

根拠

- ✦ 成人悪性神経膠腫対象の第II相試験より。
- ✦ 外来通院可能
- ✦ Bevには致死的な出血をきたす可能性があり、Iriによる骨髄抑制で血小板減少することが最も懸念
⇒ 主としてIriの至適投与量を模索する第I相試験

レベル	Irinotecan [mg/m ²] (non EIAED/EIAED)	Bevacizumab [mg/kg]
-2	80 / 210	5
-1	100 / 270	10
0	125 / 340	10
1	125 / 340	15

Bevacizumabの 予想される副作用

- ✦ 重篤な副作用 (14.1%)
 - ✦ 消化管穿孔 (0.9%)、出血 (1.4%)、動脈血栓塞栓症(0.3%)、静脈血栓塞栓症 (1.3%)
 - ✦ 特徴的な副作用
 - ✦ 高血圧 (13.0%)
 - ✦ 出血 (11.3%, うち鼻出血 7.3%)
 - ✦ 蛋白尿 (4.1%)
- ※ 本邦製造販売後全例調査: 2712例より
- ✦ 小児特有のものでは骨成長障害

適格規準

- ✦ 40歳以下の小児固形腫瘍、脳腫瘍
- ✦ 再発、増悪、初期治療反応不良例
 - ✦ Irinotecanの投与歴は問わない
 - ✦ 3ヶ月以内の自家SCT、12週以内のRTxを受けていない
- ✦ PS 50-100%
- ✦ 臓器機能が保たれている
 - ✦ Neu > 500/mm³, PLT > 75000/mm³
 - ✦ 尿タンパクが(1+)まで
- ✦ 出血リスク、創傷治癒遅延に関するもの
 - ✦ 2週間以内に中枢神経内の出血がない
 - ✦ 1週間以内の小手術、6週間以内の大手術がない
 - ✦ 抗凝固剤投与やNSAIDs投与なく、止血能が正常
 - ✦ 6週以内の外傷や、6ヶ月以内の腹痙、消化管穿孔の既往なし
- ✦ 高血圧がない
- ✦ 脳卒中、心筋梗塞、狭心症、末梢血管の疾患なし

結果 概要

- ✦ コホート1(レベル 0) : 7例
 - ✦ 3例目でDLT ⇒ 3例追加
 - ✦ 5例目でDLT ⇒ 2/5 でDLTを認め次コホートへ
 - ✦ 2例は、早期PD中止により、DLT評価不能
- ✦ コホート2(レベル -1) : 3例
 - ✦ 3例全例にDLTを認めず
- ✦ 登録期間: 2009年3月23日～2010年8月2日
- ✦ 観察期間: 2011年8月2日まで予定

症例背景 ①

✦ 性別	M:F	4:6
✦ 年齢中央値	9歳	(3-22歳)
✦ 疾患内訳	脳腫瘍:固形腫瘍	8:2
✦ Medulloblastoma		2
✦ Optic nerve glioma		2
✦ Ependymoma		2
✦ Pontine glioma		1
✦ Gliomatosis cerebri		1
✦ Rhabdomyosarcoma		1
✦ Neuroblastoma		1
✦ 病期	全例	再発/増悪
✦ 発症～登録	4.5～113ヵ月	(中央値: 29ヵ月)
✦ EIAED投与	なし:あり	9:1

症例背景 ②

	median	range
PS	95	50 - 100 [%]
Neu	2760	580 - 7980 [/mm ³]
PLT	19.5	9.8 - 25.9 [x10 ⁴ /mm ³]
AST	26.5	15 - 45 [IU/L]
ALT	14.0	9 - 45 [IU/L]
T-Bil	0.5	0.2 - 0.7 [mg/dl]
尿蛋白	(-): 9例、(+/-): 1例	
血圧	全例 年齢正常範囲内	
前治療	化学療法	10例 (Iri投与歴なし)
	放射線療法	9例
	大量化学療法	5例

患者集積、投与レベル、DLT

レベル	Irinotecan [mg/m ²] (non EIAED/EIAED)	Bevacizumab [mg/kg]	登録 症例	DLT 評価可能 症例	DLTを認めた 症例
0	125 / 340	10	7	5	2
-1	100 / 270	10	3	3	0

✦ DLT

- ✦ 下痢 Grade 2
- ✦ 好中球・血小板減少 Grade 4

投与状況



コース 症例		1			2			3		
		1	3	5	7	9	11	13	15	17
1.	5/F Potine glioma	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.	10/F Gliomatosis cerebri	x	x	x	x	PD				
3.	22/M Rhabdomyosarcoma	x	■	x	x	x	x	PD		
4.	6/F Medulloblastoma	x	PD							
5.	9/M Neuroblastoma	x	x	PD						
6.	9/M Medulloblastoma	x	x	■	x	x	x	x	x	x
7.	15/F Optic nerve glioma	x	x	x	x	x	x	x	x	x
8.	9/F Optic nerve glioma	x	x	x	x	x	x	x	x	x
9.	4/M Ependymoma	x	x	x	x	x	x	x	PD	
10.	3/F Ependymoma	x	x	x	x	x	x	x	x	x

有害事象

評価可能症例 8例中

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
下痢		1			1
高血圧	2	3			5
ALT上昇		1			1
出血	4*				4
血液毒性		3		1	4
好中球減少		3		1#	4
血小板減少				1#	1

※腫瘍内出血、尿潜血、血痰(肺転移から)、鼻出血:各1例
同一症例

治療効果

疾患名	N	有効	無効
Medulloblastoma	2	1 SD (やや縮小)	1 PD
Optic nerve glioma	2	1 PR (視野も改善) 1 SD (やや縮小)	
Ependymoma	2		2 (一旦PR後) PD
Pontine glioma	1	1 SD (臨床症状改善)	
Gliomatosis cerebri	1		1 PD
Rhabdomyosarcoma	1		1 PD
Neuroblastoma	1		1 PD
計	10	4 (1PR, 3SD)	6 PD

Endpoints

- ✦ Primary endpoint: DLT発現割合
 - ✦ レベル0 でDLT 2/5例
 - ✦ レベル-1 でDLT 0/3例
 - ✦ レベル0が最大耐容量(MTD)、レベル-1が推奨用量(RD)
 - ✦ 予定される多施設第II相臨床試験: RDにおける安全性と有効性を判断する

- ✦ Secondary endpoint: 有害事象
 - ✦ 重篤な有害事象は認められなかった
 - ✦ 高血圧(Grade 1-2, 5/8)、軽度出血(Grade 1, 4/8)が特徴的

考察

- ✦ 脳腫瘍の中に、有望なものあり
 - ✦ Glioma(特にLow Grade), Medulloblastoma
 - ✦ Ependymomaは、一過性に効果有り
- ✦ Bevacizumabと組み合わせる他の薬剤は?
 - ✦ Ependymoma、固形腫瘍

結語

- ✦ Bev + Iri の第II相試験
 - ✦ 効果の期待できる疾患を中心に、レベル-1の用量で。
 - ✦ 高血圧、出血には十分な注意を払う必要がある。
- ✦ Bev + 他薬剤 の第I相試験
 - ✦ +Iriでは効果が期待できない疾患対象に施行しては？

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

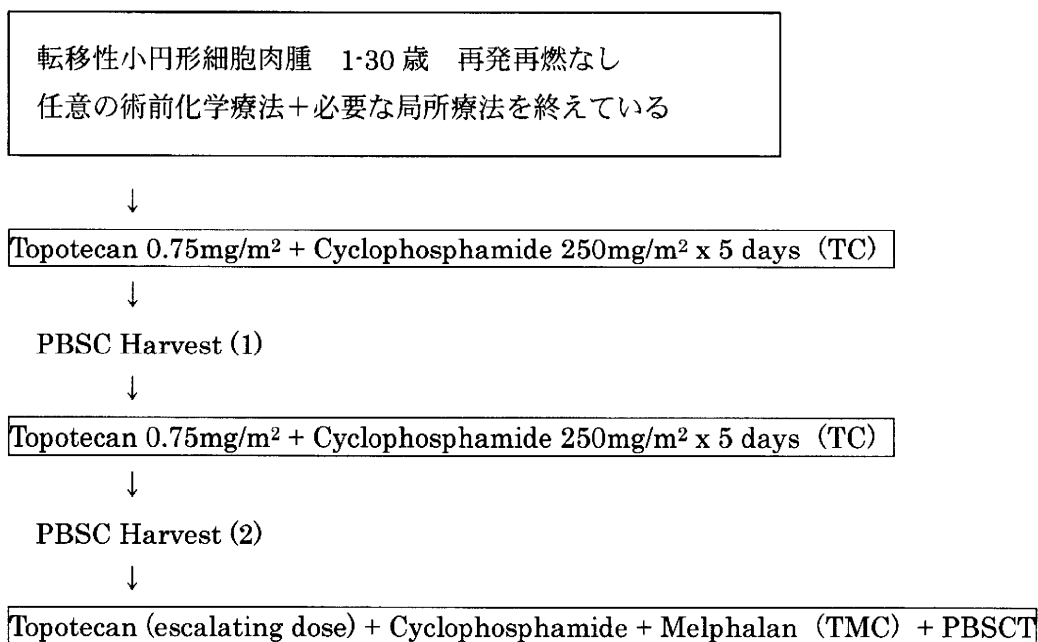
横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床統計学・疫学分野 森田 智視

国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 牧本 敦

転移性小円形細胞肉腫に対するアジュバント化学療法としての塩酸ノギテカン・シクロホスファミド併用化学療法による末梢血幹細胞採取の実行可能性検討および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

プロトコールコンセプト作成者 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 牧本 敦
同 細野 亜古
統計計画担当者 横浜市立大学市民総合医療センター 臨床統計・疫学部門 森田 智視

0. シェーマ



1. 目的

新規発症で術前化学療法と必要な局所療法を終えた転移性小円形細胞肉腫患者（ユーイング肉腫と横紋筋肉腫を想定）に対し、アジュバント化学療法として塩酸ノギテカン併用化学療法、末梢血幹細胞ハーベスト、塩酸ノギテカン併用大量化学療法、末梢血幹細胞移植を連続して行う事の有効性と安全性を探索的にみると共に、大量化学療法における塩酸ノギテカンの至適投与量を決定する（第 I-II 相試験）。

2. 背景

■ プロトコール治療の妥当性について

下記の(1)~(7)の理由により、転移性肉腫患者を対象として TC 療法でアジュバント治療およびハーベストを行った後、TMC 療法で大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を行う強化アジュバント治療を試験する事は科学的・倫理的に妥当であると考えられる。

(1) 転移性肉腫が絶対予後不良であり、特に転移巣の制御のための有効な全身療法（アジュバント化学療

法)が必要であること

- (2) 新薬開発が進まない我が国において、大量化学療法によるアジュバント治療は依然治療開発上で重要な位置付けにあること
- (3) 上記(2)の現状において、これまで多用されてきたチオテパが製造販売中止となり、今後新たに大量化学療法として使用可能な薬剤の検討が必要であること
- (4) 小児固形腫瘍に対する薬剤として、塩酸イリノテカンと並び開発が必要とされるのは塩酸ノギテカンであり、この適応取得を目指す(ために有効性と安全性データを蓄積する)必要がある
- (5) 塩酸ノギテカンはユーイング肉腫、横紋筋肉腫共に有効性が確認されている薬剤であり、アルキル化剤(特にシクロホスファミド)との相互作用が示されている¹⁾
- (6) MD Anderson Cancer Center を中心に造血幹細胞移植領域での開発も積極的に行われており、卵巣癌^{2,3)}および多発性骨髄腫⁴⁾に対し、メルファランおよびシクロホスファミドとの併用(TMC療法)の用量が設定されている。神経芽腫でも大量療法に用いられている^{5,6)}
- (7) 塩酸ノギテカン併用化学療法は、幹細胞ハーベストレジメンとしても有用であると考えられている⁷⁾

■ 試験デザイン

前半の TC 療法部分は、アジュバント化学療法としての安全性と有効性、および、ハーベストレジメンとしての有効性をみる第 II 相試験となる。後半の TMC 大量化学療法+末梢血幹細胞移植は、塩酸ノギテカンの dose-escalation を含む第 I 相試験となる。

■ 次のステップ

本試験での有効性データを歴史対照として、次期試験(標準治療+IGF-R1Ab)との比較を行う、またはランダム化第 II 相試験を行う。

3. 患者選択規準

- (1) 病理組織学的な診断が確定しているユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、および、その他の小円形細胞肉腫
- (2) 遠隔転移を有する
- (3) 1 歳以上 30 歳未満
- (4) 十分な臓器機能を有する
- (5) 原発巣に対する十分な治療がなされている
 - ①化学療法コース数は 5 コース以上 8 コース以下
 - ②原発巣に対し、JESS04 または JRS1-HR03 に準じた局所療法が行われている
- (6) 再発・再燃を来していない
- (7) 前治療から 21 日以上経過している

4. 試験治療計画

- (1) TC 療法部分

Topotecan 0.75mg/m² + Cyclophosphamide 250mg/m² x 5 days (Day1-5)

Day7 より G-CSF 投与を開始し、Day 16-21 までに参加施設の手順に従って末梢血幹細胞ハーベストを行い、凍結保存する。これを 21 日周期で 2 回繰り返す。

(2) TMC 大量化学療法部分

	(days)	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Topotecan	escalating dose	○	○	○	○	○		
Cyclophosphamide	1g/m ²	○	○	○				
Melphalan	70mg/m ²				○	○		
PBSCT								○

Topotecan level の決定方法

成人 MTD が 4mg/m²/day であることに鑑み、4mg/m²/day, 3.5 mg/m²/day, 3.0 mg/m²/day の 3 用量を設定する。臨床的観点から、本試験で評価するレジメンのターゲットとする DLT 発現率を 15%、これ以上高いようでは問題ありとする DLT 発現率の上限を 30%と設定する。移植後 30 日までの DLT 発現データをもとに、DLT 発現率が 15%に最も近い用量レベルを選択することを目的とする。3 例を 1 コートとし、開始用量レベル 3.0 mg/m²/day から Continual reassessment method (CRM) ^{8,9)}を利用した用量レベル増減を行う。用量レベルと DLT 発現率に power model (Pr(DLT|用量レベル) = $\alpha_j \exp(a)$, j = 投与量レベル) を仮定し、各用量レベルでの DLT 発現率の事後分布を計算する。パラメータ a には事前分布として平均 0、分散 1.30 の正規分布を仮定する。成人卵巣腫瘍の先行研究 ³⁾のデータをもとにした臨床家との議論に基づき、3.0mg/m²/day, 3.5 mg/m²/day, 4.0 mg/m²/day の各レベルでの DLT 発現率事前予測値をそれぞれ、0.05, 0.10, 0.15 と設定する。CRM による統計的解析結果と実際の毒性データを臨床的に総合判断して最終的な推奨用量を選択する。

5. エンドポイントと統計学的考察

(1) TC 療法部分

有害事象 (CTCAE)

採取 CD34 陽性細胞数/kg 体重

(2) TMC 大量化学療法部分

DLT の定義 (要考察)

移植治療の特殊性に鑑み、DLT を以下のように定義する。

- ①移植後 day30 を超えて残存する Grade 4 の血液毒性
- ②Grade 4 の非血液毒性
- ③移植後 day30 を超えて残存する Grade 3 以上の非血液毒性

(3) 全体

3 年無増悪生存割合

6. 症例集積見込み

本試験集積目標症例数: 30 例

推奨用量の選択のために 12 程度必要と見積もる。推奨用量における有効性の検討のために、閾値 3 年無増悪生存割合を 20%、期待 3 年無増悪生存割合を 45%と設定する。 α エラー片側 5%、検出力 80%のもとで解析必要例数は 21 例と算出される。なお、第 I 相部分において推奨用量で治療を受けた患者を含めた上で合計 21 例を本試験の第 II 相部分の解析必要症例数として設定する。第 I 相部分での DLT 発現状況により必要症例数については多少増加増減する可能性があるが、全体として 27 例を本試験の必要症例数として設定する。多少の解析除外例を考慮して 30 例を本試験の目標集積症例数として設定する。JESS 限局性試験 53 症例のリクルートに約 3.5 年、JRSG 高リスク臨床試験 37 例の症例集積に 4 年要している事を考えると、症例数の多い施設を 15 施設選択したとしても症例登録に最低でも 2 年は必要と予想される。

7. その他特記事項

中央病理診断・キメラ解析

ハーベスト細胞における腫瘍細胞の混入と再発率の探索的解析

8. 研究組織

大量化学療法と自家造血幹細胞移植が可能な施設、JESS および JRSG から合計 15 施設を選出。大量化学療法の用量設定の期間中は、限定 5 施設程度で行う予定。

9. 参考文献

1. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47: 795-800.
2. Donato M, Gershenson D, Wharton J, et al. High-dose topotecan, melphalan, and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: a new regimen for the treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 82: 420-6.
3. Donato M, Aleman A, Champlin R, et al. Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 1219-24.
4. Donato M, Aleman A, Champlin R, et al. High-dose topotecan, melphalan and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: a new regimen for the treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45: 755-759.
5. Park J, Slattery J, Gooley T, et al. Phase I topotecan preparative regimen for high-risk neuroblastoma, high-grade glioma, and refractory/recurrent pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 35: 719-723.
6. Kushner B, Kramer K, Modak S, et al. Topotecan, thiotepa, and carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 271-6.

7. Pring K, Hale G, Barfield R et al. A review of the use of topotecan for mobilization of peripheral blood stem cells in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 103.
8. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics.* 1990; 46: 33-48.
9. Ishizuka N, Morita S. Practical implementation of the continual reassessment method. In: Crowley J eds. *Handbook of statistics in clinical oncology, Second Ed.* New York: CRC Press; 2005. p97-116.

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)

厚生労働科学研究・牧本班の9年間

本日は、牧本班・原班の合同シンポジウム「小児固形がん診療と研究の未来に向けて」にご来場いただき、誠にありがとうございます。本資料は、牧本班の9年間の活動が何を意図し、どのように活動して来たかを、正確にお伝えしたいと思い、作成しました。皆様の今後の診療と研究活動の参考になりましたら幸甚です。

1. 班会議以前（2002年）

- 2000年7月に、米国テキサス州 MD アンダーソンがんセンター小児科のクリニカルフェローを辞し、当時の国立がんセンター中央病院小児科医員として勤務を始めました。臨床試験について学んだのは、米国での講義、実際の臨床試験登録患者の診療、プロトコル作成への協力、および、2000年8月に参加した AACR/ASCO 主催の「Methods in Clinical Cancer Research」という合宿形式のワークショップ（5泊6日）が全てでした。
- 2000年は、造血幹細胞移植のチームと共に、難治性固形腫瘍に対する骨髄非破壊性前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植（ミニ移植）の臨床試験を行っていました。また、同時期に土田嘉昭先生（故人：東京大学名誉教授）、横山穰太郎先生（慶應大学外科）、大平睦郎先生（故人：国立がんセンター小児科）らが中心となって設立した日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の活動へ参加させていただきました。
- 2001年には、これらの実績を認められて、厚生労働省がん研究助成金の金子道夫班「難治性小児悪性固形腫瘍に対する新たな治療法の臨床への導入に関する研究」に分担研究者として参加する事ができ、この研究班の活動の中で、小児固形腫瘍に対する臨床試験体制の遅れを実感する事となりました。また、日常診療で御紹介いただく患者さんの経過から、様々な小児固形腫瘍に対する「標準治療」がまだ浸透しておらず、各施設毎に苦勞されながら治療をしている現状を感じました。さらに、厚生労働省がん研究助成金の原田実根班「非血縁者間の同種血液幹細胞移植による悪性腫瘍の治癒の向上に関する研究」の中で、「小児白血病に対する HLA 一致同胞ドナーからの同種末梢血幹細胞移植と同種骨髄移植の臨床第 III 相非盲検無作為割付比較試験」（研究代表者：河敬世先生）を計画し、実施しましたが、症例登録が進まず、残念ながら途中中止となりました。
- 当時、国立がんセンターでは、腫瘍内科が中心となって設立した「日本臨床腫瘍グループ（JCOG）」がその活動を本格化しており、腫瘍内科医や JCOG データセンターのメンバーと話し合う機会が多くありました。その中で、当時小児科のグループで行われていた臨床研究のあり方が、臨床試験の方法論とはかけ離れているのではないか、との疑念が確信となりました。2001年の秋以後、2002年度から厚生労働科学研究費補助金の中に、臨床試験実施のための大型研究費を有する研究事業が開始されるとの情報が入ったため、これを機会に小児がん領域に臨床試験の方法論を浸透させると共に、EBM 重視の実地診療を根付かせたいという希望が湧いて参りました。そのような中、11月に若手医師の教育のため「小児がん EBM 研究会（JAEPO）」を設立し、東京近郊の若手医師の先生を集めて、月1回の勉強会を開始しました。
- 12月の日本小児がん学会の前日、小児がん臨床試験を考える会を招集し、現状の問題点と臨床試験の必要性について話し合いました。また、メーリングリスト作成し、バーチャルではありましたが、様々な議論を行う事ができました。また、もしも臨床試験を行うとすれば、既に活動している JRSG の中で行う事が最もタイムリーな動きになる事から、当時の代表幹事の土田嘉昭先生（故人）や幹事の先生方と相談を重ねました。これらの議論を通して、自分自身が厚生労働科学研究費補助金を得て、臨床試験推進のための研究班を組織する事を決め、実際に申請を行い、幸いにも研究採択されるに至りました。

2. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班

この初めての牧本班の採択は、2002 年 6 月に内定し、6 月 28 日に第 1 回の班会議を実施しました。厚労省に申請した研究計画書に記載した「研究概要」は以下の通りです。

諸外国と比して、我が国の小児がん臨床試験体制の立ち遅れは著しく、臨床試験の実施に際し、倫理審査委員会における審査さえも受けていない施設が大部分である。本研究は、このような現状を打破し、我が国の小児がん臨床試験体制の整備を促進することを最大の目標とする。各種小児がん疾患における欧米の先進的治療法や新規治療薬を、質の高いエビデンスを示しつつ我が国に早急に導入することは、国民福祉に貢献する重要課題である。これらの観点から、次の二点を当該研究の目的として掲げる。

1. 質の高い小児がん多施設臨床試験を実施しうる基盤の構築

2. 横紋筋肉腫、ユーイング肉腫等の小円形細胞肉腫に対する標準的治療法の開発と普及

当該事業年度の具体的課題として横紋筋肉腫に対する二つの第 II 相臨床試験プロトコールと、再発肉腫を対象とした新規適応外薬剤を用いた第 I-II 相試験プロトコールを作成する。前者の二つのプロトコールは局所進行性、および転移性の横紋筋肉腫をそれぞれ対象とし、日本独自の治療法と米国の標準治療を直接、あるいは間接的に比較して、日本の現状に合った至適治療法を確立しようと言うものである。三つ目のプロトコールは、既に海外では標準的な治療薬となっている新規適応外薬剤について、医師主導新 GCP 試験を行い、その成果を厚生労働行政にも反映させることを目標として企画した。

さらに、この臨床試験プロトコール運用の過程において、今後の小児がん臨床試験の基盤構築のための基礎作業、すなわちデータ管理を司るデータセンターと、効果安全性評価委員会、倫理委員会など質の高い臨床試験実施の手助けをする各種委員会を含むインフラ整備も並行して行う。また、特に横紋筋肉腫の治療には多分野の専門家が協力した集学的治療体制が必須であるため、各分野の専門委員会を結成し、標準治療の開発・実践を保証する。

良くデザインされた試験プロトコールに基づき、確固たる基盤の上に、他の厚生労働省研究班と連携して多施設共同臨床試験を行うことで、短期間で日本全体の小児がん治療の水準を向上させ、その成果の患者への還元を実現性のあるものとする。

実際に、本研究班が挙げた成果を、以下に簡潔に記載させていただきます。

基盤整備

- 国立がんセンター中央病院内に「小児がんデータセンター」を設立。
- 秦順一先生（国立成育医療センター名誉総長）と共に、国立成育医療センター内に中央診断と検体保存のシステムを一元化する検体センター（当時は JRSG の専用）を発足。

臨床試験プロジェクト

- 2002 年 小児固形腫瘍では日本発の本格的臨床試験「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）」を開始。
- 2003 年 日本ユーイング肉腫研究グループ（JESS）の設立に貢献、「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）」を開始。

その他の活動

- 2003年 厚生労働省による「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の活動開始、翌年の6薬剤（ドキソルビシン、イホスファミド、エトポシド、アクチノマイシンD、カルボプラチン、シスプラチン）の小児悪性固形腫瘍に対する適応拡大に貢献。
- 2004年 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班（金子道夫班長）の採択に貢献、分担研究者としてデータセンターにおける臨床試験準備と管理、および翌年の日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の設立に貢献。

3. 平成16年度日本医師会治験推進研究事業「難治性小児固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験」

上述の通り、「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の中で行われた公知申請により、6薬剤の適応拡大は実現しましたが、塩酸イリノテカンに関しては十分な有効性、および小児に対する安全性のエビデンスがないため、公知申請は出来ず、適応拡大のための治験の実施が必要と判断されました。2003年に薬事法が改正され、医師又は歯科医師が「自ら」薬事承認を目的とした臨床試験（治験）を行えるようになりましたので、その戦略で治験を実施すべく、治験薬提供者のヤクルト本社、第一製薬株式会社（当時）、と交渉を行うと同時に、日本医師会治験促進センター（JMACCT）への助成金を申請し、この研究費を獲得しました。当時はJMACCTに登録している施設が少なく、治験実施施設7施設を選定するのがやっとでした。

医師主導治験を行う困難さは、「自ら」中心となって治験を計画・実施した医師でなければわからないものですが、この治験の計画から治験終了までのタイムテーブルを以下に記載致します。

2002年4月	: 治験薬提供者への打診、治験計画立案
2003年6月	: 改正新GCP施行
2003年12月	: 医薬品機構（当時）へ治験事前相談
2004年3月	: 医薬品機構（当時）へ治験対面相談
2004年7月	: 改正新GCP運用マニュアル施行
2004年9月	: 日医治験推進研究事業への採択内定
2004年11月	: 治験参加施設・開発業務委託機関の募集・決定
2005年7月	: IRB申請（国立がんセンター：当時）
2005年8月	: IRB承認（国立がんセンター：当時）
2005年11月	: 治験開始届
2006年1月	: 第1症例登録
2007年8月	: 第11症例が登録
2007年9月	: 効果・安全性評価委員会により第I相終了
2008年3月	: 最終症例（第17症例）登録終了
2009年3月	: 観察期間終了
2009年4月	: 治験終了届
2009年11月	: 治験総括報告書固定

有効性結果の抜粋を、以下に記載します。結論としては、17 症例で小児固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの有効性を示す事は出来ませんでした。この間に、米国を中心に、各種小児固形腫瘍に対する第 II 相試験が行われておりますが、論文 Vassal G, et al. Eur J Cancer. 2008;44:2453-60.では再発神経芽腫に対する奏効率は 0%、論文 Vassal G, et al. J Clin Oncol. 2007;25:356-61.では再発横紋筋肉腫に対する奏効率は 11.4%と、有効とのコンセンサスを得るにはやや低い推定値となっています（平成 17 年に「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が改訂される前には、概ね 20%の奏効率が承認に必要と考えられていました）。

- ① 症例判定委員会判定で 17 例中低分化型肉腫の 1 例（5.9%）に PR が認められ、奏効率は 5.9%（両側 95%信頼区間：0.1-28.7）。
- ② 推奨用量投与症例（40mg/m² 投与症例）において PR 以上の症例は認められなかった。
- ③ PNET の 1 例及び横紋筋肉腫の 1 例、計 2 例（2/17 例、11.8%）は、24 週以上 SD が継続した。いずれの症例も推奨用量投与症例であった。
- ④ 第 I 相試験のレベル 1（推奨用量）の 1 例（神経芽腫）に総合評価で PR 判定であったが、PR 期間が RECIST 基準の 28 日以上を満たさず、結果として最良総合効果は SD と判定された。

このような結果から、現時点の小児固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの位置付けとしては、再発 3rd line 以後、無増悪期間を延長させる目的では、今後も実地臨床で使用されると予想されるものの、単剤で腫瘍縮小を狙える薬剤とはいえず、少数例の Phase II 試験で有効性を示して適応を拡大するには、併用療法の評価とせざるを得ないため、今後、併用療法の臨床試験を追加して有効性データを出し、当該治験データと合わせた公知申請を狙っていくしかない、と結論しました。

現在、NPO 法人ゴールドリボンネットワークからの治療研究助成によって、ピンクリスチンとの併用療法の他、いくつかの臨床試験を計画し、来年度から実施していく予定としています。また、後に説明する平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（申請中）の中で、米国 Children's Oncology Group の第 III 相臨床試験にて塩酸イリノテカンを含むアームの優越性が示されるようであれば、当該治験データ、追加の臨床試験データ、米国のデータ（日本人データが入ればなお望ましい）を併せ、適応拡大の可能性が高まると考えられます。

本研究結果は、以下の学会および医学雑誌に公表しました。

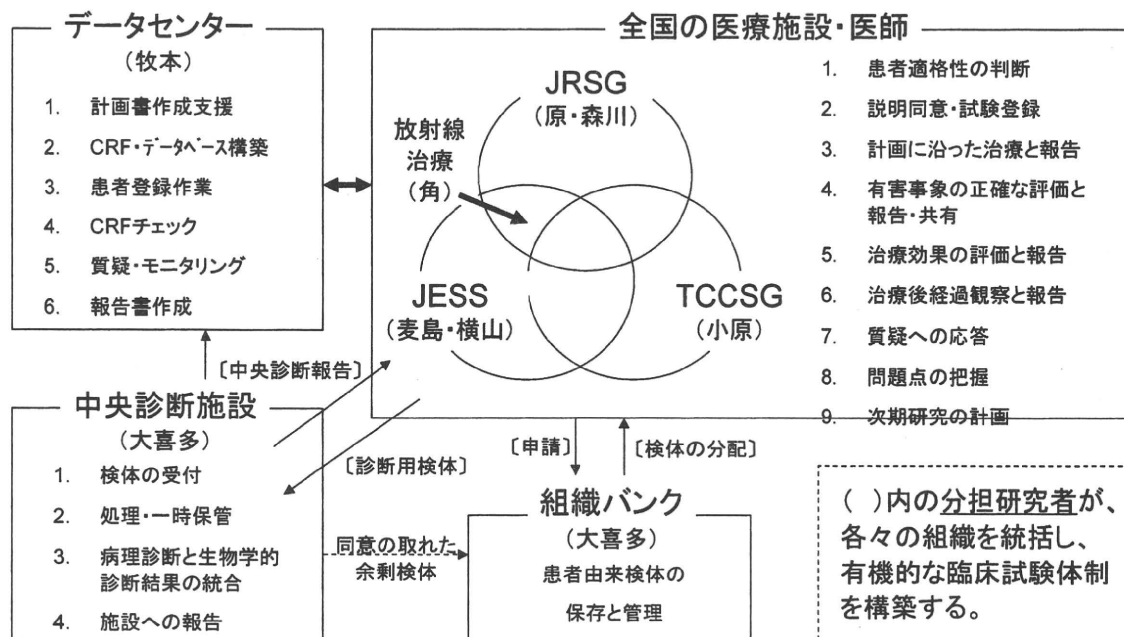
- (1) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, Ishida Y, Ida K, Nagatoshi Y, Kumagai M, Kimura T, Ohashi Y, and Kaneko M. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2010. June 4-8, 2010 (Chicago) Abstract # 9547
- (2) Kimura T, Kashiwase S, Makimoto A, Kumagai M, Taga T, Ishida Y, Ida K, Nagatoshi Y, Mugishima H, Kaneko M, Barrett JS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 May;48(5):327-334.

4. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究」班

平成 14 年度の研究を引き継ぐ形で採択されました。先の研究班から持ち越した JRS1-HR03 および JESS04 の 2 試験に加え東京小児がん研究グループ（TCCSG）からの依頼を受け、「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験（TCCSG L0416）」を小児がんデータセンターで管理する前提でプロジェクトに加え、電子 CRF（Electric Data Capturing System）を用いたデータマネジメント研究を併せて行いました。また、前述 2 試験における病理中央診断と検体保存を継続しました。

	JRS1-HR03	JESS 04	TCCSG L04-16
試験のタイプ	第 II 相	第 II 相	第 II 相
エンドポイント	3 年無増悪生存割合	3 年無増悪生存割合	完全寛解割合
症例数	40 例	53 例	150 例
予定登録期間	3 年	3 年	1 年 6 ヶ月

本研究の実施を通して、臨床試験のデータ管理、および、現在、国立成育医療センターを中心として行われている中央病理診断と検体保存のシステムの原型が確立したものと自負しています。



また、当該研究班と並行して採択されていた平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班（金子道夫班長）と協力して、「小児がんデータセンター」が神経芽腫の二つの臨床試験を管理しました（平成 20 年から国立成育医療センター（当時）臨床研究センターへ移管）。

このような活動の中から、この時点で存在する 6 つの固形腫瘍臨床研究グループの代表者が集合して議論を行い、2008 年 1 月、6 グループの互助組織である「小児固形がん臨床試験共同機構」が誕生するに至りました（小児固形がん臨床試験共同機構第 1 回運営委員会にて合意）。

5. 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」

小児固形腫瘍の中でも、特に有効な治療が確立されていない再発例に対するセカンドライン治療の開発を目指す意味で、塩酸イリノテカンと並ぶ有望な保険適応外薬である塩酸ノギテカンを用いた併用療法を検討する第 I/II 相臨床試験を計画し、この臨床試験を実施する研究班を申請しました。医師主導治験の実績を踏まえ、その経験施設を基本として研究班を組織し、上記平成 17 年度研究班と並行して採択されました。

当該臨床試験データを用いた塩酸ノギテカンの適応拡大の方法として、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）による公知申請を考えていたところ、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成 21 年 3 月 31 日付、医政発 0331021 号厚生労働省医政局長通知）が公布され、適応外使用薬剤を用いた治療を高度医療申請し、事前登録制とすることによって混合診療が可能となり、そのデータの承認申請への利用可能性が示されました。これを受けて、平成 22 年 6 月 25 日に開催された第 18 回高度医療評価会議に、塩酸ノギテカンを含む併用化学療法を申請し、条件付承認を得ました。これにより、当該臨床試験が成功すれば、公知申請への道が開ける事となりました。本研究は、現在 23 症例を登録して継続中です。

本研究結果（第 I 相部分）は、以下の学会にて報告致しました。

Kawamoto H, Saito M, Ogawa A, Taga T, Ishida Y, Mugishima H, Kimura T, Makimoto A.

Dose-finding study by continuous reassessment method (CRM) for topotecan (TT) in combination with ifosfamide (IF) as a second line therapy for pediatric solid cancer: preliminary report of phase I/II study.

American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2010. June 4-8, 2010 (Chicago) Abstract # 9546

6. 平成 20 年度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に関する研究」

平成 17 年度研究班の活動を受け、それまでの活動を拡張して、上述の「小児固形がん臨床試験共同機構第」の活動まで支援することをにらみ、6 つの固形腫瘍臨床研究グループの代表者を全員研究分担者とした研究班を組織しました。分担研究費を通じてそれぞれの臨床研究グループをサポートすると共に、班会議での情報共有や臨床試験のあり方の議論を行いました。具体的な臨床試験としては、これまでの JRS1-HR03 と JESS04 の追跡を継続すると共に、塩酸イリノテカン、塩酸ノギテカンに続く新たな適応外薬剤の開発活動を続けていく事を目的としました。

小児悪性腫瘍領域で早急に適応拡大を図るべき薬剤として米国医薬食品局 (FDA) が挙げた、ブスルファン(ブスルフェックス®)、ピノレルピン (ナベルピン®)、トポテカン (塩酸ノギテカン: ハイカムチン®)、テモゾロミド (テモダール®) の 4 剤 (A. Shapiro, S.H., R. Dagher, R. Pazdur; Food and Drug Administration, Rockville, MD. Pediatric initiatives at the Food and Drug Administration (FDA): Preliminary results of the oncology program in ASCO Annual Meeting 2003.) のうち静注ブスルファンは適応に小児がんを含む形ですすでに市販され、塩酸ノギテカンは平成 19 年度研究班で臨床試験を実施中のため、小児悪性腫瘍に対するピノレルピン、テモゾロミドの薬剤開発が必要と考えられました。この目的で「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ピノレルピン+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」

を計画し、本研究班のメインの臨床試験としました。今後、高度医療申請を行う予定です。

本試験のデザインは、以下の学会にて発表致しました。

Saito M, Kawamoto H, Ogawa A, Makimoto A. Randomized phase II study of two cross-over sequences comprising vinorelbine (VNR)/cyclophosphamide (CY) and temozolomide(TMZ)/etoposide(VP) in outpatient setting for relapsed or refractory solid tumors in children and young adults. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2010. June 4-8, 2010 (Chicago) Abstract # TPS328.

また、新薬を含む研究者主導臨床試験の一手法として「In house 試験」を考案し、実際に実施した事も、当該研究班の実績として挙げられます。「In house 試験」は、簡単に説明すると、単施設にて担当医師の責任で行う有望な適応外薬剤の安全性・有効性をスクリーニングする pilot phase I 試験のことです。有望であれば、多施設共同臨床試験へ移行して実施することを前提に、phase I/II の第 1 コホート部分 3-6 例を対象とし、初回中間解析まで部分を単施設で行う設定により科学的・倫理的妥当性を確保し、施設 IRB 承認を得て行います。これまでに、以下の 2 試験を実施しました。

- ① 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)
- ② 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)

平成 22 年現在、本研究班と他の関連の研究班を含めた現状を図にしたものを示します。もちろん、牧本班のみで達成したものではありませんが、9 年間の活動のひとつの大きな成果を示すものと自負しています。

小児固形がん多施設共同臨床試験体制の現状

