

201438131A

厚生労働科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代  
固形腫瘍に対する  
2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 小川 淳

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、小川淳が実施した平成26年度「再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究」の成果を  
取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する 2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究	1
小川 淳	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	7
河本 博	
2. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	11
原 純一	
3. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	12
菊田 敦	
4. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	15
上田 孝文	
5. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	18
小阪 嘉之	
6. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	20
五嶋 孝博	
7. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	22
多賀 崇	
8. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	25
尾崎 敏文	
9. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	28
康 勝好	
10. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	30
平賀 博明	
11. 再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発	
a. プロジェクトの総合進捗	32
木村 利美	

1 2.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	35
	岡本 康裕		
1 3.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	37
	山田 健志		
1 4.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	40
	石田 裕二		
1 5.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	43
	細野 亜古		
1 6.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	45
	稲垣 二郎		
1 7.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	47
	松田 竹広		
1 8.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	49
	吉村 健一		
1 9.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	a. プロジェクトの総合進捗	-----	52
	大庭 真梨		
2 0.	再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発		
	b. 臨床試験の有害事象報告システムに関わる技術開発	-----	55
	瀧本 哲也		
III.	学会等発表実績	-----	58

# I 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する  
2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究

業務主任者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科部長

研究要旨

小児がん治療で最も予後に影響し、喫緊の課題である再発標準治療の確立を目的として本年度は3つの臨床試験「再発骨肉腫に対するテモゾロミド+エトポシド（TE）とゲムシタビン+ドセタキセル（GD）のランダム化第II相試験」（試験①）と「再発小児固形腫瘍・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対するイリノテカン+ゲムシタビン（IG）の第II相試験」（試験②）及び「再発小児肉腫に対するpazopanib維持療法のランダム化第II相試験」（試験③）の実施計画策定を開始した。また臨床試験参加者の安全性及び臨床試験のデータ信頼性の向上をめざして安全情報管理システムの構築などデータセンターの管理精度の向上を図った。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関  
名及び所属研究機関における職名

河本 博

国立がん研究センター中央病院小児腫瘍  
科医長

原 純一

大阪市立総合医療センター副院長

菊田 敦

福島県立医科大学小児腫瘍部門長兼病院  
教授

上田 孝文

独立行政法人国立病院機構大阪医療セン  
ター整形外科入院診療部長

小阪 嘉之

兵庫県立こども病院小児がん医療センタ  
ー長兼血液・腫瘍内科部長

五嶋 孝博

がん・感染症センター都立駒込病院整形外  
科部長

多賀 崇

滋賀医科大学小児科講師

尾崎 敏文

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科整形  
外科学教授

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

平賀 博明

独立行政法人国立病院機構北海道がんセ  
ンター腫瘍整形外科医長

木村 利美

東京女子医科大学病院薬学部長

岡本 康裕

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診  
療センター小児科講師

山田 健志

愛知県がんセンター愛知病院整形外科部  
長

石田 裕二

静岡県立静岡がんセンター小児科部長

細野 亜古

国立がん研究センター東病院小児科医長

稲垣 二郎  
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター小児科医長

松田 竹広  
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児血液・腫瘍内科医長

吉村 健一  
金沢大学附属病院先端医療開発センター特任教授

大庭 真梨  
横浜市立大学学術院医学群臨床統計学助教

瀧本 哲也  
国立成育医療研究センター臨床研究開発センターデータ管理部小児がん登録室長

#### A. 研究目的

当班は小児がん治療で最も予後に影響し、喫緊の課題である再発標準治療の確立を目的とする。特に本研究では再審査期間終了(間近)の安全性の高い殺細胞薬での併用療法と肉腫に適応のある分子標的薬剤の開発を行う。

小児がんの 1/3 を占める固形腫瘍の長期生存は 4-6 割に過ぎない。小児固形腫瘍の疾患毎の研究グループは欧米標準初発時治療を導入し、標準治療開発組織の形成と治療の国内均てん化を達成した。一方、欧米では同時期に、企業開発が行われない現実に対して、公的助成を利用した医師主導の薬剤開発や併用療法開発の基盤を確立し、早期開発から標準治療までの一連の開発を可能にする組織を形成した。国内には早期開発と再発治療を検討する基盤がないため、新たなドラッグ・ラグの増加が必至で、再発治療も欧米と比して非常に乏しい。現在国内での小児がん治療で最優先とすべき開発は再発治療である。これまで当班では、再発主要薬であるノギテカン(N)、欧米で有望と考えられていたビノレ

ルビン(V)、テモゾロミド(T)、それぞれの併用療法を開発してきた。N は小児固形腫瘍に適応が得られ、V では欧米での結果が先行したものの、V、T ともに国内エビデンスに基づく有用な再発治療の開発となり、2 剤とも適応拡大を目指すに至っている。

本研究では新たな 3 試験 4 レジメンの検討を行う。①先行研究で独自開発の、T とエトポシド (E) 併用療法 (TE) で、小児・思春期肉腫で最も再発治療の乏しい骨肉腫に対し 7 例中 3 例の部分寛解を得た。そこで再発治療として一般化しつつあるゲムシタピン (G) + ドセタキセル (D) 併用療法 (GD) と TE のランダム化第 II 相試験を実施する。GD の適応拡大のためのエビデンス形成も目的とする。②イリノテカン (I) は再発小児固形腫瘍に適応薬であるが、併用療法開発は十分ではない。神経芽腫では G の効果および I と G の相乗効果の非臨床報告がある。有効性検討は少ないが I と G の併用 (IG) 開発は成人で過去にみられ用量設定情報がある。再発固形腫瘍に対して IG を第 I/II 相デザインで I 相を 1 年目、II 相を 2, 3 年目に実施する。③初回再発治療後部分寛解以上例について疾患適応のあるパゾパニブの後療法について短期間・中期間のランダム化第 II 相試験を実施する。

本研究は再発小児固形がん症例に対して、早期の有効性が知られる薬剤を用いた併用療法開発であり、再発例の治療選択が少ない現在、試験実施自体が生存期間延長に寄与する可能性も高く直接患者メリットになることが想定される。特に①の試験で対象とする骨肉腫は小児・思春期固形腫瘍のなかでも再発治療に乏しく、想定される高い有効性評価がえられれば再発標準治療となり世界的にも実臨床上の寄与は大きい。パゾパニブは殺細胞製薬と交叉耐性を持たない可能性が高くの小児肉腫再発後の至適投与期間の確立の意義は大きい。

併用療法においては適応外薬品を含むが、再審査期間終了（もしくは直前）の殺細胞性薬であり特性もよく知られる一方で、先進性は低く、市場価値もないため、治験・先進医療の対象とはなりにくい。このような薬剤では有効性・安全性情報の蓄積もないまま徐々に適応外使用が一般化するという状況が続いてきた。適応外薬でも再審査期間終了頃の保険償還実績のある薬剤・併用療法を試験設定で検討することで、患者安全性の確保と臨床情報蓄積が達成でき、先行研究班同様、直接・間接の T、G、D の適応拡大資料となり得る。また早期開発および標準治療開発をつなぐ必須の要素である併用開発が安定して実施できれば、本邦小児がん治療開発のシステム化が達成されるメリットは大きい。

## B. 研究方法

試験体制概略：先行研究参加施設に整形外科施設を加えることにより AYA 世代を視野に入れた試験実施体制を構築する。試験管理については成育医療研究センター（分担：瀧本）で実施する。試験デザインと試験運用・解析、効果・安全性評価委員それぞれに生物統計の専門家 2 名が（分担：大庭、吉村）、②の試験で検討中の臨床薬理試験のデザイン・解析には臨床薬理の専門家が研究分担する。いずれの試験も効果安全性評価委員会を設置する。

試験①：再発骨肉腫に対するテモゾロミド＋エトポシド（TE）とゲムシタビン＋ドセタキセル（GD）のランダム化第 II 相試験

目的：再発骨肉腫例に対して、3rd line 療法である GD を同時対照として TE の有効性・安全性を評価する。なお GD 既使用歴で TE 実施する例、TE 既使用歴で GD 実施する例の有効性・安全性評価も副次的な目的とする。

対象：再発骨肉腫（1 歳以上 60 歳以下）。

GD、TE いずれも使用歴がない。

治療方法：割りつけられた群が A 群であればレジメン 1（GEM（点滴静注）+DOC（点滴静注）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。それぞれのレジメンで 3 コース以上実施した症例のうち PR が確定した場合には、プロトコール治療を中断し、手術を行うことができる。なお、手術にて CR となった場合は、経過観察を行い、その後 PD と判断されたらもう一方のレジメンに移行する。一方、手術後も残存腫瘍がある場合には、手術前と同じプロトコール治療を再開する。

エンドポイントと試験デザイン：主要評価項目は無増悪生存期間（Progression-Free Survival；PFS）、スクリーニングを目的とし 1：1 のランダム化第 II 相試験。

試験実施環境と試験期間：整形外科施設を加えることで、34 例は集積可能と考えられる。症例登録期間：試験承認後 2 年間。症例追跡期間：最終症例登録後 1 年間。

症例設定の根拠：本試験の主たる目的は、PFS を主要評価項目とし、選択デザインにより、再発骨肉腫に対する治療として GD 先行と TE 先行の何れがより有望な治療であるかを評価することである。

GD 先行と TE 先行のうち、主要評価項目において優れる群の PFS 中央値として 6 か月、劣る群はそれに対して 2 か月の差（0.5 年 PFS 率 50%）があると想定する。ここで、0.5 年 PFS 率に換算するとそれぞれ 50%、35.36%となる。0.5 年 PFS 率において、真にこの差が存在した下で、選択デザインにより真に優れた群を有望な治



療として正しく選択できる確率を 80%とすると、必要症例数は 1 群 17 例(両群併せて 34 例)となる。

以上の考察に基づき、必要症例数を 1 群 17 例(両群併せて 34 例)とする。

試験②：再発小児固形腫瘍・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対するイリノテカン+ゲムシタビン (IG) の第 I/II 相試験

目的：再発小児固形腫瘍、特に神経芽腫に対して、奏効が得られにくいイリノテカン (I) にゲムシタビン (G) を併用することで、有効性増強を目指す。また、新たな 2nd line レジメン確立を目的とする。

小児～若年成人期の再発・難治固形腫瘍患者に対して、イリノテカンとゲムシタビンの併用療法の用量規制毒性 (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。

治療方法：本試験の第 I 試験においては「Ⅷ」に従い、レベル 0 から開始する。DLT の発現が 3 割を超えない用量レベルとして割付を行い、得られた最終的な用量レベルを MTD とする。

用量レベル	I (1 回投与量) (mg/m <sup>2</sup> )	G (1 回投与量) (mg/m <sup>2</sup> )
-1	25	650
0	30	800
1	40	800
2	40	1000
3	50	1000

エンドポイントと試験デザイン: 主要評価項目、第 I 相は DLT、第 II 相は無増悪生存期間 (Progression-Free Survival ; PFS)。第 II 相は単群デザイン。G の薬物

動態を第 I 相 1 コースで測定する。

試験実施環境と試験期間：第 I 相は 1 年での終了を目指す。2, 3 年目で 1.5 年登録、0.5 年追跡で試験終了を目指す。

症例設定の根拠：現在再検討中である。

試験③:再発小児肉腫に対する pazopanib 維持療法のランダム化第 II 相試験

(目的) pazopanib の維持療法の早期有効性・安全性を評価する。

(対象) 小児再発肉腫で (放射線照射を含め) 再発治療終了例

(治療方法) 適応量で連日内服。

(エンドポイント) PFS (主要)

(試験デザインと症例設定)

群毎に有効性評価を実施し、閾値 4 か月、期待値 8 ヶ月、片側  $\alpha=0.1$ 、 $\beta 0.25$  で各群 20 人。直接比較は行わず、毒性を考慮して標準治療開発での候補レジメンを決定する。

データセンターにおいては研究班が計画している 3 つの臨床試験について、研究代表者、サポートセンター (CRO) 等と連携しつつ、データ管理体制を確立する。特に有害事象については、臨床試験横断的にオンラインで安全性情報が管理できるシステムを日本コントロールシステム株式会社と共同で開発する。

(倫理面への配慮)

両試験と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の倫理指針に従って以下を遵守している。

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。試験さんについて患者さんまたは代諾者からの自発的同意を文章で得ること。データの取り扱い規定、個人情報保護を厳守すること。効果安全性検

討委員会を組織し、研究開始前及び研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

試験①～③に関して研究代表者、参加施設責任者、臨床統計家、薬物動態解析担当研究者、データセンター責任者を交えて試験計画の検討を行った。(2014年10月17日及び2015年2月11日) 試験①、②に関しては平成26年度中に試験計画を確定し、平成27年度早々に登録を開始する。試験③に関しては平成27年度早々に試験計画を確定する。

臨床試験データセンターの準備に関しては特に第I相部分の管理について研究代表者と協議を行った。また共通有害事象報告システムの開発を行った。(詳細は瀧本の分担報告書に記載した。)

#### D. 考察

試験①及び②に関しては比較的順調に試験計画の策定が進んでおりほぼ業務実施計画通りの進捗となっている。試験③に関しては、目的および試験デザインの再検討を行い速やかに試験計画策定を進める予定である。

また本年度は臨床試験参加者の安全性及び臨床試験のデータ信頼性の向上をめざしてデータセンターのシステムの改善を図った。

#### E. 結論

本年度は本研究の主目的である小児固形腫瘍再発標準治療の確立にむけて、3つの臨床試験の実施計画を進めた。小児腫瘍専門施設だけでなく、整形外科施設、臨床統計家、データセンターにより試験実施体制を構築した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当無し

##### 2. 学会発表

A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP) in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). Atsushi Ogawa, Hiroshi Kawamoto, Mari Saito Oba, Ako Hosono, Yoshiyuki Kosaka, Junichi Hara, Yuji Ishida, Kenji Yamada, Katsuyoshi Koh, Yasuhiro Okamoto, Hideo Mugishima, Atsushi Kikuta, Takashi Taga; 2014 ASCO Annual Meeting, 2014/6/2, Abstract No 10055

#### H. 知的所有権の取得状況

該当無し

## Ⅱ 委託業務成果報告 (業務項目)

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する  
2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究  
再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発  
a. プロジェクトの総合進捗

担当責任者 河本 博 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科医長

**研究要旨**

小児がん治療で最も予後に影響し、喫緊の課題である再発標準治療の確立を目的として、特に本研究では再審査期間終了（間近）の安全性の高い殺細胞薬での併用療法と肉腫に適応のある分子標的薬剤の開発を行うこととした。

本年度は3つの臨床試験「再発骨肉腫に対するテモゾロミド+エトポシド（TE）とゲムシタビン+ドセタキセル（GD）のランダム化第II相試験」と「再発小児固形腫瘍・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対するイリノテカン+ゲムシタビン（IG）の第I/II相試験」及び「再発小児肉腫に対するpazopanib維持療法のランダム化第II相試験」の実施計画策定を開始した。

**A. 研究目的**

当班は小児がん治療で最も予後に影響し、喫緊の課題である再発標準治療の確立を目的とする。特に本研究では再審査期間終了（間近）の安全性の高い殺細胞薬での併用療法と肉腫に適応のある分子標的薬剤の開発を行う。

小児がんの1/3を占める固形腫瘍の長期生存率は4-6割に過ぎない。しかし国内には早期開発と再発治療を検討する基盤がないため、新たなドラッグ・ラグの増加が必至で、再発治療も欧米と比して非常に乏しい。現在国内での小児がん治療で最優先とすべき開発は再発治療である。

本研究では新たな3試験4レジメンの検討を行う。①先行研究で独自開発の、テモゾロミド(T)とエトポシド(E)併用療法(T E)で、小児・思春期肉腫で最も再発治療の乏しい骨肉腫に対し7例中3例の部分寛解を得た。そこで再発治療として一般化したつあるゲムシタビン(G) +ドセタキセル

(D)併用療法(GD)とTEのランダム化第II相試験を実施する。②イリノテカン

(I)は再発小児固形腫瘍で適応薬であるが、併用療法開発は十分ではない。神経芽腫ではGの効果およびIとGの相乗効果の非臨床報告がある。有効性検討は少ないがIとGの併用(IG)開発は成人で過去にみられ用量設定情報がある。再発固形腫瘍に対して第I/II相デザインでI相を1年目、II相を2,3年目に実施する。③初回再発治療後部分寛解以上例について疾患適応のあるパゾパニブの後療法について短期間・中期間のランダム化第II相試験を実施する。①の試験で対象とする骨肉腫は小児・思春期固形腫瘍のなかでも再発治療に乏しく、想定される高い有効性評価がえられれば再発標準治療となり世界的にも実臨床上の寄与は大きい。パゾパニブは殺細胞製薬と交叉耐性を持たない可能性が高くの小児肉腫再発後の至適投与期間の確立の意義は大きい。

併用療法においては適応外薬品を含むが、

再審査期間終了（もしくは直前）の殺細胞性薬であり特性もよく知られる一方で、先進性は低く、市場価値もないため、治験・先進医療の対象とはなりにくい。適応外薬でも再審査期間終了頃の保険償還実績のある薬剤・併用療法を試験設定で検討することで、患者安全性の確保と臨床情報蓄積が達成でき、直接・間接のT、G、Dの適応拡大資料となり得る。

また早期開発および標準治療開発をつなぐ必須の要素である併用開発が安定して実施できれば、本邦小児がん治療開発のシステム化が達成されるメリットは大きい。

## B. 研究方法

**試験体制概略：**先行研究参加施設に整形外科施設を加えることによりAYA世代を視野に入れた試験実施体制を構築する。試験管理については成育医療研究センター（分担：瀧本）で実施する。試験デザインと試験運用・解析、効果・安全性評価委員それぞれに生物統計の専門家2名が（分担：大庭、吉村）、②の試験で検討中の臨床薬理試験のデザイン・解析には臨床薬理の専門家が研究分担する。いずれの試験も効果安全性評価委員会を設置する。

**試験①：**再発骨肉腫に対するテモゾロミド+エトポシド（TE）とゲムシタビン+ドセタキセル（GD）のランダム化第II相試験

目的：再発骨肉腫例に対して、3rd line療法であるGDを同時対照としてTEの有効性・安全性を評価する。なおGD既使用歴でTE実施する例、TE既使用歴でGD実施する例の有効性・安全性評価も副次的な目的とする。

対象：再発骨肉腫（1歳以上60歳以下）。GD、TEいずれも使用歴がない。

治療方法：割りつけられた群がA群であればレジメン1（GEM（点滴静注）+DOC（点滴静注）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。それぞれのレジメンで3コース以上実施した症例のうちPRが確定した場合には、プロトコール治療を中断し、手術を行うことができる。なお、手術にてCRとなった場合は、経過観察を行い、その後PDと判断されたらもう一方のレジメンに移行する。一方、手術後も残存腫瘍がある場合には、手術前と同じプロトコール治療を再開する。

**エンドポイントと試験デザイン：**主要評価項目は無増悪生存期間（Progression-Free Survival；PFS）、スクリーニングを目的とし1：1のランダム化第II相試験。

**試験実施環境と試験期間：**整形外科施設を加えることで、34例は集積可能と考えられる。症例登録期間：試験承認後2年間。症例追跡期間：最終症例登録後1年間。

**試験②：**再発小児固形腫瘍・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対するイリノテカン+ゲムシタビン（IG）の第I/II相試験

目的：再発小児固形腫瘍、特に神経芽腫に対して、奏効が得られにくいイリノテカン（I）にゲムシタビン（G）を併用することで、有効性増強を目指す。また、新たな2nd lineレジメン確立を目的とする。

小児～若年成人期の再発・難治固形腫瘍患者に対して、イリノテカンとゲムシタビンの併用療法の用量規制毒性（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。

治療方法：本試験の第I試験においては「Ⅱ」に従い、レベル0から開始する。DLTの発現が3割を超えない用量レベルとして割付を行い、得られた最終的な用量レベルをMTDとする。

用量レベル	I (1回投与量) (mg/m <sup>2</sup> )	G (1回投与量) (mg/m <sup>2</sup> )
-1	25	650
0	30	800
1	40	800
2	40	1000
3	50	1000

エンドポイントと試験デザイン：主要評価項目、第I相はDLT、第II相は無増悪生存期間(Progression-Free Survival; PFS)。第II相は単群デザイン。Gの薬物動態を第I相1コースで測定する。

試験実施環境と試験期間：第I相は1年での終了を目指す。2, 3年目で1.5年登録、0.5年追跡で試験終了を目指す。

試験③：再発小児肉腫に対するpazopanib維持療法のランダム化第II相試験

(目的) pazopanibの維持療法の早期有効性・安全性を評価する。

(対象) 小児再発肉腫で(放射線照射を含め)再発治療終了例

(治療方法) 適応量で連日内服。

(エンドポイント) PFS (主要)

(試験デザインと症例設定)

群毎に有効性評価を実施し、閾値4か月、期待値8か月、片側 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.25$ で各群20人。直接比較は行わず、毒性を考慮して標準治療開発での候補レジメンを決定する。

(倫理面への配慮)

両試験と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の倫理指針に従って以下を遵守している。

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。試験さんについて患者さんまたは代諾者からの自発的同意を文章で得ること。データの取り扱い規定、個人情報保護を厳守すること。効果安全性検討委員会を組織し、研究開始前及び研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

試験①～③に関して研究代表者、参加施設責任者、臨床統計家、薬物動態解析担当研究者、データセンター責任者を交えての検討会に参加した。(2014年10月17日、12月11日及び2015年2月11日)

#### D. 考察

試験①及び②に関しては試験計画において当初の計画から変更した点もあるが比較的順調に試験計画の策定が進んでおりほぼ業務実施計画通りの進捗となっている。試験③に関しては試験デザインの再検討の必要性が認められる。

#### E. 結論

本年度は本研究の主目的である小児固形腫瘍再発標準治療の確立にむけて、3つの臨床試験の実施計画策定に参加した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当無し

## 2. 学会発表

A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP) in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). Atsushi Ogawa, Hiroshi Kawamoto, Mari Saito Oba, Ako Hosono, Yoshiyuki Kosaka, Junichi Hara, Yuji Ishida, Kenji Yamada, Katsuyoshi Koh, Yasuhiro Okamoto, Hideo Mugishima, Atsushi Kikuta, Takashi Taga; 2014 ASCO Annual Meeting, 2014/6/2, Abstract No 10055

## H. 知的所有権の取得状況

該当無し

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する  
2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究  
再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発  
a. プロジェクトの総合進捗

担当責任者 原 純一 大阪市立総合医療センター副院長

**研究要旨**

再発小児がんは適応を有する薬剤がほとんどないこともあり、標準的な治療法が定まっていない。再発標準治療の確立を目的として、本研究では再審査期間が終了（間近）した安全性の高い殺細胞薬での併用療法と肉腫に適応のある分子標的薬剤の開発を行う。そのために実施する臨床試験計画を立案するために、班会議に参加して助言を行った。本会議をもって試験計画がほぼ確定した。

**A. 研究目的**

小児固形腫瘍が再発した場合、標準的なレジメンが確立していない。また、適応を有する薬剤もわずかに止まる。本研究では3種類の臨床試験を行うことでこれらの課題を解決することを目指す。

**B. 研究方法**

班会議に参加し、臨床試験計画の作成に助言を行う。

（倫理面への配慮）

試験計画は各参加施設でのIRBの承認を受ける。症例情報は匿名化し、個人が同定できないようにし、登録番号と実名の変換表は登録施設にて保管する。

**C. 研究結果**

班会議に参加し、臨床試験計画について議論を行った。試験計画の最終案が決定された。

**D. 考察**

今回検証の対象とした抗がん剤はすべて再審査期間終了後または間近の薬剤である。ドラッグラグを最短とするため、こ

れら適応を有さない薬剤のエビデンス形成の重要度は高い。

**E. 結論**

臨床試験計画は予定どおり確定された。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし



厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する  
2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究  
再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発  
a. プロジェクトの総合進捗

担当責任者 菊田 淳 福島県立医科大学小児腫瘍部門長兼病院教授

研究要旨

小児がん治療で最も予後に影響し、喫緊の課題である再発標準治療の確立を目的として本年度は3つの臨床試験「再発骨肉腫に対するテモゾロミド+エトポシド（TE）とゲムシタビン+ドセタキセル（GD）のランダム化第II相試験」「再発小児固形腫瘍・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対するイリノテカン+ゲムシタビン（IG）の第I/II相試験」「再発小児肉腫に対するpazopanib維持療法のランダム化第II相試験」の実施計画の立案を開始した。

A. 研究目的

小児がん治療で最も予後に影響し、喫緊の課題である再発標準治療の確立を目的に再審査期間終了（間近）の安全性の高い殺細胞薬での併用療法と肉腫に適応のある分子標的薬剤の開発を行う。

小児がんの1/3を占める固形腫瘍の長期生存率は4-6割に過ぎない。小児固形腫瘍の疾患毎の研究グループは欧米標準初発時治療を導入し、標準治療開発組織の形成と治療の国内均てん化を達成した。一方、欧米では同時期に、企業開発が行われない現実に対して、公的助成を利用した医師主導の薬剤開発や併用療法開発の基盤を確立し、早期開発から標準治療までの一連の開発を可能にする組織を形成した。国内には早期開発と再発治療を検討する基盤がないため、新たなドラッグ・ラグの増加が必至で、再発治療も欧米と比して非常に乏しい。そのため現在国内での小児がん治療で最優先とすべき開発は再発治療である。本研究は再発小児固形がん症例に対して、早期の有効性が知られる薬剤を用いた併

用療法開発であり、再発例の治療選択が少ない現在、試験実施自体が生存期間延長に寄与する可能性も高く直接患者メリットになることが想定される。

併用療法においては適応外薬品を含むが、再審査期間終了（もしくは直前）の殺細胞性薬であり特性もよく知られる一方で、先進性は低く、市場価値もないため、治験・先進医療の対象とはなりにくい。このような薬剤では有効性・安全性情報の蓄積もないうまま徐々に適応外使用が一般化するという状況が続いてきた。適応外薬でも再審査期間終了頃の保険償還実績のある薬剤・併用療法を試験設定で検討することで、患者安全性の確保と臨床情報蓄積が達成でき、先行研究班同様、直接・間接の本試験で評価する適応外薬の適応拡大資料となり得る。

また早期開発および標準治療開発をつなぐ必須の要素である併用開発が安定して実施できれば、本邦小児がん治療開発のシステム化が達成されるメリットは大きい。

## B. 研究方法

試験①: 再発骨肉腫に対するテモゾロミド+エトポシド (TE) とゲムシタビン+ドセタキセル (GD) のランダム化第II相試験

目的: 再発骨肉腫例に対して、3rd line療法であるGDを同時対照としてTEの有効性・安全性を評価する。なおGD既使用歴でTE実施する例、TE既使用歴でGD実施する例の有効性・安全性評価も副次的な目的とする。

対象: 再発骨肉腫 (1歳以上60歳以下)。GD、TEいずれも使用歴がない。

治療方法: 割りつけられた群がA群であればレジメン1 (GEM (点滴静注) +DOC (点滴静注)) 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。それぞれのレジメンで3コース以上実施した症例のうちPRが確定した場合においては、プロトコル治療を中断し、手術を行うことができる。なお、手術にてCRとなった場合は、経過観察を行い、その後PDと判断されたらもう一方のレジメンに移行する。一方、手術後も残存腫瘍がある場合には、手術前と同じプロトコル治療を再開する。

試験②: 再発小児固形腫瘍・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対するイリノテカン+ゲムシタビン (IG) の第I/II相試験

目的: 再発小児固形腫瘍、特に神経芽腫に対して、奏効が得られにくいイリノテカン (I) にゲムシタビン (G) を併用することで、有効性増強を目指す。また、新たな2

nd lineレジメン確立を目的とする。

小児～若年成人期の再発・難治固形腫瘍患者に対して、イリノテカンとゲムシタビンの併用療法の用量規制毒性 (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。

治療方法: 本試験の第I試験においては「Ⅱ」に従い、レベル0から開始する。DLTの発現が3割を超えない用量レベルとして割付を行い、得られた最終的な用量レベルをMTDとする。

用量レベル	I (1回投与量) (mg/m <sup>2</sup> )	G (1回投与量) (mg/m <sup>2</sup> )
-1	25	650
0	30	800
1	40	800
2	40	1000
3	50	1000

エンドポイントと試験デザイン: 主要評価項目、第I相はDLT、第II相は無増悪生存期間 (Progression-Free Survival; PFS)。第II相は単群デザイン。Gの薬物動態を第I相1コースで測定する。

試験③: 再発小児肉腫に対する pazopanib 維持療法のランダム化第II相試験

(目的) pazopanibの維持療法の早期有効性・安全性を評価する。

(対象) 小児再発肉腫で (放射線照射を含め) 再発治療終了例

(治療方法) 適応量で連日内服。

(エンドポイント) PFS (主要)

(試験デザインと症例設定)

群毎に有効性評価を実施し、閾値4か月、期待値8か月、片側  $\alpha=0.1$ 、 $\beta 0.25$  で各群20人。直接比較は行わず、毒性を考慮して標準治療開発での候補レジメンを決定す

る。

#### (倫理面への配慮)

両試験と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の倫理指針に従って以下を遵守している。

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。試験さんについて患者さんまたは代諾者からの自発的同意を文章で得ること。データの取り扱い規定、個人情報保護を厳守すること。効果安全性検討委員会を組織し、研究開始前及び研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

試験①～③に関して研究代表者、他の施設代表者、臨床統計家、薬物動態解析担当研究者、データセンター責任者を交えて試験計画の検討を行った。(2015年2月11日) 試験①、②に関しては平成26年度中に試験計画を確定し、平成27年度早々に登録を開始する。試験③に関しては平成27年度早々に試験計画を確定することとなった。

#### D. 考察

試験①及び②に関しては比較的順調に試験計画の策定が進んでおりほぼ業務実施計画通りの進捗となっている。試験③に関しては、目的および試験デザインの再検討を行い速やかに試験計画策定を進める予定である。

#### E. 結論

本年度は本研究の主目的である小児固形腫瘍再発標準治療の確立にむけて、3つの臨床試験の実施計画を進めた。試験開始後は速やかに倫理審査等を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当無し

##### 2. 学会発表

A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP) in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). Atsushi Ogawa, Hiroshi Kawamoto, Mari Saito Oba, Ako Hosono, Yoshiyuki Kosaka, Junichi Hara, Yuji Ishida, Kenji Yamada, Katsuyoshi Koh, Yasuhiro Okamoto, Hideo Mugishima, Atsushi Kikuta, Takashi Taga; 2014 ASCO Annual Meeting, 2014/6/2, Abstract No 10055

#### H. 知的所有権の取得状況

該当無し

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

再発小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代固形腫瘍に対する  
2剤併用化学療法についての多施設共同臨床研究  
再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発  
a. プロジェクトの総合進捗

担当責任者 上田 孝文 国立病院機構大阪医療センター 整形外科入院診療部長

研究要旨

小児がんの1/3を占める固形腫瘍は4-6割の長期生存に過ぎない。小児固形腫瘍の疾患毎の研究グループは欧米標準初発時治療を導入し、標準治療開発組織の形成と治療の国内均てん化を達成した。一方、欧米では同時期に、企業開発が行われない現実に対して、公的助成を利用した医師主導の薬剤開発や併用療法開発の基盤を確立し、早期開発から標準治療までの一連の開発を可能にする組織を形成した。国内には早期開発と再発治療を検討する基盤がないため、新たなドラッグ・ラグの増加が必至で、再発治療も欧米と比して非常に乏しい。そこで本研究では3試験4レジメンの検討を行う。①先行研究で独自開発の、テモゾロミド(T)とエトポシド(E)併用療法(TE)で、小児・思春期肉腫で最も再発治療の乏しい骨肉腫に対し7例中3例の部分寛解を得た。そこで再発治療として一般化しつつあるゲムシタピン(G)＋ドセタキセル(D)併用療法(GD)をとしたTEの第II相試験の試験計画を策定する。GDの適応拡大のためのエビデンス形成も目的とする。②イリノテカン(I)は再発小児固形腫瘍で適応薬であるが、併用療法開発は十分ではない。神経芽腫ではGの効果およびIとGの相乗効果の非臨床報告がある。有効性検討は少ないがIとGの併用(IG)開発は成人で過去にみられ用量設定情報がある。再発固形腫瘍に対してIGをCRMを利用した第I/II相デザインでI相を最初に、次の段階としてII相を神経芽腫について一定数確保するデザインで試験計画を策定する。③初回再発治療後部分寛解以上例について疾患適応のあるパゾパニブの後療法について短期間・中期間のランダム化第II相試験の試験計画を策定する。とくに、整形外科における骨・軟部腫瘍領域に属する再発骨肉腫を中心に臨床試験実施計画の策定および実施に協力する。

A. 研究目的

希少がんの一つである小児・AYA世代における再発固形腫瘍(とくに整形外科骨軟部腫瘍領域における骨肉腫を中心として)に対する標準治療の確立を目的とすること。

B. 研究方法

試験1「再発骨肉腫に対するテモゾロミド＋エトポシド(TE)のゲムシタピン＋ドセタキセル(GD)を対照としたランダム

化第II相試験」では再発骨肉腫例に対して、3rd line療法であるGDを同時対照としてTEの有効性・安全性を評価する。なおGD既使用歴でTE実施する例、TE既使用歴でGD実施する例の有効性・安全性評価も副次的な目的とする。主要評価項目は奏効割合、スクリーニングを目的とし1:1のランダム化第II相試験として実施計画を策定する。

試験2「再発小児固形腫瘍に対するイリノテカン＋ゲムシタピン(IG)の第I/II相