

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

研究代表者：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

以下の 2- (1) に記載した臨床試験実施計画に沿って、合計 12 症例を登録し、試験治療を遂行し、各施設からのデータ収集と、データセンターによるモニタリングを行った。現在、第 I 相試験部分の解析を進めている途中であるため、2009 年 12 月現在の暫定的な結果を記載する（有効性・安全性についての詳細データは発表会当日に発表する予定）。

Continual Reassessment Method (CRM) 法に基づいて用量設定を行い、レベル 0 に割り付けられた 5 症例では用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) なし、レベル 1 に割り付けられた 6 症例では DLT 発生は 4 症例であった。よってイホスファミドとの併用における塩酸ノギテカンの最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) は $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ 、推奨用量は $0.6\text{mg}/\text{m}^2$ と決定した。

現在、この推奨用量に従って、第 II 相試験部分を継続している。

2. 前年までの研究成果

(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。

【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 DLT の同定を行い、投与量の 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）

【対象疾患と年齢】

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
1 歳以上 30 歳以下

【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 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

(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）

(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

NPO 法人小児がん治療開発サポート治療開発支援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.nposuccess.jp/datacenter/index.html>

(3) 症例登録、試験治療の遂行、およびデータ収集とモニタリング

2・(1)に記載した臨床試験実施計画に沿って、合計12症例を登録し、試験治療を遂行し、各施設からのデータ収集と、データセンターによるモニタリングを行った。

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。

現在、本研究は3年目であり、予定登録症例数よりも少ない登録数であるものの、本レジメンにおける推奨用量が決定され、臨床的に有効と判断される症例も存在する（発表会当日に詳細データを発表する予定）。今後、本研究事業の終了後も、何らかの形で第II相試験部分の症例登録を継続し、上述の薬事行政への反映を目指す。

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) Kikuchi A, Makimoto A, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol*. 2009. [in press]
- (2) 牧本 敦、青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？：臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス、神田善伸（編）、文光堂、2009
- (3) 牧本 敦、小児がん、がん化学療法・分子標的治療update、西條長宏、西尾和人（編）、中外医学社、2009
- (4) 牧本 敦、小児がん、新臨床腫瘍学、日本臨床腫瘍学会（編）、南江堂、2009
- (5) Oue T, Mugishima H, et al; Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS group. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:923-929.
- (6) Tsurusawa M, Ogawa A, et al., Outcomes of 59 children with Lymphoblastic Lymphoma Receiving an Intensive ALL-Type Therapy without Prophylactic Cranial Irradiation. *Jpn J Pediatr Hematol*, 2009. 23: 244-250.

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
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
河本 博	適応外抗がん剤の併用療法に関する臨床試験の考え方と試験デザイン	東京医科歯科大学 医学部 平成11年卒 小児科学	がん・感染症センター都立駒込病院 小児血液学・腫瘍学	医員