

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Okada K, Yamasaki K, Tanaka C,  
Fujisaki H, Osugi Y, Hara J. Phase I  
study of bevacizumab plus irinotecan in  
pediatric patients with  
recurrent/refractory solid tumors. Jpn J  
Clin Oncol. 2013 43(11):1073-9

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

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病院 教授

**研究要旨** 本年度は 2 回の班会議に参加し、試験の進捗と解析に対する意見を述べた。また、当院からは 1 名の患者を登録し、この臨床試験が再発小児固形腫瘍に対して安全性が確認され、一定の有効性を示し、特定の固形腫瘍の再発治療として有望であることが確認できた。

**A. 研究目的**

増悪・再発後で既存薬での治療適応がない小児および若年成人期の固形腫瘍患者に対して VNR+CY と TMZ+VP のいずれかの有効性、安全性を評価する。

**B. 方法**

増悪・再発固形腫瘍患者に対してランダム化割付により、VNR+CY、または TMZ+VP のいずれかの治療から開始し、無効と判断された時点より治療レジメンを変更し、増悪するまで治療を継続する。

(倫理面への配慮)

この研究は福島県立医科大学倫理審査規程に則り、同倫理委員会の承認を受け実施された。

**C. 研究結果**

当院からは 1 名の患者を登録し試験に参加し、緩和効果、QOL の向上を認めた。また、今年度は 2 回の班会議に出席し、試験の進捗、解析に対して意見を述べた。

**D. 考察**

2 つのレジメンの有効性に対して疾患特異性があることが確認され、疾患別奏効率、安全性データ、全体の成績について結果を発表していくことが確認された。有効性が推察されるレジメンを特定の再発疾患に限定し、次期試験を計画していくことが推奨された。

**E. 結論**

2 つのレジメンは安全性が確認され、一定の有効性が示された。疾患を限定し時期臨床試験を計画する。

**F. 健康危険情報**

該当なし。

**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。

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応外抗腫瘍薬の  
エビデンス確立のための研究

研究分担者 多賀 崇 滋賀医科大学小児科 講師

**研究要旨** 小児～若年成人の再発・増悪の難治性固形腫瘍症例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法 (TI療法)、テモゾロマイドと経口エトポシドあるいはビノレルビンと経口シクロホスファミドとの併用を行い、安全性と有効性について検討する。これにより、固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の本邦での安全性、有効性が確かめられ、小児がん治療の成績向上への貢献が期待できる。

**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 : TI 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 : TI 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、ニュ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

試験 1 は、平成 20 年 2 月 19 日に滋賀医科大学倫理委員会承認、平成 22 年 6 月滋賀医科大学附属病院高度先進医療に承認された。これまでに当院から 1 例、本試験に参加しているが、本年度の新規参加例はなかった。

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、平成 23 年 12 月滋賀医科大学附属病院高度先進医療に承認された。本年度は、本院内外から、数名試験参加候補があったが、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、試験実施には至らなかった。

また、平成 25 年 7 月 5 日 (第一回) と平成 26 年 1 月 31 日 (第二回) に開催された本班班会議 (於：国立がん研究センター中央病院) に参加し、討論、意見交換を行った。

#### D. 考察

本邦における小児悪性腫瘍に対する新規治療薬の導入は、立ち遅れている。多施設共同でこのような研究を行うことで、欧米で導入されている治療薬の効果と安全性が確かめられ、難病で苦しむ、より多くの小児がんの子供たちに使えるようになるものと思われる。

#### E. 結論

今後もこのような試験を遂行は必要である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Hiroshi Kawamoto, Mari Saito Oba, Ako Hosono, Yuji Ishida, Takashi Taga, Yoshiyuki Kosaka, Jiro Inagaki, Hideo Mugishima, Yasuhiro Okamoto, Atsushi Ogawa, Multicenter phase I/II trial of topotecan (T) and ifosfamide (I) combination as second - line therapy for pediatric solid cancer: Phase II results. 第 49 回米国臨床腫瘍学会 2013 年 5 月 31 日—6 月 4 日 (米国シカゴ)

#### 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応外抗腫瘍薬の  
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。その後 1 例の症例登録を行い、計 2 例となった。2 例とも神経芽腫の症例であるが、一定期間原病の進行を阻止し、QOL を保った治療が可能となった。いずれも重篤な有害事象は発生しなかった。

**A. 研究目的**

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。

**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た。その後別レジメンにも抵抗性となり、試験治療は終了したが、重篤な有害事象は無く、自宅で過ごす時間を長く確保できるなど、QOLの維持に有用であった。もう1例、神経芽腫再発例を登録した。この症例では2治療レジメンとも有効であった期間は比較的短かったが、重篤な有害事象の発生は無く、1例目と同様にQOLを保った形での治療が可能であった。

毎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、当センターにおいて参加した2症例においても有用であった。今後も保険適応のない抗がん薬を以下に本邦で使用可能としていくかについての研究が必要とされている。

#### 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。症例登録は終了したため、今後は他の参加施設と協力して結果の解析を行い、論文発表等を行

っていく。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Koh K, Kato M, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Isoyama K, Kinoshita A, Maeda M, Okimoto Y, Kajiwara M, Kaneko T, Sugita K, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A.: No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk paediatric acute lymphoblastic leukaemia: results of randomized trial TCCSG study L99-15. *Br J Haematol.* 164: 376-83, 2014.

2) Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A.: Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 38: 42-48, 2014

3) Yasui N, Adachi N, Kato M, Koh K, Asanuma S, Sakata H, Hanada R.: Cisplatin-induced Hearing Loss: The Need for a Long-term Evaluating System. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]

4) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. : Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2013 Dec;19(12):1690-4.
- 5) Takahashi H, Kato M, Kikuchi A, Hanada R, Koh K. :  
Delayed short-term administration of granulocyte colony-stimulating factor is a good mobilization strategy for harvesting autologous peripheral blood stem cells in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Transplant.* 2013 Nov;17(7):688-93.
- 6) Akiyama K, Koh K, Mori M, Sekinaka Y, Seki M, Arakawa Y, Hayashi M, Kato M, Oguma E, Nishimoto H, Hanada R.: Association between Chiari malformation and bone marrow failure/myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2013 Nov;163(3):411-2
- 7) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Kikuchi A, Komiyama T.: Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Leuk Lymphoma.* 2013 Sep 3. [Epub ahead of print
- 8) Kato M, Koh K, Oshima K, Oguma E, Uchida H, Kishimoto H, Kikuchi A, Hanada R.: Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Pediatr Int.* 2013 Apr;55(2):245-8.
- 9) Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S.: Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci.* 2013 Jul;104(7):856-64
- 10) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S.: PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1513-9
- 11) 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 Jun;162(6):1285-8
- 12) 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 Oct;35(7):554-8
- 13) 安井 直子(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科), 加藤 元博, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 高橋 寛吉, 高野 忠将, 田中 理砂, 康 勝好, 大石 勉, 花田 良二: 腫瘍崩壊症候群様の経過をたどり死亡した慢性活動性 EB ウイルス感染症. *日本小児血液・がん学会雑誌(2187-011X)50 巻 2 号* Page253-257.2013
- 14) 関 正史(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科), 康 勝好, 外山 大輔, 牛腸 義宏, 加藤 元博, 永利 義久, 岸本 宏志, 菊地 陽, 花田 良二.: 当院で経験した小児不応性血球減少症(RCC)の 5 例に関する検



討. 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 2 号 Page198-202(2013.07)

15) 加藤 元博(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科), 康 勝好, 菊地 陽, 花田 良二.: 小児期に同種造血幹細胞移植を受けた再生不良性貧血患者の成人後の健康・生活状態に関する横断的調査研究. 日本造血細胞移植学会雑誌 2 巻 3 号 Page70-74

16) 荒川 ゆうき(埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科), 康 勝好, 松野 良介, 荒川 歩, 関中 佳奈子, 加藤 元博, 花田 良二.: 小児特発性発作性寒冷血色素尿症の 4 例. 日本小児科学会雑誌(0001-6543)117 巻 5 号 Page897-900

17) 關中 悠仁(埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科), 康 勝好, 秋山 康介, 森 麻希子, 安井 直子, 関 正史, 高橋 寛吉, 加藤 元博, 永利 義久, 花田 良二.: 急性骨髄性白血病として発症し、化学療法後に寛解を得て臍帯血移植を施行した Fanconi 貧血の 1 例. 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 1 号 Page105-109

18) 安井 直子(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科), 荒川 歩, 加藤 元博, 康 勝好, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 高橋 寛吉, 永利 義久, 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死症候群の 1 例. 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 1 号 Page100-104

19) 三井 千佳, 山崎 あけみ, 前田 尚子, 堀部 敬三, 浅見 恵子, 原 純一, 井田 孔明, 康 勝好, 小澤 美和, 真部 淳, 上別府 圭子.: 思春期がん経験者の QOL と病気に関する自己開示. 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 1 号 Page79-84

20) 加藤 元博(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科), 康 勝好, 永利 義久, 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

病の臨床経過. 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 1 号 Page50-54

21) 高橋 寛吉(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科), 康 勝好, 安井 直子, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 加藤 元博, 永利 義久, 花田 良二.: 5g/m2 大量メトトレキサート療法の安全性に関する検討. 日本小児血液・がん学会雑誌(2187-011X)50 巻 1 号 Page38-42

22) 高橋 寛吉, 康 勝好, 加藤 元博, 磯部 清孝, 安井 直子, 森 麻希子, 秋山 康介, 菊地 陽, 花田 良二.: E.coli asparaginase に過敏反応を示した小児急性リンパ性白血病に対する Erwinia asparaginase の安全性の検討. 臨床血液 54 巻 4 号 Page370-377

## 2. 著書

1) 康勝好: 急性リンパ性白血病 (小児) . チーム医療のための血液がんの標準的化学療法.メディカルサイエンスインターナショナル、東京 2013 年, 315-326P

## 3. 学会発表

康勝好, 青木孝浩, 花田良二: 同種造血幹細胞移植後の予防接種—小児施設での経験から. 第 75 回日本血液学会学術集会.2013 年 10 月 11-13 日、札幌

## 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応外抗腫瘍薬の  
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 後方視的検討では、小児の固形腫瘍は、再発した場合の死亡率は高いばかりでなく、酸素投与、緩和的な治療、麻薬の使用、輸血などが必要で、その QOL はよくなかった。これらの難治性疾患に対し、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 相試験への登録手順を検討したが、第 3 の治療と位置づけられていた。早期臨床試験を実行するためには、医療者、患者・家族の双方の理解が必要である。

#### A. 研究目的

小児固形腫瘍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応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 相試験の適格例で、種々の理由により登録されなかった症例の転帰を検討する。

#### B. 研究方法

2005 年 7 月 1 日~2013 年 6 月 30 日の 8 年間に、鹿児島大学病院で治療した小児がん患者 210 例を対象に後方視的に調査した。(倫理面への配慮)

210 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。

#### C. 研究結果

全 210 例の 5 年生存率は  $73.9 \pm 3.5\%$  年で、8 年間に 45 例が死亡した。このうち固形腫瘍は 33 例であった。33 例のうち原疾患の再発・増悪によって死亡したのは、18 例であった。18 例のうち 10 例が小児固

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 相試験の対象で、うち 1 例が実際に登録された。

残りの 9 例の全例が種々の治療を受けたが、最終的に全例が死亡した。死亡した場所は、7 例が当院、2 例が関連施設であった。治癒が難しいと考えられ、DNR (Do Not Resuscitate)となっていたのは、6 例であった。DNR とならなかった理由は 2 例が積極的な治療中であったこと、1 例は DNR とする適切なタイミングがなかったこと、であった。治癒が極めて困難と判断されてから、実際に死亡するまでの期間の中央値は 206 日であった。この間の治療は内服による治療が 1 例、経静脈的な治療が 8 例であった。鎮痛薬として麻薬が必要であったのは 6 例。輸血は赤血球輸血、血小板輸血ともに 7 例が要した。酸素投与は全例、人工換気は 3 例において要した。

#### D. 考察

小児固形腫瘍の再発後の予後は不良であ

り、種々の治療によっても死亡する例がほとんどであった。さらに、多くの例で、酸素投与、緩和的な治療、麻薬の使用、輸血が必要であった。このような状況で、再発・進行後の QOL はよいとは言えない。欧米で臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンスを確立することは非常に重要である。

対象期間において、臨床試験に登録しなかった 9 例は、他の治療法を選択した。選択の理由は、再発期の治療として報告されているレジメンがすでにあることが理由であった。第 II 相試験は、正確な奏率がわからないために、登録をする担当医、患者・家族ともに、躊躇する傾向にあったと考えられる。すでに報告されている再発治療のレジメンに続く、第 3 の治療として位置づけられていた。しかし、第 2 の治療を行っているうちに、進行したり、合併症がおこったりした場合には、第 II 相試験の適格性を失うということがあった。

## E. 結論

小児固形腫瘍は再発後の予後は極めて悪く、その経過中の QOL も悪い。早期臨床試験に参加するには、治療者、治療を受ける患者・家族の双方に、早期臨床試験に対する理解が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kodama Y, Okamoto Y, Nishi J, et al. Ramsay Hunt Syndrome in a Girl With Acute Lymphoblastic Leukemia During Maintenance Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 35:224-225, 2013
- 2) Chen J, Lee V, Luo CJ, Kwok A,

Chiang S, Hongeng S, Tan PL, Tan AM, Sanpakit K, Li CF, Lee AC, Chua HC, Okamoto Y. Allogeneic stem cell transplantation for children with acquired severe aplastic anaemia: a retrospective study by the Viva-Asia Blood and Marrow Transplantation Group. *Br J Haematol* 162: 383-391, 2013

- 3) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, et al. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 12:1690-1694, 2013

### 2. 学会発表

- 1) Okamoto Y, et al. Early Diagnosis of Viral Infection/Reactivation Using Sugar Chain-immobilized Gold Nano-particles and qPCR in Patients Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 39th Annual Meeting of the European group for Blood and Marrow Transplantation. 2013/4/7-10, London
- 2) 岡本康裕、他 ナノ粒子を用いた高感度 qPCR 法による造血幹細胞移植後のウイルス感染／再活性化の早期診断およびモニタリング法の確立 第 35 回日本造血幹細胞移植学会 金沢 2013/3/7-9
- 3) Okamoto Y, et al. CBT from KIR mismatched donor in refractory pediatric ALL. 第 75 回日本血液学会 札幌 2013/10/11-13
- 4) 岡本康裕、他 Mortality and Morbidity カンファレンスの実効性の検討 第 55 回日本小児血液・がん学会 福岡 2013/12/29-12/1

5) 岡本康裕 大学病院での診療経験から  
子どもホスピスの可能性について考える  
How could a Child with Cancer receive  
Hospice Care? 第55回日本小児血液・がん  
学会総会 福岡 2013/11/29-12/1

#### 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応外抗腫瘍薬の  
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愛知病院整形外科 部長

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。研究分担者の転勤により試験実施医療機関を変更したが、引き続き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、臨床試験を実施した。これまでに計7例の登録を行い、全例追跡は終了している。

#### 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の大半は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7例の症例登録を行った。男性4例、女性3例、登録時の年齢は18歳から30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ことも当施設の特徴である。

#### 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7例の症例登録を行った。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文

- 1) 宮本健太郎、中島浩敦、吉田雅博、山田健志、西田佳弘、酒井忠博：小児の色素性絨毛結節性滑膜炎の診断と治療。別冊整形外科 No.64 小児整形外科疾患診断・治療の進歩。P207-212、2013
- 2) 奥田洋史、杉浦英志、山田健志、林宣男、曾我倫久人、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。癌と化学療法 第40巻 第11号 p1497-1501、2013

発表

- 1) Kenji Yamada, H., Okuda, H., Sugiura, I., Okumura S., and I., Hyoudou 21-Year-Old Female, Small Round Cell Sarcoma in the Adductor Muscles. 第25回骨軟部肉腫外科研究会、2013
- 2) 二村尚久、筑紫聡、浦川浩、新井英介、小澤英史、中島浩敦、杉浦英志、山田芳久、石黒直樹、西田佳弘：四肢長管骨発生骨巨細胞腫の発生部位—骨端線の位置関係に関する考察—。第86回日本整形外科学会学術総会、2013年
- 3) 杉浦英志、山田健志、奥田洋史、西田佳弘、中島浩敦、山田芳久、石黒直樹：骨・軟部腫瘍切除後骨欠損に対する温熱処理骨再建法。第86回日本整形外科学会学術総会、2013年
- 4) 杉浦英志、山田健志、奥田洋史、西田佳弘、石黒直樹：脊椎転移に対する打ち抜き原体照射法の有用性。第86回日本整形外科学会学術総会、2013年
- 5) 山田健志、奥田洋史、西田佳弘、石黒直樹、杉浦英志：小円形細胞肉腫に対する治療戦略の将来展望。第86回日本整形外科学会学術総会、2013年
- 6) 生田国大、西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、新井英介、小澤英史、二村尚久、濱田俊介、杉浦英志、中島浩敦、石黒直樹：骨・軟部腫瘍切除再建に移植した自家骨および自家処理骨の成績。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 7) 杉浦英志、吉田雅博、奥田洋史、西田佳弘、中島浩敦、山田健志、山田芳久、石黒直樹：再発軟部肉腫に対する切除縁と瘢痕組織の取り扱いについての検討。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年

- 8) 山田芳久、細野幸三、長谷川弘晃、清水光樹、高橋満、片桐浩久、杉浦英志、中島浩敦、西田佳弘、石黒直樹：再発転移巣切除を繰り返し長期無病生存を維持できた滑膜肉腫の1例。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 9) 清水光樹、山田芳久、長谷川弘晃、細野幸三、中島浩敦、西田佳弘、石黒直樹：多発肺転移を有する胸椎血管肉腫患者に対し外来化学療法にて長期生存を得た1例。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 10) 吉田雅博、杉浦英志、奥田洋史、中島浩敦：後腹膜軟部肉腫に対する動注化学療法の有用性。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 11) 山田健志、杉浦英志、高橋満：高リスク小円形細胞肉腫に対する大量化学療法の適応と限界。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 12) 中島浩敦、吉田雅博、宮本健太郎、山田健志：良性骨腫瘍搔爬後の骨欠損に対する配向連通気孔構造を有する人工骨補填材（リジェノス）の使用経験。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 13) 二村尚久、西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、新井英介、小澤英史、生田国大、濱田俊介、杉浦英志、中島浩敦、石黒直樹：骨外 Ewing 肉腫の切除縁設定に関する考察：化学療法後の画像に基づいてよいか。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 14) 新井英介、西田佳弘、中島浩敦、山田芳久、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、二村尚久、石黒直樹：腓骨採取部に $\beta$ TCP移植を行った患者の骨形成および足関節アライメントの解析。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 15) 中島浩敦、吉田雅博、宮本健太郎、山田健志：下腿近位軟部肉腫広範切除後に膝蓋腱再建を行った1例。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 16) 細野幸三、山田芳久、長谷川弘晃、清水光樹、平田仁、石黒直樹：広背筋皮弁による再建を行った前腕発生高悪性軟部肉腫の2例。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 17) 奥田洋史、杉浦英志、吉田雅博、西田佳弘、石黒直樹、山田健志：嚢胞を有する滑膜肉腫の画像的特徴と診断法についての検討。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 18) 奥田洋史、杉浦英志、吉田雅博、濱田俊介、西田佳弘、石黒直樹、山田健志：脂肪系腫瘍の ECRI と病理像との関係。第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2013年
- 19) 細野幸三、山田健志、大田剛広、伊藤潤平、村上善子、谷田部恭：右第4中手骨骨腫瘍の1例。第77回東海骨軟部腫瘍研究会、2013年
- 20) 山田健志、細野幸三、大田剛広、谷田部恭：高齢者の左膝から下腿部軟部肉腫。第30回静岡骨軟部腫瘍研究会、2013年
- 21) 山田健志、細野幸三、大田剛広、杉浦英志：骨軟部腫瘍と鑑別を要した gossypiboma の2例。第121回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会、2013年
- 22) 山田健志、細野幸三、大田剛広、谷田部恭：左上肢神経原性腫瘍。第30回静岡骨軟部腫瘍研究会、2013年
- 23) 山田健志、細野幸三、大田剛広：日常診療の中での軟部腫瘍診断と治療。豊田加茂外科整形外科医会、2013年
- 24) 山田健志：軟部腫瘍の診断、生検について。第3回名古屋運動器腫瘍セミナーショートレクチャー、2013年
- 25) 細野幸三：転移性骨腫瘍の診断、治療（最近ご紹介をいただいた症例を中心に）。岡崎整形外科医会 ミニレクチャー、2013年

- 26) 大田剛広：四肢末端の骨軟部腫瘍. 岡崎整形外科医会 ミニレクチャー、2013年
- 27) 山田健志：小円形細胞肉腫に対する大量化学療法への適応と治療成績－当研究会発表症例（第50回-5、第66回-5）の追跡報告－. 第78回東海骨軟部腫瘍研究会 ミニレクチャー、2013年
- 28) 山田健志、細野幸三、大田剛広、杉浦英志、兵藤伊久夫：初診時多発肺転移を有する右大腿部骨外性ユーイング肉腫の1例. 第30回骨軟部腫瘍治療法検討会、2013年



厚生労働科学研究補助金  
(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応外抗腫瘍薬の  
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ピン+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。6例の登録致した。5例が、腫瘍増大による試験終了となった。1名の継続中の患者さんがいる。

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。

昨年度1名の治療後の発熱のために、遠方であることを考慮し、経過観察入院をおこなったが、経過より偶発感染症によるものと思われ、治療関連の有害事象ではないと判断している。その後も、治療関連事象無く治療継続している。本年度は、重篤な有害事象なく、2名の治療を継続してきた。このうち1名が腫瘍増大となった。今後も引きつづき、安全性に十分配慮した、試験を継続するが、治療効果がみとめられ想定外に治療継続が長期化している患者さんに関しては、試験終了にて、実臨床としての治療継続も視野に入れて調整する。結果の解析を今後の実臨床への応用をおこなっていく。

#### 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。今後データの解析をおこない、しかるべき報告をおこない。結果を薬事行政にも貢献できるようにしていく。

## 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。治療効果がみとめられ想定外に治療継続が長期化している患者さんに関しては、試験終了にて、実臨床としての治療継続も視野に入れて調整をおこないっていく。今後解析を実臨床に貢献できる形にしていく。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

第55回日本小児血液・がん学会学術集会  
プログラム ワークショップ 6

放射線治療 Radiation Therapy

WS6-4 “Two cases of Cranio-spinal  
reirradiation for relapsed brain tumors  
with chemotherapy”

として、上記プロトコール関連症例の発表をおこなった。

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

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」に参加した。当科からはこれまで 2 例が登録し試験を安全に施行することができた。2013 年度は登録例がなかった。再発・難治小児固形腫瘍に対する標準治療は確立されていないが、本治療は選択肢の一つとなりうると考えられた。今後も再発難治固形腫瘍症例の予後向上のための治療開発が必要と考えられた。

**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、トポテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相試験を行い、本治療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**

2010 年 2 月第 1 例目の登録。2011 年 11 月に 2 例目を登録。2 例とも効果判定は PD であったが重篤な有害事象を認めず。

2012 年度は試験登録なし。

2013 年 1 月 31 日をもって登録終了。本年度も対象症例はなかった。

**D. 結論と考察**

当院での再発固形腫瘍 2 例において、TI 療法は安全に行うことができた。

TI 療法は、再発、治療抵抗性固形腫瘍に対しても安全に施行可能であり、治療選択肢の一つとなりうると考えられた。今後も再発難治症例の予後向上のための治療開発の努力が必要と考えられた。

**G. 研究発表**

論文発表

1) Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M, Shimokawa M, Okamura J. Safety and efficacy of low-dose methotrexate for pediatric patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2013 in press

2) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A,