

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」

(H19-がん臨床-一般-025)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 21 年 (2009 年) 3 月

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 21 年 (2009 年) 3 月

平成20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	牧本 敦 2
II. 分担研究報告書	6
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 7
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研究所	瀧本 哲也 10
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 14
新潟県立がんセンター新潟病院	小川 淳 18
東京都立駒込病院	河本 博 19
東京大学医学部附属病院	井田 孔明 21
滋賀医科大学医学部附属病院	多賀 崇 22
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
国立成育医療センター	森 鉄也 29
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	33

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

「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」

研究代表者 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 相臨床試験」について、実際の症例登録、実施計画書に基づく治療の遂行と中央データセンターにおけるデータ収集および管理を行った。平成 21 年 3 月 20 日現在、6 症例が登録され、第 I 相部分が進行中である。

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

昨年度に完成した臨床試験実施計画書を、各参加医療機関の倫理審査委員会へ提出、承認を得た後に、当該医療機関からの登録を可能とした。各医療機関で適格な症例が発生した際に順次登録手続きを行った。データセンターにて各症例の適格性が確認された後に、実施計画書に基づいて治療を遂行し、必要なデータを症例報告書に記載し、データセンターに提出した。データセンターでは、症例登録時の適格性の確認、第 1 コースでの用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) の確認を迅速に行い、タイムリーに症例登録の停止、再開を指示した。また、症例報告書記載事項のレビューを行い、必要に応じた問い合わせを行うと同時に、6 ヶ月に一度、全体の進捗確認と問題点把握を兼ねた中央モニタリング作業を行った。

(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および臨床研究に係る倫理指針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. 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. 国立成育医療センターを除く9医療機関で倫理審査委員会の承認が得られた。国立成育医療センターは臨床試験不参加となった。
3. 平成21年3月20日現在、6症例が登録され、第I相部分が進行中である。
4. 初期の登録例3症例のうちDLTが2症例に発生したため、現在の用量レベルは0となっている。
5. 現時点では、臨床試験の継続に影響するような重大な有害事象は出現していない。
6. 個々の症例の問題点については、各登録医療機関の研究分担者の報告書を参照。

D. 考察

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と考えて、本臨床試験を実施している。

平成21年1月時点では、登録症例が4例と進まない状況であったが、その後2例登録され、合計6症例のデータが集積されつつある。今後とも積極的に症例登録を推進する事で、本試験治療の有効性と安全性評価のためのデータが蓄積される事が期待される。

なお、現時点では、臨床試験の継続に影響するような重大な有害事象は出現しておらず、安全に臨床試験が実施されている。

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」を実際に開始し、6症例を登録した。臨床試験の継続に影響するような重大な有害事象は出現していない。

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】

- 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、ニュ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
- 1 歳以上 30 歳以下
- 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 20 コースを越える化学療法歴がない
- 同種造血幹細胞移植の既往がない
- 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない
- トポテカン投与歴がない
- Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか
- 日常生活に支障をきたす脳高次機能の異常がない
- 臓器機能が保たれている
- 21 日以内にけいれん重積の既往がない
- 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
- 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研究所 瀧本 哲也
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
新潟県立がんセンター新潟病院 小川 淳
東京都立駒込病院 河本 博
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
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」

研究代表者 牧本 教 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 相臨床試験」の実際の症例登録を開始し、自施設から 3 症例を登録した。施設治験コーディネータ等の協力が得られにくいため、登録時適格性の確認、薬物動態採血時のタイムキーピング、各治療コース開始規準の確認、実施計画通りの検査の遂行、等、いくつかの面で問題点がみられたため、臨床試験実施計画書を改訂した。

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

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 相臨床試験」を実施しながら、臨床試験実施上の問題点を把握し、そのオペレーションのあり方について検討する。

(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および臨床研究に係る倫理指針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

今年度、国立がんセンター中央病院からは 3 症例の症例登録を行った。

1. 説明と同意

臨床試験の同意に関しては、3症例とも特に問題はなかったが、薬物動態採血への同意に関しては、成人例の1例で得られたのみで、小児例2例では患者利益にならない処置が増えることは避けたいとの意思が読み取れた。

