

201015019B

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

(臨床研究・予防・治療技術開発研究)

<研究課題名>

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく

適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究

平成20-22年度 総合研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科)

平成23年(2011年)3月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(臨床研究・予防・治療技術開発研究)

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく
適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究

平成20-22年度 総合研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科)

平成23年(2011年)3月

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の
臨床導入の妥当性検討に関する研究

総合研究報告書

目次

I. 総合研究報告	1
小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の臨床導入の 妥当性検討に関する研究	
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科	牧本 敦
II. プロジェクト報告	6
1. 小児固形がん臨床試験共同機構	7
大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	原 純一
国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究支援室	瀧本 哲也
国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部	大喜多 肇
国立成育医療研究センター放射線診療部	正木 英一 他
2. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法の 第II相臨床試験(JRS1-HR03)	11
慶応義塾大学医学部小児外科	森川 康英
大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	原 純一
3. 限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の 第II相試験(JESS04)	20
日本大学医学部小児科学系小児科学分野	麦島 秀雄
4. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド(VNR+CY)対 テモゾロミド+エトポシド(TMZ+VP) ランダム化第II相試験	34
新潟県立がんセンター新潟病院小児科	小川 淳
5. 再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®)併用療法(Ir2 療法)の pilot 試験 (東京都立駒込病院 in house 試験)	43
東京都立駒込病院 小児科	河本 博(研究協力者)
6. 難治性/再発小児がんを対象とした bevacizumab (Avastin®) + irinotecan (Topotecin®) 併用療法の実行可能性試験(大阪市立総合医療センター in house 試験)	53
大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	原 純一

7. 転移性小円形細胞肉腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した塩酸ノギテカン・ シクロホスファミド・メルファラン併用大量化学療法の使用設定試験	63
横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床統計学・疫学分野 森田 智視 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 牧本 敦	
III. 厚生労働科学研究・牧本班の9年間(平成 23 年 2 月 12 日班会議資料より)	69
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
V. 研究成果の刊行物・別刷	89

I. 総合研究報告

「小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく
適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究」

研究代表者 牧本 敦

国立がん研究センター中央病院

小児腫瘍科 科長

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究・予防・治療技術開発研究)
総合研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の
臨床導入の妥当性検討に関する研究

研究代表者 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

研究要旨 小児悪性固形腫瘍領域において、治療上特に問題になる再発腫瘍患者を対象に、適応外薬剤を含む新規併用化学療法の実施を体系的に実施することによって、臨床導入の妥当性を検討する。この目的のために、臨床試験実施主体となる医療機関のネットワークである小児固形がん臨床試験共同機構の整備を行い、それぞれの疾患グループにおける治療開発方針を分担研究としてまとめると同時に、新薬導入のための多施設共同臨床試験のモデルケースとして「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルビン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドランダム化第II相臨床試験」を開始した。昨年度から開始した新規薬剤のスクリーニング法としてのIn-house臨床試験では、モデル的な臨床試験を二試験実施した。さらに、従来より継続していた二つの臨床試験については、症例登録を終了して現在追跡調査中であるが、有効性データが成熟化しつつあり、ユーイング肉腫の臨床試験では、従来の成績に比較した試験治療の有効性が示唆されている。

研究分担者以外の協力者

河本 博 国立がん研究センター中央病院
上野 直人 MD Anderson がんセンター

く最適な治療を行い得る医療提供体制を整えることを目標とする。

B. 研究方法

A. 研究目的

本研究の目的は、小児悪性固形腫瘍(以下、小児がん)領域において、治療上特に問題になる再発腫瘍患者を対象に、適応外薬剤を含む新規併用化学療法の実施を体系的に実施することによって、臨床導入の妥当性を検討する事である。これによって、希少かつ多様な病態を持つがん種を含み、再発後も適切な治療を行うことで長期に生存し得る小児がんの患者に対し、各がん種および治療歴に基づ

