

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・細胞遺伝学的診断の標準化に関するワーキンググループ

伊藤悦朗、金子安比古、高橋浩之、滝 智彦、田代 聡、林 泰秀、松崎彰信、森本 哲、横田昇平、堀部敬三

1. 検査法について

1) 検体採取、送付と保存およびサザン解析

検体の採取と送付

外注で検査をする項目については、外注業者により定められた検体の取り扱い基準に従う。

<検体採取について>

1) 骨髄液については、まず 1 ml ディスポーザブルシリンジ(抗凝固剤は加えない)を用いて約 1 ml の骨髄血をゆっくり採取し、0.2ml を塗抹標本作成用にスライドガラスに落とし、0.8ml を培養液入りの検体容器に注入して染色体分析用における。次いで抗凝固剤加(ヘパリン 0.5ml 等)5~10 ml のディスポーザブルシリンジで合計 10~20ml の骨髄血を吸引し、免疫学的解析(マーカー)、遺伝子解析、保存用とする。この際、採取後直ちに(吸引に時間がかかるときは採取途中でも)よく混和して凝固を防ぐ。

2) 末梢血については、25%以上の白血病細胞を含んだ末梢血であれば適当な抗凝固剤(EDTA、ヘパリンなど)を入れて凝固を防ぎ、解析や保存用に用いる。

3) リンパ節等については、骨髄染色体検査用の培養液入りチューブに検体を入れる。

採取後 24 時間以内に到着するように、4℃で保管し、可能な限り 4℃で送付する。

検体の保存

末梢血・骨髄液:フィコールで単核球を分離し、DMSO 等の凍結保存液を用い液体窒素用チューブ(セラムチューブ等)に入れ、液体窒素タンクで凍結保存する。

リンパ節等:メスでミンスし細胞にばらした後に DMSO 等の凍結保存液を用い液体窒素用チューブに入れ、液体窒素タンクで凍結保存する。この検体により後にマーカー解析も可能である。ばらさなかった残りは、エッペンドルフチューブに入れ、核酸抽出用として-80℃で凍結保存する。現時点では、保存施設は各治療グループで決める。

サザンプロット

サザンプロットは、*MLL* 遺伝子の再構成(特に乳児白血病)、*IgH* 遺伝子、T 細胞受容体遺伝子の再構成(特に分類不能の白血病)、*MYC* 遺伝子の再構成(特に B 細胞型腫瘍)などの検出のために有用である。

1) *MLL* 遺伝子再構成

probe は、0.859kb, *Bam*HI cDNA fragment (exon 5-11)を用いる。

制限酵素は、*Bam*HI と *Hind*III の 2 種類を用いる。Germ line のバンドのサイズはそれぞれ、*Bam*HI (8.3kb)、*Hind*III (14kb)である。*Bam*HI のみの場合、MLL 遺伝子再構成の検出感度は90～95%、*Bam*HI と *Hind*III の両者を用いた場合、検出感度はほぼ 100%となる。

2) *IgH* 遺伝子再構成

分類不能の白血病のリンパ系への分化を検討するためには JH 遺伝子再構成を調べる。

Probe は、JH, genomic DNA fragment を用いる。

制限酵素は、*Hind*III と *Bam*HI/*Hind*III の 2 種類を用いる。Germ line のバンドのサイズはそれぞれ、*Hind*III (11kb)、*Bam*HI/*Hind*III (5.6kb)である。

3) *TCR* 遺伝子再構成

分類不能の白血病のリンパ系への分化を検討するためには C β 遺伝子再構成、J δ 遺伝子再構成を調べる。

C β 遺伝子再構成

Probe は、C β 1, genomic DNA fragment を用いる。

制限酵素は、*Bam*HI と *Eco*RI と *Hind*III の 3 種類を用いる。Germ line のバンドのサイズはそれぞれ、*Bam*HI (24kb)、*Eco*RI (11, 4.2, 8.4kb)、*Hind*III (3.7, 6.2, 7.2kb)である。

J δ 遺伝子再構成

Probe は、J δ 1, *Bgl*II/*Eco*RI genomic DNA fragment を用いる。

制限酵素は、*Bgl*II と *Hind*III の 2 種類を用いる。Germ line のバンドのサイズはそれぞれ、*Bgl*II (5.2kb)、*Hind*III (6.4kb)である。

4) *MYCC* 遺伝子再構成

成熟 B 細胞型腫瘍の Burkitt 型の確定のため *MYCC* 遺伝子の再構成を調べる。

Probe は、c-myc, *Pvu*II/*Pvu*II genomic DNA fragment (1st exon)を用いる。

制限酵素は、*Eco*RI と *Hind*III の 2 種類を用いる。Germ line のバンドのサイズはそれぞれ、*Eco*RI (12.8kb)、*Hind*III (11.6kb)である。

2) 染色体、FISH

染色体解析

染色体異常は小児白血病と悪性リンパ腫において最も重要な予後因子の一つであることが確立しているため、染色体解析は全症例で必須の検査項目である。

染色体異常の検出率は、検体の質により大きく左右される。特に、良好な分裂像を得にくい小児 ALL では検体の採取法および取り扱いに細心の注意が必要である。まず 1 ml ディスポーザブルシリンジ(抗凝固剤は加えない)を用いて約 1 ml の骨髄血をゆっくり採取し、0.2ml を塗抹標本作成用にスライドガラスに落とし、0.8ml を培養液入りの検体容器に注入して染色体分析用にする。保存検体やステロイドなどを投与した後の検体では検出率が低下するため、できるだけ初診時に、検体を速やかに検査施設に送付できるタイミングで検体の採取を行う。検体としては骨髄血の方

が適しているが、骨髄血が採取困難な場合は 25%以上の白血球細胞を含んだ末梢血でも可能である。

染色体解析は、白血球細胞を無刺激で短期間培養した後、分裂期にある細胞を G-banding 法 (もしくは Q-banding 法) により染色して行う。染色体核型は、一般に 20 程度の核型を解析して決定し、ISCN(1995)(An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995)) に従って記載する。同一検体で、(1) 2 細胞以上に同一染色体の過剰か構造異常 (数的増加、相互転座:t(4;11)など) がみられた場合、(2) 3 細胞以上に同一染色体の不足 (数的減少: monosomy 7 など) がみられた場合のみにクローン (clone) が存在するとされ、クローン性 (clonal) 染色体異常と診断する。すなわち、(1) 過剰か構造異常が 1 細胞の場合、(2) 同一染色体の不足が 2 細胞以下の場合は、染色体解析の再検、もしくは FISH 法、RT-PCR 法でクローン性染色体異常の確認を行う必要がある。このため、初診時の染色体解析で残ったカルノア固定検体は、解析終了後も -20〜-30℃で保存する必要がある。

FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) 解析

FISH 法は、分子細胞遺伝学的診断法であり、染色体解析を補うものとして位置づけられる。このため、初診時の必須検査項目ではないが、(1) 病型から予想されるクローン性染色体異常が染色体解析で検出されなかった場合、(2) real-time PCR (RQ-RT-PCR) などで、特定の染色体転座により形成されるキメラ mRNA が検出され、染色体解析でクローン性染色体異常が検出されなかった場合には、必須の検査項目となることもある。

個々の疾患については、疾患別分子生物学的診断を参考にすること。

3) PCR と RT-PCR

通常の PCR 法 (定性または半定量遺伝子増幅法) は、少量の陽性細胞の存在 (微小残存病変) を証明するには有用であるが、主病変を反映しているとは限らないことや偽陽性の可能性があり、一般に定性 PCR は病型診断には適さない。初診時の病型診断では今後は multiplex real-time PCR による定量的な検査が推奨され、通常の PCR を行う意義はほとんどないと思われる。

4) RQ-RT-PCR (real-time PCR)

Multiplex real-time PCR 法は検体提出より 2 日後には結果が得られるため、患者の層別化を迅速に行うことができ、白血病キメラ遺伝子のスクリーニング法として優れているが、結果の解釈には「染色体分析」や「FISH 法」の結果を参考にすることが必須である。また、単項目の real-time PCR 法を用いれば MRD の測定も行うことで可能である。しかし、問題点もあり、コピー数が少ない場合に偽陰性となる可能性がある。また、業者によって何コピー以上を陽性とするかの基準が定められているが、完全なものではなく、我々独自のデータもないので、今後のデータの蓄積が必要である。採取から時間が経過したり凍結保存したための検体の劣化 (mRNA の変性) により、結果 (定量値) の信頼性の低下がおこる。現時点では、検査会社 2 社 (BML、SRL) が実施しているが、

保険未収載のためセットとして1検体あたり約5万円(多数例だと2.5万円?)の経費が必要なため、財政的な配慮が必要である。また、WGでも治療委員会と協力して、独自のセットを考える必要がある。検出感度は、単項目の real time RT-PCR 法でも通常の PCR よりよくないので、微量の MRD 検出には問題が残る。業者とこれまでの治療委員会で作製したセットを資料に示す。

2. 分子・細胞遺伝学的診断基準

必要度に応じたランク付けを行った。

1) ALL

a. 分子診断基準

ランク A (必須検査項目: BCR-ABL, MLL)

ランク B (推奨検査項目: TEL-AML1, hyperdiploidy)

ランク C (参考検査項目: E2A-PBX1, SIL-TAL1)

ランク S (研究検査項目: FLT3 異常)

ALL では予後不良因子として既に多くの治療プロトコールで層別化の材料として採用されている BCR-ABL, MLL は必須検査項目と考えられる。

b. 分子診断の流れ

初診時必須検査項目

Multiplex real-time RT-PCR

染色体

染色体検査は今後も従来通り必須と考えられるが、ALL では異常検出率が低いため、染色体検査のみでは予後因子となる異常を確実に検出することができない。そのため、今後は最近確立してきた multiplex real-time RT-PCR が予後因子の迅速なスクリーニングのために推奨される。

補助検査項目 (対象によって異なる)

FISH

サザンブロット

c. 確定診断項目

それぞれの項目について下記に示した2種類の検査で異常を検出した時、確定診断とする。

BCR-ABL	キメラ遺伝子+染色体(または FISH)
(補足項目参考)	または、染色体+サザンブロット(または FISH)
MLL	キメラ遺伝子+サザンブロット(または FISH)
	または、染色体+サザンブロット
TEL-AML1	キメラ遺伝子+FISH
E2A-PBX1	キメラ遺伝子+染色体(またはサザンブロット)
SIL-TAL1	キメラ遺伝子+サザンブロット

d. その他

ALL か AML の診断が困難な時にはサザンブロット法によって *IgH* または *TCR* の再構成を確認できれば ALL と診断できる場合がある。

e. 問題点

遺伝子解析は保険適応になっていないので、推奨する場合、検査費用をどのように扱うか。

(補足項目)

フィラデルフィア (Ph) 染色体/BCR-ABL 遺伝子陽性 ALL (Ph+ and/or BCR-ABL+ ALL)

フィラデルフィア (Ph) 染色体陽性もしくは *BCR-ABL* 遺伝子陽性を示す ALL (全小児 ALL の約 5%) は予後不良であることが知られている。このため、Ph+ and/or *BCR-ABL*+ ALL の分子診断は非常に重要である。

2) 必須検査項目

(1) 染色体分析

(2) Multiplex real-time RT-PCR 法 (望ましい)

3) 補助検査項目

(1) RT-PCR 法、

(2) FISH 法

(3) サザンブロット法

4) 確定診断

(1) 染色体分析によるフィラデルフィア染色体の検出。

(2) RT-PCR 法もしくは multiplex real-time PCR 法により *BCR-ABL* キメラ mRNA が検出された場合は、染色体分析によるフィラデルフィア染色体の検出により診断確定とする。

(3) RT-PCR 法もしくは multiplex real-time PCR 法陽性でも、染色体分析によりフィラデルフィア染色体が検出されない場合は、FISH 法を用いた微小染色体転座などでマスクされた *BCR-ABL* 遺伝子再構成の検出により診断を確定する。

(4) RT-PCR 法もしくは multiplex real-time PCR 法陽性、染色体分析でフィラデルフィア染色体陰性、FISH 法で BCR-ABL 遺伝子再構成陰性の場合は、サザンブロット法による BCR-ABL ゲノム DNA 再構成の検出により診断を確定する。

2) AML

1) 染色体検査

AML では、染色体異常の検出率が高いため染色体検査は非常に重要である。

以下の疾患特異的染色体異常が検出された場合は診断を確定とする。

(1) M1, M2:	AML1-MTG8 (ETO):	t(8;21)(q22;q22)
(2) M3:	PML-RAR α :	t(15;17)(q22;q11-21)
(3) M4Eo:	CBF β -MYH11:	inv(16)(p13q22)
(4) M4, 5:	MLL:	11q23
(5) M2, M4:	DEK-CAN:	t(6;9)(p23;q34)

病型との関連はないが予後因子として重要な染色体異常として以下の染色体異常が知られている。

- (1) -7/7q-
- (2) -5/5q-
- (3) t(9;22)(q34;q11)
- (4) t(16;21)(p11;q22)

2) 染色体検査で核型が正常または分析不能の場合は上記の疾患特異的染色体異常などを参考として以下の遺伝子について FISH 法、PCR 法もしくはサザンブロット法などによる分子診断を行う。Real-time PCR (RQ-RT-PCR) 法によるキメラ遺伝子のスクリーニングを行うことが望ましい。

ランク A (必須検査項目: PML-RAR α , BCR-ABL, DEK-CAN, -7/7q-, -5/5q-)

ランク B (推奨検査項目: AML1-MTG8 (ETO), CBF β -MYH11)

ランク C (参考検査項目: MLL)

ランク S (研究検査項目: FLT3 異常)

3) 悪性リンパ腫

成人非ホジキンリンパ腫には、濾胞性リンパ腫、mantle cell リンパ腫、MALT リンパ腫など、特異的な染色体転座を有する病型が知られているが、これらは小児にはみられない。小児非ホジキンリンパ腫のほとんどは、Burkitt lymphoma、lymphoblastic lymphoma、anaplastic large cell lymphoma、diffuse large cell lymphoma のどれかに分類される。

Burkitt lymphoma, (Burkitt-like lymphoma)

t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11), t(2;8)(p12;q24)

染色体分析の検出率は条件により 25–80%である。

interphase FISH(IgH と MYC をプローブにする)による t(8;14)の検出率は約 90%である。

サザンブロット (MYC をプローブにする)による MYC 再構成の検出率は約 80%である。

Lymphoblastic lymphoma

T cell type では染色体分析により t(10;14)(q24;q11), t(11;14)(p13;q11),

t(7;11)(q35;p13), t(1;14)(p32;q11)等が検出できる。

Pre-B cell type でみられる t(1;19)(q23;p13) は染色体分析、RT-PCR、FISH で検出できる。

Anaplastic large cell lymphoma

t(2;5)(p23;q35), t(1;2)(q25;p23), inv(2)(p23;q25), t(2;3)(p23;p21), t(2;22)(p23;q11.2)は染色体分析、RT-PCR、FISH で検出できる。また転座型は検出できないが、2p23 転座の有無は ALK プローブを用いた FISH で検出できる。Anaplastic large cell lymphoma では、2p23 転座により通常 ALK が活性化しているが、これは抗 ALK 抗体による免疫染色で検出できる。

Diffuse large cell lymphoma

染色体分析でいくつかの転座が検出でき、臨床像との関係を検討できる。

Hodgkin 病

病理組織像、免疫染色により診断する。Hodgkin 病では分裂細胞を得ることが困難であり、特定の染色体異常は知られていない。

悪性リンパ腫では、病理組織像と免疫染色、flowcytometry (表面マーカー)により病型が決定される。染色体、遺伝子分析は病理診断の確定や、病理診断困難例の補助診断として役立つ。以上より、悪性リンパ腫では染色体分析を全例に行い、残ったカルノア固定液を保存することを推奨する。

3. 再発とMRD

寛解および再発の診断(MRDを含む)

再発時の clonality 診断

再発の診断は、初診時にみられた分子生物学的マーカーを検出することでより確かなものになる。従って、再発が強く疑われる場合には、原則として FISH 法あるいは PCR 法で clonality の確認を行うことが望ましい。ただし、定性的な RT-PCR 法では高感度のため、false positive となる可能性があるため、real-time PCR 等で定量し、形態観察でみられた細胞量と見合うことを確認する必要がある。また、マーカーの種類によっては、再発時に消失するものもあるため注意が必要である。なお、初診時にみられた染色体異常がこれらの方法で検出できない種類であった場合は、通常の染色体検査法で確認する。

再発の早期診断

急性白血病では臨床的な再発に先駆けて骨髄で白血病細胞の増加がみられることが多い。したがって、minimal residual disease (MRD) を PCR 法で検出することで早期に再発を予知し、治療法を変更するなどの選択肢を設けることも可能である。

ただし、このための再発基準は定量的 PCR によるもので、数値を裏付ける過去のデータが必要である。また、検体採取の時期も考慮しなければならない。

DNA を用いた微小残存病変(MRD) 定量

<TCR、Ig 遺伝子再構成を利用した MRD 定量>

急性リンパ性白血病(ALL)患者の大部分でクローン性に再構成している Ig、TCR 遺伝子再構成をマーカーにして MRD の定量を行う。

検体について

初診時の骨髄細胞で TCR、Ig 遺伝子再構成のスクリーニングを行う。MRD 定量を行うのは寛解導入後の骨髄細胞で、いずれも細胞から DNA を抽出し PCR 増幅を行うことで解析する。

初診時の再構成スクリーニング

初診時の患者骨髄細胞から DNA を抽出し、PCR 法で TCR γ 、TCR δ 、Ig H、Ig κ 鎖遺伝子再構成をスクリーニングする。

TCR γ 、TCR δ 、Ig κ 鎖遺伝子は V、D、J 因子の数が少ないので、頻度の高い特定の再構成について各々 PCR 増幅することでスクリーニングを行う。

IgH 鎖遺伝子は V 因子の数が多いため、塩基配列の似た群ごとにユニバーサルプライマーを設け、PCR 増幅を行う。PCR 増幅産物は電気泳動によりクローン性か否かを判定する。

再構成遺伝子のシーケンス解析と症例特異的プライマー合成

クローン性再構成の V、D、J 因子結合部には症例特異的な塩基配列が生じるので、これをシー

クエンス解析により明らかにする。この部分の塩基配列を含む症例特異的なプライマーをデザインする。

MRD 定量について

寛解中の骨髄細胞から DNA を抽出し、症例特異的プライマーを用いて増幅する。なお、この際、初診時の骨髄細胞 DNA を正常人の骨髄(末梢血)DNA で段階希釈したものと比較することで定量を行う。

RNA を用いた MRD 定量

<融合遺伝子を利用した MRD の定量>

初発時の分子細胞遺伝学的診断(染色体検査, FISH 法, multiplex RT-PCR 法など)で特定の染色体転座や融合遺伝子が検出された場合には、融合遺伝子を利用した MRD の検出が可能である。特に, major bcr-abl, minor bcr-abl, MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-ENL, NUP98-HOXA9 などの予後不良とされている白血病の場合は、白血病細胞量の推移を知ることによって治療の評価や再発の予測が可能で、有力な検査となりうる。

RT-PCR 法を用いて MRD の解析を行なう場合、定性 RT-PCR では試料のコンタミやアーチファクトによる false positive が懸念されるため、real-time RT-PCR (RQ-RT-PCR) 法を用いた定量的解析が望ましい。なお、初診時に multiplex RT-PCR 法で融合遺伝子の定量を行なった場合は一般的に融合遺伝子産物の増幅が悪い(1/10 程度)とされており、multiplex RT-PCR 法と単一遺伝子に対する RQ-RT-PCR 法の結果とを、直接比較することはできない。なお、11q23 異常の一部などで RQ-RT-PCR 法による MRD の検出が行なえない場合は、FISH 法を用いた MRD の検出も可能である。

MRD の指標として RQ-RT-PCR, TCR/Ig-PCR, FISH のいずれを用いるかは、プロトコールごとに規定する。

資料

現在検査会社で行われている multiplex real-time PCR (RQ-RT-PCR)

BML (旧大塚):

WT1, major bcr-abl, minor bcr-abl, micro bcr-abl, PML-RAR α , AML1-MTG8, TEL-AML1, E2A-PBX1, CBF β -MYH11, MLL-AF4, MLL-AF9 (WT1 を含み 11 項目、検体提出より 2 日後に結果報告) 単項目としても検査依頼可能(症例の経過観察時)

SRL:

<白血病キメラ遺伝子スクリーニング>

major bcr-abl, minor bcr-abl, PML-RAR α , AML1-MTG8, CBF β -MYH11, DEK-CAN, NUP98-HOXA9, ETV6-AML1, E2A-PBX1, SIL-TAL1, MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-ENL, WT1 (WT1 を含み 15 項目)

<骨髄性白血病キメラ遺伝子スクリーニング>

major bcr-abl, PML-RAR α , AML1-MTG8, CBF β -MYH11, DEK-CAN, NUP98-HOXA9, MLL/AF6, MLL/AF9, MLL/ENL, WT1
(WT1 を含み 10 項目)

<リンパ性白血病キメラ遺伝子スクリーニング>

major bcr-abl, minor bcr-abl, ETV6-AML1, E2A-PBX1, SIL-TAL1, MLL-AF4, MLL-AF9, MLL-ENL, WT1 (WT1 を含み 9 項目)

乳児白血病は、現在 ALL 全例に以下の項目を施行している。

ETV6-AML1, E2A-PBX1, SIL-TAL1, MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-ENL, WT1 (WT1 を含み8項目:)

JACLS は、現在 ALL 全例に以下の項目を施行している。

major bcr-abl, minor bcr-abl, ETV6-AML1, E2A-PBX1, SIL-TAL1, MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-ENL, WT1, MDR1

平成 15 年度 JPLSG 病理委員会 議事録 (案)

日時：平成 16 年 3 月 19 日 (金)

場所：愛知県がんセンター病院 3 階・研修講義室

出席者：藤本、大島、中川、中峰、中村、北條、田丸、吉野、堀部、瀧本

議題

1. JPLSG 設立について

- ・堀部より、JPLSG 設立の経緯、その中での病理委員会の位置付けについて説明があった。
- ・施設会員、個人会員の区別についての説明があり、病理委員については個人会員としての登録要請があった。

2. JPLSG 病理委員会について

- ・藤本より、病理委員会が今後は JPLSG のひとつの委員会として活動することになるとの説明があった。
- ・JPLSG 規約に基づき、委員の互選により委員長として藤本を選出した。

3. 平成 16 年度の活動について

- ・成熟 B リンパ腫およびリンパ芽球型リンパ腫のプロトコールが平成 16 年度中に開始できる見通しであることが確認された。
- ・平成 16 年度には、ALCL に加えて上記リンパ腫に関する病理判定委員会を開催する見込みである。

4. 病理判定委員会の実施

- ・ALCL99 プロトコールに登録された 21 例 (不適格例 3 例を含む) について中央診断を実施した。
- ・2 例についてホジキンリンパ腫と診断した。
- ・ALCL については亜型診断を実施した。
- ・中央診断結果については、3 月 23 日、24 日にパリで実施される ALCL99 病理会議に報告する。
- ・最終診断書を作成し、JPLSG データセンターに報告する。

5. JACLS グループの病理中央診断について

- ・JACLS グループの病理中央診断にオブザーバー参加した。
- ・DLBCL と Burkitt の鑑別、リンパ芽球型リンパ腫の鑑別が依然として困難な場合がある、と考えられた。

第1回JPLSG運営委員会議事録

平成15年8月25日改訂

日時:平成15年6月21日(土) 18:30~21:00

場所:国立名古屋病院第一会議室

出席者(敬称略):浅見恵子、石井榮一、岡村 純、小田 慈、小阪嘉之、駒田美弘、瀧本哲也、月本一郎、土田昌宏、土屋 滋、鶴澤正仁、豊田恭徳、花田良二、林 泰秀、原 純一、藤本純一郎、堀越泰雄、堀部敬三、水谷修紀、渡邊 新

オブザーバー出席:森本 哲、後藤英司(がんの子供を守る会)

欠席者(敬称略):小林良二、中畑龍俊

【議題1:JPLSG役員人事】

運営委員長に堀部敬三が推薦され、承認された。

データセンター長に瀧本哲也が推薦され、承認された。

運営委員会と代議員会との関係が論議され、運営委員は代議員を兼務するとの意見が多く出された。

代議員会の名称や代議員の定員(運営委員を含むか否かなど)については次回検討することになった。

【議題2:JPLSGの法人化について】

「がんの子供を守る会」の後藤英司事務局長からJPLSGの法人化問題に関する「がんの子供を守る会」の見解を披露していただき、それに対して質疑応答がなされた。

後藤氏:JPLSGの件は先月の理事会で検討した結果、是非受ける方向で決定した。JPLSG内で思いのほか話が進行しているので驚いている。前回のコアメンバー会議で出た疑問点や要望について、答えたい。公的助成を受けることは可能だが、寄付金と会費で運営されている会なので、人件費が不足した時には難しい場合もあり得る。理事の役員選出が不明朗ということであったが、平成11年から親以外に3人の医師に理事に入っていた。今後もこの方向で行きたいと考えている。登録事業がクリアでないとの件については、資金面でも苦しいのだが、登録事業からはなかなか手を引けない現状である。本会にもいろいろ委員会があるので、この度JPLSG委員会を作ることは問題ない。いずれにせよ、今回の話については、理事長も大変乗り気である。

石井 Dr:公的助成は研究グループ単位でもらっている。JPLSGでももらうことになれば、二重にならないか。

後藤氏:現在のところ、指定寄付金という形で24件受けているが、これらと重なるかどうかはわからない。

水谷 Dr:JPLSG委員会は治療研究助成委員会とは別にもうけることにして、制約を受けないということか。

後藤氏:別になると思う。

水谷 Dr:そこへ直接指定寄付が入るような流れが作れるのか。

後藤氏:今回の場合は、JPLSGに全部入り、全てお渡しすることになる。

水谷 Dr:民間からJPLSGに寄付したい意思が明瞭であればJPLSGに入る、ということでのよいのか。

後藤氏:「守る会」の研究事業として特別会計を設けることになる。

石井 Dr:それなら事務局は「守る会」の中にできるということか。

後藤氏:現在の人数では無理である。

月本 Dr:事務員を派遣する形でもよいのか。

後藤氏:そういう形で別に設けることになるだろう。

土田 Dr:「守る会」の職員という形になるのか。

後藤氏:もちろんそうだが、給与体系は今は低いので、別に考える必要があるかもしれない。

土田 Dr:差が出てよいのか。

後藤氏:それはまずいが、データセンターのような特別なものなら、違ってよいのかもしれない。

原 Dr:今後、予算規模は2~3千万円くらいになる。厚生省からの研究助成は受けられるのか。

堀部 Dr:受けられると思う。

原 Dr:データセンターの人件費が最大の問題だ。「守る会」から委託する形にするのか。

堀部 Dr:「守る会」から国立名古屋病院臨床研究センターに委託する形になると思う。

原 Dr:企業から寄付を集めるという面についても、「守る会」でご尽力いただけるのか。

後藤氏:本来の寄付金集めでも大変なので、そのうえに研究費まで(寄付金で)、というのは難しい。

月本 Dr: データセンターの人の身分保障ができることが最大のメリットである。寄付は「守る会」を通す方が容易だと思う。

原 Dr: 寄付集めはそう簡単にいくかどうか。たとえ「守る会」が独自の寄付活動をしたとしても、製薬会社から集めるのは、最近では難しいと思う。年間2~3千万円集めることができないと給料が払えなくなる。他の企業から研究費も集められるようにアピールできるかどうかだ。

後藤氏: 「守る会」も経団連の指導の下に、各企業から寄付を受けているが金額は些少である。それはとても難しいと思う。

水谷 Dr: 既に行われている寄付はそのまま、その上に JPLSG に寄付を、といっても難しいだろう。

岡村 Dr: 寄付金の行き先は、構成メンバーにしても、やっている内容にしても、重複することになるし。

鶴澤 Dr: すぐに、というのは無理だろう。データセンターの人件費として、3千万円くらいを考えているのか。堀部班の後も、その分を JPLSG として一定程度負担していくのか。

堀部 Dr: JPLSG 以外のデータ管理も受けていかないとやっていけないと思う。それに各施設でのデータマネージのサポートもやがては考えねばならない。その人件費も考えればかなりの金額が必要だと思う。

原 Dr: JPLSG の目的のひとつは、公的助成金を受ける窓口をひとつにすることであった。これができなければ、各施設から会費を徴収してもよいと思う。公的助成金を受けられるようにアピールする必要があるが、公的法人の一部門がそれをするのは可能なのか。

土田 Dr: JCOG 方式でいけばよい。いずれにせよ、既存の各グループを維持するための分を上積みしてもらるようにしなければ。

堀部 Dr: 製薬会社からの寄付は難しい。

土田 Dr: 新しい所からの寄付を考えないと。

原 Dr: それには限界がある。公的、私的な研究費を申請していくほかない。

水谷 Dr: JPLSG の研究を、誰が見ても良いものにしていかないと、寄付も集まらない。

堀部 Dr: 堀部班の後も厚生労働省の研究事業が継続できるようにする必要がある。

土田 Dr: 今の小児がん登録に対して国からきている2千万円は、どのように使われているのか。

後藤氏: 国からの金額は全くわからない。

藤本 Dr: 国から来ている資金は、ある年から厚労省の研究費としてくるようになった。小児病院への研究費の追加として拠出されるようになり、それが登録に使われている。ただし、これも本年度で終わる。

土田 Dr: 登録の見直しが必要と思うが、ALL 委員会でも登録を主体として、国からコンスタントに資金をもらえるようにすれば永続的になるのではないか。

藤本 Dr: 成育医療センターの研究所では、これまでの全国登録と小児慢性特定疾患のデータを集める、という別の2つの事業が独立して進行している。これは統合すべきかもしれない。

原 Dr: 収益事業はやれないのか。

後藤氏: それは不可能だ。何にせよ、厚労省に話は通しておく方がよいと思っている。

土田 Dr: 理事の選び方は？

後藤氏: どなたを理事、評議員にするかを上げてもらって、選任している。

堀部 Dr: 評議員とはどういう人なのか。

後藤氏: ほとんどが親である。「守る会」もいつまでも親の会ではいけない。企業にも入ってもらわないといけない。

以上の質疑を踏まえて、基本的に JPLSG を「守る会」の一事業として位置づける、ということでも了解された。今後、詳細を検討するために双方から委員を出してプロジェクトチームを作ることになった。

【議題3: ALL委員会について】

JPLSG の委員会構成を詰めるにあたって、最初に ALL 委員会の設置について討議した。

岡村 Dr: JPLSG といいながら ALL がない、というのはおかしい。逆にそれができれば、今のグループを壊していく原動力になると思う。時間がかかるからこそ、早く始めるべきである。ALL はもはや standard risk をどう統一して治療するか、という段階に来ている。タイミングは作らなければいつまでたってもできない。ランドマイズするにしても、今までの成績の良いものを対照に行って、向上を図っていくのが基本であると思う。今は、そういうことを行っていくチャンスではないか。

石井 Dr: 早い時期に ALL 委員会を立ち上げてプロトコルを作成する予備段階にすべきだ。

土田 Dr: 登録だけでもよい。現在、免疫学的診断や分子診断の標準化が進んでいるのは進歩である。いきなり

では、データセンターも無理だろう。今の状態でも、うまくいっているのではないか。昨年の白血病フォーラムの内容をまとめて見直す、という作業からでも良いのではないか。

原 Dr : 今ある委員会は希少疾患を対象としている点で ALL と異なっている。ALL は基幹疾患なので、まず目的を詰めないと、単に例数を増やすだけになってしまう。それをこの運営委員会でしっかり決めてからでないと、ALL 委員会に委託することはできない。こういう重要なことは少人数の委員会で議論すべきではない。ALL については、この運営委員会自体が ALL 委員会である。別の委員会組織は何かの目的があるものでなければ作るべきではない。今後の問題や方向性を話し合う委員会を別に作るのはまずい。

JACLS は地域どうしがようやく一緒にやれるようになった段階である。東海グループと OCLSG でようやく JACLS として馴染んできた。今いきなり JPLSG で統一というのは無理だ。

診断の標準化にしても、今はまだ話し合いの段階だ。その中で明らかにしたいことが出てきたのならば別だが、ただ一緒にやればよい、というのはどうであろうか。幹となる委員会が必要だとすればこの運営委員会である。

一本化していくこと自体、流れとして確かであると思うが、全国の施設が集まって、ということになれば、ガイドライン治療をする施設と、臨床試験をする施設に分けていくべき時代だと思う。

鶴澤 Dr : 登録だけなら可能だろうが、先に治療戦略を4グループで討議して一本化していくというのは大変な作業だ。インフラを先送りして議論するのは無理ではないか。例えば、MRD について、エビデンスを得たうえでないと OCLSG としては参加できない。現在、各グループがどういうタイミングにあるのかも大切である。ALL 委員会を設けること自体はよい。それで登録を行っていくのは良いことだと思う。例数が増えることによって新しいアイデアが出てくることもあるだろうから、ALL 委員会を設けるのも良いと思う。丸3年くらいを目的に、という形でスタートするイメージは持っている。しかし、ALL は選ばれた施設だけで治療するのは無理で、既存のグループを今すぐなくすよりは、各グループの参加施設との連絡をきちり取りながら、という形をとらざるを得ない。将来、これが必要でなくなれば一本化すればよい。

白血病フォーラムはたしかにひとつの足がかりであった。それなりの成果はあったと思う。しかし、ALL は例数があるので、今すぐぜひ統一したい、という状況ではない。何はともあれ統一する必要があったリンパ腫や AML とは、そこが異なる。

林 Dr : 分子診断にしても、今はまだ各グループがバラバラである。早く合流してほしいと思うが、MRD の層別化ひとつとっても今すぐの一本化は無理だと思う。時期がいつかというのは別にして、合流する、という前提で話を進めていけばよい。

花田 Dr : JPLSG の使命のひとつは ALL の治療の標準化である。ALL 委員会は必要か、という議論のようだが、ALL 委員会でどういう目標掲げるのが大切だと思う。まずは数年後を目標として層別化に向かって作業を進めればよい。プロトコールは複数あってもよいと思う。

小田 Dr : ALL 委員会があることは良いし、プロトコールがひとつである必要もない。先進的なプロトコールを施行する施設を分けていかないと、日本中みな同じ治療というのも問題だと思う。そういう方向をめざしてやる、というのなら良いのではないか。

渡邊 Dr : 標準的な治療というのなら、例えば合併症死の頻度がわかっているものが、それを承知で患者が選択する「スタンダード」であろう。現在は患者が選ぶところまでいっていないが、「標準的な治療」というのは存在しない。それは患者が選ぶものではないのか。再発 ALL を先に取り上げればよいのではないか。

森本 Dr : リスクを標準化するのは大切であり、これがないと比較もできない。MRD に基づいてリスクを分けていく方針も必要である。まずは、リスク分けを統一するステップとして委員会はあってよいと思う。

豊田 Dr : MRD にしても今は難しいが、放っておいてよいというわけにもいかない。話し合う場を設けておく必要がある。そういう意味で ALL 委員会をもうける意義はある。

駒田 Dr : ALL 委員会とは何ぞや、という話のようだが、まずは ALL の診断を統一するという段階であり、そういう意味では既に始まっているとも言える。治療の統一は無意味ではないが、今の段階では難しいと思う。それでも話し合うことに意味があると思うのなら、ALL 委員会も作ればよい。何年後に、とはっきり決める必要はないであろう。今すぐは無理でも、そのための準備を始めていくということが確認されればよいと思う。統一プロトコールまで作るのかは各グループの意見を聞く必要がある。

藤本 Dr : まず達成する目標をもってやるべきだ。

水谷 Dr : 3年後にみな一緒になれなくても、なれるところだけで話し合えばよい。

堀部 Dr : 日本の ALL の標準的治療を考える場はやはり JPLSG であろう。今の各グループが情報交換を行って、白血病フォーラム的な活動を ALL 委員会という形でやらないと、次の形は見えてこないと思う。しかし、何年後に一本化、とまでいえるのかはわからない。一本化でなくてもよいのかも知れないが、バラバラにやるのでは意味がないであろうし。

以上の議論を踏まえて次回までに各グループで ALL 委員会設置について検討してもらうこととした。

【議題4:委員会委員の選出について】

委員会委員の選出法について討議した。

治療研究委員会は登録症例数に応じて選出した上、委員長裁量で数名の委員追加ができるとする案が提案された。

KPUM は一大学とその関連施設からなるグループであり、症例数に応じた委員選出はそぐわないとの認識から必ずしも参加プロトコール全部に委員を出せる訳でないことが確認された。現在のところ、乳児、AML に加え、Ph1-ALL の治療研究に参加する意向が示された。

登録症例数に応じて選出する場合の基準値について全症例をもとにする考えが示されたが、病型ごとに前方視的研究登録の結果で決めるべきとの意見も出された。

しかし、2年後も見直しまでは、昨年の堀部班調査結果に基づいたグループ比率で委員を選出し、委員長選出後に委員長裁量で調整することになった。グループ比率は、8、6、4、1、(1または0)とする。委員会の規模は対象症例数を考えて委員会ごとに異なってもよいが、約 20 名を越えないようにすることで了解された。これを基に各委員会で現行委員会からの移行調整を行い、次回までに委員、委員長の選任を行うことになった。

次回運営委員会は日血臨血合同学会初日の8月28日夜に大阪で行うことになった。JPLSG 規約および各委員会の規約の検討と委員会委員選出を行う予定。それまでに効果安全性評価委員の選任も行う。

なお、第1回代議員会は水谷班堀部班合同班会議前日の小児白血病フォーラム(11月1日)当日が候補として挙げられた。

(文責:瀧本哲也、堀部敬三)

第2回JPLSG運営委員会議事録

日時:平成15年8月28日(木) 18:45~21:30

場所:大阪国際会議場802会議室

出席者(敬称略):浅見恵子、岡村 純、駒田美弘、瀧本哲也、多和昭雄、月本一郎、土田昌宏、土屋 滋、
鶴澤正仁、豊田恭徳、花田良二、中畑龍俊、林 泰秀、原 純一、藤本純一郎、
堀部敬三、三間屋純一、森本 哲

欠席者(敬称略):石井榮一、小田 慈、小林良二、水谷修紀、渡邊 新、

【議題1:第1回JPLSG運営委員会議事録の訂正】

前回のJPLSG運営委員会の議事録中、がんの子供を守る会の後藤氏の発言に関し、「民間からJPLSGへの寄付があった場合、事務費として5%徴収する」必要は無いので、この部分は撤回された。また、役員人事について、JPLSG副運営委員長に土田昌宏、鶴澤正仁の両先生が選任された旨を加える。

【議題2:各治療研究委員会委員の選任について】

リンパ腫委員会委員:渡辺 新、浅見恵子、鶴澤正仁、片野直之、小林良二、三井哲夫、伊藤 剛、矢崎 信、瀧本哲也、倭 和美、藤田直人、鮎川浩志、菊地 陽、熊谷昌明、森 鉄也、高山 順、豊田恭徳、角南勝介、藤本純一郎、中川温子、大島孝一、堀部敬三(以上22名)

AML委員会委員:多和昭雄、小林良二、今泉益栄、金井理恵、足立壮一、東 英一、工藤寿子、大杉夕子、中山秀樹、柳井文男、堀越泰雄、三宅宗典、小川 淳、多賀 栄、飯塚 進、森本 哲、花田良二、木下明俊、田淵 健、高橋浩之、富澤大輔、黒澤秀光、月本一郎(以上23名)

Ph1-ALL委員会委員:渡辺 新、菊田 敦、陳 基明、吉田 真、足立壮一、八木啓子、浜本和子、松本公一、佐藤 篤、土田昌宏、小原 明、真部 淳、生田孝一郎、矢部晋正(以上14名)

乳児白血病委員会については、各グループで委員の推薦・変更が終了していないとの意見がだされたため担当委員が不在であることもあり承認は次回に持ち越すことになった。

乳児白血病委員会の名称について、乳児AMLはAML委員会で登録・研究対象とするため乳児ALL委員会の呼称の方がよいとの意見が多く出された。担当委員が不在のため委員会の意向を確認することになった。

Ph1 ALL委員会の名称についてPh1は最近使われなくなっておりPh陽性ALL委員会とした方がよいとの意見が出されたが、本邦ではPh1が慣用的であるため日本語名はこのままとした。

【議題3:JPLSG規約案について】

第1回代議員会を11月1日(土)12:10~14:00に東京イースト21で開催することになった。

そのときにJPLSG規約を正式に発効する予定が確認された。

前回の規約案修正に関する議論で代議員会に運営委員も参加することになったので、組織構成のほか役員

の項もこれに合わせて変更する。

規約案の文章を一度詳しい人に校正してもらうことになった。

代表、監事の選出は、事前に各グループを通じて自グループを越えて自薦、他薦で候補者をリストアップし、候補者が複数の場合は投票により決定することになった。

【議題4: ALL委員会について】

JPLSGにALL委員会を設けるかどうかについて、各グループ・各委員の意見交換を行った。

原 Dr :他のJPLSG治療研究委員会は事実上プロトコルを実行する委員会である。ALL委員会は同じ目的を持ち得るのか。JACLSは組織としてようやく固まってきたところなので、次期プロトコルをintergroupで行うのは時期尚早という意見である。症例数は多い方が良いのは自明だが、ある程度の規模の研究グループがそれまでの経緯を捨てて別のプロトコルを作ったという事例はない。これまでの積み重ねを基にして、エビデンスを得て次につなげようとして行っているはずである。これをいき

なり捨てるとすれば、倫理的にも問題だと思う。現行の ALL-02 プロトコルも昨年開始されたばかりであり、これまでの経過からも、現在の研究の成果を次の研究に生かしていく、という形で来ている。その流れを捨てて、急に全く別の戦略によるプロトコルに移行するのは難しい。もし他のグループと共同で行う場合でも、各グループのこれまでの成果をふまえていく形でなければ無理だと思う。実際のところ、成績の良かったものを追試するか、比較試験を行うような形になるほかないのではないか。いずれにせよ、ALL 委員会で何を行うのか、どういうエビデンスを出したいのかを先に考えるべきで、症例数が多ければよいというのでは駄目だと思う。例えば PPR 群については、グループ間で成績の差はかなりあるのではないか。差があるのなら、より良いものに合わせていく、という形で統一に向かうべきである。今行っていることを白紙にして、という議論なら参加できない。このような現実的な目標が必要だと思う。今行っているような議論は最低限、この運営委員会くらいの人数でやるべきである。

花田 Dr: TCCSG の運営委員会ではまだ正式に議論はしていない。現在は 16 次案の準備中であり、これを施行している間は、再発例など一部の症例が対象のものならともかく、ALL 全体を対象とする共同研究は不可能である。

鶴澤 Dr: CCLSG としても、事情は他の 2 グループと同様である。現在 ALL2004 として Web 登録を始めており、3 年は続ける予定である。現時点で intergroup のスタディにはのれない。しかし、3~4 年後に統一する、という方向なら可能である。CCLSG でもプロトコルとしては、言わば飽和しており、マイナーな修正になってきている。また、基礎データをきっちりとしていくことも必要である。日本として、国際的な共同研究に参加していくのか、独自路線で行くのが問題になっているのだから、成績としてグループ間の差もなくなってきている現状と合わせて考えれば、統合は可能なのではないか。しかし、データセンター等の基盤が整備されないと ALL の統一は不可能である。資金が必要だ。何年か先でちょうど良いのではないか。当面、白血病フォーラムでの議論の受け皿として、今後のスタンスを検討するワーキンググループを堀部班で立ち上げてスタートしてはどうか。

岡村 Dr: KYCCSG は、JPLSG の設立目的からみて ALL 委員会ができないのはおかしいとの意見である。症例数にしても、各グループ単位では世界には太刀打ちできないと思う。プロトコルの形はかなり似ているのだから、全く別のことをする、というわけではない。ランドマイズも現在の各グループの規模ではできないままになる。

三間屋 Dr: 最終的には「ALL 統一プロトコル」という前提をもってやらないと意味がない。

土田 Dr: JACLS こそ、各グループの接着剤になれるのではないか。原 Dr の意見では、一本化は永遠に不可能ということになる。TCCSG はデータ管理という基本からやり直している。ALL についても、統一をめざしてやり直すということではよいのではないか。Phi などの予後不良で少数のものはもちろん、スタンダードリスクのような成績の良いものも、逆に例数を集めないと比較もできない。単一グループでは無理である。今すぐの一本化は無理でも、次はどうするかを考えておくべきだと思う。

林 Dr : 何年後かはともかく、統一する方向性そのものにはコンセンサスを得ておくべきだ。

月本 Dr: いわば「ALL のあり方委員会」を作ればよい。

中畑 Dr: ALL について、統一するかどうかグループ内で先に議論をしてから、問題点を出し合っていないと進まない。ALL について今後どうして行くのかを話し合う方が先だ。

堀部 Dr: プロトコルの一本化は現時点では無理である。将来に向けてワーキンググループで議論してもらうのがよいと思う。当面は層別化の標準化を議論し、プロトコルを一本化させるかどうかはその中で決定されればよいと考える。運営委員会には討議すべき多くの課題があるので、ALL については当面堀部班ワーキンググループとして活動を開始することとしたい。メンバー選出については後日各グループに推薦をお願いする。

【議題5: 診断研究委員会と堀部班ワーキンググループの位置づけについて】

診断研究委員会は、当面、病理委員会のみとし、免疫診断と細胞・分子遺伝学的診断については標準化を目的とした堀部班ワーキンググループとして活動を継続することになった。

病理以外の中央診断システムの確立を積極的に進める必要があるとの意見が出された。

【議題6: 効果安全性評価委員会について】

花田 Dr から、効果安全性評価委員会の審議手順書案が配布説明された。

効果安全性評価委員の選出にあたって以下のことが確認された。

- ・すべて外部委員で構成され、参加施設からの選出は認めない。
- ・臨床試験に明るい血液内科医や生物統計家を中心に選出する。
- ・プロトコールごとに3～5名とする。
- ・委員会開催の場合は、内容説明のため研究代表者とデータ管理担当者の出席を認める。
- ・各委員会委員長と運営委員長を中心に早急に人選を進め、運営委員会に諮る。

【議題7: 監査委員会について】

データセンター長の瀧本 Dr より監査計画書の説明がなされた。試験の期間中に行う「施設モニタリグ」ではなく、試験終了後の品質保証としての「監査」しての計画書が作成された。

監査委員の選出方法、監査の実現性について議論がなされ、当面「施設モニタリグ」によるデータの品質管理と参加施設の教育に重点を置く方が現実的であるとの意見が出された。

また、現在、倫理委員会を通していない施設からの登録が過渡期的処置として許可されていることについて速やかに是正する必要があるとの認識で一致した。現実的には、各施設で倫理委員会の承認を得るようにグループごとに徹底させることと雛形を用意して審査を受けやすい環境整備をすることが提案された。

【議題8: JPLSG 事務局について】

事務局は、「中央事務局」と称することとし、「(財)がんの子供を守る会」におくことになった。当面は、国立名古屋病院臨床研究センター内で業務を行う。

【議題9: 運営費について】

運営にかかる費用が研究主体によって一部まかなわれることを明確にするために、細則8条に「JPLSG で行う研究のために獲得した研究助成金は一部を運営費に供出しなければならない」という趣旨の一文を加えることになった。しかし、文言についてはさらに検討する。

【議題10: MLL03 研究計画書に対する審査委員意見書について】

日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会から石井 Dr に送られてきた MLL03 研究計画書についての審査委員の個々の意見に対する対応策が検討された。各論的な内容は乳児白血病委員会で検討される予定だが JPLSG 全体に関係する点が問題となった。石井 Dr からは①臨床研究審査委員会の意見をどこまで遵守する必要があるのか、②登録施設が多すぎると指摘されたが、このまま決定でよいのか、③プロトコールに「わかりやすさ」と「きっちりとした記載」を求めるのは矛盾ではないのか、という疑問が出された。

個々の意見をよく検討し、理のある部分は訂正し、無理な部分は無理でよいとの意見が出された。施設数については、小児白血病の診療実態から考えて目標症例数の確保にはやむを得ないと考えられる。

また、審査検討委員会の責任者である駒田 Dr から、「個々の委員の意見を研究代表者に知らせて各委員会で検討していただき、審査検討委員会までに修正してもらえれば審査がスムーズに運ぶのではないかと考えた。審査検討委員会が単にお墨付きを与えるというのではなく、このような形で議論を深めていくことが有意義であると考えている。ただ、メーリングリストで流れてしまったのは予想外であった。」との説明がなされた。

【議題11: その他】

データセンター長の瀧本 Dr から、JPLSG で行う疾患全例登録に関して方針を明確にしてほしいとの要望があった。スタディに参加しない症例の登録のことまでプロトコールに記載するのは無理であり、スタディとは別に疾患登録することの是非を明らかにしておく必要がある。

また、不適格症例のフォローをどこまでやるかについても方針を決めておく必要があり、次回検討することになった。

(文責: 瀧本 哲也、堀部 敬三)

第3回JPLSG運営委員会議事録

日時:平成15年12月23日(火) 13:00~17:00

場所:東京国際フォーラムG604会議室

出席者(敬称略):浅見恵子、石井榮一、伊藤悦朗、岡村 純、小田 慈、小阪嘉之、小林良二、駒田美弘、
瀧本哲也、多和昭雄、月本一郎、土田昌宏、土屋 滋、鶴澤正仁、花田良二、中畑龍俊、林 泰秀、
原 純一、藤本純一郎、別所文雄、堀部敬三、真部 淳、水谷修紀、三間屋純一、渡邊 新

欠席者(敬称略):豊田恭徳、森本 哲

【議題1:JPLSG参加施設】

現在、審査を受けているJPLSGの乳児 ALL MLL03 プロトコールについて、参加施設を絞りこむようにとの臨床研究審査検討委員会の意見を受けて、参加施設を臍帯血移植と同種骨髄移植の両者が可能な「移植施設」のみに限定するか、あるいは「移植施設」とそれ以外の「協力施設」に分けてプロトコールに記載するかが検討された結果、後者で対応することになった。これに関して、以下の議論あるいは合意があった。

- ・ 移植施設以外でも化学療法を行わねばならない事態は実際にあり得るので「協力施設」という形で記載しておくべきである。
- ・ 臨床研究審査検討委員会の趣旨は、例数が少ない疾患なのに施設数が多すぎる、ということであり、必ずしも初診時からすぐ転送すればよい、という考えではない。人道的には「寛解導入後すみやかに転送する」でよい。
- ・ 協力施設であっても倫理委員会の審査は必要である。「初期治療を行った後、なるべく早く転送する」と説明することになる。
- ・ インフォームドコンセントや倫理委員会の承認なしにプロトコール治療はできないし、「仮のインフォームドコンセント」というのもわかりにくいので、「協力施設」という形で認めてもらうのが一番良い。
- ・ Ph1 ALL プロトコールでも施設ごとに、どちらの施設として参加するかをはっきりさせた上で倫理委員会に諮ってもらう。
- ・ 研究に参加しようとする施設は、移植をすることを承知の上で参加を表明しているのだから、はじめの時点で全部を含めてインフォームドコンセントを取っておく必要がある。
- ・ 協力施設が挙げた転送先は参加施設でなければならない。
- ・ HLA一致同胞がいる場合は協力施設でも移植可能とする。
- ・ 協力施設が試験期間中にバンクの認定施設になった場合は、その時点で移植施設に変更は可能であるが、予定の段階で移植施設として登録することはできない。
- ・ 倫理委員会の承認が得られている施設しか登録は許されないのでも倫理委員会の審査結果が判明する前に患者が来てしまった場合は、登録できない。

【議題2:効果安全性評価委員会】

花田 Dr から効果安全性評価委員会の審査手順書案が示された。

「JCOGに準じた形の委員会をイメージして作成し、一部独自の手順を入れた。JPLSG全体の効果安全性評価委員会を設置し、臨床試験ごとに3名の担当者を選任し、その中の一人が primary reviewer として担当の臨床試験の評価を取りまとめる。審査依頼は研究代表者からなされ、審査資料はデータセンターから研究代表者に報告され、治療研究委員会で検討した意見書を添えて効果安全性評価委員会に提出される。担当委員がこれを審査し、匿名化された審査意見書を primary reviewer が取りまとめて報告書を作成し効果安全性評価委員会委員長に報告して承認を得る。委員長は審査結果報告書を研究代表者およびJPLSG運営委員長に報告する。これらの作業を円滑に遂行するために事務局が必要であるが、JPLSG事務局がこれを代行する。また、これまで臨床試験ごとに効果安全性評価委員を3名ずつ選出し、その中で責任者を決めているが、これらの方にはJPLSG効果安全性評価委員会メンバーとして改めて正式にお願いする必要がある。委員長の選任を外部にするか内部にするかが問題である。」

以下の議論がなされた。

- ・ プロトコールごとに選んだ3人の中からそのプロトコール審査に関する委員長を選べばよい。効果安全性評

価委員会委員長は事実上審査に関与しないのであれば内部から選び、実際に審査する委員3人は外部から選任する。

- ・ 原案を見る限り、効果安全性評価委員会の委員長には事実上仕事がない。実際の審査の長はプロトコール作成時に治療研究委員会が決めることなので、わざわざここで決めなくてもよい。
- ・ 全体の委員長は、効果安全性評価委員会全体に関わる問題が出たときに対応する人という意味で、どなたかを決めておく意義はある。
- ・ 特定のプロトコールを想定せずに委員をプールしておいて必要に応じてお願いするというのは難しい。プロトコールができたときに推薦してもらって、JPLSG の長の名前で任命してもらうのが実際的である。効果安全性評価委員会の委員長としては、たしかにあまり仕事はなさそうだ。
- ・ 審査結果の様式をみても、primary reviewer から効果安全性評価委員会委員長に報告する形になっているが、委員長を介するだけなら、二重構造になるだけなので不要だ。
- ・ プロトコールに関して責任を持つのは JPLSG 運営委員会ではなく、研究代表者であるが、JPLSG でプロトコールを施行するというのであれば、何かあったときに責任を持つのは JPLSG であるので、やはり全体の委員会は必要である。
- ・ 外部の人に高いモチベーションを期待するのは無理であり、外部委員は内部の委員とは区別するほうが良い。外部の人に手弁当でやれ、というのには無理がある。旅費や謝礼を支給すべきである。
- ・ 審査資料が研究代表者を経由することに関して、中間解析結果を研究代表者が知る必要はない。プロトコール内に stopping rule が記載されているのだから、それに抵触すれば中止、と判断されるだけのことだ。
- ・ JCOG では中間解析は研究代表者を介さず、直接効果安全性委員会に提出されるし、それが正しいのはわかるが、JPLSG の現状に鑑みて、研究代表者の見解を加えていただくほうが良いと考え、原案ではあえて研究代表者を介することにした。しかし、了解が得られるなら直接効果安全性評価委員会に提出する形が望ましい。
- ・ プロトコールにすべて書かれていて、あらかじめ決まっているのであれば委員会に諮るまでもない。決められないことを諮るのだから、研究代表者が知っても良いのではないか。
- ・ 事務局業務担当について、データセンターはレポートを作成する立場であるから、事務作業といえども、審査の流れの中に組み込まれるのはおかしい。JPLSG 事務局で対応するのがよい。

以上の議論を踏まえて、臨床試験の効果安全性評価委員会は試験ごとの委員の中から責任者を決めて対応することになった。外部委員の正式な委嘱は個々の治療研究委員会ではなく、JPLSG として行う。JPLSG 全体の効果安全性評価委員会については位置付けが明確になるように手順書を修正して次回検討することとした。

【議題3: 検体の保存および研究利用に関する倫理規定】

土屋 Dr から検体保存と分譲に関する規約案が提示された。これは、JPLSG の治療研究で得られた患者検体を特定の保管施設に搬送して一括保管し、付随研究に使用するにあたって倫理性を確保するためのもので、以下の骨子が確認された。(下線部は要確認)

- 1) 検査施設に検体を送付する医療機関は、臨床試験および付随研究プロトコールと検体提供・保存に関して施設の倫理委員会の承認を受ける。
- 2) 登録時に JPLSG データセンターから連結可能匿名化記号が割り振られるので、検体にも同じ記号を使用する。連結可能匿名化処理は、患者イニシャル、年齢、採取年月、施設コードを含み、JPLSG 共通のものとする。患者対照表は、JPLSG データセンターが責任を持って保管する。
- 3) 患者氏名、生年月日、患者診療 ID 番号、住所、電話番号などの個人情報¹⁾は検体採取施設の外には出さない。
- 4) 主治医は、検体保存のための文書による説明と同意を取得する。この場合、できるだけ包括的な同意を得るようにする。この際、研究機関および日本小児血液学会の臨床研究審査検討委員会にて研究計画の倫理性・科学性に関して審査を受けたこともあわせて説明する。
- 5) 説明文書には、保存した検体を白血病・悪性リンパ腫の診断法、発症機構、治療法、予後因子同定、再発や二次がん発症機序等の研究に使用する旨を入れる。遺伝子解析研究については内容を明確にするとともに、特に、発症機構など germ line の遺伝子研究については患者さんが拒否できる選択肢を入れる。
- 6) 検体の無償提供と、得られた知的財産は研究者あるいは JPLSG に帰属することについても同意を得る。
- 7) 検体保存に関しては、中央診断による診断結果が得られ、臨床試験参加への同意を取得する際に、再度、拒否・同意撤回の自由が存在する旨を告げ、患者・保護者の意志の再確認を行う。保存の同意が得られなかった検体は廃棄する。