

- 3) Matsumoto T., Mugishima H.: Non-Hematopoietic stem cells in umbilical cord blood, International Journal of stem cells 2(2), 83-89. 2009
 - 4) Hagikura K., Fukuda N., Yokoyama S., Yuxin L., Kusumi Y., Matsumoto T., Ikeda Y., Kunimoto S., Takayama T., Jumabay M., Mitsumata M., Saito S., Hirayama A., Mugishima H.: Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene, International Journal of Cardiology, 2009(in press)
 - 5) 麦島秀雄：ユーイング肉腫／PNET，小児がん，46(3)：205，2009
 - 6) 大荷澄江、生沼利倫、杉谷雅彦、知念詩乃、藤田英寿、金丸浩、牧本優美、細野茂春、鮎沢衛、浦上達彦、湊通嘉、岡田知雄、麦島秀雄：腓骨所解剖で明らかになった Nesidioblastosis の 1 例、日大医学雑誌、68(4)：247-251，2009
2. 学会発表
1. 七野浩之、麦島秀雄、菊地陽、細井創、土屋滋、浅見恵子、小阪嘉之、福島敬、牧本敦、瀧本哲也、中川温子、正木英一、中河原章、池田均、金子道夫、Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)：進行神経芽腫に対する遅延局所療法について。第 12 回神経芽腫研究会，東京，2009. 3.
 2. 平井麻衣子、七野浩之、浦上達彦、大熊啓嗣、西川英里、加藤麻衣子、梁尚弘、谷ヶ崎博、稲毛康司、陳基明、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、齋藤勉、高橋元一郎、麦島秀雄：進行神経芽腫生存者における内分泌負荷試験による内分泌障害の検討。第 25 回日本小児がん学会，舞浜，2009. 11. 27.
 3. 吉田行弘、徳橋泰明、谷ヶ崎博、梁尚弘、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：小児悪性骨腫瘍に対する延長型人工関節の使用経験。第 25 回日本小児がん学会，舞浜，2009. 11. 27.
 4. 七野浩之、陳基明、平井麻衣子、大熊啓嗣、西川英里、齋藤宏、加藤麻衣子、梁尚弘、谷ヶ崎博、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、齋藤勉、高橋元一郎、麦島秀雄：単一施設における高リスク神経芽腫に対する MEC 療法の安全性についての検討。第 25 回日本小児がん学会，舞浜，2009. 11. 28.
 5. 齋藤玲奈、杉藤公信、花田学、吉澤信輔、植草省太、川島弘之、古屋武史、大橋研介、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：完全寛解後に緩徐な血清 AFP 値の上昇に伴って再発肺転移を認めた肝芽腫の 1 例。第 25 回日本小児がん学会，舞浜，2009. 11. 27.
 6. 大橋研介、杉藤公信、吉澤信輔、植草省太、花田学、川島弘之、古屋武史、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：術中 ERCP 検査と迅速組織診断にて腫瘍核出術を行った膵芽腫・膵腺胞細胞癌の混合型腫瘍の 1 例。第 25 回日本小児がん学会，舞浜，2009. 11. 27.
 7. 杉藤公信、植草省太、吉澤信輔、川島弘之、古屋武史、大橋研介、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：進行神経芽腫治療後の肝腫瘍性病変に対する 123I-MIBG SPECT imaging, Doppler US, SPI0-enhanced MRI の有用性。第 25 回日本小児がん学会，舞浜，2009. 11. 28.

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」

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（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. 2009年8月5日に適格症例の登録を行った。
2. 2009年8月6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. 2009年9月2日腫瘍の進行（Progression Disease; PD）と判断して試験治療を中止した。

5. その他2例の登録を検討したがいずれも化学療法を20コース以上施行されており適格基準を満たさなかった。

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となったが試験薬投与後に腫瘍の縮小も認めており有効性が示唆されている。

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」の試験を施行した。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。

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

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 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. 今年度は 17 歳骨肉腫、1 症例の登録を行った。患者希望により研究組織内での転院となったが、その後 6 コースまで治療を継続し、原発巣に対する重粒子線治療と肺転移巣の摘出手術を行った。骨肉腫に対する本レジメンの有効性が示唆された 1 例であった。
2. 平成 21 年 6 月および平成 22 年 1 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、プロトコー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プ、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 (予定)

Kawamoto H, Saito M, Makimoto A, et al.
Dose-finding study by continuous reassessment method (CRM) for topotecan (TT) in combination with ifosfamide (IF) as a second line therapy for pediatric solid cancer: preliminary report of phase I/II study.

American Society of Clinical Oncology
2010 Annual Meeting, Chicago, June 2010.

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塩酸ノギテカン（トポテカン（T））とイホスファミド（I）の併用療法では、トポ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（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DLT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

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験にも参加してきた。

本研究においては、これまでにキックオフミーティングおよび平成19年度から21年度に行われた班会議に参加し、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。

D. 結論

当該施設からの症例登録はなく、研究期間を終了する事となった。

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

研究分担者 多賀 崇 滋賀医科大学小児科

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（以下、トポテカン）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目的の臨床試験を実施した。平成21年11月再発髄芽腫の3歳女児を本研究に登録、試験参加をおこなった。薬物動態研究も同意をいただき施行した。効果は得られたが、DLTのため試験中止になった。

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NPO法人SUCCESS治療開発支援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、個人に関わ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

平成21年11月再発髄芽腫の3歳女児を本研究に登録、試験参加をおこなった。薬物動態研究も同意をいただき施行した。効果は得られたが、DLTのため試験中止になった。

平成21年7月3日（代理出席）と平成22年2月6日の当班会議に出席し、本研究の進捗状況、問題点などを討議した。

D. 考察

本試験では、前治療の影響を受け、試験レジメンの継続が困難となる可能性あり、安全性確保のための症例選択の重要性が示唆された。

E. 結論

1症例の登録を行い、1コースの試験治療を実施したが、DLT発現により中止となった。安全性確保のため、症例選択の重要性が示唆された。

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

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併用療法の第 I/II 相臨床試験」

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、倫理委員会で承認されたのを受け症例のスポット予約を行った。

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、本臨床試験実施計画書は分担研究者所属施設の倫理委員会で既に承認済みである。

C. 研究結果

第I相試験として他施設から合計16症例が登録され第I相部分は終了、平成21年7月3日に班会議に出席し、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。また、試験の進行に伴い明らかになった研究実施計画書の不備等に対して、適切な修正を行った。加えて、適正確認表と症例報告書についてもどのように変更を行った。

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。

当院では本臨床研究に適格症例が発生しうるのは当科と骨軟科であるが、両科ともに登録の可能性のある候補症例が一例発生したため、当該症例

を登録前のスポット予約を行った。

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
なし。
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。

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

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、塩酸ノギテカン（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。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、参加施設のしての実行可能性、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、臨床試験実行への準備をおこなった。特に、若年成人期の治療に関しての連携については、整形外科との議論をおこない、院内でのコンセンサスを作成した。平成 20 年年 6 月 10 日にて倫理審査委員会の承認を経て、平成 22 年年 2 月 1 例目の症例を対象に臨床試験を開始した。薬物動態学・薬力学試験も終了し、現在のところの容量制限毒性の出現なく、治療を継続している。近隣施設への、試験参加依頼も行い今後も、症例集積に努めていきたい。

A. 研究目的

当研究分担者は、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、科学的かつ倫理的に、実行し、症例を集積することにある。

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。

・ 近隣施設への臨床研究の症例集積の依頼を行った。症例集積のためには、近隣小児がん施設との連携が重要で、積極的な、情報交換を行った。

（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 6 月 10 日にて倫理審査委員会の承認を経て、平成 22 年 2 月 1 例目の症例を対象に臨床試験を開始した。

治療抵抗性の上腕の横紋筋肉腫症例を、本臨床試験に登録し、治療を開始した。薬物動態学・薬力学試験も終了し、現在のところの容量制限毒性の出現なく、治療を継続している。効果判定は、今後予定されているが、臨床的に上腕の疼痛の改善など、効果を認めている。自施設で治療中に、本試験の対象となった症例である。残念ながら、本臨床試験を目的として、当院に転院、紹介などにて、臨床試験に参加した症例は、認めなかった。

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。成人症例の集積、他施設からの症例の集積を、積極的におこない、さらなる症例の集積の努力が必要である。

E. 結論

多施設共同研究としての臨床研究に参加し、1 例の登録をおこない試験が遂行中である。実施計画書に従い、科学性および倫

理性に配慮して、研究を継続する必要がある。

F.健康危険情報

該当事項なし

G.研究発表

論文発表

該当なし

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。対象となる可能性のある症例は経験したが、すでに適格規準を超える抗がん剤が投与されていた、全脳脊髄照射のため骨髄機能が疲弊している、既にノギテカンが投与されているなどの理由により対象とならなかった。

A. 研究目的

当研究班における当研究分担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。また、試験参加施設として症例登録に貢献する必要がある。

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、登録集積ペ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 に申請を行った。

(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

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22年2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、髄芽腫、ユーイングファミリー腫瘍、髄芽腫があったが、すでに適格規準を超える化学療法が実施されている、全脳脊髄照射のため骨髄機能が疲弊している、既にノギテカンが投与されているなどの理由により対象とならなかった。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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. 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..
- b. 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.
- c. 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.

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	青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？	神田善伸	臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス	文光堂	東京	2009	220-223
牧本 敦	小児がん	西條長宏、西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	696-701
牧本 敦	小児がん	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	662-673

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
Kikuchi A, <u>Makimoto A</u> , et al.	A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome.	Int J Hematol	90	492-500	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

青年急性リンパ性白血病に対して小児プロトコルを適用すべきか？

牧本 敦

EBMステップ①：青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？

クリニカルシナリオ

18歳男性、遷延する発熱を愁訴とし、血液検査および骨髄検査にて急性リンパ性白血病と診断される。正常核型、初発時白血球数12,000/ μ Lと、年齢以外の予後不良因子はない。ファーストライン治療として成人用レジメンを使用すべきか、小児用レジメンを使用すべきか？

バックグラウンド

小児急性リンパ性白血病 (ALL) の予後は、無病生存率で80%に達するほど良好であり、一方、成人ALLの予後はたとえ骨髄移植を併用したとしても満足のできるものではない。発症時年齢がALLの最も強力な予後因子の一つであることはよく知られている。フィラデルフィア染色体などの他の生物学的予後因子の影響を調整して解析しても、なお、発症時年齢が高くなるほどALLの生存率は低下する。一方、15歳または高校入学を境に担当専門科が小児科から内科に替わる医療機関が大多数であるため、青年層においては、もう一つの強力な予後因子である治療法が異なることになる。近年、欧米では青年期の悪性腫瘍の特殊性が

注目され、“Adolescent and Young Adult (AYA)” oncologyという領域を形成するに至った。特に小児の臨床試験と成人を対象とする臨床試験の両方に適格となる16～21歳の年齢の患者において、なされた治療による生存率の差が各国より報告されている。わが国の日常診療の現状では、15歳以上の患者を受け入れることのできる小児病棟を持つ医療機関が限られているため、青年ALLは血液内科において、血液内科医師が慣れた治療方針で治療されることがほとんどであると推測される。このため、小児用レジメンで治療した青年ALLのデータは少なく、現時点でわが国における優劣を決定することはできない。

EBMステップ②：青年急性リンパ性白血病に対するレジメンの比較に関するcurrent best evidence (表1)

1. 青年急性リンパ性白血病に対する小児および成人の臨床試験成績の包括的レビュー¹⁾

目的

青年ALLに対し、治療成績、小児用レジメンと成人用レジメンの比較、リスク・ベネフィットのバランスなどについて探索するために、これまでの臨床試験成績を基に包括的レビューを行った。

方法

本調査における青年期 (adolescent) の定義は15～21歳とした。アウトカム指標は生存率 (OS)、および、無イベント生存率 (EFS) または無病生存率 (DFS) とした。Medline, Embase, Cochraneなどのデータベースから、小児または成人のALLを対象とした臨床試験を抽出した3,924件から、検

●青年急性リンパ性白血病に対する小児および成人の臨床試験成績の比較研究(表1)

報告者	試験略称	実施期間	対象症例数	CR	OS	EFS	DFS
①Fiere	FRALLE 83*	1983~1987	48	89	-	47.5 (6 yrs)	-
	LALA 85	1983~1987	31	87	-	32 (4 yrs)	-
②Boissel	FRALLE 93*	1993~1999	77	94	78	72	67
	LALA 94	1994~2000	100	83	45	49	41
③Stock	CCG 1800 series*	1989~1995	196	96	-	64 (6 yrs)	-
	CALGB	1988~1998	103	93	-	38 (6 yrs)	-
④Testi	AIEOP ALL 95, 2000*	1996~2003	150	94	80	-	-
	GIMEMA ALLO496, 2000	1996~2003	95	89	71	-	-
⑤de Bont	DCOG 6-9*	1985~1999	47	98	-	69 (5 yrs)	71 (5 yrs)
	HOVON ALL-5, ALL-18	1985~1999	44	91	-	34 (5 yrs)	37 (5 yrs)
⑥Chessells	UKALL X*	1985~1990	238 (10~14歳)	-	72	-	49 (5 yrs)
	UKALL X a	1985~1992	200 (15~19歳)	-	60	-	35 (5 yrs)

*小児対象の臨床試験

CR:完全寛解率, OS:生存率, EFS:無イベント生存率, DFS:無病生存率

①Blood 1990; 76: 270a ②J Clin Oncol 2003; 21: 774 ③Blood 2008; 112: 1646 ④Blood 2004; 104: 1954a

⑤Leukemia 2004; 18: 2032 ⑥Leukemia 1998; 12: 463

索語によって620件まで絞り込みを行った。さらに1980~2000年に実施、かつ、5年以上の追跡が行われたものを選択し、青年サブグループの治療成績データのない成人臨床試験は除外すると、解析対象の報告は48件となった。これを以下の4つのグループに分類した(括弧内はそれぞれの報告件数)。

グループ1(表1①~⑤):同時期に行われた小児および成人の別々の臨床試験から、同じ年齢のサブグループを抽出して行った比較研究(5)

グループ2:小児の臨床試験(25)

グループ3:成人の臨床試験(12)

グループ4(表1⑥):小児および成人に同レジメンを使用し、同時並行に実施された臨床試験(1)

結果

グループ1の比較研究では、すべての研究において、小児臨床試験の青年群で治療成績が良好であり、EFSで15~35%の差があった。唯一、多変量解析が行われた表1②の研究では、発症時白血球数が50,000/ μ L以上、および、治療レジメンの二つが独立した予後因子であるとされた。概して、小児レジメンでは、成人レジメンに比較して、ステロイド、ピンクリスチン、アスパラギナーゼが

より大量に使用されていた。グループ2およびグループ3の解析では、小児、成人それぞれの臨床試験における年齢と治療成績の関連が確認された。さらに、治療レジメンが同様であるグループ4の多変量解析では、年齢が最も重要な予後因子とされ、他の因子(白血球数、性別、骨髄芽球割合、治療)が同じであれば、20歳の患者は10歳の患者の2倍の治療失敗リスクがあるとされた。

結論

検証的なランダム化比較試験の結果は存在しないものの、青年ALL患者が小児レジメンで治療されることによって治療成績としては利益を受ける可能性が高い。しかし、青年ALL患者に小児レジメンを用いた際には、小児患者よりも重度の治療毒性が出現すると考えられ、治療最適化を目的とした臨床試験が必要である。

2. 国内単施設の青年急性リンパ性白血病ケースシリーズによる小児レジメンの有効性と毒性の観察²⁾

目的

他院の血液内科から紹介された青年ALLケースシリーズにおいて、小児レジメンによって治療を行った6症例の毒性および経過を観察し、安全性

と実行可能性について検討する。

方法

対象は、他院の血液内科で初期治療を開始された後、2001年2月から2003年7月の間に紹介転院となった16～19歳のB前駆細胞型ALL 3例およびT細胞型ALL 3例。転院後、CCG-1882(表1③)の治療レジメンに準じた治療を行った。

結果

grade 3以上の有害事象は血液毒性与感染症で、grade 3の感染症3例のうち2例は真菌性肺炎であった。維持療法中の2例にステロイドに起因す

ると考えられる大腿骨頭壊死を認めた。真菌性肺炎のために治療が遅延した2例で中枢神経再発を認めたが、いずれも第二寛解を維持しており、6例全例が無病生存中である。

結論

青年ALLに対する小児レジメンの応用では、感染症および大腿骨頭壊死が特異的な問題であり、今後の検討課題であるが、第一寛解期での骨髄移植を行わずに治療成績の改善が期待される治療方針と考えられた。

EBMステップ③：青年急性リンパ性白血病に対するレジメンの比較に関するevidenceの総括と考察

以上のエビデンスを総合的に考察すると、国や研究グループにかかわらず、青年ALLの治療において小児レジメンによる治療が成人レジメンによる治療よりも、より良いEFS/DFSを示していることは明白である。表1に含まれる小児臨床試験グループのほとんどが、Berlin-Frankfurt-Munster型の治療骨格を持つ小児レジメンによるプロトコル治療を設定しており、成人レジメンとの差は単純な薬剤の用量強度の差とはいえない²⁻⁶⁾。寛解導入療法、地固め療法、中間維持療法、再寛解・再強化療法、維持療法という一連のブロック治療の流れが重要であり、特に成人レジメンにはない再寛解・再強化療法がEFS/DFSの向上に貢献している可能性が強い。

個々の薬剤では、ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼが小児レジメンで大量に使われる傾向がある反面、アントラサイクリン系薬剤、大量シタラビン療法、アルキル化薬の使用は小児レジメンでは限定されている²⁻⁵⁾。ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼは、年齢の高

い患者ほど耐用性が悪くなることが知られている薬剤であり、これらの大量使用によってEFS/DFSの改善、すなわち再発率の低下が得られる一方で、わが国のケースシリーズでも経験されているような重症感染症や大腿骨頭壊死^{2,7)}、および日常生活に影響を与えるような神経毒性の発生に関与していることは明らかであり、小児レジメンで治療された青年ALL患者では寛解導入療法中および寛解導入後の治療関連死亡率が高いこともよく知られている⁸⁾。

さらに、有効性と安全性を担保するための要素として、レジメンの遵守、特有の副作用の管理、青年患者の心理社会的ケア、など、医療機関および医療チームとしての成熟が求められる。必ずしも数の多くない青年ALL患者の診療において、上記エビデンスのみを根拠に、安易に小児レジメンを応用することは慎まれるべきであり、現状では、十分な小児白血病の治療経験を持ち、かつ青年患者のケアに慣れた医療機関・医療チームでのみ実行可能な治療と考えるべきである。

EBMステップ④：最善の診療

- 海外の臨床試験設定における青年ALLの治療において、小児レジメンによる治療が成人レジメンによる治療よりも、より良い無イベント生存率あるいは無病生存率を示していることは明白であるが、実地診療への応用は時期尚早と考えざるを得ない。
- 青年ALLに対する成人レジメンの使用の安全性は確認されている反面、有効性は満足できるものではない。一方で、治療成績に勝る小児レジメンの毒性の高さは無視できないため、青年ALLに対する最適な治療開発を目指した臨床試験の実施が必要である。
- わが国の青年ALLにおける小児レジメンの有効性と安全性に関するデータは限られており、個々の患者の特性、治療を行う医療機関および医療チームの力量などによって治療結果が大きく影響を受ける可能性があるため、現時点では個別の状況に配慮した慎重な治療選択が必須である。

文献および推奨するreview

[推奨するreview]

- 1) Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 748-756

[reference]

- 1) Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 748-756
- 2) 辻 尚子, 牧本 敦, 渡辺温子, 他. 血液内科での成人型初期治療後に小児型化学療法を行った思春期急性リンパ性白血病 (ALL) の6例. *日小血会誌* 2007 ; 21 : 232-237
- 3) Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008 ; 112 : 1646-1654
- 4) Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treat-

ed as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 774-780

- 5) de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescent with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs. adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004 ; 18 : 2032-2035
- 6) Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia ; MRC UKALL X and XA compared : a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* 1998 ; 12 : 463-473
- 7) Burger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis : A treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) — Experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005 ; 44 : 220-225
- 8) Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood : The St. Jude experience. *Cancer* 2004 ; 101 : 1677-1684

14 小児がん

はじめに

小児がんは、15歳以下の小児期に発症する悪性腫瘍の総称で、造血器腫瘍、中枢神経腫瘍、その他の固形腫瘍の3つに大別され、組織学的に細分化すれば50種類以上の多種にわたるがん種の集合体を指す。高悪性度の腫瘍が多く、進行や進展が早いために診断時すでに進行期にあるものも多いが、化学療法や放射線療法に高感受性であるために、初期治療では常に治癒を目指した集学的治療を行うことが基本である。本稿では、このような小児がんの特性に鑑み、その薬物療法の特徴と最近の動向について概説する。

1. 造血器腫瘍における治療開発の動向

小児造血器腫瘍に対する治療は、1940年代後半のFarberらによる葉酸代謝拮抗剤の開発に端を発し、その都度開発された薬剤をうまく併用することによって治療成績を高めてきた。この分野では、1980年代後半には現在の治療骨格がほぼ確立しており、一部を除き長期生存割合は80%以上に達しているため、新たな方向性は以下の4点に集約される。なお、急性骨髄性白血病(AML)の5年生存割合は50%程度にとどまり、治療の成熟度が他の疾患ほどは高くない¹⁾のが現状であり、このためAMLに対する同種造血幹細胞移植の役割は大きい。

1) 低毒性治療を目指した併用療法の最適化

いくつかの重要な臨床試験では、毒性の高い治療

をより低毒性の治療と比較しても、治療成績が劣らないことが示されてきた。以下に3つの代表的な例を示す。

急性リンパ性白血病(ALL)に対する寛解後強化療法では、再寛解導入・再強化療法(delayed intensification: DI)を2回繰り返すことが治療成績改善につながると考えられていたが、高リスクALLにおいて治療への初期反応が良好な群に対するランダム化比較試験によって、この群に対するDIの2回目を行う利益はないとされた²⁾。

高悪性度B細胞性悪性リンパ腫の治療で必須とされている大量メトトレキサート療法について、一期的に切除可能であった例(R1)およびLDH値が500 IU/l未満の非進行例(R2)に対するランダム化比較試験で、毒性の強い24時間持続投与と毒性の弱い4時間投与では差がなく、また、R2群では1 g/m²の用量を採用し、5 g/m²の用量で治療された歴史対照と比較して治療成績は劣らなかった³⁾。

ステージⅢ、Ⅳのリンパ芽球性リンパ腫の治療で、これまでは予防的な脳脊髄への放射線療法が行われたが、診断時に中枢神経浸潤のない症例では放射線療法を行わなくても中枢神経再発率は上がらないことが示唆された⁴⁾。

2) 造血幹細胞移植の役割の再考

新規発症AMLの高リスク群、再発造血器腫瘍の症例に対しては、根治を目指すことのできる唯一の治療法として、依然大きな役割を担っている。しかしながら、近年、その適応は次第に限定されてきており、フィラデルフィア染色体陽性ALL、乳児白血