物動態への影響を及ぼすことが確認されている[46]。本試験は PK-PD 試験も測定する第I相試験であることから、13-cis-RA の脱カプセルは許容しないこととした。

3. 本試験で用いる基準・定義

3.1. 「標準的抗腫瘍薬」の定義

神経芽腫に対する標準的抗腫瘍薬としては、プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)、ビンクリスチン、アルキル化薬(シクロフォスファミド、イホスファミド)、アントラサイクリン系抗生剤(ピラルピシン、ドキシソルピシン)、エトポシド、トポイソメラーゼ I 阻害薬(イリノテカン、ノグテカン)を指す。

3.2. 「病期分類」の定義

INSS の病期分類を以下に示す。

stage 1	原発部位に限局した腫瘍。肉眼的完全切除で、組織学的腫瘍残存は問わない。組織学的に同側のリンパ節転移を認めない。ただし、腫瘍に接して切除されたリンパ節に転移があってもよい。
stage 2A	限局性の腫瘍で肉眼的にも不完全切除。組織学的に腫瘍に接していない同側のリンパ節転移を認めない。
stage 2B	限局性の腫瘍で完全または不完全切除。同側の腫瘍に接していないリンパ節転移あり。組織学的に対側のリンパ節転移を認めない。
stage 3	切除不能の片側性腫瘍が正中線を越えたもの、または片側性腫瘍で対側の局所リンパ節転移がある。または正中部の腫瘍で両側の局所リンパ節転移があるもの。
stage 4	原発腫瘍の進展範囲を問わず、遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚さらに/または他の臓器に進展するもの (stage4s を除く)
stage 4S	限局性の原発腫瘍(stage1、2A、2B)で、転移部が皮膚、肝、骨髄にとどまるもの。ただし年齢は1歳未満※骨髄転移の浸潤腫瘍細胞は有核細胞の10%未満

3.3. 試験に関連する組織・施設・人の名称に関する定義

試験・施設には、研究実施する「施設」、「施設」の所在する「医療機関」、中央組織の「データセンター」、「効果・安全性評価委員会」がある。

人については、研究者の役割名称として、「研究代表者」、「研究事務局」、「施設研究責任者」、「担当医」、「CRC」、「試験デザイン担当」、中央組織の「試験担当データマネージャー」、「有害事象報告事務局」、「委員会事務局」の用語を用いる。これらの定義の詳細については、16章を参照。

4. 患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格基準(組み入れ基準)

- 1) 神経芽腫と組織学的に診断されている
- 2) 初期治療終了(増悪による中止を含む)後、以下のいずれかの病期である
 - ①再発をきたし、再発後の化学療法歴がある
 - ②stage2 または stage3 で残存病変を有する
 - ③stage4
- 3) 1 歳以上 30 歳以下
- 4) 自己造血幹細胞移植の施行歴がある
- 5) 同種造血幹細胞移植の既往がない
- 6) 直近の、用量制限毒性が血液毒性である抗がん剤治療の最終日から 14 日以上が経過している。ただし、内服治療の場合は、7 日以上経過していればよい。
- 7) 直近の、用量毒性が血液毒性ではない抗がん剤治療の最終投与日から 7 日以上が経過している。
- 8) 緩和的放射線治療の場合、照射終了後 14 日以上、緩和的でない放射線治療の場合、照射終了後 21 日以上が経過している。なお、緩和的な放射線治療は疼痛制御、止血目的など根治を目指さない特定臓器、部位にとどまる(5 椎体以上の脊椎照射、骨盤照射は除く)30Gy 以下の低線量治療とし、緩和目的でも照射量が多い場合は緩和的としない。
- 9) 14 日以内に外科手術(開放生検を含む)の既往がない
- 10) 14 日以内に 13-cis-RA の内服歴がない。
- 11) 7 日以内に赤血球輸血または血小板輸血歴がない。
- 12) PS (Karnofsky or Lansky)が 50%相当以上。
- 13) 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。
 - ① G-CSF 最終投与日から 3 日目以降である、かつ、好中球数 $\geq 1000/\mu\text{l}$
 - ② 濃厚血小板最終輸注日から 8 日目以降である、かつ、血小板 $\geq 5 \times 10^4/\mu\text{l}$
 - ③ 血清ビリルビン $\leq 1.2\text{mg/dL}$
 - ④ 血清クレアチニン(Cre)が下表の年齢別上限値を超えない。
 - ⑤ 血清アンモニアが正常値
 - ⑥ 血清アミラーゼが正常値

年齢	Cre 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 16 歳未満	1.5	1.2
16 歳以上	1.7	1.2

- 14) 長径 15mm のカプセルが内服できる
- 15) 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
 *代諾者は「臨床研究に関する倫理指針」の定義(被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者であって、当該被験者にインフォームド・コンセントを与える能力のない場合に、当該被験者の代わりに、研究者等に対してインフォームド・コンセントを与える者)による

4.2. 除外基準

- 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 年以内の異所性重複がん。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) 治療を有する感染症を有する。治療には軟膏塗布は認めない
- 3) 28 日以内に施行した安静時 12 誘導心電図にて、治療を有する異常が認められる
- 4) 酸素投与を有する、呼吸または心不全がある。ただし胸膜、肺またはリンパ節の転移による胸水貯留が主たる原因の場合は状況によらず組み入れ可
- 5) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- 6) 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

5. 登録・割付

5.1. 登録

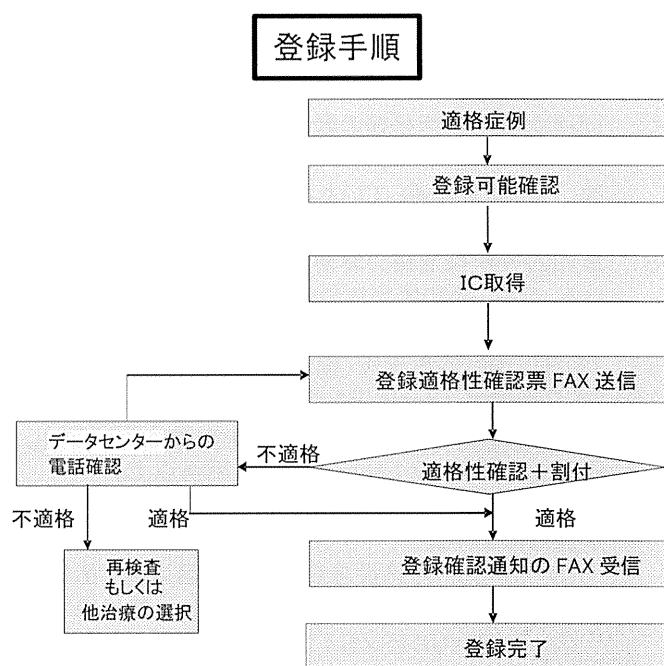
データセンターでは、効果安全性の管理だけでなく、登録・割り付けなどの業務も行う。本試験ではデータセンターに登録適格性確認票を送付し、データセンターで適格性確認、用量レベル割付し、登録番号、投与レベル、投与量(計算値)を記載した登録確認通知で登録を完了するという方法で登録を行う。

データセンターにて行うその他の業務に関しては、「16.9 データセンター」参照

5.1.1. 登録方法

以下に従って登録を進める。症例登録はデータセンターに登録した医師またはCRCが行う。登録患者から報告される安全性情報(DLTの有無)により、割り付け用量レベルは逐次的に変更される。また登録休止となる場合もある(5.2)。

1. 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、適格性確認票に必要事項を記入の上、データセンターにFAX送信する
2. データセンターでは適格性確認票を受信した後、記載不備がなく、選択基準を満たすことを確認の上、登録番号を発行し、FAX受信日翌日(受信日翌日がデータセンター受付時間外の場合は、FAX受信日から最も近い登録受付日)までに、登録確認通知をFAX送信する
3. 施設の研究者は登録確認通知をFAXで受領後、登録確認通知の記載内容に誤りや不明点がないのを確認して登録完了とする



5.1.2. 登録に関する必要事項

適格性確認票に記載する必要事項：

イニシャル、生年月日、性別、ID(カルテ番号などカルテ保存期間中施設内で一意に個人同定可能なID)、体重、身長、記入年月日、治療開始予定日、患者選択基準の各項目に対する確認、登録確認通知の送付先FAX番号、記載者の氏名

患者選択基準に関する問い合わせ先：

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科：安井 直子(研究事務局)/河本 博(研究代表者)

PHS:7048 E-mail: hkawamot@ncc.go.jp

登録確認通知に記載される事項：

以下の項目に加え、担当医氏名、患者イニシャル、患者生年月日、患者体重、患者身長も登録確認通知に併記する。

- ・ 登録番号
- ・ 用量レベル
- ・ 登録適格性確認票に記載された「身長」、「体重」より算出した患者体表面積
- ・ 用量レベルと体表面積から算出した初回投与量

5.1.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 患者登録は倫理審査委員会承認書の確認後可能となる。
- 2) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 3) 適格性確認票の記載が不十分なときは登録されない。この場合、データセンターから適格性確認票の記載者もしくは署名者に、電話連絡し記載内容の確認を行う。
- 4) 登録確認通知は、登録適格性確認票に記載のFAX番号に担当医宛で送信される。この通知は必ず保管すること。
- 5) 登録確認通知の記載内容に誤りや不明点がある場合は、速やかにデータセンターに連絡すること。
- 6) 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。
- 7) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。体表面積計算式は同じでも、計算に使用する機器、ソフトにより、算出される計算量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。
- 9) 登録時に他院または他科にて継続して受診している場合には、当該患者が本治験に参加する旨を当該担当医師に連絡すること。

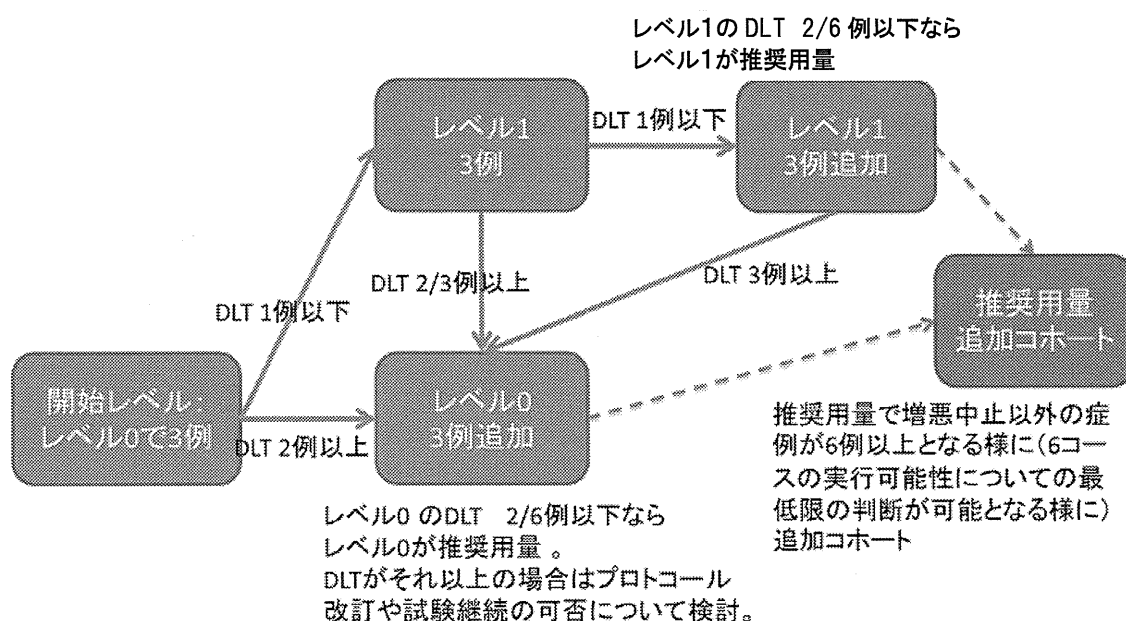
5.2. 割付

- 登録時にデータセンターにて用量レベルが割り付けられる。
登録症例のDLT出現の有無が判明する毎に、DLT報告をデータセンターが受理、確認した時点で割り付け用量レベルが更新される。そのため随時用量レベルは変更となるため、登録前にデータセンターに必ず確認する。またプロトコル治療開始前には必ずデータセンターから送付される登録確認通知に記載の用量レベルを確認する。

5.3. 用量レベル設定の具体的な方法(試験デザイン詳細)

増悪中止以外の治療終了例、6例以上で、推奨用量にて実行可能性を確認する。

なお、安全性確認のため低用量レベル＝レベル0から開始し、3例コホートで1コース目のDLTの有無を確認。推奨用量確定後に追加コホートを実施する。本治療は殺細胞性薬ではないため、安全性は高いが、国内では試験設定での検討がないことから、それぞれの用量レベルの最初の3例については、3例でのDLT発現が1例以下と判明するまで、4例目の登録を一時休止する。登録の休止および再開については、施設研究責任者にデータセンターからメールにて通知する(国立がん研究センター1施設で実施の際もデータセンターからのメール通知は行う)。



5.4. PK-PD 試験登録

本試験は、PK-PD 試験登録を前提とした第 I 相試験である。本試験参加の説明の際に、PK-PD 試験参加についても説明し、同意を得たうえで、臨床試験への症例登録を行う。

PK-PD 試験内容についての問い合わせ先: PK-PD 試験事務局

東京女子医科大学病院 薬剤部: 木村 利美

TEL: 03-3353-8111(代)

Mail: t.kimura@pha.twmu.ac.jp

6. 治療計画と治療変更基準

治療及び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。本実施計画書に従うと医学的に危険と判断される場合は治験責任医師または治験分担医師の医学的判断に従って治療変更を行う。

6.1. プロトコール治療

下記に従いプロトコール治療を行う。本章で記載される内容は「6.5.1.推奨される併用療法・支持療法」を除き、すべてモニタリング対象(CRF 記載項目)になりうる。ただし 1 コース目においては、プロトコール治療以外の併用療法・支持療法も CRF 記載項目とし、例外的にモニタリング対象とする。

- コースの定義については以下に示す。
 - 「コース」の概念: 「コース」は、レジメン内容(構成薬剤や種類、用量、投与方法)によらず、公表論文、ガイドライン、臨床試験のプロトコールで規定される1コースとする。
 - 「コース」の期間: 治療中の薬剤投与の中止、用量、投与方法の変更によらず、1コースを以下の期間と定義する。レジメンを構成する初日に投与予定の薬剤のうち、いずれか1剤を投与開始した日から、以下のいずれかの日までとする。
 - ① 治療継続の場合: 次コースのレジメンを構成する初日投与予定の薬剤のうち、いずれか1剤の投与を開始した日の前日。投与用量の変更や投与方法の変更によらない。
 - ② 治療中止の場合: レジメンの規定コース期間の最終日
- 変更基準については次の用語を用いる。
 - ・ 延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること
 - ・ 中止: プロトコール治療を途中終了し再開しない場合
 - ・ 休止: 化学療法に関して、条件を満たせば再開する可能性のある一時中断や休薬
 - ・ スキップ: 治療薬投与中に投与を治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

(有害事象の表現と評価などの際の解釈に関すること)

- 有害事象の項目および重症度には、それぞれ NCI-CTCAE ver4.0 日本語訳 JCOG 版の「short name」と Grade を用いる。評価については、「7.5. 有害事象/有害反応の評価」参照。
- CTCAE の臨床検査値のカテゴリー中の ULN, LLN については、付表「小児臨床検査基準値」(国立成育医療センター臨床検査部)の年齢別正常値上限、下限とみなす。
- 本試験での有害事象の日数の数え方は、「ある grade」(例えば Grade4)が認められた日から、grade の変化なく、初めて臨床的に改善と考えられる異なる grade(例えば Grade3 など)が得られた日の前日まで、「ある grade」(例えば Grade4)が継続しているとみなす。また、「ある grade」の有害事象が臨床的に悪化して異なる別の grade となった(例えば Grade3 が Grade4 になった)場合、「ある grade」が最後に確認された日の翌日から臨床的に悪化した grade が発生し、継続していると考ええる。

(患者の有効性、安全性評価に関すること)

プロトコール治療の評価のために設定しているエンドポイントを得るに必要な安全性、有効性評価項目は 8 章に記載されている。本章には治療を進めるうえでの基準が記載されるのみで、評価に必要な項目は記載されていない。

6.1.1. プロトコール治療の進め方

安全性を考慮して 1 コース目の 13-cis-RA 内服期間は即時入院可能な体制での外来管理もしくは入院管理とする。その他、有害事象発生時、治療中止基準は満たさない全身状態悪化時など、状態に応じて担当医が必要と認めた場合は入院管理に変更する。

プロトコール治療は治療評価を行うため治療法を規定したもので、既に評価が進んでいる治療情報を総括したガイドラインとは異なる。既存情報から有効性安全性とも最大化を目指して治療方法を規定しているが、評価中の治療であるため最適とはいえない。患者の安全性(有効性ではない)を確保するためやむを得ない場合は医師の判断で治療法変更する。この場合の逸脱もモニタリングでの検討対象となるが、モニタリングの結果により必要があればプロトコール改訂を行う。

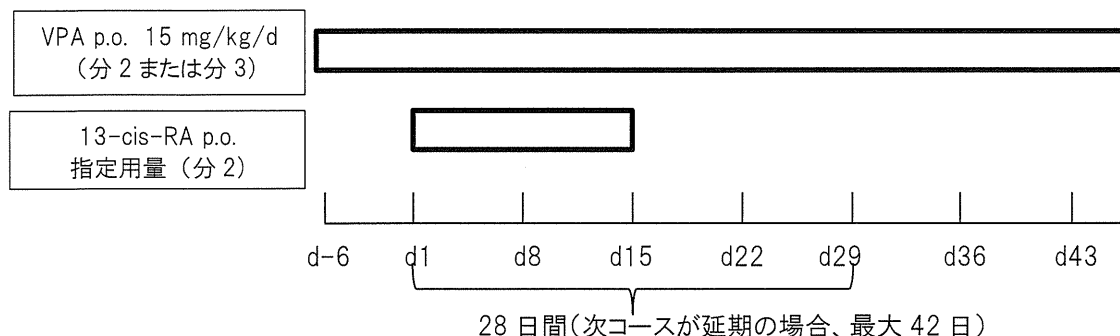
プロトコール治療は治療評価を行うため治療法を規定したもので、ガイドラインとは異なる。そのため、プロトコール治療として記載がないもしくは行わないことになっている、治療法の変更等で、患者の安全性(有効性ではない)を確保するためやむを得ない場合は医師の判断で治療法を変更する。この場合の逸脱もモニタリングでの検討対象となるが、モニタリングの結果により必要があればプロトコール改訂を行う。

登録後治療開始まで:

- 登録後 4 日以内に「6.1.2. コース治療」を開始する。初回のコース治療開始(バルプロ酸内服開始)日をプロトコール治療開始とする。
- 何らかの理由で治療開始が登録後 5 日以上経過した場合はその理由を「治療経過報告」に記載する。プロトコール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。
- 登録後、プロトコール治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格機銃を満たさなくなった場合に、治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。「6.3. 治療開始基準」は登録後、最初のコース開始時には適用しない。

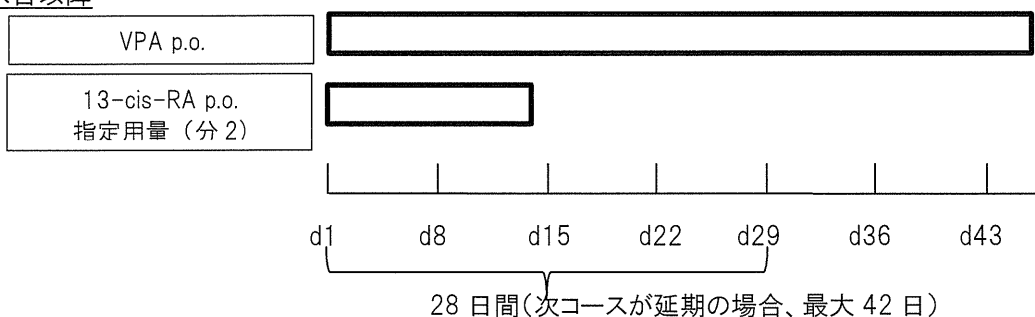
6.1.2. コース治療

1 コース目



まず、バルプロ酸(VPA、デパケン®)を、15mg/kgを連日分2または分3にて内服する。バルプロ酸を1週間内服後、13-cis-RA内服を開始する。13-cis-RAは指定用量をday1-14まで内服し、28日間を1コースとする。13-cis-RAは主任研究者より配布されたものを使用する。具体的な内服方法は以下を参照する。内服順は指定しない。

2 コース目以降



バルプロ酸(VPA、デパケン®)は、前コースから引き続き連日分2または分3にて内服する。13-cis-RAは指定用量をday1-14まで内服し、28日間を1コースとする。13-cis-RAは主任研究者より配布されたものを使用する。具体的な内服方法は以下を参照する。内服順は指定しない。

VPAの内服について

15mg/kgに体重(kg)を乗じて得られた計算上の投与量を非徐放製剤では分3、徐放製剤では分2にて内服する。ただし、登録時の計算値が、適応量を超えていた場合は、安全を考慮して、適応量より開始とする。VPAの剤形は指定しないが、細粒またはシロップが望ましい。内服開始1週間後に内服前のトラフ値でVPA血中濃度を測定し、80-100 μ g/mlを目標に10-30mg/kg/dayを目安として投与量を調整する。その後は、1週間ごとに血中濃度を確認して投与量を調整する。採血は内服直前を原則とするが、外来時は困難なので、採血タイミングは問わない。

VPAによると思われる有害事象、肝障害の増強、眠気等の出現の際には、有害事象の出現時の濃度から20 μ g/ml程度低下するように、内服量を減量する。VPAの血中濃度が60 μ g/ml以下にしなければならない場合は、第1相試験からの情報としてVPAの抗腫瘍効果が期待できない濃度となるため、VPAの内服は中止する。

13-cis-RAの内服について

割り付け投与量(13-cis-RA)：レベル0(低用量レベル)120mg/m²/day、レベル1(標準量レベル)160mg/m²/day
 指定用量の半量(1回量)にBS(m²)を乗じて得られた計算上の投与量を10で割ったときの整数値(余りは無視)分の個数の10mgカプセルを1回に内服する。2カプセルを20mgカプセルに変更して内服してもよい。

例) 160mg/m²/day(体表面積あたりの13-cis-RA1日内服量)÷2×1.20m²(BS)÷10=9.6cup

⇒投与量：20mgを4capと10mgを1cap

13-cis-RAは脱カプセルでの内服は禁止する。

グレープフルーツジュースを用いた内服は禁止する。

内服は空腹時(食前1時間以前、食後2時間以降)とする。内服間隔は12時間が望ましいが、最低10時間は空ければよいものとする。コース治療開始後は、減量基準に該当しての薬剤投与量変更を除き、薬剤投与量の変更はしない。なお低用量割り付けの場合、2コース以上続けて毒性がGrade2以下であれば、標準量に増量してもよいものとする。

共通な注意事項

投与量(/body)は身長・体重から計算された体表面積から算出する。体表面積の算出は小児科領域で最も一般的な以下の Mosteller 式を用いる。

$$\text{体表面積(Body Surface Area : BSA (m}^2\text{))} = \{\text{身長(cm)} \times \text{体重(kg)} / 3600\}^{1/2}$$

いずれの内服薬についても、内服 15 分以内に嘔吐が見られた場合、減量なく再内服を行う。再内服は 1 回のみとし、再内服後に嘔吐が見られても再度の内服は行わない。

6.2. プロトコール治療中止・完了基準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

プロトコール治療中止となることなく、6 コース目の day29 となった場合、Day28 をプロトコール治療完了日とする。

6.2.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止とする。

1) プロトコール治療無効と判断

治療開始後に原病の増悪が認められた場合。ただし、プロトコール治療開始後、2 コース目 day15 までの期間は、臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみで増悪とはしない。

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

(ア) 以下のいずれかの有害事象が出現(経過によらない)

- 7 日以上継続する Grade3 以上の非血液毒性

(イ) 最後に治療したコースのコース開始日から 42 日(次コース開始予定日から 2 週間後)を超えて治療開始基準(6.3.)を満たさない

(ウ) スキップ・減量規定(6.4.1)に該当し、かつ、以下のいずれかを満たす。

- 減量前の用量レベルがレベル 0
- 用量レベルを 1 回変更している

(エ) 2 コース連続で 1 コースに 6 回以上 13-cis-RA の内服が行えなかった

(オ) (ア)～(エ)を満たさないが、有害事象により、担当医がプロトコール治療の中止が必要と判断した場合

3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者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、患者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、6.2.1.の場合最終コースの完了日(day21)、6.2.2.5)の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療開始基準

第 2 コース以降のコースでは、コース治療開始前 3 日以内の直近の検査で、以下の条件のすべてを満たしていることを確認の上コース治療を開始する。基準を満たさない場合、その日の治療開始は休止し、基準を満たす回復を待ってから治療を再開する。

1) 最終の血小板輸血から 3 日目以降である、かつ、血小板数 $\geq 50000/\text{mm}^3$

2) 非血液毒性が Grade1 以下またはベースラインまで改善

6.4. 治療変更基準

6.4.1. スキップ・減量規定

コース中、以下の有害事象が認められた場合、13-cis-RA をスキップし、次コースから 1 用量レベル下げる。コース途中での 13-cis-RA の投与量変更は行わない。

- 1) Grade4 の有害事象
- 2) Grade3 の非血液毒性
- 3) 8 日以上の治療遅延

6.4.2. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.3.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先： 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 安井 直子
TEL: 03-3542-2511

6.5. 併用療法・支持療法

6.5.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

下記以外の不必要もしくは過度な併用薬の使用は行わない。ただし、合併基礎疾患および有害事象の治療において必要と判断される場合はこの限りではないが、降圧剤、血糖硬化剤、緩下剤、止痢剤、鎮痛剤等の使用、特にバルプロ酸の添付文書に記載された相互作用を起こす薬剤を使用する際は十分に注意する。

化学療法時の悪心・嘔吐

悪心・嘔吐が出現する場合は、必要に応じて、5HT3 阻害薬(ゾフラン®、カイトリル®等)の投与(保険上の問題が生じる可能性があるので医事担当部署と相談すること)またはそれ以外の制吐剤(メクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、H1 ブロッカー、ベンゾジアゼピン等)を投与する。

化学療法中の感染予防

自己造血幹細胞移植併用大量化学療法終了から6か月未満の症例ではカリニ肺炎予防として、TMP/SMX(バクタ®)の継続内服(TMP 5mg/kg/day もしくは 150mg/m²/day、SMX25mg/kg/day もしくは 750mg/m²/day、3日間/週)が推奨される。TMP/SMX に対するアレルギーや骨髄抑制への影響が懸念される場合は、ペントミジンの吸入(8mg/kg(5歳未満)、300mg(5歳以上)、1回/月)も考慮する。抗真菌剤、抗ウイルス剤については、同種移植施行時以外での効果はないとされているため、自己造血幹細胞移植併用大量化学療法終了から35日以上経過している症例では、予防投与としてプロトコル治療を併用することは推奨されない。予防的な抗菌薬内服(TMP/SMXに加えて)についても効果は確立していないが、人工物(開放 CV ラインや胸腔ドレーンなど)を挿入している場合など必要に応じて使用することは許容される。

発熱性好中球減少(IDSA では好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ もしくは好中球数 $\leq 1000/\text{mm}^3$ でさらに好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ となると予想される場合に、38.3°C以上もしくは 38.0-38.3°Cが1時間以上あけて2回認める)

- 1) 明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うと共に、抗生剤治療を開始する。
- 2) 好中球減少時の発熱は、入院中の場合、緑膿菌スペクトルを持ち、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェムなど)の静脈内投与が推奨される。また、外来管理の場合はβラクタマーゼ配合ペニシリンとニューキノロンを第一選択にすることも考慮する。青年期ではエビデンスが確立しているニューキノロン系抗生剤であるレボフロキサシンかを用いる。
- 3) 好中球数(特に好中球数 $\leq 1\sim 200/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、(鎮痛剤としての)ステロイドの使用の有無、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。臨床的にハイリスクと考えられる場合、多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用を積極的に考慮する。
- 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内でのMRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3~5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、抗真菌剤の適応を積極的に検討し、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は、感染症の治療にあたっての有効性は成人領域では、入院日数や発熱期間などについて短縮効果はないと結論されており、小児の場合も好中球数の増加はみられるものの、急性リンパ性白血病を除き、実際の患者メリットはほとんどないとされる[148,149]。従って、重症感染症の場合、好中球減少期間が7日を超えることが確実とおもわれるなど、ハイリスクの症例に限って使用することが推奨される。

注)抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「Infectious Diseases Society of America(IDSA)ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Diseases 52 e56-e93, 2011)などを参考とする。

化学療法時の血液毒性

- 1) 白血球・好中球減少
G-CSF の使用は原則として行わない。
- 2) 貧血

Hb < 6.5g/dl の場合、出血部位の検索とともに濃厚赤血球輸血を行う。特に心血管系有害事象および有害反応が認められる場合、Hb 値ではなく臨床症状を重視し、積極的に Hb 値の改善を行う。

3) 血小板減少

以下の場合、血小板輸血を行うことが推奨される。ただし活動性の高い幼児などで、転倒などの危険が高い症例については、高い血小板数に維持することも検討する。

1. 血小板数 $\leq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
2. 出血症状がある場合に血小板数 $\leq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$

併用禁忌:

- 1) カルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミブロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ピアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル)
- 2) 以下の CYP 阻害薬
 抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン、シプロフロキサシン、ロキシシロマイシン)Ca 拮抗薬(ジルチアゼム、ベラパミル)
 抗真菌薬(イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール)
 不整脈薬(アミオダロン)
 ホルモン剤(エチニルエストラジオール、メチルプレドニゾロン)
 H2 ブロッカー(シメチジン)

併用注意:

- 1) バルビツール系酸剤:バルプロ酸の血中濃度を低下させる。左記薬剤の血中濃度を上昇させる。CYP を誘導し、13-cis-RA の血中濃度を低下させる。
- 2) フェニトイン、カルバマゼピン:バルプロ酸の血中濃度を低下させる。左記薬剤の血中濃度を上昇または低下させる。CYP を誘導し、13-cis-RA の血中濃度を低下させる。
- 3) エトスクシミド、アミノトリプチン、ノルトリプチン:バルプロ酸の血中濃度を上昇させる。
- 4) ラモトリギン:左記薬剤の消失半減期が延長する。
- 5) サリチル酸系薬剤:遊離型バルプロ酸濃度を上昇させる
- 6) ベンゾジアゼピン系薬剤、ワルファリンカリウム:左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
- 7) エリスロマイシン、シメチジン:バルプロ酸の血中濃度を上昇させる。
- 8) クロナゼパム:欠神発作の重積が現れたとの報告あり。
- 9) プリミドン、プロトンポンプインヒビター(オメプラゾール、ランソプラゾール)ホルモン剤(デキサメタゾン)抗結核薬(リファンピシン):CYP を誘導し、13-cis-RA の血中濃度を低下させる

6.6. 後治療

プロトコル治療終了後、以下は許容されない。後治療開始後は規定しない。

- 最終コース開始日から 28 日以内の抗がん剤治療、放射線治療、手術。ただし手術のうち有害事象に対して行うものは除く。

プロトコル治療 6 コースを完遂した後、さらなる 13-cis-RA 継続内服による治療効果が期待される場合は、合計最大 12 コースまでの 13-cis-RA の継続内服は許容する。その際は、プロトコル治療は 6 コースで完了とする。

6.7. 用量制限毒性 Dose Limiting Toxicity (DLT)の定義

以下のいずれかの有害事象に該当し、かつその有害事象と 13-cis-RA もしくはバルプロ酸との因果関係が definite(certain)、probable(likely)、possible(7.6 参照)のいずれかと判断されるときに DLT と定義する

1. Grade4 の有害事象

2. 以下の有害事象を除く Grade3 の非血液毒性

- ・ 次の Grade3 の胃腸障害の有害事象で 1 コースに 3 日以下:「便秘」、「嘔吐」、「悪心」
- ・ 次の Grade3 の全身障害および投与局所様態の有害事象で 1 コースに 3 日以下:「疲労」
- ・ 次の Grade3 の臨床検査で、次コース開始時に Grade1 以下に改善したもの:「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アルカリフォスファターゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「GGT 増加」
- ・ 次の Grade3 ので代謝および栄養障害で、次コース開始時に Grade1 以下に改善したもの:「低ナトリウム血症」「低カリウム血症」、「高ナトリウム血症」

(特別な毒性)

3. d42 を超えて存在し、かつ、「6.3 治療開始基準」で設定されている水準を超えている有害事象。レジメンを中止しているか否かによらない。
4. 先行する有害事象が同定できない死亡(CTCAE の「突然死」もしくは「死亡 NOS」に相当)

5. 「6.2.2. プロトコル治療中止の基準」の2)の(オ)によりレジメン中止となった場合の当該有害事象 DLT が無いと判断するのは、1 コース目にレジメン治療中止となることなく、かつ DLT が確認されず、かつ、d28 以降 d42 以内の期間にコース開始基準を満たした場合とする。
DLT が確認されず、かつ、DLT が無いとも判断できない場合、DLT 判定不能とする。

6.8. DLT 報告の対象と方法

本試験では試験開始初期にのみ、安全性確認のため、DLT 報告を行う。これにより開始用量の減量や試験継続の可否を検討する。可及的速やかに報告する。

- 対象：試験治療開始 10 例まで(必要に応じて追加する可能性有り)
- 報告時期と方法：6.7 に従い、DLT の有無および DLT 判定不能と判断した時から 24 時間以内に、DLT 報告を FAX 送信する。ただし、データセンターが非稼働日となる日の前日(金曜日および祝日前日、12 月 28 日)の場合は、翌日以降の最初の稼働日の午前中までに報告する。臨床判断は担当医が行うが、作成者・送付者はデータセンターに登録している研究者であればだれでもよい。
- 報告用紙：登録時に送付される CRF 一式に含まれる登録番号などがプレプリントされた「DLT 報告」
- 報告先：データセンター
- 報告直後：データセンターは可及的速やかに研究事務局に連絡し、DLT の有無/判定不能の判断について確認を得る。この際研究事務局は必要に応じて、DLT 報告送付者に連絡し協議する。
- DLT の判断確認：DLT の有無/判定不能の判断は、一義的には施設担当医と研究事務局のみで行われるが、データセンターはモニタリングレポートに反映させる。研究グループはモニタリングレポートに基づき DLT 判断についての妥当性を検討する。DLT 判断についての研究グループの検討結果はモニタリングレポートに反映され、効果・安全性評価委員会に提出される。

DLT 報告の連絡先と受付時間：データセンター
 独立行政法人国立がん研究センター 研究支援センター 研究推進部データ管理室
 TEL: 03-3547-6600 FAX: 03-3547-5186
 平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始[12 月 29 日~1 月 3 日])は受け付けない)

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なもので、本試験で重要と思われるものを記載している。バルプロ酸に関しては薬剤添付文書も必ず参照のこと。なお、本試験のすべての薬剤に共通の禁忌である以下の項目は割愛している。

- 本剤もしくは添加物に対する過敏症を有する患者
- 妊娠または妊娠している可能性のある患者
- 授乳中の患者

7.1.1. 13-cis-RA

一般名： 13-cis-retinoic acid (Isotretinoin)

商品名： roaccutane

剤形・容量： 10mg カプセル、20mg カプセル

特徴・作用機序

13-cis-RA は、合成レチノイン酸の一種であるが、レチノイン酸は、核内の retinoic acid receptors (RARs) に結合し転写活性化因子として働く。神経芽腫細胞に対しては、増殖抑制、分化、アポトーシス、MYCN 蛋白の発現抑制などを誘導する。

適応： 難治性ざ瘡(米国)、日本では未承認薬

適応用法・用量：ざ瘡に対しては 1mg/kg/日 内服

主な薬物動態

13-cis-RA は血漿タンパク、とくにアルブミンと 99.9%以上結合している。

13-cis-RA は、CYP を介して 4-oxo-13-cis-RA に代謝される。また、一部は異性体である RA に変化し、4-oxo-RA に代謝され、尿や便に排泄される。

7.1.2 バルプロ酸(要約)

一般名： バルプロ酸ナトリウム

商品名： デパケン(協和発酵キリン)、セレニカ(興和)、ハイセレニン(MSD)

剤形・容量：シロップ(50mg/ml)、細粒(20%、40%)、錠剤(100mg 錠、200mg 錠)

特徴・作用機序

(てんかん、躁病、躁うつ病、片頭痛予防)神経伝達物質への作用を介した脳内の抑制系の賦活作用によるとの説が有力である。具体的には、GABA(γ -アミノ酪酸)-T 及び SSA-dh の抑制並びに GAD の活性化を介して、脳内の GABA 濃度、ドパミン濃度を上昇させるとともにセロトニン系の代謝をも促進によるとされている。

(神経芽腫)HDAC を阻害することにより、がん細胞の増殖抑制、分化、アポトーシスが引き起こす。また、神経芽腫細胞に対しては、さらに N-myc 蛋白の発現を減らし、NCAM の細胞膜発現を増加させること、リンパ球を介した細胞融解への感受性を増加させる。

適応

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療、片頭痛発作の発症抑制

用法・用量(一部、改変)

①各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、鬱および躁うつ病の治療

通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400~1200mg(シロップであれば 8~24ml)を 1 日 2~3 回に分けて経口投与する。ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

②片頭痛発作の発症抑制

通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400~1200mg(シロップであれば 8~24ml)を 1 日 2~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1000mg(シロップであれば 20ml)を超えないこと。

主な薬物動態

胃から下部の消化管にて吸収、バイオアベイラビリティは 90~100%である。大半は肝臓でグルクロンサン抱合を受け、代謝物の 60%は尿中に排泄される。蛋白結合率は 80~90%である。半減期は 18~20 時間であり。連日投与による蓄積性は認められない。

7.2. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

7.2.1. バルプロ酸(VPA、デパケン®)

承認時および使用成績調査における副作用発現

- ・ デパケン錠、シロップ：10,563 例中、副作用の発現例は 1,529 例(発現率 14.5%)で、2,141 件

主な副作用は、傾眠 582 件(5.5%)、失調・ふらつき 383 件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐 274 件(2.6%)、食欲不振 182 件(1.7%)、胃腸障害 157 件(1.5%)、全身倦怠感 73 件(0.7%)等であった。

- ・ デパケンR 錠:254 例(発現率6.5%)で、341 件

主な副作用は高アンモニア血症35 件(0.9%)、傾眠・眠気34 件(0.9%)、悪心・嘔吐29 件(0.7%)、Al-P 上昇14 件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17 件(0.4%)、血小板減少11 件(0.3%)、好酸球増多11 件(0.3%)、体重増加・肥満 11 件(0.3%)、失調10 件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用

- ・ 劇症肝炎等の重篤な肝障害
- ・ 高アンモニア血症を伴う意識障害
- ・ 溶血性貧血、赤芽球病、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少
- ・ 急性膵炎
- ・ 間質性腎炎、ファンコニー症候群
- ・ 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症(TEN)
- ・ 過敏症症候群
- ・ 脳の委縮、認知症様症状、パーキンソン様症状
- ・ 横紋筋融解症
- ・ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

	5%以上	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
血液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇
皮膚			脱毛	
過敏性		発疹		
その他		倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血	口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、発熱	血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁

7.2.2. 13cis-RA(ロアキユテイン®)

妊娠又は妊娠している可能性がある場合、胎児に先天異常、流産、早産、死産を引き起こすおそれがある。ひどい頭痛や、目のかすみ、めまい、吐き気、おう吐、脳卒中、下痢、筋力低下などのほか、重大な精神症状(うつ、自殺など)の副作用を生じることがある。

代表的な副作用

- ・ 精神障害(うつ、精神病、自殺念慮、自殺企図)
- ・ 特発性頭蓋内圧亢進症
- ・ 皮膚(多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、そう痒症、皮膚乾燥、光線過敏症、皮疹)
- ・ 膵炎
- ・ 高脂血症
- ・ 聴力障害
- ・ 肝障害
- ・ 炎症性腸疾患
- ・ 骨密度低下
- ・ 過骨症
- ・ 早期骨端閉鎖
- ・ 眼(角膜混濁・夜盲)

7.3. 病変の増悪および転移によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象についてCTCAEver4.0のShort Nameにて記載する。これらの有害事象は、該当する病変の存在が確認できている場合にのみ「予期される」とし、確認できていない場合は、該当しないことに注意する。

頭蓋内病変によって予期される有害事象

内分泌：ADH

全身状態：悪心、嘔吐

神経：無呼吸、運動失調、中枢神経壊死、認知障害、錯乱、めまい、不随意運動、水頭症、易刺激性、記憶障害、
精神状態、気分変動、神経障害：脳神経、人格、精神病、錐体路障害、痙攣、傾眠、言語障害、振戦

眼球/視覚：眼振、めまい

疼痛：疼痛-頭部/頭痛

眼窩内病変の増悪によって予期される有害事象

眼球/視覚：緑内障、複視、視神経乳頭浮腫、眼球突出、硝子体出血

頭頸部病変(眼窩内を除く)によって予期される有害事象

視力障害、眼球突出、鼻出血、聴力障害、咬合障害、嚥下障害、呼吸困難など気道閉塞

聴覚器/耳：聴力、耳鳴

浮腫：頭頸部

神経：喉頭神経障害

脊椎・精髓病変の増悪によって予期される有害事象

神経：神経障害：運動性、神経障害：感覚性、錐体路障害

腹腔内病変の増悪によって予期される有害事象

消化管：食欲不振、悪性腹水、便秘、腹部膨満、嚥下障害、消化管瘻、悪心、消化管閉塞、消化管穿孔、消化管狭窄

出血：消化管出血

リンパ管：皮膚の変化、浮腫：四肢、浮腫：体幹/生殖器、浮腫：内臓、リンパ管-その他(リンパ管炎)

疼痛：疼痛-背部、腹部-細分類不能、リンパ節、四肢

代謝/臨床検査値：アミラーゼ、AST、ビリルビン、GGT、高カルシウム血症

後腹膜・骨盤内病変の増悪によって予期される有害事象

出血：泌尿生殖器出血

疼痛：疼痛-直腸、骨盤、尿道、子宮、膣、リンパ節、四肢

泌尿生殖器：失禁、泌尿生殖器瘻、泌尿生殖器閉塞、泌尿生殖器狭窄尿、泌尿生殖器穿孔、腎不全、頻尿、尿閉性/生殖機能：勃起障害、射精障害、月経不順、膣分泌物(非感染性)、膣狭窄

代謝/臨床検査値：クレアチニン、GFR

リンパ管：浮腫：四肢、浮腫：皮膚、浮腫：体感/生殖器

骨・軟部転移の増悪によって予期される有害事象

疼痛：疼痛-骨、浮腫：四肢、浮腫：体幹/生殖器、リンパ管-その他(リンパ管炎)

リンパ管：皮膚の変化

筋・骨格：歩行、上肢(機能)、骨折、関節機能、脊椎の可動域

神経：腕神経叢障害

代謝/臨床検査値：アルカリフォスファターゼ、高カルシウム血症

肺・胸膜・胸郭転移の増悪によって予期される有害事象

肺/上気道：無気肺、気管支痙攣、咳、呼吸困難、肺瘻、吃逆、低酸素血症、悪性胸水、肺炎、気胸

神経：横隔神経障害

骨髄病変の増悪などによって予期される有害事象

血液/骨髄：ヘモグロビン、好中球、血小板

出血：点状出血

感染：G3-4の好中球減少を伴う感染

その他の病変の増悪などによって予期される有害事象

感染：G0-2の好中球減少を伴う感染、感染-腫瘍部位

神経-その他 opsomyoclonus

疼痛：疼痛-転移部位

全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

不整脈：伝導異常、上室性不整脈、心室性不整脈

心臓全般：左室収縮機能不全

凝固：DIC

全身状態：疲労、体重減少

代謝/臨床検査値：アシドーシス、低アルブミン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症

血管：血栓症/塞栓症

7.4. 併用薬によって予期される有害反応

ここではプロトコール治療で規定した前投薬に用いられることが想定されるもしくは頻繁に用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記載している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

副腎皮質ホルモン

薬剤：デキサメサゾン(デカドロン®)

有害反応：

(重篤な有害反応)：感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸先行、肺炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後囊

白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪

(その他)：満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低K性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血漿、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

抗ドパミン薬

薬剤：塩酸メクロプラミド(プリンペラン®)、ドンペリドン(ナウゼリン®)など

有害反応：

(重篤な有害反応)：悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア

(その他の有害反応)：錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血圧低下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、その他(めまい、倦怠感)

抗ヒスタミン薬

薬剤：塩酸ジフェンヒドラミン(レスミン®、トラベルミン®など)、マレイン酸クロルフェニラミン(クロール・トリメトン®、ポララミン®など)など

有害反応：

(重篤な有害反応)ショック、痙攣・錯乱、再生不良性貧血、無顆粒球症

(その他)発疹、光線過敏症、鎮静、神経過敏、頭痛、焦燥感、複視、眠気、不眠、めまい、耳鳴、前庭障害、多幸症、情緒不安、ヒステリー、振戦、神経炎、協調異常、感覚異常、霧視、口渇、胸やけ、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、便秘、下痢、頻尿、排尿困難、尿閉、低血圧、心悸亢進、頻脈、期外収縮、微弱脈、鼻及び気道の乾燥、気管分泌液の粘性化、喘鳴、鼻閉、溶血性貧血、血小板減少、AST(GOT)・ALT(GPT)・AIPの上昇、悪寒、発汗異常、疲労感、胸痛、月経異常、顔面蒼白

H2 受容体拮抗剤

薬剤：塩酸ラニチジン(ザンタック®など)、ファモチジン(ガスター®など)など

有害反応：

(重篤な有害反応)ショック、アナフィラキシー様症状、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜症候群、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、QT延長、心室頻拍(Torsade's de Pointesを含む)、心室細動、意識障害、痙攣、間質性腎炎、急性腎不全、間質性肺炎、不全収縮

(その他)発疹・皮疹、蕁麻疹(紅斑)、顔面浮腫、白血球減少、血小板減少、好酸球増多、便秘、下痢・軟便、口渇、悪心・嘔吐、腹部膨満感、食欲不振、口内炎、血圧上昇、顔面潮紅、耳鳴、徐脈、頻脈、房室ブロック、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AIP上昇、総ビリルビン上昇、LDH上昇、全身倦怠感、無気力感、頭痛、眠気、不眠、可逆性の錯乱状態、うつ状態、痙攣、意識障害、月経不順、女性化乳房

疼痛緩和剤

薬剤：モルヒネ(MS コンチン®、カディアン®、プレペノン®)

有害反応：

嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制

薬剤：クエン酸フェンタニール(デュロテップ®)

有害反応：

(重篤な有害反応)：依存性、呼吸抑制

(その他の有害反応)血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渇、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

7.5. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価にはNCI-CTCAE ver.4.0日本語訳JCOG版を用いる。有害事象のgradingに際しては、それぞれのgrade 1~4の定義内容にもっとも近いものにgradingする。以下は本試験で定義する項目。

1. Grade5については、original CTCAEでは原因となった有害事象を1つ選んでgrade5とすることになっている。しかし本試験では2つ以上の有害事象が死亡に強く寄与している場合などを想定し、死亡をGrade5とせず、有害事象評価しない。
2. CRF記載において、有害事象項目ごとにGrade記載することになっている場合、当該有害事象が発生していない場合も、評価したことを記載することが必要である。有害事象が発生していない場合、便宜上Grade0と記載する。

7.6. 有害事象の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

AE/AR/ADR とプロトコールで規定された治療内容との因果関係の程度は下記の6つのいずれかに分類する。また死亡の場合では、これらのAE/AR/ADR と死亡との因果関係の程度も下記の用語を用いて分類する。但し、死因がCTCAE の有害事象と関係ない場合は、「事故(Accident)、殺人(Homicide)、腫瘍増悪(Progressive Disease)、急死(Sudden Death)、自殺(Suicide)、不明(Unknown)」の用語で死因を記載する。

1. definite(certain): 明確に[プロトコール治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等では説明できないもの]
2. probable(likely): 多分、十中八九は[プロトコール治療との因果関係は妥当であり(reasonable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等によるものではなさそう(unlikely)なもの]
3. possible: ありそうな[プロトコール治療との因果関係は妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等でも説明できる]
4. unlikely: ありそうにない[プロトコール治療との因果関係は明らかでなく(improbable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で説明されるもの]
5. not related (unrelated): 関係ない(プロトコール治療との因果関係はなく、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの)
6. unassessable (conditional): 分類不能[判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの]

8. 評価項目・臨床評価・評価スケジュール

- 以下は治療評価およびモニタリングに必要な項目であり、データ収集を目的とするものである。プロトコル治療を進める上で実地臨床上必要な検査や評価とは必ずしも一致しないことに注意する
- 安全性評価項目で規定する頻度は「〇〇に1回以上」と表現し、「〇〇に1回」が治療評価上標準的な頻度になるようにしている。低頻度での検査施行は安全性を過小評価することにはならない。そのため実地臨床上の必要性に応じて、担当医判断により、適切に頻度は密にする。低頻度とすることは許容されない
- 有効性評価項目は奏効割合の評価が目的である、本試験では神経芽腫で一般に採用されているINRC評価に加え、早期試験の標準に従い、RECIST効果の確定(一定期間の間隔を置いた効果判定確認)を要する場合の最良総合効果を採用しているため、評価頻度を密にするか疎にするかは最良総合効果および奏効割合の評価に大きく影響しない。したがって、規定の時期以外に有効性評価をおこなった場合も、最良総合効果判定に加える。追加検査に制限はない。ただし2コースday13以前の評価のみのぞく。
- 安全性、有効性評価の施行時期はコースを単位に記載してある。コースの期間の定義は6.1参照。
- CRFに記載する項目は、必ず医療記録(カルテなど)に記録する。監査対象となる。

8.1. 登録前評価項目

下記の項目は治療開始前までに確認する。登録に必須なものは下線の項目である。

登録前背景因子・腫瘍評価

- 1) 全身状態: PS (Karnofsky or Lansky)、身長、体重
- 2) 病理診断: 組織型
- 3) 初診時病期: INSS 分類
- 4) 合併症: 視力障害、精神障害、心機能障害、腎機能障害、呼吸器障害、高次脳機能異常
- 5) 治療歴: 手術(主たる臓器)、放射線治療(主たる臓器)、MIBG 治療
- 6) 化学療法歴: プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)、ビンクリスチン、アルキル化薬(シクロフォスファミド、イホスファミド)、アントラサイクリン系抗生剤(ピラルビシン、ドキシソルピシン)、エトポシド、トポイソメラーゼ I 阻害薬(イリノテカン、ノゲテカン)の使用の有無、通常化学療法既治療合計コース数、大量化学療法施行の有無、最終投与日

登録前 2 週間(14 日)以内に施行する検査

- 7) 末梢血算: WBC、好中球数、Hb、Plt
- 8) 血液生化学: BUN、Cre、AST、ALT、T-bil、ALP、Alb、Amy、LDH、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、TG、HDL、Tchol
- 9) 凝固: PT、APTT、Fbg、ATⅢ活性
- 10) 尿定性(随時尿): 尿糖、尿蛋白、潜血
- 11) 胸部 Xp または 胸部 CT
- 12) 頭部 CT または MRI
- 13) 腫瘍マーカー: NSE、VMA、HVA
- 14) 視力検査

登録前 4 週間(28 日)以内に施行する検査

- 15) 骨転移以外のすべての病変に対して CT(造影剤の使用が不適切な場合は、単純 CT)または MRI。ただし、以下の病変は除く(11.1 参照)
 - 体表にあり実測可能な病変
 - 腫瘍非形成病変骨転移に対して: 単純 X-p 又は MRI(11.2.2.、11.2.4.参照)
- 16) ¹²³I-MIBG シンチ
- 17) 骨髄穿刺かつ骨髄生検
- 18) 安静時 12 誘導心電図
- 19) 心エコー

8.2. 1、2 コース目の検査と評価

1 コース、2 コース目の期間中に限り以下を実施する。

8.2.1. 安全性評価項目

下記の項目の評価は必須とする。また下記の項目以外で、登録時に存在したもしくは治療開始後生じた自他覚症状の異常や血液・尿検査での異常は、3 日に 1 日以上評価する。CRF への記載は評価日毎、評価項目毎に有害事象の程度(Grade)

をCRFに記載する(発生していない場合もGrade0として記載)。これによる有害事象の継続期間についての情報を得ることも目的とする。さらに1コース終了後にDLTの発現の有無を判定する(治療中止もしくはコース終了後24時間以内「DLT報告用紙」をFAX送信)。DLTの定義は6.7.参照。

毎日1回以上評価する項目

- 全身状態:PS (Karnofsky or Lansky)
- 自覚症状(CTCAE ver4.の有害事象項目(short name))

全身症状:疲労、発熱

皮膚および皮下組織障害:皮膚乾燥、光線過敏症、掻痒症、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹膿疱性皮疹、膿疱性皮疹、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、脱毛

眼障害:眼乾燥、結膜炎、夜盲

胃腸:口内乾燥、口腔粘膜炎

感染および寄生虫症/発熱性好中球減少症

day1-8のみ毎日1回以上評価し、day8以降は中6日以内となるよう評価する項目

- 自覚症状(CTCAE ver4.の有害事象項目(short name))
- 不整脈:動悸(心電図およびエコーは不要)
- 心臓全般:高血圧、低血圧
- 神経:頭痛、浮動性めまい、回転性めまい、うつ病、精神病、自殺念慮、自殺企図
- 胃腸:嘔吐、悪心、下痢、腹痛、膵炎、
- 筋骨格系および結合組織障害:関節痛、関節炎、筋肉痛

検査の間が中6日以内となるよう評価する項目

- 末梢血算:WBC、好中球数、Hb、Plt
- 血液生化学:BUN、Cre、AST、ALT、T-bil、ALP、Alb、Amy、LDH、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、TG、HDL、Tchol

VPA内服開始1週間後、その後は1週間ごとに評価する項目

- VPA血中濃度

コース開始後、14日以降、コース終了までに少なくとも1回以上評価する項目

- 全身状態:体重減少
- 凝固:PT、APTT、Fbg、ATⅢ活性
- 尿定性(随時尿):蛋白、潜血、糖

8.2.2. 有効性評価項目

2コース目のday14以降14日以内に8.1.の15)を施行する。

INRC評価:「11.1.」に従いマルチスライスCT(再構成が可能で容積計測ができる場合は部分的にもしくは全身をMRIとすることも可)の撮像方法、再構成方法、計測方法はベースラインと同じ方法とする。

腫瘍マーカーはHVA、VMAを用いる(随意尿でCre比で可)。

RECIST評価については、「11.2.4.標的病変の選択とベースライン」に従い標的病変と決めた病変に対する画像検査については、撮影方法(CTの場合のヘリカルか否か、スライス幅。MRIの場合の矢状断・冠状断等の撮像方向、T1、T2などの撮像方法)、登録前のもと同じとし登録前と同じ施設で施行する。腫瘍縮小効果は「11.1. INRC効果判定」および「11.2.RECIST効果判定」に従ってINRC、RECIST両方の評価を行う。

- 骨髄転移がある場合は、画像上CRと判断できる場合に必ず骨髄穿刺または骨髄生検をday14以降のコース期間中に施行する。
- 骨病変の評価には骨シンチを用いる
- 病変検索に、Gaシンチ、PETなど全身シンチを用いることは許容されるが、新病変確定もしくは既病変の増大はXpまたはCTまたはMRIによる確認を必要とする。
- 2コース目までに増悪中止以外の理由でプロトコル治療中止となった場合には、可能な限り、ベースライン評価から28日以上後、かつ、後治療開始前までに8.1.の15)を施行する。

8.3. 3コース目以降の検査と評価

3コース目開始以降のプロトコル治療期間中は以下を実施する。

8.3.1. 安全性評価項目

下記の項目の評価は必須とする。なお、次コース開始にあたって、治療開始基準の確認を要するが、次コース開始前3日以内の検査が必要なことに注意する。

CRFへの記載はコースを通して項目ごとに最悪の状態(Grade)をCRFに記載する(発生していない場合はGrade0を記載)。各コース中、day1-8のみ毎日1回以上評価し、day8以降は中6日以内となるよう評価する項目

- 全身状態:PS (Karnofsky or Lansky)
- 自覚症状(CTCAE ver4.の有害事象項目(short name))
 - 全身症状:疲労、発熱
 - 皮膚および皮下組織障害:皮膚乾燥、光線過敏症、掻痒症、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹膿疱性皮疹、膿疱性皮疹、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、脱毛
 - 眼障害:眼乾燥、結膜炎、夜盲
 - 胃腸:口内乾燥、口腔粘膜炎
 - 感染および寄生虫症/発熱性好中球減少症
 - 不整脈:動悸(心電図およびエコーは不要)
 - 心臓全般:高血圧、低血圧
 - 神経:頭痛、浮動性めまい、回転性めまい、うつ病、精神病、自殺念慮、自殺企図
 - 胃腸:嘔吐、悪心、下痢、腹痛、膵炎
 - 筋骨格系および結合組織障害:関節痛、関節炎、筋肉痛

各コース中、検査の間が中 6 日以内となるよう評価する項目:

- 末梢血算:WBC、好中球数、Hb、Plt
- 血液生化学:BUN、Cre、AST、ALT、T-bil、ALP、Alb、Amy、LDH、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、TG、HDL、Tchol

VPA 内服開始1週間後、その後は1週間ごとに評価する項目

- VPA 血中濃度

コース開始後 14 日以降、コース終了までに少なくとも 1 回以上評価する項目:

- 全身状態:体重減少
- 凝固:PT、APTT、Fbg、ATⅢ活性
- 尿定性(随時尿):蛋白、潜血、糖

8.3.2. 有効性評価項目

- 4 コース目、6 コース目の day14 以降 14 日以内に 1 回ずつ 8.1.の 15)を施行する。15)で「11.2.4.標的病変の選択とベースライン」に従い標的病変と決めた病変に対する画像検査については、撮影方法(CT の場合のヘリカルか否か、スライス幅。MRI の場合の矢状断、冠状断等の撮像方向、T1、T2 などの撮像方法)も。登録前のものと同じとし登録前と同じ施設で施行する。腫瘍縮小効果は「11.1. INRC 効果判定」および「11.2.RECIST 効果判定」に従って評価する。
 - 骨髄転移がある場合は、画像上 CR と判断できる場合に必ず骨髄穿刺または骨髄生検を day14 以降のコース期間中に施行する。
 - 骨病変の INRC 評価には骨シンチを用いる
 - 腫瘍マーカーの INRC 評価は VMA、HVA を用いる(随意尿 Cre 比で可)。
 - 病変検索に、Ga シンチ、PET など全身シンチを用いることは許容されるが、新病変確定もしくは既病変の増大は Xp または CT または MRI による確認を必要とする。
 - 治療終了後の有効性評価については評価時期および施行回数について規定しない。ただし、プロトコル治療が増悪中止以外の理由で終了となった場合に、可能なかぎり、最終有効性評価後 28 日以上後、かつ、後治療開始前に 8.1 15)を施行する。

8.4. 治療終了後の検査と評価項目

8.4.1. 治療終了後の安全性評価

下記の評価を試験期間終了まで行う。

以下の項目をプロトコル治療終了後 1 週間以内に 1 回以上評価する。

- 全身状態:PS (Karnofsky or Lansky)
- 末梢血算:WBC、好中球数(ANC)、Plt
- 血液生化学:BUN、Cre、AST、ALT、T-bil、ALP、Alb、Amy、LDH、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、TG、HDL、Tchol
- 安静時 12 誘導心電図
- 自覚症状(CTCAEver4.の有害事象項目(short name))
 - 眼障害:眼乾燥、結膜炎、夜盲

以下の項目をプロトコル治療終了後 3 か月間は 4 週に 1 回以上評価する。

- 末梢血算:WBC、好中球数(ANC)、Plt
- 血液生化学:BUN、Cre、AST、ALT、T-bil、ALP、Alb、Amy、LDH、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、TG、HDL、Tchol