

200925025B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

「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」

(H19-がん臨床-一般-025)

平成19-21年度 総合研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成22年(2010年)3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成 19-21 年度 総合研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 22 年 (2010 年) 3 月

平成19-21年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

総合研究報告書

(平成19-21年度)

「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」

目次

I. 総合研究報告書	-----	1
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 国立がんセンター中央病院	牧本 敦 -----	2
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	12
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	14

I. 総合研究報告書

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

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

厚生科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
総括研究報告書

「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」

研究代表者 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・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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 相臨床試験」について、実際の症例登録、実施計画書に基づく治療の遂行と中央データセンターにおけるデータ収集および管理を行った。平成 22 年 3 月 31 日現在、16 症例が登録され、DLT 出現頻度から推奨用量が決定し、第 I 相部分は終了した。

研究分担者

(平成 19～21 年度)	(平成 20～21 年度)
日本大学医学部附属板橋病院	東京都立駒込病院
麦島 秀雄	河本 博
新潟県立がんセンター新潟病院	(平成 19～20 年度)
小川 淳	国立成育医療センター
東京大学医学部附属病院	森 鉄也
井田 孔明	(平成 20 年度)
滋賀医科大学医学部附属病院	国立成育医療センター研究所
多賀 崇	瀧本 哲也
国立病院機構九州がんセンター	(平成 19 年度)
永利 義久	国立成育医療センター
静岡県立静岡がんセンター	中村 秀文
石田 裕二	
大阪市立総合医療センター	研究協力者
原 純一	東京女子医科大学薬剤部
	木村 利美
	国立成育医療センター
	斉藤 真梨

A. 研究目的

本研究では、未だ世界的にも確立されていない小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発を目的とし、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」を計画、施行する。

本臨床試験の目的は、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である。

B. 研究方法

（平成 19 年度）

班会議および電子メール上の会議を通して、当該臨床試験の参加医療機関研究責任者となる分担研究者および研究協力者の意見を収集し、臨床試験計画について、科学性、倫理性、および実行可能性の面から検討し、臨床試験実施計画書を作成した。完成した臨床試験実施計画書を、各参加医療機関の倫理審査委員会へ提出、承認を得た後に、当該医療機関からの登録を可能とした。

（平成 20～21 年度）

各医療機関で適格な症例が発生した際に順次登録手続きを行った。データセンターにて各症例の適格性が確認された後に、実施計画書に基づいて治療を遂行し、必要なデータを症例報告

書に記載し、データセンターに提出した。データセンターでは、症例登録時の適格性の確認、第 1 コースでの用量規制毒性（dose-limiting toxicity: DLT）の確認を迅速に行い、タイムリーに症例登録の停止、再開を指示した。また、症例報告書記載事項のレビューを行い、必要に応じた問い合わせを行うと同時に、6 ヶ月に一度、全体の進捗確認と問題点把握を兼ねた中央モニタリング作業を行った。

事務局は、研究分担者の河本博が担当し、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った。さらに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した。

なお、データセンターは、平成 19 年当初、国立成育医療センターの臨床研究センター内に設置したが、平成 20 年度に NPO 法人小児がん治療開発サポート（SUCCESS）治療開発支援センターへ移行した。

また、適応外薬である塩酸ノギテカンについては、当初研究費にて購入したが、平成 20 年度から製造販売元である日本化薬株式会社より無償提供を受けた。

（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。

C. 研究結果

1. 臨床試験の概要を本総括研究報告書の末尾
に（別紙 1）として示す。
2. 登録状況は、平成 22 年 3 月 31 日現在、16
症例が登録されている。
3. 平成 22 年 1 月 28 日現在で報告書が回収され
ている 14 例について、モニタリングが行わ
れた。
4. 疾患内訳は、神経芽腫 3、横紋筋肉腫 5、ユ
ーイング肉腫 1、肝芽腫 1、その他骨軟部肉
腫 3、髄芽腫 1 であった。
5. Continual Reassessment Method (CRM) 法に
より、個々の症例の用量設定を行いつつ症例
登録を進め、第 12 症例以後の用量レベルは
0 となっている（図 1）。その後、第 13 症例
以外では DLT 相当の有害事象は報告されて
いないため、レベル 0 が推奨用量と見なされ
ている。
6. 5 症例で生じた DLT は、全て血液毒性であっ
た。
7. 個々の症例における試験治療実施状況は図
2 の通りで、施行コース数中央値は 4 コース
であった。
8. 有効性が示唆される症例が 2 例経験された
（図 3）。
9. 14 症例中 13 例で何らかのプロトコール逸脱
が指摘されている。解析対象の決定は、効果
安全性評価委員会で行われる予定である。
10. 第 1 コースの安全性情報として、グレード 3

以上の有害事象を来した症例数を示す（評価
対象は全 13 症例）。

① 血液毒性

白血球 11、好中球 11、ヘモグロビン 7、
血小板 9

② 臨床検査値

AST 2、ALT 1、 γ GTP 1

③ その他の有害事象

食欲不振 2

グレード 3-4 好中球減少を伴う感染 3

11. 現時点では、臨床試験の継続に影響するよう
な重篤な有害事象は出現していない。
12. 14 症例中 8 症例で薬物動態採血の同意が得
られ、解析を行った。I による T の薬物代謝
への影響は示唆されなかった（図 4）。

D. 考察

再発小児悪性固形腫瘍の奏効割合は 5 割程度、
うち完全寛解の割合は 1~3 割程度であることか
ら、がん種を問わず長期生存できる例は 1 割強
と推測される。このような予後不良な疾患群に
対し、有望な新規薬剤を用いた臨床試験を実施
することで、有望な薬剤の投与機会の提供を通
じて短期的な患者ニーズを満たすことができ
ると考えて、本臨床試験を実施している。

平成 22 年 3 月 31 日現在、16 症例が登録され、
現在も症例登録を継続している。これまでの成
果としては、第 I 相試験部分として推奨用量が
決定された事、重症な有害事象の大部分が血液
毒性であり、この対策さえ適切に行えば、安全
に試験治療を行えるという感触が得られた事、2
症例で部分寛解に相当する奏効が見られた事、
が挙げられる。

なお、現時点では、臨床試験の継続に影響するような重篤な有害事象は出現しておらず、安全に臨床試験が実施されている。

薬物動態解析では、症例数は限られるものの、I による T の薬物代謝への影響は示唆されないという中間的な結論が得られた。

今後は、これらのデータを確定した後に効果安全性評価委員会に諮り、正式に第 II 相試験部分を開始する。積極的に症例登録を推進する事で、本試験治療の有効性と安全性評価のためのデータが蓄積され、有用性が確認されれば、将来的に適応拡大へのアクションを起こし、薬事行政に貢献する事が期待される。この目的のために、平成 22 年 5 月、厚生労働省に対して、本試験治療の高度医療申請を行う予定としている。

E. 結論

小児・若年成人の再発悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療の開発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」を実際に開始し、16 症例を登録した。推奨用量はレベル 0 とされた。臨床試験の継続に影響するような重大な有害事象は出現していない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

本研究に直接関連する研究成果の発表は、以下のように平成 22 年 6 月に米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) に

て発表される予定である。

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.

その他、関連の刊行物については、本研究報告書の「II. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記載し、別刷を末尾に添付した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(別紙 1)

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

試験概要

【目的】

小児～若年成人期の small round cell tumor 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、推奨用量での安全性と有効性について検討する。

試験タイプ：第 I/II 相試験

第 I 相部分：

primary endpoint： MTD 決定

secondary endpoints： DLT の同定 (全設定用量、各設定用量)、DLT 発生割合 (各設定用量)、有害事象 (DLT によらない) の発生割合 (全設定用量、各設定用量)

第 II 相部分：

primary endpoint： 4 コース以上の治療を行うことができる割合

secondary endpoints： 奏効割合 (測定可能病変をもつ全症例、各疾患)、無増悪生存期間 (全登録例)、生存期間 (全登録例)、有害事象の発生割合 (全症例、各罹患臓器)

【対象】

- 1) 以下の疾患であることが組織学的に診断されている
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
- 2) 1 歳以上 30 歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) 20 コースを越える化学療法歴がない
- 5) 同種造血幹細胞移植の既往がない
- 6) 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 7) 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 8) 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 9) 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない
- 10) トポテカン投与歴がない
- 11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか
- 12) 日常生活に支障をきたす脳高次機能の異常がない
- 13) 臓器機能が保たれている
- 14) 21 日以内にけいれん重積の既往がない
- 15) イホスファミド投与開始後 48 時間以内にけいれん重積の既往がない
- 16) 満 20 歳以上の場合：試験参加について患者本人から文書で同意が得られている
満 16 歳以上満 19 歳以下の場合：試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている
満 15 歳以下の年齢の場合：試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

【治療】

第 I 相試験の治療方法：

(1) 開始用量と投与スケジュール：

21 日間で 1 コースとし、イホスファミド 1 時間点滴静注後、塩酸ノギテカン を 30 分で点滴静注する治療を 1 日 1 回、連続 5 日間繰り返す。6 コースまで投与を繰り返す。1 回投与量は用量レベルに従う。

(2) 用量レベル：

用量レベル	トポテカン (mg/m ²)	イホスファミド (g/m ²)
Level 0	0.6	1.2
Level 1	0.75	1.2
Level 2	0.9	1.2
Level 3	1.1	1.2

(3) 上表の用量レベルのうち、Continual Reassessment Method (CRM) 法に従い、下表の用量レベルの一つが割り付けられる。用量レベル決定のための DLT 評価は初回コースのみ行う。治療中 DLT 評価未確定例を 3 例まで許容する。また level0 で 3 割を超える毒性が推定されたら試験中止を検討する。

第 II 相試験の治療方法：

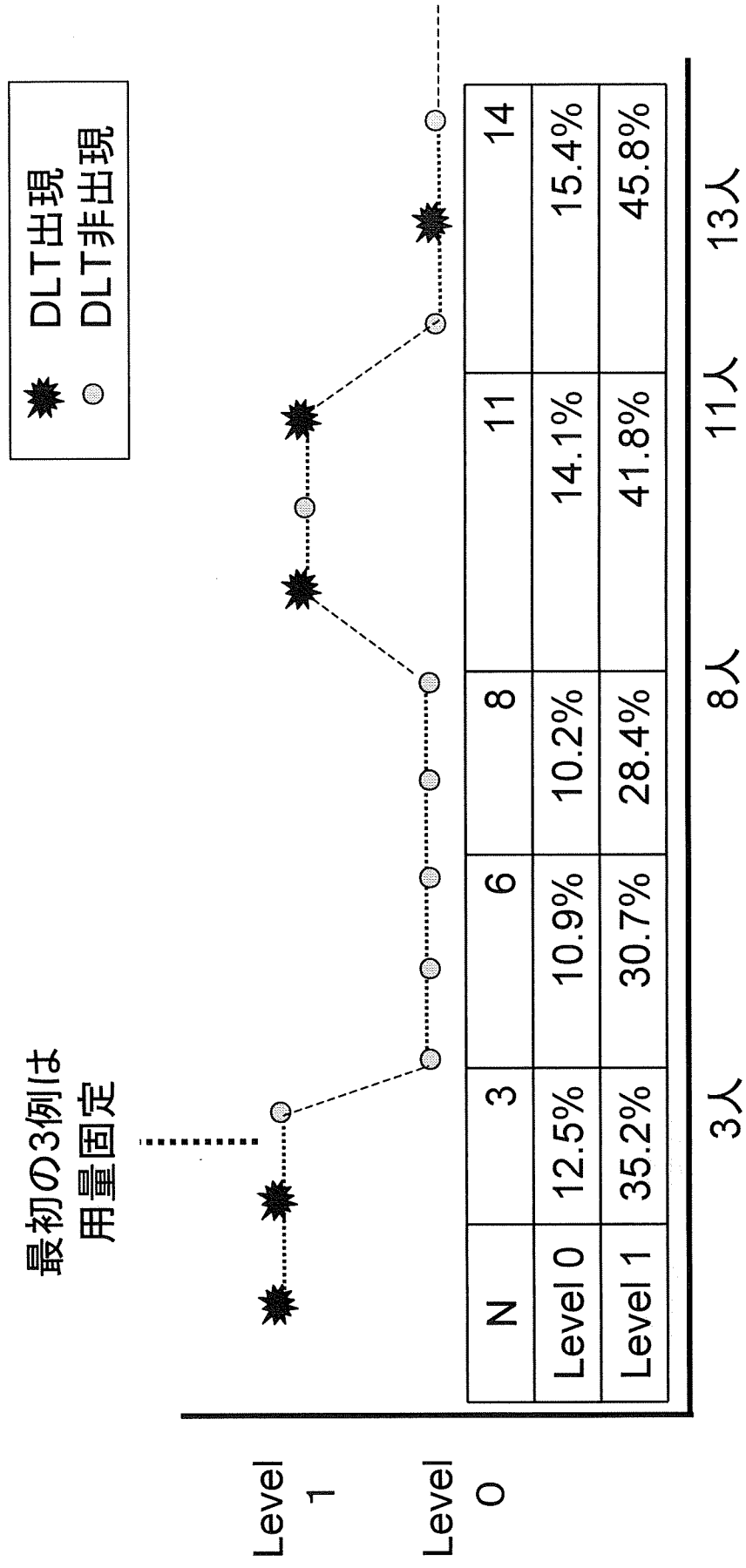
第 I 相試験により決定された MTD の用量レベルの 1 つ下の用量レベルを推奨用量として、第 I 相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

【予定登録数と研究期間】

予定登録数： 35-40 例（第 I 相：約 20 例、第 II 相：15-20 例）

予定研究期間： 登録期間 2.5 年

図1 DLT発現と用量レベルの推移



パーセンテージはDLT出現確率

図2 個々の症例における試験治療実施状況

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	計
用量Level	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	-
治療中															2
治療中止															7
治療無効	1	1					1	1			1				5
有害事象				1								1			2
治療完了															5
施行コース数	4	4	6	4	6	6	2	2	6	6	1	-	1	-	中央値 4

図3 有効性が示唆される2症例

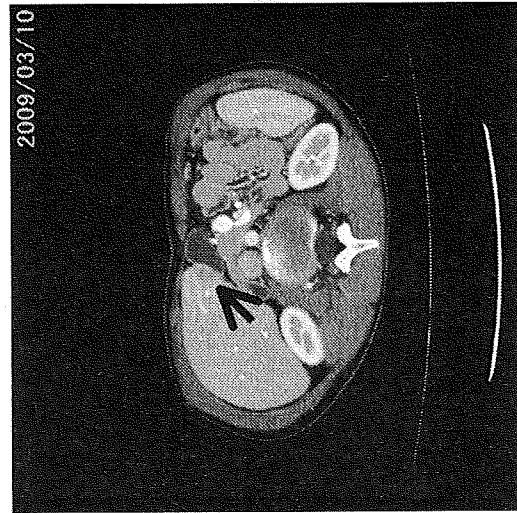
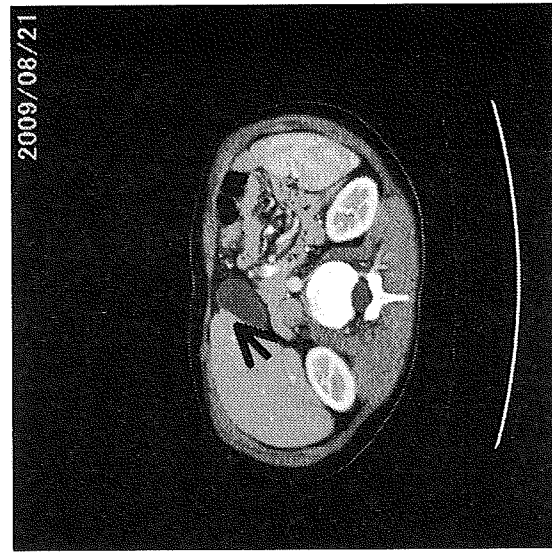
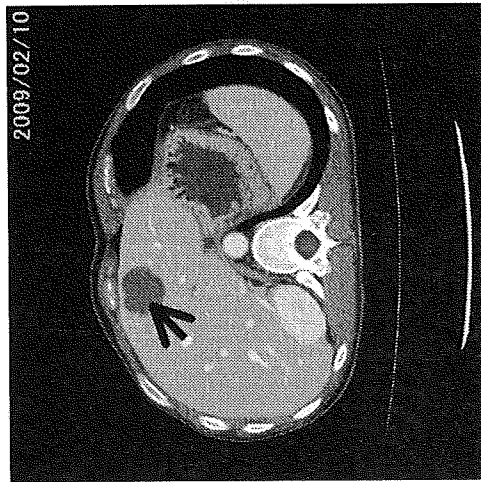
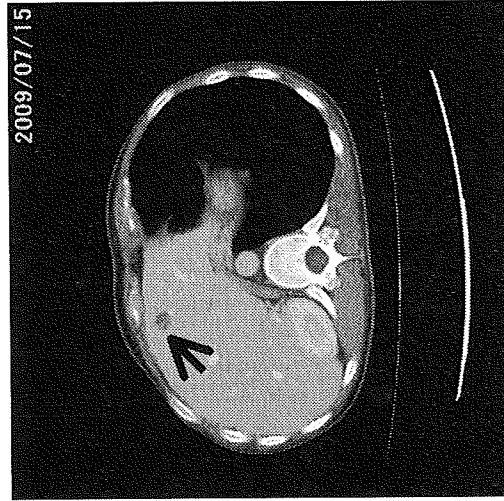
27 F 横紋筋肉腫

2000年12月初発

2009年1月再発

病変：胸腔内、肝内
IE療法で不応、進行

IE: ifosfamide, etoposide



16 M 肝芽腫

2005年3月初発

2008年12月再発

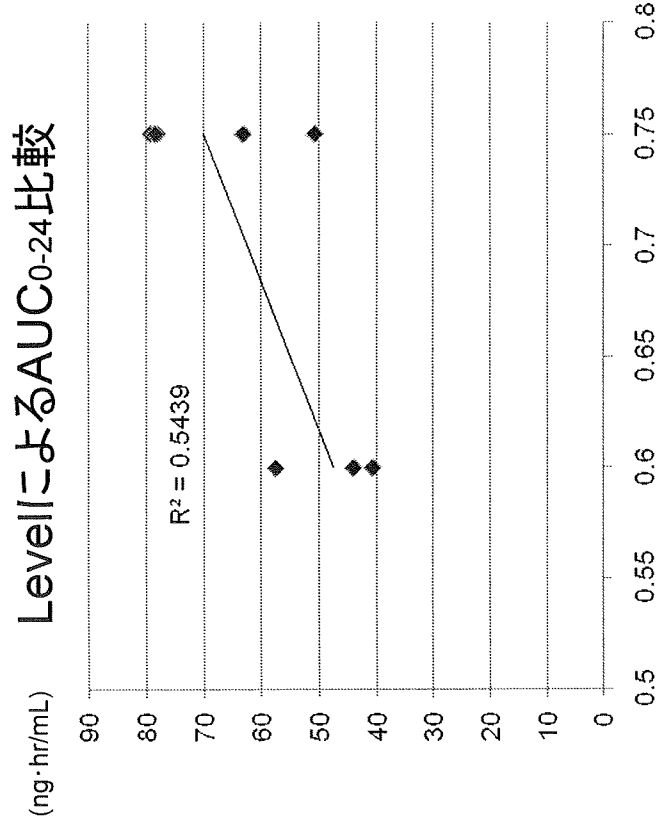
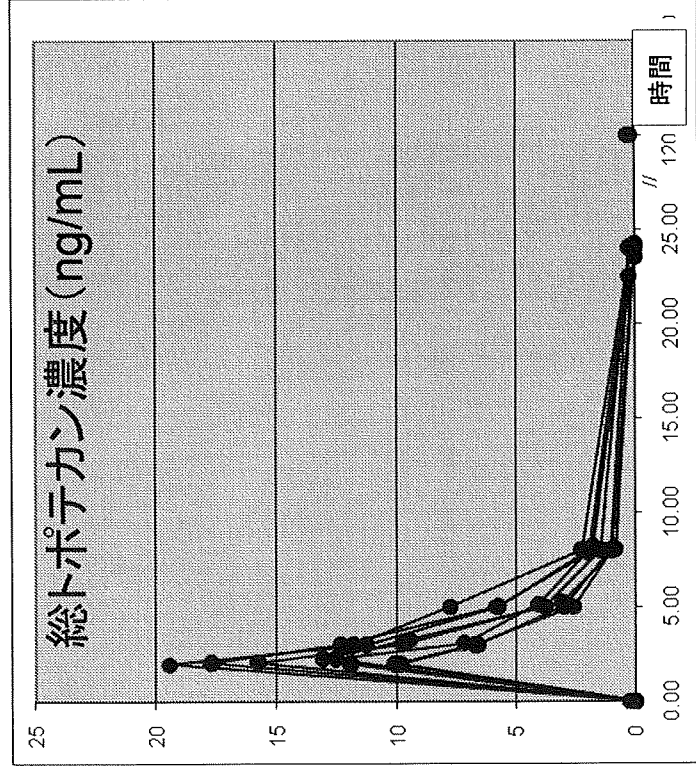
病変：肝内多発
AP療法で不応、進行

AP: adriamycin, cisplatin

図4 血中薬物動態

14症例中、8症例(level 0: 3例、level 1: 5例)でPK採血の同意が得られ、解析を行った。

- 用量-血中濃度の相関性が確認された。
- Topotecan単剤の海外データと比較すると Ifosfamide併用による差は認められなかった。



II. 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	メディカルビュー社	東京	2008	224-225
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
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
Kikuchi A, Makimoto A, 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

III. 研究成果の刊行物・別刷



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、ドキソルビシン、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ソルビシンである。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)+ドキソルビシン併用群の優越性が示され¹⁾、続くIESS-IIでは、ドキソルビシンを増量したVAC+ドキソルビシンとの比較試験においてドキソルビシ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、ドキソルビシン、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、日本ユースティ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、単剤での医師主導治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ゲ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。

ユースティング肉腫
ファミリー腫瘍の
治療

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) Paulassen 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

青年急性リンパ性白血病に対して小児プロトコールを適用すべきか？

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，この年齢層への適切な治療方針の決定が切望されている．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