1. 小児固形がん臨床試験共同機構(以下、機構)内で、各がん種における欧米の治療開発動向の調査、国内の他の研究班で行われている臨床試験や医師主導治験の情報共有、それらを基にした小児がん領域の薬剤開発の方向性の議論、企業や薬事行政への提言を行う。
2. 科学的に妥当な治療開発を進めるため、モデルケースとして適応外薬剤を含む以下の二つの臨床試験①②を新規に実施する。

- ①再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルビン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドランダム化第 II 相臨床試験 (II-4)
- ②転移性小児固形腫瘍に対する大量化学療法を含む集学的治療法の第 II 相臨床試験 (II-7)
3. 将来、大規模な多施設共同臨床試験に取り上げるべき新規薬剤のスクリーニング法として、単施設における In-house 臨床試験システムを考案した。それを基に代表 2 施設において、各々の小規模単施設臨床試験③④を実施する。
- ③再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®) 併用療法 (Ir² 療法) の pilot 試験 (II-5)
- ④難治性 / 再発小児がんを対象とした bevacizumab + irinotecan 併用療法の実行可能性試験 (II-6)
4. 従来より継続していた二つの臨床試験⑤⑥の症例追跡を引き続き実施した。
- ⑤進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法の第 II 相臨床試験 (II-2)
目的: 強化寛解導入療法と大量化学療法の有効性・安全性評価
- ⑥限局性ユーイング肉腫に対する標準的治療の第 II 相臨床試験 (II-3)
目的: 標準 VDC-IE 化学療法 + 局所療法の有効性・安全性確認
5. 上記 1.~4. を支援するための臨床試験データセンター (NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) [秦順一理事長] 内に「治療開発支援センター」と協力して、研究協力者河本の助言指導を得て、各臨床試験のオペレーションとデータ管理を進めた。

(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の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. 機構内での調査に関しては、平成 22 年度の総括・分担研究報告書を参照されたい。本報告書内では、II-1 および III にて機構の概要を説明する。
2. 臨床試験①に関しては、研究分担者の小川、研究協力者の河本を中心に臨床試験実施計画書を完成し、2010 年 1 月より臨床試験を開始した。臨床試験②に関しては、採用する大量化学療法レジメンが米国 MD アンダーソンがんセンターで開発されたものであることから、特に用量設定について、研究協力者である上野の情報提供を得た。また、本臨床試験デザインについては、研究分担者の森田が、ベイズ流試験デザインを応用し、成人用量を事前情報として小児用量を推定する新たな手法を考案した。
3. 臨床試験③に関しては、東京都立駒込病院の単施設臨床試験として研究協力者の河本を中心に臨床試験を実施し、4 症例を登録し、臨床的な改善例を経験したものの、消

化器毒性を中心とした有害事象のため、さらなる開発は断念した。臨床試験④に関しては、大阪市立総合医療センターの単施設臨床試験として、研究分担者の原を中心に試験を実施している。

4. 臨床試験⑤は、2008年10月に合計37例の登録で登録終了とし、現在追跡中である。臨床試験⑥は、平成19年5月に53例にて登録終了し、現在追跡中である。後者(ユーイング肉腫)に関しては、従来生存率が30-40%代にとどまっていたが、この臨床試験の登録例では、観察期間は短いものの、推定3年全生存割合が77%を示しており、試験治療の有効性が示唆される。
5. なお、実際の臨床試験プロジェクトの情報については、本報告書内のIIおよびIIIに記載する。

D. 考察

小児がんにおける先進諸国の臨床試験結果をみると、1990年までに開発された薬剤での治療成績向上は困難なところに来ていると結論して良い。このため、我が国においても、イリノテカン、トポテカンを筆頭に、有望だが保険適応外であるセカンドライン薬剤をファーストライン治療に導入して臨床試験を組んでいくような積極性が必要である。しかし、このような臨床試験を組んでいくための科学性と倫理性の保証を行うためには、まず、第I相試験での用量設定と対象疾患の絞り込み、第II相臨床試験での適切なレジメンの有効性安全性評価、と段階的に行い、しかもこの過程で適応外薬剤の小児がんへの効能拡大を実現しておく必要がある。

本研究の骨子は、治療を評価して最適化するための臨床試験を、体系的・効率的に推進する事であるが、単なる臨床試験の遂行に留

まらず、その結果の医療機関と行政への二方向への反映を前提とする事が最大の特色・独創的な点である。医療機関は、臨床試験の実施を通じて、臨床試験の方法論や根拠に基づく医療(EBM)の本質を学ぶこととなり、将来的に先進的な治療開発に資する臨床研究者を育成し、研究の質を継続的に向上させることにつながる。この目的のために、臨床試験実施主体となる医療機関のネットワークである機構の整備を行い、従来の疾患別グループの枠を越えた体系的臨床試験基盤とすることを考え、現在活動中である。一方、行政的観点では、適応外薬剤を用いた多施設共同臨床試験は、できる限り高度医療評価制度に登録し、保険診療上問題がなく、かつ、事前登録と事後評価を前提とすることで倫理的問題を最小化して行う。さらに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号厚生省二課長通知)等を利用して薬事行政へ反映させる。

本研究で行う臨床試験①③④については、再発患者を対象としており、臨床試験②については、初発進行患者を対象としている。予後が極めて不良なこのような患者さんを臨床試験へ積極的にリクルートすることは、患者さんに治療オプションを提供すると同時に、必要な薬剤の臨床試験を推進することにつながる。さらに、これらの活動を継続的に実施することによって、必要な新薬に対する適応拡大を実現し、将来発生する患者さんのニーズを満たすことが可能になると考えている。

本研究の3年間では、臨床試験①③④を実施すると同時に、臨床試験⑤⑥の症例追跡を進め、データの成熟化を見た。臨床試験⑥では、従来治療に比較してより優れた有効性が示唆され、臨床試験③④では、試験治療に組

み入れた新たな薬剤が有望である事が示唆された。また、臨床試験②の検討過程で、希少疾患としての小児がんに対する適切な臨床試験方法論の一つの方向性が示された。

このように、本研究班の活動は、小児がん領域において、適応外薬剤を含む新規併用化学療法 of 臨床試験を体系的に実施し、臨床導入の妥当性を検討すると共に、その方法論の改善や臨床試験基盤の整備にも及んだ。本研究が進む事で、将来の小児がん患者の利益に貢献する事が大いに期待される。

E. 結論

適応外薬剤を含む新規併用化学療法の臨床導入の妥当性を検討するための臨床試験を複数実施すると共に、従来から継続する初発患者を対象とした二つの臨床試験の症例追跡を行い、データ管理を継続した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 研究成果の刊行物・別刷

を参照の事。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. プロジェクト報告

1. 小児固形がん臨床試験共同機構

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

原 純一 他

2. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第II相臨床試験 (JRS1-HR03)

慶応義塾大学医学部小児外科

森川 康英 他

3. 限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相試験 (JESS04)

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

麦島 秀雄 他

4. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY) 対テモゾロミド+エトポシド (TMZ+VP) ランダム化第II相試験

新潟県立がんセンター新潟病院小児科

小川 淳

5. 再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®) 併用療法 (Ir2 療法) の pilot 試験 (東京都立駒込病院 in house 試験)

東京都立駒込病院 小児科

河本 博 (研究協力者)

6. 難治性/再発小児がんを対象とした bevacizumab (Avastin®) + irinotecan (Topotecin®) 併用療法の実行可能性試験 (大阪市立総合医療センター in house 試験)

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

原 純一

7. 転移性小円形細胞肉腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した塩酸ノギテカン・シクロホスファミド・メルファラン併用大量化学療法の用量設定試験

横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床統計学・疫学分野 森田 智視 他

1. 小児固形がん臨床試験共同機構

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	原 純一
国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究支援室	瀧本 哲也
国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部	大喜多 肇
国立成育医療研究センター放射線診療部	正木 英一
慶応義塾大学医学部小児外科	森川 康英
日本大学医学部小児科学系小児科学分野	麦島 秀雄
広島大学自然科学研究支援開発センター	檜山 英三
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科	福澤 正洋
筑波大学人間総合科学研究科小児科学	福島 敬
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科	牧本 敦

小児固形がん臨床試験 共同機構 設立の目的

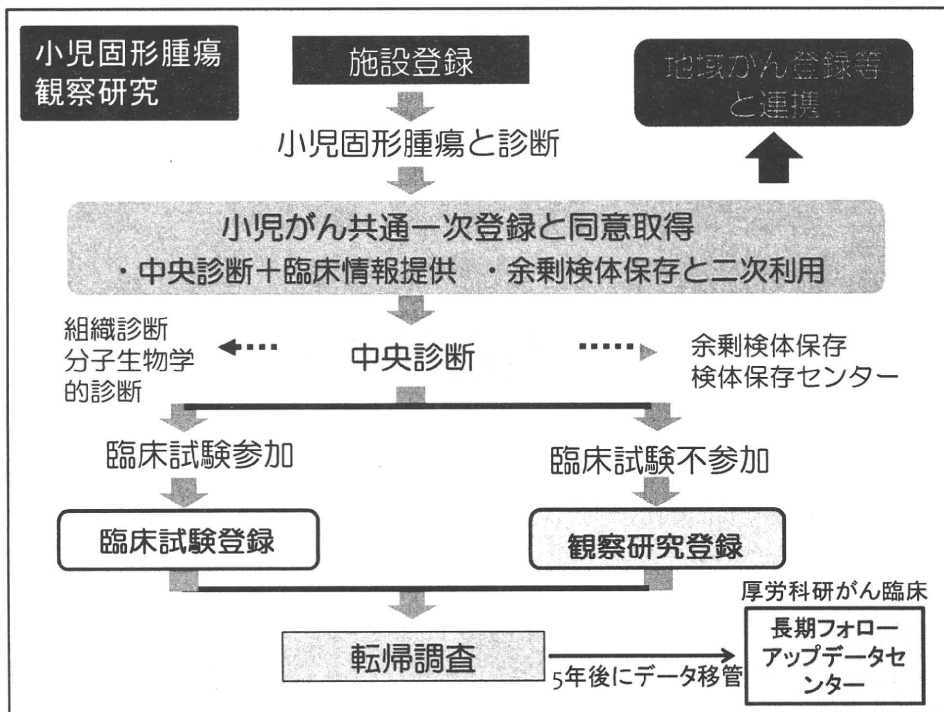
- 各固形がんグループのインフラの重複をなくし、効率の良い臨床試験の実施
 - データセンター、事務局、検体保存センターの統合
- グループ間の情報共有を図り、効率的な治療開発を行う
- 疾患横断的な研究の実施
 - 早期開発試験では、多種の疾患を対象とすることが多い。
 - 疫学研究の実施
- 参加施設の利便性の向上
 - 登録、検体送付先の一本化
 - すべてのグループの情報の効率的配信
- 小児がんに対する研究費の効果的獲得と効率的運用

