

は6例である。キメラ遺伝子が検出されたのは11例である。

#### (6) トランスレーショナルリサーチ

- ・附随研究1：腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索に関しては、現在、新たな腫瘍関連遺伝子変異は検出されていない
- ・附随研究2：骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出に関しては、14例の検体が送付され解析が行われている。
- ・附随研究3：p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析では、10例の検体が送付されて解析が行われている。
- 附随研究4：c-kit 蛋白発現、及びc-kit 遺伝子発現／変異の解析は10例の検体が送付されて解析が行われている。

#### (7) 委員会構成と委員の承認

2008年1月の総会で委員会構成と委員の一部変更が承認が行われた。

- ・グループ代表者：麦島秀雄
- ・グループ副代表者：横山良平
- ・グループ事務局：陳基明
- ・運営委員会：麦島秀雄、横山良平、  
陳基明、牧本敦、秦順一、  
角美奈子、浅見恵子、  
川井章、石井猛  
尾崎敏文、大喜多肇
- ・外科治療委員会：横山良平、石井猛  
川井章、尾崎敏文、田仲和宏
- ・内科治療委員会：陳基明、小川淳  
牧本敦、細野亜古、渡邊健一郎

・放射線治療委員会：角美奈子、井上武宏  
淡河恵津世、秋元哲夫

・中央診断委員会：石田剛、大喜多肇

長谷川匡

・効果安全性評価委員会：金成元

井田孔明、川村眞智子

・データセンター：牧本敦

・検体センター：大喜多肇

・組織バンク：藤本純一郎

・基礎研究協力者：西尾和人、鈴木孝

#### D. 考察

##### (1) 症例登録期間の延長

「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」

2005年1月から開始し、2007年12月末で登録期間は終了する予定であったが、登録例は43例であり、予定登録数の53例には満たないため登録期間を6ヶ月延長し2008年6月30日までとした。効果安全評価委員会に審議をお願いした。

##### (2) JESS04 終了後の次期試験案

臨床試験グループとして次期試験案を提示する必要があるが、実際JESS04の観察期間は3年間であるため、歴史対象としておく事は難しい。

試験案としては、現在、施行しているJESS04の治療期間の短縮や、欧米で行われているVIDE療法の追試を行うなどの案などが考えられる。今後検討する予定である。

##### (3) JESS07臨床試験

データセンターでの業務調整がつかず、また、この臨床試験をサポートする研究費がないためプロトコール作成を中断してい

る状態であるが、新規申請した厚生労働科学研究費の申請が採択されれば、再度着手する予定である。

(4)「日本小児固形がん臨床試験共同機構」への協力体制

臨床試験審査委員会

浅見恵子、川井章

効果安全性評価委員会

井田孔明

プロトコールレビュー委員会

小川淳、渡邊健一郎、平賀博明

共同機構運営委員会委員

麦島秀雄、川井章、陳基明

## E. 結論

ESFT に対する全国的な前向き臨床研究の第 II 相試験が開始されて、予定登録期間の 3 年間にすぎたが、登録数は 43 例で予定登録数の 53 例には達しないため、6 ヶ月間登録期間を延長する事にした。

データセンターでのモニタリングも順調に行われている。重篤な有害事象は、非血液毒性 grade IV は、3 例報告されている。

このうち 1 例は、治療終了後の骨髄異形成症候群で治療関連 2 次がんであり、長期に観察を行う必要があると考えた。

F. 健康危険情報 抗悪性腫瘍剤エトポシドの既知の副作用である二次性悪性腫瘍としての骨髄異形成症候群が報告された。

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし

### 2. 学会発表

①麦島秀雄：がん治療 update：小児がん 第 45 回日本癌治療学会総会、京都、2007. 10

②麦島秀雄：わが国における小児がんの現況、第 48 回弘前がん治療懇話会、弘前、2007. 11

③平井麻衣子、七野浩之、梁尚弘、陳基明、麦島秀雄：診断時に肺転移を認めたが化学療法、放射線療法を先行し最後に外科療法を行った骨盤原発骨肉腫の 1 小児例、第 23 回日本小児がん学会、仙台、2007. 12

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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：「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の標準化に関する研究」

分担研究者 横山良平 国立病院機構九州がんセンター 整形外科 医長

**研究要旨** ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する局所治療としての外科治療の標準化を目的として、日本ユーイング肉腫研究グループによる多施設共同プロトコール JESS041 の登録例を解析した。患者 24 名の局所治療終了例のうち、12 人が外科治療を受けた。発生部位は四肢 9 例、恥骨 2 例、肺 1 例であった。一方、切除が行われなかった 12 例は脊椎・傍脊椎、頭蓋骨などであり、手術適応の考え方において施設間に差はなかった。また、12 例全て適切な切除縁で切除されており、骨軟部腫瘍手術の共通の基盤の上に手術が行われたことがうかがわれた。一方 grade 4 の有害事象（出血）が生じており、今後細かな手技上の問題を解決していくための教育システムの確立の必要性が示唆された。

**A. 研究目的** ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対する外科的治療の位置づけを明確にし、外科治療の標準化を目的として研究した。

**B. 研究方法** 日本ユーイング肉腫研究グループによる多施設共同プロトコール JESS041 の登録例を用いて、局所治療の種類と外科治療 CRF に基づいた手術法の解析を行った。

**C. 研究結果** JESS041 登録開始（2005 年 1 月）より 2007 年 12 月までに登録された 43 名の患者中、適格患者数は 32 名、うち局所治療が終了しているものは 24 名であった。このうち外科治療が行われたものは 12 名、50% であった。外科治療が行われた 12 名の、腫瘍の発生部位は肩甲骨を含む四肢 9 例、恥骨 2 例、肺上葉 1 例であった。一方、外科治療が

行われなかった 12 名では、仙椎を含む脊椎および傍脊椎が 6 例、頭蓋骨 2 例、肋骨 2 例、骨盤腔 2 例であった。これまでに外科 CRF を回収できたのは 8 例であり、これによれば全例で安全な切除縁（治癒的 1 例、広範 7 例）を確保した手術が行われていた。手術の有害事象は、CTCAE ver 3.0 の grade 1 の非感染性の創傷治癒遅延が 3 例、その他のもので grade 2, 3, 4 がそれぞれ 1 例ずつであった。Grade 4 は骨盤発生例で、術中の大量出血により血圧低下が認められたものであった。

**D. 考察** 症例数は少ないが、外科的切除が行われるべきと考えられる部位についてはどの施設でも切除が行われており、局所治療の考え方について施設間で差は認められなかった。また、切除縁も十分に確保した手術が実施されており、外科医、特に整形外科医の取り組み方にも共通の基盤が確立されていることが

うかがわれた。Grade 4 の有害事象が生じた例は、骨盤腔内に大きく増殖する恥骨発生例であったことから相当量の出血があることは許容範囲内であると考えられるが、手術記録を詳細に検討すると、手技的に改善の余地があるところが認められた。骨盤発生 of 悪性骨腫瘍はいまだに手術が難しい部位のひとつであり、挑戦的な意味合いが強いが、切除例の方が予後が良好という報告があり、手術手技の向上に取り組む必要があると考えられる。今後、手術手技の向上を目指した研究、教育体制の確立も必要であろう。

E. 結論 登録例から見る限り、ESFT の外科的治療の必要性や適応は十分に認識されており、ESFT の標準的な局所治療のひとつとなったと言える。一方、骨盤などの手術が難しい部位については更なる手術手技の向上を目指した教育・研究体制が必要と考えられた。

F. 健康危険被害 1例に Grade 4 の有害事象が認められたが回復している。Grade 2 および 3 の患者についても回復もしくは回復傾向にある。ただし 3 例とも手術に伴う有害事象としては予測される範囲内のものであった。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 横山良平 (分担執筆) : 骨腫瘍. 別所文雄、杉本徹、横森欣司 (編) 新小児がんの診断と治療. pp 307-310. 診断と治療社, 東京, 2007
2. Oda Y, Takahira T, Yokoyama R, Tsuneyoshi M. Diffuse-type giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis arising in the sacrum: Malignant form. Pathol International 57: 627-631, 2007.
3. 斎藤祐介、稲垣二郎、永山 淳、永利

義久、横山良平、井野彰浩、西山憲一、岡村 純 : ホジキンリンパ腫瘍の治療後に発症した二次がんの 2 例. 日小血会誌 21 : 172-175, 2007

4. Takahashi D, Nagayama J, Nagatoshi Y, Inagaki J, Nishiyama K, Yokoyama R, Moriyasu Y, Okada K, Okamura J. Primary Ewing's Sarcoma Family Tumors of the lung. A case report and review of the literature. Jpn J Clin Oncol 37:874-877, 2007

##### 学会発表

1. 横山良平 : シンポジウム「整形外科医のための骨・軟部腫瘍」: 悪性軟部腫瘍の診断と治療. 第 80 回日本整形外科学会総会、神戸、2007.
2. 横山良平、麦島秀雄、浅見恵子、石井猛、大喜多肇、尾崎敏文、川井 章、角美奈子、秦 順一、牧本 敦 : 限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療—日本 Ewing 肉腫研究グループ (JESS) の設立と現状報告. 第 40 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、甲府、2007.
3. 木村岳弘、横山良平、飯田圭一郎 : 当院における Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の治療成績. 第 114 回西日本整形・災害外科学会、鹿児島、2007.
4. 飯田圭一郎、横山良平、木村岳弘 : PET にて原発巣が判明した明細胞肉腫の一例. 第 114 回西日本整形・災害外科学会、鹿児島、2007.

#### 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

厚生労働省科学研究費補助金（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  
分担研究課題：小児肉腫の放射線治療の標準化に関する研究

分担研究者 角 美奈子 国立がんセンター中央病院 放射線治療部医長

研究要旨

小児腫瘍の集学的治療における放射線治療は、標準的方法の確立が早急に必要となっている。小児肉腫における臨床試験実施の基盤整備の一環として、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の第 II 相臨床試験を対象に、本研究では放射線治療の品質保証活動を通し放射線治療の質的管理と、小児腫瘍に対する臨床試験の実施を介した放射線治療の標準化について検討した。

放射線治療の品質保証活動の結果、放射線治療計画の策定と実施に関しての問題点が把握可能であり、問題点と解決策の情報共有が臨床試験の質的管理において有効である事が明らかとなった。また、臨床試験における治療の適切な実施と安全性の評価に関し、放射線治療の品質保証活動の有用性に関する情報が取得された。臨床試験の実施とその検証により、問題点が把握され対応策が妥当であったことが本研究により検証可能であったことにより、このような放射線治療に関する品質保証活動が実地臨床の安全性と有効性の向上にも有益であることが示唆される。

A. 研究目的

小児腫瘍の治療戦略における放射線治療の役割は、集学的治療の一環としてその重要性は年々高くなっている。我が国には多くの放射線治療装置が稼働しており、放射線治療を受ける症例数も年々増加しているが、いまだその普及は十分ではない。悪性腫瘍の患者がヨーロッパの 50%前後、アメリカでは 60%前後が何らかの放射線治療を受けているのに対し、我が国では約 25%と未だ十分利用されているとは言えない状況である。しかし、化学療法や手術との併用など集学的治療の一部として治療を受ける機会が増えて

おり、小児腫瘍の標準的治療でも多くの腫瘍で治療の一翼を担っている。

放射線治療は、治療装置そのものや治療計画装置の進歩により、治療方法が以前と比較し大きく変化しており、照射範囲や線量を状況に合わせて細かく設定することが可能となっている。たとえば、CTによる三次元治療計画など放射線を病巣に集中し治療効果を高くしつつ、副作用を軽減する方法が普及しており、治療成績も向上している。ここで問題となるのは、放射線治療の専門的知識を有するスタッフが不足していることであり、ことに小児腫瘍の知識を有しその特殊性

を理解したうえで治療を行うことができるスタッフの育成と普及が我が国では大きな課題である。

悪性腫瘍に対する至適治療の確立には、治療に関する課題を解決するためのよく吟味された臨床試験が必要であり、治療方法の評価には臨床試験による検討が必須である。また、小児肉腫をはじめとする悪性腫瘍に関する治療方法の検討では、治療成績の向上とともに副作用の軽減が重要な課題である。放射線治療においては、その装置の進歩とともに治療計画装置の発達が著しく、高線量領域を病巣に限局し周囲の正常組織の線量低減を意図した治療が可能となっている。

そのような状況において、重要性が高くなっているのは放射線治療の品質管理・品質保証である。悪性腫瘍の治療においては特に治療の一端を担う放射線治療について、方法を適切に策定し実施することにより治療全体の安全性と効果が判定可能となる。特に複数の施設が参加する多施設共同臨床試験では、放射線治療の品質の確保が患者さんの治療の安全性および治療成績に影響するため、実施状況の的確な把握と質的制御を目的とする品質保証活動の責任は非常に大きい。

本研究では小児肉腫に対する臨床試験実施の基盤整備の一環として、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の第 II 相臨床試験（以下、JESS04）を対象に、protocol の策定より改定、放射線治療委員会活動を通じた放射線治療方法の実施状況把握に関するモニタリング、臨床試験の進行に応じた

品質保証活動を実施し、小児腫瘍に対する臨床試験の実施を介した放射線治療の標準化について検討した。

## B. 研究方法

JESS04 では臨床試験の開始前より、放射線治療記載の策定および品質保証に関する記載の作成をはじめ、安全な放射線治療の遂行に関する検討を行っている。これまでの本研究の成果により、放射線治療事務局機能の明確化・放射線治療委員会などの放射線治療品質保証活動に関するシステムが構築され、放射線治療に関する品質保証活動を実施し、症例の解析を通じた問題点の抽出および問題点の共有について検討してきた。昨年度は、明らかとなった臨床試験実施上の問題点の解決案について放射線治療委員会で検討した結果について、protocol の改定を行い課題の解決を試みた。本年度は、protocol 改定による問題点の解決状況について評価を行った。さらに、これまで実施してきた品質保証活動について解析し、今後の臨床試験実施に関する問題点と解決策について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床試験計画書は IRB の審査を経ており、十分に倫理的な配慮を尽くして行った。

## C. 研究結果

放射線治療記載には、①治療装置、②標的体積の設定、③線量分布、④総線量・1 回線量・治療期間、⑤Risk 臓器の線量の評価が規定されており、Case Report

Form と品質保証用提出資料の検討により放射線治療実施症例でこれらの記載が遵守されているか評価を施行した。放射線治療品質管理・保証に関する提出資料としては、①照射録、②治療計画および照射野確認のための照準写真、③CT による三次元治療計画の場合 DRR 画像、Beams Eye View、GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料、線量分布図、リスク臓器の線量が評価できる DVH を提出することを放射線治療記載上で明確化し、放射線治療終了後に事務局に提出していただいた。

提出資料の review は放射線治療事務局では到着後 1 週間以内に施行し、早期に問題点の把握と対応が可能となるようにシステム化を行った。ここで不明であった治療内容や問題点を治療担当医に連絡し内容を記録した。

放射線治療委員会では、①総治療期間、②1 回線量と分割方法、③総線量、④治療計画装置、⑤治療装置、⑥標的体積の設定、⑦照合、⑧照射方法、⑨線量分布、⑩Risk 臓器の線量の 10 項目について、それぞれ protocol 遵守・逸脱・違反について定義し、日本放射線腫瘍学会認定医による review を実施し判定を施行するシステムを構築した。

昨年度までの放射線治療に関する品質保証活動で明らかとなった問題点は、①総線量設定に関する違反・逸脱  
②標的体積の線量設定と Risk 臓器の線量制約の整合性の 2 点であり protocol 改定により総線量および Risk 臓器線量制約の優先の明確化を実施した。

本研究では、これらの問題点に関する対応の評価を含め品質保証活動について検証を実施した。1 回線量と分割方法、治療計画装置、治療装置、照射方法については全例で遵守されており、総線量の設定も protocol 改定後は逸脱・違反はなく品質保証活動の成果とともに、本 protocol に係る担当者間の情報共有の効果が明らかとなった。しかしながら、標的体積の設定、照合、線量分布、Risk 臓器の線量に関して提出された資料で評価が困難である場合があり、品質保証活動上の問題点も明らかとなった。放射線治療記載の遵守が確認できた症例は、標的体積の設定 81%、照合 75%、線量分布 81%、Risk 臓器の線量 88% であり、これらの項目に関する情報の収集および遵守率の向上が今後の課題となる。

#### D. 考察

多施設共同臨床試験においては参加施設の状況で実施可能な治療計画を立案するとともに、実施状況を適切に把握可能なシステムの構築が必要である。放射線治療においては、治療施設の治療装置および治療計画装置などの設備が治療実施内容に影響しうる点で、実施状況の把握が必須となる。

本研究における品質保証活動を通じ本研究で構築した放射線治療に関する品質保証システムは、装置の進歩とともに複雑化している放射線治療方法について、内容の評価と安全性の担保に関する専門的な検討が可能であり、今後の小児腫瘍に関する多施設共同臨床試験における放射線治療のあり方について

有意義な情報の蓄積が可能であることが示唆された。特に、protocol 改定前後における総線量の遵守状況の変化は、臨床試験の結果に重大な影響を与える因子の質的管理の成功例として今後の Protocol 作成に有意義な情報を提供している。

我が国でも臨床試験の実施を通じての治療の標準化が検討されているが本研究では、日本横紋筋肉腫研究グループ高リスク群臨床試験につづき、JESS04 を対象とした放射線治療の品質管理・品質保証のシステム化を構築し、その実効性について検討してきた。本研究で明らかになった臨床試験における放射線治療の問題点は、各施設の治療装置や治療計画装置の質的状況が異なり放射線治療に係るスタッフも十分確保されていない状況で、集学的治療の一環としての放射線治療の安全性や適格性をいかに確保するかという課題である。

小児の悪性腫瘍の治療は集学的治療であり、関係する医療者間の情報の共有および治療内容への影響の相互理解が、治療方法のみならず、治療効果や有害事象とも密接に関連している。臨床試験の実施とその検証により、問題点が把握され対応策が妥当であったことが本研究により検証可能であったことにより、このような放射線治療に関する品質保証活動が実地臨床の安全性と有効性の向上にも有益であることが示唆される。

本研究の成果としての放射線治療品質保証活動およびシステム構築は、今後多くの臨床試験の立案および安全性・有効性への信頼確保について有用な情報

を提供していると考えられる。

集学的治療である JESS04 では、根本的な課題である小児科医・整形外科などの手術担当医・病理医と放射線腫瘍医など多数におよぶ担当者間の情報共有が臨床試験開始前より課題として指摘されていた。この点についても本研究の成果は、品質保証活動による情報共有の成果検証されており、一方で課題として明らかとなった情報収集の強化についても担当者間での連携の必要性が示唆されている。

## E. 結論

臨床試験の安全かつ確実な実施には、臨床試験計画に基づく治療の実施とその評価システムの構築が重要であり、治療実施における問題点と解決策の情報共有が必要である。臨床試験における放射線治療の品質保証活動は、放射線治療のみならず臨床試験全体の品質管理において重要な役割を果たし、実地臨床の質的向上にも貢献しうる。

本研究の成果としての放射線治療に関する品質保証活動およびシステム構築は、今後の臨床試験の実施においてその安全かつ確実な実施のための有効な手段であり、臨床試験自体への信頼確保に直結していると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Uno T, Sumi M, et al., Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: results of the 1999-2001 patterns of care study nationwide process survey in Japan. *Lung Cancer*, 56:357-362, 2007.

Sekine I, Sumi M, et al., Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.  
Jpn J Clin Oncol., 37: 175-180, 2007.

Shimizu T, Sumi M, et al., Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-disease Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years or Older.  
Jpn J Clin Oncol., 37: 181-185, 2007.

## 2. 学会発表

角美奈子・馬屋原博 他. 日本放射線腫瘍学会第 20 回学術大会(福岡、2007/12/12-14). 前立腺癌に対する前立腺全摘術後の PSA 再発に対する放射線治療.

## 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

厚生科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
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  
分担研究報告書

東京小児がん研究グループ Tokyo Children's Cancer Study Group  
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 ALL L04-16 解析結果

分担研究者 小原 明（東邦大学医学部教授・東京小児がん研究グループ ALL 委員会委員長）

研究要旨

【目的】小児期に発症する急性リンパ性白血病 ALL に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性と安全性の証明。【対象】1歳から18歳未満の未治療 ALL 症例【試験期間】2004年11月から2006年1月【評価項目】Primary endpoint：早期強化療法終了後の寛解症例割合、secondary endpoints：寛解導入率、有害事象発生割合。【試験方法】後期第二相臨床試験。電子 CRF を採用。被験者は未成年であるが、アセント取得に努めた。【結果】試験期間1年3か月で目標症例数150例が参加。1.早期強化療法終了後の寛解症例割合97.0%。2.寛解導入率97.3%。3.有害事象発生はいずれも想定内の事例であった。【評価】本研究で実施した寛解導入療法、早期強化療法は有効かつ安全な治療であることが示された。問題点として endpoint 評価に関する事項と、プロトコル記載に関する事項が挙げられたが、いずれも今後克服可能な課題であった。

I. 研究概要

研究グループ：東京小児がん研究グループ  
研究代表者：小原 明  
（東邦大学医学部）  
グループ代表：土田昌宏  
（茨城県立こども病院）  
データセンター：牧本 敦  
小児がんデータセンター  
（国立がんセンター中央病院）  
統計担当：大橋靖雄  
データマネージャー：木原美和・川上貴弘  
試験開始：2004年11月6日  
プロトコル改訂：2005年3月14日  
登録終了：2006年1月23日  
追跡終了：2006年5月31日  
主たる解析：2007年11月24日

○ 研究目的

小児急性リンパ性白血病（ALL）に対する標準的治療確立のための第一歩として、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法および

早期強化療法の有効性と安全性を評価する。  
○ 対象症例  
TCCSG 適格性基準  
(1) 急性リンパ性と診断されている。  
(2) 登録時年齢が1歳以上、18歳未満。  
(3) 抗がん剤投与・放射線治療の既往、TCCSG 登録前30日以内のステロイド剤の既往がない。  
(4) プレドニゾン単独先行投与が施行可能な全身状態である。  
(5) TCCSG 登録、プレドニゾン投与開始、および中央診断用検体送付について代諾者の同意が得られている。  
Day8 登録時の適格基準  
(1) 臨床試験参加について代諾者の同意が得られている。なお、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するように努力する。  
(2) 本試験のプロトコル治療の支障となる臓器障害がない。  
(3) 7日間のプレドニゾン単独先行投与が

プロトコルの計画投与量に従って行われている。

### ○ エンドポイント

**Primary endpoint:** 早期強化療法終了時における完全寛解割合

**Secondary endpoints:**

- 1) 寛解導入終了時における完全寛解割合。
- 2) 寛解導入療法および早期強化療法の有害事象発現割合。

### ○ 予定症例数、登録期間、追跡期間、総研究期間

予定症例数 150 例、登録期間 1.5 年、追跡期間：登録終了後 3 か月、総研究期間：1 年 9 か月。

### ○ 中間解析

本試験治療が、すでに TCCSG 内で標準治療のプラクティスとして広く行われており、本試験がその再評価の意味の強い Phase IV 的な試験であること、および、全試験期間が 2 年未満と比較的短いことから、本試験においては、中間解析は行わない。

### ○ 最終解析

最終症例の登録から 1 年 9 か月をもって最終解析を実施する。

## II. 研究結果

### 1. Primary endpoint:

第 III-8 項解析対象 PPS1, PPS2 を参照の事。

#### ■ 早期強化療法終了時における完全寛解割合

- 1) プロトコル定義による寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	10	125	135
(%)	7.41	92.59	PPS1*
95%CI : 86.62 - 96.21			

- 2) プラクティカルな寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	4	131	135
(%)	2.96	97.04	PPS1*
95%CI : 92.14 - 99.33			

### 2. Secondary endpoints

第 III-8 項解析対象 PPS1, PPS2 を参照の事。

#### ■ 寛解導入終了時における完全寛解割合

- 1) プロトコル定義による寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	14	96	110
(%)	12.73	87.27	PPS2*
95%CI : 79.53-92.50			

- 2) プラクティカルな寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	3	107	110
(%)	2.73	97.27	PPS2*
95%CI : 91.64-99.72			

#### ■ プレドニゾン単独先行投与の有害事象安全性解析対象 149 例。同意撤回による 1 例の除外。

(NCI-CTC Grade3, Grade4)非血液毒性。

便秘 (2.86%, 0%)、AST 値 (5.71%, 2.86%)、ALT 値 (4.29%, 2.86%)、血清 Amylase 値 (1.43%, 0%)、高血糖 (2.14%, 0%)、呼吸困難 (0.71%, 0%)、発熱性好中球減少 (7.14%, 0%)、好中球減少なし感染 (2.14%, 0%)、アレルギー反応 (0.71%, 0%)、腫瘍融解症候群 (0.71%, 0%)。

#### ■ 寛解導入療法の有害事象発現割合

安全性解析対象 136 例。中止・同意撤回 13 例を除外。

(NCI-CTC Grade3, Grade4)非血液毒性。頻度順。発熱性好中球減少 (39.71%, 0%)\*1、ALT 値 (35.29%, 8.82%)、AST 値 (21.32%, 2.94%)、便秘 (13.97%, 0%)、総ビリルビン値 (10.29%, 0%)、口内炎・咽頭炎 (4.41%, 0%)、嘔吐 (2.21%, 0%)、疼痛 (1.47%, 0.74%)、神経障害運動性 (0.74%, 0.74%)\*2、下痢 (1.47%, 0%)、呼吸困難 (1.47%, 0%)、低酸素血症 (1.47%, 0%)、アレルギー反応・過敏症 (1.47%, 0%)、SIADH (1.47%, 0%)、血清 Amylase 値 (0.74%, 0%)、高血糖 (0%, 0.74%)、中枢神経系の出血 (0%, 0.74%)\*2、痙攣発作 (0.74%, 0%)。

\*1 : 寛解導入療法 B 実施中の肺真菌感染症、肺葉部分切除。

\*2 : 寛解導入療法 B 実施中の VCR による嘔声。

\*3 : 寛解導入療法 B 実施中の出血性梗塞、治療再開可能であった。

#### ■ 早期強化療法の有害事象発現割合

安全性解析対象 134 症例、寛解導入療法中の 2 症例を除外。

(NCI-CTC Grade3, Grade4)非血液毒性。頻度順。ALT 値 (30.6%, 2.99%)、AST 値 (28.36%, 0.75%)、発熱性好中球減少 (19.4%, 0.75%)、好中球減少

なしの感染(5.22%, 0%)、総ビリルビン値(2.99%, 0%)、便秘(2.99%, 0%)、アレルギー反応・過敏症(0.75%, 1.49%)\*1、高血糖(1.49%, 0%)、血清 Amylase 値(0.75%, 0.75%)、口内炎・咽頭炎(1.49%, 0%)、嘔吐、下痢(1.49%, 0%)、低酸素血症(0.75%, 0%)、気分変動(0.75%, 0%)、痙攣発作(0.75%, 0%)、疼痛(0.75%, 0%)。

\*1：早期強化療法 A 実施中の血小板輸血によるアナフィラキシー症状。

### III. 研究方法

#### 1. 電子的 CRF (e-CRF) によるデータ管理。

本臨床研究は、小児がんデータセンター(国立がんセンター内)のコントロールの下に実施した。本研究のデータマネジメントの問題点は、1) 多施設共同研究であり、参加する医師が多数に及ぶ。2) 参加医師は本格的臨床試験には不慣れである。3) 造血器腫瘍の臨床試験では、層別化治療が多剤で実施され、収集すべき変数が膨大である。4) 限られた予算と人員で、短期間に確実なデータ収集を必要とすること。等が挙げられた。これらの問題点を克服する目的で、本臨床研究では電子的 CFR を導入した。

参加症例 1 例に対して電子的 CRF を格納した 1 個の USB メモリーチップをあてがい、これに入力された値を臨床試験記録の原簿とした。この電子的 CRF では登録時の適格性チェック、リスク判定が実施され、規定された各ポイントの臨床情報を現場の医師が入力し、規定された時期に暗号化されてインターネットでデータセンターのサーバーに収集された。試験終了後、各々の USB メモリーチップは回収された。

#### 2. アセントの取得

本研究では被験者からアセントを取得した。本研究の被験者は 1 歳以上 18 歳未満の未成年者である。試験参加同意は、親権を有する代諾者から得た。しかしながら試験企画当初から、臨床試験の目的を説明して理解が得られるであろう年齢(概ね 10 歳以上)からは、試験参加のアセントを取得することとした。

#### 3. 二段階登録

小児期に発症する造血器腫瘍は、成人のそれと比べて低頻度である。従って発生するほとんどの症例が臨床試験参加対象となる事が予想される。このような背景で臨床試験を実施するためには、倫理的に十分な配慮を行いながら、なおかつ症例のセレクションバイア

スを可能な限り排除する必要がある。この問題を克服する目的で、本研究では 2 段階登録を実施した。

#### 第 1 段階登録：TCCSG 登録

研究実施期間に参加施設で発生した、全ての白血病症例(1 歳から 18 歳未満)に対して、急性リンパ性白血病と診断され、プレドニゾン単独治療開始可能と判断されれば、症例登録の説明を実施し、同意を取得した。本試験では 150 症例登録を目標症例数とした。

#### 第 2 段階登録：day 8 登録

TCCSG 登録が実施された後に、プレドニゾン単独先行投与 7 日間が施行され、この間に白血病細胞の免疫細胞学的診断、キメラ遺伝子検索が行われる(診断精度の確保)。被験者(被験者家族)に対して、この間に十分な時間をかけて、本臨床試験に関する説明を実施して試験参加同意を取得する(倫理性の確保)。臨床試験参加不同意、臓器障害などによる試験参加不適格、診断の誤り・対象外病型などがこの間に除外される(対象症例の適格性の担保)。

#### 4. 参加施設・症例登録

TCCSG63 施設中、IRB 承認の得られた施設は 51 施設である。試験開始から 6 ヶ月間で 41 施設(約 80%)の施設の倫理審査承認が得られ、審査申請からみた承認率は 100%であった。

研究期間中 39 施設から 150 症例の試験参加が得られた(表 1)。1 施設 5 症例以上の試験参加は 10 施設であった。試験参加症例の集積は、従来の TCCSG 臨床研究からの予測値よりも良好であり、試験登録期間 1 年 6 か月よりも早く、1 年 3 か月で目標症例数に到達した。150 症例中 14 症例で、day 8 までに試験参加中止(評価対象外)となった。この理由は次項で示す。

#### 5. 患者背景

##### 1) 登録時年齢

1 歳から 6 歳	97 例
7 歳から 9 歳	23 例
10 歳から 18 歳	29 例

##### 2) 性別

男児 85 例 女児 64 例

### 3) 層別化リスク分類別症例数

リスク	SR	HR	HEX	HEX/SCT	中止
初期	55	68	13	0	14
Day8	51	55	19	11	14

#### 4) 白血球細胞キメラ遺伝子検索

E2A/PBX1	10 例
ETV6/AML1	31 例
MLL/AF4	2 例
MLL/AF9	2 例
BCR/ABL	本試験不適格 3 例

### 6. プロトコール治療参加中止症例 14 例

#### 1) 試験対象外病型と最終診断された 7 症例。

Ph+ ALL	3 例
AML	1 例
成熟 B 細胞白血病	1 例
Myeloid/NK leukemia	2 例

#### 2) 試験参加前の感染症 1 例

#### 3) IRB 未承認施設への転院 1 例

#### 4) プロトコール違反 1 例\*

#### 5) 同意撤回・公開拒否 1 例

#### 6) 治療拒否 2 例

\*: 規定された 7 日間のプレドニゾン単独先行投与をせずに、プロトコール治療を開始した。

#### 寛解導入療法中の中止症例 2 症例

#### 1) 重症感染症による中止 1 例\*

#### 2) 治療拒否 1 例

\*: candida による肝膿瘍・腎膿瘍・皮下膿瘍・無気肺

### 7. 効果安全性評価委員会審査

3 名のグループ外委員による効果安全性評価委員会審査を受審した。

#### 1) 安全性評価について指摘を受けず、研究継続が認められた。

#### 2) プロトコール内容の変更は求められなかった。

#### 3) primary endpoint 評価に必要な早期強化療法終了後の骨髄検査未実施の症例が有ることが指摘され、注意喚起を指示された。

#### 4) 薬物投与実投与量に対する、研究責任者の判定が「許容範囲」としている事が多いことが指摘された。

#### 5) IRB 審査未提出の施設に対して指導するよう指摘された。

### 8. 解析対象

endpoints 評価に当たり、解析対象を以下のように定義した。

#### 1) Full Analysis Set (FAS)

全治療症例から不適格例および何らかの理由でデータ使用不可例を除いた集団。本臨床試験では、登録 150 症例のうち、公開拒否の 1 例 (day 8 までの中止症例) を除く 149 例を FAS とした。

#### 2) Per Protocol Set (PPS)

FAS から観察不備によって効果判定が行えなかった例、および重大なプロトコール違反を除いた集団。本臨床試験では、寛解導入療法後に効果判定を行い得た 135 例を PPS1 とし、強化療法後に効果判定を行い得た 110 例を PPS2 とした。

#### 3) Safety Analysis Set (SAS)

FAS から観察不備や中止により安全性判定が行えなかった例を除いた集団。本臨床試験では、プレドニゾン単独先行投与を行った 149 例を SAS1、寛解導入療法に進んだ 136 例を SAS2、強化療法に進んだ 134 例を SAS3 とした。

なお、プレドニゾン単独先行投与においてプロトコール治療を中止した症例のうち、9 症例で安全性データが欠測となったため、これらは SAS1 と定義したものの、有害事象の過小評価につながるため、実際の計算上は分母に含めなかった。

#### 4) プラクティカルな完全寛解

骨髄塗抹標本で、芽球は全有核細胞の 5% 未満であり、明らかな白血球細胞を認めない事が確認されれば、プラクティカルな完全寛解として、endpoints 評価に用いた。

## IV. 実施結果の問題点個別評価

### 1. endpoints 評価に関する事項

2 つの問題点が指摘される。1) 規定された 12 週における骨髄検査が不実施で、endpoint が評価できない症例が発生した事。2) プロトコールで定義した完全寛解の条件を満たさず、しかしプラクティカルには血液学的寛解と考えられる症例の存在。

いずれの問題も臨床試験の endpoints 評価に関わる重大事項である。問題 1) の原因は、臨床試験参加医師が試験目的を十分に理解していなかったという初歩的な過ちによる所が大きい。また従来骨髄検査を実施していなかった 12 週というタイミングでの骨髄検査を指示し、この実施タイミングを強調して記載していないプロトコール記載不備も原因である。試験開始後のモニタリングで、未実施例が複数確認された為、参加施設に注意喚起を行い、

その後は未実施例が減少した。Primary endpoint 解析では、解析対象を FAS ではなく PPS2 にしたことにより対応したが、本来評価されるべき 24 症例が判定された無かった。

問題 2) は、複合的な要因に起因する。白血病の完全寛解は通常、末梢血液所見の正常化、芽球の消失、骨髓塗抹標本における芽球の消失 (5%未満) により定義される。骨髓検査実施のタイミングは主治医の判断により実施されるが、本臨床試験のプロトコールでは実施タイミングを規定する必要性から、末梢血液所見の正常化を定義し、芽球の消失を適正に評価しうる観察に適した骨髓塗抹標本を得られていることを担保する目的で、「骨髓細胞密度の正形成」を定義に盛り込んだ。その結果、プロトコールに記載した定義は以下ようになった。

#### プロトコールによる完全寛解の定義 (プロトコール 4.3.1 項)

以下の(1)-(4)をすべて満たした状態を「完全寛解」と定義する。

- (1)末梢血液所見で次の1-4を全て満たしている。
  - 1.G-CSFの影響なしに好中球数が 500/mm<sup>3</sup>以上。
  - 2.輸血に依存せず、血小板数 80,000/mm<sup>3</sup>以上。
  - 3.輸血に依存せず、ヘモグロビン 8g/dl 以上。
  - 4.末梢血スメアの観察で白血病細胞を認めない。
- (2)白血病による臨床症状の消失。
- (3)白血病細胞の臓器または髄外浸潤の消失。
- (4)正形成骨髓に近い骨髓密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は全有核細胞の 5%未満であり、その芽球は明らかな白血病細胞の有しない。

その結果、このプロトコールに定義した完全寛解の条件を満足しないが、しかし臨床的には血液学的寛解と判定される症例が発生した (寛解導入療法終了時 6 例、早期強化療法終了時 11 例)。

条件を満足しない理由は以下であった。

	寛解導入療法終了時	早期強化療法終了時
症例数	6	11
末梢血所見		
好中球<500	4	7
血小板<8 万	1	0
Hb<8	5	5
骨髓所見		
細胞密度	2	1
3 系統の増殖	1	0
その他	0	1

いずれの症例も従来の判断からすれば、血液学的寛解と判定されることから、解析では「プ

ラクティカルな寛解」として表現した。

今後、白血病プロトコールの寛解判定基準の記載は、従来の定義「末梢血液所見の改善、かつ骨髓中の芽球割合 5%未満」を採用しながら、実施運用可能な規定にする必要がある。

#### 2.症例登録適格性に関する事項

2つの問題点が指摘される。1) day8 登録までのプロトコール違反治療。2) 電子 CRF 不慣れによる登録送信ミス。

Day8 登録までに 2 例のプロトコール違反が発生した。1 例は無理解による事例で、day8 に実施を規定した髄注治療が実施されなかった症例、1 例は週末対応の為に day8 末梢血評価の前 day 7 に、初回 VCR を投与した事例。後者は day 8 リスク判定ができないために、不適格中止となった。

本試験では電子 CRF を初めて採用した。試験開始直後、複数の施設で初期設定に手間取り、また操作ミスの為にデータセンターのサーバーにデータ (登録情報) が送信されないまま試験開始された症例が発生した。またデータ送信の遅れ (怠慢による) が 3 例あり、嚴重注意した。

#### 3.プロトコール逸脱に関する事項

規定された治療から逸脱した症例が、寛解導入療法 A で 11 例、寛解導入療法 B で 28 例、早期強化療法 A で 11 例、早期強化療法 B で 1 例報告された。いずれも感染症、肝機能障害、総ビリルビン値の異常、頭蓋内出血 (1 例) による治療タイミングの遅れであり、許容範囲であった。

総ビリルビン値の異常に対する VCR 投与変更に関して、プロトコール記載不備があり複数施設から問い合わせを受け、途中でプロトコール改訂を行った。(後述)

#### 4.治療開始規準不遵守に関する事項

プレドニゾン単独先行投与開始は遵守された。day8 以後 VCR 投与開始に関して、1 例の逸脱があった (既述)。

早期強化療法開始規準不遵守が、9 症例発生した。開始基準好中球数 500/mm<sup>3</sup> 以上を満たさずに開始したプロトコール違反が 6 例、規定した day50 以前に開始したプロトコール逸脱が 3 例であった。いずれも寛解が確認され、血小板数は十分に回復している状態での早期強化療法開始であった。好中球数 500/mm<sup>3</sup> 未満の開始症例に関しては、感染症などの危険性、並びに早期強化療法中止規準

との不整合が生じることからプロトコール違反とした。

早期強化療法の適切な開始時期、即ち治療強度を下げることなく、治療安全性を担保できる開始時期をプロトコールで規定することは難しく、寛解導入療法終了後からの血液回復状態のデータを多数例収集し、適切な規準を作る必要がある。

#### 5.投与量・投与変更に関する事項

投与量不遵守はステロイド投与量で報告され、そのほとんどは5週以後の漸減投与の投与量設定であった。いずれも許容範囲の不遵守であった。

投与変更は、VCRで総ビリルビン値高値に対して実施された。プロトコール記載が不適切であったために、必要以上の減量が14例で実施された。試験途中でVCR投与変更規準を改訂し、その後逸脱症例は発生しなかった。

#### 6.プロトコール記載不備に関する事項

投与量変更に関して、プロトコール記載不備があった。総ビリルビン値T-Bil上昇に伴うVCRの減量とスキップについて、プロトコールの記載不備と15次研究までの減量規準との違いによって、規定外の減量が行われた症例が生じた。

(誤解) T-Bil 1.5-2.0mg/dl は半量に減量して投与。15次研究まではこの規定で行っていた。

(正) T-Bil 2mg/dl 以上でスキップ、「スキップ後の再開」は1.5以上-2.0mg/dl 未満では半量にて再開、1.5mg/dl 未満では減量せず再開。また、寛解導入療法中にT-Bil値異常・末梢神経障害・けいれん・SIADHにより規定通り治療変更した場合、VCR投与は第6週day36(通常の5回目VCR投与時期)を越えて再開しない。中止する。

#### V.総合評価

東京小児がん研究グループ TCCSG はこれまで30数年に渡り小児期に発症する急性リンパ性白血病ALLに対して臨床研究を実施してきたが、今回初めて本格的なデータセンターコントロールの下に臨床試験を実施した。1年3ヶ月間の登録期間に順調にALL症例が登録され、12週間のプロトコール研究が計画通り実施された。

本臨床試験で実施した12週間の寛解導入療法、早期強化療法は、従来からTCCSGで行われていた治療であり実験的な要素はない。しかしながら、詳細な有害事象の把握、厳格

な寛解確認など、本研究が初めての試みであることも多く、その治療の有効性と安全性試験は本研究により初めて実証された。

有効性は、primary endpointとして早期強化療法終了時点の寛解症例割合で評価した。プロトコール理解不足と寛解定義の困難さにより、primary endpoint 評価症例数が当初の予定よりも減少したことは大きな反省点であったが、寛解症例割合は予想と相違なく、治療の有効性が証明された。

治療の安全性は、NCI-CTC 評価基準により有害事象がリアルタイムに把握され、評価された。Grade3,4の非血液毒性は想定内の事例であり、重篤な例は1例の頭蓋内出血、1例の重症真菌感染症であった。L-Asparaginase有害事象の把握は今後の課題として残った。

本臨床試験を通じた反省点・課題は既に前項の「問題点個別評価」に詳しく述べた。参加施設医師が臨床試験に慣れることにより克服される問題と、プロトコール設計と記載の最適化により解決すべき問題があることが明らかとなった。

以上から、04-16研究で実施した小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法、早期強化療法は有効かつ安全な治療であることが、本臨床試験により示された。

#### VI. 定期モニタリングレポート(添付資料3参照)

表1 参加 150 症例 (2006 年 1 月 23 日登録終了時点)

施設名	登録症例数 (中止症例)
茨城県立こども病院	4
熊本大学医学部附属病院	2
慶応義塾大学病院	3 (2)
群馬県立小児医療センター	2
群馬大学医学部附属病院	2 (1)
国立病院機構 熊本医療センター	2 (1)
国立成育医療センター	7 (2)
済生会横浜市南部病院	1
埼玉医科大学病院	4
埼玉医科大学総合医療センター	2 (1)
埼玉県立小児医療センター	17 (1)
さいたま市立病院	1
埼玉社会保険病院	2
順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
昭和大学藤ヶ丘病院	5 (2)
信州大学医学部附属病院	7
聖マリアンナ医科大学附属病院	3
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	1
聖路加国際病院	6 (1)
千葉県こども病院	4
千葉大学医学部附属病院	2
筑波大学医学部附属病院	6 (2)
帝京大学医学部附属市原病院	4 (1)
帝京大学医学部附属溝口病院	1
東海大学医学部附属病院	3
東京医科歯科大学医学部附属病院	2
東京慈恵会医科大学附属病院	1
東京大学医学部附属病院	5
東京都立駒込病院	1
東邦大学医学部附属大森病院	6 (1)
獨協医科大学病院	5
都立清瀬小児病院	7 (1)
長野県立こども病院	2
成田赤十字病院	10
日本医科大学付属病院	5
前橋赤十字病院	5
武蔵野赤十字病院	1
山梨大学医学部附属病院	1
横浜市立大学医学部附属病院	5 (1)

## 分担研究者の研究発表

### 論文発表

- 1 Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M: Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol* 85(1):36-40, 2007
- 2 栗林智子, 小原明: やさしい血液のはなし: 輸血の最新事情. *チャイルドヘルス* 10(7):26-29, 2007
- 3 小原明 (分担): 免疫抑制療法で治療された小児再生不良性貧血の長期予後, *Annual Review 2007 血液* (高久史磨, 溝口秀昭, 坂田洋一, 金倉謙, 小島勢二 編)p55-61. 中外医学社, 東京, 2007
- 4 小原明 (分担): 血液製剤の適応と管理・供給 A-輸血用血液 3.顆粒球輸血, *スタンダード輸血検査テキスト 第2版* (認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会 編)p171-175. 医師薬出版株式会社, 東京, 2007
- 5 小原明: 子供の薬-私なら今これを使う 小児の日常よく使われる薬とその使い方 21.造血薬. *小児科臨床* 60(12):2463-2468, 2007
- 6 小原明: 小児再生不良性貧血に対する免疫抑制療法. *血液・腫瘍科* 55(5):587-592, 2007
- 7 小原明: 小児白血病リンパ腫の診療と臨床研究. *小児内科* 39(12):2114-2116, 2007
- 8 鈴木徹臣, 真々田容子, 甲田恭子, 村田敬寛, 小原明, 小島勢二, 石黒精: 再生不良性貧血への免疫抑制療法から約1年後に発症した急性リンパ性白血病の1例. *日本小児血液学会雑誌* 21(5/6):247-251, 2007
- 9 Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Morimoto A, Otsuka Y, Ohga S, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S: Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 111(3):1054-1059, 2008
- 10 小原明 (分担): 貧血, 講義録小児科学 (佐地勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編)p95-96. *メディカルビュー*, 東京, 2008
- 11 小原明 (分担): 血液の仕組み, 講義録小児科学 (佐地勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編)p572-573. *メディカルビュー*, 東京, 2008
- 12 小原明 (分担): 出血傾向, 講義録小児科学 (佐地勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編) *メディカルビュー*, 東京, 2008
- 13 小原明: 日本における小児再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状-日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988-2005年-. *日本小児血液学会雑誌* 22(1):53-62, 2008
- 14 小原明: 小児期に発症する再生不良性貧血などの造血障害性疾患の臨床像に関する疫学調査 (小児血液再不貧 2005 研究). *日本小児血液学会雑誌* 22(1):63-69, 2008

### 学会発表

- 1 徳山美香, 下平佳代子, 内野由美子, 和田泰三, 小原明, 月本一郎, 笠原善仁, 小泉晶一: リンパ球にのみ CD95(Fas)体細胞性遺伝子変異を有する自己免疫性リンパ増殖症候群. 第110回日本小児科学会学術集会 京都(2007.4)
- 2 金井哲夫, 川田典子, 渡邊善則, 塩野則次, 遊佐貴司, 中村ゆり, 小山信彌, 小原明: 自己血由来クリオプレシピテートの品質管理と市販クリオ製剤の使用調査. 第55回日本輸血・細胞治療学会総会 名古屋 (2007.5)
- 3 小原明: 東京小児がん研究グループの成り立ちと ALL 治療戦略. 九州山口小児がん研究グループ学術集会 下関(2007.7)
- 4 吉見礼美, 真部淳, 小原明, 土田昌宏, 小島勢二: 日独における小児再生不良性貧血と低形成性 RA の診断と治療方針の比較. 第69回日本血液学会第49回日本臨床血液学会合同総会 横浜(2007.10)
- 5 小原明, 小坂嘉之, 土田昌宏, 麦島秀雄, 矢部普正, 森本哲, 大賀正一, 月本一郎, 別所文雄, 中畑龍俊: 後天性再生不良性貧血に対する免疫抑制療法後の再発例の検討. 第69回日本血液学会第49回日本臨床血液学会合同総会 横浜(2007.10)

- 6 小川千登世, 康勝好, 金子隆, 後藤裕明, 太田節雄, 真部淳, 小原明, 花田良二, 土田昌宏: TCCSG L95-14 および L99-15 にて治療後に再発した小児急性リンパ性白血病の予後. 第 69 回日本血液学会第 49 回日本臨床血液学会合同総会 横浜(2007.10)
- 7 徳山美香, 小原明, 石田也寸志, 脇口宏, 稲井郁子, 真部淳, 野田幸弘, 杉田完爾, 金兼弘和, 笠原善仁, 小泉晶一: 自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)における DNT 細胞の表面抗原発現パターンと TCR repertoires の多様性の検討. 第 69 回日本血液学会第 49 回日本臨床血液学会合同総会 横浜(2007.10)
- 8 矢部晋正, 小林良二, 土田昌宏, 小原明, 森本哲, 大賀正一, 中畑龍俊, 麦島秀雄, 別所文雄, 小島勢二: 再生不良性貧血に対する HLA 一致同胞間移植前処置; CY+ATG と Flu+CY+TAI/TLI の比較. 第 69 回日本血液学会第 49 回日本臨床血液学会合同総会 横浜(2007.10)
- 9 Takahashi Y, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Morimoto A, Ohga S, Bessho F, Tsukimoto I, Nakahata T, Kojima S: Decreased incidence of clonal evolution to myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia with monosomy 7 in children with aplastic anemia following reduced use of G-CSF. 49th annual meeting of American Society of Hematology Atlanta, USA(2007.12)
- 10 後藤裕明, 井上裕靖, 小川千登世, 犬飼岳史, 福島敬, 矢部晋正, 菊地陽, 小池和俊, 福島啓太郎, 磯山恵一, 齋藤友博, 小原明, 花田良二, 土田昌宏, 岩元二郎, 堀田紀子, 永利義久, 岡村純: ダウン症候群に合併した急性リンパ性白血病の臨床的検討. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 11 高橋義之, 小原明, 小林良二, 矢部晋正, 土田昌宏, 麦島秀雄, 森本哲, 大賀正一, 別所文雄, 月本一郎, 中畑龍俊, 小島勢二: 小児再生不良性貧血からモノソミー7 を伴う MDS への移行: 前方視的治療研究開始に伴う移行頻度の減少について. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 12 高橋浩之, 小原明, 齋藤正博, 福島敬, 梶原道子, 小嶋靖子, 菊地陽, 小川千登世, 前田美穂, 塩原正明, 康勝好, 真部淳, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 急性リンパ性白血病の染色体・遺伝子異常と予後: TCCSG ALL L95-14・L99-15 研究. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 13 小原明: 再生不良性貧血委員会疫学調査事業報告. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 14 小嶋靖子, 三井一賢, 直井和之, 内野由美子, 徳山美香, 小原明: 急性白血病治療中の Febrile neutropenia に関する検討. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 15 松本正栄, 小池和俊, 森鉄也, 牧本敦, 菊地陽, 秋山政晴, 小川千登世, 大木健太郎, 梶原道子, 滝田順子, 小原明, 柳町昌克, 海老原康博, 矢部晋正, 加藤俊一: TBI/VP-16/CY の前処置で UCBT を施行した ALL の 17 例. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 16 清河信敬, 藤本純一郎, 田口智子, 塩沢裕介, 齊藤洋平, 大喜多肇, 梶原道子, 福島敬, 河崎裕英, 犬飼岳史, 牧本敦, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 東京小児がん研究グループ ALL 治療第 16 次研究 (TCCSG L04-16/06-16) におけるマーカー中央診断. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 17 多賀崇, 伊藤剛, 浅見恵子, 井上雅美, 吉益哲, 菊地陽, 杉田憲一, 鈴木信寛, 真部淳, 岩崎史紀, 小原明: Congenital Dyserythropoietic Anemia の全国調査-日本小児血液学会再生不良性貧血委員会事業-. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 18 直井和之, 内野由美子, 三井一賢, 小嶋靖子, 徳山美香, 小原明, 渋谷和俊: 巨大に拡張した盲腸炎 Typhlitis により死亡した急性単球性白血病の一例. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 19 徳山美香, 高橋浩之, 菊地陽, 野口靖, 森鉄也, 小原明, 真部淳, 齋藤友博, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: TCCSG ALL L99-15 治療研究に登録された AML1 amplification を有する急性リンパ性白血病 3 例の臨床的特徴. 第 49 回日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 20 徳山美香, 麻生敬子, 内野由美子, 三井一賢, 小嶋靖子, 小原明: ALL 治療後 2 か

- 月に PFAPA を発症した 1 男児例. 第 49 回  
日本小児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 21 内野由美子, 徳山美香, 高月晋一, 岡松  
千都子, 三井一賢, 小嶋靖子, 佐地勉, 小  
原明: 左室心筋緻密化障害を伴った  
Pearson 症候群の一例. 第 49 回日本小児血  
液学会総会 仙台(2007.12)
- 22 富澤大輔, 磯山恵一, 小原明, 福島啓太  
郎, 金子隆, 加藤陽子, 野口靖, 太田節雄,  
嶋田博之, 矢部晋正, 康勝好, 真部淳, 林  
泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 1 歳の小児急  
性リンパ性白血病の臨床像及び治療成績  
の検討: 東京小児がん研究グループ  
(TCCSG) からの報告. 第 49 回日本小児  
血液学会総会 仙台(2007.12)
- 23 矢部晋正, 小島勢二, 菊地陽, 多賀崇,  
伊藤悦朗, 河野嘉文, 小林良二, 杉田完爾,  
西村真一郎, 前田美穂, 小原明: 小児再生  
不良性貧血の移植前処置. 第 49 回日本小  
児血液学会総会 仙台(2007.12)
- 24 菊地陽, 小原明, 真部淳, 前田美穂, 梶  
原道子, 磯山恵一, 加藤陽子, 外松学, 高  
橋浩之, 花田良二, 土田昌宏: 東京小児が  
ん研究グループ急性リンパ性白血病治療  
プロトコール L95-14 HEX の治療成績.  
第 30 回日本造血細胞移植学会総会 大阪  
(2008.2)
- 25 栗林智子, 川田典子, 奥田誠, 遊佐貴司,  
小原明: シンポジウム: 自己血輸血におけ  
る IT 技術活用. オーダリングシステム導  
入後の自己血輸血業務の実際. 第 21 回自  
己血輸血学会学術総会 久留米(2008.3)

#### 分担研究者の

知的財産権の出願。登録状況

該当なし

分担研究報告書

小児肉腫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 大喜多 肇 国立成育医療センター 室長

**研究要旨** 日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)及び日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)における中央病理診断(遺伝子診断を含む)のシステムは順調に運用された。2007年度は、JRSG28例、JESS10例の中央病理診断を行い、病理診断と遺伝子診断を一体とした診断システムが順調に機能した。施設病理診断と中央病理診断の不一致例が存在したことから、小児肉腫の診断の標準化をさらにすすめる必要のあることが明らかとなった。

**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、ユーイング肉腫の予後を改善し、標準治療法を開発することを目的として、平成15年あるいは平成16年から多施設臨床試験が行われている。それらの臨床試験を施行するにあたり基盤となる中央診断システムの整備を行うことを目的としている。病理組織学的診断が困難な小児肉腫の病理診断の標準化のため、中央病理診断の体制を確立する。さらに、それらの肉腫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。

**B. 研究方法**

本年度は以下の研究を行った。①日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)及び日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)の臨床試験の基

盤となる、中央病理・遺伝子診断(以下、中央病理診断)を実施した。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。また、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍では、腫瘍特異的なキメラ遺伝子EWS/ETS(EWS/FLI1, EWS/ERG, EWS/ETV1, EWS/E1AF, EWS/FEVなど)が検出される。JRSG、JESSの中央病理診断では組織診断とともに上記キメラ遺伝子の検出を行い、より精度の高い診断システムを導入している。また、本年度は、中央病理診断医の退任に伴い、従来どおりの基準で診断が行えるよう配慮しつつ、診断体制の変更を行った。②中央病理診断に用いた検体の余剰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組織バンクが立ち上げられているが、それらの体制が円滑に運営されているか検証し、JRSGにおける、附随研究用検体提供等の詳細な手順を整備した。