

20030442

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成16(2004)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15年度の研究成果をまとめたものである。平成14年度に開始された本研究班は、小児造血器腫瘍の根拠に基づく医療（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。そこで、本研究事業で行う臨床試験を国内すべての小児がん研究グループの共同研究として位置づけて新たな研究組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）が設立された。これにより白血病・リンパ腫の臨床試験が全国規模で推進され、より多くの症例登録が可能になるとともにわが国の治療の均てん化に寄与するものと思われる。

本研究事業では、臨床試験の質の向上を目指して各種診断およびプロトコール作成手順の標準化、データセンターの整備、倫理的諸問題の解決に取り組んでいる。また、これらを土台として臨床試験の実施を計画推進しており、本年度に最初の独自の臨床試験である難治性乳児白血病を対象としたMLL03臨床試験を開始することができた。今後、これらの基盤整備や臨床試験を推進することによりJPLSGが国際的に評価される研究グループに育つことを願って止まない。

関係各位には、本研究班の趣旨と活動にご理解いただき、わが国の新しい小児がん臨床研究体制の確立と研究推進に向けてご尽力賜れば幸いである。

平成16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	
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	8
瀧本 哲也	
2. 小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究.....	14
土屋 滋	
(資料1) 保存検体と分譲に関する規約(案)	20
3. 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究	25
駒田 美弘	
4. 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究	28
藤本 純一郎	
5. 小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関する研究	31
林 泰秀	
6. 乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究	35
石井 榮一	
7. 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	37
標準的治療法の確立に関する研究	
土田 昌宏	
8. 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	39
月本 一郎	
9. 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	43
鶴澤 正仁	
10. 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	46
豊田 恭徳	

11. 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	48
堀部 敬三	

III. 会議記録

1. 全体会議

第1回（班会議、平成15年6月21日）プログラム	51
--------------------------------	----

資料 1. 学会報告：第14回 I-BFM-SG 年次総会

ALL	土田昌宏	53
再発 ALL	小原 明	55
乳児、診断研究	石井榮一	58
AML、研究体制	堀部敬三	63

2. 特別講演：“Current diagnosis and treatment of

non-Hodgkin's lymphoma” Prof. Alfred Reiter... 67

第2回（合同班会議、平成15年11月2日）プログラム	68
----------------------------------	----

2. コアメンバー会議（第6回、第7回）	71
3. 倫理問題ワーキンググループ会議（第1回～第3回）	85
4. 免疫診断ワーキンググループ会議（第3回）	91
資料 急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネル(案)	93
5. 分子・細胞遺伝学的診断ワーキンググループ会議（第2回）	94
6. JPLSG 病理委員会	104
7. JPLSG 運営委員会（第1回～第4回）	105
8. JPLSG 登録準備委員会	123
9. JPLSG 代議員会	125

IV. 資料

1. 小児白血病リンパ腫グループ（JPLSG）規約	132
2. JPLSG 役員名簿	139

V. 研究組織・参加施設一覧	141
----------------------	-----

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	149
--------------------------	-----

I. 総括研究報告

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）
総括研究報告書

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 センター長

研究要旨 小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験を実施するための基盤整備とそれを基に計画された試験を実施した。より多くの症例登録を可能にするために本事業で行う臨床試験を国内すべての小児がん研究グループの共同研究として位置づけ、新たな研究組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）を設立して組織整備を行った。倫理的問題検討WGでは、検体の保存とその利用に関して規約および手続き方法を考案した。診断の標準化に向けて免疫診断WGでは診断用マーカー解析パネル（案）を決め、マーカー解析に用いる抗体の反応性の比較検討を開始した。分子・細胞遺伝学的診断WGでは、検体の採取、運搬、保存等の標準化と遺伝子検査の診断必要度に応じたランク付けを行った。臨床試験の進捗状況は、欧州グループと共同で未分化大細胞型リンパ腫に対する臨床試験 ALCL99 では21例の登録が得られたほか、乳児 MLL 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病（ALL）を対象とした臨床試験 MLL03 が開始された。Ph1-ALL、成熟B細胞型リンパ腫、リンパ芽球型リンパ腫に対する各臨床試験は現在審査中である。また、急性骨髄性白血病（AML）は、新たなリスク分類に基づいた臨床試験を立案中である。

分担研究者氏名

石井榮一 佐賀大学医学部小児科 助教授
駒田美弘 三重大学医学部小児科 教授
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
月本一郎 東邦大学医学部第一小児科 教授
土田昌宏 茨城県立こども病院 副院長
土屋 滋 東北大学加齢医学研究所発達病態
研究分野 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
林 泰秀 群馬県立小児医療センター副院長
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

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。そのために引き続き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。

A. 研究目的

本研究事業は、小児白血病およびリンパ腫に

B. 研究方法

- より多くの症例登録を可能にするために本事業で行う臨床試験を国内すべての小児がん研究グループの共同研究として位置づけ、新たな研究組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）を設立して組織整備を行った。
- 小児白血病研究会（JACLS） ALL-02 臨床試験のデータ管理を通じて問題点を抽出

