

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。

試験タイプ: ランダム化第 II 相試験 (選択デザイン)

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

0.3. 対象

- 1) 罹患している悪性腫瘍が、以下の疾患であることが組織学的に診断されている
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
- 2) 3 歳以上 30 歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) ビノレルビンとテモゾロミドについて、いずれも投与歴がない
- 5) 以下のいずれかを 1 つ以上を満たす。なお
 - ① 28 日以内の直近の画像検査 (CT、MRI) において、少なくとも 1 つの腫瘍性病変が確認され、それが以下のいずれかを満たす。測定可能病変の有無は問わない。
 - A) 比較可能な画像検査にはない新病変がある。新病変について組織学的な診断は不要
 - B) 直近画像から 21 日以上前の比較可能な最新の画像検査と比して、1 つ以上の腫瘍性病変が増大もしくは確認できるすべての腫瘍性病変が不変
 - ② 腫瘍と関連する症状が存在する
 - ③ 腫瘍の骨髄転移が確認されている
- 6) 14 日以内の抗悪性腫瘍薬 (ニトロソウレア以外)、28 日以内のニトロソウレア、いずれも使用歴がない
- 7) 緩和的放射線治療の場合、照射終了後 14 日以上、緩和的ではない放射線治療の場合、照射終了後 21 日以上が経過している。なお、緩和的な放射線治療は疼痛制御、止血目的など根治を目指さない 30Gy 以下の低線量治療とし、緩和目的でも照射量が多い場合は緩和的としない (使用頻度が比較的高い 37.5Gy / 15Fr などの 30Gy を超える線量の場合は緩和的な放射線治療とはしない)。
- 8) 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない
- 9) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0~2 のいずれか
- 10) 臓器機能が保たれている
- 11) 長径 8mm 錠剤が内服できる
- 12) 成年の場合: 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている
満 16 歳以上の未成年の場合: 試験参加について患者本人および代諾者*から文書で同意が得られている
満 15 歳以下の年齢の場合: 試験参加について代諾者*から文書で同意が得られている
*代諾者は「臨床研究の倫理指針」の定義による。

0.4. 治療

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みたした後に 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。

A 群: レジメン 1 (VNR+CY) → レジメン 2 (TMZ+VP)

B 群: レジメン 2 (TMZ+VP) → レジメン 1 (VNR+CY)

レジメン 1: ビノレルビン (VNR) 30 分静注 + シクロホスファミド (CY) 継続内服。VNR は 25mg/m²/d をコース開始日を d1 として、d1, 8, 15 に静注する。CY は 25mg/m²/d を d1-28 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)内服。TMZは150 mg/m²/dをコース開始日をd1としてd1-5に内服*する。VPは50 mg/m²/dをd1-12に内服*する。28日間を1コースとする。

あ *体表面積による投与量内服するための実際の内服方法は6.1.2参照

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 約45例

予定研究期間: 登録期間3年、追跡期間1年、総研究期間4年)

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(16.3)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: 治療開発支援センター(16.10)

有害事象報告の手続き: 治療開発支援センター(16.10)

試験情報ウェブ・サイト: <http://www.nposuccess.jp/datacenter/>

目次

0.	概要	2
0.1.	シエーマ.....	2
0.2.	目的.....	2
0.3.	対象.....	3
0.4.	治療.....	3
0.5.	予定登録数と研究期間.....	4
0.6.	問い合わせ先.....	4
1.	目的	8
2.	背景と試験計画の根拠	9
2.1.	小児固形がんの本試験対象疾患.....	9
2.2.	小児固形がんの治療開発の現状.....	9
2.3.	増悪・再発例および終末期例と治療開発.....	9
2.4.	対象集団選択の根拠.....	11
2.5.	腫瘍関連合併症.....	12
2.6.	予後因子/予測因子.....	12
2.7.	治療計画設定の根拠.....	13
2.8.	試験デザイン.....	22
2.9.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	25
2.10.	本試験の意義.....	26
2.11.	薬物動態学・薬力学試験(PK-PD 試験)について.....	26
3.	本試験で用いる規準・定義	26
3.1.	「標準的抗腫瘍薬」の定義.....	26
3.2.	試験に関連する組織・施設・人の名称に関する定義.....	27
4.	患者選択規準	28
4.1.	適格規準(組み入れ規準).....	28
4.2.	除外規準.....	28
5.	登録・割付	29
5.1.	登録.....	29
5.2.	割付.....	30
6.	治療計画と治療変更規準	31
6.1.	プロトコール治療.....	31
6.2.	プロトコール治療中止・完了規準.....	36
6.3.	レジメン治療中止・開始規準.....	37
6.4.	コース開始規準.....	38
6.5.	治療変更規準と変更内容.....	38
6.6.	推奨される/推奨されない併用療法・支持療法.....	40
6.7.	後治療.....	41
6.8.	用量制限毒性 DOSE LIMITING TOXICITY (DLT) の定義.....	41
6.9.	DLT 報告の対象と方法.....	42
7.	薬剤情報と予期される有害反応	43
7.1.	薬剤情報.....	43
7.2.	予期される有害反応.....	45

7.3.	有害事象/有害反応の評価	49
7.4.	有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係	49
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	50
8.1.	登録前評価項目	50
8.2.	初期安全性評価対象(試験開始後 10 例)の 1 回目のレジメンの 1 コース目の検査と評価	51
8.3.	プロトコル治療期間中の検査と評価(レジメン 1、レジメン 2 に共通)	52
8.4.	治療終了後の検査と評価	52
8.5.	スタディカレンダー	53
9.	データ収集	54
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	54
10.	有害事象の報告	55
10.1.	発現通知、報告義務のある有害事象	55
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	56
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	56
10.4.	治療開発支援センターの責務	57
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	57
11.	効果判定とエンドポイントの定義	58
11.1.	効果判定	58
11.2.	解析対象集団の定義	61
11.3.	エンドポイントの定義	62
12.	統計的事項	65
12.1.	デザイン	65
12.2.	主たる解析と判断基準	65
12.3.	中間解析と試験の早期中止	66
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	66
12.5.	最終解析	66
13.	倫理的事項	67
13.1.	患者の保護	67
13.2.	インフォームドコンセント	67
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	68
13.4.	研究実施計画書(プロトコル)の遵守	68
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	69
13.6.	プロトコルの内容変更について	69
14.	モニタリングと監査	71
14.1.	モニタリング	71
14.2.	施設訪問監査	72
15.	特記事項	73
15.1.	ビノレルビン(ナベルビン®)、テモゾロミド(テモダール®)、エトポシド(ラステッド S®)の配布・管理	73
16.	研究組織	74
16.1.	本試験を実施する研究班	74
16.2.	研究代表者(STUDY CHAIR)	74
16.3.	研究事務局(STUDY COORDINATER)	74

16.4.	研究事務局補佐(CO-STUDY COORDINATOR)	74
16.5.	試験デザイン担当	74
16.6.	施設	75
16.7.	本試験の研究グループ	75
16.8.	臨床試験審査委員会	75
16.9.	効果・安全性評価委員会 (DATA AND SAFETY MONITORING COMMITTEE: DSMC)	75
16.10.	治療開発支援センター	76
17.	研究結果の発表	77
18.	略号の定義	78
19.	参考文献	80

【使用する規定・規準】

- 毒性規準(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(本実施計画書では「CTCAE」とのみ表記した場合はこれの略語とする))
- 小児検査基準値表(国立成育医療センター 臨床検査部)
- ECOG performance status(PS と略す) 翻訳

Ⅱ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果に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	第3章 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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
牧本 敦	難治性固形腫瘍に対する適用外薬剤の 臨床試験	小児外科	Vol.43 No.11	1159-1164	2011

Ⅲ 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。小児がんでいえば，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ず、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、ビン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. ビノレルピン, 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」, 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, ビノレルピン, 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ピン, 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。

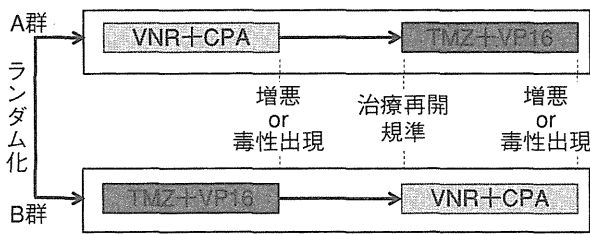


図 rPII 試験のデザイン

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：ビノレルビン、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，プロトコール），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：ビノレルビン（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うえで，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いつてよい。

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

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 小川 淳

印刷：(株)新潟印刷

