

2010年 1月 4月	2011年 1月	2012年 1月 4月	2013年 1月
試験開始 登録開始	ASCO	高度医療事前相談	45例到達
		プロトコール改訂・登録・試験期間1年間延長	

Ⅱ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(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

小児固形腫瘍領域で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「TI 試験に関する臨床試験体制の構築」

分担研究者 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長

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グテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験 (TI 試験)」を実施するための体制構築を行った。平成 25 年 1 月に最終症例となる 35 症例目が登録され、登録終了となった。上記体制は滞りなく機能し、円滑な臨床試験の運営が行われている。

A. 研究目的

本分担研究では、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グテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相試験」(以下、TI 試験)を実施する体制構築を担当する。

B. 研究方法

TI 試験は、高度医療評価のために行う事を前提に、臨床試験実績のある実施医療機関を選定し、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う。

第三者的かつ小児がん臨床試験の実績のあるデータセンターを選定し、症例登録、データ管理、モニタリング等の手順を定めて、これを実施する。

臨床試験用薬剤の塩酸ノグテカンについ

ては、製造販売元の日本化薬株式会社からの無償提供であるが、これを国立がん研究センター中央病院の薬剤部で中央管理を行い、必要な時に実施医療機関へ配送する体制を構築する。

(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。

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. 参加医療機関の選定に際し、平成 16 年度から実施した医師主導治験「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験」で実績のある施設を中心に選定した。
2. 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。
3. 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。
4. データセンターは、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。
5. 国立がん研究センター中央病院薬剤部では、臨床試験薬の中央管理の手順書を作成し、必要な時に実施医療機関へ配送する体制を構築した。
6. 登録状況は、平成 25 年 1 月に最終症例となる 35 症例目が登録され、登録終了となった。これらのケースで上記体制は滞りなく機能し、臨床試験が円滑に運営された。

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 25 年 1 月に最終症例となる 35 症例目が登録され、登録終了となった。本分担研究で構築された体制下に、症例登録ペースも確保され、症例登録、データ管理、モニタリングの各ステップも円滑に運営された。

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。これまでの医学的成果は、研究代表者による総括報告書を参照されたい。

本臨床試験は、平成 22 年に高度医療申請がなされ、条件付承認の状況であったが、平成 25 年 1 月 31 日にノギテカンの公知申請を認める発表がなされたため、これに伴い薬剤提供のあり方を再検討しているところである。

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」を実施する体制構築を行い、実際に円滑な運営が行われている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(雑誌論文)

1. Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Ushiku T, Tsuta K, Fukayama M, Makimoto A, Furuta K, Tsuda H. Anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas. *Mod Pathol*. 2013 (in press).
2. Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Comparison of dose intensity of vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy for child and adult rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 70:391-7:2012.
3. Yamamoto Y, Makimoto A. A case of stage IV neuroblastoma treated with aggressive surgery following intensive neoadjuvant chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Jpn J Clin Oncol*. 42:359:2012.
4. Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Hirakawa A, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 138:1249-57:2012.

(学会発表)

1. 第 50 回日本癌治療学会学術集会
シンポジウム「小児がん治療の過去と未来」

演題：小児がんにおける国際共同臨床試験の推進

開催日時：2012年10月26日（金）

開催場所：パシフィコ横浜

2. 第 25 回日本放射線腫瘍学会学術大会
ワークショップ「小児腫瘍の施設間格差の現状と今後」

演題：小児がんの集学的治療計画において小児腫瘍内科医が放射線腫瘍医に期待すること

開催日時：2012年11月25日（日）

開催場所：東京国際フォーラム

3. 第 54 回日本小児血液・がん学会
シンポジウム「固形腫瘍の治療の進歩」

演題：小児固形腫瘍に対する適応外薬・未承認薬を用いた新規治療導入

開催日時：2012年11月30日（金）

開催場所：パシフィコ横浜

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
(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

小児固形腫瘍領域で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 河本 博 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医員

研究要旨 本研究は小児固形腫瘍領域で欧米では臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬に対して、先進医療 B などを利用して国内でのエビデンスを確立する事を目的とする。分担研究は「再発小児固形腫瘍に対するに関する臨床試験立案・管理」であり、本研究で実施する 2 試験の試験管理、特にデータマネージメント指導および TI 療法第 I/II 相試験の研究事務局業務を主とする。

試験自体は 2 試験とも既に開始しているため、本年度は①中央モニタリングおよびデータマネージメントについての監督と、②トポテカンについて、昨年度に学会要望を通して企業への開発要請が決定したことを受け、TI 療法第 I/II 相試験ではすでに得ていた高度医療の条件付き承認取り下げを行った。本年度も 2 回のモニタリングを行っているが、前半のモニタリングで既に主要評価項目を達成していることが見込まれたため、保険償還決定日に登録終了とした。

また TI 第 I/II 相について、本年度は 2 例のみの登録で、39 例の登録予定のうち、35 例で終了となった。現在追跡中である。

キーワード：再発小児固形腫瘍、適応外薬品、抗がん剤併用療法、高度医療、先進医療 B

A. 研究目的

小児がんを対象にした抗がん剤の企業治験は国内で行われたことはなく、治験は本研究グループ参加施設で実施したイリノテカンの医師主導治験が唯一である。通常化学療法としての適応は従来、ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシドに限られていた。そのため小児固形腫瘍の治療は、成人悪性腫瘍に対して承認されている適応外薬剤を用いて、欧米で報告された併用療法レジメン(中には本邦独自の併用療法レジメンもあるが)を用いることでな

れてきた。適応外使用については、「55 年通知」(昭和 55 年 9 月 3 日付け保発第 51 号)に基づいて、保険診療で行われてきたが、「抗がん剤併用療法に関する検討会」の設置により、平成 16、17 年の 2 年間で小児固形腫瘍初発例の大半に対して用いられる当時の欧米標準薬が保険適応承認されるにいたっている。しかし薬剤開発がなされないため直後から適応外使用がみられ再び拡大傾向にある。平成 17 年当時にも再発治療薬としてはほぼ確立し、初発時有用性検討過程にあった本研究の開発対象であるト

ポテカン、治験実施したイリノテカンは神経芽腫や肝芽腫で欧米での初発時治療に、本研究の開発対象テモゾロミド、ビノレルビンも再発治療として一般化しつつある。さらに成人を含め現在、疾患特異的分子標的療法の開発が中心のため、小児固形腫瘍領域でも、国内未承認薬でのドラッグラグ（神経芽腫の免疫療法など）も出現し、適応外分子標的薬の臨床使用には大きな違いが生じつつある。

中でも、初発時、再発初期などに用いる適応外薬剤・未承認薬は、安全にどの施設でも用いることができるように、薬剤評価および薬剤の一般化、すなわち適応獲得することが非常に重要である。本研究は再発小児固形腫瘍の適応外殺細胞性薬剤について国内小児腫瘍でのエビデンスを形成し、適応拡大につながりうる制度である高度医療制度での評価とする事を目的とする研究である。本分担研究は①高度医療とするために、本研究で実施している適応外薬品を使用する 2 試験に必要とされる試験資料の適正化および試験体制の整備、②トポテカン+イホスファミド（TI）療法の第 I/II 相試験の進捗管理、モニタリングが目的である。

B. 研究方法

1. 本研究は「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」（TI 療法第 I/II 相試験）と「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（VNL+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」（「外来化療ランダム化第 II 相試験」）

の 2 試験を実施している。この 2 試験は試験実施体制において実施施設、データセンター、有害事象報告、効果・安全性評価委員会事務局を同じ仕組みで整備している。本年度は前年度までにすでに実施体制が確立しているため、その運用をおこなった。高度医療評価制度から先進医療 B への変更に伴い、先進医療 B に対しての有害事象報告体制を外來化療ランダム化第 II 相試験についてのみ検討した。

2. TI 療法第 I/II 相試験のモニタリングを実施した。

（倫理面への配慮）

本分担研究そのものが直接参加患者を対象としないため、参加患者特異的な倫理面での配慮はないが、①、②とも臨床研究②に関する倫理指針に従った試験運用をおこなった。

C. 研究結果

1. 試験実施・運用について

① 試験運用上問題はなかった。効果安全性評価委員会は外來化療ランダム化第 II 相試験でプロトコール改訂 2 回、特定の症例の市中ウイルス感染（G2）後の治療継続の妥当性、有害事象報告の計 3 回実施された。内容については他の研究報告書参照。モニタリングも各試験について 2 回実施した。

② 試験実施体制

有害事象報告については、昨年は、倫理指針上の指針 2 の（8）の研究機関の長への通知および 2 の（10）、3 の（8）の他の共同臨床研究機関への通知で、入院期間が必要となる既知の有害事象 CTCAE Grade3 の一部（特に発熱性好中球減少など発熱エピソード）を対象としていないこと

から、これまで他施設でおこったこれら有害事象について施設長に報告が事実上なされていない事を改める有害事象報告体制に変更した。具体的には定期中央モニタリングに合わせて報告症例を確認・リストアップをする仕組みとした。今年度は平成 24 年 7 月 31 日に 3 局長から新先進医療制度が通知され、高度医療制度が廃止となったため、両試験とも先進医療 B の有害事象報告に対して、厚生労働大臣への報告、および、地方厚生局長への報告が、有害事象発生から指定の日数内に報告することが必要となった。このため報告期限等についての規定を新たに設け、データセンターにインターネット上で会員専用ページとして報告書のやりとりが施設間で可能なシステムを構築する要請を行った。TI 療法第 I/II 相試験では下記の通り、6 月の段階で、トポテカンの実地臨床使用可能時期までの登録と決定したため、外来化療ランダム化第 II 相試験のみに反映することとし、平成 25 年 1 月に効果安全性評価委員会の承認を得た。

③.TI 療法第 I/II 相試験の管理

TI 療法第 I/II 相試験は本研究開始時には第 II 相の 2nd ステージ (optimal flexible minimax design) であった。本年は 7 月、11 月に 1 例ずつの 2 例の登録しかなかった。ただ、昨年度末に本試験の最大の目的であるトポテカンの承認申請について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」から開発要請が行われ、日本の販売元から申請する方向での検討が開始された。そのため (下記「4 コースの完遂割合」) のどのような定義でも) プライマリエンドポイント達成可能であることから、本試験の本年度の 1 回目のモニタリング (6 月) で

予定症例数前でもトポテカンの保険診療使用可能時期までの登録で試験終了する方向でグループ内合意でき、試験終了に目途が得られ、高度医療評価での条件付承認を取り下げた。

「4 コースの完遂割合」：分母を全登録例として、分子を

①4 コースの投薬が完了した例

②5 コース目の投薬を開始例+4 コース目のプロトコール治療中止理由が増悪中止のみの例

③5 コース目の投薬を開始例

なお、平成 25 年 1 月 31 日にトポテカンは承認に先行して保険償還が決定したため、同日に登録終了とした。

結果は来年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) に報告予定である。

なお、本年度も重篤な有害事象報告はなかった。モニタリングでは逸脱について、尿検査の一部、血液検査の遅延など、昨年同様のものがみられたが、逸脱が参加者の安全性や、試験結果に影響を及ぼすものではなかった。コース開始規準や治療変更規準についての逸脱はなかった。

D. 考察

試験運用や実施体制の整備

試験運用上の問題はなかった。試験実施体制については、先進医療 B の発足に備えて、有害事象報告体制について改訂をおこない、データセンターにはインターネット上で処理可能なシステム構築の要請を行った。いずれもデータセンターのアドバイザーとして研究者と週に 1 回程度の定期ミーティングを行っていることが、迅速な対応を可能としたと考える。

現在、JCOG や WJOG など成人多施設共同試験グループとも他の研究班で有害事象報告体制の統一化について協議が開始されているため、本研究の 2 試験は早晚終了するものの、小児腫瘍での多施設共同研究に本研究班で構築した体制を継続できるように来年度は引き続き整備していく予定としている。

TI 療法第 I/II 相試験の管理について

第 I 相時の症例集積は悪かったが、第 II 相に入ってから症例集積ペースは想定通りとなった。今年度は非常に集積は悪かったが、学会との協働で等研究班が中心となって行った「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へのトポテカンの開発要望が国内販売元への開発要請となったこと、6 月に主要評価項目の達成見込みを確認できたことから、グループ内では必要最低限の登録としたことも影響している。具体的な結果は翌年の最終解析で検討するが、あまりこれまで再発治療で奏効が得られていない骨肉腫などでも奏効があり、安全性も高いレジメンであることから芽腫よりも肉腫での継続開発が望まれるレジメンである。なお、本試験での TI の早期有効性を受けて、日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) では初発時治療での検討を計画しており、研究班としては安全性情報などの提供を検討している。

E. 結論

1. 2 試験についての試験運用に問題なかった。実施体制について、先進医療 B に合わせた有害事象報告体制に急遽対応した。

2. TI 療法第 I/II 相試験について、症例集積はよくなかったものの、主要評価項目の

達成見込み、最大の目的であるトポテカンの承認見込みが得られ、安全性情報の提供などで今後協力が可能となった。レジメンとしても継続開発が多施設共同試験グループで決定しており、研究班として来年度は協力を予定している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

本研究に関する研究発表は TI 療法の結果を 2013 年の米国臨床腫瘍学会に発表予定である。

厚生労働科学研究費補助金
(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

小児固形腫瘍領域で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 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

研究要旨 小児固形腫瘍の予後は、最近、集学的治療(多剤併用化学療法、外科療法、放射線療法、支持療法など)による治療成績の向上に伴い、著明に改善してきているが、依然として予後不良な小児固形腫瘍も存在する。欧米ではすでに臨床導入されていて、ある程度の安全性、有効性情報はあるが、国内では、現在、適応外となっている薬剤がある。本研究ではこれらの薬剤を用いて、予後不良な小児固形腫瘍に対して Phase II 試験を行い、適応外薬剤の安全性、有効性のエビデンスを確立し、さらに高度医療制度の導入をはかることを目的とする。本年度は米国 Children's Oncology Group との国際共同臨床試験に参加するための施設登録を完了したことで国際共同研究を行える準備が整った。

「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファイミド(I)併用(TI療法)の第I/II相臨床試験」、「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+シクロフォスファミド(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」に対する臨床研究の適応患者は、本年度いなかったため登録できなかった。

今後、本臨床研究 Phase II 試験登録症例数を増やし、エビデンスを確立し、高度医療制度を申請予定する。

A. 研究目的

小児固形腫瘍の治療成績は、集学的治療(多剤併用化学療法、外科療法、放射線療法、支持療法など)により治療成績の向上は、めざましい。一方では、依然として予後不良である小児固形腫瘍も存在する。欧米では、すでに臨床導入され後期開発され、ある程度の安全性、有効性情報はあるが、国内では、現在、適応外となっている薬剤を用いて、これら予後不良な小児固形腫瘍に対して Phase II 試験を行い、適応外薬剤の安全性、有効性のエビデンスを確立し、

さらに高度医療制度の導入をはかる。

また、米国 Children's Oncology Group との国際共同臨床試験に参加するため体制を整備する。

B. 研究方法

現在、本研究班での2つの臨床試験「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファイミド(I)併用(TI療法)の第I/II相臨床試験」、「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+シクロフォスファミド(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」が行われている。現在、分担研究を行っている施設での患者登録を行っている。米国 Children's Oncology Group(COG)との国際共同臨床試験参加の体制整備のために COG への施設登録を行い、今後、COG との国際共同臨床試験を行うための準備を行う。

C. 研究結果

- (1) 「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン (T) とイホスファイミド (I) 併用 (T I 療法) の第 I / II 相臨床試験」の登録症例：当院で昨年度は、症例数は3例を登録して臨床試験を完了した。特に重篤な有害事象等は、認めず、臨床試験を行えた。しかし、本年度は、登録患者はいなかった。
- (2) 「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+シクロフォスファミド(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」：当院での登録症例は、昨年度1例で、重篤な有害事象等は、認めず、臨床試験を行えた。本年度は、適応となる登録患児はいなかった。
- (3) 米国 Children's Oncology Group (COG)の臨床試験参加：COG への施設登録を完了した。

E. 結論

今年度は、2つの臨床試験「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン (T) とイホスファイミド (I) 併用 (T I 療法) の第 I / II 相臨床試験」、「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+シクロフォスファミド(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」に対しては、昨年度は適応患者がいたが、本年度は、登録適応患者は、いなかった。登録後これら使用された薬剤による重篤な有害事象は認めず、実行可能な臨床試験と考えられた。COG への施設登録を完了したことで国際共同研究を行える準備が整った。

今後、臨床研究 Phase II 試験登録症例数を増やし、エビデンスを確立し、高度医療制度を申請予定する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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
(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

小児固形腫瘍領域で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「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 原 純一 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 副院長

研究要旨 当班の主要なテーマである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 相試験へ今年度は 2 例の登録を行い、これまでに計 9 例の症例登録を行ったことになる。特に問題となるような有害事象は認められず、これまでのところ、外来で安全に実施できている。

A. 研究目的

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 相試験にすみやかに症例登録を行い、CRF の迅速な返送など、本臨床試験の確実な遂行に協力する。

B. 研究方法

「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」試験計画書に従い試験を実施する。

C. 研究結果

1. 登録症例

当院からは、今年度は 2 例の登録を行い、これまでで合計 9 例の登録を行った。重篤な有害事象は認めず、これまでのところ、外来で安全に実施できている。

2. 本臨床試験についての議論

班会議において、モニタリング報告に基

づいて、試験遂行についての議論を行った。

D. 考察

本臨床試験は順調に進捗しており、目標登録症例数はほぼ達成できた。最終的な解析を待つ必要があるが、少なくとも当院の 9 例の登録例での経験では、安心して外来で実施可能であり、緩和的化学療法として患者の QOL の向上に資するものであった。

E. 結論

当院での 9 例では、プロトコール改正を必要とするような事象は経験されなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

Hara J. Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma. Int J Clin Oncol. 2012;17:196-203

厚生労働科学研究費補助金
(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

小児固形腫瘍領域で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

研究分担者 菊田 敦 福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 部門長

研究要旨 頻回に腹腔内再発を繰り返す右前腕原発横紋筋肉腫 16歳(発症時年齢13歳、Stage3, GroupIII、alveolar type, PAX3-FKHR キメラ遺伝子陽性)に対して、ビノレルビンとシクロホスファミドによる治療を施行し、有害事象は軽微であったが、治療効果は一時的で、効果判定はPDであった。

A. 研究目的

転移再発した横紋筋肉腫に対してビノレルビン+シクロホスファミドによる治療を行い、QOLを保ちながら延命的緩和治療を目指す。これらの結果から小児がんに対する有効性と安全性の評価を行い、適応拡大のためのデータ収集を行う。

B. 研究方法

対象は13歳時発症、原発右前腕横紋筋肉腫、stage3、groupIII、alveolar type、PAX3-FKHRキメラ遺伝子陽性。IRS-IVに準じて化学療法、局所放射線照射41Gyを施行。約1年後に腹腔内、多発骨、リンパ節転移再発を認めた。JRSG1-HRプロトコールで再治療を行い、再寛解となり、自家末梢血幹細胞移植、WT1ワクチンを行った。その約1年後に左大腿部、腹腔内に再々発、イリノテカン、ノギテカン、エンドキササン等による治療を繰り返したが効果は一時的であった。その後ビノレルビン25mg/m²+シクロホ

スファミド1.2g/m²の治療に変更したが効果は一時的で、腹腔内播種病変の増悪を認めた。現在は緩和的治療に移行している。

C. 研究結果

ビノレルビン+シクロホスファミドによる治療効果は一時的であったが、副作用は軽微であった。

D. 考察

シクロホスファミドの投与方法、量を変更して行ったが十分な治療効果は認められなかった。

E. 結論

頻回再発横紋筋肉腫症例に対してビノレルビン+シクロホスファミドの治療を行ったが、一時的な効果であり、効果判定はPDであった。

F. 健康危険情報

なし

transplantation. Int J Hematol DOI

10.1007/s12185-011-0976-7

G. 研究発表

論文発表

1. Kobayashi S, Kikuta A, et al. Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *Pediatr International* in press
2. Akaihata M, Kikuta A, et al. Maintenance of surface antigens and the absence of an apoptotic marker are observed during storage of granulocyte concentrates collected by bag separation method *Transfus Apher Sci* 47:43-47, 2012
3. Oda K, Kikuta A, et al. Radiation-induced World Health Organization Grade 2 Meningiomas in Young Patients Following Prophylactic Cranial Irradiation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Neurol Med Chir* 52:224-228, 2012
4. Kimura H, Kikuta A et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 119:673-686, 2012
5. Ngoma A, Kikuta A, et al. Impaired regulatory T cell reconstitution in patients with acute graft-versus-host disease and cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow

学会発表

1. 伊勢一哉、山下方俊、清水裕史、石井証、佐野秀樹、伊藤正樹、藁谷朋子、赤井畑美津子、小林正悟、菊田 敦、橋本直人、北條洋、後藤満一. 小児がん治療における小児外科の役割-合併症に対する治療経験. 第54回小児血液・がん学会、2012.12.2、横浜.

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
(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

小児固形腫瘍領域で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 多賀 崇 滋賀医科大学小児科

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。

試験1 II phase I/II (症例数: 33例(第II相))

再発初期の小児悪性固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法(TI療法)について用量探索(これまでの情報を生かしたベイズ流デザイン)＋早期有効性検討の第I/II相のII相を高度医療としての実施。さらに初発例でのTPNの有用性検討計画を行う。

試験2 minimally invasive rPII

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

試験1 II phase I/II

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。

試験2 minimally invasive rPII

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。ビンレルビン、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8mm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

試験1は、昨年度の班会議などにより確定した研究計画を滋賀医科大学倫理委員会に提出、平成20年2月19日に承認された。また、平成22年6月滋賀医科大学附属病院の高度先進医療に申請し、承認された。これまでに当院から1例、本試験に参加している。

試験2は、平成22年2月に滋賀医科大学倫理委員会で承認されていたが、平成23年12月滋賀医科大学附属病院の高度先進医療に申請し、承認された。また、平成24年7月29日、平成25年2月2日、本研究に関する班会議（国立がん研究センター中央病院）に多賀が出席し、本研究の進捗状況、問題点などの報告、討議などに加わった。

今年度、これらの試験への新規参加症例はなかったが、国立がん研究センター中央病院からの紹介で、3歳線維肉腫の女兒を受け入れ、minimally invasive rPII試験を継続した。また、愛知県立がんセンターなどからの紹介症例など、数名候補症例があったが、試験参加の適格基準を満たさない、ご家族の同意が得られないなどから、試験実施にはいたらなかった。

D. 考察

今後も症例があれば試験を遂行したい。

E. 結論

未定

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

小児固形腫瘍領域で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

研究分担者 康勝好 埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科 科長兼副部長

研究要旨 増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者を対象として、「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」を実施している。試験全体ではほぼ順調に症例登録が進んでおり、標準治療の存在しないこのような患者群に対する外来ベースで患者の QOL を維持した形での治療の有用性が示唆されている。当センターにおいては 2012 年 2 月に第一例の症例登録を行った。神経芽腫の症例であるが、全身の転移相が縮小・消失するなど効果を認めた。中枢神経再発を認めたため、放射線照射後、別レジメンに変更して試験治療を継続している。更にもう 1 例、神経芽腫再発例に対して、試験治療への登録を検討している。

A. 研究目的

増悪・再発後で既存薬 (適応薬および標準適応薬) 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。

B. 研究方法

増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者を対象として、「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」を実施する。この試験では VNR+CY、もしくは TMZ+VP のレジメンに無作為に

割りつけて治療を開始する。1 つのレジメン施行中に中止基準を満たした場合には、他のレジメンに切り替えて治療を行う。これら 2 つのレジメン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。

(倫理面への配慮)

これまでに行われた治療の内容と、保険適用のない薬剤が含まれる今回の治療との違いについて十分に説明し、文書で参加の同意を得る。不参加の場合にも不利益を被らないように配慮する。患者さんは連結可能匿名化を行い、プライバシーの保護など人権にも配慮する。

C. 研究結果

本研究については、埼玉県立小児医療センターの倫理委員会で審査を受け承認され

た。2011年12月に登録候補となる横紋筋肉腫の症例が発生し、試験参加についての説明を行ったが、残念ながら試験参加前に病状が急速に進行し、試験への参加はできなかった。その後、治療抵抗性神経芽腫の症例に対する説明を行って同意を取得し、2012年2月に当センターにおける第一番目の症例登録を行った。全身の転移巣が縮小・消失するなど効果を認めた。中枢神経再発を認めたため、放射線照射後、別レジメンに変更して試験治療を継続している。更にもう1例、神経芽腫再発例に対して、試験治療への登録を検討している。

2回の班会議に参加して他の参加施設における進捗状況について確認し、今後のプロトコル修正についての検討にも参加した。

D. 考察

増悪・再発後で既存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は、本邦で使用可能な保険適用のある薬剤は存在せず、治療選択に難渋している現状がある。本試験はこのような患者群に対して外来ベースで患者のQOLを維持した形での治療を提供しており、参加施設での経験から大きな有用性が示唆されている。当センターにおいては比較的年齢の低い乳幼児の症例が多いため、錠剤の内服困難などの問題があってこれまで症例登録が少なかった。内服方法の工夫等も行って今後は症例登録を増やし、試験の順調な遂行に貢献する。

E. 結論

増悪・再発後で既存薬での治療適応のない小児期の固形腫瘍患者に対する本試験は、患者のQOLを維持した形での治療を提供しており、有用性が示唆される。当センターにおいても今後は症例登録を増やし、試験の順調な遂行に貢献する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seki M, Koh K, Inoue T, Tomita Y, Kato M, Shimizu M, Morishita E, Hanada R.: Prophylactic administration of prothrombin complex concentrates for congenital prothrombin deficiency with a novel frameshift mutation, prothrombin saitama. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, 60: 503-5.
- 2) Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K: Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Oct;47(10):1307-11.
- 3) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S: Clinical characteristics and outcome of refractory/ relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 2012,120,1810-5.
- 4) Takahashi H, Koh K, Kato M, Kishimoto H, Oguma E, Hanada R: Acute myeloid leukemia with mediastinal myeloid sarcoma refractory to acute myeloid leukemia therapy but responsive to

- L-asparaginase. *Int J Hematol* 2012,96,136-40.
- 5) Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, Saito M, Koh K, Kikuchi A, Hanada R, Shimizu T: L-asparaginase-induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid levels. *Drugs R D* 2012,12,49-55.
 - 6) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Utano T, Kikuchi A, Komiyama T: The activity of the inosine triphosphate pyrophosphatase affects toxicity of mercaptopurine during maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia in Japanese children. *Leuk Res* 2012,36,560-4.
 - 7) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh 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* 2012,156,358-65.
 - 8) Takahashi H, Nagatoshi Y, Kato M, Koh K, Kishimoto H, Kawai M, Fukuzawa R, Hanada R: Multifocal skin lesions and melena with thrombocytopenia in an infant. *J pediatr* 2012,160,524-524.
 - 9) Kato M, K Koh, A Kikuchi, R Hanada: Spontaneous improvement of chronic immune thrombocytopenia in children: experience of 56 patients at a single institute. *Int J Hematol* 2013, 96: 729-732
 - 10) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K: Aggressive Transformation of Juvenile Myelomonocytic Leukemia Associated with Duplication of Oncogenic KRAS due to Acquired Uniparental Disomy. *J Pediatr* 2013, [Epub ahead of print]
 - 11) Yasui N, Koh K, Kato M, Park MJ, Tomizawa D, Oshima K, Uchisaka N, Gocho Y, Arakawa A, Seki M, Oguma E, Kishimoto H, Watanabe S, Kikuchi A, Hanada R: Kasabach-Merritt Phenomenon: A Report of 11 Cases From a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013, [Epub ahead of print]
 - 12) Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada R: The Effect of the Order of Total Body Irradiation and Chemotherapy on Graft-Versus-Host Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 [Epub ahead of print]
 - 13) 康勝好: B/T 急性リンパ性白血病 小児科 2012年, 53巻, 1679-87
 - 14) 康勝好: 予防接種の基礎知識 血液腫瘍疾患、臓器移植と予防接種 小児科学レクチャー 2012年, 2巻, 285-90