

Hanada R, Tsuchida M; The Tokyo Children's Cancer Study Group.:

The utility of performing the initial lumbar puncture on day 8 in remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L99-15 study.

Pediatr Blood Cancer. 2012

Jan;58:23-30.

5) K Nagai, H Fujiwara, T Ochi, S Okamoto, J Mineno, H Shiku, OK Koh, K Sugita, E Ishii and M

Yasukawa. Feasibility of gene-immunotherapy using

WT1-specific T-cell receptor gene transfer for infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangement. Blood Cancer Journal (2011) 1,

e10;doi:10.1038/bcj.2011.86)

6) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, OKoh K, Utano T, Kikuchi A, Komiya T. : The activity of the

inosine triphosphate pyrophosphatase affects toxicity of 6-mercaptopurine during maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia in Japanese children. Leuk Res. 2011 Dec 24. [Epub ahead of print]

7) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M,

Takahashi H, OKoh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. : Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15.

Br J Haematol. 2012

Feb;156(3):358-365.

8) 遠藤周, 平野大志, 藤永周一郎, 荒川歩, OK康勝好 : Rasburicase 投与後にもかかわらず腫瘍崩壊症候群を発症した 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 31 巻 Page205-207, 2011.

9) 松野良介, OK康勝好, 荒川歩, 牛腸義宏, 高橋寛吉, 関正史, 内坂直樹, 加藤元博, 望月慎史, 永利義久, 小熊栄二, 野澤久美子, 栗原淳, 西本博, 岸本宏志, 花田良二 : 水頭症を契機に発見された小児急性骨髄性白血病の 1 例 日本小児血液学会雑誌 25 巻 3 号 Page161-165,2011

10) 三井佳奈子, OK康勝好, 荒川歩, 松野良介, 牛腸義宏, 加藤元博, 永利義久, 花田良二 : 寛解導入不能の小児急性骨髄性白血病に対し、gemtuzumab ozogamicin(GO)を投与した 1 例. 日本小児血液学会雑誌 25 巻 3 号 Page156-160,2011.

11) OK康勝好: 輸血をする前にはどのような説明と手続きが必要ですか.

小児内科 43 巻増刊号, 2011.

2. 著書

- 1) ○康勝好：急性リンパ性白血病. 小児がん診療ハンドブック, 堀部敬三編, pp 324-339, 医薬ジャーナル社, 東京, 2011.
- 2) ○康勝好：死を迎える子どもをどう受けとめたらいいのですか. これだけは知っておきたい小児ケア Q&A, 五十嵐隆編, pp42-43, 総合医学社, 東京, 2011.
- 3) ○康勝好：真菌感染症. 小児科診療ガイドライン, 五十嵐隆編, pp115-116, 総合医学社, 東京, 2011.
- 4) ○康勝好：ALL（急性リンパ性白血病）の初期治療におけるプレドニゾンとデキサメタゾンの有用性は？, EBM 小児疾患の治療 2011-2012. 545-550P, 五十嵐隆編, 中外医学社, 東京, 2011.

3. 学会発表

- 1) Takashi Taga, Akiko Saito, Kazuko Kudo, Daisuke Tomizawa, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Shotaro Iwamoto, Hideki Nakayama, Hiroyuki Takahashi, Akio Tawa, Akira Shimada, Tomohiko Taki, Hisato Kigasawa, ○Katsuyoshi Koh, and Souichi Adachi : Refractory / Relapsed Myeloid Leukemia of Down

Syndrome Is Resistant to Second-Line Chemotherapy and Hardly Salvaged by Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG)

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 4276. 第 53 回米国血液学会. サンディエゴ. 2011 年 12 月 10 日

- 2) Yoshihiro Gocho, ○Katsuyoshi Koh, Motohiro Kato, Yoshihisa Nagatoshi, Junko Takita, Ryoji Hanada, and Kohmei Ida : Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Is a Promising Therapeutic Strategy for Pediatric Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome: A Case Series of 7 Patients with a Uniform Reduced-Intensity Conditioning. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 1950. 第 53 回米国血液学会. サンディエゴ. 2011 年 12 月 10 日

- 3) ○康勝好：小児急性リンパ性白血病の治療成績と今後の治療戦略. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2011 年 8 月 13 日

- 4) ○康勝好, 小原明, 小川千登世他：小児急性リンパ性白血病高危険群に対する BFM95-HR 強化療法：TCCSG L99-1502 Study. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2012 年 11 月 27 日.

- 5) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 叶篤浩, 小熊栄二, 花田良二：Wernicke 脳症を認め大量ビタミン B1 投与を要したダウン症候群合併急性リンパ性白血病の一例. 前橋. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会.

前橋. 2011年11月26日.

6) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 花田良二: 当施設における $5g/m^2$ 大量メトトレキサート療法の安全性に関する検討. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2011年11月26日.

7) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 田中庸一, 花田良二: 葉酸還元酵素 MTHFR の遺伝子多型解析が MTX/6MP の投与量調節に有用であった急性リンパ性白血病の一例. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2011年11月26日.

8) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 花田良二: 単一施設における同種造血幹細胞移植後生着不全例の後方視的検討. 第34回日本造血細胞移植学会総会. 大阪. 2012年2月24日.

9) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 菊地陽, 花田良二: 小児急性リンパ性白血病における *Erwinia asparaginase* の安全性に関する検討. 第167回日本血液学会例会. 東京. 2012年3月3日.

10) 安井直子, 荒川歩, 加藤元博, ○康勝好, 森麻希子, 秋山康介, 関中悠仁, 関正史, 高橋寛吉, 花田良二: AML 型の多剤併用化学療法が有効であった EB ウイルス関連血球貪食症候群の1例. 第53回小児血液・がん学術集会. 前橋. 2011年11月27日

11) 加藤元博, ○康勝好, 永利義久, 関正史, 関中悠仁, 荒川歩, 松野良介, 牛腸義宏, 森麻希子, 安井直子, 秋山康介,

高橋寛吉, 菊地陽, 花田良二: 全身放射線照射の順序と GVHD の関連. 第73回日本血液学会. 名古屋. 2011年10月14日

12) 加藤元博, 高橋浩之, 清河信敬, 福島敬 ○康勝好, 真部淳, 土田昌宏, 小原明: 高2倍体 (hyperdiploid) 小児急性リンパ性白血病における 増加染色体と予後との関連. 第53回日本小児血液・がん学会. 前橋. 2011年11月27日

13) 加藤元博, ○康勝好, 森麻希子, 安井直子, 秋山康介, 関正史, 高橋寛吉, 菊地陽, 花田良二: 同種造血幹細胞移植後に再発した急性白血病の 予後についての検討. 第53回日本小児血液・がん学会. 前橋. 2011年11月25日

14) 加藤元博, 堀越泰雄, 長谷川大一郎, 岡本康裕, 高橋義行, ○康勝好, 井上雅美, 滝田順子, 矢部普正, 河敬世, 坂巻壽, 鈴木律朗, 加藤剛二: 同種造血幹細胞移植後の再発小児急性リンパ性白血病に対する再移植の適応. 第34回日本造血細胞移植学会. 大阪. 2011年2月25日

15) 秋山康介, ○康勝好, 森麻希子, 安井直子, 関正史, 高橋寛吉, 加藤元博, 伊藤怜司, 小川潔, 花田良二: 急性巨核芽球性白血病を発症したダウン症候群児の自然経過. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2012年11月26日.

16) 秋山康介, ○康勝好, 森麻希子, 安井直子, 関中悠仁, 関正史, 高橋寛吉, 加藤元博, 花田良二: 移植後特発性肺炎症候群に対して etanercept が奏功した一例. 第34回日本造血細胞移植学会総会. 大阪. 2012年2月25日.

17) 森麻希子 ○康勝好 秋山康介 安井直子 関正史 高橋寛吉 加藤元博 花田

良二

：小児がん患者に対するパロノセトロンの使用経験. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2012 年 11 月 27 日.

18) 関正史、○康勝好、秋山康介、森麻希子、井直子、高橋寛吉、加藤元博、花田良二: rituximab が奏功した難治性乳児自己免疫性溶血性貧血. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011 年 11 月 25 日.

19) 関正史、○康勝好、秋山康介 森麻希子、安井直子、高橋寛吉 加藤元博、永利義久、花田良二:当院で経験した Refractory cytopenia of childhood の 5 例に関する検討. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋.2011 年 11 月 25 日.

20) 関正史、○康勝好、秋山康介、森麻希子、安井直子、高橋寛吉、加藤元博、栗原淳、清水正樹花田良二、森下英理子: 定期補充療法を開始した先天性プロトロンビン欠乏症. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011 年 11 月 27 日.

21) 関正史、○康勝好、秋山康介、森麻希子、安井直子、高橋寛吉、加藤元博、田中学、小熊栄二、内山眞幸、花田良二:同種骨髄移植後に一過性の記憶障害を呈したヒトヘルペス 6 型脳炎. 第.34 回造血細胞移植学会.大阪.2012 年 2 月 25 日.

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

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

分担研究「適応外医薬品を用いた再発小児固形腫瘍に対する
低侵襲性外来治療ランダム化第 II 相試験」

分担研究者 岡本 康裕 鹿児島大学病院小児診療センター小児科 講師

研究要旨 小児固形腫瘍に対して適応のない 3 剤、テモゾロミド、ビノレルビン、エトポシドを用いた再発例に対する低侵襲性外来治療の開発を計画した。ピノルビン+経口シクロホスファミドおよびテモゾロミド+経口エトポシドの 2 つのレジメンをどちらから先に開始した場合により長期の生存がえられるかを検証するためのランダム化第 II 相試験を実施している。当院を含む全国の小児がん診療 13 施設が参加し、すべての施設で倫理委員会の承認が得られている。2010 年 1 月より試験を開始し、これまでに 32 例が登録され、治療を受けた。

A. 研究目的

小児がんは約 75%が長期生存するが、進行例および再発例の予後は非常に悪い。このような患者では、新規薬剤を必要とするが、小児固形腫瘍に対する抗腫瘍薬の治験は国内の企業によって実施されたことはなく、1980 年代から使用できる薬剤に大きな変化はない。本研究では、欧米で小児固形腫瘍に対して現在使用されており、2004 年の米国臨床腫瘍学会で米国食品医薬品局が承認を急ぐべきとしたテモゾロミド(TMZ)、ビノレルビン(VNL)を対象に本邦での小児固形腫瘍の薬剤開発および実地臨床への導入方法の確立に取り組んできた。

TMZ と VNL はどちらも実地臨床では 3rd ラインの治療として重要な薬剤である。本研究では欧米でも未開拓である「緩和的な外来治療

の開発」の中での国内エビデンス確立を目指している。

B. 研究方法

1) 試験タイプ

ランダム化第 II 相試験 (選択デザイン)。増悪または再発後で、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: VNL+シクロホスファミド(CY)、TMZ+エトポシド(VP)のいずれから始めた場合による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治療、有効性、安全性について評価する。

2) 評価項目

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

最良奏功割合

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

3) 予定登録数と研究機関

予定症例数：約 45 例

登録期間：2 年

追跡期間：1 年

4) 治療方法

割りつけられた群が A 群であればレジメン 1(VNL+CY)を、B 群であればレジメン 2(TMZ+VP)を開始する。レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止基準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始基準を満たした後に、A 群はレジメン 2 を、B 群はレジメン 1 を開始し、レジメン中止基準を満たさない限り繰り返し治療を行う。いずれも外来で治療するが、各レジメンの 1 コース目は入院管理とする。G-CSF の予防投与はしない。

5) 倫理面への配慮

「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を順守する。また小児に対する試験であるため、以下を配慮した。

試験説明および同意について：同意については上記倫理指針に従い、成人については本人同

意、16 歳以上の未成年については保護者同意を文書で得る。本研究では文書による説明が適切でない 16 歳未満については保護者同意を文書で得る。

侵襲等について：臨床薬理試験参加の場合を除き、安全性確認が可能な最低限の採血回数となるように実施している。

個人情報管理については以下の配慮を行った。医療機関外に提出する個人情報は、提出先を NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)のみとし、情報を提出する責任者を医療機関ごとにおくことで、情報の流れに制限をかけてきた。また使用する個人情報も登録時のカルテ ID と生年月日など個人同定を確実にするものを必要最低限とし、原則として登録時以外は SUCCESS が発行する登録番号で扱う。その他の安全性対策として有害事象報告を義務付けており、SUCCESS のデータマネージャーからの進捗確認を 1 か月半～2 か月ごとに実施する。

C. 研究成果

1) 倫理審査状況

2010 年 10 月に倫理委員会の承認を得た。

2) 症例概要

2010 年 1 月から登録が開始され、研究全体で 32 例が登録されている。当院で倫理委員会の承認を得て以降、当院では 7 例の固形腫瘍患者が再発した。症例の内訳は、神経芽腫 4 例、髄芽腫 2 例、ウイルス腫瘍 1 例である。しかし、これまで本研究に登録された症例はない。その理由としては、7 例のうち 5 例は 2nd ラインの治療が現在も奏功しているために（再発後の治療期間は中央値 3 月（2 月～9 月）、本研究参加の同意が得られていない。2 例は再発後の進行が早く、本研究の登録基準を満たなかったためである。2nd ラインの治療中である 5 例が今後本研究の対象となる可能性がある。

D. 考察

両レジメンとも本邦では小児固形腫瘍に対して検討されていない併用化学療法であったが、臨床試験として評価することに倫理委員会から承認が得られた。研究全体の症例登録は順調であるが、適格症例が生じた場合には、速やかに所定の手続きをとり、症例登録できるように今後も継続していく。

E. 結論

TMZ、VNLとも本研究による新規の標準的な治療の開発にも大きな貢献ができるものと考えられる。

F. 健康危険管理

該当なし

G. 研究発表

学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

分担研究 「治療抵抗性再発肉腫症例に対するシスプラチン(CDDP)と
塩酸イリノテカン(CPT-11)併用化学療法」

分担研究者 山田 健志 愛知県がんセンター中央病院整形外科医長

研究要旨 強力な初期治療後比較的早期に再発した、または再発後長期間の化療を行い標準的抗腫瘍剤には耐性となった再発肉腫症例を対象として、シスプラチン(CDDP)と塩酸イリノテカン(CPT-11)併用化学療法を用いて治療した。投与方法は使用経験の豊富さと安全性を重視して小細胞肺癌に対する投与方法に準じて CPT-11(60mg/m²)Day1、8、15、CDDP(60mg/m²)Day1 を基本とした。治療効果判定が可能であった症例(9例)中、PR、SDが各々2例、他の5例はPDであった。副作用は、Grade 2または3の血液毒性が大半(9/11例)に認められた。再発肉腫の治療に確立した方針は存在せず、数少ない標準的抗腫瘍剤を使用してしまうと治療選択肢は著しく乏しくなる。本法は化療不応例であっても比較的安安全に一定の効果を示すことが示された

A. 研究目的

強力な初期治療後比較的早期に再発した、または再発後長期間の化療を行い標準的抗腫瘍剤には耐性となった再発肉腫症例に対して肺癌に対する投与方法に準じて施行したシスプラチン(CDDP)と塩酸イリノテカン(CPT-11)併用化学療法の意義を検証する。

B. 研究方法

治療症例数は11例、年齢は19-40歳(中央値28歳)、組織型はEwing肉腫8例、横紋筋肉腫1例、骨肉腫1例、確定診断未詳1例。5例は末梢血幹細胞移植併用大量化学療法後であった。投与レジメンは使用経験

の豊富さと安全性を重視して、小細胞肺癌に対する院内統一レジメンと同一の投与方法とし、CPT-11(60mg/m²): Day1、8、15、CDDP(60mg/m²): Day1 を基本とした。また、院内クリニカルパスを使用して化学療法前後の管理を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、再発または治療抵抗性となり、標準的化学療法の実施継続が困難と判断された症例に対して実地臨床として投与した化学療法の治療実績を後方視的に検討したものである。個人情報情報は厳重に管理されており、情報漏えいの危険性はない。塩酸イリノテカンは保険適応外使用であるが、小

児使用の分野では一定の治療効果が確認されている薬剤である。治療に際しては塩酸イリノテカンが保険適応外であること、効果や副作用の情報が標準的薬剤のように集積されていないこと、などを書面を用いて詳細に患者に説明し、同意を得ている。

C. 研究結果

1 症例について 1-14 回(中央値 4 回)の化学療法を施行した。CPT-11 投与の完遂率は 84%(126/150 回)であった。治療効果判定が可能であった症例(9 例)中、PR、SD が各々 2 例、他の 5 例は PD であり、24 週間以上 SD 以上を維持できた症例の割合 (Clinical Benefit Rate) は 44% (4/9 例)であった。副作用については、好中球減少 Grade4:1 例 Grade3:3 例 Grade2:6 例、貧血 Grade4:1 例 Grade3:5 例 Grade2:3 例、血小板減少 Grade4:3 例 Grade3:2 例 Grade2:4 例、であり、予想通り比較的強い血液毒性が見られたが、Grade3 以上の非血液毒性は見られなかった。合併症としては CV カテーテル感染が 1 例、化療後腸閉塞に陥った例が 1 例見られた。

D. 考察

再発肉腫の治療に確立した方針は存在せず、数少ない標準的抗腫瘍剤を使用してしまえば、治療選択肢は著しく乏しくなる。希少疾患のため新規治療開発が停滞している感は否めない。

塩酸イリノテカンは、肺癌、大腸癌、胃癌など多様ながん腫で幅広く使用され効果が確認されている薬剤である。ユーイング肉腫を含むいわゆる”小児固形腫瘍”においても未だ確たるデータは出ていないが有望

な薬剤であるとの認識が存在する。また、本邦でも以前から小児腫瘍の分野では臨床判断により実際に使用されており、効果を論ずる報告例も散見される。小児固形腫瘍に対する効果を確認するための医師主導型治験も実施されている。

今回はシスプラチンとの併用で投与したため、塩酸イリノテカン単剤での効果や副作用情報が得られないことが本研究の大きな欠点である。

E. 結論

シスプラチン(CDDP)と塩酸イリノテカン(CPT-11)併用化学療法は、化学療法不応例であっても比較的安全に一定の効果を示すことが示された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

The tumor suppressive effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist in a murine osteosarcoma model.

Wasa J, Sugiura H, Kozawa E, Kohyama K, Yamada K, Taguchi O.

Anticancer Res. 2011 Jan;31(1):123-7.

Suppression of tumour metastasis in a murine osteosarcoma model with anti-CD25 monoclonal antibody treatment.

Kozawa E, Sugiura H, Wasa J, Kohyama K, Yamada K, Nishioka A, Nishida Y, Ishiguro N, Taguchi O.

Anticancer Res. 2010 Dec;30(12):5019-22.

骨・軟部腫瘍 骨盤に発生した悪性骨腫瘍
の治療 薬物療法 骨盤発生の骨肉腫(骨
MFH 含む)、ユーイング肉腫、脱分化型軟
骨肉腫に対する薬物プロトコール治療の現
状と今後

山田健志、杉浦英志

癌と化学療法 2011、38(3) : 372-377

治療抵抗性再発肉腫症例に対する
CDDP+CPT-11 併用化学療法

山田健志、浜田俊介、杉浦英志

第 49 回日本癌治療学会学術集会

(2011.10.27-29 名古屋)

線維肉腫様変化を伴った隆起性皮膚線維肉
腫の 3 症例

浜田俊介、山田健志、杉浦英志、谷田部恭

第 44 回日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学
術集会

(2011.7.14-15 京都)

整形外科が担当する横紋筋肉腫に対する化
学療法

山田健志、浜田俊介、杉浦英志

第 44 回日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学
術集会

(2011.7.14-15 京都)

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

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、『再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY) 対テモゾロミド+エトポシド(TMZ+VP)ランダム化第II相試験』を施行している。この試験は、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ものである。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。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、整形外科との議論をおこない、院内でのコンセンサスを作成した。当院は、IRB承認後、2012年2月1日に、1症例の登録を行い、試験開始した。現在までに、5例の登録した。4例が、腫瘍増大による試験終了となった。現在継続中の患者が1名である。有害事象報告としては、治療関連の重篤な有害事象は認めなかった。最終プロトコル治療日から30日以内の死亡については、実施計画書上、研究事務局に対して、発現通知および有害事象報告の義務があり、3症例がこれに該当し、発現通知および有害事象報告をおこない、規定に基づき、効果安全性評価委員会への報告をおこなったが、何れも、明らかな原病死の判断となった。今後も引きつづき、安全性に十分配慮した、試験を継続し、症例追加をおこなう予定である。近隣施設への、試験参加依頼も行い今後も、症例集積に努めていきたい。

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、科学的かつ倫理的に、実行し、症例を集積することにある。

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。

・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。

・近隣施設への臨床研究の症例集積の依頼を行った。症例集積のためには、近隣小児がん施設との連携が重要で、積極的な、情報交換を行った。

(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。

C. 研究結果

当院は、IRB 承認後、2012年2月1日に、1症例の登録を行い、試験開始を致しました。現在までに、5例の登録致した。4例が、腫瘍増大による試験終了となった。現在継続中の患者が1名である。有害事象報告としては、治療関連の重篤な有害事象は認めなかった。最終プロトコール治療日から30日以内の死亡については、実施計画書上、研究事務局に対して、発現通知および有害事象報告の義務があり、3症例がこれに該当し、発現通知および有害事象報告をおこない、規定に基づき、効果安全性評価委員会への報告をおこなったが、何れも、明らかな原病死の判断となった。

全症例が、自施設で治療中に、本試験の対象となった症例である。本臨床試験を目的として、当院に転院、紹介などにて、臨床試験に参加した症例は、認めなかった。

D. 考察

本試験は、小児難治性固形腫瘍に対する、低侵襲・外来型化学療法の開発という意味で、その成果が明らかになることが期待されている。本研究で、ピノレルビン、テモゾロミド、エトポシドの有効性を検証し、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、若年成人期のいわゆる『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。成人症例の集積、他施設からの症例の集積を、積極的におこない、さらなる症例の集積の努力が必要である。高度医療申請をおこない、高度医療の形での試験継続を計画している。

E. 結論

多施設共同研究としての臨床研究に参加し、5例の登録をおこない試験が遂行中である。実施計画書に従い、科学性および倫理性に配慮して、研究を継続する必要がある。

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

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

分担研究 「初発時に骨または骨髄転移を認めた横紋筋肉腫の検討」

分担研究者 稲垣 二郎 国立病院機構九州がんセンター小児科 診療科部長

研究要旨 初発時に骨または骨髄転移を認めた進行期横紋筋肉腫 13 例の臨床像を検討した。11 例が 10 歳以上、10 例が胞巣型であった。骨転移のみの 2 例が長期間無病生存中であるが、他 11 例は全例再発死亡していた。幹細胞移植は 6 例に実施され 1 例が無病生存中である。新たな治療戦略の開発と導入が望まれる。

A. 背景と目的

横紋筋肉腫の治療成績は集学的治療により向上したが、初発時に遠隔転移を認める症例の予後は未だ不良であり、新たな治療戦略の開発が求められている。今回当科で経験した、初発時に骨または骨髄転移を認めた進行期横紋筋肉腫の臨床像と予後につき検討した。

B. 対象と方法

1973 年 6 月から 2011 年 12 月までの間に当科で治療した横紋筋肉腫 36 例についてカルテレビューを行い、初発時に骨または骨髄転移を認めた 13 例を後方視的に検討した。

本研究は施設で行われる後方視的カルテレビューで、個人情報情報は施設外に持ち出されない疫学研究であり、患者個人・家族に同意を得ることは求められていない。

C. 結果

当科で治療を行った 36 例中、IRS 分類の

group 1-3 が 22 例、group 4 が 14 例であった。

Group 4 のうち骨転移、骨髄転移を認めた 13 例 (骨 : 4 例、骨髄 : 2 例、骨 + 骨髄 : 7 例) について解析した (表 1)。男女比 7 : 6、発症時年齢は中央値 15 (範囲 5-25) 歳、組織型は胎児型 2 例、胞巣型 10 例、不明 1 例であった。初期化学療法は VAC (ビンクリスチン、アクチノマイシン、サイクロフォスファミド) が 7 例、VAC/THP (ピラルビシン) が 3 例、その他 3 例であった。2 例 (症例 10、12) で放射線療法を施行しておらず、その理由はそれぞれ照射範囲が腹部大動脈を含む広範囲になることと、化学療法後の全身状態不良のためであった。症例 7 は前医で NK 細胞性白血病と診断され、化学療法後に HLA 一致同胞より末梢血幹細胞移植を施行されていた。観察期間の中央値は 20 (範囲 5-65) ヶ月で 13 例中骨転移のみの 2 例が長期生存中 (54 ヶ月、65 ヶ月) であるが、他の 11 例はすべて腫瘍死した。この 11 例の生存期間の中央値は 17 (範囲 5-59)

ヶ月であった。幹細胞移植を施行されたのは6例(表2)で、症例7を除く全例でVP-16(エトポシド)とL-PAM(メルファラン)を含む前処置を行っていた。同種移植2例を含む5例で再発し、この5例の移植後生存期間は16ヶ月であった。

D. 考察と結論

近年、集学的治療の発展により横紋筋肉腫の治療成績は著しく向上し、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-IVの結果では遠隔転移のない症例(group1-3)の3年無病生存率は77%と報告されている(1)。しかし初診時に遠隔転移のあるgroup4症例の3年無病生存率は約25%と依然として低い(2,3)。これらの論文では転移部位として骨、骨髄の頻度は高く、かつ予後不良因子と報告されている。そしてこのような進行期横紋筋肉腫に対して造血幹細胞移植を用いた超大量化学療法を行っても生存率は20-30%と改善されていない(2,4)。今回の解析でもgroup4の14症例中13例に骨あるいは骨髄転移を認めており、3年無病生存率は23.1%で(図1)、造血細胞移植施行例においても6例中1例が生存しているのみであり、進行期横紋筋肉腫に対する治療の難しさが示された。

横紋筋肉腫に対する化学療法は、これまでにVACをベースとして様々な薬剤を組み合わせたレジメンが比較検討されてきたが、進行期例に対しては、超大量化学療法も含めて従来から

ある抗がん剤の組み合わせでは治療成績の向上は期待できない。現在IRS-Vで取り入れられているトポイソメラーゼI阻害剤であるイリノテカン、トポテカンなど、新規薬剤の導入を含めた新たな治療戦略が必要である。

E. 引用文献

1. Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3091-3102
2. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic Rhabdomyosarcoma-a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV. *J Clin Oncol* 2003; 21: 78-84
3. Oberlin O, Rey A, Lyden E et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 2008; 14: 2384-2389
4. Stiff PJ, Agovi MA, Antman KH et al. High-dose chemotherapy with blood or bone marrow transplants for rhabdomyosarcoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 525-532

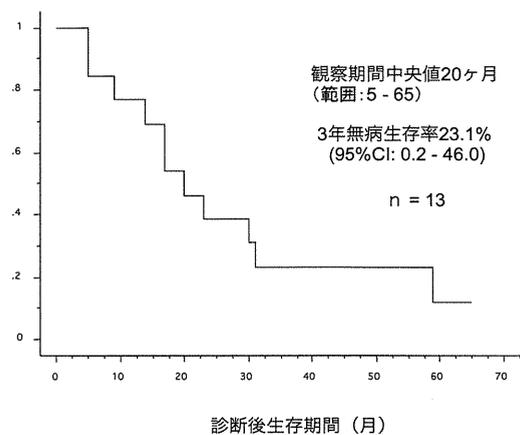
表 1. 患者背景と結果

症例	年齢 性別	原発巣	組織型	染色体 遺伝子異常	転移			初期化学療法	放射線	移植	予後 (生存期間)
					骨髄	骨	他				
1	10 M	傍髄膜	不明	t(2;13)	+	-	0	VAC/THP	+	+	腫瘍死 (30)
2	10 F	生殖器	胞巣型	t(2;13)	+	+	0	VAC/THP	+	-	腫瘍死 (5)
3	6 M	四肢	胞巣型	t(1;13)	+	+	1	VAC/THP	+	-	腫瘍死 (14)
4	14 M	体幹	胞巣型	PAX3-FKHR	-	+	0	Bleo/ACD/CDDP	+	+	腫瘍死 (17)
5	15 F	四肢	胞巣型	未検	-	+	1	VDC/IE	+	+	腫瘍死 (23)
6	5 F	四肢	胞巣型	t(3;13)	+	+	1	VAC	+	-	腫瘍死 (59)
7	25 M	不明	胎児型	t(2;13)	+	-	0	CHOP-E	+	+	腫瘍死 (20)
8	17 M	後腹膜	胞巣型	未検	+	+	1	VAC	+	-	腫瘍死 (31)
9	18 M	傍髄膜	胞巣型	t(2;13)	+	+	1	IE/VAC	+	-	腫瘍死 (9)
10	20 F	後腹膜	胎児型	なし	-	+	2	VAC	-	+	寛解生存 (>54)
11	16 F	会陰	胞巣型	なし	-	+	1	VAC	+	-	寛解生存 (>65)
12	22 F	傍髄膜	胞巣型	PAX3-FKHR	+	+	3	VAC	-	-	腫瘍死 (17)
13	14 M	体幹	胞巣型	PAX3-FKHR	+		0	VAC	+	+	腫瘍死 (20)

表 2. 幹細胞移植施行例

症例	前処置	ドナー	幹細胞源	結果 (月)	移植後生存期間 (月)
1	VP-16/CBDCA/THP/L-PAM	HLA 一致同胞	骨髄	再発 (12)	22
4	Hi-MEC	自家	末梢血	再発 (10)	7
5	Hi-MEC	自家	末梢血	再発 (12)	27
7	VP-16/CPM/TBI	HLA 一致同胞	末梢血	再発 (2)	16
10	Hi-MEC	自家	末梢血	生存	>29
13	VP-16/L-PAM	自家	末梢血	再発 (4)	7

図 1. 無病生存率



厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

分担研究者 長井 俊治 国立がん研究センター東病院

研究要旨 ドラッグ・ラグの解消と小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立にむけて「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験」に参加した。2010 年に登録例の治療を行ったが本年度は対象症例が無かった。

A. 研究目的

多数回再発小児悪性固形腫瘍に対してテモゾロマイド (TMZ) は経口エトポシド (E) との併用 (TmE)、ビノレルビン (VNL) は経口シクロホスファミド (CY) との併用 (VnC) について、TmE→VnC と VnC→TmE のいずれがより良い QOL で長期生存可能かをランダム化第 II 相選択デザインで検討する。レジメン毎にそれぞれの第 II 相試験として高度医療化を目指す。

B. 研究方法

3 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、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍で、組織学的に診断が確定しているもの。標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があるもの。ビノレルビン、テモゾロミド投与歴、14 日以内の抗悪性腫瘍薬の投与、あるいは手術歴、放射線治療歴がないもの、長径 8 mm の錠剤の内服ができる、EOG の PS が 0-2 のもの、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がないもの

のを対象とする。

対象症例に対し、割りつけられた群が A 群であればレジメン 1 (VNR (点滴静注) +CY (内服)) を、B 群であればレジメン 2 (TMZ+VP : いずれも内服) を開始する。レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止基準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始基準を満たした後に A 群であればレジメン 2 を、B 群であればレジメン 1 を開始し、レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。

(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碎処理する。

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

平成 22 年 9 月に国立がん研究センター東病院倫理審査委員会で承認された。同年中に 1 名の試験登録、試験治療を行った。平成 24 年 4 月から 12 月の期間において登録対象例は無かった。

D. 考察

登録例の試験治療は重篤な有害事象なく遂行できたものの癌性疼痛の増悪と全身状態の悪化を認め試験中止とせざるを得なかった。

E. 結論

今後も対象症例のリクルートに努めていく。

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

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域における欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究
分担研究 「稀少疾患の臨床試験における生物統計学的手法の確立に関する研究」

分担研究者 吉村 健一 京都大学医学部附属病院 特定助教

研究要旨 小児癌を含む稀少疾患領域において実施する早期試験、特に第 II 相試験に求められる要素について整理を行った。その結果、ランダム化デザインを用いることでスクリーニングの効率化を期待できることが示唆された。

A. 研究目的

小児癌を含む稀少疾患を対象とする臨床試験におけるデザインおよび統計解析法に関する生物統計学的手法の確立を研究目的とする。本年度は、次年度の検討の基礎的材料を目的として、本領域における早期試験、特に第 II 相試験の計画法に関して検討を行う。

B. 研究方法

小児癌を含む稀少疾患領域において実施する早期試験、特に大規模検証試験（第 III 相試験）の前段階として実施される第 II 相試験に求められる要素について整理を行い、本領域で実施する第 II 相試験を行う上で適切となる試験デザインについて検討を行う。
(倫理面への配慮)

臨床試験デザインの検討に際しては、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

C. 研究結果

第 II 相試験の目的として

- ・ 薬効のない薬剤（或いは治療法）を除外すること
- ・ 有望な薬剤（或いは治療法）について **Proof of concept** を得ること

の 2 つの側面が挙げることができる。前者の目的に沿えば、第 II 相試験で薬効がないとは証明されなかった薬剤（或いは治療法）は第 III 相試験に進むことになる。また後者の目的に沿えば、薬効に関する十分な証拠が得られた薬剤は第 III 相試験に進むことになる。

上記 2 つの目的を考慮し、第 III 相試験の成功確率を上げるという観点から整理できる。第 II 相試験の効率を上げるデザインとして、前者の目的を重視すれば薬効に関して特異度の高い評価方法、後者の目的を重視すれば薬効に関して感度の高い評価方法の採用がそれぞれ求められる。

この 2 つを満たすものとして、小規模のランダム化第 II 相試験デザインを挙げるこ

とができる。ランダム化により、不正確性が避けられないヒストリカル・コントロールを用いることによって生じうる偽陽性リスクの最小化が期待できる。第 III 相試験の前段階として実施するものであるが故に小規模であることが好ましい。症例数の減少は検出力の低下につながりうるが、大規模検証試験（第 III 相試験）で評価すべき有望な薬剤であれば、相対的に大きな効果サイズをもつことが期待できる。つまり、これまでに実施されている数 10~100 例規模であっても、十分に検出すべきシグナルを検出できる。

必要症例数については数理的に導出すると、単群試験に比べ、ランダム化試験では 4 倍になることが知られている。しかしながら、これはヒストリカル・コントロールとして想定する値（閾値）のバラツキを考慮したものではない。この閾値の精度を考慮すると、その精度として想定する設定にもよるものの、必ずしも 4 倍になるものではない。

D. 考察

その稀少性を問わず、がん領域の第 II 相試験では一般に非ランダム化デザインが用いられている。Michaelis ら（2007）は、第 II 相試験のデザインとしてランダム化を用いたものの割合は、非がん領域では 55% を超えていた一方で、がん領域では 15% 足らずであったと報告している。がん領域ではこれまで第 II 相試験の段階ではランダム化による比較可能性の向上をほとんど無視してきたと考えることができる。ランダム化デザインを用いない理由としてよく挙げられるものとして、症例数・試験期間の増

加の問題、実施可能性の問題、ランダム化試験の運営上の複雑さ、倫理性の問題等がある。

症例数・試験期間の増加の問題に関しては、数理的な条件の下での一般則として、単群試験に比べて、ランダム化試験では 4 倍の症例数が必要になることがよく言われる。しかしながら、この比較においてはヒストリカル・コントロールを参照して設定する閾値にバラツキがないことを前提としており、必ずしも公平な比較でない。具体的に閾値のバラツキを考慮すれば、設定にもよるものの、多くの状況において 2 倍以内の症例数で実施したとしても、十分に有用なスクリーニングが可能になると考えられる。ランダム化によってもたらされる比較可能性のメリットを考慮すれば、より多くの情報が得られると考えられる。

E. 結論

小児癌等稀少疾患領域において実施する早期試験においてもランダム化デザインを用いることでスクリーニングの効率化を期待できることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表・著書

里見清一 著, 吉村健一 監修. 誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈. 中外医学社, 2011.

2. 学会発表

Yoshimura K, Teramukai S, Yamazaki K, Ohe Y. Is median survival time difference a good measure of effectiveness in individualized medicine era? 第 9 回日本臨床腫瘍学会

学術集会抄録集:446(P2-136).

Yoshimura K, Teramukai S, Yamazaki K, Ohe Y. Is median survival time difference a good measure of effectiveness in individualized medicine era? Journal of Clinical Oncology 2011;29 (suppl; abstract e16522).

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし