

## COG-Japan 進捗

- 2011年末、全8施設のCOG-international associate member登録が完了
- 当初希望していた中間リスク横紋筋肉腫の試験 (ARST0531) への参加は拒否された
- 第1号臨床試験の候補選定が必要
  - 2月26日(日)の牧本班班会議で議論したい
- 2012年3月末のCOG Spring meetingでの negotiation を実施
- 同時に臨床試験実施の研究費獲得が必要

## 本日の検討課題

1. 非臨床試験の重要性認識と協力体制
2. In house 試験のアイデアと希望
3. 小児固形がん臨床試験共同機構との関係
4. 研究基盤維持のための研究費獲得方針
5. 平成26年度以後の研究費獲得方針

## II 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究「TI 試験に関する臨床試験体制の構築」

分担研究者 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長

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の第 I/II 相臨床試験 (TI 試験)」を実施するための体制構築を行った。平成 24 年 3 月 1 日現在、33 症例が登録されたが、これらのケースで上記体制は滞りなく機能し、実際に円滑な臨床試験の運営が行われている。

A. 研究目的

本分担研究では、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の第 I/II 相試験」(以下、TI 試験) を実施する体制構築を担当する。

B. 研究方法

TI 試験は、高度医療評価のために行う事を前提に、臨床試験実績のある実施医療機関を選定し、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う。

第三者的かつ小児がん臨床試験の実績のあるデータセンターを選定し、症例登録、データ管理、モニタリング等の手順を定めて、これを実施する。

臨床試験用薬剤の塩酸ノギテカンについ

ては、製造販売元の日本化薬株式会社からの無償提供であるが、これを国立がん研究センター中央病院の薬剤部で中央管理を行い、必要な時に実施医療機関へ配送する体制を構築する。

(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

1. 参加医療機関の選定に際し、平成 16 年度から実施した医師主導治験「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験」で実績のある施設を中心に選定した。
2. 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。
3. 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。
4. データセンターは、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。
5. 国立がん研究センター中央病院薬剤部では、臨床試験薬の中央管理の手順書を作成し、必要な時に実施医療機関へ配送する体制を構築した。
6. 登録状況は、平成 24 年 3 月 1 日現在、33 症例が登録されたが、これらのケースで上記体制は滞りなく機能し、臨床試験が円滑に運営された。

### 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 24 年 3 月 1 日現在、33 症例が登録され、現在も症例登録を継続している。本分担研究で構築された体制下に、症例登録ペースも確保され、症例登録、データ管理、モニタリングの各ステップも円滑に運営された。

現時点では、臨床試験の継続に影響するような重篤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。これまでの医学的成果は、研究代表者による総括報告書を参照されたい。

本臨床試験は、平成 22 年に高度医療申請がなされ、現時点では条件付承認の状況であるが、来年度からは高度医療下で実施される予定である。

### 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」を実施する体制構築を行い、実際に円滑な運営が行われている。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

(雑誌論文)

1. 牧本敦. 【がん化学療法の進歩】各論 臓器別がん治療 小児固形がん. 化学療法の領域 27 巻増

刊:1243-1253.(2011.04)

2. 鈴木孝二, 牧本敦. 【子どもの臨床検査  
症候から診断・治療へ】 疾患からみる  
臨床検査の進めかた 固形腫瘍が疑わ  
れるとき(解説/特集) 小児科診療 74  
巻増刊 : 274-279.(2011.04)
3. 堀部敬三, 瀧本哲也, 横澤敏也, 牧本敦,  
小林幸夫, 小川千登世, 大野竜三, 小  
尾伸之, 桂幸一, 飛内賢正.再発・難治  
性 T 細胞性急性リンパ性白血病および  
T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫に対す  
るネララビンの第 I 相試験(原著論文)  
臨床血液 52(6):406-415.(2011.06)
4. 牧本敦, 小川淳. 難治性固形腫瘍に対  
する適応外薬剤の臨床試験. 小児外科  
43(11) : 1159-1164.(2011.11)
5. Udagawa T, Narumi K, Goto N, Aida  
K, Suzuki K, Ochiya T, Makimoto A,  
Yoshida T, Chikaraishi T, Aoki K.  
Syngeneic hematopoietic stem cell  
transplantation enhances the  
antitumor immunity of intratumoral  
type I interferon gene transfer for  
sarcoma. Hum Gene Ther. 2011  
Sep 30.

(学会発表)

1. 第 49 回日本癌治療学会学術集会  
「Pediatric cancer」  
演題 : Therapeutic development in  
pediatric oncology in Japan - year in  
review -  
開催日時 : 2011 年 10 月 29 日 (土)  
開催場所 : 名古屋国際会議場
2. 第 53 回日本小児血液・がん学会 ラン  
チョンセミナー

演題 : 「小児固形がんの最新治療 ～世界的  
潮流をふまえて～」

開催日時 : 2011 年 11 月 25 日 (金)

開催場所 : ベイシア文化ホール (前橋)

(書籍)

1. 牧本 敦 : 第 3 章 骨肉腫. 小児がん  
診療ガイドライン(日本小児がん学会編)  
金原出版 2011 : 97-137

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究者 河本 博 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医員  
研究協力者 清水 裕子 国立がん研究センター中央病院 12A病棟 師長

研究要旨 本研究は小児固形腫瘍領域で欧米では臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬に対して、高度医療制度を利用して国内でのエビデンスを確立する事を目的とする。分担研究は「再発小児固形腫瘍に対するに関する臨床試験立案・管理」であり、本研究で実施する2試験の試験管理、特にデータマネジメント指導およびTI療法第I/II相試験の研究事務局業務を主とする。

本年は①高度医療申請に際して、現在までのモニタリング情報、および、TI療法で承認条件として指摘された内容をもとに、両試験に共通する試験体制の改善、有害事象報告方法の変更について検討、②TI療法のプロトコール内容改定検討および2回のモニタリング、を実施した。

①の結果、年度内のプロトコール改訂申請、高度医療再申請を予定している。またTI第I/II相については4月～12月までで8例の登録があり、39例の登録予定のうち、33例に達した。このため本研究期間内で症例登録を完了し、治療評価の実施目途が得られた。来年度は、高度医療制度下に移行、治療評価結果より、必要に応じて登録例追加による有効性等に関する詳細検討の可能性も計画中である。

キーワード：再発小児固形腫瘍、適応外薬品、抗がん剤併用療法、高度医療

#### A. 研究目的

小児がんを対象にした抗がん剤の企業治験は国内で行われたことはなく、治験は本研究グループ参加施設で実施したイリノテカンの医師主導治験が唯一である。通常化学療法としての適応は従来、ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシドに限られていた。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剤を用いて、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、「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16、17年の2年間で小児固形腫瘍初発例の

大半に対して用いられる当時の欧米標準薬が保険適応承認されるにいたっている。しかし薬剤開発がなされないため直後から適応外使用がみられ再び拡大傾向にある。平成 17 年当時にも再発治療薬としてはほぼ確立し、初発時有用性検討過程にあった本研究の開発対象であるトポテカン、治験実施したイリノテカンは神経芽腫や肝芽腫で欧米での初発時治療に、本研究の開発対象テモゾロミド、ビノレルピンも再発治療として一般化しつつある。さらに成人を含め現在、疾患特異的分子標的療法の開発が中心のため、小児固形腫瘍領域でも、国内未承認薬でのドラッグラグ（神経芽腫の免疫療法など）も出現し、適応外分子標的薬の臨床使用には大きな違いが生じつつある。

中でも、初発時、再発初期などに用いる適応外薬剤・未承認薬は、安全にどの施設でも用いることができるように、薬剤評価および薬剤の一般化、すなわち適応獲得することが非常に重要である。本研究は再発小児固形腫瘍の適応外殺細胞性薬剤について国内小児腫瘍でのエビデンスを形成し、適応拡大につながりうる制度である高度医療制度での評価とする事を目的とする研究である。本分担研究は①高度医療とするために、本研究で実施している適応外薬品を使用する 2 試験に必要とされる試験資料の適正化および試験体制の整備、②トポテカン＋イホスファミド（TI）療法の第 I/II 相試験の進捗管理、モニタリングが目的である。

## B. 研究方法

1. 本研究は「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」（TI 療法第 I/II 相試験）と「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルピン＋シクロホスファミド（VNL+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」（「外来治療ランダム化第 II 相試験」）の 2 試験を実施

している。この 2 試験は試験実施体制において実施施設、データセンター、有害事象報告、効果・安全性評価委員会事務局はほぼ同じ仕組みで整備している。そのため TI 療法第 I/II 相試験の高度医療評価会議で条件付き承認となった時の条件と、臨床研究に関する倫理指針（以後「指針」とする）への完全な遵守を目指し、問題点を列挙、対応を検討した。

2. TI 療法第 I/II 相試験のモニタリングを実施した。

（倫理面への配慮）

本分担研究そのものが直接参加患者を対象としないため、参加患者特異的な倫理面での配慮はないが、①は本研究がより倫理的に適切となるよう、指針との整合を前提に行うもので、②は指針に従ってモニタリングをおこなっている。

## C. 研究結果

① 2 試験共通の試験実施体制について：

以下は TI 第 I/II 相試験での高度医療評価会議で承認条件となった点である。

1. 内科担当医の設置について

2 試験とも 20 歳を超えた成人発症の小児腫瘍患者も対象としていることから、内科担当医の設置を推奨された。これは、院内での病棟管理等での内科病床の確保や成人特異的な病態（糖尿病、高血圧など）への適切な対応を目的としている。研究者としての参加を一律に規定することは内科担当医に過度の負担が生じることから、各施設内で研究協力者として指名しておくなど施設内規定として対応こととした。結果、試験の実施計画書には各施設で内科担当医を設置することを記載するも、内科担当医の登録等、中央管理は行わないこととした。

2. 説明文書の簡素化

説明文書の要件は以下の A.、B.と考へ、現時点で 2 試験とも同様のフォーマットで作成、各施設の倫理委員会は承認されている。

A. 当該指針で規定される説明事項がもれなく記載されていること

B. 指針でも 16 歳以上にはインフォームド・コンセントをとることが原則となっていることと、一般に中学生が理解可能な表現とすることが適切とされることから、中学生を想定した平易な表現であること

高度医療評価会議では、長文で試験全体がわかりにくいという指摘があった。説明文書そのものを簡略化すると用語が難解になり、説明必須事項が欠落することにもなってしまうため、治療の内容についての要約を冒頭に付す形で変更することとした。

### 3. アセントについて

アセントは説明文書では理解が困難である＝文書での理解が難しい年齢に対しての説明ツールであるが、あることが望ましいとされるものの、形式、イラストや絵などの盛り込み方、説明事項・表現などいずれにも定型が存在しない。これは年齢や状態に応じて説明内容や表現がことなることが大きな原因である。

現在、本研究の 2 試験でも個別の施設では倫理委員会の推奨に従いアセント「文書」を作成しているところがあるが、対象年齢や疾患に応じて、説明の仕方も変わり、年齢層ごとに説明内容や表現も換える必要があるにもかかわらず、逆に画一的となるため、適切なアセントツールとは言い難い。

これに対して一般薬では、年齢毎に作成している場合や説明治の表現などの統一する様に使用上のルールを規定するなどの対応もみられるが、有用性は不明である。本研究では 2 試験にほぼ共通して用いることのできる、「臨床試験に参加する」ことの説明について、絵を中心とした冊子としてツール作成することとした。治療の説明等は説明時に医師や看護師、CRC、チャイルドライフスペシャリスト（CLS）などが適切な表現や絵で説明するのが適切と考えた。作成には治験のための冊子を医師

会治験促進センターと作成経験のある当院小児病棟の師長の協力をえた。

## ② TI 療法第 I/II 相に特異的な対応

### 1. 腫瘍縮小評価方法について

小児固形腫瘍は肉腫、神経芽腫など、筋繊維方向やしくは神経幹に沿って進展するなど特定方向に増大する傾向にある腫瘍種は、冠状断での CT 撮像での腫瘍径の大小で腫瘍縮小評価が困難である。このため以前から 2 方向積和を利用した WHO 規準での評価が一般的であったが、2000 年くらいから測定を工夫することで、成人癌腫に用いられる一方向の長径和による RECIST を用いる様になった。本試験を作成したときはまだ過渡期にあったため、過去報告との比較可能性を担保することも目的として、2 方向積和の評価を残し、むしろ第一評価規準としたが、現在は世界的にその配慮が不要となった。結果、高度評価会議からのより一般的な腫瘍縮小評価の採用が適切との指摘もふまえ、RECIST のみとする改訂を準備中である。

## ③ 指針で定める重篤な有害事象の報告への対応

現在の 2 試験については、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の安全性情報の取り扱いで定めている有害事象報告の規準（<http://www.jcog.jp/basic/policy/>

A\_020\_0010\_16.pdf）と同一の規準で、効安への報告と共同臨床研究機関への周知を行っている。ただ、指針 2 の（8）の研究機関の長への通知および 2 の（10）、3 の（8）の他の共同臨床研究期間への通知が必要とされる重篤な有害事象は Q & A 2 - 6 に ICH-E2A を参考にするとされており、報告対象に「c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの」⇨有害事象 Grade3（CTCAE）が含まれる。現在の規準では既知の有害事象

Grade3 を含んでいないため、指針に準拠すると既知の有害事象 Grade3 の報告を要する事になる。そこで本研究では、既知の有害事象 Grade3 は、一般に周知する必要性が高いとは考えにくく、臨床サイドおよび報告先となる研究機関の増加する事務負担に見合う意義があるかどうかを、試験の実行可能な運用となるよう検討した。

なお、指針 Q&A には付記があり、「この他、特定の疾患領域において、国際的に標準化されている有害事象評価規準等がある場合においては、臨床研究計画書に記載した上で、その基準を参考として運用することも考えられます」とあるため、JCOG 規準が世界標準であれば問題ないが、米国 NCI での急送報告システム (AdEERS) では、(当研究で使用する国内承認済みの薬剤の試験でも) 入院が必要な有害事象 Grade3 は既知・未知によらず報告を要し、24 時間以上の入院が必要となった場合は Grade によらず報告対象である。JCOG 規準が必ずしも世界標準ではない。

2 試験それぞれについて Grade3 の非血液毒性 (Grade3 の血液毒性は有害事象ではなく検査値異常であるため除いた) は、TI 療法第 I/II 相試験で、AST、ALT、 $\gamma$ GTP の上昇がそれぞれ 1 コース目で 2/27 コース、2 コース目以降に 3/20 コース、食欲不振が 1 コース目で 4/27 コース、2 コース目以降 1/20 コース、好中球減少性発熱が 1 コース目 4/27 コース、2 コース目以降 5/20 コース、感染は 2 コース目以降で 3/20 コースであった。その他神経障害、悪心、肝障害が 1 事象ずつ起こっているものの、総じて好中球減少性発熱、感染、嘔気が全コース数の 1-2 割程度であった。なお嘔気については少し保守的に Grading したと思われ、実質的には好中球減少性発熱・感染について 2 症例に 1 回の報告があるかどうかということが判明した。また外来化療ランダム化第 II 相試験では対象が終末期患者であることから、治療薬

投与 30 日以内の死亡が少なくなく、このため治療関連死ではなくても (現在のところ治療関連死はない) 有害事象報告はなされている。

Grade3 の非血液毒性が死亡前の原病悪化に伴うものが大半であるが、事象数としてはモニタリング上は通常通り集計されるため Grade3 の非血液毒性の総数は多い。しかし死亡例を除く Grade3 の非血液毒性はレジメン 1 すべてで 8 事象 (ALT 上昇、疲労、倦怠感、発熱、下痢、感染、水頭症 (VP シェントトラブル)、腎盂腎炎)、レジメン 2 すべてで 3 事象 (ALT、低 Na、低 K) のみであった。

以上より、2 試験とも既知の非血液毒性 Grade3 はその内容も限られ、想定よりも頻度も少ないことから、臨床サイドおよび研究機関の事務的負担も大きくないので、ICH-E2A に準拠して報告対象とすることにした。ただし都度の報告では効安および臨床サイド、研究機関にも負担が生じうるため、モニタリング時にまとめて効安および研究機関に提出することで運用上の最適化を図る。

#### ④ TI 療法第 I/II 相試験の管理

TI 療法第 I/II 相試験は本研究開始時には第 II 相の 2<sup>nd</sup> ステージ (optimal flexible minimax design) であった。

4 月から 12 月までの 8 例の登録があり、全 39 例の登録予定数のうち 33 例に達した。このため本研究期間内で症例登録を完了し、治療評価の実施目途が得られた。

この間に報告された有害事象報告はなし。逸脱については尿検査の一部、血液検査の遅延がみられた。またコース開始日の前後 1-2 日のずれは数例で認め、開始規準の白血球数がわずかに少ないなど許容範囲のものであった。また逸脱が毒性の増強などにつながった例はなかった。また、エンドポイントに影響するような違反 (故意の治療変更など) もなかった。

#### D. 考察

##### 試験実施体制や試験資料の見直しについて

試験実施体制については、現在の体制を強化する内容がほとんどであり、体制そのものについては現在まで運用、大きな問題は生じていない。データセンターは医師が行うのではなく、NPO 法人サクセスに委託しているため、登録、モニタリング、有害事象報告いずれも事前に問題点を把握し、管理が可能となっていると考えられた。

##### TI 療法第 I/II 相試験の管理について

第 I 相の時は症例集積は悪かったが、第 II 相に入ってから症例集積ペースは想定通りである。用量探索でなくなったこと第 II 相の 1<sup>st</sup> ステージ後の中間解析で部分寛解、完全寛解例が認められていること、トポテカンが実質的に世界的に再発標準薬という認識が全国的に浸透したこと、などの要因が考えられる。

来年度は試験終盤となるが、高度医療制度下に移行すること、参加施設も増加しており登録はさらに見込めることなどから、39 例の有効性評価結果でスクリーングとしては有効と示され、特定の疾患についての有効性が示唆される様であれば、その疾患を対象として研究期間内での登録例追加による有効性の追加検討も検討している。

また、各疾患のハイリスク例の 1<sup>st</sup> line 治療に本レジメンを交替療法などとして導入することの検討も一部疾患では計画されていることから、本試験の有効性の推定精度を向上させる改訂は検討余地があると考えている。

#### E. 結論

1. 2 試験についての試験実施体制について、TI 療法第 I/II 相試験について高度医療評価会議からの指摘事項および指針との違いについて見直しを行い、対応を決定した。

2. TI 療法第 I/II 相試験については、本年 2 回の定期モニタリングをおこなったが、症例集

積は当初見込み程度はみられ、試験完了の目途が得られた。また、有害事象報告はなく、試験評価に影響するような逸脱も認めなかった。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

本研究に関する研究発表は TI 療法第 I 相終了時の結果を 2010 年の米国臨床腫瘍学会に発表しており、試験終了まで公表する予定はない。

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

研究要旨 小児固形腫瘍の予後は、最近、集学的治療（多剤併用化学療法、外科療法、放射線療法、支持療法など）による治療成績の向上に伴い、著明に改善してきているが、依然として予後不良な小児固形腫瘍も存在する。欧米ではすでに臨床導入されていて、ある程度の安全性、有効性情報はあるが、国内では、現在、適応外となっている薬剤がある。本研究ではこれらの薬剤を用いて、予後不良な小児固形腫瘍に対して Phase II 試験を行い、適応外薬剤の安全性、有効性のエビデンスを確立し、さらに高度医療制度の導入をはかることを目的とする。また、米国 Children's Oncology Group との国際共同臨床試験に参加するため体制を整備することも目指している。今回は「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン（T）とイホスファイミド（I）併用（T I 療法）の第 I/II 相臨床試験」、「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+シクロフォスファミド(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」に対して症例登録を行い、臨床試験を実施したが重篤な有害事象は認めなかった。

今後、本臨床研究 Phase II 試験登録症例数を増やし、エビデンスを確立し、高度医療制度を申請予定する。

#### A. 研究目的

小児固形腫瘍の治療成績は、この 20 年間に  
おいて、集学的治療（多剤併用化学療法、外科  
療法、放射線療法、支持療法など）により治療  
成績の向上は、めざましい。一方では、依然と  
して予後不良である小児固形腫瘍も存在する。  
欧米では、すでに臨床導入され後期開発され、  
ある程度の安全性、有効性情報はあるが、国内  
では、現在、適応外となっている薬剤を用いて、  
これら予後不良な小児固形腫瘍に対して  
Phase II 試験を行い、適応外薬剤の安全性、有  
効性のエビデンスを確立し、さらに高度医療制

度の導入をはかる。

また、米国 Children's Oncology Group との  
国際共同臨床試験に参加するため体制を整備  
する。

#### B. 研究方法

現在、本研究班での 2 つの臨床試験「再発小  
児固形腫瘍に対するトポテカン（T）とイホス  
ファイミド（I）併用（T I 療法）の第 I/II  
相臨床試験」、「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+シクロフォスフ  
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」が行われている。現在、分担研究を行っている施設での患者登録を行っている。さらに、未承認の医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を保険診療と併用できる高度医療評価制度に臨床研究を申請する。

米国 Children's Oncology Group(COG)との国際共同臨床試験参加の体制整備のためにCOGへの施設登録を行い、今後、COGとの国際共同臨床試験を行うための準備を行う。

#### C. 研究結果

(1) 「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(TI療法)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」の登録症例：当院での症例数は3例を登録して臨床試験を完了した。特に重篤な有害事象等は、認めず、臨床試験を行えた。

(2) 「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fos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」：当院での登録症例は、現在1例である。登録後、まだ、1ヶ月であるため、明らかな有害事象等は認めていない。

(3) 米国 Children's Oncology Group (COG)の臨床試験参加:COGへの施設登録を完了した。

#### E. 結論

今年度は、2つの臨床試験「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(TI療法)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」、「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fos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」に対して症例患者を登録した。登録後これら使用された薬剤による重篤な有害事象は認めず、実行可能な臨床試験と考えられた。COGへの施設登録を

完了したことで国際共同研究を行える準備が整った。

今後、臨床研究 PhaseⅡ試験登録症例数を増やし、エビデンスを確立し、高度医療制度を申請予定する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究「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」

分担研究者 原 純一 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 副院長

研究要旨 当班の主要なテーマである再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験へこれまで 7 例の症例登録を行った。特に問題となるような有害事象は認められず、これまでのところ、外来で安全に実施できている。また、高度医療評価申請も当院で手続きをすすめている。

A. 研究目的

再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験にすみやかに症例登録を行い、CRF の迅速な返送など、本臨床試験の確実な遂行に協力する。さらに高度医療評価申請を行い、これら適応外薬剤の適応を取得することを目的としている。

B. 研究方法

「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験」試験計画書に従い試験を実施する。

高度医療評価申請を当院から行う。

C. 研究結果

1. 登録症例

当院からは、これまでに 7 例の登録を行っており、順調な進捗である。重篤な有

害事象は認めず、これまでのところ、外来で安全に実施できている。レジメン 1 のビノレルビン投与が、多くの症例で 3 回目が血液毒性のためスキップとなってしまいうにもかかわらず、次コースでの減量規定がないため、同様の事象が繰り返されるとい問題点を班会議で指摘した。

2. 高度医療評価申請

当院で管理運営会議で承認が得られ、手続きをすすめている。

D. 考察

本試験の最終結果が待たれるが、少なくとも本試験の遂行により、多くの患者に終末期（あるいはそれに近い病期）に外来で治療を受ける機会提供ができ、また、それによりわが国での終末期医療のあり方が変改していくことも期待できる。

E. 結論

当院での7例では、プロトコール改正を必要とするような事象は経験されなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究者 菊田 敦 福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 部門長

研究要旨 脊髄に播種性転移再発し、抗がん剤と放射線治療に抵抗性となった13歳の髄芽腫症例を「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験」に登録し治療を行った。これまでの治療の影響で血球回復が遅延し、また合併症などにより治療を中断、延期することもあったが原疾患は増悪することなく登録から18ヶ月間生存中であり、QOLは比較的保たれていると思われた。

A. 研究目的

脊髄に播種性転移再発した髄芽腫に対してビノレルビン (VNR) +シクロホスファミド (CY) とテモゾロミド (TMZ) +経口エトポシド (VP) による治療を行い、QOLを保ちながら延命的緩和治療を目指す。これらの結果から小児がんに対する有効性と安全性の評価を行い、適応拡大のためのデータ収集を行う。

B. 研究方法

対象は今回の臨床試験登録までに小脳腫瘍摘出術を施行し、髄芽腫と診断。全脳全脊髄照射24Gy,局所照射20Gy,追加照射9 Gyを施行し、化学療法としてシスプラチン、ビンクリスチン、ACNU併用療法を9コース施行し、前医での治療を終了した。発症から4年3カ月後に両下肢麻痺が出現しMRIで多発性脊髄病変と原発部位にも腫瘍を認め、髄芽腫の播種性再発と診断。イホマイド+エトポシド+カルボプラチンによる治療を4コース施行し、その後合併症のため治療は中断した。胸髄に追加照射を行ったが

転移病変は残存した状態で治療を終了した。4ヶ月間の休薬期間において、TMZ+VPの治療を開始した。

C. 研究結果

TMZ+VP療法から治療を開始し、外来治療を中心に8コース行った。前治療の影響で造血回復は不良であり、治療開始の延長が必要であった。また、膀胱直腸障害のためにgrade2の水腎症とgrade3の腎盂腎炎を認めたが、登録から18ヶ月間腫瘍は無増悪状態を維持している。この間、養護学校への通学、学校行事への参加など積極的な学校生活を継続することが可能であり、QOLはよく保たれていたと思われる。

D. 考察

TMZ+VP療法は外来治療が可能であり、長期間の治療歴がある症例においても副作用は比較的軽度で実行可能である。また、本症例では18ヶ月間の無増悪期間を維持しており再発、

治療抵抗性の髄芽腫に対しては有効である可能性が示唆された。

#### E. 結論

再発、治療抵抗性髄芽腫に対して TMZ+VP 療法を施行し、18 ヶ月間の無増悪生存を認めた。この間 QOL は比較的よく保たれていた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表：

1. 家原知子、菊田 敦、菊地 陽、田尻達郎、米田充宏、常盤和明、連 利博、金川公夫、北村正幸、柳生茂希、中川原 章、中澤温子、橋本秀人、瀧本哲也、福島 敬、金子道夫、原 純一、池田 均. 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. 小児外科、43 : 1179-1183、2011.
2. 田尻達郎、米田充宏、家原知子、常盤和明、連 利博、菊田 敦、菊地 陽、金川公夫、北村正幸、中川原 章、中澤温子、橋本秀人、瀧本哲也、福島 敬、金子道夫、原 純一、池田 均. 神経芽腫低・中間リスク群に対する臨床研究におけるIDFRの評価と外科治療ガイドライン. 小児外科、43 : 1173-1178、2011.
3. Mochizuki K, Kikuta A, Ito M, Sano H, Akaihata M, Kobayashi S, Ohto H. Feasibility of tacrolimus, methotrexate, and prednisolone as a graft-versus-host disease prophylaxis in non-T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children. Clin Transplant 2011;25: 892-897.
4. 大原信一郎、菊田 敦、伊藤正樹、佐野秀

樹、望月一弘、佐藤久志、佐々木達也、伊勢一哉、大戸 斉、北條 洋、細谷光亮. 中枢神経再発後、長期生存しているStage 4 神経芽腫の1例. 小児がん、48 : 17-22、2011.

学会発表：

1. 佐野秀樹、伊藤正樹、望月一弘、赤井畑美津子、小林正悟、大戸 斉、菊田 敦. 難治性小児固形腫瘍に対するT細胞非除去HLA半合致造血幹細胞移植. 第53回小児血液・がん学会、2011.11.25、前橋.
2. 佐野 秀樹、伊藤正樹、望月一弘、赤井畑美津子、小林正悟、北條 洋、菊田 敦. マスクリーニング休止後に経験したHeterogeneityを有すると考えられた神経芽腫. 第53回日本小児血液・がん学会、2011.11.25、前橋
3. 赤井畑美津子、小林正悟、藁谷朋子、佐野秀樹、大戸 斉、菊田 敦. HLA半合致移植により多発肺転移の大部分が消失した胞巣状軟部肉腫の1例. 第34回東北小児がん研究会、2012.3.3、仙台

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究者 多賀 崇 滋賀医科大学小児科

A. 研究目的

小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)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

(recommended dose; RD) での安全性と有効性について検討する。

試験1 TI phase I/II (症例数：33例 (第II相))

再発初期の小児悪性固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法 (TI療法) について用量探索 (これまでの情報を生かしたベイズ流デザイン) + 早期有効性検討の第I/II相のII相を高度医療としての実施。さらに初発例でのTPNの有用性検討計画を行う。

試験2 minimally invasive rPII

多数回再発小児悪性固形腫瘍に対してテモゾロマイド (TMZ) は経口エトポシド (E) との併用 (TmE)、ビノレルビン (VNL) は経口シクロホスファミド (CY) との併用 (VnC) について、TmE→VnC と VnC→TmE のいずれがより良い QOL で長期生存可能かをランダム化第 II 相選択デザインで検討する。レジメン毎にそれぞれの第 II 相試験として高度医療化を目指す。

B. 研究方法

試験 1 TI phase I/II

1歳以上30歳以下の神経芽腫、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、髄芽腫で、組織学的に診断が確定しているもの。疾患毎に定義されたすべての標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があるもの。トポテカン投与歴、20 コースを超える化学療法施行歴、同種造血幹細胞移植の既往がないもの、本人あるいは代諾者の同意が書面で得られたもの。また、治療に支障をおよぼす重篤な合併症 (重症心疾患、肝、腎疾患など) がないものを対象とする。

対象症例に対し、イホスファミド (イホマイド) 1 時間点滴静注後、トポテカン (ハイカムチン) を 2 時間で点滴静注する治療を 1 日 1 回、連続 5 日間繰り返す。薬剤投与終了後は休薬とし、イホスファミド投与開始日から 21 日間をコース治療とする。投与量は第 I 相試験時の場合、登録時に割り付けられる用量レベル、第 II 相試験時は推奨用量 (RD) とされた用量レベルとする。

試験 2 minimally invasive rPII

3歳以上30歳以下の神経芽腫、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、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍で、組織学的に診断が確定しているもの。標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があるもの。ビノレルビン、テモゾロミド投与歴、14日以内の抗悪性腫瘍薬の投与、あるいは手術歴、放射線治療歴がないもの、長径8mmの錠剤の内服ができる、EOGのPSが0-2のもの、本人あるいは代諾者の同意が書面で得られたもの。また、治療に支障をおよぼす重篤な合併症がないものを対象とする。

対象症例に対し、割りつけられた群がA群であればレジメン1 (VNR (点滴静注) +CY (内服) を、B群であればレジメン2 (TMZ+VP : いずれも内服) を開始する。レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止基準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始基準を満たした後にA群であればレジメン2を、B群であればレジメン1を開始し、レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。

#### (倫理面への配慮)

個人データ管理方法: この試験に参加された場合、患者さまのカルテ番号・イニシャル・生年月日が国立成育医療センター臨床研究センターに登録される。この際、個人データは登録コードを用いて全て暗号、匿名化される。このデータは研究目的以外には使用しない。パソコンで個人情報使用時は、インターネット接続から切り離す。また、パソコン内にデータを保存しないようにして、指紋認証USBに保存して鍵をかけて保管する。研究発表、論文化などは、個人が特定できないように行う。研究終了後は、個人に関わる記録データは消去し、記録文書、メモ類は全てシュレッダーなどで粉砕処理する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法: 専用の説明文書を用いる。

未成年者を含む場合の代諾等の方法: 代諾者の説明文書を用いる。

#### C. 研究結果

試験1は、昨年度の班会議などにより確定した研究計画を滋賀医科大学倫理委員会に提出、平成20年2月19日に承認された。また、平成22年6月滋賀医科大学附属病院の高度先進医療に申請し、承認された。

試験2は、平成22年2月に滋賀医科大学倫理委員会で承認されていたが、平成23年12月滋賀医科大学附属病院の高度先進医療に申請し、承認された。また、平成23年7月24日、平成24年2月4日、本研究に関する班会議(国立がん研究センター)に多賀が出席し、本研究の進捗状況、問題点などの報告、討議などに加わった。

該当症例があれば、試験参加を行う予定であり、他院からの紹介患者様を含め、数名候補症例があったが、試験参加の適格基準を満たさない、ご家族の同意が得られないなどから、試験実施にいたった症例は現在までいない。

#### D. 考察

研究遂行にあたる準備は順調であり、あとは遂行するのみである。

#### E. 結論

未定

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

実施ならびに予定なし

厚生労働省科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

分担研究者 康 勝好 埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科 科長兼副部長

研究要旨 増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者を対象として、「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」を実施している。試験全体ではほぼ順調に症例登録が進んでおり、標準治療の存在しないこのような患者群に対する外来ベースで患者のQOLを維持した形での治療の有用性が示唆されている。当センターにおいては比較的年齢の低い乳幼児の症例が多いため、錠剤の内服困難などの問題があってこれまで症例登録を行えなかったが、2012年2月に第一例の症例登録を行った。内服方法の工夫等も行って今後は症例登録を増やし、試験の順調な遂行に貢献する。

#### A. 研究目的

増悪・再発後で既存薬（適応薬および準適応薬）での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、外来治療可能な2レジメン (VNR+CY、TMZ+VP) のいずれから始めた場合により長期の生存が得られるかについて検討する。また、それぞれのレジメンの緩和効果、有効性、安全性についても評価する。

#### B. 研究方法

増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者を対象として、「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」を実施する。この試験では VNR+CY、もし

くは TMZ+VP のレジメンに無作為に割りつけて治療を開始する。1つのレジメン施行中に中止基準を満たした場合には、他のレジメンに切り替えて治療を行う。これら2つのレジメンのいずれから始めた場合により長期の生存が得られるかについて検討する。また、それぞれのレジメンの緩和効果、有効性、安全性についても評価する。

(倫理面への配慮) これまでに行われた治療の内容と、保険適用のない薬剤が含まれる今回の治療との違いについて十分に説明し、文書で参加の同意を得る。不参加の場合にも不利益を被らないように配慮する。患者さんは連結可能匿名化を行い、プライバシーの保護など人権にも配慮する。

#### C. 研究結果

本研究については、埼玉県立小児医療センターの倫理委員会で審査を受け承認され

た。2012年12月に登録候補となる横紋筋肉腫の症例が発生し、試験参加についての説明を行ったが、残念ながら試験参加前に病状が急速に進行し、試験への参加はできなかった。その後、神経芽腫の症例に対する説明を行って同意を取得し、2012年2月に当センターにおける第一番目の症例登録を行った。

2回の班会議に参加して他の参加施設における進捗状況について確認し、今後のプロトコル修正についての検討にも参加した。また高度医療の申請に向けて当センター医事課との協議を行い、準備を進めている。

#### D. 考察

増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対しては、本邦で使用可能な保険適用のある薬剤は存在せず、治療選択に難渋している現状がある。本試験はこのような患者群に対して外来ベースで患者のQOLを維持した形での治療を提供しており、他施設での経験から大きな有用性が示唆されている。当センターにおいては比較的年齢の低い乳幼児の症例が多いため、錠剤の内服困難などの問題があってこれまで症例登録を行えなかった。内服方法の工夫等も行って今後は症例登録を増やし、試験の順調な遂行に貢献する。

#### E. 結論

増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児期の固形腫瘍患者に対する本試験は、患者のQOLを維持した形での治療を提供しており、有用性が示唆される。当センターにおいても今後は症例登録を増やし、試験の順調な遂行に貢献する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takahashi H, Nagatoshi Y, Kato M, ○Koh K, Kishimoto H, Kawai M, Fukuzawa R, Hanada R.: Multifocal Skin Lesions and Melena with thrombocytopenia in an Infant.

J Pediatr. 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]

2) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, ○Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T.: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. Clin Exp Nephrol. 2011 Oct 12.

[Epub ahead of print]

3) Kato M, ○Koh K, Kikuchi A, Toyama D, Mochizuki S, Uchisaka N, Nagatoshi Y, Tanaka R, Oh-ishi T, Nozawa K, Oguma E, Hanada R.: Case series of pediatric acute leukemia without a peripheral blood abnormality, detected by magnetic resonance imaging.

Int J Hematol. 2011

Jun;93:787-90.

4) Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, ○Koh K, Kiyokawa N, Fukushima T, Ishida Y, Saito T,