

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法
(TI療法)の第I/II相試験」

研究分担者： 小川淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科部長

研究要旨

小児ならびに若年成人期の固形腫瘍に対して、セカンドライン治療を確立する目的で、再発・増悪例に対して塩酸ノギテカンとイホスファミドの併用療法の用量規制毒性の同定を行い、投与量の最大耐容量を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討するために臨床第I/II相試験を施行中である。本年度は1例の症例について試験を施行した。

A. 研究目的

小児～若年成人期の再発・増悪固形腫瘍患者に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性(dose-limiting toxicity; DLT)を同定、投与量の最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD)を決定し、推奨用量(recommended dose; RD)での安全性と有効性について検討することを目的とした多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相試験」を実施する。

B. 研究方法

該当症例に対して試験の説明と同意書の取得を行う。該当症例が適格基準を満たしているか検討後、満たした場合には試験登録を行う。その後トポテカンとイホスファミドによる試験治療を開始する。第1回目の治療時にはPK study, 第I相試験を施行する。

C. 研究結果

1. 2008年3月25日に適格症例の登録を行った。
2. 2008年3月26日に第I相試験を開始した。開始日にPK study用の採血を行った。
3. Grade4の好中球減少が1コースの間に7日を超えDLTありと判定された。
4. 2008年6月28日腫瘍の進行

(Progression Disease; PD)と判断して試験治療を中止した。

D. 考察

予後不良な再発小児固形腫瘍に対して適応外薬剤であるトポテカンを含む2nd-line治療開発研究を行う意義は大きいと考えられる。本年度は1例の治療を行った。本例ではDLTの出現をみたが重篤な有害事象は認めなかった。また最終的にはPDとなったが本試験中止後急速な腫瘍の増大を認め本治療に腫瘍の増殖抑制効果があったと考えられた。

E. 結論

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相試験」の試験を開始した。本年度は1例の試験治療を行った。今後も引き続き該当症例のリクルートに努めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- 共になし

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(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミドの第I/II相臨床試験

分担研究

研究分担者 河本 博 東京都立駒込病院小児科 医員

研究要旨 小児ないし若年成人期の固形腫瘍患者の再発・増悪例に対するセカンドライン治療の確立を目指し、トポテカンとイホスファミドの併用療法の用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) の同定を行い、投与量の最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定し、推奨用量 (recommended dose; RD) での安全性と有効性について検討するのが本臨床試験の目的である。今年度、1 症例の登録を行い、試験を継続中である。また、研究事務局としての各種業務を行った。

研究目的

分担研究施設として、臨床試験実施計画書に従い臨床試験を実施し、症例データの集積によって試験治療の有効性と安全性の評価に貢献する。併せて多施設共同臨床試験の研究事務局として、参加医療機関や関係各所との連携を行う。

A. 研究方法

1. 多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相臨床試験」実施計画書に基づいて、患者登録、計画書に沿った治療の施行と評価、症例報告書の記載を実施する。
2. 研究事務局として、臨床試験実施計画書およびその他の問題点の把握と解決に努めると同時に、必要時には計画書の内容変更を行う。データセンターと協力して、集積された症例報告書のレビューを行い、モニタリング作業を補助する。

(倫理面への配慮)

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。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に係る倫理指針に従って以下を遵守する。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。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こと。

B. 研究結果

1. 平成20年6月に1症例の登録を行った。適格性判定時に wash-out 期間の逸脱があったが、その後は順調に試験治療を継続し、有効性の成功規準となっている試験治療 4 コースの実施が可能であった。
2. 平成20年6月および12月に症例報告書のレビューを行うと同時に、データセンターと協

力してモニタリング作業を進めた。研究代表者と協議の上、プロトコル内容変更を検討し、効果安全性評価委員会の審査を通じて改訂作業を行った。

C. 考察

現在、本臨床試験は第I相部分であるため、スポット予約や DLT 報告など、複雑な手続きが多い。適格性の確認、薬物動態採血時のタイムキーピング、各治療コース開始規準の確認、実施計画通りの検査の遂行、等、担当医師の慎重さと努力が不可欠であった。実際の登録症例においては、適格性の確認時点で問題があり、今後は治験コーディネータの協力を要請すると共に、実際の試験の実施上、現場医師の負担を増やすような計画書上の問題については早期に解決するよう努めた。

本試験は、小児難治性固形腫瘍に対する有効な 2nd-line 治療の開発を目指すと同時に、塩酸ノギテカンの有効性を検証し、小児固形腫瘍への適応拡大によって薬事行政への貢献も目指したものである。本臨床試験の成功のため、医療機関の医師として症例登録と計画書を遵守した治療に努めると同時に、研究事務局として試験の進捗管理とデータセンター業務の円滑な遂行のために尽力していく。

D. 結論

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法 (TI 療法) の第 I/II 相臨床試験」において、1 症例を登録し、計画書に基づいた試験治療を実施した。また、研究事務局としての各種業務を行った。

F.健康危険情報

該当事項なし

G.研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金
分担研究報告書

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミドの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

研究分担者 井田孔明 東京大学医学部附属病院講師

研究要旨

小児の難治性固形腫瘍は、悪性固形腫瘍の約30%を占めていると推測されるが、その標準的な化学療法は定まっていない。今回わが国で行われるトボテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法では、トボテカンの用量規制毒性(DLT)の同定および最大耐用量(MTD)を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討する。私どもは院内の臨床試験部と協力しながらIRB申請を行い承認を受けた。しかし、該当する患者の入院がなく、実際に患者の登録を行うことはできなかった。

A. 研究目的

トボテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法での用量規制毒性(DLT)の同定および最大耐用量(MTD)を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

試験タイプ: 第Ⅰ/Ⅱ相試験

第Ⅰ相部分において、MTDとLTDを決定、第Ⅱ相部分において安全性と有効性について検討する。なお、本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号)に従って本試験を実施する。

C. 研究結果 および D. 考察

東京大学医学部附属病院小児科には、年間15例ほど悪性固形腫瘍の新規入院患者が発生する。そのうち約30%が再発するが、再発時の標準的治療が定まっている疾患は少なく、本臨床試験の対象となる患者数は年間2例前後であると推定される。

当科ではこれまで当院の臨床試験部と協

力しながら、いくつかの白血病や悪性リンパ腫、横紋筋肉腫などの臨床試験を行ってきた。また塩酸イリノテカンの医師主導治療にも参加してきた。

本研究においては、これまでに平成19年度、20年度に行われた班会議、およびキックオフミーティングに参加し、平成20年3月27日に行われた院内のIRB会議で承認を受けた。しかし、今年度においては該当する患者の入院がなく、実際に患者の登録を行うことはできなかった。

E. 結論

今年度、本研究への症例登録は行うことができなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法（TI療法）の第I/II 相臨床試験

研究分担者 多賀 崇 滋賀医科大学小児科

研究要旨 トポテカン（T）とイホスファミド（I）の併用療法の臨床試験について、倫理審査委員会への申請を行い承認を受けた。しかし、候補症例は経験したものの、適格性の点から症例登録には至らなかった。今後とも、症例登録推進に努力する。

A. 研究目的

小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法での用量規制毒性(dose-limiting toxicity; DLT)の同定を行い、投与量の最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD)を決定し、推奨用量(recommended dose; RD)での安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

1歳以上30歳以下の神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫で、組織学的に診断が確定しているもの。疾患毎に定義されたすべての標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があるもの。トポテカン投与歴、20 コースを超える化学療法施行歴、同種造血幹細胞移植の既往がないもの、本人あるいは代諾者の同意が書面で得られたもの。また、治療に支障をおよぼす重篤な合併症(重症心疾患、肝、腎疾患など)がないものを対象とする。

対象症例に対し、イホスファミド(イホマイド)1時間点滴静注後、トポテカン(ハイカムチン)を2時間で点滴静注する治療を1日1回、連続5日間繰り返す。薬剤投与終了後は休薬とし、イホスファミド投与開始日から21日間をコース治療とする。投与量は第I相試験時の場合、登録時に割り付けられる用量レベル、第II相試験時は推奨用量(RD)とされた用量レベルとする。さらに、同意が得られた場合には、臨床薬理検査(薬物の血中濃度測定)も行う。

(倫理面への配慮)

個人データ管理方法: この試験に参加された場合、患者さまのカルテ番号・イニシャル・生年月日が国立成育医療センター臨床研究センターに登録される。この際、個人データは登録コードを用いて全て暗号、匿名化される。このデータは研究目的以外には使用しない。パソコンで個人情報使用時は、インターネット接続から切り離す。また、パソコン内にデータ

を保存しないようにして、指紋認証USBに保存して鍵をかけて保管する。研究発表、論文化などは、個人が特定できないように行う。研究終了後は、個人に関する記録データは消去し、記録文書、メモ類は全てシュレッダーなどで粉砕処理する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法: 専用の説明文書を用いる。

未成年者を含む場合の代諾等の方法: 代諾者用の説明文書を用いる。

C. 研究結果 および D. 考察

昨年度の班会議などにより確定した研究計画を滋賀医科大学倫理委員会に提出、平成20年2月19日に承認された。また、平成20年6月27日、9月26日、平成21年1月31日に本研究に関する班会議に出席し、本研究の進捗状況、問題点などの報告、討議などに加わった。

該当症例があれば、症例登録を行う予定であり、他院からの紹介患者様を含め、数名候補症例があったが、試験参加の適格基準を満たさない、ご家族の同意が得られないなどから、試験実施にいたった症例は現在までいない。該当症例があれば試験実施予定である。

E. 結論

臨床試験への症例登録について、候補症例は経験したものの、適格性の点から症例登録には至らなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

実施ならびに予定なし

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第I/II相臨床試験」に関する研究

研究分担者 永利義久 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 小児科医長

研究要旨

稀少疾患である小児ならびに若年成人期の固形腫瘍に対して、新規治療薬の導入と開発を行う目的で、再発・増悪例に対して塩酸ノギテカンとイホスファミドを併用する臨床第I/II相試験が、倫理委員会で承認を受けた。

A. 研究目的

小児ならびに若年成人期の固形腫瘍は稀少疾患であるため、新規治療薬の導入と開発は行政ならびに実診療担当医師が主導する必要がある。そこで、小児期から若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、塩酸ノギテカンとイホスファミドの併用療法の用量規制毒性の同定を行い、投与量の最大耐容量を決定し、推奨用量での安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴にもかかわらず、再発もしくは増悪を来した1歳以上30歳以下の神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫の症例を対象とし、臨床第I相ならびに第II相試験を行い、塩酸ノギテカンとイホスファミドの最大耐容量を決定する臨床試験を開始した。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者は、「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」を遵守する。また、分担研究者所属施設の倫理委員会に本臨床試験実施計画書の審査を申請、承認された。

C. 研究結果

本研究を「再発小児固形腫瘍に対するトポテカン(T)とイホスファミド(I)併用療法(TI療法)の第I/II相臨床試験」として実施計画書を倫理審査委員会に提出し、平成20年3月31日に、研究の承認を受けた。

第I相試験として他施設から2症例が登録され、データセンターからのモニタリングレポートに基づき、適格性、併用薬剤、規定報告書の遵守状況、安全性の評価、問題点の検討を行った。その結果、研究実施計画書ならびに同意説明文書に軽微な変更を加えることとなった。

その他、今後の研究推進の目的で早期治療開発のための基盤を整備することが可能となるように、i n-house試験の検討を行った。

D. 考察

本研究のような臨床第I/II相試験では、過去に報告された前臨床試験と成人を含めた臨床試験を子細に検討のうえ、本研究特有の問題点を明確にし、科学的かつ倫理的に妥当な実施計画書を作成するよう、科学的、倫理的、社会的な視点から内容を検討した。しかしながら、実際に症例が登録されると、当初想定できていなかった問題点が明らかとなり、倫理的に問題がない程度であれば、研究の実行可能性を低下させないために実施計画書と説明文書の適切な改訂が必要となる。

E. 結論

ヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守するためには、同文書を十分に理解したうえで計画を科学的側面、臨床的側面、倫理的側面等から子細に検討し、研究対象者の安全性を最大にするとともに、起こり得る不利益を最小とするよう計画する必要がある。さらに、研究対象者が本研究の趣旨のみならず具体的内容を十分理解できるように、具体的、詳細かつ平易な説明文書を作成する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書の通り

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inagaki J, Nagatoshi Y, Hatano M, Isomura N, Sakiyama M, Okamura J. Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 41: 571-577, 2008.
2. Kong Y, Yoshida S, Saito Y, Doi T, Nagatoshi Y, Fukata M, Saito N, Yang SM, Iwamoto C, Okamura J, Liu KY, Huang XJ, Lu DP, Shultz LD, Harada M, Ishikawa F. CD34+CD38+CD19+ as well as CD34+CD38-CD19+ cells are leukemia-initiating cells with self-renewal capacity in human B-precursor ALL. *Leukemia.* 22: 1207-1213, 2008.
3. Takahashi D, Nagatoshi Y, Nagayama J, Inagaki J, Itonaga N, Takeshita M, Okamura J. Anaplastic large cell lymphoma in leukemic presentation: A case report and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 30: 696-700, 2008.

2. 学会発表

1. Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Tono C, Kato K, Nagatoshi Y, Inoue M, Koike K, Kawase T, Morishima Y, Kawa K, Shimada H. Unrelated bone marrow transplantation for children with Philadelphia-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia (CML): a report from the Japan Marrow Donor Program (JMDP). 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology December 6-9, 2008. San Francisco.
2. Takahashi S, Yamaguchi T, Monna-Ooiwa M, Taniguchi S, Sakamaki H, Morii T, Nagatoshi Y, Nagamura T, Kato S, Kato K, Asano S. Contribution of HLA incompatibility on clinical outcomes of CBT in patients with MDS including secondary AML in Japan: multivariate analysis using competing regression models. 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology December 6-9, 2008. San Francisco.
3. Kim S-W, Mori S, Tanosaki R, Fukuda T, Kami H, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: a targeted phase II pharmacokinetics combined study. 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation March 29-April 1, 2009. Göteborg.

