

(報告様式4)

【課題管理番号】16ck0106128h0003

平成29年 5月 29日

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Multi-center Clinical Trials on Two-drug Combination
Chemotherapy for Recurrent Child・AYA (Adolescent
and Young Adult) Generation Solid Tumor

研究開発担当者 (日本語) 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科 部長 小川 淳
所属 役職 氏名： (英語) Niigata Cancer Center Hospital, Director in Department
of Pediatrics, Atsushi Ogawa

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究開発課題名1：

(日本語) 再発小児固形腫瘍に関する臨床試験立案・管理、医療機関における症例登録、試験治療の遂行、およびデータ収集と提出

(英語) Planning and management of clinical trial for recurrent childhood solid tumors, Registration of cases, execution of test treatment, collection and submission of datas

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 医長 細野 亜古

(英語) National Cancer Center Hospital East, Head, Physician,
Department Pediatric Oncology, Ako Hosono.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 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
副部長松田竹広

(英語) Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center,
assistant manager, Takehiro Matsuda

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 静岡県立静岡がんセンター小児科 部長 石田 裕二

(英語) Yuji Ishida M.D. Chief in Department of Pediatrics, Shizuoka Cancer
Center

分担研究開発課題名 2：

(日本語) : データセンター業務 (臨床試験進捗、データ、安全性の管理業務)

(英語) : Data management of newly designed multicenter clinical trials.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) : 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター小児がん登録室
室長 瀧本哲也

(英語) : Chief of Division of Registration and Research for Childhood Cancer,
Center for Clinical Research and Development, National Center for Child
Health and Development, Tetsuya Takimoto

分担研究開発課題名 3：

(日本語) 医療機関における症例登録、試験治療の遂行、およびデータ収集と提出

(英語) Registration of cases, execution of test treatment, collection and
submission of datas

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター
小児血液腫瘍科 副院長 原 純一

(英語) Osaka City General Hospital ・Pediatric Hematology and Oncology ・
deputy director ・Junichi Hara

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 公立大学法人福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科 教授 菊田 敦

(英語) Atsushi Kikuta, Professor, Department of Pediatric Oncology,
Fukushima Medical University Hospital

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立病院機構大阪医療センター 整形外科部長 上田 孝文

(英語) Takafumi Ueda, Chief of Orthopaedic Surgery, National Hospital
Organization Osaka National Hospital

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 兵庫県立こども病院小児がん医療センター血液・腫瘍内科 センター長兼血液・
腫瘍内科部長 小阪嘉之

(英語) Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Director of Children's Cancer
Center, Kosaka Yoshiyuki

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 東京都立駒込病院 骨軟部腫瘍科 部長 五嶋孝博

(英語) Takahiro Goto, Departmental Chief, Department of Musculoskeletal Oncology,
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 滋賀医科大学小児科 講師 多賀 崇

(英語) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science,
Assistant professor, Takashi Taga

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 整形外科学 教授 尾崎敏文

(英語) Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and
Pharmaceutical Sciences, Professor, Toshifumi Ozaki

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼部長 康勝好

(英語) Katsuyoshi Koh, Director of Department of Hematology/Oncology, Saitama
Children's Medical Center

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 独立行政法人 国立病院機構 北海道がんセンター 骨軟部腫瘍科
医長 平賀博明

(英語) National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center
Hiroaki Hiraga, M.D., Ph.D. Chief Department of Musculoskeletal Oncology

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 小児科 准教授 岡本康裕

(英語) Department of Pediatrics, Kagoshima University,
Associate Professor Yasuhiro Okamoto

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 愛知県がんセンター愛知病院 整形外科 部長 山田健志

(英語) Aichi cancer center aichi hospital, Department of orthopedic surgery,
Chief Kenji Yamada M.D.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 九州がんセンター小児科 医長 稲垣二郎

(英語) Jiro Inagaki, Chief, Department of Pediatrics, National Kyushu Cancer
Center

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
科長 川井 章

(英語) National Cancer Center Hospital, Musculoskeletal Oncology and
Rehabilitation Medicine, Chief, Akira Kawai

分担研究開発課題名 4：

(日本語) 小児・若年成人における薬物動態解析法の確立

(英語) Development of Methods for Pharmacokinetic Analysis in Adolescent and
Young Adult

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 東京女子医科大学病院薬剤部・部長・木村利美

(英語) Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital,
Director, Toshimi Kimura

分担研究開発課題名 5

(日本語) 希少疾患の臨床試験における生物統計学的手法の確立

(英語) Development of biostatistical methods for designing clinical trials for
rare disease.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授 吉村健一

(英語) Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University Hospital,
Professor Kenichi Yoshimura

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 東邦大学医学部医学科 社会医学講座医療統計学分野 助教 大庭 真梨

(英語) Department of medical statistics Faculty of medicine, Toho university.

分担研究開発課題名 6 :

(日本語) 小児・若年成人における薬物動態解析法の確立

(英語) Established an analytical system in human plasma for pediatric and Adolescent and Young adult patients with solid tumor

研究開発分担者 所属 役職 氏名 :

(日本語) 国立がん研究センター 分野長 濱田 哲暢

(英語) National Cancer Center, Chief, Akinobu Hamada

II. 成果の概要 (総括研究報告)

細野亜古 医長 (国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科)、松田竹広 副部長 (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)、石田裕二 部長 (静岡県立がんセンター 小児科) 瀧本 哲也 室長 (国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター小児がん登録室)、濱田 哲暢 分野長 (国立がん研究センター) らの研究分担者及び全国の小児科 11 施設、整形外科 6 施設とともに再発小児・AYA (Adolescent and Young Adult) 世代固形腫瘍に対する新たな治療レジメン開発と適応拡大のためのエビデンス形成を目的として、3 試験 4 レジメンの検討を行った。

データセンターは国立成育医療研究センターに設置した、また重篤な有害事象報告書の報告を目的としたオンライン登録システム (AEMS) の作成を行った (分担瀧本)。

試験①は「再発骨肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセル(GD)とテモゾロミド+エトポシド(TE)のランダム化第 II 相試験」で再発骨肉腫例における GD と TE の有効性・安全性の評価を目的とした (分担細野)。主要評価項目は無増悪生存期間で、スクリーニングを目的とした 1:1 のランダム化第 II 相試験である。対象は再発骨肉腫とした。目標症例数は 38 例 (1 群 19 名) である。GD 或いは TE から開始し中止基準を満たした場合はもう一方のレジメンを実施する。進捗: 2015 年 9 月より登録を開始している。15 施設の倫理審査委員会承認が得られ、9 例の症例登録がされている。

試験②は「再発小児・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」で再発小児固形腫瘍例における IG の用量規制毒性、最大耐容量を決定し、推奨容量での有効性・安全性を評価する事を目的とした (分担松田)。第 I 相が 3+3 デザイン、第 II 相が単群デザインである。対象は再発小児固形腫瘍で目標症例数は 35-40 例 (第 I 相約 10 例、第 II 相 25-30 例) とした。G は day1,8 に I は day1-5 投

与する。第 I 相試験では薬物動態を実施している（分担濱田）。進捗：2015 年 10 月より登録を開始している。13 施設の倫理審査委員会承認が得られ、8 例の症例登録がされている。
現在、第 I 相試験の段階であり、用量規制毒性・推奨用量が決定次第、第 II 相の登録・治療を行っていく。

試験③は「Pazopanib(P)の小児・AYA 世代への導入を目指した臨床試験」であり治験で未検討の、対象患者（疾患、年齢）及び病期（患者ステータス）に対する P の有効性と安全性の評価を目的としている。進捗：コンセプトは完成したが年度中の実施には至らなかった（分担石田）。

研究の全体の達成度は 60%と評価した。今後症例リクルートに努めることにより小児固形腫瘍の再発治療開発に関しては本研究班の目的は達成できる見通しである。しかし適応拡大に関しては出口戦略として「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への申請以外乏しく、国内症例での優れた試験成績を公表する必要がある。

To develop new treatment regimens for pediatric and AYA (Adolescent and Young Adult) generation recurrent solid tumors and to form evidence for expansion of indications, we conducted three trials and examined four regimens.

Study 1: " Randomized phase II study of two cross-over sequences, Gemcitabine/docetaxel (GD) and temozolomide/etoposide (TE), for relapsed or refractory Osteosarcoma" was aimed at evaluating the efficacy and safety of GD and TE in recurrent osteosarcoma cases. The primary endpoint is progression-free survival, a 1: 1 randomized Phase II study for screening purposes. The subjects were recurrent osteosarcoma. The target number of cases was 38 cases (1 group 19 people). When starting from GD or TE and meeting the discontinuance criteria, implement the other regimen. Progress: Registration has started from September 2015. 15 institutional ethics review committee approval has been obtained, nine cases are registered.

In study 2: " Phase I/II Study of Irinotecan and Gemcitabine (IG) in Pediatric, adolescent and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Solid Tumors", the dose-limiting toxicity and maximum tolerable dose of IG in recurrent pediatric solid tumor were determined in phase I, the effectiveness and safety at the recommended capacity evaluated in phase II. Phase I is 3 + 3 design, phase II is single unit design. The subject was a recurrent childhood solid tumor, and the target case number was 35 to 40 cases (about 10 cases of phase I and 25 to 30 cases of phase II). G is administered on days 1 and 8, and I is administered on day 1 to 5. In Phase I study,

pharmacokinetics was implemented. Progress: Registration has started from October 2015. 13 institutional ethics review committee approval has been obtained, 8 case registrations have been made. Currently, phase I examination is in progress, phase II study will be conducted as soon as dose regulation toxicity / recommended dose is decided.

Study 3: "clinical trial aimed at introducing Pazopanib (P) into a child / AYA generation" was planned to evaluate effectiveness and the safety of P on the target patient (disease, age) and the disease stage (patient status) which has not been examined in past trials. Progress: The concept was completed, but it was not completed during the fiscal year. The degree of achievement of the whole study was rated as 60%. The goal on recurrent therapeutic development of childhood solid tumor is expected to be achieved by recruiting cases in the future. Regarding adaptation expansion, however, as an exit strategy it is scarcely necessary to publish excellent test results in domestic cases and to apply to "evaluation committee on unapproved or off-labeled drugs with high medical needs"

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

Final report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens, vinorelbine (VNR) with cyclophosphamide (CPA) and temozolomide (TMZ) with etoposide (VP).
ポスター, 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, ASCO Annual Meeting, 2016/06/6, 米国.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし