

試験」では再発小児固形腫瘍、特に神経芽腫に対して、奏効が得られにくい I にゲムシタピンを併用することで、有効性増強を目指す。新たな 2nd line レジメン確立を目的とする。主要評価項目、第 I 相は DLT、第 II 相は CBR。第 II 相は単群デザインとする。G の薬物動態を第 I 相 1 コースで測定する。以上の試験実施計画を策定する。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」では pazopanib の維持療法の早期有効性を評価する。主要評価項目は PFS とする。ランダム化第 II 相試験で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。

とくに整形外科における骨・軟部腫瘍専門領域に属する再発骨肉腫を中心に、以上の試験実施計画の策定に協力する。

(倫理面への配慮)

とくに該当なし

C. 研究結果

今年度は、上記 3 試験の試験計画につき検討を行った。今後出来るだけ早期に臨床試験計画書を完成し、施設 IRB に承認申請を行い、臨床試験を開始する予定である。

D. 健康危険情報

とくになし

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura T, Matsumine A, Uchida A, Kawai A, Nishida Y, Kunisada T, Araki N, Sugiura H, Tomita M, Yokouchi M, Ueda T, Sudo A. Clinical outcomes of Kyocera Modular Limb Salvage system after resection of bone sarcoma of the distal part of the femur: the

Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *Int Orthop* 2014; 38(4): 825-830.

- 2) Yasui H, Naka N, Imura Y, Outani H, Kaneko K, Hamada KI, Sasagawa S, Araki N, Ueda T, Itoh K, Myoui A, Yoshikawa H. Tailored therapeutic strategies for synovial sarcoma: Receptor tyrosine kinase pathway analyses predict sensitivity to the mTOR inhibitor RAD001. *Cancer Lett* 2014; 347(1): 114-122.
- 3) Hayashi K, Iwata S, Ogose A, Kawai A, Ueda T, Otsuka T, Tsuchiya H. Factors that influence functional outcome after total or subtotal scapulectomy: Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *PLoS One* 2014; 9(6): e100119 (1-7).
- 4) Ueda T, Kakunaga S, Ando M, Yonemori K, Sugiura H, Yamada K, Kawai A. Phase I and pharmacokinetic study of trabectedin, a DNA minor groove binder, administered as a 24-h continuous infusion in Japanese patients with soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 2014; 32(4): 691-699.
- 5) Imura Y, Yasui H, Outani H, Wakamatsu T, Hamada K, Nakai T, Yamada S, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Combined targeting of mTOR and c-MET signaling pathways for effective management of epithelioid sarcoma. *Mol Cancer* 2014; 13(1):185(1-18).
- 6) Wakamatsu T, Naka N, Sasagawa S, Tanaka T, Takenaka S, Araki N, Ueda T, Nishizawa Y, Yoshikawa H, Itoh K. Deflection of vascular endothelial growth factor action by

SS18-SSX and composite vascular endothelial growth factor- and chemokine (C-X-C motif) receptor 4-targeted therapy in synovial sarcoma. *Cancer Sci.* 2014; 105(9): 1124-1134.

- 7) Outani H, Hamada K, Oshima K, Joyama S, Naka N, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H. Clinical outcomes for patients with synovial sarcoma of the hand. *SpringerPlus* 2014; 3: 649(1-5).

2. 学会発表

- 1) 上田孝文, 阪大整形腫瘍グループ. なにわ骨・軟部ベーシックセミナー「病理から考える軟部腫瘍治療へのアプローチ」. 第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2014年7月, 大阪.
- 2) 上田孝文. ランチョンセミナー5. 腫瘍用人工関節の合併症とその対策. 第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2014年7月, 大阪.
- 3) 上田孝文. Session 2. RANMARK Topics - 1. 骨巨細胞腫. RANMARK Symposium 2014, 2014年9月, 東京.
- 4) Ueda T, Nakai T, Kakunaga S, Kudawara I, Konishi E, Mano M. Case Conference: case 15-A case of 22-year-old female with left distal femoral bone tumor. The 2nd Japan-Korea Musculoskeletal Oncology Forum, Feb 2014, Tokyo.
- 5) Ueda T, Takahashi S, Araki N, Sugiura H, Yonemoto T, Takahashi M, Morioka H, Hiraga H, Hiruma T, Kunisada T, Matsumine A, Tanase T, Kawai A. Stratified efficacy analysis and pharmacokinetic (PK) analysis of Trabectedin from a randomized phase II study comparing Trabectedin and best supportive care (BSC) in patients (PTS) with translocation-related sarcomas (TRS).

