

参考文献リスト

【ウィルムス腫瘍】

1. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al: Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(1):237-45.
2. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 15;19(2):488-500, 2001

【神経芽腫】

3. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al: Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9(5):789-95. 1991
4. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341(16):1165-73. 1999
5. Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al: Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*. 100(6):1268-75. 2004

【横紋筋肉腫】

6. Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al: Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide Compared With Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide Alternating With Vincristine, Topotecan, and Cyclophosphamide for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J Clin Oncol* 27(31):5182-5188, 2009
7. Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, et al: Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 23(12):2618-2628, 2005
8. Cecchetto G, Carretto E, Bisogno G, et al: Complete Second Look Operation and Radiotherapy in Locally Advanced Non-Alveolar Rhabdomyosarcoma in Children: A Report From the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer*

51:593–597,2008

9 . Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al: Cooperative Trial CWS-91 for Localized Soft Tissue Sarcoma in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Oncol* 27(9):1446-1455, 2009

1 0 . Chen C, Shu HG, Goldmeim JW; et al: Volumetric Considerations in Radiotherapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(5): 1294–1299, 2003

分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく
適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究

分担研究 小児固形腫瘍の患者由来検体を用いた基礎研究

研究分担者 大喜多 肇 国立成育医療研究センター 室長

研究要旨

小児の横紋筋肉腫に対する臨床研究における中央病理診断・遺伝子診断の後に生じる余剰検体のうち、患者同意を得られた検体を研究用に保管・集積する体制を整え、現在までに遺伝子解析用検体が提出された150例中97例（65%）の余剰検体を保管・集積することができた。検体保存・附随研究実施のシステムが有効に運用された。

A. 研究目的

横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の標準治療法開発を目的として、平成15年から日本横紋筋肉腫スタディグループ、平成16年から日本ユーイング肉腫スタディグループが多施設共同臨床試験を行っている。それらの臨床試験の基盤として中央病理診断・遺伝子診断システムが整備されており、臨床試験参加施設から診断用検体が送付され、中央病理診断・遺伝子診断がなされてきた。中央診断後には、余剰検体を生じることが多く、それらを患者同意取得の上で保存するシステムを確立し、臨床情報の明らかな検体を集積し、それらを用いた基礎・トランスレーショナル研究を推進し新たな診断・治療法開発に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

日本横紋筋肉腫スタディグループの臨床試

験では、中央病理・遺伝子診断が実施される。臨床試験参加症例に対して、参加施設から検体センターへ、i) 病理組織診断用標本：HE染色標本2枚、未染色標本10枚 ii) 凍結検体：OCTコンパウンドまたはsnap freezeされた腫瘍組織1個以上が、送付される。未染色標本は必要な染色（デスミン、ミオゲニン、鍍銀染色等）を施行した後、中央病理診断委員会に所属する病理医によって病理診断される。このときに数枚の未染色標本が余剰となる可能性がある。凍結検体は、検体センターにてRNAを抽出、cDNA合成後、遺伝子解析担当施設にて、胞巣型に特異的なキメラ遺伝子 PAX3-FKHR あるいは PAX7-FKHR の発現を RT-PCR 法で解析する。このとき、凍結検体、RNA、cDNA の余剰が生じる可能性がある。

検体の余剰分は、患者あるいは保護者から保存と研究利用に対する説明と同意を取得した上で、研究用に保存した。臨床研究の登録番号

とは別に、検体ごとに保管用の番号を付し、凍結検体、RNA は -80°C 、cDNA は -20°C で、未染色標本は密封の上、保管した。

(倫理面への配慮)

腫瘍検体は、患者あるいは保護者から同意を取得した上で、連結可能匿名化して、保存、研究への使用を行った。また、国立成育医療センターの倫理委員会に申請して承認を得た。施設倫理委員会または IRB の承認が得られた施設からの腫瘍検体を保存・使用している。

C. 研究結果

日本横紋筋肉腫研究グループでは、臨床研究開始以来 214 例の腫瘍に対して中央病理診断が施行され、172 例が横紋筋肉腫と診断された。その内訳は 90 例が胎児型、69 例が胞巣型、混合型 8 例、亜型分類不能 5 例であった。遺伝子診断用の凍結検体は 150 例(70%)で提出された。胞巣型 69 例中 54 例で PAX3/7-FKHR が検索され、45 例(83%)でいずれかのキメラ遺伝子が検出された。遺伝子解析された胎児型は 65 例で、全例でキメラ遺伝子は検出されなかった。余剰検体の研究利用に対する同意が取得され、かつ、凍結検体の余剰が生じた症例は、150 例のうち 97 例であった。大部分の症例で未染色標本、RNA と cDNA は少量ではあるが余剰検体が生じた。現在、附随研究 1 件に対して、研究用検体提供が計画中である。

D. 考察

病理診断、遺伝子診断に用いられた検体の余剰分を用いて、保存・研究へ利用し、基礎研究・トランスレーショナル・リサーチへ資することを目的として、小児固形腫瘍に対する臨床試験とリンクした形の検体保存システムを構築し、臨床試験遂行に伴って検体が集積されてい

る。横紋筋肉腫研究グループでは、中央病理診断依頼症例の 70%で遺伝子診断用検体が提出されたが、30%では、生検時に十分な量の検体が得られない、あるいは、他施設にて生検・手術されたため検体が保存されていない等の理由で遺伝子診断用の凍結検体が提出されなかった。凍結検体が提出された症例のうち 65%で保存凍結検体が得られた。その内訳は、余剰検体保存と研究への利用の患者同意が確認できたものは約 70%であり同意が確認できたもののうち凍結検体の余剰を生じたものは約 90%であった。従って臨床研究に登録された症例のうち研究用凍結検体が保管できたものは約 45%となった。診断用検体の余剰分のみを用いるということを考慮すると提供していただいた検体を比較的高率に保存することができたと考えられる。

多くの場合、横紋筋肉腫を疑われて生検され、病理診断・遺伝子診断に用いられる検体は数 mm 大と小型であり、その余剰分を用いるため、検体量には限りがある。その中で患者同意が得られたものをいかに有効に研究に用いるかが課題である。検体の中央管理と検体センターによる効率的な分取・分配が必須であると考えられた。また、今後、臨床研究の進展に伴って予後情報等の患者情報が集積されることが期待される。これらの情報をあわせ、新たな診断法や治療法開発を目指した研究が実行可能と期待される。

E. 結論

横紋筋肉腫に対する多施設共同臨床研究の中央病理診断・遺伝子診断システムに伴う余剰検体保存システムを構築し、検体が集積された。まれながん種である横紋筋肉腫の検体が多数、集積されており、今後、臨床研究による情報をあわせたトランスレーショナル研究が期待さ

れる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 石田剛, 大喜多肇, 長谷川匡, 秦順一. Ewing肉腫の病理診断上の問題点. 日本整形外科学会雑誌 2010 84:1126-1131

2. 学会発表

1) 北條洋, 中川温子, 石田剛, 恒吉正澄, 大喜多肇, 浜崎豊, 秦順一. 小児横紋筋肉腫 128 例の病理学的解析—日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) 病理診断委員会報告—. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 4 月 27 日~29 日, 2010.

2) Nakazawa A, Okita H, Sagai S. Central Pathology Review System in Pediatric Cancer in Japan. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society, Gifu, August 25-27, 2010.

3) Oue T, Fukuzawa M, Koshinaga T, Mugishima H, Horie H, Hata J, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate H, Hinotsu S, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y, Okita H. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from JWiTS Group. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society, Gifu,

August 25-27, 2010.

4) Okita H, Haruta M, Kaneko Y, Koshinaga T, Hinotsu S, Fukuzawa M, Horie H, Hata J, Kiyokawa N. WT1 alterations in nephroblastoma and the genotype-phenotype correlation in Japan. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society, Gifu, August 25-27, 2010.

5) 太田茂, 菊田敦, 牧本敦, 樋之津史郎, 熊谷昌明, 正木英一, 大喜多肇, 北條洋, 藤本純一郎, 森川康英. 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) 中間リスク臨床試験の中間解析結果について. 第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 12 月 17 日~19 日, 2010

6) 陳基明, 牧本敦, 大喜多肇, 川井章, 石井猛, 石田剛, 角美奈子, 尾崎敏文, 浅見恵子, 横山良平, 麦島秀雄. 「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」中間解析結果: JESS. 第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 12 月 17 日~19 日, 2010

H. 知的財産件の出願・登録

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. そのほか

なし

厚生科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業： 臨床研究・予防・治療技術開発研究)
分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究
分担研究「希少疾患の臨床試験における生物統計学的手法」

研究分担者 森田 智視 横浜市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨： 希少疾患において臨床試験を計画・実施するにあたって最も重要な検討事項の一つが集積症例数の設定である。臨床試験に登録できる患者数に限界がある場合、患者集積が長期にわたってしまい、試験の完遂そのものが危ぶまれることがある。小児腫瘍領域はその代表的な例である。そこで、過去に実施された試験、たとえば、成人を対象とした臨床試験の結果を事前情報として積極的に用いるベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行った。

A. 研究目的

希少疾患において臨床試験を計画・実施するにあたって最も重要な検討事項の一つが集積症例数の設定である。臨床試験に登録できる患者数に実際的な限界がある場合、患者集積が長期にわたってしまうことで試験の完遂そのものが危ぶまれることがある。小児腫瘍領域はその代表的な例であり、比較的少ない症例数でよい早期探索ステージ第 I 相、第 II 相の段階でも症例数設定は試験デザインを検討する上で重要な課題の一つになっている。また最近では、どういった治療法を開発するのかというコンセプトの証明 (proof of the concept) を行うことが重要視されるようになってきており、そういった臨床的リクエストに対応した試験デザインの適用が求められている。“ベイズ流”アプローチは複雑化する様々な臨床的要求に対して柔軟に対応できる点や事前情報を積極的に活用できることか

ら、早期臨床試験にとっても馴染みやすく、適用事例もますます増えてきている[1,2]。さらに、試験途中での‘柔軟’かつ‘細やか’なデータモニタリングも実施可能であることから小児癌を対象とした試験デザインとして適しているといえる。本研究では、過去に実施された試験とくに成人を対象とした臨床試験の結果を事前情報として積極的に用いるベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行う。

B. 研究方法

第 I 相臨床試験の目的である試験治療の最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) の推定においては、ベイズ流手法である continual reassessment method (CRM) [3,4] が有用である。事前情報を用いたベイズ流統計手法とくに CRM について総括を行う。つぎに、事前情報を設定するための統計的ア

アプローチを整理する。最後に、小児癌を対象とする本研究における適用可能性について議論する。

C. 研究結果

第Ⅰ相用量探索試験の目的は、第Ⅱ相試験で用いる投与量レベルを決定である。そのため、第Ⅰ相試験では毒性発現をエンドポイントとする用量探索のための試験デザインが用いられる。試験デザインとして最も一般的なものは、3例を一組にして用量レベルごとに毒性発現を調べる‘3+3’コホートデザインである。最近多用されるようになってきたCRMは、直前3例のデータだけでなく、その時点までに得られたすべてのデータを用いて“用量-毒性カーブ”の解析を行う。CRMの特徴は、・目標とするDLT発現率を設定と・用量-毒性カーブに関する事前情報の利用、である。3+3コホートデザインと異なり、ターゲットとする毒性発現確率を設定することができる。すなわち、外来治療を目標としたマイルドな治療開発を目指すのか（例えばターゲットを20%）、あるいはインテンシブな治療開発を検討するのか（例えば40%）など、治療開発コンセプトを盛り込むことが可能となる。

これまでに成人を対象とした臨床試験データを小児対象の臨床試験の事前情報として利用を試みた主な研究にGoodmanら（2005）[5]やSchoenfeldら（2009）[6]がある。それらの研究では、過去に実施された臨床試験で得られた結果をもとに、例えば、（対数変換後の）死亡ハザード比の平均と分散を用いて事前情報を設定している。2005年BiometricsにおいてO’Quigleyは、同じ薬剤について既に実施された用量探索試験のデータをCRMを用いて再解析することで、MTDを再推定する方法を提案した[7]。各用量で観察された毒

性発現割合に基づいて解析することで、より客観性の高い結果を得ることを目標としている。その結果を用いて、別の患者グループたとえば、別疾患、別の年齢層（成人→小児）における用量-毒性関係との違いをする目的で、これから実施する試験で用いる事前情報を設定することも可能である。また、事前情報を積極的に用いることで症例数の節約も可能となる。

用量毒性関係に関する事前情報の設定については、試験デザイン時に必要な臨床的情報を小児科医との議論を通じて抽出する、prior elicitationと呼ばれるプロセスも利用可能である[8]。事前情報を設定していく過程で、議論に参加した小児科医の主観的判断に影響をうけることは否めない。しかしながら、それまで多くの患者を治療した経験をもち、多くの臨床試験の結果を熟知している専門家が持っている情報は極めて有用であり、主観性のことを問題にしてすぐさま棄却すべきではない。O’Quigleyの方法は客観的なデータに基づいているものの単一の試験結果に依存している。既に得られているデータに基づくアプローチと専門家の意見に基づくアプローチから得られた事前情報に大きな違いがないことを確認することが最善の方法ではないかと考えられる。

D. 考察

小児癌を対象にした臨床試験のように、十分な症例集積を望むことが實際上難しい試験では、すでに存在している情報をできる限り利用することが有用であると考えられる。その際に、事前に得られている情報を統計的な事前確率分布に変換する作業が必要となる。一つは、すでに実施された試験のデータを事後的に解析する方法であろう。成人で得られたデータの解析結果をどのように小児を対象とした臨床試験で

用いる事前分布に反映させるかについてはさらなる研究が必要である。

E. 結論

成人を対象とした臨床試験に基づく事前情報を取り込むベイズ流統計デザインの小児癌領域臨床試験への適用可能性をさらに検討することは重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morita S. Application of the continual reassessment method to a phase I dose-finding trial in Japanese patients: East meets west. *Stat Med*; 2011(in press).

Morita S, Thall PF, Müller P. Evaluating the impact of prior assumptions in Bayesian biostatistics. *Stat Biosci*; 2: 1-17, 2010.

2. 学会発表

Morita S, Thall P, Muller P. Evaluating the Impact of Prior Assumptions in Bayesian Biostatistics. Annual Meeting of the International Society of Clinical Biostatistics (2010).

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

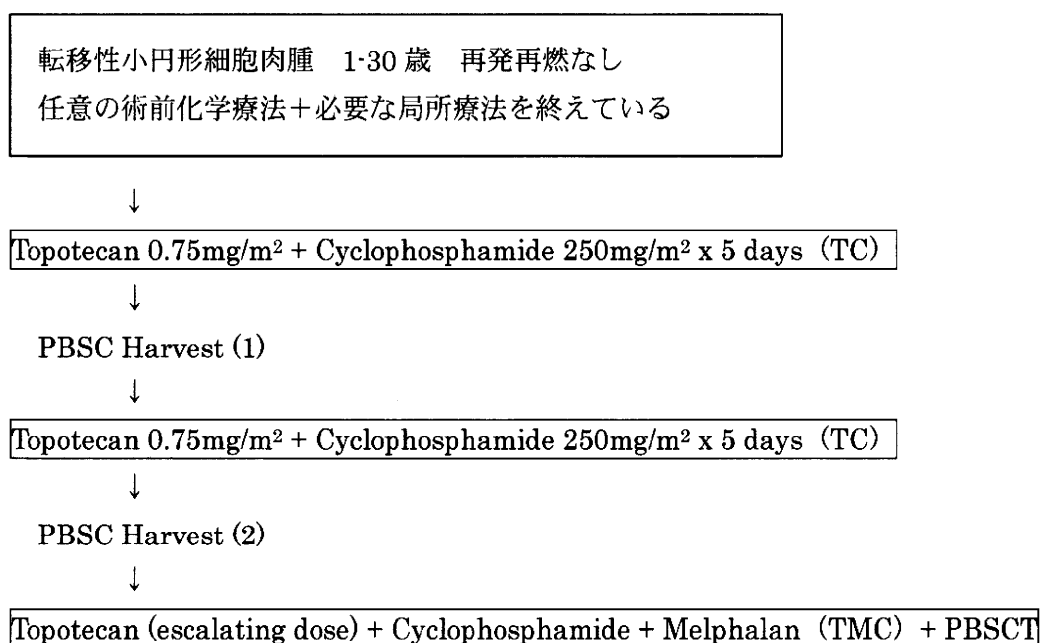
[参考文献]

1. Berry DA. (2007) New Generation Clinical Trials Could Save Time And Money, Improve Patient Care. *Medical News Today*
2. Estey EH, Thall PF. (2003) New designs for phase 2 clinical trials. *Blood*. 102, 442-8.
3. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. (1990) Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics*;46: 33-48.
4. Ishizuka N, Morita S. (2005) Practical Implementation of the Continual Reassessment Method. In: Crowley J eds. *Handbook of Statistics in Clinical Oncology, Second Edition*. New York: CRC Press, 97-116.
5. Goodman SN, Sladky JT. (2005) A Bayesian approach to randomized controlled trials in children utilizing information from adults: the case of Guillain-Barre syndrome. *Clinical Trials* 2: 305-310.
6. Schoenfeld DA, Zheng H, Finkelstein DM. (2009) Bayesian design using adult data to augment pediatric trials. *Clinical Trials*, 6, 297-304.
7. O'Quigley J. (2005) Retrospective analysis of sequential dose-finding designs. *Biometrics*; 61:749-756.
8. Morita S, Thall PF, Müller P. (2008) Determining the Effective Sample Size of a Parametric Prior. *Biometrics*; 64: 595-602.

転移性小円形細胞肉腫に対するアジュバント化学療法としての塩酸ノギテカン・シクロホスファミド併用化学療法による末梢血幹細胞採取の実行可能性検討および自家造血幹細胞移植を併用した塩酸ノギテカン・シクロホスファミド・メルファラン併用大量化学療法の用量設定試験

プロトコールコンセプト作成者 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 牧本 敦
同 細野亜古
統計計画担当者 横浜市立大学市民総合医療センター 臨床統計・疫学部門 森田 智視

0. シェーマ



1. 目的

新規発症で術前化学療法と必要な局所療法を終えた転移性小円形細胞肉腫患者（ユースング肉腫と横紋筋肉腫を想定）に対し、アジュバント化学療法として塩酸ノギテカン併用化学療法、末梢血幹細胞ハーベスト、塩酸ノギテカン併用大量化学療法、末梢血幹細胞移植を連続して行う事の有効性と安全性を探索的にみると共に、大量化学療法における塩酸ノギテカンの至適投与量を決定する（第 I-II 相試験）。

2. 背景

■ プロトコール治療の妥当性について

下記の(1)~(7)の理由により、転移性肉腫患者を対象として TC 療法でアジュバント治療およびハーベストを行った後、TMC 療法で大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を行う強化アジュバント治療を試験する事は科学的・倫理的に妥当であると考えられる。

(1) 転移性肉腫が絶対予後不良であり、特に転移巣の制御のための有効な全身療法（アジュバント化学療

法)が必要であること

- (2) 新薬開発が進まない我が国において、大量化学療法によるアジュバント治療は依然治療開発上で重要な位置付けにあること
- (3) 上記(2)の現状において、これまで多用されてきたチオテパが製造販売中止となり、今後新たに大量化学療法として使用可能な薬剤の検討が必要であること
- (4) 小児固形腫瘍に対する薬剤として、塩酸イリノテカンと並び開発が必要とされるのは塩酸ノギテカンであり、この適応取得を目指す(ために有効性と安全性データを蓄積する)必要がある
- (5) 塩酸ノギテカンはユーイング肉腫、横紋筋肉腫共に有効性が確認されている薬剤であり、アルキル化剤(特にシクロホスファミド)との相互作用が示されている¹⁾
- (6) MD Anderson Cancer Center を中心に造血幹細胞移植領域での開発も積極的に行われており、卵巣癌^{2,3)}および多発性骨髄腫⁴⁾に対し、メルファランおよびシクロホスファミドとの併用(TMC療法)の用量が設定されている。神経芽腫でも大量療法に用いられている^{5,6)}
- (7) 塩酸ノギテカン併用化学療法は、幹細胞ハーベストレジメンとしても有用であると考えられている⁷⁾

■ 試験デザイン

前半の TC 療法部分は、アジュバント化学療法としての安全性と有効性、および、ハーベストレジメンとしての有効性をみる第 II 相試験となる。後半の TMC 大量化学療法+末梢血幹細胞移植は、塩酸ノギテカンの dose-escalation を含む第 I 相試験となる。

■ 次のステップ

本試験での有効性データを歴史対照として、次期試験(標準治療+IGF-R1Ab)との比較を行う、またはランダム化第 II 相試験を行う。

3. 患者選択規準

- (1) 病理組織学的な診断が確定しているユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、および、その他の小円形細胞肉腫
- (2) 遠隔転移を有する
- (3) 1 歳以上 30 歳未満
- (4) 十分な臓器機能を有する
- (5) 原発巣に対する十分な治療がなされている
 - ①化学療法コース数は 5 コース以上 8 コース以下
 - ②原発巣に対し、JESS04 または JRS1-HR03 に準じた局所療法が行われている
- (6) 再発・再燃を来していない
- (7) 前治療から 21 日以上経過している

4. 試験治療計画

- (1) TC 療法部分

Topotecan 0.75mg/m² + Cyclophosphamide 250mg/m² x 5 days (Day1-5)

Day7 より G-CSF 投与を開始し、Day 16-21 までに参加施設の手順に従って末梢血幹細胞ハーベストを行い、凍結保存する。これを 21 日周期で 2 回繰り返す。

(2) TMC 大量化学療法部分

| | (days) | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 |
|------------------|---------------------|----|----|----|----|----|----|---|
| Topotecan | escalating dose | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| Cyclophosphamide | 1g/m ² | ○ | ○ | ○ | | | | |
| Melphalan | 70mg/m ² | | | | ○ | ○ | | |
| PBSCT | | | | | | | | ○ |

Topotecan level の決定方法

成人 MTD が 4mg/m²/day であることに鑑み、4mg/m²/day, 3.5 mg/m²/day, 3.0 mg/m²/day の 3 用量を設定する。臨床的観点から、本試験で評価するレジメンのターゲットとする DLT 発現率を 15%、これ以上高いようでは問題ありとする DLT 発現率の上限を 30%と設定する。移植後 30 日までの DLT 発現データをもとに、DLT 発現率が 15%に最も近い用量レベルを選択することを目的とする。3 例を 1 コートとし、開始用量レベル 3.0 mg/m²/day から Continual reassessment method (CRM) ^{8,9)}を利用した用量レベル増減を行う。用量レベルと DLT 発現率に power model (Pr(DLT|用量レベル) = $\alpha_j \exp(a)$, j = 投与量レベル) を仮定し、各用量レベルでの DLT 発現率の事後分布を計算する。パラメータ a には事前分布として平均 0、分散 1.30 の正規分布を仮定する。成人卵巣腫瘍の先行研究 ⁹⁾のデータをもとにした臨床家との議論に基づき、3.0mg/m²/day, 3.5 mg/m²/day, 4.0 mg/m²/day の各レベルでの DLT 発現率事前予測値をそれぞれ、0.05, 0.10, 0.15 と設定する。CRM による統計的解析結果と実際の毒性データを臨床的に総合判断して最終的な推奨用量を選択する。

5. エンドポイントと統計学的考察

(1) TC 療法部分

有害事象 (CTCAE)

採取 CD34 陽性細胞数/kg 体重

(2) TMC 大量化学療法部分

DLT の定義 (要考察)

移植治療の特殊性に鑑み、DLT を以下のように定義する。

- ①移植後 day30 を超えて残存する Grade 4 の血液毒性
- ②Grade 4 の非血液毒性
- ③移植後 day30 を超えて残存する Grade 3 以上の非血液毒性

(3) 全体

3 年無増悪生存割合

6. 症例集積見込み

本試験集積目標症例数: 30 例

推奨用量の選択のために 12 程度必要と見積もる。推奨用量における有効性の検討のために、閾値 3 年無増悪生存割合を 20%、期待 3 年無増悪生存割合を 45%と設定する。 α エラー片側 5%、検出力 80%のもとで解析必要例数は 21 例と算出される。なお、第 I 相部分において推奨用量で治療を受けた患者を含めた上で合計 21 例を本試験の第 II 相部分の解析必要症例数として設定する。第 I 相部分での DLT 発現状況により必要症例数については多少増加増減する可能性があるが、全体として 27 例を本試験の必要症例数として設定する。多少の解析除外例を考慮して 30 例を本試験の目標集積症例数として設定する。

JESS 限局性試験 53 症例のリクルートに約 3.5 年、JRSG 高リスク臨床試験 37 例の症例集積に 4 年要している事を考えると、症例数の多い施設を 15 施設選択したとしても症例登録に最低でも 2 年は必要と予想される。

7. その他特記事項

中央病理診断・キメラ解析

ハーベスト細胞における腫瘍細胞の混入と再発率の探索的解析

8. 研究組織

大量化学療法と自家造血幹細胞移植が可能な施設、JESS および JRSG から合計 15 施設を選出。大量化学療法の用量設定の期間中は、限定 5 施設程度で行う予定。

9. 参考文献

1. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47: 795-800.
2. Donato M, Gershenson D, Wharton J, et al. High-dose topotecan, melphalan, and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: a new regimen for the treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 82: 420-6.
3. Donato M, Aleman A, Champlin R, et al. Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 1219-24.
4. Donato M, Aleman A, Champlin R, et al. High-dose topotecan, melphalan and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: a new regimen for the treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45: 755-759.
5. Park J, Slattery J, Gooley T, et al. Phase I topotecan preparative regimen for high-risk neuroblastoma, high-grade glioma, and refractory/recurrent pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 35: 719-723.
6. Kushner B, Kramer K, Modak S, et al. Topotecan, thiotepa, and carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 271-6.

7. Pring K, Hale G, Barfield R et al. A review of the use of topotecan for mobilization of peripheral blood stem cells in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 103.
8. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics.* 1990; 46: 33-48.
9. Ishizuka N, Morita S. Practical implementation of the continual reassessment method. In: Crowley J eds. *Handbook of statistics in clinical oncology, Second Ed.* New York: CRC Press; 2005. p97-116.

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の臨床導入の
妥当性検討に関する研究

分担研究報告書

小児固形腫瘍の多施設共同臨床試験における精度向上と施設負担軽減の為の方策

| | | |
|-------|-------|------------------------------|
| 研究分担者 | 瀧本 哲也 | 国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進室長 |
| 研究協力者 | 三野 素子 | 国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー |
| | 川元有紀子 | 国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー |
| | 岡本 彩子 | 国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー |

研究要旨

小児固形腫瘍領域における後期治療開発の多施設共同臨床試験の精度向上と、施設の負担軽減を図るために、国立成育医療研究センターでデータ管理を行っている神経芽腫の臨床試験をモデルとして、回収された CRF のエラーの内容を検討した。回収された 409 の CRF には 79084 件の質問事項が含まれているが、このうち 882 件に種々のエラーがみられた。CRF 内あるいは CRF 間での矛盾が 380 件、記載漏れが 371 件と多かったが、その他のエラーも 131 件あった。これらの項目のうち、CRF の改良によって減少させられると考えられる項目については、神経芽腫の次期臨床試験の CRF 作成に際してレイアウトや記入方法等の変更を行った。しかしながら、エラーを減少させるためには、データセンター側の対応だけでは困難で、研究代表者をはじめとするプロトコル作成サイド、あるいは臨床試験に参加する施設の医師の意識向上や治療チーム内での連携の強化が必要と考えられる事項もあった。これらについては、研究グループ総会などの機会をとらえて、ひきつづき研究代表者や臨床試験参加施設に注意を喚起していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

後期治療開発研究は、小児固形腫瘍においても治療成績向上のために必須であるが、症例数が少ないこと、および可能な限り治療実態を反映した実施条件の下での臨床的有用性をみるために、全国規模の多施設共同臨床試験の形で行われることが多い。本分担研究では、小児固形腫瘍の多施設共同臨床試験のデータセンターという立場から、後期治療開発のための臨床試験の精度向上と施設の負担軽減をめざして、データ集積上の問題を検討し、改善のための方策を考えることを目的とする。

B. 研究方法

昨年度と同様、国立成育医療研究センターでデータ管理業務を行っている日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の神経芽腫の臨床試験をモデルとして、Case Report Form (CRF) や Correction Log Form (CLF)、およ

び重篤な有害事象報告の提出状況を検討した。今年度は特に、CRF 記載上のエラーについて具体的に検討し、必要な対策について考察する。

なお、モデルとした神経芽腫高リスク臨床試験の成績その他、試験の結果に関連する事項については該当する研究の成果として公表されるため、ここではふれない。

(倫理面への配慮)

データ管理業務を担当する者には、個人情報の取扱いにかかわる教育 (院内・院外の講習会など) への参加を義務づけている。データセンターでは、施設倫理委員会によるプロトコル未承認の施設からの症例登録は受理せず、また登録患者の同定や照会には、登録時に発行されるプロトコル登録番号を用い、登録対象者を直接同定できるような個人情報 (実名、カルテ番号、住所の詳細等) は収集しない。収集した臨床デ

ータは外部のネットワークに接続しないイントラネット上で管理している。この他の面についても、国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規準をみたした形での情報管理を行っている。

C. 研究結果

1. CRF の回収状況

本研究でモデルとした神経芽腫プロトコールの CRF は、プロトコール治療の進行に合わせて、「開始報告書」、「化学療法(第1～第5コース)」、「手術報告書」、「大量化学療法(自家移植前処置)」、「放射線治療報告書」、「治療終了後評価」、「腫瘍マーカー調査報告書」の 7 種 11 件から構成されている。

登録症例数は 50 例で、現時点では全症例がプロトコール治療を終了している。プロトコール治療中止例などが含まれるため、回収されるべき CRF 総数は 444 である。このうち、現時点で回収された CRF は 409 で、回収率は 92%であった。

2. CRF のエラーの項目別検討

回収された 409 の CRF には、あわせて 79084 件の質問事項が含まれている。このうち、テキスト形式で回答する種々の項目が 41953 件と最も多く、次いで「有害事象の grading」(8062 件)、「有害事象の評価を行う対象期間」(6724 件)、「化学療法開始前検査値」(6568 件)、「最悪異常値」(6472 件)等に関する質問が多い。

CRF にみられたエラーの総数は 882 件で、このうち「有害事象の grading」(332 件、38%)が最も多く、「事象に対する詳細説明」(発熱性好中球減少の詳細や粘膜炎の部位など;95 件、11%)、「有害事象の評価を行う対象期間」(88 件、10%)、「化学療法開始前検査値」(87 件、10%)、「その他の有害事象の有・無チェック」(58 件、7%)、「身長/体重/体表面積」(39 件、4%)などがこれに次いだ。エラーの種類では、CRF 内あるいは CRF 間での矛盾が 380 件、記載漏れが 371 件と多かったが、その他のエラー(プロトコール記載内容の誤解、書き間違い、検査値の四捨五入ミスなど)も 131 件あった。

これらのエラーが、どのような項目で生じやすいかをみるため、質問項目別に検討した。記入漏れが最も多か

ったのは「事象に対する詳細説明」の 93 件、次いで「化学療法開始前検査値」(71 件)であったが、のべ質問数からみた発生頻度でみると、「その他の有害事象の有・無チェック」が 22%、次いで「身長/体重/体表面積」が 12%、「放射線治療報告書(照射野など)」が 11%と多くみられた。

CRF 内あるいは CRF 間での矛盾では、「有害事象の grading」が 305 件と目立って多かったが、発生頻度でみると「開始報告書/放射線治療報告書間の原発巣/転移巣」が 12%と最も多く、「G-CSF 総投与日数」(7%)がこれに次いだ。なお有害事象 grading では肝機能やアルブミン、電解質の異常に関する grading のミスが多かった。

その他の記載エラーは、「有害事象の評価を行う対象期間」に関するものが 56 件、次いで「CaとCl値の書き間違い」が 24 件、「化学療法開始前検査日」が 8 件などであり、特に「CaとCl値の書き間違い」の発生頻度が 9%と高かった。

一方、「最悪異常値」(0.4%)、「報告書記入日」(0.3%)などについては、のべ質問数が多かったにもかかわらず、記入ミスは少なかった。

データセンターでは、これらの CRF のエラーに対する問い合わせを含む 354 枚の CLF を発行したが、そのうち 44 枚(12%)については、同一項目について 2 回以上の質問が必要であった。再 CLF 発行率は、「大量化学療法(自家移植前処置)」19%、「治療終了後評価」13%、「化学療法(第1～第5コース)」12%、「開始報告書」11%、「手術報告書」7%の順で高かった。

D. 考察

多施設共同臨床試験の要となるデータセンターには臨床試験参加施設から各種の CRF が集積する。臨床試験のデータ管理と並行して、データ集積上の問題点を検討することによって、より精度が高く、施設にとっても負担の少ない方策を考案していくことは、データセンターの重要な使命のひとつである。

昨年度は、CRF の返送率あるいは CLF の発行率が CRF の設計(記入しやすさ等)とも関連する、という視点から、データセンターへの CRF 返送率とともに、エラーのあった CRF への CLF 発行率などについて検討し

た。この結果、特に化学療法と大量療法の CRF は CLF の発行率が高く、CRF のレイアウトや記入方法等に改善の余地がある可能性が考えられた。

本年度は、モデルとなった臨床試験について、回収された CRF のエラーの内容を具体的に検討した。

CRF にみられたエラー 882 件は、CRF の全ての質問数からみれば 1.1%であったが、特定の項目についてエラーの発生が目立っていた。

特に記載漏れが目立った「事象に対する詳細説明」、「化学療法開始前検査値」、「その他の有害事象の有・無チェック」、「身長/体重/体表面積」等の項目や、「Ca と Cl 値の書き間違い」については、CRF の記入欄の改良（フォントや記載欄を大きくする、網掛けなどによって記入すべきところを目立てせる、カナ表記にする等）によって減らすことができると思われる。

CRF 内あるいは CRF 間での矛盾が多くみられた「有害事象の grading」については、単なる分類ミスのほかに、施設ごとに正常値が異なることに起因するものも散見された。後期の治療開発研究、特に今回モデルとした臨床試験のように、使用されるレジメンに新奇性が乏しい場合には、有害事象を詳細に収集する必要は比較的少ないと思われ、項目数を減らす、ある程度重篤なものに限定する、施設正常値をベースにしない評価法を採用する、などの対策が必要と考える。これには研究代表者をはじめとするプロトコール作成サイドの医師による検討が必要である。

また、「有害事象の評価を行う対象期間」、「化学療法開始前検査値」などについてのミスは、プロトコールの記載や CRF 記入欄の問題よりも、CRF をリアルタイムではなく、何枚かをまとめて記入することに起因する可能性が高いように思われた。これについては、参加施設側の意識をいっそう高めていただく努力が必要であろう。

「開始報告書/放射線治療報告書間の原発巣/転移巣」、「放射線治療報告書(照射野など)」については、記入者が異なる(小児科医と放射線科医)によるところが大きいと考えられ、やはり治療チーム内での連携の強化をお願いしたいところである。

一方、CRF のエラーに対する問い合わせでは、同一事項についての再質問率は比較的低く、これについて

は小児腫瘍領域での臨床試験に対する認識の向上によって、参加施設とデータセンターとの協力体制がうまく構築されてきたことによると考えられる。

本年度の研究結果をふまえて、データセンターでは新規の神経芽腫臨床試験の CRF については、レイアウトや記入方法等を変更した。あわせて、先述の事項等に関しても、研究グループ総会などの機会をとらえて、研究代表者や臨床試験参加施設に注意を喚起していきたいと考えている。

E. 結論

国立成育医療研究センターがデータ管理を行っている神経芽腫の臨床試験をモデルとして、回収された CRF についてエラーの内容について具体的に検討した。記載漏れや内容矛盾等が多い項目を特定し、次期臨床試験の CRF の作成に際して記入欄の改良等を行った。しかし、データセンター側の対応だけでは困難で、研究代表者をはじめとするプロトコール作成サイドの医師、あるいは臨床試験に参加する施設側の意識向上や治療チーム内での連携の強化が必要と考えられる事項もあった。臨床試験の精度向上と施設の負担軽減については、ひきつづき努力が必要であると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

なし

2. 学会発表等

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

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

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 |
|--|---|---|--------|-----------|------|
| Watanabe A, <u>Makimoto A</u> , et al. | Metastatic Wilms' tumor in an adolescent successfully treated with multimodal pediatric therapy. | Pediatr Int. | 52(5) | 836-838 | 2010 |
| Momota H, <u>Makimoto A</u> , et al. | Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation. | Pediatr Blood Cancer. | 55(3) | 577-579 | 2010 |
| Kimura T, <u>Makimoto A</u> , et al. | Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. | Int J Clin Pharmacol Ther. | 48(5) | 327-334 | 2010 |
| Hishiki T, Hiyama E, et al. | Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2 : report from the JPLT. | Pediatric Surgery International | 27(1) | 1-8 | 2011 |
| Arai Y., Hiyama E, et al. | Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma. | Genes Chromosomes Cancer | 49(7) | 596-609 | 2010 |
| Kamimatsuse A, Hiyama E, et al. | Surgical intervention for patent ductus venosus. | Pediatric Surgery International | 26(10) | 1025-1030 | 2010 |
| Shalaby T, Hiyama E, Grotzer M. A. | Telomere Maintenance as Therapeutic Target in Embryonal Tumours. | Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry | 10(3) | 196-212 | 2010 |
| 石田剛, 大喜多肇, 他. | Ewing肉腫の病理診断上の問題点. | 日本整形外科学会雑誌 | 84 | 1126-1131 | 2010 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Metastatic Wilms' tumor in an adolescent successfully treated with multimodal pediatric therapy

Atsuko Watanabe,^{1,2} Ako Hosono² and Atsushi Makimoto²

¹Division of Pediatric Oncology, Comprehensive Cancer Center, International Medical Center, Saitama Medical University, Saitama and ²Division of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Key words adolescents and adults, stem cell transplantation, toxicity, wide-field irradiation, Wilms' tumor.

Adult Wilms' tumor (WT) is a rare disease entity occurring in adolescents, and very rarely in adults with adults reportedly comprising only about 3% of all cases of WT.¹ The prognosis of WT in adults appears to be worse than that of WT in small children, because of the higher frequency of advanced stage, a higher incidence of recurrence, a poorer response to treatment, and the absence of any established optimal treatment guidelines. However, the prognosis of adult WT improves when patients are treated based on pediatric protocols.¹⁻³

We herein report an adolescent patient who was diagnosed with a WT that metastasized to the bone marrow, lungs, and liver despite favorable histological findings. The patient remained in a progression-free status for 5 years after the termination of the treatment, which included preoperative chemotherapy, a surgical resection of the tumor of the left kidney, wide-field radiation covering the primary lesion and all metastatic lesions, followed by autologous peripheral blood stem cell (PBSC) rescue.

Case Report

A 16-year-old Japanese girl, with a 2-month history of pain of the lower back, was transferred to the National Cancer Center Hospital. The patient's medical history and family history were unremarkable. A physical examination revealed a large palpable mass in the left lower quadrant of the abdomen, while neither organomegaly nor lymph node swelling was noted. The laboratory data were within the normal limits, except for a slightly elevated creatinine level (0.9 mg/dL) and a high level of neuron-specific enolase (NSE, 115.2 ng/mL). A computed tomography (CT) scan showed a large mass, which was barely distinguishable from the left kidney, in the left abdominal space. The tumor measured 110 mm × 130 mm × 250 mm in size according to 3-D measurements. Multiple liver metastases and multiple bilateral lung metastases were also detected (Fig. 1a,b). The pathology of the primary tumor was consistent with the blastemal type of WT without anaplasia, thus indicating a favorable histology (Fig. 1c). Bone marrow aspiration smears showed the massive infiltration of malignant cells (Fig. 1d).

The disease was not indicated for surgery as the primary treatment due to the size of the tumor. The patient underwent chemotherapy according to the National Wilms' Tumor Study (NWTS)-V. At the beginning of two courses, the patient received the revised DD4A regimen including vincristine (VCR), doxorubicin (DOX), actinomycin D (ACD) and cyclophosphamide (CPA). After treatment, the primary and metastatic tumors decreased in size, while the malignant cells in the bone marrow also disappeared. A left-sided radical nephrectomy was thereafter performed with a total tumor resection after a total of four courses of chemotherapy. The pathological findings of the resected tumor showed 95% necrosis of the whole tumor tissue.

The patient received a total of nine courses of chemotherapy according to the DD4A regimen. A course of VCR+DOX (VD) and a course of VCR+ACD (VA) were alternatively repeated at 3-weekly intervals. At the bone marrow recovery phases during the 7th and 8th courses of chemotherapy, PBSC was collected and cryopreserved. After the last course of chemotherapy, X-ray irradiation with a total of 1050 cGy in seven fractions was administered to cover the whole lung and abdomen with a shield placed around the right kidney region (Fig. 2a,b). Thereafter, the patient underwent PBSC rescue with a total number of 1.03×10^6 /kg of CD34⁺ cells. Grade 3 neutropenia and grade 2 thrombocytopenia were observed after irradiation.

The hematological toxicity caused by chemotherapy worsened to grade 4 and then it became further aggravated as its courses progressed. The interval between each chemotherapy course was therefore prolonged to 4 weeks. Neuropathy, which was probably secondary to the use of vincristine, was evaluated as Grade 3 after the second course of chemotherapy and it later resolved within 6 months after the completion of the treatment.

At the end of the treatment protocol, all metastatic lesions disappeared except for one small nodule, which measured 5 mm in diameter, in the right lower lung. An excisional biopsy of the nodule was deferred because of the patient's and her parent's refusal. Five years after the termination of treatment, there are no signs of any recurrent disease based on physical examinations, as well as the findings of CT scans and positron emission tomography scans.

Discussion

Currently, in excess of 80% of children with WT can be expected to achieve long-term survival.^{4,5} On the other hand, the prognosis of adult WT is normally inferior to that of children. Byrd *et al.*

Correspondence: Atsuko Watanabe, MD PhD, 1397-1 Yamane, Hidaka-shi, Saitama 350-1298, Japan. Email: atsuko-w@gf7.so-net.ne.jp

Received 9 July 2008; revised 23 September 2009; accepted 10 November 2009.

doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03210.x