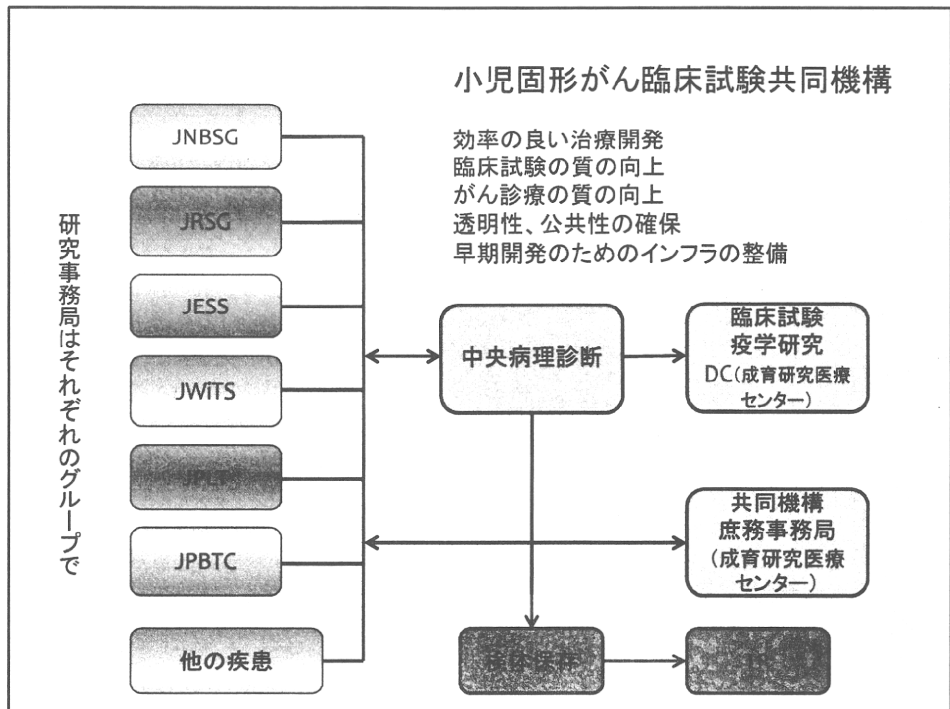
これまでの動き

- 2005年3月より、検討を開始(設立準備会)
- 2008年1月に第1回運営委員会を開催
 - 規約の制定
 - 運営委員は各研究グループ代表者2名ずつと病理医、放射線科医
- 2010年12月の運営委員会でデータセンター、事務局の一本化に向けて協議していくことで各グループが合意
- 2011年2月11日の運営委員会で運営委員改選と役員選出、事務局の設置、規約の見直し
- 各研究グループの協同組合、共済組合との認識

役員、運営委員

JNBSG	金子道夫	池田 均	熊谷昌明
JRSO	森川康英	細井 創	太田 茂
JESS	麦島秀雄	陳 基明	川井 章
JWITS	福澤正洋	越永従道	中舘尚也
JPLT	檜山英三	菱木知郎	井田孔明
JPBTC	原 純一	小阪嘉之	坂本博昭
放射線治療委員会	正木英一	副島俊典	
病理診断委員会	藤本純一郎	堀江 弘	中澤温子
データセンター	牧本 敦	瀧本哲也	
検体センター長	清河信敬		
事務局長	大喜多 肇		
会長	原 純一		
副会長	瀧本哲也		





小児固形腫瘍観察研究 進捗状況

- ▶ 日本小児がん学会臨床研究審査委員会へ提出
 - ▶ 平成22年7月第1回審査
 - ▶ 修正の指示
 - ▶ 平成22年11月第2回審査
 - ▶ 条件付き承認
 - ▶ 平成22年12月承認
- ▶ 平成23年4月1日登録開始予定
- ▶ 対象施設
 - ▶ 共同機構構成疾患別グループの参加施設
 - ▶ 上記以外の小児がん診療施設(協力施設)

2. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した 大量化学療法第Ⅱ相臨床試験(JRS1-HR03)

慶応義塾大学医学部小児外科

森川 康英

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

原 純一

進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第Ⅱ相臨床試験
JRS-1 HR03

研究略称: 高リスク横紋筋肉腫に対する大量化学療法 試験進捗: 登録終了(2008年10月31日)
 研究代表者: 原 純一 大阪市立総合医療センター 試験開始日: 2003年12月14日
 グループ事務局: 森川 康英 慶應義塾大学医学部小児外科 追跡終了予定: 登録終了後3年
 データセンター: 牧本班小児がんデータセンター 主たる解析予定: 登録終了後3年
 統計担当: 森田 智視 プロトコル改訂: 2003年12月24日
 データマネージャー: 木原 美和

研究概要

○研究目的

遠隔転移または術後残存病変を有する高リスク横紋筋肉腫患者に対し、Dose-intensityを強化した寛解導入化学療法と自家造血幹細胞移植を併用した Thiotepa-melphalan 大量化学療法の有効性と安全性を評価する。

○対象症例

- 1)組織病理学的に横紋筋肉腫(①胎児型横紋筋肉腫②胞巣型横紋筋肉腫)または未分化肉腫の確定診断がついている
- 2)術前ステージ分類、術後ステージ分類にて以下の病期に分類される
 - ① 胎児型横紋筋肉腫では、IRSG の術後病期分類にて GroupⅣ
 - ② 胞巣型横紋筋肉腫または未分化肉腫では IRSG の術前分類にて Stage 2,3 かつ術後病期分類で GroupⅢ、または GroupⅣ
- 3)多発性の脳転移がなく、かつ髄液に腫瘍細胞が陰性である
- 4)登録時年齢が 18 歳未満
- 5)先行する化学療法および放射線治療(緊急照射は除く)の既往がない
- 6)本試験におけるプロトコル治療の支障となる臓器障害がない
- 7)患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られている

○エンドポイント

Primary endpoint : 3年無増悪生存割合
 Secondary endpoints : 第20週および第27週の完全寛解割合、有害事象発生割合および重篤な有害事象発生割合、3年全生存割合

○予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

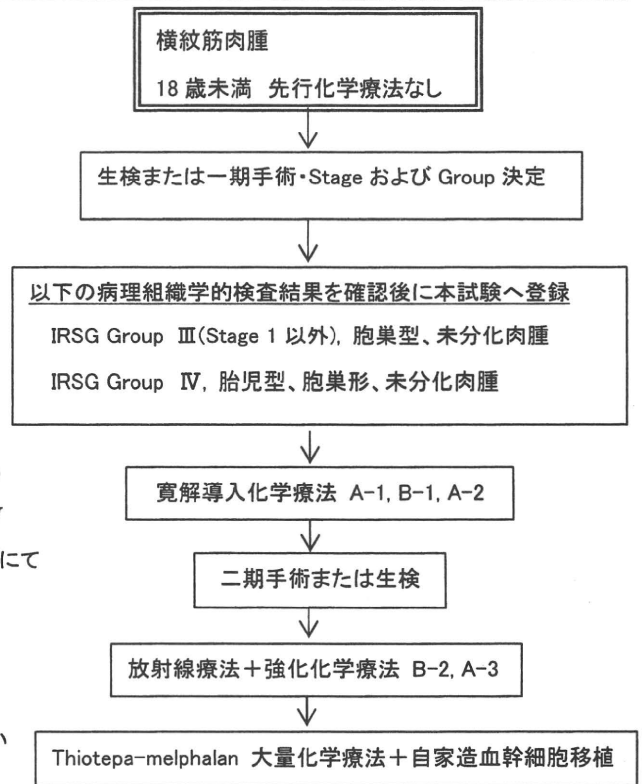
予定登録数:40例、登録期間:4年6ヶ月、追跡期間:登録終了後:3年、総研究期間:7年6ヶ月

○中間解析

半数の登録が得られた時点から20週後をめぐりに Secondary endpoints の「第20週および第27週の完全寛解割合」について中間解析を行う。中間解析中も、登録は中止しない。

○試験進捗状況

2008年10月31日 登録終了 予定登録数の92.5%(37例)が登録



進行性・転移性横紋筋肉腫に対する
自家造血幹細胞救援療法を併用した
大量化学療法第Ⅱ相臨床試験
JRS-1 HR03

日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG)
高リスク群委員会

エンドポイント

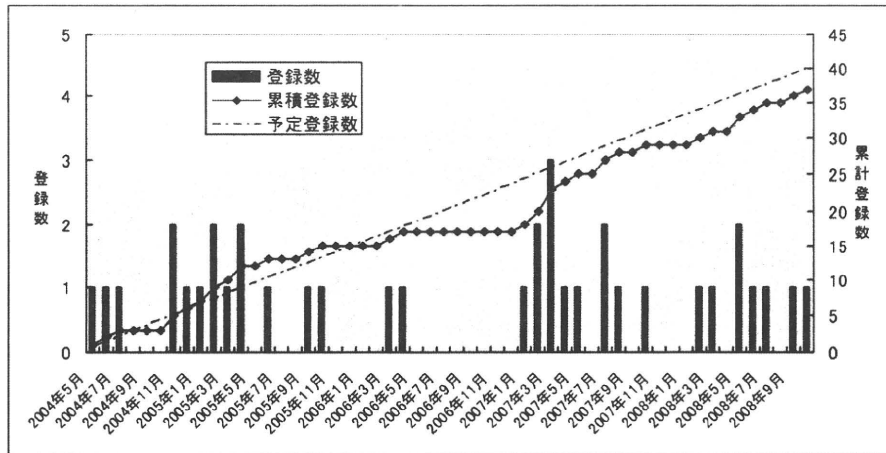
① Primary endpoint

- 3年無増悪生存割合

② Secondary endpoints

- 第20週(寛解導入化学療法)および第27週(大量化学療法)の完全奏効割合
- 3年全生存割合
- 有害事象発生割合、および重篤な有害事象発生割合

登録集積ペース



治療スケジュールと治療間隔

Week																					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
A				B				A					B*				A			HDC	
	V	V			V	V			V	V				V	V						
G-CSF				G-CSF				G-CSF					※ G-CSF				G-CSF			G-CSF	
													-----XRT-----								

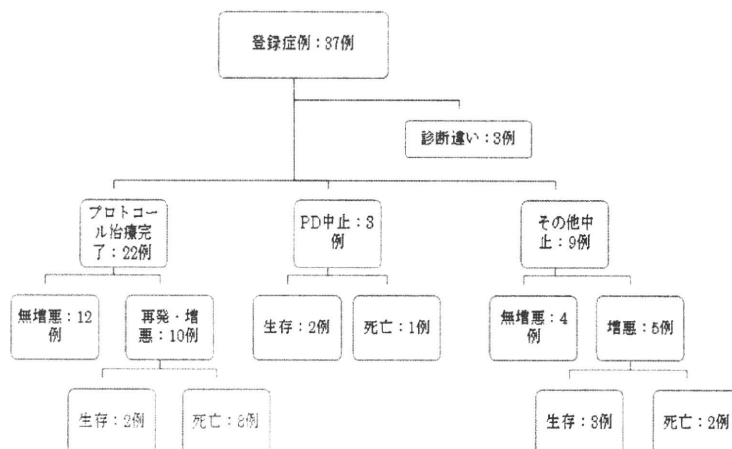
※ 二期手術または腫瘍生検

	A1-B1	B1-A2	A2-B2 (手術あり)	A2-B2 (手術なし)	B2-A3	A3-HDC
DAYS	29.7	29.4	44.9	34.4	31.7	41.5
SD	3.4	3.7	11.3	8.3	6.9	14.1

手術後B2開始遅延症例

#	遅延日数	遅延理由	転帰
1	20	骨髓回復遅延	無再発生存
2	16	施設都合	無再発生存
3	13	?	再発
4	21	施設都合	再発
5	34	施設都合	進行
6	14	施設都合	再発
7	19	骨髓回復遅延	再発
8	9	?	再発
9	14	?	無再発生存

転帰



中止症例

- 進行: S031008、S031010、S031021
- 診断違い: S031009、S031018、S031024
- 有害事象: S031007(アナフィラキシー)、S031035(放射線皮膚炎)、S031036(上気道炎)
- コース開始規準に達しない: S031019、S031025
- HDC開始規準に達しない: S031015
- プロトコル以外の治療施行のため: S031016
- プロトコル規定外の治療をおこなったため: S031023
- 造血幹細胞の採取が出来なかったため: S031022

グループ、組織型別寛解維持例

Group	Histology	N	CR (median: range)
III	Alveolar/undifferentiated	11	7 (40: 21-78)
IV	Embryonal	11	6 (34.5: 11-75)
IV	Alveolar/undifferentiated	12	4 (48.5: 25-72)