2. 症例登録

第1相試験のため、スポット予約を併せて手続きが二段階となっており、実施医師に戸惑いが見られた。前治療からの wash-out 期間が21日と定められているが、1例でこれを逸脱した可能性があるとしてモニタリング上検討され、結果的には問題なしとなった。

3. 実際の治療の実施

臨床試験薬のオーダーは、試験専用の処方箋により行われ、薬剤部による払い出し手続きは治験に準じて厳重なチェックの基に行われた。臨床試験薬の調剤は医師によって行われ、薬剤投与は看護師への注意喚起のもと、慎重に行われた。各治療コース開始規準の確認と投与開始日の決定については、医師が実地診療で行うよりも複雑な作業を要するため、医師および登録患者共に戸惑いがあった。

4. 有害事象の観察と臨床検査

有害事象の観察については、実際の症例で血液毒性など典型的な有害事象の出現のみが見られたため、特に問題はなかった。臨床検査の実施に関し、臨床試験実施計画書に「週3回以上」という記載があるため、当初、月、水、金で行ったが、祝日と重なると遵守不能である点、および、実際の保険診療と乖離してしまう（検査ポイントが多すぎる）点が問題となった。

5. 薬物動態採血

1例で施行したが、投与12時間後の採血ポイントが夜遅くなること、および、医師が自ら

タイムキーピングおよび遠心分離を行わなければならない点から、全てのポイントにおいて採血時間を遵守するのは至難であった。

6. 用量規制毒性 (DLT) の評価

現在1例で評価可能であるが、前治療が協力に行われている症例だったため、予想以上に血球減少が遷延した。G-CSF 製剤を予防投与するため、一旦好中球が増加して投与中止した後の好中球減少の扱いに戸惑った。また、DLT 報告のタイミングとして第1コース治療終了後24時間以内、というリミットは極めて厳しいと考えられた。

D. 考察

「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 相臨床試験」が実際に開始され、自施設の登録症例の経験をレビューした。

第1相試験ということもあり、実地診療に比べて手続きの複雑さが極だった。実際の問題点は上記の通りであるが、治験コーディネータ等の協力が得られにくいため、登録時適格性の確認、薬物動態採血時のタイムキーピング、各治療コース開始規準の確認、実施計画通りの検査の遂行、等、いくつかの面で問題がみられた。現時点では、臨床試験実施計画書の遵守のためには、担当医師の慎重さと努力が不可欠である。この現状に鑑み、実際の試験の実施に際し、現場医師の負担を増やすような実施計画書上の不適切な取り決め事項については、早期に内容変更を要すると考え、改訂作業を行った。

今後、このような新規治療開発を行う場合には、薬物動態採血を含む第1相試験は不可欠であるため、中央のデータセンターによる進捗管

理（オペレーション）は非常に重要となるが、現在確立されている標準的なオペレーションでは解決せず、今後、各医療機関における臨床試験管理体制の整備が必要である。将来的には、厚生労働科学研究費の枠組みで治験コーディネータの協力が得られやすくなるような仕組みの開発が必要と考えられる。

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」を開始し、自施設からの登録症例の経験に基づき、問題点を挙げ、臨床試験実施計画書の必要な項目を改訂した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

[論文発表]

1. 牧本 敦. 小児がんの化学療法
Nursing Today 第23巻 第12号
117-122頁 2008年
2. Hosono A, Makimoto A, et al.
Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors. Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41(12):1067-8.
3. Tateishi U, Makimoto A, et al.
Comparative study of FDG PET/CT and

conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma.

Ann Nucl Med. 2009 Feb;23(2):155-61.

[書籍]

牧本 敦.

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療.
pp224-225. 中川和彦編「Cancer Treatment Navigator」メディカルビュー社(東京)2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 20 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グ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

研究分担者	瀧本 哲也	国立成育医療センター研究所 RI 管理室長	
研究協力者	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
	上原 恵子	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

本分担研究では、研究支援・管理という視点から、一般化可能な試験方法論・環境の開発支援を目指している。この目的に沿って、平成 19 年度に構築した実施体制のもとで実施された第 I / II 相臨床試験のデータマネージメントおよびモニタリングを行い、このなかで問題点を抽出し、採用した方法の妥当性について考察するとともに、必要と考えられる措置を講じた。具体的には以下のとおりである。

1. 施設・研究者情報の登録やスポット予約の手順やデータセンター内の業務手順など、臨床試験の実施に伴う細部について整備を行った。

2. データマネージメントおよびモニタリングの結果、CRF 記入法や定義や手順が曖昧な事項についての質問、初期薬剤投与量や用量制限毒性の解釈および報告などに関する問題点が浮上した。これらに対して研究事務局と連携して見直しを行い、参加施設への周知、プロトコルへの反映、ホームページへの掲載などの対処を行った。

試験は順調に進捗しているが、重大な問題を未然に防止するためには、臨床試験の進捗内容を頻繁に監視することが重要であることが再認識された。なお、データセンターは平成 20 年 10 月に NPO 法人小児がん治療開発サポートに移管した。ひき続いて症例登録を行っていくなかで、方法論上の一層の最適化がなされ、早期治療開発の標準的方法のモデルとなっていくことが期待される。

キーワード: 再発小児固形腫瘍、早期治療開発、データマネージメント、モニタリング

A. 研究目的

本邦における小児固形腫瘍に対する抗がん剤の早期開発試験の体制はなお不十分で、その整備はきわめて重要な問題である。特に近年の分子標的療法の進歩は、難治性の小児固形腫瘍の治療におけるブレイクスルーを予感させるものであり、早期開発試験の基盤整備の意義はますます増しているといえる。本分担研究は、小児固形腫瘍領域の薬剤早期開発における研究支援・管理という視点から、一般化可能な試験方法論・環境の開発を支援することを目指している。この目的に沿って、平成 19 年度には、再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノグテ

カンとイホスファミド併用療法の第 I / II 相臨床試験の実施体制を構築した。本年度は、この体制のもとで開始された本臨床試験においてデータマネージメントやモニタリング等を行う。その過程で生じる問題点を抽出し、採用した方法の妥当性について考察するとともに、必要と考えられる措置を迅速に講じていく。

B. 研究方法

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノグテカンとイホスファミド併用療法の第 I / II 相臨床試験は、小児～若年成人の固形腫瘍の再発・増悪例を対象として、固定量のイホ

スファミドにトボテカン漸増投与を併用し、用量制限毒性 (DLT) と最大耐用量 (MTD) を同定するとともに、Continuous Reassessment Method を用いて推奨用量を決定することを目的とするものである。

この試験の実施のために、平成 19 年度には、研究者情報の管理や、症例登録、各種の Case Report Form (CRF) 提出、有害事象報告、薬剤投与量の連絡、データ管理など、医師主導の早期開発試験の実施に必要な作業の手順確定と、臨床試験参加施設とデータセンター間の連絡に用いる各種の書類の作成を行い、平成 20 年 1 月 28 日に症例登録を開始した。

本年度は、試験参加に際して施設側のさらなる便宜を図る工夫やデータマネージメントのためのマニュアル作成などの臨床試験実施に伴う細部の整備を行い、施設からの登録・報告あるいは施設への問い合わせなどが一層スムーズに行えるようにする。また、臨床試験のデータマネージメントの実施に伴って生じた問題点に対処していくなかで、小児の早期開発試験のあり方について考察する。これらの実践をふまえて、施設への連絡や各種の書類やプロトコルの改訂を行うなど、必要な措置を講じる。

(倫理面への配慮)

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 相臨床試験では、試験参加に際して、「臨床研究に関する倫理指針」にしたがって代諾者(および本人)の承認を得ている。ただし、低年齢者については、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)で説明している。

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはなく、登録患者の同定や照会には、登録時に発行される登録番号を用いた。また、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録しなかった。この他の面についても、データセンターにおいては、国立成育医療センターの個人情報取り扱いの規準をみたした形での情報管理を行った。

C. 研究結果

1. 臨床試験実施に伴う細部の整備

施設・研究者情報の登録は PDF ファイルの直接送信としており、専用入力フォームや登録内容の変更報告のための用紙も作成しているが、これらをホームページからダウンロードできるようにした。また参加施設向けの操作の手順書も作成した。

本試験においては、症例登録は第 I 相部分の薬剤投与量の割り付けと関連するため、手順はやや複雑である。そのため、スポット予約(第 I 相部分の薬剤投与量連絡のための登録予約)と症例登録について、手順をわかりやすく示した図を作成した。

また、データベース上での新規の施設・研究者登録や登録内容変更などの手順、施設からの提出書類チェックリスト、進捗管理表、各種の問い合わせ用紙のテンプレート、データ入力システムロジカルチェック要件書、臨床試験情報を掲示するホームページ管理、試験関連文書変更など、データセンター内の実務作業を記した手順書を作成した。

2. 症例登録とモニタリングの実施

症例登録開始後、参加施設から種々の問い合わせがあった。具体的には、支持療法以外の併用薬剤(鎮痛剤、外用薬等)の CRF への記入方法、検査結果の CRF への記載法(小数点以下 1 桁の場合に 2 桁めを四捨五入するのか)、尿電解質の単位が CRF の記載と異なる場合の換算法、CRF に規定されていない有害事象の記載方法、有害事象発現日の定義、施設での治験薬ストックの補充、塩酸ノギテカン血中濃度の検体回収手順などに関するものであった。

以上の問い合わせに対して、CRF 記入法については適宜回答するとともに、定義や手順が曖昧な事項については研究事務局に確認した上で回答した。施設のデータは原則的にその数値のまま受け取り、また CRF への自由記載をできるだけ許容する方針として対処した。

また、第 1 回 CRF レビューおよびモニタリングを平成 20 年 6 月に、また 8 月には DLT 判定会議を行った。この時点での登録例数は 3 例であった。対象疾患の解釈、適格基準に含まれる日数の数え方、併用禁止薬剤の解釈、塩

酸ノギテカンの開始投与量の誤り、DLT の報告(報告もれや DLT が発現しなかった場合の報告期限など)、有害事象が未知のものかどうかの解釈、などに問題がみられた。なお、各々 1 例において Grade 4 の白血球減少および好中球減少、Grade 4 の血小板減少が DLT と判定された。

このうち治療開始時薬剤投与量の誤りや、発現している DLT の見落としや報告もれは試験に重大な影響を及ぼす可能性があると考えられたため、定義や手順について補正するとともに、DLT 報告書提出の督促メールをデータセンターから試験実施施設に送付することとした。

またプロトコールに記載のない、DLT 判定不能例の対処については、以下の方針とし、全参加施設に周知した。

1) DLT 判定可能例、かつ、(RD レベルもしくは RD-I レベル)で投与された患者数について、第 II 相第 I 段階として必要な症例数であれば特別な対処は行わない。

2) DLT 判定可能例、かつ、(RD レベルもしくは RD-I レベル)で投与された患者数について、第 II 相第 I 段階として必要な症例数がなければ、登録を延長する。

さらに、効果安全性評価委員会の指示によって DLT に起因する登録休止が確定した場合には、これを伝えるメールをデータセンターから各施設へ速やかに配信することとして、登録休止が生じた場合に備えることとした。

なお、研究参加施設のうち、施設・研究者情報が提出されていない 2 施設、および CRF の提出が遅れていた 1 施設については督促を行った。

3. データセンターの移管

本臨床試験は、国立成育医療センター内での担当者交代などの理由により、平成 20 年 10 月より、データセンターを NPO 法人小児がん治療開発サポート(SUCCESS)に移管することになった。移管に当たっては、施設・研究者情報、IRB 承認通知、登録一覧表、適格性確認票、登録確認通知原本、スポット予約確認表、CRF 原本、モニタリングレポート、DEMAND 登録画面作動チェック記録、効果・安全性評価委員会との連絡記録、その他のデータ、書類をすべて譲渡し、今回問題となった点についても報告した。移管後 2 週間の保障期間において、国立成育医療センター側のデータセンターが保持するデータは完

全に消去した。移管後、現時点で特に問題は生じていない。

D. 考察

小児固形腫瘍における早期治療開発には、対象となる症例数が少なく、検討対象の薬剤やレジメンがすでに成人がん(あるいは海外で既に小児がん)において検討されていることが多い、という特性がある。今回データ管理の対象としている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 相臨床試験は、このような特性をふまえて、用量探索試験、安全性・有効性試験を効率的に行う目的で第 I 相部分に 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 Continuous Reassessment Method を採用し、また第 II 相部分で有効性も評価することで後期開発につなげていくことを意図したものである。また、同時に行われる臨床薬理試験においても採血ポイントを絞り、効率化を図っている。