19th CTOS Annual Meeting, Oct 2014, Berlin.

- F. 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 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

研究要旨

小児がんは全国で年間2500例程度の発症と極めて稀少ながんである。それら小児がんの1/3を占める固形腫瘍は4-6割の長期生存に過ぎない。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。

A. 研究目的

再発治療として一般化しつつある①ゲムシタピン（G）＋ドセタキセル（D）併用療法（GD）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。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した。当院では上記試験のうち①、③についてパイロット試験として症例を経験したのでそれらについて有効性・安全性に対して検討を加える。

B. 研究方法

①のG＋D試験に関しては当科で診療している8歳の骨肉腫の女児。他院で手術（腫瘍広範切除術）・first lineの化学療

法（CDDP,THP-ADR,IFO,MTX）を受けたが、約1年後に多発肺転移にて再発。当科紹介となった。当院でTOPO＋IFO,CPT-11＋VP-16,CBDCAの交代療法を行い、一部病巣の摘出術を施行できたものの、再び肺に再発。そこでG＋D療法を施行した。投与量は本試験より若干少ないG675mg/m²,D75mg/m²とした。

また③のパゾパニブの後療法であるが、1例は発症時10歳の頬部原発の胞巣型横紋筋肉腫の女児。治療（化学療法・手術・放射線療法）が終了したが、画像上造影効果のある残存腫瘍があるため、パゾパニブ投与。もう1例は発症時7歳の頸椎原発で、軟部組織に拡がるユーイング肉腫の女児。化学療法・放射線療法が終了したが、手術困難部位であり、かつ画像上造影される残存腫瘍があるため、パゾパニブ投与。

以上のパイロット症例から安全性と有効性を検討した。

（倫理面への配慮）

今回当科のデータはすべて患者のID番号で処理しており、患者実名が出ることは無く、患者の個人情報を守られている。また適応外投与の薬剤であることは、他の保健適応内の治療はすべて行った上での治

療抵抗例である（他に有効な治療法がない）ため、十分な説明を行い、家族に文書による同意を得て施行した。

C. 研究結果

骨肉腫に対する G+D 療法は、特に大きな副作用なく現在 2 クールが終了した。再発巣は著変なく、いわゆる stable disease である。骨髄抑制も軽微で現在は入院の上治療しているが、今後は外来での治療も可能な状況である。

また難治性軟部肉腫 2 例に対するパゾパニブ投与例は、両方に脱毛、皮膚の白斑、また 1 例については Grade3 の血小板減少を認めたが、いずれも継続投与が可能であり、現在も両例とも投与中である。有効性については、両例とも stable disease で残存する腫瘍の増大は認めていない。

D. 考察

再発例に対しても造血細胞移植が絶大な威力を発揮する造血器腫瘍とは異なり、固形腫瘍の再発例・治療抵抗例の予後は極めて不良であり、確立された治療法もない。また小児がんに適応のある化学療法剤は限られており、今後は小児の再発・治療抵抗例に対する標準的治療法の確立が望まれる。しかし圧倒的に稀少がんであり、対象症例がごく少数に限られることから製薬企業による臨床治験は全く望めないため、こういった医師主導型の臨床試験によるエビデンスの蓄積は極めて大切と考え、そういった意味でも本班研究は重要であると思われた。

E. 結論

今回治療抵抗性の再々発の骨肉腫に G+D 療法を、また同じく難治性の骨・軟部腫瘍の 2 例に対するパゾパニブのパイロット試験を施行した。

全例副作用については軽微でかつ許容範囲であり、安全性には問題が無かった。

有効性はいずれも投与期間が短く、結論は出せないものの、3 例とも SD 状態を維持している。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

植村優、小阪嘉之、小川淳 他 第 56 回日本小児血液・がん学会 「vinorelbine + cyclophosphamide による低侵襲外来治療にて長期無増悪生存を維持している sPNET の一例」

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 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

研究要旨

小児がんの1/3を占める固形腫瘍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

A. 研究目的

小児がんの1/3を占める固形腫瘍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。

B. 研究方法

①ゲムシタビン(G)＋ドセタキセル(D)併用療法(GD)、②GD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)＋ゲムシタビン(G)併用療法、③パゾパニブを、再発性小児固形腫瘍に対して投与してその治療効果を検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権擁護上の配慮をし、研究対象者に対する不利益、危険性がないようにし、説明と同意を得るようにする。

C. 研究結果

予定している3試験の試験計画が完成した。試験1「再発骨肉腫に対するテモゾロミド＋エトポシド(TE)のゲムシタビン＋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。

試験2「再発小児固形腫瘍に対するイリノテカン＋ゲムシタビン(IG)の第I/II相試験」では再発小児固形腫瘍、特に神経芽腫に対して、奏効が得られにくいIにゲムシタビンを併用することで、有効性増強を目指す。

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」ではpazopanibの維持療法の早期有効性を評価する。主要評価項目はPFSとする。

D. 考察

研究計画、プロトコルは慎重に検討して、成果の出せそうな研究計画ができたと考えられる。

E. 結論

試験計画が完成し、次年度に実行に移せる状況である。

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

なし

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 多賀 崇 滋賀医科大学 小児科講師

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、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。本研究では以下の3試験の検討を行う。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)と再発治療として一般化しつつあるゲムシタビン(G)＋ドセタキセル(D)併用療法(GD)とのランダム化第II相試験の策定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。再発固形腫瘍に対してIG第I/II相デザインでI相を最初に、次の段階としてII相を行う試験計画を策定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相試験の策定。

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ビン(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。

B. 研究方法

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

予定している3試験とも本年度中に試験計画の完成をめざす。

試験1「再発骨肉腫に対するテモゾロミド+エトポシド (TE) のゲムシタビン+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+ゲムシタビン (IG) の第I/II相試験」では再発小児固形腫瘍、特に神経芽腫に対して、奏効が得られにくいIにゲムシタビンを併用することで、有効性増強を目指す。新たな2nd lineレジメン確立を目的とする。主要評価項目、第I相はDLT、第II相はCBR。第II相は単群デザインとする。Gの薬物動態を第I相1コースで測定する。以上の試験実施計画を策定する。

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」ではpazopanibの維持療法の早期有効性を評価する。主要評価項目はPFSとする。ランダム化第II相試験で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。以上の試験実施計画を策定する。

b. 臨床試験の有害事象報告システムに

関わる技術開発

各臨床試験の試験管理はJCCGのデータセンターである成育医療研究センター（分担：瀧本）で実施する。各臨床試験共通の有害事象報告システムを設計・開発する。

c. 試験計画検討会、試験参加施設代表者会議の実施

試験計画検討会は各臨床試験の主任研究者、データセンター代表者、生物統計担当者、研究代表者等で行う。試験の開始前には試験参加施設代表者会議を行い情報の共有を図る。

（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

平成27年2月11日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、これまでの活動内容と立案されている3試験に関して討論、意見交換を行った。その結果、立案されている3試験の来年度早々の試験開始予定となった。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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 尾崎 敏文 岡山大学大学院 整形外科学教授

研究要旨

1993年から2011年に当院で治療を行った5年以上経過観察可能で初診時年齢が30歳未満、最終観察時の年齢が20歳以上の生存骨肉腫患者27例の化学療法の合併症、二次がんの発生状況について検討した。化学療法の晩期合併症として、イフォスファミド（IFO）使用群で有意に慢性腎障害発生率が高く、IFO使用例では、腎障害の定期スクリーニング検査が必要であると考えた。

骨肉腫患者では、転移・再発の検索だけでなく、腎障害、二次がんなどの晩期合併症の発生に留意し、長期経過観察を行うことが必要である。

A. 研究目的

骨肉腫は骨原発の悪性腫瘍のなかで最も多く、第二次骨成長期に好発し、約45%が10歳代で特にその後半にピークがある。近年、集学的治療により骨肉腫患者の治療成績は著明に向上したが、長期予後の得られた患者の治療後のQOLの低下や晩期障害が問題となる場合がある。今回、長期生存の得られた骨肉腫患者の二次がん、晩期合併症の発生状況について検討した。

