

TCCSG 登録された症例は、免疫細胞学的診断が国立成育医療センター研究所発生・分化研究部において中央診断され参加施設にレポートされた。同時に SRL 社により multiplex-PCR 法によるキメラ遺伝子検索が行われた。

3) 試験治療：

本試験は寛解導入療法とそれに続く早期強化療法の 2 つの治療相に対して、寛解導入療法 A・B、早期強化療法 A・B を企画した。試験参加症例はこの試験期間の後も強化療法と維持療法を、TCCSG が従来実施してきた治療法をガイドラインとして実施した。

寛解導入療法は標準危険群 SR 群症例には A を、高危険群 HR および超高危険群 HEX には B を指示した。寛解導入療法 A は急性リンパ性白血病寛解導入療法の標準的な薬剤であるプレドニゾン・ビンクリスチン・1-アスパラギナーゼの 3 剤を 5 週間にわたり投与し、この間 2 回のテラルビシン投与による治療強化を行った。また 2 回の抗腫瘍薬髄腔内投与を行った。寛解導入療法 B はプレドニゾン・ビンクリスチン・1-アスパラギナーゼの 3 剤に、4 回のダウノマイシン・2 回の大量サイトキサンを追加して治療強化した。抗腫瘍薬髄腔内投与回数は 2 回である。早期強化療法は標準危険群と高危険群に対して A を、超高危険群には B を指示した。早期強化療法 A は 3 週間にわたり経口 6 メルカプトプリン、シトシンアラビノシド 15 回、大量サイトキサン 1 回の投与が行

われた。早期強化療法 B は 5 日間で経口デキサメタゾン、大量メトトレキサート、大量シトシンアラビノシド、サイトキサン、1-アスパラギナーゼ、1 回の抗腫瘍薬髄腔内投与が行われた。

4) インフォームドアセント

(研究の倫理的配慮)

本試験の被検者は小児であり、試験参加に当たって成人同様に「患者の権利」を尊重した適切な医療提供をめざし、小児被検者本人のアセント（賛意）を確認することとした。[添付資料 4]

5) データ管理・試験中央モニタリング

本試験データセンターは国立がんセンター小児がんデータセンターで行い、全ての CRF は USB メモリーチップに搭載した電子ファイル CRF を用いて、データマネージメントを行った。

6) モニタリングレポート

本試験モニタリングレポートは、試験期間中 2 回実施された。

7) Web ホームページによる参加施設連絡

試験開始時から専用ホームページ http://tccsg-all0416.tea-nifty.com/tccsgall_0416/ を開設し、パスワード保護する事により各種連絡、書類のダウンロードが常時可能な体制を構築した [添付資料 5]。また同時に試験の説明、各種資料を提供した。

C. 研究結果

本報告書作成時点 (2006 年 3 月 5 日)

で、本研究は未だ継続中であり、研究目的 study endpoint は評価されていない。以下中間報告である。

1) 参加症例

2004年11月7日に試験プロトコルを発表し、2004年4月1日には参加予定63施設の内、50施設(79%)の倫理委員会から承認された。第1症例は2004年12月29日に登録され、目標症例150例は2006年1月13日に達成された。

2) 適格症例

一次登録(TCCSG登録)を行った150例の内、試験参加適格症例は150例であった。3例はPh1ALL、1例は成熟B細胞型ALLであり除外された。

また二次登録(Day8登録)での不適格症例は10例であった。

3) 中央診断

免疫細胞中央診断が、150例中145例で実施された。

4) 定期モニタリングレポート

[添付資料3]

試験期間中2回のモニタリングレポート(2005年7月、同年11月)が発行された。試験責任者により適格性が判定され、通知された。

5) 症例固定

2006年1月13日最終症例が登録され、試験参加症例が固定された。試験期間は最終症例登録から3か月であり、いまだ endpoint 評価時期に至っていない。

6) 電子CRF

電子CRFは初期段階に一部の施設で通

信不具合が生じたが、早期に解決され、以後順調に回収されている。

7) 有害事象報告

1-アスパラギナーゼによる低フィブリノゲン血症は、非血液毒性 NCI grade4 と判断され、多数例が通常有害事象報告の対象となった。しかしこの治療合併症は高頻度で、予期された合併症であったため、2005年7月15日から通常有害事象報告から除外した。

D. 考察

小児がん最多病型である急性リンパ性白血病を対象に、臨床試験の基盤を整備しながら多施設共同早期第二相臨床試験を実施し、計画通り1年1か月で目標症例数150症例を達成した。複雑な2段階登録や電子CRFの導入などがあったものの、新規システムは多施設共同研究でもスムーズに実行された。同時に中央診断システムによる研究の質向上も達成された。また本格的なインフォームドアセント取得が実施された。現時点で研究 endpoints である治療効果は評価できないが、従来研究よりもより質の高いデータが蓄積されたことは明らかである。

本研究実施中に、高頻度発生する1-アスパラギナーゼ副作用が議論された。予期された有害事象であるが、この薬剤が急性リンパ性白血病治療の必須薬剤である事を考慮すると、今後の研究ではより詳細な1-アスパラギナーゼ副作用観察が必要になると考えられた。

E. 結論

小児急性リンパ性白血病を対象に、臨床試験の基盤を整備しながら多施設共同早期第二相臨床試験を実施し、従来研究よりもより高い質のデータが蓄積された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Igarashi, S., Manabe, A., Ohara, A., Kumagai, M., Saito, T., Okimoto, Y., Kamiyjo, T., Isoyama, K., Kajiwara, S., Sotomatsu, M., Sugita, K.-I., Sugita, K., Maeda, M., Yabe, H., Kinoshita, A., Kaneko, T., Hayashi, Y., Ikuta, K., Hanada, R., and Tsuchida, M.: No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 Protocol. *Journal of Clinical Oncology*. 23(27):6489-6498, 2005
2. Ishii, E., Oda, M., Kinugawa, N., Oda, T., Takimoto, T., Suzuki, N., Kosaka, Y., Ohara, A., Ogawa, A., Ishii, M., Sakata, N., Okamura, T., Koike, K., Kojima, S., Horibe, K., and Mizutani, S.: Features and outcome of neonatal

leukemia in Japan: Experience of the Japan Infant Leukemia Study Group.

*Pediatr Blood Cancer*2005

3. 小原明: 血液新法および改正薬事法施行後の輸血のあり方: 血液の遡及調査の報告を受けた医療機関の対応. *血液フロンティア*. 15(11):33-41, 2005
 4. 小原明: 顆粒球輸血, in 麻酔科診療プラクティス, 稲田英一(編). 2005, 文光堂: 東京. p. 88-91.
 5. 日高陽子, 川田典子, 奥田誠, 加藤禎, 栗林智子, 小山信彌, 小原明: カラム凝集法による ABO 血液型うら試験弱陽性反応検体の解析. *日本輸血学会雑誌*. 51(6):565-570, 2005
- ### 2. 学会発表
1. Ohara, A.: Pediatric hematopoietic disorder in Japan; epidemiology and clinical trials. 2005 Korean Society of Pediatric Hematology Oncology Spring Meeting. Gyungjoo, Korea2005. 4
 2. 小原明, 川田典子, 奥田誠, 小山信彌: 輸血遡及調査への対応-病院輸血部の役割. 第53回日本輸血学会総会 2005. 5
 3. 小原明: シンポジウム 顆粒球輸血 顆粒球輸血オーバービュー. 第53回日本輸血学会総会. 東京 2005. 5
 4. Kikuchi, A., Kojima, S., Tabuchi, K., Ohara, A., Manabe, A., Mugishima, H., Tsuchida, M., Nakahata, T., and

- Tsukimoto, I.: Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation(HSCT) for myelodysplastic syndrome(MDS)/Acute myeloid leukemia(AML) evolved from aplastic anemia. 8th International Symposium on Myelodysplastic Syndrome. Nagasaki2005. 5
5. Ohara, A., Ohga, S., Kobayashi, R., Kosaka, Y., Mugishima, H., Tsuchida, M., Bessho, F., Yabe, H., Nakahata, T., Tsukimoto, I., and Kojima, S.: Heterogeneity of clinical features and outcome of patients with abnormal cytogenetic clones evolving from aplastic anemia. 8th International Symposium on Myelodysplastic Syndrome. Nagasaki2005. 5
6. Ohtsuka, Y., Manabe, A., Okamura, J., Kojima, S., Ohara, A., Tsuchida, M., Ikuta, K., Hibi, S., Kawa, K., Yabe, M., Watanabe, A., Ueda, K., Nakazawa, S., Miyazaki, S., and Nakahata, T.: Acute myeloid leukemia(AML)-type chemotherapy for newly diagnosed children with myelodysplastic syndrome(MDS): A Japanese Childhood MDS Study Group trial MDS99. 8th International Symposium on Myelodysplastic Syndrome. Nagasaki2005. 5
7. 石井誠, 町田保, 岡田圭子, 牧野薫, 金井哲夫, 小原明: 安全な採血・注射部位(肘窩)のエビデンス; 大学病院採血室の現況. 日本看護学教育学会第15回学術集会. 埼玉 2005. 7
8. 高橋浩之, 生田孝一郎, 小原明, 真部淳, 外松学, 熊谷昌明, 菊地陽, 磯山恵一, 上條岳彦, 梶原道子, 杉田憲一, 金子隆, 前田美穂, 木下明俊, 杉田完爾, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 小児 ALL の TCR, IgH 再構成をターゲットとした MRD の検出と予後—TCCSG L99-15 研究における後方視的検討. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
9. 工藤寿子, 小林良二, 土田昌宏, 麦島秀雄, 小原明, 月本一郎, 別所文雄, 矢部みはる, 中畑龍俊, 小坂嘉之, 小島勢二: 小児再生不良性貧血に対する免疫抑制療法に於けるダナゾールの併用効果第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
10. 小坂嘉之, 小林良二, 鮎川浩志, 加藤剛二, 金子隆, 気賀沢寿人, 矢部普正, 土田昌宏, 麦島秀雄, 小原明, 森本哲, 山本益嗣, 大賀正一, 別所文雄, 中畑龍俊, 月本一郎, 小島勢二: 小児再生不良性貧血 2nd line 療法に関する前方視的多施設共同研究—反復免疫抑制療法と造血幹細胞移植の比較—第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
11. 小川千登勢, 真部淳, 小原明, 生田孝

- 一郎, 花田良二, 矢部普正, 木下明俊, 小池健一, 沖本由理, 野口靖, 梶原道子, 内山浩志, 熊谷昌明, 杉田完爾, 磯山恵一, 林泰秀, 齋藤正博, 菊地陽, 齋藤友博, 土田昌宏: 小児急性リンパ性白血病高危険群に対する早期強化相 high dose Ara-C の効果: TCCSG L99-15 研究. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
12. 小林良二, 原純一, 森本哲, 土田昌宏, 麦島秀雄, 小原明, 月本一郎, 加藤剛二, 矢部普正, 気賀沢寿人, 田淵建, 中畑龍俊, 大賀正一, 小島勢二: 移植前の免疫抑制療法が後天性再生不良性貧血に対する HLA 一致同胞間移植の治療成績に与える影響. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
13. 浅野由美, 前田美穂, 小林良二, 土田昌宏, 菊地陽, 矢部普正, 麦島秀雄, 加藤剛二, 森本哲, 原純一, 小原明, 月本一郎, 小島勢二: 小児再生不良性貧血の QOL 調査について. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
14. 笠原善仁, 東馬智子, 和田泰三, 谷内江昭宏, 石田也寸志, 脇口宏, 小原明, 徳山美香, 小泉昌一: 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) における double negative T 細胞の TCR レパートワ. 第 67 回日本血液学会第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜 2005. 9
15. 小原明: ワークショップ; 小児急性リンパ性白血病の標準的治療—現状と課題—東京小児がん研究グループ (TCCSG) における急性リンパ性白血病 (ALL) の治療研究. 第 43 回日本癌治療学会総会. 名古屋 2005. 10
16. Shimizu, M., Okamoto, F., Tachibana, S., Usui, M., Matsuzaki, M., Tsurumaru, M., Osaka, A., Izumi, K., Nakamura, O., Hiruma, K., Koyama, N., Ohara, A., Wakimoto, N., Takahashi, T., Ikeda, H., and Taki, M.: Multicenter, controled, open trial in Japan of the novel completely autologous fibrin sealant CryoSeal FS system: Excellent performance, efficacy and safety demonstrated for use during surgical procedures. American Academy of Blood Bank annual meeting 2005. Seattle, USA 2005. 10
17. 三浦信之, 真部淳, 嶋田博之, 熊谷昌明, 金子隆, 前田美穂, 木下明俊, 沖本由理, 加藤陽子, 上條岳彦, 豊田恭徳, 生田孝一郎, 小原明, 花田良二, 土田昌宏: CD10 陽性 T 細胞型急性リンパ性白血病 (T-ALL) の臨床像および予後. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
18. 小嶋靖子, 林泰秀, 外松学, 磯山恵一, 梶原道子, 中館尚也, 後藤裕明, 福島敬, 小川千登勢, 別所文雄, 齋藤友博, 生田孝一郎, 真部淳, 小原明, 花田良二, 土田昌宏: TCCSG プロトコールによる t(1;19) 転座・E2A/PBX1 を有する小児急

- 性リンパ性白血病の治療成績. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
19. 石井榮一, 小田滋, 小田孝憲, 瀧本哲也, 鈴木信寛, 小坂嘉之, 小原明, 小川淳, 坂田尚己, 岡村隆行, 小池健一, 小島勢二, 堀部敬三, 水谷修紀: 新生児白血病の臨床像と予後. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
20. 清河信敬, 塩沢裕介, 梶原道子, 福島敬, 河崎裕英, 犬飼岳史, 真部淳, 石川久美子, 川村真智子, 牧本敦, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明, 花田良二, 土田昌宏: TCCSG ALL L04-16 におけるマーカー中央診断と細胞保存の現況. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
21. 徳山美香, 原田涼子, 内野由美子, 小原明, 月本一郎: 細胞質内、細胞表面とも免疫グロブリンの検出されない FAB 分類 L3 t(8;14)ALL の一例. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
22. 内野由美子, 小嶋靖子, 徳山美香, 直井和之, 小原明, 月本一郎: 下肢痛と膀胱直腸障害で発症した t(8;21)AML M2 の男子例. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
23. 齋藤正博, 林泰秀, 康勝好, 高橋浩之, 福島敬, 太田節雄, 真部淳, 杉田憲一, 杉田完爾, 矢部普正, 菊地陽, 野口靖, 生田孝一郎, 小原明, 花田良二, 土田昌宏: 小児 11q23 転座型急性リンパ性白血病 (ALL) の第一寛解期移植による治療成績の向上. 第 47 回日本小児血液学会総会. 宇都宮 2005. 11
24. Manabe, A., Ohara, A., Ikuta, K., Hanada, R., Yabe, H., Kinoshita, A., Kioke, K.-i., Okimoto, Y., Noguchi, Y., Kajiwara, M., Takahashi, H., Gugita, K.-j., Fukushima, T., Isoyama, K., Saito, M., Kikuchi, A., Ota, S., Kumagai, M., Hayashi, Y., Saito, T., and Tsuchida, M.: The Effect of Early High Dose Ara-C in Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15. 47th annual meeting of American Society of Hematology. Atlanta, USA2005. 12
25. Ogawa, C., Ohara, A., Manabe, A., Hanada, R., Takahashi, H., Koh, K., Kajiwara, M., Maeda, M., Sugita, K.-i., Kikuchi, A., Isoyama, K., Noguchi, Y., Saito, M., Ota, S., Fukushima, T., Yabe, H., Toyoda, Y., Saito, T., and Tsuchida, M.: Treatment Outcome of Discontinued L-Asparaginase in Children with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15. 47th annual meeting of American Society of Hematology. Atlanta, USA2005. 12
26. Yagasaki, H., Yabe, H., Ayukawa, H., Noguchi, Y., Ijichi, O., Kobayashi, R., Tsuchida, M., Mugishima, H.,

Ohara, A., Morimoto, A., Ohga, S.,
Bessho, F., Nakahata, T., Tsukimoto,
I., and Kojima, S.: Prospective
randomized multicenter study
comparing antithymocyte globulin
(ATG) alone with ATG plus
cyclosporine (CsA) for treatment of
children with nonsevere aplastic
anemia. 47th annual meeting of
American Society of Hematology.
Atlanta, USA2005.12

27. 小原明: シンポジウム 院内における
輸血感染症の管理体制. 第14回赤十字
血液シンポジウム. 東京 2006.2

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究
分担研究「小児がんの臨床試験における中央診断と検体二次利用による
トランスレーショナルリサーチに関する研究」

分担研究者 秦 順一 国立成育医療センター 総長

研究要旨 日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)における中央病理診断(分子診断を含む)に関して、現時点での分析を行い問題点と今後の課題について解析した。今まで47例の中央病理診断を施行し、より予後の悪い胞巣型で特異的に検出されるPAX3/7-FKHRの検出率が予想以上に高く、診断確定の有効な手段であることが明らかとなった。一方、施設病理診断と中央病理診断の不一致率が20%を越えたことという事実は、施設病理診断の正確性を向上させる方策を今後の課題として重要視する必要がある。また、本年度から本格化した日本ユウイング肉腫研究グループ(JESS)における中央病理診断の現状についても合わせて報告する。

A. 研究目的

わが国の小児がんの中で、諸外国と比較して治療成績の悪い、横紋筋肉腫およびユウイング肉腫の予後を改善するため、多施設共同臨床研究グループとして「日本横紋筋肉腫スタディーグループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group, 以下 JRSG)」および「日本ユウイング肉腫研究グループ (Japan Ewing's Sarcoma Study Group, 以下 JESS) が設立された。本研究は JRSG および JESS の多施設共同臨床試験としての実効性を確保し、横紋筋肉腫およびユウイング肉腫の治療成績向上の達成を目的としている。本分担研究では、小児肉腫の診断の困難さに鑑み、治療方針決定の大

前提となる病理診断の標準化を図ることを目的とし、中央病理診断体制を確立するとともに、同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研究を進めた。本年度は、中央病理診断システムの実態を検証、評価し、よりよいシステム構築を確立するための研究を行った。

B. 研究方法

本年度は以下の研究を行った。

1. JRSG の基盤となる遺伝子検索を取り入れた中央病理・分子診断(以下、中央病理診断)の実施を

行う。横紋筋肉腫ではより予後の悪い胞巣型に特異的なキメラ遺伝子 PAX3/7-FKHR が検出される。JRSG 中央病理診断では組織診断とともに同キメラ遺伝子の同定を行い、より精度の高いシステムを導入している。なお、このような分子診断を取り入れている横紋筋肉腫臨床試験は世界でも例がない。

2. 1 の中央病理診断に用いた余剰検体を患者からの同意を得て、トランスレーショナルリサーチのための資料とするべく検体センターを立ち上げた。
3. 昨年度立ち上げた以上のような中央病理診断、検体センターシステムが本格的に稼働し、JRSG が円滑に運営されているか検証する。
4. JESS における中央診断の現状について把握し、次年度以降に詳細な解析を行う事を予定する。

C. 研究結果 および D. 考察

中央病理診断確定までの仕組みの概要は以下のごとくである。

1. 検体センターへ臨床試験参加施設から送付される検体は i) 組織病理病理診断用標本：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 個以上である。腫瘍組織病理診断は病理診断医 4 名から構成され、診断は 2 名以上が合意する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は精度管理などを考慮して検体センターにて一括して行われている。横紋筋肉腫組織亜分類は IRSG 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、未分化肉腫を用いている。

2. 横紋筋肉腫に特異的なキメラ遺伝子解析施設を 3 箇所定めた。検体センターにて（国立成育医療センター研究所）で凍結検体を cDNA とし、同研究所以外の 1 施設に送り別個にキメラ遺伝子の検出を試みた。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文書を持って報告する。

3. 現在までの中央病理診断活動状況

2006 年 1 月 10 日までに JRSG 検体センターに中央病理診断のために標本が送付された症例は 47 例である。そのうち 27 例は同時に遺伝子解析用の凍結検体が提供された。

47 例のうち 5 例は組織診断によって横紋筋肉腫が否定され、プロトコールから除外された。42 例の横紋筋肉腫のうち 21 例が胎児型、19 例が胞巣型であった。その他、混合型 1 例、亜型分類が不能であったのが 1 例存在した。胞巣型 19 例のうち 15 例が凍結検体によってキメラ遺伝子 PAX3 または PAX7-FKHR が解析されたが、いずれかのキメラ遺伝子が同定されたのは 14 例で、胞巣型横紋筋肉腫では殆んど全ての症例で同キメラ遺伝子が同定されることが明らかとなった。腫瘍の亜型診断、特に予後の悪い群の客観的な診断方法として極めて有力であることが特筆される。なお、胎児型は 11 例で遺伝子解析が行われたがキメラ遺伝子が同定できた症例は認められなかった。

さて、施設診断と中央病理診断との一致率であるが 47 例中 11 例(21.3%)で不一致であった。こ

これは予想以上の不一致率と認識しなければならない。そのうち、胞巣型を胎児型としたものが5例であった。そのうち3例は遺伝子解析でキメラ遺伝子が同定された。2例は遺伝子解析の機会がなかった。一方、胎児型を胞巣型としたのは1例のみであった。より予後の悪い亜型の不一致率が高かったのは治療の選択により重大な影響を与えることになり、今後施設病理医へ横紋筋肉腫亜型診断について注意を喚起する機会が必要であることが、改めて明らかとなった。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、着実に検体は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 JRSJ 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、その送付方法の徹底をはからなければならない。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診断の標準化、検体の送付をさらに迅速にすることを図る必要がある。

なお、JESS でも JRSJ と同様の中央病理診断システムを運用している。2005年12月10日までに JESS 検体センターに中央病理診断のために標本が送付された症例は11例である。現時点では、遺伝子解析用の凍結検体が提供されたのはそのうち2例のみであり、横紋筋肉腫に比較して、凍結検体の収集状況が悪い事が判明した。JESS 臨床試験プロトコール上、分子診断は必須とはされていないものの、ユーイング肉腫においても横紋筋肉腫同様、分子診断の重要性は確認されつつあるため、凍結検体集積のための参加医療機関への啓蒙が必要と考えられる。

E. 結論

JRSJ における中央病理診断の実態を分析し、横紋筋肉腫亜型診断の重要性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十分な基盤情報を発信することができた。一方、JRSJ では施設診断の結果によって治療が開始されることになっているが、施設病理診断の不一致率が20%を越えたことという事実は、施設病理診断の正確性を向上させる方策を今後の課題として重要視する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y, Kumagai M, Honna T, Matsuoka K, Masaki H, Aiba M, Hata J, Tsunematsu Y: Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: Report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am. J. Surg. Pathol.* 28:548-553, 2004
2. Hino, S, Yamaoka, T, Yamashita, Y, Yamada, T, Hata, J, Itakura, M: In vivo proliferation pancreatic islet beta cells in transgenic mice expressing mutated cyclin-dependentkinase 4. *Diabetologia* 47: 1819-1830, 2004.
3. Moritani, M, Yamasaki, S, Kamagi, M, Suzuki, T, Yamaoka, T, Sano, T, Hata, J, Itakura, M: Hypoplasia of endocrine and exocrine pancreas in homozygous transgenic TGF- α . *Molec Cellular Endocrinol* 229:175-184, 2005.
4. Mori, T, Kiyono, T, Imabayashi, H, Takeda, Y, Tsuchiya, K, Miyoshi, S, Makino, H, Matumoto, K, Saito, H, Ogawa, S, Sakamoto, M, Hata, J, Umezawa, A: Combination of hTERT and Bmi-1, E6 or E7 induce prolongation of the life span of bone marrow stromal cells from elderly donor without affecting their neurogenic potential. *MCB* 5183-5195, 2005
5. Ukiyama, E, Endo, M, Tezuka, T, Kudo, K, Sato, S, Akatsuka, S, Hata, J: Recurrent yolk sac tumor following resection of a neonatal immature gastric teratoma. *Pediat Surg Int* 2005 Jun 1 s00383-005-1404-y
- 6 . Shiozawa, Y, Kiyokawa, N, Saito, M, Fujimoto, J, Hata, J, Yamashiro, Y: Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review. *Eur J Pediat* 164:616-620, 2005

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

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究
分担研究「小児がんの多施設共同臨床試験におけるデータマネジメント方法論の研究」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 小児科 医長

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「小児がんデータセンター」を実際に運用し、3つの臨床試験に関して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。横紋筋肉腫とユーイング肉腫の2つの臨床試験に関して、症例報告書は紙ベースの報告書の郵送で行ったが、急性リンパ性白血病に対する臨床試験ではWEBを介して情報を送信する電子CRFシステムを適用し、その妥当性について確認した。

A. 研究目的

小児がん臨床試験における倫理性、科学性と質の保証のために必要なデータマネジメントを中心とした方法論を開発し、実際に運用すること。

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、3つの自主研究グループ（日本横紋筋肉腫研究グループ [JRSG]、日本ユーイング肉腫研究グループ [JESS]、東京小児がん研究グループ [TCCSG]）と共同して、異なる疾患を対象とした具体的な3つの臨床試験を実践し、症例登録業務、症例報告書（CRF）に基づくデータ管理業務と定期モニタリング業務を行う。

本研究で行う具体的な臨床試験は、以下に示す3つであり、患者由来検体のうち、研究利用の同意が得られたものを利用して行う附随研究もこ

れに含める。各臨床試験の詳細は、対応する分担研究報告書を参照のこと。

1. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造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（JRSG-HR03）
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相試験（JESS04）
3. 小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験（TCCSG L04-16）

（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。

C. 研究結果

1. 症例登録業務

通常、患者基本情報（性別、生年月日、医療機関名など）と臨床試験への適格規準および除外規準のチェックリストが記載された症例登録用紙を作成している。医療機関が患者情報を記載してデータセンターへFAX送付すると、データセンターは記載内容の確認を目視で行うと同時に、必要があれば問い合わせを行った後にコンピュータ上の症例登録システムに入力し、ロジカルチェックをかける。適格と判断されれば、症例登録番号と症例登録の通知を医療機関宛に発行し、登録が完了する。

急性リンパ性白血病の臨床試験では、電子CRFを運用するため、第一段階の症例登録を電話で行い、症例登録番号を発行した後、基本情報を入力した症例固有のUSBメモリを医療機関宛に郵送する。医療機関は、その後のデータをUSBメモリ内蔵のシステムを使ってWEB経由でデータセンターサーバーへ送信する。本試験特有の「Day8登録に際しては、こうしてWEB経由で適格性判定が行われる。

2. データ管理業務

臨床試験毎に、治療情報、有害事象、効果、転帰などの情報を記載できる症例報告書（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同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。

電子CRFは、USBメモリ内に内蔵されたSatelliteというソフトウェアをカスタマイズして作成した（[添付資料6]参照）。医療機関が、データをUSBメモリ内蔵のシステムに入力し、簡単なロジカルチェックをかけた後に、WEB経由でデータセンターサーバーへ送信する。この通信は、暗号化かつ断片化された形で行われ、かつ、症例登録番号を用いて個人情報を含まない形で行われるため、個人情報流出の危険性は全くない。当該臨床試験では、既に150例のデータを蓄積したが、マイナーで修正可能なものを除き、ソフトウェアの動作不良やシステムとしての欠陥は認められなかった。

3. 定期モニタリング

3つの試験において、各医療機関より送付されたCRF記載に基づいて、以下の項目について中央モニタリングを行った。また、この結果については、各グループの研究会で発表し、参加医療機関と情報共有を行った。

- ① 集積達成状況：登録数-累積/期間別
- ② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者
- ③ プロトコール治療中/治療完了の別
- 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

[添付資料1~3]として、それぞれの試験のモニタリングレポートを示す。

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。

今年度は、3つの臨床試験について、症例登録業務、データ管理業務、およびモニタリング業務を行い、データセンターとしての手順の確認と経験の蓄積が行われた。

E. 結論

小児がんデータセンターを運用して、3つの臨床試験を実際に運営し、症例登録業務、データ管理業務、およびモニタリング業務を行った。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. Matsubara H, Makimoto A, et al. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. Bone Marrow Transplant. 2005 Apr;35(8):763-6.
2. 牧本 敦. がん薬物療法の実際 小児癌 Progress in Medicine 第25巻8号2005年
3. 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久. 厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」第2回小児がん がん分子標的治療 第3巻3号2005年
4. 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久. 小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大 月刊薬事 第47巻7号2005年

(学会発表)

1. Hosono A, Makimoto A, et al. Tandem Autologous Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT) as a Salvage Treatment for Patients with Metastatic/ Unresectable or Refractory Ewing Sarcoma Family Tumors (ESFT): A Single Center Experience. The 18th Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, May 13-16, 2005. Washington DC, USA

2. Watanabe A, Makimoto A, et al. The efficacy of melphalan administration through a selective ophthalmic arterial catheter for retinoblastoma. The 37th Annual Conference of the International Society of Pediatric Oncology, Sep 21-24, 2005. Vancouver, Canada
3. 渡辺温子, 牧本敦, 他. 最近7年間に経験した思春期・若年成人発症横紋筋肉腫の20例. 日本小児がん学会 2005年11月25日(金) 26日(土) 宇都宮市
4. 細野亜古, 牧本敦, 他. Positron Emission Tomography (PET) を利用した小児固形腫瘍の診断・治療戦略. 日本小児がん学会 2005年11月25日(金) 26日(土) 宇都宮市
5. 辻尚子, 牧本敦, 他. 血液内科で初期治療後に小児型化学療法を継続した思春期急性リンパ性白血病の6症例. 第47回日本小児血液学会 2005年11月26日(土) 27日(日) 宇都宮市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 添付資料

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
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」
モニタリングレポート
3. 「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験」
モニタリングレポート
4. インフォームドアセント
5. ホームページ見本
6. 電子 CRF サテライト

「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

2005 年度第 2 回定期モニタリングレポート

JRS-1 HR03

進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第 II 相臨床試験

研究略称:	高リスク横紋筋肉腫に対する大量化学療法	試験進捗:	登録中
研究代表者:	原 純一 大阪市立総合医療センター	試験開始日:	2003 年 12 月 14 日
グループ事務局:	森川 康英 慶應義塾大学医学部外科	追跡終了予定:	登録終了後 3 年
データセンター:	牧本班小児がんデータセンター	主たる解析予定:	登録終了後 3 年
統計担当:	吉永 陽子、大橋 靖雄	プロトコール改訂:	2003 年 12 月 24 日(誤記訂正のみ)
データマネージャー:	塩川 絵里佳、木原 美和		

モニタリング対象: 2005 年 12 月 22 日までに回収された CRF

提出先: 日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)、JRSG 効果・安全性評価委員会、牧本班主任研究者

提出日: 2006 年 1 月 28 日

研究概要

○研究目的

遠隔転移または術後残存病変を有する高リスク横紋筋肉腫患者に対し、Dose-intensity を強化した寛解導入化学療法と自家造血幹細胞移植を併用した Thiotepa-melphalan 大量化学療法の有効性と安全性を評価する。

○対象症例

- 組織病理学的に横紋筋肉腫(①胎児型横紋筋肉腫②胞巣型横紋筋肉腫)または未分化肉腫の確定診断がついている
- 術前ステージ分類、術後ステージ分類にて以下の病期に分類される
 - 胎児型横紋筋肉腫では、IRSG の術後病期分類にて Group IV
 - 胞巣型横紋筋肉腫または未分化肉腫では IRSG の術前分類にて Stage 2,3 かつ術後病期分類で Group III、または Group IV
- 多発性の脳転移がなく、かつ髄液に腫瘍細胞が陰性である
- 登録時年齢が 18 歳未満
- 先行する化学療法および放射線治療(緊急照射は除く)の既往がない
- 本試験におけるプロトコール治療の支障となる臓器障害がない
- 患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られている

○エンドポイント

Primary endpoint : 3 年無増悪生存割合

Secondary endpoints : 第 20 週および第 27 週の完全寛解割合、有害事象発生割合
および重篤な有害事象発生割合、3 年全生存割合

○予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

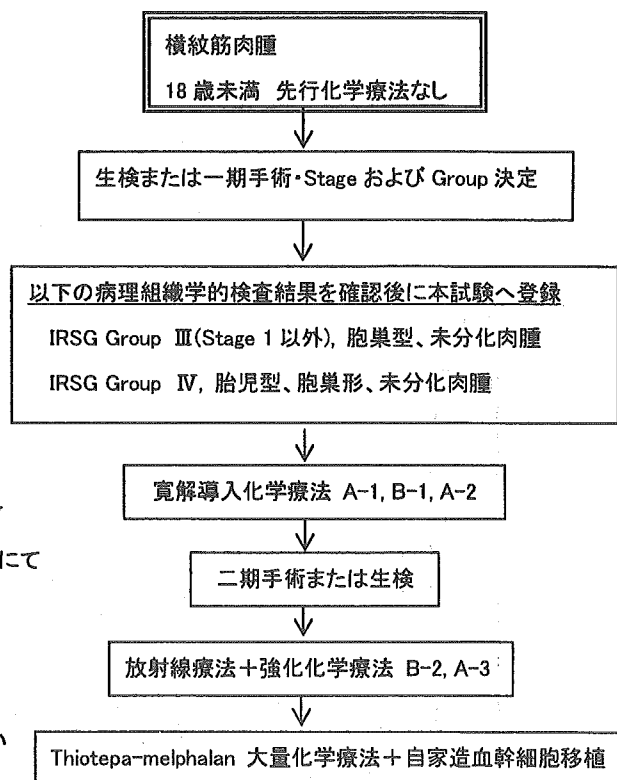
予定登録数: 40 例、登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後: 3 年、総研究期間: 6 年

○中間解析

半数の登録が得られた時点から 20 週後をめぐりに Secondary endpoints の「第 20 週および第 27 週の完全寛解割合」について中間解析を行う。中間解析中も、登録は中止しない。

○試験進捗状況

2006 年 1 月 10 日現在、予定登録数の 37.5% (15%) が登録。



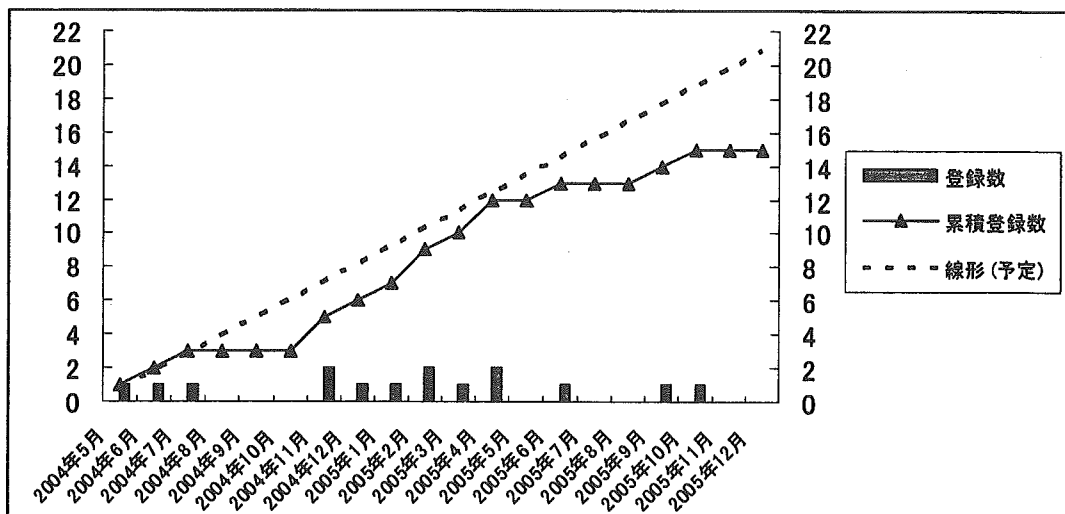
I. 登録状況

●IRB 承認施設:参加施設 72 施設中 52 施設

症例登録数(15 症例)

登録番号	施設名
S031001	
S031002	
S031003	
S031004	
S031005	
S031006	
S031007	
S031008	
S031009	
S031010	
S031011	
S031012	
S031013	
S031014	
S031015	

図 1 集積ペース



II. モニタリング作業

1. 作業内容

- ① CRF の回収状況チェック
- ② 未回収 CRF についての問い合わせ
- ③ マニュアルチェック
- ④ CRF 不明点・未記入の問い合わせ
- ⑤ データ入力
- ⑥ 集計、解析

2. 未回収 CRF の問い合わせと回収状況

	種類(枚数)	施設数
未回収 CRF 督促	26(71)	9
督促に対しての回答なし	5(10)	1 ()

督促に対して回答のない施設に関しては現在高リスク事務局から督促中

3. CRF 不明点・未記入の問い合わせ(CLF)と回収状況

	種類(枚数)	施設数
CLF 発行	88(153)	15
CLF に対しての回答なし	5(10)	1 ()

回答のない施設に関しては現在高リスク事務局から督促中