

200205/3

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立
に関する研究」

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成15（2003）年3月

緒言

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）（がん分野）「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班の平成14年度の研究成果をまとめたものである。本研究事業は根拠に基づく医療（EBM）の推進を図るため、より効果的な保健医療技術の確立を目指し、研究体制の整備を図りつつ、日本人の特性や小児における安全性に留意した質の高い大規模臨床研究を実施することを目的としたものである。本年度から新たに小児疾患分野が設立されたのと時を同じくしてがん分野の中において初めて小児がん領域が採択された次第である。

わが国の小児白血病の治療研究は、1970年代から地域や基幹大学を中心に各地で自主研究グループが創設され、臨床試験が行われてきた。また、1991年からは厚生省がん研究助成金による「難治性小児がん特に難治性白血病及び類縁疾患の病態の解明と診断・治療法の開発」研究班（主任研究者 長尾 大）が発足し、初の大型研究班として小児白血病の診断・治療の進歩に寄与し、その後、月本班、水谷班に引き継がれて今日に至っている。とりわけ、AML 共通プロトコール、乳児白血病共同治療研究が推進され、グループ間共同研究の先駆けとなったことは意義深い。また、質の高い臨床研究をするために小規模な自主研究グループが集まって小児白血病研究会が創設され、大規模臨床試験が行われ、グループ間共同研究も促進されてきた。しかしながら、班研究を含めてわが国の小児がん臨床研究体制はまだ不十分であると言わざるを得ない。それは、たとえ研究者が優れたプロトコールを作成しても臨床現場では数多くの治療変更が行われており、かつそのことが正確に把握されておらず、解析されたデータが十分に品質管理されたとは言えないからである。実際、今までのデータ管理は研究者自身を含め1～2名で行われており、専任データマネジャーや施設臨床試験コーディネーターの関与は皆無であった。また、臨床試験の倫理審査やインフォームドコンセント・アセントなどの倫理的配慮も不十分であった。

本研究班は、小児造血器腫瘍のEBMを推進するための研究体制整備を行い、大規模臨床試験を実施するのが目的である。そのために、既存のグループ間共同研究に加え、新たに計画されたリンパ腫、Ph1-ALLのグループ間共同研究を支援するとともに質の高い臨床試験に必要なデータセンター設立や診断・治療の標準化を図り、公正な研究体制作りを支援する計画である。

関係各位には、本研究班の趣旨と活動にご理解ご協力をお願いするとともにわが国の新しい小児がん臨床研究体制が早期に確立されることを期待するものである。

平成15年3月

主任研究者 堀部 敬三

国立名古屋病院臨床研究センター・小児科

目 次

I. 総括研究報告

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究	1
堀部 敬三	
(資料1) 登録症例数調査	5
(資料2) アンケート調査用紙	6
(資料3) アンケート集計結果	8

II. 分担研究報告

1. 臨床データ管理システムの確立に関する研究	9
堀部 敬三	
2. 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究	11
駒田 美弘	
3. 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究	14
藤本 純一郎	
4. 乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究	17
石井 榮一	
5. 小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 標準的治療法の確立に関する研究	22
土田 昌宏	
6. 小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	29
月本 一郎	
7. 小児成熟 B 細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	36
鶴澤 正仁	
8. 小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	38
豊田 恭徳	
9. 小児未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	45
堀部 敬三	

III. 会議記録

1. 全体会議

第1回（合同グループ会議、平成14年7月6日）プログラム	48
資料 1. 報告：第4回国際小児 ALL ワークショップ 真部 淳	50
2. 講演：「EBM と臨床試験」 中村秀文	55
第2回（合同班会議、平成14年11月3日）プログラム	60
2. コアメンバー会議（第1回～第5回）	63
3. プロトコルマニュアルワーキンググループ会議（第1回～第3回）	92
4. 免疫診断ワーキンググループ会議（第1回、第2回）	96
5. 病理診断ワーキンググループ会議（第1回～第3回）	100
6. 分子・細胞遺伝学的診断ワーキンググループ会議（第1回）	106

IV. 資料

1. 小児白血病リンパ腫臨床試験プロトコルマニュアル	107
2. データ管理マニュアル	153
3. 臨床試験に関する監査計画書	160

V. 研究組織・参加施設一覧

168

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

177

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 堀部敬三 国立名古屋病院臨床研究センター血液免疫研究部 部長

研究要旨 小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立のため臨床試験を実施するにあたっての基盤整備を行った。質の高い臨床試験を実施するために3つのワーキンググループを設けて診断基準、研究実施要領、計画書書式の統一を図り、免疫学的診断と病理診断について標準化に取り組んだ。また、研究参加施設の実態調査に基づいて参加施設基準を作成した。データセンターを設立し、マニュアルを作成し、データ管理ソフトをモデル開発し、実施試験を行った。乳児急性リンパ性白血病(ALL)、PhI-ALL、成熟B細胞型リンパ腫、リンパ芽球型リンパ腫の臨床試験を立案した。欧州グループと共同で未分化びまん性大細胞型リンパ腫に対する臨床試験を開始した。急性骨髄性白血病(AML)は、本年度で登録終了したAML99の治療成績を解析し、次期治療研究の立案を開始した。

分担研究者氏名

石井榮一 佐賀医科大学医学部小児科 助教授
駒田美弘 三重大学医学部小児科 教授
土田昌宏 茨城県立こども病院 副院長
月本一郎 東邦大学医学部第一小児科 教授
鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授
豊田恭徳 神奈川県立こども医療センター
腫瘍科 科長
藤本純一郎 国立成育医療センター研究所
発生・分化研究部 部長

A. 研究目的

本研究事業は、小児白血病およびリンパ腫に対して治療毒性の軽減と高い長期生存率が期待できる標準的治療法を確立し、EBM（根拠に基づく医療）の普及を図ることで国民の医療・福祉の向上に貢献することを目的とする。そのために質の高い臨床試験の実施に必要な研究基盤を整備し、既存の小児がん治療研究グループ間の共同研究として全国規模の臨床試験を計画し遂行する。

B. 研究方法

1. 現状把握のために全小児がん研究グループの参加施設の診療・臨床研究実態についてアンケート調査を行った。それに基づいて参加施設基準を設け、また臨床試験方法および診断の標準化のためのワーキンググループを設けて問題点を整理・検討してマニュアル作成を行った。
2. 臨床データの質の管理と品質保証をするためにデータセンターを設立し、データ管理マニュアルを作成し、それに基づきデータ管理ソフトを開発し、モデル実施試験を行った。また、監査計画書を作成した。
3. 小児白血病・リンパ腫の免疫学的診断を標準化するためにワーキンググループを作り、実態調査を行った。
4. 悪性リンパ腫の病理組織診断の標準化を目的に血液病理医によるワーキンググループを作り、診断の標準化を検討し、中央診断システムの構築を行った。
5. 難治性急性リンパ性白血病(ALL)である乳児 ALL およびフィラデルフィア染色体

(Ph⁺)陽性 ALL、小児急性骨髄性白血病(AML)、さらに悪性リンパ腫(成熟 B 細胞型リンパ腫・白血病(B-NHL/ALL)、リンパ芽球型リンパ腫(LBL)、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL))に対する標準的治療法の確立のための臨床試験を計画した。

(倫理面への配慮)

臨床試験を実施するにあたって以下の事項を遵守することをプロトコルマニュアルに明記した。①匿名化して個人情報を守る。②統一した研究説明文書を用いて文書による同意を得る。③臨床試験審査委員会および施設倫理委員会の承認の下に研究を実施する。④検体保存および解析は、研究目的と保存期間、目的外に使用しないこと、プライバシーを保護することを記した説明文書を別途用意して文書による同意を得る。

C. 研究結果

1. 参加施設の実態調査と施設基準

我が国の5つの小児がん研究グループ参加施設279施設を対象に小児造血器腫瘍の診療実態を調査した。その結果、5年間の急性白血病、リンパ腫症例は合計3923例であり、推定症例捕捉率は90%と考えられた。5年間で50例以上の登録施設は16施設で全体の症例数の21%をカバーするに過ぎなかった。一方、5年間で1例以上10例未満の登録施設は116施設で全体の症例数の11.5%を占めた(資料1参照)。また、アンケート調査(資料2参照)の結果、専門医が十分していない施設があることや臨床試験を行うに当たって倫理的配慮に欠ける施設が極めて多い実態が明らかとなり(資料3参照)、教育的指導が必要と考えられた。これらの結果を踏まえて、稀少疾患である小児造血器腫瘍において臨床試験の実施と治療の標準化を両立させるために、日本小児血液学会会員がいること、倫理委員会があること、プロトコルが遵守できること、5年間で5例以上の登録が見込めること(参考)、を基準に200施設を研究参加施設

とした。

2. データセンター

データセンターを国立名古屋病院臨床研究センター内に置き、医師2名、データマネージャー2名、事務1名、システム開発担当1名を確保し、専用ファイルサーバーと端末5台を準備した。データ管理モデルとして小児白血病研究会のALL-02治療研究のデータ管理プログラムを構築し、データ管理業務を開始した。

3. ワーキンググループ

質の高い臨床試験を実施するために3つのワーキンググループ(WG)を設けて診断基準、研究実施要領、計画書書式の統一を図った。プロトコルマニュアルWGでは、JCOGに準じて研究計画書作成様式を整え、用語の定義、薬剤の計算法、治療変更基準、解析用語、インフォームド Consent 様式などを統一した。免疫WGでは、参加施設、外注検査会社、各研究グループの現状調査を行った結果、免疫学的診断の方法、用語、定義に不統一が認められたため標準化作業を開始した。病理診断WGは、血液専門の病理医8名で構成し、病理中央診断システム構築と小児悪性リンパ腫の病理診断基準作成を行った。さらに、分子診断WGを設け、我が国の分子・細胞遺伝学診断の現状把握を行い、次年度の活動計画・役割分担を立案した。

4. 臨床試験計画

MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対する幹細胞移植の早期導入の有用性を検証する臨床試験、Ph1-ALL に対する imatinib mesylate の有用性を検証する臨床試験を計画した。未分化びまん性大細胞型リンパ腫(ALCL)は、欧州小児リンパ腫グループの臨床試験 ALCL99 の正式登録を開始し、7例の登録が得られた。また、成熟 B 細胞型リンパ腫とリンパ芽球型リンパ腫に対する治療法を研究グループ間で統一し、新たな臨床試験を立案した。急性骨髄性白血病(AML)は、本年度で登録終了した AML99 の治療成績を解析し、次期治療研究の立案を開始した。

I. 総括研究報告

D. 考察

小児がん研究グループ参加施設の実態調査の結果、症例が分散していること、専門医が十分にいない施設があること、臨床試験を行うに当たって倫理的配慮に欠ける施設が極めて多いことが明らかとなった。これからの小児がん分野における診療および臨床研究の体制整備において臨床試験のあり方の啓蒙・教育が必要と考えられた。また、難治性稀少疾患である小児白血病・リンパ腫の新規症例を診療する施設数が100以上および小児白血病診療施設の過半数を占めることから地域性を考慮しながら症例の集約を図る施策が必要と思われる。そのためにも診療実態および研究成果の情報を公開して患者が医療機関を選択できる環境整備を推進する。また、小児白血病・リンパ腫の多施設共同臨床試験を行うにあたって診断・治療の標準化を図った。3つのワーキンググループ（プロトコルマニュアル、免疫診断、病理診断）においてマニュアルおよびガイドライン作成を開始した。さらに分子・細胞遺伝学的診断についてもワーキンググループを立ち上げて検討を開始した。これら診断部門の標準化を図ることで臨床試験の質の向上に寄与するばかりでなく、診断・病態に関する共同研究が促進され、小児白血病・リンパ腫の診断・治療の進歩に寄与することが期待される。本年度に開始した臨床試験はALCL99のみであるが、次年度には本年度計画した4つの臨床試験が開始できるものと思われる。

E. 結論

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立のため臨床試験を実施するにあたっての基盤整備を行った。本年度に構築した臨床試験体制と標準化された診断および治療法により全国的な臨床試験を実施できる環境が整い、今後の臨床試験の質の向上が期待できる。また、小児造血器腫瘍の稀少難治病型の国際共同臨床試験も可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yumura-Yagi K, Hara J, Horibe K, Tawa A, Komada Y, Oda M, Nishimura S, Yoshida M, Kudo T, Ueda K, the Japan Association of Childhood Leukemia Study. Outcome after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 76 : 61-68, 2002
2. Hongo T, Okada S, Ohzeki T, Ohta H, Nishimura S, Hamamoto K, Yagi K, Misu H, Eguchi N, Suzuki N, Horibe K, Ueda K and The Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). Low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study by the JACLS. *Pediatrics International* 44: 293-299, 2002
3. Takanashi M, Yagi T, Imamura T, Tabata Y, Morimoto A, Hibi S, Ishii E, Imashuku S. Expression of the ikaros gene family in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 75: 201-206, 2002
4. Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, Kinukawa N, Ohkawa H, Kawasaki H, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Okamura T, Nishimura S, Hayashi Y, Mori T, Imaizumi M, Mizutani S, Tsukimoto I, Kamada N, Ishii E . Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukemia based on early assessment of MLL gene status: Results of the Japan Infant Leukemia Study (MILL96). *Br J Haematol* 118: 999-1010, 2002
5. Ishii E, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Yoshida N, Oda M, Zaitsumi M, Fujita I, Miyazaki S, Hamasaki Y, Mizutani S. In

- vitro cleavage of the MLL gene by topoisomerase II inhibitor (etoposide) in normal cord and peripheral blood mononuclear cells. Int J Hematol 76: 74-79, 2002
6. Imamura T, Morimoto A, Takanashi M, Hibi S, Sugimoto T, Ishii E, Imashuku S. Frequent co-expression of HoxA9 and Meis1 genes in infant acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangement. Br J Haematol 119: 119-121, 2002
 7. Yagi T, Morimoto A, Eguchi M, Hibi S, Sako M, Ishii E, Mizutani S, Imashuku S, Ohki M, Ichikawa H. Identification of a gene expression signature associated with prognosis of pediatric AML. Blood 99: 1350-1355, 2002
 8. Tezuka K, Nakayama H, Honda K, Suzumiya J, Oshima K, Kitoh T, Ishii E. Treatment of child with myeloid/NK cell precursor acute leukemia with l-asparaginase and unrelated cord blood transplantation. Int J Hematol 75: 201-206, 2002
 9. Higashigawa M, Komada Y. Role of Ca²⁺ in intracellular signaling pathway of anti-IgM induced apoptosis in the human B cell line, MBC-1, established from Burkitt's lymphoma. Int J Hematol 76: 44-49, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案
該当なし。
3. その他
該当なし。

全国小児白血病・リンパ腫登録症例数(1997～2001)中間報告2

2002年6月14日

グループ別症例数

グループ	乳児	ALL	AML	NHL	合計
JACLS	71	1021	327	162	1581
北海道・東海・関西・中四国九州	61	749	228	134	1172
京大グループ	3	109	49	24	185
東北グループ	7	163	50	4	224
KYCCSG	17	178	48	30	273
TCCSG	55	831	153	188	1227
CCLSG	13	452	154	141	760
KPUM	4	55	7	16	82
合計	160	2537	689	537	3923

施設数

症例数	施設数	%	症例数	%
100～	2	0.7	210	5.4
50～	11	3.9	629	16.0
40～	16	5.7	703	17.9
30～	17	6.1	602	15.3
20～	31	11.1	728	18.6
10～	42	15.1	599	15.3
5～	48	17.2	323	8.2
1～	68	24.4	129	3.3
0	44	15.8	0	0
合計	279	100.0	3923	100.0

資料 2

堀部班 参加施設アンケート

堀部班で小児血液悪性疾患の標準的治療を確立していくための第一段階として、各参加施設の背景的な情報をアンケートの形でおうかがいしたいと思います。お手数とは思いますが、書ける範囲内で、以下の御質問にお答え頂き、ご提出の程お願い致します。お答え頂くのは各施設より一名様で結構です。未記載部分に関しては後日お問い合わせする場合もございます。ホームページでの情報公開・提供も念頭に置いており、公開を拒否される情報に関しましては、各項目前の□に×をお願い致します。

施設名：

診療科名：

研究責任者氏名：

記載者：

(診療体制に関する質問)

□全病床数： () 床

□小児科病床数： () 床

□小児病棟 (該当に○)： 小児科単独病棟 ・ 混合病棟

□診療対象悪性疾患 (該当にレ)： ○造血器腫瘍
固形腫瘍 ○脳外科系 ○眼科系
○整形外科系 ○小児外科系

□常勤医の数： () 名

□うち小児血液腫瘍医： () 名

氏名	卒年	小児血液学会会員	日本血液学会認定医	小児科学会専門医
1. _____	_____	○	○	○
2. _____	_____	○	○	○
3. _____	_____	○	○	○
4. _____	_____	○	○	○
5. _____	_____	○	○	○
6. _____	_____	○	○	○

□非常勤医の数： () 名

□うち小児血液腫瘍医： () 名

氏名	卒年	小児血液学会会員	同認定医	小児科学会専門医
1. _____	_____	○	○	○
2. _____	_____	○	○	○
3. _____	_____	○	○	○
4. _____	_____	○	○	○

□小児外科医の有無 (該当にレ) 有り (○常勤・○非常勤) ・ ○無し

麻酔科医の有無（該当にレ） 有り（○常勤・○非常勤） ・ ○無し

自施設でのMTX血中濃度測定（該当に○）： 可能 ・ 不可能

移植の件数（該当にレ）：

	無	5件未満/年	5-9件/年	10-件/年
自家	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
同種 血縁	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
非血縁	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
臍帯血	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

自施設でのTBI（該当に○）： 可能 ・ 不可能

無菌室（Class 10000まで）（該当に○）： 有り ・ 無し

（患児・家族関連（該当に○））

病名告知： 適応（ ）歳以上

積極的に行う ・ 両親の同意があれば行う ・ 行わない

院内学級の有無： 有り ・ 無し

Child therapistの有無： 有り ・ 無し

保育士の有無： 有り ・ 無し

親の会の有無： 有り ・ 無し

患児支援のボランティア・グループの有無： 有り ・ 無し

家族用の宿泊施設の有無： 有り ・ 無し

文書によるInformed Consentを（該当に○）： 取得している ・ 取得していない

（倫理審査委員会に関する質問）

倫理委員会の有無（該当に○）： 有り ・ 無し

プロトコルの倫理審査を（該当に○）： 受けている ・ 受けていない

（情報端末に関する質問（該当にレ、複数回答可））

コンピューターを使っていますか： 使用 ・ 不使用

コンピューターの設置場所は： ○病棟 ○医局 ○個人スペース

コンピューターのOSは： ○Mac ○Windows ○その他

それはインターネットにつながっていますか： ○Yes ○No

臨床試験情報を手元の端末から入力することを希望しますか？： ○Yes ○No

もし手元の端末からの入力が可能な場合、どこまでの入力を希望しますか？：

○患者登録 ○フローシート ○追跡調査

E-mailでの連絡が可能ですか？： ○可能 ○不可能

堀部班参加施設アンケート集計結果

平成14年11月1日

アンケート回答件数/送付件数 176/182

a: 過去5年間症例数30例以上 46/46
 b: 過去5年間症例数10例 - 29例 74/74
 c: 過去5年間症例数9例以下 56/62

1 小児病棟

	単	混	単・混
a	28	15	3
b	31	35	2
c	19	34	2

2 診療対象悪性疾患

	造血	小外	眼科	整形	脳外
a	46	42	29	32	25
b	74	55	29	35	45
c	55	38	17	17	25

3 小児外科医の有無

	常勤	非	無
a	39	1	1
b	48	2	22
c	37	2	17

4 麻酔医の有無

	常勤	非	無
a	42	1	0
b	72	1	0
c	53	1	2

5 自施設でのMTX血中濃度測定

	可能	不可
a	37	5
b	51	17
c	26	28

6 移植件数 合計

	10件以上/年	5-9件/年	5件未満/年	無し
a	25	11	5	0
b	3	15	38	9
c	1	5	21	18

7 自施設でのTBI

	可能	不可
a	42	0
b	55	11
c	30	25

8 無菌室 (Class 10,000まで)

	有り	無し
a	39	1
b	59	10
c	42	14

9 文書によるInformed Consentを

	取得している	取得していない
a	34	6
b	66	6
c	51	3

10 IPBの有無

	有り	無し
a	38	3
b	64	6
c	45	9

11 倫理委員会の有無

	有り	無し
a	41	0
b	71	1
c	49	6

12 プロトコルの倫理審査を

	受けている	受けていない
a	13	25
b	19	51
c	13	41

13 常勤医内小児血液学会員在籍 (人)

	2以上	1	0
a	43	3	0
b	51	21	2
c	17	32	7

14 血液学会認定医在籍施設

	在	不在
a	36	10
b	41	33
c	22	34

15 発生源入力希望

	Yes	No
a	40	0
b	61	9
c	49	5

16 入力範囲

	患者登録	フォロー	追跡調査
a	39	35	35
b	59	44	44
c	51	35	37

II. 分担研究報告

臨床データ管理システムの確立に関する研究

分担研究者 堀部敬三 国立名古屋病院臨床研究センター血液免疫研究部 部長
研究協力者 瀧本哲也 国立名古屋病院臨床研究センター臨床疫学研究室 室長
研究協力者 松尾恵太郎 愛知県がんセンター疫学予防部

研究要旨 小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立のため臨床試験を実施するための基盤整備の一環としてデータセンターの設立を行った。データ管理マニュアルを作成し、登録情報の流通システムを構築した。また、小児白血病研究会の ALL-02 治療研究をモデルにデータ管理ソフトを開発し、データ管理業務を開始した。本年度構築された臨床データ管理システムで今後実施される臨床試験において質の高いデータ品質管理が可能であると考えられた。

A. 研究目的

小児白血病およびリンパ腫の多施設共同研究を実施するに当たって臨床試験の質の向上を図る目的でデータの品質管理および品質保証を担保し、プロトコール作成、結果の解析等を支援できるデータセンターを構築する。

B. 研究方法

1. 参加施設の臨床試験データの取り扱いに関して診療実態アンケートの中で調査した。
2. データセンターを構築した。
3. データ管理マニュアルを作成した。
4. 小児白血病研究会の ALL-02 治療研究をモデルにデータ管理ソフトを開発した。
5. ALL-02 治療研究のデータ管理を開始した。

（倫理面への配慮）

データ管理にあたって以下の事項を遵守した。

①個人名は求めず、登録コードおよびイニシャルによる個人識別を図る。②データの流通に際して情報漏洩のないシステム確立を図る。③データセンターは、事務局および各種委員会から独立したものとする。

C. 研究結果

1. 参加施設の実態

ほとんどの参加施設において臨床試験支援スタッフは皆無であり、限られた小児科医によって診療の傍ら臨床試験が行われていた。発生源入力の希望が多かった。

2. データセンター

データセンターは、データセンター管理責任者、臨床統計家、データマネジャー、クラークで構成される。データセンターは、データマネージメント部門と統計解析部門に分かれるが、本年度は前者の設立を図った。データセンターを国立名古屋病院臨床研究センター内に置き、医師2名、データマネジャー2名、クラーク1名、システム開発担当1名を確保し、専用ファイルサーバーと端末5台を準備した。

3. データ管理マニュアル

登録および症例報告書(CRF)の流通システムおよびデータの品質管理を確立のためにデータ管理マニュアルを作成した（資料参照）。

4. データ管理ソフト開発

株式会社アルファシステムと委託契約し、小児白血病研究会(JACLS)の ALL-02 治療研究をモデルとしてデータ管理プログラムソフトを開発した。これを元に本研究班で実施する MLL03 をはじめとする臨床試験のデータ管理ソフトの開発を開始した。

5. データ管理の実施

JACLS ALL-02 治療研究は、平成14年4月に登録開始された。データ管理プログラムソフトが開発できた9月より試運転を行い、10月から本格稼働させた。3月5日現在、155例の登録症例についてデータ管理を実施した。FAXによる登録、適格性の評価、治療の割付を行い、クラークによるデータ入力とデータマネジャーによるCRFの点検、入力データの照合を行った。モニタリングの効率を上げるために月1回の月例調査で治療の進捗状況、有害事象、イベントの発生に関する簡易な記載を求め、100%の回収が得られた。本年2月にモニタリングレポートをまとめ、JACLSのALL小委員会および効果安全性評価委員会に報告した。

D. 考察

参加施設の実態調査により参加施設で臨床試験支援スタッフが整備されておらず、臨床試験の向上の向上、とりわけデータの品質管理にあたって重大な欠陥と考えられた。臨床試験体制の整備が国家的に急務と思われた。当面この問題の直接的解決のためにデータマネジャー（または臨床試験コーディネーター）の施設派遣を実施して参加施設をサポートしていく必要があると考えられた。また、データセンターの永続的な活動を保障するにはデータマネジャーなど専門職種に対して身分保障を含めた体制整備が必要であると考えられた。

データの流通に関しては、データクリーニングの確実性および情報漏洩の回避の点から当面FAXを使用することにしたが、データ管理の省力化、とりわけ、参加施設側の負担の軽減を

図るために発生源入力の導入を考慮する必要があると思われた。

参加施設における臨床試験体制が十分とは言えない中での臨床試験の実施に際して、報告義務のある書類をいかに効率よく回収するかは、データ管理業務の成否を左右する重要な問題である。今回、治療の進捗状況、有害事象、イベントの発生に関する簡易な記載を求めた月例調査のFAXによる送受信を導入した。これにより提出必要な報告書類がデータセンターで早期に把握され、督促可能になったことで報告義務書類の回収率の向上が得られた。今後の臨床試験においてもこの方式を導入する計画である。

E. 結論

本年度構築された臨床データ管理システムにより質の高いデータ品質管理が可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案

該当なし。

3. その他

該当なし。

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究

分担研究者 駒田美弘 三重大学医学部小児科 教授

研究要旨

小児造血器腫瘍の免疫学的診断を標準化することを目的に、ワーキンググループを立ち上げるとともに、わが国における現状把握のために、研究参加施設へのアンケート調査、小児造血腫瘍分野の多施設共同研究グループ、臨床検査会社、ならびに諸外国における取り組みに関する情報収集を行った。ワーキンググループでの協議の結果、①初発時における治療法の選択に必要な免疫学的診断の標準化を行う、②免疫学的診断基準に加えて、検査の具体的手技・方法、精度管理等も検討する、③日本臨床検査標準協議会、諸外国における標準化との整合性を保つ、以上の免疫学的診断法の標準化に関する基本的な考え方が確認された。また、小児造血器腫瘍の免疫学的診断の現状に関するアンケート調査の結果から、研究参加施設は、共同研究グループの中で中央診断を実施している施設と臨床検査会社に外注している施設の2群に大きく分かれていることが明らかになった。さらに、臨床検査会社での免疫学的診断、日本臨床検査標準協議会の「フローサイトメトリーによる造血器腫瘍細胞表面抗原検査に関する標準化ガイドライン」、各共同研究グループ、ならびに諸外国での取り組みに関する情報からも、小児造血器腫瘍の免疫学的診断に関しては、研究参加施設間に大きな差異が認められ、その標準化の必要性が改めて確認された。

A. 研究目的

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立にあたっては、正確な診断に基づいて治療方法を選択することが前提となる。すなわち、精度の高い標準的な診断法を用いて、正確な診断を得る

ことができ初めて最も効果的な治療法を選択・施行することが可能となる。本分担研究では、小児造血器腫瘍の診断に重要な免疫学的診断法の標準化を行うことにより、効果的な治療法の選択・施行に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化ワーキンググループを設置し、免疫学的診断法の標準化に関する基本的な考え方についての協議を行った。また、本研究参加施設を対象に免疫学的診断に関するアンケート調査を実施するとともに、国内の小児造血器腫瘍分野の多施設共同研究グループ、小児造血器腫瘍の免疫学的診断を受け付けている臨床検査会社、ならびに諸外国における取り組み等に関する情報収集を行った。

C. 研究結果

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化ワーキンググループでの協議の結果、①初発時における治療法の選択に必要な免疫学的診断の標準化を行う、②免疫学的診断基準に加えて、検査の具体的手技・方法、精度管理等も検討する、③日本臨床検査標準協議会、諸外国における標準化との整合性を保つ、以上の免疫学的診断法の標準化に関する基本的な考え方が確認された。

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の現状に関するアンケート調査の結果、研究参加施設は、共同研究グループの中で中央診断を実施している施設と臨床検査会社に外注している施設の2群に大きく分かれていることが明らかになった。今後は、これらの2群間において、免疫学的診断法の具体的な内容に関して差異があるかを検証する必要があると思われる。

臨床検査会社の現状、日本臨床検査標準協議会の「フローサイトメトリーによる造血器腫瘍細胞表面抗原検査に関する標準化ガイドライ

ン」、国内各共同研究グループ、ならびに諸外国における取り組み等に関する情報が収集され、ワーキンググループにおいて検討された。その結果、小児造血器腫瘍の免疫学的診断に関しては、臨床検査会社、および各共同研究グループにおいて、診断基準、検査の具体的内容等が大きく異なっていた。そのため、研究参加施設の間においても、免疫学的診断に関して大きな差異が認められ、その標準化の必要性が改めて確認された。

D. 考察

小児造血器腫瘍における免疫学的診断標準化の必要性が確認されたことより、次年度においては、小児造血器腫瘍の免疫学的診断基準、フローサイトメトリーによる検査の具体的手技の標準化に関するガイドラインを作成する予定である。その作業予定、および課題として以下のように考えている。

① 小児白血病の免疫学的診断基準の標準化を行う。これにあたっては、メールカンファレンスを開き、各種白血病の診断基準の原案を作成し、ワーキンググループ会議にてさらに検討を加える。

② フローサイトメトリーを用いた検査の具体的手技（機器調整、検体採取・保存、試薬調整、染色方法、保守管理、精度管理、等）に関しては、平成15年度に原案が完成する予定の「日本臨床検査標準協議会：フローサイトメトリーによる造血器腫瘍細胞表面抗原検査に関する標準化ガイドライン」に準じることにより標準化作業を進める。

③ 免疫学的診断に必要な CD 抗原の組み合わせ (CD45gating 法、2カラー、3カラー、4カラー染色)、用いるモノクローナル抗体の種類 (蛍光標識、クローン) の標準化に関しては、さらに情報を集積する必要がある。

④ 免疫学的診断に関しては、CD 抗原の陽性陰性の判定に関する標準化も必要である。特に、臨床検査会社に外注した場合のデータの解釈に関しては、判定者、判定基準の標準化が重要である。

⑤ 倫理面への配慮として、免疫学的診断の実施に関するインフォームドコンセント、および個人情報としての解析データの管理に関して検討し、免疫学的診断の標準化に関するガイドラインの中に明記することとした。

E. 結論

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化ワーキンググループでの協議内容、研究参加施設への小児造血器腫瘍の免疫学的診断の現状に関するアンケート調査結果、臨床検査会社の現状、日本臨床検査標準協議会の「フローサイトメトリーによる造血器腫瘍細胞表面抗原検査に関する標準化ガイドライン」作成経過、国内各共同研究グループ、ならびに諸外国における取り組み等の情報を総合して、小児造血器腫瘍の免疫学的診断標準化の必要性が改めて確認された。免疫学的診断の標準化により小児造血器腫瘍の診断精度が向上し、正確な診断に基づいた最も効果的な治療法の選択・施行が可能となり、本研究班の課題である小児造血器腫瘍の標準的治療法が確立されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 部長

研究要旨 小児悪性リンパ腫の病理中央診断を実施するための基盤整備を行った。血液専門の病理医 8 名で構成されるワーキンググループを組織し、1) 病理中央診断システム構築に必要な要件、2) 小児悪性リンパ腫の各病型についての病理学的診断基準作成を行った。病理中央診断システムについては、病理中央診断事務局を国立成育医療センター研究所内に設置すること、病理判定委員会を定期的に開催して最終診断を決定することを決定した。診断基準については、必須マーカーとオプションマーカーに階層化する原則を採用し、未分化大細胞型リンパ腫、成熟 B リンパ腫およびリンパ芽球性リンパ腫についてマーカー選定作業を終了した。

A. 研究目的

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立を行うにあたって、病理学的診断の標準化を目指す。

B. 研究方法

小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化を行うための体制の整備、悪性リンパ腫を対象とした病型診断基準作成ならびに病理中央診断実施方法について、血液腫瘍を専門とする複数の病理医ならびに臨床医から構成されるワーキンググループを作成し討議を行った。

（倫理面への配慮）これについては、研究結果の項に記載する。

C. 研究結果

以下の具体的な方針を決定した。

1. 病理中央事務局と病理判定委員会の設置

小児造血器腫瘍に対して正確な診断を下すには、中央診断システム（セントラルレビュー）が必須であると結論した。それを実現するため治療研究体制の中で、病理中央事務局を国立成育医療センター研究所内に設置すること、血液腫瘍を専門とする複数の病理医から構成される判定委員会を設置し、実際の診断を行うことを決定した。なお、患者検体の保存システムの構築も小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立事業推進に重要であるとの認識し、今後の検討項目

とする方針を決めた。

2. 小児悪性リンパ腫の診断基準

悪性リンパ腫治療計画として取り扱う病型に関する診断基準を作成した。新WHO分類に従った分類を使用し、実施する免疫染色については必須マーカーと追加マーカーに層別化することを原則とした。成熟 B 細胞性リンパ腫は CD20, CD79a, CD3, TdT, MIB1 を必須マーカーとし、CD10, BCL2, BCL6, Mum1, EB ウイルスを追加マーカーとした。リンパ芽球性リンパ腫は CD20, CD79a, CD3, TdT, MPO, CD43 を必須マーカーとし、CD56 を追加マーカーとした。未分化大細胞型リンパ腫については ALCL99 が定める規定に従うことを確認した。なお、追加マーカーは予後予測因子の可能性を探求する意味合いを持たせることとした。

3. 病理中央診断実施基準

治療研究実施主体に参加する各研究グループでの病理中央診断、病理判定委員会でを行う病理最終診断の実施基準について原案を作成した。今後、詳細について定める予定である。

4. 倫理面への配慮

病理中央診断を目的とした患者検体の施設外搬送、検体保存、依頼書・報告書作成など様々な段階で患者情報を扱う場面が想定される。従