

CPA の組み合わせた VDC 療法と IFM と VP16 の組み合わせた IE 療法を標準的治療とした。化学療法の中止・開始規準を設けている。ESFT の成績を左右する極めて重要な局所治療として外科療法と放射線療法がある。手術および放射線照射の時期、腫瘍の切除縁と照射線量などについてそれぞれのガイドラインを作成し、臨床試験計画書に盛り込んだ。

また、大韓民国の研究者と共に、将来の国際共同研究を目指して、本臨床試験デザインを共有した prospective meta-analysis による共同研究の可能性を検討し始めた。

D. 考察

昨年度報告した PBSCT 研究会に登録された評価可能例 42 例の調査結果は、亜全体の生存率が 49.4%であったが、無病生存率はさらに下回り欧米の成績に比較して不良であった。このような状況においてわが国の ESFT に対する標準的治療法を確立する事は急務であると考えられたため、当該牧本班とそれに協力する若手の小児がん専門医が中心になり、第 II 相臨床試験計画書の作成を行った。研究組織に関しては、外科部門として国立病院九州がんセンター整形外科の横山良平と内科部門として麦島秀雄が担当し、さらに放射線部門は国立がんセンター放射線科の角美奈子と病理部門は国立療育医療センターの秦順一が担当し、全国規模の ESFT 研究グループの立ち上げの準備を行っている。

2004 年度には、ESFT の患者を対象とした第 II 相臨床試験をスタートさせ、標準的治療法の有効性と安全性を評価する計画であ

る。

E. 結論

我が国における ESFT の治療成績向上のためには、しっかりとした研究デザインを立案し、統一された治療レジメンとガイドラインに基づいた集学的治療による臨床試験を推進することが不可欠であり、本研究によって計画された第 II 相試験はその第一歩として重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mugishima H., Matsunaga T., Yagi K., Asami K., Miyama J., Suita S., Kishimoto T., Sawada T., Tsuchida Y., Kaneko M.: Phase I Study of Irinotecan in Pediatric Patients with Malignant Solid Tumors Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 24:94-100, 2002

Kojima T, Asami S, Chin M, Yoshida Y, Mugishima H, Suzuki T: Detection of Chimeric Genes in Ewing's Sarcoma and Its Clinical Applications Biol. Pharm. Bull. 25(8): 991-994, 2002

Yoshino N, Kojima T, Asami S, Motohashi S, Yoshida Y, Chin M, Shichino H, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Takashi Suzuki T. :Diagnostic Significance and Clinical Applications of Chimeric Genes in Ewing's Sarcoma, Biol Pharm. Bull.

26(5):585-588 2003

麦島秀雄:悪性腫瘍における予後予測因子
解析 小児科 43 (11) 1676-1686 2002

麦島秀雄:骨肉種/Ewing肉腫/family腫瘍
小児内科 35 (増刊号) 1256-1263
2003

麦島秀雄、陳基明、横山良平、牧本 敦:
PNET、Ewing肉腫の治療成績 小児外科 36
(1) : 124-132 2004

2. 学会発表

麦島秀雄:小児血液腫瘍における分子標的
治療(シンポジウム) 第106回日本小児
科学会 博多 2003.4

麦島秀雄:Ewing sarcoma family腫瘍に対
する集学的治療成績と今後の問題点(パネ
ルディスカッション) 第103回日本外科学
会定期学術集会 札幌 2003.6

麦島秀雄:飛躍する小児腫瘍学 先端知識
の臨床応用 小児血液腫瘍における分子標

的治療 第106回日本小児科学会 博多
2003.4

Shimada A, Shitara T, Tsuchida Y,
Mugishima H, Kawa K, Sugimoto T and
Mimaya J: Pediatric solid tumors and the
use of irinotecan 160-180 MG/M²/day for
3 consecutive days: an interim report
35th Congress of the International
Society 2003.9

吉野名穂子、浅見覚、吉田行弘、七野浩之、
陳基明、根本則道、麦島秀雄、鈴木孝:Ewing
肉腫における遺伝子転座の検索とその臨
床応用 第19回日本小児がん学会 東京
2003.11

陳基明、麦島秀雄、中村昌徳、細野亜古、
七野浩之、原田研介、吉田行弘、田中良明:
単一施設における8例のEWING肉腫/PNET
に対する治療成績の検討 第19回日本小
児がん学会 東京 2003.11

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究「ユーイング肉腫に対する標準的な整形外科治療の確立」

分担研究者 川井 章 国立がんセンター中央病院整形外科

研究要旨 ユーイング肉腫に対する集学的治療の第 II 相臨床試験における適切な局所治療法を確立するため、単一施設（国立がんセンター中央病院）におけるユーイング肉腫の治療成績を後方視的に解析した。その結果、原発巣手術施行例の 5 年生存率は 58.3%、非施行例は 25.2%であり、手術施行例の方が有意に予後良好であることが示された。次いで前年度作成したユーイング肉腫に対する整形外科的治療のガイドラインを基に、臨床研究におけるユーイング肉腫の局所治療法として、腫瘍の局在と化学療法に対する反応性によって 3 通りの治療 Arm を設定した。

A. 研究目的

ユーイング肉腫に対する局所治療の重要な柱である外科治療の標準化と、放射線照射など補助療法の適応を明らかにし、現在、小児科、整形外科共同で計画しているユーイング肉腫に対する標準治療確立のための臨床試験プロトコールの確立を目指す。

B. 研究方法

- 1) 国立がんセンター中央病院におけるユーイング肉腫治療成績の後方視的研究：前方視的な多施設共同臨床研究の前研究として、国立がんセンター中央病院におけるユーイング肉腫の治療成績を、特にその局所コントロールの成否に注目して後方視的に解析した。
- 2) ユーイング肉腫に対する外科治療ガイドライン（案）（作成者：横山良平）を基に

した外科的切除と放射線照射の適応の検討：ガイドラインには、獲得切除縁と化学療法効果による術後放射線照射の要否が記されているが、術前放射線照射の可否、治療全体の中での放射線照射、手術各々のタイミング等についての詳細な規定がないため、そのまま臨床試験プロトコールとして用いることは困難であった。臨床研究参加各施設の整形外科医の間でメーリングリスト、予備会議等を利用した討論を重ね、術前放射線照射を行う症例の選択基準、照射線量などについて意見の統一を図った。

C. 研究結果

- 1) 1980 年から 2003 年の間に国立がんセンター中央病院で治療を行ったユーイング肉腫は 60 例であった。骨原発 39 例、軟部原発 21 例で、発生部位は体幹 39 例、四肢

21例。初診時平均年齢は22歳(2-51歳)、男38例、女22例であった。原発巣に対する手術は36例(60%) (体幹19例、四肢17例)で行われた。

全60例の5年生存率は50.8%、10年生存率は27.4%であった。手術切除縁は、広範切除27例、辺縁切除3例、腫瘍内切除3例、切・離断3例であった。術後局所コントロール不能例は2例であった。手術施行例の5年生存率は58.3%、非施行例は25.2%であり、手術施行例の方が有意($p < 0.05$)に予後良好であった。

2) 計画中の臨床研究におけるユーイング肉腫の局所治療法として、腫瘍の局在と化学療法に対する反応性によって3通りの治療Arm(案)を設定した。

Arm A (手術可能例) : 治療開始後15週目に手術を行い、獲得切除縁が不十分な症例に対しては術後放射線照射を行う。

Arm B (術前照射併用手術可能例) : 術前化学療法4コース終了後の画像評価がNCであった症例、もしくは切除に際して切除縁がmarginalまたはintralesionalとなることが予想される症例については術前放射線照射を考慮した上で切除を行う。術前放射線照射は化学療法5コース終了直後(12週目)より55Gyの照射を行い、21週目に手術を行う。

Arm C (手術不能例) : 脊椎、骨盤発生例、あるいは腫瘍切除のためには主要血管の合併切除が不可避な症例など、腫瘍切除が不可能かあるいは手術による障害が極めて大きいと考えられる症例については、手術不能例として、根治的線量の放射線照射により局所コントロールを図る。

D,E. 考察及び結論

ユーイング肉腫の治療成績は、原発巣の外科的切除が行われた症例の方が、切除しなかった症例よりも予後良好であると報告されている。今回の我が国の単一施設における解析でも、同一の結果が得られた。すなわち、ユーイング肉腫の治療においては、全身化学療法とともに局所の適切な手術(切除)が患者の機能、生命予後に重要であることが再確認された。この認識の下に、臨床試験におけるユーイング肉腫の局所治療法として3通りの治療Arm(案)を設定した。これら治療Armは集学的治療プロトコールの一部としてその妥当性について検討される予定であり、その結果は我が国におけるユーイング肉腫に対する標準治療の確立に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

(学会発表)

1. Kawai A, et al. Ifosfamide, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for advanced adult soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. Am Soc Clin Oncol S3316. 2003.
2. Kawai A, et al. Blood loss associated with musculoskeletal tumor surgeries. International Symposium on Limb Salvage, Rio de Janeiro. Sept 15-17, 2003.
3. 山口 洋, 中馬広一, 川井 章, 他 Ewing肉腫/PNETの手術療法の検討. 第19回日本小児がん学会、Nov 27,28, 2003

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

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

VI. 臨床試験基盤整備プロジェクトに関する分担研究報告書

1. 小児がん多施設共同臨床研究の質的向上のための研究体制の確立
国立がんセンター中央病院 牧本 敦
2. 臨床試験プロトコール審査・臨床試験モニター・データ解析
東京慈恵医科大学臨床研究開発室 浦島 充佳
3. 中央病理診断及びトランスレーショナルリサーチ体制の確立
国立成育医療センター研究所 秦 順一
4. 小児がん臨床試験における国際協力体制の構築
鹿児島大学医学部小児科 河野 嘉文
5. 小児がん臨床試験における倫理指針の確立
聖路加国際病院小児科 細谷 亮太

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究「小児がん多施設共同臨床研究の質的向上のための研究体制の確立」

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 医員

研究要旨 小児がん領域の多施設臨床研究の質的向上を目的として昨年度に設立した「小児がんデータセンター」を実際に運用して、「進行性・難治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」の試験計画書を完成させ、症例報告書、電子データベース、データマネージメントにかかる手順書、必要な帳票類の整備を行った。同臨床試験への参加67施設を集めて「キックオフミーティング」を行い、その後、これらの書類を施設倫理委員会へ提出した。倫理委員会の承認が得られた施設から、順次症例登録を行い、具体的な臨床試験のデータマネージメントを行っていく。

A. 研究目的

質の高い臨床試験遂行のためには、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する必要がある。既に高い実績をあげている日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の組織を参考に、小児がん臨床試験の基盤となる三本柱（データセンター、臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会）を確立し、小児がん臨床試験における倫理性と科学性を最大限に保証することを目的とする。

B. 研究方法

平成15年度に設立した「小児がんデータセンター」を実際に運用して、第一号のモデルケース

である「進行性・難治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」の準備を行った。当該臨床試験の準備完了後に、参加施設を集めて「キックオフミーティング」を行い、臨床試験計画と方法を周知させた。また、その他の試験計画に関しても、研究事務局と協議して、臨床試験具体化するための検討を行った。

C. 研究結果

1. 「進行性・難治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」計画書（資料 VII-2 参照）と症例報告書（CRF）を作成し、電子データベースを構築

し、各種データマネー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（これらの書類は平成 15 年度牧本班臨床研究実施チーム報告書の資料を参照）。データベース構築に関しては、統計ソフトウェアの SAS をエンジンとして(株)電助システムズの開発したデータベース管理ソフト DEMAND を使用して、データセンタースタッフと自社システムエンジニアとの協力の上でカスタマイズした。

2. 「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家末梢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」キックオフミーティングを平成 15 年 12 月 14 日に行い、67 施設から参加した総勢名に対して、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た。現在、各施設において、倫理委員会へ申請、承認待ちの状態である。平成 16 年 3 月現在、4 施設の倫理委員会で承認を得ている。

3. 総括研究報告書に記した通り、上記のプロジェクト以外にも、神経芽腫およびユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対するプロジェクトを推進中である。これらの会議にはデータセンターとして毎回参加し、試験デザインの立案と実際の計画策定に協力している。

(倫理面への配慮)

本分担研究内容そのものが、臨床試験の倫理性を確保するための具体的な対策であるため、改めて記載する必要はないと判断し、割愛する。

D. 考察

これまでの小児がん領域の臨床研究体制を振

り返ってみると、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複しているにも関わらず、研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものがほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコルの作成やその評価においても、第三者的な評価システムが確立しておらず、倫理性の確保ができなかった。

このような状況を鑑み、倫理性と科学性の保証された質の高い臨床試験を複数同時進行させるためには、各自主研究グループが共同利用可能な共通の臨床試験基盤を作り上げることでありと考え、本研究を進めてきた。

現時点では、小児がんデータセンターの体制整備は完了し、第一モデルケースとしての「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家末梢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」を開始した。平成 16 年 3 月現在、4 つの参加施設で倫理委員会の承認が得られており、当該施設で患者発生があれば症例登録が行われる予定である。具体的な患者登録とデータマネージメントの経験、そのノウハウのフィードバックにより、システムの具体的な改善が得られ、より実践的なデータセンター業務が可能となるものと考えている。

当該試験が進行すれば効果安全性評価委員会の運営、また、その他のプロジェクトを進めるために臨床試験審査委員会の運営が、それぞれ必須であり、平成 16 年度には、データセンター以外の二つの組織のシステム確立を目標とする。

E. 結論

平成 15 年度に確立した「小児がんデータセンター」を運用して、第一モデルケースとしての「進行性・難治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」の準備を完了し、参加 67 施設において倫理委員会への申請を行っている。倫理委員会の承認が得られた施設より、順次症例登録を開始する。

また、第二第三のモデルケースとしての神経芽腫、ユーイング肉腫に対するプロジェクトも当該データセンターと研究事務局との協力の上、推進中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (CPT-11 関連を除く)

(論文発表)

1. Makimoto A. Results of treatment of retinoblastoma that has infiltrated the optic nerve, is recurrent, or has metastasized outside the eyeball. *Int J Clin Oncol* 2004, 9:7-12.
2. Hori A, Makimoto A, et al. Urgent need for a validated tumor response evaluation system for use in immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2004, 33:255-256.
3. Yamamoto R, Makimoto A, et al. Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST). *Bone Marrow Transplant*. 2003, 32:1089-95.
4. Kojima R, Makimoto A, et al. Induction of graft-versus-autoimmune (GVA) disease effect against refractory psoriasis by complete donor-type chimerism and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003, 32:439-42.
5. Nakai K, Makimoto A, et al. Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. *Transplantation*. 2003, 75:2135-43.
6. Tateishi U, Makimoto A, et al. Adult neuroblastoma: radiologic and clinicopathologic features. *J Comput Assist Tomogr*. 2003, 27:321-6.
7. Mineishi S, Makimoto A, et al. Impact of graft-versus-host disease in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003, 121:296-303.
8. 細野亜古, 牧本 敦. 思春期・若年成人の ALL は小児プロトコールで治療すべきか? *血液・腫瘍科*(2004) 48 巻 2 号, 214-220.
9. 牧本 敦. 小児悪性腫瘍領域における取り組み *日本小児臨床薬理学会雑誌*(2003) 16 巻 1 号, 59-63.
10. 金 成元, 牧本 敦. 臨床研究の進歩: 固形癌の治療「その他の固形腫瘍」 *日本臨床*(2003) 61 巻 9 号, 1613-1618.

11. 牧本 敦, 細井 創. 横紋筋肉腫. 小児疾患診療のための病態生理, 「小児内科」「小児外科」編集部編: 東京医学社. 東京 2003.

12. 牧本敦. 小児の悪性リンパ腫—治療レジメン, 特別の注意事項. 悪性リンパ腫治療マニュアル (第2版), 平野正美, 飛内賢正編: 南江堂, 東京 2003.

13. 牧本 敦. 多施設臨床研究の進め方. 小児白血病診療ハンドブック, 月本一郎編: 中外医学社, 東京 2003.

14. 牧本 敦. 小児における多施設共同研究の進め方. 小児血液腫瘍プロトコール集, 月本一郎編: 医薬ジャーナル社. 東京 2003.

(学会発表)

1. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for patients including children with refractory sarcomas. Makimoto A, et al. ASCO 2003 (Abstract No. 3355) May 31-June 3. Chicago, IL. USA.

2. Reduced-Intensity Stem Cell Transplant (RIST) -promise and problems-. Makimoto A. Korean Soc Hematopoietic Stem Cell Transplant 2003 (Special lecture) Feb 5-7. Muju, Korea.

3. 同種ミニ移植により免疫学的抗腫瘍 (GVT) 効果を得たと考えられるユーイング肉腫ファミリーの1例. 牧本 敦, 他.

第19回日本小児がん学会 於東京
平成15年11月27-29日

4. 軟部肉腫に対する化学療法役割.

牧本 敦, 他.

第41回日本癌治療学会 於札幌
平成15年10月22-24日

5. 小児固形腫瘍および若年成人肉腫に対するミ

ニ移植. 牧本 敦, 他.

第106回日本小児科学会学術集会 於福岡
平成15年4月25-27日

6. 小児がん多施設臨床研究のための基盤整備.
牧本 敦, 他.

第106回日本小児科学会学術集会 於福岡
平成15年4月25-27日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究「臨床試験プロトコール審査・臨床試験モニター・データ解析」に関する研究

分担研究者 浦島 充佳 東京慈恵会医科大学 臨床研究開発室 講師

研究要旨 研究班作業部会において「プロトコールレビュー手順」「臨床試験審査の手順」および「モニタリング手順」を策定した。これに従い当作業部会では「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—日本横紋筋肉腫研究グループ—」および、「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—Ewing 肉腫研究グループ—」に対するプロトコールレビューを行った。

A. 研究目的

前年度に結成した「作業部会」を運用して、臨床試験の peer review システムとしての臨床試験審査およびモニタリングの手順を作成し、第三者的評価によって臨床試験の科学性と倫理性を保つ活動を行う。

B. 研究方法

JCOG によって定められた「臨床試験審査委員会ならびに効果・安全性評価委員会の審査の手順書」および「JCOG 監査マニュアル」、臨床試験の教科書（Green et al. Clinical Trials in Oncology, 2nd ed., Ellenberg et al. Data Monitoring Committees in Clinical Trials.）やその他の資料を参考に、牧本班作業部会で役割を分担し、「臨床試験審査手順」「protocol review 手順」案および「モニタリング手順」案を策定した。

C. 研究結果

以下のような手順案を作成した。

1. 「臨床試験審査手順」および「protocol review 手順」(案)

各種小児癌研究グループがプロトコールコンセプトを作成。研究グループ内でのコンセプトの承認。臨床試験審査委員会にコンセプトを提出。臨床試験審査委員会はデータセンター長に一部郵送し、データセンター長は作業部会を招集し、これをプロトコール・レビュー・コミッティー(PRC)として機能させる。作業部会ではプロトコール作成者を招き、作業部会長が指名した議長による司会のもと、提出されたプロトコールコンセプトのデザイン、実行可能性などについて多方面からの検討を行い、コンセプト作成者はその内容を反映した修正案を作成する。臨床試験審査委員長はコンセプト毎に当該グループ代表者およびプロトコール作成に関わった研究

者を除く臨床試験審査委員の中から primary reviewer 1名と reviewer 4名を指名。プロトコール作成者は修正プロトコールを、PRCは議事録を臨床試験委員会事務局に提出する。臨床試験委員会は reviewer らの意見も加味しながら、コンセプトの採否を決定する。

また、作業部会において、この手順を用いて、「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第Ⅱ相試験—日本横紋筋肉腫研究グループ—」および、「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法第Ⅱ相臨床試験—Ewing 肉腫研究グループ—」に対するプロトコールレビューを行い、結果を研究事務局へフィードバックした。

2. 「モニタリング手順」(案)

臨床試験参加施設を訪問監査し、データの質が担保されていることを確認するシステムを策定。各施設の1例目の登録症例。プロトコール治療完了の報告書を受け取った時点で実施する。各施設2例目以降の症例で臨床試験実施計画書遂行またはデータマネジメント上問題があると実施機関が判断した場合。データセンター長が少なくとも医師1名を含む2名以上の監査担当者を指名する。監査担当者はCRFより得られた情報を元に問題点を明確にしておく。実施予定研究施設への通知。監査。監査結果をデータセンターおよび作業部会で検討する。プロトコールの逸脱・違反を認めた場合、データセンター長はすみやかに該当施設の該当研究代表者へ改善勧告を行なう。重大な逸脱・違反と考えた場合には運営委員会に報告。

D. 考察

臨床試験審査とモニタリングを効果的に行

う事により、第三者的評価による臨床試験デザインの質の向上、および、データの品質向上がそれぞれ期待される。

平成15年度作業部会PRCで行なった「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第Ⅱ相試験」は現在参加施設の倫理委員会承認を待っている状態であり、実質的には平成16年度より患者登録が開始される予定である。各施設第一症例登録が発生し、症例報告書が収集された時点で、訪問モニタリング・監査の活動を行なうことになる。

平成16年度は、「進行神経細胞芽腫」等に対するPRCを上記手順書に従い開催する予定である。

E. 結論

第三者的評価によって臨床試験の科学性と倫理性を保つべく、作業部会において「プロトコールレビュー手順」「臨床試験審査の手順」および「モニタリング手順」を策定した。今後の具体的な臨床試験の実践において実際に運用する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Yuza Y, Urashima M, et al. Gene and protein expression profiling during differentiation of neuroblastoma cells triggered by 13-cis retinoic acid. J Ped Hematol/Oncol 2003; 25: 715-20.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究 「中央病理診断およびトランスレーショナルリサーチ体制の確立」

分担研究者 秦 順一 国立成育医療研究センター研究所 所長

研究要旨 難治性小児肉腫の治療改善のための大規模臨床研究を試行するための基盤整備のうち、中央病理診断および診断・治療法の改善のためのトランスレーショナルリサーチ体制の確立を目指し活動を行った。中央病理診断の診断精度、再現性を図るため方法論の標準化を積極的に行うこと。確定診断に遺伝子検索を積極的に取り入れること。診断用検体→研究用検体として一括して取り扱うために検体センターの設置、を提言し、その基盤整備を行った。

A. 研究目的

小児がんの中でも極めて難治性である小児肉腫、特に横紋筋肉腫およびEwing肉腫の治療法改善のために行われる大規模臨床研究の基盤整備のうち、中央病理診断体制の確立とこれら腫瘍の生物学的特性を明らかにし、診断・治療法の改善を図るための基盤研究、トランスレーショナル研究に資するための細胞・組織バンクの整備を行うことを目的に活動を進めた。

B. 研究方法

小児肉腫の中央病理診断体制とトランスレーショナル研究体制を確立するにあたって、既に臨床試験計画が完成していた横紋筋肉腫高リスク群臨床試験「進行性・難治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」をモデルケースとして、今年度は以下の要件について検討した。

1) 客観的で再現性の高い診断を行うために必要な仕組みの検討、特に診断の迅速性、方法論

の標準化、中央病理診断会議の設置、これらの事業を行うタスクフォースなど。

2) 余剰検体を用いた腫瘍生物学的研究、トランスレーショナルリサーチのための細胞・組織バンクの設立と問題点、検体を用いる倫理的問題、これらを用いた研究の審査の透明性、得られた結果の情報開示。

3) 診断用検体→研究用試料を一貫して管理する検体センターの設立について

C. 研究結果 および D. 考察

以下の1)～3)について決定し、資料VII-4に示すような手順書および計画書を含む資料を作成した。これらは、検体センター、中央病理診断事務局、病理組織バンクを設置する国立成育医療センターの倫理委員会へ提出し、平成16年2月20日付けで承認された。

1) 横紋筋肉腫をはじめとする小児の肉腫は鑑別が困難で、形態診断に免疫染色を加えることが必須である。しかしながら免疫染色を行う際に固定条件、包埋温度、さらに用いる抗体を吟

味することが必須である。これらの点に関しては方法論の標準化を進める必要がある。これら中央病理診断のタスクフォースは現存の日本病理学会小児腫瘍分類委員会(小児腫瘍病理学を専門とする14名で構成)がこれにあたる。具体的には、そのメンバーの中からコアメンバーとして5名が指名され運営にあたることが決定された。必要に応じてコアメンバーは入れ替わることとする。さらに、横紋筋肉腫に関する中央病理診断医はその中から4名が指名され、合議制で診断を行う。

また、小児肉腫は形態診断に加えて診断の客観性を高めるため遺伝子診断を加える必要性がある。特に、横紋筋肉腫の亜型分類は予後と極めて密接に関連するため、予後の悪い胞巣型の確定診断は、形態学的診断のほか RT-PCR により特異的に検出されるキメラ遺伝子 PAX3/7-FKHR の同定を加えることとした。この遺伝子検索に関してはその精度を確保するため3カ所の施設があたることになった。このように中央病理診断は形態診断に遺伝子検索を加えることによって下されるが、最低1年に1回、関連する委員によって中央病理診断会議を設置することの必要性が確認された。その会議は問題症例の検討、診断標準化のための方法論の討議などを行うことを目的とする。

2) 難治性腫瘍の克服には、腫瘍生物学的基盤研究が必須である。このような研究を推進するためには細胞・組織バンクを樹立し、研究者に試料を提供する仕組みが必要である。そのため、診断に用いた余剰検体を連結可能匿名化作業によって個人情報を除き保存するための仕組みについて検討した。病理診断のために生検または手術を行う際に、主治医から患者または保護者から説明と同意(インフォームドコンセント)を取る。その際、検体の保存については自由意思の尊重を保証した。また、これら試料を

用いた研究は広く募り、その科学性、透明性、得られた結果の情報開示の方法について審査し研究の遂行を保証する研究審査委員会の設置が必要であることを確認した。

3) 以上のように、診断用検体→研究用試料を一貫して管理するためには検体センターの設立が必要で、その要件として予算、それを運営できる人員の確保が可能な場所に可及的に恒常的に設置することが必須であるという結論に達した。以上の観点から、国立成育医療研究センター研究所内に検体センターを設立した。これに則り、同所に形態診断のための組織標本作製センターを設け、組織染色および免疫染色を行い、診断医に送付するシステムと人員を確保した。また、余剰検体を腫瘍の生物学的特性を解明し、トランスレーショナル研究のための試料とするための匿名化作業の手順と腫瘍組織の保管を行えるような仕組みを確立し、暫定的に組織バンクを成育センター内に設置して、検体の保存を行っていくこととした。

E. 結論

小児肉腫の治療改善のための大規模臨床研究の基盤となる中央病理診断体制を確立した。さらに、これら腫瘍の生物学的研究の推進のため、患者由来検体の二次利用を合理的に行える組織作りを考案するとともに検体取り扱いに際しての倫理的問題についても手順を確定し、成育医療センターを中央施設として稼働させることが決定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukuma M, Hata J, and Umezawa A, : Id2 is a

target of the EWS/ets chimeric protein in Ewing sarcoma family, *Oncogene* 22:1-9 2003

Fukuma M, Abe H, Okita H, Yamada T, Hata J, : Monoclonal antibody 4C4-mAb specifically recognizes keratan sulfate proteoglycan on human embryonal carcinoma cells, *J Pathol* 201:90-98 2003

Fukuzawa R Eccles MR Ikeda M, Hata J: Embryonal hyperplasia of Bowman's capsular epithelium in patients with WT1 mutations, *Pediat Nephrol* 18:9-13 2003

Shibata R, Umezawa A, Takehara K, Aoki D, Nozawa S, Hata J: Primary carcinosarcoma of the vagina, *Pathol Int* 53:40-44 2003

Shibata R Takata A Hashiguchi A Umezawa A Yamada T Hata J: Responsiveness of chemotherapy based on the histological type and Wilms' tumor suppressor gene mutation in bilateral Wilms' tumor, *Pathol Int* 53:214-20 2003

Shibata R, Okita H, Shimoda M, Asakura H, Murai M, Sakamoto M, Hata J: Primary carcinoid tumor in a polycystic kidney, *Pathol Int* 53:317-322 2003

Ito S, Hataya H, Ikeda M, Takata A, Kikuchi

H, Hata J, Morikawa Y, Kawamura S, Honda M, : Alport syndrome-like basement membrane changes in Frasier syndrome: an electron microscopic study, *Amer J Kidney Dis* 41: 1110-1115 2003

Fukuzawa R, Hata J, Hayashi Y, Ikeda H, Reeve AE: Beckwith-Wiedemann syndrome-associated hepatoblastoma: wnt signal activation occurs later in tumorigenesis in patients with 11p15,5 uniparental disomy, *Pediat Develop Patholo* 6: 299-306 2003

Peuchmaur M, d'Amore ESG; Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, Gerbing RB, Stram RB, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H, : Revision of the international neuroblastoma pathology classification based on confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets of ganglioneuroblastoma nodular by applying the age-linked morphologic criteria to its neuroblastic components *Cancer* 98:2274-2281 2003

H. 知的財産件の出願・登録
なし。

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究 「小児がん臨床試験における国際協力体制の構築」に関する研究

分担研究者 河野 嘉文

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学分野教授

研究要旨 小児肉腫は症例数が限られているために至適治療法確立には国際的な多施設共同研究の遂行が必須である。平成 14 年度から大韓民国の小児患者を対象とした共同研究体制の確立を計画し、両国の小児がん治療の現状と問題点を認識し、将来的な共同研究体制の確立についての意見交換を行った。平成 15 年度は大韓民国小児科学会総会で本邦の現状を 2 項目について報告した。大韓民国の小児肉腫治療プロトコル研究は網膜芽細胞腫で開始されたばかりであるが、わが国で小児腫瘍医と整形外科腫瘍医が共同で検討中のユーイング肉腫に対するプロトコル研究を共同で遂行することに合意した。

A. 研究目的

小児肉腫の患者数は非常に少なく、他の腫瘍と比較して治療成績の向上のために実施すべき治療プロトコル研究の遂行は極めて難しい。欧米先進国による国際グループの 100-200 症例単位の解析結果に依存しているのが現状であるが、薬剤投与量をはじめ、副作用の発現頻度、重篤度などは日本を含む東アジア各国の小児例とは異なる。そのために、欧米から提示された治療プロトコルを採用している施設では、担当医の判断で独自の調整を行いながら小児患者を治療している。それらに匹敵する症例数で検討し、統計学的な解析結果に基づく臨床研究情報を世界に発信するためには、わが国が東アジア各国と共同して小児肉腫治療の確立することが必要である。本研究では、平成 14 年度から大韓民国との協力体制の構築を目指している。

B. 研究方法

平成 14 年 11 月に福岡市においての会合で両国の保健医療制度、患者の考え方、現在の治療方法および臨床研究プロトコル実施状況などについて意見交換を行った。継続した交流の一環として、平成 15 年 4 月 25 日に開催された大韓民国小児科学会総会の小児血液腫瘍部門で、1) Genetic studies in childhood ALL、2) Treatment of infant and adolescent ALL についてわが国の現状を報告した。実際には 1) はわが国の乳児白血病プロトコル研究の

責任者である佐賀医大小児科石井榮一助教授、2) は長年 CCLSG その他の国内の治療研究グループと共同で小児 ALL の MRD 研究に携わってきた京都府立医大第三内科横田昇平講師に依頼した。また、主任研究者である国立がんセンター中央病院牧本敦が平成 16 年 2 月 5-7 日に開催された韓国造血幹細胞移植学会で特別講演を行った。これらの機会を利用し、今後の共同研究の進め方について、主に同国の小児血液腫瘍学会会長である Seoul National University の Ahn 教授および理事の同大学 Shin 助教授と具体的な検討を進めた。

C. 研究結果

数回にわたる検討の結果、現在わが国の血液腫瘍医と整形外科腫瘍医が共同して検討し、平成 16 年夏にオープン予定のユーイング肉腫治療研究から共同体制を構築することで合意した。この場合、データセンター等の中央部門を共有する事は困難である事から、まず、同デザインのプロトコルを日本と大韓民国で独立に運用し、症例集積が完了した時点で Prospective meta-analysis とを行って結論を導く計画で合意した。大韓民国においては、最初は症例数が多い Seoul National University の小児腫瘍センターが研究に参加し、順次施設数を増加させる予定である。本件について平成 16 年 4 月に分担研究者でありユーイング肉腫研究グループの代表である日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学の麦島秀雄教授が

同大学を訪問して詳細を検討することになった。

本研究事業で臨床研究体制を構築しつつある神経芽腫、横紋筋肉腫については、大韓民国では国際的な治療プロトコールを導入して各施設独自に実施されており、わが国でこれから実施されるプロトコール治療の結果をみて、将来の共同研究を検討することになる。

また、大韓国内で開始されている網膜芽細胞腫の治療プロトコールをわが国に導入するための検討は、今後国内の眼科医と意見調整をして早急に実施できるよう計画する。

D. 考察

小児肉腫は症例数が少ないため、統計学的手法を用いた“evidence”を確立するためのプロトコール研究の遂行は難しいことが知られている。アジアの国々では欧米のプロトコール研究結果をふまえて各国あるいは各施設が改変して利用しているのが現状である。しかし、このような方法は薬剤の副作用発現などの治療計画遂行における民族・人種間の差が考慮されておらず、小児がん患児にとってよりより治療とは言えない。一方、症例数が限られているからこそ共同研究体制を構築しやすい点もあり、今後は東アジアの各国との共同研究体制の構築が望まれている。

平成 14 年度から共同研究体制構築のための準備を進めているが、具体的に治療内容が合意できるユーイング肉腫のプロトコール研究を開始することが決定した。今後は症例登録方法や治療経過報告書の詳細な内容を検討する必要がある。

将来的に神経芽腫や横紋筋肉腫のプロトコール研究も共同で実施するべきであるが、そのためには世界的に認められている欧米のプロトコール研究結果と同等あるいはそれ以上の成績であることが必要である。その目的でわが国の研究体制の整備・構築が重要であり、本研究事業の推進が原動力となる。

E. 結論

平成 14 年度から計画してきた大韓民国との共同プロトコール研究は、平成 16 年度から開始予定のユーイング肉腫を最初のテーマにすることが決定した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawano Y, Lee CL, Watanabe T, Abe T, Suzuya H, Okamoto Y, Makimoto A, Nakagawa R, Watanabe H, Takaue Y. Cryopreservation of mobilized blood stem cells at a higher cell concentration without the use of a programmed freezer. Ann Hematol. 2004 Jan;83(1):50-4.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

分担研究 「小児がん臨床試験における倫理指針の確立」

分担研究者 細谷 亮太 聖路加国際病院 小児科部長

研究要旨 小児がんの臨床試験に関連する二大倫理問題ともいえるべき(1)小児に対する説明と同意の問題、および(2)患者検体の二次的研究利用と権利保護の問題、について「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」をモデルケースに実践的な検討を行い、その手順を確定した。また、これらの問題点は厚生労働科学研究「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班（堀部班）が行っている臨床試験と共通するため、二班の共同研究によって行う事を決定した。

A. 研究目的

本研究は将来的に以下の目標を達成する事を目的として、その準備作業を行う事である。

- (1) 国際ハーモナイゼーション (ICH) ガイドライン E-11 と整合性を持った形の「小児がん臨床試験の倫理指針の策定」
- (2) 世界的にも結論の出ていない臨床試験の「インフォームドアセント」の標準化
- (3) 日本小児血液学会の臨床研究評価検討委員会、日本小児がん学会の臨床研究評価委員会における科学性の評価・審査に加えて、専門的に「倫理性」を評価・審査しうる諮問機関としての機能を持った「小児がん倫理委員会」の設立

B. 研究方法

平成 14 年度は、わが国の小児を対象とした臨床試験におけるインフォームドコンセントについて各分野から専門家に集まってもらい、今までの各自の経験、研究実績、専門分野における文献

的検索などから、意見を出しあってもらい検討した（平成 14 年度研究報告書参照）。今年度はこの議論を土台に、「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」に関わるふたつの問題点、(1)小児に対する説明と同意の問題、および(2)患者検体の二次的研究利用と権利保護の問題、について検討を行い、倫理性を確保した取り扱いの手順を決定した。

C. 研究結果

1. 小児に対する説明と同意の問題

特に、臨床試験の説明と同意においては、その対象年齢と説明の範囲の関係を明確にするのは容易ではない。米國小児科学会 (American Academy of Pediatrics: Pediatrics 95:314-317, 1995) は、14 歳以上の小児からは、インフォームドコンセントを取るべきである、としているが、同時に実際の医療で行われる手技などに応じてアセントを取る年齢は変えることが提案されており、当

該研究班で扱う臨床試験においても、プロトコール中には「出来る限り本人からアセントを取得する」という一文を加え、説明文書・同意書も代諾者用と小児用のものを二つ準備した。具体的な内容については、資料 VII-2 の(1)試験計画書および(2)小児用説明文書・同意書を参照されたい。

2. 患者検体の二次的研究利用

「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」をモデルケースに、患者検体の二次的研究利用を行う際の検体と個人情報の流れを整理し、患者権利を保護するべくグループ事務局および検体センター事務局、および個人情報管理者の各手順を確定した。詳細については分担研究報告書 VI-3 および資料 VII-4 を参照されたい。

D. 考察

1. 小児に対する説明と同意の問題

臨床試験のインフォームドアセントの明確な規準は存在しない。臨床実践の場合は、医療従事者の裁量で説明の範囲や内容を決める事が可能であるが、臨床試験がひとつのプロジェクトであることに配慮すると、試験毎にある程度の説明規準を定めることが理想である。

今回「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」においては、主に中学生以上を対象として臨床試験デザイン全体を平易に解説した小児用の説明文書・同意書を用意したが、試験毎に適切な説明規準を定めるということであれば、今後、何種類かの小児用説明文書・同意書を準備する必要が出てくる可能性がある。

現状で、このような規準が妥当であるかどうかを判断するのは施設の倫理委員会であるため、今回は施設倫理委員会の要件に従って、各施設研究責任者が説明文書・同意書を変更することを許可している。説明文書・同意書を変更した場合には、

必ず小児がんデータセンターまで知らせてもらう手順であるので、施設倫理委員会の審査が進めば、その要件も明らかになってくると考えられる。

今後はこのような情報を蓄積し、我が国の実情にあった臨床試験のインフォームドアセントのあり方をさらに詳細に検討する予定である。

2. 患者検体の二次的研究利用

「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」では、日本横紋筋肉腫研究グループ事務局の個人情報管理者および検体センターと契約した個人情報管理者の二人の管理者と、JRSJ 番号と呼ばれる臨床試験に用いる症例番号および、余剰検体の保存時に用いるバンク番号という二つの番号を用いて二重の秘密保持を行う事とした。

すなわち、事務局の個人情報管理者によって症例毎に発行される JRSJ 番号によって、検体センターで検体が匿名化され、確定診断用のキメラ検査に用いられる。キメラ検査の結果は JRSJ 番号を介して中央病理診断結果と照合され、グループ事務局から施設に報告される。余剰検体を組織バンクに保存する際には、検体センターと契約した個人情報管理者がバンク番号を付与し、同時に JRSJ 番号を外す。この JRSJ 番号とバンク番号を照合できるのは検体センターと契約した個人情報管理者のみである。

このシステムは分担研究報告書 VI-3 および資料 VII-4 に示されている通り、検体センターおよび組織バンクを設置される成育医療センターの倫理委員会で承認を受けており、今後、本システムを実際に運用してさらに問題点を発見し、修正していく事によって理想的なシステムが形作られると期待される。

また、これら 1 および 2 の問題点は厚生労働科学研究「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班（堀部班）が行っている臨床試験

と共通するため、これまで二つの研究班が独立に進めてきた成果を持ち寄り、小児がんの共通のフォーマット作りを目指した作業を二班の共同研究によって行う事で合意し、平成 15 年 11 月 1 日に第一回の合同会議を開催した。

E. 結論

小児に対する説明と同意の問題、および患者検体の二次的研究利用と権利保護の問題、について「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」をモデルケースに実践的な検討を行い、その手順を確定した。今後、本システムを実際に運用してさらに問題点を発見し、修正していく事によって理想的なシステムが形作られると期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし