

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

本研究は、小児～若年成人期の再発悪性腫瘍患者に対して、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、引き続き推奨用量での安全性と有効性について検討する第 I-II 相臨床試験である。

第 I 相部分の主要評価項目は、MTD の決定、副次評価項目は、DLT の同定、DLT 発生割合、有害事象の発生割合、である。また、第 II 相部分の主要評価項目は、4 コース以上の治療を行うことができる割合、副次評価項目は、奏効割合、無増悪生存期間、生存期間、有害事象の発生割合、である。

本臨床試験の計画書は、平成 19 年度に全参加施設 10 施設の倫理審査委員会へ提出され、このうち 9 施設で承認を受けた (承認が得られなかった 1 施設は参加施設を辞退した)。平成 20 年 11 月までの登録症例数は 4 例である。本試験の第 I 相部分では、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が、現時点では、2 例で DLT が確認されたため「レベル 0」にて登録が継続されている。

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

データ管理としては、現在までに 2 回のモニタリングを行って、モニタリング報告書を発行した。登録手続きや試験治療の遂行に当たっては概ね計画書通りに施行されていることが確認された。臨床試験の中止に関わるような重篤な有害事象は発生していない。

なお、データ管理を担当するデータセンターおよび臨床試験事務を担当するオペレーションセンターは、国立成育医療センター臨床研究センターの事情により、NPO 法人小児がん治療開発サポート (サクセス) 治療開発支援センターへ移管し、同じデータ管理システムを使用して継続する。

なお、当該併用療法を高度医療評価制度に登録して実施する体制を研究組織として今年度中に構築すべく、厚生労働省担当課と相談中である。

2. 前年までの研究成果

昨年度は、研究班内で本臨床試験の計画について議論し、臨床試験計画書を作成して、全参加施設 10 施設の倫理審査委員会へ提出した。国立成育医療センターの臨床研究センターにてデータ管理業務および臨床試験オペレーション業務の体制を確立した。

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。

この臨床試験実施中に一定の安全性が確認された際には、当該併用療法を高度医療評価制度に登録して実施し、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：賛同の得られた他の研究者と協力して、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、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) Hosono A, Makimoto A, et al. Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors. *Bone Marrow Transplant.* 41:1067-8, 2008.
- (2) Tateishi U, Makimoto A, et al. Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29:608-12, 2007.
- (3) 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. 134:389-95, 2008.
- (4) 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. Apr;11:156-8, 2006.
- (5) 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
- (6) Taga T, Sakaue Y, et al. Pediatric primary leptomeningeal lymphoma treated without cranial radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 48:477-8, 2007.
- (7) Suita S, Mugishima H, et al; Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. J Pediatr Surg : 42:489-493, 2007.
- (8) Hara J. High-dose chemotherapy consisting of thiotepa and melphalan for young children with medulloblastoma and children with metastatic medulloblastoma. Hematologica Rep.2:9, 2006.
- (9) 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.
- (10) 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 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	医長
瀧本 哲也	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	京都大学大学院 平成2年卒 医学博士 小児血液学・腫瘍学	国立成育医療センター研究所 RI管理室 小児血液学・腫瘍学	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
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	東京都立駒込病院 小児科	医員