

A群： レジメン1(VNR+CY) → レジメン2(TMZ+VP)

B群： レジメン2(TMZ+VP) → レジメン1(VNR+CY)

レジメン1： ビノレルビン（VNR）30分静注+シクホスファミド（CY）継続内服。VNRは25mg/m<sup>2</sup>/dをコース開始日をd1として、d1,8,15に静注する。CYは25mg/m<sup>2</sup>/dをd1-28内服する\*。28日間を1コースとする。

レジメン2： テモゾロミド（TMZ）内服+エトポシド（VP）内服。TMZは150mg/m<sup>2</sup>/dをコース開始日をd1としてd1-5に内服\*する。VPは50mg/m<sup>2</sup>/dをd1-12に内服する。28日間を1コースとする。

## 5. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 約45例

予定研究期間： 登録期間2年、追跡期間1年、総研究期間3年

## 6. 参加施設

施設名(医療機関)	科名	役職	施設研究責任者	施設コーディネーター	年間登録数見込み
国立がんセンター中央病院	小児科	医長	牧本 敦	牧本 敦	4
日本大学医学部附属板橋病院	小児・新生児病科	部長	麦島秀雄	陳 基明	2
がん・感染症センター都立駒込病院	小児科	医員	河本 博	河本 博	2
埼玉県立小児医療センター	血液腫瘍科	副部長	康 勝好	康 勝好	2
国立がんセンター東病院	化学療法科	医長	長井俊治	長井俊治	2
静岡県立静岡がんセンター	小児科	部長	石田裕二	石田裕二	1
新潟県立がんセンター新潟病院	小児科	部長	浅見恵子	小川 淳	2
大阪市立総合医療センター	小児血液腫瘍科	部長	原 純一	原 純一	1
滋賀医科大学附属病院	小児科	助教	多賀 崇	板谷由紀子	1
鹿児島大学医学部附属病院	小児科	教授	河野嘉文	岡本康裕	1
愛知県がんセンター中央病院	整形外科	教授	杉浦英志	山田健志	1
兵庫県立こども病院	血液腫瘍科	部長	小阪嘉之	小阪嘉之	1
福島県立医科大学付属病院	小児腫瘍部門	教授	菊田 敦	山田陽子	1

再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療  
ビンレルビン+シクロホスファミド(VNR-CPA)

対

テモゾロミド+エトポシド(TMZ-VP16)

ランダム化第II相試験

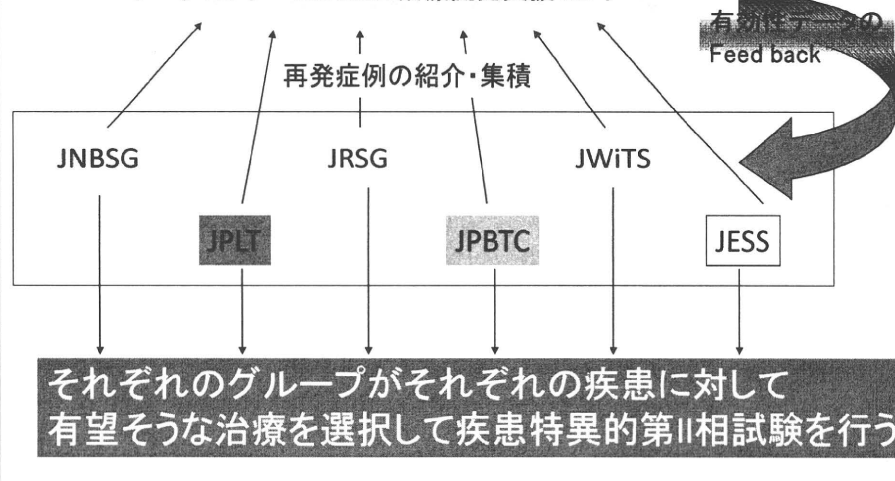
minimally invasive rpll

研究分担者：新潟県立がんセンター新潟病院 小川 淳

## 共同機構における早期治療開発

Phase I/II コンソーシアム: 13施設

データセンター: SUCCESS治療開発支援センター



## 小児悪性腫瘍領域で早急に適応拡大を図るべき薬剤として米国医薬食品局(FDA)が挙げた4剤

A. Shapiro, et al; Food and Drug Administration.  
Pediatric initiatives at the Food and Drug Administration (FDA):  
Preliminary results of the oncology program.  
ASCO Annual Meeting 2003

ブスルファン(ブスルフェックス®)	⇒	企業治験(成人+小児)により適応取得
トポテカン(ハイカムチン®)	⇒	H19厚労科研(がん臨床)にて臨床試験中(高度医療申請済)
ビノレルビン(ナベルビン®)	}	本研究班で臨床試験を実施
テモゾロミド(テモダール®)		

### 目的

増悪・再発後で既存薬(適応薬および準適応薬)での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、外来治療可能な2レジメン(VNR+CY、TMZ+VP)のいずれから始めた場合により長期の生存が得られるかについて検討する。また、それぞれのレジメンの緩和効果、有効性、安全性についても評価する。

### 試験タイプ: ランダム化第II相試験(選択デザイン)

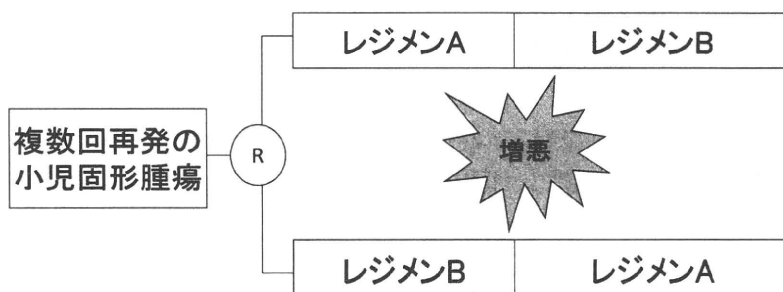
primary endpoint: 全生存期間

secondary endpoints: 無増悪生存期間、最終増悪までの期間、治療中止までの期間(1回目レジメン、プロトコール)、最良奏効割合、非通院・非入院期間、在宅期間、Patient Oriented Score、有害事象発生数、重篤な有害事象発生割合、有害事象によるレジメン中止数

### 対象

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、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍

再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としての  
 ビノレルビン+シクロホスファミド(VNR-CPA) 対  
 テモゾロミド+エトポシド(TMZ-VP16)ランダム化第II相試験



レジメンA: ビノレルビン+経口シクロホスファミド  
 レジメンB: 経口テモゾロミド+経口エトポシド

エンドポイント: 全生存期間 症例数: 各群約22症例

登録 ⇔ 割り付け

A群 レジメン1…中止 ⇔ レジメン2…

B群 レジメン2…中止 ⇔ レジメン1…

レジメン1: VNR6~9分静注+CPA継続内服

VNRは25mg/m<sup>2</sup>/dをコース開始日をd1として、d1,8,15に静注する。  
 CPAは25mg/m<sup>2</sup>/dをd1-28内服する。1日1回夕食後内服。

28日間を1コースとする。

※CPAは分割や粉砕は行わない。

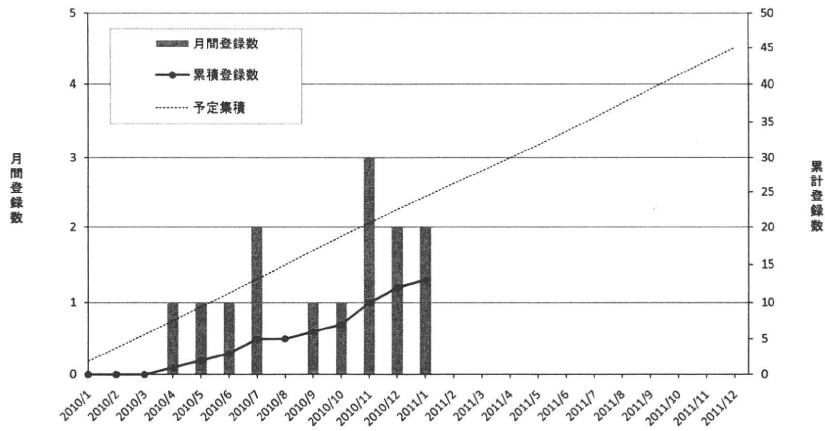
レジメン2: TMZ内服+VP16内服

TMZは150 mg/m<sup>2</sup>/dをコース開始日をd1としてd1-5に内服する。1日1回  
 早朝空腹時内服。

VP16は50 mg/m<sup>2</sup>/dをd1-12に内服する。1日1回夕食後内服。

28日間を1コースとする。

# 症例登録状況

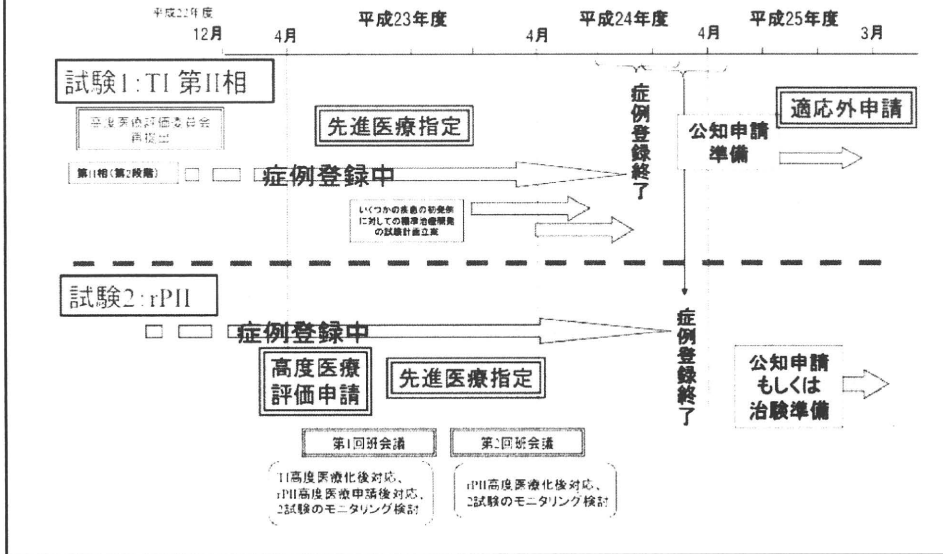


## 国立がん研究センターから登録した症例

症例No	原疾患	病期	性別	開始時年齢	割り付け	過去の治療歴
6	上衣腫	第一再発、その後治療抵抗	男性	12歳8か月	A群	rad CCG9921 随注 サイバーナイフ、VP16内服
7	Ewing肉腫	第2再発	女性	29歳7か月	A群	VDC/IE + 照射 + 切除術 肺転移→TC療法4コース CPT-11 2コース →切除 CPT-11 3コース
9	その他の骨軟部腫瘍	第2再発	男性	24歳11か月	B群	VAIA+切除 MAID →再発 照射 IE×3 切除 TC×6
11	髄芽腫	第3再発	男性	11歳5か月	A群	照射 ICE×6 CCG9921×5 照射 St jude tandem PBSCT×4
12	神経芽腫	第3再発	女性	5歳10か月	B群	98A3 HDC(HiMEC) 切除 照射 シチノイン、側頭部転移→ 切除 照射、多発再発→IE×1 CPT-11×8
13	骨肉腫	第2再発	男性	18歳7か月	B群	HD-MTX CDDP/ADR 切除 IF0 CDDP/ADR 再発/肺転移→ CDDP/ADR×2 TI×6 IE 重粒子 切除 IE×4 重粒子 RFA

A群:ピロリルピン点滴静注+シクロfosファミド内服 B群:テモノロミド内服 + エトボシド内服

平成23年度以後の予定  
 小児固形腫瘍で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス  
 確立のための研究【申請中】新潟県立がんセンター新潟病院 小川 淳



5. 再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®)  
併用療法 (Ir2 療法) の pilot 試験 (東京都立駒込病院 in house 試験)

東京都立駒込病院

小児科

河本 博 (研究協力者)



# 再発小児がんに対する gefitinib (IressaR)、irinotecan (TopotecinR)

## 併用療法 (Ir<sup>2</sup>療法) の pilot 試験 (東京都立駒込病院 in house 試験)

### 0. 概要

#### 0.1. 目的

再発小児がんに対する gefitinib + irinotecan 併用療法について、用量設定および有効性・安全性検討を臨床薬理試験と併用して行う多施設共同臨床試験 (多施設共同第 I/II 相試験) を行うに際して、本院で治療・試験の実行可能性と安全性を検討する。

**副次的目的:** 小児がんでの蛋白発現 (EGFR の mutation など) の検索や臨床薬理試験を行う場合の侵襲 (採血量や採血ポイントなど) の最小化。

**試験タイプ:** 実行可能性試験 + 臨床薬理試験

**実行可能性試験:**

primary endpoint: DLT 発現の有無

secondary endpoints: 有害事象 (DLT によらない)、治療実施上の問題点の同定

**臨床薬理試験:**

primary endpoint: phase I/II 試験施行時の臨床薬理学的パラメータの同定

secondary endpoints: 臨床薬理試験実施上の問題点

#### 0.2. 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、網膜芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫、滑膜肉腫、神経膠腫、髄芽腫、胚細胞性腫瘍

2) 1 歳以上 40 歳以下

3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある

4) 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある

5) Irinotecan、gefitinib、erlotinib、cetuximab の投与歴がない

6) 14 日以内に抗悪性腫瘍薬、28 日以内にニトロソウレアの投与歴がない

7) 局所放射線照射の場合 14 日以上、全脳照射もしくは骨盤の 50% 以上の照射の場合 6 ヶ月以上、脊椎 (一部) もしくは骨盤 (部分) への照射の場合 6 週以上、脳腫瘍に対する標準的通常放射線治療照射の場合 8 週以上経過している

8) 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない

9) 胸部 CT 上間質性肺炎がない

10) Grade 2 (CTCAE) 以上の下痢がない

11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか

12) 臓器機能が保たれている (ANC  $\geq 1000/\mu\text{l}$ 、Plt  $\geq 7.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、T-Bil  $\leq 1.2$ 、Cre  $<$  年齢正常上限)



13) 成年の場合：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歳以上の未成年の場合：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

### 0.3. 治療

Irinotecan (トポテシンR) 30mg/m<sup>2</sup> 30分点滴を1日1回5日間投与する(第1日目～第5日目)。

Gefitinib(イレッサR)も同時に内服を開始し、112.5mg/m<sup>2</sup>/日を12日間連日内服する。制吐剤は1コース目の最初の5日間のみ5HT<sub>3</sub>製剤を制吐予防内服するがそれ以外の規定はしない。制吐目的でステロイドを使用しない。21日間1コースとし、最大コース数を設定しない。G-CSFは予防投与しない。腸管を原因とする感染予防としてcefixime 8mg/kgを1日1回コース治療開始前日から15日間に内服する。1コース目は入院・外来は問わないが、3回/週以上当院担当医による診察、検査を行うものとし、2コース目以降は、2回/週以上の医師の診察(病診連携先の医師を含む)・検査のもとで行う。

### 0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：3-6例(続く多施設試験 第I相：約20例、第II相：15-20例)

予定研究期間：登録期間1~2.5年、追跡期間0.5年、総研究期間1.5~3年

(続く多施設試験：登録期間2.5年、追跡期間1年、総研究期間3.5年)

### 0.5. 付随研究(説明・同意は別に取得)

#### 0.5.1. 臨床薬理試験

第I相試験施行時にirinotecan、gefitinibに関する薬物動態・薬力学試験を施行する。

#### 0.5.2. 探索的調査

1. UGT1A1について遺伝子多型の有無(試薬が薬事承認を受けている28、6のみ)(試験参加前の検査)
2. 腫瘍細胞でのABCG2、EGFR発現の有無とEGFRのmutationの有無(生検・手術検体が残っている人のみ)

### 0.6. 問い合わせ先

研究事務局 東京都立駒込病院 小児科 河本 博

試験情報ウェブ・サイト：<http://www.nposuccess.jp/datacenter/index.html>

### 0.7. 本試験を施行する上でのポイントの要約

1. 本試験は厚労科学研究所(16.1参照)の支援を受け、将来、研究班で多施設研究を行うに値するかどうかのスクリーニングとして第I相試験の第Iコホートを単施設で施行する試験である。
2. 研究班で開発対象としているのは、小児再発固形がん、小児脳腫瘍に対しての新規薬物治療であり、高度医療評価の対象となるような、欧米では一定以上(早期開発であっても多施設試験が終了もしくは後期開発)のエビデンスのある薬剤を含むレジメンである。
3. 現在の候補薬は、疾患特異的な薬剤を除くと、早期開発が終了している殺細胞性の抗腫瘍薬として(開発

が進んでいる順に) Topotecan、irinotecan、temozolomide、vinorelbine、oxaliplatin (taxane 系、は十分な有効性が得られないとし、gemcitabine は限定した疾患のみの再発治療として開発終了)。このうち、oxaliplatin を除いては本邦(厚労科学研究班)でも検討中。中でもirinotecan は単剤レジメンが医師主導治験として行われ(現在追跡中)、最も実臨床応用に近い薬剤であり、既に世界的には3rd lineとして確立し、他の新薬(temozolomide)や分子標的薬の開発における併用療法としての基礎薬剤として検討が盛んに行われている。分子標的薬も小児固形がんもしくは小児脳腫瘍での開発は盛んになっているが、複数の試験報告が存在し現在も開発中であるものはbevasizumab、gefitinib(もしくはerlotinib)のみである。研究班ではirinotecanとbevasizumabおよびgefitinibの併用検討を優先することとしており、当院でgefitinibとの併用開発を担当する。

4. 再発例ではirinotecanが耐性を持つ場合があり、十分な効果を持たない場合があるが、これにはABCG2というirinotecanを細胞外に輸送する膜タンパクの関与が重要視されている。GefitinibはABCG2を阻害する作用があり、irinotecanの効果増強が期待される。そのため、他がん種ではGefitinibと通常化学療法の併用は有用ではないとする報告が多いが、小児がんに対してのirinotecanとの併用ではこの点が異なる。

5. 薬剤は支援を受ける研究班により購入する。臨床薬理試験に係る費用も研究班負担となる。探索的調査のうちUGT1A1は既に試薬が薬事承認を受けていることから当院の適応外検査(試験参加前)で、EGFRmutationは保険診療で施行。支持療法、有害事象発生時の対処も保険診療で施行。

6. 本試験では用量レベルについて割り付けはせず、固定用量とする。ただし毒性出現による同一患者内での減量は行う。規準は中止規準に該当しないDLTと一致し、減量は次コースから用量レベルを1つ下げおこなう。再度中止規準に該当しないDLTが出現した場合は、2回目のDLT発生の場合は発生したコースで治療終了とする。

再発小児固形がんに対する  
gefitinib(Iressa®)+irinotecan併用療  
法 (Ir<sup>2</sup>療法)のパイロット試験

開発目的(2008年)

1. 次期の医師主導治験(高度医療評価)のため  
の早期開発
  - ① 欧米早期開発薬剤の国内スクリーニング
  - ② 分子標的薬剤の臨床評価方法の確立
2. irinotecanの有用な併用レジメン開発  
背景: VCR、TMZで一定の有効性が確認されているが、(Ewingを  
除き)3<sup>rd</sup> lineを超えるものではない。強い消化器毒性を増強  
しないで高い併用効果が期待できる薬剤探索が必要

## 開発モデル

### 試験環境:

- ① 国内小児では未検討、国外も早期開発の薬剤が対象
- ② 次のステップは企業治験か医師主導治験
- ③ 分子標的薬剤は高価(殺細胞性薬剤の5-15倍)
- ④ 高度医療評価・治験以前の試験のため薬剤購入が必要

開発対象薬剤: 「米國小児で併用の第I相以上が終了して、国内成人では承認済み」

### 開発モデル候補:

1. 施設勝ち抜き型
2. 薬剤勝ち抜き型

## モデル選択

### • 施設勝ち抜き型

1. 単施設で少人数pilot試験(第I相の1<sup>st</sup> コホート)実施。研究班承認。
2. 研究班内で検討して多施設第I/II相試験へ移行

Merit: 単施設単群試験は、開発が早く、運用が簡単でコスト安

### • 薬剤勝ち抜き型 (MDACC同時多剤スクリーニング試験の改良)

1. 2種の有望候補薬剤を多施設ランダム化早期有効性スクリーニング。
2. 海外試験結果も情報として取り入れながら(ベイズ流)、有効性を早期に判断して薬剤入れ替え
3. 有望薬剤は別の第I/II相試験へ移行

Merit: 開発薬剤選択が同時比較・精度ベース。開発の失敗を防止

## 開発薬剤の選択(2008年)

1. 分子標的薬剤のうち国内で安定して臨床導入されているのはEGFR阻害剤およびVEGF阻害剤(それぞれ開発するが駒込ではEGFR、大阪総合でVEGF)
2. EGFR阻害剤のうち以下を満たすのはgefitinib (Iressa®)
  - ① 中枢神経移行がよい(脳腫瘍にも利用可能で)
  - ② 臨床薬理的検討も可能(国内で血中濃度測定可能)
  - ③ 比較的安い≒1コース10万円を超えない≒3例で100万を大きく超えない
3. 分子標的薬剤単独での効果はかなり限定的。単純な殺細胞薬との併用は、効果の相殺も考えられる。以下のいずれかを満たす
  - ① 利用できるバイオマーカーがある、もしくは、探索が可能
  - ② 併用するirinotecanに対して効果増強を担保するPOPがある

→

Iressa®は分子標的による殺細胞効果の他、camptotecin誘導体に対する耐性獲得の原因蛋白(ABCG2(BCRP)。細胞外へ排出する作用)を阻害する作用がある。

## 再発小児固形がんに対するgefitinib(Iressa®)+irinotecan併用療法 (Ir<sup>2</sup>療法)のパイロット試験 UMIN000001730

施行施設: がん・感染症センター都立駒込病院

試験目的: 1. 小児から若年成人でのゲフィチニブ+イリノテカン併用療法の安全性  
2. ゲフィチニブ+イリノテカン併用療法における両薬剤の薬物動態検討  
3. 試験参加者の腫瘍細胞におけるABCG2およびEGFRの発現

対象: 1-40才未満の再発小児固形がん(原発性脳腫瘍を含む)。Irinotecan使用歴はなし。

試験デザイン: 実行可能性試験(phase1の1<sup>st</sup> cohort)および臨床薬理試験 3-6例

実行可能性試験: primary endpoint: DLT発現の有無

secondary endpoints: 有害事象、治療実施上の問題点の同定

臨床薬理試験: primary endpoint: 臨床薬理学的パラメータの同定

secondary endpoints: 臨床薬理試験実施上の問題点

治療方法: irinotecan 35mg/m<sup>2</sup>(d1-5) gefitinib 112.5mg/m<sup>2</sup> (d1-12)

cefixime 8mg/kg(d-1-14) 5HT3 inhibitor (d1-5)

併用禁止: CYP3A4 inhibitor, inducer

(ただし脳圧コントロールのためのステロイド使用は使用量変更しない場合はOK)

治療変更: irinotecanのみ80%減量あり。

## 試験進捗

- ・ 2009年1月 試験開始(UMIN登録)
- ・ 2009年3月 1例目登録
- ・ 2010年4月 4例目登録

2009年2回目、2010年1回目の班会議で検討。総合的に毒性が強いとして試験終了方針承認

- ・ 2010年8月 モニタリングレポート班長提出
- ・ 2010年9月 試験終了

## 患者背景

症例	年齢	原病	化学療法歴	状態
1	35M	Ganglioglioma (大脳広範囲)	TMZ+ radiation→ VP+CBDCA	PS3に近いP2。 軽度のDementiaはあるが disorientationなし。下肢の 筋力低下
2	13M	Osteosarcoma (左大腿遠位原発、 多発量肺転移、第 一胸椎骨転移、左 房内転移)	NECO→AP→IE→ GEM+DOC→ CDDP+radiation →治療休止	胸椎転移による右3-5指の 巧緻運動不可、右上腕神経 因性疼痛 胸水貯留、胸膜転移病変か らの出血による左大量胸水
3	21F	Glioblastoma (左側頭葉～後頭 葉に広範囲)	TMZ+radiation→ Bevacizumab (治 験)	PS1。Avastin後に頭蓋内圧 上昇がすすみドレナージ挿 入
4	25M	Ewing's sarcoma (傍腰椎原発、肺、 骨多発転移、骨髄 転移)	VAIA→IE→TC+ Bu-Mel	骨髄転移と骨盤転移、肺多 発転移にて再々発。血小板 6-7万。

## DLT・有害事象

症例	DLTの有無	有害事象	UGT1A1多型	中止理由
1	なし	G2 下痢、嘔気・嘔吐 G3 好中球減少 G2 血小板減少 G1 貧血	-/-	毒性は中止規準ではなかったが下痢、嘔気・嘔吐によるQOLの低下が強く、入院療養中心となるため中止。
2	あり 赤血球輸血4回 血小板輸血2回	G3下痢、嘔気・嘔吐 G4 貧血、血小板減少、 G3 好中球減少 G3 発熱性好中球減少 G2 腫瘍出血	*6/*28	腫瘍からの破綻出血による輸血が強かったものの、出血、胸水は止まっているため、2コース目を以降は減量して継続。7コース目開始後の画像評価で胸膜病変増大
3	なし	G1下痢、嘔気・嘔吐 G1頭痛	-/-	3コース後の画像検査で増大確認。中止後は急激に増大。減圧目的に手術施行。放射線予定。
4	なし	G2下痢、食欲不振 G2血小板減少 G2貧血、G3好中球減少	-/-	3コース後の画像検査で脊椎骨の多発転移、肺の多発転移が増加

## 有効性など

症例	疾患	EGFR発現	ABCG2発現	AUC* (ng h/ml)	奏効	施行コース数
1	Ganglioglioma	+	-	96	画像上の変化なし。治療終了後は退院して経過観察。進行速度は急激	2コース
2	Osteosarcoma	+	-	116	2コース後の画像上は増悪傾向+でSD 胸水消失、疼痛増悪なし。 中止後は頸椎病変進行	7コース (2コース以後 30mg/m <sup>2</sup> /dに 減量)
3	Glioblastoma	+	+	115	画像上は徐々に増大。臨床的には一度頭痛消失。 中止後は水頭の進行で手術後、TMZ retry。その後BSC	3コース
4	Ewing's sarcoma	-	+	132	輸血依存防止が目的であったが、造血能に3コース中変わりなし。中止後は原病増悪により輸血依存	3コース

\* COGの5日間レジメン、日本の治験(3日間)レジメンでのメディアンは100ng h/ml



gefitinib(Iressa®)+irinotecan併用療法 (Ir<sup>2</sup>療法)  
のパイロット試験  
総括

- Iressaの消化管毒性が、Irinotecanの消化管毒性を増強し、単独の時よりも全身倦怠を含め強い毒性と思われた。
  - ABCG2の発現頻度は少なくないようなので、潜在的に有用である可能性は残った。
  - 治療コースは3コース以上を確保できているがirinotecanの効果に類似でレジメンの効果をつよく示唆するエビデンスは見つからなかった
- いずれも、増量を前提とした用量探索は毒性が強いことから意義はないと判断した。

6. 難治性／再発小児がんを対象とした bevacizumab (Avastin®) +  
irinotecan (Topotecin®) 併用療法の実行可能性試験  
(大阪市立総合医療センター in house 試験)

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

原 純一

# 難治性／再発小児がんを対象とした Bevacizumab + Irinotecan 併用療法の pilot 試験

## 目的

難治性／再発小児がんを対象とした Bevacizumab + Irinotecan 併用療法について、用量設定および有効性・安全性を検討する多施設共同第 I/II 相試験を行うにあたり、当院で治療および臨床試験の実行可能性と安全性を検討する。

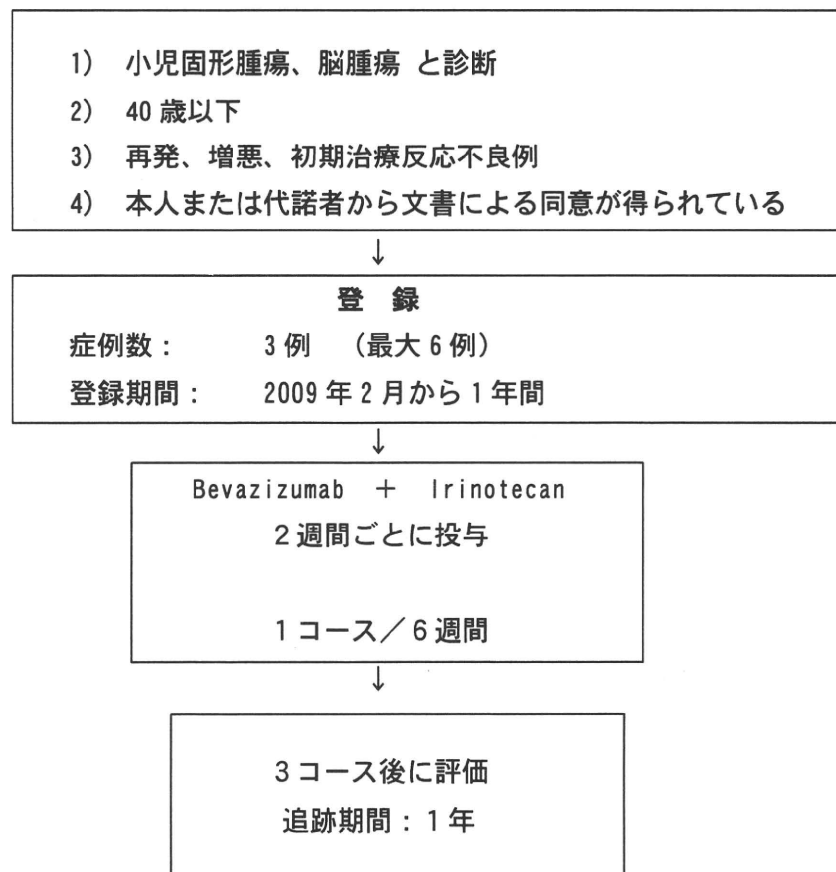
### ① Primary endpoint

用量制限毒性 (DLT: dose-limiting toxicity) 発現の有無

### ② Secondary endpoints

有害事象 (DLT によらない)、治療実施上の問題点の同定

**試験デザインの概略**：第 I/II 相試験の第 1 コホートに相当する実行可能性試験 (単施設試験)



難治性／再発小児がんを対象とした  
Bevacizumab + Irinotecan 併用療法の  
pilot試験

大阪市立総合医療センター

小児血液腫瘍科

主任研究者：原 純一

研究事務局：岡田恵子

## 目的と対象

### ✦ 目的

- ✦ 多施設共同第I/II相試験を行うにあたり、単施設にて治療および臨床試験の実行可能性と安全性を検討する

### ✦ Endpoint

- ✦ Primary: 用量制限毒性(DLT)発現の有無
- ✦ Secondary: 有害事象、治療実施上の問題点の同定

### ✦ 対象

- ✦ 小児固形腫瘍／脳腫瘍
- ✦ 40歳以下
- ✦ 再発、増悪、初期反応不良例

## 背景

- ✦ Bevacizumab: 抗VEGRヒト化モノクローナル抗体
  - ✦ 直接的な抗血管新生効果
  - ✦ 抗がん剤が腫瘍組織に到達しやすくなる
    - ✦ 脈管構造の変化、腫瘍の間質圧低下
  - ✦ 標準的化学療法 +/- BevのRCTにより、治療成績向上
    - ✦ 大腸がん、小細胞がん、乳がん、神経膠腫
- ✦ Irinotecan
  - ✦ 難治性小児固形腫瘍に対する第II相試験あり
  - ✦ 中枢神経移行も良い
- ✦ Bev + Irinotecan
  - ✦ 大腸がん、神経膠腫で有望な成績(成人)
  - ✦ 難治性小児脳腫瘍対象第II相試験(米PBTC)

## 治療レジメン

### ✦ 治療レジメン

- ✦ Irinotecan: 125 mg/m<sup>2</sup> (non EIAED群)  
340 mg/m<sup>2</sup> (EIAED群)

### ✦ Bevacizumab: 10 mg/kg

- ✦ Iri ⇒ Bev の順に点滴、2週ごとに繰り返す
- ✦ EIAED: enzyme-inducing antiepileptic drug 投与群では irinotecan, SN-38クリアランス増加するため、Iri増量
- ✦ UGT1A1多型による投与量変更なし(小児では相関なしとの報告)

週	1	3	5	7	9	11	13	15	17
Iri +Bev	X	X	X	X	X	X	X	X	X
コース	1			2			3		

DLT評価

効果判定