

FISHを施行する。

7)real-time PCRは定量性は良好だが感度が落ちるきらいがある。検査会社によってデータの出し方も差があるため、統一した方法を提示する。

8)MRDについてもグループ間で検査法が異なる現状であり、統一を目指す。

鶴澤 Dr: 保存の同意書をどうするのか、も考えてほしい。

石井 Dr: 乳児 ALL の場合、検体は乳児 ALL 委員会に帰属するので、検体をどこかへ移送するときには委員会の同意書が必要である。

松崎 Dr: 保存の同意書というのは、指示書にすぎない。検体の帰属は、あくまで患者が入院された施設ということではないのか。

土田 Dr: 委員会に帰属するという場合、それ自体に患者の同意が必要だと思う。

駒田 Dr: 表面マーカーの標準化は、診断に関するもののみと考えているが、MRDの診断法も標準化するのか。

林 Dr : そうしたいと考えている。

駒田 Dr: マーカーの抗体と違ってPCRのprimerは特許が絡むので、標準化は困難なのではないか。

林 Dr : 感度も異なっている。違うprimerで同じ結果が出るのかもスタディとして調査したい。

鶴澤 Dr: DNA indexも検査施設によって結果が違う、という話がある。

堀部 Dr: MRDに関して、堀部班としては、標準化というよりもまず現状把握をお願いしたい。方法、手順の標準化が先だと思う。

石井 Dr: 乳児 ALL 委員会としては、MLL(-)例については、これまでと同じようにしていただき、後で集計するという方針である。なお、乳児(3ヶ月以上)の髄注 Ara-Cは15mgが正しい。

鶴澤 Dr: リンパ腫委員会からは、①G-CSF投与の無作為比較試験をB-NHL/ALLプロトコルで行うことになったが支持療法の統一が問題となっている、②病理診断に関する標準化も進行している、の2点をご報告したい。

月本 Dr: AML委員会では、今後これまでに登録された317例の解析を行う予定である。次期プロトコルについては、CCLSG選出の委員も交えて半年～1年くらいで作成したいと考えている。

土田 Dr: Ph1 ALL 委員会としては、グリベックの使用期間の点などに関してノバルティス社の同意が得られず、英文プロトコル案の作成が滞っていることを報告する。移植前処置のTBI 14.4Gyについても、全施設で施行するのはまだ困難な状況である。そのため12Gy(6分割)+ α (VP-16, Ara-Cなど)とし、TBI 14.4Gyについては、Ph1 ALLに限らず寛解導入不能例や再発例を対象とする別のプロトコルを作成して検討することになった。

原 Dr : ノバルティス社の同意が得られない部分は保留して、造血細胞移植などの、他の部分は先に進めてはどうか。

土田 Dr: メール等で意見をきいてみたい。

堀部 Dr: CCLSGはPh1-ALLの診断はmultiplex PCRで行うのか。

鶴澤 Dr: 費用は個人負担なのか。

堀部 Dr: 最初の診断費用は、各グループの判断に任せる。MRD用の検査費用は、堀部班で対応する予定である。JAGLSでは、グループ負担でALL全例にmultiplex PCRを導入している。

鶴澤 Dr: ALLについては、行う方向である。

土田 Dr: TCCSGでは、次期プロトコルから施行する予定である。検査業者は揃えなくてよいのか？

堀部 Dr: 一般論として、研究結果に影響のない診断については検査業者を統一する必要はないと思う。

土田 Dr: Ph1 ALLでは統一せざるを得ないのでは。

堀部 Dr: JPLSGの規約原案はどなたに担当していただくのか。

月本 Dr: 石井先生がよいと思う。

特に異論は出ず。

次回を5月17日に予定したうえで、散会となった。

(その後、次回コアメンバー会議は、4月19日10:00～13:00名古屋にて行うことになった。)

(文責: 瀧本哲也、堀部敬三)

出席者(敬称略)

生田(横浜市大)、磯貝(岐阜大)、小原(東邦大)、康(埼玉小児医療セ)、佐藤(東北大)、
瀧本(大津日赤)、多和(国立大阪)、豊田(神奈川こども医療セ)、花田(埼玉小児医療セ)、堀部(国立名古屋)、
盛武(宮崎医大)、若園(京都桂)、渡邊(中通総合)

1. 小児血液腫瘍疾患臨床試験における現況および今後の方向性についての確認事項

1)プロトコール施行に先立って IFB の審査を受けている施設は 30%にすぎない。 今後はこのようなシステムが整備された施設をリストアップして登録し、全てのプロトコールスタディは登録施設でのみ施行する。

2)全例連続登録が徹底されていない。 合併症等の事情でプロトコールに登録されていない症例も把握する必要がある。

3)症例の登録時期が必ずしも治療開始前になっていない。 これを徹底するとともに、初診が週末・休日である場合などの対応も定める。

4)同意書の書式や保管方法について JCOG に準じて統一しなければならない。

5)プライバシーの保護について、厚生労働省の指針に準じて徹底する必要がある。

6)今秋から日本小児血液学会内に臨床試験審査委員会が発足する。 今後の臨床試験の審査はここでやられることになるが、効果判定評価委員会は堀部班で設置する。

7)JCOG のプロトコールマニュアルは成人を対象とし、適格例をピックアップするという基本発想で作成されているため、全例登録を原則とする小児領域では適切でない面もある。 また、小児においては不必要と思われる記載も散見される。 小児において真に必要な事項のみを含んだプロトコールマニュアルを作成すべきである。

2. 各委員の報告

出席した各委員から、以下の内容について、諸外国および本邦の治療研究グループにおける現状が報告された。

1)若園Dr...乳児 ALL における諸基準、薬剤投与量

2)多和Dr...AML 治療研究における諸基準

3)瀧本Dr...ヨーロッパの NHL 治療研究における諸基準

4)豊田Dr...JPLSG および米国の NHL 治療研究における諸基準

5)渡邊Dr...CCLSG で用いられている諸基準、欧米の効果判定基準

6)盛武Dr...KYCCSG で用いられている諸基準、有害反応の評価・報告手順、臓器障害時の薬剤投与変更基準

7)生田Dr...TCCSG で用いられている諸基準、欧米の統計解析方法

8)小原Dr...治療研究に支障のある臓器障害の定義、治療開始基準、薬剤投与量の算定基準

- 9)花田Dr...薬剤投与に関して標準化すべき事項
- 10)康Dr...ALL、AMLにおける CNS 浸潤・髄外浸潤の定義、免疫学的・細胞遺伝学的診断基準
- 11)磯貝Dr...髄注薬剤の投与量、種類と投与法
- 12)佐藤Dr...MTX 大量療法の施行法
- 13)堀部Dr...JACLS で用いられている諸基準、NCI および WHO-CTC、JCOG プロトコルマニュアル

3. 個々の問題点について(以下は個別の意見であり、必ずしも合意事項ではない)

A)用語の定義

1)骨髄浸潤や CNS 浸潤の定義が統一されていない。後者については、CNS-2 と CNS-3 を区別するかどうか、細胞数=5/ μ L や traumatic tap の取り扱いなどが議論となっている。細胞数が少ない場合にサイトスピンが必要かどうかも規定すべきである。

2)完全寛解の定義については、Hb の規定が必要か、網状赤血球数で代用できるか、末梢血の芽球の消失を重視すべき、などの議論があった。また寛解の確認よりも、次の治療に入ることが重視される場合もあるし、完全寛解の判定時期によって、予後因子としての意義が異なることも考慮する必要がある。

3)molecular relapse、CNS relapse の定義を明確にすべきである。骨髄中芽球 \geq 25%を再発とすべきかどうかは、lineage や治療の phase によって異なるため、統一し難いのではないか。

B)薬剤投与量・投与法

1)幼若乳児の投薬量は evidence の乏しいものが多く、pharmacokinetics に基づいた至適投与量の設定・統一が必要である(体重あたりとするか、体表面積あたりとするかも含めて)。

2)体表面積を身長および標準体重からもとめる施設、身長および体重の実測値から算定する施設がある。またいつの時点の体表面積を用いるかにも施設差がみられる。

3)投与量の端数の切り上げ、切り捨てなどについても統一すべきである。

4)肥満児に対する薬剤投与量の基準を再考する必要がある。計算式を用いて決定する方法なども検討すべきである。

5)髄注に関しては、少なくとも MTX の溶解法、およびステロイド製剤を統一する。

6)薬剤の投与量や投与法については、プロトコルごとに異ならざるを得ない場合もあり、完全な統一は難しいが、少なくとも ALL と NHL については共通の要素が多いため、できるだけ同一にすべきである。

7)化学療法の開始基準は、治療の phase によって異なる場合もあり得るので、一概に決められないのではないか。

骨髄穿刺にて正形成であれば、末梢血で基準に達していなくても治療を開始すべき場合もある。

8)Down 症候群患児に対する投与量・投与法を別に規定すべきである。

9)薬剤投与の変更基準はプロトコル別とならざるを得ない場合も多いが、できるだけ統一をはかる必要がある。

投与を保留・中止および再開する基準を明記したモデルを作成する。

C) 治療効果判定

1) 治療開始前の死亡例や、治療開始直後に合併症で治療が長期間中断した例、薬剤を減量投与された例等の効果判定時での取り扱いが明確でない。ただし、これは治療プロトコルの目的によって、統一できない場合もあると思われる。

2) 骨病変の寛解の判定法、および骨病変を寛解の定義に含めることには問題がある(含めるべきでない?)。

3) Overall Survival や Event Free Survival の起算日を統一する必要がある。

D) 有害事象

1) anthracycline の総投与量は、年齢や原疾患のリスク、使用する製剤によって個別に設定する必要がある。血中濃度を測定し、pharmacokinetics をふまえた投与量設定も今後は考慮されるべきである。

2) VCR の投与制限は、総 bilirubin ではなく、直接 bilirubin 値に基づいて行うべきである。

3) 通常用いる毒性の判定基準はなるべく簡便なもの(SIOP による修正 NCI 基準など)とし、必要に応じて NCI-CTC JCOG 版を参照する、という形とする。

E) 同意・説明文書

1) 幼児児に対する assent、保護者に対する consent の書式は、プロトコルごとに異なる部分があるのはやむを得ないが、全体の規範となるモデルを作成する必要がある。

4. ワーキンググループで行うべき仕事

上記の議論をふまえて、ワーキンググループで検討・決定すべき事項として、以下のものがあげられた。

1) 臨床試験に用いる種々の用語の定義や治療効果の判定基準を統一する。

2) 小児特有の臓器機能の評価法を確立する。

3) 薬剤の投与量や投与方法については、プロトコル別にせざるを得ない点も多いが、可能な限り統一をはかる。

4) 有害事象の定義・判定基準と報告システムを確立する。前者については、NCI-CTC に準じるものとする。

5) 同意・説明文書の書式のモデルを作成する。

6) 成績の評価法を統一する。

7) プロトコルごとに対象年齢を定める。ただし、内科領域の年長児では登録漏れが生じる危険があり、何らかの対処が必要である。

次回(8月 24 日)までに、項目を分担して小児白血病リンパ腫臨床試験マニュアルの原案を作成する。(分担については後日堀部からメールで指示がある)

(文責: 瀧本哲也)

第2回堀部班マニュアルワーキンググループ会議 (平成14年8月24日 於東京)

出席者(敬称略)

生田(横浜市大)、磯貝(岐阜大)、康(埼玉小児医療セ)、佐藤(東北大)、瀧本(大津日赤)、
豊田(神奈川こども医療セ)、花田(埼玉小児医療セ)、堀部(国立名古屋)、盛武(宮崎医大)、
若園(京都桂)、渡邊(中通総合)、真部(東大医科研)、鶴澤(愛知医大)、市野(データマネジャー)

第3回堀部班マニュアルワーキンググループ会議 (平成14年10月14日 於東京)

出席者(敬称略)

磯貝(岐阜大)、佐藤(東北大)、瀧本(大津日赤)、多和(国立大阪)、豊田(神奈川こども医療セ)、
花田(埼玉小児医療セ)、堀部(国立名古屋)、盛武(宮崎医大)、若園(京都桂)、真部(東大医科研)、
鶴澤(愛知医大)、市野(データマネジャー)

1. 各委員から提示されたマニュアル案について検討した。

<A>用語の定義

1. 診断基準の定義(康)
2. 効果判定基準の定義(渡辺)
3. 髄外浸潤の評価基準(瀧本)
4. 分子生物学的診断の取り扱い(豊田)

薬剤投与量および投与方法

1. 薬剤投与量の決め方(小原)
2. 薬剤別投与方法(花田)
3. 髄注に使用する薬剤および施行時の注意点(磯貝)
4. 治療開始基準(小原)
5. 薬剤投与の変更基準(花田)
6. MTX大量療法の施行手順・注意事項・排泄遅延の評価及び対処法など(佐藤)

<C>治療効果判定に関する定義(生田)

<D>有害事象の評価法

- ・NCI-CTCに準じた小児版の作成(盛武)
- ・有害事象報告手順(多和)

<E>同意・説明文書(真部)

<F>研究成果の発表方法(鶴澤)

<G>名称、組織、研究計画書作成手順(堀部)

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

第1回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会議議事録

日時：平成14年10月19日（土）

場所：全共連ビル No.14 地下一階小会議室

出席 海老原康博、小川恵津子、駒田美弘、高瀬浩造、鶴沢正仁、橋本 互、原 純一、
藤本純一郎、堀部敬三、宮崎年恭（代）（五十音順、敬称略）

（欠席：中原一彦）

ワーキンググループ委員の紹介（自己紹介）が行われ、委員名簿に誤り、変更等がある場合には、駒田の方まで連絡をお願いしたい。

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班における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設置までの経緯について、主任研究者の堀部先生（国立名古屋病院小児科）より説明があり、協力の要請がなされた。

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の活動に際して、委員の追加について話し合われた。KYCCSG（九州・山口グループ）の委員を追加することが了承された。しかし、小児造血器腫瘍のマーカー検索を行っている外注検査会社（SRL、BML）に関しては、現時点に置いては委員としての参加は見合わすこととした。

今後の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の活動予定に関して討論され、まず「現状の把握」を行うことが了承され、本研究班の参加施設にアンケート調査を行うことが確認された。ついては、アンケート（案）の作成を鶴沢委員に依頼し、なるべく早い時期にアンケート調査を実施することとした。加えて、外注検査会社でのマーカー検索に関する情報（SRL：鶴沢委員担当、BML：駒田担当）、日本臨床検査標準協議会での「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」（中原委員、小川委員、橋本委員担当）、国内各共同研究グループ（CCLSG：鶴沢委員担当、JACLS：原委員担当、TCCSG：海老原委員、高瀬委員、藤本委員担当、KYCCSG：委員を推薦）、ならびに諸外国の現状（宮崎委員担当）に関しての情報収集を行うこととした。なお、「現状の把握」に関しては、次回のワーキンググループ会議に資料として提出していただき、検討することとした。

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に向けての基本的な考え方としては、以下の点について確認がなされた。

- ① 初発時における治療プロトコール決定に必要な免疫学的診断の標準化を行う。

再発の診断、あるいは微小残存腫瘍細胞の検出についての標準化は含めない。

② 日本臨床検査標準協議会、日本サイトメトリー学会、あるいは諸外国における標準化との整合性を保ちながら、本ワーキンググループでの作業を進める。

③ 標準化に際しては、免疫学的診断に必要な CD 抗原だけでなく、フローサイトメトリーによる検査の具体的手技（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）、検索する CD 抗原の組み合わせ（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）についても検討を加える。

④ 免疫学的診断に関して、その判定に関する標準化も大切である。

次回ワーキンググループ会議開催日程が話し合わせ、12月4日（水）17時より東京にて開催することとなった。

（文責 駒田美弘）

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

第2回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会議議事録

日時：平成14年12月4日（水）

場所：ルビーホール 11F「葵」

出席 海老原康博、小川恵津子、駒田美弘、高瀬浩造、鶴沢正仁、中原一彦、橋本 瓦、
原 純一、藤本純一郎、堀部敬三、宮崎年恭（代）
オブザーバー：清河信敬（五十音順、敬称略）

- 1 第2回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会議議事録も確認がされ、変更等があれば駒田まで連絡をお願いしたい。
- 2 ワーキンググループ委員の紹介が行われ、国立病院九州がんセンター小児科の永利義久先生が加わっていただいたことが了承された。
- 3 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化のための「現状の把握」に関する報告が各委員より、資料と共に行われた。

本研究班の参加施設へのアンケート調査の中間解析結果の報告（鶴沢委員）
中央診断を実施している施設群と検査会社に外注している施設群の両群間において、種々の質問項目の回答に差異が認められるかの解析を追加する。

外注検査会社でのマーカー検索に関する情報（SRL：鶴沢委員、BML：駒田）
BMLは使用抗体パネルを含めて資料提供がなされた。SRLからも同様の資料を提出していただく予定である。また、リンパ球サブセット解析と造血器腫瘍のマーカー解析の検査ラインが同じか、あるいは異なっているかの確認をする。

日本臨床検査標準協議会での「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」（中原委員、小川委員、橋本委員）

平成15年の4月くらいには、ガイドラインの骨子が完成する予定であることより、マーカー解析の検査材料・送付、試薬、試料、測定、データ解析、精度管理等の標準化については、日本臨床検査標準協議会の標準化ガイドラインを参考にさせていただく。

国内各共同研究グループにおける現状の紹介

（CCLSG：鶴沢委員）ALL、AML研究には、マーカーの規定は記載されていない。マーカー解析は、愛知医大にても行ってはいるが、多くの施設は検査会社へ外注をしている。

（JACLS：原委員）中央検査、診断（大阪大学、三重大学）を行っているが、CD45 gating方法は用いていない。また抗体のクローンは購入価格により決めていることが多い。

(TCCSG：海老原委員、高瀬委員、藤本委員) ALL の診断基準は記載されており決められてはいるが、推奨されている解析マーカーとの整合性が認められない。マーカー解析は、成育医療センター、東京医科歯科大学、および埼玉中央病院にでも行っているが、多くの施設は検査会社へ外注をしている。

(KYCCSG：永利委員) 解析すべきマーカーは決められているが、診断基準は決められていない。マーカーの解析は、九州がんセンター、各大学病院、および検査会社への外注により行われている。

諸外国の現状について (宮崎委員)

資料を用いての説明がなされた。今後は直接欧米の専門家との意見・情報の交換をする必要があると思われた。

- 4 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に向けての作業予定としては、
 - ① 各種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いて、平成14年度中に診断基準の原案を作成し、次回の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による検査の具体的手技（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4月頃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」に準じるかたちで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（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）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、その判定に関する標準化も必要である。特に検査会社へ外注した場合のデータの解釈に関しては、標準化が大切である。
- 5 次回ワーキンググループ会議開催日程が話し合わせ、平成15年4月に開催することとなった。

(文責 駒田美弘)

小児血液腫瘍の病理学的診断の標準化ワーキンググループ
第1回会議 議事録

日時：平成14年11月22日（金） 12:30～15:30

場所：ルビーホール 11階「葵」（東京駅八重洲北口）

出席：大島孝一、田丸淳一、中川温子、中峯寛和、藤本純一郎、北條 洋、吉野 正、堀部敬三

欠席：中村栄男

討議事項

1. 自己紹介を行うとともに、メンバー名簿記載内容の確認を行った。
2. ワーキンググループ設置の経緯説明
堀部班長より「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」の概略説明があった。根拠に基づく治療研究を行う上での診断の標準化の重要性について説明があり、それに基づいて各種のワーキンググループが設置された経緯が紹介された。
3. 病理学的診断の標準化ワーキンググループの目的
本ワーキンググループの目的が、根拠に基づいた小児悪性リンパ腫の臨床研究を推進するための病理学的診断の標準化を確立し、また、それを実現するための組織を構築することであることが了承された。
4. 病理学的診断の標準化ワーキンググループの目標
上記目的を達成するため、以下の5項目を目標に定めた。
 - 1) 小児リンパ腫各病型の病理学的診断の標準化案作成
 - 2) 病理中央診断体制の整備と実施協力呼びかけ（施設病理医への協力依頼文作成を含む）
 - 3) 診断用材料保管のルール案作成
 - 4) 情報の公開および共有に関する取り決め案作成
 - 5) 研究目的への材料保存および使用に関するルール案作成
5. 「4.」に記載された各項目について藤本より概略説明があった。
6. 「小児リンパ腫各病型の病理学的診断の標準化案作成」について
 - 1) 各プロトコルでの適合例を選択するための必須マーカーの決定と病型の正確な診断ならびに予後予測因子となる可能性のあるオプションマーカー（細胞マーカー、染色体所見、遺伝子所見を含む）の決定を行うことを基本方針とした。必須マーカーはまた、各施設での免疫染色における標準マーカーとしても利用可能なものにする。
 - 2) たとえば「バーキットリンパ腫とびまん性大細胞型リンパ腫の予後の比較」など副次的目標を達成するための研究とこの研究に直接関連しない付随研究を区別する必要がある、との意見が出された。
 - 3) 染色方法の標準化が可能かどうかについては、各種条件が大きく異なるので困難であるとする意見が大半であった。ただ、各グループでの標準的染色法についての情報は把握しておく必要があるとの意見が出された。
 - 4) 「免疫学的診断の標準化ワーキンググループ」の活動が紹介され、フローサイトメーター解析についての情報も病理ワーキンググループの活動に反映させる方針とした。
 - 5) 現在作成中の各プロトコルにおける病理関連部分については、会議で出た意見を参考にしながら、分担を決めて案を作成することにした。なお、ALCL99については、すでに進行中の病理ガイドラインについて改良すべき点がないかを審議する。
 - (1) 成熟Bリンパ腫プロトコル：大島、北條
 - (2) リンパ芽球性リンパ腫プロトコル：中川、藤本
 - (3) ALCL99：中村
7. 「病理中央診断体制の整備」について
 - 1) 「病理判定委員会」ならびに「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ことについての案が提出され了承された。
 - 2) 「病理判定委員会」は本ワーキンググループのメンバーがあたることが了承された。
 - 3) 「病理中央事務局」を国立成育医療センター研究所内に置くことが了承された。

- 4) 日本病理学会・小児腫瘍組織分類委員会での小児悪性腫瘍治療研究への対応方針が紹介され、同委員会から選出された委員による病理監査委員会を設置する案が了承された。
 - 5) 病理中央診断の実施にあたっては、臨床研究の意義について各施設の病理医のみならず研究に参加する小児科医の意識を高めることが重要であるとの意見が出された。この意義については後述する材料保管ルールを併記した協力要請文を作成する方針が決定された。
 - 6) 診断書様式を統一する方向で考えることにした。また、情報の流れについても整理する必要があるとの意見が出された。
 - 7) 病理中央診断体制の概要説明ならびに協力要請文については、藤本が原案を作成し全員で討議することとした。
8. 「診断用材料保管のルール案作成」および「研究目的への材料保存および使用に関するルール案」について
- 1) CCLSG、JPLSG および TCCSG の各研究グループにおける現状が紹介された。
 - 2) 中央診断用材料保管についてはルールを作成する必要があることが確認された。
 - 3) パラフィンブロックの貸し出しは施設の病理側にとっては難しい場合が多く、原則不可とするところも多いとの意見が出された。
 - 4) JPLSG では HE 染色および未染 10 枚を基本としている状況が紹介され、現実的な材料提出の方法であるとの意見が出された。
 - 5) 提出された材料は少なくとも病理判定委員会での最終結論が出るまでは保管すべきであるとの意見が出された。
 - 6) 新鮮生材料で提出された場合、解析終了後の取り扱いについてもルールを定める必要があるとの意見が出た。
 - 7) 採取された材料が、病理中央診断を目的として外部施設に搬送されることについて同意書に記載すべきであるとの意見が出された。
 - 8) 解析終了後に材料を将来の研究用に保存するか否かについてもルールを作成する必要があるとの意見が出された。また、研究用に保存する場合、その趣旨を同意書へ盛り込む必要があるとの意見が出された。ただ、これはいわゆる「包括的同意」に該当するものであるため、施設の倫理委員会により対応が異なる可能性が指摘された。
 - 9) 付随研究については、各プロトコル実施の同意書とは別に同意書を取る方針であることが紹介され確認された。
 - 10) 保管、使用に関しては透明性を持たせた運用を行う必要があるとの意見が出された。また、国立成育医療センター内に材料保存センター構想が計画中である旨の紹介があった。
 - 11) 以上の意見を参考にして、材料保管についてのルール案を藤本が作成することとした。
9. 「情報の公開および共有に関する取り決め案」について
- 1) 本研究事業を行うにあたっては、事業の透明性確保、情報の公開および情報の共有が重要であることが認識された。
 - 2) 病理診断報告書を担当小児科医のみならず施設病理医へも送付することが重要であるとの意見が出された。
 - 3) 診断が困難だった症例についての診断経緯などの情報をホームページ掲載や公開セミナーなどで発信する案が出された。
 - 4) 成果の発表についてもルールを定める必要があるとの意見が出された。
 - 5) これらの意見を基に、情報の公開および共有に関する取り決め案を藤本が作成することとした。
10. 今後の予定について
- 1) プロトコル完成を来春に設定しているとの堀部班長発言があり、本ワーキンググループもそれに向けて作業を行うことが了承された。
 - 2) 第2回ワーキンググループ会議を12月20日（金）、名古屋にて開催することとした。なお、JPLSG 症例の病理中央診断をパイロット的に行うことが了承され、会場および時間決定は名古屋のメンバーがあたることとした。

小児血液腫瘍の病理学的診断の標準化ワーキンググループ
第2回会議 議事録

日時：平成14年12月20日（金） 11:00～16:30

場所：愛知県がんセンター病院3階、総合診断室および臨床検査部技師室

出席：大島孝一、田丸淳一、中川温子、中峯寛和、中村栄男、藤本純一郎、北條 洋、吉野 正、
瀧本哲也

討議事項

1. 第1回会議議事録（案）を承認した。
2. 病理学的診断の標準化について
 - 1) 全般的なこと
 - (1) 未染切片の必要枚数は20枚（HE染色標本は不要）とするのが適切であるとの意見で一致した。
 - (2) ホルマリン固定不良、切片作成時の不良等の材料不良により染色所見が不適切な場合、どこまで診断すべきかの基準を決めるべきであるという意見が出された。
 - (3) 非定型的なマーカー発現を示す症例の取り扱いについては、具体的な例を典型例とは別にまとめて記載する、その都度検討し決定するなどのルールを作成すべきである等の意見が出された。
 - (4) 各病型で検討すべきマーカーをレベル分けすることとする。
 - 2) 成熟Bリンパ腫・白血病
 - (1) 必須マーカーを、CD20, CD79a, CD3, TdT, MIB1 とする。
 - (2) 追加マーカーレベル1を、CD10, BCL2, BCL6 とする。
 - (3) 追加マーカーレベル2を、Mum1(IRF4), EBウイルス(ISH)とする。
 - (4) 上記の追加マーカーは後方視的な予後調査の候補として考える。
 - (5) DNA解析についてはFISH解析による転座証明が有望だが、パラフィン切片での検出技術は完成していない。完成を待って検討してはどうか、との意見が出された。また、long PCR等によってMYC等の転座を証明する方法もあるが、パラフィン切片からの証明は難しく新鮮材料が必要となる。したがって、すべての例に当てはめるわけにはゆかない、という意見が出された。
 - (6) 「50%以上陽性の場合を陽性と判断する」という表現は病理の立場からは相応しくない、との意見について、これは白血病でのフローサイトメーター判定を意味しているとの説明がなされた。
 - 3) リンパ芽球性リンパ腫
 - (1) 必須マーカーを、CD20, CD79a, CD3, TdT, MPO とする。
 - (2) 追加マーカーについては、MIB1, CD45RO, CD56, 接着分子, BCL6等の候補が出されたが、意見の一致を見なかったため検討事項とした。
 - (3) TdT陽性率が症例ごとにばらつきが大きいのが、これの生物学的な意義を検討してもよいかも知れないとの意見も出された。
 - (4) 上記を踏まえ、研究目的のマーカーを含め検討事項とする。
- 3) ALCL
 - (1) ALCL99の必須マーカー、追加マーカーは適切であるとの意見で一致した。
 - (2) ALK陰性例の取り扱いについては、Hodgkinリンパ腫との異同を含め依然として混乱している状況があることで認識が一致した。
 - (3) 亜型の定義について検討する必要性が指摘され、検討することとした。
3. 施設からの患者材料の提供、保管、廃棄などの規則について
 - 1) 藤本から患者材料の提供、保管、廃棄などの規則（案）、施設病理部門への依頼文（案）が紹介された。以下、その要約を示す。
 - (1) 材料提供依頼、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。

- (2) 提供を受けた材料は中央診断終了までは保管することを原則とする。
 - (3) 診断結果は、患者担当医のみならず病理部門にも通知する。
 - (4) 新鮮材料の場合、解析終了後も保存することが望ましいが、これは別途同意を取る必要がある。
 - (5) (4) で、同意が得られなかった場合破棄する必要があるが、破棄方法についても規則が必要である。
- 2) 上記説明について、以下の意見が出された。
- (1) HE 標本、免疫染色標本、余った未染切片については返却せず、保管することが望ましい。これについては、ほとんどの病理が納得すると考えられる。
 - (2) 提供を受けた施設から染色結果について問い合わせがあった場合は、貸し出しを行い回収するという規則を作ればよい。
 - (3) 「新鮮材料の解析終了後の継続保存」すなわちリンパ腫病態解明に向けた組織バンク的な保存はぜひ進めるべきであるとの意見で一致した。ただ、この方針を具体化するには、病理組織のみならず末血や骨髄血を含む患者材料の研究目的保存についての全体的な方針が必要である、との意見で一致し、倫理的配慮を含み JPLSG 全体で方針作成を依頼することが適当である。
- 3) 上記の意見を踏まえ、(1) 材料提供、保管についての規則案を書き直すこと、(2) 堀部班長に材料保存の基本方針作成を依頼すること、とする。

4. 患者情報の取り扱いについて

- 1) **ALCL99** プロトコルを実施するにあたって施設の IRB 審査で指摘された個人情報の施設外持ち出しに関する問題点について瀧本より説明があり、氏名をイニシャル表記する案が提示された。また、材料の保存期間についても明記すべきであると指摘されたこと、患者への説明文には **ALCL** の病態解明および **MRD** 検出を目的に材料保存を行うと謳っているが、詳細説明には **MRD** 検出のための保存のみが記載されている点についても説明があった。
- 2) これに対し、生年月日はどうなのかといった個人情報ほどこままでを指すのかについて明確にする必要があるとの意見が出された。
- 3) 病理の立場としては、取り違えを防ぐ最も確実な方法は氏名である意見が多かった。
- 4) 匿名化の必要があるのなら、材料を一度一箇所（たとえば、病理中央事務局や JPLSG 中央事務局）に集め記号化して各病理センターに送付する、という案も示された。
- 5) 4) の方法は、新鮮材料では運営が難しいこと、診断確定まで余分な時間がかかることなどの意見が出された。
- 6) 研究目的への保存については、上述「3. 施設からの患者材料の提供、保管、廃棄などの規則について」と同様、病理ワーキンググループのみで結論を出すべきではないとの意見で一致した。
- 7) 病理ワーキンググループの役割は、診断方法およびそのシステム構築といった実務的な方針を決定することにすべきであり、上記の各種問題は治療研究全体に関わることなので、JPLSG 全体としての方針を出すべきであるとの意見で一致した。
- 8) 病理ワーキンググループとしては、全体の方針に従い診断システム構築に協力することで了承した。

5. JACLS 病理中央診断への参加

- 1) 今回、JACLS 病理中央診断会議へパイロット的にワーキンググループとして参加した。
- 2) この過程で、今後のシステム構築、研究項目について有用な情報が得られワーキンググループ会議での討議の中に反映された。

小児血液腫瘍の病理学的診断の標準化ワーキンググループ
第3回会議 議事録

日時：平成 15 年 3 月 12 日（水） 13:00～15:00

場所：東京フォーラム E002 会議室

出席：大島孝一、田丸淳一、中川温子、中峯寛和、中村栄男、藤本純一郎、北條 洋、堀部敬三

欠席：吉野 正

審議事項

1. 第2回会議議事録（案）を承認した。

2. 病理中央診断実施にあたっての財政基盤

病理中央診断実施にあたっての財政基盤については、可能な限り研究費から支出する方針であるとの基本的な考えが堀部班長から示された。討議の結果、来年度予算で 300 万円を計上することとした。

3. リンパ芽球性リンパ腫の診断に用いるマーカーの標準化

1) 前回までに、CD20, CD79a, CD3, TdT, MPO を必須マーカーに定めることが決定されていたが、追加マーカーの必要性等について討議した。

2) 骨髄球系腫瘍の鑑別等に CD43 が有用であると判断されるため、CD43 を必須マーカーに追加することが了承された。

3) Blastic NK cell lymphoma 等の鑑別に有用な CD56 も考慮すべきとの意見が出され、追加マーカーとして加えることで了承された。

4) その他のマーカーを追加すべきかどうかを検討した結果、あえて決定せず将来新たなマーカーが発掘されたときに備えて保存することが適当であるとの意見で一致した。

4. 追加マーカーの実施方法

1) 追加マーカーの実施を各グループの病理センターで行うか、あるいは一箇所に集中して行うかについて討議した。

2) 必須マーカーの範囲で診断が確定できる場合、追加マーカーまで実施する必要性のある場合等、症例ごとに対応が異なることが予想されるため、その判断は各グループの病理センターに委ねることが適切であるとの意見で一致した。

3) すなわち、2) の方針に従った後の未使用切片については中央管理し、追加マーカーの実施範囲および実施施設については病理判定委員会での討議を経て決定することとした。

4) なお、未使用切片の保管にあたっては空気との接触を極力避ける対策を取る必要性が確認された。

5. 非定型例の取り扱いについて

1) 組織所見あるいは細胞マーカー所見が非定型であった場合の診断方法について討議した。

2) このような症例に積み重ねによって新たな疾患概念が確立できる場合もあることから、プロトコルで扱えるように配慮することが重要であるとの意見で一致した。

3) 上記の結論に基づき、「B 細胞系非ホジキンリンパ腫治療研究計画書」、「3.1 適合条件」の病型に「(4) B cell lymphoma, NOS」を追加し、その説明を「9.3 病型説明および診断指針」に追加する案を本ワーキンググループとして提案する。

4) 非定型例を含め、診断が困難な症例の場合、病理判定委員会をコンサルテーションシステムとして有効に利用することが望ましい。

5) 非定型例の診断にあたっては、その診断に至った経緯を十分に記載することとする。

6. 材料不良時の取り扱いについて

1) 送付されてきた材料が不良で正確な診断を下すことができない場合の対応について討議した。

2) 材料不良が生じる原因は、大きく分けて、(1) 組織固定の段階および(2) パラフィンブロック作成から切片作成の段階が考えられる。後者の場合は再薄切あるいはパラフィン包埋やり直し等で対応が可能だが、前者の場合は対応ができずもっぱら採取する施設の病理部門の力量に依存している。

3) 従って、材料不良が考えられる場合は、各グループの病理センターが個別に各施設へ問い合わせる等の対応が現実的であるとの意見で一致した。

4) この件については、病理学的審査の具体的方法の項目として記載することとする。

7. 各プロトコール記載内容についての検討

1) リンパ芽球性リンパ腫プロトコール、「1.1 適合条件」の「附：有用なマーカーを表に示す。」は削除するよう依頼する。

2) リンパ芽球性リンパ腫「病期 III」プロトコールに記載されている縦隔腫瘍残存の組織学的判定について討議した。「腫瘍細胞なし」という判定は非常に難しい、再度開胸手術をすることによる程度臨床家が同意するか疑問である、等の意見が出された。残存腫瘍の判定には PET 等の方法の導入も考慮しながら慎重な対応を希望する旨を本ワーキンググループの意見として提出することとした。

3) 患者本人あるいは代諾者への説明文案（リンパ芽球性リンパ腫プロトコール）の「病理中央診断について」に記載されている文面を「LBL のよりくわしい検討をするために・・・」等に変更すべきとの意見が出され、提案することとした。

4) 3) と関連するが、病理中央診断を行うための検体の施設外への搬送は、治療プロトコールへの参加同意を求める以前に発生する事項であるため、生検等の検体採取を行う前に検体の施設外搬送の同意を取る必要がある、との意見で一致した。プロトコールでの記載はこのままとし、生検等の検体採取を行う前に検体の施設外搬送についての同意を求めることが望ましい旨を本ワーキンググループの意見として提出することとする。

8. 病理中央診断報告書書式の統一

1) JACLS の病理中央診断報告書を見本とした報告書書式（案）が提出された。

2) 病型については、代表的な病型を前もって記載しておきチェックを入れる方法がよいと結論した。

3) 細胞マーカーについては、必須マーカー項目と追加マーカー項目をすべて記載しておく方法がよいと結論した。

4) 氏名等の個人情報の取り扱いについては、最終診断書発行の段階では記号化して記入することになることが判明した。

9. 個人情報の取り扱いに関する病理固有の問題について

1) 病理中央診断を目的として検体を最初に受け取る際には、氏名が判明していることが多いが、JPLSG データセンターに登録された後は、各研究グループでの固有の記号および治療プロトコール上での記号が確定される、との説明があった。

2) 病理側はその方針に従うことを確認したが、切片等には施設ごとに異なる患者情報が書き込まれている可能性が高い（氏名、施設病理登録番号のすべてあるいはその一部など）。

3) 従って、検体については、病理中央事務局で病理側固有の記号を決定して記載あるいは貼付けし保管することが望ましいとの意見で一致した。

4) 使用するラベルについても入手先等の情報が提供された。

10. 検体の依頼・保管・返却ルール、病理中央診断実施に関わる取り決め、施設病理医への協力依頼文などについては原案が示されたが、大島、中川および藤本の3名で検討し再度提出することとなった。また、病理診断依頼書、登録の流れなどについては、堀部班長と再度検討することとした。

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)
「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班
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
第1回会議 議事録

平成15年2月9日(日)12:00～16:00 東京国際フォーラム会議室G-406

出席者:伊藤悦朗(代理)、金子安比古、高橋浩之、滝 智彦、田代 聡、林 泰秀、堀部敬三、松崎彰信、森本 哲、横田昇平(五十音、敬称略)

1. ワーキンググループ委員の紹介(自己紹介)が行われ、委員名簿の誤り、変更等をチェックした。
2. 「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班における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設置までの経緯について、主任研究者の堀部先生(国立名古屋病院小児科)より説明があり、協力の要請がなされた。
3. このワーキンググループの活動に際して、委員の追加の必要性について話し合わせ、外注検査会社(SRL, BML等)、検査機器会社に関しては、現時点においては委員としての参加は見合わせることとした。
4. 本邦の各治療グループの分子診断の現状について、JACLS(田代、堀部)、TCCSG(高橋)、CCLSG(金子、横田)、九州グループ(松崎)、京都府立医大(森本)より報告があった。現状ではほとんどのグループは染色体検査のみ必須で、FISH、DNA index、キメラ遺伝子の解析は各施設に任されていた。JACLSのみは、ALLのキメラ遺伝子とDNA indexは必須検査になっており、プロトコルに組み込まれていた。
5. 下記の如く役割分担(下線は責任者)がされて、分担責任者が担当領域の標準化について素案を呈示し、それについて討議された。分子診断の標準化に向けての基本的な考え方としては、以下の点について確認がなされた。尚、詳細な各論については今後さらに煮詰めていく予定である。
 - 1) 染色体検査は保険収載されており、どの疾患でも必須検査である。但し、ALLに関しては、分析の成功率が低いため他の検査方法との併用が必要である。
 - 2) その他の検査項目については、保険収載されていないこともあり、必要度に応じたランク付けを行い、ランクA(必須検査項目 例:BCR-ABL, MLL)、ランクB(推奨検査項目 例:TEL-AML1)、ランクC(参考検査項目 例:E2A-PBX1)の3項目に分けた。さらにまだ根拠に乏しく研究段階のものをランクS(研究検査項目 例:FLT3異常、AML1変異)とした。
 - 3) 検体採取法と送付方法が検査の成功率に大きく影響することが指摘され、マニュアル化する必要性が確認された。

<役割分担>

- 1) 細胞遺伝学的診断:染色体とFISH(金子、田代)
- 2) 分子生物学的診断:(1)診断と治療に必要な検査:診断基準(初診)ALL(滝、高橋)、AML(伊藤、田代)、NHL(金子、森本);寛解および再発の診断(MRDを含む)(横田、高橋、森本、松崎)
(2)検査法:検体採取と輸送、サザン、その他(森本、金子)、PCR、RT-PCR(滝、伊藤)、real-time PCR(松崎、滝)、MRD(Ig, TCRを用いた genomic PCR)(横田、高橋)

IV. 資料

小児白血病リンパ腫臨床試験プロトコールマニュアル案(平成14年12月21日作成)

平成14年度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」(H14-効果(がん)-031)

小児白血病リンパ腫臨床試験 プロトコールマニュアル案

平成14年9月11日 第1版作成

平成14年10月4日 改訂

平成14年10月13日 改訂2版

平成14年10月31日 改訂3版

平成14年12月21日 改訂4版

JPLSG

プロトコールマニュアルワーキンググループ

生田孝一郎、磯貝光治、小原 明、康 勝好、佐藤 篤、瀧本哲也、多和昭雄、鶴澤正仁、

豊田恭徳、花田良二、真部 淳、盛武 浩、若園吉裕、渡辺 新、堀部敬三

目次

- I はじめに
- II 研究計画書の構成
 - 1. カバーページ
 - 2. 構成と内容
- III 診断基準
 - 1. 急性白血病の診断基準
 - 2. 臓器浸潤の評価基準
 - 2-1. 骨髄浸潤
 - 2-2. 中枢神経系(CNS)浸潤
 - 2-3. 肝浸潤
 - 2-4. 脾浸潤
 - 2-5. 腎浸潤
 - 2-6. 骨浸潤
 - 2-7. 辜丸浸潤
 - 2-8. リンパ節浸潤
 - 2-9. 縦隔浸潤
 - 2-10. 皮膚浸潤
 - 3. 免疫学的診断
 - 4. 細胞遺伝学的診断
 - 5. 分子生物学的診断
- IV. 治療研究参加症例適格基準
 - 1. 症例適格基準
 - 2. Performance statusの評価法
- V. 薬剤の投与量および投与方法
 - 1. 薬剤投与量の決め方
 - 1-1. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方
 - 1-2. 投与量の誤差および端数の取り扱い
 - 1-3. 乳児における薬剤投与量の決め方
 - 1-4. 肥満児の取り扱い
 - 1-5. Down症児の取り扱い
 - 2. 各薬剤の有効数字と溶解方法
 - 3. 髄注に使用する薬剤および施行上の注意点
 - 3-1. 薬剤の種類と投与量
 - 3-2. 溶解方法
 - 3-3. 髄注に用いるHDC製剤について
 - 3-4. 具体的手順と処置の対応
 - 4. MTX大量療法の方法
- VI. プロトコル治療開始、変更、中止、および完了基準
 - 1. 治療開始基準
 - 2. 治療変更基準
 - 2-1. 用語の定義
 - 2-2. 薬剤別変更基準
 - 3. 治療中止基準
 - 4. 治療完了基準
- VII. 治療効果判定に関する用語の定義
 - 1. 寛解の定義
 - 2. 再発の定義

VIII 治療成績の評価に関する用語の定義

1. 寛解導入率
2. 無イベント生存率
3. 無病生存率
4. 再発率
5. 有害事象発生割合
6. 症例の研究中止基準
7. 研究脱落基準
8. 研究逸脱基準
9. 統計学的評価法

IX 有害事象の評価と報告

1. 有害事象の評価方法
2. 有害事象の報告手順

X 倫理的事項

XI 研究組織

XII 研究成果の発表方法

付表

1. 共通毒性基準項目一覧(NCI-CTC)
2. ヘルシンキ宣言
3. 同意書書式例
4. 有害事象判断基準
5. 年齢別検査値正常範囲
6. AE/AR/ADR緊急報告書(72時間以内)
7. AE/AR/ADR報告書
8. Performance Status Scale (ECOG PS score, Lansky Score, Intfant Score)