

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド

併用療法の第 I/II 相臨床試験

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 20 年 (2008 年) 3 月

平成19年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

総括・分担研究報告書

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第I/II相臨床試験」

目次

I. 総括研究報告書	1	
再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第I/II相臨床試験		
国立がんセンター中央病院	2	
II. 分担研究報告書	7	
1. 適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のあり方とオペレーション		
国立がんセンター中央病院	牧本 敦	8
2. 適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のデータマネージメントとモニタリング		
国立成育医療センター	中村 秀文	11
3. 医療機関における症例登録、試験治療の遂行、およびデータ収集と提出		
日本大学医学部附属板橋病院	麦島 秀雄	16
東京大学医学部附属病院	井田 孔明	20
滋賀医科大学医学部附属病院	多賀 崇	21
国立病院機構九州がんセンター	永利 義久	23
静岡県立静岡がんセンター	石田 裕二	25
大阪市立総合医療センター	原 純一	27
新潟県立がんセンター新潟病院	小川 淳	29
国立成育医療センター	森 鉄也	31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

本研究は3年計画の1年目を終了したところであり、本研究に直接関係する研究成果は未発表であるため、割愛する。

I. 総括研究報告書

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド
併用療法の第 I/II 相臨床試験

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

厚生科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)

総括研究報告書

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第I/II相臨床試験」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

研究要旨

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とした多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法 (TI療法) の第I/II相試験」の臨床試験実施計画書および症例報告書の作成、データセンターにおけるデータ管理システムの確立、各参加医療機関における倫理審査委員会申請について予定通りに研究を遂行した。今年度中に第一症例登録が行われる予定である。

A. 研究目的

本研究では、未だ世界的にも確立されていない小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とし、多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法 (TI療法) の第I/II相試験」を計画、施行する。

本臨床試験の目的は、小児・若年成人期の再発・増悪固形腫瘍患者に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) を同定、投与量の最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定し、推奨用量 (recommended dose; RD) での安全性と有効性について検討することである。

B. 研究方法

1. 班会議および電子メール上の会議を通して、当該臨床試験の参加医療機関研究責任者となる分担研究者および研究協力者の意見を招集し、臨床試験計画について、科学性、倫理性、および実行可能性の面から検討し、臨床試験実施計画書を作成する。
2. 分担研究者である中村らを中心として、臨床試験実施計画書に基づいた症例報告書を作成し、国立成育医療センターの臨床研究センター内データセンターにおいてデータ管理システムを構築する。
3. 適応外使用薬である塩酸ノギテカンの使用に関し、製造販売元である日本化薬株式会社と協議を行い、研究費による薬剤購入または企業からの無償提供の可能性について方針を確認する。

4. 上記 1, 2 で作成された臨床試験実施計画書、症例報告書、および同意説明文書などを参加医療機関に配布し、倫理審査委員会へ研究申請を行う。
5. 倫理審査委員会の承認が得られた施設から、漸次、症例登録を開始する。

(倫理面への配慮)

臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従って以下を遵守する。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行うこと。

C. 研究結果

1. 平成 19 年 5 月 12 日および 12 月 8 日に班会議を開催し、その後のメール議論によって、平成 19 年 12 月末に臨床試験実施計画書を確定した。臨床試験の概要を本総括研究報告書の末尾に（別紙）として示す。
2. 平成 19 年 12 月末に、症例報告書およびデータ管理システムを完成した。この準備の詳細については、中村の分担研究報告書を参照のこと。
3. 適応外薬剤である塩酸ノギテカンの使用に関する協議については、牧本の分担研究報告書を参照のこと。
4. 平成 20 年 1 月初旬に、全参加医療機関 9 施

設に対して、倫理審査委員会の申請資料を配付し、申請手続きを進めた。平成 20 年 3 月 20 日現在、3 医療機関において倫理審査委員会承認が得られ、症例登録が可能な状況となっている。その他の医療機関においても審査手続きを終了し、平成 20 年 4 月末には全医療機関において承認が得られる見込みである。

5. 平成 20 年 3 月 20 日現在、候補症例が 1 例存在し、第一症例として症例登録準備を進めている。

D. 考察

米国の多施設共同第 II 相試験における、再発小児悪性固形腫瘍の奏効割合は 5 割程度、うち完全寛解の割合は 1~3 割程度であることから、がん種を問わず長期生存できる例は 1 割強と推測される。このような予後不良な疾患群に対し、有望な新規薬剤を用いた臨床試験を実施することで、有望な薬剤の投与機会の提供を通じて短期的な患者ニーズを満たすことができる。また、中長期的には本臨床試験を含む国内外の臨床試験結果を統合的に解析することによって、希少疾患に対する新規薬剤の併用治療開発を推進することにつながる。さらに本臨床試験の結果が有望であった際には、適応外通知（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号、医薬審第 104 号厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長通知）や、現在検討中である「臨床的な使用確認試験」の制度を利用して薬事行政へ反映させる。その結果、長期的視野においても、新薬に対する適応拡大を実現し、将来発生する患者のニーズを満たすことが可能になる。

E. 結論

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とした多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相試験」の臨床試験実施計画書および症例報告書の作成、データセンターにおけるデータ管理システムの確立、各参加医療機関における倫理審査委員会申請について予定通りに研究を遂行した。今年度中に第一症例登録が行われる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(別紙)

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験

試験概要

【目的】

小児～若年成人期の small round cell tumor 患者のうち、再発・増悪例に対して、塩酸ノギテカンとイホスファミドの併用療法での用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) の同定を行い、投与量の最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討する。

試験タイプ：第 I/II 相試験

第 I 相部分：

primary endpoint： MTD 決定

secondary endpoints： DLT の同定 (全設定用量、各設定用量)、DLT 発生割合 (各設定用量)、有害事象 (DLT によらない) の発生割合 (全設定用量、各設定用量)

第 II 相部分：

primary endpoint： 4 コース以上の治療を行うことができる割合

secondary endpoints： 奏効割合 (測定可能病変をもつ全症例、各疾患)、無増悪生存期間 (全登録例)、生存期間 (全登録例)、有害事象の発生割合 (全症例、各罹患臓器)

【対象】

- 1) 以下の疾患であることが組織学的に診断されている
神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫
- 2) 1 歳以上 30 歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) 20 コースを越える化学療法歴がない
- 5) 同種造血幹細胞移植の既往がない
- 6) 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 7) 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 8) 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 9) 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない
- 10) トポテカン投与歴がない
- 11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか
- 12) 日常生活に支障をきたす脳高次機能の異常がない
- 13) 臓器機能が保たれている
- 14) 21 日以内にけいれん重積の既往がない
- 15) イホスファミド投与開始後 48 時間以内にけいれん重積の既往がない
- 16) 満 20 歳以上の場合：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 歳以上満 19 歳以下の場合：試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている
満 15 歳以下の年齢の場合：試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

【治療】

第 I 相試験の治療方法：

(1) 開始用量と投与スケジュール：

21 日間で 1 コースとし、イホスファミド 1 時間点滴静注後、塩酸ノギテカン を 30 分で点滴静注する治療を 1 日 1 回、連続 5 日間繰り返す。6 コースまで投与を繰り返す。1 回投与量は用量レベルに従う。

(2) 用量レベル：

用量レベル	トポテカン (mg/m ²)	イホスファミド (g/m ²)
Level 0	0.6	1.2
Level 1	0.75	1.2
Level 2	0.9	1.2
Level 3	1.1	1.2

(3) 上表の用量レベルのうち、Continual Reassessment Method (CRM) 法に従い、下表の用量レベルの一つが割り付けられる。用量レベル決定のための DLT 評価は初回コースのみ行う。治療中 DLT 評価未確定例を 3 例まで許容する。また level0 で 3 割を超える毒性が推定されたら試験中止を検討する。

第 II 相試験の治療方法：

第 I 相試験により決定された MTD の用量レベルの 1 つ下の用量レベルを推奨用量として、第 I 相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

【予定登録数と研究期間】

予定登録数： 35-40 例（第 I 相：約 20 例、第 II 相：15-20 例）

予定研究期間： 登録期間 2.5 年

II. 分担研究報告書

1. 適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のあり方とオペレーション

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

2. 適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のデータマネージメントとモニタリング

国立成育医療センター

中村 秀文

3. 医療機関における症例登録、試験治療の遂行、およびデータ収集と提出

日本大学医学部附属板橋病院

麦島 秀雄

東京大学医学部附属病院

井田 孔明

滋賀医科大学医学部附属病院

多賀 崇

国立病院機構九州がんセンター

永利 義久

静岡県立静岡がんセンター

石田 裕二

大阪市立総合医療センター

原 純一

新潟県立がんセンター新潟病院

小川 淳

国立成育医療センター

森 鉄也

厚生科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
分担研究報告書

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験」
「適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のあり方とオペレーション」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

研究要旨

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とした多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相試験」の実施に伴い、適応外薬剤を用いた臨床試験を行う際に、問題となる適応外薬剤の扱い、および患者の利益と不利益に関し、それぞれの問題解決策を検討した。当該臨床試験の開始に伴う問題は解決し、臨床試験を開始できると判断された。

A. 研究目的

我が国において、再発小児固形がんに対する治療開発を進めるためには、臨床試験における適応外薬剤の使用が不可欠となる。このような適応外薬剤を用いた臨床試験を行う際に、問題となる事項を抽出し、それぞれの問題解決策を検討する。