B. 研究方法

1993年から2011年に当院で治療を行った骨肉腫110例中、5年以上経過観察可能で初診時年齢が30歳未満、最終観察時の年齢が20歳以上の生存患者27例を対象とした。男性17例、女性10例で、初診時年齢は平均16歳（9-29）、観察期間は平均156ヵ月（71-244）、最終観察時平均年齢は平均29歳（21-42）であった。化学療法のプロトコールはNECO-93J、95Jを中心に行い、最終観察時患肢温存例が23例、回転形成術を含む切離断例が4例であった。これらの

症例の二次がんの発生状況、化学療法の晩期合併症について検討した。

倫理面への配慮

ヒトを対象とする医学研究の倫理規範を示すヘルシンキ宣言にのっとり、対象者の個人情報等に留意して、研究を実施した。

C. 研究結果

二次がんは1例に生じ、骨肉腫治療開始後18年で肺癌を発症した。腎障害の発生時期は、化学療法施行中が14例（発生時の投与薬剤AP 7例、IFO 6例、MTX 1例）で、化学療法施行後に4例で腎障害を発生した（表1）。

表1. 腎障害発生症例

治療時 年齢	原発巣に対する 発生部位	プロトコール	薬剤使用量 IFO (g/m ²)	CDDP (mg/m ²)	腎障害 発生時期	発生時 Cr値	最終観察時 Cr値
17	脛骨	その他	-	480	AP	1.58	0.58
20	大腿骨	JCOG0905	-	420	AP	1.94	0.65
25	股骨	NECO95J	-	480	AP	1.42	0.72
23	肋骨	NECO95J	16	240	MTX	1.21	1.03
36	大腿	その他	37	120	AP	1.19	0.55
24	上腕骨	JCOG0905	84	480	IFO	1.14	1.51
15	腸骨	その他	15	120	IFO	1.71	0.938
39	大腿骨	NCC12003	48	456	AP	1.21	1.17
25	大腿骨	NCC12003	84	600	AP	0.85	0.88
12	脛骨	NECO95J	64	240	AP	1.14	1.22
47	大腿骨	NECO95J	32	240	IFO	1.38	1.41
18	脛骨	NECO95J	106	720	IFO	1.20	0.97
34	仙骨	その他	96	700	IFO	0.90	0.92
24	大腿骨	その他	15	456	IFO	1.35	2.0
17	脛骨	NECO93J	110	600	治療後14年	3.6	4.0
16	大腿骨	NECO93J	160	600	治療後7年	1.47	1.75
12	大腿骨	NECO95J	96	480	治療後2年	1.20	1.25
9	大腿骨	NECO95J	60	480	治療後3年	1.21	1.17

慢性腎障害を認めた全例でIFO使用歴あり。

IFO使用群で有意に慢性腎障害発生率が高かった(表2)。

表2. IFO使用による慢性腎障害発生率

	最終観察時		発生率(%)	
	腎障害あり	腎障害なし		
IFO使用あり	13	38	25.4	<i>p=0.0143</i> Fisher's exact test
IFO使用なし	0	19	0	

D. 考察

化学療法の晩期合併症としてIFO使用群で、化学療法終了後、長期の経過で腎障害を発生する場合があります、再発・転移の検索だけでなく血液検査や、尿検査も定期的に行う必要がある。

また化学療法低感受性の症例では、IFOの投与量が増加するため、IFO併用の化学療法の有用性についての検討も、重要な課題である。

E. 結論

骨肉腫患者では、転移・再発の検索だけでなく、腎障害、二次がんなどの晩期合併症の発生に留意し、長期経過観察を行うことが必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①Fujiwara T, Takahashi RU, Kosaka N, Nezu Y, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014 2:3:e189
- ②Fujiwara T, Kunisada T, Takeda K, Uotani K, Yoshida A, Ochiya T, Ozaki T. MicroRNAs in soft tissue sarcomas: overview of the accumulating evidence and importance as novel biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014:592868.