し、プロトコール作成およびデータ管理に関する手順書を改良した。

3. 倫理的問題を検討するためのワーキンググループを作り、検体の保存とその利用に関して規約および手続き方法を考案した。
4. 免疫学的診断標準化ワーキンググループにおいて「小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネル(案)」を決め、マーカー解析に使用される標識モノクローナル抗体の反応性の比較検討を開始した。
5. 分子・細胞遺伝学的診断標準化ワーキンググループを立ち上げた。検体の採取、運搬、保存等の標準化と遺伝子検査を診断上の必要度に応じたランク付けを行った。
6. 病理学的診断事務局を設置し、ALCL99登録例の病理中央診断を行った。また、病理診断基準の妥当性を検討および病理検体保存の手順書の作成を開始した。
7. 小児未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)の臨床試験ALCL99の実施を継続した。
8. 乳児 MLL 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病(ALL)に対して造血幹細胞移植の早期導入の有用性を検証する臨床試験MLL03を開始した
9. フィラデルフィア染色体(Ph¹)陽性 ALL、成熟 B 細胞性腫瘍、リンパ芽球型リンパ腫に対する臨床試験を計画し、実施に向けた手順書を作成した。
10. 小児急性骨髄性白血病(AML)に対する臨床試験の立案を開始した。

(倫理面への配慮)

臨床試験を実施するにあたって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ことを必須条件とした。また、検体保存および研究利用について別途規約および

手順書を作成した。

C. 研究結果

1. 共同研究組織の設立

国内にある5つの小児がん研究グループに属する204施設の参加を得てグループ間共同研究を推進する組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を設立した(図1)。規約および各種委員会を整備し、質の高い臨床試験の遂行が必要な組織を構築中である(資料参照)。

2. データセンター

昨年度国立名古屋病院臨床研究センター内に設立したデータセンターにおいて JACLS ALL-02 治療研究のデータ管理を行った。2月29日現在、373例の症例登録があり、これらの登録作業および症例報告用紙の回収、報告内容の検証をする過程でデータの品質管理における問題点を明らかにして解決策を検討するとともに、作業の効率化を図るために手順書を改良した。また、ALCL99のデータ管理においては欧州のALCL99データセンターと連携してデータクリーニングを行った。

3. ワーキンググループ

今年度新たに倫理問題検討ワーキンググループ(WG)とALLの治療層別法の標準化WGを立ち上げた。倫理問題検討WGでは、特に小児患者の検体保存と研究目的での使用のあたりの問題点を抽出し、匿名化、説明と同意の取得、検体保存施設、検体供給、検体保存期間、研究審査委員会等について検討し、これらに関する規約および手続き方法を考案した。ALLの治療層別法の標準化WGでは、次年度の取り組みに向けて今までの各小児白血病研究グループの治療戦略とその成果を検討した。プロトコールマニュアルWGでは、各治療研究計画書作成過程やALL-02データ管理で明らかとなった問題点を踏まえてマニュアルの改訂を行った。免疫WGでは、アンケート結果で検査方法、結果判定基準などに施設間で相違が認められたことから、

まずはマーカーパネルの統一を図るため「小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネル(案)」を決め、マーカー解析に使用される標識モノクローナル抗体の反応性の比較検討を開始した。分子・細胞遺伝学的診断標準化WGでは、検体の採取、運搬、保存等の標準化と遺伝子検査を診断上の必要度に応じたランク付けを行った。病理診断WGは、病理学的診断事務局を設置し、ALCL99に登録された20例について病理中央診断を行い、さらにパリにて欧州との合同中央診断判定を行った。また、病理診断基準の妥当性を検討および病理検体保存の手順書の作成を開始した。

4. 臨床試験の計画書策定と実施

小児未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)については、欧州小児リンパ腫グループの臨床試験ALCL99に参加し、試験を継続し、21例の登録があった。乳児 MLL 遺伝子再構成陽性 ALL を対象に造血幹細胞移植の早期導入の有用性を検証する臨床試験 MLL03 を本年2月に開始した。また、以下の5つの臨床試験については、実施計画書を作成し、現在審査委員会の承認待ちの状態にある：小児 Ph⁺-ALL に対する造血幹細胞移植を前提とした治療戦略における imatinib mesylate の有用性を検証する PhALL03 臨床試験、小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する短期集中型プロトコル B-NHL03 臨床試験、その付随研究として顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の予防的投与の有用性に関するランダム化比較試験、小児リンパ芽球型リンパ腫(LBL)に対する標準的治療法の確立ために BFM プロトコルを土台とした臨床試験 LBL03。一方、小児急性骨髄性白血病(AML)に関しては Down 症に伴う AML と急性前骨髄球性白血病については独立した治療研究を行うこととし、その他の AML を染色体と治療反応性に基づいてリスク分類し治療戦略の層別化した臨床試験を作成中である。

D. 考察

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)は、難治性稀少疾患である小児白血病・リンパ腫の標準治療確立のために国内すべての小児白血病グループが共同して臨床研究を実施する組織であり、これによりわが国の小児がん治療にエビデンスに基づいた統一的な標準治療が確立するものと期待される。質の高い臨床試験実施に向けて診断を標準化し、プロトコル作成の手順や倫理指針を作成中である。とりわけ、検体保存とその研究利用は、今まで主に担当医師の裁量で行われていた分野であり、これに関して規約と手順を決めることは倫理的配慮に乏しかったわが国の臨床研究において画期的なことと思われる。

また、臨床試験の科学性と倫理性を担保するために、臨床試験の実施には実施計画書を日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の審査承認を必要とすることにした。しかし、研究審査検討委員会の活動開始が今年度6月であったこと、プロトコルの完成度が低く改訂を繰り返す必要があり承認までに時間を要したことなどの理由で MLL03 の試験は開始されたものの計画した多くの臨床試験の開始が滞っているのが現状である。今後、質の高いプロトコルデザインと実施計画書を迅速に作成できる体制と手順の確立が必要であると思われる。

データ管理については、新規試験での実施は少ないものの、全国の40%の症例を捕捉するとされる小児白血病研究会の ALL-02 臨床試験のデータ管理の経験を通してさまざまな問題点が明らかにされており、引き続き参加施設の啓蒙とともに臨床試験支援が必要と考えられた。

E. 結論

小児造血器腫瘍の臨床試験を実施するにあたって引き続き基盤整備を行った。既存の小児白血病研究ループに広く受け入れられる研究を推進するために共同研究組織 JPLSG を設立し、臨床

試験体制と標準化の手順がより明確化された。
この基盤の上に MLL03 臨床試験が開始され、これに続いて計画された臨床試験の実施が可能である。今後、この基盤を土台にして稀少難治性の小児期悪性腫瘍の治療法確立のための臨床試験が容易に実施可能になるものと期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H, Yoshino T, Takimoto T, Horibe K, Ueda K. Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan; a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer*. 2004;40(5):725-33.
2. Horibe K. Education Program 22, Treatment strategy of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Education Program Book, The 65th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology and the 45th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Hematology. 2003.
3. 堀部敬三 小児白血病・リンパ腫多施設共同研究の今後の方向性 日小血会誌 17: 508-511, 2003.
4. Yagi T, Morimoto A, Eguchi M, Hibi S, Sako M, Ishii E, Mizutani S, Imashuku S, Ohki M, Ichikawa H (2003) Identification of a gene expression signature associated with prognosis of pediatric AML. *Blood* 102: 1849-56.
5. Tsutsumi S, Taketani T, Nishimura K, Ge X, Taki T, Sugita K, Ishii E, Hanada R, Ohki M, Aburatani M, Hayashi Y (2003) Two distinct gene expression signatures in pediatric acute lymphoblastic leukemia with *MLL* rearrangements. *Cancer Res* 63: 4882-7.
6. Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, Tsuchida M, Sugita K, Ida K, Hayashi Y. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with *MLL* rearrangements and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 2004; 103(3): 1085-8.
7. Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H, Koga Y, Kinukawa N, Ishii E, Hara T. mRNA expression of apoptosis-associated genes in infant acute lymphoblastic leukemia: low Fas expression is an independent predictor for poor prognosis. *Leukemia* 2004;18(2):365-8.
8. Mori T, Kiyokawa N, Shimada H, Miyauchi J and Fujimoto J. Anaplastic large cell lymphoma in Japanese children: Retrospective analysis of 34 patients diagnosed at the National Research Institute for Child Health and Development.. *Br-J-Haematol*, 2003 Apr;121(1):94-6.
9. Mimori K, Kiyokawa N, Taguchi T, Suzuki T, Sekino T, Nakajima H, Saito M, Katagiri-U Y, Isoyama K, Yamada K, Matsuo Y and Fujimoto J. Co-stimulatory signals distinctively affect CD20- and B-cell-antigen-receptor-mediated apoptosis in Burkitt's lymphoma/leukemia cells. *Leukemia*, 2003; 17(6): 1164-74.
10. Mori T, Sugita K, Kimura K, Fuke T, Miura T, Kiyokawa N and Fujimoto J. Isolated central nervous system relapse in a case of childhood systemic anaplastic large cell lymphoma without initial involvement. *J Pediatr Hematol Oncol*.

- 2003 (12):975-7.
11. Echlin-Bell DR, Smith LL, Li L, Strissel PL, Strick R, Gupta V, Banerjee J, Larson R, Relling MV, Raimondi SC, Hayashi Y, Taki T, Zeleznik-Le N, Rowley JD. Polymorphisms in the MLL breakpoint cluster region (BCR). *Hum Genet* 113: 80-91, 2003
 12. Hirose Y, Kudo K, Kiyoi H, Hayashi Y, Naoe T, Kojima S. Comprehensive analysis of gene alterations in acute megakaryoblastic leukemia of Down's syndrome. *Leukemia*. 17: 2250-2252, 2003
 13. Hiwatari M, Taki T, Taketani T, Taniwaki M, Sugita K, Okuya M, Eguchi M, Ida K, Hayashi Y. Fusion of an AF4-related gene, LAF4, to MLL in childhood acute lymphoblastic leukemia with t(2;11) (q11; q23). *Oncogene*. 22: 2851-2855, 2003
 14. Taketani T, Taki T, Takita J, Tsuchida M, Hanada R, Hongo T, Kaneko T, Manabe A, Ida K, Hayashi Y. AML1/RUNX1 mutations are infrequent, but related to AML-M0, acquired trisomy 21, and leukemic transformation in pediatric hematologic malignancies. *Genes Chromosomes Cancer*. 38: 1-7, 2003.
 15. Terui K, Kitazawa J, Takahashi Y, Tohno C, Hayashi Y, Taketani T, Taki T, Ito E. Successful treatment of acute myelomonocytic leukaemia with NUP98-HOXD11 fusion transcripts and monitoring of minimal residual disease. *Br J Haematol*. 120: 274-276, 2003
 16. Tsutsumi S, Taketani T, Nishimura K, Ge X, Taki T, Sugita K, Ishii E, Hanada R, Ohki M, Aburatani H, Hayashi Y. Two distinct gene expression signatures in pediatric acute lymphoblastic leukemia with MLL rearrangements. *Cancer Res*. 63: 4882-4887, 2003
 17. Xinh PT, Tri NK, Nagao H, Nakazato H, Taketazu F, Fujisawa S, Yagasaki F, Chen YZ, Hayashi Y, Toyoda A, Hattori M, Y Sakaki Y, Tokunaga K, Sato Y. The breakpoints at Ip36.3 detected with BAC/PAC probes in three MDS/AML (M4) patients with t(1;3) (p36;q21) translocation: in the first intron and in the 5' region of MEL1, *Genes Chromosomes Cancer* 36: 313-317, 2003
 18. Xu G, Nagano M, Kanezaki R, Toki T, Hayashi Y, Taketani T, Taki T, Mitui T, Koike K, Kato K, Imaizumi M, Sekine I, Ikeda Y, Hanada R, Sako M, Kudo K, Kojima S, Ohneda O, Yamamoto M, Ito E. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down's syndrome. *Blood*. 102: 2960-2968, 2003
 19. Hayashi Y. Gene expression profiling in childhood acute leukemia: progress and perspectives. *Int J Hematol*. 78: 414-420, 2003
 20. Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, Tsuchida M, Sugita K, Ida K, Hayashi Y. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) with MLL rearrangement and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 103: 1085-88, 2004
 21. Shimada A, Xu G, Toki T, Kimura H, Hayashi Y, Ito E. Fetal origin of the GATA1 mutation in identical twins with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. *Blood* 103 : 366, 2004

22. Imashuku S, Terui K, Matsuyama T, Asami K, Tsuchiya S, Ishii E, Kawa K, Kosaka Y, Eguchi H, Tsuchida M, Ikuta K, Kato S, Koizumi S, Okamura J, Morimoto A, Hibi S, Hamaoka K; multi-institutional collaborative study in Japan. Lack of clinical utility of minimal residual disease detection in allogeneic stem cell recipients with childhood acute lymphoblastic leukemia: multi-institutional collaborative study in Japan. Bone Marrow Transplant. 2003 Jun;31(12):1127-35.

2. 学会発表

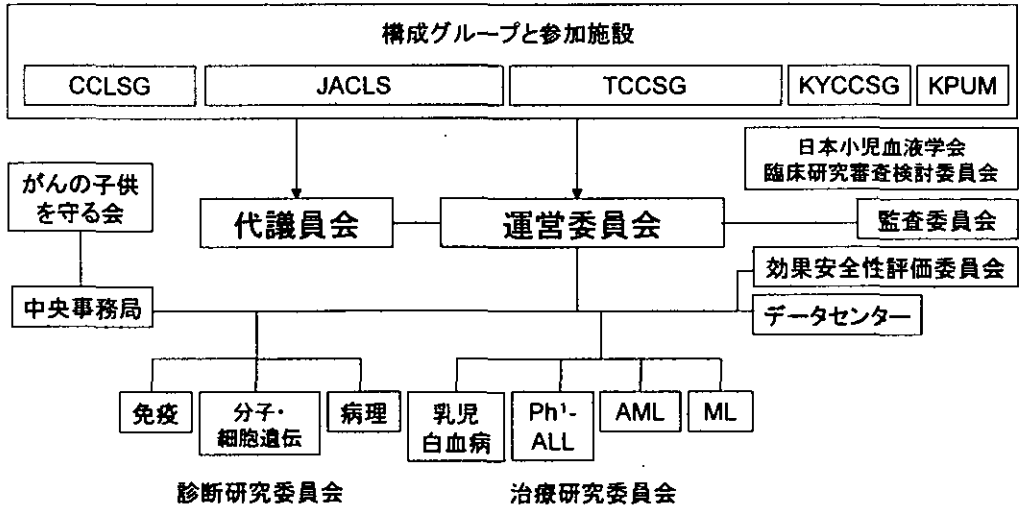
1. 堀部敬三 小児白血病・リンパ腫の多施設共同研究と今後の方向 2002.10.18 東京 第44回日本小児血液学会総会 特別シンポジウム
2. 堀部敬三 多施設共同研究の基盤整備について 2003.9.26 高槻 第30回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム
3. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同研究の基盤整備 2003.10.16 金沢 第45回日本小児血液学会 ワークショップ
4. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同研究の基盤整備 2003.10.23 札幌 第41回日本癌治療学会 シンポジウム

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。

図1.

日本小児白血病リンパ腫研究グループ
Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)



II. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

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 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

研究要旨 小児造血器腫瘍領域における臨床試験の実施に先立って、小児白血病研究会の ALL-02 治療研究におけるデータ管理の経験から問題点を検討した。症例報告書（CRF）などの提出書類は、全例提出している施設と全く提出されない施設の両極端に分かれる傾向があった。また提出書類にも記載漏れや矛盾等の記載エラーがみられた。より使用しやすい書式の設計を追及するとともに、臨床試験に対する施設（主治医）側の認識の向上が必要と考えられた。有害事象報告の流れについても、ALL-02 での経験をふまえた試案を作成した。また、MLL03 臨床試験については、ALL-02 で用いたものを応用してデータ管理ソフトを作成するとともに、倫理面に配慮して、症例登録開始にあたっては、各施設の機関審査委員会（IRB）あるいは倫理委員会によるプロトコルの承認を必須とした。このために、各施設での承認申請に用いる実施手順ファイルを作成し、全参加施設に配布した。

A. 研究目的

データセンターにおける実際の経験に基づいて得られた教訓を、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（以下、JPLSG）の臨床試験のデータ管理に生かす。また、臨床試験の実施に先立って、有害事象報告の流れを明確にし、施設における臨床試験実施計画書（以下、プロトコル）の倫理審査の徹底を図る。

B. 研究方法

1. 小児白血病研究会（以下、JACLS）の ALL-02 治療研究のデータ管理における実際の経験から問題点を抽出した。
2. 臨床試験開始に先立って、有害事象報告の流れを明示する試案を作成した。
3. 乳児 MLL03 臨床試験の実施体制を整備し、登録を開始した。

（倫理面への配慮）

JPLSG 独自で実施する最初の臨床試験となる MLL03 では、症例の登録に先立って各参加施設において機関審査委員会（IRB）あるいは倫理委員会によるプロトコルの承認を求め、承認の得られていない施設からの症例登録は受け付けないこととした。この目的のために、全参加施設に対して IRB あるいは倫理委員会に提出するために必要な資料一式を送付した。以後の臨床試験についても、この方式を踏襲する。

C. 研究結果

1. ALL-02 のデータ管理上の問題点
JACLS の ALL-02 治療研究は、小児の急性リンパ性白血病を対象とした研究で、平成 14 年 4 月に登録が開始され、平成 16 年 2 月 29 日の時点で 373 例の登録がある。JPLSG データセンターでは、JACLS の委託を受けて、2003 年 1 月から ALL-02 のデ

ータ管理を行っている。この経験から以下に述べる点が問題と考えられた。

各種の提出書類の収集は必ずしも容易ではなかった。症例報告書(CRF)の提出率は約2/3程度であり、全例提出している症例と全く提出されない症例の両極端に分かれる傾向があった(図1)。提出された1005のCRFのうち、355(35.3%)に何らかの記載エラーがみられた。そのうち300(84.5%)は記載もれであり、記載内容の種々の矛盾(7%)がこれに次いで多かった(図2)。記載漏れの内容では、有害事象の評価や、治療シエーマでの薬剤投与済チェック等が多かった(図3)。CRFその他の未提出書類の督促や、記載内容不備に対する問い合わせの件数は月ごとに増加し、現在月間百数十件以上にのぼっている。

また、有害事象報告書は、CRFから該当事項の発生が明らかな場合でも提出されていないことがあるほか、プロトコールに規定されたもの以外の事象や、Grade判定の誤り等のために、より軽度の事象の場合でも提出されていることが多かった。これらについても督促や問い合わせを必要とした。

2. 有害事象報告の流れ(図4)

上記の経験をふまえて、以下の試案を作成した。

- 1) 報告義務のある有害事象が発生した場合、臨床試験参加施設の研究責任者は、所定の事項を記入した有害事象報告書をデータセンターにFAX送信する(①)。
- 2) データセンターでは、受領した有害事象報告書の概要を確認した後、速やかに研究代表者に転送する(②)。
- 3) 有害事象報告書の転送を受けた研究代表者は報告内容を検討し、プロトコールで規定された「報告義務のある有害事象」に該当するか否かを判断する。
- 4) 「報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合には、研究代表者は、治療研究委員会に諮って(③)、治療との因果関係の有無、登録の続行についての判断を含む対応法、全参加施設への緊急連絡の必要性などを決定する。登録の一時停止など緊急を要する決定事項については、速やかに参加施設およびデータセンターに通知する(④)。
- 5) 緊急報告義務のある有害事象については、研究代表者は、治療研究委員会の見解と対応(試験続行についての判断を含む)を集約した意見書を作成し、効果安全性評価委員会の臨時審査依頼を行う(⑤)。
- 6) 緊急あるいは通常報告であるかを問わず、有害事象報告書に対する、治療との因果関係の有無の判定等を含む治療研究委員会の見解については、報告があった都度データセンターに通知する(⑥)。
- 7) 「報告義務のある有害事象」には該当しない(施設側の判断の誤り)と判定した場合、あるいは該当はするがGrade等に変更がある場合等には、研究代表者は、当該の参加施設およびデータセンターに、速やかにその旨を連絡する(⑦)。
- 8) データセンターは、有害事象報告書に対する治療研究委員会の見解を、被験者のデータファイルに入力する。
- 9) データセンターは、定期的に(年2回)、入力されたデータに基づいて有害事象(緊急報告および通常報告)を集計し、定期モニタリングレポートの一部として研究代表者および効果安全性評価委員会

に提出する (⑧)。

10) 研究代表者は、定期モニタリングレポートの内容について、治療研究委員会の見解および対応（試験続行についての判断を含む）を集約した意見書を作成し、効果安全性評価委員会に提出する (⑨)。

11) 緊急審査依頼のあった有害事象、および定期モニタリングレポートに記載された有害事象について、効果・安全性評価委員会で審査を行う。

12) 効果安全性評価委員会の審査結果は、研究代表者および JPLSG 運営委員長に通知される (⑩)。

13) 効果安全性評価委員会の審査結果は、研究代表者からデータセンターに通知される (⑪)。

3. MLL03 臨床試験

ALL-02 治療研究で作成したデータ管理ソフトを応用し、乳児白血病委員会の作成したプロトコールの内容に準拠してデータ管理ソフトを作成した。

また、参加施設におけるプロトコールの IRB あるいは倫理委員会による承認の利便を図るために、承認申請から症例登録までの手順を記した実施手順ファイルを作成して、全参加施設に配布した。内容は以下の項目を含んでいる。

- ① 施設登録の手順
- ② 乳児 ALL 症例登録の手順
- ③ MLL03 における提出すべき書類・検体・標本の種類と提出の時期
- ④ JPLSG 症例登録票
- ⑤ マーカー検索依頼票
- ⑥ 細胞表面マーカー検体採取および送付方法

⑦ (株) エスアールエル検体採取に関する注意事項

⑧ 初診時検査項目一覧

⑨ スタディーカレンダー

⑩ 「ヒト遺伝子研究」説明資料

⑪ 治療研究参加に関する説明文書

⑫ 治療シェーマ

⑬ MLL03 症例登録票

⑭ 初診時レポート

⑮ 重篤な有害事象報告書

⑯ 転院届

MLL03 は、プロトコールの日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会による承認を受け、平成 16 年 2 月 1 日より正式に登録を開始している（「乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究」参照）。

D. 考察

小児における全国規模の臨床試験のデータ管理を行うにあたって、ALL-02 治療研究で得られた経験は貴重であった。CRF の提出率に関して症例間で極端な差がみられたことは、施設（主治医）サイドの認識の違いに基づくものと考えられ、今後臨床試験に対する認識をより高めていく努力が必要と考えられた。記載内容の不備については、書類のレイアウト等に改善の余地がある場合もあるが、治療研究委員会サイドで、不要なデータを採取しない、という方針を徹底する必要があると考える。また、データの品質向上のためには、多忙な臨床医に代わって施設でのデータ管理を行う人材を養成していく必要性が再確認された。

有害事象報告の流れについては、研究代表者（および治療研究委員会）、データセンター、効果安全性評価委員会との有機的な連

携が必要である。作成した試案においては、実施効率を考慮して、緊急性の高い場合と、定期的な報告の二段階に分け、各々について治療研究委員会の見解とあわせて効果安全性評価委員会で審査することとした。また、ALL-02 の経験から、プロトコールで規定された事象と、実際に提出される報告書の内容が一致していない場合が少なくないことが判明したため、システム入力や効果安全性評価委員会への報告に先立って、内容が検討されるようにした。この検討は迅速である必要があり、治療研究委員会内部に、有害事象評価の担当委員をおく等の措置も検討すべきと考える。

昨年度実施した既存の小児白血病研究グループ参加施設に対するアンケート調査の結果から、ほとんどの施設には IRB または倫理委員会が設置されているが、プロトコールの審査を受けている施設は多くないことが判明した。このため MLL03 の症例登録開始にあたっては、各施設の IRB あるいは倫理委員会によるプロトコールの承認を必須とした。このためには、各施設での承認申請を容易ならしめるためのサポートが必要であり、今回配布した実施手順ファイルは有用であったと考える。

E. 結論

CRF 等の提出書類における記載エラーを減らすためには、より使用しやすい書式の設計などを追求する必要がある。これとならんで、臨床試験に対する施設（主治医）側の認識を一層向上させることができれば、提出率の向上も十分可能であると考えられる。

有害事象報告の流れやプロトコールの倫

理審査などの面における体制構築は順調に進展している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

瀧本哲也、堀部敬三：JPLSGデータセンターにおけるデータ管理の経験
第45回日本小児血液学会、2003.10.17.、
金沢。

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

図1. 症例別フローシート提出率

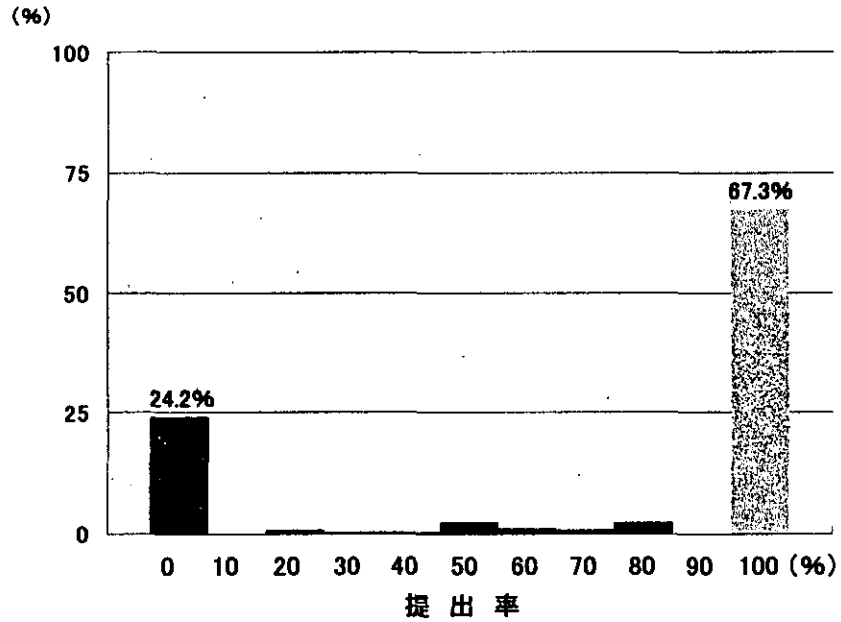


図2. CRF記載内容の誤り

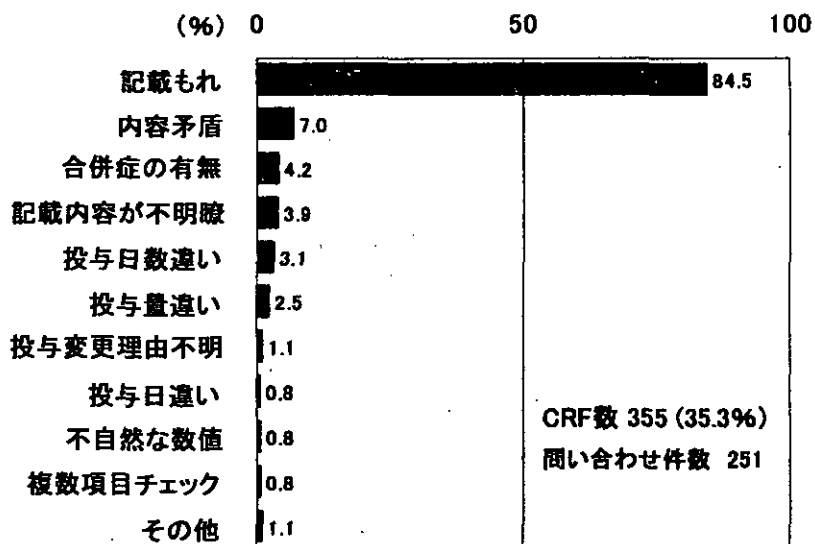


図3. CRF記載もれの内容

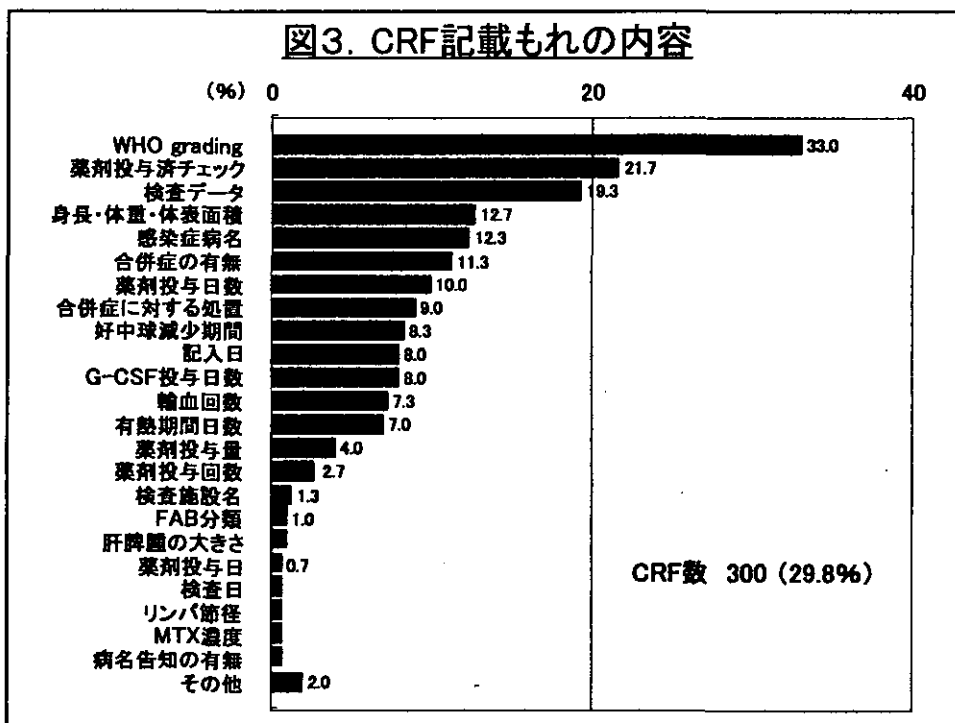
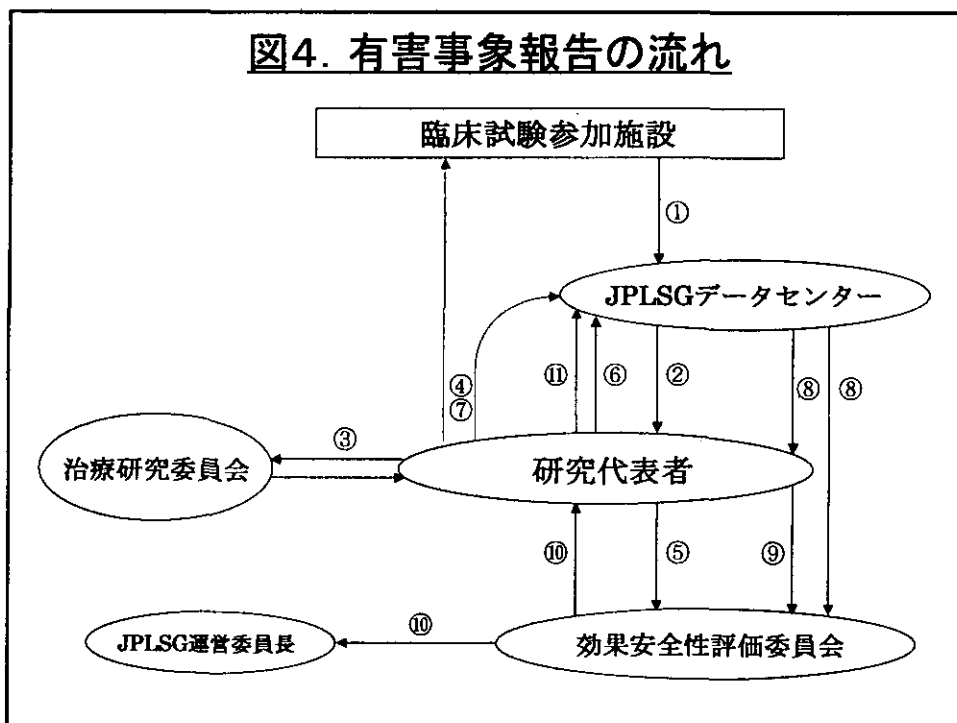


図4. 有害事象報告の流れ



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）
分担研究報告書

小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究

分担研究者 土屋 滋 東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野 教授

研究要旨 小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項の中で、特に小児患者の検体保存と、研究目的での使用にあたっての問題点を抽出した。検体および検体に附随する個人情報保護、研究の科学的・倫理的水準の維持と言った観点から、匿名化、説明と同意の取得、検体保存施設、検体供給、検体保存期間、研究審査委員会等について検討し、それに対する原則的な対応法を定めた。

倫理ワーキンググループ研究者氏名

中畑龍俊 京都大学大学院医学研究科
発生発達学 教授
駒田美弘 三重大学医学部小児科 教授
林 泰秀 群馬県立小児医療センター 副院長
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
恒松由記子 国立成育医療センター小児腫瘍科
医長
掛江直子 国立成育医療センター研究所成育
政策科学研究部成育保健政策科学
研究室長

A. 研究目的

小児白血病およびリンパ腫に対する質の高い臨床試験の実施に必要な研究基盤を整備するための一貫として、診断後の余剰検体の保存と、研究目的での使用に関する問題点を、倫理面から検討し、解決を図る。

B. 研究方法

倫理問題ワーキンググループを立ち上げ、検体保存と、その研究目的での使用に関わる問題点の抽出を行い、検討を重ねながらその解決策を見出す。

C. 研究結果

1. 医療機関の条件

検体保存事業に参加できる医療施設は、あらかじめ当該施設の倫理委員会に申請し、臨床プロトコルの実施と検体保存・研究目的での使用に関し承認を受けている必要がある。これは、臨床研究の科学性・倫理性を担保する上で、不可欠である。

2. 検体の採取・保存

保存目的のみの検体の採取があっても良いという考え方が存在する。しかし、保存目的の検体採取を行うとすると、使用目的のない検体採取の妥当性、採取量に関する細かい条件が必要となる。あくまで「余剰検体」の保存と研究目的での使用に限定した方が倫理性の観点からは妥当と思われた。

3. 検体送付時の個人情報の保護

個人情報の保護のために検体を匿名化する必要性は十分認識されている。一方、診断用検体は、患者情報の記号化による検体の取り違い等の過ちがあってはならないことが、再三強調された。折衷案として、検体送付時には、登録コード（5桁番号+患者イニシャル）、年齢、施設名を明記して、検体取り違えを予防する事とした。

4. 検体の流れと匿名化处理

医療機関から検査センターを経て保存センターに至る検体の流れを、図1に示した。この図の中で最も重要な段階は、検査終了時に検体を凍結