

例 第 23 回日本小児がん学会 2007 年 12 月 14  
日 - 16 日 宮城県仙台市

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働省科学研究費補助金  
分担研究報告書

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の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

分担研究者 井田孔明 東京大学医学部附属病院講師

研究要旨

小児の難治性固形腫瘍は、悪性固形腫瘍の約30%を占めていると推測されるが、その標準的な化学療法は定まっていない。これまでの海外の報告によると、いくつかの抗腫瘍薬の組み合わせが有用であり、中でも塩酸ノギテカン（トポテカン）を含む治療においてある程度の効果が認められている。しかしわが国においてトポテカンの小児悪性固形腫瘍における保険適応は認められていない。

今回、トポテカン（T）とイホスファミド（I）の併用療法での用量規制毒性の同定および最大耐用量を決定し、推奨用量での安全性と有効性についての臨床試験に参加することとした。

研究目的

トポテカン（T）とイホスファミド（I）の併用療法での用量規制毒性（DLT）の同定および最大耐用量（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。

研究方法

試験タイプ：第Ⅰ/Ⅱ相試験

第Ⅰ相部分において、MTDとLTDを決定、第Ⅱ相部分において安全性と有効性について検討する。なお、本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号）に従って本試験を実施する。

研究結果

東京大学医学部附属病院小児科には、年間15例ほど悪性固形腫瘍の新規入院患者が発生する。そのうち約30%が再発するが、再発時の標準的治療が定まっている疾

患は少なく、本臨床試験の対象となる患者数は年間2例前後であると推定される。

当科ではこれまで当院の臨床試験部と協力しながら、いくつかの白血病や悪性リンパ腫、横紋筋肉腫などの臨床試験を行ってきた。また塩酸イリノテカンの医師主導試験にも参加してきた。以上のことから、本臨床試験に参加し協力する基盤が十分に備わっていると考えられる。

これまでに平成19年5月12日に行われた第1回班会議、および平成19年12月8日に行われた第2回班会議（キックオフミーティング）に参加し、本臨床試験に参加する準備を整えてきた。

現在、3月27日に行われるIRB会議に向けて申請手続きを開始している。

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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

分担研究者 多賀 崇 滋賀医科大学小児科

研究要旨：多施設共同臨床試験「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（TI療法）の第I/II相試験」を実行するための準備を行った。

### A. 研究目的

小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)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（recommended dose; RD）での安全性と有効性について検討する。

### B. 研究方法

1歳以上30歳以下の神経芽腫、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、髄芽腫で、組織学的に診断が確定しているもの。疾患毎に定義されたすべての標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があるもの。トポテカン投与歴、20コースを超える化学療法施行歴、同種造血幹細胞移植の既往がないもの、本人あるいは代諾者の同意が書面で得られたもの。また、治療に支障をおよぼす重篤な合併症（重症心疾患、肝、腎疾患など）がないものを対象とする。

対象症例に対し、イホスファミド（イホマイド）1時間点滴静注後、トポテカン（ハ

イカムチン）を2時間で点滴静注する治療を1日1回、連続5日間繰り返す。薬剤投与終了後は休薬とし、イホスファミド投与開始日から21日間をコース治療とする。投与量は第I相試験時の場合、登録時に割り付けられる用量レベル、第II相試験時は推奨用量（RD）とされた用量レベルとする。さらに、同意が得られた場合には、臨床薬理検査（薬物の血中濃度測定）も行う。

（倫理面への配慮）

個人データ管理方法：この試験に参加された場合、患者さまのカルテ番号・イニシャル・生年月日が国立成育医療センター臨床研究センターに登録される。この際、個人データは登録コードを用いて全て暗号、匿名化される。このデータは研究目的以外には使用しない。パソコンで個人情報使用時は、インターネット接続から切り離す。また、パソコン内にデータを保存しないようにして、指紋認証USBに保存して鍵をかけて保管する。研究発表、論文化などは、個人が特定できないように行う。研究終了後は、個人に関わる記録データは消去し、記録文書、メモ類は全てシュレッダーなどで粉砕処理する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意

を得る方法：専用の説明文書を用いる。

未成年者を含む場合の代諾等の方法：代諾者用の説明文書を用いる。

#### C. 研究結果

第一回班会議とそれに引き続くメーリングリストなどでの討論を経て、平成19年12月8日第二回班会議（キックオフミーティング）を行い、試験デザインなどの研究計画を確定した。本班会議には分担研究者の多賀崇も出席し、討論に参加した。平成20年12月に滋賀医科大学付属病院ならびに研究担当者（医師3名とCRC1名）を本試験の実施施設・研究者として登録した。平成20年1月22日に滋賀医科大学倫理委員会で本研究計画を審議、いくつかの修正を指摘されたため、現在再審査中である。倫理委員会での承認が得られれば、該当症例があれば症例登録し、試験開始する予定である。

#### D. 考察

現在までのところ、研究遂行にあたる準備は順調であると考ええる。

#### E. 結論

本研究としては、まだ結論を述べる段階ではないが、今年度の研究活動として臨床試験開始に必要な準備を行った。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

実施ならびに予定なし

「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」に関する研究

分担研究者 永利義久 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 小児科医長

#### 研究要旨

稀少疾患である小児ならびに若年成人期の固形腫瘍に対して、新規治療薬の導入と開発を行う目的で、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の用量規制毒性の同定を行い、投与量の最大耐容量を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討するために臨床第I/II相試験を計画、試験実施計画書を作成し、倫理委員会へ審査申請を行った。

#### A. 研究目的

小児ならびに若年成人期の固形腫瘍は稀少疾患であるため、新規治療薬の導入と開発は行政ならびに実診療担当医師が主導する必要がある。そこで、小児期から若年成人期の固形腫瘍患者のうち、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の用量規制毒性の同定を行い、投与量の最大耐容量を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討する。

#### B. 研究方法

標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴にもかかわらず、再発もしくは増悪を来した1歳以上30歳以下の神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫の症例を対象とし、臨床第I相ならびに第II相試験を行い、塩酸ノギテカンとイホスファミドの最大耐容量を決定する臨床試験を計画した。第I相試験施行時には、日本人小児では未検討である塩酸ノギテカンについては、薬物動態・薬力学試験も合わせて計画した。試験計画は、過去に報告された塩酸ノギテカンを含む臨床試験報告を子細に検討し、用量と投与スケジュールを検討するとともに、毒性発現時の減量ないし中止規定を厳密に定めた。

#### (倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者は、「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針(平成16年12月28日全部改正)」を遵守する。また、同文書に従って、患者又は代諾者に倫理委員会で承認の得られた説明文書を渡し、口頭でも詳しく説明を行うこととした。プライバシー保護の目的で、本試験登録症例は連結可能匿名化しデータセンターへ登録追跡を行う予定とした。研究対象者に対する不利益としては、有効性および安全性が確立していない治療を受けることであるが、この点も説明文書の中で詳しく説明する。さらに、研究対象者の危険性を最小とする目的で、データセンターが年2回の定期モニタリングを行い、有害事象の頻度と程度について効果・安全性評価委員会に諮問を行い承認を得ることを義務づけることとした。

また、分担研究者所属施設の倫理委員会に本臨床試験実施計画書の審査を申請し、承認を受けなければ実施しない。

#### C. 研究結果

本研究を「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)併用療法(T/I療法)の第I/II相臨床試験」として実施計画書を平成19年10月29日に作成するとともに、平成19年12月28日に確定し、平成20年1月22日に、分担研究者所属施設の倫理委員会に倫理審査を申請した。

#### D. 考察

本研究のような臨床第I/II相試験を計画する場合には、過去に報告された前臨床試験と成人を含めた臨床試験を子細に検討する必要がある。その上で、本研究特有の問題点を明確にし、科学的かつ倫理的に妥当な実施計画書を作成するよう、科学的、倫理的、社会的な視点から内容を検討しなければならない。また、未成年者を研究対象者に含む本研究では代諾者に対するインフォームドコンセントに加えて、研究対象者本人へのインフォームドアセントを要すると考えた。

#### E. 結論

ヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守するためには、同文書を十分に理解したうえで計画を科学的側面、臨床的側面、倫理的側面等から子細に検討し、研究対象者の安全性を最大にするとともに、起こり得る不利益を最小とするよう計画する必要がある。さらに、研究対象者が本研究の趣旨のみならず具体的内容を十分理解できるように、具体的、詳細かつ平易な説明文書を作成する必要がある。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書の通り

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Inukai T, Hirose K, Inaba T, Kurosawa H, Hama A, Inada H, Chin M, Nagatoshi Y, Ohtsuka Y, Oda M, Goto H, Endo M, Morimoto A, Imaizumi M, Kawamura N, Miyajima Y, Ohtake M, Miyaji R, Saito M, Tawa A, Yanai F, Goi K, Nakazawa S, Sugita K. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of PTHrP and *E2A-HLF* from translocation 17;19. *Leukemia*. 21: 288-296, 2007.
2. Inagaki J, Nagatoshi Y, Kawano Y, Saito Y, Takahashi D, Nagayama J, Shinkoda Y, Hirata H, Okamura J. Bone marrow transplantation in children with severe aplastic anemia using a conditioning regimen containing 3 Gy of total body irradiation, cyclophosphamide with or without antithymocyte globulin. *Pediatr Transplant* 11: 180-186, 2007.
3. Yoshihara T, Okada K, Kobayashi M, Kikuta A, Kato K, Adachi N, Kikuchi A, Ishida H, Hirota Y, Kuroda H, Nagatoshi Y, Inukai T, Koike K, Kigawa H, Yagasaki H, Tokuda K, Kishimoto T, Nakano T, Jujita N, Goto H, Nakazawa Y, Kanegane H, Matsuzaki A, Osugi Y, Hasagawa D, Uoshima N, Nakamura K, Tsuchida M, Tanaka R, Watanabe A, Yabe H. Outcome of non-T-cell depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation from family donors in children and adolescents. *Inter J Hematol*. 85: 246-255, 2007.
4. Ishimura M, Ohga S, Nagatoshi Y, Okamura J, Tajiri T, Kohashi K, Oda Y, Takada H, Hara T. Malignant hepatic tumor occurring ten years after a histocompatible sibling donor bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Pediatr Transplant*. 11: 945-959, 2007.
5. Takahashi D, Nagayama J, Nagatoshi Y, Inagaki J, Nishiyama K, Yokoyama R, Moriyasu Y, Okada K, Okamura J. Primary Ewing's sarcoma family tumors of the lung - A case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 37: 874-877, 2007.
6. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, Isomura N, Sakiyama M, Okamura J. Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2007.

### 2. 学会発表

Koji Kato, Yoshimi Ayami, Etsuro Ito, Kentaro Oki, Jun Hara, Yoshihisa Nagatoshi, Akira Kikuchi, Ryoji Kobayashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Shunro Kai, Hiroshi Azuma, Minoko Takanashi, Keiichi Isoyama, Shunichi Kato. Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan: The Impact of Methotrexate on the Clinical Outcome. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology December 9, 2007. Atlanta.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)  
分担研究報告書

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の第 I/II 相臨床試験  
分担研究

分担研究者 石田 裕二 静岡県立静岡がんセンター 小児科部長

**研究要旨** 多施設共同研究として、小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性(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(recommended dose; RD)での安全性と有効性について検討するのが本臨床試験の目的である。

本臨床試験への参加に際し、臨床試験計画書等の作成にあたり、臨床研究全体の構成のみならず、参加施設としての実行可能性、症例集積の見込みなどについて検討を加え、議論に参加した。院内の関係科との連携、治験管理室等への協力の要請などをおこない、臨床試験の円滑な、実行への準備をおこなった。特に、若年成人期の治療に関しての連携については、整形外科との活発な議論をおこない、院内でのコンセンサスを作成した。現在、倫理審査委員会へ必要書類等の提出をおこない審査を待っているところである。審査終了次第当該試験を開始する予定である。

**A. 研究目的**

当分担研究者は、多施設共同研究としての当該研究の倫理的かつ科学的な研究の遂行のための、研究計画への参加 および 多施設共同研究の分担施設としての施設内の、関係各部位との連携をおこない、臨床研究を実行可能なものとするところである。

・各部署との調整：治験管理室への試験の協力の要請。未承認薬の受け入れに際しての薬剤部との調整をおこなった。

・倫理審査委員会への審査の手続をおこなった。

(倫理面への配慮)

倫理的・科学的に検討試作された計画書に基づき、文書によると同意を交わして試験を開始予定である。全ての内容に関して倫理審査委員会での審議およびその許可を得て、此に従い試験を実行する。

**B. 研究方法**

- ・ 班会議への参加：科学的検証、実行可能性などについて研究全体への提言、施設からの実情をふまえた提言をおこなった。
- ・ 施設内での会議の開催：院内関係科として特に研究協力医師との科学的議論 施設内での研究に対する意見調整を図った。

**C. 研究結果**

平成20年 1 月に試験計画書が完成し、同時に施設 IRB への申請を行い、平成20年3月の倫理審査委員会への審議を依頼済みである。

#### D. 考察

本試験は、小児難治性固形腫瘍に対する、成人を含めた多施設共同研究で、上記に対する2nd-line 治療の開発という意味で、非常に意義が大きい。本研究で、塩酸ノギテカンの有効性を検証し、小児固形腫瘍への適応拡大をめざし、薬事行政への貢献も目指したものである。

成人領域を含めたことは、若年成人期の小児がんの臨床試験が少ない中、その成果がおおきく期待されるものである。

今後、本臨床試験の倫理的、科学的遂行に、関係各部署の協力を得て、施設内の継続的努力、多施設共同研究への貢献をおこなうことが重要である。

#### E. 結論

多施設共同研究としての臨床研究の計画の策定、施設内での研究準備をおこなった。倫理審査委員会の審査を経て、当該研究を開始する予定である。

#### F.健康危険情報

該当事項なし

#### G.研究発表

論文発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)  
分担研究報告書

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  
分担研究

分担研究者 原 純一 大阪市立総合医療センター 小児医療センター血液腫瘍科部長

**研究要旨** 再発小児固形腫瘍に対する 2nd-line 治療の候補として、塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の用量設定と設定量での安全性と有効性を検証するのが、本臨床試験の目的である。本試験計画の作成にあたり、班会議に参加し、小児がん医療の臨床現場での実行可能性に主眼をおいて意見を述べ、試験計画の作成を行った。当施設での実施準備として、関係各方面との調整および IRB への申請を行った。その結果、IRB からの承認も受け、当施設における試験開始の準備は完了した。

**A. 研究目的**

当研究班における当分担研究者の役割は本臨床試験計画の作成と当施設における実施であり、臨床試験が計画通り実施され、計画された結論が得られるように貢献することにある。

**B. 研究方法**

班会議において小児がん医療の実践現場での実行可能性に主眼をおいて意見を述べ、臨床試験計画の作成に関わった。当施設での実施にあたって施設内の意見調整、未承認薬の受け入れにあたっての薬剤部との調整を行った。また、IRB への申請を行った。

**(倫理面への配慮)**

本試験では倫理的、科学的に整合性のとれた試験計画書、および試験参加と薬物動態研究に必要な検体提供についての同意書による同意のもと実施される。施設 IRB の

許可が得られてから試験を開始する。

**C. 研究結果**

平成20年1月に試験計画書が完成し、同時に施設 IRB への申請を行い、平成20年2月21日に行われた IRB で実施の承認を得た。

これをもってデータセンターに施設登録を行い、当施設における本臨床試験を開始する。

**D. 考察**

本試験はわが国で行われる初めての小児固形腫瘍に対する 2nd-line 治療の臨床試験であり、また、同時に小児固形腫瘍に対して塩酸ノギテカンの有効性が検証されるのも初めてのことである。この結果に基づいて塩酸ノギテカンの小児固形腫瘍に対する適応拡大をめざす。このように本臨床試験の意義は大きいものと考えられ、試験を完遂する

ことに最大限の努力を行うことが重要である。

#### E. 結論

本年度は本臨床試験計画の作成と実施の準備を行った。すべての準備が完了し、症例登録を待つのみである。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

論文発表

- a. Parsons SK, Saiki-Craighill S, Mayer DK, Sullivan AM, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, Nakagawa K, Iwata Y, Hara J, Grier HE, Block S. Telling children and adolescents about their cancer diagnosis: Cross-cultural comparisons between pediatric oncologists in the US and Japan. *Psychooncology*. 2007; 16:60-8.
- b. Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol*. 2007; 85:36-40.
- c. Yoshimoto A, Hashii Y, Kashiwagi H, Koizumi M, Tokimasa S, Fujisaki H, Ohta H, Hanai N, Ozono K, Hara J. Successful allogeneic stem cell transplant for leukocyte adhesion deficiency using an adjusted busulfan-containing regimen. *Pediatr Transplant*. 2007;11:453-5.
- d. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40:251-9.
- e. Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, Mitsui T, Kaneko M, Hatae Y, Hayashi Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takamatsu H, Sawada T, Sugimoto T. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2007;12:137-45.
- f. 梅田雄嗣、原 純一ほか17名：小児急性リンパ性白血病治療における中枢神経系合併症：JACLS ALL-02 研究 日臨血誌 2007;48:204-11
- g. 井上 健、久保勇記、斐 英洙、小林庸次、田中千賀、大杉夕子、岡田恵子、朴 永東、原純一：造血幹細胞移植後に形質細胞腫様リンパ増殖性疾患を発症した一例 日本小児がん学会誌 2007;44:55-59

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

「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  
(TI療法)の第I/II相試験」

分担研究者： 小川淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科部長

研究要旨

小児ならびに若年成人期の固形腫瘍に対して、セカンドライン治療を確立する目的で、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の用量規制毒性の同定を行い、投与量の最大耐容量を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討するために臨床第I/II相試験を計画した。試験実施計画書等は倫理審査委員会の承認を得て、第一症例登録に向けて準備中である。

A. 研究目的

小児～若年成人期の再発・増悪固形腫瘍患者に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性(dose-limiting toxicity; DLT)を同定、投与量の最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD)を決定し、推奨用量(recommended dose; RD)での安全性と有効性について検討することを目的とした多施設共同臨床試験「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(TI療法)の第I/II相試験」を実施する。

B. 研究方法

班会議への参加、および電子メール等による議論に基づき、臨床試験の科学性、倫理性について議論し、研究計画書等の資料を準備する。その後、自施設において臨床試験を実施する際の諸問題を院内の各部署と調整し、倫理審査委員会に研究計画を申請、臨床試験を開始する。

C. 研究結果

1. 2007年5月12日第1回班会議に参加した。本臨床試験のプロトコルコンセプトについての議論を行った。
2. 2007年12月8日第2回班会議に参加した。本臨床試験の詳細が説明され各委員より意見が寄せられた。
3. 2008年1月16日試験計画書が完成し

配布された。それを受け本臨床試験の院内倫理審査委員会への申請を行った。

4. 2008年2月6日倫理審査委員から承認をうけた。院内の治験支援室に提供薬剤の管理、CRFの記入、化学療法箋作成を依頼した。また院内の検査部にPK studyへの協力を依頼した。

5. 2008年3月19日に症例の事前登録(スポット予約)を行った。

D. 考察

予後不良な再発小児固形腫瘍に対して適応外薬剤であるトポテカンを含む2<sup>nd</sup>-line治療開発研究を行う意義は大きいと考えられる。この臨床試験実施に関して、院内各部署との調整が必要であったが、現在全ての準備が終了し、第一症例登録に向けて準備中である。

E. 結論

「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(TI療法)の第I/II相試験」の計画を進め、自施設の倫理審査委員会承認を得て、第一症例登録への準備を進めている。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

「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  
(TI療法)の第I/II相試験」：  
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

分担研究者：森 鉄也 国立成育医療センター 特殊診療部 小児腫瘍科 医長

研究要旨：多施設共同臨床試験「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 (TI療法) の第 I/II 相試験」を国立成育医療センターにおいて実行するための準備を進行した。

A. 研究目的

国立成育医療センターにおいて、多施設共同臨床試験「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 (TI療法) の第I/II相試験」を行い、小児～若年成人期の再発・増悪固形腫瘍患者に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) を同定、投与量の最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定し、推奨用量 (recommended dose; RD) での安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

- (1) 班会議への参加、主任研究者、および分担研究者からの電子メール等による情報提供に基づき、試験計画の科学性、倫理性、現実性、および国立成育医療センターにおいて実行する際の現実的問題などについて施設内共同研究者と検討を行い、研究への参加の妥当性、実現可能性を検討する。
- (2) 施設内の臨床研究支援部門に試験治療の、登録、症例報告書の記入と提出、モニタリングへの対応、安全情報の伝達・管理について情報を共有、手順を確認し、協力体制を整備する。
- (3) 完成した試験治療計画書、試験治療への参加に関する説明同意文書を施設倫理審査に諮り承認を得る。
- (4) 適格症例が生じた場合、試験治療に登録・参加し、試験治療を実行する。
- (5) 研究計画書に従い、必要な情報を適

時にデータセンターに提出する。

(倫理面への配慮)

適格基準を満たす症例に対し、施設倫理審査委員会で承認された試験治療への参加に関する説明文書に基づき十分な説明を行い、自発的な同意を同意文書で得られた場合にのみ試験への登録を行い、試験治療を実行する。

C. 研究結果

- (1) 5月12日、12月8日に開催された班会議に出席した。班会議における情報、議論、および主任研究者などから送信された情報に基づき、試験計画を国立成育医療センターにおいて実行する妥当性、現実性を検討した。大部分の再発小児固形腫瘍の予後は不良であり、2<sup>nd</sup> line 以降の治療は未整備である。トポテカンは再発を含む難治性小児固形腫瘍に対する効果を期待され、欧米においては、単剤による第1,2相試験、シクロホスファミドなどとの併用療法による第2相試験が行われ一定の有効性と安全性が報告されている薬剤である。イホスファミドは、カルボプラチン、エトポシドとの併用療法である ICE 療法をはじめとして、小児固形腫瘍に対する 1st-line、2<sup>nd</sup>-line 治療において実績が示された薬剤である。予後不良な再発小児固形腫瘍に対してトポテカンを含む 2<sup>nd</sup>-line 治療開発研究を行う意義は認められ、適格基準を満たす患者において試験参加の同意を得ることができるようであれば実行可能な試験治療であると考えた。一方、国立成育医療

センターにおける5年間（2003-2007年）の新規悪性腫瘍患者数は261名で、このうち再発・不応の小児固形腫瘍は16例のみであった。計算上、年間3.2例の症例発生頻度である。本試験は2<sup>nd</sup>-line治療の位置づけであり、適格性を満たす症例、試験参加の同意が得られる症例は再発・不応小児固形腫瘍患者の一部と推測されることから、国立成育医療センターにおける試験登録見込み数は年間1例とした。

(2) 施設内の臨床研究支援部門である臨床研究センターに本試験治療に参加する方針を連絡した。国立成育医療センター臨床研究センターは本試験治療の事務局を担当していることから、試験計画は既に周知されている。登録例が生じた場合の対応について確認を行った。

(3) 試験治療計画書、試験治療への参加に関する説明同意文書の倫理審査申請準備を進めている。

(4), (5) 試験は未開始である。

#### D. 考察

予後不良な再発小児固形腫瘍に対してトポテカンを含む2<sup>nd</sup>-line治療開発研究を行う意義は大きいと考えられる。一方、再発・不応の小児固形腫瘍を対象とした国内既承認薬剤を用いた臨床試験においては、稀少な頻度、適格基準、同意取得などの問題から、患者のリクルート・試験参加数が試験の成否に影響を及ぼす大きな問題となり得る。本試験では2.5年間の登録期間中に35-40例の登録を見込んでいる。上述の実績から国立成育医療センターにおける試験登録見込み数は年間1例、総登録数3例程度と推測される。班会議においても目標登録数の現実性について議論が行われたが、共同研究施設から募った登録見込数から到達可能と推測された。試験開始後、継続的な登録数のモニタリング、患者リクルートを促す活動の重要性が考えられる。

#### E. 結論

国立成育医療センターは多施設共同臨床試験「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（TI療法）の第I/II相試験」に参加する。試験登録見込み数は年間1例と推測される。現在、試験治療の倫理審査申請準備を進

めている。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし