

5 二次性悪性腫瘍

Low TPMT (thiopurine methyltransferase)

二次性 AML のリスク高い (St. Jude と NOPHO)

CYP3A4*1B と CYP3A5*1 について調べたが二次性白血病のリスクは高くなかった St. Jude の G-CSF の Randomized study (全 412 例) 20 例二次性白血病

- No G-CSF group: radiation ありは二次性白血病多い

- No radiation group: G-CSF 群の二次性白血病多い

二次性白血病症例すべてで G-CSFR mutation 陰性

結論 : Therapy-related AML/MDS : Asp, TG, RT, G-CSF, Topo-II inhibitor

各グループで long-term の二次がんの頻度を出してペーパーにする予定。

6 TEL/AML1、とくに再発について、L-asparaginase との関係 (感受性高い) について

初発 ALL と再発 ALL における TEL/AML1 の頻度がなかなか定まらない。なぜか？

1) Dana-Farber

後方視的データ : 6%。すべて寛解導入成功、再発なし (L-asparaginase が多いので予後よい?)

前方視的データ : 4 例再発、うち 3 例は Randomization で Erwinase を使用。

2) CCG の standard risk (1995-2000)、約 2000 例

SR の 19%。Events は 16 例 (半分は CNS 再発、1 例 testis 再発)

4, 10, 17 などのトリソミーの合併は 66 例中 9 例にあり。Event が少なすぎて解析難。

3) French (Baruchel) 1993-99 の 1395 例

BCP-ALL の 23.4%。そのうち 40% が Myeloid 抗原陽性。EFS は他の例と変わらず。

ただし Testis 再発多い。また再発が遅い (36 月、全体の再発は 22 月)。

10 年後再発もあった。

4) Czech

BCP-ALL の 24%、全 ALL の 21% 再発が遅い。

5) BFM

BCP-ALL 再発例の約 20%。しかし late relapse が多いのでいつまでたっても結論できない。

再発時期の中間値は 3.5 年。2ndCR 長い。発症年齢若い。再発後の EFS は 60%。

初発 ALL のうち 220 例が TEL/AML1 陽性で、PPR は 9 例 (4.5%) だった。

6) Italy (Biondi)

4 年 EFS は良好。Testis や CNS が多いということはない。早期再発は BM が多い。

7) Dutch (Veerman, Pieters)

EFS は平均的だった。In vitro アッセイでは L-asparaginase のみ有意に感受性高かった。ただし比較する時のコントロール群から Hyperdiploid や Ph1 症例は除くべきかもしれない。

TEL/AML1 症例のうち、

19% : only t(12;21)

43% : deletion of another TEL

15% : partial del of TEL

9% : extra AML1

8% : extra AML1 + del of TEL

その他

これらの **additional changes** は *in vitro* の L-asp の感受性には関係なかった。
しかし *in vitro* の結果と実際の予後の相関はまだみていない。

Asparagine synthetase (AS) : TEL/AML1 症例では予想に反して高かった。

(Czech の研究も同じ結果だった)

(ALL 細胞と小児の骨髄細胞の間で AS の発現に差はなかった)

AS の発現量と *in vitro* の結果の間にも相関はなかった。

8) EORTC 324 例

TEL/AML1 : 74 例 (23%) 6 年 EFS 86%

Hyperdiploid : 109 例 (34%) 6 年 EFS 84%

TEL/AML1 のうち WBC 25,000 未満は予後良好。

MTS1 deletion (p16, p19 に関係) : TEL/AML1 の分布と無関係

TEL/AML1 症例では MTS1 del あってもなくても予後には関係なかった。

(ほかの症例では MTS1 del あるものは予後不良だった)

SR では E. coli と erwinase の Randomization を行ったが erwinase 群の予後が悪すぎたので途中で試験中止になった : TEL/AML1 症例では erwinase 群は特に悪くなかった

(Hyperdiploid では E-coli が有意に予後良好だった)

6mp の IV を維持療法に加えるかどうかの randomization : 加えない方が予後良好だったが、とくに TEL/AML1 では加えない群の EFS は 100% と良好だった。

9) TEL/AML1 まとめ

TEL/AML1 の story は単純ではない。再発例の丹念な解析が必要である。しかしながら再発例のみの解析では意味がないかもしれない。

7 Induction failure, 定義も

1) BFM (Schrappe)

Day 8 PB blasts > 1,000、Day 8 BM blasts > 25%、Ph1 は CR 率 (day 33) 低い
BFM95 の約 2,300 例

63 例 (2.7%) が death in induction or death in CR

- 41 例 : 感染症 (18 例が寛解導入中)

- 6 例 : 出血 (5 例が寛解導入中)

- そのほか

early death (寛解導入中) 30 例 (1.3%)、その後の death in CR 29 例 (1.2%)

この比率は他のグループと変わらないし、また昔から変わらない (Riehm)

2) FRALLE 1993 年から

Day 35-42 で寛解を評価している。1342 例中 53 例 (約 4%) が failure

High WBC、t(9;22)、PPR などがリスク因子。

この 53 例中 43 例が寛解を達成 : HD-CA、その他いろいろな化療による。

寛解に入らなかった 10 例は全滅。

3) 堀部 : F-protocol

656 例中 56 例が F-protocol (AML 治療に準ずる) に入った : day 28 で非寛解、Ph1ALL などの高リスク因子あるもの。そのうち 22 例が day 28 で非寛解。そのうち 16 例が CR 21 例が SCT を受けて 15 例が生存。Ph1 以外の症例の OS は 80% 以上と良好。

4) Induction failure まとめ

day 1 (0) に登録すべきである。小児がんの疫学のためにも重要。

UK では以前 day 28 に登録 (randomization のため) を行っていたが、Death rate はかなり低く報告されていた。病院に入る前の症例をどうするか、なども考えるべきか。

どの時点でどんな event が起こったかを図示することは有効だろう。

Day 28 と day 43 のどちらで寛解を判断するかは決まっていないが、あまり変わらないと考えられている。CCG では day 28 の BM blast > 25% を導入失敗と定義している。

CR 不能を顕微鏡で判断してよいのか：おそらくよいだろう (Riehm は昔から、よく正常のリンパ芽球を ALL 細胞と誤ったものだ、とおっしゃっていました)。

8 Infant ALL

欧米が合同研究を行うかどうかはまだ決まっていない。日本が合同研究 (Interfant) に入ることは可能。BMT の効果はまだ示されていない。

MLL 陽性症例では FLT3 の overexpression があるので、将来 FLT3 inhibitor を試みるかもしれない。

9 KORSA3544 : 土田

Ph1ALL の 84%、Chromosome > 50 症例の 78% で陽性。8 例の TEL/AML は陰性。

10 AML1 amplification (Oslar Haas)

FISH で偶然見つかる。21 番染色体の過剰と誤られやすい。ALL でも AML でもある。

ALL での頻度：625 例の BCP-ALL のうち 5 例 (0.8%)

5 例中 4 例が再発。世界中のケースを集めたい。

11 Near triploid、Near tetraploid (Bruce Camitta)

DI \geq 1.5、Chromosomes \geq 68

昔は予後悪いと考えられていたが、今はわからなくなった。

世界中のケースを集めたい。

12 Compassionate therapy (Maserà)

昔からかわいそうな症例に対しては臨床試験によらずさまざまな治療法が試されてきた。

それらの結果は埋もれている。登録センターを作ってこれらの情報を収集したい。

(アメリカの医師達の理解を得ることはできなかったもよう)

13 MRD

参考：International BFM (I-BFM) 2002 年会議からの報告

MRD 研究は I-BFM 会議のトピックスの一つであった。

過去 10 年あまりオランダの van Dongen を中心に上述のフローサイトメトリーと分子生物学的手法による MRD 検出法の標準化が行われてきたが、いよいよ MRD を用いて小児 ALL の治療法の層別化を行う大規模な臨床研究がドイツとイタリアで合同で行われる BFM グループとフランスの二つのグループ (FRALLE と EORTC) および St. Jude 小児病院において開始されている。また St. Jude 小児病院から、T-ALL では末梢血と骨髄の MRD がよく相関し、末梢血検査は骨髄検査に取って代わる可能性があるが、B-lineage ALL では骨

髄の方が MRD が多いので末梢血では代用できないことも示された。

AML では MRD 検出に利用できる分子生物学的なマーカーは免疫グロブリンまたは T 細胞受容体遺伝子の再構成が約 10%、融合遺伝子は 20% 程度にしかみられないため、免疫学的方法がどの程度用いられるか検討されているが、ドイツ BFM と St. Jude 小児病院との研究によりいずれも約 90% の症例でフローサイトメトリーによる MRD 検出が可能と報告された。マーカーのバックボーンとしては CD34/CD33 用いる方法と CD45 弱陽性分画を用いる方法がある。マーカーの組み合わせはさまざまだが、low specificity グループと high specificity グループに分けて考える必要があるとされている。また経過中に抗原を失う可能性 (CD13、CD15、7.1 など) あるいは抗原を獲得する可能性 (CD34 など) も考慮すべきであると論議された。なお St. Jude 小児病院から第 1 強化相後の MRD を用いて治療を層別化する計画が示された。

今後 MRD を臨床に導入するに当たっては、まずそれぞれの治療プロトコールにおいて意味のあるポイントと必要な感受性 (カットオフ) を見いだす必要がある。また、MRD の結果は治療の増強をめざして用いるだけではなく、とくに ALL では治療の軽減も目標にして行われることが期待される。

14 その他

- 1) 2004 年 1 月の Leukemia で各グループの AML の long-term follow-up の成績を載せる予定。日本からも参加可能かもしれない (Pui が担当)
- 2) 再発 ALL プロトコール (Dr Henze、I-BFM) : 日本からの参加も OK
- 3-4 リスク : 移植なし、移植か chemo (week 5 の MRD で分ける)、絶対移植群
- 3) オランダで VCR を誤って IT する例が 3 例続き大問題になった。
他山の石とすべき!
- 4) 次回は 2003 年の ASH 前日に行われる予定。

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」

EBM と臨床試験

国立成育医療センター
治験管理室長
中村秀文

これまでの医療

- 個人的直感、経験（あるいは偉い、でも最新の国際的な情報を把握していない少数の医師の意見？）が重要視されすぎ
- あふれる情報の整理・客観的評価がなされていない
- 片寄った医療を行っている可能性
- 地域、施設での医療水準の違い

EBMとはなにか？

- 経験や片寄った情報に基づくこれまでの医療からの脱却
- 根拠、証拠に基づいた医療
 - 臨床試験、科学論文等のデータを客観的、科学的に検証
 - 目の前にいる個々の患者さんの状態にあわせて、最善の医療を行う

EBMの三要素

- Evidence
 - Research evidence
 - Clinical evidence
- Experience / Expertise
- Preference / Value / Circumstance

臨床試験は
科学的エビデンスを作成
するために必須である。

子どもは実験動物ではない！



なぜ、臨床試験が必要なのか？

用法・用量、安全性・有効等を
評価せずに治療を行うことは、
適切に管理され、危険性を最低限にお
さえられた環境で行われる
臨床試験より、
はるかに危険である。

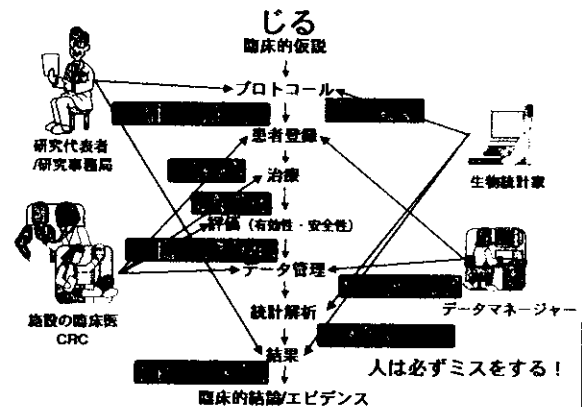
より良い小児医療を行うために 臨床試験は不可欠である

- 質の高い臨床試験を行わねばならない
- 一方で
- 倫理面の配慮は、最大限に行われねば
ならない

我々は今、 意識改革を求められている

- 忙しく、研究費も乏しい（乏しかった）
- その中で誠心誠意、研究を行ってきた
➢ が、しばしば経験的治療の延長的な研究しか
行えなかった
- しかし、これからは質の高い臨床試験を
行わねばならない
 - 国際共同臨床試験のために
 - 医師主導型治療、厚生労働科学研究
- われわれの意識改革（臨床試験を理解す
る）が重要

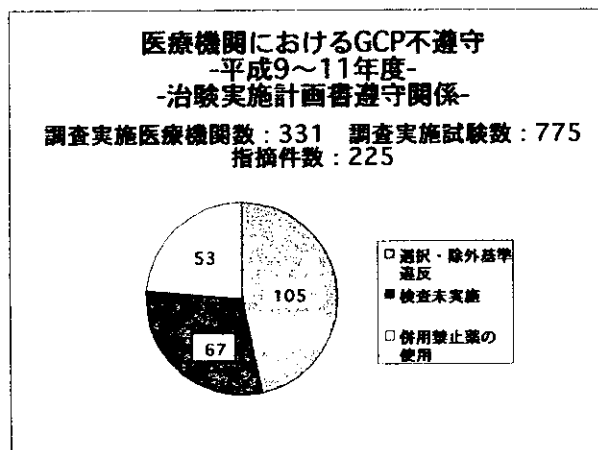
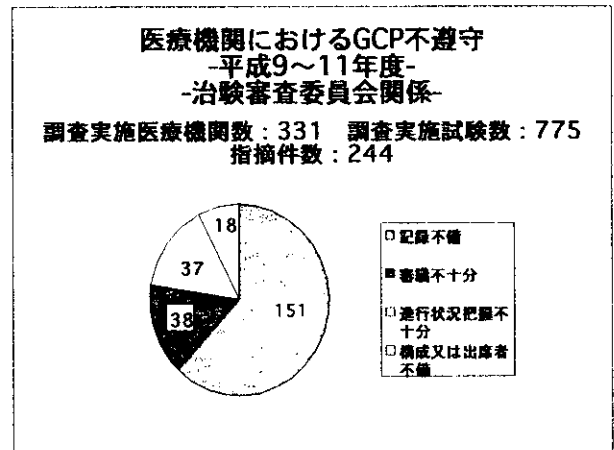
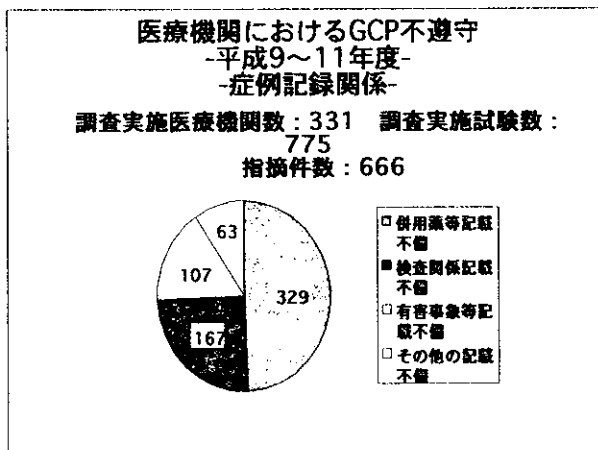
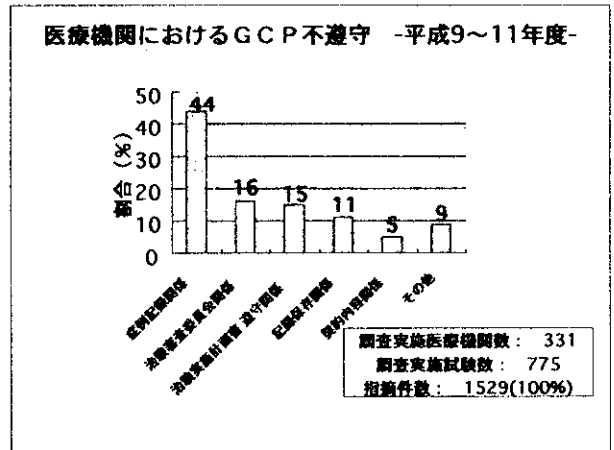
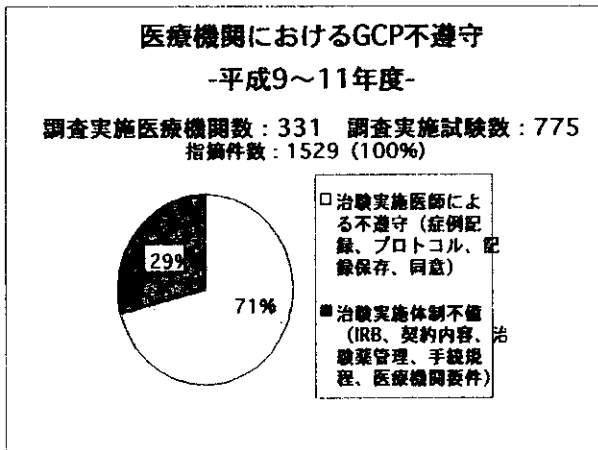
すべてのプロセスで「エラー」は生 じる



臨床試験の質が大事： 品質管理 (QA) & 品質 保証 (QC)

臨床試験の「質」とは？

- 将来の患者さんに対する「質」
科学的である = 正しい結論を導く
有効な治療は有効と正しく判断/無効な治療は無効
と正しく判断
安全でない治療は安全でないとして正しく判断
「有意差を出す」だけが試験の目的ではない！
- 今の患者さん（試験参加者）に対する「質」
倫理的である
安全である = 危険/リスクが最小化されている
minimize risk
利益 ≥ リスク maximize benefit
人権の尊重 human protection
Informed consent、プライバシー保護
必ず結論を出す



質を高めるために

- > 質の高いプロトコール作り
- > 多種の専門家集団によるディスカッション
 - > 臨床家 (場合によっては成人領域も)、生物統計家、臨床薬理専門家、データマネージャー、倫理専門家、CRC等
 - > いろいろな視点からの意見の集約
 - > 専門性を生かした科学的論議
 - > 是非若手を育ててください

質の高いプロトコール作り

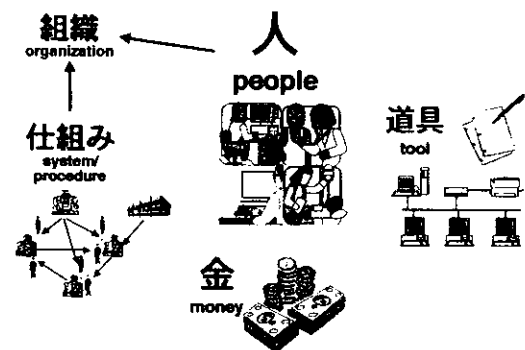
- ▶ エビデンスを詳細、適切に評価する
 - ▶ 論文の評価はその質、Methodの評価が重要 (Critical Reading)
 - ▶ たとえRCTであっても、そのプロトコールに誤りがあれば、導き出される結論も信頼できないことが

小児科にはエビデンスがない？

- ▶ RCT がないからエビデンスがないわけではない
- ▶ 既存のエビデンスは骨までしゃぶって、Best Guess をする必要はある
- ▶ 個人の経験・臨床現場の現状も考慮されるべきである
 - ▶ しかし、個人の経験にはしばしばバイアスがかかっている
 - ▶ 臨床試験では臨床現場でのやり方は、可能な限り統一せねば、評価は難しくなる
- ▶ 情報のエビデンスレベルと質を評価しながら、最適と考えられるプロトコールを作成していく

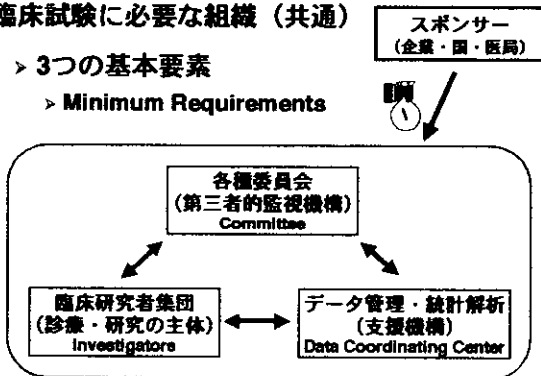
当然、
インフラストラクチャーの整備も
必要

臨床試験に必要なもの



臨床試験に必要な組織 (共通)

- ▶ 3つの基本要素
- ▶ Minimum Requirements



System of Protection

- ▶ Independent scientific and ethical review
- ▶ Risks minimized; sound scientific design
- ▶ Risks reasonable (benefits and/or knowledge)
- ▶ Selection of subjects equitable
- ▶ Adequate data and safety monitoring
- ▶ Protections for privacy and confidentiality
- ▶ Assure qualified and responsible investigators
- ▶ Voluntary and informed consent
 - ▶ Parental permission and child assent
- ▶ Additional safeguards for vulnerable persons

日本人は特殊？

- ▶ もし、日本人が特殊であると考えるなら、なぜ特殊であるか、海外の状況とどう違うか等を、科学的に説明せねばならない
 - ▶ 特殊なのは日本だけではない
- ▶ 思い込みはやめましょう

標準の違い

- ▶ 日本と海外の標準が異なる場合
 - ▶ 日本の標準は本当に科学的に評価されているか？
 - ▶ イソプロテレノール持続吸入
 - ▶ テオフィリン
 - ▶ ‘違うから’と決めつける前に、本当に違うのか、どう違うのか、何が最適かを科学的に評価すべき
 - ▶ 小児科医・小児外科医もEBMを実行しましょう

採血量の問題

- ▶ 採血量が制限される
- ▶ 企業の求める採血量は3回測定できる充分量であることが多い
 - ▶ 交渉しだいで少ない量ですむことも
- ▶ 微量測定法の開発は充分可能

評価方法の問題

- ▶ 各年齢における正常値がない検査も多い
 - ▶ 正常値を設定していく必要性
- ▶ 世界に通用する、臨床評価ガイドライン、標準的評価法が用いられていないことが多い
 - ▶ 小児の鎮静・鎮痛、発達評価法
 - ▶ 世界に通用する臨床試験を行うためには、世界に通用するスタンダードづくりも重要

その他、小児の留意点

- ▶ 発達に対する影響の評価には、長期フォローが必要
 - ▶ 長期診療データベースが必要
- ▶ 外来治療の場合、コンプライアンスをどう維持するか
- ▶ いかに倫理性を維持するか

Evidenceを作るためには
小児の特性に十分に配慮した
質の高い臨床試験が必要

そのためには体制整備が必要

皆さん、頑張りましょう！

厚生労働省がん研究助成金

「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法に関する研究」(水谷班)

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」(堀部班)

平成14年度合同班会議プログラム

平成14年11月3日(日)

-参加自由-

第1会場：順天堂大学有山記念講堂

第2会場 東京医科歯科大学新棟臨床講堂1(地下1階)

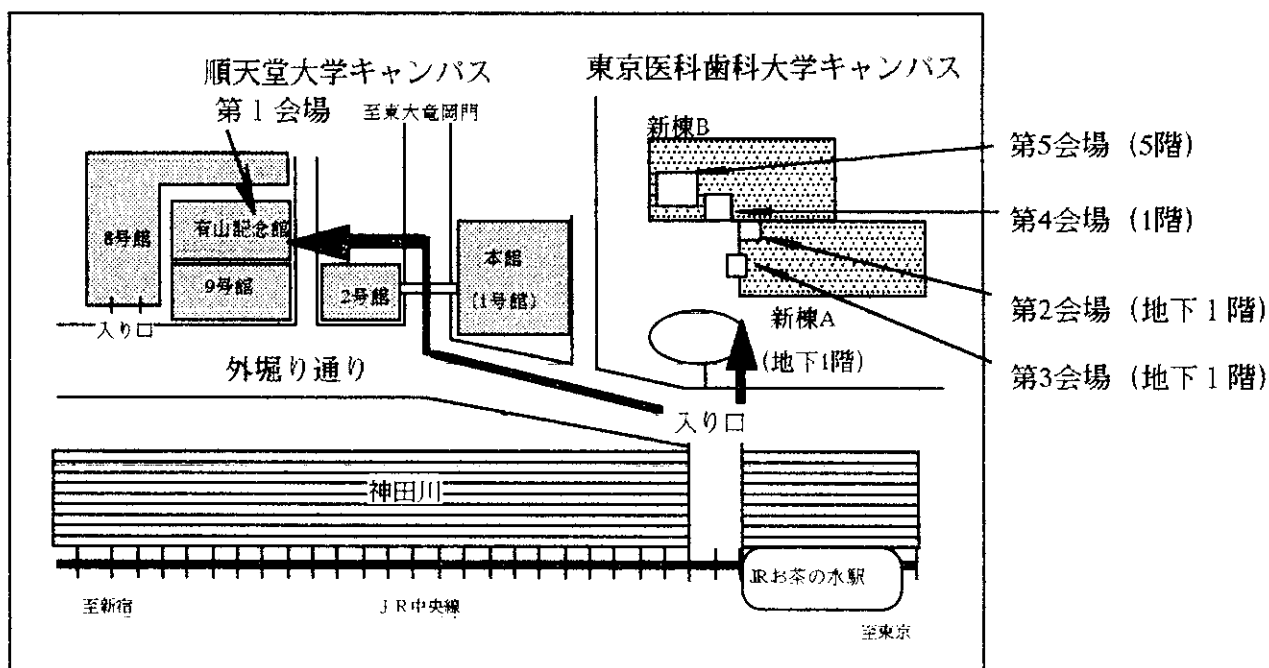
第3会場 東京医科歯科大学新棟臨床講堂2(地下1階)

第4会場 東京医科歯科大学新棟会議室3, 4(1階)

第5会場 東京医科歯科大学B棟5階症例検討室(5階)

乳児白血病世話人会：12時30分-13時30分(第4会場)

JPLSG分科会：13時30分-14時30分(第2, 3, 5会場)



(第1会場)

8:55

開会の挨拶 水谷修紀

9:00

座長 林 泰秀

埼玉がんセンター、金子安比古

「二次性骨髄異形成症候群・急性白血病の染色体相互転座と一次がんに対する治療：シカゴ国際ワークショップ報告」

東京大学小児科、竹谷 健、林 泰秀

「小児血液疾患における AML1 遺伝子異常の意義」

9:40

座長 清水喜美子

東京医科歯科大学小児科、山田孝之、水谷修紀

「新規転写制御因子 HDART の発見と発がんにおける生物学的意義の検討」

国立がんセンター、清水喜美子、八木知人

「乳児および小児白血病に見いだされる遺伝的変異」

「乳児および小児白血病の予後因子の探索-発現プロファイルから」

10:30

座長 石井栄一

国立名古屋病院臨床研究センター 堀部敬三

「JACLS ALL-97 治療研究の中間成績と MRD 解析の意義」

10:50

AML 共同治療委員会/東邦大学小児科/神奈川県立こども医療センター

月本一郎、田淵 健

「AML99 の中間解析」

座長 月本一郎

AML 共同治療委員会/東邦大学小児科 小原 明

「AML99 における WT-1 遺伝子の検討」

AML 共同治療委員会/埼玉小児医療センター/茨城県立こども病院

花田良二、土田昌宏

「中間危険群の randomization の反省」

11:50

(第1会場)

座長 水谷修紀

特別講演

大阪大学医学部 病態生体情報学教授 杉山治夫先生

「WT1 ペプチドを用いたがんの免疫療法」

12:30

昼食

(お弁当は第2会場入口で配付します。JPLSG 各分科会場にておめし上がりいただきます)

(乳児白血病世話人会、第4会場)

13:30~14:30

(第2, 3, 5会場) (分科会会場の案内は当日行います)

<JPLSG 分科会>

乳児 ALL (座長:石井榮一)、Ph1-ALL (座長:土田昌宏)、悪性リンパ腫 (座長:鶴澤正仁) の各委員会に分かれてプロトコールに関する質疑応答、附随研究の提案などを行います。

14:40~17:00

(第1会場)

<JPLSG 全体会>

14:40~15:25 分科会報告

乳児 ALL プロトコール (15分) 乳児白血病委員会/佐賀医大小児科

石井榮一

Ph1-ALL プロトコール (15分) Ph1-ALL 委員会/茨城県立こども病院/東大医科研

土田昌宏/真部淳

リンパ腫プロトコール (15分) リンパ腫委員会/愛知医大小児科/神奈川県立こども医療センター/国立名古屋病院

鶴澤正仁/豊田恭徳/瀧本哲也

15:30~16:40 ワーキンググループ報告

免疫診断の標準化 (15分) 三重大学小児科 駒田美弘

病理診断の標準化 (15分) 国立成育医療センター 藤本純一郎

プロトコールマニュアル (40分) 国立名古屋病院 堀部敬三

16:40~17:00

JPLSG のデータ管理 国立名古屋病院 堀部敬三

連絡事項、閉会挨拶 国立名古屋病院 堀部敬三

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」班準備会

第1回コアメンバー会議議事録

平成14年4月24日、国立名古屋病院

出席者:石井榮一、土田昌宏、月本一郎、鶴澤正仁、豊田恭徳、藤本純一郎、駒田美弘、小林良二、土屋滋(代理:今泉益栄)、花田良二、中畑龍俊(代理:足立壮一)、原純一、上田一博、岡村純、水谷修紀(代理:富澤大輔)、松尾恵太郎、堀部敬三

欠席者:小泉晶一

書記:石井榮一、松尾恵太郎

1. 研究者の構成

堀部敬三(主任研究者)、石井榮一、土田昌宏、月本一郎、鶴澤正仁、豊田恭徳、藤本純一郎、駒田美弘(以上、分担研究者)、小林良二、土屋滋、花田良二、小泉晶一、中畑龍俊、原純一、上田一博、岡村純、水谷修紀、松尾恵太郎(以上、研究協力者)

2. 研究課題

- 1) 乳児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立
- 2) 小児 Ph1 陽性急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立
- 3) 小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立
- 4) 小児成熟B細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立
- 5) 小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立
- 6) 小児未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立
- 7) 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化
- 8) 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化
- 9) 小児リンパ性白血病治療層別化の標準化
- 10) 臨床データ管理システムの確立

3. 研究計画の概要

まず堀部委員より研究計画、方針の概要説明があった。分担研究者は、出来る限り透明性を持たせるために、各プロトコール責任者、特に intergroup の責任者とし、さらに診断・治療の標準化に地域の代表者に参加を要請する方針が示された。またがん研究助成金水谷班の臨床部門を引き継ぐ形で水谷先生にも参加を要請する方針。

次に研究課題の紹介が行われた。本研究では対象疾患として、ALL, AML, ML, 乳児とし、各ブ

ロトコールは各委員会で立案していく。乳児、Ph1 については現在プロトコール準備中であり intergroup study として課題に挙げる。AML99 も中間成績を出す時期にきており、次期プロトコールを計画に加える。リンパ腫も intergroup study を準備中である。またこの中に病理診断が欠かせないため中央診断の体制を作るため、藤本先生に参加していただく。免疫学的解析は JACLS でも central review しているが、外注に関しても標準化の必要があり、駒田先生に参加していただく。ALL は各グループ研究が進行しており、統一化するのが良いのかどうか疑問もあるが、層別化の標準化もできればサポートする。さらにこれらの研究のデータ管理システムを確立する必要があり、全国的な評価に耐えるセンターを設立する。最終的には診断、治療、データ、解析の4つの質を上げるような班研究とする。

プロトコール作成に関しては、小児科独自の臨床試験審査制度が必要と考えられ、学会と共同して審査委員会を立ち上げる。

また、できるだけ情報を開示するためホームページなども作成する。開示の一環として、参加施設、医師の登録、評価を行うことも盛り込む。

現状は臨床試験に関しては移行期間という認識に基づき、厳正な治療研究を各施設に促す事に重点を置く。班研究の直接の課題とはならないが、イギリス MRC のような全国小児造血器腫瘍登録のようなシステムの設立も検討課題とする。

4. 各分担課題の進捗状況

まず乳児白血病については石井委員より、現在プロトコール作成中で primary, secondary endpoint を明確にして治療研究を行いたいとの報告があった。次に AML については月本委員より、AML99 の登録例が240例となり夏前に集まって中間解析をするが、intermediate risk についてはこのまま移植群と化学療法群に分けても結論が出ないだろう、ということであった。次に土田委員より Ph1 ALL について説明があった。JACLS/TCCSG でプロトコールを作成中で、4回話し合いをしたが決まっていない。小児血液学会の前に集まりたい、乳児同様に endpoint を明確にしたいが層別化は難しい、primary endpoint として導入、維持率の向上をめざすことと、secondary endpoint として合併症や副作用などを解析する、班研究に合わせてスタートしたい、などが報告された。B-NHL については鶴沢委員より、10回会議をし endpoint などについては話し合いが終わっており JCOG のスタイルをモデルにしたいとの話であった。T-NHL については豊田委員より説明があったが、プロトコールの概要は決まっているがまだこれからという状況で、秋にはスタートしたいとのことであった。堀部委員より anaplastic large cell lymphoma は Euro-group の治療研究に参加する、これは BFM + フランスの合併プロトコールで日本でもこれを採用する、実際には5月にスタートする、日本語に翻訳しているが JCOG のものに較べると見劣りする、ヨーロッパも問題が多いがデータマネージメントはきちんとしている、という報告があった。病理について藤本委員より報告があった。役割は病理診断の標準化で診断の質を向上させ

ることが重要、1年前に WHO 分類が出たがこれにしたがって最新の診断をする、中央診断により精度をあげることが重要、各グループの病理担当医との連携を図りたい、とのことであった。

5. データ管理について

データ管理マニュアルならびに、中央データセンターに関する説明・議論がなされた。

中央データセンターの役割は CRF 作成、モニタリングシステム作成、データ開示、quality control などであり、これらを早急に立ち上げる予定である。

データ管理については、運営上、複数のグループからどのようにデータを集めるかが問題となるため、各グループでのデータの収集体制について各代表者より説明がなされた。現状では TCCSG はメール、CCLSG は WEB、JACLS 並びに九州山口グループはファックスによる登録体制を取っていることが確認された。中央データセンターでは基本的に書類保存などの絡みからファックスを用いたハードコピーの残る形式でのデータのやりとりを希望しており、当面各グループデータセンターあるいは中央データセンターのいずれかにおいて、メールあるいは WEB 登録データの CRF への転記作業を行うことで対処する方針が示された。何れが分担するかについてはこの場では決定されていない。

データの流れについては、将来的には、直接中央に登録するシステムを取ることが望ましいという考えが示されたが、実現には登録形式自体に関するすりあわせが必要であるという認識が得られた。またデータの登録形式に関してコンピューターを用いた登録のメリットが示される一方、逆の意見もでた。

データの質についてはできるだけ“間違い”を減らすためのシステムを導入する。中央データセンターは国立名古屋病院に作るが、同じく国立名古屋病院にある JACLS のデータベースとは全く別個のデータベースとして開発を行う方針が示された。データベースソフトは Windows 上で Microsoft Access を使う予定であることも示された。

現在専任のデータマネージャーはいないが、CRC の経験のある人を国立名古屋病院で7月に雇用予定であることが示された。JCOG で研修してもらいデータマネージメントに関するトレーニングも併せて行う予定である。

各施設におけるデータマネージャーに関して、病院として育てるのか、班として育てて地域に派遣するのかという質問があった。堀部委員より、実際各治験管理センターがあるが臨床試験にまでタッチしていないので、それは班としてサポートしたい、雇用関係については難しい身分が曖昧、一番良いのは病院内で努力してもらってポストを確保していく、という話があった。その一環として、臨床試験の症例登録に対して、登録料を払うというヨーロッパ方式も視野に入れる方針である旨説明がなされた。資金的な裏付けを与えることで、各施設におけるデータマネージャーの受け入れができるような体制を作ることを将来的な目標とするが、班設立に当たっては当面地方にデータマネージャーとなる人材を配置するよりも中央のデータマネージャーを育てていくことが優

先とし、その後に施設を選んでデータマネージャーを派遣するような体制を整えたい、との趣旨であった。

堀部委員より、JCOG のプロトコルマニュアルは1つのモデルであり、読んでもらって早急に小児版を作りたい、それを基に各分担の先生に作成してもらいたいとの説明があった。

6. 監査について

監査については、JCOG 監査マニュアルを参考にして作成された計画書案が示された。研究班として監査システムを導入していくことが必要であることが説明され、基本的には3年に1回、各プロトコルへの登録証例数が上位の施設を対象に監査が入るようにする体制を確立する方針が示された。監査報告用紙を用いたチェックを行い、今後の改善計画を立てやすいように採点ができるようなものとする方針も示された。また監査においても、発見される“問題点”にいくつかのレベルを設定し、許容できるものとそうでないものを区別できるようにする方針も示された。

監査機関自体が監査を受けることがあるためそれにも将来的には応じられる体制を確立する必要がある。

若干データマネジメントと監査に関する認識の違いが委員の間で認められた。監査はあくまでデータマネジメントとは別個で報告されたデータが正しく報告されているかどうか、プロトコル違反がないかを確認するということが根本的な目的であり、データを回収する事自体が目的ではない、との松尾委員より追加の説明があった。

また、監査に関して土田委員より、全国レベルでやるのかどうかという質問があった。厳しくするのはいいが、監査対象施設でのコンプライアンスが保てるのかどうか疑問、CRC 等を設置し、収集のなかでチェックしていくのが現実的では？という内容であった。それに対して堀部委員より、その場で CRC 等の手でデータがとれるかどうか、すぐに CRC を各施設における体制が実現できるかどうかは疑問であり、現状では CRF は主治医に書いてもらい、それに対してデータマネジメントあるいは監査という形で質の担保を行うことが重要であるとの説明がなされた。

6. 効果安全性評価委員会に関して

堀部委員より、効果安全性評価委員会に関して説明があった。設立が急務であり、JCOG では臓器ごとなどで持ち回りが可能な状態であるが、小児造血器腫瘍の場合には委員の候補が身内となってしまう、持ち回りは困難という現状認識が示された。外部の人材の参加が望ましいという方針で合意された。また、月本委員より、学会の中での臨床研究審査委員会の設立に関する進捗状況の説明があった。現在、駒田先生を委員長として、小児がん学会との協力し年内設立を目標としているということであった。

7. 施設・医師登録について

現状では日本小児血液学会の会員ですらない医師による白血病治療などが散見されており、何らかの形での施設・医師の qualify が必要と考えられる。そのためには、まず各施設の現状把握が必要という認識が示され、過去 5 年間の各グループへ施設別の疾患毎登録件数に関する情報提供がゴールデンウィーク明け頃を期限に依頼された。

石井委員より、乳児もその方向で行く予定との話であった。これについて土田委員より、1つは学会がガイドラインを作ること、1つは患者に判断してもらうことが重要との意見が出された。

また石井委員より IRB についての質問があった。これについては土田委員より、全ての施設にそれを評価する委員会が有るわけではないので、学会が承認したり病院長が認めれば良いのではないかという意見があった。基本的には現状では移行措置的なスタンスを取りながら各プロトコルを進めていくという方針が堀部委員より示された。

8. 全国小児造血器腫瘍登録について

小児造血器腫瘍の全国登録について、堀部委員の説明があった。

イギリス MRC で行われている小児造血器腫瘍の登録制度を例示し、発生要因を含めた検討が行え、かつ臨床試験にもつながるようなシステム作りの必要性が説明された。

複数の委員より現存する登録制度の問題点が示され、概ね本研究班として取り組んでいくことに賛意が得られた。小児血液学会等の関連学会との連携を支持する意見が出された。

9. 今後の方針。

班研究は3年の予定であるが、2年後に“対がん10ヵ年”が終わり、次期計画が立ち上がるのでその中で取り上げてもらえるように努力する。その意味でこの2年の成果が重要であることが指摘された。

6月に班研究としての承認を得た後、12月に予算がおりるまでは資金がない状態が続く。1月の中間報告までに何らかの成果を出せるようにしなければならぬため時間的な余裕はあまりないと考えられる。本日の会議の内容を受け、実際に班運営ができる体制を早急に作る必要がある。2回目のコアメンバー会議を6月14日(金)に行い、その後6月23日(7月6日に変更された)に症例数と専門医数等から施設・医師を選別・招集して第1回の班会議を開催する予定とする。また、11月2日の第3回白血病フォーラムには BFM の Dr. Martin Schrappe に来てもらい話し合う機会を設ける。また11月3日に水谷班と合同で班会議を行い、プロトコル提示をする。それを受けて12月中に4回目の会議を行うところまでの予定が示された。

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」班準備会

第2回コアメンバー会議議事録

平成14年6月14日、国立名古屋病院

出席者:石井榮一、土田昌宏、月本一郎、鶴澤正仁、藤本純一郎、駒田美弘、小林良二、花田良二、小泉晶一、中畑龍俊、原純一、上田一博、水谷修紀、松尾恵太郎、堀部敬三

1. 前回の議事録の確認を行った。
2. プロトコルマニュアルについて

JCOG のプロトコル作成マニュアルを基本に小児版について作成する方針で合意が得られた。JCOG マニュアルの各項目について小児版で考慮されるべき内容についての議論がなされた。以下各項目に関して要点をまとめる。

・参加施設資格について

JCOG マニュアル 2.4.5、17.11 に記載されている内容に関して討議された。先日 ALL、AML、NHL を対象に行われた施設別の症例数調査の中間報告が示されたが、5年間に症例数0のところもあり、実際に本研究班ではどのレベルまでを参加可能施設とするかという問題が指摘された。一部例外を認めるものの、基本的に5年間で症例数0の施設はリストアップしなくても良い、少なくとも5年間で5例以上症例の登録がある対象施設とする、という方向で概ね合意が得られた。

・全国小児造血器腫瘍登録について

前回の会議でも討議がされたが、引き続いての議論がなされた。

登録制度自体の必要性に関しては、前回同様必要であるとの認識で一致していた。しかしながら、その目的を単なる件数登録とするのか、罹患率などを指すものとするのか、それともその後の臨床研究プロトコルへの参加のシステム化につなげるものとするのか、については合意が得られないままであった。以下、その他の討議された問題点についていくつか羅列する。

対象疾患を ALL、AML、NHL に限定しての実施が妥当であろうとの意見が出された。ただし、実施する際の施設母体や、全例登録をするのかどうか、登録施設選定、境界領域症例などの取扱に関して話を詰めることが必要との認識で一致した。また小児がん学会が小児がん登録に関する検討を始めているが、それとの協力関係に関しても検討課題であるという認識が得られた。

また登録自体は医師の意志に基づくのか、患者あるいは家族の意志の反映はどうするか、こういう登録自体ががんという疾患を扱う医師の義務となりつつあるのではないかと、単なる件数調査のみの登録以上のものを目指すべきである、などの意見も出た。得られた情報をどこまで開示

するのか、ということも今後患者への情報提供をする立場から考えると重要な問題となるとの認識で一致した。

・各種基準の標準化について

評価基準、適格基準、臓器機能、エンドポイント関連用語、有害事象評価基準に関して、各グループで微妙に違うこと、成人の基準では適格でない場合があるという現状認識が得られた。有害事象に関しては WHO のものを用いるべきか、あるいは NCI-CTC のものを用いるべきかなどの議論がなされた。最終的には、Working Group を作り、小児を対象とした統一基準を作る方針で合意した。メンバーの選定を各グループの参加者に対して依頼した。

・同意書に関して

同意書の取得、保存に関して討議された。JCOG マニュアルでは原本をカルテに保存し、コピーの1部を研究者、1部を患者が保存することになっている。本研究班におけるプロトコル研究も基本的にこれに倣う方針で合意された。また本人からの同意書取得の年齢に関しても討議され、薬の治験にならい12歳以上を対象にする、という点で合意が得られた。

・氏名の取り扱いについて

本研究班でのプロトコルにおける氏名の取扱について討議された。ヨーロッパは氏名でやっているが、JCOG はイニシャルである。様々な意見が出された討議された。結局、厚生労働省が近日出すとされる、研究者主導型の臨床試験の指針に従うべきであろうという意見に集約され、その発表を待つことで合意した。

・データ登録と監査について

データ登録に関していくつかの討議がなされた。

まず登録システムについて松尾よりシステム開発の経過の報告があった。JAGLS ALL02 プロトコルをモデルとして Windows のコンピューターをベースとしたシステム開発を行っており、本研究班で実施される乳児、Phi ALL プルトコルにそのノウハウが生かされるような形で開発が進んでいることが示された。また前回の会議では Fax のみのデータ登録を考慮しているとしたが、要望の強いコンピューターによる発生源入力を可能と出来るようなシステム開発を平行して行っているという報告もなされた。一部から Macintosh でのシステム開発を希望する意見もあり、データセンターの今後の検討項目とされた。

JCOG マニュアルの 3-2-1 の治療前登録に関して討議された。原則的には治療開始時に登録とするデータセンターの方針が示されたが、固形腫瘍のように治療が待てない疾患でこのような原則を絶対的なものとするに問題点が指摘された。基本的に登録時に無作為割付などを必要としないプロトコル対象症例の登録に関しては、最短での登録を義務づけることで先行治療を許可するべき、との意見が出て合意が得られた。

定期的な症例のモニタリングに関しても説明がなされた。ヨーロッパなどではプロトコルで規定された症例の経過報告書とは別に on study の症例について月一回のモニタリングが行われ

ている、という事が示された。これにならい、本研究班のプロトコール研究においても、各施設別にプロトコール研究中の症例に関して生死、有害事象などの概略を簡易に把握できるモニタリングの Fax を事務局が送付し、それを各施設で記入して送り返す、というシステムを検討していることが示された。

各グループ事務局とデータセンターの間でのデータのやりとりの実際的な運用に関しては別途協議が必要であるが、基本的にデータセンターは各グループ事務局に対してグループ所属の症例に関する情報の提供を行う方針であることも確認された。

またデータセンターとして、インターネットのホームページを開設し、CRF などの書式を各施設がダウンロードできる体制も整える方針が示された。

監査に関しては前回の会議と特に大きな変更はなく、実際に全てのプロトコールを対象に実施していく方針が再度確認された。

3. 臨床試験審査委員会について

小児血液学会において、臨床試験審査委員会の設立に関する議論がなされており、7/6 に2回目の会合がもたれることが説明された。現時点では、多施設の研究を審査することを主体にする委員会となり、そこでは科学性、倫理性の審査に関して部外者を交えたバランスの取れたメンバー構成のものが検討されている、との報告があった。

4. 効果安全性委員会について

効果安全委員会をどういった枠組みで設立するかについて討議がなされた。構成に関しては、小児科以外の外部評価委員の必要性が話し合われ、当面内科、JCOG のメンバーからの人選が妥当であろうとの意見で合意した。また、各グループで効果安全性委員会を共通する形がよい、という点でも合意が得られ、本研究班で委員会を設立する方向で検討することになった。

5. 今後の予定について

7/6 に一回目の班会議(班会議と名乗れない可能性もあるが)を開催する。できるだけ多くの人をサポートしたいと考えている(堀部)。当日は、午後4時までに終了し、その後学会の会議などが開催される。

次回の本コアメンバー会議は9月(9月12-15日のどこかで開催。2時間程度を予定)とする。乳児、Ph1 ALL のプロトコールに関しては遅くとも10月中には完成させ、11月発表の方針で進める。

文責:石井榮一、松尾恵太郎