

平成26年度厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告

JCCG を基盤とした委員会、プロトコール検討会の実施

分担研究者	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター データ管理部小児がん登録室長
	中澤 温子	国立成育医療研究センター病理診断部長
	北條 洋	福島県立医科大学会津医療センター臨床医学部門 病態診断科教授

研究要旨

本邦の小児がん研究グループを統合して結成された日本小児がん研究グループ（JCCG）に所属する小児固形腫瘍研究グループのうち、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）が実施する神経芽腫を対象とする低リスク観察研究および中間リスク臨床試験、日本小児肝癌研究グループ（JPLT）が実施する初診時遠隔転移のない小児肝芽腫に対する臨床試験、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWiTS）が実施する両側性腎芽腫を対象とする臨床試験および JWiTS3 臨床試験について、研究計画作成支援およびデータ管理を実施するとともに、今後増加すると予想される小児固形腫瘍の中央病理診断に対応するため日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の中央病理診断委員会の拡充・刷新をおこなった。これとあわせて、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）のリスク判定・臨床試験登録の新しい手順を作成した。これらの活動は、JCCG を基盤とした小児固形腫瘍研究の確立のために、一定の意義を持つものであると考えている。

A. 研究目的

日本小児がん研究グループ（JCCG）は、これまで独立して活動してきた日本小児がん臨床試験共同機構を構成する本邦の6つの小児固形腫瘍研究グループ、および日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）を統合し、本邦の小児がん研究の基盤の共有を目指して設立された。

「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究」班の分担研究として、本研究では

JCCG に所属する日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）、日本小児肝癌研究グループ（JPLT）、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWiTS）が実施する臨床試験および観察研究について、研究計画書の作成支援およびデータ管理を行う。また、JCCG を基盤とする小児がんの中央病理診断体制の充実に努めるとともに、病理中央診断とデータセンターが連携して日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の臨床試験の登録に先立つリスク判定および臨床試験登録を行う

手順について検討し、決定することを目的とする。

B. 研究方法

JNBSG、JPLT、JWiTS の臨床試験のデータ管理については国立成育医療研究センター小児がん登録室の通常の手順に従って実施する。また新規に計画されている臨床試験および観察研究については、当該の研究グループのプロトコル作成委員会や事務局等と協議を行いつつ、作成を支援する。JCCG の中央病理診断体制については日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会中央病理診断委員会で検討を行う。さらに、JRSG のリスク判定と臨床試験登録手順については JRSG の運営委員会、外科療法医委員会、中央病理委員会等の関連部署と協議して決定する。

(倫理面への配慮)

臨床試験の症例登録にあたっては、研究実施計画書の施設 IRB/倫理委員会での承認、および登録患者の同意の確認を徹底する。当データセンターでデータ管理業務を担当する者は個人情報の保護にかかわる教育を受けており、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理している。この他の面についても、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、あるいは最近公布された「人を対象とする医学系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する。

C. 研究結果

1. 新規治療法開発支援

JCCG の固形腫瘍部門のデータセンターとして、新規の治療法開発に直結する臨床研究の支援を実施した。本研究班には、JNBSG、JPLT、JWiTS が実施する非高リスク症例に対する臨床試験あるいは観察研究が含まれる。データセンターでは、各研究グループの運営委員会、プロトコル作成委員会、あるいはリスク別委員会などと連携して、研究計画書作成から症例登録・データマネジメントまで一貫した支援を行うこととしている。

JNBSG については、「初診時血清診断による神経芽腫の無治療経過観察研究」について、研究計画書および説明文書の作成支援を行った。本研究は日本小児血液・がん学会の研究審査委員会の審査を経て、平成 27 年 1 月末から開始となった。また、「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」については目標症例数 60 の登録を終了し経過観察中、「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と段階的に強度を高める化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第 Ⅲ 相臨床試験」については現在症例数 28 (目標症例数 73) で登録中である。

JPLT では「初診時遠隔転移のない小児肝芽腫に対するリスク別多施設共同臨床第 Ⅲ 相試験 JPLT3-S、JPLT3-I (JPLT)」が登録中である。現時点の登録症例数は低リスク 17 (目標症例数 75)、中間リスク 11 (目標症例数 25) である。

また JWiTS では「本邦における両側性腎腫瘍に対する統一プロトコル腎機能温

存率と治療の完遂率の評価」研究について研究計画書作成段階から関与し、きわめて希少な疾患ではあるが、平成 26 年 12 月に第 1 例目の登録に至っている（目標症例数 17）。さらに両側性を除く全ての病期の腎芽腫を対象とする時期臨床試験「JWiTS3」について、研究計画書の作成支援を実施している。臨床試験の詳細な内容については、別途報告されるためここではふれない。