- ③Fujiwara T, Katsuda T, Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, Takahashi RU, Takeshita F, Kubota D, Kondo T, Ichikawa H, Yoshida A, Kobayashi E, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. Clinical relevance and therapeutic significance of microRNA-133a expression profiles and functions in malignant osteosarcoma-initiating cells. *Stem Cells*. 2014 32(4):959-973
- ④Nakada E, Sugihara S, Kunisada T, Ozaki T. Long-term follow-up of resection-replantation for sarcoma in the distal radius. *J Orthop Sci*. 2014 19(5):832-837.
- ⑤国定 俊之, 武田 健, 藤原 智洋, 柳井 広之, 尾崎 敏文. 【切除縁評価法の問題点: 悪性骨腫瘍】 *日整会誌*. 2014 88(9):558-594
- ⑥藤原 智洋, 武田 健, 国定 俊之, 尾崎 敏文. 【軟部腫瘍の診療における評価法の活用】 *関節外科* 2014 33(10):182-210

2. 学会発表

- ①骨肉腫患者治療後の長期的問題点 武田 健, 国定 俊之, 長谷井 嬢, 上原 健敬, 大森 敏規, 尾崎 敏文 第88回日本整形外科学会学術総会 (2014/5/22-25) 神戸・神戸国際会議場
- ②AYA世代の進行期肉腫の治療戦略 進行期骨肉腫AYA患者に対する緩和ケアチームの早期介入 国定 俊之, 武田 健, 松岡 順治, 尾崎 敏文 第27回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2014/7/17-18) 大阪・大阪国際会議場
- ③がん治療の個別化における形成外科の役割、期待と現状 骨軟部悪性腫瘍の治療診断・切除・再建 尾崎 敏文, 国定 俊之, 武田 健, 藤原 智洋, 長谷川 健二郎, 木股 敬裕 第52回日本癌治療学会 (2014/8/28-30)

横浜・パシフィコ横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

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 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：小児がん拠点病院を軸とした小児がん医療提供体制のあり方を検討するために、小児がん患者の動態調査を開始した。本年度は関東甲信越地域における小児がん拠点病院4病院における、拠点病院指定前後での紹介患者数、逆紹介患者数の変化を調査した。この結果、紹介患者数については、指定前後で変化は見られなかったが、逆紹介患者数については増加の傾向がみられた。今後は対象を広げて小児がん患者の動態調査を継続する。

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。

B. 研究方法

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ビン（G）＋ドセタキセル（D）併用療法（GD）を対照としたTEの第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を第I/II相デザインでI相を1年目、

II相を2, 3年目に神経芽腫を一定数確保するデザインで実施する。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ランダム化第II相試験を実施する。

（倫理面への配慮）

研究はすべてヘルシンキ宣言に則って行われる。患者の個人情報は一切、病院外に漏れることはない。

C. 研究結果

①骨肉腫に対するGD併用療法を対象としたTEの第II相試験と、②再発固形腫瘍を対象としたIGの第I相試験については、プロトコールコンセプトがほぼ完成し、平成27年度前半に臨床試験が開始できるようにフルプロトコールを準備中である。③軟部肉腫の初回再発治療後部分寛解以上例に対するパゾパニブの後療法のランダム化第II相試験については、プロトコールコンセプトの第一次案を作成し、班会議で検討を行った。
平成27年度後半の試験開始が目標である。

D. 考察

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。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、Tとも適応拡大を目指すに至っている。

現在計画中の3試験を実施することで、小児・AYA世代固形腫瘍に対する再発標準治療の確立を図っていきたい。

E. 結論

再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する3つの臨床試験を準備中である。再発標準治療の確立が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. ○Arakawa A, Oguma E, Aihara T, Kishimoto H, Kikuchi A, Hanada R, Koh K.: Long-Term Follow-Up Results of the Observation Program for Neuroblastoma Detected at 6-Month Mass Screening. *J Pediatr.* 2014;165(4):855-7

2. ○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 Sy

stem. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(4):241-5

3. ○漆原 康子, 原 太一, 山田 哲史, 藤永 周一郎, 内田 広夫, 康 勝好: 腹部コンパートメント症候群を呈し腎代替療法を要した神経芽腫の1女児例(原著論文) *日本小児腎不全学会雑誌* 2014;34:130-132

G. 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

2. その他.

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 平賀 博明 北海道がんセンター 腫瘍整形外科医長

研究要旨

骨肉腫のkey drugであるドキソルビシン、シスプラチン、メトトレキサート、イホスファミドの4剤に耐性となった再発骨肉腫に対するテモゾロミドとエトポシドの2剤併用療法の意義をゲムシタビン+ドセタキセルと比較することにより検討する。

A. 研究目的

骨肉腫非転移例に対する補助化学療法を含めた初期治療は、臨床試験を通じて標準化がすすんでいる。しかし再発後、key drugであるドキソルビシン(ADM)、シスプラチン(CDDP)、メトトレキサート(MTX)、イホスファミド(IFO)の4剤に耐性となった再発骨肉腫に対する化学療法は確立していない。本研究の目的は、再発骨肉腫に対する3rd lineの化学療法を確立することである。

B. 研究方法

前治療としてADM、CDDP、MTX、IFOの4剤をすべて用いた再発骨肉腫を対象とする。治療は、現在普及しつつあるゲムシタビン+ドセタキセルの2剤併用療法と、本班研究で行われた第Ⅱ相試験で奏効例が得られたテモゾロミド+エトポシドの2剤併用療法のランダム化第Ⅱ相比較試験として行う。主要評価項目は無増悪生存期間とする。本研究は多施設共同研究であり、当施設は症例登録に協力する。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

平成27年2月11日に、第1回の班会議が行なわれ、本試験のコンセプトについての討議が行なわれた。その結果、試験治療について若干の修正が行なわれた。

D. 考察

本試験は、今まで臨床試験の対象となることが少なかった再発骨肉腫を対象としており、その意義は大きい。また、小児科医と整形外科医が共同して多施設で行う実施体制を予定しており、今後の小児・AYA世代の固形腫瘍進行例に対する国内の臨床試験実施にむけて試金石となる可能性がある。

E. 結論

前治療としてADM、CDDP、MTX、IFOの4剤をすべて用いた再発骨肉腫を対象とし、ゲムシタビン+ドセタキセルと、テモゾロミド+エトポシドを試験治療とするランダム化第二相比較試験に参加予定である。現在、実施にむけて準備中である。

F. 健康危険情報

試験開始前であるため該当せず。

G. 研究発表

本研究に関するものは該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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 木村 利美 東京女子医科大学病院 薬学部長

研究要旨

ICH E11でも提案されているが、小児・AYAにおける薬物動態(PK)試験の実施計画には、成人データの外挿やPBPKによるモデル&シミュレーション (M&S) などにより小児のPKを予測すること、血液サンプリングの最適化が有用であると考えられる。近年、PK解析および臨床における薬物動態試験を効果的に行うためのソフトウェアが種々開発されている。本研究ではそれらの情報を入手し、実際の使用性について評価した。M&S を実施可能なソフトウェアとしてNONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model) 、Phoenix (Trial Simulator, Simcyp, WinNonlin, NLME) 、PK-Sim、WinBugs、Rなどが対象となった。Phoenix、PK-SimはGUIによるモデル設定であり、操作性が良いと思われた。血液サンプリングの最適化を行うには、小児のPKを予測することが必要となるが、PhoenixおよびPK-Simには小児モデルのデータベースが用意されている。NONMEM、Phoenixでは、サンプリングポイントの設定と仮想的な母集団の作成により、PKパラメータの推定性を評価することで、血液サンプリングの最適化を行えることが確認された。

A. 研究目的

小児・AYA(Adolescent and Young Adult)世代の悪性固形腫瘍において抗腫瘍剤を投与した際の薬物動態の検討は国内外においてほとんど検討されていないのが現状である。小児の薬物動態は発育過程に伴い大きく変遷するばかりでなく、採血も困難なため、薬物動態解析を行う方法論は臨床試験を行う前に十分に検討されなければならない。

平成12年12月15日医薬審第1334号医薬安全局審査管理課長通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が通知され、小児臨床試験実施の問題点、一般概念が記載されている。疾患経過が成人や年長の小児と類似した適応症の場合、既存の有効性を外挿することが可能と考えられ、小児用量の決定には対象となる可能

性のある各年齢層の小児において、安全性試験とともに薬物動態試験が必要である

とされている。実施にあたっての実際的な考察として、ポピュレーションファーマコキネティクス (Population Pharmacokinetics ; PPK) や微量測定法による血中濃度測定法などが紹介されている。

特に小児・AYAにおいては、成人データの外挿やPBPKによるモデル&シミュレーション (M&S) などが有用であると考えられ、ICH E11では成人データのM&Sからのサンプリングタイムが有用としている。

具体的に薬物動態試験の計画や薬物動態解析を行うにあたっては、種々のソフトウェアが必要となり、本研究では実際にM&SやPK (PPK) 解析を行えるソフトウェア

を調査し、一部、実際に使用評価を行う。

B. 方法

1. M&Sソフトウェアの調査・評価
2. PK(PPK)解析ソフトウェアの調査・評価

C. 結果・考察

1. M&Sソフトウェアの調査・評価

M&S を実施可能なソフトウェアとしてNONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model)、Phoenix (Trial Simulator、Simcyp、WinNonlin、NLME)、PK-Sim、WinBugs、Rなどが対象となった。WinBugs、Rを除き、有料ライセンス制のソフトウェアである。

・NONMEMの活用

NONMEMはICON社から供給されている。小児・AYAのM&Sを行うことが出来る可能対しては、腎排泄型の薬物の場合；血清クレアチニンやクレアチニンクリアランス、GFR、肝代謝型の場合；BWやBSAなどである。性として、小児のPK/PPKモデルが報告されている場合と成人のPK/PPKモデルが報告されている場合の二通りが考えられた。小児のPK/PPKモデルが報告されている場合にはPPKパラメータをモデル式として作成することでM&Sが可能である。成人のPK/PPKモデルを小児に外挿する場合には、モデル式に小児の薬物動態特性を反映できる共変量が必要である。具体的には分布容積 (Vd) に対しては、Body Sizeを表す体重 (BW) や体表面積 (BSA) など、クリアランス (CL) に

NONMEMには小児の薬物動態特性を反映する上記共変量のデフォルトのモデルが存在しないため、解析者が適当なモデル式を設定する必要がある。例えば、小児の腎機能の算出式であるSchwartzの式などを、クリアランス特性としてモデル式に組み入れることを要する。また、NONME

Mは乱数を発生させる関数がなかったため、シミュレーションを行う仮想母集団をソフトウェア内で作成することができない。そのため、エクセルやR、WinBUGS、クリスタルボールなどで乱数を発生させるが必要となるが、エクセルにおいては正規分布、ポアソン分布、二項分布、ガンマ分布、ベータ分布などから、ランダムサンプリングすることが出来ない。

抗腫瘍剤である塩酸イリノテカンについて、6ポイント採血を設定した2コンパートメントモデルに従ったM&SをNONMEMで行ったところ、誤差モデルの設定の違いなどでも適切な収束値が得られず、不安定な解析結果が多く認められた。これらのことはM&Sによって解析段階を想定したサンプリングの最適化を図ることが可能であると考えられた。

