

アルタイムナビゲーション. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日～6月1日、東京

宗崎良太、田口智章、臼井規朗、左合治彦、野坂俊介、中村知夫、金森 豊、米田光宏、斉藤真梨、北野良博. 本邦における胎児仙尾部奇形腫の周術期合併症および術後排便・排尿障害・下肢の運動障害の検討. 第50回日本小児外科学会学術集会. 平成25年5月30日～6月1日、東京

宗崎良太、中堀亮一、木下義晶、橋爪 誠、田口智章. 腎外性 Wilms 腫瘍の1例. 第22回日本小児泌尿器科学会. 平成25年7月10～12日、東京

木下義晶、川久保尚徳、宗崎良太、古賀友紀、住友愛子、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、田口智章. 当施設における MRTK に対する治療戦略. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 平成25年11月29日～12月1日、福岡

Souzaki R, Ieiri S, Kinoshita Y, Hashizume M, Taguchi T.
Laparoscopically-assisted tumor extirpation using a posterior sagittal incision for sacrococcygeal teratoma in two infants. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 平成25年11月29日～12月1日、福岡

Miyoshi K, Nakatsura T, Kohashi K, Kuda M, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Oda Y. Expression of glypican 3 in

malignant small round cell tumors. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 平成25年11月29日～12月1日、福岡

Kuda M, Kouhashi K, Nakatsura T, Miyoshi K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Oda Y. Forkhead box M1 expression in rhabdomyosarcoma. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 平成25年11月29日～12月1日、福岡

川久保尚徳、宗崎良太、木下義晶、古賀友紀、住友愛子、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、田口智章.

Opsoclonus-myoclonus syndrome を呈した神経芽腫群腫瘍の2例. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 平成25年11月29日～12月1日、福岡

I R Budianto, V Marbun, Csimanjuntak, R P Tamba, Kinoshita Y, Taguchi T. Profile of Wilms'tumor Cipto Mangunkusumo General Hospital-University of Indonesia. 第55回日本小児血液・がん学会学術総会. 平成25年11月29日～12月1日、福岡

F.知的財産
なし

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）

分担研究年度終了報告書

治験の実施

研究分担者

笹原洋二（東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野）

研究要旨

難治性神経芽腫に対する IL-2、CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発において、東北大学病院は、今年度より分担研究者として参画し、現在東北大学病院臨床研究倫理委員会にその概要を提出すべく準備中である。東北大学病院は、東北ブロックで唯一の小児がん拠点病院として指定されている。医師主導型治験を施設として施行する上で、東北大学病院臨床研究推進センターが機能していることは利点である。今後は東北地方および東北以北の対象症例を広く受け入れ、本臨床開発に寄与していく予定である。

A. 研究の目的

難治性神経芽腫に対する IL-2、CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発に研究分担施設として参画し、本国内臨床開発を促進する。東北大学病院は、東北ブロックにて唯一の小児がん拠点病院として指定されており、東北地方および東北以北の対象症例を広く受け入れて本研究に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

難治性神経芽腫に対する IL-2、CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発の臨床試験の概要に従って医師主導型治験を遂行する。今後東北大学病院にて施行するにあたり、東北大学病院臨床研究倫理委員会にその概要を提出する。東北大学病院は、東北ブロックにて唯一の小児がん拠点病院として指定され、東北大学病院臨床研究推進センターが機能しているため、その機構を十分に利用する。

C. 研究結果

現在、東北大学病院臨床研究倫理委員会に申請すべき書式一式を準備中であり、完成次第その一式を提出する。臨床研究倫理委員会承認後に、東北大学病院臨床研究推進センターの協力の下、対象症例を東北地区および東北地区以北において広く受け入れる予定である。

D. 考察及び結論

難治性神経芽腫は国内の症例は限られており、従来の治療方法での治療成績は未だ満足できるとは言えず、新規治療法の開発が望まれている。難治性神経芽腫に対する IL-2、CSF 併用 ch14.18 免疫療法はその重要な治療法となりうるため、臨床試験の推進が必要である。一方、対象症例とその御家族においては、なるべく自宅に近く利便性のある施設で、同じ治療を受けられる環境が望ましいと考えられる。東北大学病院

は東北ブロックの小児がん拠点病院として、東北地区と東北以北の対象症例を受け入れ、本研究を推進することが重要である。

現在、東北大学病院臨床研究倫理委員会に本研究への参画を近日中に申請予定である。承認後は、東北大学病院臨床研究推進センターの協力の下、対象症例を東北地区以北において広く受け入れ、本治験を推進することに寄与する予定である。

(健康危険情報)
特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriya K, Katayama S, Onuma M, Hosaka M, Watanabe M, Hasegawa T, Sasahara Y, Kure S.
Mesenchymal chondrosarcoma diagnosed by FISH for HEY1-NCOA2 fusion gene. *Pediatr Int*, in press.
- 2) Moriya K, Kakisaka Y, Onuma M, Sasahara Y, Kure S.
Unilateral phrenic nerve palsy: A rare manifestation of vincristine neurotoxicity. *Indian J Pediatr*, in press.
- 3) Looi CY, Sasahara Y, Watanabe Y, Satoh M, Hakozaki I, Du W, Uchiyama T, Kumaki S, Kure S, Tsuchiya S.
Open conformation of WASP regulates its nuclear localization and gene transcription in myeloid cells. *Int Immunol*, in press.
- 4) Horino S, Sasahara Y, Satoh M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Satoh A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito Y, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S.
Selective expansion of regulatory T cells in mixed chimera after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant*, 18: e25-30, 2014.
- 5) Watanabe T, Okada Y, Adachi O, Sado T, Toyama H, Noda M, Hoshikawa Y, Oishi H, Sasahara Y, Saiki Y, Kondo T.
Contralateral pulmonary artery banding after single lobar lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 97(4):1429-1431, 2014.
- 6) Moriya M, Kato Kaneko M, Liu X, Hosaka M, Fujishima F, Sakuma J, Ogasawara S, Watanabe M, Sasahara Y, Kure S, Kato Y.
IDH2 and TP53 mutations are correlated with gliomagenesis in a patient with Maffucci syndrome. *Cancer Sci*, 105(3): 359-362, 2014.
- 7) Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, Kato M, Mitsuiki N, Izawa K, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Toyoshima I, Hasegawa K, Ohshima Y, Hiragi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Kikuchi M, Osaka H, Ohya T, Ninomiya S, Fujikawa S, Akasaka M, Iwata N, Kawakita A, Funatsuka M, Shintaku H, Ohara O, Ichinose H, Heike T.
A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study. *Rheumatology*, 53(3): 448-458, 2014.
- 8) Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Looi CY, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S.

- T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation.
J Allergy Clin Immunol, 132: 648-655, 2013.
- 9) Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun S, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, Ishii N.
Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector.
Plos One, 8(8): e71594, 2013.
- 10) Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T.
B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID.
Int J Hematol, 98: 355-360, 2013.
- 11) Watanabe Y, Sasahara Y, Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya T, Kure S.
A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation: a single center study.
Eur J Haematol, 91: 242-248, 2013.
- 12) Moriya K, Matsuhashi T, Onuma M, Niizuma H, Rikiishi T, Asada H, Suzuki J, Sasahara Y, Kure S.
Successful treatment with rituximab of an infant with refractory autoimmune hemolytic anemia.
Int J Hematol, 98(2): 237-239, 2013.
- 13) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S.
PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GVHD than BMT in Japanese patients with acute leukemia and HLA-matched sibling donor.
Pediatr Blood & Cancer, 60(9): 1573-1579, 2013.
- 14) Kikuchi A, Yabe H, Kato K, Koh K, Inagaki J, Sasahara Y, Suzuki R, Yoshida N, Kudo K, Kobayashi R, Tabuchi K, Kawa K, Kojima S, for the Japanese Hematopoietic Cell Transplantation Registry.
Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor in Japan.
Bone Marrow Transplant, 48(5): 657-660, 2013.
- 15) 笹原洋二、大内芽里、今泉益栄
総説 小型および正常サイズの血小板を有する先天性血小板減少症の診断と分子病態における最近の知見
日本小児血液・がん学会雑誌, 50(2): 186-191, 2013.
- 16) 笹原洋二
免疫不全症を伴う特徴的な症候群-Wiskott-Aldrich 症候群、高 IgE 症候群-
小児科診療, 76(3): 407-412, 2013.

17) 笹原洋二

総説 先天性血小板減少症の診断と分子病態
小児科, 55(1): 105-114, 2013.

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

2. 学会発表

1) Sasahara Y, Watanabe Y, Looi CY,

Ramesh N, Geha RS, Kure S.

Functional roles of WIP in

Wiskott-Aldrich syndrome.

24th Japanese Society of Hematology,

International Symposium in Ehime,

May 24-25th, 2013, Matsuyama, Ehime,

Japan.

2) 大久保幸宗、笹原洋二、二瓶真人、木

越隆晶、松木琢磨、渡辺祐子、堀野智

史、入江正寛、力石健、菅野潤子、藤

原幾磨、呉繁夫

ACTH 不応症、Fanconi 貧血様の症状と

悪性リンパ腫を合併した原発性免疫

不全症の一例

第6回日本免疫不全症研究会, 2013年

1月26日, 東京.

3) 笹原洋二、大内芽里、鈴木信、鈴木資、

片山紗乙莉、入江正寛、呉繁夫

WASP と IL-10 受容体遺伝子変異を同定

した乳児期発症炎症性腸疾患2症例の

臨床的検討

第116回日本小児科学会学術集会,

2013年4月19-21日, 広島.

4) 笹原洋二

シンポジウム:小児免疫不全症の現状

と展望 免疫不全症に対する造血幹細

胞移植

第55回日本小児血液・がん学会学術集

会, 2013年11月29-31日, 福岡.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

小児がん拠点病院における医師主導治験の実施体制の確立

分担研究者 瀧本哲也

国立成育医療研究センター研究所

小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室長

研究要旨 本分担研究では、神経芽腫のうち特に予後不良なハイリスク例に対する抗 Gd2 抗体 ch14. 18 を用いた免疫療法を本邦に導入することを目標として、現在進行中の第 I 相医師主導臨床治験に続いて、将来想定される第 II b 相試験の実施に備え、15 の小児がん診療拠点病院を中心としたネットワークで医師主導治験を実施する体制を構築することを目的とする。初年度はこの目的のために国立成育医療研究センターのデータマネージメントを ICH-GCP 水準に引き上げるための体制整備に着手するとともに、医師主導治験ネットワークに参加する小児がん診療拠点病院に求められる施設要件について考察した。

A. 研究目的

本研究班は小児固形腫瘍で脳腫瘍に次いで多い神経芽腫のうち特に予後不良なハイリスク例を対象として、すでに米国で認可されている抗 Gd2 抗体 ch14. 18 を用いた免疫療法を本邦に導入することを目的としている。現在、teceleukin と G-CSF あるいは M-CSF を用いた第 I 相医師主導治験が進行中である。

本分担研究では、第 I 相に続く第 II a 相試験が終了した後に想定される多施設共同の第 II b 相試験の実施に備えて、小児がん診療拠点病院を中心としたネットワークで医師主導治験を実施する体制を構築することを目的とする。

B. 研究方法

ICH-GCP に準拠した多施設共同医師主導治験を実施するために必要なネットワーク構築に向けて、国立成育医療センター内の体制整備を進めるとともに、他の小児がん診療拠点病院に求められる施設要件について考察する。

(倫理面への配慮)

国立成育医療研究センターのデータセンターでは、現在「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実

施しているが、今後はさらに ICH-GCP に準拠した体制を目指して、個人情報の保護などの点において一層の安全性向上のために必要な措置をとる予定である。

C. 研究結果

1. 国立成育医療研究センター内の体制整備

国立成育医療研究センターではこれまでも本邦の小児固形腫瘍の研究グループと連携し、保険診療の範囲内で実施される後期治療開発のための臨床試験のデータセンターとして、データマネージメント作業を実施してきたが、新たに組織改編を行って研究所内に社会・臨床研究センター開発薬事・プロジェクト管理部、および小児がん疫学臨床研究センターを設置し、開発薬事や生物統計家の常勤雇用を行うとともに、現在のデータマネージメント体制を ICH-GCP 水準に引き上げることによって、医師主導治験のデータ管理が可能な体制を整備することを目指している。現在、データ管理関連の標準業務手順書(SOP)の作成に着手するとともに、ICH-GCP に準拠バリデートが完了している電子データ処理システム(e-Clinical Base)の導入を計画している。これとあわせて、同じく ICH-GCP 規準を満たすためには必須と考えられる施設訪問による Source Document Verification (SDV) モニタリングが実施できる人材を雇用し、育成を開始することとした。

2. 医師主導治験ネットワーク参加に必要な施設要件

医師主導治験を実施する医療機関は、しかるべき要件を満たしている必要がある。小児がん診療拠点病院を中心とした医師主導治験ネットワークを構築するのに先立って、GCP 第35条(実施医療機関の要件)や第42条(治験責任医師の要件)等に鑑みて考察し、以下の項目が特に重要であると考えた。

- 1) 治験審査委員会が設置されており、治験を適正かつ円滑に行うために必要な治験関連スタッフ(治験責任医師や薬剤師、看護師など)が確保されていること
- 2) 十分な臨床的観察及び検査を行うための設備・人員を有し、特に緊急時に被験者に対して必要な措置を講じる体制が整っていること
- 3) 治験薬やこれに関連する支給品の適切な管理・保管が可能であること
- 4) 記録等の作成、保存や原資料の閲覧を適切に行い得ること
- 5) 当該施設を受診する対象疾患患者数が十分あり、期限内に目標例数を達成できること

このうち 5)については、日本小児血液・がん学会登録や小児固形腫瘍観察研究等の小児がんに関する登録の登録状況から推定することが可能であるが、1)～4)については施設ごとの整備状況がさまざまであると考えられるため、事前の施設訪問によって確認し、必要に応じて改善を求める場合もあると思われる。このため、前項で述べた国立成育医療センターで施設訪問のためのモニターを養成することとあわせて、より具体的なチェック項目を定め、拠点病院に提示していくこととした。

D. 考察

医師主導治験は通常、海外で有効性・安全性が確立されているが対象疾患が希少である等の理由で企業が積極的に開発しようしない国内未承認薬や、国内で承認されているが適応外使用が一般的となっている医薬品等が対象となる。希少疾患である小児固形腫瘍領域では本研究班が対象としている ch14.18 をはじめとしてドラッグラグのために使用できない薬剤が多いため、本研究班において安定した医師主導治験の基盤を構築することはきわめて意義深いと考えられる。

一方、国立成育医療センターは国立がん研究センターとともに小児がん中央機関として、全国の15の小児がん診療拠点病院と連携して小児がん領域の診療や研究レベルの向上に寄与することが求められている。国立成育医療研究センターはまた、臨床研究中核病院のひとつとして、特に小児領域において多施設で連携して早期治療開発を実施できる体制の構築を目指している。本研究班で計画している医師主導治験ネットワークの構築は、以上に述べたような国立成育医療研究センターに求められる機能の確立につながるだけでなく、個々の小児がん診療拠点病院で ICH-GCP 水準の臨床試験を実施していくためのレベルアップにも役立つと考えられる。

E. 結論

高リスク神経芽腫を対象として抗 Gd2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法の多施設共同第Ⅱb 相試験の実施に備えて、国立成育医療研究センターのデータマネージメントを ICH-GCP 水準に引き上げるための体制整備に着手するとともに、小児がん診療拠点病院からなる医師主導治験ネットワーク構築を目指して、求められる施設要件について考察した。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等
なし
2. 学会発表等
なし

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

