

表1. 全生存期間に対する予後因子の解析

	<i>p</i>	多変量解析	AFPとCTLの交絡因子補正
性別(男/女)	0.991		
年齢(≥65歳/<65歳)	0.608		
performance status(0/1)	0.707		
Child-Pugh分類(A/B)	0.063		
肝炎ウイルスの有無(+/-)	0.956		
肝外病変の有無(+/-)	0.032	0.378	0.341
脈管浸潤(Vp3, Vv3以上)の有無(+/-)	0.040	0.703	0.791
AFP(≥100 ng/ml/<100 ng/ml)	0.003	0.007	0.004
腫瘍径RECIST評価(≥10 cm/<10 cm)	0.003	0.092	0.089
肝内病変の長径和(≥10 cm/<10 cm)	<0.001	0.903	0.518
CTL活性(≥50/<50)	0.033	0.040	0.013
HLA(A2/A24)	0.091		
ワクチン投与量(≥1 mg/<1 mg)	0.053		
interaction of AFP and CTL			0.144

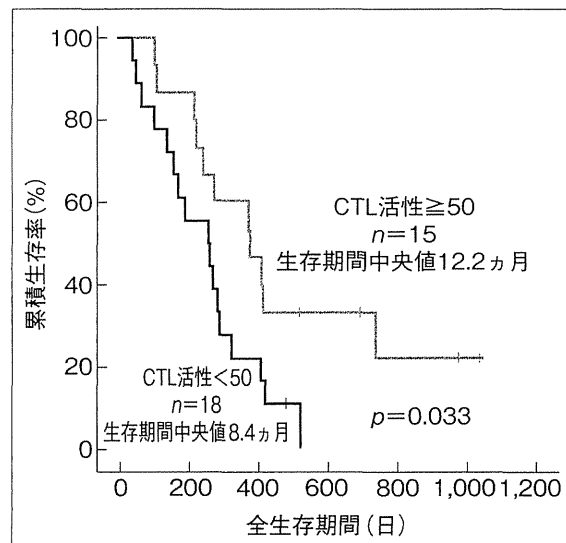


図2. 全生存期間 (CTL最大活性≥50群 vs <50群)

であった(表1). 全33例のGPC3ペプチド特異的CTL活性とOSの分布図を検討すると、両者に有意な相関( $p = 0.031$ )を認めた. さらにOS中央値では、GPC3ペプチド特異的CTL活性50以上群は12.2ヵ月、50未満群は8.4ヵ月と有意差( $p = 0.033$ )を認めた(図2). GPC3ペプチド特異的CTLの最大頻度50以上( $n = 15$ )と50未満( $n = 18$ )の2群に分けて検討したところ、臨床背景因子に関しては、2群間に有意差を認めるものはな

く、ワクチン投与量(≥1 mg vs <1 mg)のみで有意差( $p = 0.004$ )を認めた(表2). これらの結果より、GPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50以上はOSに対する有意かつ独立した予後因子と考えられた.

ワクチン1.0 mg以上投与された患者の60% (25例中15例)でGPC3ペプチド特異的CTL活性50以上となったが、十分なCTLの誘導(≥50)ができない患者も確かに存在した. またペプチドワク

表2. 臨床背景因子 (CTL活性 $\geq$ 50群 vs CTL活性 $<$ 50群)

計 ( $n = 33$ )	CTL活性 $\geq$ 50 ( $n = 15$ )	CTL活性 $<$ 50 ( $n = 18$ )	$p$
性別(男/女)	13/2	15/3	1.000
年齢(歳)	63.4 $\pm$ 11.7	65.1 $\pm$ 8.1	0.636
performance status (0/1)	12/3	16/2	0.639
Child-Pugh分類 (A/B)	13/2	13/5	0.413
肝炎ウイルスの有無 (+/-)	11/4	12/6	0.722
肝外病変の有無 (+/-)	10/5	10/8	0.722
脈管浸潤 (Vp3, Vv3以上)の有無 (+/-)	2/13	5/13	0.413
末梢血リンパ球数 (個/ $\mu$ l)	1,303 $\pm$ 406	1,323 $\pm$ 490	0.901
AFP ( $\geq$ 100 ng/ml/ $<$ 100 ng/ml)	6/9	12/6	0.170
腫瘍径 RECIST 評価 (cm)	12.2 $\pm$ 6.2	14.1 $\pm$ 7.7	0.453
肝内病変の長径和 (cm)	6.9 $\pm$ 8.1	11.5 $\pm$ 9.4	0.148
HLA (A2/A24)	7/8	9/9	1.000
ワクチン投与量 ( $\geq$ 1 mg/ $<$ 1 mg)	15/0	10/8	0.004

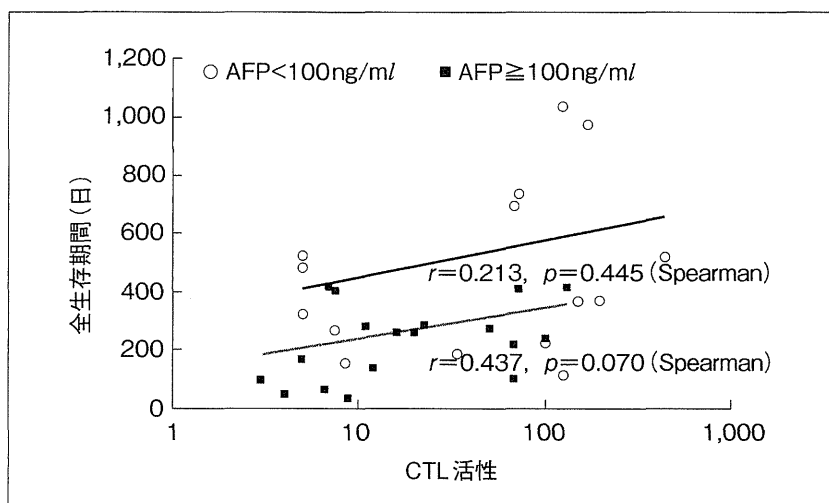


図3. OSとCTL活性分布 (AFP)

チン治療での responder と non-responder を予測することは、大きな課題となっている。今回、予後因子でもある AFP、肝内病変の長径和と CTL の誘導には関連が強い傾向 (表2) があり、次にこれらに着目し検討した。AFP  $\geq$  100 ng/ml ( $n = 18$ ) と AFP  $<$  100 ng/ml ( $n = 15$ ) を 2 群に分け、GPC3ペプチド特異的 CTL 活性と OS の分布図 (図3) を検討すると、AFP  $<$  100 ng/ml の群で CTL 活性がよい場合、長期生存が注目された。一方、AFP  $\geq$  100 ng/ml でも CTL 活性と OS は 相関傾向を示していた。OS 中央値を検討すると、AFP  $\geq$  100 ng/ml ( $n = 18$ ) では、GPC3ペプチド

特異的 CTL 活性 50 以上群 ( $n = 6$ ) は 8.0 ヶ月、50 未満群 ( $n = 12$ ) は 5.5 ヶ月に対して ( $p = 0.589$ )、AFP  $<$  100 ng/ml ( $n = 15$ ) では、GPC3ペプチド特異的 CTL 活性 50 以上群 ( $n = 9$ ) は 24.2 ヶ月、50 未満群 ( $n = 6$ ) は 8.8 ヶ月と GPC3ペプチド特異的 CTL 活性 50 以上が、統計学的な有意差はないものの大きく予後に寄与する傾向を認めた ( $p = 0.117$ ) [図4]。同様に肝内病変の長径和  $\geq$  10 cm ( $n = 15$ ) と肝内病変の長径和  $<$  10 cm ( $n = 18$ ) を 2 群に分け、GPC3ペプチド特異的 CTL 活性と OS の分布図 (図5) を検討すると、肝内病変の長径和  $<$  10 cm ( $n = 18$ ) の群で CTL 活性がよ

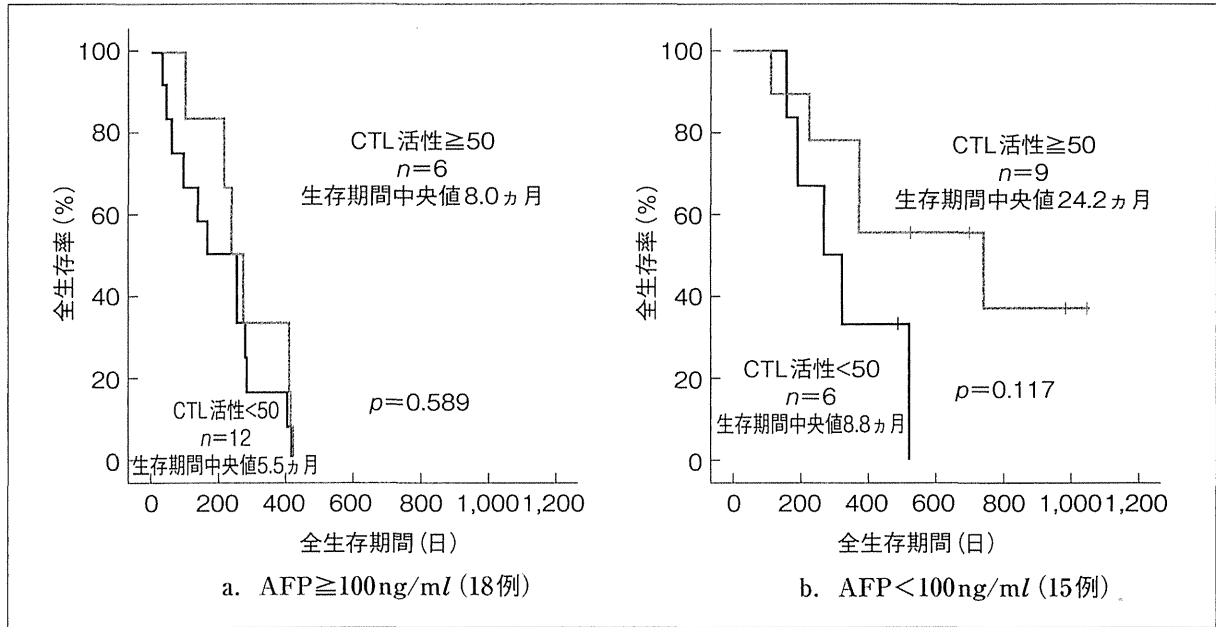


図4. 全生存期間 (CTL活性 $\geq 50$ 群 vs < 50群)

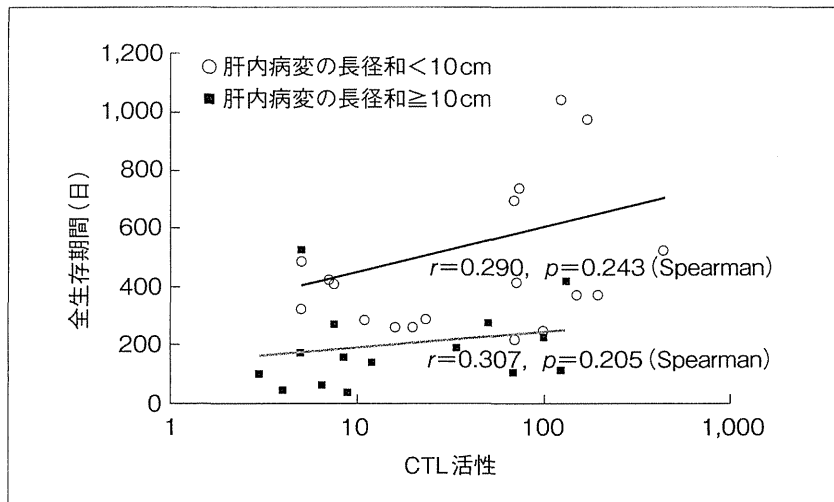


図5. OSとCTL活性分布 (肝内病変の長径和)

い場合、長期生存が目撃された。OS中央値を検討すると、肝内病変の長径和<10 cm ( $n=18$ )の群ではGPC3ペプチド特異的CTL活性50以上群 ( $n=10$ )は13.6ヵ月、50未満群 ( $n=8$ )は9.4ヵ月とGPC3ペプチド特異的CTL活性50以上が、統計学的な有意差はないものの大きく予後に寄与する傾向を認めた ( $p=0.125$ ) [図6]。

以上の結果から、AFP<100 ng/ml、肝内病変の長径和<10 cmはresponderの指標となりうる可能性を認めた。同じ進行肝細胞癌でも、これらのある程度予後のよい集団に対しては、ワクチン

による生存期間延長の可能性が期待できるため、その意義をさらなる臨床試験で確認すべきと考える。

一方AFP $\geq 100$  ng/ml、肝内病変の長径和 $\geq 10$  cmの群でもCTL活性とOSは相関傾向もあり、予後の期待できないこれらの患者でも、OSの差は出にくいことは予想されるものの、ワクチンの効果を確認する意義はあると考えている。

#### おわりに

このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、

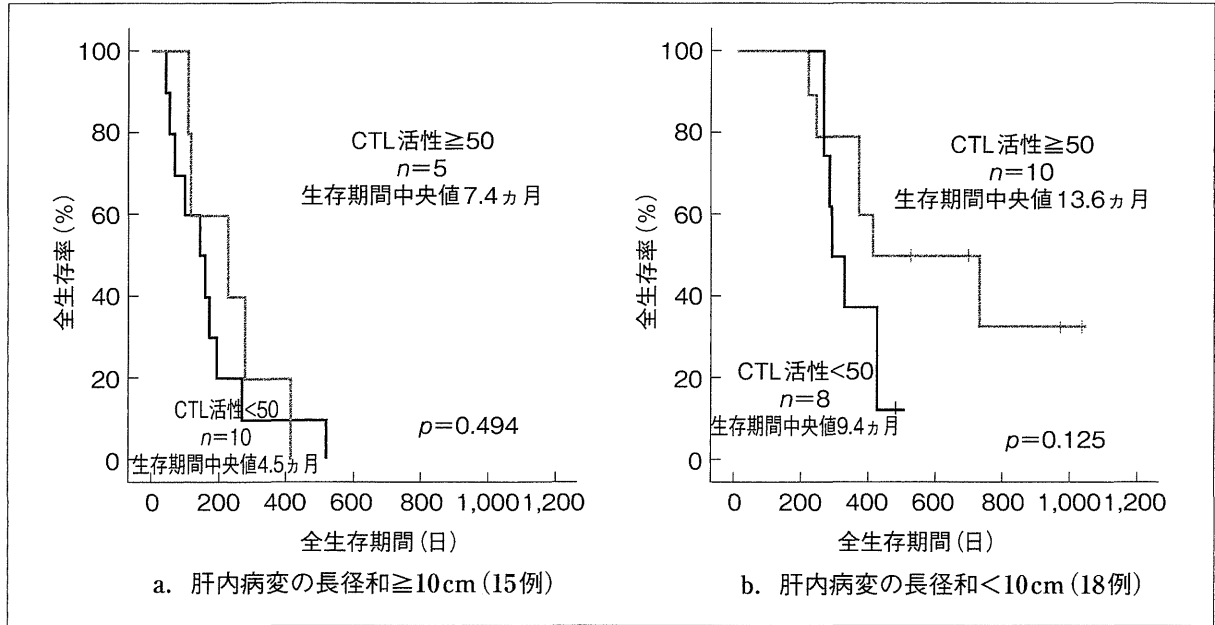


図6. 全生存期間 (CTL最大活性 $\geq 50$ 群 vs  $< 50$ 群)

あるいはCTでみえない腫瘍があったとしても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、現在、手術やラジオ波焼灼療法などの肝細胞癌根治的治療後の再発予防効果を検証する第II相試験を実施中である。一方われわれは、腫瘍量が多い状態でも、ペプチドワクチン単独療法以上に有効性が期待できるような免疫療法の開発にも取り組んでおり、基礎研究の成果を活かして新しい治療の臨床試験も実施していく計画である。基礎研究と臨床試験の繰り返しにより、多くの肝細胞癌あるいは慢性肝炎・肝硬変患者に役立つような治療法を開発していきたい。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) van der Brugger P, Traversari C, Chomez P et al : A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254** : 1643-1647, 1991
- 2) 中面哲也 : ペプチドワクチン—国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法—GPC3. *Mebio* **27** : 49-55, 2010
- 3) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Nakatsura T et al : HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci* **102** : 918-925, 2011

\* \* \*

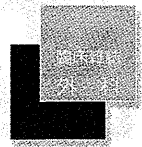


■ 消化器領域の最新情報と治療方針を整理し、簡潔にまとめた

## 消化器疾患最新の治療 2011-2012

編集 菅野健太郎 (自治医科大学教授) / 上西紀夫 (公立昭和病院院長) / 井廻道夫 (昭和大学教授)

■ B5判・494頁 2011.2. ISBN978-4-524-26381-3  
 定価 **10,500円** (本体 10,000円+税 5%)



## 特集

## 進化するがん免疫療法(ワクチン療法, 細胞療法, 抗体療法)

# ペプチドワクチンを用いた免疫療法

## 1) Glypican-3 (GPC3)由来ペプチド ワクチン療法\*

澤田 雄\*\*\*  
中面 哲也\*\*

**Key Words:** peptide vaccine, glypican-3, cytotoxic T-lymphocyte, clinical trial, tumor-associated antigen

## はじめに

1991年にBoonらにより, ヒト悪性黒色腫のがん抗原をコードする遺伝子が同定され, ヒトの免疫系が, がんを異物として認識し排除しうること科学的な根拠が与えられた. 現在までに, さまざまながん拒絶抗原およびペプチドが同定され, その有効性を確かめる臨床試験が進められている. 最近では, 前立腺がんに対してsipuleucel-T (Provenge®)という樹状細胞療法, メラノーマに対する抗CTLA-4抗体ipilimumab (Yervoy®)などの第III相臨床試験での免疫療法の有効性も報告され, Food and Drug Administration (FDA)に承認されている. 日本国内でもさまざまな施設からがんに対するペプチドワクチンの有効例の報告が散見される. 一方, 子宮頸がんの予防ワクチンが話題となっているが, 免疫療法はがんの再発予防や予防においてより有効であると見込まれ, 免疫療法を用いた根治治療後の再発予防法やがん発症予防法の開発も必要である.

また, 肝細胞がんにおいては, 海外では目立っ

た成績を示すがんワクチンなどの免疫療法は開発されていない. 国内では, われわれがGPC3ペプチドワクチンの臨床試験を実施している. 本稿では, われわれが研究しているGPC3ペプチドワクチンによる免疫療法について述べる.

### GPC3ペプチドワクチン療法 による抗腫瘍効果メカニズム

がん胎児性抗原glypican-3 (GPC3)は, ヘパラン硫酸プロテオグリカンファミリーに属し, 肝細胞がん, 卵巣明細胞腺がん, 肺扁平上皮がん, 一部の小児がん(肝芽腫, 腎芽腫, 卵黄嚢腫)などにおいて特異的に高発現し, 正常組織においては胎生期の肝臓あるいは免疫学的に隔離された胎盤でのみ高発現している<sup>1)~4)</sup>. 発現の組織特異性が優れていることから, われわれは, この新規がん胎児性抗原GPC3が, 理想的な腫瘍拒絶抗原になりえるかどうかを検討し, マウスや肝細胞がん患者の血液中リンパ球を用いて, 日本人の約60%が陽性であるHLA-A24拘束性GPC3由来ペプチド(EYILSLEEL)を同定した<sup>5)</sup>. 同様に, 日本人の40%が陽性で, 欧白人のメジャータイプであるHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチド(FVGEFFTDV)を同定した<sup>6)</sup>.

GPC3ペプチドワクチン臨床試験を前に, マウ

\* Glypican-3 (GPC3)-derived peptide vaccine therapy.

\*\* Yu SAWADA, M.D. & Tetsuya NAKATSURA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センターがん治療開発部機能再生室[☎277-8577 柏市柏の葉6-5-1]; Section for Cancer Immunotherapy, Investigative Treatment Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

\*\*\* 横浜市立大学医学部消化器・腫瘍外科学

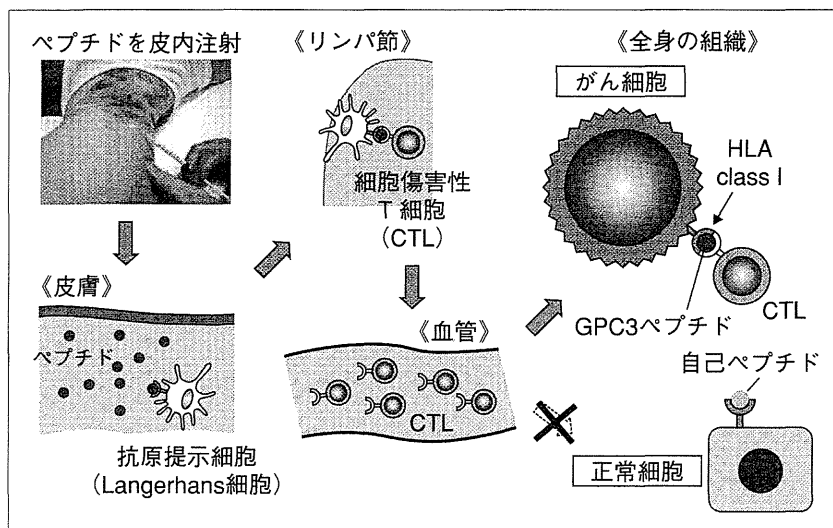


図1 ペプチドワクチン療法の概略

モデルを用いて2種類のGPC3ペプチドとともに投与する至適アジュバントの検討を行った<sup>7)</sup>。ペプチド単独群, 不完全フロイントアジュバント(IFA)との併用群, CpG併用群,  $\alpha$ -GalCel併用群, 水酸化アルミニウム併用群の5群で比較したところ, IFAとの併用投与群においてのみ, GPC3特異的なキラーT細胞(CTL)が誘導された。また, このCTL誘導能は, ペプチド投与量に依存することが観察された。

この同定されたGPC3ペプチドをワクチンとして患者の皮内に注射すると, 皮内のランゲルハンス細胞(樹状細胞)表面のHLAにペプチドが結合し, その後リンパ節に移動して, リンパ節でペプチドをのせた樹状細胞によって刺激を受けたCTLが活性化および増殖する。活性化したCTLは, 血流によってGPC3ペプチドをHLA表面に提示しているがん細胞を攻撃するが, GPC3ペプチドを提示していない正常細胞は傷害しないと考えられた(図1)。

### GPC3ペプチドワクチン 第I相臨床試験の概要<sup>8)</sup>

進行肝細胞がん33例を対象に, 臨床第I相試験を2007年2月から実施し2009年11月に完了した。主要評価項目は安全性, 副次評価項目として, 無増悪期間(TTP), 生存期間(OS)などの臨床効果のほか, 免疫学的反応を設定した。

1回の投与量を0.3, 1, 3, 10, 30mgの5段階

とし, 2週間おきに3回左右の腋窩部, 腹部および鼠径部の皮内にアジュバント剤であるIFAとともに, 安全性を確認しながら用量を増して投与した。

33症例全例にdose limiting toxicity (DLT)は出現しなかった。この試験で認められた有害事象を表1に示す。Grade 3の肝機能障害は4人の患者で観察されたが, 効果安全性評価委員会により, 病勢の進行によるものと判断された。注射時のその日のうちに消失する一過性の潮紅は27例(82%)に認められ, うち2例には一過性の異所性の皮疹, 1例には一過性の広範の潮紅を認めた。発熱は37.5℃以上が8例で, うち38℃以上が4例にみられたがいずれも一過性で, 解熱剤の使用を要しなかった。注射部の紅斑は33例全例にみられ, うち6例には軽度の搔痒があり, クロタミトン(オイラックス®)クリームを処方した。炎症反応を伴う疼痛や腫脹は認められなかった。これらの結果より, GPC3ペプチドワクチン療法は安全性に問題がないと判断された。

3回のワクチン投与後1か月後のCTのResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0での評価では, 全33例中, 1例部分奏効(PR)と判定され, 18例でstable disease (SD)と判定された。2か月間の病勢コントロール率(PR+SD)は60.6%であった。SDと判定された患者のうち4名で, PRの基準を満たしていないが腫瘍の壊死または腫瘍の部分的な減少が観察された。

表 1 有害事象一覧

有害事象	症例数(%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3
全イベント	33(100)	9(27.3)	20(60.6)	4(12.1)
免疫反応全イベント	33(100)	27(81.8)	6(18.2)	0
薬剤熱	8(24.2)	4(12.1)	4(12.1)	0
紅斑, 潮紅	27(81.8)	24(72.7)	3(9.1)	0
注射部の硬結	33(100)	33(100)	0	0
皮膚掻痒	6(18.2)	6(18.2)	0	0
血液関連全イベント	15(45.4)	6(18.2)	9(27.3)	0
白血球減少	6(18.2)	2(6.1)	4(12.1)	0
好中球減少	8(24.2)	5(15.2)	3(9.1)	0
貧血	5(15.2)	2(6.1)	3(9.1)	0
血小板減少	3(9.1)	1(3.0)	2(6.1)	0
PT-INR上昇	2(6.1)	2(6.1)	0	0
肝機能障害	23(69.7)	10(30.3)	9(27.3)	4(12.1)
高ビリルビン血症	9(27.3)	3(9.1)	4(12.1)	2(6.1)
AST上昇	14(42.4)	4(12.1)	6(18.2)	4(12.1)
ALT上昇	12(36.4)	10(30.3)	1(3.0)	1(3.0)
腎機能障害	9(27.3)	6(18.2)	3(9.1)	0
Cr上昇	4(12.1)	2(6.1)	2(6.1)	0
蛋白尿	6(18.2)	4(12.1)	2(6.1)	0
その他				
ALP上昇	9(27.3)	4(12.1)	4(12.1)	1(3.0)
低アルブミン血症	10(30.3)	7(21.2)	3(9.1)	0
低Na血症	13(39.4)	12(36.4)	1(3.0)	0
高K血症	4(12.1)	4(12.1)	0	0

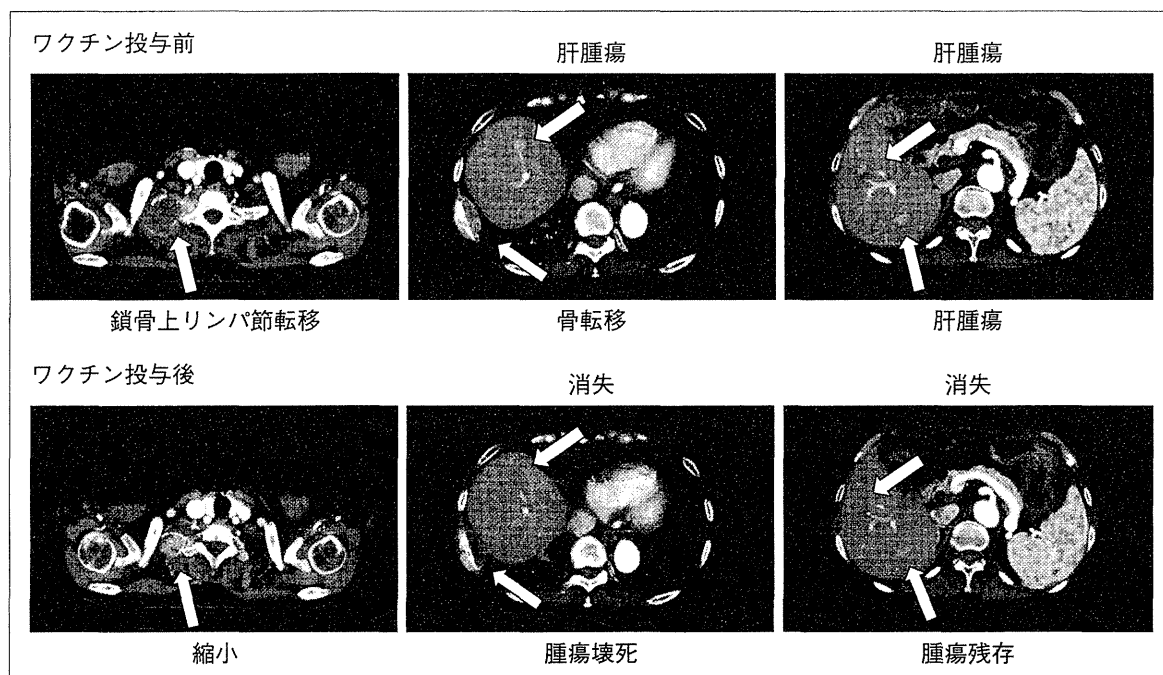


図 2 治療前後のCT画像(PR症例)

PR症例(図 2)では、ワクチン投与後鎖骨上リンパ節転移が著しく退縮、2つの肝臓の腫瘍は消失し、胸部の骨転移は、壊死を示した。われわ

れは十分なインフォームドコンセントを得たあとに、CT上縮小傾向を認めなった肝臓の腫瘍、壊死に陥った胸部骨転移に対し生検を行った。

表2 腫瘍マーカー減少症例

症例	AFP (ng/ml)				PIVKA-II (mAU/ml)			
	ワクチン 投与前	最低値	(週)*	減少率 (%)	ワクチン 投与前	最低値	(週)*	減少率 (%)
9	1,727.0	1,509.0	2	12.6	16,195.0	9,802.0	2	39.5
14	284.1	180.4	10	36.5	129,590.0	3,190.0	10	97.5
15	3,096.0	1,407.0	8	54.6	82.0	29.0	8	64.6
16	12.1	23.5	4	-94.2	113,890.0	45,214.0	4	60.3
17	334.7	543.0	2	-62.2	283.0	127.0	8	55.1
24	1.9	0.8	6	57.9	589.0	465.0	4	21.1
27	11.5	10.2	6	11.3	217.0	109.0	2	49.8
30	35.5	32.2	2	9.3	253.0	220.0	8	13.0
33	93.7	65.3	6	30.3	19.0	13.0	6	31.6

\* ワクチン投与開始後最低値を示した週.

驚くべきことに、CT上縮小傾向を認めなかった肝臓の腫瘍に、残存がん細胞と同程度の多くのCD8陽性T細胞が、浸潤していた。また、胸部骨転移のがん細胞はほとんど壊死に陥っており、viableながん細胞をわずかに認めるのみであった。

腫瘍マーカーであるAFP、PIVKA-IIは、33例中9例(27%)で投与前と比べて少なくとも一度の減少が観察された。これらの9例中7例では、PIVKA-IIのレベルはベースラインより30%以上低下した(表2)。32例中15例で、血清中のGPC3蛋白質がワクチン投与前に検出可能であった。腫瘍マーカーとしてのGPC3の血清レベルは、これら15例のうち12例で投与前より少なくとも一度は減少した。

今回の臨床試験の追跡調査期間中央値は38.3か月であった。TTP中央値は3.4か月、OS中央値は9.0か月であった。

### GPC3ペプチドワクチン第Ⅰ相 臨床試験における免疫学的解析<sup>9)</sup>

本療法のproof of concept(POC)であるペプチドワクチン投与後に血液中にペプチド特異的CTLが増えるかどうか、さらにそのCTLが実際がんの組織の中に浸潤するかどうかに関して、免疫学的な解析を行った。

全33症例でワクチン投与前後での末梢血単核球細胞中のGPC3ペプチド特異的CTL(GPC3特異的CTL)の頻度を、*ex vivo* IFN- $\gamma$  ELISPOT assayにより解析した。GPC3ペプチドワクチンの投与により、33例中30例(91%)においてGPC3特異的

CTLを誘導できることがわかった。GPC3特異的CTLの頻度は、ペプチドの用量依存的に増加した。

一般的に、いくつかの腫瘍抗原のCTLは直接*ex vivo*で検出することは困難であるが、驚くべきことに、GPC3ペプチドワクチン投与後であればGPC3特異的CTLは、9割以上の患者で直接*ex vivo*で検出することが可能であった。われわれはまた、GPC3ペプチドのDextramerを使用したフローサイトメトリー解析により、GPC3特異的CTLの頻度を分析した。GPC3特異的CTLの頻度は、ワクチン投与前後でDextramer陽性とCD8陽性細胞の割合として示された。症例32ではワクチン投与後、GPC3特異的CTLの頻度は0%から0.12%に増加した(図3)。体内には1兆個のリンパ球があるといわれており、単純に計算すると、ワクチンをたった2回投与することで10億個のCTLが誘導できたことになる。

また、GPC3特異的CTLの頻度をモニタリングした結果から、ワクチン3回投与終了後のGPC3特異的CTLの頻度は、30例中25例で減少し持続しないことがわかった。継続投与を可能とするプロトコル改訂後、12例において継続投与を実施したが、そのうち9例で末梢血中GPC3特異的CTLの頻度が増加を認め、4回目以降のワクチンは意味があると考えられた。

われわれは、十分なインフォームドコンセントのもと7名の患者に、ワクチン投与後の治療効果の評価を目的に腫瘍生検を実施した。免疫組織化学的染色によってCD8陽性T細胞の浸潤を評価した。生検を施行した7例中5例で、腫



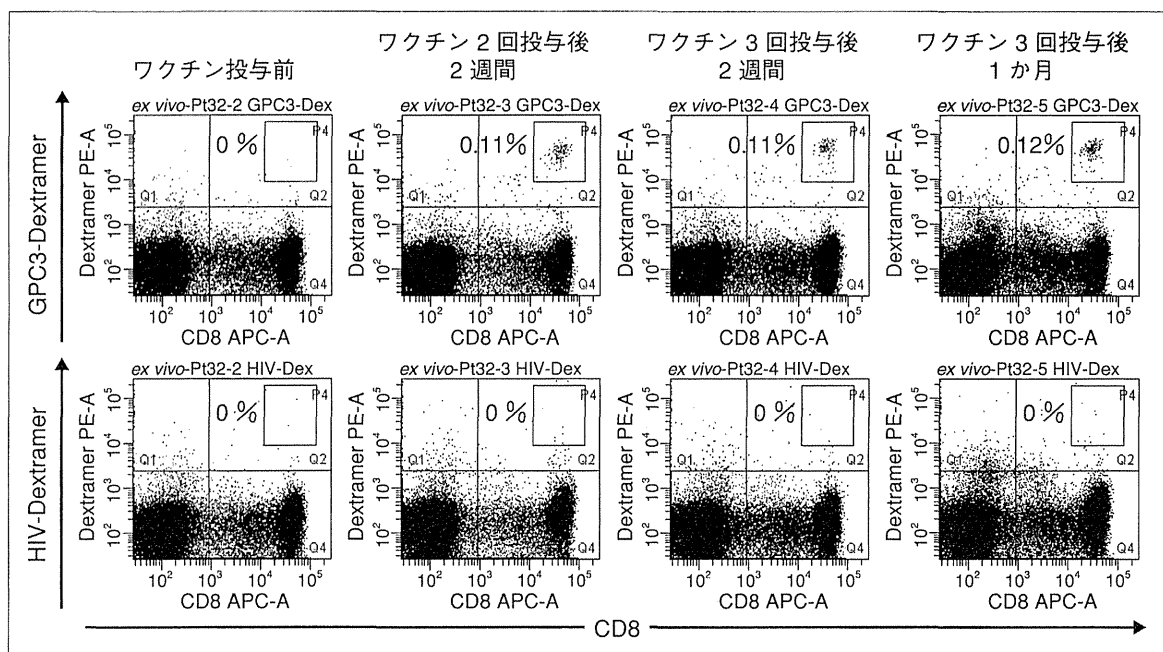


図 3 Dextramerを使用したFACS解析GPC3特異的CTLの増加(症例32)

瘍に浸潤するCD8陽性 T 細胞が、ワクチン投与後に増加していることを確認した。

GPC3特異的CTLの生命予後に対する効果を検討するため、*ex vivo* IFN- $\gamma$  ELISPOT解析により得られた末梢血単核球50万個中のGPC3特異的CTLの最大頻度とOSの関連について、統計学的な解析を行った<sup>10)</sup>。

本臨床試験でのOSの予後因子は、単変量解析(Mantel-Cox)では遠隔転移なし( $P=0.032$ )、尿管浸潤あり( $P=0.04$ )、AFP 100ng/ml以上( $P=0.003$ )、RECIST腫瘍径10cm以上( $P=0.003$ )、GPC3特異的CTLの頻度50未満( $P=0.033$ )であった。また、多変量解析(Cox回帰分析)では、AFP 100ng/ml以上 [ $P=0.004$ , Exp (b) = 4.661], RECIST腫瘍径10cm以上 [ $P=0.003$ , Exp (b) = 4.357], GPC3特異的CTLの頻度50未満 [ $P=0.032$ , Exp (b) = 2.709]が予後因子であった。全33例のGPC3特異的CTLの頻度とOSの分布図を検討すると、両者に有意な相関( $P=0.031$ )を認めた。GPC3特異的CTLの頻度50以上( $n=15$ )または50未満( $n=18$ )の2群に分けて検討したところ、臨床背景因子に関しては、2群間に有意差を認めるものではなく、ワクチン使用量( $\geq 1$  mg vs.  $< 1$  mg)のみで有意な差( $P=0.004$ )を認めた。さらに、OS中央値では、GPC3特異的CTL活性50以上群は12.2

か月、50未満群は8.5か月と、有意な差( $P=0.033$ )を認めた(図 4-A)。われわれは、GPC3特異的CTL頻度はGPC3ペプチドワクチン療法の効果予測マーカーとなりうることを示した。

今回、予後因子でもあるAFP, RECIST腫瘍径とCTLの誘導には関連が強い傾向があり、次にこれらに着目し検討した。予後が良好と予想されるAFP 100ng/ml未満の患者( $n=15$ )では、OS中央値はGPC3特異的CTLの頻度50以上群( $n=9$ )は24.2か月、50未満群( $n=6$ )は8.8か月と、GPC3特異的CTLの頻度50以上が、統計学的な有意差はないものの大きく予後に寄与する傾向を認めた( $P=0.117$ ) (図 4-B)。また、予後不良が予想されるAFP 100ng/ml以上かつRECIST腫瘍径10cm以上の患者( $n=11$ )では、OS中央値はGPC3特異的CTLの頻度50以上群( $n=5$ )は8.0か月、50未満群( $n=6$ )は2.1か月と、統計学的に有意な差を認めた( $P=0.008$ ) (図 4-C)。これらの結果はGPC3ペプチドワクチン療法が、予後良好、不良の患者にも効果が期待できることを示していると考えられた。

### 現在施行中のGPC3ペプチドワクチン臨床試験

GPC3ペプチドワクチン投与により末梢血中に

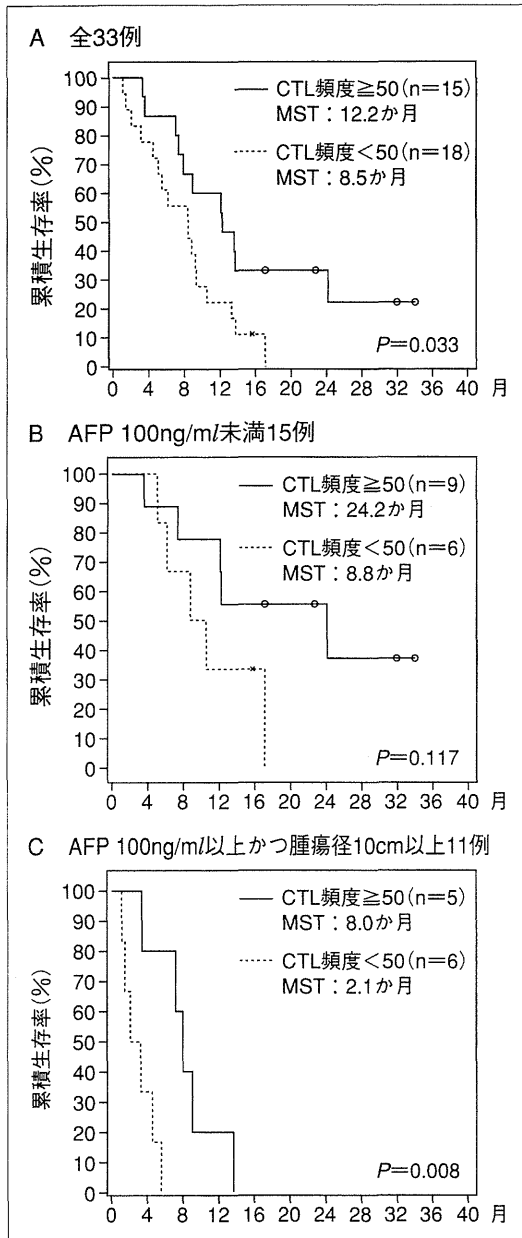


図4 GPC3特異的CTL頻度と生存期間

GPC3特異的CTLが誘導でき、多くのCD8陽性T細胞が腫瘍に浸潤するという十分な証拠を、われわれは臨床第I相試験から得ることができた。この結果は腫瘍抗原特異的CTLを用いた免疫療法の科学的根拠となりうる。しかし、われわれはワクチン投与後の腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球が、GPC3特異的CTLであるかの十分な証明はできていない。現在、ワクチン投与後の腫瘍浸潤リンパ球が、GPC3特異的CTLであることの証明を目指して、進行肝細胞がん患者を対象としたGPC3

ペプチドワクチン療法前後で肝生検を行う臨床試験を開始している。今回この臨床試験で、GPC3ペプチドワクチン投与後に、顕著な抗腫瘍効果とともに急性炎症反応、肝機能障害をきたした肝細胞がんの1例を経験したので概略も後述する。

また、ペプチドワクチン療法は腫瘍がない、あるいはCTでみえない、腫瘍があったとしても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、現在、手術やラジオ波焼灼療法(RFA)などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する第II相試験を実施中である。

前述したようにGPC3は肝細胞がんのみならず、悪性黒色腫、卵巣明細胞腺がん、肺扁平上皮がん、一部の小児がん(肝芽腫、腎芽腫、卵黄嚢腫)などにも発現しており、これらのがんに対しても応用が期待できる。卵巣明細胞腺がんに関しては、名古屋大学産婦人科で有効性を確認する臨床第II相試験を開始している。また小児がんについては、第I相臨床試験を国立がん研究センター中央病院など5施設の小児がんグループにおいて、GPC3が発現している肝芽腫や腎芽腫などの小児がんを対象にスタートするところである。この小児がんグループでは、さらに、比較的予後不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫を対象に、これらに発現する抗原のペプチドワクチンカクテルを用いて、GCPに準じた臨床試験体制のもとで、薬事承認につなげるための第I相の医師主導臨床試験を実施する計画である。

### 症例提示(図5)

GPC3ペプチドワクチン投与後に、顕著な抗腫瘍効果とともに急性炎症反応、肝機能障害をきたした肝細胞がんの1例を供覧する。症例は62歳、男性。2009年9月、当院でhepatocellular carcinoma(HCC)(4病変)の診断で、肝動脈化学塞栓療法を開始され計4回施行した。2010年12月に、下大静脈浸潤が出現し、sorafenib療法を開始したが、2011年1月にprogressive disease(PD)の診断でsorafenibが中止された。2011年4月、GPC3ペプチドワクチン療法を開始した。ワクチン1回目投与後、発熱とgrade3の肝機能障害

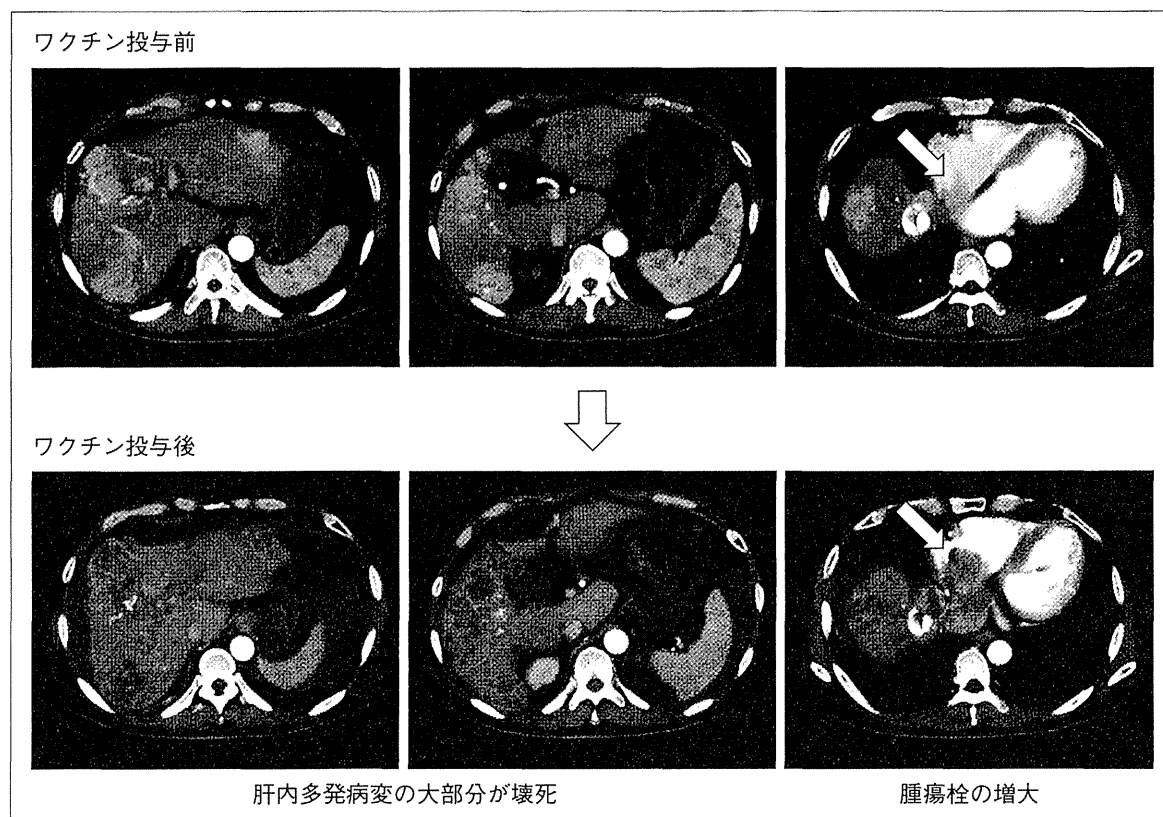


図5 症例提示CT画像

が出現した。経過観察のみでこれらは改善し、再度ワクチン投与を施行した。ワクチン2回目投与後9日目に全身倦怠感、37℃台の発熱、CRP 10.76mg/dl、T-Bil 4.0mg/dl(grade 3)、AST 523IU/l、ALT 327IU/l(grade 3)と再び急性炎症反応、肝機能障害が出現し入院した。腹部CTの結果、肝内の多発腫瘍のほとんどが造影剤に染まらなくなり壊死を示唆する所見を示したが、下大静脈から右房へ浸潤していた腫瘍栓は増大していた。急性炎症反応と肝機能障害は改善傾向を示したが、倦怠感を伴う全身状態の低下が徐々に増悪し、2回目のワクチン投与から31日後に死亡を確認した。病理解剖を施行したが、肝内のほとんどの腫瘍は壊死に陥っていた一方、下大静脈内腫瘍栓は著明に増大し、右心房の大半を占拠しており、下大静脈内腫瘍栓の増大による循環不全死と診断された。高度進行症例にもかかわらず、わずか2回のワクチン投与により肝内の多発病変のほとんどが壊死に陥っており、顕著な抗腫瘍効果を認めた症例であった。

### おわりに

われわれは、がん胎児性抗原glypican-3(GPC3)を同定し、基礎研究の成果をもとに、GPC3ペプチドワクチンの臨床試験を実施してきた。ペプチドワクチン療法はがんの再発予防や予防においてより有効であると見込まれ、もう治療のない進行がん患者にとっても副作用が少なく、QOLを保ちながら生存期間(OS)を延ばせる可能性を示唆できたのではないかと考えているが、今後の臨床試験での検証が必要である。ペプチドワクチン投与後に血液中にペプチド特異的CTLが増えるかどうか、さらにそのCTLが実際がんの組織の中に浸潤するかどうかを証明することこそが、本療法の“proof of concept(POC)”であり、それすら起こっていなければ臨床効果は起こるはずがない。そのPOCをさらに確固たるものにするには、術前投与の臨床試験も実施したいところである。一方で、ペプチドワクチン療法単独では進行がんへの効果は決して劇的とはいえず、われわれは、さらに強力な免疫療法あ

るいはさまざまな治療法との併用なども基礎研究で開発し、臨床応用することも目指している。

### 文 献

- 1) Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 306 : 16.
- 2) Nakatsura T, Nishimura Y. Usefulness of the novel oncofetal antigen glypican-3 for diagnosis of hepatocellular carcinoma and melanoma. *BioDrugs* 2005 ; 19 : 71.
- 3) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, et al. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer. *Int J Oncol* 2009 ; 34 : 649.
- 4) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, et al. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009 ; 100 : 1403.
- 5) Nakatsura T, Komori H, Kubo T, et al. Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, glypican-3, evokes T-cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 8630.
- 6) Komori H, Nakatsura T, Senju S, et al. Identification of HLA-A2- or HLA-A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 2689.
- 7) Motomura Y, Ikuta Y, Kuronuma T, et al. HLA-A2 and-A24-restricted glypican-3-derived peptide vaccine induce specific CTLs : preclinical study using mice. *Int J Oncol* 2008 ; 32 : 985.
- 8) 中面哲也. ペプチドワクチン. 国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法 GPC3. がん免疫療法の進歩と問題点—ペプチドワクチン療法, 抗体療法, 細胞療法—. *Mebio* 2010 ; 27 : 49.
- 9) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, et al. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci* 2011 ; 102 : 918.
- 10) 中面哲也, 澤田 雄, 水野正一. 肝癌の個別化医療—ワクチン・免疫療法を中心に. *外科* 2011 ; 73 : p. 1062.

\*            \*            \*

## ■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

# 小児固形腫瘍観察研究

大喜多 肇<sup>\*1</sup> 瀧本 哲也<sup>\*2</sup> 中澤 温子<sup>\*3</sup>  
 藤本 純一郎<sup>\*4</sup> 原 純一<sup>\*5</sup>

### はじめに

小児固形腫瘍観察研究は、すべての種類の小児固形腫瘍を対象に、①一次登録と中央病理診断、分子診断・臨床情報収集（フォローアップ）による小児固形腫瘍実態把握と、②臨床情報と連結した検体保存を目的としている。小児固形がん臨床試験共同機構（共同機構）と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会（小児腫瘍組織分類委員会）が共同で実施する研究であり、今後の各臨床試験グループのプロトコルスタディと統一した一次登録、中央診断手順を用いることにより、各グループの独自性を保ちつつ、多施設共同臨床試験における参加施設とデータセンター、中央診断施設の負担を軽減することも目指している。本研究は本年4月に開始したばかりであり、本稿では、小児固形腫瘍観察研究の背景、目的と内容を中心に概略を説明する。

### I. 小児固形腫瘍観察研究の背景

小児がんの治療成績は、全体的には向上してきたものの、とくに固形腫瘍には未だ標準治療が確立していない腫瘍も少なくない。また、わが国における小児がん発生数の正確な統計もなく、どのような治療が行われ、治療成績が得られているか、

全体像としてはほとんど把握されていない。近年、全国規模の臨床試験が行われるようになってきたが、臨床試験に参加しない、あるいは、できないケースも少なくなく、とくに臨床試験参加施設であっても、経過が急速で重症な患者が、臨床試験に参加できないケースが多くあることも想定される。また、再発患者については、臨床試験が行われていないことが多いため、わが国における実態はほとんどわかっていない。さらに、小児固形がんのなかでもとくにまれながん種については、臨床試験もなく、治療成績などの情報はほとんどない。したがって、臨床試験に参加した患者だけでなく、不参加の患者や再発患者についても転帰を含む臨床情報を収集するシステムの構築が必要と考えられてきた。

わが国では小児がんの治療施設は十分に集約されておらず、施設ごとの経験患者数は多くない。近年、診断が細分化し、分子診断に対する要求もますます増加している。現実的には、最先端の病理診断や分子診断を、個々の施設レベルで行うことは非常に困難であり、熟練した専門家による中央診断が必要となりつつある。また、今後、分子標的治療をはじめとする新規治療法の開発・導入が期待され、そのためには中央診断後の余剰検体を系統的に収集・保存し、トランスレーショナル研究を推進するためのシステムの構築が不可欠となってきた。

近年、小児腫瘍組織分類委員会のメンバーが中心となり、神経芽腫、横紋筋肉腫、腎腫瘍、小児肝がん、Ewing肉腫ファミリー腫瘍などの臨床研究の中央病理診断を担当してきた。原則として、臨床試験登録症例の中央病理診断を担当してきた

Hajime Okita Tetsuya Takimoto Atsuko Nakazawa  
 Junichiro Fujimoto Junichi Hara

\*1 国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部  
 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1]

\*2 同 臨床研究推進室

\*3 同 病理診断部

\*4 同 臨床研究センター長

\*5 大阪市立総合医療センター副院長

が、中央病理診断の結果、臨床試験への適格性がないと判断された症例は、治療経過も追われず、その後の実態がほとんどわからないという問題点があった。また、小児腫瘍組織分類委員会では小児期固形腫瘍の収録事業として、5年間に22施設にて診断された2,053例における種類別頻度の解析を行うなどして、小児固形腫瘍の実態把握に努めてきたが、中央診断とは連携しておらず、経過などの臨床情報も追跡できず、本委員会のみでの活動には限界があった<sup>1)</sup>。

以上のような現状をふまえ、共同機構と小児腫瘍組織分類委員会が共同して、本研究の策定が進められた。本研究は、すべての種類の小児固形腫瘍（臨床試験参加例、不参加例を含む）に対して、病理診断およびがん種に応じた分子診断を集約化して行い、精度の高い診断のもとに個々の患者ごとの臨床情報の収集とフォローアップによる転帰調査を行い、わが国における小児がんの現状を明らかにすることを主たる目的としている。さらに、中央診断後の余剰検体を患者本人（または代諾者）の同意を得て保存するが、登録やフォローアップと連携することにより臨床情報と連結することを可能とし、小児がんの生物学的特性の解明や診断・治療開発にも利用できることが期待される。さらには、本研究の一次登録および中央病理診断と新規臨床試験の手順統一をはかることにより、参加施設の負担を軽減することも目的としている。また、各小児固形腫瘍研究グループと連携することにより、効率的な臨床試験へのリクルートも目指している。

## II. 小児固形腫瘍観察研究の内容

本研究は、すべての小児固形腫瘍を対象とする観察研究である。研究参加施設は、共同機構を構成する6臨床試験グループの参加施設が中心となるが、臨床試験グループに参加していない施設であっても、施設登録を行って参加することが可能である。本観察研究は、一次登録、中央診断と観察研究登録のいわば二階建て構造となっている（図1）。現時点では、一次登録、中央診断の手順は臨床試験グループごとに異なるが、共通の一次登録（共同一次登録）として臨床試験と観察研究

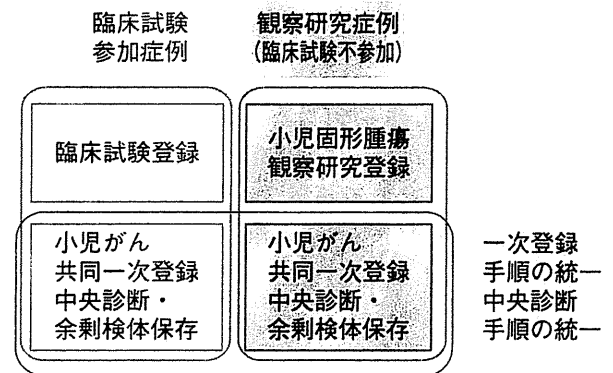


図1 小児固形腫瘍観察研究と臨床試験

の一次登録を同一の方法とする計画である。臨床試験に参加する症例は、共同一次登録後、臨床試験登録を行い（観察研究に登録しない）、臨床試験でフォローアップをうけることになるが、臨床試験に不参加の症例は観察研究に登録し、観察研究のフォローアップをうけることとなる。共通の一次登録を行うことによって、また臨床試験と観察研究で共通の項目をフォローアップすることによって、それぞれの臨床試験グループが、対象とする腫瘍の全体像を把握できるようになる。データの登録、追跡調査は国立成育医療研究センター臨床研究推進室内におく小児固形腫瘍共同データベースセンター（データベースセンター）にて執り行う。

対象疾患：診断時年齢25歳未満の新規発症および再発固形腫瘍患者を対象としている。全種類の小児固形腫瘍患者が対象であり、組織型は問わず、登録時に診断名が確定していなくてもよい。具体的には、神経芽腫群腫瘍、横紋筋肉腫、腎腫瘍、肝腫瘍、骨肉腫、Ewing肉腫、中枢神経系腫瘍、その他の小児固形腫瘍を想定している。

共同一次症例登録：小児固形腫瘍と診断あるいは疑われた患者について、患者本人あるいは代諾者に説明文書を用いて説明を行い、①中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供、②余剰検体の保存と研究利用について同意を取得し、一次登録を行う（図2）。「一次登録票（兼中央診断依頼票）」は各腫瘍組織型共通であり、新規臨床試験の一次登録も同一の書式を用いることを計画している。本登録票により、データベースセンターに一次登録を行い、データベースセン

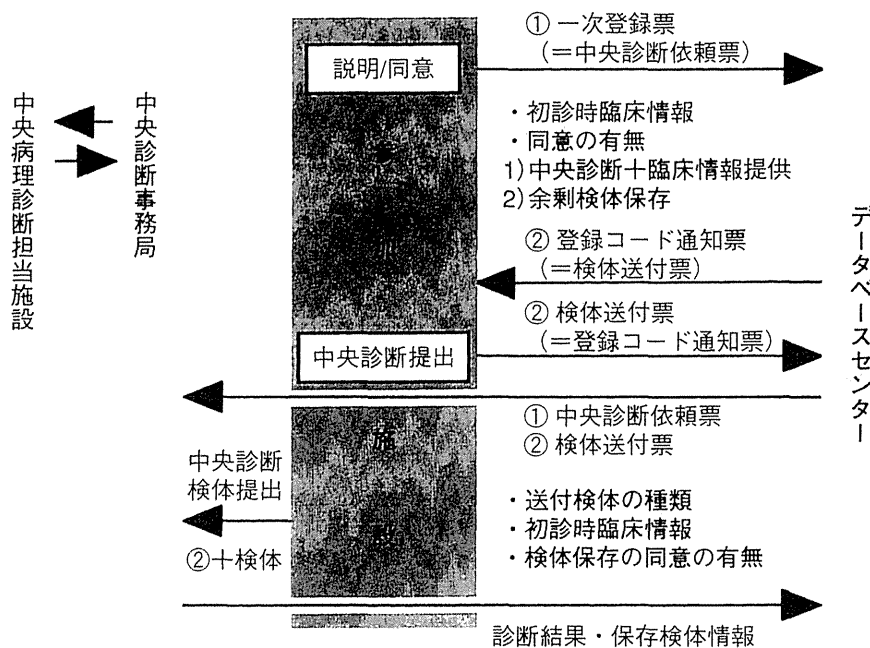


図 2 一次登録と中央診断検体提出

ターは、「小児固形腫瘍共同データベース一次登録コード通知票」(登録コード通知票)によって一次登録コードを通知する。なお、これらの登録作業は、当面 FAX や郵送にて行うが、将来的にはオンラインの登録システムの整備を進める計画である。また、グループの方針により、研究グループ参加施設から登録されるそれぞれの研究グループの対象疾患には、研究グループごとの登録番号が付されることがある。

中央診断：中央診断として、病理診断と分子診断を行う。分子診断は、胞巣型横紋筋肉腫の PAX3-FKHR, PAX7-FKHR や Ewing 肉腫の EWS-FLI1, EWS-ERG などのような腫瘍に特異性の高い融合遺伝子検出, 神経芽腫の MYCN 遺伝子増幅などを行うが、詳細な項目は、研究計画書を参照されたい。融合遺伝子検出は、基本的に凍結検体を用いた RT-PCR 法を行う(感度が高いことと、一度の解析で融合遺伝子のタイプまで決められるため)ので、できる限り凍結検体の採取が望まれる。しかしながら凍結検体が得られないこともあるので、必要に応じて、捺印標本やパラフィン切片を用いた fluorescence in situ hybridization も考慮する。ただし、パラフィン切片での解析では感度が低下することと、FKHR や EWS の FISH では、融合する相手の遺伝子がわからない

表 中央診断用の提出材料(神経芽腫以外)

- |                                |
|--------------------------------|
| 1) 切り出したすべての部位より HE 標本各 1 枚    |
| 2) 未染色プレパラート 10 枚(代表的な部位 1 カ所) |
| 3) スタンプ標本 5 枚(腫瘍の部位, 未染標本)     |
| 4) 凍結検体 5 mm 角程度以上が望ましい, 腫瘍部より |
| 5) 施設病理診断依頼書と報告書のコピー           |
| 6) 切り出し図                       |

ことに留意する必要がある。登録コード通知票の空欄を埋めると中央診断用検体送付票となるので、図 2のごとく検体を提出する。提出検体・資料は表のとおりである。臨床情報や肉眼像の全くない状態で、顕微鏡標本のみで病理診断することは、誤診につながるおそれがあり、厳に避けるべきで、5) 施設病理診断依頼書と報告書のコピー、6) 切り出し図を同封することをお願いしている。一次登録票で余剰検体保存と研究利用の同意が「あり」であった場合、検体保存センターにおいて中央診断後の余剰検体が保存される。

観察研究登録とフォローアップ：共同一次登録を行った患者は、臨床試験に参加しない場合は、全員、小児固形腫瘍観察研究登録(観察研究登録)に登録することになる(図 3)。さらに、治療終了時に、「治療終了時報告書」を用いて治療内容などを報告する。その後、1年に1回、データベー

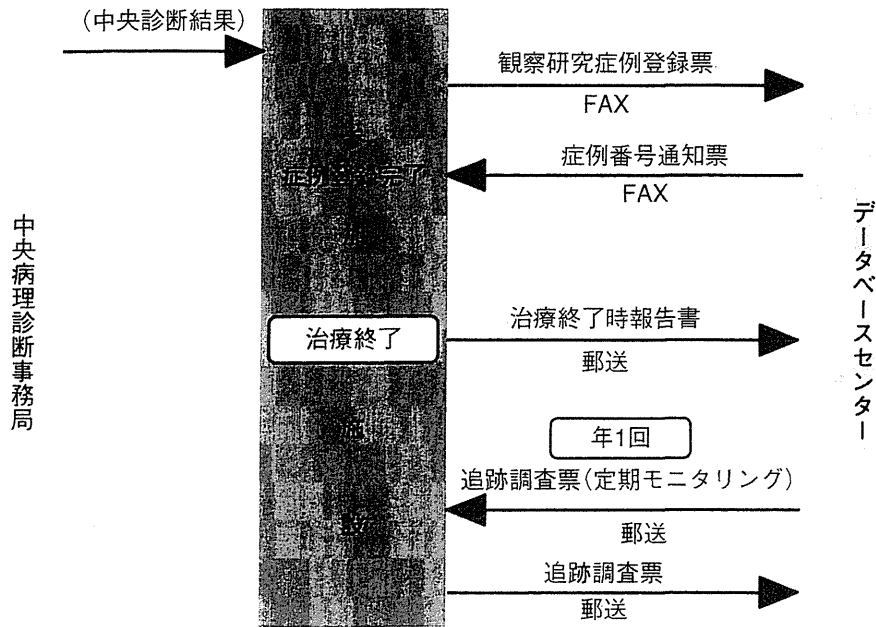


図 3 観察研究登録とフォローアップ

スセンターから参加施設に送付される「小児固形腫瘍観察研究追跡調査票」を用いて、寛解、再発、長期的合併症の有無などについて追跡調査することになっている。

データの解析：各臨床試験グループの参加施設から観察研究に登録された、各グループの対象疾患症例については、データベースセンターにてそれぞれのグループ参加症例として管理され、それぞれのグループが主体となってアウトカム研究や検体を用いた研究を行うことになる。各グループの対象疾患とならないがん種や臨床試験に参加しない施設から登録された症例については、本研究に参加するメンバーが研究を行うことになるが、詳細は共同機構と小児腫瘍組織分類委員会との取り決めにしたがう。

本研究により、臨床試験参加症例、臨床試験に参加しない症例ともに予後、合併症などを含む実態調査が可能となり、わが国におけるそれぞれの腫瘍の実態が明らかになることが期待される。とくに、脳腫瘍や横紋筋肉腫など、小児腫瘍でも比較的多い腫瘍が、正確な頻度はわからないまでも、おおよその程度発生し、各施設でどのような診断がなされているか、また、現状の治療法における治療成績がどの程度であるかが判明することが期待される。それらのデータは、今後の治療法開

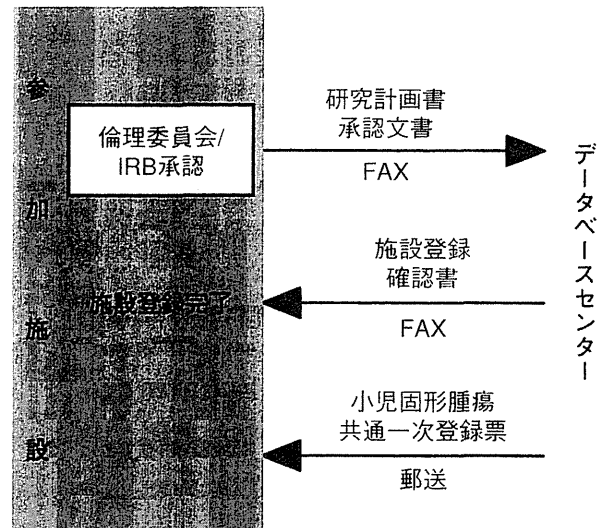


図 4 施設登録手順

発のための臨床研究の方向性を決めるのに役に立つとともに、臨床試験へ患者をリクルートする助けにもなる。また、1年間に数例しか発生しないような腫瘍の治療成績も明らかになることが期待される。

### III. 参加の手順と連絡先

#### 1. 研究への参加手順

研究計画書、検体取扱い手順書、説明文と同意書および主任研究者の施設の倫理委員会承認書



が、国立成育医療研究センター臨床研究センターのホームページ内の以下の URL ([http://www.nchd.go.jp/center/clinical/top\\_fujimoto03.html](http://www.nchd.go.jp/center/clinical/top_fujimoto03.html)) より、ダウンロード可能である。研究参加は施設単位でお願いしているので、院内の関連する診療科で調整のうえ、施設研究責任者を選び、本研究実施について施設倫理審査委員会あるいは機関審査委員会 (IRB) による承認を得る。承認が得られたのち、施設研究責任者は承認文書のコピーをデータベースセンターに送付する (図 4)。その後、データベースセンターから、研究参加施設に「施設登録確認書」と、「一次登録票」が送付され、「施設登録確認書」の受領時点から症例登録が可能となる。

## 2. 連絡先

小児固形腫瘍共同データベースセンター  
国立成育医療研究センター臨床研究センター  
臨床研究推進室 (小児がん) 瀧本哲也  
TEL 03-5494-7120 (4281, 4283)  
FAX 03-5494-7490  
E-mail: nch-cca@nch.go.jp

小児固形がん臨床試験共同機構事務局  
国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫

瘍研究部分子病理研究室 大喜多 肇  
TEL 03-5494-7120 (4600)  
E-mail: okita@nch.go.jp

## おわりに

小児固形腫瘍観察研究は 2011 年 4 月に症例登録受付を開始したばかりであるが、本原稿執筆時点で、すでにいくつかの施設が、倫理審査の承認を得て、登録を開始しはじめている。本研究参加により患者さんご本人にとって診断のレビューを受けるといったメリットがあるばかりでなく、日本全国の小児がん診療施設から本研究にご参加いただくことにより、診断・治療法開発のための基盤的な情報が集積され、将来の患者さんにも還元されることを希望している。

## 文 献

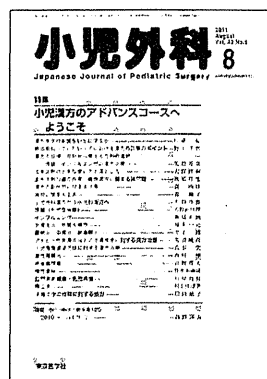
- 1) 北條 洋, 堀江 弘, 藤本純一郎, 他: 小児期固形腫瘍 2,053 例における種類別頻度の解析—日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会報告—, 日病理会誌 98: 295, 2009

雑誌『小児外科』43 巻 8 号 (2011 年 8 月号) 定価 2,835 円

## 特集 小児漢方のアドバンスコースへようこそ

漢方医学の本質をいかに学ぶか  
最低限知っていたい小児における漢方的診察のポイント  
漢方の原理, 原則から考える方剤の選択—感冒, インフルエンザの漢方治療  
エキス剤の上手な使い方と落とし穴  
エキス剤の適応疾患, 保険適用に関する諸問題  
漢方の副作用に対する注意  
服用に関する工夫  
小児外科漢方から小児科漢方へ  
感冒 (かぜ症候群)  
インフルエンザ

気管支炎, 気管支喘息  
扁桃炎・中耳炎・副鼻腔炎  
アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患に対する漢方治療  
小児胃食道逆流症に対する漢方治療  
急性胃腸炎  
術後腸閉塞  
慢性便秘  
肛門周囲膿瘍・乳児痔瘻  
夜泣き  
子育て中の母親に対する処方



好評発売中

東京医科学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

# 小児固形がん臨床試験共同機構

原 純一\*1 瀧本 哲也\*2 大喜多 肇\*3

## はじめに

わが国における小児固形がんの安定的かつ効率的な研究体制基盤の構築のために、がん種別疾患グループが共同体として連携する小児固形がん臨床試験共同機構（共同機構）が2008年に設立された。それから3年を経過した2011年になり、ようやく実際に機能し始めたところである。本稿

では、設立までの経緯、その目的ともたらされる利益、今後の方向性などについて述べる。

## I. わが国の小児固形がん研究の問題点

疾患ごとに研究グループが存在し、しかもそれぞれのグループの扱う年間症例数が30例程度から多くても100例を少し超える程度と少数であるにもかかわらず、それぞれが運営委員会などの

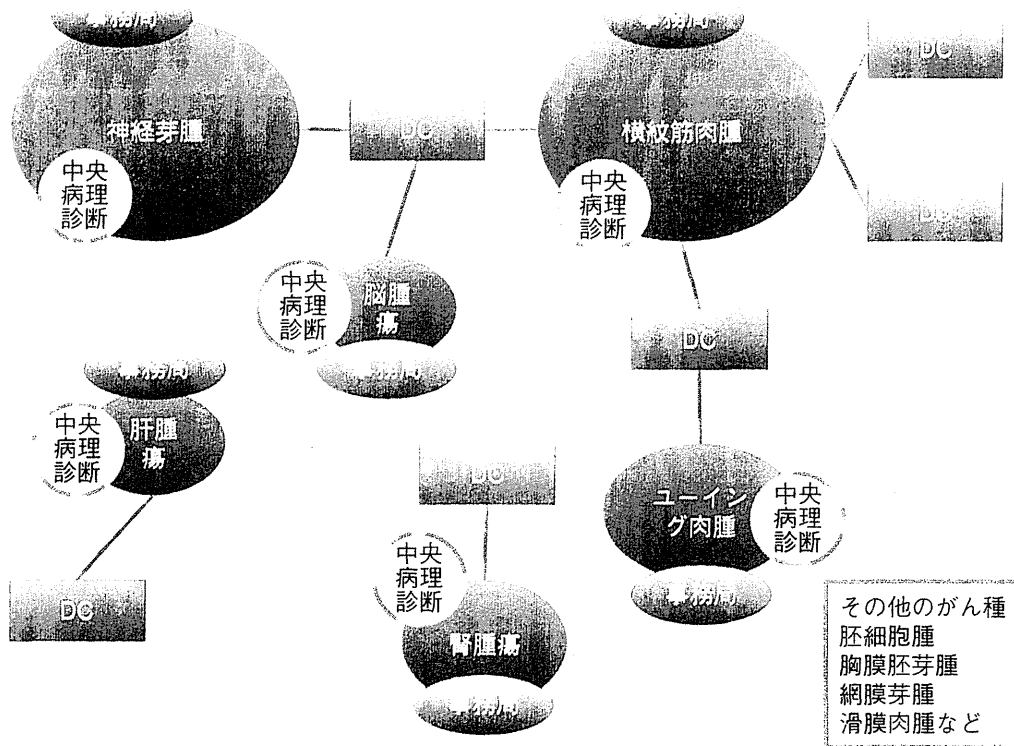


図1 現在の小児固形がんの研究体制

Junichi Hara Tetsuya Takimoto Hajime Okita

\*1 小児固形がん臨床試験共同機構会長，大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科  
〔〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22〕

\*2 同 副会長，国立成育医療研究センター臨床研究推進室

\*3 同 事務局長，国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部

組織を有し、また、研究会などの活動を行うために、多くの時間と経費を要し非効率であることがまずあげられる(図1)。それぞれのグループの参加メンバーの多くは複数のグループにまたがっており、参加メンバーからみても、また、研究グループからみても無駄が多い。また、臨床試験の実施には多額の経費が必要であるが、各グループが厚生労働省や文部科学省、がんの子どもを守る会などの民間団体からの不安定な研究費に依存しており、安定して研究を遂行するのに困難がある。

研究内容に関しては、新規薬剤の安全性と有効性を検証する早期試験では、複数のがん種を対象とすることが多い。これまでの疾患別にグループが分かれているとこのような試験の実施が困難である。きわめて多くの分子標的薬が登場しつつあるが、このような薬剤を効率的にスクリーニングしていく体制が必要である。

## II. 小児固形がん臨床試験共同機構設立の経緯

### 1. グループ研究の歴史

わが国の小児がん領域では、白血病については愛知医科大学の藤本らの先駆的な活動もあって、1970年代と早い時期から立ち上がっており、それぞれの地域で複数のグループが活動をしてきた。小児固形がん領域では、もっとも古くは、神経芽腫、そしてそれに引き続いて横紋筋肉腫を対象とした研究グループが立ち上がったが、両者とも厚生労働省の科学研究費による班研究であり、いわゆるグループ研究とよべるものではなかった。また、1990年ころから、それぞれウィルムス腫瘍、肝芽腫、そしてもっとも遅くユーイング肉腫を対象としたグループが小児外科医を中心として自然発生的に結成された。一方、成人がん領域では1990年代後半から日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)が本格的に活動を開始した。JCOGは米国のがん臨床研究グループである Southwest Oncology Group (SWOG) を手本として研究組織構築を進め、わが国に初めて本来の臨床試験の方法論を紹介した。前方視的であるべき理由、治療開始前登録の重要性、データの質の担保の重要性とその方法、医療統計学の導入など、当時としては画期的なものであった。このような動きに触発されたこ

ともあり、白血病の研究グループは、症例の集約化を進めてより迅速で効率的な臨床試験をはじめとした白血病研究を推進するため、2003年に一つに合同され、日本小児白血病リンパ腫研究グループとして発足した。

### 2. 共同機構設立までの準備

臨床試験を適正に行うためには、研究事務局、グループ事務局、データセンターなどを設置することが必要でそれぞれの運営、維持にはノウハウと多くの経費を必要とする。その一方で小児固形がんは発生数が少ないことから、各研究グループの扱う症例数は100例以下であり、それぞれが別個に臨床試験体制を有することはあまりにも非効率と考えられた。米国では Children's Oncology Group (COG) が膨大な国家予算によって運営され、数々のエビデンスを創出しており、わが国にもこのような組織を構築することは急務と考えられた。このような機運を受けて、2004年に秦(当時国立成育医療研究センター)、金子(当時筑波大学)、麦島(日本大学)、中川原(千葉県がんセンター)、森川(当時慶應義塾大学)、牧本(国立がん研究センター)、原(当時大阪大学)らで小児固形がん全体を統轄する組織を立ち上げることで合意した。2006年に設立準備委員会を立ち上げ、名称を小児固形がん臨床試験共同機構と決定したうえで議論を重ねた。準備委員会の構成メンバーは各疾患グループの代表者すなわち、金子(JNBSG)、森川(JRSG)、檜山(JPLT)、麦島(JESS)、福澤(JWiTS)、原(JPBTC)とデータセンターを代表して牧本、病理診断および検体バンク担当として秦(国立成育医療研究センター、のちに藤本)、オブザーバーとして中川原の各氏であり、途中より、放射線治療部門として正木(国立成育医療研究センター)が加わった。表に示すごとく、準備委員会を重ねるうちに、臨床研究の共同の基盤を構築するための種々の項目に合意が得られ、ようやく2008年1月に第1回運営委員会を開催することができた。そのあいだ、臨床試験参加施設には各がん種別グループより、共同機構についての情報を提供し、意見を吸い上げることを求めた。また、どのグループにも属さない施設への情報提供は公開班会議や日本小児がん学会学術集会などの機会

表 小児固形がん臨床試験共同機構立ち上げまでの経緯

2006年6月：秦(当時国立成育医療研究センター)、金子(当時筑波大学)、麦島(日本大学)、中川原(千葉県がんセンター)、森川(当時慶應義塾大学)、牧本(国立がん研究センター)、原(当時大阪大学)らでわが国に米国COGのような組織を立ち上げることが必要との合意が得られた。

2006年7月よりがん種別研究グループ代表者を中心としたメンバーで設立準備会議を開始し、以降6回開催。

2007年12月日本小児がん学会(仙台)でシンポジウム：「小児固形がん臨床試験共同機構の設立に向けて」を開催

2008年1月第1回運営委員会：運営委員は各研究グループ代表者3名ずつ。

同月：共同機構主催パネルディスカッション「わが国の小児固形がん臨床試験の現状と未来」を開催

2008年11月第2回運営委員会：規約の承認および中央病理診断に基づく観察研究の提案

2010年12月第3回運営委員会：観察研究開始にあたっての手順の確認。各グループのデータセンターを成育データセンターに一本化すること、施設管理などの庶務業務を行う共同機構事務局を設置することで合意。

2011年2月第4回運営委員会：運営委員の改選、会長、副会長の選出。事務局を国立成育医療研究センターに設置する。観察研究の開始とともにデータや検体利用のための研究審査委員会の立ち上げを決定。

同月：牧本班、原班合同シンポジウム「小児固形がん診療と研究の未来に向けて」

8月第5回運営委員会：観察研究の手順の詳細およびデータ、検体利用規約の決定

2012年1月28, 29日に共同機構総会と研究会(各グループ合同)を慶應義塾大学医学部で開催予定

を設けて行った。

### 3. 小児固形がん臨床試験共同機構の設立

2008年の第1回運営委員会から今夏まで5回の運営委員会を開催した。運営委員は現在のところ、疾患別グループから3名ずつ選ばれた代表、放射線治療部門担当2名、病理診断担当3名、データセンター長2名、検体センター長1名である。事務局は国立成育医療研究センターにおくこ

ととし、大喜多が事務局長に選任された。共同機構を代表する会長、副会長は運営委員の互選でそれぞれ、原(大阪市立総合医療センター)、瀧本(国立成育医療研究センター)が選出された。現在、運営にかかる経費は主要メンバーが助成を受けている厚生労働省科学研究費や国立がん研究センターがん研究費などにより賄われている。

### III. 共同機構設立の目的

冒頭で述べた問題点を解消することが共同機構の目的である。つまり臨床研究実施のためのリソースを共有することにより、より効率的に質の高い研究を行う体制を整備することが目的である。また、共同機構の基本的な方針は各研究グループの有機的な連携を推進することであり、がん種別のそれぞれの研究グループの自主性を尊重することである。

### IV. 共同機構によりもたらされる効果

#### 1. 研究の効率化が可能となる

参加施設管理を行うための事務局、臨床試験を行うためのデータセンター、中央病理診断システム、研究のための病理診断余剰検体保存システムなどを共同で有することにより、これまでそれぞれで行ってきた業務の重複を省くことができる。また、データセンターも少数例の試験を複数のセンターでデータ管理するよりも一本化したほうが経費は大幅に節減できる。

#### 2. 研究参加施設の負担軽減

これらの組織の一本化により、各参加施設はがん種にかかわらず、すべて同じ事務局、データセンター、中央病理診断事務局に共通の方法で症例登録および検体送付をすればよく、がん種ごとにそれぞれの方法を確認し直すことが不要である。また、施設内の人事異動などもこれまでは参加しているすべての研究グループに連絡する必要があったが、共同の事務局への届け出だけで済むようになる。

#### 3. 研究費の確保が担保される

研究費はこれまではグループごとに獲得を目指してきたが、必ずしもそれらは担保されたものではない。また、獲得を目指す各グループは限られ