

201309007A

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・治験推進研究事業))

小児固形腫瘍領域で  
欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 淳

平成26 (2014) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

小児固形腫瘍領域で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-----	1
小川 淳	

## II. 分担研究報告

1. 小児固形腫瘍領域で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-----	7
河本 博	
2. 小児固形腫瘍領域で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-----	13
麦島 秀雄	
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-----	15
原 純一	
4. 小児固形腫瘍領域で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-----	17
菊田 敦	
5. 小児固形腫瘍領域で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-----	18
多賀 崇	
6. 小児固形腫瘍領域で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-----	21
康 勝好	
7. 小児固形腫瘍領域で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-----	25
岡本 康裕	
8. 小児固形腫瘍領域で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-----	28
山田 健志	
9. 小児固形腫瘍領域で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-----	32
石田 裕二	

10. 小児固形腫瘍領域で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 -----	35
稲垣 二郎	
11. 小児固形腫瘍領域で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 -----	37
細野 亜古	
12. 稀少疾患の臨床試験における生物統計学的手法の確立に関する研究 -----	39
吉村 健一	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	43

# I 総括研究報告

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))  
総括研究報告書

小児固形腫瘍領域で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

研究代表者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

研究要旨 ドラッグ・ラグの解消と小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立にむけて2つの臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する TP と IFO 併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験」(試験 1)と「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 2)を施行した。試験 1 は平成 25 年 1 月に登録を終了し平成 26 年 1 月に追跡期間も終了した。2013 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で試験結果を報告した。試験 2 は 4 月から 6 月までに 4 例の登録があり、全 75 例の登録予定数のうち 68 例が集積された時点で登録を終了した。TP についてメーカーに医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の開発要請がなされ、2013 年 6 月に小児悪性固形腫瘍に対して効能又は効果の追加承認が行われた。試験 2 に関しては開発促進を目的に部分解析を行った。

分担研究者氏名・所属研究機関名及び所属  
機関における職名

河本 博  
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科  
医員

麦島 秀雄 日本大学医学部総合科学研究  
所 教授

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

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

多賀 崇  
滋賀医科大学小児科 講師

康 勝好  
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科  
科長兼部長

岡本 康裕  
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診  
療センター小児科 講師

山田健志  
愛知県がんセンター愛知病院整形外科  
部長

石田 裕二  
静岡県立静岡がんセンター小児科 部長

稲垣 二郎  
国立病院機構九州がんセンター小児科  
診療科部長

細野 亜古  
国立がん研究センター東病院小児科 医長

吉村 健一  
神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター 特命准教授

## A. 研究目的

本研究の目的は第一点としてドラッグ・ラグの解消であり、第二点として小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立である。

### 1. ドラッグラグの解消

本研究で評価するトポテシン(TPN)、テモゾロミド(TMZ)、ビノレルビン(VNL)の3薬剤は、いずれも複数の小児癌種に有効で2004年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で米国食品医薬品局から小児固形腫瘍領域で承認を急ぐべきとされた。しかし本邦では小児固形腫瘍に未導入・適応外薬品である。一方小児固形腫瘍に対する抗腫瘍薬の本格的な国内企業治験は皆無で、1980年代から使用薬剤に大きな変化はない。そのため再発治療だけでなく初発治療にもこれらの薬剤を導入することが出来ず欧米の標準治療の実施が不可能になりつつある。つまり「ドラッグラグ」解消は日本の小児固形腫瘍の治療水準を維持するため必要である。

そこで本研究班では小児固形腫瘍に対して欧米で臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬に対してエビデンス収集をおこなうための臨床試験を計画、実施する。平成23年度中に試験1(TPN)、平成24年度早期に試験2(TMZ, VNL)の高度医療制度の導入を計り、また研究期間終了までに適応外申請に至る具体的行程を確定する事を目的にする。

## 2. 小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立

小児固形腫瘍は希少がんであり、かつ、腫瘍種も多い。そのため国内エビデンス確立のために、欧米試験の追試を特に非比較下で行うことは、グローバルな治療開発の中では損失に近い。臨床導入対象の薬剤の欧米での開発相に適した未検討の研究課題の解消に努めることが日本の義務でもある。そこで小児固形腫瘍の治療シーン(再発期、終末期)でグローバルな新知見を得られる開発スキームの確立をめざした。各試験の具体的目的と独創的な点は以下である。

