

研究課題： 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

課題番号： H19-がん臨床-一般-025

主任研究者：国立がんセンター中央病院 医長  
牧本 敦

## 1. 本年度の研究成果

### (1) 臨床試験実施計画書および症例報告書の作成

以下のようなデザインを決定し、臨床試験実施計画書を作成した。現在、各参加施設にて倫理審査委員会へ申請中である。

#### 【目的】

小児～若年成人期の small round cell tumor 患者のうち、再発・増悪例に対して、塩酸ノギテカンとイホスファミド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、推奨用量での安全性と有効性について検討する。

試験タイプ：第 I/II 相試験

第 I 相部分：

primary endpoint： MTD 決定

secondary endpoints： DLT の同定 (全設定用量、各設定用量)、DLT 発生割合 (各設定用量)、有害事象 (DLT によらない) の発生割合 (全設定用量、各設定用量)

第 II 相部分：

primary endpoint： 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 (測定可能病変をもつ全症例、各疾患)、  
無増悪生存期間 (全登録例)、生存期間 (全登録例)、  
有害事象の発生割合 (全症例、各罹患臓器)

#### 【対象】

- 1) 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、髄芽腫
- 2) 1 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) 20 コースを越える化学療法歴がない
- 5) 同種造血幹細胞移植の既往がない
- 6) 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 7) 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 8) 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 9) 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない
- 10) トポテカン投与歴がない
- 11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0,1,2 のいずれか
- 12) 日常生活に支障をきたす脳高次機能の異常がない
- 13) 臓器機能が保たれている
- 14) 21 日以内にけいれん重積の既往がない
- 15) イホスファミド投与開始後 48 時間以内にけいれん重積の既往がない
- 16) 満 20 歳以上の場合：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 歳以上満 19 歳以下の場合：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

## 【治療】

### 第I相試験の治療方法：

#### (1) 開始用量と投与スケジュール：

21 日間で 1 コースとし、イホスファミド 1 時間点滴静注後、塩酸ノギテカン を 30 分で点滴静注する治療を 1 日 1 回、連続 5 日間繰り返す。6 コースまで投与を繰り返す。1 回投与量は用量レベルに従う。

#### (2) 用量レベル：

用量レベル	トポテカン (mg/m <sup>2</sup> )	イホスファミド (g/m <sup>2</sup> )
Level 0	0.6	1.2
Level 1	0.75	1.2
Level 2	0.9	1.2
Level 3	1.1	1.2

(3) 上表の用量レベルのうち、Continual Reassessment Method (CRM) 法に従い、下表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 level0 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 MTD の用量レベルの 1 つ下の用量レベルを推奨用量として、第 I 相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

## 【予定登録数と研究期間】

予定登録数： 35-40 例（第 I 相：約 20 例、第 II 相：15-20 例）

予定研究期間： 登録期間 2.5 年

## (2) 臨床試験登録システムとデータベース構築、および、小児がん臨床試験推進のための WEB サイト構築

国立成育医療センター臨床研究センター内に本試験を含む小児疾患に対する第 I/II 相臨床試験を行いうるデータセンター機能を整備した。また、研究組織での情報共有、および、帳票類のダウンロードを目的として、WEB サイトを構築した。 ■ 試験情報 WEB サイト：<http://www.nchd.go.jp/ccr/>

## 2. 前年までの研究成果

本研究は今年度からの開始である。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

米国の多施設共同第 II 相試験における、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。また、中長期的には本臨床試験を含む国内外の臨床試験結果を統合的に解析することによって、希少疾患に対する新規薬剤の併用治療開発を推進することにつながる。さらに本臨床試験の結果が有望であった際には、

適応外通知（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号、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）を利用して薬事行政へ反映させる。その結果、長期的視野においても、新薬に対する適応拡大を実現し、将来発生する患者のニーズを満たすことが可能になる。

#### 4. 倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則および我が国の臨床研究倫理指針を遵守する。具体的には、試験プロトコールにつき倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果・安全性評価委員会、監査委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### 5. 発表論文

- (1) Tateishi U, Makimoto A, et al. Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Sep;29(9):608-12.
- (2) Yonemori K, Makimoto A, et al. Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007 (in press)
- (3) Imataki O, Makimoto A, et al; Intensive multimodality therapy including paclitaxel and reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adrenal cancer with multiple metastases. *Int J Clin Oncol*. 2006 Apr;11(2):156-8.
- (4) 牧本 敦. 医師主導治験 小児がん領域 *Cancer Frontier* 第 8 巻 170-175 頁 2006 年
- (5) Chen YY, Ida K, et al. Aberrations of the CHK2 gene are rare in pediatric solid tumors. *Int J Mol Med*. 2005 Jul;16(1):85-91.
- (6) Taga T, Sakaue Y, et al. Pediatric primary leptomeningeal lymphoma treated without cranial radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr;48(4):477-8.
- (7) Suita S., Mugishima H, et al : Implications of MYCN Amplification in Patients with Stage 4 Neuroblastoma Who Undergo Intensive Chemotherapy, *Journal of Pediatric Surgery*. (accepted)
- (8) Takahashi D, Nagatoshi Y, et al. Unrelated bone marrow transplantation using a reduced intensity-conditioning regimen in Leukocyte Adhesion Deficiency. *Bone Marrow Transplant* 37: 807-808, 2006.
- (9) Mori T, Kumagai M, et al: Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol* 132(5):594-7, 2006

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
牧本 敦	適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のあり方とオペレーション	徳島大学医学部 医学科 平成4年卒 医学博士 小児科学	国立がんセンター 中央病院 第二領域外来部 小児科 小児血液学・腫瘍学	医長
中村 秀文	適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験のデータマネジメントとモニタリング	九州大学医学部 昭和62年卒 医学博士 小児科学	国立成育医療センター 治験管理室 小児臨床薬理学	室長
麦島 秀雄	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	日本大学医学部 昭和48年卒 医学博士 小児科学	日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 小児血液学・腫瘍学	教授
井田 孔明	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	東京大学医学部 昭和63年卒 なし 小児科学	東京大学医学部附属病院 小児科 小児血液学・腫瘍学	病院講師
多賀 崇	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	滋賀医科大学医学部 昭和61年卒 医学博士 小児科学	滋賀医科大学 小児科 小児血液学・腫瘍学	助教
永利 義久	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	九州大学医学部 平成元年卒 なし	国立病院機構 九州がんセンター 小児科 小児血液学・腫瘍学	医長
石田 裕二	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	自治医科大学 平成4年卒 なし	静岡県立静岡がんセンター 小児科 小児血液学・腫瘍学	部長
原 純一	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	大阪大学医学部 昭和55年卒 医学博士 小児科学	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 小児腫瘍学・血液学	部長
小川 淳	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	新潟大学医学部 昭和61年卒 なし	新潟県立がんセンター小児科 小児血液学・悪性腫瘍学	部長
森 鉄也	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	北海道大学医学部 平成2年卒 医学博士 小児科学	国立成育医療センター 特殊診療部 小児腫瘍科 小児血液学・腫瘍学	医長