

表 1 : 各国の stage4 神経芽腫の治療成績と合併症

	日本 (JANB85) ¹⁾	日本 (JANB91) ²⁾	米国 (CCSG) ³⁾	フランス ⁴⁾	ドイツ ⁵⁾	イタリア ⁶⁾
発表年	1999	2002	1999	2002	2003	2003
試験期間	1985-90	1991-98	1991-96	1987-95	1979-2001	1985-1997
症例数	157 (stage III : 26)	221	539	124	705	359
治療レジメン	A1×6+移植/化療	newA1×6/A3×6 +移植/化療	CCSG3891	LMCE3(1987-92) / LMCE5(1992-95)	NB79/NB82/NB85/ NB90/NB97	ICGNB-85/ICGN B-89 /ICGNB-92
治療成績	5年 EFS (stage IV) 26%	5年 PFS MYCN 増幅群 (A3) : 36% MYCN 非増幅群 (newA1) : 32%	3年 EFS 移植群 : 34% 化療群 : 22%	PFS LMCE3 : 29% (7年) LMCE5 : 8% (6年)	5年 EFS NB79 : 1% NB82 : 16% NB85 : 14% NB90 : 27% NB97 : 33%	5年 EFS ICGNB-85 : 19% ICGNB-89 : 17% ICGNB-92 : 17%
化学療法・ 移植関連死	13.3% (21/157) (手術関連死 5 例を除く)	A3 : 4.5% (4/88) newA1 : 0.8% (1/133)	全体 4.1% (22/539) 移植群 : 6.0% 化療群 : 3.0%	LMCE3 : 10% LMCE5 : 4%	NB79 : 2.6% NB82 : 1.3% NB85 : 8.6% NB90 : 5.1% NB97 : 1.6% (化学療法死)	ICGNB-85 : 1.9% ICGNB-89 : 12.3% ICGNB-92 : 6.9%
腎障害	CCr <69ml/min/1.73m2 : 21% (一過性)	—	移植群 : 18% 化療群 : 8%	—	—	—
感染症	—	—	敗血症 移植群 : 26% 化療群 : 28%	—	—	—
備考	全症例に対して A1	MYCN 増幅群は A3 MYCN 非増幅群は newA1	Stage3 の High -Risk 症例を含 む	LMCE1 : PFS8%、治 療関連死 22%、 LMCE5 では治療の減 弱+		

抗がん剤の用量の強化および 80 年代後半におけるシスプラチン、エトポシドの導入により進行神経芽腫の治療成績は<10%から約 30%まで向上した。また、支持療法の進歩は治療強化による合併症死の頻度を減らし、同時に、治療のコンプライアンスを高めることで成績の向上に寄与しているものと考えられる。イタリアでは ICGNB89 で 12.3%であった合併症死が ICGNB-92 では 6.9%まで低下した⁶⁾。ドイツにおいては化学療法死が NB85 の 8.6%から NB97 の 1.6%と著明に低下し、かつ、5年 EFS が 14%から 33%に改善した⁵⁾。一方でフランスの LMCE3 と LMCE5 の比較では、合併症死は 10%から 4%に減じたものの、EFS の大幅な低下 (29%から 8%) がみられ、合併症の軽減を優先させることの危険性が明らかとなった⁴⁾。わが国においては、JANB85 における A1 プロトコルを中心とした治療での合併症死 13.3%が、newA1 および A3 に強化された JANB91 ではそれぞれ 0.8%、4.5%と改善し、かつ、MYCN 増幅例の治療成績の向上が得られている^{1,2)}。以上から、少なくとも日本、ドイツ、米国では、治療の強化により合併症死の増加なしに治療成績の向上が得られており、これまでの治療の強化は合併症死の観点からは妥当なものと考えられた。

しかし、もう一つの重大な合併症である腎障害については、それを予防する確実な方法は見出されていない。また、腎障害の発生頻度についての報告は少なく、詳細な実態は明らかではない。その中で、米国 CCSG3891³⁾ (シスプラチン 1 回投与量 60mg/m²、総投与量 300mg/m²) では、Gr3-4 の腎障害が移植群の 18%、化学療法群の 8%にみられたと報告され、また、英国の OPEC/OJEC 交互療法⁷⁾ (シスプラチン 1 回投与量 80mg/m²、総投与量 320mg/m²、カルボプラチン 1 回投与量 500mg/m²、総投与量 1500mg/m²、n=42) では、GFR が平均 32ml/min/1.73m² 低下したと報告されている。わが国では JANB85 (シスプラチン 1 回投与量 90mg/m²、総投与量 540mg/m²) で全体の 21%にクレアチニンクリアランスの一過性の低下 (<69ml/min/1.73m²) がみられたと報告されている。しかしながら、これらの臨床試験においても腎不全を呈した症

例はまれであり、現時点では効果と腎障害の観点からみたシスプラチン、カルボプラチンの至適な 1 回投与量、総投与量は明らかではなく、その決定には、長期的な腎機能の評価を含めた今後の検討が必要であると考えられた。

3. 許容される毒性の範囲と対処

1) 骨髄抑制と感染症：

神経芽腫における 98A3 レジメンでの骨髄抑制は、高度かつ遷延するため、同療法を 4 週ごとに規定の回数を遂行することは困難であると結論された。対処としては、CDDP の 1 回量を減量することで、骨髄抑制と腎障害の軽減をはかるとともに、化学療法の回数を 5 回に減らし、晩期障害としての腎障害の軽減をはかるとした。また、初回化学療法による感染症合併例の報告がみられたことから、全身状態の不良な症例が存在する神経芽腫においては、治療開始基準、適格基準を設けるとともに、初回の化学療法を従来の A1 に準じたものに減量することとした。

2) 性腺障害：

神経芽腫において、98A3 のみによる性腺障害の頻度の予測は困難である (CPA 総量 12g/m²、+THP-ADR+CDDP+VCR)。しかし、超大量化学療法 (造血細胞移植) を併用する限り、性腺障害はほぼ必発であると考えられる。進行神経芽腫の治療率が 30%程度に留まっていることを考慮すれば、生命予後を優先せざるを得ないと結論した。

3) 腎障害：

前述のとおり神経芽腫治療におけるもっとも重要な薬剤である CDDP により腎障害が生ずる。これまでの経験では血液透析に至るまでの高度の腎障害の報告は少ないが、クレアチニンクリアランス低下の個人差は大きいものの多くの症例で経験されている。現時点では CDDP の増量による利益が明らかではないことから、次期レジメンにおいては CDDP の 1 回量を 125mg/m² から 100mg/m² に減量し、かつ総回数を 5 回に制限することにより、一般に安全域と考えられている総投与量である 500mg/m² に減量を行うこととした。しかし、この減量による治療率の低下には十分な注意が必要である。

4) 聴力障害：

腎障害と同様に CDDP で生ずる。多くは 2000Hz 以上の高音域の障害にとどまるが、少数例に補聴器を要するまでの難聴が生じていた。CDDP については上記のとおり、減量を行うことで対処することとした。

5) 成長障害：

主に造血細胞移植における超大量化学療法および全身照射 (TBI) が原因となっている。造血細胞移植の併用が治癒率を向上されると報告されているため、われわれの治療レジメンにおいても引き続き造血細胞移植を導入した。前処置においては、全身照射が成長に対してもっとも大きな影響を与えると考えられているため、その併用と治癒率への影響を検討した。本邦では TBI を併用した移植例の成績が良好であるとされたが、欧米では非照射の前処置での移植が主流となっており、中間報告ながら、その成績は必ずしも従来の成績と比べて劣るものではなかった。以上から、次期神経芽腫レジメンでは、移植前処置を非照射とすることとした。

D. 考察

進行神経芽腫においても、化学療法のみでの治癒率は 30% にみえない。しかし、98A3 レジメンではシスプラチンによる腎障害が高頻度に生ずると報告され、治療遂行の障害となっていることが明らかとなった。この結果に基づき、次期治療レジメンではシスプラチンの減量を行うことで、腎障害の軽減をはかるとともに、高度の骨髄抑制から生ずる感染症の合併頻度の低減と化学療法の遅延および聴力障害の軽減をはかるとこととした。

小児がんの多くが抗がん剤に感受性が高く、その増量によって治癒率が向上してきたことは明らかである。しかし、近年の大きな課題として、治癒率と治療による合併症・晩期障害のバランスをとること、すなわち「治療の最適化」があげられている。進行神経芽腫および進行横紋筋肉腫のような低い治癒率しか得られていない疾患での治療毒性の評価には異なった指標が必要と考えられた。われわれは、QOL を著しく損なわない限り合併症、晩期障害を許容せざるを得ないと考えたが、「最適化」および毒

性をどこまで許容するかについては、今後の継続的な検討が必要である。

E. 結論

小児がん治療実践においては、高い有効性・治癒率と引き替えに高率の毒性を許容してきた背景があり、小児がん臨床試験における毒性評価の規準を成人と同じ規準で論じるべきかどうかに関しては、さらに検討と議論を重ねる必要がある。

【参考文献】

- 1) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese Study Group protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:190-197.
- 2) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:613-621.
- 3) Matthay KK, et al : Treatment of High-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341: 1165-1173.
- 4) Frappaz D, Perol D, Michon J, et al. : The LMCE5 unselected cohort of 25 children consecutively diagnosed with untreated stage 4 neuroblastoma over 1 year at diagnosis. *Br J Cancer* 2002;87:1197-1203.
- 5) Berthold F, Hero B, Kremens B, et al: Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett.* 2003;18:197(1-2):11-7.
- 6) De Bernardi B, Nicolas B, Boni L, et al: Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose

protocols adopted by the Italian
Co-Operative Group for Neuroblastoma.
J Clin Oncol 2003;15;21(8):1592-601.
7) Tweddle DA, Pinkerton CR, Lewis IJ,
et al. : OPEC/OJEC for stage 4
neuroblastoma in children over 1 year
of age. Med Pediatr Oncol
2001;36:239-242.

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

IV. 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. 小児がん臨床試験における
プロトコール審査, 臨床試験モニター, および解析
東京慈恵会医科大学 浦島 充佳
3. 小児がんの病理中央診断体制の確立
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倫理指針の確立
聖路加国際病院 細谷 亮太
5. 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 河野 嘉文

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済療法を併用した大量化学療法第 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済療法を併用した大量化学療法第 II 相試験」を開始し、症例登録、症例報告書（CRF）の回収、CRF のチェックと問い合わせ、データベース入力および定期モニタリングを行った。また、第二号のモデルケースである「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第 II 相臨床試験」については、計画書を完成し、症例報告書、電子データベースを作成し、実際の症例登録を開始した。

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済療法を併用した大量化学療法第 II 相試験」の症例登録を進め、平成 17 年 3 月現在、10 症例を試験登録した。平成 17 年 1 月に定期モニタリングを行い、試験の進捗状況確認、プロトコル遵守状況、および安全性情報などの確認を行い、試験が順調に運営されていることを確認した。

2. 「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第 II 相臨床試験」計画書と症例報告書（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。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（有）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。

3. 「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第 II 相臨床試験」キックオフミーティングを平成 16 年 9 月に行い、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。各施設において、倫理委員会へ申請、承認後に症例登録を開始し、平成17年3月現在、2症例が登録されている。

(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見え、本研究を進めてきた。

今年度は、「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」の症例登録を進めると同時に、「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」の準備を完了し、実際に開始した。これらの活動の中で、症例登録、CRFの回収、チェックと問い合わせ、モニタリングの実施など、実際の業務が行われ、データセンタースタッフの経験が蓄積された。

E. 結論

小児がんデータセンターを運用して、「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」、「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」を実際に運営した。前者の定

期モニタリングにおいて、試験が問題なく運営されている事も確認した。共通基盤としてのデータセンターを運用する事によって、複数の臨床試験が、質を担保しながら並行して実施できる事が示された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (論文発表)

1. Hori A, Makimoto A, et al. Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2005, 79:372-4.
2. Kami M, Makimoto A, et al. Reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) for solid malignancies. *Jpn J Clin Oncol*. 2004, 34:707-16. (Review)
3. Nakagawa T, Makimoto A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol*. 2004, 32:599-606.
4. Hori A, Makimoto A, et al. Balance between acute graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effect after reduced-intensity transplantation for metastatic renal cell carcinoma. *Hematol J*. 2004, 5:276-8.
5. 牧本 敦.
臨床試験におけるデータマネージメントと品質管理・品質保証
小児外科 36巻7号 : p846-853, 2004.
6. 牧本 敦.
我が国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備について
小児科診療 67巻4号 : p577-582, 2004.
7. 細野亜古, 牧本 敦.

抗腫瘍薬.

小児科診療 57 巻 4 号 : p887-897, 2004.

8. 崎山美知代, 牧本 敦.

移植治療における関連毒性の評価基準.

細胞医療, 高上洋一編 : 医薬ジャーナル社. 東京 2004.

(学会発表)

1. Reduced-Intensity Stem Cell

Transplant (RIST) -promise and problems-. Makimoto A. Turkish Pediatric Oncology Group Annual Meeting, 2004 (Special lecture) May 18-22. Kapadokya, Turkey.

2. 小児がん研究の新展開 臨床研究から基盤研究へ 小児医療の特殊性を考慮した小児がんの臨床研究～現状と将来展望～. 牧本 敦.

第 63 回日本癌学会学術総会.

平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日. 於福

岡

3. 小児がんデータセンターにおけるデータマネージメントの実際. 牧本 敦.

第 31 回日本小児臨床薬理学会年会

平成 16 年 9 月 17-18 日 於静岡

4. 小児固形腫瘍領域における臨床試験推進と基盤整備. 牧本 敦. 第 20 回日本小児がん学会

平成 16 年 11 月 21-22 日 於京都

5. 小児がん領域における医師主導治験実現のための活動について. 牧本 敦, 他.

第 107 回日本小児科学会学術集会 平成 16 年 4 月 9-11 日 於岡山

6. 質の高い臨床試験を支える小児がんデータセンターの活動について. 牧本 敦, 他.

第 107 回日本小児科学会学術集会 平成 16 年 4 月 9-11 日 於岡山

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「小児がん臨床試験におけるプロトコール審査、臨床試験モニター、および解析」

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 平成16年度、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第II相試験-日本横紋筋肉腫研究グループ-」に対する中央モニタリングを行なった。更に、施設訪問に基づく「監査手順書」を策定した。

A. 研究目的

前年度に開始された「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞移植救済療法を併用した大量化学療法第II相試験」に対して有効性と安全性を適切に評価するために中央モニタリングを実施することを目的とした。さらに多施設共同研究参加施設のデータの質を施設に赴き調査する「監査手順書」を作成することを目的とした。

B. 研究方法

中央モニタリング

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、グループ代表者、効果・安全性評価委員会提出され、検討される。

a) モニタリングの項目

- ① 集積達成状況：登録数-累積/期間別、全施設/施設別
- ② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者：施設別
- ③ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由：施設別
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害反応/有害事象
- ⑦ プロトコール逸脱
- ⑧ 全生存期間：全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

b) プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

b-1) 違反violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼすaffecting endpoint evaluation
- ② 担当医/施設に原因があるcaused by investigator
- ③ 故意または系統的intentional or systematic
- ④ 危険または逸脱の程度が著しいdangerous or extreme
- ⑤ 臨床的に不適切であるclinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

b-2) 逸脱deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

b-3) 許容範囲acceptable deviation

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲

内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

施設訪問監査

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2 回定期モニタリングが行われる。

モニタリングは、牧本班研究協力者（作業部会メンバー）で構成されるモニタリング・監査委員会の定める手順に従って、記録用紙（CRF）のレビューに基づく問い合わせによって、原資料との整合性確認を行う。

研究事務局が必要と判断した場合には、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする下記の施設訪問監査を行う。監査担当者が本研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を行う。

なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任医師、研究代表者、研究事務局にのみ報告され、これ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

C. 研究結果

1. 中央モニタリング

「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞移植救済療法を併用した大量化学療法第 II 相試験」定期モニタリングレポート

I. 登録状況

IRB 承認施設：参加施設 76 施設中 41 施設
必須文書未提出施設：参加医師登録表：5 施設、臨床検査値施設基準値報告書：4 施設

参加医師登録票に不備があり、問い合わせを行なうも返答がない施設：4 施設

症例登録数：7 施設、それぞれ 1 症例ずつで合計 7 症例

II. モニタリング作業

未回収 CRF の問い合わせ回収状況

未回収 CRF が 6 種類、17 枚、4 施設においてあったが、督促により回収済み。CRF 不明点、未記入の問い合わせが 24 種類 37 枚 5 誌施設について成され、全てにおいて回答を得た。

III. データ集積・解析結果

適格性について検討が必要な症例

症例 1：規定違反

再提出にて解決

症例 2：記入漏れ

DC にて登録完了

症例 3：データ記入の遅れ

検査値がでたところで FAX にて済み

プロトコール中止

1 例において造血回復に時間がかかり、また自家造血肝細胞採取に苦慮した為、HDC 開始予定日がプロトコール規定よりも大幅に遅延し、HDC 登録が「不適格」となる。しかし、A-3 までは治療が終了していたため、事務局と相談の上 HDC の実施については該当施設の判断に任せた。

本症例を有効性の評価対象とするか否か、治療間隔の規定に関する改訂の要否について 2005 年 1 月 29 日の高リスク委員会にて行なう予定。

プロトコール逸脱の可能性のある症例

上記症例に加え、二期手術が 17 日遅れた症例があった。連休、執刀医および手術室の予定など悪い条件が重なり遅れた。治療間隔についての規定の改訂の要否については同じく 1 月 29 日の委員会で行なう予定。投与開始基準の不遵守

1 例にて開始時クレアチニンクリアランスを測定しておらず、事務局としては注意を喚起することとした。

投与量の不遵守

10 の薬用量のずれが指摘されたが、いずれも誤差範囲で許容範囲と考えられた。

投与量変更基準の不遵守

認めなかった。

IV. 安全性の評価

1. 重篤な有害事象
 - ① 治療関連死と報告された症例：なし
 - ② 治療期間中または治療終了30日以内の死亡：なし
 - ③ Grade 4 の非血液毒性：なし
2. 有害反応/有害事象

寛解導入療法時 Grade 4 の血液毒性を4例に、Grade 4 の放射線皮膚炎を1例に認めた。後者に関して有害事象報告が研究事務局に提出されていなかったが、グループ代表者への報告を要する有害事象はないものと判断した。

大量化学療法時、Grade 4 の非血液毒性を認めなかったが、Grade 3 に関しては具体的な内容の把握が必要。

2. 監査手順書

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

「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞移植救済療法を併用した大量化学療法の第II相試験」に対して中央モニタリングが稼動したことが大きな成果である。大きな有害事象もなく、CRF上の不明点が存在したが、ほとんど解決済みである。治療が予定通り進まず遅れた症例が7例中2例にみられており、プロトコルの改訂の要否について検討中である。しかし、本研究の目的であるモニタリングは比較的

順調に開始され、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寄与できたと思われる。

監査に関しては手順書を策定することができた。今後は実際に監査を実施しながら、手順書を改訂する必要があると思われる。

E. 結論

3年間に於いて、平成14年度、作業部会を立ち上げ、平成15年度、臨床試験プロトコルのレビューを行って確定し、試験が開始され、平成16年度、登録症例のモニタリングを行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 小児外科領域における臨床試験】臨床試験デザインのコツ小児外科 (0385-6313)36巻7号 Page868-877
2. エビデンス収集のための小児多施設共同臨床試験の推進 臨床研究デザインの方法論日本小児臨床薬理学会雑誌 (1342-6753)16巻1号 Page70-75
3. 変貌する臨床試験に対応する支援組織-問題点と解決法 教育と質の向上への努力 臨床研究に携わる医師・研究者への教育臨床評価 (0300-3051)31巻1号 Page123-128

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「小児がんの病理中央診断体制の確立」

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。今年度は日本横紋筋肉腫スタディグループにおける中央病理診断を施行し、その実態を明らかにするとともにその問題点を解析した。その結果、病理診断の中央病理診断医間のコンセンサスは充分満足できる状態にあり、キメラ遺伝子解析とともに臨床試験を行うに十分な基盤情報を発信することができた。

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

〔1〕横紋筋肉腫スタディグループに関して本年度は以下の研究を行った。① 昨年度確立したわが国における唯一の横紋筋肉腫多施設臨床試験（以下、JRSG）の基盤となる遺伝子検索を取り入れた中央病理診断の実施を行う。② ①で使用した余剰検体を用いたトランスレーショナルリサーチのための検体センターの立ち上げ。③①②を施行して得た問題点を抽出し、他の臨床試験の中央病理診断システムおよび検体センターに反映させる。

C. 研究結果 および D. 考察

中央病理診断決定の取り決めは以下の方法で行った（資料集V-2. (4)）。

1, 中央病理診断医は4名から構成され、先ず2名が診断し一致した場合はこれを病理診断とする。不一致の場合は他の1名が

診断に加わり、3名の協議によりコンセンサス診断とする。なお、組織診断確定のためデスミン、筋肉アクチン、myogenin、平滑筋特異アクチンなどの免疫染色を行う。免疫染色は腫瘍の判定に決定的なエビデンスとなるので、最も質の高い技術を有する施設、一個所で行い、その標本を診断医に送付した。

腫瘍診断の垂分類は原則としてIRG分類すなわち胎児型横紋筋肉腫（葡萄状型、紡錘形型、退形成型）、胞巣型横紋筋肉腫、未分化肉腫を用いる。

2, 別個にキメラ遺伝子解析施設を3個所定める。そのうち1施設（国立成育医療センター研究所）で送付された凍結検体からRNAを抽出後cDNAとし、他の1施設に送り別個に胞巣型横紋筋肉腫に特異的なPAX3/7-FKHRキメラ遺伝子の検出を行う。原則として両施設で検出された場合、キメラ遺伝子陽性とする。

3, その結果は直ちに中央病理診断委員長に報告される。委員長は組織診断とキメラ遺伝子解析の結果を総合的に判断し、中央病理診断として当該施設、事務局、リスク判定委員長などに検体を受領してから3週間以内に文書を持って報告する。その結果は中央病理診断委員長に報告する。

2005年2月28日までにJRSGに登録された症例は22例であった。そのうち中央病理診断用に検体が提供されたのは同

日現在19例である。内訳は組織診断用検体(HE標本2枚、未染色切片10枚)、キメラ遺伝子検索用凍結検体の提供は14例であった。胞巣型横紋筋肉腫と組織診断された症例では5例凍結検体が得られたがそのうち4例でキメラ遺伝子(PAX3-FKHR 3例、PAX7-FKHR1例)が同定された。さて、中央病理診断医の組織診断の一致率であるが19例中18例は最初の2名の病理診断が一致した。他の1例は口唇原発の腫瘍で表層部では明らかな胞巣構造は認められなかったが、深部の浸潤部で小胞巣構造が顕著な症例であった。このように診断が分かれ、3人目の診断医に送られたが結局 mixed alveolar and embryonal と最終診断された。本例は凍結検体の提供がなく、これ以上の診断には至らなかった。なお、施設病理診断と中央病理診断が不一致であった症例は2例で、いずれも治療法の変更が必要であった。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中央病理診断(確定診断)に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ているが、検体量が不足なため結果が得られなかった一例の除いて組織診断と完全な一致をみた。RT-PCRによるキメラ遺伝子の同定は検体量が少なくても施行でき、また再現性の高いことから客観性の高い診断法である。JRSGの中央病理診断に遺伝子診断を導入したのはこの種の臨床試験では恐らく世界で最初のことと思われ、今回の結果でその有用性が充分明らかとなった。なお、検体受付から中央病理診断報告までの期間は6-28日、その平均は13.8日ではほぼ最初の目標に到達できた。

一方、余剰検体を横紋筋肉腫の生物学的特異性や新たな診断・治療法の開発を行うトランスレーショナルリサーチのソースとして活用する検体バンクに関してはまだ緒についたばかりで、具体的な研究成果は挙がっていないが、着実に検体とその病態情報とともに蓄積されつつあり、その有用性が明らかにされることが期待される。ただ、個々の症例の検体量が充分でないことから、研究の優先順位をどのような基準で選択するか、今後の課題である。

次に、今まで行ってきたJRSG中央病理診断の問題点として、以下が挙げられる。1)

固定が不十分で悪い標本があり、免疫染色の精度にばらつきがあった。2)凍結検体が輸送途中で融解してしまった例があったので、その送付方法を、再度知らしめる必要がある。3)中央病理診断を行うにあたって施設病理医との連携をさらに緊密にすることによって検体の送付をさらに迅速にすることを図る必要がある。

以上の点を改善することによって、より精度の高い中央病理診断の結果が得られるものと期待される。

[2] Ewing肉腫群腫瘍スタディグループへの取り組みに関して以下の研究を行った。

横紋筋肉腫と並んで難治性のEwing/PNET腫瘍の多施設臨床研究も始まり、中央病理診断システムをJRSGに準じて構築した。本腫瘍の病理診断にはその90%以上の症例で同定されるEWS-Etsファミリーキメラ遺伝子の同定が必須であり、その点に留意した手順書を完成させた(資料集V-2.(3))。

E. 結論

横紋筋肉腫多施設臨床試験における中央病理診断の実態と問題点を明らかにした。病理診断の中央病理診断医間のコンセンサスは充分満足できる状態にあり、キメラ遺伝子解析とともに臨床試験を行うに充分な基盤情報を発信することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibata, R, Matsufuji, H, Morimoto, T, Araki, A, Hata, J: Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 42:292-293, 2004
2. A, Nuriya, H, Sandhu, J, Ushii, H, Kohhara, M, Hibi, T: Hapatitis C virus infection I human liver tissue engrafted in mice with infectious molecular clone. *Liver Int* "4:259-267, 2004
3. Du, W, Hattori, Y, Hashiguchi, A, Kondoh, K, Hozumi, N, Ikeda, Y, Sakamoto, M, Hata, J, Yamada, T:

Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment. *Pathol Int* 54:285-294, 2004.

4. 大喜多 肇、秦 順一：4. 小児腫瘍、

病理と臨床臨時増刊号 22:123-129, 2004

5. 秦 順一：神経芽腫新国際分類 INPC について、*小児がん* 41:11-14, 2004

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 副院長、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的問題について検討を加え、モデルについて考察した。(1)小児に対する説明と同意(2)患者検体の研究への二次的利用 について TCCSG 研究の説明文をもとに検証した。現在、わが国で使用されている説明文は Children's Oncology Group (COG)のガイドラインにのっとった適切なものであった。今後の問題はこれを使用する人々の意識の改革である。

A. 研究目的

本研究の昨年来の目的は以下の目標を達成することである。

- (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) 臨床試験の「インフォームドアセント」の標準化

B. 研究方法

今年度はより具体的に、

- (1) 患者（子ども）用の説明書の整備に注目、インフォームドコンセント、アセントの適用年齢の検討を行った。
- (2) 患者検体の二次利用をもとに行う研究の説明書のかかえる問題（特に権利の保護）の検討を実物に即して行った。

C. 研究結果

- (1) 臨床研究に対象として参加する小児への説明と同意

小児がんの領域の臨床試験は通常の小児の標準的治療とはおもむきを異にするものである。2003年、Children's Oncology Group の生命倫理委員会がガイドラインの作成に着手し、「Guidelines for Involving Children in

Decision-making about Research Participation」が出された。この分野の先進国である米国でも各施設ごとに特にアセントについての考え方にはばらつきがあると報告している。臨床研究についての考えが大人のようにまとまってくるのは9歳から14歳ぐらいまでの間であることもその委員会の文献的検討の中で言われており、私達の経験とも一致した。そこで、TCCSG L04-16 研究において患者本人用のアセントは大体13~14歳ぐらいの理解力のある子どもを対象に作成された。（資料集V-3. (3)）また、それに「保護者への補足説明」が付けられていることが注目される。（資料集V-3. (2)）

資料集V-3. (2)について検討した。

- ① 患者に対する病名告知とインフォームド・アセント

この中でアセントを「了解」と訳しているのは妥当であると思う。資料中にもあるように原則は本人への「病気の告知」と「くわしい説明」そして本人からのアセント（了解）なのである。

- ② 本臨床試験の中でのアセントについて

この中で患者の意見が保護者

の意見と違った場合に言及し、保護者の意見優位を示したのは意義深い。

③ 対象年齢

前述の如く中学生（13歳）以上の場合には説明文書を用いて了解を求めることにしてある。文書が別に準備されたのは日本語という言語故かもしれない。

④ アセントの確認

医療者だけではなく保護者も確認をする。高校生（16歳）以上の場合には、本人の決定が確認されないと法的にも問題が生ずることがあるので、本人の署名が要求されている。

(2) 検体の二次利用の説明書

TCCSGの説明書をもとに検討した（資料集V-3、(4)）。

平成17年4月1日から個人情報保護法が施行される。それに伴って各病院は「当院での患者さんの個人情報の利用目的」を明確に公開しなければならない義務を負うことになった。そのため臨床試験に参加する病院の場合、その目的の中に、必ず「医療の質向上のための利用」を入れ、中に「医学研究、学術研究のための情報活用」を明記すべきである。この説明書には前項の(1)との関連において、患者が自分自身の検体の保存に関して理解してほしいと記述され、患者の理解力に合わせて病気の説明をし、同意（了解）してもらおうとしている。また、原則として16歳以上（高校生以上）の場合には、十分な理解力があると考えられるため、幼い患者の場合、16歳になったら改めて本人に説明し同意を得るという姿勢を示している。

D. 考察

米国COGのガイドラインは子どもを臨床研究に参加させる際に注意すべき原則として

- ① 研究者は子どもを1人の人間として尊ばないといけない。子どもの自己決定能力は日に日に育ってくるものだ

ということを研究者も親もよく肝に銘じること。

- ② 研究者の親の権利も十分に尊重する。
③ アセントについての方針は他の領域に比べて小児がん治療の分野においては十分に柔軟であるべきである。

の3つをあげ、それに基づいて12の勧告を出している。

- (1) 子どもへの情報の提供
- (2) 研究参加の決定への子どもの参加
- (3) 家族の意思統一
- (4) アセントを時間の経過と考える
- (5) (6)アセントの免除について
- (7) アセントが可能であるか否かの判断
- (8) アセントの書類
- (9) 思春期後期の患者への配慮
- (10) 保護者と患者の意見の食い違い
- (11) アセントの定義理解とこれから
- (12) アセントを得るためのスタッフトレーニング

これらとてらしても今回のモデルはきわめてうまく作成されている。

E. 結論

今回、少数ながらアセントを得るための理想的説明文が作られたことは大変有意義である。小児におけるインフォームドコンセント、すなわち、アセントのプロセスが今後皆に理解され、個人情報の保護の概念と共に普及することが望まれる。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Shibata R, Hosoya R, et al: Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 42:292-293, 2004

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（小児疾患臨床研究事業）

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」

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 年度から小児患者を対象とした共同研究体制の確立を目的として、大韓民国との小児がん治療の現状と問題点について議論をすすめてきた。平成 15 年度は大韓民国小児科学会総会で本邦の現状について報告し、平成 16 年度は国際血液学会で、両国の小児がん全般の研究状況を報告した。その結果、平成 17 年度からユーイング肉腫についての共同研究が開始できる予定である。同時に、臨床研究体制の整備された米国との協力も進めている。

A. 研究目的

小児がんの中でも肉腫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。本研究では、東アジアから小児肉腫に関する臨床研究情報を発信することを目的に、東アジア多国間共同研究体制の構築を目指している。

B. 研究方法

東アジアから小児肉腫に関する情報を発信するための共同研究体制を構築する目的で、平成 14 年から数回わたり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、平成 16 年 2 月には主任研究者である国立がんセンター中央病院牧本敦が韓国造血幹細胞移植学会で特別講演を行った。平成 16 年度は、国際血液学会アジア部会で小児がんに関する

シンポジウムが開催され、その中で両国の現状の紹介および共同研究体制確立のための意見交換を行った。これらの機会を利用して具体的な共同研究のあり方について議論を重ねてきた。

一方、アジア各国との共同研究体制の確立には世界に認められている基準にそった研究体制の確立が必要である。そのために、臨床研究体制が確立されている米国との国際協力が欠かせず、MD Anderson Cancer Center の Tubergen 教授を平成 16 年 2 月招聘して議論したことをきっかけに、臨床研究の進め方について継続して意見交換を行ってきた。平成 17 年には主任研究者が米国の小児癌研究グループ (COG) のデータセンターを訪問し、臨床試験の遂行やデータ管理方法について研修した。

C. 研究結果

上記の経過で検討を重ねてきた結果、比較的まれな小児肉腫の一つであるユーイング肉腫について、国内の治療研究プロトコル（麦島秀雄代表）を Seoul National University の Ahn 教授・Shin 教授らのグループと共同で実施することになった。ただし、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、同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ことにした。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。

臨床研究で先進国である米国の小児がん治療研究方法と日本を含む東アジアの各国との状況は異なるため、単純に米国の方法を導入すればよいというものではない。Tubergen 教授のレポート（資料集 V-4.）にも記載されているように、日本の症例だけの研究では患者数が少なすぎて結論を導く研究にはなりえないことは共同研究体制構築する理由として重要である。

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ルを導入して各施設独自に実施されているので、直ちに共同研究の開始は難しいが、ユーイング肉腫の共同研究を成功させることで拍車がかかると予測される。

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ル研究の遂行は難しいことが知られている。特に日本だけのデータを集積しても世界に向けて情報を発信することは不可能である。当然の結果として、アジア各国では欧米のプロトコ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、日本も含めた東アジアの小児がん患者にとって最善の治療と認められた訳ではない。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を模索してきた。

平成 14 年度から共同研究体制構築を進めてきたが、まずはユーイング肉腫のプロトコル研究を開始する。この初期の実績に加え、データセンターの設置および充実、臨床試験およびデータ管理に関する知識を確実に普及させることが、世界的に認められる情報発信に必要な条件であろう。その

意味で、現時点では COG に学びながら体制構築していくことが最善の策だと思われる。

将来的に神経芽腫や横紋筋肉腫のプロトコル研究もアジア各国と共同で実施すべきであるが、そのためには本邦のプロトコル研究結果が世界的に認められている欧米のプロトコ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。本研究班で目指してきた臨床試験とその基盤整備は、検討段階で多くの小児悪性腫瘍医およびコメディカルスタッフを刺激した。従来の伝統的な研究手法から近代的な臨床試験へ転換するべきであることを広く認識させた当班の役割は大きい。

E. 結論

大韓民国との共同プロトコル研究はユーイング肉腫から開始され、米国 COG に学びながら東アジアに適した共同研究体制の構築を試みる基盤が確立された。

F. 健康危険情報

該当事項なし

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

該当せず

V. 資料集

1. 「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」モニタリングレポート（抜粋）
2. 「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」
 - (1) 試験実施計画書
 - (2) 説明文書・同意文書
 - (3) JESS 組織バンクポリシー
 - (4) JESS 検体取扱・病理診断マニュアル
3. 東京小児がん研究グループ (TCCSG) 説明文書・アセント文書
 - (1) 説明文書・同意文書
 - (2) アセントについての説明文書
 - (3) アセント文書
 - (4) 検体保存の説明文書
4. David G Tubergen 教授の訪日レポート

1. 「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第 II 相試験」
モニタリングレポート（抜粋）