試験1：有効性が確立した再発レジメンのさらなる改善を目指した治療開発

(TI phase I/II)。トポテカンとシクロホスファミドとの併用療法(TC)と異なりイホスファミド(IFO)との併用療法(TI)の情報は欧米にもなく IFO が初発時標準治療に含まれる疾患では TI の有用性情報が再発だけでなく初発治療開発の上で重要となる。

試験2：世界的にもユニークな終末期小児固形腫瘍患者の QOL 改善を目指した低侵襲性外来化学療法の開発 (minimally invasive rPII)。TMZ、VNL 共に併用療法で 3<sup>rd</sup> line 治療薬として有用性が確立しているが、緩和的外来化学療法としての検討はなく、本試験の結果により終末期医療に進歩をもたらさう。

## B. 研究方法

1. 上記の目的達成のため、本研究では以下に詳述する2つの臨床試験「再発小児固形

腫瘍に対する TP と IFO 併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験 (試験 1) と「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 2) を行う。両試験とも既に症例登録が開始されており各研究分担者が所属する施設において症例集積を行った。臨床試験の質を維持するためデータセンター (NPO 法人サクセス治療開発支援センター) への業務委託を行いデータ管理、有害事象報告、効果・安全性評価委員会での検討など一連のモニタリングを行った。

2. また先進医療 B 制度下の実施を前提として試験計画の見直しを図ると共に、臨床研究に関する倫理指針の完全な順守を目指し対応を検討した。

試験 1: 再発小児固形腫瘍に対する TP と IFO 併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験の第 II 相

目的: 小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発早期例に対して、TI 療法の有効性・安全性を評価する。

背景: 欧米の再発標準薬である TPN の適応拡大を最終目標とし、米国で開発された TC 療法に対して、一般に CY より再発症例に有効とされる同系統薬 IFO に替えることでより有効なレジメンを開発する。

治療方法: 第 I 相で決定した 1 回用量にて 5 日間連続投与。3 週 1 コースの治療を最大 6 コース行う。

エンドポイントと試験デザイン: 4 コース治療完遂割合を主要評価項目とし、奏効

割合、(無増悪) 生存期間、有害事象を副次的評価項目とした、第 I/II 試験の第 II 相。試験実施環境と試験期間: 第 I 相から 3 施設追加した 14 施設で、平成 23 年度より高度医療評価制度下 (現在評価会議条件付き承認後) で実施。平成 24 年度 (本研究 2 年目) 中に登録終了し、公知申請による適応拡大への具体的行程に移行する。

症例設定の根拠: 標準的再発治療の治療コース数の下限は 1-2 コース、期待する値は 3-4 コースである。これより主要評価項目では閾値 20%、期待値 40% で継続実施可能で有用なレジメンと判断できるとした。 $\alpha$  片側 0.05、 $\beta$  0.2 として I 相の症例数の変動を加味した無効中止判断を有する 2 段階デザイン optimal flexible design で 11+28=39 人としている。

試験 2: 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

目的: 増悪・再発後で既存薬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) についてそれぞれの有効性について検討する。

背景: 欧米で TPN につぐ再発時の頻用薬で後期開発にある国内未導入・適応外薬の VNL、TMZ の 2 剤について外来緩和療法としての有用性を検討する。いずれも併用療法が有望であり第 II 相の報告がある低侵襲レジメンを採用した。受療機会確保と効率的な臨床情報獲得目的で、2 レジメンを連続して行うデザインとし、いずれのレジ

メンから開始することが有用か比較する。  
エンドポイントと試験デザイン： 全生存期間を主要評価項目とし、副次的評価項目は無増悪生存期間、各レジメンの治療中止までの期間、奏効割合、QOL、有害事象とした Simon's selection design によるランダム化第 II 相試験。

試験実施環境と試験期間： 試験 1 と同じ 14 施設で、薬剤を研究費購入して実施。平成 22 年 12 月に全参加予定施設で倫理委員会承認。実質的に開始後 8-9 ヶ月で全 11 例、月 1 例以上の登録がみられている。平成 23 年度中の高度医療への申請を行い、平成 24 年度は高度医療下に実施。平成 25 年度には高度医療後の適応外解消にむけた治験等、承認申請に直結する試験計画を具体化。