このような特徴をもつ早期開発試験においては、薬剤投与量の厳守や DLT の迅速な報告が、きわめて重要な鍵となることは当然である。これらの点で、治療開始時薬剤投与量の誤りや、発現している DLT の見落としや報告もれがみられたことは、重大な問題であると考えられる。これは、スポット予約などの今回の臨床試験で採用した方法に対して施設側が慣れていなかったことも要因のひとつではあるものの、プロトコールの記載やデータセンター側の準備が不十分であった面も否めない。そこで、DLT の定義や報告方法、DLT 判定不能例の対処法、登録休止時の対応などのについて見直し、参加施設に周知し、プロトコールに反映させた。臨床試験開始後の早期に対処することができたものと考えているが、同時にデータセンターと研究事務局が密接に連絡をとりつつ、臨床試験の進捗内容を頻繁に監視することの重要性が、あらためて確認された。

これ以外の主に CRF 記入に関連する問題点などについては、データマネージメント上、一般によく遭遇する範囲内であり、適切に対応できたと考えている。

また、参加施設との連絡のために国立成育医療センターのホームページ内に会員専用ページを作成して、試

験進捗状況や問題点などを常に掲載する体制をとっているが、これについては特に問題点は生じなかった。今回明らかになった問題点についても、ただちにホームページに掲載した。

なし

3. その他
なし

現時点ではまだ登録症例は多くなく、またデータセンターを移管することになったため、本臨床試験の国立成育医療センターでのデータ管理は終了したが、昨年度構築した体制に基づく早期開発試験は概ね順調に進捗しており、引き続き症例登録を行っていきなかに、方法論上の一層の最適化がなされ、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していく標準的方法のモデルとなっていくことが期待される。

E. 結論

本分担研究では、研究支援・管理という視点から小児固形腫瘍領域における早期治療開発を支援する目的で、実際の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において症例登録やモニタリングを行うなかで、問題点の抽出と対策について考察を行い、必要な対策を講じた。試験は順調に進捗しているが、重大な問題を未然に防止するためには、臨床試験の進捗内容を頻りに監視することが重要であることが再認識された。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

なし

2. 学会発表等

- ・ 瀧本 哲也:国立成育医療センターにおける小児がんをモデルとした臨床研究支援体制整備。
藤本班・堀部班合同班会議 平成20年6月15日、名古屋。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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、およびデータ収集と提出

研究分担者 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塩酸ノギテカンとイホスファミドの第 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後に、1 例の症例登録を行い、実際に臨床試験治療を行った。また、1 例については登録可能性について事務局と討議を重ねたうえで登録適格基準を満たさないと判断し登録を見送った。班会議へも毎回参加し、新規の臨床試験の立案に参画した。院内臨床試験の体制整備・維持のために、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・維持した。

研究分担者：

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・日
本大学研究所准教授

七野浩之

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
谷ヶ崎博

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
加藤麻衣子

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大学
院生

西川英里

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新規薬剤を導入した新たな併用化学療法の開発と、その効果・安全性を評価できる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わずかに 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%程度と不良である神経芽腫は小児固形腫瘍では単独疾患としては最も頻度が高いが、再発後の治療成績はわずか数%の 5 年生存率と推測されている。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、おおむね増悪・再発例の予後は極端に悪い。現状では再発したら再度寛解に導入することはきわめて困難である。

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・ユースティング肉腫・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度は再発直後では比較的反応が良く、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QOLや延命を期待して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、その後は急速に化学療法に反応が見られなくなることが多い。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、実際には有効性が期待されても、単一施設の少数例の検討にとどまるため、その評価も定まらない状態であった。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はほとんど行われてきていない。これまでに行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。

昨年からは本研究班で、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。なんと言っても欧米同様の薬剤および治療の開発基盤の確立がわが国では大優先の課題であり、そのためには各施設ごとの試験遂行体制の整備・維持および職員への教育・周知徹底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、成人領域では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（塩酸ノギテカンとイフォスファミド試験）の開発を目的とした。

また、塩酸ノギテカンとイフォスファミド試験のほかに、末期小児がん患児に対する低侵襲性外来治療の開発や、新規分子標的薬の導入開発を目的とする新規臨床研究の開始を目的とした。

B. 研究方法

塩酸ノギテカンとイフォスファミド試験については、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。

その他の新規臨床試験については企画立案段階から参画し検討に加わる。

C. 研究結果

1. 臨床試験計画進行に参画した

平成20年度に行なわれた2回の班会議に出席し、臨床試験の具体的進行状況の報告、有害事象の報告、確認、臨床試験の改訂作業などを行った。

2. 院内臨床試験体制の整備を行なった

昨年度の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い、今年度はそれを維持・更新した。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薬剤部と協議しトボ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。トボテカンは、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で臨床試験の審査を行い、承認された。⑤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。⑥進行神経芽腫再発症例1例の登録を行い治療を行った。本例は初回寛解時期に自家末梢血幹細胞移植を行っており、その後の再発例であった。適格基準を満たしたが、実際に治療を行うと骨髄抑制の遷延が認められた。第I相試験に該当したため、薬剤のPK-PD試験のための血中濃度の測定採血を行い、測定期間に搬送した。データ収集を行い、CRFを提出した。データセンターとのデータについての疑義紹介を行いデータを確定した。⑦さらに1例につき症例登録を予定した。しかし、本例は以前に2度の同種造血細胞移植を受けた後の二次がん症例（骨肉腫）であったため、適格条件に抵触した。すでに標準的治療法が行われた後の再発であったため、他に有効な薬剤がなく、治療効果に期待して塩酸ノギテカンの臨床試験登録が可能かどうかを研究事務局・研究代表・効果・安全性評価委員会に諮問して検討をしたが、登録は臨床試験計画に反するため行えなかった。この検討過程において小児がん再発患者がいかに新規の治療法開発を待ち望み期待しているのかが痛感された。

D. 考察

臨床試験審査委員会で研究は承認された。その後1例の症例登録が開始され実施された。臨床試験計画の遵守とデータ収集が行われた。さらに1例については登録について多施設共同試験体制と

してその適否が検討された。このようなことは小児癌領域の臨床試験ではこれまでは稀であり、本臨床試験が基盤整備に有効である証左と考えられた。また、この症例を通じて、小児がん再発例が置かれている治療法の選択範囲の狭さ・厳しさがより鮮明になった。今後はこのような症例に対してこそ適応となる治療法の開発が望まれる。

E. 結論

今後試験が終了し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 Asami S, Chin M, Sasaki T, Shichino H, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T: Treatment of Ewing's sarcoma using an antisense oligodeoxynucleotide to regulate the cell cycle. *Biol Pharm Bull* 34:391-394, 2008.
- ② 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* 50:235-237, 2008
- ③ 七野浩之：小児がん治療の晩期障害と対策 進行神経芽腫のTBI併用大量化学療法 小児外科 40:653-657, 2008.

2. 学会発表

- ① 麦島秀雄：小児がん治療の現況、春日部小児科医勉強会、埼玉、2008.6.
- ② Mugishima H.: The first Japanese protective clinical trial for patients with Ewing's Sarcoma Family Tumors - Challenges to be tackled with -, 58th Korea Pediatrics Society Annual

Congress, Korea, 2008. 10.

③陳基明：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法の進歩 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

④七野浩之：神経芽腫に対する集学的治療法：化学療法を中心に 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

⑤陳基明、七野浩之、梁尚弘、平井麻衣子、西川英里、麦島秀雄、吉田行弘、斉藤勉：単一施設における骨肉腫19例の治療経験 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

⑥西川英里、七野浩之、陳基明、梁尚弘、平井麻衣子、村井健美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、斉藤勉、麦島秀雄：診断時全身状態不良 stage4 神経芽腫に対するVCR/THP/CPA初回寛解導入療法の試み 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

⑦植草省太、杉藤公信、川島弘之、井上幹也、池田太郎、越永従道、草深竹志、平井麻衣子、梁尚弘、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：化学療法と外科切除にて治療し得た18trisomyを伴った肝芽腫の1例 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

⑧七野浩之、陳基明、梁尚弘、平井麻衣子、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、斉藤勉、麦島秀雄：再発進行神経芽腫症例に対する中等度の薬剤強度寛解導入療法の試み 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし