

## 高度医療 評価表 (番号 028 )

評価委員 主担当： 山 中  
副担当： 堀 田 副担当： 田 島 技術委員： 加 藤

高度医療の名称	再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	トポテカンは主として単剤および他の抗悪性腫瘍剤との併用で様々ながん種に用いられるようになったカンプトテシン誘導体である。本治療は、イホスファミドとの併用療法の開発を行うことで、トポテカンの臨床導入とともに、早期の再発症例に対して既存治療では得られない有効性を求めるものである。

## 【実施体制の評価】 評価者：堀 田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>申請医療機関は特定機能病院であり、がんに関する診療体制と臨床試験の実施体制は充実している。また、倫理審査委員会の構成は臨床研究に関する倫理指針に準拠しており問題はない。モニタリング体制はがん臨床研究事業が委託する NPO 法人がん治療開発サポート (SUCCESS) の治療開発支援センターがデータセンターとして機能していることから十分に確保されていると判断される。効果・安全性評価委員会も研究参加施設外の専門家を含めて独立性が保たれる体制が確保されている。申請の医療技術は増悪・再発の小児固形がんに対する適応外薬を用いた新規 2nd line 化学療法の開発にかかるものである。増悪・再発小児がんは予後不良であり、有効な 2nd line 治療の確立が望まれているが、社会的弱者であること、罹患率が低いことなどから現状では企業治験の対象となりがたい現状を考慮すれば、本医療技術は増悪・再発小児がんに対する開発レジメンとして有用性が期待できる。</p> <p>問題点として、対象集団を 1 歳から 30 歳以下としており、最近では当該疾患の治療コンセプトは小児から成人まで共通になりつつある状況は理解するが、年齢の高い患者が入院治療を必要とする場合などに小児科単独で対応可能かどうか懸念がある。院内における内科医師との連携が必要ではないか。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

## 【実施体制の評価】 評価者：加藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 塩酸ノギテカンは、欧米ではすでに小児固形型腫瘍に対する軸となる抗がん剤と据えられている。 日本での薬事承認を得るための有用な高度医療と考える。			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）			

## 【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ○ トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって如何なる治療効果が期待出来るかが不明である。 ○ 研究事務局及び研究代表者の連絡先について記載はあるが、患者相談窓口の記載が無く、患者相談等の対応が整備されていない。 ○ 16歳の患者さんに理解させるには、やや難解な文章のように思われる。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） ○ トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって期待出来る効果について、具体的に記載すること。 ○ 患者相談窓口を設けて記入すること。			

## 【プロトコルの評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適	・	<input type="checkbox"/> 不適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p><u>開発ロードマップについて</u></p> <p>欧米で標準治療として認識されているのは TC 療法の中でのトポテカン使用である。一方、今回の試験で得られるのは過去に（国内外で）データのないトポテカン+イフォスファミド（TI）療法の成績である。ロードマップでは「トポテカンの公知申請を目指す」と位置づけられているが、本邦でのトポテカン適用拡大をどのように考えるかについて明示してほしい（TI 療法としてトポテカンの適用拡大を目指すのか、あるいはそうでないのか）。</p> <p><u>プロトコールについて</u></p> <p>プロトコールの内容はおおむね適切と思うが、下記のいくつかの点について記載の変更・追加が必要である。</p> <p>8. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <p>適格基準 3), 6), 12) については照会事項（別紙）について修正のこと。適格基準 12) については「腫瘍と関連する症状」といった表現は曖昧である（“関連する症状”は明らかものから判断が微妙なものまで多様である）。</p> <p>9. 治療計画の内容</p> <p>申請様式第 3 号 8 頁では「G-CSF の予防的投与は認めない」としているが、41 頁 6.4.3（第 II 相部分における G-CSF 予防投与開始規定）では一定条件の下で予防的投与をすることになっている。もし予防的投与を認めるのであれば、G-CSF の開始、中断、再開などに関する基準を規定すること。また、G-CSF の投与を行なった場合には費用が増加する。「白血球数が減る」といった具体的な現象が生じる前に実施される、試験治療に付随した予防的な投与と解釈できるが、G-CSF の費用は高度医療部分に含まれない（保険給付分の対象となる）という解釈でよいのか。</p> <p>10. 有効性及び安全性の評価方法</p> <p>a) 主要エンドポイントに治療完遂割合を採用する理由： 複数の異なった種類のがんを対象とする試験であり、奏効率が唯一の選択肢ではない可能性については理解する。しかし、投与 4 コースの完遂割合を選択する理由、そして完遂割合の成績が（一定の評価を得ている）他レジメンと同程度であればよしと考える理由、これらの点がプロトコールでは明らかにされていない。TI 療法の妥当性を判断する上で、したがって、本試験を実施する上で第一義的に重要な事項である。</p> <p>b) 中止基準： 4 コースまでに腫瘍が増大せず（つまり、CR/PR/SD のいずれかを達成し）、かつ毒性等による治療中止も生じなければ、4 コース完遂割合（主要エンドポイント）の分子に数えられる。つまり、TC 療法の有効性をはかる上で SD は favorable な事象と判断されている。一方で、4 コース終了時に SD であれば、治療</p>	

中止とする旨が記載されている (p. 40 中止基準)。仮に被験者全員が 4 コース終了時に SD とすれば、100%の完遂割合となって主要エンドポイントに関しては最適な成績となるのに、全員がこの時点で治療中止となってしまう。T1 療法の投与は最大 6 コースとしており、かつ有効性をはかる主要エンドポイント上では favorable な事象に至っているのだから、Dose Intensity を高めるという観点からは T1 療法を継続すべきではないだろうか。上の a) 「4 コースの完遂割合が過去のレジメンと同程度のとき、なぜ T1 療法をよいと考えるのか」という点に本質的に関係するが、この点についても説明していただきたい。

- c) 腫瘍縮小効果の判定について： 小児癌領域で標準的な定義を採用しているのか、本試験独自の modification をしているのか、不明な箇所がある (RECIST に 2 方向積和を混ぜる評価方法、それから 2 コース目 day6 までの期間は臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみでは増悪としない評価方法など)。ヒストリカルデータとの比較をおこなって治療法の是非を問うシングルアーム・デザインなので、比較という観点からは標準的に採用される定義が望ましい。本試験独自の modification をするのであれば、その必要性について明確にすること。

#### 14. 患者負担の内容

説明文書の中に「この臨床試験は高度医療として厚生労働省から認められているので」、「高度医療部分の自己負担〇円を除けば、通常通り保険診療が受けられる」といった記載がみられる。高度医療評価制度に関する説明は文書内になく、治療法の内容自体がお墨付きである印象を与えうる (文書内の他箇所でも、臨床試験であることは説明されている)。

#### 16. 個人情報保護の方法

申請様式 3 号 13 における記載とプロトコール 13.3 (p. 75) の内容は異なる。前者では「(DC の発行する) 個人識別番号で DC とのやり取りを行なう」とされているが、後者には「カルテ番号を用いて DC とのやり取りを行なう」旨の記載がある。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

上記の事項について修正を行なうこと。

なお、高度医療部分の症例数は 22 例である。第 I 相部分のうち RD で投与された症例は 5 例、(第 I 相後に) 第 II 相部分へ登録された症例は 6 例である。したがって、現時点で RD による投与を施行された症例は 11 例となる。第 II 相部分の予定登録数は計 33 例なので、今後 22 例の登録が行なわれる。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	22 例		予定試験期間	承認日より平成 24 年 7 月
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>試験実施体制は適切に整備されており、試験計画もおおむね妥当である。ただし、プロトコールや説明文書の内容に一部不明確な部分や記載が一貫していない部分が見られる。各構成員による上記の指摘事項に関して修正されれば、「適」と判断する。以下については推奨にとどめるが、確実な実施の担保のためには必要と考えるので善処をお願いしたい。</p> <p><u>各施設の内科担当医の設置</u></p> <p>【実施体制の評価】で指摘されているように、若年成人の被験者に対しては小児科以外の部署との大きな連携が必要になる。その際、若年成人に対する合併症のマネジメントの問題、さらに若年成人を小児病棟で入院管理する際の管理上の問題、などが生じる可能性がある。試験の安全性の担保および病院内の理解を得る目的で、本試験の内科担当医を施設毎に正式に設置することを推奨する。</p> <p><u>説明文書の改訂</u></p> <p>現在の説明文書は「成年の場合は本人、16 歳以上の未成年の場合は本人および代諾者、16 歳未満の場合は代諾者」を対象に作られた旨の記載がある。【倫理的観点からの評価】で指摘されているように 16 歳の方に理解させるにはやや難解な文章と思われる。16 歳で区切ったのは「臨床研究に関する倫理指針」内の第 4-2 細則 1 に則ったことだと思うが、この試験に参加される大部分の被験者は小児である。「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号）」、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集について（平成 13 年 6 月 22 日）」に沿って、被験者の年齢層に対応したいくつかのアセント文書を準備することを推奨する。</p>				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

平成 22 年 6 月 15 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法  
（028）」に関するコメント

対象集団を 1 歳から 30 歳以下としており、最近では当該疾患の治療コンセプトは小児から成人まで共通になりつつある状況は理解するが、年齢の高い患者が入院治療を必要とする場合などに小児科単独で対応可能かどうか懸念がある。院内における内科医師との連携が必要ではないか。

平成 22 年 6 月 16 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」についてのコメント（平成 22 年 6 月 15 日）に対する回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「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」研究事務局  
河本 博

質問： 対象集団を 1 歳から 30 歳以下としており、最近では当該疾患の治療コンセプトは小児から成人まで共通になりつつある状況は理解するが、年齢の高い患者が入院治療を必要とする場合などに小児科単独で対応可能かどうか懸念がある。院内における内科医師との連携が必要ではないか。

回答：

小児科が責任科となっている場合に、成人対象に化学療法を実施する際の、支持療法・合併症管理対策の現状について説明いたします。

実施医療機関のうち、大学病院小児科では初診時は中学生以下が診療対象ですが、再発治療や治療終了後の合併症管理のためがん患者に特化した長期的管理が必要となることがあり、この場合は成人年齢に達しても一般に小児科が主科として診療継続いたします。

一方、がん専門病院では、骨軟部肉腫など思春期及び若年成人発症のがん患者が日常診療の対象です。そのため小児科といえども、悪性腫瘍を対象とする限り、成人に対する化学療法の標準的支持療法の理解と実施は必須要件となります。

ただし、成人特有の慢性疾患合併例での適切な対処等は通常の小児科研修の対象となっておらず、小児同様に若年成人対象に総合的な診療提供を十分に行えない可能性があります。これに対しては、平素から合併症に対して、専門内科（内分泌・代謝科、循環器科、化学療法科）への診療依頼を通じて協働しております。当院におきましても、試験実施に際しては、成人臨床腫瘍専門科である化学療法科の責任医師に共同研究者としてご協力いただく形で、倫理委員会承認を得て、実施しております。

また本技術を申請する段階では協力医療機関となっておりますが、試験としては本年度から国立がん研究センター東病院が参加予定となっております。当該施設においては逆に内科しかありません。この場合にも、思春期特有の患者管理などが問題になる場合もありますが、他の実施医療機関との連携も図ることで、試験実施が可能と考えております。

以上、実地診療として化学療法を行う上では、普段よりの内科など他科との連携は前提であり、かつ、普段から適切な診療科との協働のもと診療実施しております。ご懸念およびご助言に対して、本技術を実施するに当たって現状で追加的な対策には及ばないものと考えます。

なお、試験実施体制として、明示的に試験実施体制の中に内科担当を設定する必要

性については、日常診療で上記体制であることに加え、集学的治療が一般化している臨床腫瘍領域で疾患を専門とする科が全体の治療戦略の調整を行うことが標準的であることから、責任科・主科として単科で設定し、確実な実施責任を明確とすることが適切と考えております。

平成 22 年 6 月 16 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法  
（028）」に関するコメント

- トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって如何なる治療効果が期待出来るかが不明である。
- 研究事務局及び研究代表者の連絡先について記載はあるが、患者相談窓口の記載が無く、患者相談等の対応が整備されていない。
- 16歳の患者さんに理解させるには、やや難解な文章のように思われる。

平成 22 年 6 月 18 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」についてのコメント（平成 22 年 6 月 16 日）に対する回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「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」研究事務局  
河本 博

質問： トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって如何なる治療効果が期待出来るかが不明である。

回答：

## ① 効果を発揮する仕組みについて

古典的な殺細胞性抗悪性腫瘍剤の薬効機序は、分子標的薬剤に比べて曖昧な部分が多く、学術的な関心は大きくても、被験者にとって意味のある情報とは考えなかったため、「効果を発揮する仕組み」として説明する文書を明記しておりませんでした。小児領域では現時点で確立された分子標的療法はなく、特に日本では早期開発もほとんどなされないため、薬効機序までを説明することは実地臨床上も一般ではありません。この背景から、本技術で予定の実施医療機関ではいずれの倫理審査委員会でも指摘なく、承認いただいております。

ただし、御指摘のように、高度医療評価制度の趣旨と意義に鑑み、説明文書の中に簡単に記載することは必要であると理解いたします。

以下の一文を 4 ページ、「トポテカンが適応外の薬であること」の前に挿入することについて、次回の改訂申請時に当試験効果・安全性評価員会に審査依頼を予定いたします。

「トポテカンは、I 型トポイソメラーゼという酵素を阻害することで DNA 合成が困難となり細胞に障害を起こす薬です。」

## ② 併用により期待できる治療効果に関する内容について

併用の効果については「トポテカンと組み合わせる薬としてイホスファミドを使用する理由」に記載しております。

殺細胞性薬剤の併用療法による薬効の根拠は、一般的に Xenograft 動物もしくは Cell line を用いた非臨床試験により裏付けられると認識しております。そのため、現在のシクロホスファミドとの併用療法が再発治療の最有望治療となっていることとイホスファミドがシクロホスファミドと同系統のアルキル化剤であること、かつ小児固形腫瘍や骨軟部腫瘍の再発設定ではシクロホスファミドよりも有望と考えられているという事実の説明で必要十分と考えます。

質問： 研究事務局及び研究代表者の連絡先について記載はあるが、患者相談窓口の記載が無く、患者相談等の対応が整備されていない。

回答： 本技術を実施している現行の臨床試験では、医師の自主研究として行っているため、従来の研究者指導臨床試験同様、相談窓口については、担当医がその役割を担っております。ただ各実施医療機関は、いずれも治験などの臨床試験活動を積極的に行っており、治験管理室などの患者相談窓口の整備はなされています。

可及的に患者相談窓口を独立して設け、研究事務局、研究代表者の連絡先の下段に、説明同意文書への患者相談窓口の記載を追加するよう本試験の効果・安全性評価委員会に変更申請、全試験参加医療機関に修正変更を求めます。

質問： 16歳の患者さんに理解させるには、やや難解な文章のように思われる。

回答： 同意説明文書は、できるだけ平易な表現に心がけながらも、臨床試験に関する倫理指針で説明すべきことの要件およびヘルシンキ宣言に準じて記載すべき項目について確実かつ正確に記載する必要から、特に後半に理解しにくいと思われる箇所があります。後半を中心に平易な文面となるように全体を見直し、修正いたします。本試験は対象として幼児も含むため、「文章」以外のコミュニケーション手段を用い、各施設で試験説明にさまざまな対応（絵を描いたり、模型を使うなど）を行っております。小児に限らず、成人についても、試験説明は医師や治験コーディネータから、説明文書に従って、さまざまな補足説明を前提として実施しておりますが、現在は多施設共通のものとして、16歳未満のこどもに対しての試験資料は何も用意しておりません。現時点でもいくつかの施設ではアセント文書を用いていることから、全参加者に必須というのではなく、ツールとして用いることができるように、作成準備するようにいたします。

平成 22 年 6 月 18 日

## 【高度医療】トポテカン試験に関する照会事項

細部にわたって細かく熱心に記載されているプロトコールであり、研究計画はおおむね妥当と思います。以下の点について照会させていただきます。

## ●メジャーな照会事項

開発ロードマップ上の公知申請に関わること：

すでに評価の定まっているトポテカン+シクロfosファミド（以下、TC）ではなく、国内外を含めて（小児固形癌に対するデータのない）トポテカン+イfosファミド（以下、TI）を試験治療として採用したのは、1<sup>st</sup> line でシクロfosファミドが使われることが多いため、2<sup>nd</sup> line ではイfosファミドにスイッチさせて評価をしたい、ということが大きな理由かと思えます。試験の目的自体はよく理解できます。

一方、開発ロードマップ上で「トポテカンの公知申請を目指す」と位置づけられていますので、この試験は「トポテカンによる適用拡大」プラス「TI という新規レジメンの評価」という 2 つの目標を持っていると考えられます。PDQ など標準治療として扱われているのは、すでに評価の定まった TC 療法の中でのトポテカン使用です。一方、今回の試験で得られるのはプロトコール中にも記載されているように過去に（世界中で）データのない TI 療法です。このデータにもとづく本邦でのトポテカンの適用拡大をどのように考えられていますか？（つまり、TI としてトポテカンの適用拡大を目指すのか、あるいはそうでないのか）

主要エンドポイントについて (1)：

TI 療法の有効性の評価方法として、①無増悪を奏効水準とした評価をすることで腫瘍縮小の程度に関する疾患差を吸収する、②安全性の要素を含む評価指標とすることで有効性のみの点で生じる疾患差を薄める」（プロトコール p. 27）、これらの両方の要素をもつ“一定期間もしくは一定数のコース完遂割合”を主要エンドポイントとすることにした・・・と記載されています：

- a) 同じ治療をしても、CR+PR（＝奏効）の大きさには小児癌の癌腫の中でバラツキ（＝疾患差）があるのでSDを加えることで成績をならす、ということを述べているように思いますが、CR+PR にSDを加えれば、疾患差はなくなるのですか？
- b) 安全性の要素を加えれば、つまり、有効性+安全性とすれば、疾患差はなくなるのですか？

そもそも、なぜ治療完遂割合を採用するのが現行の記載からは十分に理解できません。

- c) 4コースの治療完遂割合が主要エンドポイントに採用されていますが、この場合、大まかに原病の増悪 or 早期の毒性中止がイベントとなると思えます。早期に毒性中止されず、かつ4コース終了時にSDのときにはfavorableと考えることにして、（治療完遂割合の）分子にカウントすることになります。治療によってfavorableな状態に至ったのであれば、それ以降も同じ治療を続け

るべきでしょう。しかし、現行の中止基準の6.2.2の①は「PDでなくとも4コース終了時に腫瘍の改善が見られなければ（つまり、SDのとき？）治療中止」というように読めます（プロトコール p. 40）。この点を説明していただけますか？

- d) 治療完遂コースのメディアンが1-2コースのときは4コース終了時の治療完遂割合は20%、メディアンが3コースのときは4コース終了時の治療完遂割合は40%としてしますが（プロトコール p. 28）、メディアンだけから、このような%を求めることは難しいように思いますが。
- e) 「再発小児固形がんの同段階の試験結果との比較を可能とし、T1 療法の開発継続の判断の参考とするため、奏効割合をsecondary endpointとした」（プロトコールp. 27）とするくらいなら、（オーソドックスに）奏効割合を主要エンドポイントにした方がいいのではないかと思います。過去の試験では奏効割合を主要エンドポイントにするというのが一般的だと思いますし、本邦で行なわれた同じような対象集団に対するイリノテカンの医師主導試験でも奏効割合を主要エンドポイントとしていました。

●以下、マイナーな照会事項

主要エンドポイントについて (2) :

効果判定について、本試験独自に modification をしているのか、小児癌領域で標準的な定義を採用しているのか、不明な箇所があります。後者と思いますが、参考文献をつけてください：

- a) コース完遂割合にはイベントに増悪が含まれます。増悪の判断には効果判定の定義が必要なので、効果判定の方法についてお尋ねします。効果判定の方法には「奏効割合で用いる評価基準についてはRECIST と同じロジックは用いるが」、「小児癌領域では2方向積和をもちいた評価が一般的」（プロトコールp. 27）なので2方向積和を採用する、と記載されています。しかし、この試験は2方向積和といってもWHO基準でなく、RESICTの中で2方向積和が併用されています。小児癌領域では、このようにRECIST+2方向積和を混ぜる評価方法が標準的ですか？ 参考文献をつけてください。
- b) 「2コース目day6までの期間は、臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみで増悪とはしない」とありますが、こういった定義も標準的ですか？ 参考文献をつけてください。

対象集団について :

プロトコール p. 33 の適格基準について :

適格 3) 疾患に対して標準的抗悪性腫瘍薬 (3.1 参照) の投与歴がある

→ 「すべての」標準的薬剤を使用 (“すべて” が記載漏れ)

適格 6) 同種造血幹細胞移植の既往、または、既往がある場合は幹細胞輸注日から 5 年以上が経過している

→ p. 12 に「免疫抑制剤の使用がない場合を適格とする」とありますが、この事項は記載漏れですか？

適格 7) 罹患している悪性腫瘍の状態に関して、以下のいずれかを1つ以上を満たす： ① 直近の画像検査 (CT, MRI) において、少なくとも1つの腫瘍性病変の増大もしくは新病変の出現を確認できる。

新病変に組織学的な診断は不要 ②腫瘍と関連する症状が存在する

→ 20 数年経過して新病変が出てきた場合には組織学的な診断は必要ですし、また、腫瘍と関連する症状が存在、というのは曖昧な表現のように思います。

平成 22 年 6 月 21 日

「100618 高度医療審査に関する照会事項（トポテカン）-4」による照会事項回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「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」研究事務局  
河本 博

照会内容： 開発ロードマップ上の公知申請に関わること

トポテカン適用拡大の際の具体的な内容について、「TI としてトポテカンの適用拡大を目指しているのか、それとも併用薬剤に縛られないトポテカンの適用拡大を目指すのか」

回答：

ご指摘どおり、セカンドライン治療として重要な位置を占めるのはシクロホスファミドと併用した TC 療法としてのトポテカン使用であり、TI 療法は再発時のより最適化を目指した、既存情報がほとんどない治療法で、小児では本年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で MD アンダーソンがんセンターから発表されていた pilot 試験が本試験以外では唯一の報告です。

本試験の第 II 相の結果が不良の場合を除き、「併用薬剤に縛られないトポテカンの適応拡大」を目指しております。本来このためには、本試験の第 II 相試験部分終了後に、TC 療法と TI 療法のランダム化第 II 相試験などイホスファミドの有効性とシクロホスファミドの日本での実施可能性を同時に検討できるような追試験を行う事が適切と思われませんが、多くのがん種を対象とした再発設定でのトポテカンのこれ以上の開発は意義が乏しく、症例数の点で実行可能性もありません。このため、可能な限りの情報を本試験第 II 相試験で得られるようにしたいと考えております。

照会内容： 主要エンドポイントについて（1）：

回答：

a) CR+PR に SD を加えれば疾患差がなくなるとする根拠

プロトコール p.9 の 2.3. 「増悪・再発例の予後と治療開発」の冒頭に腎芽腫を除き、再発初期の予後について記載しておりますが、初発時とはことなり疾患を問わず生存期間中央値で 1 年未満がほとんどです。つまり生存期間そのものは疾患により大きな違いはございません。

一方、ご指摘部分 p.27 の直上に、「化学療法への腫瘍縮小効果が高いと想定される疾患を対象とはしていても、評価規準上の奏効割合は対象疾患間に程度の差はあると思われる」と記載している通り、腫瘍縮小効果は疾患により違いがあるとされております。米国多施設研究グループ（Children's Oncology Group: COG）では疾患を問わず対象とする早期有効性検討（early phase II など）の段階で層別した解析を前提とした症例設定がむ

しろ中心です。日本でも同様の設定で検討できる事がベターであると考えますが、再発対象での治療開発は難しく、御指摘のイリノテカンの医師主導治験の際も試験継続の際にもっとも問題となったのが、症例登録が少ないことでした。疾患によらず、早期有効性検討ができるエンドポイントの採用が試験成立の必須要件と考えました。

p.28 の表にもあるように当時再発時の第一選択レジメンとなっていた ICE などの試験も多疾患を対象に行われていますが、3・4 コースが施行コース数中央値で、施行コース数そのものは疾患によらないことから、PD になれば治療中止であることを考慮して、CR+PR に SD を加えれば疾患差はなくなるとしてエンドポイント設定したものです。

b) 安全性の要素を加えれば疾患差がなくなるとする根拠

安全性は疾患によらず、個人による違いや治療歴、全身状態などによるものであるという以上の意味はありませんでした。疾患差がなくなるとする根拠とはいえませんでした。次回プロトコル内容変更の際に削除いたします。

c) Favorable で有りながら治療中止する理由

試験開始当時、疾患（ユーイング肉腫など）によっては PR が得られた場合にさらに高い治療効果が期待できる可能性のある大量化学療法という治療選択が存在しました。現在の大量化学療法は当時より評価は低くはありますが、日本の中では新規薬剤の使用が難しいこともあり、治療選択の頻度は欧米に比べてかなり高いものと思われまます。過去に行われた成人の悪性リンパ腫の早期再発群に対しての臨床試験でも、試験治療で有効だったため、より有効な治療と考えられた大量化学療法に変更するため治療中止をするということがみられました。そのため逸脱、違反としてモニタリングするのではなく、はじめから判明していた治療終了理由であったので、設定当時も違和感はありましたが、治療中止規準の一つとして設定しているものです。

d) 御指摘の通り、厳密な計算により算出したものや、モデルを設定しての算出したものではありません。それぞれの場合に、治療完遂割合として想定できる大まかな値を示したものです。

e) エンドポイントを奏効割合とすることについて

上記のように登録例の原疾患により奏効が異なる可能性が高いことで苦肉の策として上記エンドポイントとしました。上述したとおり、症例集積が困難なことが最大の理由ですが、COG のような層別の奏効設定を置いた試験計画は望ましいとは考えますが、現実的ではありません。

ただ参加施設も増やしたところですので、わかりやすく、比較可能性も高い奏効割合をエンドポイントにすることについてグループ内で再検討させていただきたいと思います。

## 照会事項： 主要エンドポイントについて（2）

a) 小児がん領域では標準的な定義はありませんでした。1990 年代前半までは 2 方向積もしくは 2 方向積和が用いられてはいましたが、疾患独自もしくは試験独自の定義が大半でした。

小児がんでは再発治療や早期開発も 1990 年代に入ってから標準化してきたところがあり、試験数もそう多くはありません。このような背景のため、成人領域の標準である RECIST による効果判定と並行して、RECIST を利用した 2 方向積和による効果判定を使用することとしました。この方法での文献はございません。

一方、最近 3-5 年の間に小児がんにおいても、RECIST による効果判定が一般的となりました。

そのため第 II 相試験移行以来、主たる評価を 2 方向積での評価から通常の RECIST 評価にすることを検討中です。比較可能性を重要視して主たる評価に用いる効果判定として 2 方向積を採用していたのですが、現状では比較可能性は RECIST による効果判定の方が高いこともあるので、当初のエンドポイント評価の意図としてもむしろ変更が適切と考えております。修正するようにグループ内で検討いたします。

- b) 「2 コース目 day6 までの期間は、臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみで増悪とはしない」について：

標準的な記載ではありません。通常の画像評価の検査間隔は 2 もしくは 3 コースか、1 ヶ月の期間とすることが一般です。したがって、通常、治療開始すると 2 コース目 day6 までに評価目的の画像をとることがありません。これを明示した最大の理由は、小児悪性腫瘍の増大スピードが極めて速いために、有効な治療を行っても、その治療開始直後は腫瘍径としては大きくなる可能性があることです。試験設定にあまり慣れていない小児腫瘍医の中には、臨床的にはそのように理解していても、試験設定であった場合に、2 コース目 day6 までに何らかの別の理由で撮像した画像で治療開始前よりも腫瘍増大していれば治療中止しなければならないと誤解する場合がありますため、念のために記載する事としました。

#### 照会事項： 対象集団について

適格 5)、6) 記載漏れについて、次回プロトコル内容変更時に修正いたします。

適格 7) 疾患が増悪していることが確実であることを確認する項目としたつもりですが、御指摘の通り、別の解釈が可能です。「組織学的な診断は必須ではない」と「腫瘍増大と関連する症状が存在する」など誤解のより少ない表現へ変更いたします。

平成 22 年 6 月 21 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法  
（028）」に関するコメント

若年成人の小児科単科での診療についてですが、慢性疾患や造血幹細胞移植。

後の follow-up のために引き続きで小児科において診療されている実態は日常的にあります。新規の患者について小児科単独での診療は、現場の不都合を生じかねないと考えます。

合併症としての成人疾患への医療上の対応もありますが、もう一点、入院が必要となったときに 30 歳近い患者を小児科病棟で診療することに現場での管理上の不都合はないでしょうか。混合病棟化している場合は管理上の問題は少ないと思います。

この 2 点で、内科との連携として内科の担当者をおくのが、試験の安全確保と院内での理解を得やすいよいように思います。

平成 22 年 6 月 21 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノグテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」についてのコメント（平成 22 年 6 月 21 日）に対する回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「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」研究事務局  
河本 博

コメント： 治療対象が成人を含んでいることから、成人の新規患者への対応について、合併症に関する医療上の対応および小児科が成人を管理することについての医療機関内の管理上の対応を考慮した際に、試験担当者として内科担当者を設置することが適切ではないか？

回答：

成人例に対しての診療の現状と医療上の対応について、同様のご指摘がありました。本回答後段のように回答申し上げます。

本コメントにおいては、むしろ成人例を小児科医が管理する＝小児病棟での入院管理となる際の実際的な管理上の問題に力点をいたしましたご助言と理解いたします。そこで、以下を回答として追記いたします。

内科担当医を試験組織として正式に設置することは、総論として、試験実施においての安全性の向上につながると考えます。ただ、試験組織として内科担当を正式設置することは、内科担当医に対して試験進捗に一定の責任（症例報告用紙の記載など）を課すこととなります。仮に作業上の義務を最小化した場合も、「正式な協力」となった場合にむしろ形式論・責任論に終始し、内科医の理解を得にくいことが想定されます。なお、日常診療では、小児科医が責任を持って診療している中、非協力的な内科医は一般ではありません。そのため現実的には日常診療の延長とすることが最も現実的かつ、安全性も高いと考えます。

一方で、当直など通常診療時間帯以外の対応において、一般小児科医が成人悪性腫瘍患者の対応を迫られる可能性があり、結果として小児腫瘍担当医が常時待機を余儀なくされるなど個人に過負担が生じることになる現状は否定できません。

全協力医療機関で内科担当医設置が可能かどうか、それが實際上機能するものかどうかについては試験組織内で何度も検討してきた問題ですが、改めて「内科担当医を設置した方が本来より望ましい」ことを前提として、協力医療機関内で内科担当設置について再検討いたします。

以前の回答：

小児科が責任科となっている場合に、成人対象に化学療法を実施する際の、支持療法・合併症管理対策の現状について説明いたします。

実施医療機関のうち、大学病院小児科では初診時は中学生以下が診療対象ですが、再発治療や治療終了後の合併症管理のためがん患者に特化した長期的管理が必要となることがあり、この場合は成人年齢に達しても一般に小児科が主科として診療継続いたします。

一方、がん専門病院では、骨軟部肉腫など思春期及び若年成人発症のがん患者が日常診療の対象です。そのため小児科といえども、悪性腫瘍を対象とする限り、成人に対する化学療法の標準的支持療法の理解と実施は必須要件となります。

ただし、成人特有の慢性疾患合併例での適切な対処等は通常の小児科研修の対象となっておらず、小児同様に若年成人対象に総合的な診療提供を十分に行えない可能性があります。これに対しては、平素から合併症に対して、専門内科（内分泌・代謝科、循環器科、化学療法科）への診療依頼を通じて協働しております。当院におきましても、試験実施に際しては、成人臨床腫瘍専門科である化学療法科の責任医師に共同研究者としてご協力いただく形で、倫理委員会承認を得て、実施しております。

また本技術を申請する段階では協力医療機関となっておりませんが、試験としては本年度から国立がん研究センター東病院が参加予定となっております。当該施設においては逆に内科しかありません。この場合にも、思春期特有の患者管理などが問題になる場合もありますが、他の実施医療機関との連携も図ることで、試験実施が可能と考えております。

以上、実地診療として化学療法を行う上では、普段よりの内科など他科との連携は前提であり、かつ、普段から適切な診療科との協働のもと診療実施しております。ご懸念およびご助言に対して、本技術を実施するに当たって現状で追加的な対策には及ばないものと考えます。

なお、試験実施体制として、明示的に試験実施体制の中に内科担当を設定する必要性については、日常診療で上記体制であることに加え、集学的治療が一般化している臨床腫瘍領域で疾患を専門とする科が全体の治療戦略の調整を行うことが標準的であることから、責任科・主科として単科で設定し、確実な実施責任を明確とすることが適切と考えております。