

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 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

我が国では小児・AYA世代固形腫瘍再発例に対する再発治療を検討する基盤が存在しない。本研究では以下の複数の臨床試験を行う。①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)を比較する第II相試験の試験計画を策定する。②再発固形腫瘍に対してイリノテカン(I) G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。

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う。当臨床研究への参加施設は小児科と整形外科の混合であり、各々の立場から議論を深めることが可能である。

当施設内では、AYA世代から成人例の登録が多くなることが予想されるため、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い。

(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礁試験への参加を得る。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る。

C. 研究結果

今年度は登録が開始された臨床試験が無く、班会議に参加し、策定中の試験デザインの検討を行った。

D. 考察

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、これまでの成人から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

臨床研究デザインを検討する班会議に

参加した。早期の臨床試験開始と症例の集積に努力したい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文

Sugiura H., Nishida Y., Nakashima H., Yamada Y., Tsukushi S. and Yamada K. Surgical procedures and prognostic factors for local recurrence of soft tissue sarcomas. *J Orthop Sci* 19: 141-149, 2014

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 Apr 3. [Epub ahead of print]

発表

山田健志：腎発生骨外性ユーイング肉腫肺転移例。2013年度日本ユーイング肉腫研究グループ総会 症例検討会、2014年1月26日、東京

大田剛広、山田健志、細野幸三：肺・胸膜多発転移による血胸で発症した16歳男性の大腿筋肉内軟部悪性腫瘍。第65回東海小児がん研究会、2014年2月1日、名古屋

細野幸三、山田健志、大田剛広：右肋骨腫瘍の一例。第31回静岡骨軟部腫瘍研究会、2014年2月8日、浜松

Kenji Yamada, Takehiro Ota and Kozo Hosono. A case of giant neurofibroma in the right buttock of 30-year-old female.

2nd Japan-Korea Musculoskeletal Oncology Forum. 2014年2月7-8日、東京

大田剛広、山田健志、細野幸三、中西速夫、谷田部恭：右大腿骨遠位骨腫瘍の1例。第79回東海骨軟部腫瘍研究会、2014年4月5日、名古屋

能登公俊、細野幸三、山田健志：軟部腫瘍との鑑別を要した手掌部血腫の2例。第236回整形外科集談会東海地方会、2014年6月14日、名古屋

能登公俊、細野幸三、山田健志：原発不明がん脛骨単発骨転移の1例。第4回 名古屋結合組織研究フォーラム、2014年6月20日、名古屋

細野幸三、能登公俊、山田健志：腕神経叢に接した胸壁滑膜肉腫の1例。第31回骨軟部腫瘍治療法検討会、2014年6月21日、名古屋

山田健志、杉浦英志、西田佳弘、山田芳久、大田剛広、細野幸三：シンポジウムAYA世代の進行期肉腫の治療戦略。AYA世代進行期悪性骨・軟部腫瘍患者の治療経験。第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2014年7月17日～18日、大阪

筑紫聡、西田佳弘、杉浦英志、山田芳久、山田健志、高橋満、紫藤洋二、浦川浩、小澤英史、二村尚久、石黒直樹：上腕骨近位骨腫瘍切除後のclavicula pro humero法。第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2014年7月17日～18日、大阪

杉浦英志、吉田雅博、長谷川弘晃、西田佳弘、筑紫聡、山田健志、山田芳久：シンポジウム分子標的治療薬の時代へ：臨床編。軟部肉腫における分子標的治療薬の意義—パジパニブの有効性について—。第47

回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、
2014年7月17日～18日、大阪

吉田雅博、杉浦英志、長谷川弘晃、山田健志：後腹膜発生軟部肉腫の手術治療成績。
第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2014年7月17日～18日、大阪

大田剛広、山田健志、細野幸三：当科における四肢末梢部骨・軟部腫瘍症例の検討。
第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2014年7月17日～18日、大阪

中島浩敦、山田健志、吉田雅博、伊藤茂彦：傍脊柱発生の骨外性Ewing肉腫/primitive neuroectodermal tumorの治療経験。第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2014年7月17日～18日、大阪

細野幸三、能登公俊、山田健志、中西速夫、谷田部恭：左腸骨骨腫瘍の1例。第80回東海骨軟部腫瘍研究会、2014年9月6日、名古屋

山田健志、細野幸三、能登公俊、中西速夫、谷田部恭：左脛骨骨腫瘍の1例。第32回静岡骨軟部腫瘍研究会、2014年9月20日、沼津

山田健志、細野幸三、能登公俊：腎原発ユーイング肉腫多発肺転移の1例。第32回骨軟部腫瘍治療法検討会、2014年11月29日、名古屋

能登公俊、細野幸三、山田健志、中西速夫、谷田部恭：肩甲部腫瘍の1例。第81回東海骨軟部腫瘍研究会、2014年12月6日、名古屋

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 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

小児固形腫瘍は、各疾患の初発時標準治療について国内均てん化を達成したが、約半数は再発する。小児がんには企業開発が限られるため、欧米では公的助成を利用した医師主導の薬剤開発基盤を早くから確立し、早期から標準治療に至る一連の開発を確保している。日本小児がん研究グループ(JCCG)では再発小児固形腫瘍対象の試験が乏しく、再発治療選択は欧米と比して非常に少ない。本研究は国内での新規再発標準治療の確立を目指す。先行研究では、ノギテカン(N)、ビノレルビン(V)、テモゾロミド(T)、各々の併用療法を開発した。Nは小児固形腫瘍に適応が得られ、V、Tも順次適応拡大を目指すに至っている。

本研究では本年度新たに3試験4併用療法の検討を行う。①当班開発のTとエトポシド(E)併用療法(TE)は再発治療が肉腫で最も乏しい骨肉腫に対し早期有効性が確認されたことから、3rd lineのゲムシタビン(G)＋ドセタキセル(D)併用療法(GD)を対照とし再発骨肉腫に1:1のランダム化II相試験を奏効率評価にて36例、3年間で実施する。GDの骨肉腫国内実績形成も目的とする。GD既使用例でのTEコホート、TE既使用例でのGDコホートも別設定し探索検討情報とする。②イリノテカン(I)の併用開発は十分ではない。神経芽腫ではGと併用に有効性非臨床が存在し、IとGの併用(IG)開発は成人用量情報がある。そこで再発小児固形腫瘍でIGについて、I相±臨床薬理試験を1年目に、Clinical Benefit Ratio(CBR)を評価として2コホート全30例前後で第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36例、3年間で実施する。3試験には6整形外科施設も加えてAYA世代を含んだ試験実施体制の確立を目指した。

A. 研究目的

小児固形腫瘍は、各疾患の初発時標準治療について国内均てん化を達成したが、約半数は再発する。小児がんには企業開発が限られるため、欧米では公的助成を利用した医師主導の薬剤開発基盤を早くから確立し、早期から標準治療に至る一連の開発を確保している。日本小児がん研究グループ(JCCG)では再発小児固形腫瘍対象の試験

が乏しく、再発治療選択は欧米と比して非常に少ない。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。

B. 研究方法

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。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。

本研究では本年度新たに3試験4併用療法の検討を行う。①当班開発のTとエトポシド (E) 併用療法 (TE) は再発治療が肉腫で最も乏しい骨肉腫に対し早期有効性が確認されたことから、3rd lineのゲムシタビン (G) +ドセタキセル (D) 併用療法 (GD) を対照とし再発骨肉腫に1:1のランダム化 II相試験を奏効率評価にて34例、3年間で実施する。GDの骨肉腫国内実績形成も目的とする。GD既使用例でのTEコホート、TE既使用例でのGDコホートも別設定し探索検討情報とする。②イリノテカン (I) の併用開発は十分ではない。神経芽腫ではGと併用に有効性非臨床が存在し、IとGの併用 (IG) 開発は成人用量情報がある。そこで再発小児固形腫瘍でIGについて、I相±臨床薬理試験を1年目に、Progression-Free Survival ; PFSを評価として2コホート全35-40例前後で第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36例、3年間で実施する。

分担研究者は特に、③の試験の研究責任医師として研究計画作成にあっている。

(倫理面への配慮)

倫理指針下での試験実施により精度の高い安全性・有効性情報の収集をおこなう。試験結果は適応拡大に利用する。試験管理は成育医療研究センターで行い、安全性・科学性を担保する。

C. 研究結果

平成27年度中に現在計画中の3試験の試験実施に向けて研究計画書に関するコンセンサスを取っている。

各臨床試験に本研究班から主任研究者を定め、生物統計家のアドバイスを受けて試験計画を作成している。

実施機関は全国17の小児固形腫瘍診療施設及び整形外科診療施設である。

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター内にデータセンターを設けて臨床試験の運営を行う準備が完了している。

D. 考察

本試験実施により、適応承認に加え以下の①～④の効果が期待される。

- ①国内医療機関の技能レベル向上
- ②小児がん領域のドラッグラグの解消
- ③AYA世代の新規治療開発のモデル作成
- ④小児領域における分子標的薬剤モデルの開発

E. 結論

倫理指針に従い、研究計画の作成、実施、安全性の管理をおこない、国内での新規再発標準治療の確立を目指す。

F. 健康危険情報 (本年度は該当せず)

G. 研究発表

1. 論文発表
(該当事項なし)

2. 学会発表

第56回日本小児血液・がん学会学術集会

2014年11月28日 岡山

『再発後治療抵抗性ユーイング肉腫2例にて、パゾパニブによる腫瘍縮小を認めた』口頭にて発表

発表者 石田裕二

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(該当事項なし)

2. 実用新案登録

(該当事項なし)

3. その他

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 細野 亜古 国立がん研究センター東病院 小児科医長

研究要旨

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相試験を計画する。研究実施計画書を作成し早期の試験開始を目指す。

A. 研究目的

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)を対象としたTEの第II相試験を計画する。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。

B. 研究方法

再発骨肉腫、標準化学療法(MTX, ADR, CDDP, IFO)による投与歴、測定可能病変があるもの、登録日の年齢が1歳以上60歳以下、ゲムシタビン、ドセタキセル、テモゾロミドの使用歴がない、ECOGのPSが0~1のいずれか、臓器機能が保たれている、直近の化学療法から14日以上経過しているもの、外科手術から7日以上経過している、本試験について、被験者及び/又は代諾者から文書による同意が得られているものを対象とする。
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 (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。

(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

現在研究実施計画書を作成しデータセンターと最終的な調整を行っている。

D. 考察

なし

E. 結論

なし

G. 研究発表

学会発表

1. Long-term outcomes of radiotherapy for unresectable Ewing sarcoma of the pelvis. A.Hosono, N.Yasui, H.Kawamoto, C.Ogawa, A.Kawai. 8th SIOP Asia Congress (Seoul, Korea)

2. Phase I study of vaccine therapy with a cocktail of peptides for pediatric patients with refractory solid tumors. A.Hosono, H.Kaneda, J.Hara, Y.Kinoshita, K.Kohashi, A.Manabe, Y.Shioda, T.Nakatsura. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting (Berlin, Germany)

論文

1. Yonemoto T, Hosono A, Iwata S, Kamoda H, Hagiwara Y, Fujiwara T, Kawai A, Ishii T.

The prognosis of osteosarcoma occurring as second malignancy of

childhood cancers may be favorable: experience of two cancer centers in Japan.

Int J Clin Oncol. 2014 Jul 15.

2. Yasui N, Kawamoto H, Fujiwara M, Aihara Y, Ogawa C, Hosono A, Suzuki S.

High-dose chemotherapy for high-risk retinoblastoma: clinical course and outcome of 14 cases in the National Cancer Center, Japan.

Bone Marrow Transplant. 2014 Dec 1. doi: 10.1038/bmt.2014.256.

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 稲垣 二郎 国立病院機構九州がんセンター 小児科医長

研究要旨

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に参加するための準備を行っている。今後再発固形腫瘍の標準治療の確立のため試験に参加する予定である。

A. 研究目的

小児・AYA世代の再発固形腫瘍に対する標準治療の確立を目的とする。

B. 研究方法

「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」に参加する。

（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、登録患者の個人データは個人情報保護法に従って管理される

C. 研究結果

試験開始前であり、現在当院での倫理審査など試験参加の準備中である。

D. 考察と結論

再発小児AYA世代固形腫瘍は、現時点で標準治療がなく予後不良であり、新規薬剤の適応拡大も含めた新しい治療法の開発が必要である。そのために本研究で実施予定の試験に参加し貢献したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation following unsuccessful salvage treatment for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: 674-9

Inagaki J, Fukano R, Kurauchi K, Noguchi M, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory cytopenia of childhood: single-center experience using high-dose cytarabine containing myeloablative and aplastic anemia oriented reduced-intensity conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 565-9

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*. 2014; 93: 645-51.

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 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

研究要旨

小児がん治療において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。

A. 研究目的

小児固形腫瘍において、疾患ごとの研究グループは欧米標準治療を導入し、初発治療の国内均てん化を達成した。しかし、再発治療に関しては選択肢が少なく、標準治療は未確立である。そこで本試験では3試験4レジメンの検討を行い、小児固形腫瘍における再発治療を確立させることを目的とする。

B. 研究方法

①再発治療として一般化しつつあるゲムシタビン+ドセタキシル併用療法を対照として、先行研究で独自開発のテモゾロミド+エトポシド併用療法の第2相試験を行う。

②成人での開発が進んでおり、非臨床で小児固形腫瘍にも効果が期待されるイリノテカン+ゲムシタビン併用療法の第1/2相臨床試験を行う。

③肉腫の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2相試験を行う。

（倫理面への配慮）

各実施計画書には、臨床試験に関する倫理指針等に基づいた倫理規定を記載する。

C. 研究結果

本年度は、試験計画の完成を目指し、検討会議を重ねてきた。本年度中に完成予定である。

D. 考察

次年度早々に試験を開始し、その結果を基に考察を行う。

E. 結論

小児固形腫瘍における再発治療の確立を目指し、3試験4レジメンの臨床試験の計画完成を目指した。

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
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 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

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I/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。特に試験①の生物統計学的検討を行った。

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して再審査期間終了(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。よって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。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、希少がんである小児がんの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。

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。

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と③に関して研究代表者、参加施設責任者、他の臨床統計家、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)生物統計学的検

討を担当している試験①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に関しては試験デザインの確定にアドバイスを行なう。

D. 考察

試験①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速やかに進める予定である。

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計画中の3つの臨床試験のうち試験①の生物統計学的検討を行った。試験③に関しては研究代表者と試験デザインの再検討を行っている。

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

該当無し

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 大庭 真梨 横浜市立大学大学院医学群臨床統計学 助教

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I/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されたがその中で試験②の統計学的検討を行った。

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。

B. 研究方法

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 ²)	G (1回投与量) (mg/m ²)
-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。

(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②に関して研究代表者、参加施設責任

者、他の臨床統計家、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) その結果試験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こととなった。

D. 考察

試験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。

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計画されている3つの臨床試験のうち「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」の統計学的検討を行った。

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
b. 臨床試験の有害事象報告システムに関わる技術開発

担当責任者 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

研究要旨

現在標準的な治療法が確立しているとはいえない AYA 世代を含む再発小児固形腫瘍を対象として、企業による開発が期待できない薬剤を用いた 3 つの臨床試験のデータ管理を「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して実施するための準備を行うとともに、臨床試験横断的に利用できる安全性情報管理のためのオンラインシステムの開発を行った。これによって、有害事象に対する判断が統一され、報告漏れや報告のあやまりを防止し、規制要件を遵守した臨床試験の実施に貢献できるものと期待される。

A. 研究目的

本研究班は、現在標準的な治療法が確立しているとはいえない AYA 世代を含む再発小児固形腫瘍を対象として、企業による開発が期待できない薬剤を用いた新規治療法を開発することを目的としている。

本分担研究では、研究班で実施する臨床試験のデータ管理業務を行うとともに、安全性の管理を含めた臨床試験実施体制の確立に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

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）

本研究班で実施する臨床試験は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、倫理指針）に準拠して実施される

予定である。

したがって、データ管理にあたっては本倫理指針の記載に従い、国立成育医療研究センター小児がん登録室に設置したデータセンターでモニタリング作業を実施する。当データセンターでデータ管理業務を担当する者は個人情報の保護にかかわる教育を受けており、収集した臨床データは外部のネットワークに接続しないイントラネットで管理している。この他の面についても、同指針のほか、国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施する。

C. 研究結果

1. 臨床試験データセンターの準備

国立成育医療研究センターのデータセンターは現在、本邦の小児研究グループを統合して結成された日本小児がん研究グループ（JCCG）の固形腫瘍部門のデータセンターとして、小児固形腫瘍に関する臨床試験および観察研究のデータ管理を実施している。本研究班の臨床試験について