

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

〈研究課題名〉

小児肉腫等に対する治療開発を意図した  
多施設共同臨床試験に関する研究

平成19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20年(2008年)3月

平成19年度 厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究

## 総括・分担研究報告書

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究

### 目次

I. 総括研究報告書 .....	1
小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究 国立がんセンター中央病院 牧本 敦 .....	2
II. 分担研究報告書 .....	6
1. 進行性・転移性横紋筋肉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相臨床試験 大阪市立総合医療センター 原 純一 .....	7
2. 横紋筋肉腫に対する外科治療の標準化に関する研究 慶応義塾大学医学部 森川 康英 .....	11
3. 限局性ユイグ <sup>®</sup> 肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療の第II相臨床試験 日本大学医学部 麦島 秀雄 .....	14
4. ユイグ <sup>®</sup> 肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の標準化に関する研究 国立病院機構九州がんセンター 横山 良平 .....	20
5. 小児肉腫に対する放射線治療の標準化に関する研究 国立がんセンター中央病院 角 美奈子 .....	22

6. 小児急性リンパ性白血病に対する早期治療フェーズの 有効性・安全性に関する研究 東邦大学医療センター	小原 明	27
7. 小児がんの臨床試験における中央診断と検体二次利用による トランスレーショナルリサーチに関する研究 国立成育医療センター研究所	大喜多 肇	37
8. 小児がんの多施設共同臨床試験におけるデータマネジメント方法論の研究 国立がんセンター中央病院	牧本 敦	41

### III. 添付資料 ..... 45

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の第 II 相試験」 モニタリングレポート		46
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」 モニタリングレポート		69
3. 「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験」 モニタリングレポート		91
4. 「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」 中間解析報告書		128

### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 138

### V. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 140

# I. 総括研究報告書

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

総括研究報告書

「小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究」

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 医長

**研究要旨** 小児悪性腫瘍の治療開発を目的として、多施設共同臨床試験の効率的運営と実践のために必要な研究を実施した。中心基盤であるデータセンターおよび検体センターの拡充と各種手順のさらなる整備を行い、その上に、進行横紋筋肉腫の第Ⅱ相試験、ユーイング肉腫に対する第Ⅱ相試験、および急性リンパ性白血病に対する第Ⅱ相試験を計画、実行した。前2つの試験は3年間でそれぞれ目標症例数の75%、80%を登録し、現在も症例登録を進めている。急性リンパ性白血病の第Ⅱ相試験に関しては、予定症例数150例を登録終了し、最終解析を終了した。

分担研究者

その有効性・安全性データを基に治療開発を推進する事を本研究の目的とする。

麦島秀雄 日本大学医学部  
原 純一 大阪市立総合医療センター  
森川康英 慶應義塾大学医学部  
角美奈子 国立がんセンター中央病院  
横山良平 九州がんセンター  
小原 明 東邦大学医学部  
大喜多肇 国立成育医療センター研究所

**B. 研究方法**

3つの自主研究グループ（日本横紋筋肉腫研究グループ [JRSG]、日本ユーイング肉腫研究グループ [JESS]、東京小児がん研究グループ [TCCSG]）と共同して、異なる疾患を対象とした具体的な3つの臨床試験を実践し、全国多施設の臨床医のトレーニングを行うと共に、抗がん剤併用療法、手術療法、放射線療法に係る有効性・安全性データを集積し、最終解析に基づく治療評価を行う。

**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し、その基盤の上に、臨床試験を体系的・効率的に運用、実践し、

全国多施設の臨床医は、具体的な試験計画を実行し、正確なデータを積み重ね、デ

ータを解析して結論づける、という実際のプロセスを経て、EBM・臨床試験と治療開発について学習していく。一方、データセンターは、診療で多忙な臨床医が、効率よく試験データを送付・蓄積できるような支援を行うと共に、利用者の負担の少ない電子CRFシステムの開発研究を行う。

さらに、試験の結果として、新規の抗がん剤併用療法の有効性と安全性が確認された場合には、医薬審第104号通知等に基づいた承認申請を考慮する。これによって厚生労働行政上の課題解決に貢献する。

本研究で行う具体的な臨床試験は、以下に示す3つであり、患者由来検体のうち、研究利用の同意が得られたものを利用して行う附随研究もこれに含める。詳細は、対応する分担研究報告書を参照のこと。

#### 1. 進行性・転移性横紋筋肉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 (JRSG-HR03)

18歳未満で新規発症した高リスク横紋筋肉腫患者を対象として、多剤併用化学療法、手術、局所放射線療法、自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を包含する集学的治療法の有効性と安全性を評価する。3年間で40例を登録し、主要評価項目である3年無増悪生存割合を算出する。

#### 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相試験 (JESS04)

30歳未満で新規発症した限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の患者を対象として、多剤併用化学療法、手術、局所放射線療法

からなる集学的治療法を施行し、標準治療としての妥当性をみる。3年間で53例を登録し、主要評価項目である3年無増悪生存割合を算出する。

#### 3. 小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験 (TCCSG L04-16)

1歳以上18歳未満の小児急性リンパ性白血病の患者を対象に、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法と強化療法(約3ヵ月)の有効性と安全性を厳密に評価する。全150例を1.5年で集積し、寛解患者割合で評価をする。副次的目的として、データ収集システムとしての電子CRFの妥当性を検討する。

#### (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、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則、および臨床研究倫理指針を遵守する。

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

以下の1~3の臨床試験において、試験実施計画書の作成、症例報告書(CRF)と電子データベースの構築、各種データマネジメント手順を示したマニュアルや帳票類の整備を行った。データベースは、試験1,2に関しては、統計ソフトウェアのSASをエンジンとして(有)電助システムズの開発したデータベース管理ソフトDEMAND、試験3に関しては、電子CRF-Satelliteを使用してカスタマイズした。さらに、分担研究者の大喜多氏と協力して3つの臨床試験で共用する中央病理診断システムと検体保存・二次利用のシステムを確立した。

このような準備の完了後に、参加医療機関の代表者を招集して、キックオフミーティングを行い、臨床試験計画書と関連書類を配布し、試験計画、患者登録方法、評価方法などの詳細な説明を行って臨床試験計画と方法を周知させた。これらの手続きの後、各臨床試験への患者登録を開始した。詳細な進捗状況は、6ヵ月に1回発行するモニタリングレポートによって、参加医療機関と効果・安全性評価委員会に報告している。添付資料1~3としてそれぞれのモニタリングレポートの最新版を添付した。

#### 1. 進行性・転移性横紋筋肉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(JRSG-HR03)

予定登録患者数40症例のうち、75%にあたる31症例の登録を完了している。20症例について中間解析を行い、中間解析報告書を作成した(添付資料4)。3年間で40症例を集積する予定であったが、症例登録の遅れにより、症例登録期間を2008年10月まで1年延長し、症例登録を継続することとなった。

#### 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相試験(JESS04)

予定登録患者数53症例のうち、80%にあたる47症例の登録を完了している。3年間で53症例を集積する予定であったが、これも症例登録の遅れにより、症例登録期間を2008年6月まで6ヵ月間延長することとなった。

#### 3. 小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験(TCCSG L04-16)

予定登録患者数150症例のうち、平成18年1月に150例全例の登録を完了し、現在、最終解析の作業中である。当初の計画よりも症例集積は迅速であり、参加医療機関に対する教育効果の実績と考えられる。これらのデータクリーニングを完了し、最終解析を行った(小原氏の分担研究報告を参照)。

1.~3.の臨床試験に関する詳細はそれぞれの分担研究報告を参照されたい。

#### D. 考察

内科領域に比べて稀少かつ多様な疾患群を取り扱う小児領域では、統計学に基づいた臨床試験を通して治療開発を進めるために、正しい臨床試験方法論に基づいた多施設共同臨床試験体制を組織し、それぞれの施設が研究計画書に沿った厳密な手順を踏んで治療を行っていく必要がある。小児悪性腫瘍の領域では、多施設共同研究の素地は存在したものの、正しい臨床試験方法論に基づいた試験が行われた事はなく、従来の研究は単なる医療実践の後方視的解析に過ぎず、治療開発はおろか将来の医療の発展に資するレベルのものではなかった。本研究の目的達成のためには、データセンターを中心とした臨床試験体制を整備し、正しい方法論に基づく臨床試験の実践を通じた全国施設・臨床医のトレーニングが不可欠である。

平成14年度からの研究活動「小児肉腫に対する至適治療確立のための臨床試験とその基盤整備に関する研究」によって、小児がん領域における臨床試験体制を整備し、臨床試験に対する全国の臨床医の意識も高めてきた。本研究では、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、および急性リンパ性白血病に対する臨床試験を、この基盤の上でそれぞれ実走させた。これによって、小児科、外科、整形外科、放射線科、等、小児がん治療に携わる多くの医師が、臨床試験に参加して EBM および治療開発について実践的に学習できたと考えられる。また、各々の試験が持つ研究仮説の検証は、

新たな研究仮説を生む事になるため、全体として臨床試験に関する動きを活性化し、小児がん分野における治療開発活動を質・量共に高めていく事につながった。さらに、3つの臨床試験はそれぞれの抗がん剤併用療法等の治療法の有効性と安全性を評価するという目的を持っており、今後、信頼性の高い試験結果を還元する事によって厚生労働行政に貢献できると期待される。

#### E. 結論

小児がんの臨床試験基盤の上に、複数の疾患別プロジェクトを同時進行させ、3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」、「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」、「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験」を施行し、2試験は現在進行中、1試験では合計150例の症例登録を終了し、最終解析を行った。

#### F. 健康危険情報

現時点で報告すべき健康危険情報はない。

#### G. 研究発表

主任研究者を含む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. 分担研究報告書

1. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した  
大量化学療法第Ⅱ相臨床試験  
大阪市立総合医療センター 原 純一
2. 横紋筋肉腫に対する外科治療の標準化に関する研究  
慶応義塾大学医学部 森川 康英
3. 限局性ユイグ<sup>+</sup>肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療第Ⅱ相臨床試験  
日本大学医学部 麦島 秀雄
4. ユイグ<sup>+</sup>肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の標準化に関する研究  
国立病院機構九州がんセンター 横山 良平
5. 小児肉腫に対する放射線治療の標準化に関する研究  
国立がんセンター中央病院 角 美奈子
6. 小児急性リンパ性白血病に対する早期治療フェーズの  
有効性・安全性に関する研究  
東邦大学医療センター 小原 明
7. 小児がんの臨床試験における中央診断と検体二次利用による  
トランスレーショナルリサーチに関する研究  
国立成育医療センター研究所 大喜多 肇
8. 小児がんの多施設共同臨床試験における  
データマネジメント方法論の研究  
国立がんセンター中央病院 牧本 敦

小児肉腫に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究  
分担研究「進行性・転移性横紋筋肉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相臨床試験」

分担研究者 原 純一 大阪市立総合医療センター 小児医療センター血液腫瘍科部長

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相試験を継続中である。平成19年12月時点で、29例が登録された。登録数は集積見込みを下回っており、その原因を解析した。同時期の当臨床試験に該当する横紋筋肉腫例は集積見込みとほぼ同じであったが、登録施設での病理診断の誤り、検査値が不適合、治療開始後登録などの理由により、本試験への登録ができなかった。登録が19例に到達した時点で中間解析に先立ち、予備的解析を行ったが、中間解析の評価項目はすべて満たしており、効果安全性評価委員会から試験継続の許可を得た。これに基づき、試験期間を延長して登録を継続しており、平成20年度中に登録完了の予定である。

A. 研究目的

術後残存病変を有する胞巣型横紋筋肉腫およびすべての遠隔転移を有する横紋筋肉腫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、あらたな治療法の開発が望まれている。そのため、本臨床試験を計画した。

小児横紋筋肉腫のうち3年無増悪生率が50%以下である高リスク横紋筋肉腫に対して、予後の改善を目指して、強化寛解導入療法と自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の安全性と有効性を評価する。

B. 研究方法

臨床試験の概要

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。

寛解導入療法として、ピンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン、シクロフォスファミドよりなるレジメンAとエトポシド、アクチノマイシン、イフォスファミドよりなるレジメンBを交互に合計5コース行う。局所療法終了後に当科で開発したチオテパ・メルファラン大量化学療法(自家造血幹細胞救援併用)を用いる。

予定登録数40例、登録期間3年、追跡期間3年(登録終了後)で平成16年5月に第一例が登録された。

(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書による同意のもと実施している。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のみ患者登録を受理している。

## C. 研究結果

### 1. 臨床試験

施設 IRB で承認が得られた 54 施設で試験が実施されている。平成 16 年 5 月に第一例目が登録されて以来、平成 19 年 12 月の時点で 29 例の患者が登録された。目標症例数の半数の登録が得られた時点で、中間解析を行い、現在、結果を待っている状況である。予定された症例集積ペースを下回っていることもあり、平成 19 年 4 月に、19 例を対象に中間解析に先立って予備的解析を行い、効果安全性評価委員会に試験の継続の可否を諮問した。その結果 Group III, IV において 20 週での完全奏効割合の事後分布がそれぞれ 0.5 と 0.3 を超える確率が 0.64551 と 0.61438 と中止規準である 0.1 未満を上回ること、また、中止症例の割合も 0.3 を超える確率が 0.1633 と規定の 0.975 を下回ることから試験の継続が許可された。また、試験の進捗の遅れについては、後述するように原因が明確であるため、試験期間を延長して実施することが認められた。現在の症例集積ペースに基づけば来年度中に登録が終了する予定である。

### 2. 登録集積が予定を下回っていることの原因分析

平成 17 年 6 月まではほぼ予定された集積ペースで登録されていたが、その後登録数が伸び悩んでおり、平成 19 年 5 月で 40 例の予

定される登録が完了する予定であったが、実際には平成 19 年末で 29 例の登録にとどまっている。特に平成 18 年度の登録が極めて不良であった。登録が伸び悩んでいる原因について調査を行った。その結果、JRSG には高リスク試験対象例は平成 19 年 12 月までに 51 例が登録されており、ほぼ見積もり通りの症例が発生していることが判明した。これに対し、実際に高リスクに登録されたのはそのうちの 27 例である。その理由については以下の通り。

施設病理診断の誤り	8 例
検査値が不適格	6 例
施設倫理委員会未承認	2 例
治療開始後登録	7 例
施設でのリスク分類の誤り	1 例

施設病理診断の誤りについては施設診断に基づいて登録後治療開始するが、その後中央病理診断に基づいてリスク分類が決定されるという構造的問題がある。なお、診断誤りのうち 5 例では横紋筋肉腫との正診は行われていたが、胞巣型と胎児型を誤った結果である。検査値の適格規準を満たさなかった例はすべて原疾患に起因するものでその多くは治療により検査値が改善することが期待されるものであった。治療開始後登録は担当医の登録システムの理解が不十分であることに加え、病理診断を待たずに治療を開始せざるを得ない oncologic emergency 症例で発生していた。これは小児横紋筋肉腫が症状の出現した進行期で発見されることが多いこと、脊髄や気道の近傍に発生する例がしばしばあることなど、小児特有の事象に起因するものである。

### 3. 今後の予定

平成 20 年度の登録終了を待って、解析に

入る予定である。

#### D. 考察

本試験はわが国で初めての小児固形腫瘍に対する臨床試験であるが、試験遂行上の種々の問題点が明らかとなった。以下にその問題点を列記する。

1. 一施設あたりの発生頻度が少ないため（多くても年2例、多くの施設では2-3年に1例）、IRB への申請が遅れる。
2. 治療開始前登録の意義など、臨床試験への理解が不十分
3. 成人癌と異なり、緊急に治療を開始せざるを得ない症例が多い。
4. 疾患の多様性への配慮が不十分であったため、適格規準が厳しすぎた。
5. 小児固形腫瘍を適格に診断できる施設病理医が少ない。

上記のうち、1と2については、試験開始時よりは各施設での認識が深まり、今後、問題となることは少なくなると思われる。3については疑診例も含めて一旦発生時の治療開始前に研究事務局に登録を行い、その後適格規準を満たすことが明らかとなった時点で高リスク臨床試験に登録すれば、その時点でたとえ治療がすでに開始されていても選択バイアスを防ぐことができる。一方、治療を急ぐ必要のあるような重症例を臨床試験にエントリーすることのリスクも考慮に入れる必要があるが、そのような症例が多い疾患では、それらを除外して得られた試験結果を一般化することは困難となる。4は具体的には骨髓転移例での血小板減少が不適格となった事例が多く、このような症例を予測していなかったのが原因である。5は臨床試験を行う上で極めて重要なことであり、病

理診断の中央化と迅速性の確保が求められる。

小児がんは希少疾患であるがゆえ、登録不適格となる例は一例でも減らしたいところである。今回明らかとなった問題はこれから行われようとしている他の小児がんの臨床試験でも予想されることであり、それゆえ、これらの問題点を抽出できたことの意義は大きいと考えている。

#### E. 結論

高リスク横紋筋肉腫に対し、大量化学療法を用いた有効性と安全性を備えた治療法を開発するための臨床試験を遂行中であるが、登録例集積が予想を下回っている。施設病理診断の誤りと緊急治療を要したり、検査値が適格規準を満たさない重症例が多いことがその原因であった。

#### F.健康危険情報

該当事項なし

#### G.研究発表

論文発表

1. Parsons SK, Saiki-Craighill S, Mayer DK, Sullivan AM, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, Nakagawa K, Iwata Y, Hara J, Grier HE, Block S. Telling children and adolescents about their cancer diagnosis: Cross-cultural comparisons between pediatric oncologists in the US and Japan. *Psychooncology*. 2007; 16:60-8.
2. Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a

- retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol.* 2007; 85:36-40.
3. Yoshimoto A, Hashii Y, Kashiwagi H, Koizumi M, Tokimasa S, Fujisaki H, Ohta H, Hanai N, Ozono K, Hara J. Successful allogeneic stem cell transplant for leukocyte adhesion deficiency using an adjusted busulfan-containing regimen. *Pediatr Transplant.* 2007;11:453-5.
  4. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40:251-9.
  5. Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, Mitsui T, Kaneko M, Hatae Y, Hayashi Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takamatsu H, Sawada T, Sugimoto T. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2007;12:137-45.
  6. 梅田雄嗣、原 純一ほか17名：小児急性リンパ性白血病治療における中枢神経系合併症：JACLS ALL-02 研究 日臨血誌 2007;48:204-11
  7. 井上 健、久保勇記、斐 英洙、小林庸次、田中千賀、大杉夕子、岡田恵子、朴 永東、原

純一：造血幹細胞移植後に形質細胞腫様リンパ増殖性疾患を発症した一例 日本小児がん学会誌 2007;44:55-59

#### 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（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

小児肉腫に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究

分担研究「横紋筋肉腫に対する外科治療の標準化に関する研究」

分担研究者 森川康英 慶應義塾大学小児外科 教授

日本横紋筋肉腫研グループ（JRSG）の臨床試験においては IRSG の外科治療ガイドラインを参考とした外科治療の実施が求められている。特に中間リスク群では外科治療の役割が大きく、その実施状況と outcome の間にどのような関連が見出されるかにつき、外科治療委員会において検討が始まっている。しかし臨床試験自体の目標登録数が当初の予定を下回っているため、19 年度には効果安全性評価委員会の勧告にもとづき検討が行われ、中間解析に必要な 34 例の登録の時点で試験の終了が決定された。会陰部原発横紋筋肉腫 5 例についてその外科治療ならびに sentinel node navigation につき前年度の pilot study の結果を受けて引き続き検討が行われた。新規登録の 2 例についてはそれぞれスズコロイドを用いた sentinel node navigation が行われたが、1 例については放射線治療後の腫瘍周辺への注入は所属リンパ節の描出につながらなかった。

A. 研究目的

本研究は平成 17 年度に開始された日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）によるわが国初の小児固形腫瘍に対する臨床試験を通じて、外科治療を中心とする局所治療の役割を明確化するために、外科治療の標準化と outcome に及ぼす影響につき検討を行うことを目的とする。わが国の小児固形腫瘍のグループスタディではこれまで化学療法のプロトコールのみが規定され、局所治療についての具体的なガイドラインあるいはプロトコールは具体的に示されていない。平成 19 年度は会陰原発横紋筋肉腫 5 例についてその外科治療に関する検討を行い、さらに本腫瘍における新たな試みとしてこれまでに実施された sentinel node navigation 3 例についても評価を行う。

B. 研究方法

1) 日本横紋筋肉研究グループ（JRSG）における登録状況と外科治療のあり方に対する調査

外科治療登録用紙にもとづき、横紋筋肉腫の初回外科治療のありかたについて 2007 年 12 月までの全登録症例 110 例について解析し、リスク分類に及ぼす初回外科治療のあり方について検討を行う。

2) sentinel node navigation によるリンパ節郭清の妥当性の検討を行うために、会陰原発横紋筋肉腫 3 例につきフチン酸あるいはスズコロイドをもちいた sentinel node navigation を実施しその評価を行う。

（倫理面への配慮）

本研究はこれまでの報告された文献調査と

小児外科医に対するアンケート調査を行うものであり、患者個人情報や患者試料、遺伝子情報を取り扱わない。また、sentinel node navigation の為の RI は現在乳癌、悪性黒色腫、辜丸腫瘍、消化器癌などにおいて日常臨床に用いられているものであり、検査については患者に対する説明と同意を文書により得て行われる。

### C. 研究結果

1) JRSRG 登録 110 例の初回外科治療につき調査を行った。生検のみが行われたもの 48 例 (44%)、一期的切除 34 例 (31%)、PRE(化学療法前再切除)15 例 (13%)、初回外科治療なし 13 例 (12%) であり、生検を第一選択とするものが最も多い。現在 JRSRG では中間解析を準備中であるため、初回外科治療による grouping の変化が治療成績にどのような影響を及ぼしているかについての詳細はいまだ明らかではない。また、所属リンパ節ならびに遠隔転移に対する切除、郭清範囲とその病理所見に関する検討は中間解析において行われる。

2) 会陰原発横紋筋肉腫 3 例について術前にフチン酸あるいはスズコロイドを腫瘍周辺 4 か所に注入し、所属リンパ節 (鼠径リンパ節および腸骨動静脈周囲リンパ節) における取り込みを術中にガンマプローブにより行った。Back ground との比が 5.0 以上のものを有意と捉えることによりサンプリングを行ったが、化学療法あるいは放射線治療後の腫瘍ではとくに粒子が大きいスズコロイドは所属リンパ節に取り込みが見られず、sentinel node の確認はできなかった。RI の取り込みが見られた鼠径リンパ節の内、転移が認められたものは 1/3 であ

った。

### D. 考察

センチネルリンパ節の概念を今後横紋筋肉腫の治療に導入するために、18年に引き続き臨床例において検討が行われた。会陰部原発腫瘍は他の部位に比べて予後不量であり、その理由として思春期における受診の遅れが指摘されている。3例に行われた RI による navigation は放射線治療後の症例では有効ではなかった。その理由として腫瘍周囲のリンパ流の放射線による障害と、使用された核種があげられる。スズコロイドはフチン酸よりも particle が大きく取り込みがより障害された可能性も否定できない。5例すべてにおいて切除された組織断端に腫瘍は見られなかったが、1例に局所ならびに肺転移、1例に肺転移再発をきたしている。これらはいずれも胞巣型腫瘍であった。

### E. 結論

センチネルリンパ節理論の横紋筋肉腫への応用については、今後引き続き検討をおこなう必要があるが、臨床試験を計画する前にさらに多数の施設での pilot study を企画する必要がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

(論文発表)

1.Hosoi H,Teramukai S,Matsumoto Y,Tsuchiya K,Iehara T,Hara J,Mitsui T,Kaneko M,Hatae Y,Hayashi

- Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takematsu H, Sawada T, Sugimoto T.: A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol* 12:137-145, 2007
2. Oguma J, Ozawa S, Morikawa Y, Furukawa T, Kitagawa Y, Ueda M, Kitajima M.: Knot-tying force during suturing and wound healing in the gastrointestinal tract. *J Surg Res* 140:129-134, 2007
3. Hotta R, Hoshino K, Nakatsuka S, Nakao S, Okamura J, Yamada Y, Komori K, Fuchimoto Y, Obara H, Kawachi S, Tanabe M, Morikawa Y, Hashimoto S, Kitajima M.: Transileocolic venous balloon dilatation for the management of primary and recurrent portal venous stenosis after living donor liver transplantation in children. *Pediatr Surg Int.* 23:939-945, 2007
4. Shimojima N, Shimazu M, Kikuchi H, Kawachi S, Tanabe M, Hoshino K, Wakabayashi G, Morikawa Y, Kitajima M.: Serum alcohol dehydrogenase: a sensitive biomarker of ongoing graft function after liver transplantation. *Clin Transplant* 21:498-501, 2007
5. Hasegawa Y, Kawachi S, Shimazu M, Hoshino K, Tanabe M, Fuchimoto Y, Obara H, Shinoda M, Shimizu H, Yamada Y, Akatsu T, Irie R, Sakamoto M, Morikawa Y, Kitajima M.: Discontinuation of living donor liver transplantation for PSC due to histological abnormalities in intraoperative donor liver biopsy. *Am J Transplant.* 7:2204-2207, 2007
6. Komori K, Hoshino K, Shirai J, Morikawa Y.: Mesothelial cyst of the liver in a neonate. *Pediatr Surg Int.* 2007 Jun 28; [Epub ahead of print]
7. Ozawa S, Morikawa Y, Oguma J, Kitagawa Y, Asada H, Kitajima M.: Development of a new flat needle and a reduced surface coating thread for endoscopic suturing. *J Surg Res.* 140:129-134, 2007



小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究  
分担研究「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の第Ⅱ相臨床試験」

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

**研究要旨** 日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)では、わが国における ESFT の治療成績の向上のために、多分野の専門家による有効かつ安全な化学療法レジメン、手術や放射線治療を含む集学的治療である「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」を 2005 年 1 月から開始した。

臨床試験プロトコルの施設 IRB 承認施設、症例登録、データセンターにおけるモニタリングは順調に行われている。登録予定症例数 53 例、登録予定期間 3 年間で、2007 年 12 月 26 日で終了予定であったが、2008 年 1 月 31 日現在、登録症例数は、44 例で、予定登録数に達していないため、登録期間を 6 ヶ月延長する事とした。プロトコルによる重篤な有害事象報告は、薬剤性によると考えられる二次がん (Myelodysplastic Syndrome, MDS) が、一例発症した。

現在の臨床研究は「限局例」に限定したプロトコルであるが、間もなく終了するので、次期、限局例に対するプロトコル、さらに予後の不良な「転移例」に対するプロトコルの検討を行う予定である。この臨床研究が、わが国における ESFT に対する全ての病期における標準的な治療の確立に寄与するものと考えている。

**A. 研究目的**

Ewing sarcoma family 腫瘍 (ESFT) は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立していない。

このため、今回、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS) を設立し、欧米で標準的治療法とされている治療法を用いて、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療による

「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」を行い、わが国での ESFT に対する標準的治療を確立する。

**B. 研究方法**

わが国における小児および若年成人の ESFT の治療成績を欧米並みに向上させる為には本症に対する標準治療法を確立すること及び小児内科、整形外科医、放射線治療医、病理診断医、その他専門家の集学的連

携に基づき本疾患の治療研究の基盤整備をすることである。

そこで欧米のような多施設共同研究を進めるための JESS を設立し、標準治療の第 II 相試験を立案して 2005 年 1 月から多施設共同研究を開始した。

参加施設を限定し、外科療法、放射線療法のガイドラインを作成し、中央病理診断、組織バンク、登録センター、データセンター、データセンターでのデータ収集、解析、モニタリング、有害事象の報告のシステムを整備した。

### C. 研究結果

#### (1) 『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』

目的：限局例のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma family of tumors: ESFT) に対して、標準化学療法及び必要な症例には放射線療法、外科手術療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価することである。今回、「限局性」に限定した理由は、「転移性」ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しての大量化学療法を併用した欧米の成績でも、まだ 20-30% 前後であるため、標準的治療法は未だ確立されていないと考え今回の臨床試験は「限局性」に限定した。参加施設は、全国 36 施設に限定 2005 年 1 月から開始した。

##### ① Primary endpoint

3 年間無増悪生存割合

##### ② Secondary endpoints

有害事象の種類と割合

3 年間全生存割合

初期化学療法における奏効割合  
(治療第 11 週時点)

##### ③ その他の endpoints

5 年無増悪生存割合および 5 年全生存割合

手術可能症例における病理組織学的奏効割合

(治療第 15 週時点)

予定登録数と研究期間

予定登録数：53 例

登録期間：3 年

追跡期間：登録終了後 3 年

総研究期間：6 年

なお、3 年間の経過観察終了後、1 年毎に 2 年間の追跡調査を行って 5 年全生存割合及び無増悪生存割合を算出する。

おもな治療骨子は、

1) 標準的化学療法として用いる薬剤は、Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Etoposide を選択し、約 50 週の治療期間とする。

2) 局所療法では、原則的に可能な限り原発巣の外科的切除を行い、術後に放射線照射を行う。原発巣の外科的切除が難しい場合は術前に放射線照射を行う。

3) 放射線照射では、原発巣の切除後の切除程度および病理組織学的治療奏効率により照射線量を減量する。

診断に関しては、施設病理診断で治療を開始するが、中央病理診断を併せて行うこととした。また診断時に採取した生検病理検体を患者の同意を得られれば二次利用のため

め国立成育医療センター研究所内の組織バンクに保存しトランスレーショナルリサーチを行う。

附随研究は以下の課題である。

附随研究1.

腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索

附随研究2.

骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出

附随研究3.

p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析

附随研究4.

c-kit 蛋白発現及びc-kit 遺伝子発現／変異の解析

プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

本研究では最小限の識別情報を用いるが、本研究グループのすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵

送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

(2) 登録状況 (2005年12月現在)

[添付資料2参照]

1) 施設IRB承認施設数

全登録36施設中24施設

2) 症例登録数

15例

3) データセンター・モニタリング作業

・CRF回収状況チェック

・未回収CRFについての問い合わせ

・マニュアルチェック

・CRF不明点・未記入の問い合わせ

・データ入力

・集計、解析

上記のモニタリング作業内容に関して

CRFが未回収の施設は1例のみで、CRFの不明点、未記入の問い合わせは5施設にあったが、いずれも全ての施設で返事を得た。以上からモニタリング作業としては良好であったと考える。CRFレビューに関しては事務局が2005年11月29日に行った。

(3) データ収集・解析結果

対象 43 例 (2007年12月28日現在)

1) 治療経過要約

・プロトコール治療中 13 例

初期化学療法 4 例

維持化学療法前半 5 例

維持化学療法後半 4 例

・プロトコール治療中止 11 例

登録後不適格 5 例

登録後進行例 2 例

登録後転院例 1 例

同意撤回例 1例

他施設での治療を希望 1例

・プロトコール治療完了 17例

## 2) 背景因子

・発症年齢

0-10歳 8例

11-20歳 23例

21-30歳 10例

・性別

男：女=24：17

・病理診断 対象33例

ESFT 30例

その他 3例

・原発部位

頭蓋骨 3例 硬膜 1例

胸椎 3例 右肺上葉 1例

肋骨 3例 傍脊髄 1例

椎体 1例 腸骨 2例

仙骨 1例 大腿骨 4例

脛骨 3例 恥骨 3例

腓骨 2例 骨盤内 2例

腰椎 1例 肩甲骨 2例

下腿 1例 尺骨 1例

右腰部 1例 前縦隔 1例

胸膜 1例

## 3) プロトコール遵守

・治療コースに関する逸脱症例無し

・投与開始基準の許容範囲内

・投与量の不遵守例は全て許容範囲内

・投与量変更基準の不遵守例は、注意を喚起した。

・検査と評価項目スケジュール時期の不

遵守例に対しては事務局から注意を喚起した。

## 4) 外科CRF

23症例返却有り。11例手術施行する。特に問題なし。

## 5) 放射線CRF

19症例返却有り。14例放射線施行する。

## (4) 安全性の評価

### 1) 重篤な有害事象

- ・治療関連死と報告された症例
- ・治療期間中または終了後30日以内の死亡

以上の件に関しての報告はない。

・Grade4の非血液毒性

- ・高CPK血症
- ・手術に関する大量出血
- ・プロトコール終了後の骨髄異形成症候群の発症

治療終了後の骨髄異形成症候群で、治療関連2次がんと考えられる。効果安全性評価委員会からは、参加施設への周知徹底と観察期間10年以上の2次がん観察の附随研究について検討の必要性があると提言があった。

### 2) 有害反応、有害事象

- ・検査値からのGrading
- ・担当判定医のGrading

Grade1-3までの報告は、あったが、事務局では、全て想定、許容範囲内と考えた。

## (5) 中央病理診断

中央病理診断は必須となっており、36例に中央病理診断が行われている。未送付検体