

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」班(班長:堀部敬三)

第3回コアメンバー会議議事録

平成14年9月12日、パシフィコ横浜 211 会議室

出席者:堀部敬三、石井榮一、土田昌宏、豊田恭徳、小原明、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、上田一博、岡村純、土屋滋(代理:峯岸正好)、水谷修紀(代理:富澤大輔)

1. 参加施設アンケート調査集計について

中間解析結果の資料が配布された。回収率が %であり、すべて回収後にホームページにて公表する予定である旨報告があった。乳児 ALL と Ph1-ALL の臨床試験については、これをもとに参加施設の意向を聞いた上で施設限定する。

2. 参加施設について

現時点の参加施設リスト(184 施設)および研究協力者リスト(213 名)が配布された。参加施設は5例以上の施設の他希望施設も受け入れられるので漏れがあれば登録してほしい。

維持療法のみを行う施設の取り扱いが問題となった。種々の意見が出た。

(石井)とりあえず全て挙げてはどうか。

(小林)しかし同列に扱っていいのかどうか。北海道は倍以上になってしまう。基幹施設に従属させた方がいい。

(上田)基幹施設に指導しもらうのはどうか。あまり遠くなければ基幹施設に通院する。

(岡村)そのような施設は九州は多くない。

(土田)多い、少ないではなく、きちんとフォローできるかどうか。子施設としてリストアップするが、基幹病院がコントロールしているかどうかが大切。

(鶴澤)1例について2つの病院ができてしまう。そうすると責任あるフローが出来ないので、やはり親施設が責任をもってもらう。あと、リストアップしていない施設で治療していいのか？

(岡村)施設としてあげなくてもフローシートは集めるわけで・・・。

(石井)子施設には特に言わないで、あくまでも親施設とのやりとり。

(小林)大変だが、それでよければそうします。

議論の結果、親施設の責任で関連施設での外来維持療法を認めることになった。

参加施設の責任者は施設の了解があれば必ずしも常勤でなくてもよい。

3. プロトコルマニュアルについて

プロトコル作成マニュアル案が提示された。プロトコルを作成する上で必要な項目を示して

いる。完成はされていないので、各グループに諮って修正意見を出してほしい。次回ワーキンググループ会議(10月14日)にて最終案を作成する予定である。

免疫診断と分子診断については専門的判断が必要なので別途ワーキンググループで検討してもらおう。分子診断ワーキンググループについては林泰秀(東大)先生を中心に人選中である。

以下、各論について意見交換を行った。

- 1) 薬剤の量と投与方法も一定の方法を決めておく。
- 2) 薬品名は日本医薬品集に準じる。
- 3) 薬剤量の単位は、有効数字2桁とする。
- 4) 体表面積の計算は 3600 で割った平方根を用いる。
- 5) 髄注の方法について生食で 1mg/ml で行う施設も多くアメリカで標準化されているとの意見が有り、再検討することになった。
- 6) ロイナーゼの投与方法や MTX 髄注の時期は各プロトコールで決める。
- 7) 以上、以下の表現で不等号は使わない。“を超える”という表現はできるだけ使わない。
- 8) 寛解の定義は、寛解率の評価に必要であり、アメリカで出版されているマニュアル (Lanzkowsky 著)に準じた。
- 9) 再発の定義について 25-50% の時に1週間待てない場合があるとの意見があり再検討することになった。
- 10) 用語について EFS を無病生存率と区別するために“無イベント生存”という用語を作り、Disease-free と区別する。導入不能の定義はをゼロ日で打ち切りとする旨記載しておく。
- 11) 有害事象の評価は NCI-CTC に準じるが、記載は SIOP の表に肺炎とアレルギーを加えたものと全ての評価項目一覧表でその他の有害事象をチェックする。
- 12) 有害事象報告の手順は JCOG に準じて行い、モニタリング報告を年2回行う。また、有害事象を適格に把握するために JACLS では月1回のモニタリングを行っており、この方式を採用する予定である。(その後、「月例調査」と呼ぶことになった。)
- 13) 倫理規定についても JCOG マニュアルに準じる。小児にあっても理解できる場合は本人の同意署名を原則とする。氏名の取り扱いは、まだ本省からの提示がないので未定とする。
- 14) 研究組織としてグループ名が必要であり、JPLSG (Japan Pediatric Leukemia Lymphoma Study Group) が提案された。対案として JISPL (Japan Intergroup Study for Pediatric Leukemia Lymphoma) などが出され、後日投票で意見を聞くことになった。また、組織案について各グループで了解を取るようになった。
- 15) データ管理について。CRF について web でダウンロードできるようにする予定であったが、データセンターで症例ごとに既知データを記入して送る方法を探ることが伝えられた。

Intergroup Study の対象疾患は、研究への参加の有無に関わらず登録を行った上で適格性を判断して Study 登録する。登録は、データセンターへ直接行い、研究委員会および各研究グループに通知するという流れにしたい。

4. 病理学的診断の標準化について

藤本先生から病理中央診断システム案が提示され、そのために病理判定委員会を設置する。また、別に病理委員会を専門委員会として設置し、病理中央診断システムの確立と研究の推進を図るとの提案があった。

水谷班・堀部班合同班会議を 11 月 3 日(日)に東京(東京医科歯科大学)で行う。

次回コアメンバー会議は、12 月 21 日(土)13:00～16:00 に名古屋で行う予定。

文責:石井榮一、堀部敬三

第4回堀部班コアメンバー会議議事録

日時:平成14年12月21日 14:00~17:30

場所:虎ノ門パストラル(東京)

出席者(敬称略):石井榮一、岡村 純、小林良二、駒田美弘、月本一郎、土田昌宏、土屋 滋、
鶴澤正仁、中畑龍俊、西村真一郎(上田一博代理)、花田良二、原 純一、藤本純一郎、
堀部敬三、水谷修紀、瀧本哲也(堀部班事務局)

欠席者(敬称略):豊田恭徳、小泉晶一

【議題1 : 委員会報告】

1) 病理学的診断の標準化ワーキンググループ

藤本Drより、同ワーキンググループの2回の会議の議事録の提示があった。

要旨は、以下のごとくである。

- 1) 病理判定委員会および病理中央事務局を置き、JPLSGデータセンターと連携しながら病理中央診断を行う体制を構築する。病理判定委員会には同ワーキンググループのメンバーがあたり、病理中央事務局は国立成育医療センターに置く。
- 2) 病理学的診断の標準化について
 - a) 送付される未染切片の必要枚数は20枚(HE染色標本は不要)とする。
 - b) 成熟Bリンパ腫・白血病で検討すべきマーカーは、CD20、CD79a、CD 3、TdT、MIB1を必須、CD10、BCL2、BCL6を追加レベル1、Mum1、EBV-ISHを追加レベル2とする。
これらの追加マーカーが予後の指標となり得るかを検討したい。
 - c) リンパ芽球性リンパ腫では、CD20、CD79a、CD 3、TdT、MPOを必須とする。
追加マーカーについては検討中。
 - d) ALCLについては、EICNHLの基準に従う。
- 3) 病理材料の提供依頼、送付、受領等の際には、その都度書類を作成して記録を残すこととする。
- 4) 未染のパラフィン切片は返却せずに中央で保管する。
- 5) 新鮮材料の場合、リンパ腫の病態解明のために診断が終わった後も凍結して組織バンクという形で保存する方向で考えたい。これには別途同意を得る必要があるし、また同意が得られなかった場合の廃棄方法についての規則も必要である。
- 6) 上記5)のような検体の保存については、病理組織に限らず末梢血や骨髓血等でも同様と考えられるため、患者材料の研究目的での保存についての、倫理的配慮を含めたJPLSGの全体的な指針の作成を要望する。
- 7) 病理診断依頼書に患者名を記載することについては、検体の取り違えを防ぐ目的もあり、必ずしも匿名化がよいとはいえない面もある。上記6)と同様、個人情報保護についての全体的な指針を先に作成することを要望する。

これについて、以下の質疑応答があった。

中畑Dr : 組織保存の基準は国のものに従うのか、あるいは独自に作成するのか。

藤本Dr : 独自のものでなくてもよいが、すぐに必要なことなので、堀部班で早急に取り掛かってほしい。小児血液学会や小児がん学会はどこまで関与するのか。

堀部Dr : 診断材料および個人情報の取り扱いの協議は、堀部班でやるべきか、あるいは学会などの別の組織で行うべきなのか？

中畑Dr : どちらにせよ、国の方向と整合性をとりつつ進めていく必要がある。

駒田Dr : 各大学レベル、あるいは研究グループレベルなど、保存する場所が異なる場合も考えると、難しい問題がある。

藤本Dr : 厚労省、文科省の方針は、基本的に薬剤の治験を念頭においたものであり、病因の解明を目的とする場合とは、少し方向が違うのではないか。

結局、国の方針との共通のルールをふまえて検討していくことになった。土屋Dr(委員長)、中畑Dr

が中心となって委員会を組織し、素案を作成することになった。

2) 免疫学的診断の標準化ワーキンググループ

駒田 Dr より、同ワーキンググループの第2回会議についての報告がなされた。

要旨を以下に記す。

- 1) メンバーに九州山口グループから永利義久Drを加えた。
- 2) 堀部班参加の121施設を対象に現状の把握を目的としたアンケート調査を行った。表面マーカー検査を中央診断システムにのせて参加グループの中央で行っている施設と、個別に外注検査会社に発注している施設に分かれた。JACLS参加施設には前者が多かった。両者に何らかの違いがあるかどうか調査する。
- 3) 上記2)に関連して、外注検査会社(BML、SRL)に、免疫学的診断の実情に関する各種の資料の提出を要請している。
- 4) 共同研究グループごとに現状の紹介を行ってもらったところ、抗体のパネルや診断基準に改善の余地があり、標準化が必要であることが判明した。
- 5) 海外でもコンセンサスが得られるものとするため、各国の標準化の現状を問い合わせている。
- 6) 現在、中原Drが日本臨床検査標準協議会で作成している「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」等も参考にして、ひき続き現状の把握および委員間の意見の集約を行っていきたい。

これについて、以下の質疑応答があった。

石井Dr：乳児ALLでは、かつては京都府立医大および東京医科歯科大で中央マーカー診断を行っていた。乳児ALLでは、(CD10を除いて)むしろ遺伝子診断の方が意義が大きいと考えていることもあり、現在ではSRLでもよいとしているが、小児領域で中央診断を行う方向であるなら、乳児ALLでも行っていくことになると思われる。

土田Dr：TCCSGでは抗体のパネルのリストは作成しているが、必須・任意の基準は設けておらず、また検査施設も統一されていないのが現状である。問題があるとは考えており、ALL委員会のメールカンファランスでも検討しているところである。中央に集めて診断を行うことには、細胞保存を行っていく上でも意味がある。

岡村Dr：九州山口グループでも、現在のところ検査施設は統一されていない。パネルは決めているが、診断基準は決めていない。

駒田Dr：外注検査をした場合に、「誰が最終的な免疫学的診断をしているか？」が問題となるものと思われる。

石井Dr：乳児ALLでは、SRLで細胞の保存まで一括して行っていたので、有用ではあった。今後、中央で行っていくのであれば、現在ほぼ完成したプロトコルに追加することは可能なので、具体的にどこで行うかを決めてほしい。東、西日本に各々1施設あれば十分であろう。2施設で分担しているJACLSのシステムにのるのも一法である。

土田Dr：(JACLSのシステムにのることは)乳児ALLに限るのであれば可能である。

石井Dr：診断後に残った細胞の保存をどうするのか決めておく必要がある。

岡村Dr：細胞保存には、同意書が必要であろう。

以上の結果、(少なくとも乳児ALLに関しては)大阪大、三重大で表面マーカーの中央診断を行う方向で検討することになった。

3) 乳児ALL委員会

石井Drより、乳児ALLプロトコルMLL02について現況の報告があった。

- 1) 施設認定について…全ての施設にアンケート調査を行い①参加の意思、②プロトコル遵守の意思、③造血細胞移植をどこでやるのか、④IRB、倫理委員会の審査等に対応できるか、を確認したうえで参加施設リストを作成し、プロトコルにこれを記載する。
- 2) 上記1)のほか、保存検体の同意書や送付票も加えたプロトコルを作成するので、これを倫理委員会に諮ってもらいたいと考えている。
- 3) 造血細胞移植の前処置について…Buを使用するか、low dose RTとするか等の議論はあったが、今回はBuを使用する方向でコンセンサスが得られた。

4) GVHD予防について・・・CyA+MTXのone armとするつもりであったが、齋藤班からの要請もあり、FK506かCyAの二者択一とした。

これについて、以下の質疑応答があった。

原Dr：同一症例が乳児ALLプロトコールと齋藤班の両方に参加することは可能なのか。

石井Dr：齋藤班では大丈夫としているが、実際はどうか疑問もある。当面は可としている。

土田Dr：TCCSGの登録症例がHD Ara-Cの市販後臨床試験に参加してもよいのか。

石井Dr：エンドポイントにGVHDの差による生存率の差を検討することは含まれていないので、(この場合は)問題ないものと考えている。

堀部Dr：同一症例が複数の臨床試験に参加してよいのかどうかは、どちらかといえば倫理委員会の問題ではないか。

花田Dr：非劣性試験であればよいのではないかと。優越性試験であれば問題かもしれない。

土田Dr：お互いの成績に影響しあうようなもの場合は不都合である。ここをよくおさえなければならぬ。

堀部Dr：付随研究として、プロトコール中に明記すればよいのではないかと。

石井Dr：(齋藤班から)それはしないように要請されている。

原Dr：いずれにせよ、他の事項とも関連してくる問題なので、ルールをはっきりさせておく方がよい。

岡村Dr：乳児ALLプロトコールには、造血細胞移植の有害反応についての記載が少ないのではないかと。

石井Dr：これまで実際に報告された事例のみを記載している。

土田Dr：MLL再構成陰性の場合のプロトコールはどうするのか。

石井Dr：現在作成中である。こちらはプロトコールスタディにはならず、簡単なガイドライン治療になると思われる。これまでの結果に上積みする形で疫学調査を行っていくことになる。二次登録票までは集めるが、フローシートの回収は行わない等の、具体的な手順は未定である。スタディとしては認識していない。

土田Dr：MLL再構成陰性ALLは別個に各グループのプロトコールで治療するのか、あるいはきっちりと登録を行ってスタディとするのか、どちらか明確にすべきである。

堀部Dr：ガイドライン治療で治療された例も疫学登録を行っていくものと考えている。

石井Dr：(MLL再構成陰性例の)治療成績が今以上に良くなるとは考え難いが、そうであっても現在の治療が「標準的」とまでいえるのかどうかはわからない。

土田Dr：MLL再構成陰性プロトコールに参加しなければならない、というしほりを設けているのか。各グループのプロトコールで治療することも許されるのか。

石井Dr：原則的には、MLL再構成陰性プロトコールで治療する、ということをお願いしたい。

4) Ph1-ALL委員会

土田Drより、Ph1-ALLプロトコールについての現況報告がなされた。

1) 現在、真部Drを中心として作成が進んでいる。

2) ノバルティスからは、(グリーベックの提供にあたって)現在のプロトコールでよい、との返事をもらっている。

3) open label trial of Glivecプロトコールに準拠して作成していく予定であるが、以下の問題点がある。

a) グリーベックをどのポイントで使用するか・・・造血細胞移植の前、ということは決まっているが、具体的な時期の設定が難しい。

b) 移植前処置が決まっていない・・・高線量レジメンへのコンセンサスが得られていない。新しい案を提示する必要がある。

4) プロトコールは英文のものも作成して、ノバルティスに提出する予定である。

以上については、Ph1-ALLのような稀な疾患の治療プロトコールが、全ての参加施設でIRBや倫理委員会で承認される必要があるのかとの疑問が出され、施設限定の上、参加施設はすべてIRBまたは倫理委員会の承認を要することが確認された。

5) 悪性リンパ腫委員会

鶴澤Drより、次期悪性リンパ腫プロトコール作成の現況について報告があった。

- 1) B-NHL/ALL、LBL、ALCLの3種のプロトコルがあり、現在施行中のALCL以外の二者についても概ね内容は決定している。
- 2) B-NHL/ALLプロトコルに関して現在指摘されている問題点は以下のとおりである。
- a) secondary endpointをどうするかが未確定である。
 - b) 年少者(12歳以下)へのアセント文書が未完成である。JPLSGとして統一して作成する必要があるのではないか。
 - c) 検体の保存期間が未定で、問題となっている。
 - d) 予想される有害事象をどこまで記載するかが未定である。
 - e) 治療抵抗例への造血細胞移植療法を設定するかどうかコンセンサスが得られていない。
 - f) 登録書類とフローシートが未整備である。
- 3) G-CSFの投与のランダム化比較試験は、B-NHL/ALLプロトコルを対象として実施されることで合意した。
- 4) LBLプロトコルは二つの治療グループに各々のレジメンがあり、骨子はできているが、細かい部分についてはB-NHL/ALLプロトコルとの整合性をもたせる必要があるため、検討中である。
- これについて、以下の質疑応答があった。
- 石井Dr： 予想される有害反応というのは、プロトコル全体に関わるものか、各薬剤ごとのものをさすのか。
- 鶴澤Dr： その両方を記載する必要があると考えている。なお、登録書類の「保護者」は「代諾者」に変更している。
- 堀部Dr： G-CSFのスタディについて、厚労省からは、班研究から切り離すよう求められている。このためJPLSGでは行わないが、堀部班のスタディではない、という姿勢である。
- 原Dr： 厚労省は例えばGCPで承認をめざす薬剤と、G-CSFのように純医学的な目的で使用される薬剤との区別をどうしているのか。
- 堀部Dr： 寄付金の提供を受けるものは好ましくない、という姿勢である。
- 原Dr： 薬剤そのものの提供は問題がないのか。
- 堀部Dr： 班で購入して班員に提供する形にしないとイケない。
- 中畑Dr： 単にメーカーから提供される、というのは許されないだろう。
- 堀部Dr： 来年度から、医師主導型研究を支援するプロジェクトが計画されていることもあり、このような点はきっちりしておく必要がある。
- 土田Dr： グリーバックはメーカーから提供される予定になっているが、大丈夫であろうか。
- 堀部Dr： その点については確認する。
- 岡村Dr： G-CSFは使用の有無で何らかの差が出てくるものと考えているのか。
- 鶴澤Dr： SFOPの論文では有効でないという結論であったが、はじめの1~2コースのみを対象にしている。我々は治療コース全体でfebrile neutropeniaの頻度をみたいと考えている。用いる統計法を決定するため、現在、各グループの治療での発熱の頻度を調査している。
- 堀部Dr： 一人の例の各治療コースごとに検討するため、例数が足りなくなる危険は少ないと考えている。治療の前半では有用ではないが後半では有用という結果になるのではないかと予想している。
- 駒田Dr： G-CSFは銘柄を決めて、保険診療の範囲内で行うのか。
- 堀部Dr： SFOPの追試の位置づけでlenograstimを使用する予定である。採用されていない施設では、倫理委員会を通したうえで臨時購入していただく方向で考えている。
- 花田Dr： イベントや成績に影響を与え得る試験なのではないか。同じエンドポイントを用いるのか。
- 鶴澤Dr： B-NHL/ALLプロトコル本体とは別個の研究である。
- 花田Dr： G-CSFはBリンパ腫の治療成績に影響する可能性は否定できず、primary endpointにバイアスが入る危険がある。ひとつの対象に対して施行してよいのであろうか。付随研究とするわけにもいかないと思う。
- 堀部Dr： 基本的には、海外から出ている「G-CSFは不要」と言う報告の追試と捉えている。それゆえ、primary endpointにも影響しないものと予想している。
- 中畑Dr： もしメーカーが関与してくるのであれば、そのことも問題になるのではないか。
- 堀部Dr： 厚労省からの補助金だけでいろいろなスタディを行うのには制約も大きい。メーカーからのバックアップを得られる、こういうスタディも堀部班とは切り離れた形で行っていく必要があると考えている。

こういうスタディをどう扱うのかを明確にしておく必要はもちろんある。提供された寄付金をどこにプールして使うか、ということも問題で、別の組織が必要ではないかと思われる。今後はこのようなことも考えていかななくてはならない。

【議題2：参加施設基準について】

プロトコル(研究計画書)には参加施設一覧と参加施設基準を明記しなければならない。ただし、施設コード、担当者名、住所、連絡先などをどこまで記載するべきかについては統一されていない。

これについて以下の点が確認された(議論と併記)。

1)プロトコルには、施設名と責任者および実務担当者の氏名を記載する。

石井Dr：参加には、グループのしぼりはあるのか。Intergroup studyであっても、個々に参加しない施設があってもよいのか。

堀部Dr：そういう事例があっても仕方がないのではないかと。もともと5年間で5例以上の症例数が見込める施設という原則で施設選定を行っており、すでにグループの全施設ではない。

2)登録施設となるためには、IRB、倫理委員会があり、文書によるインフォームドコンセントの取得が必須である。

石井Dr：IRBや倫理委員会のない施設は、施設長の承認をもって可とするのか。

中畑Drほか：それは許されない。

鶴澤Dr：これらの委員会が「ない」としている施設に、本当はないのか確認する必要があるのではないかと。回答者が知らないだけ、ということもあり得る。

3)プロトコルに造血細胞移植が含まれている場合には、ある基準に合致した移植可能施設を選抜・登録施設とし、そこでの移植を条件とする。

土田Dr：移植ができない施設からの症例登録に際しては、バンクの移植のように、移植予定施設の承認をもらうことを条件にする必要があるのではないかと。

小林Dr：非血縁者間移植や臍帯血幹細胞移植ができない施設はどうするのか。

鶴澤Dr：スタディごとに決めていくほかはない。

4)登録施設の研究責任者および実務担当者は、その施設の常勤医でなければならない。

堀部Dr：研究責任者がその施設の常勤でない場合が実態としてあるが、やむを得ないものとすべきかどうか。

中畑Dr：それは倫理委員会が認めないであろう。そういう場合には、やはり教授が責任者となるべきである。

堀部Dr：教授が血液専攻でない場合でも、責任者にはなっただき、実務担当者もあくまでその施設の常勤医から選んで決めていただくことにするしかない。

5)登録施設の常勤診療スタッフには小児血液学会の会員がいなければならない。

以上のほか、次のような議論があった。

藤本Dr：遺伝子研究の説明文には、「遺伝カウンセリングが受けられる」とあるが、実際に可能なのか。

土田Dr：その施設の間人でなくてもよいので、最低限、各地域での担当者を具体的に決めておく必要がある。

水谷Dr：料金がとれるかはともかく、カウンセリング自体はその施設の間人でも可能ではないか。

土田Dr：インフォームドコンセントとカウンセリングとは違う、と言われるので、やはり別にする方がよい。ゲノムの倫理委員会の基準にしたがって行う必要がある。

【議題3：研究組織の名称、組織、運営のあり方について】

JPLSGは本邦における統一された研究組織の名称であり、堀部班はあくまでそれをサポートするものであるという点が、あらためて確認された。また、堀部班の本コアメンバー会議が実質的にJPLSGの運営委員会と認識されていることについて、透明性を欠く、との批判もあることから、JPLSGの位置づけについて議論された。

原Dr：JPLSGというのは、現行の研究グループを実質的にひとつにまとめるということなのか。

- 堀部Dr : 現状では、ALLなど、各グループ独自の方向性を残すことになる。
- 石井Dr : JPLSGは、今後の研究の方向性、稀な疾患のintergroup study、用語の定義の統一などを行っていくものと考えている。乳児白血病共同研究会はJPLSGの一部であるとの認識はもっていなかった。資金についても水谷班やがんの子供を守る会からの提供も受けている。
- 中畑Dr : 共通のデータセンターをもちたいという要望はあった。これ自体には異論はないと思う。問題はこの範囲にとどめるのかどうかである。民間の資金提供を受けるのであれば、堀部班とは分けなければならないので、小児血液学会でそのような受け皿を作り、データセンターは名古屋におかれている、というのが望ましい。
- 藤本Dr : 研究グループを一本化するのであれば、「小児の腫瘍」という形で行うべきで、その点から言えば小児血液学会だけで組織するのには問題があるのではないか。
- 土田Dr : 現時点で他の診療科との合同は無理ではないか。固形腫瘍はあきらめて、とりあえずは血液疾患だけを対象にして始めるほかはないと思う。現在はintergroupとして代表を出す形であるが、次第にグループにこだわらない形になっていっても仕方がない、という意識をTCCSGではもっている。最終的にTCCSGはALLのみの研究グループとして残るものと考えている。
- 原Dr : 固形腫瘍は外科など他の診療科も入るので難しいが、施設として参加してもらい、小児科も(たとえ主体でなくても)参加するようにしなければならない。学会主導にするのであれば、運営の仕方を変えていく必要も出てくる。
- 藤本Dr : 各種の審査も同じ学会で行うのはおかしい。学会とは別の組織にすべきである。データセンターを1ヶ所におくことは良いと思うが。
- 鶴澤Dr : JPLSGを、intergroupで何かを行うときの「音頭とり」をする組織にするのか、寄付を受けることもできるような組織にするのか検討を要する。少なくとも海外に発信するときの名称としてJPLSGは必要だと思うが、学会とはリンクすべきではない。実際の情報の把握には、既存のグループを介さないと、現状ではうまくいかないのではないか。
- 岡村Dr : ALLも含むような形に早くもっていくべきである。小児科では、JCOGのような一部の施設だけが対象となる形は取り難い。外科とも早く一緒にやる方向で考えていかないと、進歩に追いつけないと思う。
- 堀部Dr : JPLSGはもちろん単なるデータセンターではないと認識している。
- 土田Dr : 選ばれた患者を対象とするのか、施設を選別していくのか。今後、施設を選別していくとすれば、選ばれなかった施設は「標準治療」しかしてはいけないことになるのか。また、これらの施設もひとつの「サブグループ」として残すのか。
- 堀部Dr : 関連病院のうち、リストにあげられていない施設をどう扱うのか、という問題もある。
- 土田Dr : ALL全体には参加できても、Ph1などには参加できない、ということもあり得る。二重構造になっていくのではないか。
- 原Dr : 実際には、リストにある施設でしか治療を行わない方向になっていくのではないか。
- 土田Dr : プロトコールのみを受け取って、登録せずに治療を行う施設も出てくると思われ、これも問題である。
- 堀部Dr : 一般国民への情報開示により参加施設での治療が選択されるようにしていく必要がある。
- 水谷Dr : 今後は患者サイドで「経験のある病院」を選ぶようになっていくのではないかと思う。
- 堀部Dr : 話を戻してJPLSGの今後の方向性についてはいかがでしょうか。
- 月本Dr : 学会とは離れた存在であるべきである。将来の他科との協力もにらみつつ、小児科で先行して手本を示していくべきである。
- 石井Dr : プロトコールの表紙の一番上にはJPLSGと記載されるべきということか。
- 堀部Dr : そうです。
- 水谷Dr : JPLSGの会議は別に集まって、堀部班とは別であることをはっきりさせれば、各プロトコールもJPLSGのプロトコールということですっきりするのではないか。堀部班はデータセンターなどのサポート組織であることをはっきりさせればよい。
- 土田Dr : まだintergroupの基盤が残っており、各種の決定は各グループで行われている。現状では、JPLSGの各プロトコール委員会がすべてを決定するところまでいっていない。
- 原Dr : JPLSGはまだ名称だけで実態があるとはいえない。各グループごとに参加するかどうか議論して、JPLSGを実質的な組織として立ち上げる方が先ではないか。

- 堀部Dr：組織検討委員会を別に作るべきかもしれない。
- 中畑Dr：各グループに持ち帰って方向性を説明し、合意を得たうえで新しく運営委員会を立ち上げるのがよい。
- 土田Dr：既成事実を確認する、ということでもよいのではないか。
- 堀部 Dr：堀部班コアメンバー会議は、各グループの代表者、各プロトコル委員会の責任者、地域代表者で構成されているので、この会議を準備委員会として各グループにフィードバックさせながら、JPLSGの規約作りを行ってよいと考えている。正式には規約成立後に改めて各グループまたは地域からメンバーを含めて運営委員会を組織してはどうか。この件についても各グループに諮って承認していただく必要がある。
- 花田Dr：JPLSGでは固形腫瘍が入らないことになる。固形腫瘍も含まれるような名称の方がよいのではないか。
- 堀部Dr：先にそのような名称を作ると、将来外科系が参加してくる時に、また別の名称が必要になると予想されるので、あえてJPLSGとしたのだが、どちらが良いだろうか。
- 原Dr：花田Drが言われたような姿勢でないと、早く一緒にやる方向にならないのではないかと。名称はJPOGでよいのでは。
- 土田Dr：施設ごと、あるいは疾患によって外科主導の程度が異なることも考慮しなければならない。
- 堀部Dr：名称を今の段階で変えてしまえばよいのなら変えればよいが、名称を何にするかはあらかじめ検討すべきである。まずは各グループに持ち帰って検討してほしい。
- 水谷Dr：ALLは含めるのか。
- 堀部Dr：組織はひとつにして、その中にプロトコルがいくつかあるという形がよいのではないかとと思う。
- 岡村Dr：今は、何年先に一本化するのかを決めておくという方がよいのでは。
- 土田Dr：JPLSGは、たとえばそういうことを調整する組織であればよい。
- 中畑Dr：ALLは早急に調整して統一すべきであると思う。
- 堀部Dr：それも各グループに持ち帰って検討することにしましょう。
- 土田Dr：規約を早く作成して承認してもらうべきである。
- 堀部Dr：そこはむしろ慎重にして、各グループへの周知徹底を先に行うべきではないか。

(原Drの追加発言)

堀部班とは？

データセンター、運営委員会、効果安全性評価委員会、倫理委員会より構成され、というよりはこれらをまとめてJPLSGとして、班が存続する間は堀部班がサポートする。施設評価はデータの正確性、プロトコル実行能力が評価の基準になるのでやはりデータセンターの仕事ではないでしょうか。

固形腫瘍を含めるか？

現在の多くの固形腫瘍のグループは外科主導ですから、固形腫瘍を含めるのは理想ではありますが、やはり時期尚早と考えます。従って名称もまだJPLSGのほうが良いと思います。

【議題4：各種委員会の設置について】

効果安全性評価委員会には内科や海外の人にもメンバーになってもらうこと、および監査委員会は現状では独立して設けるのは難しく、各グループの相互監査の形を取らざるを得ないことが確認された。これについて、以下の議論があった。

石井Dr：プロトコルには委員会のメンバーを記載するべきか。

堀部Dr：そうです。

原Dr：データセンター内に設ければよいのではないかと。

堀部Dr：データセンターも審査される側である。データ自体の審査はデータセンターが行うが、施設の審査などについてはデータセンター外に必要なのではないかと。

岡村Dr：それはデータセンター内でもよいのでは。

堀部Dr：施設審査にあたっては、データセンターから一人、地域の施設から一人、というような形がよいと認識している。いずれにせよ、監査マニュアルに準拠して行うことになる。

中畑Dr：効果安全性評価委員会は、プロトコルごとにあるものではないか。

原Dr：別の研究班でもできて、乱立するかもしれない。たとえば有害事象をデータセンターで把握した場合に、効果安全性評価委員会に諮る形になると思う。だから、たとえ外部の人を入れるのだとしても、委員会はデータセンター内にあればよい。

堀部Dr：効果安全性評価委員会はJPLSG内の委員会ではあるが、外部の人に入ってもらう形でなければならない。各プロトコルごとに作るのも実際的でないと思う。JPLSGのプロトコルなのだから、JPLSG内にひとつある必要がある。

原Dr：学会でひとつ作ってもらって、プロトコルごとにメンバーを変えるようにすればよい。

土田Dr：この委員会には、JPLSG内部の人間が入ってはいけないのか。

堀部Dr：同じ研究グループ母体の人間が入るのはおかしい。外部の人間でなければならない。

石井Dr：半分は内部の人間でもよいのではないか。

堀部Dr：そういうことでもかまわないが、それなら委員会メンバーをある程度リストアップしておいて、プロトコルごとに適任者を選任する形にすればよい。

原Dr：海外のメンバー用に英文の書類を用意する必要も出てくる。

堀部Dr：どなたかメンバーを選任する係になっていただきたい。花田Dr、いかがでしょうか。

出席者の賛同を得て、花田Drが選任された。

花田Dr：いつまでに人選を行うのか。

堀部Dr：次回までをお願いしたい。

鶴澤Dr：規約を作成するとき人選も行えばよいのではないか。

堀部Dr：プロトコル完成が近いものもあり、とりあえずは堀部班で作ることになりたい。監査委員については、各地域の代表者とデータセンターで相談して決めていきたい。支持療法検討委員会、QOL委員会については、各グループに存在しているものがとりあえず合同する形で立ち上げる、ということではないか。

特に異論は出ず。

【議題5：プロトコルマニュアル】

プロトコルマニュアル第4案が提示され、変更点についての説明と議論があった。決定・確認事項は以下のとおり。

- 1) 初診時白血球数は、「治療開始時までの最高値」とする。
- 2) granulocytic sarcomaで骨髄浸潤のない例をAMLと分類するかについては、コンセンサスが得られていないので、各プロトコルで規定する。
- 3) 臓器浸潤の定義の項で、九州山口グループのものは明確に規定されているわけではないという理由で記載しないこととした。
- 4) 骨髄穿刺を複数の場所で施行した場合、芽球の浸潤度が最も大きい値を採用する。
- 5) 症例適格基準で「その他担当医師が不相当と判断する症例」を「その他担当医師が不相当と判断する症例を除く」に変更。
- 6) 同「先天性疾患の取り扱い」はプロトコルごとに記載すること」は別項目(3)とする。
- 7) 1歳未満の髄注「CA 12mg」を「Ara-C 15mg」に訂正する。
- 8) cyclophosphamideの略号は「CPA」に統一する。移植の場合のみCYと略するのやめる。
- 9) 延期、中止、休薬、スキップの各々の定義を記載した。
- 10) 治療開始基準における「なければならない」という表現は再考する。基準としてあげられている数字にも厳しすぎるものが多いため、再検討する。「腫瘍によらない異常」についても具体的に記載する。
- 11) 治療中止基準は明確に書きすぎると、それ以外の場合には中止する必要なし、との意味になる危険がある。プロトコルごとに規定する方がよい。出血性膀胱炎時の継続基準は不適切である。T-Bil \geq 2mg/dLについては、根拠は不明確だが、ひとつの基準を示しておくべきとして残す。
- 12) インフォームドコンセントの説明の項に「学会・論文発表される可能性がある」を加えた。
- 13) 同意文書の保存の項から「2部コピー」を「1部コピー」に変更した。
- 14) 遺伝子解析の説明文に京大のホームページアドレスを記載した。

- 15)「法定代理人」は「代諾者」に変更して統一する。
- 16)同意書が2種(代諾者用、本人用)必要かどうかは未決定。
- 17)論文・学会発表についての規約はJPLSGの組織ができた段階であらためて検討する。当面は、各治療研究委員会で決定することとし、第8項として「各治療研究委員会から各グループおよびJPLSG運営委員会への報告」を加えた。
- 18)各種の正常値については、「日本小児臨床検査値基準値」に基づいた表を新たに加えたが、内容には異論が多いため、正常範囲を具体的に表で示すことのみが決定された。

【議題6：次回の会合について】

次回は平成15年2月23日(日)、13:00～17:00に東京で開催する予定になった。
(その後、12:00～16:00に変更となった)

(文責:瀧本哲也、堀部敬三)

第5回堀部班コアメンバー会議議事録

日時:平成15年2月23日 12:00~16:30

場所:東京国際フォーラム

出席者(敬称略): 足立壮一(中畑龍俊代理)、石井榮一、小林良二、駒田美弘、月本一郎、土田昌宏、
土屋 滋、鶴澤正仁、豊田恭徳、西村真一郎(上田一博代理)、花田良二、林 泰秀、原 純一、
藤本純一郎、堀部敬三、松崎彰信(岡村 純代理)

堀部班事務局: 瀧本哲也

欠席者(敬称略): 小泉晶一、水谷修紀

堀部Dr: 今回新しく小児造血器腫瘍の分子診断の標準化に関するワーキンググループを立ち上げ、林 泰秀先生に委員長をお願いした。これに伴い林先生にもコアメンバーとして本会議にご出席していただくことにした。

異論はなく、了承された。

【議題1:参加施設について】

現時点で196施設が登録されている。その中には、施設にIRB・倫理委員会がない、あるいは日本小児血液学会員がいない等、前回決定された参加施設基準に抵触すると思われる施設があるため、これらの施設の扱いについて協議された。その結果、寄せられている情報が正しいか再確認したうえで、事実であればスタディ参加を辞退することを含めて善処していただくこととし、施設基準は前回決定のとおり運用することが確認された。現在まだ参加の意思が確認できていない施設もあり、最終的には参加施設数はなお増加するものと予想される。

堀部 Dr: 施設を限定して施行するプロトコールの場合、施設は期待症例数によって決めるのか、施設の意思表示によって決めるのか、という問題がある。

石井 Dr: そういう形(施設の意思表示による)になっているのでは。

土田 Dr: 維持療法をするだけでも、施設基準をみたして登録されている必要があるのか。

堀部 Dr: 親施設の責任のもとで行う、というのであれば施設登録は不要である。

原 Dr: 登録施設は会費を納入するのか。

堀部 Dr: JPLSGとしてどうなるかは未定である。少なくとも堀部班で徴収するつもりはない。

鶴澤 Dr: 代表者は教授あるいは診療科の代表でなくてもよいのか。責任者と実務担当者は同一でも良いのか。

堀部 Dr: 良いのではないかとと思う。施設リストを研究計画書に記載する必要があるので、早急に参加施設の確定をお願いしたい。

石井 Dr: 期限はいつ頃か。

堀部 Dr: 3月中には確定してほしい。また、各施設の IRB や倫理委員会で承認が得られたことを確認する方法も検討する必要がある。

土田 Dr: IRB や倫理委員会の承認が得られていない、あるいはこれらの委員会自体が存在しない施設でもすでにスタディに参加している、というのが現状である。完璧を期すのは無理ではないか。

参加施設に登録するのにも、IRB 等の承認は必要なのか。

堀部 Dr: その必要はない。

石井 Dr: プロトコールに登録する時点では、そのプロトコールは施設の IRB の承認をうけていなければならないのであろうが、逆に全ての登録施設から承認をうけたとの確認をとらないとプロトコールが開始できないというのでは、实际的でない。

堀部 Dr: そういうことではない。施設ごとに倫理審査後に登録が開始される。そのため、実際のプロトコール参加の時期は施設ごとに異なることになる。

鶴澤 Dr: ALCL 99 も全ての施設が IRB の承認をうけているわけではない。

堀部 Dr: IRB の承認を得る、という行為自体をまだ行っていない施設も多いのが現状である。

土田 Dr: 今は移行期なのだから、柔軟に対応するしかないのでは。

堀部 Dr: そのとおりだが、承認を得ていただくように促していかなければならない。

【議題2:効果安全性評価委員会】

前回の会議で設置することが決定した効果安全性評価委員会について、花田 Dr より原案の提示があり、それについて討議された。

花田 Dr: メンバーの人選は、①内科領域の白血病・リンパ腫の専門家である、あるいは現在・過去に共同研究などで小児血液領域への理解があり、第一線で活躍中である、②臨床腫瘍学とくに臨床試験・統計学領域の専門家である、③小児の血液領域で指導的立場にあり、小児血液の診療の現場を熟知している、小児血液学会の評議員または名誉会員である、という基準で行いたい。ただし、現時点の案では②に該当する方の人選はまだで、①、③の条件に合致する先生方をリストアップさせていただいた。②に相当する先生、あるいはここにあげさせていただいた先生以外にも適当な方がおられれば、あげてほしい。各プロトコルあたり数名の方に担当してもらう方向で考えている。

原 Dr: ③の条件の「指導的立場にある」というのは、評価を行うのに必須ではないのでは。

土田 Dr: 仕事の内容、役割を先に決めて文章化しておかないと、人選がミスマッチになる可能性がある。

林 Dr: いわば身内ばかりとも言える。血液専門でない方にも入っていただいても良いのではないか。

鶴澤 Dr: 役割はプロトコルの効果と安全性について答申する、ということになると思う。そういう点では OB の先生方よりも内科や、血液と関係がない分野の方が良いのかもしれない。

堀部 Dr: 外部評価を基本とするべきだ。

花田 Dr: 情報を効果安全性評価委員会の先生方にどういうふうにお伝えするのが判然としない。

堀部 Dr: データセンターで年1回報告書を出し、これに各プロトコル委員会のコメントも付けてお送りすることになる。これに基づいて、実際に効果安全性評価委員会を招集するか、報告書で済ますかを判断していただくことになる。もちろん年1回くらいは定期で集まっていただくことにはなると思われる。基本的には、データの取りまとめ、整理はデータセンターの仕事である。ある基準を超えた有害事象が、データセンターから効果安全性評価委員会に送られる、という形になる。緊急報告(急送報告の方が適切かもしれない)と通常報告があり、前者は72時間、後者でも14日以内に報告することになっている。

土田 Dr: JCOGのような組織なら、そのプロトコルに全く関与していない人も多から担当することも可能だが、JPLSG では、プロトコルの内容を理解しているが直接は関与していない人、という基準で考えた場合、適材をうまく配置するのは難しいのではないか。名誉職になるより、プロトコルよく理解されている方に担当していただかないと、委員会が形骸化してしまう危険がある。

堀部 Dr: 治療効果に対する判定と、有害事象に対する判定では異なる面もあるが、基本的には組織内で判定するというのでは、対外的には通用しない。

土田 Dr: 結局のところ、プロトコル実施者が自分たちできっちり評価しておくしかない、ということになるのではないのか。

堀部 Dr: データセンターが集計したものをそのまま送付して、効果安全性評価委員会の先生方に対応についてご判断いただく、ということであろう。

その他、種々の議論があったが、効果安全性評価委員会の目的、業務内容の認識が十分でないため、次回までに明確化して決定することになった。

【議題3:JPLSG のあり方と組織作りについて】

前回の議事録の内容確認に続いて、JPLSG のあり方や、これからの組織作りについて議論された。

堀部 Dr: JPLSG の組織作りは、各グループに諮っていただいて、コンセンサスを得たうえで進めていきたい。堀部班とは切り離して作っていくことにし、堀部班はこれを支援したい、と考えている。何か、各グループで問題点などの指摘があればお聞きしたい。

土田 Dr: 前回議事録の内容についての意見はなかった。TCCSG には、これまでもあらかじめ説明してきたので、TCCSG 内での理解は進んでいると思う。ただし、リンパ腫、AML などの組織と JPLSG との関係などには明確でない点も残っている。TCCSG が今後どうなっていくのか、という別の大問題もあるが。

鶴澤 Dr: CCLSG ではまだ総会で議論していないが、運営委員会には諮った。JPLSG イコール堀部班、という

イメージを持っている人も多かったが、説明したことによって理解も進んだ。

方向性には問題なしとされたが、堀部班が終了した後、JPLSG が空中分解することはないのか、と危惧する声が多かった。堀部班の後も、JPLSG が存続していくことを担保しておく必要がある。

松崎 Dr: KYCCSG ではまだ全体集会をしていない。今後話していくつもりである。

原 Dr : JACLS 内での理解がいちばん遅れているようである。口頭での説明だったのがいけなかったのかも知れない。JPLSG の具体的な形が見えてくるまで、時間をかけて理解していただくほかないと考えている。

鶴澤 Dr: 「JPLSG(堀部班)」、あるいは「JPLSG 代表 堀部敬三」と記載された文書も現に存在したくらいだから、誤解されている面が大きいのではないかと。それに、堀部班が無くなった後も intergroup で続けていけるのか、という不安もあった。

堀部 Dr: 現時点では、何をどうしていくのか、まだ明確に打ち出しているわけではないので、ここで議論して決めていきたい。まず、堀部班でやることと、やれないことをはっきりさせたいと思う(案を提示)。まず、データセンターを立ち上げ、中央事務局と運営委員会を設置したい。運営委員会の下に、各治療研究委員会、各診断研究委員会、臨床試験評価関連の各委員会(倫理委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、)を設ける(いずれも仮称)、という案である。

診断関連の委員会については、本邦では特に遅れているので、各治療研究委員会と連絡をとりつつ、指針を出していく組織が必要と考えた結果である。倫理委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会についても議論をお願いしたい。各研究グループからは、これらの委員会に委員を出していただく形になるのでは、と考えている。

石井 Dr: この機構図のなかで、堀部班はどこになるのか。

堀部 Dr: 場所は特定できないのでは。堀部班は本来、厚生労働省の研究費で JPLSG のプロジェクト(の一部)を遂行する実行部隊であるが、基盤整備ができていない現状において JPLSG の体制を整備するの使命感と考えている。

石井 Dr: このコアメンバー会議がそのまま運営委員会になるのか。

堀部 Dr: コアメンバー会議は使命を終えれば解散し、JPLSG 運営委員会は規約に基づいて新たに組織されることになるかと理解している。

石井 Dr: JPLSG 運営委員会は各委員長で構成されることになるのか。

堀部 Dr: それだけではなく、各参加地域の代表にも入っていただく必要がある。

土田 Dr: 総会、あるいは代表者会議などの会議体も必要だろう。いずれにせよ、事実が先行している形になっているので、一刻も早く規約を作らないと、いつまでも事実の追認になってしまう。

堀部 Dr: 次の会議までに規約の素案を作成して提示したい。

土田 Dr: 最初からきっちりと作る必要はない。はじめは大雑把なものでよい。

土屋 Dr: 倫理委員会の業務を外部に委託する、という話であったがそれで良いのだろうか。小さなグループなら外部委託も許されるかも知れないが、倫理委員会に類するものは研究組織の内部でもっていないと世の中に通用しないのではないかと。

土田 Dr: それは組織の内部になければならないのであろうか。むしろ内部にない方がよいと思うが。

土屋 Dr: 施設登録に当たっては施設の倫理委員会の承認が必要としているのに、研究グループ内部に倫理委員会がないのは矛盾である。

土田 Dr: 外部にある方が透明性が高くてよいと思う。

月本 Dr: 内部にある方がよいのではないかと。そこでいろいろと意見をいただくためにも。

土田 Dr: 組織の外部から見てどう見えるかという、ことだと思う。

土屋 Dr: 例えば検体の保存ということで考えるなら、バンクを作る時に倫理審査をする委員会が内部にない、というのでは困ると思う。

原 Dr : バンクという言葉は、検体利用がオープンであることを意味するので不相当だ。検体保存センターの方がよい。

土屋 Dr: 研究目的が明記されていない検体の保管というのなら、それは「バンク」でしょう。

石井 Dr: 検体保存についてプロトコールにきっちりと記載して、施設の倫理委員会も通した、というのではいけないのか。

土屋 Dr: 検体をもらう側も倫理委員会で承認されている必要があるのでは、それだけでは不十分である。

堀部 Dr: 各研究委員会で保存している検体を、今後は JPLSG で保存していくということであれば、やはり JPLSG 内に倫理委員会が必要であると思う。

原 Dr :倫理委員会はやはり外部の方がよいのではないか。
堀部 Dr:委員会自体は組織の内部にあり、それに外部の人が入る、ということではないか。
土屋 Dr:外部にあるのは、やはりまずいと思う。
土田 Dr:各施設で不可能な場合に、全体の倫理委員会の承認があれば、各施設長の承認のみで可とする、ということだったが。
堀部 Dr:プロトコルの施設内審査とは別の次元の話であり、JPLSG の研究を含めた活動に対する倫理審査を行う委員会であると思う。
原 Dr :実際にはあまり仕事のない委員会になるのではないか。
石井 Dr:別組織に委託する、ということではよいのではないか。
土田 Dr:「委託」するのであるから「内部」にある、という解釈でよいと思う。
堀部 Dr:いずれにせよ倫理委員会という名称で、内部におくことにしましょう。
原 Dr :監査委員会というのは何か。データセンターが監査もやるのではないのか。
石井 Dr:乳児白血病については乳児の委員会で監査しようと考えている。
堀部 Dr:データセンターも監査される側である。データセンターでやるのは施設訪問モニタリングである。監査は試験結果の品質保証をするものであり、同じく施設訪問監査が中心である。現実的には、施設相互訪問方式でデータセンターの人間も立ち会ってモニタリングを兼ねるのがよいと思われる。
堀部 Dr:それはさておき、運営委員会とは別に代表者会議もつくるかどうかご意見ください。
土田 Dr:(会の運営を)民主的にするためにはやはり必要だろう。ただ、参加施設全ての代表者からなる「総会」のようなものにするのかどうかである。施設代表かグループ代表とするのか、またその決議の扱い(総会が最終的な決定機関になるのか)など、規約に規定しておく必要がある。
堀部 Dr:運営委員会と全体会議の2つということではよいか。全体会議は施設代表者会議とする方がよいかもしれない。
土田 Dr:あまり多重構造にはしない方がよいので、堀部先生のいう2つでよいと思う。
花田 Dr:Inter group study なのに、「総会」というのは実際に可能なのか。各グループの代表者(複数名でもよい)会議の方がよいのではないか。
土田 Dr:そういう形の方が今の段階では適切かもしれない。
原 Dr :「総会」は時期尚早ということか。
堀部 Dr:運営委員会と各研究グループの代表者会議を置くことにして規約案を作成しましょう。
花田 Dr:臨床試験評価関連の委員会は、運営委員会から直属する形にする方がわかりやすいのではないか。
堀部 Dr:倫理委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会を運営委員会と直接つなぐことにする。診断研究委員会についても免疫診断委員会、分子・細胞遺伝診断委員会、病理委員会を運営委員会の下に置く。
土田 Dr:病理委員会の対象は当面リンパ腫だけか。
堀部 Dr:現在はそうだが、将来は組織球系疾患も入ってくるかもしれない。
土田 Dr:中央事務局とデータセンターの関係はどうなっているのか。
鶴澤 Dr:堀部班が終了した後もJPLSG が継続していけるように、中央事務局と経済的基盤のことを考えておかなければならない。
堀部 Dr:財政基盤を安定させるためにも寄付を受けることができるようにする必要がある。JPLSG を NPO など法人化して事務局は事務専門の人に任せる、という方向はどうであろうか。データマネージャーの賃金や身分保障を考えておかないと、データセンターも立ち行かなくなる。
鶴澤 Dr:事務局やデータセンターのスタッフの賃金を継続的にサポートする、ということを考えればそれしかないと思う。
堀部 Dr:治療研究を成功させるためには、参加施設 CRC のための資金も必要になってくる。
土屋 Dr:しかし NPO にすると、いろいろな意思の決定は総会でしなければならなくなる。
原 Dr :やはり NPO にしておかないと、人件費を透明な形で支出できないと思う。
土田 Dr:現在 TCCSG には事務員が2名いるが、JPLSG の仕事と分離する必要はあるのか。
堀部 Dr:JPLSG と各グループの仕事は区別する必要があると思う。
藤本 Dr:(NPO にする)メリットとデメリットをはっきりさせてほしい。「研究をする NPO」とは何なのか。財政基盤の安定が目的のなら、他の形もあり得るのではないか。
原 Dr :NPO でいくのなら、やはり何年契約、という形にしかならないのではないか。昇給もあって、というのは公益法人などでないと無理だと思う。

土田 Dr: 契約社員という形はどうか。実際のところ、「がんの子供を守る会」から資金提供を受けるのがいちばん良いのであれば、NPO でなくてもよいのでは。

原 Dr : 派遣会社から派遣してもらうのはどうか。

堀部 Dr: それは費用が高い。いずれにせよ、この件は、可能性をいくつか調査して次回検討したい。

【議題4: 臨床疫学登録・研究について】

堀部 Dr: 臨床疫学的事項の解明のために参加施設の症例の全数把握が必要であるが、堀部班の研究対象とはならないので JPLSG としてのプロジェクトでお願いしたい。

原 Dr : 現在国立成育医療センターで計画されているものとの整合性はどうか。

藤本 Dr: 成育医療センターでは加藤先生が小児慢性特定疾患の登録情報を集めていくことになっている。Population base とのリンクは今後の課題である。それほど詳しい情報を集めるのではない。

土田 Dr: 疾患の population base の発生率が不明であるというのが本邦の大問題で、今後これを明らかにしていくために、リンクさせていく必要がある。

土屋 Dr: 登録事業の登録率が悪いので、成育医療センターのこれまでのノウハウを生かす形を考えていくべきである。

石井 Dr: 白血病はとにかく全例登録し、各プロトコールに該当する例は、そのプロトコールにふり分けて行く、という作業の一環と理解してよいのか。

土屋 Dr: 既存のもの共通にやれるものについては、やはりやっていく方がよいのではないか。

原 Dr : 小児がん登録のデータは貴重である。疫学研究の重要性も増しているので、やはり(成育医療センターの事業との)ドッキングを考えてデータを蓄積していく方向で考えるべきである。登録 Form を白血病用に一部改変するなど、必要なデータを集められるようにすればよい。

石井 Dr: 発症の実態のみでよいのではないか。

月本 Dr: 小児血液学会と一緒にいけばよいのでは。

鶴澤 Dr: JPLSG だけで疫学までやるのはやはり無理があるように思う。

土田 Dr: 例えば BFM では、登録された症例は自動的にがん基金に登録されるようになっている。このようなシステムが「がんの子供を守る会」との関連においてできればよい。

原 Dr : 疫学研究は、今すぐに役に立つものではないが、将来を考えて基盤は作っておく必要がある。

土田 Dr: たとえかわいいものでなくても、実際に発生した症例数だけでも正確に知りたい。

西村 Dr: 現在、発生のみ的一次登録と、よりかわいい二次登録に分けていくという方向にある。

土田 Dr: その一次登録になればよい。

堀部 Dr: プロトコールに参加した例と参加しなかった例で治療成績に差があるかなど、役に立つ情報が得られるのでなければ意味がない。

林 Dr : JPLSG 参加施設のリストに含まれない施設の症例は含まないのか。

堀部 Dr: 含まない。しかし、スタディ登録のみでみている限り、未登録例がどうなっているのかわからないので参加施設の症例はスタディ登録以外の症例も含めて全例登録としたい。

原 Dr : 全例登録されているかどうかは、その地域のがん登録のデータなどと照合してみる、などしないと結局わからない。JPLSG に参加していない施設のデータも集めるべきと思う。ただ、どうやって集めるか。

土田 Dr: 発生した、という登録をまず行って、それからスタディに参加するかどうか決めるというのが原則ではないのか。

鶴澤 Dr: プロトコールごとに参加施設が異なるという問題もある。

堀部 Dr: フォローアップまで行う場合、全例自動登録というのには問題がある。IC が必要である。

石井 Dr: それをどうするかは、各研究グループが決めることであって、JPLSG とは違うように思う。

土田 Dr: ひとつの研究テーマとしてあり得る、という話であって(フォローアップまですると)決まっているのではない。

藤本 Dr: 初めの診断が誤っていたため別の治療をしてしまい、プロトコールには参加できない症例は結構ある。こういう例をピックアップしていく仕組みは必要である。ただ、JPLSG であるのかどうかは考える必要がある。

林 Dr : 発生時に登録すること自体に問題はない。フォローアップするのかどうかは別問題である。

土田 Dr: 発生率だけでも出せるようにすべきである。

花田 Dr: JPLSG の事業の柱のひとつにするのか。治療研究の Intergroup という話とは、違ったテーマではないのか。各グループのコンセンサスを先にとる必要がある。また、「がんの子供を守る会」の登録事業との整合性をつける必要もある。この2つの条件がクリアされれば可能かもしれない。

堀部 Dr: プロトコールに参加しなかった症例数の把握が必要、と常常考えていたので、(フォローアップが)当然と思っていたが、JPLSG の事業のひとつにするかどうかは確かに別問題である。

鶴澤 Dr: 小児血液学会では行わないのか。

月本 Dr: 「あり方委員会」です、という話はある。

堀部 Dr: 学会よりは JPLSG のような組織でやる方が良いでしょう。

月本 Dr: 月本班の集計では、プロトコールに参加していない症例は 1/4 くらいあった。特にプロトコールに参加する前の死亡例などは漏れてしまうことが多い。

石井 Dr: プロトコール参加の基準からはずれている症例は登録されないことが多い。乳児 ALL でも発症後すぐ死亡した例は登録されていない。

月本 Dr: 堀部班でやるべきではないか。堀部班の事業として行っても問題ないと思う。

堀部 Dr: いずれにせよ、実際の登録を始めるまでには明確にしておく必要がある。登録はしてもらい、プロトコールに参加する、しないを決めていただく形にしたい。

土田 Dr: eligibility のチェックには全例登録が必要である。

堀部 Dr: 対象施設はどうするのか。プロトコール不参加施設も含むのか。

原 Dr: 登録はして下さい、とお願いすればよい。

堀部 Dr: 全例、登録はしていただくということです。

石井 Dr: AML もか。

堀部 Dr: そうです。しかし、MDS は含みません。いずれにせよ、参加施設でなくても登録はする、ということで徹底するという事です。

【議題5: 登録とデータの流れについて】

堀部 Dr: (図を示して)施設からデータセンターに直接登録し、そこから所属グループ、中央診断に情報を送る、という形にしたい。

石井 Dr: プロトコールの登録は含まれていないのでは。

堀部 Dr: 「登録コード」の中に含まれる、と考えてほしい。後のステップはこれまでと同じである。

藤本 Dr: 良性の腫瘍にもコードがつくのか。

堀部 Dr: JPLSG の登録コードはつくことになる。プロトコールスタディのコードとは別です。
各施設からみて、データセンターにデータを出せば全てうまくいく、という流れを確立したい。データセンター番号、グループ番号、プロトコール番号の3つつくことになるがやむを得ない。

土田 Dr: これは Phi ALL、リンパ腫3種のプロトコールすべてに適用するのか。

堀部 Dr: そうです。これ以外の、各グループでしているものについては、この流れに乗らないので、年1回報告してもらおう形を考えている。

土田 Dr: 緊急のイベント情報はどうするのか。

石井 Dr: プロトコールごとに規定することになるのではないかと。

堀部 Dr: それについてはプロトコールマニュアルで揃えたい。まずデータセンターに情報が来て、すぐに所属グループ、研究事務局に送る。重大なものは効果安全性評価委員会にも送る。

松崎 Dr: 今後 ALL が全例疫学登録、ということになった場合は、これとは別ルートになるのか。

堀部 Dr: 年1回情報をいただければ、データセンターの方で確認する形にしたい。登録方式はグループごとに異なるので、各グループで管理されているものについては一括でよいと考えている。Phi ALL については診断後になるので少し遅れるのはやむを得ない。

土田 Dr: Phi ALL については、別途考えましょう。

堀部 Dr: 今年から、年1回各研究グループの情報をもらってデータセンターで確認することにしたい。
用語は「参加施設」か「登録施設」のどちらがよいか。

原 Dr: 「参加施設」とすべきだ。

【議題6: 支持療法とインフォームドコンセント】

- 堀部 Dr: 堀部班の事業のうち、支持療法とインフォームドコンセントの標準化については、まだ手付かずである。特にインフォームドコンセントについては、どこの施設でも同じスタイルになるようにしたい。ビデオを製作する、なども考えられる。ワーキンググループをどなたかに担当していただきたいと考えている。
- 鶴澤 Dr: 文章もモデルを作って、プロトコールごとに適宜改変する、ということか。
- 堀部 Dr: アセントフォームについても、絵本やビデオなどの具体的な作業をしたいと考えている。この面で熱心な先生がおられるので、ご協力を仰ぎたいと思う。
- 石井 Dr: プロの絵本作家に依頼すればよい。
- 土田 Dr: 文章が先になれば。
- 月本 Dr: がんの子供を守る会にもご協力をお願いすればよい。
- 堀部 Dr: 支持療法の標準化についてはどうですか。
- 石井 Dr: 乳児 ALL については、すでにあるので不要である。
- 豊田 Dr: あくまでガイドラインということで良いのではないか。完全な統一は無理である。
- 原 Dr: 単に標準化するというよりは、スタディの形にする方がよい。
- 土田 Dr: エビデンス作り、ということだ。
- 堀部 Dr: そのための受け皿、ということで宜しいですね。

【議題7: 検体保存について】

- 土屋 Dr: 検体の保存については、三省の合同指針と文科省で委託している生命倫理委員会の答申(3月に出る予定)がある。基本的には、遺伝子解析では何をするのかを明記して同意書(採取する施設、保存する施設各々に対して)が必要である。フローサイトメトリーなどで余った検体をどうするか、などの問題もあり、この点でも JPLSG 内部に倫理委員会があることが大切である。その他、情報管理責任者、匿名化、あるいは経済的な問題もある。試料提供先の倫理委員会も必要である。研究の内容が同意書に書かれていれば問題はないのだが、書かれていないものについては、新たに同意を取れば使用することは可能と思われる。バンクという形では、供給先を選べないので、個人情報保護が重要となる。いずれにせよ、3月の答申が出てから決めることになるだろう。
- 原 Dr: それは正常細胞を用いた研究の場合ではないか。
- 土屋 Dr: 腫瘍細胞でも同様と考えている。
- 原 Dr: 腫瘍細胞については、もっと甘い基準でよいのではないか。バンクについては、たしかに個人が特定されないように非連結でなければならないが。
- 土屋 Dr: 特別な事情が倫理委員会ですら了解されれば連結でも大丈夫ということになる。
- 林 Dr: germline mutation の情報が万一漏れると社会的問題も大きい。
- 土田 Dr: 新たな同意が必要ということだが、検体の用途がはじめは判っていないことの方が多い。患者さんが既に死亡していて、同意取得不能という場合もある。
- 鶴澤 Dr: 実際には、再度の同意取得というのは不可能ではないか。
- 石井 Dr: 「疾患発生に係る遺伝子」のような曖昧な書き方ではだめか。
- 土屋 Dr: 我々の施設では、「分野を限定」して書くように指導されている。倫理委員会のメンバーによって厳しさの度合いは異なるかもしれない。
- 原 Dr: 同意取得ができないC群試料には、倫理委員会の承諾があればよいのではないか。
- 土屋 Dr: C群は連結不可能にしないと認められないだろう。
- 松崎 Dr: B、C群というのは、現在既にある検体についての話であって、これからの検体には適用できないと思う。
- 原 Dr: 将来また新しい指針が出てくるのではないか。
- 鶴澤 Dr: たしかに今は特別に神経質になっているきらいはある。
- 石井 Dr: 今作っている乳児 ALL の同意書は良いのだろうか。
- 土屋 Dr: 将来の検体利用法が全部記載されているのなら大丈夫である。
- 石井 Dr: (倫理委員会が)プロトコールの全ての部分をくわしくみるわけではない。
- 月本 Dr: そうだとしても、特に注意してみるポイントではある。
- 足立 Dr: 京大の倫理委員会は特に厳しい。

月本 Dr: 厳しい施設をパスしたものを出示してもらって、それに合わせればよい。

藤本 Dr: 診断目的の病理検体に患者名を出すのはどうなのか。施設によって事情は違うだろうが。

堀部 Dr: 外注検査でも個人名ははじめの依頼時のみ、ということになっている。

土田 Dr: 連結可能の匿名化ということだ。

原 Dr: 診断レベルでは、取り違えなどの事故を避けるために個人名を出すのもやむを得ないのではないか。

堀部 Dr: どこまでを「診断」とするか、という問題が出てくる。

土田 Dr: 少なくとも保存検体ではそうはいかない。

林 Dr: 染色体分析後のカルノア固定検体を全例保存しておく、という話が出ている。

堀部 Dr: 診断については許される、ということか。

鶴澤 Dr: 封書で送付するというのであれば、個人名があってもよいのではないか。

原 Dr: 紹介状ならばよいのか。

駒田 Dr: 表面マーカーの依頼書を見ても、個人名の記載については施設によってさまざまに統一されていない。

林 Dr: 遺伝子については、施設を出る時点で個人名は出ない方向になっている。

土屋 Dr: 我々の施設では、病理検体も個人名は消すことになっている。

鶴澤 Dr: そういう判断は、誰が行うのか。表面マーカーでも今後、許されなくなっていくのだろうか。

土屋 Dr: 大学当局です。

土田 Dr: 連結可能匿名化なら、どの段階で個人名が消えてもよいはずなのだが、検査会社は個人情報の保護はやりたがらない。施設側ですることになってしまうが、これでは取り違えなどの誤りのリスクを負わねばならなくなる。

藤本 Dr: 病理委員会は個人名がある方がよいと思っはいるが、JPLSG の方針に従う、という結論である。

鶴澤 Dr: ヨーロッパはどうなのか。

堀部 Dr: それほど厳しくはなさそうだ。

鶴澤 Dr: 結局、現在の風潮に左右される問題なのだから、ガイドライン等に既に明記されていることはともかく、風潮に流されず「プライバシー保護の努力はした」ということで、買けばよい。

原 Dr: 「診断間違いを避ける」というのは立派な大義名分だと思う。

土田 Dr: 個人情報の管理については管理者を定めて、どういう管理をしているのかを明確にすればよい。ただ、施設によってまちまちになり、検体を送る施設としては、送付先によって対応を変える必要がでてくるかもしれない。

土屋 Dr: 倫理委員会に届け出た管理者(守秘義務がある)が、匿名化をすることになっているはずなので、匿名化ができない、という言い訳は通用しない。

堀部 Dr: 各施設の体制がまだ整っていない現状では、対応がまちまちになるのはやむを得ない。

土田 Dr: もしここに倫理関係の専門家がいたら、もっと厳しい話になるだろう。

堀部 Dr: とりあえず案を作って。倫理委員会の意見を聞いてみることにしましょう。

【議題8:委員会報告】

林 Dr: 新しく小児造血器腫瘍の分子診断の標準化に関するワーキンググループが発足した。委員は分子生物学に関心がある臨床家のなかから、地域性を考慮して決定した。本年2月9日に行われた第1回会合では以下の諸点が確認された。

- 1)このワーキンググループへの、外注検査会社や検査機器会社からの委員の参加は現時点では見合わせる。
- 2)本邦の各治療研究グループでは、染色体検査のみが必須で FISH、DNA index、キメラ遺伝子の検索は施設判断であることが多い(JACLS はキメラ遺伝子、DNA index も必須)。
- 3)染色体検査は病型に関わらず必須である。ただし、ALL に関しては分析の成功率が低いこともあり、他の検査法との併用が必要である。
- 4)染色体分析以外の保険収載されていない検査項目については、必要度に応じて、①ランクA(必須検査項目)、②ランクB(推奨検査項目)、③(参考検査項目)、④ランクS(研究検査項目)に分類する。
- 5)検体採取法と送付方法は検査の成功率に大きく影響するため、マニュアル化が必要である。
- 6)染色体検査後のカルノア固定検体を全国で2~3ヶ所に保存しておき、診断に問題がある場合には