・Phoenixプラットフォームの活用

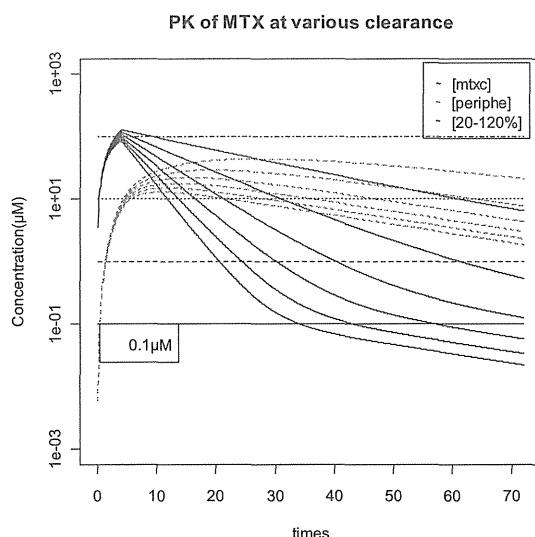
Phoenixプラットフォームはサターラ社から供給されている。プラットフォームにはTrial Simulator、Simcyp、WinNonlin、NLMEなどがあり、M&Sができる環境にある。上述したNONMEMの機能はほぼ充足されGUI (graphical user interface) でモデル構築が可能となっている。さらにTrila Simulatorでは、臨床試験のデザインを想定したM&Sを行うことが可能であること、Simcypでは小児の薬物動態特性がデフォルトで設定されている。既報のPKモデルがない場合であっても、薬剤の物理化学的特性から、生体内での挙動を推定するPBPKを実施することも可能となっている。モデル設定に関しては、経口、静注、点滴静注、ラグタイム、1～2コンパートメントモデルなど、一般的な薬物動態解析に用いるモデル、更に複雑なモデルもGUIで処理でき、PPK解析後のブートストラップやバリデーションにも対応している。またNONMEMと異なり、ソフトウェア内での乱数発生が可能であり、基本的

にPhoenixのプラットフォーム上でM&SやPPK解析が可能である。全ての解析プロセスをログで残すことができるため、M&Sのみならず、承認申請にあたっては環境が整っていると考えられる。

・ Rの使用

Rはフリーウェアである。NONMEMやPhoenixと異なり、薬物動態解析モデルの設定にあたり、必ず微分方程式を設定しRunge-Kutta-Gill法などにより解を求める必要があるが、NONMEMやPhoenix同様に自由度の高い解析を行える。

乱数を発生させM&Sも可能であり、R用に開発された様々なオプションを使用することができる。プログラム言語に精通していなければならない。薬物動態解析用に開発されたソフトウェアではないが、実際に抗腫瘍剤のメトトレキセートの小児薬物動態のM&Sを実施することまでは可能であった。



パラメータ推定の方法は不明であり、採血におけるサンプリングポイントの最適化については検討できなかった。

・ PK-Simの活用

具体的な使用評価はできなかったが、PK-SimはCTCライフサイエンスから提供さ

れている。成人データからの小児臨床試験デザインをシミュレーションできるとされている。PBPK、M&Sが可能なソフトウェアである、

・ WinBUGS

フリーウェアとして開発されたソフトウェアである。実際に使用を試みたが、M&S迄には至らなかった。2014年7月に日本製薬工業協会より日本語マニュアルが提供されている。マニュアルによるとマルコフ連鎖モンテカルロ (Markov chain Monte Carlo; MCMC) 法によりベイズ階層モデルの解析が行えるが、データ加工機能がないため、他のソフトウェアとの連動が推奨されている。GUIのようだが、プログラミングを要する。

E. 結論

小児・AYAにおける薬物動態(PK)試験の実施計画において、Phoenixのプラットフォーム上では、小児モデルが設定されており、M&Sと共にパラメータ推定による血液サンプリングの最適化を行えることが確認された。

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 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

研究要旨

再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発を目指して、3つの臨床試験を作成した。

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とする。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。

B. 研究方法

本研究では3試験4レジメンの検討を行う。①先行研究において小児・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例の部分寛解が得られたテモゾロミド(T)とエトポシド(E)併用療法(TE)を、一般化しつつある療法であるゲムシタビン(G)＋ドセタキセル(D)併用療法(GD)と比較する第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に適応があるが、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に相乗効果があるという非臨床の報これらに基づき、再発固形腫瘍に対して、イリノテカン(I)＋GをContinual Reassessment Method法を利用した第I/II相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。

（倫理面への配慮）

それぞれに研究は、個別に当院の倫理委員会および審査を受け、対象患者および家族には、治療の効果、有害事象などについて説明し、同意を得る。

C. 研究結果

本年は、上記の3試験を完成させるために、のデザイン、対象、評価方法、有害事象発生時の対応、情報共有の方法について検討し、合意を得た。

D. 考察

これらの試験は、小児がん治療で最も予後不良の再発・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法を開発することを通じて、適応拡大を目指すもので非常に有意義である。

E. 結論

再発小児・AYA世代固形腫瘍に対する新規化学療法の開発を目指して、3つの臨床試験を作成した。