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。

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミドの第 I/II 相臨床試験
分担研究

研究分担者 石田 裕二 静岡県立静岡がんセンター 小児科部長

研究要旨 多施設共同研究として、小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性(dose-limiting toxicity; DLT)の同定を行い、投与量の最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD)を決定し、推奨用量(recommended dose; RD)での安全性と有効性について検討するのが本臨床試験の目的である。

本臨床試験への参加に際し、臨床試験計画書等の作成にあたり、臨床研究全体の構成のみならず、参加施設としての実行可能性、症例集積の見込みなどについて検討を加え、議論に参加した。院内の関係科との連携、治験管理室等への協力の要請などをおこない、臨床試験の円滑な、実行への準備をおこない倫理審査委員会の承認を得た。近隣の小児がん治療施設への、当該試験の概要説明、連携の強化などを行い、症例の集積への努力をおこなってきた。今後も、症例の集積のための努力を継続していく。

A. 研究目的

当分担研究者は、多施設共同研究としての当該研究の倫理的かつ科学的な研究の遂行のための、研究計画への参加 および 多施設共同研究の分担施設としての施設内の、関係各部位との連携をおこない、臨床研究を実行可能なものとするこである。

B. 研究方法

- ・ 班会議への参加：
科学的検証、実行可能性などについて研究全体への提言、施設からの実情をふまえた提言をおこなった。
- ・ 施設内での会議の開催：院内関係科として特に研究協力医師との科学的議論 施設内での研究に対する意見調整を図った。

・ 各部署との調整：治験管理室への試験の協力の要請。未承認薬の受け入れに際しての薬剤部との調整をおこなった。

・ 倫理審査委員会への審査依頼を行い、試験開始の準備をおこなった。

(倫理面への配慮)

倫理的・科学的に検討試作された計画書に基づき、文書によると同意を交わして試験を開始予定である。全ての内容に関して倫理審査委員会での審議およびその許可を得て、此に従い試験を実行する。

C. 研究結果

平成 20 年 1 月に試験計画書が完成し、同時に施設 IRB への申請を行い、平成 20 年 3 月の倫理審査委員会への審議を依頼、平成 20 年 5 月

の倫理審査委員会にて承認を得た。試験の対象となる症例がなく、症例の登録には至っていない。

D. 考察

本試験は、小児難治性固形腫瘍に対する、成人を含めた多施設共同研究で、上記に対する2nd-line治療の開発という意味で、非常に意義が大きい。本研究で、塩酸ノギテカンの有効性を検証し、小児固形腫瘍への適応拡大をめざし、薬事行政への貢献も目指したものである。

成人領域を含めたことは、若年成人期の小児がんの臨床試験が少ない中、その成果がおおきく期待されるものである。

今後、本臨床試験の倫理的、科学的遂行に、関係各部署の協力を得て、施設内の継続的努力、多施設共同研究への貢献をおこなうことが重要である。

E. 結論

多施設共同研究としての臨床研究の計画の策定、施設内での研究準備をおこなった。

試験開始の基盤が完成したため、症例の蓄積をおこなっていく。

F.健康危険情報

該当事項なし

G.研究発表

論文発表

該当事項なし

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(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミドの第I/II相臨床試験
分担研究

研究分担者 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 再発小児固形腫瘍に対する 2nd-line 治療の候補として、塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の用量設定と設定量での安全性と有効性を検証するのが、本臨床試験の目的である。本試験の遂行に際して登録例の適格性および症例登録の推進について班会議に参加し、意見を述べ、本試験の円滑な遂行に努めた。当施設では関係各方面との調整を行った後、IRB からの承認も受けたが、現時点では当施設からの登録例はない。今後も引き続き症例登録に努力していく。

A. 研究目的

当研究班における当分担研究者の役割は本臨床試験計画の作成と当施設における実施であり、臨床試験が計画通り実施され、計画された結論が得られるように貢献することにある。

B. 研究方法

班会議において、登録症例についての適格性の判定などを行った。また、登録集積ベースが遅れていることについて、その原因を検討し、対策について意見を述べた。当施設での実施にあたっては施設内の意見調整、未承認薬の受け入れにあたっての薬剤部との調整を行い、IRB に申請を行い、実施承認を得ることできた。

(倫理面への配慮)

本試験ではヘルシンキ宣言に基づいて計画され、試験参加と薬物動態研究に必要な検体提供についての同意説明書による同意のもと実施される。また、試験実施は各施

設 IRB の許可を得たうえで症例登録を行う。

C. 研究結果

平成20年1月に試験計画書が完成し、平成20年2月21日に行われた当施設 IRB で実施の承認を得た。これをもってデータセンターに施設登録を行った。しかし、平成21年3月時点で症例登録は行われていない。

D. 考察

本試験は小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンを用いた 2nd-line 治療の臨床試験である。塩酸ノギテカンは小児固形腫瘍に対する有効性が国外からの報告が相次いでいるが、わが国での検証は初めてのことであり、小児固形腫瘍に対する適応拡大をめざす。現在のところ、当施設からは症例登録が行われていない。当施設における固形腫瘍の再発例は神経芽腫の2例のみであったがすでに適格規準を超える化学療法が実施されているため、対象とならなかった。しかし、本試験は上述したように小児固形腫瘍領域に

において重要な試験であるため、引き続き試験を完遂することに最大限の努力を行っていく。

E. 結論

本年度は試験の遂行上問題となった点について検討を行った。引き続き症例リクルートに努力していく。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

論文発表

- a. a. Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Namba N, Mushiake S, Hara J, Ozono K. Endocrinological Analysis of 122 Japanese Childhood Cancer Survivors in a Single Hospital. *Endocr J.* 2008;55:1055-63.
- b. Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, Yoneda A, Osugi Y, Kobayashi Y, Fukuzawa M, Hara J. A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:439-50.
- c. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:142-4.

- d. Tsutsui A, Ohno Y, Hara J, Ito Y, Tsukuma H. Trends of centralization of childhood cancer treatment between 1975 and 2002 in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:127-31.
- e. Isegawa Y, Hara J, Amo K, Osugi Y, Takemoto M, Yamanishi K, Fukunaga R, Shibata M, Ohshima A, Horiguchi Y, Sugimoto N. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient. *J Clin Virol.* 2009;44:15-9.
- f. 楠木重範、滝沢祥子、時政定雄、橋井佳子、太田秀明、米田光宏、福澤正洋、草深竹志、原 純一、大藪恵一 再発 Wilms 腫瘍2例に対する大量化学療法 小児がん学会誌 2008;45:61-65.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法
（TI療法）の第I/II相試験」：
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

研究分担者：森 鉄也 国立成育医療センター 第一専門診療部 血液腫瘍科 医長

研究要旨：多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法（TI療法）の第I/II相試験」は国立成育医療センター倫理審査委員会による研究実施承認に至らなかった。このため、平成20年11月に国立成育医療センターは同試験への研究参加を取り消した。

A. 研究目的

国立成育医療センターにおいて、多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法（TI療法）の第I/II相試験」を行い、小児～若年成人期の再発・増悪固形腫瘍患者に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性（dose-limiting toxicity; DLT）を同定、投与量の最大耐用量（maximum tolerated dose; MTD）を決定し、推奨用量（recommended dose; RD）での安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

- (1) 班会議への参加、主任研究者、および分担研究者からの電子メール等による情報提供に基づき、試験計画の科学性、倫理性、現実性、および国立成育医療センターにおいて実行する際の現実的問題などについて施設内共同研究者と検討を行い、研究への参加の妥当性、実現可能性を検討する。
- (2) 施設内の臨床研究支援部門に試験治療の登録、症例報告書の記入と提出、モニタリングへの対応、安全情報の伝達・管理について情報を共有、手順を確認し、協力体制を整備する。
- (3) 完成した試験治療計画書、試験治療への参加に関する説明同意文書を施設倫理審査に諮り承認を得る。
- (4) 適格症例が生じた場合、試験治療に登録・参加し、試験治療を実行する。

(5) 研究計画書に従い、必要な情報を適時にデータセンターに提出する。

（倫理面への配慮）

適格基準を満たす症例に対し、施設倫理審査委員会で承認された試験治療への参加に関する説明文書に基づき十分な説明を行い、自発的な同意を同意文書で得られた場合にのみ試験への登録を行い、試験治療を実行する。

C. 研究結果

- (1) 予後不良な再発小児固形腫瘍に対してトポテカンを含む2nd-line治療開発研究を行う意義を認め、適格基準を満たす患者において試験参加の同意を得ることができれば、実行可能な試験治療であることから、試験への参加意思を示した。試験登録見込み数は年間1例とした（平成19年度報告書）。
- (2) 施設内の臨床研究支援部門である臨床研究センターに本試験治療に参加する方針を連絡した（平成19年度報告書）。
- (3) 平成20年6月に、試験治療計画書、試験治療への参加に関する説明同意文書を国立成育医療センター倫理審査委員会に審査申請した。施設で匿名化を行わずに研究登録を行うこと、被験者が研究参加の同意を撤回する際の手続き、本試験で得られたデータの2次利用の際の手続き、説明文書のわかりやすさなどに関する問題点を指摘された。倫理審査委員会に指摘された事項について、研究代表者、研究事務局と協議を重ね、必要な修正を

重ね、数回の予備審査、審査を繰り返した。しかしながら、倫理審査委員会による指摘のすべてに応じることが困難な結論に至った。10月に倫理審査委員会に審査の取り下げを申請し、これを受諾された。11月に研究代表者に研究参加を辞することを連絡し、これを受諾された。
(4), (5) 試験開始に至らなかった。

D. 考察

多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法（TI療法）の第I/II相試験」への参加意思を表明したが、施設倫理審査委員会による研究実施承認に至らず、臨床研究への参加を取り消した。本試験は多施設共同臨床試験であり、研究計画の段階から、研究参加施設の施設審査に対応可能な記述、書式を検討し準備を進める必要があったと考えられた。

E. 結論

多施設共同臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法（TI療法）の第I/II相試験」は国立成育医療センター倫理審査委員会による研究実施承認に至らなかった。このため、平成20年11月に国立成育医療センターは同試験の研究参加を取り消した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牧本 敦	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療	中川和彦	Cancer Treatment Navigator	メディカルレビュー社	東京	2008	224-225

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
牧本 敦	小児がんの化学療法	Nursing Today	23 巻 12 号	p117-122	2008
Hosono A, Makimoto A, et al.	Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors.	Bone Marrow Transplant	41 巻 12 号	p1067-1068	2008
Tateishi U, Makimoto A, et al.	Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma.	Ann Nucl Med	23 巻 2 号	p155-161	2009
Tsutsui A, Hara J, et al.	Trends of centralization of childhood cancer treatment between 1975 and 2002 in Osaka, Japan.	Jpn J Clin Oncol	39 巻	p127-131	2009
Inagaki J, Nagatoshi Y, et al.	Low-dose MTX for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children.	Bone Marrow Transplant	41 巻 6 号	p571-577	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療

牧本 敦



ユーイング肉腫ファミリー腫瘍は、わが国で年間発生約50例の希少疾患であり、欧米に比較して治療成績が不良であった。適切な治療によって長期生存が期待できるため、標準治療と最新エビデンスの理解が必須である。

標準治療の解説と最新のエビデンス

1. 疾患の概要

ユーイング肉腫は、小児・若年者で2番目に多い骨原発悪性腫瘍であるが、軟部組織にも発生する(表)。臨床像によって区別されていた5つの疾患、すなわち、骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫、原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)、神経上皮腫、Askin腫瘍は、t(11;22)(q24;q12)など共通の染色体転座を有することが明らかとなり、「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)」という疾患概念を形成した。このように発生部位は多様であるため、手術と放射線治療による局所制御の具体的方法は、発生部位(骨、軟部組織、臓器)による個別化が必要となる。化学療法の効果は腫瘍の生物学的特性に依存するという前提のもと、上記5疾患で共通のエビデンスとして利用可能と考えられる。治療にはこれらを組み合わせた集学的治療が用いられる。

2. 化学療法

ESFTに対して有効性が高い抗癌剤は、ドキシソルビン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、エトポシドの6剤である。プラチナ製剤は有効性が低いとされている。

キードラッグはドキシソルビンである。これは、米国IESS-Iでビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド(VAC)+ドキシソルビン併用群の優越性が示され¹⁾、続くIESS-IIでは、ドキシソルビンを増量したVAC+ドキシソルビンとの比較試験においてドキシソルビン増量の有効性が示されたことによる²⁾。同時期の欧州における臨床試験結果もあわせ、ビンクリスチン、ドキシソルビン、シクロホスファミド(VDC)+/-アクチノマイシンDの組み合わせが1980年代の標準治療とみなされるに至った。

その後、欧州の臨床試験においてイホスファミドを併用したレジメンが有望であったこと³⁾、米国で再発腫瘍に対するイホスファミド+エトポシドの組み合わせ(IE)の有効性が示されたことから、米国国立癌研究所(NCI)は多施設共同ランダム化比較試験INT-0091を実施した。限局例398人、遠隔転移例120人のESFTに対して標準治療アームにVDC+アクチノマイシンD(VDCA)、試験アームにこのレジメンとIEの交互投与を採用し、手術、放射線治療を併用した治療を行った⁴⁾。結果、限局例ではVDCA+IE群の5年無病生存率が69%、VDCA単独群が54%とVDCA+IE群で有意に成績が良かった。

以上より、限局性ESFTに対する標準治療はVDCA+IEであるとみなせる。一方、遠隔転移例の5年無病生存率は治療にかかわらず約20%に留まっているため、現時点ではVDC+/-ACDを基本に実地診療を行うしかない。

3. 局所制御：手術療法+放射線療法

頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いて、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、

用語解説——染色体転座

小児に多い小円形細胞腫瘍にはしばしば染色体転座が認められ、病因に深くかかわっていると考えられている。基礎研究の対象のみでなく、病理学的診断の精度を上げる分子生物学的診断手法の標的として利用される。

用語解説——日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)

悪性腫瘍を治療している小児科医と整形外科医を中心に2003年に設立された任意団体。集学的治療が可能な全国36施設が参加。限局性ESFTに対する標準治療の後期第II相臨床試験を行っている。

表 国立がんセンターにおける
94名のESFT患者の原発
部位(1978~2006)

骨原発 49(%)	骨外性 45(%)
頭蓋骨 3(3.2)	頭頸部 4(4.2)
体幹 13(13.8)	体幹 8(8.5)
骨盤 14(14.9)	胸腔内 5(5.3)
上肢 8(8.5)	腹腔内 17(18.0)
下肢 11(11.7)	上肢 3(3.2)
	下肢 8(8.5)

(Yonemori K et al: J Cancer Res Clin Oncol 134: 389-395, 2008(Epub 2007 Aug 9)より引用)

切除度に応じて最適な放射線治療を行うのが標準的な局所制御方針であるといえる。化学療法が最適化された現在では、完全摘出または広範切除以上のマージンで切除を施行された症例に対しては、放射線治療を行わない⁴⁾。放射線治療の線量は50~60 Gyが根治量と考えられている。

外科手術の有効性を示唆する報告は多いが、予後良好とされている腫瘍(腫瘍サイズが小さく、限局性で、四肢遠位に位置するもの)は外科治療を良い条件で行うために良好な治療成績が得られた、という可能性が否定できない。外科治療と放射線治療とのランダム化比較試験は行われていないため、標準的な局所療法を根拠に基づいて規定することは不可能である。

日本の現状

従来、欧米から発表された論文を参考に、各施設が独自に、必ずしも最適とはいえない医療実践を行ってきたのが実状である。このような状況のため、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍登録委員会による1986~1996年の185例の登録データでは限局性腫瘍の5年粗生存率ですら47.5%⁵⁾と不良であった。ESFTの治療成績の向上のためには、有効かつ安全な化学療法レジメンを開発すると同時に、手術や放射線治療を含む集学的治療を最適化して効率的に行うために多分野の専門家による連携を強めることが必要であると考えられる。このような現状に鑑み、2003年に小児科医と整形外科医を中心として、日本ユースイング肉腫研究グループ(JESS)が結成され、VDC-IEの5剤併用療法を基軸とした限局性ESFTに対する標準治療の第II相試験が開始された。

今後の方向性

治療成績の向上のために2つの方向性が考えられる。化学療法のdose-intensity/densityの強化、および新規薬剤の導入である。前者は、米国においてG-CSF使用による治療間隔の短縮によるdose-density強化の臨床試験が行われており、わが国では大量化学療法を併用した治療の臨床試験が計画されている。これらの結果が良好であればその方向性を取り入れる。後者の新規薬剤としては、単剤での医師主導試験が実施されているイリノテカンやイホスファミドとの併用療法の臨床試験が計画されているノギテカンが有望視されるため、これらの臨床試験の結果を待って標準治療との比較を行っていくことになるであろう。

References

- 1) Nesbit ME et al: J Clin Oncol 9: 1664-1674, 1990
- 2) Burgert EO Jr et al: J Clin Oncol 8: 1514-1524, 1990
- 3) Paulussen M et al: J Clin Oncol 19: 1818-1829, 2001
- 4) Grier H et al: N Engl J Med 348: 694-701, 2003
- 5) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍登録委員会: 全国骨腫瘍登録一覧表, 2002

関連事項

- 癌遺伝子▶▶▶ 20頁
- 放射線治療法のトピックス▶▶▶ 72頁
- 抗癌剤の種類と作用機序1
 - DNA作用薬, トポイソメラーゼ阻害薬▶▶▶ 80頁
 - 抗癌剤の種類と作用機序3—微小管作用薬▶▶▶ 84頁

6. 小児がんの化学療法

国立がんセンター中央病院小児科

牧本 敦 まきもと・あつし

はじめに

小児科で扱う悪性腫瘍(以下、小児がん)は、通常、高校入学以前の年齢である15歳以下に発症する悪性腫瘍のすべてと考えて差し支えありません。小児がんの種類としては大きく分けても12種類(表1)、細かく分ければ47種類に上るとされています¹⁾。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は、15歳未満の小児がん患者をすべて合わせても1万8,000~1万9,000人/年と、がんの中では稀なものですが、小児の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占めています(表2)。小児がんは、子どもの病気の中で最も致命的な病気と言ってよいでしょう。適切な治療によりその約70%が長期生存できる現在に至

っても、なお母子保健の上で大きな問題となっています。

小児がんの原因は、成人のがんと同様に不明です。ただし、慢性骨髄性白血病の細胞に見られるフィラデルフィア染色体のような大きな染色体(遺伝子)異常ががん細胞に見られることが多く、何らかの原因で、ある種の細

●表1 国際小児がん分類(主分類:12種類)

1. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群
2. リンパ腫および網状内皮系腫瘍
3. 中枢神経系および他の頭蓋内・脊髄内腫瘍
4. 神経芽腫および他の末梢神経細胞腫瘍
5. 網膜芽腫
6. 腎腫瘍
7. 肝腫瘍
8. 悪性骨腫瘍
9. 軟部肉腫および他の骨外発生の肉腫
10. 胚細胞性腫瘍および他の性腺腫瘍
11. 上皮性腫瘍および黒色腫
12. その他および分類不能な上皮性がん

文献1)より引用

●表2 子どもの年齢階級別死亡原因

年齢階級	0歳	1~4歳	5~9歳	10~14歳	15~19歳
第1位	先天奇形、変形および染色体異常	不慮の事故	不慮の事故	悪性新生物	不慮の事故
第2位	周産期に特異的な呼吸障害等	先天奇形、変形および染色体異常	悪性新生物	不慮の事故	自殺
第3位	乳幼児突然死症候群	悪性新生物	先天奇形、変形および染色体異常	自殺	悪性新生物
第4位	胎児および新生児の出血性障害等	心疾患	肺炎	心疾患	心疾患
第5位	不慮の事故	肺炎	その他新生物、心疾患	先天奇形、変形および染色体異常	脳血管疾患

厚生労働省ホームページ「平成18年 人口動態統計(確定数)の概況」より
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/tw/jinkou/kakutei06/index.html>

表3 主な小児固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤

		神経芽腫	横紋筋肉腫	ESFT	骨肉腫	ウイルス腫瘍	肝芽腫	網膜芽腫
ピンカアルカロイド	ピンクリスチン	◎	◎	◎		◎	◎	◎
アルキル化剤	シクロホスファミド	◎	◎	◎	○	○		◎
	イホスファミド	○	○	◎	◎	○	◎	○
抗生物質	アドリアマイシン	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎
	アクチノマイシンD		◎	◎		◎		
プラチナ製剤	シスプラチン	◎	○	○	◎	○	◎	○
	カルボプラチン	○	○	○		○		◎
トポイソメラーゼ阻害剤	エトポシド	◎	○	◎	○	○		◎

ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

◎：第一選択薬として教科書に記載、○：第二選択薬として日常的に使用

胞に大きな突然変異が起こるために発生すると考えてよいでしょう。すなわち小児がんは、健康な子どもの身体にある日突然降ってわいたように生じるものであり、その頻度は低いながらも、どの子どもにも起こり得る病気であるという認識が大切です。また、小児がんは、ごく一部の疾患を除いて遺伝することはありません。ウイルスなどの感染症の関連が指摘されるがんもありますが、伝染することはありません。

この2つの事実は、小児がんに対して一般の人が抱いている大きな誤解であり、治療にともなうボディイメージの変化と相まって、がんの子どもたちの社会復帰を妨げる一因となっているようです。小児がんはどの子どもにも起こり得る病気であるので、がんの子どもを特別視するのではなく、病態や治療合併症に十分に配慮しながら、我々医療者が社会全体と協力しながら、彼らの日常生活を支援していく体制が望まれます。

小児がんの特徴²³⁾

小児がんは、上述の染色体異常をともなうことと関連

しますが、病理組織型としては体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面(上皮)から発生する成人の「癌」と違い、抗がん剤を用いた化学療法にとてもよく反応します。ところが、これらの抗がん剤を単剤で使用しても、初めは効果を認めるもののいずれ再発し、がんの治癒には至らないことが判明しました。このため、小児がんに対する化学療法は、1970年代から併用療法を用いることを基本として発展しました。

現在、小児固形腫瘍に用いられている標準的な化学療法薬剤を表3に示しますが、そのほとんどの薬剤は1990年代前半までに確立されたものであり、アルキル化剤やアントラサイクリン系薬剤など、細胞毒性が強く、がん細胞に対する効果も高い代わりに血液毒性や臓器毒性が高度に現れるものが主流となっています。造血器腫瘍の場合は薬剤の用量や組み合わせを最適化することによって、また、固形腫瘍の場合は薬剤と手術や放射線療法とをうまく組み合わせる「集学的治療法」の開発によって、その治療成績を向上させてきました(図1)⁴⁾。日本では遅れている分野もあります、このように小児がんは、おしなべて治療成績が改善されています。

一般的な成人のがんで化学療法が適応となる患者は、手術による根治が望めない進行したがんの患者が多く、