症例設定の根拠： 本試験と同様の対象集団における生存期間の報告はないため、期待する生存延長効果から例数設計を行った。2つの治療群の 1 年生存割合の差が 10% (中央値生存時間で 2 カ月程度)、有効性の劣った治療法の 1 年生存割合が 20~40% の場合を想定した。優れた治療法を選択できる確率が常に 80% 以上になるよう必要症例数 75 例を算出した。

#### (倫理面への配慮)

両試験と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している。

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。試験さんについて患者さんまたは代諾者からの自発的同意を文章で得ること。データの取り扱い規定、個人情報保護を厳守すること。効果安全性検討委員会を組織し、研究開始前及び研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

試験 1 については 2013 年 1 月で症例登録を完了し、6 月の ASCO にて試験結果の一部を公開した。一方 TPN について、昨年度メーカー（日本化薬株式会社）が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の開発要請をうけ公知申請を行った。結果として 2013 年 1 月 31 日 薬食審医薬品第二部会にて公知申請が了承され、その後 6 月に小児悪性固形腫瘍に対して効能又は効果の追加承認が行われた。

試験 2 については昨年度予定登録数を 75 例と改訂した。2013 年 4 月から 6 月までに 4 例の登録があり全 75 例の登録予定数の 68 例が集積された時点で登録を終了した。本年度は試験 2 において 2 件の有害事象報告があった。2 件はプロトコル治療終了 30 日以内の死亡例で 2 例とも終末期であったため治療関連死ではなく原病の進行による死亡と効果・安全性評価委員会より判定されている。プロトコル中止基準、レジメン開始基準、コース開始基準、治療変更基準、投与量、臨床検査に逸脱が散見されたが検討の結果エンドポイントに影響する違反は認めなかった。各実施施設での研究

状況は分担研究報告書で詳述した。

試験 2 は昨年度中の高度医療評価制度（先進医療 B に制度変更）を目指してプロトコル改訂、事前相談を行ってきた。しかし大半の小児がん患者は小児慢性特定疾患の制度により医療費が免除されている。また試験薬は製薬会社からの提供および本科学研究費で購入して賄っている。そのため先進医療 B 制度下に臨床試験を行うと新たに高額な患者自己負担が発生することになり登録が進まなくなる。また VNR に関しては製薬会社から限定的提供を受けるなど協力を受けている。しかし再審査期間が終了して後発品が発売されており、先発メーカーが適応拡大のため費用を負担することにメリットは少なく積極的ではない。

以上の 2 点が障害となり先進医療 B での実施が実現できなかった。そのため本年度は良質なエビデンス確立のため試験を継続することにし、TMZ+VP レジメン初回治療群の奏効についての部分解析を行った。

#### D. 考察

2 試験とも順調に症例の集積が進んで登録は終了しており、試験の進行についても特に問題を認めていない。研究計画時には以下の点を期待される成果として上げたのでその観点から考察を加えたい。

試験実施により、欧米での再発標準薬剤の安全性が担保された臨床使用が可能となる。

(短期的成果)

2 試験とも高度医療下での実施をめざし、最終的に小児がんへの適応拡大が可能とな

る。(中期的成果 1)

欧米で既に開発されたレジメンの追試でなく、グローバルな視点を導入して世界的にも重要なエビデンスが創出できる。(中期的成果 2)

国内小児がん領域における新薬のエビデンス形成および実臨床導入・一般化まで含めた治療開発モデルの確立につながる。(長期的成果)

i に関しては 2 試験下に対象症例の治療が進められており、また試験自体が順調に行われていることから既に達成されたと評価可能である。特に試験 2 においては本邦の小児がん患者を対象に緩和的な化学療法の実施がどの程度受け入れられるか不透明であったが予想以上の登録を見た。このことから本治療コンセプトの化学療法に潜在的な「需要」が有ったことが示された。ii 試験 1 については前述のごとく 2013 年 6 月に小児悪性固形腫瘍に対して効能又は効果の追加承認が行われた。そのため高度医療の条件付き承認は取り下げた。本試験の安全性情報は TPN のインタビューフォーム等に活用される予定である。また既に試験 2 については事前面談を終了し、高度医療(先進医療 B)への申請に向けて準備していたが上述した検討事項により実現が困難となった。これは本試験薬に限らず小児がんに対する薬部療法を先進医療 B 下に開発する場合の共通の問題点と言える。本試験に関しては TMZ と VP の公知申請につなげる目的で部分解析を行った。iii について、試験 1 において既に第 II 相の結果を本年度の

ASCOにて公表し、その後論文化の予定である。試験2については6月に登録を終了し初回TMZ-VPレジメン治療群の奏効に関する部分解析を行い結果を本年のASCOで公表予定である。ivに関しては、試験1においてはユーイング肉腫グループ(JESS)が1st lineの一部として開発継続、feasibility studyを計画中。研究班として情報提供と試験作成に協力している。試験2の結果によりTMZとVNRの適応拡大への行程が確定された場合、今後の小児がん治療薬の開発モデルとなると考えられる。

以上試験1に関してはTPN適応外の解消が図られたことから問題そのものが消失、試験2に関しては試験自体が順調に推移しているものの、TMZとVNRの適応拡大について当初予定していたスキームの見直しが必要となっており「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への申請を見越したエビデンス収集が実際的な戦略と考えられた。

#### E. 結論

本研究の主目的であるドラッグ・ラグの解消と小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立にむけて、2つの臨床試験を実施した。従来本邦においては小児悪性腫瘍再発・難治例を対象にした適応外薬を用いた新規治療開発のシステムが未成熟であったが本試験の計画から実施を通じて試験体制の充実が計られた。結果として二つの試験からグローバルなエビデンス収集が得られている。しかし小児固形腫瘍新規治療薬の

開発を先進医療B下に施行するにあたっての障害も明らかになりより実地的なスキームの開発が課題として残された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当無し

##### 2. 学会発表

H. Kawamoto et al, Multicenter phase I/II trial of topotecan (T) and ifosfamide (I) combination as second-line therapy for pediatric solid cancer: Phase II results. 2013 ASCO Annual Meeting, Abstract No 10050

#### H. 知的所有権の取得状況

該当無し

## Ⅱ 分担研究報告

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))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

研究分担者 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、臨床導入し国内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、特にデータマネー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し、所属施設の研究責任者として症例の登録・治療・追跡にあたった。

TI第I/II相については保険償還が決定した昨年度に35例で登録終了となり今年度は追跡を行った。研究事務局として奏効についてはすでに6月に確定していたため、米国腫瘍学会にて結果公表した。また12月の最終モニタリングと追跡で試験終了となったため、最終解析を実施中である。外来化学療法ランダム化第II相については、今年度は4例の登録で6月に終了。以後は追跡のため、モニタリング、追跡をデータセンターにて実施したが、日本開発レジメンのTMZ+VPの有効性についてのみ公表が決定したため、12月までに研究事務局と奏効の確定をデータセンターサイドとして支援した。

なお施設研究責任者としては、2試験のモニタリング、追跡に対応してCRF、追跡調査を記載・送付した。

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、適応拡大

#### 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今年度になって、国内で初めての神経芽腫を対象とした分子標的薬剤が行われたに過ぎず、それまで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った。小児固形腫瘍の適応薬は、長期に渡ってビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシドに限られており、小児固形腫瘍の治療は、成人悪性腫

瘍に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）を用いることになされてきた。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 年当時にはすでに本研究対象薬のトポテカンはずでに再発治療薬としてほぼ確立しており初発時有用性検討の段階であった。治験実施したイリノテカンが神経芽腫や肝芽腫で欧米での初発時治療に使用されはじめており、本研究の開発対象テモゾロミド、ビノレルビンも再発治療としての検討が開始されつつあった。成人では分子標的療法の開発がすでに中心的になっていたが、小児固形腫瘍領域でも平成 17 年には分子標的薬の開発が始まり、平成 22 年には神経芽腫に特異的な薬剤を用いた免疫療法が確立し、適応外使用も不能なドラッグ・ラグも生じている。このように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、薬剤評価が行われ、薬剤の一般化、すなわち適応を得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（現在の先進医療 B）での評価をする事を目的とする研究として開始した。しかし症例登録が順調で試験進捗が想定以上にははやくいったこと、高度医療での高度医療部分の患者費用負担が大きく、試験としても治療としても成立しないこと、トポテカンについては適応拡大が決定したこと、などから昨年度に制度対応はとりやめた。今年度目標はトポテカンについては、日本人での安全性を国内提供し、トポテカン＋イ

ホスファミド療法の有効性についてユーイング肉腫での初回治療応用のための基礎資料とするため試験終了を目標にした。また、ビノレルビン、テモゾロミドについては自主研究としてエビデンスを形成し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」による適応拡大を目指すことになった。本分担研究は①実施中の 2 試験の試験管理支援、②トポテカンを含む臨床試験の研究事務局業務、③国立がん研究センター中央病院の施設研究責任者としての研究実施を目的とする。

## B. 研究方法

### ①. 実施中の 2 試験の試験管理支援

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：試験 1）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ビン＋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」（「外来化療ランダム化第 II 相試験」：試験 2）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同じ仕組みで整備している。昨年度に試験 1 では高度医療評価制度を取り下げており、また試験 2 では高度医療評価制度から先進医療 B への変更に伴い、先進医療 B に対しての有害事象報告体制を検討したが、先進部分の多大な患者負担と症例登録が想定以上によく、本年度初めに予定通り終了となることが想定されたため、結果として、2 試験とも従来の体制でおこなった。

## ②. トポテカンを含む臨床試験の研究事務局業務

TI療法第I/II相試験については年2回のモニタリングによる事務局確認を行い、前期のモニタリングにあわせて、奏効の事務局確認をおこなった。

## ③. 国立がん研究センター中央病院の施設研究責任者としての研究実施

国立がん研究センター中央病院の既登録症例のプロトコル治療の実施とCRF記載、追跡およびプロトコル治療終了例でのCRF記載、追跡を行い、新規患者登録を試験2について3例おこなった。

(倫理面への配慮)

①.については試験管理支援指導であり、②.については研究事務局業務のため、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、②とも臨床研究に関する倫理指針に従った試験運用をおこなった。

③.については臨床研究に関する倫理指針にしたがい、前施設研究責任者(本年度より変更)を引き継ぎ、同意取得、治療を実施した。

## C. 研究結果

### ①. 実施中の2試験の試験管理支援

実施体制も結果的に従来通りとなったため、試験管理支援上は本年は特に運用上問題はなかった。試験2について試験終了まへの一部有効性についての公表についての可否が効果安全性評価委員会にて検討されたが委員会運用は適切になされた。内容については他の研究報告書参照。モニタリングは追跡調査をふくめて各試験について2回ずつ実施し、前半のモニタリングに合わ

せた形で6月には試験1について奏効の確認を追加作業し、後半のモニタリングに合わせた形で12月には試験2についてTMZ+VPレジメンの奏効確認を追加作業した。また現在試験1について最終解析準備中である。

なお、本年はデータ管理も体制も変更なく、研究分担についても前年同様のまま、後半(10月)よりNPO法人サクセスより国立がん研究センター早期・探索研究センターにデータセンター機能が異動となった。

## ②. トポテカンを含む臨床試験の研究事務局業務

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

昨年1月にトポテカンの適応拡大の決定に伴う先行保険償還が1月から開始されたこと、昨年度前半のモニタリングから本レジメンの早期有効性確認を目的とした4コース完遂割合が完遂の定義によらず(保守的に5コース開始例)としても想定した水準を上回ることが確認沙汰ため、全39例の登録予定数であったが35例で終了している。このため今年度研究では、主要評価項目達成の結果の報告を6月に米国臨床腫瘍学会で発表した。

主な結果について下記に示す。

1. 第I相からの試験期間は、登録機関2008年2月から2013年1月の5年。8施設35例。追跡期間2014年11月のモニタリング・追跡にて終了。
2. 第I相での用量同定(CRM法を用いた): 目標レベルはLevel1であったが、血液毒性Grade4の6日以上持続

という DLT により（血液毒性以外の DLT はなし）、Level0 のトポテカン 0.6mg/m<sup>2</sup>/回、（イホスファミド 1.2g/m<sup>2</sup>/回、2 剤の 5 日間連続投与は固定）と決定した。11 例で決定。

3. 第 II 相は 30 例、第 I 相の Level0 症例 5 例をあわせ第 II 相評価対象は 35 例。年齢は平均 12.8 歳（1-28）、神経芽腫 5 例（17%）、横紋筋肉腫 7 例（24%）、ユーイング肉腫 6 例（21%）、肝芽腫 2 例（7%）、骨肉腫 5 例（17%）、髄芽腫 1 例（3%）、他の肉腫（10%）。前治療の中央値 12（3-20）、80g 以上のイホスファミド使用例 2 例。大量化学療法実施歴 9 例（31%）。
4. 主要評価項目：  
中央値 4 コース（6 コース完了）であり、4 コース完遂割合は以下。29 例中 10 例以上で 3 割を超えるため当初の早期有効性閾値はどの定義でも達成した。  
（4 コースの投与が完了した）： 15/29（52%）  
（毒性中止とならず 4 コース終了）： 14/29（48%）  
（5 コース目を開始した）： 11/29（38%）
5. 副次的評価項目  
奏効割合は 4 人（CR2 例、PR2 例）13.8%（95%CI: 3.9-31.7%）、無増悪生存期間中央値は 103 日（95%CI 43 - 299days）、1 年無増悪生存割合は 22.0%（95%CI: 9.0- 38.6%）、2 年無増悪生存割合は 9.2%（95%CI : 1.7-24.4%）、生存期間中央値 511 日（95%CI 282 - 729 日）、1 年生存割合は 64.7%（95%CI: 44.2-79.2）、2 年

生存割合は 30.5（95%CI : 14.6-48.1%）、3 年生存割合（95%CI : 1.8 -25.2%）であった。

有害事象は Grade4 の非血液毒性は見られず、Grade3 の非血液毒性は疲労 1 例、食欲不振 2 例、発熱性好中球減少のべ 3 例、Grade3、4 の好中球減少を伴う感染 3 例、それ以外の感染が 2 例、であった。脱毛は 7 割と頻度が高かったが、2 割を超える Grade2 の有害事象は全治療期間で 1 回以上おこった例数として 5 例で 2 割とわずかだった。血液毒性で Grade3,4 の好中球減少は 87%とたかいが、FNは 9%のみであり、実施可能性の高いレジメンであることが確認できた。重篤な有害事象報告はプロトコールに有害事象記載がなかったため、輸血副作用の Grade 2 のアレルギーおよび骨折 Grade2 について行ったのみであった。また今年度のモニタリングについては、最後症例のみが今年度に入っても治療していた例であり、モニタリング情報の更新は 35 例目症例のみであり、逸脱は尿検査の一部、血液検査の遅延のみであった。

### ③. 国立がん研究センター中央病院の施設研究責任者としての研究実施

本年は試験 2 で 3 例の登録をおこなったが、試験 2 も 6 月で登録終了となったため、治療中の例にプロトコール治療をすすめた。大きな CRF 記載等の遅れなく実施ができた。

## D. 考察

### ①. 実施中の 2 試験の試験管理支援

試験実施体制は、本研究以前から構築してきたものであり、高度医療（先進医療 B）

対応がない範囲においては、十分な支援が可能であった。ただし、モニタリングにより逸脱等の確認などをおこなっても、2 試験とも患者 QOL が重要な再発例であるため、臨床現場で患者の都合優先となり、検査、検査間隔、などの逸脱は学習効果が見られなかった。

一定の安全性が確かめられた場合、開発相と安全性に応じて、検査間隔を広げるなどについて検討することをあらかじめ実施計画書に記載するなどして、適切な改訂も必要と考えられた。

今年度はデータセンターが NPO 法人サクセスから国立がん研究センター早期探索研究センターへ移動となったが、体制は変化しないため、移動による問題は生じていない。

## ②. トポテカンを含む臨床試験の研究事務局業務

昨年度、適応拡大が決定し、今年度の半ばには上市されるに至り、薬剤提供を受けて実施した本試験の適応拡大という最終目標が達成できた。また、研究機関中に米国臨床腫瘍学会へ公表することもでき、本研究は厚労行政上の意義も高いものとなった。

また、ユーイング肉腫では、初発例の治療にトポテカン+イホスファミド療法を組み入れた治療法の開発が決定し、1st line 治療への寄与も決定的となった。

本試験ではすでに得られている成人・小児の情報を生かした方法で用量同定を行い、症例情報を有効に利用することで無効中止をおいた 2step design を使用したが、エンドポイントも達成でき、目的とした早期の有効性と安全性をすることができた。本デザインは同様の状況にある薬剤で、特に再審査期間が終了した適応外薬品の小児が

んもしくは稀少がんでの開発にも応用可能と思われた。また、本試験での有害事象などについて、インタビューフォームを通じて一般診療に役立つことが期待される。

## ③. 国立がん研究センター中央病院の施設研究責任者としての研究実施

当院は 2 試験とも症例数が最も多いが、科の CRC を確保することにより、CRF 記載の遅れを最小とし、追跡調査への対応も即自的に行うことができたと考えている。特に実施上の問題はなかった。

## E. 結論

①. 2 試験についての試験管理を実施し、試験 1 では学会での公表準備および最終のモニタリングを行っており、最終解析準備を実施中である。試験 2 では登録が終了し、来年度初めに追跡も終了することができた。モニタリング 2 回を実施した。効安事務も特に問題なく終了できた。

②. 試験 1 については、6 月に結果の公表を行い、現在最終解析準備をデータセンターとともに進めている。試験期間中に試験終了とすることができた。結果エンドポイントは達成し、早期の有効性が確認されると同時に、有害事象も血液毒性のみで発熱エピソードも少なく、有用性の高いレジメンであることが示唆された。さらにトポテカンが上市され、本試験の最終目標を達成することができ、本試験での有害事象などについて、インタビューフォームを通じて一般診療に役立つことが期待される。

③. 国立がん研究センターの施設研究責任者として、試験 2 の登録と 2 試験のプロトコル治療の実施、CRF 記載、追跡への対応などを CRC との協働で実施した。

**F. 研究危険情報**

特になし

**G. 研究発表**

試験 1 は 2013 年の米国臨床腫瘍学会の Annual meeting にて公表した[1]。

1. Kawamoto, H., et al., Multicenter phase I/II trial of topotecan (T) and ifosfamide (I) combination as second-line therapy for pediatric solid cancer: Phase II results. ASCO Meeting Abstracts, 2013. 31(15\_suppl): p. 10050.

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))  
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の  
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。

「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」に対する臨床研究の適応患者は、本年度いなかったため登録できなかった。

**A. 研究目的**

小児固形腫瘍の治療成績は、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。

#### C. 研究結果

(1) 「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファイミド(I)併用(TI療法)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」の登録症例：当院で昨年度は、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。2013年1月に登録期間が終了した。治療中の症例も認めなかった。

(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」：当院での登録症例は、昨年度1例で、重篤な有害事象等は、認めず、臨床試験を行えた。本年度は、適応となる登録患者はいなかった。また2013年6月に本研究も登録期間が終了した。

#### 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)とイホスファイミド(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」に対しては、一昨年度は適応患者がい

たが、本年度は、登録適応患者は、いなかった。またTI療法に関しては今後ユーイング肉腫ファミリー腫瘍初発患者へのファーストライン治療への導入を計画中である。

#### 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

小児固形腫瘍で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の  
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」

研究分担者 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 相試験へ今年度は 1 例の登録を行い、これまでに計 10 例の症例登録を行った。今年度はこれら 10 例全例で観察を行なったが、全例進行のため、観察を終了しました。なお特に問題となるような有害事象は認められず、外来で安全に実施することができた。

**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 相試験に症例登録を行い、CRF への迅速かつ正確な記入と返送など、本臨床試験の確実な遂行に協力する。

**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。

**C. 研究結果**

**1. 登録症例と観察**

当院からは、今年度は 1 例の登録を行い、これまでで合計 10 例の登録を行った。全例で観察を終了した (最終平成 25 年 11 月 28 日)。報告を必要とする重篤な有害事象は認めず、全例で安全に外来で試験治療を実施できた。

**2. 本臨床試験についての議論**

班会議において、モニタリング報告に基づいて、試験遂行についての議論を行った。

**D. 考察**

本臨床試験は順調に症例登録が進捗し、当施設からも 10 例の登録を行うことができた。これは全登録数の約 2 割にあたり、本試験に大きく貢献することができた。最終的な解析を待つ必要があるが、少なくとも当施設の 10 例の登録例での経験では、安心して外来で実施可能であり、緩和的化学療法として患者の QOL の向上に資するものであった。

**E. 結論**

当院での 10 例では、プロトコール改正を必要とするような有害事象は経験されなかった。