

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成17（2005）年3月

緒言

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班の平成16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ことを目的としてきた。平成15年度には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しい研究組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）が設立され、研究基盤の母体が確立した。今年度は、大規模多施設共同研究に必要な研究基盤整備の一環としてプロトコールレビューシステム、データモニタリング、効果安全性評価委員会の手順を確立するとともに臨床試験を通じて得られた余剰検体について倫理指針に則った取り扱い規約を策定し、研究利用への道が開かれた。ゲノム遺伝子解析研究や新規治療薬開発研究に向けた基盤整備など残された課題は山積しているものの大規模臨床試験の研究基盤は着実に整備されてきている。

また、昨年度開始された乳児急性リンパ性白血病に対する臨床試験に続いて、小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、成熟B細胞性腫瘍、およびリンパ芽球型リンパ腫に対する臨床試験が新たに開始され、わが国の標準治療の確立に向けた全国統一の治療研究として価値あるものと考えられる。今後、登録症例の集積が図られ、成果が結実することを期待したい。

本報告書は、これらの研究活動の歩みが記録されており、皆様のお役に立てれば幸いである。

最後に、関係各位には3年間の本研究班の活動に対してご理解いただき、ご支援ご指導を賜りましたことに対して深く感謝いたします。

平成17年3月

主任研究者 堀部 敬三

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター臨床研究センター

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 7
 瀧本 哲也
 (資料1) JPLSG 登録と中央診断への検体提出について 10
 (資料2) JPLSG 効果安全性評価委員会に関する細則 13
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 24
 土屋 滋
 (資料1) JPLSG 腫瘍検体保管・保存と分譲に関する規約 28
 (資料2) JPLSG 研究審査委員会への研究審査申請書式 35
 (資料3) JPLSG 研究審査委員会規約 37
 (資料4) JPLSG 研究審査委員会運営細則 40
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 43
 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 46
 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 49
 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 52
 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標準的
 治療法の確立に関する研究 54
 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 56
 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 | 62 |
| | 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 | 64 |
| | 鶴澤 正仁 | |
| 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 | 66 |
| | 堀部 敬三 | |
| III. 会議記録 | | |
| 1. | 堀部班・JPLSG 会議実施記録 | |
| 2. | 全体会議 | |
| | 第 1 回(合同班会議、平成 16 年 6 月 12 日)プログラム | 72 |
| | 資料 1. 学会報告：第 15 回 I-BFM-SG 年次総会 | |
| | AML 富澤大輔 | 73 |
| | 再発 ALL 西村真一郎 | 76 |
| | 乳児 ALL 堀部敬三 | 78 |
| | : EICNHL meeting 森 鉄也 | 81 |
| | 資料 2. 第 1 回 JPLSG 研究会プログラム | 83 |
| | 第 2 回(合同班会議、平成 16 年 10 月 31 日)プログラム | 85 |
| 3. | 免疫診断ワーキンググループ会議 (第 4 回～第 6 回) | 88 |
| 4. | JPLSG 運営委員会 (第 5 回～第 9 回) | 97 |
| 5. | JPLSG 代議員会 (第 2 回、第 3 回) | 139 |
| 6. | 小児白血病研究グループ代表者会議議事録 | 149 |
| IV. 資料 | | |
| 1. | 財団法人長寿科学振興財団研究成果等普及啓発事業 (がん臨床研究事業) | |
| | 「日本の小児血液がんの治療(白血病リンパ腫)～いまとこれから」プログラム | 153 |
| 2. | 小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 規約 | 154 |
| V. 研究組織・参加施設一覧 | | |
| 1. | 堀部班ワーキンググループ | |
| 2. | JPLSG 役員名簿 | |
| 3. | JPLSG 委員会一覧 | |
| 4. | JPLSG 施設会員・個人会員一覧 | |
| VI. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 175 |

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

主任研究者 堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

研究要旨 昨年度設立した日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の下に小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験を実施するための組織基盤整備を行った。検体保存とその研究利用に関する規約および研究審査手順を策定し、検体保存センターを国立成育医療センター研究所内に設置した。臨床試験デザインおよび実施計画書の作成支援と研究者育成のためのプロトコルレビューシステムを構築した。臨床試験の進捗状況は、既に開始された未分化大細胞型リンパ腫に対する臨床試験 ALCL99 および乳児急性リンパ性白血病（ALL）に対する臨床試験 MLL03 において、それぞれ 39 例、11 例が登録された。重大な有害事象はなく順調に試験が遂行されている。また、今年度新たに、フィラデルフィア染色体陽性 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合計 5 つが試験開始となり、症例の集積が待たれる。また、急性骨髄性白血病に対する臨床試験は、研究計画が作成され、まもなく開始予定である。

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 国立病院機構名古屋医療センター
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
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 副
所長

A. 研究目的

本研究は、小児白血病およびリンパ腫に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）の普及を図ることを目的とし、そのために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。

B. 研究方法

1. 昨年度組織した日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）において新たに各種委員会等を発足させて基盤整備を行った（図1）。検体保存と利用の規約に関しては倫理問題検討ワーキンググループ（WG）で検討した。
2. 小児白血病研究会（JACLS）ALL-02 臨床試験のデータ管理において研究者による Case Report Form（CRF）レビューを実施してデータ管理手順を改良した。また、プロトコルレビューWG を立ち上げてプロトコル立案と計画書作成支援を行った。
3. 診断の標準化について免疫学的診断標準化 WG および分子・細胞遺伝学的診断標準化 WG で検討を行った。
4. 悪性リンパ腫の病理組織診断のセント

ラルレビューを病理判定委員会で行った。小児未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)については欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究グループ(EICNHL)のセントラルレビューにも参加した。

5. ALCL に対する臨床試験 ALCL99、および乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験 MLL03 を継続した。
6. 小児フィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺) ALL、小児成熟 B 細胞性腫瘍およびリンパ芽球型リンパ腫に対する各々の臨床試験を開始した。
7. 小児急性骨髄性白血病(AML)に対する臨床試験要項を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究事業で行われる臨床試験は、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認の後、施設倫理委員会の承認を得て実施する。患者及び患者家族に対しては治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得ている。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について説明する。また、研究目的の検体保存およびその解析は、別途説明文書および同意書を作成し、研究目的と保存期間を明らかにした上で、他の目的には使用しないこと、プライバシーを保護すること、研究機関を過ぎれば検体を破棄することについて説明し、その同意の上で実施する。また、検体および臨床データは、個人情報情報を匿名化して取り扱う。

C. 研究結果

1. 臨床研究基盤の整備

臨床試験に関連したトランスレーショナルリサーチを円滑に実施するために、検体保存とその研究利用に関する規約および研究審査手順を策定し、検体保存センターを国立成育医療センター研究所内に設置した。

臨床試験デザインおよび実施計画書の作成支援と研究者育成のためのプロトコールレビ

ューシステムを構築した。

小児造血器腫瘍の臨床試験のデータ管理システムを確立するために JACLS の ALL-02 治療研究のデータ管理を引き続き実施し、520 例の登録業務と 3,000 枚を超える症例報告書のデータクリーニングを実施し、その経験からデータ管理手順を改良した。また、効果安全性評価委員会の実施手順を作成や、CRF の研究代表者等によるレビューの企画実施を行った。

新たに ALL 委員会、再発 ALL 委員会、CML 委員会、HLH 委員会を設置し、共同研究の立案および臨床試験の検討を開始した。

2. 診断の標準化作業

免疫診断標準化 WG において、小児造血器腫瘍の免疫学的診断における CD45 Gating 法による 3 カラー解析パネルを統一化し、中央診断施設 4 カ所、臨床検査会社 3 社を対象に外部精度管理の実施を計画準備した。

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に引き続き、微小残存病変(minimal residual disease, MRD)の小ワーキンググループを立ち上げ、MRD の造血器腫瘍の治療法選択における有用性に関する検討を行った。

リンパ腫病理診断については、8 名の血液病理医で構成される病理判定委員会によるセントラルレビューシステムが構築されている。今年度 ALCL99 臨床試験に新たに登録された 16 例についてレビューが行われた。

「小児造血器腫瘍の診断の手引き」(別添)を作成し、診断手順および診断基準の周知を図った。また、各研究実施計画書作成過程や ALL-02 データ管理で明らかとなった問題点を踏まえて臨床試験実施計画書作成要項(プロトコールマニュアル)の改訂を行った。

3. 臨床試験の計画と実施

平成 14 年 6 月より日本での登録を開始した ALCL に対する ALCL99 はこれまでに 39 例の登録があり、重大な有害事象もなく順調に試験

が遂行されている。EICNHL 全体では、平成 16 年 8 月末までに 352 例が登録されている。

平成 16 年 2 月に登録開始となった乳児 ALL に対する早期同種造血幹細胞移植療法の有効性に関する後期第 II 相試験(MLL03)には 11 例が登録され、早期再発 1 例、寛解導入不能 1 例の他は順調に経過している。また有害事象として 3 例に MTX による肝機能障害を認めた。

平成 16 年 11 月に試験が開始された小児 Ph⁺ ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験 (Ph⁺ALL 04) は現在 4 例が登録されている。

小児非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法の確立のために小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (B-NHL03)、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (LLB-NHL03)、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (ALB-NHL03) を平成 16 年 11 月に開始した。また、B-NHL03 の付随研究として進行期小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の一次的予防的投与の有用性に関する無作為割付比較試験(B-NHL03 G-CSF)も同時に開始した。今後の症例集積が期待される。

小児 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 AML04 を作成され、まもなく試験開始予定である。また、AML99 プロトコールで治療した M3、Down 合併例を除く 240 例について解析した結果、寛解導入率が 94.2%、3 年生存率が 81%、無病生存率(DFS)が 67%、無イベント生存率(EFS)が 64%であった。FLT3 変異が新たなリスク因子として見出されており、AML04 に反映される予定である。

小児 ALL については、既存のグループで臨床試験が行われているが、リスク分類や治療法治

療層別法は各グループ独自に定められている。

これまで、日本におけるリスク分類の統一とグループ間共同研究の推進について本研究班の治療層別法の標準化 WG で検討されてきたが、今後は JPLSG で立ち上がった ALL 委員会で引き続き検討することになった。

D. 考察

今年度の主な成果は、三省合同のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針や厚生労働省告示の臨床研究に関する倫理指針に準拠した臨床試験体制および研究審査システムを確立できたこと、臨床研究支援体制が強化されたこと、5 つの新たな臨床試験が開始できたことである。現在のところ、大きな問題はなく安全に遂行されており、症例の集積が待たれる。

問題点として、3 年間の研究期間に終了できた試験がなかったことである。これは、小児造血器腫瘍が稀少疾患であり、症例の集積が困難であること、治療成績が向上したことで治療法の評価には長期観察が必要であることもさることながら、試験の開始に多大な時間を要したことも大きな原因である。その理由としてこれまで、違った治療戦略で研究してきたグループが合同で新たな試験を立案することになったため合意に時間を要したことと質の高い臨床試験デザインや計画書の作成の経験が乏しく、またその評価の経験が乏しく効率的な審査ができなかったことなどが挙げられる。

昨年度発足した日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の名の下に小児造血器腫瘍の臨床研究体制の構築を推進したことは、既存の小児がん研究グループの活動を引き継ぎつつ質の高い臨床試験を全国規模で行うための近道と考えてきた。本研究事業の目的は、JPLSG が行う臨床研究を効率的で科学的倫理的に質の高い研究に導くことで達成されると考えられる。これにより全国の小児造血器腫瘍研究者の総意の下に臨床研究に必要な中央機能、すなわち、データセンター、検体保存

センター、研究審査システム、中央診断システムが整備されてきた。しかしながら、参加施設における診療研究体制は未だ不十分である。参加施設数が200を越え、年間1~2例の新規患者を診療する施設が過半数を占める状況ですべての施設に体制整備を行うことは、非効率的であり困難である。小児造血器腫瘍の診療研究体制のソフトおよびハードの両面における脆弱性は、日本の小児医療の抱える問題そのものである。今後、国や自治体の指導下にある程度のセンター化が図られることが望まれる。

E. 結論

日本小児白血病研究グループ(JPLSG)の下に小児造血器腫瘍の大規模臨床試験に必要な基盤整備を行った。この基盤の上に7つの臨床試験が進行中であり、また、AMLに対する臨床試験も計画されている。今後の成果が期待される。

F. 健康危険情報

本研究での臨床試験において、発熱と肝障害以外のグレード4の有害事象の報告はなく、研究は安全に遂行されていると思われる。

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. Pathol 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 40:725-33.
2. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, Hayashi Y, Ohta S, Moritake H, Oda M, Nagatoshi Y, Kigasawa H, Ishida Y, Ohara A, Hanada R, Sako M, Sato T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene

rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104:3527-34.

3. Uchiyama M, Maesawa C, Yashima A, Itabashi T, Satoh T, Tarusawa M, Endo M, Takahashi Y, Sasaki S, Tsuchiya S, Ishida Y, Masuda T. Development of immunoglobulin variable heavy chain gene consensus probes with conjugated 3' minor groove binder groups for monitoring minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol*. 2003 56:952-5.
4. 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* 2004;103:1085-1088.
5. Tsurusawa M, Chin M, Iwai A, Nomura K, Maeba H, Taga T, Higa T, Kuno T, Hori T, Muto A, Yamagata M. L-Asparagine depletion levels and l-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 53:204-8.
6. Kiyokawa N, Sekino T, Matsui T, Takenouchi H, Mimori K, Tang W, Matsui J, Taguchi T, Katagiri YU, Okita H, Matsuo Y, Karasuyama H, Fujimoto J. Diagnostic importance of CD179a/b as markers of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. *Modern Pathol* 2004;17:423-429.
7. 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 2004;103 :366.

8. Zhang Y, Zeleznik-Le N, Emmanuel N, Jayathilaka N, Chen J, Strissel P, Strick R, Li L, Neilly MB, Taki T, Hayashi Y, Kaneko Y, Schlegelberger B, Rowley JD. Characterization of genomic break-points in MLL and CBP in leukemia patients with t(11;16). Genes Chromosomes Cancer. 2004; 41:257-265.
9. Takita J, Ishii M, Tsutsumi S, Tanaka Y, Kato K, Toyoda Y, Hanada R, Yamamoto K, Hayashi Y, Aburatani H. Gene expression profiling and identification of novel prognostic marker genes in neuroblastoma. Genes Chromosomes Cancer. 2004; 40:120-32.
10. 堀部敬三 多施設共同研究の基盤整備について 日本小児臨床薬理学会雑誌 17 : 42-46、2004.

2. 学会発表

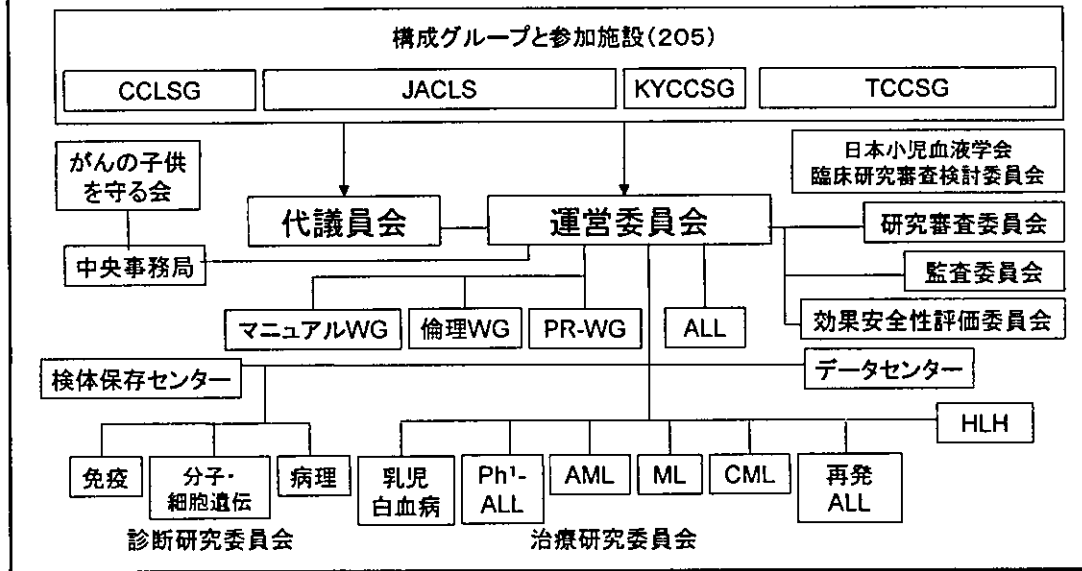
1. 堀部敬三 悪性リンパ腫の中央診断の現況と展開 (1) 小児リンパ腫：多施設共同研究における中央診断の現況 2004. 7. 15 京都 第44回日本リンパ網内系学会 ワークショップ
2. 堀部敬三 小児がん研究の新展開：(2) 小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究の基盤整備 2004. 9. 29 福岡 第63回日本癌学会学術総会 シンポジウム
3. 堀部敬三、多和昭雄、鶴澤正仁、花田良二 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインの考え方 2004. 10. 27 京都 第42回日本癌治療学会 シンポジウム
4. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究の基盤整備 2004. 11. 22 京都 第20回日本小児がん学会・第46回日本小児血液学会 合同シンポジウム

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

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 国立病院機構名古屋医療センター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を実施していくにあたって生じてくると思われる種々の問題への対策として、JPLSG 症例登録と中央診断への検体提出の制度を倫理面にも配慮しつつ確立すること、効果安全性評価委員会の実際の活動を規定する細則の作成、および参加施設から提出される Case Report Form (CRF) の研究代表者等によるレビューを企画し実施した。これらの体制整備によって、全国規模の臨床試験を行う環境の充実に寄与することができたと考える。このような状況下で、小児悪性リンパ腫およびフィラデルフィア染色体陽性 ALL に関する新規の臨床試験が順調に開始されている。

A. 研究目的

新しい臨床試験を開始していくとともに、臨床試験を実施していくにあたって生じてくると思われる種々の問題への対策を行う。臨床試験の実施に先立つ施設における臨床試験実施計画書（以下、プロトコール）の倫理審査の徹底もひき続き図っていく。

B. 研究方法

1. JPLSG 症例登録と中央診断への検体提出を、被験者本人または代諾者に説明し同意を得た上で実施する。
2. 臨床試験実施中に進捗状況、安全性・有効性の客観的な評価を行う効果安全性評価委員会の実際の活動を規定する細則を作成し、実施する。
3. 臨床試験実施中に、プロトコール作成側による、試験の進捗状況や問題点の把握およびデータ管理上の問題点の解決を目的として、研究代表者等による CRF レビューを開始する。
4. 以下の新規臨床試験の実施体制を整備し登録を開始した。
小児成熟 B 細胞性腫瘍 に対する B-NHL 03 およびその付随研究 B-NHL03 G-CSF、小児リンパ芽球性リンパ腫に対する LLB-NHL03 および ALB-NHL03、小児フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対する Ph⁺ALL04。

（倫理面への配慮）

JPLSG 症例登録と中央診断への検体の提出に際して、被験者本人または代諾者への説明を行い同意を得るための文書を作成した（資料 1）。

今年度から実施された上記の臨床試験においても、症例の登録に先立って各参加施設において IRB あるいは倫理委員会によるプロトコールの承認を求め、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。施設での委員会承認を迅速に得ていただくための一助として、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。

C. 研究結果

1. JPLSG 症例登録と中央診断への検体提出に際しての説明・同意
臨床試験への登録に先立って JPLSG が対象としている疾患の登録を行うことは、臨床試験非参加例の把握を可能とし、臨床試験の結果の一般化可能性、すなわち外部妥当性の保証の点で意義があると考えられる。また、悪性リンパ腫など、施設での診断確定前に中央診断用の検体を提出する必要がある疾患では、臨床試験開始前の登録の形をとらざるを得ない。これらの点に鑑み、臨床試験登録とは別に JPLSG 症例登録を行うこととした。これに伴って交付する JPLSG 症例登録コードを用いることによって、中央診断検体の連結可能匿名化を実施することも可能となる。
2. 効果安全性評価委員会の審査手順
効果安全性評価委員会は、臨床試験の進捗状況、安全性および有効性に関するデータを、何回かにわたって評価するとともに、研究代表者に対して試験の継続、変更、または中止を勧告するための委員会であり、臨床試験を科学的・倫理

的に実施するために必須の組織である。JPLSGの効果安全性評価委員会の活動を規定する細則の作成に当たっては、組織の実態および実務上の便宜に鑑みて以下の点についてとくに考慮した。

- 1) 効果安全性評価委員会は、臨床試験の実施主体からの独立性が要求される。しかし、JPLSGは本邦の全ての治療研究グループを包含しており、小児血液腫瘍医はどれかの研究グループに所属している。このため、効果安全性評価委員は小児血液腫瘍医以外から選任されざるを得ない。効果安全性評価委員会の独立性を担保しつつ、委員会の判断の適切性を保証するために、JPLSG 効果安全性評価委員会担当運営委員による審査結果報告書の承認を得ることとした。なお、JPLSG に所属する小児血液腫瘍医であっても、当該の試験に参加していない施設の者であれば、効果安全性評価委員となることには問題がないと思われる。
- 2) 効果安全性評価委員会で審議される対象を、「定期モニタリングレポート」、「重篤な有害事象報告書」、「中間解析報告書」、および前二者に対する「治療研究委員会意見書」に特定した。
- 3) データセンターで確実に有害事象が把握できるようにするために、有害事象は施設からデータセンターに報告され、データセンターを経て研究代表者に転送されることとした。
- 4) 定期モニタリングレポートと重篤な有害事象報告書は研究代表者と効果安全性評価委員会に提出され、研究代表者が提出した意見書とともに審査されるのに対して、中間解析結果については、研究代表者には知らされず、効果安全性評価委員会に提出され審査されることとした。
- 5) 審査は面談で行うのが望ましいが、実際には日程調整も困難なため、原則は郵送で行うこととし、審査責任者が必要と判断されたとき、および委員長が審査結果を承認できない場合のみ面談で行うこととした。
- 6) 研究代表者が審査依頼書を提出するのは、重篤な有害事象の臨時審査のときのみとした。定期モニタリングと中間解析については、データセンターから効果安全性評価委員会に提出されるので、あらためて審査依頼をする必要はないと思われるためである。
- 7) プロトコルに少数の審査委員の氏名が明記されているので、審査意見の匿名化は行わないことにした。

- 8) 審査結果報告書は、審査責任者が作成し、JPLSG 効果安全性評価委員会担当運営委員の承認を受けた後、JPLSG 効果安全性評価委員会担当運営委員から研究代表者と JPLSG 運営委員長に通知されることとした。
- 9) 効果安全性評価委員会の審議の記録と、審議結果からのデータファイル作成は、効果安全性評価委員会事務局が行うこととした。
- 10) 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認後に、治療研究委員会がプロトコル内容を変更したい場合には、内容に鑑みて効果安全性評価委員会の承認を得る場合があることとした。

上記をふまえて、効果安全性評価委員会の細則を作成した（資料2）。本細則は、2005年1月10日の第9回 JPLSG 運営委員会で最終承認されており、来年度の早期に予想される MLL03 臨床試験の中間解析で実際に適用される予定である。

3. Case report form (CRF) レビュー

臨床試験が開始された後、プロトコル作成側（研究代表者あるいはリスク別担当者等）には、試験の進捗状況や問題点を定期的に把握していただく必要がある。また、プロトコル治療からの逸脱をはじめ、データマネージャーあるいはデータセンターの医師だけでは判断に迷う事例は多くみられる。このような問題に対する早期の対応を目的として、データセンターで処理している全ての臨床試験の CRF を、研究代表者（あるいはリスク担当者）に定期的にレビューしていただくこととした。レビューの時期は、定期モニタリング、中間・最終解析のための CRF 収集後とし、レビューの対象としては上記のような問題のある症例の CRF のほか、プロトコル治療が終了した患者の全ての CRF および適格基準等に関連する検査資料も含むこととした。レビューの内容は、①登録状況および CRF 提出状況の確認、②適格基準や除外基準、診断の確認、③許容範囲の適切性、④逸脱の有無や各施設の医師が記入した内容の解釈の妥当性、⑤データマネージャーが判断できなかったデータの処理方法、⑥データセンターで検討して対応したデータ処理方法の妥当性などである。

レビュー実施者は、データ処理に問題があった場合の指示、データマネージャーによる督促や

問い合わせの指示、データセンターでの対応限界を超えた CRF に関する、レビュー実施者自身による督促や問い合わせを行うほか、普遍的な問題については治療研究委員会の検討事項として議題化していただくことによって、定期的に問題点のフィードバックを行うことができると考えられる。CRF レビューは、現在進行中の MLL03 においてすでに実施している。

4. 新規臨床試験の実施体制の整備と登録開始
昨年度開始の乳児 MLL03 に続いて、小児成熟 B 細胞性腫瘍 に対する B- NHL03、およびその付随研究 B-NHL03 G-CSF、小児リンパ芽球性リンパ腫に対する LLB-NHL03 および ALB-NHL03、小児フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対する Ph⁺ALL04 の 5 つの臨床試験について、MLL03 と同様の実施手順ファイルを作成して、全参加予定施設に配布した。

いずれのプロトコールも、2004 年 10 月 29 日の第 7 回日本小児血液学会臨床試験審査検討委員会による承認を受け、平成 16 年 11 月 1 日より、施設での IRB/倫理委員会の承認が得られた施設からの登録を開始している（該当の項参照）。

D. 考察

小児造血器腫瘍のような希少な疾患においては、全国組織である JPLSG の臨床試験の不参加症例を把握し、その頻度のみならず参加しなかった（できなかった）理由を解明することは、臨床試験の外部妥当性の保証という点からも重要と考えられる。このために、臨床試験の登録に先立って JPLSG 症例登録を行うことは有意義であると思われる。これはまた、特に診断のために病理学的検査の結果を待たなければならない疾患において病理中央診断を進めていくためにも必要であるが、匿名化をはじめ倫理面にも配慮しなければならない。

効果安全性評価委員会は臨床試験の科学性や倫理性を担保するために必須の組織であるが、JPLSG のような全国のほぼ全ての施設が参加する組織においては、小児の造血器腫瘍に精通した部外の人材の確保は困難であり、成人領域の専門家等に委嘱せざるを得ない。そのため、JPLSG では効果安全性評価委員会担当の運営委員をおくこととなっている。今回作成した効果安全性評価委員会の細則は、この実態に対応できるよう考慮した。また、有害事象の報告については、漏れなく

迅速に対応することが求められるが、我々の経験では、特に重症度の評価については施設の研究責任者と治療研究委員会との間で見解の相違がある場合も散見される。この点については、昨年度の報告書に記載した有害事象の流れの手順において述べたように、研究代表者が報告内容を検討することとしている。

CRF レビューについては、業務委託を受けて行っている JACLS の ALL02 治療研究において試験的に施行し、プロトコール作成側に試験の進捗状況や問題点を把握していただくとともに、データセンターでのデータ管理上の疑問点の解決に著しい効果をあげている。このため、JPLSG の臨床試験においても踏襲して行うこととした。

昨年 MLL03 臨床研究に続いて、いくつかの臨床試験が開始された。これらに対しても MLL03 同様のサポートを行ったが、これに加えて今回述べたような制度が機能することによって、臨床試験の信頼性の一層の向上が期待される。

E. 結論

JPLSG 症例登録と中央診断への検体提出を倫理面に配慮しつつ実行し、さらに効果安全性評価委員会や CRF レビューなどの体制を整備することによって、全国規模の臨床試験を行う環境の充実に寄与することができたと考える。このような状況下で、新規の臨床試験が順調に開始されている。

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：臨床研究参加施設のアンケートによる診療実態調査。

第107回日本小児科学会学術集会、2004. 4. 9、岡山。

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

JPLSG 登録と中央診断への検体提出について

白血病・悪性リンパ腫と診断された(疑われた)患者さま、あるいは患者さまの保護者の方へ

現在、あなた(あなたのお子さま)は、白血病もしくは悪性リンパ腫が疑われています。この診断が確定すれば、化学療法を中心とした治療に入りたいと思います。これについては担当の医師から、あらためて説明がありますが、ここでは治療に先立ち、あなた(あなたのお子さま)の JPLSG への症例登録と中央診断への検体提出について、ご説明させていただきます。

1. JPLSG とは？

JPLSG とは、日本小児白血病リンパ腫研究グループのことで、白血病および悪性リンパ腫などの小児血液腫瘍性疾患の治療成績の向上を目指し、臨床的な研究を進めることを目的として設立され、公費の支援を受けて活動している全国的規模の医師ならびに研究者のグループです。現在 JPLSG では、治療の効果と安全性を確認するための臨床研究を進めており、それにとまないデータセンターへの症例登録と中央診断をしています。

2. JPLSG 登録について

JPLSG 登録とは、病気が診断された(疑われた)ときに、担当の医師から JPLSG データセンターに、患者さまの医療情報の一部を登録することです。このデータセンターは、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内に設置しております(責任者:瀧本哲也 臨床疫学研究室長)。

小児の白血病や悪性リンパ腫はいろいろなタイプがあるのですが、今まで日本でどういうタイプの患者さまがどのくらいおられるのか、どういう治療をしてどういう成績であったかなどを集積することができませんでした。データを集め分析することにより、より良い治療法が開発できることから、症例登録は将来の患者さまの治療のために大変重要な情報になります。

さらに今回の登録では、主治医ならびに患者さまがかかっている医療機関の先生方だけでなく、小児白血病や悪性リンパ腫の専門医グループによっても診断や治療の確認が行われること、他の患者さまの治療経過や治療後観察から得られた新しい情報をすぐに手に入れられ、場合によっては早期に対応できることなど、患者さまご自身にとって利益になると考えています。

なお、登録の内容は、医療機関名のほかに、病名および検査結果の一部とあなた(あなたのお子さま)のイニシャル、性別、年齢、居住地域(郡市まで)などで、あなた(あなたのお子さま)のお名前は個人情報保護の観点から登録しません。

3. 中央診断への検体の提出について

白血病やリンパ腫では、そのなかのどういうタイプと診断されるかによって、後の治療内容が異なる場合が少なくありません。このような診断については、中央に検体を集めて、統一した方法で検査し、判断する(これを中央診断といいます)のが望ましい場合があります。ときには通常病院で行われている検査とは異なる特殊な検査もあります(これは特定の施設でしかできません)。具体的には、白血病の細胞表面マーカーや悪性リンパ腫の病理組織検査などですが、これらはいずれも、治療を開始するにあたって重要である(臨床研究に参加される場合は必須)と考えられる検査です。

あなた(あなたのお子さま)の場合に、中央診断でどの検査を行うのか、どんな検体を提供するのかについては、担当の医師の説明を受けて下さい。

4. 個人情報保護について

JPLSG 登録ならびに中央診断では、登録番号にあなた(あなたのお子さま)のイニシャルを組み合わせた JPLSG 登録コードを使用しています。これにより、患者さまが誰であるかすぐにはわからないように(匿名化)しています。治療の経過にともなう医療情報の送付などは、すべて JPLSG 登録コードによっておこない、個人情報が外部にもれないようにしています。

5. JPLSG 登録と中央診断の流れについて

JPLSG 登録と中央診断への検体提出に同意された場合、すぐにデータセンターに連絡し患者さまの JPLSG 登録番号を取得、速やかに登録番号をつけて検体を中央診断施設へ送付します(これは、治療を早く始めるためです)。その後、中央診断の結果が担当医に知らされ、患者さまへの適切な治療計画の説明へと進みます。

また臨床研究による治療を選択された場合には、治療開始後も、経過や副作用などを、定期的にデータセンターに報告いたします。

6. JPLSG 登録に同意されない場合について

登録をしても、後にご説明する臨床治療研究に参加しなければならないわけではありません。具体的な治療研究に参加されるかどうかについては、診断の後、治療研究の内容に関する説明を受けてからお考えください。また、JPLSG 登録も治療研究への参加も、どちらについても同意されない場合でも、通常治療の中で最善の治療を受けることができますので、ご安心ください。

7. 中央診断への検体提出に同意をしない場合について

中央診断への検体提出に同意をしなくても、通常治療として院内での診断を得て治療を受けることができます。また、臨床試験によっては、もし中央診断を受けなくても、臨床研究の治療計画を用いた治療を選択することができる場合もあります。この点については、担当の医師にご確認ください。

ただし、先にご説明しましたとおり、小児白血病ならびに悪性リンパ腫の診断を確認して適切な治療法を選択することがきわめて重要ですので、中央診断を行うことをお勧めしています。

8. いつでも同意の撤回ができること

いったん同意をされた後でも、いつでもご同意の撤回は可能です。この場合は、登録した情報や中央診断に提出した検体は破棄いたします。なお、中央診断をした後では登録の取りやめのみとなりますので、ご了承ください。

9. いつでも問合せができること(問合せ先)

JPLSG 登録ならびに中央診断について、ご不明な点がございましたら、いつでも下記までご質問ください。

担当医: (氏名)
(所属)
(連絡先電話番号)

JPLSG 運営委員長: 堀部敬三
国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター
052-951-1111 (内線 2775)

以上の説明をご理解いただき、JPLSG への登録と中央診断への検体の提出についてご判断ください。その上で、次の同意書にその意思をお示ください。

平成 16 年〇月〇日
日本小児白血病リンパ腫研究グループ

JPLSG 効果安全性評価委員会に関する細則

効果安全性評価委員会は、中間解析結果や有害事象について第三者の立場から審査し、統計学的ならびに臨床医学的な見地から、プロトコル遂行の妥当性を審議し、臨床試験が適正に行われるように監視・助言する。また、プロトコル内容の変更に際しても審査・承認を行うものとする。

1. 効果安全性評価委員会の構成

- 1)効果安全性評価委員・・・臨床試験ごとに数名、臨床腫瘍学の専門家、医学統計の専門家、倫理の専門家等から、適宜選任される。審査の対象となる試験に携わる者は当該臨床試験の審査することはできない。JPLSG 参加施設であっても、当該の試験に参加していない施設に所属する者であれば、効果安全性評価委員となることを妨げない。
- 2)JPLSG 効果安全性評価委員会担当運営委員(以下、担当委員)・・・JPLSG 運営委員会で選任され、運営委員を兼務する。担当委員は審査には加わらず、審査責任者が作成する審査結果報告書を承認し、研究代表者および JPLSG 運営委員長に通知する。
- 3)審査責任者・・・当該臨床試験ごとに効果安全性評価委員の中から選任され、当該試験の審査において効果安全性評価委員間の意見の取りまとめを行い、担当委員に提出する。
- 4)各臨床試験の効果安全性評価委員の選任(うち1名の審査責任者についても含む)は、臨床試験ごとに研究代表者と担当委員とで行い、JPLSG 代表が委嘱する。
- 5)効果安全性評価委員会は、狭義には臨床試験ごとに選任されるものをいい、広義には各臨床試験ごとに選任された委員会全てに担当委員を含めた総称とする(本細則では、狭義で用いる)。

2. 審査の対象

審査の対象は、定期のモニタリングレポート、プロトコルに記載された「報告義務のある有害事象」に該当すると研究代表者が判断した重篤な有害事象報告書、中間解析報告書、および前二者についての治療研究委員会意見書とする。プロトコル改訂については7項参照のこと。

3. 審査の時期

各臨床試験の効果安全性評価委員会は、以下の場合に審査を行う。

- 1)定期モニタリングレポート提出(審査依頼)後1ヶ月以内・・・原則として年2回
- 2)中間解析結果提出(審査依頼)後1ヶ月以内・・・実施計画書に指定された時期
- 3)重症度・緊急性の高い有害事象が報告されたとき(緊急審査)・・・研究代表者の審査依頼に応じて適宜

4. 審査手順の概要 (p.5 付表参照)

- 1) データセンターは CRF から収集した情報、および有害事象報告書に対する治療研究委員会の見解に基づいて、定期のモニタリングレポートを作成し、研究代表者および効果安全性評価委員会事務局(この他治療研究委員会、JPLSG 運営委員長)に提出する(通常年2回、①)。研究代表者はモニタリングレポートの内容に関して、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(②)した治療研究委員会意見書(以下、意見書)を作成し、効果安全性評価委員会事務局(以下、事務局)に提出する(③)。各臨床試験参加施設およびデータセンターに通知する必要がある事項については、研究代表者から通知する(⑫)。
- 2) 有害事象報告書については、施設からの報告がデータセンターから研究代表者に転送される(④)。「緊急報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者は、有害事象報告書の内容に関して、治療研究委員会の意見書を作成(⑤)し、受領後 14 日以内に審査依頼書に有害事象報告書のコピーと意見書を添えて、効果安全性評価委員会に緊急審査依頼を行う(⑥)。データセンターには、有害事象の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統一見解を通知する(⑦)。「通常報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者は、有害事象の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統一見解を、その都度通知する(⑦)。緊急に連絡すべき事項がある場合には、研究代表者から臨床試験参加施設およびデータセンターに通知する(⑧)。
- 3) 中間解析は、実施計画書に指定された時期に、実施計画書に指定されている施設(データセンターあるいは指定された統計解析センター)が行い、中間解析結果報告書を効果安全性評価委員会に提出する(⑨)。
- 4) 効果安全性評価委員会において審査を行う。審議は原則として郵送で行うが、必要に応じて研究代表者を交えて面談する。ただし、研究代表者は試験継続の可否を決定するための審議には加わらない。
- 5) 審査結果は担当委員に提出され(⑩)、事務局を介して研究代表者および JPLSG 運営委員長に通知される(⑪)。
- 6) 審査結果について異議がある場合には、研究代表者は、(必要に応じて治療研究委員会の審議⑬を経た上で)JPLSG 運営委員長に通知する(⑭)。
- 7) 事務局は、効果安全性評価委員会の審議の記録と審議結果に基づいて承認された情報をデータファイルにまとめて管理する。
- 8) なお、研究代表者は安全性に関する情報について緊急の周知が必要と判断した場合には、随時臨床試験参加研究者に通知しなければならない。

5. 効果安全性評価委員会での審査

1) 書類の取り扱い

書類はすべて「取り扱い注意」として、症例および施設に関する情報の守秘に留意する。

2) 審査依頼の手順

A) 資料の受け取り

- (1) 必要書類のチェック・・・データセンターが提出した資料(定期モニタリングレポート、中間解析報告書)および研究代表者が提出した資料(定期モニタリングレポートおよび有害事象報告書についての治療研究委員会意見書、緊急報告義務のある有害事象については有害事象報告書のコピーも含む)について、事務局は審査に必要な書類が揃っているかをチェックする。事務局で、受理可と認められた時点で審査番号を付し、表紙に審査番号を押印する。付随研究に関する書類の場合には審査番号は主研究と同一とし、これに-A 等を付して区別