

200925025A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

「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」

(H19-がん臨床-一般-025)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 22 年 (2010 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 22 年 (2010 年) 3 月

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

総括・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」

目次

I. 総括研究報告書	-----	1
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		
国立がんセンター中央病院	牧本 敦 -----	2
II. 分担研究報告書	-----	11
1. 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		
国立がんセンター中央病院	牧本 敦 -----	12
2. 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		
日本大学医学部附属板橋病院	麦島 秀雄 -----	15
新潟県立がんセンター新潟病院	小川 淳 -----	19
東京都立駒込病院	河本 博 -----	21
東京大学医学部附属病院	井田 孔明 -----	23
滋賀医科大学医学部附属病院	多賀 崇 -----	24
国立病院機構九州がんセンター	永利 義久 -----	25
静岡県立静岡がんセンター	石田 裕二 -----	26
大阪市立総合医療センター	原 純一 -----	28
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	30
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	32

I. 総括研究報告書

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

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

厚生科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)

総括研究報告書

「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」

研究代表者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

研究要旨

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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 相臨床試験」について、実際の症例登録、実施計画書に基づく治療の遂行と中央データセンターにおけるデータ収集および管理を行った。平成 22 年 3 月 31 日現在、16 症例が登録され、DLT 出現頻度から推奨用量が決定し、第 I 相部分は終了した。

A. 研究目的

本研究では、未だ世界的にも確立されていない小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とし、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」を計画、施行する。

本臨床試験の目的は、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である。

B. 研究方法

平成 19 年度に完成した臨床試験実施計画書を、各参加医療機関の倫理審査委員会へ提出、承認を得た後に、当該医療機関からの登録を可能とした。各医療機関で適格な症例が発生した際に順次登録手続きを行った。データセンターにて各症例の適格性が確認された後に、実施計画書に基づいて治療を遂行し、必要なデータを症例報告書に記載し、データセンターに提出した。データセンターでは、症例登録時の適格性の確認、第 1 コースでの用量規制毒性 (dose-limiting toxicity: DLT) の確認を迅速に行い、タイムリーに症例登録の停止、再開を指示した。また、症例報告書記載事項のレビューを行い、必要に応じた問い合わせを行うと同時に、6 ヶ月に一度、全体の進捗確認と問題点把握を兼ねた中央モニタリング作業を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則および臨床研究に係る倫理指針に従って以下を遵守する。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行うこと。

C. 研究結果

1. 臨床試験の概要を本総括研究報告書の末尾に(別紙1)として示す。
2. 登録状況は、平成22年3月31日現在、16症例が登録されている。
3. 平成22年1月28日現在で報告書が回収されている14例について、モニタリングが行われた。
4. 疾患内訳は、神経芽腫3、横紋筋肉腫5、ユーイング肉腫1、肝芽腫1、その他骨軟部肉腫3、髄芽腫1であった。
5. Continual Reassessment Method (CRM) 法により、個々の症例の用量設定を行いつつ症例登録を進め、第12症例以後の用量レベルは0となっている(図1)。その後、第13症例以外ではDLT相当の有害事象は報告されていないため、レベル0が推奨用量と見なされている。
6. 5症例で生じたDLTは、全て血液毒性であった。
7. 個々の症例における試験治療実施状況は図2の通りで、施行コース数中央値は4コースであった。
8. 有効性が示唆される症例が2例経験された(図3)。
9. 14症例中13例で何らかのプロトコール逸脱が指摘されている。解析対象の決定は、効果安全性評価委員会で行われる予定である。
10. 第1コースの安全性情報として、グレード3以上の有害事象を来した症例数を示す(評価対象は全13症例)。
 - ① 血液毒性
白血球11、好中球11、ヘモグロビン7、血小板9
 - ② 臨床検査値
AST 2、ALT 1、 γ GTP 1
 - ③ その他の有害事象
食欲不振2
グレード3-4好中球減少を伴う感染3
11. 現時点では、臨床試験の継続に影響するような重篤な有害事象は出現していない。
12. 14症例中8症例で薬物動態採血の同意が得られ、解析を行った。IによるTの薬物代謝への影響は示唆されなかった(図4)。

D. 考察

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

と考えて、本臨床試験を実施している。

平成22年3月31日現在、16症例が登録され、現在も症例登録を継続している。これまでの成果としては、第I相試験部分として推奨用量が決定された事、重症な有害事象の大部分が血液毒性であり、この対策さえ適切に行えば、安全に試験治療を行えるという感触が得られた事、2症例で部分寛解に相当する奏効が見られた事、が挙げられる。

なお、現時点では、臨床試験の継続に影響するような重篤な有害事象は出現しておらず、安全に臨床試験が実施されている。

薬物動態解析では、症例数は限られるものの、IによるTの薬物代謝への影響は示唆されないという中間的な結論が得られた。

今後は、これらのデータを確定した後に効果安全性評価委員会に諮り、正式に第II相試験部分を開始する。積極的に症例登録を推進する事で、本試験治療の有効性と安全性評価のためのデータが蓄積され、有用性が確認できれば、将来的に適応拡大へのアクションを起こし、薬事行政に貢献する事が期待される。この目的のために、間もなく、厚生労働省に対して、本試験治療の高度医療申請を行う予定としている。

E. 結論

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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」を実際に開始し、16症例を登録した。推奨用量はレベル0とされた。臨床試験の継続に影響するような重大な有害事象は出

現していない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(別紙 1)

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

試験概要

【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 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：

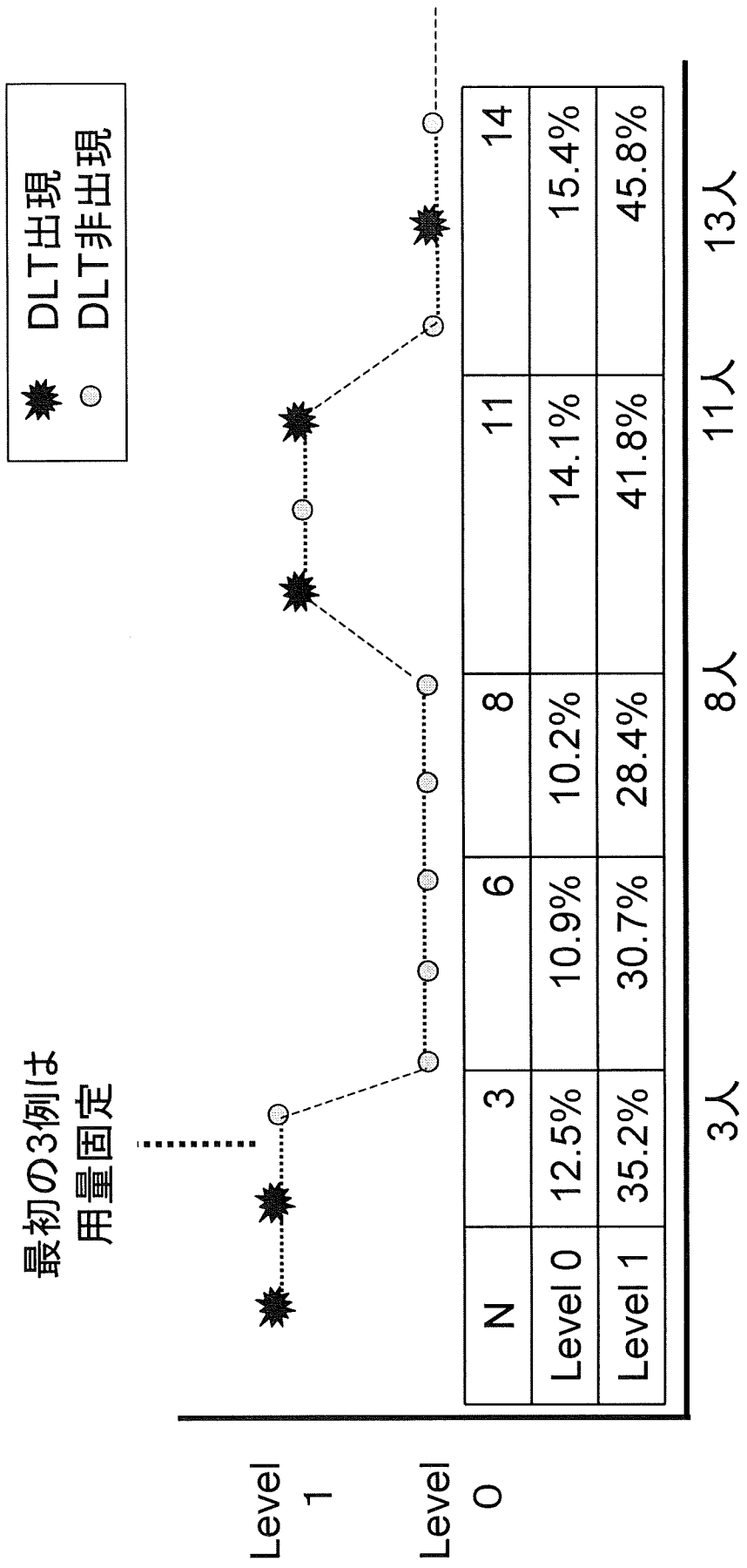
第 I 相試験により決定された MTD の用量レベルの 1 つ下の用量レベルを推奨用量として、第 I 相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

【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）

予定研究期間： 登録期間 2.5 年

図1 DLT発現と用量レベルの推移



パーセンテージはDLT出現確率

図2 個々の症例における試験治療実施状況

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	計
用量Level	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	-
治療中															2
治療中止															7
治療無効	1	1					1	1			1				5
有害事象				1								1			2
治療完了															5
施行コース数	4	4	6	4	6	6	2	2	6	6	1	-	1	-	中央値 4

図3 有効性が示唆される2症例

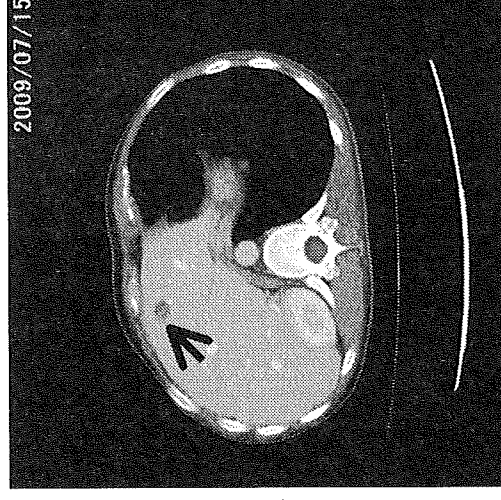
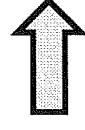
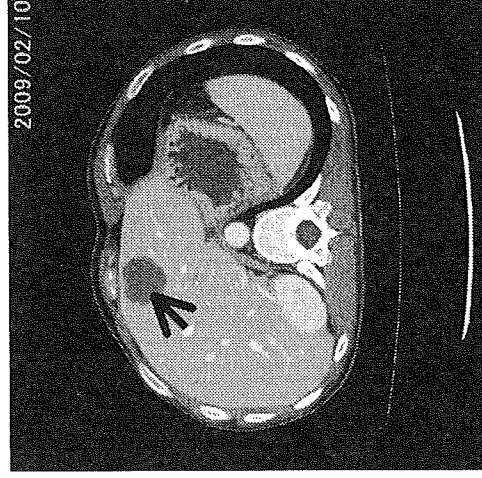
27 F 横紋筋肉腫

2000年12月初発

2009年1月再発

病変：胸腔内、肝内
IE療法で不応、進行

IE: ifosfamide, etoposide



16 M 肝芽腫

2005年3月初発

2008年12月再発

病変：肝内多発
AP療法で不応、進行

AP: adriamycin, cisplatin

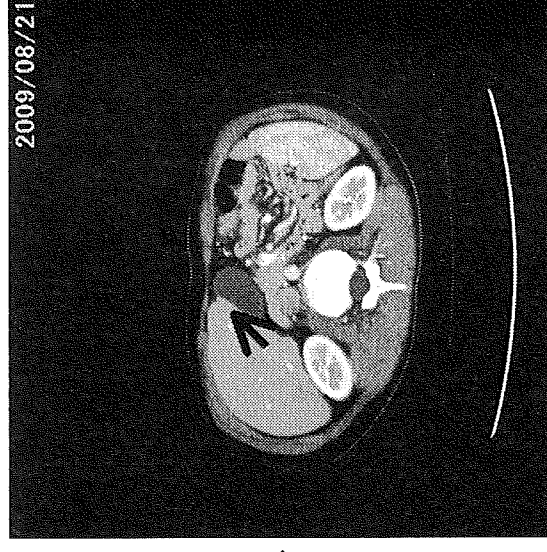
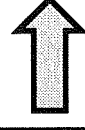
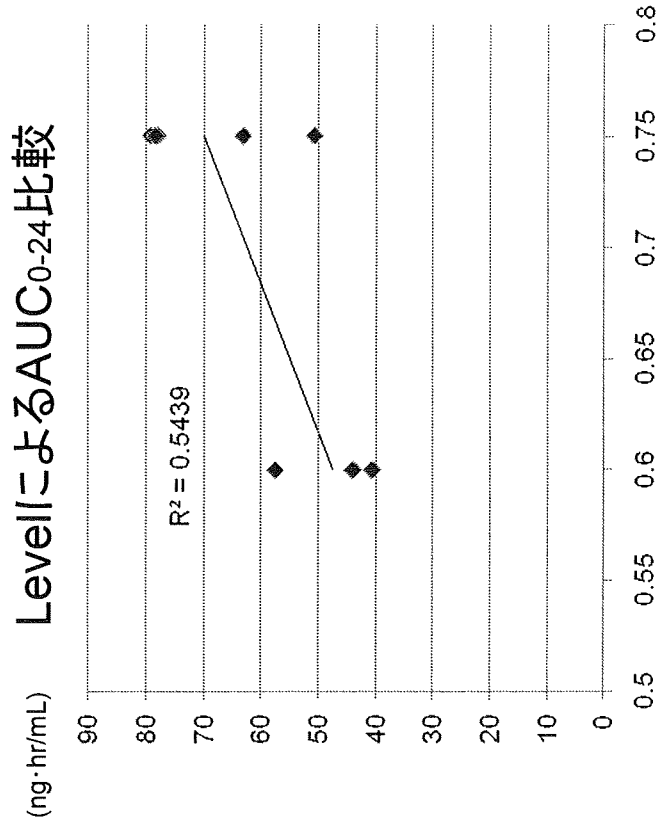
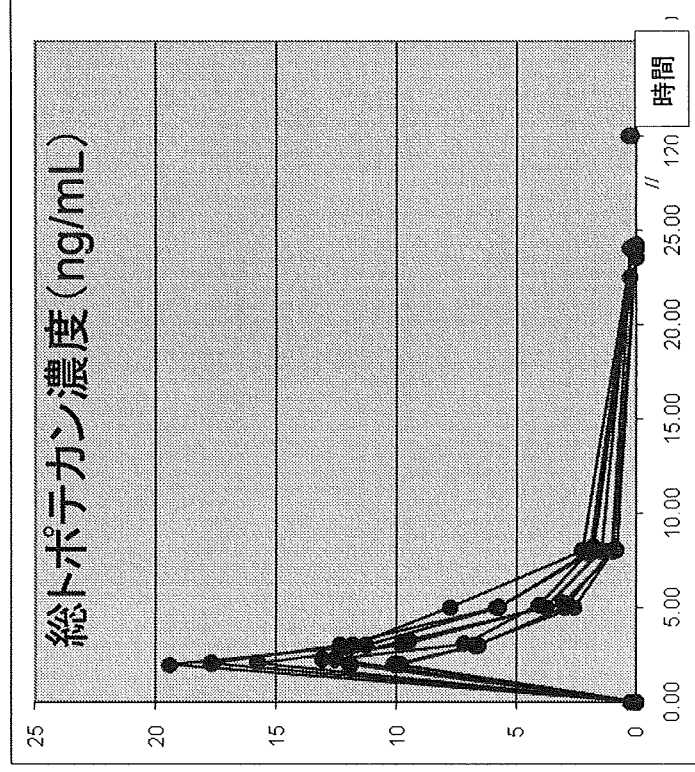


図4 血中薬物動態

14症例中、8症例(level 0: 3例、level 1:5例)でPK採血の同意が得られ、解析を行った。

- 用量-血中濃度の相関性が確認された。
- Topotecan単剤の海外データと比較すると Ifosfamide併用による差は認められなかった。



II. 分担研究報告書

1. 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

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

2. 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

日本大学医学部附属板橋病院

麦島 秀雄

新潟県立がんセンター新潟病院

小川 淳

東京都立駒込病院

河本 博

東京大学医学部附属病院

井田 孔明

滋賀医科大学医学部附属病院

多賀 崇

国立病院機構九州がんセンター

永利 義久

静岡県立静岡がんセンター

石田 裕二

大阪市立総合医療センター

原 純一

厚生科学研究費補助金 (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」

「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」

研究代表者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

研究要旨

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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 相臨床試験」の実際の症例登録を開始し、自施設から新たに 3 症例を登録した。施設治験コーディネータ等の協力が得られにくいため、登録時適格性の確認、薬物動態採血時のタイムキーピング、各治療コース開始規準の確認、実施計画通りの検査の遂行、等、いくつかの面で問題点がみられたが、重篤な有害事象はなく、安全に試験を実施できた。

A. 研究目的

我が国において、再発小児固形がんに対する治療開発を進めるためには、臨床試験における適応外薬剤の使用が不可欠となる。このような適応外薬剤を用いた臨床試験を行う際に、問題となる事項を抽出し、それぞれの問題解決策を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則および臨床研究に係る倫理指針に従って以下を遵守する。

B. 研究方法

今年度は、小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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 相臨床試験」を実施しながら、臨床試験実施上の問題点を把握し、そのオペレーションのあり方について検討する。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行うこと。

C. 研究結果

今年度、国立がんセンター中央病院からは 3 症例の症例登録を行った。

1. 説明と同意

臨床試験の同意に関しては、3 症例とも特に問題はなかった。

2. 症例登録

昨年度は、スポット予約を併せた二段階の手続きについて実施医師に戸惑いが見られたが、学習効果により克服された。

3. 実際の治療の実施

臨床試験薬のオーダーは、試験専用の処方箋により行われ、薬剤部による払い出し手続きは治験に準じて厳重なチェックの基に行われた。臨床試験薬の調剤は医師によって行われ、薬剤投与は看護師への注意喚起のもと、慎重に行われた。各治療コース開始規準の確認と投与開始日の決定については、医師が実地診療で行うよりも複雑な作業を要するため、医師および登録患者共に戸惑いがあった。

4. 有害事象の観察と臨床検査

有害事象の観察については、実際の症例で血液毒性など典型的な有害事象の出現のみが見られたため、特に問題はなかった。臨床検査の実施に関し、臨床試験実施計画書に「週 3 回以上」という記載があるため、当初、月、水、金で行ったが、祝日と重なると遵守不能である点、および、実際の保険診療と乖離してしまう（検査ポイントが多すぎる）点が問題となった。

5. 薬物動態採血

投与 12 時間後の採血ポイントが夜遅くなること、および、医師が自らタイムキーピングおよび遠心分離を行わなければならない点から、全てのポイントにおいて採血時間を遵守するのは至難であった。

6. 用量規制毒性 (DLT) の評価

DLT 発現は認められなかった。DLT 報告のタイ

ミングとして第 1 コース治療終了後 24 時間以内、というリミットは、臨床医が主体となって手続きを行う本試験では、極めて厳しいと考えられた。

D. 考察

「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 相臨床試験」が実際に開始され、自施設の登録症例の経験をレビューした。

第 I 相試験ということもあり、実地診療に比べて手続きの複雑さが極だった。実際の問題点は上記の通りであるが、治験コーディネータ等の協力が得られにくいため、登録時適格性の確認、薬物動態採血時のタイムキーピング、各治療コース開始規準の確認、実施計画通りの検査の遂行、等、いくつかの面で問題がみられた。現時点では、臨床試験実施計画書の遵守のためには、担当医師の慎重さと努力が不可欠である。

今後、このような新規治療開発を行う場合には、薬物動態採血を含む第 I 相試験は不可欠であるため、中央のデータセンターによる進捗管理 (オペレーション) は非常に重要となるが、現在確立されている標準的なオペレーションでは解決せず、今後、各医療機関における臨床試験管理体制の整備が必要である。将来的には、厚生労働科学研究費の枠組みで治験コーディネータの協力が得られやすくなるような仕組みの開発が必要と考えられる。

E. 結論

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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」を継続実施し、今年度新規登録した3症例について試験治療を実施した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[学会発表]

1. 牧本 敦.

年齢を含む多様な小児がん患者背景因子に配慮した新規薬剤導入のための臨床試験推進.

第47回日本癌治療学会学術集会, 2009年10月22-24日, 横浜

2. 牧本 敦.

小児腫瘍内科医からの提言「集学的治療の現状と今後の臨床研究のあり方」

第47回日本癌治療学会学術集会, 2009年10月22-24日, 横浜

[論文発表]

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;90:492-500.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
分担テーマ：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

研究分担者 麦島秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野教授

研究要旨

「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」に参加し、再発小児がん患者の治癒率とQOLの向上を促進するための研究を推進した。まず日本大学内の基盤整備を行った後に、3例を登録し臨床試験治療を行った。また、5例については登録可能性について事務局と討議を重ねたうえで登録適格基準を満たさないと判断し登録を見送った。班会議へも毎回参加し、新規の臨床試験の立案に参画した。院内臨床試験の体制整備・維持のために、担当医師、薬剤部、検査部等への周知を行った。薬剤管理の方法を整備・維持した。

研究分担者：

麦島秀雄

日本大学医学部小児科学系小児科学分野教授

協力医師：

陳基明

日本大学医学部小児科学系小児科学分野・日本大学研究所准教授

七野浩之

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
谷ヶ崎博

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
梁尚弘

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
加藤麻衣子

日本大学医学部小児科学系小児科学分野助教
平井麻衣子

日本大学医学部小児科学系小児科学分野大学院生

西川英里

日本大学医学部小児科学系小児科学分野専修医

A. 研究の目的・背景：

1. 目的：

増悪・再発例の予後改善が期待できる新規薬剤を導入した新たな併用化学療法の開発と、その効果・安全性を評価できる臨床試験体制の基盤整備を目的とする

現在、わが国の小児がん増悪例あるいは再発例で長期生存できる例はわずかに1割強と推測されている。比較的信頼性の高い調査結果では、横紋筋肉腫で5年生存割合17%、ユーイング肉腫では10%程度、骨肉腫22-31%程度と不良である。神経芽腫は小児固形腫瘍では単独疾患としては最も頻度が高いが、再発後の治療成績はわずか数%の5年生存率と推測されている。腎芽腫は60%前後の長期生存を望めるがこれは例外的であり、おおむね増悪・再発例の予後は極端に悪い。現状では多くの小児がん患者は、一旦再発したら再度寛解に導入することはきわめて困難である。

当院（日本大学医学部附属板橋病院）では小児がんに対し、小児内科、小児外科、整形外科、耳鼻科、泌尿器科、眼科、脳外科、胸部外科、皮膚

科、放射線科、病理科、リハビリ科、麻酔科、精神神経科、緩和ケアグループ、薬剤部、検査部などが協力し総合的集学的に治療にあたっているが、これまでは再度寛解となり長期生存が可能な患者は非常に稀である。

小児がんでは神経芽腫・髄芽腫・骨肉腫・ユーイング肉腫・横紋筋肉腫などは、初発時に大量化学療法や放射線療法を含む集学的治療を行うため、ほとんどの場合、増悪・再発例に残された治療法は通常の化学療法あるいは通常量よりも弱い化学療法だけである。幸いなことに、一般的に増悪・再発後でも化学療法に対する奏効度は再発直後では比較的反応が良く、一時的ではあるが腫瘍が消失することもまれではないため、これまでの成績が予後不良であってもQOLや延命を期待して積極的に化学療法を行うことが多い。しかしながらその効果は持続せず、やがては腫瘍の増大が再び起こり、その後は急速に化学療法に反応が見られなくなることが多いのも事実である。また、現在でも、各施設ごとに治療法が検討され、少数例の経験的治療に基づく治療法開発が主体であり、実際には有効性が期待されても、単一施設の少数例の経験の検討にとどまるため、その評価も定まらない状態であった。これまでに増悪・再発例に対して行われる欧米型の整備された形の臨床試験はほとんど行われてきていない。これまでに行われてきた多施設共同試験も、薬剤の早期開発（第I相、早期第II相）が目的であり、後期試験が行われることはなかった。

一昨年から本研究班で、わが国の小児がん領域ではじめて、増悪・再発例に対しての多施設共同の臨床試験が計画された。欧米同様の薬剤および治療の開発基盤の確立がわが国では大優先の課題であり、そのためには各施設ごとの試験遂行体制の整備・維持および職員への教育・周知徹底から始めなければならない。

今回は、増悪・再発例に対しての標準的治療法確立（後期開発）が目的であり、小児がんに対してはまだ適応外ではあっても、成人領域ではす

に承認されている国内承認薬を使用することで、世界的にも意義のある研究とすることが可能と考えられる。

そこで本研究班では、現実に臨床応用も可能で、治療開発基盤確立にもつながる、治癒または完全寛解かつ無病生存期間延長を目指した増悪・再発レジメン（塩酸ノギテカンとイホスファミド試験）の開発を目的とした。

また、塩酸ノギテカンとイホスファミド試験のほかに、末期小児がん患児に対する低侵襲性外来治療としてのピノレルピン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドのランダム化第II相臨床試験の開発や、新規分子標的薬の導入開発を目的とする新規臨床研究の開始を目的とした。

B. 研究方法

塩酸ノギテカンとイホスファミド試験については、医療機関内における症例登録、試験治療の遂行、データ収集と提出の体制を整備し、また実際の臨床研究治療を行った。

治療予定登録数：当院では6~8例。PK-PD試験：当院では1~2例の予定。

その他の新規臨床試験については企画立案段階から参画し検討に加わる。

C. 研究結果

1. 臨床試験計画進行に参画した

平成21年度に行われた2回の班会議（平成21年7月3日と平成22年2月6日）に出席し、臨床試験の具体的進行状況の報告、有害事象の報告、確認などを行った。

2. 院内臨床試験体制の整備を行った

一昨年度のキックオフミーティングを受けて、院内の試験体制の整備を行い、今年度はそれを維持・更新した。①臨床試験担当医に対し臨床試験の計画を説明し周知を行った。②薬剤部へ周知を行った。③薬剤部と協議しトポテカンが適応外薬剤のため、研究代表者により購入され各施設に配

布されることに決定した。その院内での薬品管理方法を決定した。トポテカンは、宅急便でそれぞれの施設に以下に従って配布された。送付先は施設研究責任者とした。配布本数は予定登録数に合わせ、施設が保有するバイアル数が10本以下となった場合は、研究代表者に通知した。2週間以内に補充された。各施設研究責任者は配布を受けた後、トポテカンのバイアルの破損の有無を確認し、受領日、全バイアル数、破損バイアル数を研究代表者にメールにて通知した。トポテカン管理方法：トポテカンのバイアル残数がわかるように管理する。管理方法は施設の薬剤部の規程等に従う。配布したバイアルは回収されない。④日本大学医学部附属板橋病院臨床試験審査委員会で臨床試験の審査が行われ承認された。⑤院内データマネージャーを決定しデータ管理の責任者を決定した。

3. 症例登録実績

平成21年度は新たに進行神経芽腫再発症例2例の登録を行い治療を行った。本例は2例とも初回寛解時期に寛解とならず、その後の難治例であった。平成20年度に1例の登録治療を行っているので、合計で登録は3例である。平成21年度登録2例は第I相試験に該当したが、薬剤のPK-PD試験には該当しなかった。データ収集を行い、CRFを提出した。データセンターとのデータについての疑義紹介を行いデータを確定した。

4. 登録候補であったが登録しなかった症例

4例につき症例登録を予定した。しかし、1例は20コース以上の化学療法を行った骨肉腫、1例はgrade3の脳高次機能の異常を認める髄芽腫、1例は画像検査による再発腫瘍性病変の部位同定が困難であったAFP上昇を認めた肝芽腫、1例は画像検査による再発腫瘍性病変の同定が困難であったVMA上昇を認めた神経芽腫、であったためいずれも適格条件に抵触した。この検討過程において小児がん再発患者がいかに新規の治療法開発を待ち望み期待しているのかが痛感された。

D. 考察

合計3例の症例登録が開始され実施された。臨床試験計画の遵守とデータ収集が行われた。さらに合計5例については登録について多施設共同試験体制としてその適否が検討されたが、残念ながら登録非適格症例のため登録できなかった。このようなことは小児がん領域の臨床試験ではこれまででは稀であり、本臨床試験が厳格な基準にもとづく質の高い臨床試験である証左と考えられた。院内の臨床試験の基盤整備には有効であると考えられた。しかしながら、実際の臨床の場としては、これらの症例を通じて、小児がん再発例あるいは難治例が置かれている治療法の選択範囲の狭さ・厳しさがより鮮明になった。今後はこのような症例に対してこそ適応となる治療法を一刻も早く開発し、臨床適応が拡大されることが強く望まれる。

E. 結論

今後試験が終了し研究結果が得られた時点で有効性安全性が評価される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosono S., Ohno T., Kimoto H., Shimizu M., Takahashi S., Mugishima H.: Development outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy, *Pediatrics International* 51:79-83,2009.
- 2) Jumabay M., Matsumoto T., Yokoyama S., Kano K., Kusumi Y., Masuko T., Mitsumata M., Saito S., Hirayama A., Mugishima H., Fukuda N.: Dedifferentiated fat cells convert to cardiomyocyte phenotype and repair infarcted cardiac tissue in rats, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 47:565-575,2009