B. 研究方法

1. 今年度は、小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とした多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相試験」の計画を行いながら、本試験で使用する適応外使用薬である塩酸ノギテカンに関し、製

販売元である日本化薬株式会社と協議を行い、研究費による薬剤購入または企業からの無償提供の可能性について方針を確認する。

2. 同試験の臨床試験実施計画書の作成過程において、適応外使用を含む臨床試験のあり方とオペレーションについて検討する。

C. 研究結果

1. 日本化薬株式会社との協議の上で、塩酸ノギテカンの無償提供について合意を得た。しかし、この協議に時間を要したため、今年度中の登録症例に対する試験薬剤の提供手段として、一部を研究費購入とした。

- ① 塩酸ノギテカンの研究代表者よりの配布は、本試験参加症例のプロトコール治療期間中の投薬に限り行われる。無償提供を受ける際の保険請求には塩酸

ノギテカンに係る費用は含まれない。
そのため、医療機関には直接・間接の利益はない。

- ② 臨床試験の結果を利用した適応外申請の可否は別にしても、本試験で得られた安全性情報などの企業への必要な提供は行う。そのため「医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約」第4条2項に抵触しない。
- ③ 承認申請をおこなわない研究者主導の臨床試験に対して同様の医薬品の無償提供が行われた事例が過去にもある。

2. 適応外薬剤を用いた本臨床試験を計画・実行する際の問題点とその解決策に関する考察

① 患者に対する利益について

本邦では小児固形がんに関してのトポテカンに関する臨床試験は実施されておらず、トポテカン使用は一般診療では不適切とされる。そのため試験参加することで、有望な2nd line レジメンによる治療を受けることができるが、市販薬であるトポテカン自体は施設での適応外申請を患者個人ごとに申請することで日常診療として使用され得るものであり、期待される効果も一定程度は望めるため、患者が本試験に参加することで特別に得られる利益とは必ずしもいえない。経済上は、塩酸ノギテカンが企業から無償提供されるため、同薬剤使用にかかる費用の自己負担分がなくなる可能性がある。従って、経済上、わずかであるが患者が本試験に参加することで得られる利益が生じる可能性がある。

② 患者に対する不利益について

早期試験である限り、結果として無効治療を受ける可能性がある。既に実地臨床上用いられている2nd line レジメンよりも不確定であることに加えて、安全性も確立していないことによる不利益が考えられるが、本試験は成育医療センター臨床研究センターで管理され、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。

- ・ 臨床研究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内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づけられている。
- ・ 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臨床研究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。

D. 考察

2008年1月現在、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品審査庁（EMA）いずれでも塩酸ノギテカン（トポテカン）は、小児固形がんに対する適応とはなっておらず、FDAが臨床試験下で投与する際に小児にも使用許可しているのみである（ただしFDAでは小児固形がんに対する効能の記載がある薬剤はアクチノマイシンDのみであり、事実上臨床試験下での使用許可は効能記載と同程度の意味をもつと考えられる）。ただ欧米では後期開発に入っており、数年以内に明らかになるいくつかの試験結果により、初発、再

発いずれかの標準的治療薬となることが想定される。

一方、本邦では、塩酸ノギテカンに関する臨床試験は存在しない。そのため世界的に塩酸ノギテカンが標準的治療薬となった場合も、本邦では依然として適応外薬品のままとなってしまう。なお、小児がんの罹患率や使用量の点から開発コストに見合う企業のベネフィットが想定しにくいいため治験施行は難しい。

この状況に対して、この試験の結果が良好な場合、医薬審第104号厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて承認申請をおこなうことで、適応が得られる可能性が残る。

今後、適応外薬剤を使用した臨床試験を行う度に同様の議論が必要となるが、今回の検討を通じ、問題点はある程度整備されたといえる。来年度以降は、これらの事項を一般化し、小児固形腫瘍の治療開発を推進するための一助となるよう、研究を進めていく。

E. 結論

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とした多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相試験」の実施に伴い、適応外薬剤を用いた臨床試験を行う際に、問題となる適応外薬剤の扱い、および患者の利益と不利益に関し、それぞれの問題解決策を検討し、臨床試験を開始可能と判断した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

(1) Tateishi U, Makimoto A, et al. Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29:608-12.

(2) Yonemori K, Makimoto A, et al. Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134:389-95.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業
再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I / II 相臨床試験
分担研究報告書

適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のデータマネージメントとモニタリング

分担研究者	中村秀文	国立成育医療センター治験管理室長	
研究協力者	河本 博	国立成育医療センター臨床研究センター	非常勤医師
	長谷川 裕美	国立成育医療センター臨床研究センター	データマネージャー
	上丸 澄子	国立成育医療センター臨床研究センター	データマネージャー
	森井 眞伊子	国立成育医療センター臨床研究センター	データマネージャー

研究要旨

本研究は小児固形腫瘍領域の薬剤早期開発基盤形成と再発例に特化した標準治療開発を目的としており、本分担研究では、研究支援・管理という視点で、本研究で検討予定の治療に限らない一般化可能な試験方法論・環境の開発を目指す。本年度は試験開始までの支援として、小児固形腫瘍を対象とした早期試験における現在の世界標準といえるプロトコル、症例報告書開発、適応外薬品を含む治療の試験モニタリングが可能となるような試験実施体制整備の構築をおこなった。本年度の主な活動は以下の通り。

1. プロトコル開発については米国小児固形腫瘍領域で開発されているものを公表資料および多施設臨床試験グループ (Children's Oncology Group) への問い合わせに基づき検討
2. モニタリング体制については日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group) を踏襲し現況への最適化を検討
3. 適応外薬品に対する対応は現在までの小児対象抗がん剤の添付文書などによる承認必要条件の抽出

現在試験開始準備が終了し、症例登録中である。来年度は本年度開発した試験管理上の様々な方法について主としてモニタリングを通じた運用から、問題点の検出と対策を検討する。本研究グループでは次期試験として、再発固形腫瘍に対して適応外薬品を用いた緩和的治療も予定しているが、今後早期開発を行う場合の標準的試験管理方法の確立に努める。

キーワード: 再発小児固形腫瘍、適応外薬品、早期開発、抗がん剤併用療法、データマネージメント、モニタリング

A. 研究目的

本邦では、小児固形腫瘍に対する抗がん剤の早期開発試験は治験も含め行われてこなかった。そのため、小児固形腫瘍の治療は、成人悪性腫瘍に対して承認されている適応外薬品を用いて、欧米で報告された併用療法レジメン(中には本邦独自の併用療法レジメンもあるが)を用いることでなされてきた。適応外使用については、いわゆる昭和 55 年通知(昭和 55 年 9 月 3 日付け保発第 51 号)に基づいて、保険診療で行われてきたが、「抗がん剤併用療法に関する検討会」の設置により、平成 17 年中に

は組織型によらず小児固形腫瘍初発例に対して用いられる当時の欧米標準薬はほぼ保険適応承認されるにいたっている。しかし治験・臨床試験としての開発がなされない状況には変わりがなく、塩酸イリノテカンを用いた自主研究と医師主導治験以外は現在までない。本研究は再発小児固形腫瘍の治療開発を目的としているが、本分担研究では医師主導の臨床試験の結果を、治療開発上のエビデンスとして利用できる精度を確保し、小児固形腫瘍治療開発として一般化可能な方法論上の最適化を目指した。

B. 研究方法

医師主導の臨床試験では中央モニタリング下でのデータマネージメントを施設コーディネータ(CRC)の寄与が大きくは望めない中、高精度で実現する必要がある。本分担研究ではこれに対して、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)と最も世界的に治療開発基盤が制度上も方法論的にも成熟している米国の小児腫瘍研究グループ(COG)での試験を元に、本年の目的であるプロトコル、症例報告書(CRF)の開発を行った。

1. 標準的なプロトコル構成
2. 早期開発における試験デザインの最適化
3. 小児の治療開発上の配慮
4. 小児対象試験を行う上での倫理的配慮
5. 試験実施環境の整備と組織管理

以上の点に沿って本年の検討事項を記載する。

(倫理面への配慮)

本分担研究では方法論の開発を目的としており、既存の調査・試験を対象に研究を進めたため、患者に対する直接的な倫理的配慮は不要であった。

C. 研究結果

1. 標準的なプロトコル構成

臨床試験のプロトコル記載事項は「臨床研究に関する倫理指針」に必要条件を求めることができる。ただ現在までに本邦でも治験、JCOG 臨床試験を中心にプロトコルの標準化が試みられ、既に一定の標準化がなされている。本試験では JCOG プロトコルマニュアルを元に日本で行われている小児治験(がん分野以外)とCOGの臨床試験のプロトコルとの比較の上、作成することとした。

本邦の多くの治験では背景については試験計画理由のみを記載し、実際の試験実施に関わる計画を具体的にどう立案したかについては、適格規準、治療計画などの各章で必要に応じて補足的な説明をしている。JCOG、COG のプロトコルでは「背景」以外のところでは臨床現場での参照しやすさを優先し、設定根拠などはできるだけ背景に集約する形を取っていた。

本研究のプロトコルでも、実施計画の本文では設定根

拠などの実施上不要な記載はできるだけ背景に集約し、臨床現場でプロトコル治療を「実行」するに必要な十分な記載をするように努めた。試験開始後のモニタリングにおける逸脱の種類などを検討することで、治療計画などに付記した方が試験実施上の管理精度が上がると判断できた場合、その都度プロトコル改訂を行うこととした。

2. 早期開発における試験デザインの最適化

小児固形腫瘍における治療の早期開発に特異的な点は以下の2点である。

- a. 試験対象の潜在的な人数が少ない
- b. 検討対象の薬剤やレジメンがすでに成人がんにより検討されていることが多い

加えて、本邦においては海外で既に小児例についても検討されていることが通常である。これらから、早期開発とはいっても純粋にスクリーニングを目的としたものではなく、後期開発を行うことが前提であり、①開発経過全体として最小限の症例となるように効率化する必要がある。また、②必要なデータも本邦における小児例に他で得られているエビデンスが外挿可能となる必要最小限にとどめるように計画するのが適切と思われる。

① について:

世界的な治療開発に寄与するためには、本邦での治療開発は併用療法の開発において有望であると思われる一方、海外では開発効率の点から検討がなされていないもの、もしくは、海外で行われたものの追試を目指すことになる。いずれの場合も薬剤の投与量などの点では十分な最適化が図られていることは少なく、投与量検討は必須である。そのため開発全体としては、用量探索試験、安全性・有効性試験を効率的に行うことが必須と考えられる。今後も再発小児固形腫瘍で一般的な試験デザインとして用量探索での一部症例を安全性・有効性評価の対象とすることができる第 I/II 相試験を採用することとした。用量探索試験については COG でも試験期間の短縮を目的として 2007 年 Journal of Clinical Oncology で、古典的な 3+3 デザインの改良をした six rolling design を報告するなどの効率化の努力が行われている。一般的にも Continuous Reassessment Method (CRM) や Pharmacokinetic-pharmacodynamic Guided Trial Design が検討されている。上記 b. より本研究に限らず、小児固形

腫瘍治療開発では過去のエビデンスを利用することが、効率のみでなく、試験対象患児に対する安全性・有効性の点で有利と考えられるため、これに最も適した CRM を利用することとした。第 I/II 相試験で第 I 相部分に CRM を用いたデザインは過去本邦でも大腸がんを対象とした試験で試みられている。

② について:

必要最小限のデータに抑えることが適切であることの根拠は、患者負担軽減と医療提供者の負担軽減による実行可能性の向上に求められる。実際には用量探索試験の結果を補強するデータとして、治験の場合の承認申請時にも必須となる臨床薬理試験の効率化があげられる。最近のいくつかの臨床薬理試験では数人の対象について、full PK を施行していない場合も承認が得られている。そこで、本試験でも成人および小児例でのトポテカン(塩酸ノギテカン)の薬物動態学的・薬力学的情報を前提にして同様の結果が得られることを想定し、深夜の採血がなくなるように5~6ポイントの採血ポイントを設定し、複数回投与による蓄積性について投与終了日に1ポイントのみを追加する形とした。

3. 治療開発上の特別な配慮

a. 適格規準・治療変更規準・DLT 評価基準・治療評価規準・有害事象評価規準の設定方法上の問題

適格規準について:

一般に早期開発は再発症例についてなされるが、小児固形腫瘍の場合、初期治療での化学療法が長期かつ多量の薬剤を用いるため、再発、再々発などの区別なく、早期試験の対象となっている。実際の登録症例は世界的にも再発の時の病態や身体状況を考慮し、開発対象となる薬剤やレジメンの開発相を考慮して医師がある程度試験対象を判断することが通常である。本試験でも欧米での一般的な規準を採用した。ただ既往歴については、標準治療について本邦では欧米標準レジメンの導入が遅れていることもあり、疾患ごとに標準的薬剤の使用歴があることで再発を定義することで、欧米との違いを吸収することとした。

また、臓器機能評価などの場合、臨床検査データの正常域を利用して「数倍以内」などと適格規準を設定するのが世界的標準である。米国では小児検査値の正常範囲について、各医療機関が国に報告し承認されることが実地臨床に求められていることから、この規準設定に問題は生じない。本邦では小児検査データについての施設基準値を保持している医療機関は基本的にはないため、この規準が使えないことが問題となった。しかし検査データの正常域は検査法を同定することで医療機関間に大きな違いはないことから、国立成育医療センターで検討された小児規準値表(小児科雑誌に公表済)を全施設が用いることで対応することとした。

治療変更規準について:

一般に有害事象に応じて20-25%量の減量を行うのが通常の方法とされる。本試験でもこれに準じたが、第 I 相試験での用量レベルも20%程度の用量の違いがレベル間に存在するように設定しているので、レベルを1つ下げることで対応することとした。こうすることにより、レベルごとのデータがより多く得られることとなり、用量の違いによる探索的な解析も可能とすることを意図した。

DLT 評価規準について:

DLT 評価については一般的なものを採用し、Grade 3 以上の非血液有害事象とした。基本的には COG のものを踏襲することとした。

治療評価について:

治療の有効性評価は早期試験の場合、RECIST を用いた奏効割合が世界標準である。成人の骨軟部腫瘍、小児固形腫瘍においては、腫瘍が縮小するときに一定の方向のみ小さくなるものが少なくなく、過去の WHO 規準による奏効判断が採用されていた。ただ、公表されたものは多くないが、2000 年以降、すでに RECIST を奏効の判断規準に用いた試験が増え、米国でも判断規準の標準は RECIST となった。本試験でも RECIST を用いることとしたが、従来の WHO 規準による結果と比較可能とするため、2 種類の評価法をおこなうこととし、今後の試験でも同様にすることで WHO 規準に対して RECIST が代用可能

であることを小児固形腫瘍領域で検討できるように計画した。

有害事象評価規準について：

有害事象評価は米国の National Cancer Institute が作成している毒性評価規準である Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 が世界標準である。本研究でもこれを採用した。

b. 倫理上の問題

小児の治療開発では試験参加について、本人の承諾を得るのは困難である。このため「臨床研究に関する倫理指針」では、代諾者の同意を必要条件としている。本人の同意についてはこの指針上は、できるだけ説明して理解をもとめるとされているが、その形式として必ずしも定型の説明文書を求めている。

現在アセントフォームが本邦でも治験で作成されているが、確立した方法論はない。また文書による説明は各年代に対応して作成しなければならないことにくわえ、理解を得るために必要以上の治療への恐怖を与えることになり、むしろ実地臨床には不適切になることもある。

そこで、定型的なアセントを作成することはせず、成人向き(中学生で理解可能なもの)の同意書に沿って、適切な方法(絵や図なども用いて)で説明することとした。

5. 試験実施環境の整備と組織管理

DLT 報告の方法

本試験では DLT 出現の有無を即時的に投与量設定に反映させることのできる CRM を採用している。そのため DLT 出現に関しては 48 時間以内の報告を、報告形態を決めず自由度の高い形で行うこととした。

有害事象報告の方法

有害事象報告については、「臨床研究に関する倫理指針」でも研究を行う医療機関への報告、薬事法上の安全性情報の報告が医師に求められている。多施設試験においてはこれに加えて、試験実施組織全体に周知するために、データセンター等の管理組織への報告義務を実施医療機関に課するのが通常である。本試験では JCOG および米国の COG にならい、有害事象報告

を ICH-E2A に準拠した形で行うこととした。

組織管理

組織管理は試験実施可能性に大きく影響する。このためには実施医療機関との有効なコミュニケーション手段を確保することが最重要である。

このため本試験では国立成育医療センター 臨床研究センターのホームページ内に会員専用ページをつくり、現在の試験進捗状況や問題点などを常に掲載する体制をとった。

現在多くの多施設共同研究グループが同様の手段を採用しており、有効性が期待される。

D. 考察

結果に記載した内容はすべてプロトコールに反映した。現在試験を開始し、第一症例登録(スポット予約)がなされたところである。今後はモニタリングを通じて逸脱管理を行うことにより、今回採用した方法の妥当性が運用上明らかになると考えられる。本試験は承認申請を目的としたものではないため、柔軟に試験実施中でも試験実施方法の改訂を行っていくことにしており、本試験を通じて、小児固形腫瘍に対する治療の早期開発の本邦における標準的方法の確立につながるものとする。

E. 結論

本分担研究では、研究支援・管理という視点で、本研究で検討予定の治療に限らない小児固形腫瘍早期治療開発上、標準的な試験方法論・環境の開発を目指した。本年度は試験開始までの支援として、小児固形腫瘍を対象とした早期試験における現在の世界標準といえるプロトコール、症例報告書開発、適応外薬品を含む治療の試験モニタリングが可能となるような試験実施体制整備の構築をおこなった。多くは JCOG、米国 COG の方法によった。今後は試験を運用する中で方法論上の最適化を図っていきたい。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ 中村秀文:国際共同治験の現状と問題点. 追加発言 (1):小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35: 237-246, 2007.

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文:日本における小児臨床研究の現状. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究を行うために」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会. 横浜. 平成19年6月29日.
- ・ 中村秀文:小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題-薬剤師との共同作業として-. 第26回城南地区薬剤師セミナー. 東京. 平成19年7月7日.
- ・ Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- ・ 中村秀文:小児臨床試験の今後の展望と取り組み. ワークショップ「できることから始めよう! 治験の活性化のために」. 第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議. 横浜. 平成19年9月16日
- ・ Hidefumi Nakamura: Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
- ・ 中村秀文:小児医薬品開発の現状と臨床研究審査. 第4回臨床研究審査を考える会議. 静岡. 平成19年11月9日
- ・ 中村秀文:小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点. 第31回小児腎疾患懇話会. 名古屋. 平成19年12月1日
- ・ 中村秀文:小児量域の治験・臨床試験の活性化に向けて. 平成19年度治験推進地域連絡会議. 東京. 平成20年2月16日

分担研究報告書

再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法（TI 療法）の
第 I/II 相臨床試験

分担テーマ：医療機関における症例登録、試験治療の遂行、データ集と提出

分担研究者 麦島秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野教授

研究要旨

再発小児固形腫瘍に対するトポテカン（T）とイホスファミド（I）併用療法（TI 療法）の第 I/II 相臨床試験臨床研究に参加し、日本における小児がん患者の治癒率の向上と QOL の向上を促進するための研究を推進するために、日本大学内の基盤整備を行なった。まず、臨床試験の準備段階から会議に参加し、臨床試験の立案に参画した。院内臨床試験の体制を整備するために、担当医師、薬剤部、検査部等への周知を行なった。薬剤管理の方法を整備した。臨床試験審査委員会に申請した。

分担研究者：

麦島秀雄

日本大学医学部小児科学系小児科学分野
教授

協力医師：

陳基明

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
七野浩之

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
梁尚弘

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
平井麻衣子

日本大学医学部小児科学系小児科学分野専修医

A. 研究の目的・背景：

1. 目的：

増悪・再発例の予後改善が期待できる治療法の開発と臨床試験体制の基盤整備を目的とする

現在、わが国の小児がん増悪例あるいは再発例で長期生存できる例は 1 割強と推測されている。

比較的信頼性の高い調査結果では、横紋筋肉腫で 5 年生存割合 17%、ユーイング肉腫では 10%程度、骨肉腫 22-31%程度と不良である。腎芽腫は 60%前後の長期生存を望めるがこれは例外的であり、おむね増悪・再発例の予後は極端に悪い。

当院では小児がんに対し、小児内科、小児外科、整形外科、耳鼻科、泌尿器科、眼科、脳外科、胸部外科、放射線科、病理科、リハビリ科、緩和ケアグループなどが協力し集学的に治療にあたっているが、これまでは再度寛解となり長期生存できる例は非常に稀である。

小児がんでは神経芽腫・髄芽腫・骨肉腫・ユーイング肉腫・横紋筋肉腫などは、初発時に大量化学療法や放射線療法を含む集学的治療を行なうため、ほとんどの場合、増悪・再発例に残された治療法は通常の化学療法だけである。幸いなことに、一般的に増悪・再発後でも化学療法に対する奏効は比較的良く、一時的ではあるが腫瘍が消失することも少なくないため、これまでの成績が予後不良であっても積極的に化学療法を行うことが多い。しかしながらその効果は持続せず、やがては腫瘍

の増大が再び起こり、その後は化学療法に反応が見られなくなることが多いのも事実である。また、これまでは、各施設ごとに治療法が検討され、少数例の経験的治療に基づく治療法開発が主体であり、そのため増悪・再発例に対して行われる欧米型の整備された形の臨床試験もほとんど行われてきていない。これまでに行なわれてきた多施設共同試験も、薬剤の早期開発(第I相、早期第II相)が目的であり、後期試験が行われることはなかった。

今回わが国の小児がん領域ではじめて、増悪・再発例に対しての多施設共同の臨床試験が計画された。欧米同様の薬剤および治療開発基盤確立がわが国では急務であり、そのための施設ごとの試験遂行体制を整備することから始めなければならない。

今回は、増悪・再発例に対しての標準的治療法確立(後期開発)が目的であり、小児がんに対してはまだ適応外ではあっても、成人領域ですでに承認されている国内承認薬を使用することで、世界的にも意義のある研究とすることが可能である。

そこで本研究班では、現実に臨床応用も可能で、治療開発基盤確立にもつながる、治癒または完全寛解かつ無病生存期間延長を目指した増悪・再発レジメンの開発を計画した。

B. 研究方法

医療機関内における症例登録、試験治療の遂行、データ収集と提出の体制を整備する。

治療予定登録数：当院では6~8例。PK-PD試験：当院では1~2例の予定。

C. 研究結果

1. 臨床試験計画立案に参画した

平成19年度に行なわれた2回の班会議に出席し、臨床試験の具体的計画立案に参画した。検討した課題は、第1回班会議では、①治療プロトコールコンセプト作成、投与薬剤量の決定など、②説明

同意文書の検討、③CRFの検討、④登録システムの検討、⑤Webサイトの検討、⑥ADR報告方法の検討を行なった。第2回班会議では、①臨床試験計画書の検討、②説明同意文書の検討、③CRFの検討、④登録システムの検討、⑤Webサイトの検討、⑥ADR報告方法の検討を行い、その後キックオフミーティングを行なった。

2. 院内臨床試験体制の整備を行なった

キックオフミーティングを受けて、院内の試験体制の整備を行なった。①臨床試験担当医に対し臨床試験の計画を説明し周知を行った。②薬剤部へ周知を行なった。③薬剤部と協議しトポテカンが適応外薬剤のため、主任研究者により購入され各施設に配布されることに決定した。その院内での薬品管理方法を決定した。トポテカンは、宅急便にてそれぞれの施設に以下に従って、配布される。ただし配布本数は試験登録状況や登録予定数、参加者の体表面積などから多少変更することがある。送付先は施設研究責任者とする。配布本数は予定登録数に合わせる。施設が保有するバイアル数が10本以下となった場合は、主任研究者に通知する。2週間以内に補充される。各施設研究責任者は配布を受けた後、トポテカンのバイアルの破損の有無を確認し、受領日、全バイアル数、破損バイアル数を主任研究者にメールにて通知する。トポテカン管理方法：トポテカンのバイアル残数がわかるように管理する。管理方法は施設の薬剤部の規程等に従う。配布したバイアルは回収予定はない。④臨床試験審査委員会へ臨床試験の審査申請の準備を行った。⑤臨床試験審査委員会で臨床試験の審査を行った。⑥院内データマネージャーを決定しデータ管理の責任者を決定した。

D. 考察

臨床試験審査委員会で臨床試験の審査が行われるなど順調に試験遂行の体制が整った。試験が承認されれば、症例登録が開始されるところまで準備が進んでいる。

E. 結論

今後試験が実行され研究結果が得られた時点で有効性安全性が評価される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Suita S., Tajiri T., Kaneko M., Hirai M., Mugishima H., Sugimoto T., Tuchida Y.: Implications of MYCN Amplification in Patients with Stage 4 Neuroblastoma Who Undergo Intensive Chemotherapy, *Journal of Pediatric Surgery*, 42:489-493, 2007
- ② Susumu Ootsuka, Satoru Asami, Takae Sasaki, Yoshikazu Yoshida, Norimichi Nemoto, Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hideo Mugishima, Takashi Suzuki Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients *Biol. Pharm. Bull.* 30, 2294-2299, 2007
- ③ T Ochiai, Y Suzuki, T Kato, H Shichino, M Chin, H Mugishima, T Orii Natural history of extensive mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients *J EADV* 21, 1082-1085, 2007
- ④ 森本忠興、今村清子、青木大輔、足立秀治、佐川元保、三神一哉、麦島秀雄、小野良樹、荒川泰行: 本邦における各種がん検診の精度管理の現状、*日本がん検診・診断学会雑誌*、14(2):109-114、2007
- ⑤ Mugishima H., Chin M., Suga M., Shichino H., Ryo N., Nakamura M., Harada K.: Hypercalcemia Induced by 13-cis-Retinoic Acid in Patients with Neuroblastoma, *Pediatrics International*, 50(2)2008. (in press)

2. 学会発表

- ① 七野浩之、麦島秀雄 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画 (遅延局所療法 delayed local treatment) の早期第Ⅱ相臨床試験 日本神経芽腫研究グループ運営委員会 2007年1月28日 東京都中央区
- ② 長野伸彦、岡橋彩、梁尚弘、七野浩之、陳基明、麦島秀雄、原田研介 著明な肺病変を認め診断に苦慮したホジキンリンパ腫の1例 第110回日本小児科学会学術集会 2007年4月20-22日 京都府京都市
- ③ 七野浩之、平井麻衣子、梁尚弘、陳基明、星野真由美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、齊藤勉、草深竹志、麦島秀雄 初期化学療法に対する反応性と難治性神経芽腫の予後-日本大学 難治性血液腫瘍疾患研究会 2007年9月29日 東京都板橋区
- ④ 麦島秀雄: がん治療 update: 小児がん 第45回日本癌治療学会総会 2007年10月
- ⑤ 麦島秀雄: わが国における小児がんの現況、第48回弘前がん治療懇話会、弘前、2007年11月
- ⑥ 平井麻衣子、七野浩之、梁尚弘、陳基明、麦島秀雄 診断時に肺転移を認めたが化学療法、放射線療法を先行し最後に外科療法を行った骨盤原発骨肉腫の1小児例 第23回日本小児がん学会 2007年12月14日-16日 宮城県仙台市
- ⑦ 七野浩之、陳基明、梁尚弘、星野真由美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、齊藤勉、麦島秀雄 難治性進行神経芽腫症例に対するCPT-11の使用経験 第23回日本小児がん学会 2007年12月14日-16日 宮城県仙台市
- ⑧ 杉藤公信、草深竹志、浅井陽、星野真由美、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、梁尚弘、七野浩之、陳基明、麦島秀雄 Radiofrequency Ablation が有用であった巨大 Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas の1