

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

<研究課題名>

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した

臨床試験とその基盤整備に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 15 (2003) 年 4 月

平成14年度 厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」
総括 分担研究報告書

目次

I 総括研究報告	-----	1	
小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究			
国立がんセンター中央病院	牧本 敦	----- 2	
II 分担研究報告その1（小児肉腫に対する標準治療および新規治療の開発）	-----	8	
1 小児がんに対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法			
大阪大学医学部	原 純一	----- 9	
2 小児がん臨床試験における外科治療ガイドラインと評価システムの構築			
筑波大学医学群臨床医学系	金子 道夫	----- 11	
3 横紋筋肉腫に関する多施設共同研究体制			
群馬県立小児医療センター	土田 嘉昭	----- 14	
4 小児がん臨床試験における毒性評価ガイドライン			
国立成育医療センター血液腫瘍科	熊谷 昌明	----- 16	
5 小児固形悪性腫瘍の新規診断治療開発を目指した特異的なキメラ遺伝子の 細胞生物学的研究	京都府立医科大学	杉本 徹	----- 20
6 小児がん治療における放射線治療の最適化			
国立がんセンター中央病院	角 美奈子	----- 21	
7 横紋筋肉腫を中心とした小児肉腫に対する外科治療の開発			
大阪大学医学部	草深 竹志	----- 24	
8 ユーイング肉腫に対する集学的治療の成績と今後の問題点			
日本大学医学部	麦島 秀雄	----- 27	

9	Ewing 肉腫に対する標準的な整形外科治療の確立			
	国立病院九州がんセンター	横山 良平	-----	29
III	分担研究報告その2 (小児がん多施設共同臨床研究の基盤整備)		-----	31
1	小児がん多施設共同臨床研究の質的向上のための研究体制の確立			
	国立がんセンター中央病院	牧本 敦	-----	32
2	臨床試験プロトコール審査, 臨床試験モニター, テータ解析			
	東京慈恵会医科大学	浦島 充佳	-----	37
3	病理中央診断およびトランスレーショナルリサーチ体制の確立			
	国立成育医療センター研究所	秦 順一	-----	39
4	小児がん臨床試験における倫理指針の確立			
	聖路加国際病院	細谷 亮太	-----	42
5	小児がん臨床試験における国際協力体制の構築			
	鹿児島大学医学部	河野 嘉文	-----	46
IV	資料集		-----	49
1	牧本班の活動原則		-----	50
2	牧本班運営委員会メンバーと議決の手順		-----	51
3	牧本班作業部会メンバーとその規約 (案)		-----	53
4	臨床試験審査の手順書 (案)		-----	58
5	「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法第 II 相試験」プロトコールコンセプト (抜粋)		-----	72
6	ユーインク肉腫に対する外科治療ガイドライン (案)		-----	78
V	研究成果の刊行に関する一覧表		-----	83
VI	研究成果の刊行物・別刷		-----	84

I. 総括研究報告

「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験と
その基盤整備に関する研究」

主任研究者 牧本 敦

国立がんセンター中央病院
第二領域外来部・小児科 医員

総括研究報告書

「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医員

研究要旨 小児がん領域の研究者主導臨床試験体制の基盤整備を目的として、小児肉腫を対象とした、具体的な 3 つの臨床試験プロトコルを立案した。それらを実行する過程で必要な組織及び作業をリストアップし、基盤整備作業、専門治療開発に関わる作業、および臨床試験プロトコルの作成作業、等をそれぞれの分担研究者に割り当て、それぞれに作業が進行中である（詳細は分担研究報告書にて報告される）。また、3 つの臨床試験のうちの一つは、新規薬剤である塩酸イリノテカンを対象とし、小児肉腫への適応拡大を目的とした医師主導治験として計画中であり、この実施ガイドラインが通知される予定の平成 15 年 7 月の開始を目指した準備作業が進行中である。

分担研究者

秦 順一 国立成育医療センター研究所
麦島秀雄 日本大学医学部
熊谷昌明 国立成育医療センター
原 純一 大阪大学医学部
杉本 徹 京都府立医科大学
河野嘉文 鹿児島大学医学部
浦島充佳 東京慈恵会医科大学
金子道夫 筑波大学臨床医学系
土田嘉昭 群馬県立小児医療センター
草深竹志 大阪大学医学部
角美奈子 国立がんセンター中央病院
横山良平 国立病院九州がんセンター
細谷亮太 聖路加国際病院

A. 研究目的

欧米に比して立ち遅れている我が国の小児がん臨床試験体制を改革し、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCP に沿った臨床試験を行える環境を構築すべく、二つの研究目的を掲げた。

1. 横紋筋肉腫等の小円形細胞肉腫に対する標準および新規治療法の開発および普及
2. 質の高い小児がん多施設共同臨床試験を実施しうる基盤の構築

なお、1. に関しては、(1)分担研究者と協力して、倫理性と科学性が保証され、かつ独創性の高い臨床試験を企画、実践し、各疾患に対する世界の標準治療法を確立すること、(2)新規適応外薬剤を対象とした医師主導治験を企画、実践し、再発肉腫症例

に対する新規治療法の開発を目指すと同時に、適応拡大申請に耐えうるデータを提供し、医療行政への還元を図ること、の二点を小目標とした。

B. 研究方法

1-(1) 小児肉腫に対する標準的治療の開発および普及

横紋筋肉腫および神経芽腫に対する二つの臨床試験プロトコルを立案・作成し(分担研究報告：原純一 [p9]、金子道夫[p11])、研究組織の構築(土田嘉昭 [p14])、プロトコル治療の妥当性の検討(熊谷昌明 [p16])、プロトコル治療に必要な医療技術の開発(杉本徹 [p20]、草深竹志 [p24]、角美奈子 [p21]) および当該プロトコルを実施する上で必要となる臨床試験基盤整備(後述)を行う。さらに、その他の肉腫に対する新たな臨床試験計画のための予備研究(麦島秀雄 [p27]、横山良平 [p29])を行う。

1-(2) 小児肉腫に対する新規適応外薬剤(塩酸イリノテカン)の医師主導治験

分担研究者である土田、麦島らにより、小児肉腫患者を対象とした塩酸イリノテカンの第 I 相試験が行われ、この結果を受けて自主研究としての第 II 相試験が進行中である(土田嘉昭 [p14])。ただし、これらの臨床試験が行われた当初は、新 GCP を重視した臨床試験体制が存在せず、薬剤安全性情報の収集の精度も十分ではないため、

適応拡大申請に耐えうるデータとはならないと判断し、新たに新 GCP 対応医師主導治験を企画した。

2. 小児がん領域の多施設臨床試験を実施する基盤の整備

臨床試験の基盤整備に関しては、5名の研究者を中心として、以下の整備を行った。

2-(1) 臨床試験の基盤整備(牧本敦 [p32])

質の高い多施設臨床試験を実施しうる基盤として必要なものには、具体的な臨床試験プロトコルの審査を行う「臨床試験審査委員会」、臨床試験が始まってからその妥当性をモニターする「効果安全性評価委員会」、および試験から得られるデータを集積し、クリーニングし、解析を行う「データセンター」の三本柱が必須である。当該研究においては、先に述べた具体的な臨床試験プロトコルを運用・実施するにあたり、これらの基盤を漸次整備していく。

2-(2) 作業部会の結成(浦島充佳 [p37])

上記三つの基盤における臨床試験データの取り扱いや試験の第三者的評価のためには、数々の規約や手順書が必要となるため、これらを作り上げるタスクフォースとして「作業部会」を設立し、手順書確定のための活動を行った。

2-(3) トランスレーショナル・リサーチ基盤の整備(秦順一 [p39])

がんの臨床試験における科学性を担保するために、病理学的検査に基づいた正確な診断が必須である。また、将来の診断治療開発への応用のためには、単に臨床的な観察を行うのみでなく、臨床データと疾患(腫瘍)の持つ生物学的特性の関連性を追求するトランスレーショナル・リサーチが必須である。病理中央診断システムおよびトランスレーショナル・リサーチの基盤としての組織バンクの構築を進めた。

2-(4) 小児がん倫理委員会の設置 (細谷亮太 [p42])

小児がんの臨床試験およびトランスレーショナル・リサーチの倫理指針を確立し、倫理性の第三者的評価を行うための機関として、小児がん倫理委員会を結成し、上述の臨床試験審査委員会や効果安全性評価委員会と協力してその任務を遂行することとした。

2-(5) 国際協力体制の構築 (河野嘉文 [p46])

小児がん領域において、優れた臨床試験が計画しにくいひとつの原因として、その希少性が挙げられる。この問題の解決方法は、国際共同研究による複数の国の患者のデータを集積できるような協力体制作りである。第一歩として、大韓民国の小児科医との協議を開始した。

(倫理面への配慮)

後述の「牧本班の活動原則」の第一条に

において、臨床試験におけるヘルシンキ宣言の遵守を謳っている。この活動原則の基に、次のような倫理面への配慮を行う。

本研究では、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への配慮を徹底させると同時に、各方面からの委員を糾合して適正な指針の確立を目指す。具体的には、ヘルシンキ宣言や米国ヘルモントレポート等の国際的倫理原則に従って以下を遵守すると同時に、我が国の実情にあった指針を策定する。

試験プロトコールについては、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータヘースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

研究の第三者的監視 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C 研究結果

1-(1) 小児肉腫に対する標準的治療の開発および普及

進行性横紋筋肉腫を対象とした臨床試験デザインに関しては、平成14年9月に日本横紋筋肉腫研究グループ内の承認を受け、

さらに「臨床試験審査委員会（当時は日本小児がん学会の臨床研究評価委員会）」の検討を経た後、プロトコールおよび症例報告書（CRF）の作成を進めた（原純一 [p9]）。これらの作業行程はデータセンター、作業部会、委託業者である NPO 日本臨床研究支援ユニット、および研究代表者となる原純一医師の間の peer review を通して行われた。現在、プロトコールおよび CRF はほぼ完成し、平成 15 年 5 月を試験開始の目標に、国立がんセンター内のデータセンターにおけるデータヘース構築を進めている。

進行神経芽腫を対象とした臨床試験に関しては、研究代表者となる金子道夫医師を中心に試験デザインの確定作業が進んでいる（金子道夫 [p11]）。

1-(2) 小児肉腫に対する新規適応外薬剤（塩酸イリノテカン）の医師主導治験

プロトコール作成に先立ち、製造販売元であるヤクルト社および第一製薬株式会社との会合を繰り返し、秘密保持契約、白箱提供と各種情報提供を確認した。

現在検討中のプロトコールデザインを以下に示す。対象を小児小円形細胞肉腫とした「効能拡大」に第一目標を置き、用量に関しては成人での適応用量である $40\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 日間投与、2 週間繰り返し、1 週間休薬というレジメンを基本とした第 I-II 相試験を計画した。一日投与量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ からの増量試験による推奨投与量の決定に引き続き、有効性評価のために推奨投与量への患者リクルートを継続し、全 20 例を登録、

評価する予定である。

本臨床試験を新 GCP 準拠「医師主導治験」として実施するために、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット、大橋靖雄代表と協議を繰り返し、治験薬概要書、各種手順書草案の作成を進めている。実際に参加を予定する施設における治験管理室等の協力体制の確認作業も開始した。

2 小児がん領域の多施設臨床試験を実施する基盤の整備

臨床試験の基盤整備という観点から、当該研究班が目指す方向性を確認する目的で「牧本班の活動原則」を策定した（資料 1, p50）。これは、平成 15 年 2 月に行われた第二回班会議において主任研究者より提出された草案を基に、運営委員（分担研究者）がメーリングリスト上で十分な協議を行い、運営委員会としての承認を得たものである。

この活動原則に従って、p7 の図にイメージするような多施設臨床試験の基盤を構築すべく、分担研究者および作業部会メンバーと共に作業中である。詳細は p32-48 の分担研究報告を参照されたい。

D 考察

我が国では、基礎研究のレベルに比へて臨床研究のレベルが低い、といわれて久しい。小児がんの領域では、1970 年の前半から「多施設共同臨床研究」を謳った研究グループが複数活動を行ってきたか、治療法や研究法を客観的に評価するための臨床試験審査委員会や倫理委員会の介入はなく、

有害事象をリアルタイムに汲み上げ、安全性を保証する正確なシステムもなかった。いわば「多施設共同臨床実践」から得られたデータを持ち寄り、独学で学んだ統計学的手法を用いて解析したデータを発表していたに過ぎない。

このような背景を持つ小児がん研究において、質の良いエビデンスを創り出し、それを将来の患者に還元するためには、優れた試験デザイン、それを記載したプロトコールを客観的に評価するシステム、エラーの少ないデータ収集、品質管理の行き届いたデータマネージメント、および生物統計学者による解析といったプロセスの改善が必須である。

当該班研究では、モデルケースとなりうる 3 つの具体的な臨床試験の計画と実行を通して小児がん領域全体のための臨床試験の共通基盤の整備を進めるために、多くの分担研究者の協力を仰ぎ、既に述べたような多方面の改革を推進していく。今後、各々の分担研究の進行に伴って、より具体的かつ実践的な活動が行われ、成果があげられるものと期待している。

E 結論

小児肉腫を対象として、具体的な 3 つの臨床試験プロトコールを立案し、それらを実行する過程において必要な各種基盤整備を行った。平成 15 年度より、これら具体的臨床試験を開始する予定である。

F 健康危険情報

現在、具体的な前向き臨床試験プロトコールは実行されておらず、現時点で報告すべき健康危険情報は無い。

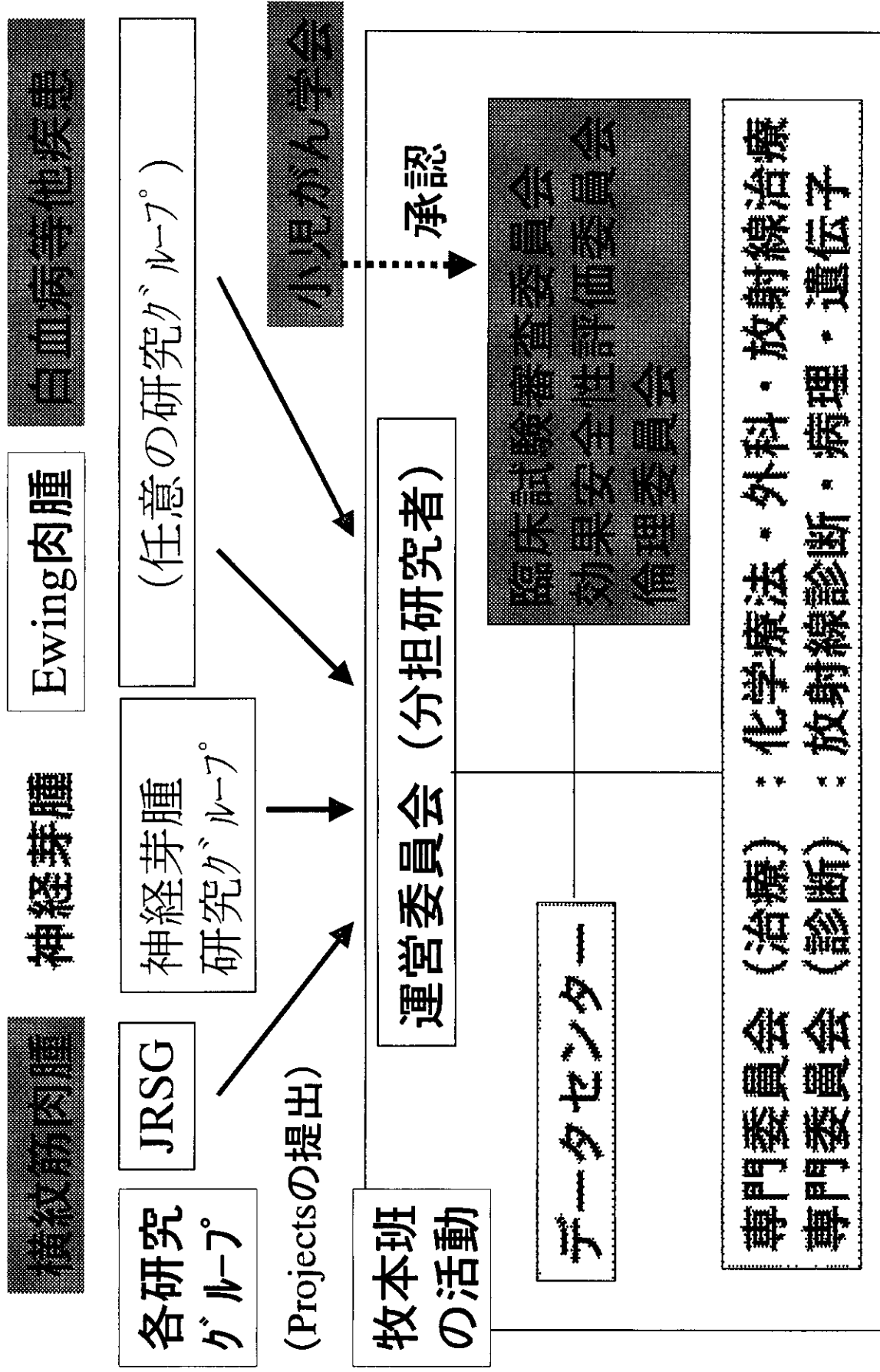
G 研究発表

それぞれの分担研究報告書に記載する。

H 知的財産権の出願・登録状況

なし。

「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班（牧本 敦 班長）



II 分担研究報告その1

(小児肉腫に対する標準治療および新規治療の開発)

- 1 小児がんに対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
大阪大学医学部 原 純一
- 2 小児がん臨床試験における外科治療ガイドラインと評価システムの構築
筑波大学医学群臨床医学系 金子 道夫
- 3 横紋筋肉腫に関する多施設共同研究体制
群馬県立小児医療センター 土田 嘉昭
- 4 小児がん臨床試験における毒性評価ガイドライン
国立成育医療センター血液腫瘍科 熊谷 昌明
- 5 小児固形悪性腫瘍の新規診断治療開発を目指した特異的なキメラ遺伝子の
細胞生物学的研究 京都府立医科大学 杉本 徹
- 6 小児がん治療における放射線治療の最適化
国立がんセンター中央病院 角 美奈子
- 7 横紋筋肉腫を中心とした小児肉腫に対する外科治療の開発
大阪大学医学部 草深 竹志
- 8 ユーイング肉腫に対する集学的治療の成績と今後の問題点
日本大学医学部 麦島 秀雄
- 9 Ewing 肉腫に対する標準的な整形外科治療の確立
国立病院九州がんセンター 横山 良平

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

分担研究 「小児がんに対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法」

分担研究者 原 純一 大阪大学大学院医学系研究科 助教授

研究要旨 世界的にも確立していない小児固形腫瘍に対する自家造血幹細胞救援大量化学療法の標準的レジメンの確立の第一歩として、進行横紋筋肉腫および髄芽腫に対するチオテパ、メルファランによる double-conditioning レジメンの臨床試験プロトコールを作成した。

A 研究目的

小児固形腫瘍に対する安全で有効な自家造血幹細胞救援併用大量化学療法を確立する。

B 研究方法

大阪大学小児科で実施している大量化学療法レジメンをもとにして、大規模な臨床試験を行い、真に有効で安全性の高い大量化学療法レジメンを確立する。

（倫理面への配慮）

臨床試験は学会研究審査委員会および各実施施設倫理委員会の承認のもとに実施する。

C 研究結果

大阪大学小児科でチオテパ、メルファランによる double-conditioning レジメンによる大量化学療法を今までに 65 例の小児難治性固形腫瘍に実施してきた。現在計画中の横紋筋肉腫、髄芽腫に対してはそれぞれ進行例 10 例と 6 例に実施し、8 例と 5 例が無病生存中であり、治療関連死亡は 1

例であった。この結果に基づいて横紋筋肉腫進行例と若年児または転移性髄芽腫に対するこのレジメンの有効性を確認する臨床試験プロトコールを作成した（資料 5, p72）。

D 考察

わが国のみならず、海外においても有効で安全性の高い小児固形腫瘍に対する自家造血幹細胞救援大量化学療法レジメンは確立していない。われわれが開発したレジメンは単一施設での今までの成績では有効性、安全性とも期待がてき、多施設共同での臨床試験を実施してそれらを検証することか妥当と考えられる。

E 結論

小児固形腫瘍に対する自家造血幹細胞救援大量化学療法レジメンとしてチオテパ、メルファランによる double-conditioning レジメンは安全かつ有効であること可能性が示された。

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

Double conditioning regimen consisting of high-dose thiotepa and melphalan with stem cell rescue for the treatment of solid tumors

Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, et al

18-21, September, 2002

The 35th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

2002 Porto-Portugal

H 知的財産権の出願・登録状況

なし。

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究 「小児がん臨床試験における外科治療ガイドラインと評価システムの構築
—進行神経芽腫グループスタディを中心に—」

分担研究者 金子 道夫 筑波大学臨床医学系教授

研究要旨 現時点で進行神経芽腫の全国的なグループスタディは、98年に策定されたいわゆる98プロトコールが施行されている。初期の寛解導入率は良好たか、その後の再発再燃をいかに防ぐか、課題であった。そこで、初期治療と大量化学療法を期間の延長なく短期集中で施行し、その後に手術 放射線療法を施行することにより、寛解率向上と再発減少を期待し、また、ほぼ同一時期に行う手術による摘出標本で初期治療の評価を行うというコンセプトで、施設限定型の第II相臨床試験を準備中である。

A 研究目的

小児がん臨床試験における局所治療、特に化学療法、幹細胞移植と手術治療の時期、術式、切除標本による治療評価の客観性を高めるためのガイドラインを作成する。

B 研究方法

小児固形がん特に進行神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーインク腫瘍などの難治性固形がんを対象とする。今回は、全国的な統一的な治療法が確立している進行神経芽腫を対象とした。手術治療などの局所治療はこれまで施設判断に基づいており、その至適時期、術式、対象患者あるいは腫瘍の状態に基づく手術法などは全くガイドラインがないままに治療が行われてきた。局所治療の意義、至適術式を明らかにするため、施設限定型で、prospectiveで十分に吟味されたrationaleの基にデータ管理を厳密に行って科

学性倫理性を担保した臨床試験を、小児固形がん領域に導入・定着させる必要がある。このような第II相臨床試験を導入することにより、進行神経芽腫治療における手術の意義について明らかにし、コントロールされた術前治療後の摘除標本の評価に基づき、化学療法、手術の意義、さらに術中照射など放射線療法についてもその意義を明らかにして、将来的に神経芽腫外科治療のガイドラインを作成する。

C 研究結果

現在、施設限定型の第2相臨床試験のプロトコールを作成中である。2003年9月にプロトコールの草案が作成され、主要部分の確定作業を行うとともに、特に研究のrationaleを明らかにし、切除範囲の指定、切除標本の中央病理診断によるquality controlについて検討されている。

D 考察

進行神経芽腫は化学療法なしでは切除は覚束ない。また、転移巣のコントロールができずにいくら局所治療の根治性を高めても、治療成績向上には結びつかないことはすでに 20 年前の CCG の多数例の解析からも明らかである。従って、遠隔転移のコントロールのため進行神経芽腫の手術は次第に遅くなる傾向にある。しかし、これまで、手術などの局所治療は術式、手術時期の判断は全く施設にゆたねられてきており、手術可能と判定されて時点で直ちに手術に踏み切る施設がある一方で、地固め療法も含めた治療開始後 8-10 クール後、すなわち 10 ヶ月から 1 年後に治療する施設もあり、まちまちである。また、切除範囲についても、腸骨動脈から横隔膜を越えて縦隔まで系統的にリンパ節郭清を行う施設と、主要な残存腫瘍のみを切除する施設がある。切除する深さについても血管外膜を含めてリンパ節切除をする根治性重視の施設がある一方で、術後の短期的長期的影響を鑑みて血管外膜には手をつけないあっさりした施設もある。また、開腹して術中照射を行う施設と行わない施設がある。腎についても根治性を重視して簡単に合併する施設からほとんど全例に温存する施設まであり、局所療法は千差万別である。局所療法はこのように標準化するのが非常に困難な治療法といえよう。一方、徹底した手術を行うと、術後に片腎による腎機能低下、大動脈とその主要分枝の神経障害に起因する長期にわたる腸管麻痺とそれに付随する腸管からの bacterial translocation による敗血症、長期にわたるリンパ漏などから、術後化学療法の開始の遅れ、化学療法による敗血症のため dose down を余儀なくされることも少なくないため、化学療法の治療効果判定にも多大な影響を与えてきた。一方、きわめて有効な化学療法による初期治療法の開発、あるいは造血幹細胞

移植を併用した大量化学療法の開発と普及により、巨大な腫瘍、広範な転移を有する患者でも完全寛解、あるいは very good partial response が得られるようになり、相対的に局所療法の治療に占める意義は小さくなりつつある。そこで、局所療法に攪乱されずに化学療法の dose intensity を高められること、化学療法効果判定をより客観化できること、摘出標本により病理での標準化された評価が可能になること、の利点から、大阪大学、日本大学、筑波大学で、大量化学療法を含め化学療法を完全に局所療法の前に置き、治療の最後に手術 放射線療法という局所療法をもってくる治療法か、大阪大学、日本大学、筑波大学で先行的に行われてきた。その結果、化学療法の期間短縮が可能で、懸念される治療完全終了後の再発症例も少なく、十分臨床試験に進めるということでコンセンサスが得られつつある。この結果をもとに、科学性 倫理性を確保しつつ施設限定型で quality control された第 2 相試験が、牧本班のもとにデータセンターを構築しつつ準備中である。また、治療効果判定にきわめて有用な手術摘出標本かえられるので、prospective に病理評価が行える central review 体制を構築している。

E 結論

進行神経芽腫治療において dose intensity を高めて、より客観的に化学療法の効果判定が可能で、かつ将来的に手術術式のガイドライン作成に向けた局所療法後置型治療プロトコルの第 2 相試験にむけて準備が進められている

F 健康危険情報

98 プロトコルによるこれまでの神経芽腫治療の初期治療で、治療開始直後に 2 例の RS ウィルス感染症による非手術死が報告された。

そこで、初期治療 regimen 98A3 の安全性について 85、91 プロトコルの初期レジメンを含めて非腫瘍死の再検討を行った。その結果、初期治療による腫瘍死が 98 プロトコルで特に多くなったということはない（有意差はないがむしろ頻度は低かった）。

G 研究発表

1 論文発表

(1) Mugishima H, Kaneko M et al Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors Journal of Pediatric Hematology and Oncology 24(2) 94-100, 2002

(2) Ikeda H, Kaneko M et al Value of International neuroblastoma staging system and pathology classification British Journal of Cancer, 86(7) 1110-1116, 2002

(3) Tsuchida Y, Kaneko M, et al Surgery in pediatric solid tumors with special reference to advanced neuroblastoma Acta Paediatrica Taiwanica, 43(2) 67-71, 2002

(4) 金子道夫 神経芽腫の病期 年齢による治療戦略と予後 小児外科 33(10) 1169-1173, 2002

(5) 水田祥代、金子道夫、他 日本がん学会神経芽腫委員会 マスクリーニクで発見され無治療で経過観察された神経芽腫 82 例 小児がん 39(2) 131-136, 2002

土田嘉昭、金子道夫 横紋筋肉腫治療へのイリノテカンの導入 小児外科35(1) 110-116, 2003

(6) Kaneko M, et al Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification Journal of Pediatric Hematology and Oncology 24(11) 613-621, 2002

(7) 金子道夫 神経芽腫の病期・年齢による治療戦略と予後 小児外科 33(10) 1169-1173, 2002

Araya N, Kaneko M et al Cooperative interaction of EWS with CBP selectively activates HNF4-mediated transcription J Biol Chem 278(7) 5427-5432, 2003

2 学会発表

金子道夫 ワークショップ グループスタディの現況 進行神経芽腫統一プロトコル 第18回日本小児がん学会（福岡） 2002年11月28-29日

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（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

分担研究 「横紋筋肉腫に関する多施設共同研究体制」

分担研究者 土田嘉昭 群馬県立小児医療センター 院長

研究要旨 日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG と略称する）では、その研究組織の立ち上げを図るとともに、研究プロジェクトの一部について、プロトコール作成、登録管理、集計業務を本研究に委託することとした。即ち、平成14年度、JRSG は8回の幹事会とそれぞれ1回の放射線治療・化学療法合同委員会、並びに、化学療法委員会（単独）を開き、検討を重ねた。その結果、横紋筋肉腫を low-risk subgroup A, low-risk subgroup B, intermediate-risk group, high-risk group の4グループに分け、high-risk group については、そのプロトコール作成の援助、登録管理、集計業務を本研究班に委託することとした。

A 研究目的

本邦には、従来、横紋筋肉腫に関するグループスタディは皆無であった。本腫瘍の本邦における治療成績は米国やヨーロッパにおける治療レベルから10年乃至20年の遅れをとっていると考えられているか、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG と略称）のグループスタディを立ち上げ、治療成績を飛躍的に向上させることを本分担研究の主目的とした。

B 研究方法

日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）のグループスタディの立ち上げを、平成12年7月から開始した。平成13年度の準備作業に引き続き、平成14年度、JRSG は8回の幹事会とそれぞれ1回の放射線治療 化学療法合同委員会、並びに、化学療法委員会（単独）を開き、検討を重ねた。また、横紋筋肉腫に対する新しい抗腫瘍剤として注目されている塩酸イリノテカンについて、12歳未満児を対象として、施設を限定し、日本の投与法による第2相臨床試験を行うこと

とし、その準備を行った。

（倫理面への配慮）

日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の行うグループスタディのすべてのプロトコールについて、インフォームドコンセントを患者、または、その家族から得ることを義務づけ、倫理面への配慮を重視した。

C 研究結果

本腫瘍を low-risk subgroup A, low-risk subgroup B, intermediate-risk, high-risk の4グループに分け、今年度、それぞれに対するプロトコールを作成した。うち、high-risk group については、そのプロトコール作成の援助、登録管理、集計業務を本研究に委託することとした。

最近米国では、本治療の合併症として、venooclusive disease (VOD) が注目されている。そこで、米国のグループから公開 未公開のデータを教示していただき、JRSG 化学療法委員会において、その発生予防策、並びに、対処治療

方法について一定の結論を得、これをプロトコールに収載することとした。

横紋筋肉腫に対する新しい抗腫瘍剤として塩酸イリノテカンが注目されている。筆者らは、先に、本邦の小児例について、第1相臨床試験を行い、3日間連続投与法による最大耐量 (maximum tolerated dose, MTD) について結論を得た。今回、対象を12歳未満児とし、この最大耐量を用いた横紋筋肉腫に対する第2相臨床試験のプロトコール (施設限定) を作成した。

D 考察

High-risk group については、施設を限定し、造血幹細胞移植を伴った大量化学療法を single arm の study として pilot study 的に行うこととしたが、この治療方法に対しては、外国では、否定的なデータが示されていて、日本のこの新しい試みは注目に値するものと言える。正しくは、造血幹細胞移植を伴った大量化学療法施行群と標準的な化学療法施行群との間で randomization を行ってその有効性に関する結論を出すべきであるか、担当者の意向により上記のことく定めた。

小児に対する塩酸イリノテカンの3日間連続投与法による最大耐量 (maximum tolerated dose, MTD) は、われわれが先に行った第1相臨床試験の結果、160乃至180 mg/m²/day の連続3日間投与と決定した。この投与法を用いて、既に第2相臨床試験へと移行しているか、preliminary の data として、下記のごとく、9例中4例 (44.4%) に PR または CR を認め、症例数は未だ少ないものの、本投与法は至って有望であるとの印象を持つことかてきた。なお、9例中、横紋筋肉腫は1例もないか、外国の報告では本腫瘍に対するイリノテカンの有効性が既に証明されているので、今後の研究の発展が期待される。

イリノテカン第1-2相臨床試験結果

症例	再発腫瘍名	効果
1	平滑筋肉腫	PR
2	神経芽腫	SD
3	神経芽腫	PD
4	PNET	PD
5	神経芽腫	SD腫瘍マーカー低下
6	神経芽腫	SD腫瘍マーカー低下
7	神経芽腫	CR
8	未分化肉腫	PR
9	腎芽腫	PR

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Shitara T, Tsuchida, Y., et al, Successful clinical response to irinotecan in relapsed neuroblastoma Med Pediatr Oncol 40 126-128, 2003
- 2 Mugishima H, Tsuchida, Y., et al, Phase I study of irinotecan for pediatric patients with malignant solid tumors J Pediatr Hematol Oncol, 24 94-100, 2002
- 3 土田嘉昭、他、横紋筋肉腫へのイリノテカンの導入、小児外科、35 110-116, 2003

2 学会発表

(なし)

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)

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究 「小児がん臨床試験における毒性評価ガイドライン
—小児横紋筋肉腫の統一プロトコール作成における化学療法の問題—」

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 小児腫瘍科 医員

研究要旨 これまで各施設毎にまちまちであった横紋筋肉腫の治療法を標準化し、全国で統一された治療法を行うべく日本横紋筋肉腫スタディグループ（JRSG）が組織された。しかし、各施設独自の数年から十数年にわたる経験をもとにした「治療方針」を捨て 歩み寄った「統一された」化学療法に同意を得るためには大きな困難が伴った。本研究では諸外国の過去の成果を検討し、その問題点を明らかにするとともにわが国にその成果を導入する上での課題と横紋筋肉腫治療を臨床研究として捉えた場合の問題点を検討した。

A 研究目的

小児横紋筋肉腫の過去の成績と問題点を検討し、わが国における至適治療法を作成する。

B 研究方法

日本横紋筋肉腫スタディグループ（JRSG）内に各地から選ばれた小児科医 8 名からなる化学療法委員会を組織し、その討議を通して至適治療法の検討とその課題を明らかにする。

C 研究結果

1 米国（IRSG）の治療

現時点で最大の症例数と最も良好な成績を報告しているのは米国 IRSG（Intergroup

Rhabdomyosarcoma Study)である。IRS-III、IRS-IV の結果から得られた無進行生存率（3-5年）は、それぞれLow-Risk 群 78-100%、Intermediate-Risk 群 55-80%、High-Risk 群 < 30%と報告されている。IRS-I からIRS-IV の結果を踏まえて、IRSG においては、vincristine VCR、actinomycin D ACT-D、あるいは cyclophosphamide CPA を用いた VA あるいは VAC 療法（治療期間 24~48 週）が横紋筋肉腫の標準的治療として捉えられている。

2 米国 IRSG の治療に内在する問題点

- 1) VAC 療法に用いられる大量の CPA による性腺障害（不妊）と二次がん。
- 2) VAC という三者の組み合わせかもたら

すと考えられている肝 VOD (veno-occlusive disease) の発生。

3) IRS-III から IRS-IV での VAC 療法の強化によっても中間危険群で生存率の改善がみられず 70%程度にとどまっていること。

4) 胞巣型においては IRS-III から IRS-IV にかけて若干の治癒率の低下がみられていること。

5) 現行の化学療法では大線量の放射線照射の併用を省くことかてきず、そのための局所の障害かほとんどの症例で不可避であること。

6) 低危険群では治癒率の低下なしに合併症、晩期障害の軽減を図るへきてあること。

3 わが国に IRSG の治療法を導入する時の問題点

1) わが国の横紋筋肉腫治療において、化学療法は必ずしも小児科が担当しているわけではなく、発生部位により小児外科、耳鼻咽喉科、整形外科など、必ずしも抗癌剤治療を日常業務としない専門科により行われている。IRSG の治療は抗癌剤治療としては最強のものではないが、強い骨髄抑制、感染症、VOD、SIADH など内科的治療を要する合併症か生じうるものである。したがって、現状のまま IRSG のレシメンを変更なく導入した場合、合併症の重篤化あるいはそのための治療の遅延 減弱が、IRSG の報告よりも高頻度で生ずる可能性かある。

2) したがって、以下に述べる JRSG レシメンの施行に当たっては、外科系各科と小

児科の連携を不可欠のものとする必要かあると考えた。

4 JRSG の化学療法レシメン

以上の検討を踏まえて、JRSG では以下のように化学療法レシメンを決定した。リスク分類は原則として IRS-V にしたかったが、原法では Intermediate-Risk 群に分類されているが、必ずしも予後良好とはいえない 10 歳未満の stage4/groupIV (5 年生存率 55%)、胞巣型 stage2・3/groupIII (5 年生存率<55%) を High-risk 群に含めることにした。

Low-Risk A 群

IRS-III では VA 療法(54 週)で無病生存率(5 年) 80%、IRS-IV では VAC 療法で無病生存率 93%と予後が改善された群である。しかし、JRSG としては、CPA による不妊とその他の合併症を考慮すると、IRS-IV の VAC 療法は本群においては過剰な治療であると考えた。したがって、IRS-III の VA 療法を選択することも検討されたか、VA 療法以上の副作用なしに、より高い治癒率を期待して、JRSG は VAC 療法 8 クール(CPA を 1 コースあたり $12\text{g}/\text{m}^2$ 、総投与量 $96\text{g}/\text{m}^2$) というレシメンを選択した。

Low-Risk B 群

IRS-III では、本リスク群の大部分に対して VA 療法が行われ、その無病生存率(5 年)は 71%、overall survival(5 年)は 78%であった。IRS-IV では、同じ対象群に VAC(または VIE/VAI) 54 週が施行され、その無病生存率(8 年)は 88%、overall