

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

(小児疾患臨床研究分野)

〈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16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17年(2005年)4月

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

(小児疾患臨床研究分野)

〈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16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17年(2005年)4月

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金
小児疾患臨床研究事業：小児疾患臨床研究分野

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

目次

I. 総括研究報告書	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. 横紋筋肉腫プロジェクトに関する分担研究報告書	6
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
	7
2. 小児がんに対する自家造血幹細胞組織移植併用大量化学療法	
大阪大学医学部	原 純一
	9
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	細井 創
	12
4. 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
	15
5. 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
	18

III. ユーイング肉腫プロジェクト・神経芽腫プロジェクトに関する分担研究報告書 -- 22

1. 小児悪性固形腫瘍に対する新規内科治療の開発
日本大学医学部 麦島 秀雄 ----- 23
2. Ewing 肉腫をはじめとする難治性小児骨・軟部肉腫に対する標準的治療の確立
国立がんセンター中央病院 川井 章 ----- 27
3. 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 ----- 30
4. 小児がん臨床試験における毒性評価ガイドラインの確立
国立成育医療センター血液腫瘍科 熊谷 昌明 ----- 35

IV. 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 ---- 40

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 ----- 41
2. 小児がん臨床試験におけるプロトコール審査, 臨床試験モニター, および解析
東京慈恵会医科大学 浦島 充佳 ----- 44
3. 小児がんの病理中央診断体制の確立
国立成育医療センター研究所 秦 順一 ----- 47
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 ----- 50
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 ----- 54

V. 資料集

1. 「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第 II 相試験」 モニタリングレポート (抜粋) ----- 55

2. 「限局性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」	-- 70
(1) 試験実施計画書	----- 71
(2) 説明文書・同意文書	----- 146
(3) JESS 組織バンクポリシー	----- 158
(4) JESS 検体取扱・病理診断マニュアル	----- 171
3. 東京小児がん研究グループ (TCCSG) 説明文書・アセント文書	----- 190
(1) 説明文書・同意文書	----- 191
(2) アセントについての説明文書	----- 201
(3) アセント文書	----- 203
(4) 検体保存の説明文書	----- 211
4. David G Tubergen 教授の訪日レポート	----- 217

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 219
--------------------	-----------

VII. 研究成果の刊行物・別刷	----- 221
------------------	-----------

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

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

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、平成 15 年度までに基盤整備を確立し、モデルケースとして進行横紋筋肉腫の第 II 相試験計画を開始した。平成 16 年度はユーイング肉腫に対する第 II 相試験を計画、開始した。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、それぞれに作業を行った（詳細は分担研究報告書にて報告される）。また、難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの医師主導治験に関しては、日本医師会治験推進研究事業に切り替えて準備を進めている。

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
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 16 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ルコンセプトを作成した。なお、神経芽腫プロジェクトは平成 16 年度から他の厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班のプロジェクトとして切り分ける事とした。

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 [p7]）
大量化学療法の開発（原純一 [p9]）

生物学的マーカーと診断 (細井創 [p12])
外科治療の開発 (草深竹志 [p18])
放射線治療の品質管理 (角美奈子 [p15])

②神経芽腫プロジェクト

関連する分担研究報告
神経芽腫外科治療 (金子道夫 [p30])
内科治療の毒性評価 (熊谷昌明 [p35])

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 臨床試験 (表島秀雄 [p23])
ESFT 外科治療の開発 (川井章 [p27])

横紋筋肉腫プロジェクトにおいて「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の第 II 相試験」を開始し、平成 17 年 3 月までに 10 例を登録し、登録症例についての定期モニタリングも施行した。ユーイング肉腫プロジェクトでは「限局性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」計画書を完成し、平成 16 年 9 月にキックオフミーティングを行い、試験を開始した。

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

「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」計画書を作成、平成 16 年度の日本医師会治験推進事業に申請し、採択された。

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 [p41])

平成 15 年度に設立した「小児がんデータセンター」において、「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の第 II 相試験」の CRF 回収とチェック、モニタリングを行った。「限局性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」計画書を完成し、症例報告書、電子データ

ベースを作成し、実際の症例登録を開始した。

2-(2) 作業部会の活動 (浦島充佳 [p44])

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続けている。平成 16 年度には、モニタリングおよび監査の手順書を作成し、「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の第 II 相試験」について実際のモニタリングに使用した。

2-(3) トランスレーショナル・リサーチ基盤の整備 (秦順一 [p47])

「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。ユーイング肉腫研究においても同様の基盤を利用する事とし、「組織バンクポリシー」を新たに策定した。

2-(4) 国際協力体制の構築 (河野嘉文 [p54])

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。大韓民国の小児科医との協議を行って共同研究を計画すると共に、米国 Children's Oncology Group を視察し、組織構造について学んだ。

2-(5) 臨床試験アセントに関する研究 (細谷亮太 [p50])

小児がんの臨床試験において問題となる小児患者に対するアセントについて、既に策定されている東京小児がん研究グループ (TCCSG) の説明文書・同意文書・アセント文書を作成しつつ研究を進めた。

(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済療法を併用した大量化学療法の第 II 相試験」を実際に開始した。平成 17 年 3 月現在、計 10 症例を登録し、研究を続けている。また、年に 2 回の中央モニタリングを計画しており、平成 17 年 1 月に 2 回目のモニタリングを行った。

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済療法を併用した大量化学療法の第 II 相試験」の計画書作成を行っている。なお、平成 16 年度に厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班が成立したため、本プロジェクトを当該班へ切り分けた。

③ユーイング肉腫プロジェクト

「限局性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」について、平成 17 年 9 月にキックオフミーティングを行い、実際に試験を開始した。平成 17 年 3 月までに 2 例を試験登録した。

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）の医師主導治療

平成 16 年度から、日本医師会治験推進研究事業のプロジェクトとして研究を行い、平成 17 年度からの治験開始に向けて議論を進めている。

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

平成 15 年度に設立した「小児がんデータセンター」を運営し、「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の第 II 相試験」の試験を開始し、症例登録、CRF 回収およびチェック・問い合わせ、モニタリング等の実務を行った。また、「限局性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」計画書を完成し、症例報告書、電子データベースを作成し、実際の症例登録を開始した。詳細はそれぞれ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、複数疾患別プロジェクトを同時進行させ、ふたつの臨床試験「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第 II 相試験」、「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法第 II 相臨床試験」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、平成 17 年度に開始できる見込みとなっている。

F. 健康危険情報

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

II. 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

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

細井 創

4. 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

5. 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

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

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による本腫瘍のグループ・スタディが遂に開始された。その詳細を概説し、併せて、今後の問題点と考えられる点についても付言した。Protocol に従い、合併症なく強力な治療を実施するとともに、多岐に亘る分野の連携が特に重要と考えられた。

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 protocol 作成のための幹事会を結成し、引き続いて、protocol 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、逐次リスク群毎に protocol 作成作業を行った。Protocol 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。

患者登録は、試験 protocol について、倫理審査委員会又は臨床試験審査委員会の承認が得られた施設においてのみこれを行なうこととした。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）の保護を厳守する。

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。治療の合併症として、veno-occlusive disease (VOD) の予防と治療に最も留意しなければならないところであるが、詳細な検討の後にその要点を protocol に組み込んだ。上記 3 つの protocol は、平成 16 年 1 月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、平成 17 年 1 月現在、既に全国の多数の施設倫理委員会又は臨床試験審査委員会の承認を得ている。

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-2 を参照)。

D. 考察

横紋筋肉腫は、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% を越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 protocol を完成して参加施設に配布した。倫理委員会又は臨床試験審査委員会の承認が得られた施設から、順次患者登録を開始している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(論文発表)

Tsuchida Y, et al: Topotecan and irinotecan in the treatment of pediatric solid tumors. *Curr Pediatr Rev* 1:1-7, 2005.

森川康英、土田嘉昭、他：横紋筋肉腫に対する治療プロトコール。小児外科 36:939-946, 2004.

土田嘉昭、他：新規抗腫瘍剤の第 I 相/第 II 相臨床試験。小児外科 36:862-867, 2004.

(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組織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 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（高リスク群）に対して、チオテパ・メルファラン大量化学療法を用いた第 II 相試験を開始した。平成 17 年 3 月現在、41 施設で IRB の承認が得られ、10 例が登録された。国立がんセンター内小児がんデータセンターでデータ管理を行っており、順調に登録の集積とデータ収集、管理が行われている。予定される 3 年間 40 例の登録は達成される見込みである。また、同一の大量化学療法を用いた転移性（高リスク群）髄芽腫に対する第 II 相臨床試験の準備も進行中である。

A. 研究目的

小児がんのうち予後不良である疾患に対して、予後の改善を目指して、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を用いた標準治療法の確立をめざす。今回は対象として高リスク横紋筋肉腫および年少児に多く発生する脳腫瘍である髄芽腫のうち転移を有する高リスク髄芽腫を対象とした。前者は現時点で最も優れた米国 IRS の治療法でも 30-50% の 3 年無病生存率にとどまり、後者は生存率は 60% 程度だが全脳全脊髄への高線量の放射線照射を必要とするため、治療したとしても IQ の 70-80 への低下が避けられない。これらに対して高い有効性を有し、後遺症が少ない治療法を開発することは世界的にも極めて意義が大きい。

B. 研究方法

1. 横紋筋肉腫：高リスク群（Group IV および胞巣型 Group III）に対し、これまでに海外で行われたパイロット試験、第 II、III 相試験およびわれわれの自験例に基づいて大量化学療法を組み込んだ第 II 相臨床試験計画を作成し、平成 15 年 12 月より開始した。
2. 髄芽腫：転移性髄芽腫の現在の標準治療は化学療法に加えて 36Gy の全脳全脊髄への放射線照射であるが、大量化学療法

を組み込むことにより後遺症の発生のおそれの少ない 18Gy に減量可能かどうかを検証する第 II 相試験を作成する。なお、本試験計画は海外での第 II、III 相試験、われわれのパイロット試験に基づいて立案する。

上記双方の試験とも当科で開発したチオテパ・メルファラン大量化学療法を用いる。

（倫理面への配慮）

横紋筋肉腫に対する試験では倫理的、科学的に整合性のとれた試験計画書、および試験参加と腫瘍検体提供についての同意説明書と同意書を用意した。施設倫理審査委員会または IRB の許可が得られた施設から患者登録を開始している。髄芽腫についても同様の手順で実施する予定である。

C. 研究結果

1. 横紋筋肉腫：試験計画の概略は以下の通り（V. 資料集-1）。病理診断で診断確定後、7 剤を用いた寛解導入化学療法を合計 5 コース行い、引き続き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。なお、寛解導入療法中に放射線治療と摘出術を行う。平成 17 年 1 月 21 日までに 41 施設で IRB の承認が得られ、患者登録が開始されている。平成 16 年 5 月に第一例目が登録されて

以来、平成 17 年 3 月の時点で 10 例の患者が登録された。月間 1-2 例の登録数であり、3 年間で 40 例の目標登録数は達成できる見通しである。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っており、これまでに 2 回の定期モニタリングが行われレポートが作成、提出された。これまでのところ、データ収集と管理については順調に推移している。プロトコルの遂行上の問題点として、放射線照射野の不適切な設定が 1 例で見られ、現在放射線治療委員会での対応を協議中である。また、プロトコル治療中止となるような重篤な有害事象はアレルギー反応による 1 例を除いて発生していない。なお、平成 17 年 1 月 29 日に日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) の研究会が開催され、登録例全例の症例提示と検討が行われた。

2. 髄芽腫：最も研究の進んでいる米国における標準治療はビンクリスチン、シスプラチン、CCNU による化学療法と全脳全脊髄 36Gy と局所 54Gy の放射線照射である。現在はそれらにエトポシドを加えた化学療法の有効性の検証が進行中である。本試験では、わが国では入手できない CCNU の代替としてのサイクロフォスファミドにビンクリスチン、シスプラチン、エトポシドを加えた化学療法を 4 コース行う。なお、米国で CCNU とサイクロフォスファミドの比較試験が行われ、効果は同等であることが予備的解析で報告されている。全脳全脊髄に対する放射線治療は重大な後遺症をもたらす 36Gy から 18Gy に減量し、これらの治療終了後に自家移植併用チオテパ・メルファラン大量化学療法を実施する。この治療法は当施設を中心としてパイロット試験として 8 例に実施し、全例の無進行生存（観察期間中央値 20 ヶ月）を得ている。ここに示したプロトコル概略に基づいてフルプロトコルを作成中であり、来年度前半に開始予定である。本試験は有効性と安全性を検証する第 II 相試験として実施し、国立がんセンター内小児がんデータセンターでデータ管理を行う。現在のところ全国 40 施設の

参加が予定されており、登録予定症例は 3 年間で 40 例である。

D. 考察

従来、わが国ではこのような希少疾患は各施設において独自の方法で治療されてきたが、治療が複雑であること、各施設の経験が乏しいことなどのために、必ずしも適切に治療されているとは言い難い状況にあった。特に本研究で取り上げた疾患は、満足できる標準治療が存在しない上に、難易度の高い手術や放射線治療を含むため、各科の連携が円滑とは言えない日本の現状では優れた治療成績を望める状況ではなかった。高リスク横紋筋肉腫に対する本臨床試験の実施はこれらの課題を克服することも目的の一つである。本試験の実施により、当疾患に対するより優れた治療法の開発が可能となるばかりではなく、各症例に対する治療介入とモニタリングの実施、および参加施設間の円滑な情報交換などを行うことにより、わが国における小児がん治療全般の技術の向上ならびに各施設の治療基盤の整備に資するものであり、着実に成果を収めつつある。一方、現在準備中である転移性髄芽腫に対する臨床試験においても高リスク横紋筋肉腫と同様の効能が期待される。特に小児脳腫瘍はわが国では各診療科が連携した集学的治療は例外的にしか行われておらず、また治療成績も芳しいものではない。予定される本試験でも、高リスク横紋筋肉腫に対する臨床試験同様に、関連各科がひとつのチームを結成しての参加を義務づけており、高い有効性とより少ない後遺症の治療法の開発のみならず、小児脳腫瘍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。

E. 結論

高リスク横紋筋肉腫と高リスク髄芽腫に対し、チオテパ・メルファラン大量化学療法を用いた高い有効性と安全性を備えた治療法を開発する。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- a. Hara J., on behalf of Japanese Consortium of Pediatric Brain Tumor. Pilot study of reduced-dose craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy consisting of thiotepa and melphalan in children with M1/2/3 medulloblastoma. 11th Internatinal Symposium of Pediatric Neuro-Oncology, June 13-16, 2004, Boston, U.S.A.
- b. Hara J., Tokimasa S, Kubota K, Fujisaki H, Hashii Y, Osugi Y, Ohta H. Double-conditioning Regimen Consisting of High-dose Thiotepa and Melphalan with Stem Cell Rescue for the Treatment of Pediatric Solid Tumors. World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich' s 150th Birthday. September 9-11, 2004, Nurnberg, Germany.
- c. Kubota K, Tokimasa S, Hara J. Pilot study of reduced-dose craniospinal radiotherapy with concomitant chemotherapy in children with medulloblastoma/PNET. International Society of Paediatric Oncology SIOP XXXVI Congress Meeting, September 16-19, 2004, Oslo, Norway
- d. Kubota K, Hashii Y, Kusuki S, Tokimasa S, Fujisaki H, Yoneda A, Kusafuka T, Fukuzawa M, Hara J. High-dose chemotherapy consisting of thiotepa and melphalan prior to local surgery for advanced neuroblastoma. ANR 2004, June 16-19, 2004, Geneva, Italy

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」

分担研究者 細井 創 京都府立医科大学 小児科学教室 講師

研究要旨：日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)における一次登録とリスク分類報告システム、キメラ遺伝子解析を含む複雑なリスク分類をどのように中央判定し、迅速に施設に反映させるか、また、その品質管理について検討・計画した。

A. 研究目的

日本横紋筋肉腫研究グループ（以下JRSG）の目的「横紋筋肉腫（以下RMS）に対するグループ研究を行い、RMS の治療成績の向上をはかり、患者の健康と福祉さらに生活の質の向上に貢献すること（JRSG 規約[平成15年5月23日発効]による）」に基づき、幹事会で話し合い、計画された研究（以下JRSG 研究）、の遂行のためのシステムづくりをする。

B. 研究方法

すべての JRSG 臨床試験研究計画書は、本研究分担者が 2000 年以降に米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Chair の William Crist 博士ならびに、Children Oncology Group (COG), Soft Tissue Sarcoma Study committee (STS) Chair の William Meyer 博士から供与された IRS-V protocols および臨床検体取り扱い規定を邦訳することから始まった。

また、すべての JRSG 臨床試験研究計画書の「背景」は、本研究分担者が中心になって2002年に行ったわが国RMS例全国調査結果のデータを基盤にするところが大きい。

具体的な手順は以下のとおり。

(1) 臨床試験プロトコルの施設倫理委員会での審査・承認（施設登録）。

(2) 患者および家族から同意の取得。

(3) 病理学的にRMS が疑われた時点での腫瘍検体の検体センターへの送付。

(4) 横紋筋肉腫の施設病理診断が確定した後の「JRSG 外科治療報告用紙」の事務局

への送付（1次登録）。

(5) JRSGリスク判定担当者によるリスク群判定。

(6) 施設による症例登録票の該当するリスクのデータセンターへ送付する（二次登録）。

(7) 2次登録完了後の治療（化学療法）開始。

(8) JRSG 病理診断委員会による病理標本受け取り2週間以内の中央病理診断結果（キメラ遺伝子検索結果を含む）の施設への返送。

C. 研究結果

平成16年5月～平成17年3月8日現在、

(1) 23例のRMS例の登録があった。

(2) 23例のリスク群の内訳は、低リスクA群：2例、低リスクB群：2例、中間リスク群：7例、高リスク群：12例であった。

(3) 中央病理診断がなされた16例の病理組織型の内訳は、胎児型：7例、胞巣型：8例、混合型：1例であった。

(4) キメラ遺伝子検索では、PAX3-FKHR が検出された例：3例、PAX7-FKHR が検出された例：1例、いずれも検出されなかった例：6例であった。

D. 考察

PAX3-FKHR 陽性横紋筋肉腫はすでに欧米では予後不良と報告されており、その検討は、リスク別層別化診断と治療方針決定に不可欠である。平成17年から開始されたす

すべての横紋筋肉腫を対象とした前向き研究 (JRSG 研究) の科学性保持のためには、当該キメラ遺伝子の検査を含めた精密な診断確定が必要である。

E. 結論

5年におよぶ情報収集・独自調査・討論・立案の経過の後によりやく開始された本研究から結論を導き出すためには、今後も本研究の継続が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 細井 創. 特集 固形腫瘍の新しい治療 横紋筋肉腫の治療—横紋筋肉腫に対する世界およびわが国におけるグループスタディの現況と将来の方向性—. 小児科診療 67(4): 596-606, 2004.
2. 細井 創, 家原とも子, 松本良文, 杉本徹, 澤田 淳. 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成果と問題点、マス休止にあたり、文献的考察. 日本がん検診・診断学会誌 11:68-73, 2004.
3. 細井 創, 岸本誠司, 金子道夫, 秦 順一, 正木英一, 森川康英. 頭頸部の扁平上皮癌以外の悪性腫瘍. 横紋筋肉腫. 耳鼻咽喉科頭頸部外科 76(13): 955-960, 2004.
4. Osone S, Hosoi H, Kuwahara Y, Matsumoto Y, Iehara T, Sugimoto T. Fenretinide induces sustained-activation of JNK/p38 MAPK and apoptosis in a reactive oxygen species-dependent manner in neuroblastoma cells. *Int J Cancer* 112 (2): 219-224, 2004.
5. Kuwahara, Hosoi H, Osone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T. Antitumor activity of Gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 10 (17): 5940-5948, 2004.
6. Misawa A, Hosoi H, Imoto issei, Iehara T, Sugimoto T, Inazawa J. Translocation (1;22)(p36;q11.2) with concurrent del(22)(q11.2) resulted in homozygous deletion of SNF5/INI1 in a newly established cell line derived from extrarenal rhabdoid tumor. *J Hum Genet* 49(10): 586-589, 2004.
7. 家原知子, 細井 創, 楠崎克之, 杉本徹. 特集 小児悪性腫瘍の治療成績はどこまで改善したか 骨肉腫の治療成績. 小児外科 36 (1), 2004
8. 細井 創. 小児悪性固形腫瘍の最近の話題 -「神経芽腫マス・スクリーニング休止の経緯と今後」および「横紋筋肉腫の標準的治療法とわが国の全国スタディ」について-. 第45回中国四国小児がん研究会. 2004年3月27日; 福岡
9. 細井 創. 小児悪性固形腫瘍の最近の話題 -「神経芽腫マス・スクリーニング休止の経緯と今後」および「横紋筋肉腫の標準的治療法とわが国の全国スタディ」について-. 九州小児がんセミナー. 2004年4月17日; 広島.
10. 細井 創. 横紋筋肉腫の国際的・標準的治療法とわが国の現況と展望—予後因子に基づくリスク別層別化・集学的治療法評価システムの確立を目指して—. 第4回「鹿児島小児がん研究会」学術講演会(平成16年9月10日); 鹿児島
11. 細井 創. 小児がんの診断・治療研究とシステムのあり方: 横紋筋肉腫を例に. 第20回日本小児がん学会ランチョンセミナー. 2004年11月21日; 京都
12. 細井 創, 杉本 徹. 横紋筋肉腫の多施設共同臨床試験研究における bench to clinic: わが国と世界の現況. 第63回日本癌学会総会; シンポジウム 2004年9月29日; 福岡
13. 細井 創, 手良向聡, 森川康英, 秦 順一, 正木英一, 小田英世, 杉本 徹. 横紋筋肉腫新国際分類に基づく全国調査と「低リスク群」全国スタディグループ開始 の背景と根拠. 第42回日本癌治療学会総会; パネルディスカッション 2004年10月29日; 京都
14. 桑原康通, 細井 創, 大曾根眞也, 家

- 原知子、黒田啓史、杉本 徹。
Malignant Rhabdoid tumor (MRT)に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(gefitinib)のin vitroとvivoでの抗腫瘍効果。第42回日本癌治療学会総会；パネルディスカッション
2004年10月29日；京都
15. Kuwahara Y, Hosoi H, Ohsone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T. Antitumor Activity of Gefitinib in Malignant Rhabdoid Tumor Cells in Vitro and in Vivo. International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXIII Meeting - Oslo, 19th September (Oslo, Norway), 2004.
16. 後藤高弘、細井 創、田村真一、菊地 顕、小田部 修、土屋邦彦、家原知子、黒田啓史、杉本 徹。神経芽腫患児での血清中遊離 DNA を用いた腫瘍 MYCN 癌遺伝子増幅判定の試み。第20回日本小児がん学会；ワークショップ 2004年11月21日、22日；京都
17. 小田部 修、細井 創、桑原康通、大曾根真也、家原知子、杉本 徹。ヒト胞巣型横紋筋肉腫細胞の運動能における肝細胞増殖因子受容体シグナル路の役割。第20回日本小児がん学会。2004年11月21日；京都
18. 田中丈夫、堀川洋子、家原知子、細井 創、杉本 徹、濱崎 豊、金子道夫。進行神経芽腫性状の生物学的指標による層別化-Ⅲ期腫瘍の治療強度に対する考察-。第20回日本小児がん学会。2004年11月21日；京都
19. 田村真一、後藤高弘、菊地 顕、小田部修、家原知子、細井 創、杉本 徹。神経芽腫における Pac 発現の検討—real time PCRによる解析—。第20回日本小児がん学会。2004年11月21日；京都
20. 和泉守篤、与五沢真吾、曾和義弘、細井 創、青木俊二、小林資正、杉本 徹、酒井敏行。神経芽腫細胞株に対する海綿由来物質 LB18 によるアポトーシス誘導能の検討。第20回日本小児がん学会。2004年11月21日；京都
21. 杉本 徹、家原知子、濱崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、細井 創、澤田淳。乳児期発症ダンベル型神経芽腫例の治療選択。第20回日本小児がん学会。2004年11月22日；京都
22. 菊地 顕、田村真一、小田部修、田畑博子、家原知子、細井 創、杉本 徹。当院における進行神経芽腫に対する超大量化学療法の見直し—微小残存病変検出の意義。第20回日本小児がん学会。2004年11月22日；京都
23. 三沢(降旗)あき子、井上純、井本逸勢、斎藤(小原)深美子、細井創、杉本徹、稲澤讓治。BAMCA (BAC array - combined with MCA) 法による神経芽腫における網羅的異常メチル化領域の探索。第63回日本癌学会学術総会 2004年9月30日；福岡

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「小児がん治療における放射線治療の最適化」

分担研究者 角 美奈子 国立がんセンター中央病院 放射線治療部 医長

研究要旨 悪性腫瘍に対する至適治療の確立には、臨床試験による治療方法の検討が必要である。本研究では小児肉腫に対する臨床試験実施の基盤整備の一環として、放射線治療の標準化および適切な実施に関するモニタリングについて検討した。多施設共同臨床試験においては参加施設の状況を把握し実施可能な治療計画を立案するとともに、実施状況を適切に把握可能なシステムの構築が必要である。臨床試験における治療の適切な実施と安全性の評価は、日常臨床における小児放射線治療の質の向上に寄与することが期待される。

放射線治療においては、治療装置および治療計画装置の進歩とともに治療方法が複雑化しており、内容の評価と安全性の担保に関して専門的な検討が可能なシステムの構築が、今後さらに重要となると考えられる。

A. 研究目的

小児肉腫に対する至適治療の確立には、治療の一端を担う放射線治療の標準化と適切な実施が必要である。小児に対する放射線治療には、放射線腫瘍学においても疾患のみでなく急性・遅発性放射線反応における小児の特徴を十分把握し、治療にのぞむ必要がある。また、治療施設においては小児放射線治療に必要な装置および備品の使用や、スタッフの育成、治療計画や治療実施に要する時間の確保が必要である。

悪性腫瘍に対する至適治療の確立には、臨床試験による治療方法の検討が必要である。小児肉腫に対する臨床試験実施の基盤整備の一環として、放射線治療の標準化および適切な実施に関するモニタリングの方法を確立することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

放射線治療を含む多施設共同臨床試験（日本横紋筋肉腫研究グループ高リスク群臨床試験（以下、RMS 臨床試験）および限局性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（以下、EWS 臨床試験）について、参加施設の放射

線治療の現状に関し調査を行い、全施設で実施可能な放射線治療記載作成を試みた。特に小児放射線治療においても近年臨床応用が進行している三次元放射線治療計画（3D-CRT）の多施設共同臨床試験における応用の可能性を調査した。さらに、実施中の臨床試験に関するモニタリングシステムの構築を検討した。

C. 研究結果

①放射線治療記載策定のための予備調査

RMS 臨床試験および EWS 臨床試験に参加予定施設に対し、放射線治療担当医と専従時間・治療装置・治療計画装置をはじめ、治療記載策定において基本的に全施設で実施可能である必要がある事項について予備調査を施行した。その結果、週5日の治療・4MV以上のX線の使用・SSDまたはSADが100cm以上・CT治療計画可能・鉛ブロックまたはMulti-leaf Collimatorの使用可能・1回に各門全ての照射可能・不均一補正を行わない・位置決め写真と照準写真、線量分布図、照射録の提出可能など、治療記載策定に必要な情報の収集が可能であった。

②放射線治療記載の策定