

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が 15 歳以下の時は代諾書のみ、患者が 16 才以上の時は代諾者とともに本人が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。代諾者および患者が 16 才以上の時は患者本人も試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設研究責任者が保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

代諾者は患者本人の父母、成人の兄弟姉妹を第一選択とし、もしくは、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

本試験に関わる研究者は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、プライバシー保護に努める。

13.3.1. 安全管理責任体制

研究事務局が、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコールおよび代諾者および患者が 16 歳以上の時は本人への説明文書が、本医療機関の承認を得なければならない。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

本プロトコールおよび患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新は本医療機関の規定に従う。

13.6. プロトコールの内容変更について

13.6.1. プロトコールの内容変更と医療機関の承認

- ・試験に参加する患者の安全性に影響を及ぼす可能性のある、または試験の endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更においては施設の再審査承認が必要である。試験の endpoint に影響しない変更においては施設の迅速審査/報告のみで構わない。
- ・ 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

13.7. 臨床研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

臨床研究に関わる研究者の COI は以下のように管理する。

- 1) 診療において本臨床研究に関わる者の COI については、本医療機関の規定に従い、利益相反審査委員会審査を受ける。
- 2) COI は「16.4. 参加施設及び施設研究責任者と利益相反」を参照する。

13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

14. モニタリングと監査

本臨床試験は、単施設で行う小規模の実行可能性試験であるため、モニタリングと監査は実施しない。

15. 特記事項：テムシロリムスの入手と管理について

本試験では、テムシロリムス（トーリセル®）を研究費購入にて入手し、当該テムシロリムスを用いてプロトコール治療を実施する。本試験参加者に対してのプロトコール治療に使用する以外の目的で当該テムシロリムスを使用することは禁止する。

15.1. テムシロリムスの入手法

平成 25 年度は 16.1.に記載する厚生労働科学研究費により、18 バイアル（患者 1 名につき 2 コース分は 3 バイアル必要として 6 名分計算）を研究代表者が製造販売元のファイザー株式会社より購入する。当該薬剤は薬剤部に直接搬入し、研究代表者が立ち会いによって搬入を確認する。

15.2. テムシロリムス管理方法

テムシロリムスの管理方法は広島大学病院薬剤部の規程に従う。担当医は専用の処方せんによってオーダーを実施し、薬剤部の担当者が確認の上で払い出しを行う。テムシロリムスの管理記録は研究代表者の指示があるまで保管する。

16. 研究組織

本研究は、以下の公的研究費により資金提供を受ける。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「希少小児がんである肝芽腫に対する薬剤開発戦略としての国際共同臨床試験に関する研究（H24-がん臨床-一般-013）」

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「小児がんに対する標準治療確立のための多施設共同研究（23-A-24）」

16.1. 研究代表者

檜山 英三

広島大学自然科学研究支援開発センター 教授

住所：〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 霞総合研究棟

電話：082-257-5951

FAX：082-257-5416

E-mail：eiso@hiroshima-u.ac.jp

16.2. 研究事務局

小倉 薫

広島大学病院小児外科 講師

電話 082-255-5059（事務局直通）

FAX 082-255-5059

E-mail jplt@hiroshima-u.ac.jp

16.3. 症例登録担当者

登録担当者

広島大学病院小児外科 上田祐華

電話 082-257-5217

FAX 082-257-5218

平日 9～17 時（祝祭日、土・日曜、年末年始は受け付けない）

16.4. 参加施設および施設研究責任者と利益相反

本試験は広島大学病院の単施設研究である。研究代表者（16.1.）の利益相反はない。なお、利害の衝突に関しては、本学の臨床研究利益相反管理委員会において審査を受けている

16.5. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視（有害事象報告、プロトコール改訂審査など）を受ける。

17. 付表 (Appendix)

- ・ 説明文書・同意書
- ・ 毒性規準 (CTCAE ver 4.0)
- ・ CRF 一式

参考文献

1. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, Tsokos M, Jarosinski P, Forquer R, Wesley R, Magrath I. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol*. 1987 Aug;5(8):1191-8.
2. Kung FH, Pratt CB, Vega RA, Jaffe N, Strother D, Schwenn M, Nitschke R, Homans AC, Holbrook CT, Golembe B, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group Phase II study. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5):1898-903.
3. Marina NM, Rodman JH, Murry DJ, Shema SJ, Bowman LC, Jones DP, Furman W, Meyer WH, Pratt CB. Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Apr 6;86(7):544-8.
4. Marina NM, Rodman J, Shema SJ, Bowman LC, Douglass E, Furman W, Santana VM, Hudson M, Wilimas J, Meyer W, et al. Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):554-60.
5. Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, Goorin AM, Harris MB, Inoue S, Krischer JP, Murphy SB, Pratt CB, Toledano S, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995 Aug;17(3):265-9.
6. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I. Oral etoposide for recurrent/progressive sarcomas of childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Apr;42(4):320-4.
7. Schiavetti A, Varrasso G, Maurizi P, Cappelli C, Clerico A, Properzi E, Castello MA. Ten-day schedule oral etoposide therapy in advanced childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Mar-Apr;22(2):119-24.
8. Davidson A, Gowing R, Lowis S, Newell D, Lewis I, Dicks-Mireaux C, Pinkerton CR. Phase II

study of 21 day schedule oral etoposide in children. New Agents Group of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer*. 1997 Oct;33(11):1816-22.

9. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4658-63.
10. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 1;25(4):362-9
11. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2336-47.
12. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):909-18.
13. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
14. Fujisaka Y, Yamada Y, Yamamoto N, et al. A Phase 1 clinical study of temsirolimus (CCI-779) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Aug;40(8):732-8.
15. Sun Y, Rha S, Lee SH, et al. Phase II study of the safety and efficacy of temsirolimus in East Asian patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Sep;42(9):836-44.
16. Mateo-Lozano S, Tirado OM, Notario V: Rapamycin induces the fusion-type independent downregulation of the EWS/FLI-1 proteins and inhibits Ewing's sarcoma cell proliferation. *Oncogene* 22:9282-7, 2003
17. Dudkin L, Dilling MB, Cheshire PJ, et al: Biochemical correlates of mTOR inhibition by the rapamycin ester CCI-779 and tumor growth inhibition. *Clin Cancer Res* 7:1758-64, 2001
18. Gallicchio MA, van Sinderen M, Bach LA: Insulin-like growth factor binding protein-6 and CCI-779, an ester analogue of rapamycin, additively inhibit rhabdomyosarcoma growth. *Horm Metab*

19. Hosoi H, Dilling MB, Shikata T, et al: Rapamycin causes poorly reversible inhibition of mTOR and induces p53-independent apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Cancer Res* 59:886-94, 1999
20. Johnsen JI, Segerström L, Orrego A, et al: Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth in vitro and in vivo. *Oncogene* 27:2910-22, 2008
21. Petricoin EF, 3rd, Espina V, Araujo RP, et al: Phosphoprotein pathway mapping: Akt/mammalian target of rapamycin activation is negatively associated with childhood rhabdomyosarcoma survival. *Cancer Research* 67:3431-40, 2007
22. Spunt SL, Grupp SA, Vik TA, Santana VM, Greenblatt DJ, Clancy J, Berkenblit A, Krygowski M, Ananthkrishnan R, Boni JP, Gilbertson RJ. Phase I Study of Temsirolimus in Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors *J Clin Oncol* 29:2933-2940; 2011
23. Geoerger B, Kieran MW, Grupp S, Perek D, Clancy J, Krygowski M, Ananthkrishnan R, Boni JP, Berkenblit A, Spunt SL. Phase II trial of temsirolimus in children with high-grade glioma, neuroblastoma and rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer*. 48:253-62, 2012

Phase I 試験の概要および結果

日本人でのテムシロリムス 1 日 1 回 35mg/m² の安全性・忍容性を確認した試験の概要をしめす。

難治性小児固形腫瘍におけるビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用 (VIT) 療法の実行可能性確認を目的とした個体内増量臨床試験 (の第 I 相試験)

広島大学病院 檜山英三

はじめに

小児肝癌は小児の肝臓に発生するまれな悪性腫瘍で、小児悪性腫瘍の約 1% を占めている [1]。その大部分が肝芽腫と呼ばれる小児に特有な腫瘍で、1980 年代前半頃までは手術による完全切除が唯一の治療手段であったが、1980 年代後半には、それまで手術不可能であったり遠隔転移が認められたりする症例の中で、抗がん剤を併用することによって治癒する症例が報告されるようになり、術後の再発率も減少してきた。そこで、日本では、1991 年に日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) が全国規模で結成され、1991 年から 1999 年まで、シスプラチン (CDDP) とピラルビシン (THP-ADR) を用いたレジメン (CITA 療法) からなる JPLT-1 治療研究が行われた [2]。登録症例は 145 例で、病期分類別の 6yr-EFS/-OS はそれぞれ、病期 I: 88.9%/100%、II: 84.2%/95.7%、IIIA: 67.5%/73.8%、IIIB: 47.1%/50.3%、IV: 40.6%/38.9% であった。1999 年より、病期分類として欧州の SIOPEL が提唱している PRETEXT を導入し、進行例に対する強化した術前化学療法の有効性の検討を行う目的で JPLT-2 を開始した [3]。このプロトコールでは、CITA 療法に加えて、初期治療反応不良例に対する salvage therapy として、ドイツ GPOH の IPA 療法のコンセプトを取り入れたイフォマイド (IFO)、カルボプラチン (CBDCA)、エトポシド (VP-16)、THP-ADR の 4 剤併用レジメン (ITEC 療法) を組み込んだ。中間解析での、登録症例は全 212 例で、転移のない症例で良好な結果が得られたが、転移のあ

る PRETEXT IV の症例では 5 年 EFS/OS は 20.8/43.9%と依然として不良であった。また、遠隔転移例は、肝切除後大量化学療法が行われたが、5 年 OS、EFS がそれぞれ 43.9%、20.8%であり、大量化学療法の意義は明らかとならなかった。

以上から、JPLT2 の結果ら転移例への CITA 療法の有効性は不十分であり、ITEC 療法に移行した症例でも有効性は見いだせず、依然として予後不良であり、この群に対する治療開発が課題となり、分子標的薬を含む新たな治療法の開発が望まれている。

しかし、日本での発症数は年間 30~40 例で、転移例は 10 例あまりであり、有効なエビデンスが得られる臨床試験は国際共同で行うことが必須と考えられた。同時期に、米国では従来の CDDP、ビンクリスチン(VCR)、5-FU、にさらにドキシソルビシン(DOX)を加えた C5VD 療法にても遠隔転移例の治療成績は不良であり、新たな治療薬として VCR とイリノテカン(IRND)を組み合わせたウィンドウ療法を行い、奏効率が 31 例中 15 例(47%)という成績をもとに、さらにテムシロリムス(TMS)を加えた VIT 療法の臨床試験を計画している。そこで、日米共同の国際共同臨床試験として計画されている「小児高リスク肝芽腫に対するビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用(VIT)療法の臨床試験(改訂 AHEP0731 試験)」を計画するに至り、現在、準備中である。

本試験は、現在、この国際共同臨床試験に用いられる予定のビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用(VIT)療法を見据えて、小児悪性腫瘍に対しては本邦適応外薬剤であるテムシロリムスの日本人小児における用量設定の安全性をみるための feasibility 試験である。上記改訂 AHEP0731 試験の VIT 療法で採用されているテムシロリムス用量が 35 mg/m²であること、および日本人成人における推奨用量が 25 mg/body であることに鑑み、本試験の被験者については、テムシロリムス 15 mg/m²の開始用量から同一患者内増量によって 35 mg/m²の耐用性をみることを目的とした。本試験でテムシロリムス 35 mg/m²を含む VIT 療法が安全かつ実行可能であると判断されれば、上記改訂 AHEP0731 試験実施の根拠となる。

対象、方法

小児期に発症する悪性腫瘍は、造血器腫瘍、脳腫瘍、脳腫瘍以外の固形がんに大別されるが、予定している次期の開発が肝芽腫を対象とする改訂 AHEP0731 試験であることから、本試験では脳腫瘍を含めて、以下を疾患対象として設定した。

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、その他の小児固形腫瘍(脳腫瘍を含む)症例として、以下の適格基準を満たした症例とした。

- 1) 生後1ヶ月以上18歳未満
- 2) 疾患毎に標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 3) テムシロリムス投与歴がない
- 4) 罹患している悪性腫瘍の状態に関して、直近の画像検査(CT、MRI)において、少なくとも1つの腫瘍性病変の増大もしくは新病変の出現を確認できる、または、腫瘍と関連する症状が存在する
- 5) 21日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴や放射線照射の既往がない
- 6) 14日以内に外科手術(開放生検を含む)の既往がない
- 7) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が0~2のいずれか
- 8) CTCAE で Grade3 の脳高次機能の異常がない(ただし、脳腫瘍などによる原疾患に起因した異常であることが明らか場合は許容する)
- 9) 14日以内の最新の検査値(14日前の同じ曜日の検査は許容)で検査法によらず、以下のすべての項目を満たす臓器機能が保たれている。
 - ① G-CSF 最終投与日から3日目以降である、かつ、好中球数 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
 - ② 血小板 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ③ 血清総ビリルビン $\leq 1.2 \text{ mg/dl}$
 - ④ 血清 ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - ⑤ 血清クレアチニン (Cre) が設定値の上限値を超えない
 - ⑥ 血清カリウム $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$
- 10) 21日以内にけいれん重積の既往がない
- 11) 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
- 12) 試験参加について代諾者から(本人が16歳以上であれば本人からも)文書で同意が得られている

VI併用療法については、イリノテカンの併用療法として我が国でも公知申請の妥当性が承認され、日米でも安全性は確認されており、ほぼ標準的な治療であると考えられる。テムシロリムス用量については、成人において日本人を含むアジア人の進行性腎細胞癌患者に対する25mg週1回静脈内投与の有効性及び安全性が確認され

ているが、それ以上の用量を使用した経験がない。一方、米国のデータでは、イリノテカン 50 mg/m²/日 × 5 日間、テモゾロミド 100 mg/m²/日 × 5 日間という VI 療法よりも毒性の強いレジメンにテムシロリムス 35mg/m²/週を上乗せする併用安全性が確認されていること、成人における人種間の薬物動態には差が認められないこと、さらに小児と成人での薬物動態はほぼ同様であることから、小児患者に対しても、併用療法としてテムシロリムス 15 mg/m² から 35 mg/m² の範囲で、安全性に十分に配慮しながら VIT 併用療法を実施するにあたり安全性確認試験として実施することが妥当であると考えられた。

増量計画および DLT の発現(図1)

小児患者に対しても、テムシロリムス 15 mg/m² から 35 mg/m² の範囲で、VIT 併用療法を試験として実施することは妥当であると考えられるものの、個々の被験者における安全性は最大限確保する必要がある。この目的で、個々の被験者においてテムシロリムスは 15 mg/m² を開始用量として、第 1 コースが安全に実施できたことを確認してから、第 2 コースで 35 mg/m² の投与を行う。この設定で 3 症例について用量制限毒性(DLT)の発現を確認した。毒性については、第 1 コース、第 2 コースそれぞれに評価し、有効性についても探索的に評価した。

目的症例数は、3-6 症例を低用量から開始し、最小の 3 症例に DLT 発現がみられない場合は目的の 35 mg/m² の投与の安全性を確認できたものとし、もし、3 症例のうち 1 症例か 2 症例に DLT が出現した場合は、さらに 3 症例を追加して評価することとした。6 症例中 3 例以上の DLT が発現した場合は、35 mg/m² の投与の安全性は確認できないため、以後の試験を中止することとした。

DLT は、CTCAEv4.0 日本語版を用いて評価した。DLT は、各被験者の第 1 コース、第 2 コースでそれぞれ評価する。有害事象評価期間は、各コースの day22 までとした。ただし、以下の非血液毒性の例外にしている空腹時採血における Grade3,4 の高トリグリセリド血症、空腹時採血における Grade3,4 の高血糖、空腹時採血における Grade3,4 の高コレステロール血症、のいずれかで、誤って食後の検査を行い Grade3,4 と判定された場合は、当該検査日翌日から 3 日以内に空腹時採血をする必要があるため、評価期間の延長を容認することとした。また、空腹時採血における Grade3,4 の高コレステロール血症が発生し、高脂血症治療薬を投与した場合には、その開始後最大 35 日間の観察を必要とした。

また、イリノテカンの血液毒性と関連しているUGT1A1 遺伝子多型*6と*28の解析をあらかじめ施行した上で、本試験を施行した。

結果

1. 患者背景

2012年から2014年までに当院で治療された小児固形悪性腫瘍の中で、標準的治療に手治療され、再発あるいは進展した症例のうち、表2の4例について施行した。

患者背景は、15歳、17歳、3歳、4歳の3例で(平均7.3歳)、1例が骨肉腫再発、1例が横紋筋肉腫再発、1例が転移性肝芽腫の再発転移例、1例が転移性肝芽腫であった。

再発、転移に関する治療は4例とも施行されていたが、反応性が不良で本プロトコルを施行した。2例目の症例は、ビンクリスチン過敏症のため、ビンクリスチンの投与がなされなかったため、4例目を追加した。

2. 有害事象とMTD

治療コースは、4例とも2コースまで投与可能であった。2コース内の有害事象としては、Grade3までの血液毒性とGrade2の非血液毒性がみられた(表3)。薬剤投与と関連する有害毒性として、症例1では、レスミン投与後のGrade2の傾眠傾向と、Grade2の粘膜障害を認めた。またGrade3の非血液毒性ともに認められなかった。1コース後に咽頭痛と粘膜障害によって、次コース(2コース目)の投与基準を満たさず、2日ほどの投与延期となった。

有害事象の項目別(表3)では、発疹を2例に認め、IRNDの副作用と考えられるGrade2の下痢を3例に認めた。また、TMSDによると考えられる粘膜障害や咽頭痛を3例に認め、1例はGrade2であり、留意すべき有害事象と考えられた。また、TMSDには、免疫抑制作用があるため、これによると考えられるGrade2以上のリンパ球減少を3例に認めた。脱毛は、この試験以前に投与された薬剤のとの関連も考えられ、その他では、本プロトコルに明らかに関連した有害事象は認められなかった。

3. 治療効果

症例 1 に関しては、治療効果判定可能な横隔膜転移(総径 82mm)については、その大きさに変化がほとんどなく、病変部位では SD と判定したが、治療後には肺転移が出現し全体として PD と判定した。症例 2 に関しては、標的病変であった腹腔内腫瘍の総径 51mm が 2 コース終了後に 48mm となり、腫瘍はやや縮小したが SD であった。症例 3 の標的病変である縦隔腫瘍、脳内転移は総計 76mm が、2 コース終了後総計 45mm と縮小したが SD の症例であった。症例 4 に関しては、標的病変であった肺転移巣の総径 51mm が 2 コース終了後に 40mm となり、腫瘍は縮小したが SD と判定した。

転帰は、症例 1 が治療終了後 3 か月、症例 2 が治療終了後 6 か月、症例 3 が治療終了後 4 か月で原疾患により死亡したが、症例 4 は現在も入院加療中である。

考察

小児領域の国際共同研究の先駆けとして、転移性肝芽腫に対する有効な治療法を開発する共同臨床試験を計画している。従来は、肝芽腫に対しては、シスプラチンを中心とし、アンソラサイクリン系抗がん剤を併用した治療法が主体で、シスプラチンの増量による治療効果を期待してきたが、増量による内耳毒性や腎毒性が必発となる一方で、治療効果は限界となってきた。そこで、転移性肝芽腫に対して、最初の 2 コースに新規治療薬の効果を判定するウィンドウ療法が試みられるようになった。既に、COG では、VI(VCR + IRN)の治療が行われ、31 例を収集し、47%の奏効率であり、これにさらに 分子標的薬を加えた VIT 療法を試みる段階に至っている。しかし、きわめて希少疾患であることから、症例数にかぎりがあり、日米の国際共同研究により、より効率的に臨床試験を行うことを企画した。

そこで、この分子標的薬であるテムシロリムスの有効性を検証する臨床試験を北米の COG と共に行うにあたり、それに用いるテムシロリムスの安全性確認のために本試験を施行した。これは、本邦では、テムシロリムス 20 mg/ m² の安全性は成人では確認されている[4]が、45mg/m² では DLT が出現したとの報告から、結果として 20 mg/ m² までの安全性確認にとどまっていることから計画・実施された。一方、欧米では 150 mg/m² 毎週投与でも MTD に至らず[5]、さらに 75 mg/m² 単剤にて第 II 相臨床試験が試行され、Grade 3 の非血液毒性としての有害事象はなく、治療効果は SD の症例が多かったが、生存期間の延長が認められており、他の化学療法剤との併用療法での有効性が示唆されている[6]。

今回の VCR, IRN との併用下でのテムシロリムス 15 mg/m² から 35 mg/m² への個体内増量試験において、Grade 3 以上の非血液毒性の有害事象はみとめられず、安全性は確認されたと考えられた。アジア人における分子標的薬の副作用として間質性肺炎が報告されているが、現時点でこの4例に肺機能障害や肺炎の症状は認められてない。また、テムシロリムス特有の副作用として、Grade 2 の粘膜障害が 2 例認められ、そのうち 1 例に 2 コース中に開始遅延がおきている。また、皮膚病変があげられるが、今回の 4 例では 2 例に皮膚の発疹を認めたにとどまった。また、免疫抑制作用と関連して、Grade 3 のリンパ球数の減少を 1 例に認め、これらの有害事象への留意が必要と考えられた。また、ジフェンヒドラミンの前投与にて、ヒスタミン遊離作用の予防を行ったが、1 例に前投与後の傾眠を認めた。

終わりに

ビンクリスチン、イリノテカンと併用のテムシロリムスの個体内増量試験を行い、併用療法として予定されているテムシロリムスの用量 35mg/m²/日の週 1 回の投与は安全に施行可能であると判断した。現在、COG とこの 3 剤による有効性を検証するウインドウ試験の実施を計画している。

参考文献

1. Linabery AM, Ross JA Trends in childhood cancer incidence in the U.S.(1992-2004). *Cancer*. 2008;112:416-32.doi: 10.1002/cncr.23169.
2. Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg*. 2002;37:851-6.
3. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int*. 2011;27:1-8. doi: 10.1007/s00383-010-2708-0
4. Fujisaka Y,, Yamada Y, Yamamoto Y et al. A Phase 1 Clinical Study of Temsirolimus (CCI-779) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(8)732–738 doi:10.1093/jjco/hyq047
5. Spunt SL, Grupp SA, Vik TA, et al. ,Phase I Study of Temsirolimus in Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors *J Clin Oncol* 29:2933-2940; 2011
6. Geoerger M, Kieran MW, Grupp S, et al. Phase II trial of temsirolimus in children with high-grade glioma, neuroblastoma and rhabdomyosarcoma. *Eur.. J. Cancer* 48:253-262, 2012.

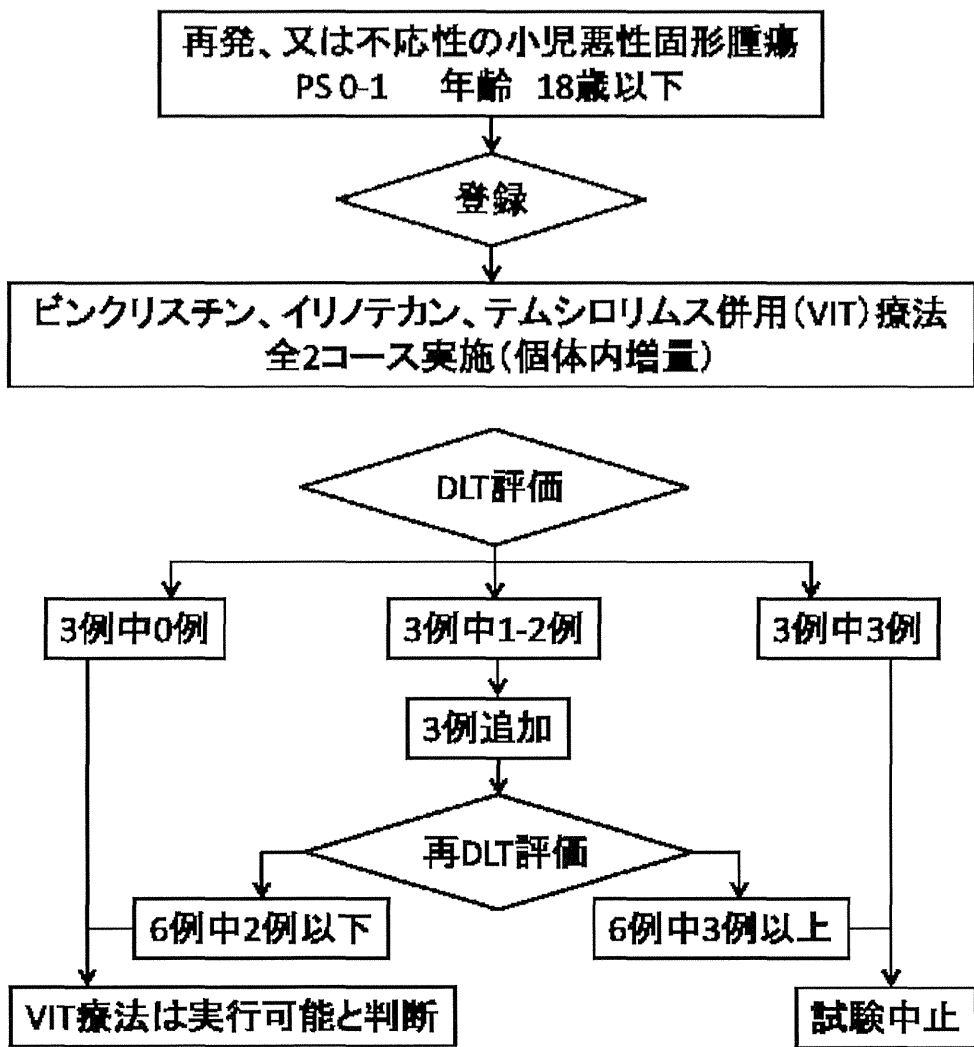


図1:試験概略のシエーマ

表 1: ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用(VIT)療法

使用薬剤	投与スケジュール	第 1 コースの用量	第 2 コースの用量	用法
ビンクリスチン	第 1 及び 8 日	1.5 mg/m ² /日*	1.5 mg/m ² /日	緩徐静注
イリノテカン	第 1, 2, 3, 4, 5 日	50 mg/m ² /日**	50 mg/m ² /日	90 分点滴静注
ジフェンヒドラミン	第 1 及び 8 日	1 mg/kg (最大 50 mg)	1 mg/kg (最大 50 mg)	緩徐静注
テムシロリムス	第 1 及び 8 日	15 mg/m ² /日***	35mg/m ² /日	30 分点滴静注

*登録時患者体重 10kg 未満の場合、0.05 mg/kg/日、最大投与量は 2 mg/日

**登録時患者体重 10kg 未満の場合、1.67 mg/kg/日

***登録時患者体重 10kg 未満の場合、0.5-1.2 mg/kg/日

表 2: 症例一覧

症例	年齢	性別	病名	発症時年齢	化学療法歴	再発部位	標的病変	Performance Status (PS)
1	15	男	骨肉腫再発	14	トポテカン イフォマイド	胸腔(横隔膜背側)	横隔膜転移巣(82mm)	PS2 呼吸困難 疼痛、咳嗽
2	17	男	横紋筋肉腫再発	15	イホスファミド シクロスポリン エトポシド	骨転移(恥骨、坐骨、仙骨) 腹腔再発(膵頭部、左副腎)	膵頭部腫瘍(26.2 mm) 左副腎腫瘍(25 mm)	PS1 嚥下障害
3	3	男	肝芽腫再発	2	シスプラチン ドキソルビシン イホスファミド エトポシド	肺、縦隔リンパ節、脳内転移	縦隔リンパ節(26mm) 脳内転移巣(76mm)	PS1 痙攣
4	4	女	肝芽腫転移巣難治	3	シスプラチン ピラルビシン イリノテカン エトポシド カルボプラチン	肺、肝	肺転移(51mm)	PS0

表 3: 有害事象

有害事象	症例 1		症例 2		症例 3		症例 4	
	1コース	2コース	1コース	2コース	1コース	2コース	1コース	2コース
疲労		Grade 1	Grade 1	Grade 1				
発熱			Grade 1	Grade 1		Grade 1		
皮疹		Grade 1				Grade 1		
食欲不振			Grade 1	Grade 2		Grade 1		
下痢		Grade 1		Grade 2	Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 2
粘膜炎・口内炎		Grade 2		Grade 2		Grade 1		
悪心	Grade 1	Grade 1						
嘔吐		Grade 1	Grade 1					
嚥下障害				Grade 2				
心悸亢進								
高血圧								
めまい	Grade 1							
傾眠	Grade 2(レスミン投与後)							
疼痛	Grade 1	Grade 1						
脱毛	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1		Grade 1		
好中球減少	Grade 3	Grade 2		Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 3	Grade 3
リンパ球減少	Grade 2	Grade 2		Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 3	Grade 3
血小板減少			Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1

貧血	Grade 2	Grade 2	Grade 1	Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 2	Grade 3
ALT/AST 上昇				Grade 1				
Cre 上昇								
高コレステロール血症						Grade 1		
高血糖		Grade 1						
高トリグリセリド血症				Grade 1				
低リン血症								
膵炎			Grade 1	Grade 1				