2 . 中央病理診断体制の拡充

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の中央病理診断委員会は、藤本純一郎（国立成育医療研究センター）を委員長とし、委員 8 名、外部専門病理医 2 名が小児固形腫瘍研究グループの中央病理診断を行ってきた。事務局は、国立成育医療研究センター病理診断部におき、分担研究者中澤温子が担当している。小児固形腫瘍研究グループの登録症例は、病理検体が事務局に送付され、診断に必要な免疫染色を行い、各中央病理診断担当医の病理診断報告を遺伝子解析結果とともに病理診断報告書としてデータセンターおよび各参加施設に送付している。

このたびの JCCG の結成によって、今後はさらに臨床研究およびその登録症例の増加が予想され、これに対応できる中央病理診断体制の整備は喫緊の問題であることをふまえて、今年度は中央病理診断を担当する病理医の拡充と若手専門病理医の育成を目指して中央病理診断委員会の刷新を行った。昨年度までの体制から、新規に若手病理医を 10 名加え、平成 26 年度第 4 回中央病理診断委員会（平成 27 年 1 月 24 日）で承認した。新規委員を各研究グル

ープ幹事会、運営委員会で承認してもらうこと、また、JCCG の病理診断委員会としての基盤を形成していくということで意見の一致をみた。

3 . 病理中央診断とデータセンターが連携して実施する横紋筋肉腫リスク判定システム

JRSG では現在、横紋筋肉腫の病理学的分類をこれまでの ICR 分類から CAP protocol 分類に変更するとともに、myogenin、HMGA2、NOS-1 染色の結果を加味して胎児型、胞巣型横紋筋肉腫の histology を決定し、これと臨床的な Stage、Group 分類の結果をあわせてリスクを判定し、これに応じた臨床試験に登録する、という流れの新しい臨床試験登録手順を構築している。このうち病理診断については中央病理診断委員会を介してデータセンターに、また Stage、Group 分類は外科治療報告用紙に記載されて医療機関からデータセンターに送付されるが、進行の速い疾患であることもあって、通常は施設病理診断と Stage、Group 分類の結果に基づいて施設でリスク判定を行い、該当する臨床試験に急いで登録せざるを得ない場合も多い。そのため、後日判明した中央病理診断の結果によってはリスクが変更されることがある。これまでの臨床試験では、このような例はすべて「リスク違い」症例として解析対象外としていた。これはもちろん、バイアスとなり得る。

今回、データセンターと関係部署との協議の結果、臨床試験の登録は施設病理診断に基づくことを許容するが、外科治療報告用紙と中央病理診断結果がそろった時点

でデータセンターにおいて最終的なリスク判定を行い、リスクが変更される場合には医療機関で新しいリスクの臨床試験参加の同意を取得したうえで臨床試験登録を再度行う手順とした。ただし、通常はすでに化学療法が開始されているため、別治療施行のため解析対象外となることを避ける目的で、新規の JRSG 臨床試験では、すべてのリスクで第 1 コースの治療レジメンを同一とすることとなった。

D. 考察

本邦の小児がん研究グループを統合した JCCG の結成によって、今後の本邦における小児がんの研究は、JCCG を共通の基盤として実施されるようになることが期待されている。特に、専門的な病理診断を必要とし、化学療法に加えて外科療法、放射線療法等を加えた集学的治療を要する固形腫瘍領域ではそのメリットは大きく、現在、これまでは研究グループごとに存在してきた中央病理診断、化学療法、外科療法、放射線療法等に関連する専門委員会の統合に向けた作業が進行しているところである。データセンターについては JCCG 結成前から小児固形腫瘍については国立成育医療研究センター内に置かれていたが、今後は臨床情報が集積してくるという特性を生かして、JCCG のこれらの専門委員会と有機的な連携を行っていくことが求められている。さらに、JCCG の結成と合わせて、新たに放射線画像中央診断の実施や放射線治療方式の統一を検討する専門委員会の設置も計画されている。

本分担研究で実施した作業は、中央病理診断から臨床試験登録、さらにはそれ以後

のデータ管理において、このような JCCG を基盤とした小児固形腫瘍研究のあり方の確立のために、一定の意義を持つものであると考えている。

E. 結論

JCCG における小児がん研究の一環として JCCG に所属する JNBSG、JPLT、JWiTS が実施する臨床試験および観察研究の研究計画作成支援およびデータ管理を実施するとともに、中央病理診断委員会の拡充・刷新、さらに JRSG のリスク判定・臨床試験登録の新しい手順作成を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

該当なし