

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15年度 総括研究報告書

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16年(2004年)4月

平成 15 年度 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)  
「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・分担報告書

## 目 次

I. 総括研究報告書	1
小児肉腫に対する至適治療法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 教	2
II. 医師主導治験プロジェクトに関する研究報告書	8
難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相臨床試験	
国立がんセンター中央病院小児科 牧本 教	9
III. 横紋筋肉腫プロジェクトに関する分担研究報告書	13
1. 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
2. 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	
大阪大学医学部小児科 原 純一	16
3. 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	
京都府立医科大学小児科 細井 創	18
4. 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	
大阪大学医学部小児外科 草深 竹志	20
5. 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放射線治療部 角 美奈子	24
IV. 神経芽腫プロジェクトに関する分担研究報告書	27
1. 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-	
筑波大学医学群臨床医学系小児外科 金子 道夫	28
2. 小児がん臨床試験における毒性評価ガイドライン-横紋筋肉腫と神経芽腫に関して-	
国立成育医療センター小児腫瘍科 熊谷 昌明	32

V. ユーイング肉腫プロジェクトに関する分担研究報告書	-----	36
1. ユーイング肉腫に対する新規内科治療の開発		
日本大学医学部細胞再生・移植医学講座	麦島 秀雄	----- 37
2. ユーイング肉腫に対する標準的な整形外科治療の確立		
国立がんセンター中央病院整形外科	川井 章	----- 40
VI. 臨床試験基盤整備プロジェクトに関する分担研究報告書	-----	43
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	----- 44
2. 臨床試験プロトコール審査・臨床試験モニター・データ解析		
東京慈恵会医科大学臨床研究開発室	浦島 充佳	----- 48
3. 中央病理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	----- 50
4. 小児がん臨床試験における国際協力体制の構築		
鹿児島大学医学部小児科	河野 嘉文	----- 53
5. 小児がん臨床試験における倫理指針の確立		
聖路加国際病院小児科	細谷 亮太	----- 55
VII. 資料集	-----	58
1. 塩酸イリノテカン医師主導治験に関する資料	-----	59
(1) 塩酸イリノテカン臨床試験要約	-----	60
(2) 医薬品機構へ提出した相談資料（抜粋）	-----	65
(3) 医薬品機構にて実施した公式相談記録	-----	83
2. 横紋筋肉腫試験実施計画書	-----	94
(1) 「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 大量化学療法の第 II 相試験」計画書（ver 1.1：抜粋）	-----	95
(2) 「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 大量化学療法の第 II 相試験」小児用説明文書・同意書	-----	170
3. 神経芽腫プロジェクト企画（案）	-----	266
4. トランスレーショナル研究基盤プロジェクト資料	-----	270
VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	293
IX. 研究成果の刊行物・別刷	-----	295

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

I. 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

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 小児肉腫の標準治療確立および新規治療開発を目的として、質の高い臨床試験を行いうる基盤整備を行い、その基盤を運用するためのモデルケースとして進行横紋筋肉腫の第II相試験計画を作成し、臨床試験を開始した。基盤整備作業、専門治療開発に関する作業、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、それぞれに作業を行った（詳細は分担研究報告書にて報告される）。また、小児肉腫に対しては適応外薬剤である塩酸イリノテカンについて、医師主導治験を進めるための諸準備を行い、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との対面治験相談を終了した。

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  
細井 創 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  
川井 章 国立がんセンター中央病院  
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、次の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、神経芽腫、ユーイング肉腫のそれぞれの標準治療開発を行うため、以下の三つの疾患特異的プロジェクトを企画した。平成15年度は、それぞれに基軸となる臨床試験デザインを考案し、それぞれの研究責任者を中心にプロトコールコンセプトを作成した。

#### ①横紋筋肉腫プロジェクト

##### 関連する分担研究報告

JRSG 研究組織の構築 (土田嘉昭 [P.14])  
大量化学療法の開発 (原純一 [P.16])  
生物学的マーカーと診断 (細井創 [P.18])  
外科治療の開発 (草深竹志 [P.20])  
放射線治療の品質管理 (角美奈子 [P.24])

#### ②神経芽腫プロジェクト

##### 関連する分担研究報告

神経芽腫研究デザイン (金子道夫 [P.28])、  
内科治療の毒性評価 (熊谷昌明 [P.32])

#### ③ユーイング肉腫プロジェクト

##### 関連する分担研究報告

ESFT の内科治療 (麦島秀雄 [P.37])  
ESFT 外科治療の開発 (川井章 [P.40])

最も先行した横紋筋肉腫プロジェクトでは、既に「進行性・転移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の第II相試験」計画案がほぼ完成していたため、後述の小児がんデータセンターを使って、当該臨床試験を実際に開始するまでの作業を行った。神経芽腫プロジェクトでは、今後の治療開発の方向性を再度検討し直し、標準治療開発に必要な臨床試験のプロトコールコンセプトを作成した。ユーイング肉腫プロジェクトでは、プロトコールコンセプトを確定し、「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験」計画書案をほぼ完成した。

### 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

過去に、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相試験が行われた(平成14年度報告書参照)。ただし、当該臨床試験は新GCP対応ではなく、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「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン

の第 I-II 相試験」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 [P.44])

平成 15 年度、当該補助金を用いて、国立がんセンター内に JCOG とは独立に「小児がんデータセンター」を設立し、データマネージャーを雇用し、体制整備を行った。

今年度は「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法第 II 相試験」のプロトコールを完成し、症例報告書、電子データベースを作成し、各種データマネージメントのマニュアルや帳票類の整備を行った。当該試験をモデルケースにして「小児がんデータセンター」の運用を実際に開始した。

### 2-(2) 作業部会の活動 (浦島充佳 [P.48])

上記三つのプロジェクト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ている。平成 15 年度に作成した「臨床試験プロトコール審査の手順書」を基にして、作業部会でプロトコールレビューに用いる「確認チェックリスト」を作成し、実際に二つの試験のプロトコールレビューを行った。

### 2-(3) トランスレーショナル・リサーチ基盤の整備 (秦順一 [P.50])

「横紋筋肉腫研究」をモデルケースとして、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。成育医療センターが中央施設として機能するための手順書類を整備し、平成 16 年 2 月に倫理委員会の承認を得た。

### 2-(4) 国際協力体制の構築 (河野嘉文 [P.53])

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行っている。

### 2-(5) 小児がん倫理委員会の設置 (細谷亮太 [P.55])

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た。また、この委員会が主に扱うこととなる小児患者に対するアセントの問題、および患者由来検体の二次利用については、厚生労働科学研究堀部班が行っている臨床試験と共通する問題点であるため、二班の共同研究によって行う事を決定した。

### (倫理面への配慮)

「牧本班の活動原則」の第一条において、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ベ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、かつデータベ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

### ①横紋筋肉腫プロジェクト

「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の第II相試験」計画書を作成し、それに基づく症例報告書、データベース構築、データセンターの帳票類の整備を行った（P.103、資料2、および平成15年度厚生労働科学研究・牧本班 [臨床研究実施チーム] 報告書を参照）。臨床試験の準備が完了した後の平成15年12月14日に本試験のキックオフミーティングを行い、全国67施設の倫理委員会に申請中で、平成16年3月現在、計6施設の倫理委員会承認を得ている。この臨床試験は日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）を母体として実行し、分担研究者と協力して、附随する横紋筋肉腫症例の登録研究やトランスレーショナルリサーチを行うための手順の整備も併せて行った。

### ②神経芽腫プロジェクト

「進行性神経芽腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第II相試験」のコンセプトについて前年度から議論を続けてきたが、現在行われている観察研究的な治療研究で得られたデータの信頼性が疑問視された結果、将来の第III相試験を組むためのステップとして、現在の治療法の妥当性を確認する第IV相試験と、新規治療アームの実行可能性をみる第II相試験の二つが必要である、という結論に落ち着いた。現在、プロトコールコンセプト確定の作業を行っている。



### ③ユーイング肉腫プロジェクト

「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験」計画書の整備の目的で小児内科、整形外科、放射線治療の各専門家による検討会を行い、上述の作業部会によるプロトコールレビューを経て、試験デザインを確定し、計画書案をほぼ完成させた。

#### 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

治験薬提供者である企業との交渉、会議を重ね、治験計画書、症例報告書、治験薬概要書などを作成し、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との対面治験相談を終了した。詳細は P.8 の医師主導治験プロジェクトに関する研究報告書を参照のこと。

#### 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。国立がんセンター内に JCOG とは独立に「小児がんデータセンター」を設立し、データマネージャーを雇用し、体制整備を行った。「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救療療法を併用した大量化学療法第Ⅱ相試験」のプロトコール（資料 2 を参照）を作成し、症例報告書、電子データベースを作成し、各種データマネージメントのマニュアルや帳票類の整備を行った。当該試験をモデルケースにして「小児がん

データセンター」の運用を実際に開始した。詳細は P.13～57 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べ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が、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ず、観察研究の域を出なかった。

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**

小児がんの臨床試験基盤の整備を行うと同時に、モデルケースとして自主研究としての臨床試験を計画・運営するための3つの疾患別プロジェクトを同時進行させ、そのうち一つの臨床試験「進行性・転移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の第II相試験」を既に開始させた。一方、新規適応外薬剤の小児肉腫への適応拡大を目指して医師主導治験を計画し、医薬品機構との対面治験相談を終了した。

#### **F. 健康危険情報**

現在、ひとつの臨床試験が開始されたものの、患者登録は発生しておらず、現時点で報告すべき健康危険情報はない。

#### **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

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

Ⅱ. 医師主導治験プロジェクトに関する研究報告書

「難治性小児悪性固形腫瘍に対する  
塩酸イリノテカンの第Ⅰ・Ⅱ相臨床試験」

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

特別研究報告書

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  
「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験」

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** 小児がんに対しては適応外薬剤である塩酸イリノテカンについて、効能拡大を目的とした医師主導治験を計画し、治験薬提供者である企業との交渉、会議を重ねた。治験計画書、症例報告書、治験薬概要書などを作成し、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との対面治験相談を終了した。医師主導治験のためのガイドラインとしての GCP 課長通知が公布されるのを待ち、平成 16 年度の前半に本格的に医師主導治験を開始する予定である。

**A. 研究目的**

新規適応外抗がん剤のうち、海外の臨床試験の結果から難治性の小児悪性固形腫瘍に対して十分に効果があることが確認され、日本でも緊急に必要とされている塩酸イリノテカンを治験薬剤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. 製薬会社との合同会議：治験計画作成、その他、医師主導治験に必要な諸事項についての打ち合わせ

2. 治験計画書および治験薬概要書の作成

3. 症例報告書作成、データセンターとのデータマネージメントについての打ち合わせ  
4. 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との事前面談、対面相談とその準備  
(倫理面への配慮)

本研究は、医師主導治験であるから、ヘルシンキ宣言や米国ベ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、平成 15 年 6 月 12 日に公布された「医薬品の臨床試験の実施に関する省令の一部を改正する省令（改訂新 GCP）」に準拠した臨床試験として行う。

試験計画書については、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、かつデータベ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：本研究に直接関与しない効果安全性評価委員を指名し、効果安全性評価委員会を組織し、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. 製薬会社（治験薬提供者）との合同会議

プロトコル作成に先立ち、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、試験デザイン、秘密保持契約、白箱提供と各種情報提供、治験終了後の適応拡大申請を行う事を確認した。

#### 2. 治験計画書および治験薬概要書の作成

過去に、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相試験が行われた。ただし、当該臨床試験は新GCP対応ではなく、薬剤安全性情報の収集の精度も十分ではないほうため、適応拡大申請に耐えうるデータとはならないと判断し、新たに改正新GCP対応の医師主導治験「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相試験」を企画した。

治験計画の概要は資料 VII-1-(1)に示すの

で参照されたい。対象を小児悪性固形腫瘍（小円形細胞肉腫とその他の肉腫）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30例を登録、評価する予定である。

#### 3. 症例報告書作成、データセンターとのデータマネジメントについての打ち合わせ

上記の治験計画書に基づき、NPO法人日本臨床研究支援ユニット（大橋靖雄代表）と牧本班臨床研究実施チームとの協力により、症例報告書案（平成15年度牧本班臨床研究実施チーム事業報告書を参照）を作成した。今後、治験開始までにこの案の確定とデータベース構築を行う予定である。

また、本臨床試験を改訂新GCP準拠「医師主導治験」として実施するために、同NPOと協議を繰り返し、各種手順書草案の作成を進めている。ただし、医師主導治験のためのガイドラインとしてのGCP課長通知が公布されるまで、これ以上の具体的な動きは困難である。

#### 4. 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）との事前面談、対面相談とその準備

治験薬提供者と協議して、本治験の科学的妥当性、および、本治験の結果をもって適応拡大申請を行う事の妥当性、等について、医薬品機構との相談を行った。平成15年12月16日に、治験案の紹介と対面相談の資料の準備に関する相談の目的で、事前面談を行い、その後、治験計画書案、治験薬概要書を含む「治験相談資料」を作成した。また、事前面談の際に、当該治験薬の日本の使用実績を求められたため、牧本班協力施設に対して患者数と当該治験薬の使用実績に関するアンケート調査を施行し（詳細は資料 VII-1-(2)を参照）、資料に含めた。

医薬品機構との対面相談（第 I 相開始前相談）は、平成16年3月5日に執り行われ、資料 VII-1-(3)の相談記録に示すような公式回答を得た。

## 5. 治験責任医師の啓蒙と参加施設の体制整備

本治験は、国立がんセンター中央病院を含む5施設で施行する予定である。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。ただし、医師主導治験のためのガイドラインとしてのGCP課長通知が公布されるまで、これ以上の具体的な動きは困難である。今後は、大規模治験ネットワーク事業藤原班とも協力して、国立がんセンター内における医師主導治験の体制整備を行い、藤原班で準備中の治験に関連する手順書等の整備をモデ

ルとして、当該治験の準備を具体的に進めていく予定である。

## D. 考察

大規模治験ネットワーク事業において、医師主導治験を行うべき薬剤として、①臨床的必要性が高いこと、②企業に開発の意図はないが、治験薬提供と承認申請を行う内諾が得られていること、③治験実施に必要な治験実施計画書、症例報告書などの準備が出来ていること、などの条件が定められている。

当該治験に関する現在の準備状況は十分に上記の基準を満たしたと考えられる。今後は、医師主導治験のためのガイドラインとしてのGCP課長通知が公布されるまで、これ以上の具体的な動きは困難であるが、当該治験と同じく国立がんセンターを中心として進める予定の大規模治験ネットワーク事業藤原班の治験に関連し、日本医師会治験促進センターとも協力して医師主導治験の体制整備を行っていく事で当該治験プロジェクトを進捗させる予定である。

## E. 結論

難治性小児悪性固形腫瘍に対しては適応外薬剤である塩酸イリノテカンについて、効能拡大を目的とした医師主導治験を計画し、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との対面相談を終了した。医師主導治験のためのガイドラインとしてのGCP課長通知が公布されるのを待ち、平成16年度の前半に本格的に医師主導治験を開始す

る予定である。

#### F. 健康危険情報

現在、本治験は開始されておらず、現時点で報告すべき健康危険情報は無い。

#### G. 研究発表（当該治験関連のみ）

論文発表

牧本 敦

「医師主導型治験」

小児科臨床（2003）56 巻 11 号，106-107.

学会発表

1. A retrospective analysis in safety and efficacy of protracted administration of irinotecan for patients with small round cell sarcomas relapsed after stem cell transplantation (SCT). Hosono A, Makimoto A, et al. ASCO 2003 (Abstract No.3269) May 31-June 3, Chicago, IL USA.

2. 新規治療法の開発とその社会的受容のための基盤整備—イリノテカン医師主導治験の準備状況— 牧本 敦 他.  
第 19 回日本小児がん学会 平成 15 年 11 月 27-29 日 於東京

#### 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

#### Ⅲ. 横紋筋肉腫プロジェクトに関する分担研究報告書

1. 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
2. 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  
大阪大学医学部小児科 原 純一
3. 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  
京都府立医科大学小児科 細井 創
4. 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  
大阪大学医学部小児科 草深 竹志
5. 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放射線治療部 角 美奈子



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によるグループ・スタディが遂に開始された。その全体像について概説し、併せて、今年度の特記すべき点についても付言した。

A. 研究目的

横紋筋肉腫は小児固形悪性腫瘍の中では、神経芽細胞腫に次いで数が多く、それでいて予後は至って不良である。それにも拘わらず、我が国では未だ本腫瘍に対する臨床研究が実施されていなかった。同腫瘍に対する治療開発と治療成績の改善を目的に、平成 12 年に日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) を設立し、全国多施設共同臨床研究の立ち上げを企画した。

B. 研究方法

平成 12 年当時は、財団法人がんの子どもを守る会からの研究助成に支えられ、7 月にプロトコル作成のための幹事会を結成し、引き続いて、プロトコル作成作業に移った。幹事は、小児外科、小児科、病理、整形外科、泌尿器科、放射線科、頭頸部科、統計学、基礎医学の各分野を網羅するべく選任し、逐次リスク毎にプロトコル作成作業を行った。プロトコルだけで都合 4 種のもので出来る運びとなったが、全ての

案を全体の幹事会で討議決定した。

（倫理面への配慮）

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ベ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、かつデータベ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：本研究班および研究グループにより、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

低リスクA群、低リスクB群、中間リスク群、高リスク群の4群に分けて、臨床試験プロトコルを作成した。このうち、当該研究班にて運営するのは後述の高リスク群の臨床試験に限定した。

低リスクA群については、VAC投与21週間から成るLow-A Protocolを、低リスクB群に対しては、VAC投与21週間とVA投与21週間とから成るLow-B Protocolをそれぞれ定めた。また、中間リスク群については、高用量VAC投与39週間から成るprotocol (iVACと呼称することとする)を定めた。上記3つのprotocolは、平成16年1月24日のキックオフミーティングにおいて、参加施設に配布され、現在、施設倫理委員会に提出中である。

高リスク群については、別に分担報告する自家造血幹細胞移植を併用した治療研究を行うこととした(詳細は分担研究報告書III-1を参照)。

### D. 考察

横紋筋肉腫は、その根治のためには、抗がん化学療法、放射線療法、手術療法の適切な組み合わせが必要な、きわめて難治性の腫瘍であるが、米国では1970年代から多施設共同臨床研究を開始し、積極的な治療開発を行ってきた結果、全体の長期生存率は70%を超えるようになってきている。今回、我々が設立した日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)の治療レジメン、研究方法などは、大部分米国のエビデンスを踏襲したものであり、治療成績の良くない我が国

の横紋筋肉腫治療の現状を大きく変えることが期待できる。

### E. 結論

横紋筋肉腫を対象とした全国多施設共同臨床研究を推進すべく、全国組織である日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)を設立し、リスク別の4つのプロトコルを完成して参加施設に配布した。倫理委員会の承認が得られた施設から、順次患者登録を開始する。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

(論文発表)

Tsuchida Y, et al: Pediatric solid tumors and the use of irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>/day for 3 days. *Eur Surg* 36 suppl 197:12-13, 2004.

設楽利二、土田嘉昭、他：イリノテカンを含む多剤併用化学療法により完全寛解を維持している再発性神経芽腫の1例。小児がん40:586-591, 2003.

Tsuchida Y, et al: Current treatment and future directions in neuroblastoma. *Indian J Pediatr* 70:809-812, 2003.

(学会発表)

なし

### 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「小児がんに対する自家造血幹細胞移植と大量化学療法」

分担研究者 原 純一 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学助教授

**研究要旨** 小児横紋筋肉腫のうち予後不良群（ハイリスク群）に対する第 II 相臨床試験を計画した。平成 15 年 12 月 14 日のキックオフミーティングに参加した全国 67 施設の施設で施設倫理委員会の承認後に登録を開始する予定であり、すでに 4 施設で倫理委員会の承認を得た。治療は強化寛解導入療法後に二期的手術、放射線治療を行い、さらに自家造血幹細胞移植併用チオテパ・メルファラン大量化学療法を行う。本試験ではこの強化寛解導入療法とチオテパ・メルファラン大量化学療法の安全性と有効性を検証する。なお、データ管理はこの度設立された小児がんデータセンターで行う。

A. 研究目的

小児横紋筋肉腫のうち予後不良群（ハイリスク群）は、米国 IRS グループの研究でも 3 年無進行生存率は 30-50%にとどまり、わが国での成績はさらに不良であると推定される。したがって、この一群に対する有効性の高い標準治療法は世界的にも待ち望まれており、本研究では、その確立をめざす。

B. 研究方法

米国での大規模研究で予後不良であることが明らかにされた一群（Group IV および胞巣型 Group III）に対し、これまでに海外で報告されたパイロット研究、第 II, III 相試験、および自験例での経験に基づいて、第 II 相臨床試験を計画し実施する。

（倫理面への配慮）

科学的小児および倫理的に整合性のとれた計

画書を準備し、かつ、臨床試験への参加および腫瘍検体保存のための説明文書・同意書を用意した。各施設倫理委員会でこれらの文書に対する倫理審査を受けた後に、患者登録が開始される。

C. 研究結果

今までの知見に基づいて、臨床試験計画書を準備した（資料 VII-2）。概要は以下の通りである。すなわち、生検で診断を確定した後、7 種類の抗がん剤を用いた強化された寛解導入療法後に、二期的手術、放射線照射による局所治療を行い、さらにチオテパ、メルファランによる自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を実施する。この試験は、この寛解導入療法と大量化学療法の安全性と有効性を検証する第 II 相試験として実施し、登録期間 3 年、研究期間 6 年を予定している。参加予定施設は全国の 77

施設（平成 16 年 3 月現在は 67 施設）、登録予定症例は 3 年間で 40 例である。

本試験は国立がんセンター内の小児がんデータセンターでデータ管理を行う。なお、参加は診療科単位ではなく、小児科、外科、放射線科で構成された集学的診療チームとしての参加を義務づけた。また、参加施設基準として過去に造血幹細胞移植の豊富な経験を有することとした。

平成 15 年 12 月 14 日に参加施設のうち 67 施設を集めてキックオフ・ミーティングを開催し、各参加施設での倫理審査の申請が開始された。倫理委員会の承認が得られた施設より順次登録が開始されるが、既に 4 施設において登録が開始された。

#### D. E. 考察及び結論

従来、わが国の横紋筋肉腫の治療は米国の IRS からの報告を参考にしながら、各施設で独自に行われてきた。しかし、各施設での実情は 5 年間で 2-5 程度の症例数と極めて乏しいものであり、そのためもあって、わが国での治療成績は芳しいものではなかった。また、各診療科の連携が必ずしも円滑ではなかったこともその一因と考えられる。

本臨床試験は高い有効性を有する標準治療の確立を目指すものであるが、一方、各診療施設での治療基盤整備にも大きな役割を果たすものと思われる。さらに、本臨床試験は小児がん領域ではわが国で初めての本格的なデータセンターを用いたものであり、高品質のデータ管理が初めて可能となった。このように本試験は単に治療成績の向上に寄与するのみならず、わが国における質の高い臨床試験の初のモデルでもある。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

1. Hashii Y. et al. High-dose chemotherapy consisting thiotepa and melphalan with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of advanced rhabdomyosarcoma. Med Pediatr Oncol 311, PD039, 2003.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし