

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牧本敦	骨肉腫	日本小児がん学会	小児がん診療ガイドライン	金原出版	東京	2011	97-137

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
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	406-415	2011

IV 研究成果の刊行物・別刷

■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

難治性固形腫瘍に対する適応外薬剤の臨床試験

牧 本 敦* 小 川 淳**

はじめに

わが国は、世界に誇るべき国民皆保険による医療システムを確立した一方で、保険償還の妥当性判断が薬事法上の承認内容（効能・効果，用法・用量，など）に依存するという短所を有する。薬事法上の適応取得は，前臨床試験や治験の実施，およびその結果に基づいて製薬企業が行う「企業申請主義」であるため，治療開発のためのコストに見合う市場がない小児がんのような希少疾患では，標準的な治療薬剤ですら治験が行われず，小児がんという効能を有していないことが多かつ

た。

適応外薬とは，日本で製造販売されている薬剤について，承認されている効能・効果あるいは用量・用法以外で使用する場合を指す。小児がんといえば，固形腫瘍に対するイリノテカン，ノギテカンなどがこれに当たる。一方，未承認薬とは，日本で製造販売されていない薬剤のことであり，急性リンパ性白血病に対するクロファラビンや神経芽腫に対するイソトレチノインなどがこれに当たる。本稿では，とくに適応外薬問題の解決を意図して計画・実施した多施設共同臨床試験の実例をあげ，それぞれの臨床試験の目的，デザイン，

表 1 厚生労働省による適応外薬問題の解決策

年代	関連する法律・審議会など	内容
昭和 55 年	保発第 51 号厚生省保険局長通知 (55 年通知)	保険診療における医薬品の取扱いは，「学問上誤りなき」「適正化」を目指すべき
平成 11 年	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」(2 課長通知)	治験結果以外の臨床的エビデンスに基づく公知申請が可能となった
平成 15 年	薬事法改正	医師が自ら治験を行う事が可能となった (医師主導治験)
平成 16 年	抗がん剤併用療法委員会	19 の抗がん剤が公知申請によって承認された
平成 21 年	医政発 0331021 号厚生労働省医政局長通知「高度医療に係る申請等の取扱いおよび実施上の留意事項について」	未承認薬・適応外薬を用いた治療と実地診療の「混合診療」が可能となった
平成 22 年	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (第 1 回)	各学会，患者団体などから要望され検討されている薬剤は未承認薬 89 品目，適応外薬 285 品目，合計 374 品目について早期承認を目指して審議された
平成 23 年	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (第 2 回)	現在，各学会，患者団体などからの要望収集が終了し，間もなく検討が開始される予定である

Atsushi Makimoto Atsushi Ogawa

* 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科〔〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1〕

** 新潟県立がんセンター新潟病院小児科

現状の概説を行う。

I. 適応外薬問題とその対策

1. 厚生労働省による適応外問題解決の歴史

これまで厚生労働省によって実施されてきた施策の一覧を表 1 にまとめた。

2. いわゆる 55 年通知

55 年通知は、各医療現場の実地診療における個々の患者ベースで適用されるものであり、通常は症状詳記を提出することで日常的に対応する。

3. 公知申請

薬事法上の適応拡大を行うためには、適応外通知に基づく公知申請、もしくは治験の実施とその結果に基づく承認申請が必要である。公知申請に使用できるデータには、論文などのエビデンス、公的研究班などによる信頼性の高い臨床試験結果などが通知で規定されているが、抗がん剤併用療法検討委員会による問題解決後は、新たな治験や臨床試験なしに適応拡大できる薬剤は残っていないといえる。

4. 臨床試験の実施による解決

現在、適応外薬問題解決のためには臨床試験を行ってエビデンスを蓄積するしかない。本稿の内容は、その初期の試みの歴史であるといえる。

直接的な承認申請を目指す一つの方法として、平成 15 年の薬事法改正で実施可能となった医師主導治験がある。しかしながら、治験である以上は、企業治験と同様の品質を求められるため、その対応は医師が個人で実施しうる範囲を逸脱していると考えられ、小児がんのような分野で必要な多くの薬剤に関してすべて治験を行うのは現実的ではない。

その後、「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た。この後、適応外薬を併用した治療の有効性をみる臨床試験は高度医療として行うべきものとなり、治験以外の臨床試験を利用した公知申請への道が開けた一方で、適応外薬剤

を用いた臨床試験開始へのハードルは従来よりも高くなったといえる。

II. 臨床試験による問題解決の試み

1. 塩酸イリノテカン

1) 臨床試験名と研究費リソース

臨床試験名は「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」、日本医師会治験推進研究事業 (平成 16~20 年度) によって実施された。

2) この臨床試験を計画した背景と理由

本研究が計画された当時、塩酸イリノテカンは各種小児悪性固形腫瘍に対する第 I 相試験の結果が複数公表され、単剤で約 20% の奏効率を示し、有望視されていた。本臨床試験は、わが国におけるイリノテカンの小児悪性固形腫瘍に対する承認申請を目的とした医師主導治験として実施した。

3) 臨床試験概要

【目的】

① 第 I 相試験における主要目的

再発または進行性の小児悪性固形腫瘍患者に対する塩酸イリノテカンの最大耐用量 (maximum tolerated dose : MTD)、用量規制毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) を推定し、推奨用量 (Recommended dose : RD) を決定する。

② 第 II 相試験における主要目的

第 I 相試験部分を含めた奏効率を算定し、さらに有害事象の頻度・程度より推奨用量の妥当性について検討する。

【対象疾患】

18 歳未満の難治性小児悪性固形腫瘍患者、測定可能病変あり。

【試験デザイン】

単群の非比較オープン第 I - II 相試験

【第 I 相試験の治療計画】

① 開始用量と投与スケジュール :

塩酸イリノテカン : 40 mg/m²/日, 1 時間点滴静注, days 1, 2, 3 および days 8, 9, 10

1 コースを 21 日間とし (2 コース目は days 22, 23, 24 および days 29, 30, 31), 最長 8 コースまで投与を繰り返す。

② 増量のレベル

塩酸イリノテカン：40 mg/m²/日を開始用量（レベル1）とし、3例コホート法による増量試験を行う。

【第II相試験の治療計画】

第I相試験により決定された推奨用量にて、第I相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

【目標症例数】

第I相試験と第II相試験をあわせて30例を目標とする。

4) 現在の進捗状況

合計17症例を登録し、平成21年4月に治験を終了した。有効性結果の概要を以下の①～④に示す^{1,2)}。

- 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%）に部分寛解（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（40 mg/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 ユーイング肉腫の1例および横紋筋肉腫の1例、計2例（2/17例、11.8%）は、24週以上安定病変（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。

この結果は、欧米における各種小児固形腫瘍に対する単剤の第II相試験の結果と同様である。Vassalら^{3,4)}の報告によると、再発神経芽腫に対する奏効率は0%、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である。

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づけとしては、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、少数例の第II相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えないため、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、当該治験データとあわせた公知申請を狙うことが必要となる。

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、ビクリスチンとの併用療法など、いくつかの後継臨床試験を計画している。また、米国Children's Oncology Groupで現在進行中の中間リスク横紋筋肉腫に対する第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、米国のデータをあわせ、適応拡大の可能性が高まると考えられる。

5) 臨床試験に参加したい場合の連絡先

後継の臨床試験は現在計画中であるが、問い合わせは国立がん研究センター中央病院 牧本（amakimot@ncc.go.jp）まで。

2. 塩酸ノギテカン

1) 臨床試験名と研究費リソース

臨床試験名は「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」、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）平成19～21年度、その後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）平成23年度によって実施されている。

2) この臨床試験を計画した背景と理由

小児固形腫瘍のなかでも、とく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た。なお、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、条件付承認を得た。

3) 臨床試験概要

【目的】

小児から若年成人期の固形腫瘍患者の再発・増悪例に対して、ノギテカンとイホスファミドの併用療法の用量規制毒性（DLT）の同定を行い、投与量の最大耐用量（MTD）を決定し、推奨用量（RD）での安全性と有効性について検討する。

【エンドポイント】

① 第 I 相部分

primary endpoint : MTD の決定

secondary endpoints : DLT の同定, DLT 発生割合, 有害事象の発生割合

② 第 II 相部分

primary endpoint : (RD で) 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, 無増悪生存期間 (全登録例), 生存期間, 有害事象の発生割合

【対象】

1 歳以上 30 歳以下の小児および若年成人の再発・増悪をきたした固形腫瘍患者。

【試験デザイン】

単群の非比較オープン第 I - II 相試験

【第 I 相試験の治療計画】

① 投与方法と支持療法

イホスファミド 1 時間点滴静注後, ノギテカン 2 時間点滴静注を大量輸液, メスナ併用, 5 HT 3 阻害剤予防投与下で 1 日 1 回, 連続 5 日間施行する, 21 日間 1 コースの治療を最大 6 コースまで繰り返す。G-CSF は予防投与する。

② 用量レベル

Continual Reassessment Method (CRM) 法に従い, 表 1 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 level 0 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 RD を投与量として, 第 I 相試験と同様の投与方法で治療する。G-CSF の予防投与は行わない。G-CSF 予防投与以外の支持療法は第 I 相試験と同様とする。

【予定登録数】

35~40 例 (第 I 相: 約 20 例, 第 II 相: 15~20 例)

4) 現在の進捗状況

平成 23 年 8 月現在 28 症例を登録して第 II 相パートを継続中である。第 I 相パートとなる 11 症例の解析において, 4 例 4 件の DLT が発生し, MTD はレベル 1, RD はレベル 0 と決定された⁵⁾。

表 2 TI 臨床試験における用量レベル

用量レベル	ノギテカン (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

11 例中の奏効例としては, 完全寛解 1 例 (肝芽腫), 部分寛解 1 例 (横紋筋肉腫) が経験された。

5) 臨床試験に参加したい場合の連絡先

臨床試験への参加については, 研究事務局の国立がん研究センター中央病院 河本博 (hkawamot@ncc.go.jp) まで。

3. ビノレルビン, テモゾロミド

1) 臨床試験名と研究費リソース

臨床試験名は「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」, 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) 平成 19~23 年度によって実施されている。

2) この臨床試験を計画した背景と理由

小児悪性腫瘍領域で早急に適応拡大をはかるべき薬剤として米国医薬食品局 (FDA) があげた, 静注ブスルファン, ビノレルビン, 塩酸ノギテカン (トポテカン), テモゾロミドの 4 剤⁶⁾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でに市販され, 塩酸ノギテカンは上記臨床試験を実施中のため, 小児悪性腫瘍に対するビノレルビン, テモゾロミドの薬剤開発が必要と考え, 臨床試験を企画した。

3) 臨床試験概要⁷⁾

【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から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。

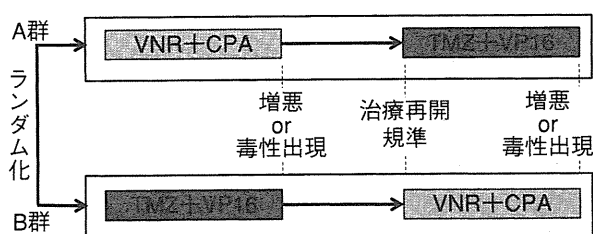


図 rPII 試験のデザイン

ランダム化第II相試験で、同一症例において、治療Aと治療Bをクロスオーバーで投与できるように配慮している。これによって、進行症例に対して2つの治療オプションの提供が可能となる。

VNR：ビノレルピン、CPA：シクロホスファミド、TMZ：テモゾロミド、VP-16：エトポシド。

primary endpoint：全生存期間

secondary endpoints：無増悪生存期間，最終増悪までの期間，治療中止までの期間（1回目レジメン，プロトコル），最良奏効割合，非通院・非入院期間，在宅期間，patient oriented score，有害事象発生数，重篤な有害事象発生割合，有害事象によるレジメン中止数

【対象】

標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があり，かつ，画像検査・骨髄検査・臨床症状のいずれかによって腫瘍の存在が確認される以下の症例。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，原発性脳腫瘍，胚細胞性腫瘍。年齢は3歳以上30歳以下。

【試験デザイン】

ランダム化第II相試験（選択デザイン：図参照）

【治療計画】

割り付けられた群がA群であればレジメン1を，B群であればレジメン2を開始する。レジメン中止規準を満たさない限り，繰り返し治療を行う。レジメン中止規準を満たした場合，施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始規準を満たしたのちに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，レジメン中止規準を満たさない限り繰り返し治療を行う。いずれも外来治療とするが，各レジメンの1コース目は入院管理とする。G-CSFの予防投与はしない。

レジメン1：ビノレルピン（VNR）30分静注+

シクロホスファミド（CPA）継続内服。VNRは25 mg/m²/日を第1，8，15日に静注する。CPAは25 mg/m²/日を第1～28日まで内服する。28日間を1コースとする。

レジメン2：テモゾロミド（TMZ）内服+エトポシド（VP-16）内服。TMZは150 mg/m²/日を第1～5日に内服する。VP-16は50 mg/m²/日を第1～12日に内服する。28日間を1コースとする。

【予定登録症例数】

約45例（片群22例以上）

4）現在の進捗状況

平成23年8月現在，26症例を登録して継続中である。大部分の患者において週1回外来ベースでの治療が可能である。有効性評価については時期尚早であるが，腫瘍の増悪停止など，一定の治療利益を得ていると考えられる患者は複数存在する。

5）臨床試験に参加したい場合の連絡先

臨床試験への参加については，研究事務局の新潟県立がんセンター新潟病院 小川 淳 (atsushi@niigata-cc.jp) まで。

おわりに

適応外薬問題の解決を意図して計画・実施した多施設共同臨床試験の実例をあげ，おのおのの概要について解説した。本稿に紹介した以外にも，単施設における小規模パイロット第I相試験をいくつか行っただけで，多施設共同臨床試験計画の基礎データとすることにより，複数の候補薬剤を体系的に開発していく試みを行っている⁸⁾。多施設共同臨床試験の立案と実現においては，多施設の研究者の協働，研究費の獲得，関連製薬企業への協力要請，さらには高度医療評価制度への対応なども考慮しなければならず，小児がん専門医師・研究者の治療開発に対する見識と行動力が試されているとあってよい。

文 献

- 1) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al : An investigator-initiated registration-directed phase I / II clinical trial of...

- cal 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, et al : Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther* **48** : 327-334, 2010
 - 3) Vassal G, Giammarile F, Brooks M, et al : A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma : a European cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer* **44** : 2453-2460, 2008
 - 4) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al : Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma : a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **25** : 356-361, 2007
 - 5) Kawamoto H, Saito M, Ogawa A, et al : 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) Shapiro A, Hirschfeld S, Dagher R, et al : Food and Drug Administration, Rockville, MD. Pediatric initiatives at the Food and Drug Administration (FDA) : Preliminary results of the oncology program. *Proc Am Soc Clin Oncol* **22** : 2003 (Abstract #2257)
 - 7) Saito M, Kawamoto H, Ogawa A, et al : 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
 - 8) Kawamoto H, Tabei Y, Kimura T, et al : Feasibility and pharmacokinetic study of potential ABCG2 inhibitor, gefitinib (GB), in combination with irinotecan (IRN) for adolescents and young adults (AYA). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2011. June 3-7, 2011 (Chicago) Abstract #9564

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(臨床研究推進研究事業))

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 淳

印刷：(株)新潟印刷

