

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416078		寛解導入療法 B	高血糖	day33 頃から BS300 前後と高値が持続。一時期、500 以上まで上昇した。血糖コントロールのためインスリン投与(持続 div→定期皮下注)を要した。day43 には血糖 100 台で安定し、インスリンも不要となった。原因は PSL によるものと考えられ、漸減中止に伴い改善したと思われる。	想定内の重篤な有害事象
L0416093		寛解導入療法 A	高 TG 血症	1525mg/dl 寛解導入療法の最後でみられた。無治療で軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416100		寛解導入療法 B	ALT 上昇	ダウノマイシン投与後、ALT 値が施設基準値上限の 20 倍を超えた。(上限値 43) 9 月 17 日 515、9 月 20 日 1280。9 月 27 日は 253 で、Grade3 となり、再開基準を満たしていなかったが、小原先生と電話で連絡をとり、VCR は投与した。9 月 29 日は ALT158 と Grade2 になってロイナーゼも再開した。その後は ALT 値は漸減している。9 月 29 日は ALT158 と Grade2 になってロイナーゼも再開した。その後は ALT 値は漸減している。AST も上昇がみられたが、ALT 値ほど著明ではなく(9 月 20 日の 519 が最高、施設基準値上限 38 で Grade3)、こちらで問題になることはなかった。	想定内の重篤な有害事象
L0416109		早期強化療法 A	肝障害 (ALT の上昇)	エンドキサンによると思われる肝障害 (ALT 1002) を生じた。day 5, 6 の 6MP は中止。肝障害改善後 day 7 から 6MP 再開し、day 22, 23 に 6MP をずらして投与。エンドキサンによると思われる肝障害を生じた。day2 AST 33, ALT 41 day4 AST 699, ALT 717 day5 AST 718, ALT 1002 ↑, 全身状態良好、感染徴候なし → day5, 6 の 6MP は中止、グリチロン 4tab 分 2 を 5 日間のみ使用。day7 AST 99, ALT 452 肝機能改善後し、6MP 再開。AraC は中止することなく 3 週間続行。中止分の 6MP は day 22, 23 にずらして投与した。以降、肝機能は増悪することなく、早期強化療法を終了した。以上の経過から、肝障害はエンドキサンによるものと考えられた。	想定内の重篤な有害事象
L0416117		寛解導入療法 B	ALT 異常値	肝機能異常: GOT 20.0×ULN(Grade 4)、GPT 20.0×ULN(Grade 4)、それ以外の肝臓の項目は全て Grade 0。 寛解導入療法 B 施行中。day 12 の採血で肝機能異常 GOT 652(20.0×ULN: Grade 4)、GPT 1334(20.0×ULN: Grade 4)、LDH 1027、T-Bil 1.0(Grade0)のため、強力ネオミノファーゲン C 静注開始して経過観察。全身状態は良好で、著変なし。翌日には GOT 170(Grade 2)、GPT 980(Grade 3)、LDH 362、T-Bil 1.2(Grade 0)、day 15 の採血では GOT 33(Grade 0)、GPT 443(Grade 2)、LDH 262、T-Bil 0.9(Grade 0)と低下傾向を認めた。day 15 の治療に関しては、東邦大学大森病院の小原先生に指示を仰ぎ、強力ネオミノファーゲン C を併用しつつ、day 15 に予定通り VCR、day 16 に L-asparaginase をずらして投与する事とした。患者さんの全身状態は著変なく経過している。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416117		寛解導入療法 B	運動性神経障害	11 月 15 日頃から VCR によると思われるサ声あり。軽度反回神経麻痺をみとめた。寛解導入療法終了後徐々に改善。	想定内の重篤な有害事象
L0416118		プレドニゾン先行投与	AST 上昇	治療開始前に既に原疾患の肝浸潤によると思われる Grade3 の AST 上昇(365)が存在していた。プレドニン開始後にやや改善傾向であった。10/29 よりウイルス性上気道炎を発症した後から AST 上昇が増悪し、10/31 に AST 1024 に上昇した。その後はいったん Grade3 に改善傾向となるも、day8 の it と VCR 投与後に再び Grade4 に悪化。その後は再び改善傾向となり、11/7 には軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416118		プレドニゾン先行投与	ALT 上昇	治療開始前に既に原疾患の肝浸潤によると思われる Grade3 の ALT 上昇(236)が存在していた。プレドニン開始後にやや改善傾向であった。10/29 よりウイルス性上気道炎を発症した後から ALT 上昇が増悪し、11/2 に ALT 814 に上昇した。その後はいったん Grade3 に改善傾向となるも、day8 の it と VCR 投与後に再び Grade4 に悪化。その後は再び改善傾向となり、11/9 には Grade1 まで改善した。	想定内の重篤な有害事象
L0416124		寛解導入療法 B	頭蓋内出血	12/5 夕方より突如けいれん発作を認めた。頭部 CT を施行したところ右側頭部に出血性梗塞を認め、左半身の麻痺を認めた。以後グリセオール、水分コントロールにて経過観察を行い 12/7 より徐々に麻痺は改善傾向にある。現在 CT にて新たな出血は認めず、浮腫、梗塞巣の増悪も認めていない。12/13 頭部 CT にて浮腫は変わらないが出血部の吸収は進んでいた。以後グリセオールの減量を開始、経口摂取も再開の方針とした。頭蓋内浮腫の治療と共に 12/21 より寛解導入療法を再開した。治療経過中に頭部 CT を施行したが増悪は認めなかった。1/20 現在、左手背筋の萎縮を認めるが、上下肢の粗大運動に明らかな異常は認めない。治療は早期強化療法 B が進行しているが、初日の髄注時の髄液より細胞数 1920/3 を認めている。	想定内の重篤な有害事象
L0416126		寛解導入療法 B	肝機能障害 (ALT 上昇)	6MP によると思われる ALT 上昇がみられたが、黄疸もなく症状はなかった。6MP によると思われる ALT 上昇で黄疸なく、3 日後には 121 IU/L、更に 2 日後には 61 IU/L と低下した。	想定内の重篤な有害事象
L0416055		寛解導入療法 B	肝機能障害	ALT が 7/6(第 3 週目)に 999 IU/L と高値となった。	想定内の重篤な有害事象
L0416103		寛解導入療法 B	ALT	ALT 844 IU/DL。特に症状なく、検査上の異常値のみでした。	想定内の重篤な有害事象
L0416109		寛解導入療法 B	ALT 上昇	day9 の CY 投与後、day11 頃から AST、ALT 上昇傾向。Day13(10/23)の ALT が最高値で 996 となった。その後次第に低下、正常化した。	想定内の重篤な有害事象
L0416115		寛解導入療法 B	GOT	明らかな臨床症状はなく、休薬とタチオン、ユベラ、ウルソの内服により改善した。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416115		寛解導入療法 B	GPT	明らかな臨床症状はなく、休薬とタチオン、ユベラ、ウルソの内服により改善した。	想定内の重篤な有害事象
L0416137		寛解導入療法 B	肝機能障害	12/22 AST 782, ALT 1264 入院時より肝脾腫を認めていたが、ステロイド投与開始後より徐々にAST,ALTが上昇傾向となり、初回のVCR投与後2日目がピークとなった。以後はVCR投与は継続しているがAST,ALTともに下降傾向であり、肝機能障害の原因としては原疾患による浸潤が最も関連が強いと考える。検査異常のみで患者に症状はなく、原疾患に起因するものと考えたため、治療変更もなし。	想定内の重篤な有害事象
L0416148		早期強化療法 A	ALTの上昇	キロサイド、エンドキサンの影響か。	想定内の重篤な有害事象
		早期強化療法 A	ASTの上昇	キロサイド、エンドキサンの影響か。	想定内の重篤な有害事象

④ Grade3の非血液毒性（予期されないGrade2、Grade3の非血液毒性）：1

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416125		寛解導入療法 B	肺真菌症	12月15日より発熱続き、12/22に胸痛訴えたため、CT施行し、肺真菌症と診断しました。 2008年1月4日に左肺上葉及び左S8の部分切除施行した。真菌同定はできなかった。	想定内の重篤な有害事象

2. 有害反応・有害事象

1) プレドニゾン先行投与

①検査値から Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	8	35	51	31
白血球数	8	20	48	22
顆粒球数	4	5	25	87
血小板数	11	18	68	12
T-Bil	4	0	0	0
AST	16	11	8	4
ALT	16	10	6	4
クレアチニン	4	1	0	0
蛋白尿	2	0	0	0
アミラーゼ	3	1	2	0
高血糖	8	3	3	0

②担当医判定の Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	1	0	0
嘔吐	2	3	0	1
下痢	4	1	0	0
便秘	7	13	4	0
肺炎	0	0	0	0
呼吸困難	0	1	1	0
低酸素血症	0	1	1	0
発熱性好中球減少	0	0	10	1
好中球減少を伴わない感染	3	1	3	0
アレルギー反応/過敏症	2	1	1	0
腫瘍融解症候群	0	0	1	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0
左室機能	1	0	0	0
不整脈	2	0	0	0
気分変動	8	4	0	0
神経障害・運動性	2	1	0	0
神経障害・知覚性	1	1	0	0
痙攣発作	0	0	0	0
発疹/落屑	3	0	0	0
疼痛	4	3	0	1
SIADH	0	0	0	0

③その他の有害事象

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
高Ca血症	0	0	1	0
高尿酸血症	0	0	0	1
高トリグリセリド血症	2	0	0	0
緑内障	1	0	0	0
フィブリノーゲン	0	0	0	1
眼振	0	0	1	0
消化管潰瘍	0	1	0	0
高コレステロール血症	1	0	0	0

2)寛解導入療法

①検査値から Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	2	1	29	17	0	2	50	34
白血球数	2	1	19	27	0	1	1	85
顆粒球数	0	0	2	47	0	0	1	85
血小板数	5	10	21	8	7	12	47	13
T-Bill	14	14	3	0	20	37	11	0
AST	19	9	10	1	21	26	17	3
ALT	9	17	18	2	16	23	30	10
クレアチニン	2	1	0	0	2	2	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	5	0	0	0
アミラーゼ	5	2	0	0	3	2	1	0
高血糖	5	4	0	0	5	2	0	1

②担当医判定の Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	1	4	1	0	3	9	5	0
嘔吐	3	5	0	0	13	13	3	0
下痢	4	3	1	0	11	5	1	0
便秘	6	5	6	0	4	18	13	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2	0
低酸素血症	0	0	1	0	0	1	1	0
発熱性好中球減少	0	0	13	0	0	1	41	1
好中球減少を伴わない感染	2	2	0	0	1	4	1	0
アレルギー反応/過敏症	2	0	0	0	0	1	2	0
腫瘍融解症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0	0	0	0	1
血尿	0	0	0	0	2	1	0	0
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
左室機能	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	2	0	0	0	1	0	0	0
気分変動	3	2	0	0	6	4	0	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	1	2	1	1
神経障害・知覚性	1	0	0	0	1	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1	0
発疹/落屑	0	0	0	0	0	2	0	0
疼痛	3	4	0	0	10	3	2	1
SIADH	0	0	0	0	0	0	2	0

③その他の有害事象

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
フィブリノーゲン	0	5	25	9	1	8	25	26
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	2	0
緑内障	0	1	0	0	2	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	1	2	5	0	2	0	1
高コレステロール血症	1	2	1	1	0	0	1	0
好中球減少を伴う感染	0	0	1	0	0	0	2	0
高CK血症	0	0	1	0	0	0	0	0
高γ-GTP血症	0	1	1	0	0	0	1	0
低アルブミン血症	0	2	0	0	0	0	0	0
高Ca血症	0	0	0	0	0	0	0	1

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
クッシング様外観	0	0	0	0	0	1	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0
脱毛	0	1	0	0	0	0	0	0
凝固-その他 (低 AT-III血症)	0	0	1	0	0	0	0	0
心膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	2	0	0
残尿	0	0	0	0	1	0	0	0

### 3) 早期強化療法

#### ① 検査値から Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	1	3	65	33	1	7	19	5
白血球数	0	0	25	76	0	0	1	31
顆粒球数	0	1	8	91	0	0	0	32
血小板数	6	15	67	14	1	6	20	5
T-Bill	22	15	3	0	4	7	1	0
AST	18	22	31	1	5	2	7	0
ALT	21	29	35	4	10	2	6	0
クレアチニン	0	0	0	0	3	0	0	0
蛋白尿	2	0	0	0	4	0	0	0
アミラーゼ	0	1	0	1	0	0	1	0
高血糖	2	0	2	0	1	1	0	0

#### ② 担当医判定の Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	3	0	0	4	2	2	0
嘔吐	10	9	1	0	2	8	1	0
下痢	8	4	1	0	2	2	1	0
便秘	6	8	3	0	0	4	1	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0	0
低酸素血症	0	0	1	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少	0	0	14	0	0	1	12	1
好中球減少を伴わない感染	0	4	5	0	0	0	2	0
アレルギー反応/過敏症	1	1	1	1	2	2	0	1
腫瘍融解症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0	0	0	0	1
血尿	2	0	0	0	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
左室機能	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0
気分変動	2	0	0	0	2	2	1	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	0	1	0	0
神経障害・知覚性	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1	0
発疹/落屑	1	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	3	0	1	0	1	0	0	0
SIADH	0	0	0	0	0	0	1	0

③その他の有害事象

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
汎血管内凝固症候群	0	0	1	0	0	0	0	0
口唇ヘルペス	0	1	0	0	0	0	0	0
外陰部びらん	0	0	0	0	1	0	0	0
フィブリノーゲン	1	0	0	0	0	2	1	0
残尿	0	0	0	0	1	0	0	0

事務局検討結果

1. CRF督促に回答がない症例が14例と多く、そのうち5例はprimary endpointに関連する重要質問事項への回答無し。
2. Day8登録の遅れが同一施設で複数回有り、注意。
3. プロトコルで指定した投与期間に関する逸脱の可能性のある症例：ほとんどが感染症、薬剤副作用による投与時期全体のスライドであり許容範囲であった。
4. 寛解導入療法Bで、好中球Zeroを理由にした治療の休止は逸脱。
5. 早期強化療法開始基準の不遵守9件。開始基準の妥当性検討が必要。
6. VCR中止減量指示に関するプロトコル記載不備によりVCR減量がされた例が、記載不備伝達の後も続いた。15次研究までの変更方法が用いられていた。伝達の不備。
7. 高度肥満のための大量MTX治療の投与量変更、検討が必要。
8. 早期強化療法終了後の骨髄穿刺 実施無し22症例。ほとんどが実施忘れによるもので、primary endpointを評価できず。違反。
9. 重篤な有害事象はいずれも想定内の事象であった。

データセンターからのお願い

### 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
牧本 敦, 河本 博	小児がんの治療開発における将来の戦略	小児科	46巻12号	1995-2002	2005
牧本 敦	小児がんデータセンターにおけるデータマネジメントの実際	日本小児臨床薬理学会雑誌	18巻1号	28-30	2005
牧本 敦	治験計画と運営について －医師主導治験と自主臨床試験の違い－	日本小児臨床薬理学会雑誌	19巻1号	44-45	2006

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 小児がんの治療開発における将来の戦略

牧本 敦\* 河本 博\*

## 要 旨

小児がんに対する集学的治療は、臨床試験の系統的な実践によって大きな進歩を遂げ、不治の病の克服という大きな目標達成に近づいている。わが国において、がん対策分野は成人がん領域の主導で行われてきたが、平成14年度から小児がん分野の課題も採択され、その活動も注目されつつある。有効な治療法を未来に残していく目的のためには、稀少な患者であればあるほど可能な限り臨床試験に登録し、倫理性が守られる範囲で最大限の科学的なデータを残していくという姿勢は不可欠である。小児科医の不足が叫ばれる昨今、ひとつの確立されたシステムのなかで数少ない専門家が力を合わせて、系統的かつ効率的な治療開発を行っていく必要がある。

## はじめに

1970年代から、主に米国を中心として、抗がん剤の併用療法を中心とした集学的治療の臨床試験の系統的実践により、新たな仮説を次々に検証することができた結果、不治の病の克服という大きな目標達成に近づいている(図1)。わが国において、小児がんは依然子どもの死亡原因の第2位であり<sup>1)</sup>、がんによる死亡をなくすことは、小児医療にかかわる医師にとって長年の最重要課題であった(表)。しかしながら、わが国で行われてきた小児がん研究は、主に基礎研究を中心とするものであり、一部に多施設共同で治療ガイドラインを作成・実践するなどの活動はみられたものの、計画的な臨床試験を基にした系統的な治療開発・研究は行われていなかったといつてよい。

一方、がん医療に対する国家政策の一部として平成13年度から始まった「メディカルフロンティア事業」は、成人がん領域での臨床研究を推進する原動力となり、国立がんセンター、とくに日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)を中心とした治療開発基盤の確立に至っている。この流れは、平成17年度から「第三次対がん総合戦略研究事業・がん臨床研究事業」に引き継がれ、国家が行うがん対策の主流となっている。この流れのなかで、少なくとも成人がんの領域では、世界の標準治療を変えるような研究成果が、わが国から続々と発信されるような状況となりつつある<sup>2)3)</sup>。

\* Atsushi MAKIMOTO, Hiroshi KAWAMOTO 国立がんセンター中央病院小児科  
[連絡先] ☎ 104-0045 東京都中央区築地5-1-1 国立がんセンター中央病院小児科

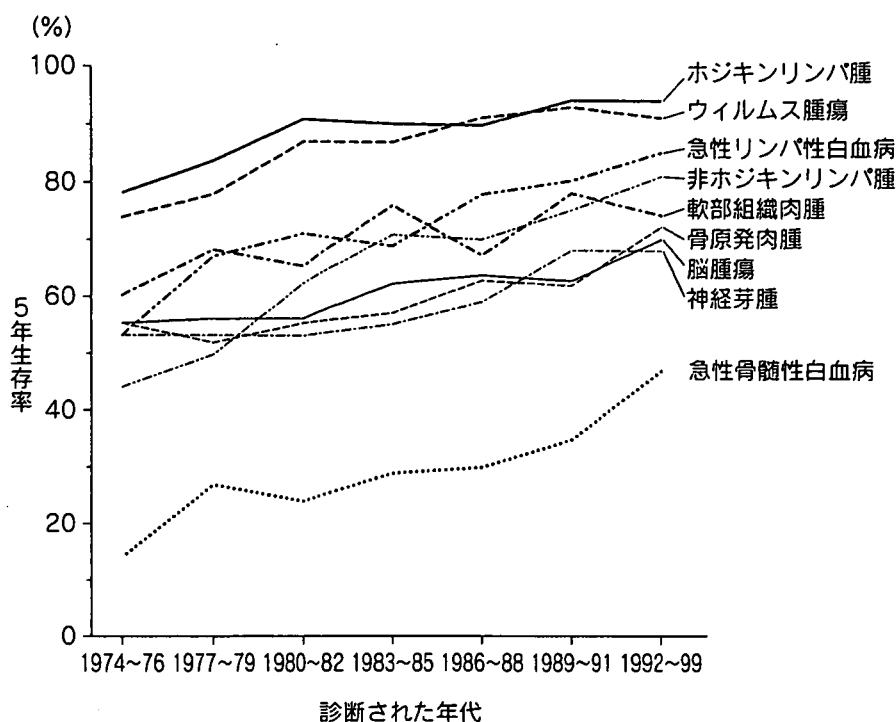


図1 15歳未満の小児がん患者の5年生存率の推移 (米国)  
 小児がんの一部を除き、5年生存率は70~80%に達しており、克服されつつある。(Dr. Archie Bleyerからの提供)

## I. わが国の小児がん治療開発の現状

小児がんの治療開発を行うに当たっては、次に掲げるような多くの問題点がある。このため、がん領域においても特殊な位置を占めることから、上記JCOGの枠組みのなかでの開発が難しく、小児がん独自の基盤整備が必要と考えられてきた。昭和38年からの歴史をもつ「厚生労働省がん研究助成金」は、小児がん分野で獲得できていた唯一の中規模助成金であり、これらの研究班を中心に多施設共同の調査研究など、萌芽的な試みがなされてきた<sup>4)5)</sup>。これらの流れのなか、複数の造血器腫瘍研究グループ、疾患特異的な固形腫瘍グループが発生し、独自の考えの基に研究を進めてきたものの、それらの手法に限界を感じていたのも今となっては公知の事実である。

上記の「メディカルフロンティア事業」を引

き継いで、平成14年度から始まった「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」において、がん分野(主任研究者:堀部敬三)<sup>6)</sup>および小児分野(主任研究者:牧本 敦)<sup>7)</sup>として、小児がんの課題がそれぞれ1つずつ採択されたことを契機に、小児がん分野での治療開発・研究基盤整備が一気に進むこととなった。現時点では、基盤の確立とはいえないものの、それまでの基礎研究・調査研究を主体としたがん研究から治療開発・研究を主体とした研究へのパラダイム・シフトを医師・研究者に自覚させ、臨床研究の活動を活性化した。

また抗がん剤併用療法検討委員会による適応外使用問題の解決<sup>8)</sup>、大規模治験ネットワーク事業における小児がん治験の準備<sup>9)</sup>を通じて、小児がんにかかわる医師・研究者は、系統的な治療開発・研究の重要性と実際に臨床試験を行うための方法論の確立・導入を最重要課題の一つとして認識するに至っている。

表 死因順位別にみた年齢階級・性別死亡数・死亡率（人口10万対）・構成割合

年齢階級	第1位			第2位			第3位		
	死因	死亡数	死亡率(%)	死因	死亡数	死亡率(%)	死因	死亡数	死亡率(%)
0歳	先天奇形, 変形および染色体異常	1,224	108.9	呼吸障害および心血管障害	485	43.2	乳幼児突然死症候群	218	19.4
1~4	不慮の事故	230	5.0	先天奇形, 変形および染色体異常	174	3.8	悪性新生物	85	1.8
5~9	不慮の事故	221	3.7	悪性新生物	117	2.0	その他の新生物	50	0.8
10~14	不慮の事故	148	2.4	悪性新生物	140	2.3	自殺	64	1.1
15~19	不慮の事故	807	11.7	自殺	503	7.3	悪性新生物	210	3.0

(厚生労働省ホームページ)

構成割合は、それぞれの年齢階級別死亡数を100とした場合の割合である。

ただ、これまでのわが国における研究が築き上げたエビデンスが脆弱であるがゆえに、基盤整備とともに開始した多施設共同臨床試験の内容は、欧米の標準治療の実施可能性をわが国において検討する目的のものが大多数である。したがって、これらの活動は、少なくとも現時点では、国内での小児がん治療の「均てん化」には一定程度貢献しているものの、治療開発・研究として国際的な貢献ができる水準とはいえないのが現状である。

## II. 小児がん治療開発の問題点

小児がんはがんのなかでもさらに稀少疾患の一つでありながら、多臓器に出現し、多種多様な疾患が含まれること、抗悪性腫瘍薬に対する感受性が成人領域のがんに比べて高いことが治療開発・研究推進上の問題といえる。

### 1. 稀少疾患であること

平成12年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録では、小児がん全体の発生は1年当たり3,271人である。成人領域でも、肺がん、大腸がん、乳がんなどのmajor cancerといわれるがん種を除き、発生数が少ない腫瘍は治療開発・研究において開発途上であることが通常であり、これは小児がん分野の抱える最大の問題点である。臨床研究方法論の発達に必要であり、かつ法規制に基づく適切な医薬品承認に求められるような信頼性の高い研究は、一定以上の患者数に基づく臨床試験である必要がある。このような信頼性の高い研究を行うためには、以下の2点が大きな問題としてあげられる。

#### a) 研究実施のための専門家の不足

効果的医療技術確立推進事業の枠組みのなかで、従来調査研究で行われてきたように医師を中心として基盤整備を進めてきた。しかし、信頼性の高い研究実施のためには、方法論を熟知した生物統計学の専門家と、研究および研究実

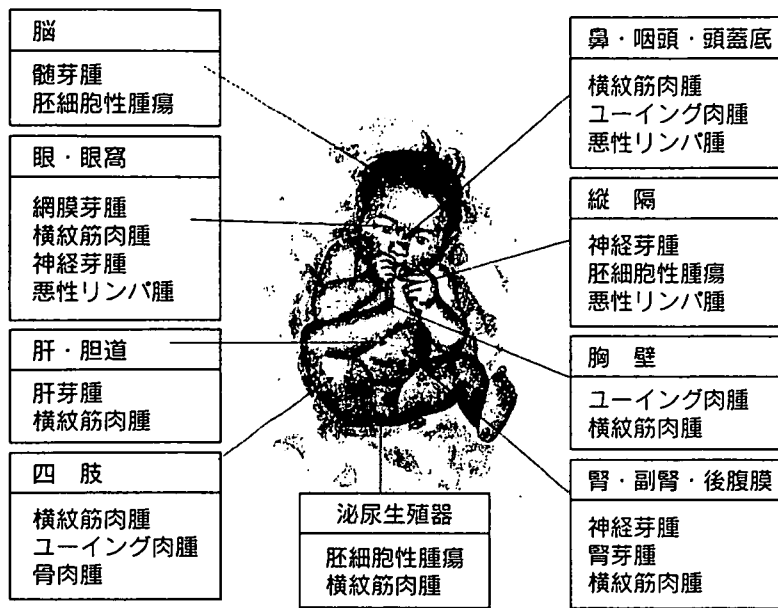


図2 小児がんの多様性

小児がんの発生部位および組織型の多様性は、成人がんの全がん種に匹敵する。

施組織の管理ができる専門家を必要とする。この要素は成人領域でも同様に問題であるが、とくに研究費配分の少ない小児がん分野では、この専門家の招聘が困難である。

**b) 時間および経済性の問題**

罹患率・有病率が低く症例集積が遅いこと、予後が比較的良好で長期生存率を尺度として評価することから、研究結果を得るまでにかかりの時間を要する。このことは成果主義である競争的研究費の獲得に関して、圧倒的に不利である。また、成人がんで開発された新薬の臨床導入は、難治性の小児がんに対する希望の光となりうるが、対象が少なく経済的に不採算であるとの理由から、製薬会社が主導の治療開発（治験）は期待できない。おしなべて、治療開発の推進のために医師が負担しなければならない労力は、major cancer 分野に比較して、圧倒的に大きいものになる。

**2. 多種多様な疾患が含まれること**

小児がんは図2に示すとおり、多種多様な疾患を含む。組織型と発生部位の多様性においては、成人がんの全がん種に匹敵する。成人領域

でもがん種横断的な専門知識をもつ「臨床腫瘍医」の養成が急務とされている現在、小児がんの専門家には必然的に疾患横断的知識が求められる。しかし、小児がんに従事する医師そのものが少なく、患者も稀少であるため、熟練の専門家はさらに少ないのが現状であり、「小児腫瘍専門医」の育成が必要なことは自明であるが、この内容は本稿の範囲を外れるため割愛する。

このような背景のもと、疾患横断的な研究基盤がなければ、全国に点在する小児がんの専門家はそれぞれ独自に活動せざるを得ず、非効率的な治療開発・研究となることは必至である。「小児腫瘍専門医」の育成制度が欠如しているわが国においては、包括的かつ系統的な小児がん治療開発を行う研究基盤の活動を通じて、情報の「均てん化」を図るとともに、高度な治療戦略への考察力を個人の医師レベルで鍛えていくことが、専門医療を支える命綱であるともいえる。

**3. 抗悪性腫瘍薬に対する感受性が高いこと**

先に述べたように、この生物学的な特性のために、系統的な治療開発が行われてきた欧米で

は患者の70%以上が5年生存を達成しているという現状である。一方、系統的な治療開発の環境が未確立であったわが国においてすら、たとえ投与法や投与量が標準的なものでなくても、一部の患者群の予後を改善できたという点で、治療上望ましいことであった。しかし、この事実は、わが国の小児がんを専門とする一部の医師の間で、「臨床的経験と調査研究から非系統的に“改良”が加えられた独自の治療法が最適な治療である」というような誤解をうんでいる現状は否定できない。臨床研究の基盤が整備されつつある昨今においても、このような誤解が、系統的な治療開発推進の大きな障害となっている場合が少なくない。

### III. 問題点解決と将来の戦略

小児がんの治療開発を行ううえでの多くの問題点を解決し、将来の患者へより優れた治療を提供できる環境を作っていくために、短期的戦略と長期的戦略に分けて以下に記述する。なお、本項の記載は、筆者らの研究者としての意見を述べたものであり、所属施設である国立がんセンターの意向を代表したものではないことをご了承のうえ、ご一読いただきたい。

#### 1. 短期的戦略

##### a) 多施設共同臨床研究のための組織管理の確立

多施設共同臨床研究を実施するにあたっては、患者情報の管理を行うデータセンター(DC)機能と試験実施組織自体を維持するためのオペレーションセンター(OC)機能が必要となる。DCに関しては、「効果的医療技術確立推進事業」とその後継である「第三次対がん総合戦略研究事業・がん臨床研究事業」の枠組みのなかで、主任・分担研究者に依存した形ではあるものの、実際の臨床試験に基づいて運営を開始している。

OCの機能は、これまで研究グループ事務局が担ってきた機能にプラスして、施設・メンバー管理、施設のパフォーマンス管理、研究計画管理、薬事安全管理など、系統的治療開発を行うのに必要なすべての機能を包含するものである。これに関しては、厚生労働科学研究そのものが、多種多様な疾患のなかで特定の疾患に対する専門性を高め、研究者の業績確立に寄与してきた側面があることから、研究者個人の努力での確立は難しく、国やナショナルセンターが認知した「正式」な機関として立ち上げ、活動を開始することが急務である。

##### b) 多施設共同臨床研究の付随研究を容易にする環境整備

小児領域でも、治療開発・研究の中心はトランスレーショナル・リサーチをもとにした分子標的薬剤の開発が中心となりつつある。これに対して、米国および欧州ではすでに腫瘍組織検体を保存し、臨床試験で得られた精度の高い患者情報を利用・連動した基礎研究を積極的に進めている。とくに小児領域では患者数が稀少であることから、早い時期から基盤整備が進み、完成度の高い組織バンクや検体送付システムが確立されている。

このようなシステムは、稀少疾患での治療開発を効率的に進めるためには、必須の環境整備であり、現在、「第三次対がん総合戦略研究事業」(主任研究者：秦 順一)をベースにシステム確立を検討している。上記のDCと合わせ、実際の事務と管理を行うOCの設置が必要との認識を共有している。

##### c) 適応拡大のための治験など早期治療開発を行うための方法論の確立

治療開発・研究を効率的に行うためには、早期治療開発・研究との連続性が必須のものである。従来、日本で行われている多施設共同臨床研究は、後期開発のみで早期開発と連動したものではなかった。現在、このような早期治療開発を行うためのモデルケースとして医師主導治

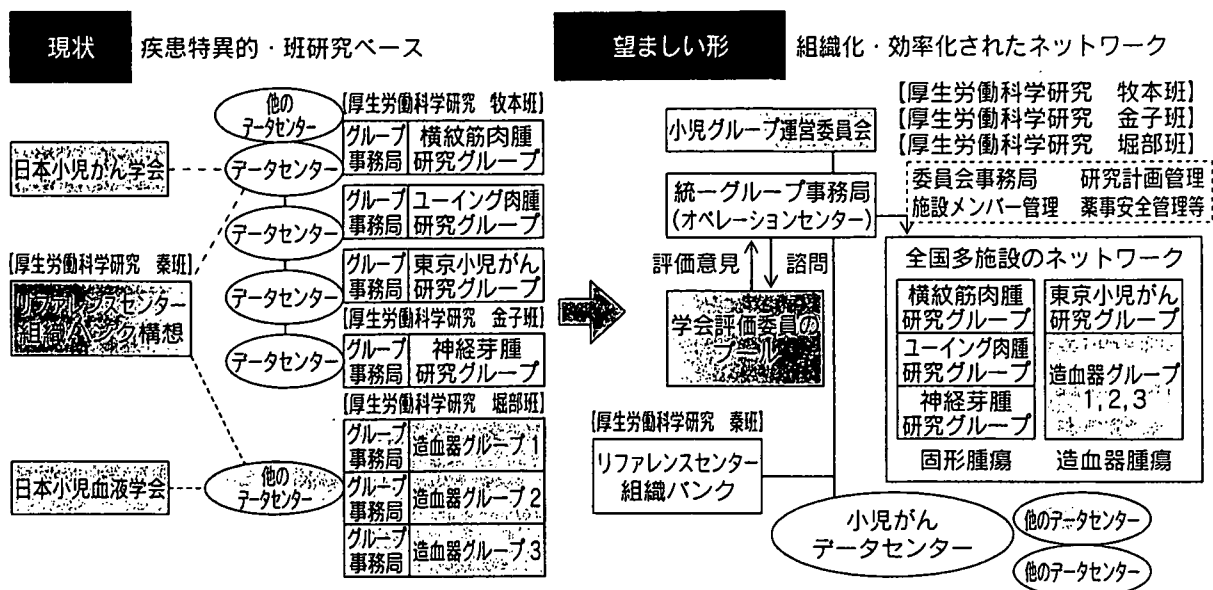


図3 小児がん臨床研究組織の現状と展望

疾患特異的な班研究ベースの従来の研究組織から、系統的・効率的な治療開発を行いうる統合された組織作りが必要である。

験による早期開発を開始しているが<sup>9)</sup>、今後、早期～後期治療開発・研究を縦断的、系統的に研究計画として検討する必要がある。

しかし、早期開発が必要な新しい薬剤であるほど、臨床試験に参加する患者を守るための安全性情報は不足しており、それらを臨床試験のなかで確実に汲み上げられると同時に、複雑な第I相臨床試験の手続きを高い精度で実施できる施設は、小児がん領域では非常に限られており、実施するための基盤や方法の開発が必要となっている。現状の医師主導治験の参加施設を中心として、早急に推進すべき事項の一つである。

**d) がん治療および治療開発・研究に関する情報の医療従事者、一般国民に向けての提供**

急速なインターネット環境の向上に伴い、これまで医師自身ですら得にくかった情報が、一般国民であっても得られるような時代となった。しかし、日本語で国内に向けた治療に関する情報発信は、とくに小児がん領域ではあまり充実しているとはいえない。有用な情報へのア

クセシビリティを向上させることで、さらなるがん治療の均てん化と治療開発・研究推進に寄与するであろう。

上記 a)～d) を実現するためには、経済的基盤を確立すると同時に、国家政策として「がん医療」のなかの「小児がん」の認識を高め、ナショナルセンター主導の系統的な活動を推進することが近道であると考えている。国立がんセンターの将来構想に含まれている「がん情報センター」は、成人がんにおけるこれらの活動を見据えたものである<sup>10)</sup>。当該センターが確立された暁には、既存の小児がん研究グループの整理と統合を行って、成人がん領域と同様の方法論と基盤を共有することにより、小児がんのもつ特殊性を加味した真の系統的な治療開発を目指していくことを目標としたい(図3)。

**2. 中・長期的戦略**

**a) 市民参加型の仮想コミュニティの創設**

当初は米国も国家(National Cancer Institute: NCI)主導で基盤確立が行われたが、現在では国の援助のもと民間グループである National Children's Cancer Foundation



(NCCF)と多施設共同臨床研究を目的とした非営利任意団体である Children's Oncology Group を中心に進められている。この構造は、他の成人がんの研究グループとほぼ同じであるが、小児がんのグループにおいては、マスメディアを通じたプロパガンダ、キャンペーンなども盛んに行っており、患者や家族以外の方々の活動参加を積極的に打ち出しているのが特徴である。実際には、個人および私企業からの支援金確保が大きな目的であると想像されるが、医療関係者のみならず社会全体が小児がん撲滅に向けて取り組む姿勢を浮かび上がらせている。

日本では、小児がんに寄与したいと考える非医療従事者にとって、ボランティア活動として病院訪問する程度しか機会はなく、その機会も限られている。小児がんの治療開発においても、さまざま専門知識をもつ一般の方の「人」としての貢献を期待し、治療開発・研究を支援する組織ができれば、大きな推進力になると期待される。

#### b) extramural activity を重視したナショナルセンター機能

上記のように民間主導のグループが確立された将来には、ナショナルセンターのもつ役割は、実際に治療開発・研究をする施設ではなくなると考えている。本来、研究補助を行う主体となるべき国家機関が、自ら研究を実施することは一種の構造矛盾を生じるからである。したがって、米国 NCI と同様の研究推進補助と安全性確保のための整備を中心とする extramural activity をその中心とすべきであると考えている。具体的には Clinical Trial Evaluation Program (CTEP) 同様の研究審査機能、短期的戦略のうちの d) の情報提供活動、さらに小児がん専門医養成システムの整備などはナショナルセンターが責任をもつべき機能と考えている。

おわりに

少子化の時代、ひとりひとりの小児患者を大

切にするという概念から、コントロールされた臨床研究に感情的になじまないと訴える医師・研究者も存在する。しかしながら、有効な治療法を未来に残していく目的のためには、稀少な患者であればあるほど可能な限り臨床試験に登録し、倫理性が守られる範囲で最大限の科学的なデータを残していくという姿勢は不可欠である。小児科医の不足が叫ばれる昨今、ひとつの確立されたシステムのなかで数少ない専門家が力を合わせて、系統的かつ効率的な治療開発を行っていく必要がある。拙著が臨床試験と治療開発に関する理解の一助となり、多くの小児科の先生方が、真に子どものためになる活動としての臨床試験にご協力いただけるならば、このうえない幸いである。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：人口動態統計 年報 主要統計表 (最新データ [平成 15 年], 年次推移)：第 8 表死因順位 (第 5 位まで) 別にみた年齢階級・性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対)・構成割合. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/sui03/deth8.html>
- 2) Noda N et al : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 : 85-91, 2002
- 3) Nakajima T et al : Adjuvant mytomyacin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer ; A randomized trial. *Lancet* 354 : 273-277, 1999
- 4) Isoyama K et al : Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukemia based on early assessment of MLL gene status ; Results of the Japan Infant Leukemia Study (MLL 96). *Br J Haematol* 118 : 999-1010, 2002
- 5) Kaneko M et al : Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN ampli-

—小 児 科—

- fication. J Pediatr Hematol Oncol 24 : 613-621, 2002
- 6) 堀部敬三：小児白血病・リンパ腫多施設共同研究の今後の方向性. 日本小児血液学会誌 17 : 508-511, 2003
- 7) 牧本 敦：わ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. 小児科診療 67 : 577-582, 2004
- 8) 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 47 : 1155-1160, 2005
- 9) 牧本 敦：難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の第 I - II 相試験. 薬局 56 : 2593-2600, 2005
- 10) 国立がんセンターの今後の在り方検討会報告書. 国立がんセンターホームページ. <http://www.ncc.go.jp/jp/information/arikata/arikata.pdf>
-

# 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

国立がんセンター中央病院 小児科

Data Management Process in the Pediatric Oncology Data-Center

Atsush Makimoto

National Cancer Center Hospital, Division of Pediatrics

## 要旨

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業によって行われる小児がん領域の研究者主導臨床試験体制の基盤整備の柱として、国立がんセンター中央病院内に小児がんデータセンターを設立した。このデータセンターを運用して、小児疾患領域で3つ、成人疾患領域で1つの臨床試験を計画・推進した。このデータセンターの運営およびデータマネージメントの実際についてまとめた。

## 緒言

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。平成14年度厚生労働科学研究費補助金「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」班では、成人悪性腫瘍の分野で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、ヘルシンキ宣言を遵守し、倫理性と科学性を確保した臨床試験基盤を構築すること、および、その基盤を実際に運用し、小児悪性腫瘍に対する治療開発のための臨床試験を行うことを目的として、小児がん臨床試験の基盤となるデータセンターを確立し、具体的な臨床試験を進めている。

## データセンターのリソース

国立がんセンター中央病院内に、専任のデータマネージャーを擁する小児がんデータセンターを組織した。データセンターの人的資源として、リーダーであるデータセンター長は主任研究者が兼任、試験計画書の作成支援などは班研究協力者で組織する作業部会がこれにあたった。データマネージャーは看護師経験者を3名（註：2006年1月時点では看護師2名、薬剤師2名）を専任雇用し、データベース作成などのシステム部門として1名、他に事務担当者を1名配置した。統計部門に関しては、NPO法人日本臨床研究支援ユニット（大橋靖雄代表）に委託している。

データセンターのシステムに関しては、4台のパーソナルコンピュータ (PC) を用いた独立系ネットワークを構築し、それぞれのPCにかかる負荷を少なく設計した。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(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。また、症例報告書などの帳票類整理および進捗管理ソフトKIWIを導入し、複数の多施設臨床試験を運営する事に備えた。DEMANDおよびKIWIは、治験用に開発されたソフトウェアであり、データ入力や変更等の履歴を残す事ができる等、Good Clinical Practice (GCP) に準拠した臨床試験の施行が可能である。

上記システム面の整備と同時に、データ管理の基礎となる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。主な文書は、データマネージメント計画書、症例登録マニュアル、データ入力マニュアル、CRF管理マニュアル、登録チェックリスト、入力チェックリスト等である。これらの文書に従って作業を行うことで、複数のデータマネージャーが行う手順と作業品質の標準化がなされる。

## 第一号の臨床試験

次いで、各臨床試験の計画・運営に係る業務を行った。当該データセンターが請け負う第一号のモデルケースとして、日本横紋筋肉腫研究グループと協力して「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第II相試験 (JRS-1 HR03)」実施計画書を作成した。次いで症例報告書を作成し、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。当該試験に関しては、平成15年12月14日にキックオフミーティングを行い、参加施設、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。「JRS-1 HR03」試験に関しては、平成16年5月に第1症例が登録され、平成17年3月現在10例を登録している。症例集積のペースはほぼ予定通りであり、平成19年6月に予定症例40例を登録終了できる見込みである。臨床試験の品質管理のため、2度の定期モニタリングを行い、グループへ還元した。現在の処、本試験治療の有効性を類推することは不可能であるが、登録10症例に関しては特記すべき健康被害もなく、安全に施行されている。

## その他の臨床試験

二番目のプロジェクトとして、「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)」計

〒152-8502 東京都目黒区目黒3-27-11 国立がん研究センター中央病棟 がん治療部 がん臨床研究部 がん臨床研究部 がん臨床研究部

**JRSG-HR03 症例登録票**

【教本データセンター】  
FAX: 03-3847-8229  
TEL: 03-3847-8228  
受付時間 月曜～金曜 9:00～17:00

本票内にご記入のうえ、FAXにて  
右側のデータセンターまでご送信下さい

患者氏名: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 年齢: \_\_\_\_\_ 西暦 20 年 月 日

生年月日: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 年齢: \_\_\_\_\_ 西暦 20 年 月 日

病歴: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 年齢: \_\_\_\_\_ 西暦 20 年 月 日

治療経過

①以下の病歴が記載されている	はい	いいえ
②FSCGの最新分類Group Bかつ補助療法はS-nec3の最新治療法を用いた化学療法である	はい	いいえ
③先行する化学療法、放射線療法の既往がない	はい	いいえ
④Karnofsky/Lansky Performance Statusが30～100の範囲内	はい	いいえ
⑤白血球数 $\geq 2000/mm^3$	はい	いいえ
⑥血小板数 $\geq 100000/mm^3$	はい	いいえ
⑦中性球数 $\geq 10 \times 10^9/mm^3$	はい	いいえ
⑧PT-INRが基準値未満の上昇の1.5倍	はい	いいえ
⑨T-IMPが基準値未満の上昇の1.5倍	はい	いいえ
⑩クレアチニンが基準値未満の上昇の1.5倍	はい	いいえ
⑪プロトコルに定められた検査項目がすべて実施されている	はい	いいえ

⑫性別が男性である

⑬性別が女性である

⑭性別が不明である

⑮性別が不明である

⑯性別が不明である

⑰性別が不明である

⑱性別が不明である

⑲性別が不明である

⑳性別が不明である

㉑性別が不明である

㉒性別が不明である

㉓性別が不明である

㉔性別が不明である

㉕性別が不明である

㉖性別が不明である

㉗性別が不明である

㉘性別が不明である

㉙性別が不明である

㉚性別が不明である

㉛性別が不明である

㉜性別が不明である

㉝性別が不明である

㉞性別が不明である

㉟性別が不明である

㊱性別が不明である

㊲性別が不明である

㊳性別が不明である

㊴性別が不明である

㊵性別が不明である

㊶性別が不明である

㊷性別が不明である

㊸性別が不明である

㊹性別が不明である

㊺性別が不明である

㊻性別が不明である

㊼性別が不明である

㊽性別が不明である

㊾性別が不明である

㊿性別が不明である

①症例登録票

JRSG-HR03 症例登録画面

患者氏名: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 年齢: \_\_\_\_\_ 西暦 20 年 月 日

生年月日: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 年齢: \_\_\_\_\_ 西暦 20 年 月 日

病歴: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 年齢: \_\_\_\_\_ 西暦 20 年 月 日

治療経過

①以下の病歴が記載されている	はい	いいえ
②FSCGの最新分類Group Bかつ補助療法はS-nec3の最新治療法を用いた化学療法である	はい	いいえ
③先行する化学療法、放射線療法の既往がない	はい	いいえ
④Karnofsky/Lansky Performance Statusが30～100の範囲内	はい	いいえ
⑤白血球数 $\geq 2000/mm^3$	はい	いいえ
⑥血小板数 $\geq 100000/mm^3$	はい	いいえ
⑦中性球数 $\geq 10 \times 10^9/mm^3$	はい	いいえ
⑧PT-INRが基準値未満の上昇の1.5倍	はい	いいえ
⑨T-IMPが基準値未満の上昇の1.5倍	はい	いいえ
⑩クレアチニンが基準値未満の上昇の1.5倍	はい	いいえ
⑪プロトコルに定められた検査項目がすべて実施されている	はい	いいえ

⑫性別が男性である

⑬性別が女性である

⑭性別が不明である

⑮性別が不明である

⑯性別が不明である

⑰性別が不明である

⑱性別が不明である

⑲性別が不明である

⑳性別が不明である

㉑性別が不明である

㉒性別が不明である

㉓性別が不明である

㉔性別が不明である

㉕性別が不明である

㉖性別が不明である

㉗性別が不明である

㉘性別が不明である

㉙性別が不明である

㉚性別が不明である

㉛性別が不明である

㉜性別が不明である

㉝性別が不明である

㉞性別が不明である

㉟性別が不明である

㊱性別が不明である

㊲性別が不明である

㊳性別が不明である

㊴性別が不明である

㊵性別が不明である

㊶性別が不明である

㊷性別が不明である

㊸性別が不明である

㊹性別が不明である

㊺性別が不明である

㊻性別が不明である

㊼性別が不明である

㊽性別が不明である

㊾性別が不明である

㊿性別が不明である

②症例登録画面

図1 症例登録票と症例登録画面

症例登録票①と症例登録画面②は対応したデザインとなっている。症例登録画面はSASプログラミングによって、ロジカルチェックが可能のように作り込まれている。

画を、日本ユーイング肉腫研究グループと共同で策定、試験を開始した。次いで、「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-L0416)」計画を、東京小児がん研究グループと共同で策定すると共に、新たなデータマネージメント法としての電子CRFの開発を行った。これは、USBメモリ内に症例報告書をインストールして配布する新しいタイプのデータ管理方法であり、国内外でも新規性の高い方法である。また、国立がんセンター中央病院内のプロジェクトとして「遠隔転移を有する膵がん患者を対象とした塩酸ゲムシタピンとS-1の併用療法の第II相試験 (G/S)」計画を、厚生労働科学研究 (がん臨床研究事業)「切除不能膵がんに対する治療法の確立に関する研究 (奥坂拓志班長)」と共同で策定し、試験を開始した。

症例登録票と症例登録画面

臨床試験の科学性を確保する第一歩として、患者の適格性の確認が挙げられる。この要因を規定するのは症例登録業務である。症例登録画面はSASプログラミングによって、ロジカルチェックが可能のように作り込まれている (図1)。FAXによって施設から送付された症例登録票を基に全ての項目を入力した後に、症例登録画面の判定ボタンを押すと、自動的に適格性が判定される。

症例報告書 (CRF) の設計

症例報告書に記載されるべき項目の主なもの、(1) エンドポイントに関係する項目 (例: 再発や死亡)、(2) 実際の投薬量、(3) 臨床検査値、(4) 有害事象グレード、の4つである。治験で必須とされる併用薬剤などのデータは収集していない。「JRS-1 HR03」では、これらの4セットを化学療法コース毎に参加施設とデータセンター間でやり取りをしながら進捗を管理する事としている。参加施設の医師がこのCRFに正確なデータを記載すること、および、データセンターにおいて記載されたデータが間違いなくデータベースに入力されることによって、データの信頼性が確保される。医師のデータ記載の正確さに関しては、後に述べるモニタリングによって確認される。「TCCSG-L0416」で実施されている電子CRFにおいては、参加施設の医師が入力時にロジカルチェックがかかるため、中央のデータマネージャーの負担が大幅に軽減される可能性がある。

具体的な臨床試験の運営と品質管理

上記の各臨床試験について、症例登録、CRF回収、CRF目視チェックと問い合わせ、データベース入力、ロジカルチェック施行、等の業務を行った (図2)。また、この過程で施設からの提出物の請求や治療進行の確認など、実際の施