

- 15) 康勝好:急性リンパ性白血病 小児内科 2012年, 44 巻増刊号, 558-9
- 16) 松野良介、康勝好他:乳児血管腫および Kasabach-Merritt 症候群に対するプロプラノロール治療の検討 日本小児科学会雑誌 2012年, 116 巻, 1351-56
- 17) 安井直子, 康勝好他:非血縁者間臍帯血移植を施行した小児再重症再生不良性貧血 臨床血液 2012年, 53 巻, 1997-2002
- 18) 高橋寛吉, 康勝好他:劇症肝炎のため生体肝移植を施行した 5 年後に発症した重症再生不良性貧血 臨床血液 2012年, 53 巻, 1926-31
2. 著書
- 1) 康勝好:小児固形腫瘍に対する移植みんなに役立つ造血細胞移植の基礎と臨床改訂版、医薬ジャーナル社、大阪 2012年, 663-69
- 2) 康勝好:小児急性リンパ性白血病の治療 最新医学別冊:急性白血病第2版 2012年, 125-31
3. 学会発表
- 1) Katsuyoshi Koh: Treatment of high risk ALL in Japan. 第34回韓国小児血液がん学会秋季シンポジウム. ソウル. 2012年10月26日
- 2) Katsuyoshi Koh: Treatment strategy for pediatric acute lymphoblastic leukemia in Japan. 第54回日本小児血液がん学会総会. 横浜. 2012年11月30日.
- 3) Naoko Yasui , Motohiro Kato, Masafumi Seki , Hiroshi Kishimoto , Aiko Sato-Otsubo, Daisuke Hasegawa , Nobutaka Kiyokawa , Ryoji Hanada , Seishi Ogawa , Atsushi Manabe , Junko Takita, Katsuyoshi Koh: Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. 第6回国際小児MDS・骨髄不全シンポジウム. プラハ. 2012年11月7-9日
- 4) Daiichiro Hasegawa, , Akio Tawa, Daisuke Tomizawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Saito, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Akira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, Souichi Adachi : Attempts to Optimize Post-Induction Treatment in Childhood Acute Myeloid Leukemia without Core Binding Factors: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 第54回米国血液学会. 2012年12月8-11日.
- 5) Daisuke Tomizawa¹, Akio Tawa, MD, PhD^{2*}, Tomoyuki Watanabe, PhD^{3*}, Akiko Moriya Saito, MD^{4*}, Kazuko Kudo^{5*}, Takashi Taga, MD^{6*}, Shotaro Iwamoto, MD, PhD^{7*}, Akira Shimada,

- MD, PhD⁸, Kiminori Terui, MD, PhD^{9*}, Hiroshi Moritake, MD, PhD¹⁰, Akitoshi Kinoshita, MD^{11*}, Hiroyuki Takahashi, MD, PhD^{12*}, Hideki Nakayama, MD^{13*}, Katsuyoshi Koh, MD, PhD^{14*}, Hisato Kigasawa, MD^{15*}, Yoshiyuki Kosaka, MD, PhD^{16*}, Hayato Miyachi, MD, PhD^{17*}, Keizo Horibe, MD^{18*}, Tatsutoshi Nakahata, MD, PhD¹⁹ and Souichi Adachi: Excess Reduction of Anthracyclines Results in Inferior Event-Free Survival in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia in Children: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 第 54 回米国血液学会. 2012 年 12 月 8-11 日.
- 6) Daisuke Tomizawa¹, Akio Tawa, MD, PhD^{2*}, Tomoyuki Watanabe, PhD^{3*}, Akiko Moriya Saito, MD^{4*}, Kazuko Kudo^{5*}, Takashi Taga, MD^{6*}, Shotaro Iwamoto, MD, PhD^{7*}, Akira Shimada, MD, PhD⁸, Kiminori Terui, MD, PhD^{9*}, Hiroshi Moritake, MD, PhD¹⁰, Akitoshi Kinoshita, MD^{11*}, Hiroyuki Takahashi, MD, PhD^{12*}, Hideki Nakayama, MD^{13*}, Katsuyoshi Koh, MD, PhD^{14*}, Hisato Kigasawa, MD^{15*}, Yoshiyuki Kosaka, MD, PhD^{16*}, Hayato Miyachi, MD, PhD^{17*}, Keizo Horibe, MD^{18*}, Tatsutoshi Nakahata, MD, PhD¹⁹ and Souichi Adachi: Appropriate Dose Modification in Induction Therapy Is Essential for the Treatment of Infants with Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 第 54 回米国血液学会. 2012 年 12 月 8-11 日.
- 7) Tatsuo Ichinohe, MD, PhD¹, Junya Kanda, MD, PhD², Jiro Inagaki, MD, PhD^{3*}, Masami Inoue, MD, PhD⁴, Katsuyoshi Koh, MD, PhD^{5*}, Atsushi Kikuta, MD, PhD^{6*}, Hiromasa Yabe^{7*}, Junji Tanaka, MD, PhD⁸, Yoshiko Atsuta, MD, PhD^{9*} and Yoshinobu Kanda: Impact of Parental Donor Type On Outcomes After HLA-Matched and HLA-Mismatched T-Cell-Replete Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Leukemia: A Retrospective Cohort Study. 第 54 回米国血液学会. 2012 年 12 月 8-11 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 岡本 康裕 鹿児島大学病院小児診療センター 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（経口製剤）を用いた、再発例に対する低浸襲性外来治療の開発のためのランダム化第II相試験の登録例の経過を、非登録例と比較した。非登録例の12例のうち神経芽腫の2例と、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍で登録・治療している1例が生存しており、低浸襲性外来治療の開発のためのランダム化第II相試験の有効性が期待できる。

A. 研究目的

神経芽腫(neuroblastoma: NB)とユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)は、再発すると極めて予後不良の疾患である。このような再発例に対して、欧米では臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬のエビデンスを確立するために計画された低浸襲製外来治療の開発のためのランダム化第II相試験の登録例の経過を、非登録例と比較することで、その有効性を検討する。

B. 研究方法

2000年1月以降に再発したESFTの7例および再発したNBの5例の治療経過、転帰と、ランダム化第II相試験に登録し、治療中のESFTの1例について検討した。

(倫理面への配慮)

非登録の12例は、診療録を後方視的に検討したのみで、倫理的な問題はない。登録例は、試験について本人および両親に詳細を説明し、同意を得た。

C. 研究結果

再発したNBの5例の発症時年齢は、中央値3歳(1-8歳)、男4、女1で、5例ともstage IVであった。再発前の治療は、全例が、多剤併用化学療法+原発切除+自家末梢血幹細胞移植+局所放射線治療+レチノイン酸を受けた。再発後の治療は、イリノテカン、エトポシドなどであった。5例のうち2例が生存し、再発後の平均生存期間は683日(95%信頼区間: 230~1137日)であった。NBでは、再発後の平均の生存期間は、2群に分けられ、早期死亡群は平均69日、早期生存群は1094日で、有意差があった($p=0.039$)

再発したESFTの8例の発症時年齢は、中央値14歳(9-19歳)、男4、女4で、stage IIが3例、IVが5例であった。再発前の治療は、VDC-IE(ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、イフォスファミド、エトポシド)で、stage IVの症例は自家末梢血幹細胞移植および放射線治療を受

けた。再発後の治療は、イリノテカン、放射線治療であった。研究治療に登録し治療中の1例以外の7例は全例死亡した。再発・再燃後の平均生存期間は296日(95%信頼区間:167~426日)であった。全例が、ESFTの増悪によって死亡した。

再発例に対する低浸襲性外来治療の開発のためのランダム化第II相試験の登録例の1例は、再発後155日時点で、生存しており、Karnofsky Performanceでは80%である。

D. 考察

初期のstageに関係なく、NBとESFTの再発後の転帰は悪かった。一部の例では、一度も寛解に至らず、増悪し、死亡した。このような例に対する大量化学療法および自家末梢血幹細胞移植の有効性もいまだに確立されていない。NBは再発後に早期に増悪するものと、第二の治療が奏功し、一定の生存期間が得られる群に分かれた。NB全体の平均生存期間はEFSTに比べて長いが、有意差はなかった。NBのうち早期に増悪しない群の平均生存期間は、ESFTよりも有意に長かった。

ESFTやNBに限らず、再発・難治となった小児固形腫瘍に有効な薬剤は限られている。これらの例は、ほとんどの場合、入院治療が必要で、再入院時には前治療による臓器障害がある。疼痛コントロールを行いつつながら次第に増悪する疾患に対する治療を行ってきた。本研究によって、欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬が本邦でも適応を得ることは大変重要である。

E. 結論

難知性の再発固形腫瘍に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(経口製剤)は現在までのところ一定の効果があり、低浸襲性外来治療の開発のためのランダム化第II相試験の有効性が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

岡本康裕, 他: 進行期神経芽腫の再発後の生存期間の検討. 第28回鹿児島小児外科研究会 鹿児島 2012.3.31

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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 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 小児～若年成人期の固形腫瘍患者で、標準的化学療法を施行後、増悪または再発しており、既存薬(適応薬および準適応薬)での治療適応が無いと判断された患者に対して、外来治療可能な2種類のレジメン(ビノレルビン[点滴]+シクロホスファミド[内服]、テモゾロミド[内服]+エトポシド[内服])のいずれから始めたら、より長期の生存が得られるかについて検討することが、本臨床研究の目的である。臨床試験実施にあたり、参加施設として研究方法の妥当性、症例集積の見込みなどについて検討を加え、班会議に出席し議論に参加した。院内の関係科との連携、薬剤部や臨床試験管理室などへの協力要請を行い、臨床試験実施への準備を行った。平成22年4月13日に院内倫理審査委員会の承認を得て、これまでに4例の症例登録を行った。今後も積極的に症例登録に努め、臨床試験の遂行に努力していきたい。

A. 研究目的

当研究班における当該研究分担者の役割は、臨床試験が順調かつ適切に実施され、医療の進歩につながる有益な情報が得られるように貢献することである。

B. 研究方法

班会議に参加し、臨床研究の意義、目標設定、症例登録方法などの実行可能性について検討を加え、研究全体への提言を行った。当臨床研究への参加施設は大半が小児科が主たる診療科であり、当院のみが整形外科が主たる診療科として参加している。骨軟部腫瘍治療の中で外科的治療を行う立場から議論に参加することができるため、

班会議の中でも異なる立場からの有益な提言が可能となっていると思われる。

当施設内では、成人例の登録が多いため、内科、化学療法科、放射線科などの他科との連携を密にして適切な試験実施に努めた。また、薬剤の管理に関しては薬剤部と、臨床試験情報の管理に関しては臨床試験管理室との連携を図った。

(倫理面への配慮)

倫理的、科学的に作成された臨床試験実施計画書に基づき、用意された説明・同意文書を用いて、患者の自由意思によって離確試験への参加を得ている。臨床試験実施計画書が改訂された場合は可及的速やかに倫理審査委員会に提出し、最新版での試験実施を心掛けている。

C. 研究結果

これまで当院では4例の症例登録を行った。男性2例、女性2例、登録時の年齢は18歳から24歳であり、現状の小児科主体ではカバーが難しいAYA (Adolescent and Young Adult: 思春期および若年成人) 年齢層患者の登録を積極的に行っている。

研究開始初期に登録した2例は、いずれも病勢進行が速く、治療開始後比較的早期に病状悪化のため試験治療が中止となってしまった。

本年度に試験治療を実施した2例は、いずれも骨原発ユーイング肉腫の多発転移症例であったが、ともに数カ月の病勢安定を得ることができ、現職への復帰など良好な生活の質を獲得できた時期も得られた。最終的には不幸な転帰をたどったが、本臨床試験治療が患者のQOL維持に有用であると思われた。

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。

新規薬剤の導入を意図した本臨床試験を遂行しながら、就労または学業への復帰を果たすことができた症例が見られたことは、試験治療の大きな目的を果たしたとも言え、本臨床試験の意義が改めて確認されたものと考えている。

当施設には小児科が無く、小児科主体の臨床研究参加には不利な面も存在するが、これまでの登録症例のようにAYA年齢層の患者を積極的に登録することによって、

多施設とは異なった方法論での貢献が可能になるものと考えている。今後も臨床試験の倫理的、科学的遂行を目指して、周辺施設への患者紹介の働きかけなどを積極的に行っていきたい。

E. 結論

他施設共同研究としての臨床研究に参加し、思春期および若年成人症例を中心に4例の症例登録を行った。今後も臨床試験の継続と症例集積に更なる努力が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文

- 1) Kohyama K, Sugiura H, Kozawa E, Wasa J, Yamada K, Nishioka A, Kamei Y, Taguchi O : Antitumor activity of an interleukin-2 monoclonal antibody in a murine osteosarcoma transplantation model. *Anticancer Res*, 32 (3) : 779-82, 2012.
- 2) Sugiura H, Nishida Y, Nakashima H, Yamada Y, Tsukushi S, Yamada K : Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas. *Arch Orthop Trauma Surg*, [Epub ahead of print], 2012.
- 3) 神山圭史、兵藤伊久夫、杉浦英志、山田健志 : 前十字靭帯再建術時のガーゼ遺残により膝部異物肉芽腫の1例. *臨床整形外科*, 46 : 89-92, 2012.

- 4) 神山圭史、兵藤伊久夫、杉浦英志、山田健志、高橋満、亀井譲：加温処理骨と遊離腓骨非弁再建併用による下肢再建の長期経過観察. 日本マイクロサージャリー学会誌、25：53-58、2012.

学会発表

- 1) 神山圭史、兵藤伊久夫、水上高秀、杉浦英志、山田健志、濱田俊介、亀井譲：背部悪性軟部腫瘍切除後の残存広背筋を利用した再建. 第55回日本形成外科学会総会学術集会、2012、(東京)、[ポスター] 4月11日～13日
- 2) Yamada K, Hamada S, Kouyama K, Hyoudou I, Sugiura H : A 79-Year-Old Male, Undifferentiated Pleomorphic Spindle Cell Sarcoma (so-called MFH) of the Back. 第24回骨軟部肉腫外科研究会、2012、(東京)、[口演] 4月14日
- 3) 山田健志、濱田俊介、西田佳弘、石黒直樹、杉浦英志：骨シンチグラフィによるがん骨転移の解剖学的偏在性の検討. 第85回日本整形外科学会学術総会、2012、(京都)、[口演] 5月17～20日
- 4) 杉浦英志、山田健志、濱田俊介、西田佳弘、中島浩敦、山田芳久、石黒直樹：再発軟部肉腫に対する広範切除後の治療成績—再々発と遠隔転移の予後因子—. 第85回日本整形外科学会学術総会、2012、(京都)、[口演] 5月17～20日
- 5) 山田健志：甲状腺がん胸椎転移の2例早期診断、早期治療の重要性について、

第4回自由ヶ丘整形医会、2012、(名古屋)、[口演] 6月2日

- 6) 山田健志：右坐骨神経発生骨外性ユーイング肉腫の1例. 第4回自由ヶ丘整形医会、2012、(名古屋)、[口演] 6月2日
- 7) 山田健志、奥田洋史、杉浦英志、兵藤伊久夫：右大腿骨ユーイング肉腫の1例. 第27回骨軟部腫瘍治療法検討会、2012、(名古屋)、[口演] 6月16日
- 8) 奥田洋史、山田健志、杉浦英志：嚢胞変性を伴った膝窩部滑膜肉腫の1例. 第228回整形外科集談会東海地方会、2012、(名古屋)、[口演] 6月9日
- 9) 濱田俊介、杉浦英志、山田健志、西田佳弘、石黒直樹：転移性脊椎腫瘍に伴う麻痺症例の予後の検討. 第45回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2012、(東京)、[ポスター] 7月14～15日
- 10) 神山圭史、杉浦英志、山田健志、濱田俊介、兵藤伊久夫、水上高秀、亀井譲：背部悪性軟部腫瘍切除後の残存広背筋を利用した再建. 第45回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2012、(東京)、[ポスター] 7月14～15日
- 11) 山田健志、濱田俊介、西田佳弘、石黒直樹、杉浦英志：がん専門病院でのがんのリハビリテーションへの取り組みと課題. 第45回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2012、(東京)、[ポスター] 7月14～15日
- 12) 山田健志、佐々木英一、谷田部恭、濱田俊介、長谷川泰久、西田佳弘、石黒直樹、杉浦英志：10年以上の臨床経過を有した頸部皮下発生骨外性骨肉腫の

- 13) 1例. 第45回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2012、(東京)、[ポスター] 7月14～15日
- 14) Sugiura H, Kozawa E, Kohyama K, Yamada K, Nishida Y, Taguchi O : Tumor Suppression with Anti-Interleukin-2 and Anti-CD25 Monoclonal Antibodies in a Murine Osteosarcoma Model. 9TH ASIA PACIFIC MUSCULOSKELETAL YUMOUR SOCIETY MEETING 2012, 2012, (Kuala Lumpur), [口演] 9月6～10日
- 15) 奥田洋史、杉浦英志、山田健志、林宣男、小倉友二：腎細胞癌骨転移病変に対する放射線療法とビスフォスフォネート製剤併用療法の治療効果. 第50回日本癌治療学会学術集会、2012、(横浜)、[ポスター] 10月25日～27日
- 16) 杉浦英志、山田健志、奥田洋史：肺癌骨転移病変に対するビスフォスフォネート製剤の治療効果について. 第50回日本癌治療学会学術集会、2012、(横浜)、[ポスター] 10月25日～27日
- 17) 山田健志、奥田洋史、杉浦英志：がん化学療法に伴って発症した化膿性筋炎の3症例. 第50回日本癌治療学会学術集会、2012、(横浜)、[ポスター] 10月25日～27日
- 18) 杉浦英志、山田健志、奥田洋史：四肢転移性骨腫瘍の病的骨折に対する治療戦略. 第50回日本癌治療学会学術集会、2012、(横浜)、[ポスター] 10月25日～27日
- 19) Yamada K, Okuda H, Sugiura H : CISPLATIN AND IRINOTECAN IN PATIENTS WITH REFRACTORY PEDIATRIC SARCOMA. Connective Tissue Oncology Society 17th Annual Meeting, 2012, (プラハ), [口演] 11月14日～17日

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 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、7例の登録をした。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3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。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

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、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・科学的に検討試作際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、試験開始した。現在までに、7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3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、ビノレルビン、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。

E. 結論

多施設共同研究としての臨床研究に参加し、7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 稲垣 二郎 国立病院機構九州がんセンター 診療科部長

研究要旨 「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)併用療法の第 I/II 相臨床試験」を行った。2008 年当院倫理委員会承認後よりこれまでに 2 例が登録され、試験を安全に施行することができた。2012 年度は登録例がなかった。

A. 研究目的

小児～若年成人期の固形腫瘍の再発・増悪例に対するセカンドライン治療の開発を目的とした当試験において、トポテカンとイホスファミドの併用療法の DLT の同定を行い、投与量の 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。

B. 研究方法

「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)併用療法の第 I/II 相臨床試験」に従い試験を実施する。

(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に従って本試験を実施する。倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とし、患者または代諾者に説明文書を使って詳しく口頭で説明し、十分に理解したことを確認した上で自発的同意を文章で得る。登録患者の個人データは暗号、匿名化され個人情報保護法に従って管理される。

C. 研究結果

2008 年 3 月に当院倫理委員会で承認された。

2010 年 2 月に第 1 例目の登録を行い、第 I 相試験を行った。効果判定は 1 コース後に PD であったが重篤な有害事象を認めなかった。

2011 年 11 月に 2 例目を登録した。効果判定は 2 コース後に PD であったが重篤な有害事象を認めなかった。

2012 年度は再発、増悪固形腫瘍症例が 4 例あったが、試験登録は 1 例もなかった。理由は、頭蓋内再発のために緊急照射が必要であった、20 回以上の化学療法歴があった、他の治療で効果が得られている、その他、であった。

D. 考察

TI 療法は、再発、治療抵抗性固形腫瘍に対する治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

E. 結論

当院での再発難治固形腫瘍 2 例において、
TI 療法は安全に行うことができた。

G. 論文発表

- 1) Kodama Y, Okamura J, Fukano R, Nakashima K, Ito N, Nishimura M, Abe Y, Suzuki T and Inagaki J. Re-emerging Philadelphia chromosome-positive acute leukemia more than 20 years after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013 in press.
- 2) Kikuchi A, Yabe H, Kato K, Koh K, Inagaki J, Sasahara Y, Suzuki R, Yoshida N, Kudo K, Kobayashi R, Tabuchi K, Kawa K and Kojima S. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2013 in press.
- 3) Inagaki J, Fukano R, Nishikawa T, Nakashima K, Sawa D, Ito N and Okamura J. Outcomes of immunological interventions for mixed chimerism following allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:116-120.
- 4) Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, Fukano R, Nakashima K, Ito N, Sawa

D, Kawano Y and Okamura J. The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: long-term outcomes. *Pediatr Transplant.* 2012;16:722-728

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 細野 亜古 国立がん研究センター中央病院

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。本年度は 1 例の登録があった。

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、テモゾロマイド投与歴、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、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 に保存じ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砕処理する。

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25年2月当院として2例目の試験登録、試験治療を行った。

D. 考察

登録例が試験治療の開始直後であるため有効性、安全性の評価は未実施である。今後とも試験計画に則り厳正に治療を進めていく予定である。

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「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」

研究分担者 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基づいて、現在実施中のランダム化第 II 相試験のデザインについて統計的評価を行った。その結果、試験目的に対して十分な精度をもつことが確認できた。

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、昨年度に実施した検討に基づいて、現在実施中のランダム化第 II 相試験のデザインについて統計的評価を行う。

B. 研究方法

昨年度に実施した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を整理した結果に基づき、現在実施中のランダム化第 II 相試験(以下本試験)のデザインについて統計的評価を行う。具体的には、当該試験におけるランダム化デザインの採用の妥当性と症例数について検討を行う。

現在実施中の試験の概要は以下である。

- ・ 試験目的：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。
- ・ 試験デザイン：第 II 相(選択デザイン)
- ・ primary endpoint：全生存期間
- ・ 症例数(改定前)：45例
- ・ 症例数(改定後)：75例
(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

本試験の主たる目的は、再発小児固形腫瘍患者を対象として、外来治療可能な 2 レジメンである VNR+CY、TMZ+VP の何れ

から開始する治療が有望な治療戦略であるかを評価することにある。つまり後期第 II 相試験として、有望な治療を選択し、有望でない治療法を除外することある。この観点から、本試験で採用した選択デザインは有用であると考えられた。

再発小児固形腫瘍患者の早期試験の設定でのコース施行数の中央値が 2 から 3 コースであったことをもとに、生存期間として 5~9 か月程度が見込まれた。生存期間中央値を 5~9 か月とすると、指数分布の仮定の下で 1 年生存率は 20~40%程度と換算できた。群間で 10%程度の差がある場合に優れた治療を選択できる確率（選択確率）を 80%以上とすると、生存期間中央値がそれぞれ 7 か月と 5 か月である場合に各群 22 例、両群併せて 44 例が必要となる。このため、改定前の必要症例数は若干の解析除外例を見込んで 45 例としていた。

改定前の症例数について統計的評価を深めると、生存期間中央値が 5 か月、7 か月である場合の 1 年生存率は 18.9%、30.5%と算出される。つまり、改定前の症例数 45 例では、これらの差となる 11.5%の差に対する選択確率のみが保証されていた。これより、予想よりも予後が良好であり、例えば生存期間中央値が 8 か月（1 年生存率換算 35.3%）と 6 か月（同 25%）であった場合の選択確率は 76%、同 9 か月（同 39.7%）と 7 か月（同 30.5%）であった場合は 76%、同 10.4 か月（同 44.9%）と 8 か月（同 35.3%）であった場合は 75%、同 12 か月（同 50.0%）と 9 か月（同 39.7%）であった場合は 75%となり、必ずしも精度が十分ではなかった。

一方、改訂後の症例数 75 例は、試験開始後に明らかになった堅調な症例集積実績

に基づいて、精度を高めるべく設定された。生存期間中央値が 12 か月（1 年生存率換算 50.0%）と 9 か月（同 39.7%）の差を想定し、1 年生存率の差が 10%程度である場合にも選択確率が 80%以上となるようにするために算出した。この設定の下、必要症例数は各群 35 例、両群併せて 70 例であり、若干の解析除外例を見込んで 75 例とした。

改訂後の症例数について統計的評価を深めると、生存期間中央値が 7 か月（1 年生存率換算 30.5%）と 5 か月（同 18.9%）であった場合の選択確率は 86%、8 か月（同 35.3%）と 6 か月（同 25%）であった場合は 82%、同 9 か月（同 39.7%）と 7 か月（同 30.5%）であった場合は 81%、同 10.4 か月（同 44.9%）と 8 か月（同 35.3%）であった場合は 80%、同 12 か月（同 50.0%）と 9 か月（同 39.7%）であった場合は 80%となり、想定される生存期間中央値に対して、広範囲にて精度を保証できることが分かった。また 75 例とした場合、試験結果として得られる群別の 1 年生存率に関しても両側 95%信頼区間の区間幅を片側 15%程度以内にすることが可能であり、推定の観点からも十分な情報が得られることが分かった。

D. 考察

稀少性に依存せず、がん領域の第 II 相試験では非ランダム化デザインが用いられてきた。Michaelis ら（2007）の報告によれば、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。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。症例数については、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。ランダム化第 II 相試験デザインとしてもこれまで多くの提案がなされてきた。

現在進行中の試験では、当該試験の目的に適切なものとして選択デザインを採用している。実際に症例数は改定前の段階で2群計45例、改訂後の段階で2群75例であり、ランダム化を伴うものの、症例数自体は単群試験を2つ実施する場合と同規模である。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、本試験デザインの採用により、試験の主たる目的に関しては当然ながら、副次的な目的に関しても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、実際に現在進行中の試験でも試験目的に対して十分な精度をもつことが確認できた。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
康勝好	小児固形腫瘍に対する移植	神田善伸	みんなに役立つ造血細胞移植の基礎と臨床改訂版	医薬ジャーナル社	大阪	2012	663-68

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida A, <u>Makimoto A</u> , et al.	Anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas.	Mod Pathol.		In press	2013
Kojima Y, <u>Makimoto A</u> , et al.	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
Yamamoto Y, <u>Makimoto A</u> .	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
Kojima Y, <u>Makimoto A</u> , et al.	Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy.	J Cancer Res Clin Oncol.	138	1249-57	2012

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))

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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 淳

印刷：(株)新潟印刷