

## 6 抗体のチェックについて

CD10・CD22 抗体については、抗原の認識パターンに抗体クローン間で大きな差は認めず、陽性陰性が異なってしまうような結果は認められなかった。CD10 では FITC と PE の間に蛍光強度において大きな差を認めた。細胞質内 CD22 については、抗体クローンによって認識部位が異なり、適切な抗体を選ぶ必要がある。CD14 と CD64 の比較では、CD64 の方が陽性の比率は高く、Monocyte 系の検出には CD14 より適切ではないかと考えられた。CD61 は巨核芽球系のマーカーとして使用したが、抗体クローン、標識色素の違いによる反応性の差は認められなかった。

## 7 今後の予定

今回検討できなかった項目については次回検討することとする。次回の日程については 10 月を予定したいが、具体的な日時等については改めて各委員に連絡をする。

(文責：出口隆生)

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6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（案）

平成16年10月25日（月）、東京国際フォーラム G504会議室

出席 駒田美弘、高瀬浩造、原 純一、藤本純一郎、中原一彦、服部浩佳、宮崎年恭  
小川恵津子、橋本 互  
オブザーバー：清河信敬、出口隆生  
（株）エスアールエル：岩城孝次  
（株）三菱化学ビーシーエル：赤塚弘恭、菅原由人、桃林 淳、脇田 淳  
（株）BML：平郡雄二

（敬称略）

- 1 第5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の確認がなされ、変更等があれば駒田まで連絡をお願いしたい。
- 2 前回のWGで各社・検査施設にお願いしたフローサイトメーターの機種、使用抗体クローンの種類についての報告を受けた。フローサイトメーターの機種については、ベクトンディキンソン社のFACS Caliburをほとんどの施設（三菱BCL、SRL、BML、愛知医大、三重大学）が使用し、その他FACScan（大阪大学、三重大学）、EPICS-XL FC500（国立成育医療センター）であった。  
抗体クローンについては、各検査会社から一覧リストが呈示されたが、現状での使用クローンについては各社ともかなりの異同が見られた。
- 3 精度管理（検査、解析方法）の実施について検討を行なった。検体採取協力施設については、JACLSから2施設、TCCSGから2施設、CCLSGから1施設、KYCCSGから1施設程度をあらかじめ各研究グループの中から指定しておくこととした。  
検体の種類については7施設への送付が必要であることから、患者への負担を考慮して末梢血検体とすることとした。全血でのCD45 Gating法を用いての解析を行なうとして、必要なチューブ数はプライマリーパネルのみを行なうこととしても陰性コントロールや細胞質内を含めて12本程度となる。末梢血白血球数が20,000/ $\mu$ l以上の検体であれば1mlの検体量でなんとか細胞数が確保できることから、対象症例は末梢血白血球数が20,000/ $\mu$ l以上で、7mlの採血が可能な症例とした。  
送付方法については、現状では各検査会社はそれぞれの検体搬送系を有しているが、検体採取施設との契約の有無や、各研究グループ中央検査施設への検体送付体制との

相違などが考えられるため、全て宅配便で送付することとした。各検査会社への送付についてははBMLが川越市、SRLが八王子、BCLが板橋のラボへ直接送付する。検体容器は実際には各社で異なっているが、今回の検討ではあらかじめワーキンググループが用意した容器を用いることとした。

実際の検査手技については、抗体や細胞質内用の固定・膜透過試薬、標準ビーズについては各施設にあらかじめ送付した検査試薬一式を用いることとするが、それ以外の試薬や実際の手技は各施設が現在行なっている方法をそのまま踏襲して実施する。実際の検査方法にテクニカルノートとして詳細な検査手技を記載してワーキンググループに提出する。テクニカルノートについてはフォーマットの作成を検討する。

精度管理用抗体一式のクローンの選択については、ワーキンググループメンバーの小川、橋本の二人で選択を行なう。クローンを選択した上で抗体の費用について概算を出して、費用がワーキンググループでの支出することが可能かを検討することとした。抗体の反応濃度は基本的に各抗体の指定に従うこととする。CD45についてはコールターのフローサイトメーターでもPerCPが使用可能であるため、BD社のCD45 PerCPを使用することとした。

目標症例数はとりあえず5例とする。各症例の解析を行なう毎にリストモードデータをまとめ、Eメール等を利用して送付しておくこととする。5例揃った時点でワーキンググループメンバーの小川、橋本、清河、出口が集まって検討する機会を持つこととした。

- 4 次回の日程については抗体クローンの選択や精度管理実施手順の作成を行なった上で平成17年3月頃を予定したいが、具体的な日時等については改めて各委員に連絡をする。

(文責：出口隆生)

## 第5回JPLSG運営委員会議事録

日時:平成16年4月24日(土) 14:00~16:30

場所:京王プラザホテル

出席者(敬称略):石井榮一、岡村 純、小田 慈、豊田恭徳(代理:森 鉄也)、小林良二、駒田美弘、瀧本哲也、多和昭雄、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、森本 哲(オブザーバー)、倭 和美(オブザーバー)、

欠席者(敬称略) : 浅見恵子、伊藤悦朗、月本一郎、小阪嘉之

### 【議題1: 庶務報告】

4月20日に逝去された豊田恭徳先生に対して黙祷を捧げた。

施設一覧、各委員一覧、役員名簿が配布され、施設・役員の追加変更の確認を行った。

施設条件が確認されていない施設、退会施設、新規加入施設について各グループで確認することとなった。

### 【議題2: 守る会との覚書について】

守る会から、JPLSG事業で万が一赤字が出たときに、守る会で赤字には対応が出来ないので、「補填しない」という文言を第4条2項に明記してほしいという依頼があり、文言の変更を行った。守る会では、覚書について弁護士に校正を依頼するとのことである。

### 【議題3: JPLSG研究会について】

6月12日に堀部班と中畑班の合同班会議を行う旨案内がなされた。中畑班は水谷班の後継であり、今回はキックオフミーティングとして研究紹介を行う。

また、その折に第1回 JPLSG 研究会を行いたい。庶務報告のほか、Translational Research をテーマに研究会をもつことになった。100分位を一般演題、指定演題とし、できれば、特別講演として、がん研究における Translational Research について名古屋市立大学の 上田龍三先生にお願いする予定が示された。

この研究会は、今後の患者検体利用の研究を活発化させるとともに、その透明性を高めるためにこの研究会で予め発表する機会を作り、交流を深めることを目的としていることが説明された。

### 【議題4: 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における報告の流れの説明がなされた。

定期モニタリングレポートと報告義務のある有害事象のの二つは同じ流れであり、中間解析とは少し異なる。定期モニタリングでは、モニタリングの結果をデータセンターがまとめて、それを研究代表者が検討して効果安全性評価委員会に流れる。

研究代表者は必要に応じて参加施設に連絡事項を伝達する。報告義務のある有害事象のうち、緊急報告義務のある重大な有害事象が起こったときには、研究代表者がそれを効果安全性評価委員会に報告する。

効果安全性評価委員会の検討結果は、事務局から、運営委員長と研究代表者に還元される。

中間解析では、研究代表者は中間解析に関与せず、データセンターから効果安全性評価委員会に報告され、効果安全性評価委員会の検討結果だけが研究代表者に、事務局を介して知らされる。

効果安全性評価委員会の細則には、これら二種類の流れが文章化されているほか、審査手順の内容、それから審査の実際について記載されている。

細則の中で、審査の依頼までの期限、審査回答の期限、審査委員の構成メンバー(臨床腫瘍学の専門家、医学統計の専門家、倫理の専門家等の関わり)についてわかりやすく記載しなおすことになった。

効果安全性評価委員の構成メンバーについて以下の質疑がなされた。

瀧本 Dr: JPLSG の中でプロトコールに参加していないグループであれば、効果安全性評価委員になることはどうなんでしょうか。今のままでしたら、JPLSG の性格上、部外の内科とか他科の先生ばかりになってしまうので、小児科の先生にも入っていただければよいようにも思うのですが。

堀部 Dr: 試験に参加していない施設については、問題はないと思います。臨床試験については、第三者になりますので。

土田 Dr: その審査の対象になる研究に携わるものは、審査することはできない。携わるというという言葉は、その施設に属するという事。例えば、直接は臨床に係わっていないような、OB のような先生という事と同じで、その施設に所属していれば、その施設が参加していればだめですね。施設と離れた方。ですね。携わるということは直接委員であるとか、は施設として携わるということです。

堀部 Dr: その辺りはクリアになるようにする必要があります。

土田 Dr: これは要するに、一つ一つの人の定義みたいのを別途設けておかないと、委員というのは、いったいどう人なのか、文章に書いて、コンセンサスを得ておく必要があると思います。ひとつの解説書みたいのを作っておくといいですね。

原 Dr: 参加しない施設は、効果安全性評価委員会に、どこまで協力していただけるのか。

鶴澤 Dr: より客観的な評価ができるかもしれませんね。

原 Dr: 趣旨に賛同していないから参加していないのだとすれば、それは通らないかもしれない。

鶴澤 Dr: それは、JPLSG として依頼するわけですから、あらかじめ客観的な人を選んでお願いするという形になりますよね。自動的に参加していない施設から、小児科だからいいと、選ぶことにはならないと思います。

原 Dr: 効果安全性評価委員会の人選というのはその都度、交渉をするのですか？

堀部 Dr: 臨床試験ごとです。

原 Dr: 以前、効果安全性評価委員会を、作っておいて、プールした人の中から選択するという話があったが、それはできないのか？

堀部 Dr: 徐々に、経験者が増えていって、ある意味ではプールになる。最初から決めて、プールという形は難しい。

原 Dr: 小児科に関連する人よりも、内科医とか、他の機関の方がいいのではないですか？

堀部 Dr: その都度、臨床試験に参加しない施設が必ずなるということではなく、候補者になりえる、ということの確認だと思います。

各効果安全性評価委員会の仲介を行う運営委員は委員長と呼ばず、担当運営委員と呼ぶことになった。担当運営委員は、各研究の効果安全性評価委員会と各研究代表者や運営委員会との橋渡し業務を行う。なお、担当運営委員に花田良二先生が推薦承認された。

## 【議題5: 研究審査委員会について】

堀部 Dr: 前回、土屋先生から提案された JPLSG 研究審査委員会の設置に関して、保存検体の研究利用申請の審査をするだけでなく、臨床試験を進める上で発生する患者検体を利用したさまざまな研究の審査も行うようにする委員会にしてはどうか。臨床試験の付随研究に関しては学会の臨床研究審査検討委員会に委託することも可能だが、迅速な対応は困難と予想されるので、JPLSG として審査する必要があると考えられる。MLL03 臨床試験において付随研究として MRD の研究が計画されているが、まだ審査されていない状態ですので早く委員会を立ち上げる必要がある。

委員会の目的は、患者検体を使った研究の審査と保存検体の分譲優先度の判定を行うことである。

委員は5~6名ぐらいとし、手順としては、電子媒体で計画書を提出してもらい、電子メールで審査をするという方法で、できるだけ迅速に対応する。審査委員会での結果は、運営委員会で確認して承認するという流れが考えられる。

Translational Research をこの委員会で審査し、研究プロトコルは学会で審査してもらう。

鶴澤 Dr: Translational Research には、一般的な MRD の研究とか基礎的な研究も含まれるのか？

堀部 Dr: 治療介入がなければこちらに含まれると考える。

土田 Dr: 治療介入がないが、プロトコルに属している付随研究はどうするのか？

土屋 Dr: 付随研究と言うとプロトコルにつけなければならないので「付随」研究としては扱わない。

鶴澤 Dr: JPLSG が行う臨床研究に関連している研究の場合、提出する前に臨床研究を実際に動かしている委員会の了解を得てから出すということですね。

堀部 Dr: そうだと思います。

土田 Dr: プロトコルに依存して検体採取が必要な研究は、プロトコルと一緒に臨床研究審査検討委員会に出さないのか？

堀部 Dr: MLL の場合もそうでしたが、学会の審査検討委員会では審査しないということだったと思います。

土田 Dr: それは学会の審査委員会の審査対象から完全にはずすということか？

駒田 Dr : 出していただければ、審査を行うことはできるが、現状では審査案件が多く、少し時間がかかる。

土田 Dr : そうなると、プロトコルが動き出したら、付随研究の審査が終了するまで、検体を取っておかなければならないということになる。

石井 Dr : だからといって、学会の審査検討委員会に出す場合に、同時に付随研究についての膨大な資料をだすのもどうか、と思う。

土田 Dr : 施設の倫理審査委員会にも出さなければなりませんね。

鶴澤 Dr : 手順として、例えば今度 MLL03 で MRD 研究を関連研究として行う場合、まずは研究審査委員会で承認を受け、その後、参加施設ごとに倫理委員会の承認を得る。そして、承認が得られた施設から研究を開始してよいということです。

土田 Dr : 各施設は、プロトコル本体と、それに関連した Translational Research は同時に出不さなければならぬのか？

鶴澤 Dr : MRD の研究計画書を提出するときに、指摘があれば、MLL のプロトコルもつけて出せばよい。

土田 Dr : プロトコルは通るけれども、付随の MRD 研究は通らない、でスタートするというのもありうるのです。検体も提出しないので、付随研究は臨床試験の部分的な検体だけで行うということか。

鶴澤 Dr : そうだと思う。現実にはリンパ腫もあと 2 ヶ月くらいで臨床試験がスタートできると思うが、これは、臨床試験がスタートするのであって、提案されている付随の研究は今後どうなるかわからない。

土屋 Dr : 臨床試験と付随研究を同時に提出した場合、付随研究があるために本体の臨床研究がだめになってしまうこともあり得る。別々に出さないと通らないと思う。

土田 Dr : 全症例が付随研究に参加できるとは限らないということか。

石井 Dr : MRD の研究は別途倫理委員会に出さなければなりません。

原 Dr : この検体は、JPLSG 登録患者検体ということか？

石井 Dr : 乳児の場合には、JACLS の検体と JPLSG の検体の提出がある。

堀部 Dr : JPLSG としては、研究として謳って JPLSG として保存してあるものは JPLSG の検体だが、JACLS の場合は同時にマーカー中央診断をしているので、それは JACLS としてやっている事業なので、JACLS の検体ですよ。例えば、乳児の遺伝子解析をした時、その余剰検体の取り扱いを委員会で決めて、それが保存されれば、それは JPLSG の保存となります。

石井 Dr : 2 箇所検体を提出保存するということですね。

堀部 Dr : 当面はそういうことになりますね。マーカーについても JPLSG 全体でという話にまで先々発展すれば変わるかもしれませんが、グループでやっていることはグループの権利でやることです。

土屋 Dr : 今度のスタディからは JPLSG の一括した同意書を使って取得してもらわないと、別に同意を再び取るというのは、各施設大変です。プロトコルと関連研究の同意を同時に取るような形にしていけないと、実際のところ同意が取れないのではないかと思います。審査委員会で承認されたら、検査をする施設で通すわけですが、各施設で全部をまた通すとなると、結構大変です。

別所 Dr : 審査がまとめて通るのであれば一括同意でよいですが、通らないときはプロトコルと分ける方がよいのでは。

鶴澤 Dr : 臨床試験はできるだけ 100% スタートさせたいわけですから、一括同意にした場合、それがあつために臨床試験そのものに参加できないというのも困りますよね。

土田 Dr : 同時に審査委員会に間に合えば、2 つを並べて行う。片方も通る施設もあるが、両方通る施設もある。なるべくタイミング合わせてとうことです。片方の研究がだめな場合には、プロトコルだけは通す。そうしないと、共倒れになりかねない。

堀部 Dr : 一括同意の意味が、同じ文書の中で一括して説明して署名をいただくと言うことならば、無理がある。プロトコル研究とその関連研究は別個なので同意書は別用紙として同時期にいただくのがよい。そうすれば、共倒れは避けられる。

土屋 Dr : プロトコル研究と、予め臨床研究としてやるのが定まっていますすぐ処理できる研究、たとえば MRD 研究などと、それ以外の余剰検体の保存と、3 つに分けて考えた方がよいと思う。プロトコルとそれに関連した、診断に深く関連した基礎研究は、比較的簡単に認められるが、余剰検体をどうするかは、さまざまな問題を含んでいるため、一緒に審査に出すと検体保存のことで止まりかねない。

堀部 Dr : 施設の審査の時点で各施設の対応がどうなるかは、わからないが、研究審査の承認の時期はなるべく同じがよい。そのためにも JPLSG 内できちんと審査できる体制をとって関連の研究審査承認の時期をプロトコル審査承認の時期に合わせられるようにするのがよい。もちろん、プロトコルが走っている途中で新たな研究が提案される場合は別個に同意をいただく必要がある。

土屋 Dr : 混同してはいけないのは、「検体保存の一括同意」と、それぞれの基礎研究の審査とは別物であ

ることです。いただくのは、「検体保存と非連結匿名化後の研究利用の一括同意」で、検体保存後の研究利用の具体的な目的がわからないので、一括同意として扱っているというだけの話です。新しい研究が提案された場合にはその審査を JPLSG および研究実施者の施設の倫理審査を受けなければならないということです。そのところを徹底しておけば、あまり問題にならないと思います。「検体保存の一括同意」の中に保存検体を使った研究が含まれることは、極めて例外的です。

堀部 Dr 保存検体を利用した研究は、後日別途審査するとして、予め計画されたプロトコールと同時進行の研究の場合は、別研究として扱うにしても審査時期をできるだけ合わせて行い、同意をいただく時期を合わせられるようにすることが大事である。

真部 Dr：プロトコール登録時に「検体保存の一括同意」も通してください、ということですか？

堀部 Dr：「検体保存の一括同意」は、プロトコール登録後に日を改めていただくことになります。

以上の質疑を経て JPLSG の中に研究審査委員会を設けることが承認された。

委員の数は、4 グループから1名ずつ推薦してもらい、男女や外部委員、倫理関係の人が加わることを考慮して6名ぐらいで構成することとなった。委員長に土屋滋先生が推薦され、承認された。

早急に委員の選出を行うこととした。

### 【議題6:プロトコールレビュー委員会について】

堀部 Dr: 前々回にプロトコールレビュー委員会(PRC)を設置するかどうか、という議論があり、保留となっていたが、最近 JACLS で PRC が作られたので原先生から事情をお話していただきたい。

原 Dr: プロトコールのコンセプトの段階から peer review をしていく、ということですが、JACLS の場合はそれ以上に若い先生にプロトコール作成に早期から関わっていただいて、臨床研究というものを勉強していただく、という目的が大きい。この委員会は、そういう趣旨で JACLS 内に設けたもので、JPLSG との関係を意識したものではない。

堀部 Dr: JPLSG においても、同様の趣旨で PRC を設置してはどうか。

水谷 Dr: そのメンバーは、プロトコールをレビューできるだけの力のある人たちなのか？

原 Dr: 現在その力があるというより、将来プロトコール作成の中心になっていただけるように、という意味で、若い先生方をお願いしている。

土田 Dr: 実際にプロトコールをレビューするだけの能力のある人にやってもらうのであれば、「委員会」として独立して設ける意味はないのではないか。

鶴澤 Dr: そのような先生は、外部で探す方が早いのではないか。統計関係の人も必要だ。

堀部 Dr: 外部から人選する、というのでは、臨床研究審査検討委員会と重なるだけである。JPLSG 内部にレビュー組織として存在することに意味がある。

真部 Dr: 何重にも審査することになるだけで、不要ではないかと思う。

原 Dr: 審査をするのではない。コンセプトの段階から、きちっとしたプロトコールを作り上げていくため、いわば作成支援を行うことが目的である。決して審査が目的なのではない。

林 Dr: 作成支援の目的で、若い先生のトレーニングを兼ねて、という趣旨であれば設置に反対するものではない。

鶴澤 Dr: そういうことであれば、グループ内に適任者はいる。

花田 Dr: その委員会で TCCSG17 次案もレビューしてもらえるのなら良い。

水谷 Dr: 委員会としてそれなりの権威をもって活動する以上、それが出来る力のある人間によって構成されていなければおかし。

土田 Dr: 委員会という形にする必要はないのではないか。

原 Dr: ワーキンググループでよいのではないか。

堀部 Dr: 治療研究委員会で作るプロトコールの方針を吟味するのではなく、それを臨床試験として行う場合のデザインをよくするための専門部会のようなものをイメージしている。委員会を作るのは時期尚早と思われるのでワーキンググループとして運営委員会のもとで活動することでどうだろうか。

特に大きな反対はなく、原先生にワーキンググループの責任者になってもらい、各グループからメンバーを推薦してもらうことになった。

### 【議題7: JPLSG 登録について】

1月24日のJPLSG登録準備委員会での討議を受けて臨床試験参加症例の背景に偏りがいないかを検証するために研究対象症例の全例把握をする案が提示された。これは、JPLSG登録とは別に研究計画書を作成し、倫理審査を受けて同意の取得も行うものであり、疫学研究とは異なる。

これに対して、全例登録は、意義が乏しく、あらたな同意が必要である点から反対との意見が出された。一方、日本小児がん学会において全数把握を目的とした小児がん一次登録事業が進んでいるが、関連学会との調整が遅れており、造血器腫瘍の90%が捕捉可能なJPLSGで疫学登録を先行させてどうかとの意見が出され、目的を明確にするためにも JPLSG で疫学研究を行う方向で JPLSG 登録案を作成していくこととなった。

次回運営委員会は、堀部班班会議翌日の6月13日(日)午前に名古屋で行うことになった。

追記：議題6および議題7については、十分なコンセンサスが得られておらず、後日メール討論が行われた(別紙参照)。

(文責:瀧本 哲也、堀部 敬三)



## 追記:運営委員会メール討議での発言録(H16. 5. 12~H16. 5. 21)

岡村Dr、水谷Dr、土田Dr:私の記憶ではPRCとJPLSG登録については多くの疑問点が出され、時間の制約もあったこともあり「議論は不十分だった」と思います。

堀部Dr:皆さんご意見ありがとうございます。確かにPRCとJPLSG登録についてはコンセンサスが不十分です。林先生の言われるようにメール討論でコンセンサスを作りたいと思います。PRC-WGIについては、原先生に舵取りをしていただけませんか? JPLSG登録については学会との関係もありますので土田先生に舵取りをお願いできませんか?

### <PRC について>

岡村Dr、水谷Dr、土田Dr: (JACLS に?) 「この目的に合った若い優秀な人が存在する」とのことでしたが実体がしめされませんでした。すべてのプロトコル案をそのような人達の審査にゆだねることについて、疑問が出されました。早急にPRCの審査体制を進めることについてはもう少し議論が必要かと思えます。

真部Dr:わたしは反対したくらいですので、覚えています。原先生を長として立ち上げることは最終的には承諾されましたが、その実体(イメージ、メンバー)についての合意はなされなかったと思えます。

堀部Dr:PRCについては、独立した委員会ではなく運営委員会諮問のワーキンググループとしてたちあげようということでしたので訂正します。審査の最終責任は運営委員会にあります。プロトコルコンセプトを早い段階で客観的に評価するシステムを作ることは悪くないと思えます。運営委員会ですべきことは沢山あるので委員会内部で精読してチェックすることは必ずしも容易ではないと思えます。

林Dr:運営委員会の時も発言させていただきましたが、プロトコルレビュー委員会 (PRC)について、知っている方と知らない方ではかなりの認識の差があると思えます。正直言います私は後者で、ほとんど知りませんでした。欧米では普通にやられていること、プロの業者がいることを会に出てきた発言で知りました。私の記憶では、会の終わり頃にPRCを作る方向で進めるようなことになったかと思えますが、認識のずれはあきらかですので、是非ともPRCについて運営委員会でもメール討論をしていただきたいと思えます。先日開催されたAML委員会にオブザーバーで参加させていただきましたが、会の中で現在作成中のいくつかのプロトコルをPRCにサポートして欲しいという発言も聞かれました。乳児のプロトコル作製の経験もAMLのプロトコル作製にいかすべきだと思えますので、PRCが機能するようになればプロトコル作製にはプラスに働くかと思えます。問題は、やっていたく<人> だと思えます。

原Dr:前々回の時に堀部先生から提案がありましたが、現状では時期尚早と考え、反対いたしました。その後、JACLS内部でまず若手を中心として発足させることを考えました。その目的は臨床試験に詳しい人材を養成すること、JACLSでの臨床試験(現在いくつか計画中です)の質を高め、迅速に開始させること、JACLS参加メンバーに臨床試験についての知識を啓蒙すること、です。現在は窪田(阪大)、澤田(母子センター)、梅田(京大)、高橋(弘前)、佐藤(広島)、末延(大分)のおもに30台前半の新進気鋭のやる気のあるメンバーです。現在は、臨床試験についての教科書の翻訳、AML-04をモデルにしたレビューの実際、JPLSGとJCOGマニュアルの読み比べ、PRC手順書の作成などを精力的に行っています。このような活動を通じて当初の目的を達成しつつあると考えています。また、ゆくゆくはJPLSGにPRCができたときにそのコアメンバーとして活動してもらえれば、と思っております。

(PRCとは何か?)

Protocol review committeeのことですが、Peer review committeeの意味も掛けています。すなわち、身内でプロトコルのレビューを行い、より質の高い試験プロトコルを作成するために支援する組織です。臨床試験グループにはかならず存在し、昨年の造血細胞移植学会でも設置することが決定していました。自分でプロトコルを書き、レビューを受けたことがある人なら、その意義はおわかりと思えます。すなわち論文のレビューのように、レビューアーの意見にしたがって変更すればその論文がより優れたものになるのと同じことです。論文のレビュー同様、試験責任者の意図を最大限優先することも同じです。ここで重要なことは試験の委員会ではないということで、たとえばこの化学療法は弱すぎるから、もっと強めよとかいうような意見は出しません。出すとすれば化学療法の根拠が示されていない、Phase IIIとして行うだけの意義に乏しい(あるいは背景に十分記載されていない)などの意見です。このような形で2-3度のやり取りを行ったうえでフルプロトコル作成へと進みます。PRCはその試験計画を研究グループとして

受諾し、フルプロトコール作成へ進むかどうかを決定する権限を持つことが普通ですが、JPLSGの場合は諮問機関とするほうが無難でしょう。現状では、そのような役目を学会審査委員会が行っているわけですが、完成した段階での審査ですから、大きな改変は事実上不可能でrejectになるのではないのでしょうか。

(メンバーは?)

実態がないということですが、今、結成しても確かにそのとおりでまだ発展途上です。しかし、小児血液の世界で臨床試験に精通している方は少ないと思います。このような現状でいきなり、権威あるものをといても、ないものねだりではないのでしょうか。JPLSGの他の委員会もまだよちよち歩きの段階ではないのでしょうか。また、皆さんが名前を知っている人なら安心と思われるかもしれませんが、皆さんもお気付きのように各グループに臨床試験に長けた若手が育ちつつあります。むしろ彼らの方がPRCとしては適任であると思いますし、実際、PRを行うことで成長し、今、われわれがしているような行きつ戻りつの議論を経ずとも、今後は世界に通用する臨床試験を実施していってくれるようになると思います。また、プロトコールというものは門外漢が読んでも、その試験の意義と必要性を理解でき、また、科学性と安全性を含む倫理性が確保されていることを認識できるように書かれていなければなりません。したがって、PRCメンバーの臨床経験が浅いことは何ら問題ではなく、むしろ客観的な判断のためには好都合でさえあります。

花田Dr: 個人の意見は「あってもいいじゃないか」です。このWGの意義は人材育成とお互いの刺激にあると思います。完全を求めるのは誰がやっても難しいと思います。

堀部Dr: 私としては、運営委員会の下にPRC-WGがあった方がよいと考えています。前回の運営委員会では、委員会は疑問だがWGとしてならよいことになったと認識しています。不必要または、非建設的なものならストップをかけるべきですが、日本全体で臨床試験の認識を高めるために寄与できることはどんどんやった方がよいと思います。花田先生はメンバー選任を進めるのかどうかを思案されてのご質問と思いますが、グループを超えて活動するのが望ましいと思いますのでとりあえず選任を進めてください。実際にJPLSG PRC-WGとして活動を開始するかどうかは、皆さんのご意見を伺って決めたいと思います。

<JPLSG登録について>

岡村Dr: 登録は小児がん学会などでも実施しようとしているので、JPLSG独自で登録体制を進めることにも疑問が出されたと思います。

堀部Dr: 学会の登録とバッティングするものではありません。確かにコンセンサスはまだ十分とはいえないかもしれませんが、小児造血器腫瘍については90%以上の捕捉が可能なのでJPLSGで疫学登録をはじめようということだったと思います。この問題は、今に始まったことではなく2年前から繰り返し討議されていることです。

鶴澤Dr: JPLSG登録で結論が急がれることは、全例登録が施設の倫理委員会承認が必要か否かをJPLSGとして決定する必要があると思いますが如何でしょうか。恐らく7月頃にはリンパ腫研究が全国施設で一斉に開始されますが、この臨床試験ではJPLSG登録でJPLSGコードを取得しなければリンパ腫臨床試験登録へ進めません。このままいけばリンパ腫(白血病)疑いの症例が発生したときには従来のように施設倫理委員会の審査を受けずに(審査提出すべきものが有りませんので)進み、患者家族への説明同意も施設毎で実施したりしなかったり(疫学研究か臨床研究かはつきりしませんので)JPLSG登録が行なわれますが、それで宜しいのでしょうか? JPLSG登録の位置付けはこれから検討されるわけですから。

堀部Dr: JPLSG登録は別途倫理審査を受けておくべきものだと思います。だからこそ、そのあり方を早急に決める必要があると考えてご提案申し上げているしだいです。MLL-03にしても乳児ALL患者すべてにMLL遺伝子検査が行われるわけでこれをMLL-03として行うのであれば、最初にMLL-03の同意を得て登録しておく必要があるはずですが。現在はJPLSG登録をしてMLL遺伝子検査をする形になっていますので不整合になります。現に、この箇所が問題となって研究計画書が倫理委員会で却下された施設もあります。MLL遺伝子検査は保険診療でなく研究検査として行っていると言う面も考慮が必要です。また、リンパ腫の臨床試験が始まった場合も、病理診断を含めて同様の問題が発生します。早急にJPLSG登録のあり方を固める必要があると思っています。

土田Dr: 堀部先生の提案にしたがって、登録についてのたたき台と資料を提示します。

小児がん(造血器腫瘍)登録研究についてのイメージ案

目的: 1. 小児がん(造血器腫瘍)の人口ベースの発生一次調査

2. 重複登録を回避し、登録者の負担を軽減する。

対象：（同心円をイメージ：小から大へ）＜担当主体＞＜データ管理＞

1. プロトコル登録コア症例＜JPLSG＞＜JPLSG中央事務局＞  
ALLなど ＜各グループ事務局＞
2. JPLSG参加施設全例調査（予後追跡は別途議論）＜JPLSG事務局＞
3. 疫学的発生調査（人口ベースの全例把握）＜小児血液学会＞＜？＞  
JPLSG以外の施設の症例を含む  
MDS登録との連結？  
小児血液会員外はどうか？
4. 小児がん全体一次登録＜小児がん学会＞＜？＞  
固形腫瘍の調査対象施設は？

方法：

1. いずれかのレベルでの1回の登録データを、支流から 1<2<3<4 本流へ合流させる。
2. グループ（ALLなど）、学会（MDS）、またはJPLSG登録データから該当項目を抽出して合流。
3. いずれかのレベルで説明と同意。
4. 全体のシステムを含んだ研究計画書を作成しグループと施設の倫理委員会の承認をえる。
5. これらのデータを二次登録（成育医療センターの従来の小児がん登録など）が利用できる。

問題点：

1. 匿名化の方法について検討。
2. 診断精度をいかに担保するか？  
白血病は問題すくない。リンパ腫と固形腫瘍の一部は組織診断が必要。
3. 費用：全国的研究として厚労省からの助成金を得る。
4. 現在の小児がん登録”委員会”地域事務局の役割。これらを経由する必然性はあるか？
5. データのプライオリティー：各同心円が各範囲で、それぞれ保有する。
6. 地域（県）がん登録との連携は可能か？ 地域ごとにことなる。

---

資料：小児がん学会で計画されている小児がん登録（一次登録）についての説明  
小児がん学会で登録委員であられた山本圭子先生からのご説明文書を、そのまま資料として使用させていただきます。

---

小児がん登録については4-5年前から広島の上田先生の呼びかけで小児がん学会開催時に議論が行われ、河先生が理事長になられて小児がん登録特別委員会が理事長諮問の委員会として作られました。

(1) この間、問題点としてあげられたのは多岐にわたっていますがほぼ下記のようなものでした。

- ①全国小児がん登録の記載項目が煩雑である。
- ②（全国小児がん登録は）登録者にメリットがない。
- ③日本には小児がんの頻度（人口対の罹患）をしめず登録がない。登録しても頻度すらわからない。
- ④一疾患に対して多くの登録があるので、（医師は）記載が大変である。
- ⑤診断名が正確でない。組織診断を記載すべきである。
- ⑥登録率が低いのでなんらかの工夫をすべきである。
- ⑦登録の倫理的側面

(2) 小児がん登録特別委員会で進展したのは下記でした。

- ①小児がんの頻度を示すものとして、地域癌登録へ協力する。  
理由は癌の人口対の頻度を求めることは地域癌登録の本来の目的である、地域癌登録は国の対癌戦略のなかで自治体の努力義務と記載されている、疫学倫理指針上、地域癌登録は個人情報の必要性が認められているなどがあります。問題として、現在全ての自治体が地域癌登録を実施しているわけではなく、小児がんを取り扱っているのはさらに少ない、小児がんは数が少ないので、全国レベルでなければ不正確であるなどがあります。実際には、福澤 正洋委員長が小児がん登録を行っている（あるいは行うとしている、確か）5地域癌登録に申し入れをされたはずです。
- ②一次登録を進める。

(1) の①、④、⑥などへの対応として登場したものが一次登録で、小児がん学会の登録特別委員会の

ほか、小児外科学会悪性腫瘍委員会、全国小児がん登録委員会（成育センター事務局）で了承された筈です。私の解釈では、一次登録は登録を容易にして登録率を上げることを目的に、各地区登録センターを実施主体として行うもので、各地区センターの情報を集計する機構はありません。二次登録と想定されているのは上にあげた登録のほか、小児がん学会神経芽腫委員会のマス発見例の登録や各種グループスタディの登録が含まれているようです。ただし、これら「想定される二次登録側」は特にシステムが変わったと認識していないと思います。

(3) 土田先生の質問へ

①なぜ小児血液学会に連携をとらないか。（とらなかつたか。）

先生の言われるように登録は小児がん学会主導でいくという意識はあるでしょう。小児がん学会には小児科医もいるからということもあります。実際、小児血液では登録についてはほとんど議論されなかつたと思います。白血病・リンパ腫はグループスタディが進んでいて、そのなかで疫学的な検討もおこなうのではないかとみえました。

②なぜ既存の登録に言及しないか。

既存の登録については、大いに議論しました。（議論の場は登録特別委員会のほかそれ以前の上田先生が主催された話し合い、小児がん学会神経芽腫委員会です。）わかつたことは既存の登録（組織、あるいは担当者）は、これまでの形で登録が継続されることを希望して変更といえるものは何であれきわめて困難であるということです。そのため（私の解釈ですが）既存の登録に抵触しない一次登録を行うことになったと思います。二次登録か何かは上にのべました。

(4) 提案（お願い）

小児血液学会にも小児がん登録を検討する委員会を立ち上げて下さい。癌登録についての理解は人により非常に違います。時間はかかってもコンセンサスを作って進んだ方がいいと思います。

---

堀部Dr: 土田先生には、小児がん（造血器腫瘍）登録研究のたたき台をご提示いただきありがとうございます。JPLSGは、まだ学会から登録事業の委託を受けているわけではありませんが、2番目の目的からもたたき台の方針を前提にJPLSG登録を考えてよいと理解します。すなわち、JPLSG参加施設については、JPLSGを通じて全例登録を行い、その情報から学会が行うであろう小児がん全国一次調査に必要な事項を転送する。

この件に関してご異論のある方は19日までにご意見をお願いいたします。

岡村Dr: これまでの経緯を踏まえた土田先生のたたき台に戻って意見を述べさせていただくならば「異論あり」です。土田先生が云われるように最終目標（4の本流？）は、本邦で欠落している「小児がんの人口ベースの発生調査」だということは明らかです。造血器腫瘍は小児がんの40%にしか過ぎません。だとすると

- 1) 小児がん学会でも登録が議論されている。
- 2) JPLSG 登録に関して、小児血液学会との関係がまだ明瞭でない。
- 3) 同意や倫理委員会の問題がクリアされていない。

その他、細かいことで言えば「各グループには参加しているがJPLSG には不参加」の施設もありますのでJPLSG における登録体制のみを急ぐ必要性はないように思いますが如何でしょうか？

折角、小児血液・小児がん学会合同の機運が盛り上がっている状況ですので、例えば、理事会同士あるいはJPLSG 兼小児血液理事長でもある月本先生が、小児がん学会の理事長などともう少し大局的な立場から今後の登録をどのように進めるかについて話し合われるのがよいのではないのでしょうか？

（少し時間がかかっても、数十年来の課題であるこの問題（小児がん全体一次登録）を解決すべき絶好の機会だと思いますが...）

土田 Dr:

1. 小児がん、小児血液学会でJPLSGについても、登録構造についてもコンセンサスをえることが必要という点は重要だと思います。これは困難なことではないと思います。目的（の1番というべき）が人口ベースの発生調査であること（これまで日本には存在しません：It's a shame!）。
2. 小児がん学会が出している一次集計は、比較的単純です\*1。データ項目は支流に行くほど付加されて詳しいこととなります。全体登録構造ががっちり完成しなくとも、1) 共通項目、2) 同意、3) 倫理委員会の問題が明確であり、クリアされれば、支流（JPLSG）の体制が整ったらそこから開始してもよいかと考えておりました。それが大きな流れとなって、ALL>JPLSG登録外症例>JPLSG参加外施設症例+（MDS?）、>固形腫瘍と合流してゆくというイメージです。支

流を整備すれば次第に大きな流れとなってゆくというのは幻想でしょうか？

3. Priorityについて付け加えたのは、それぞれの支流が独自に疾患別に発生集計を行って、それを利用できるということです。造血器JPLSG、小児血液グループが先行して、他の範を示してもよいのではないのでしょうか？

4. 既存の登録センターを、造血器腫瘍では、経由する必要がないと思います。

\* 試料：

1. 小児悪性腫瘍一次登録票（原票は秘となっています）

(1) 施設登録：病院名など

(2) 患者情報：氏名あり、施設毎患者番号、生年月日、性、年齢、治療開始年月日、患者住所

(3) 診断名：チェック方式

(4) 部位

(5) その他

2. 小児がん登録特別委員会活動方針（平成16-17年）添付書類

日本小児血液学会その他の関連学会に協力を依頼する、とあります。地域登録センターを基盤としています。

花田Dr: JPLSG登録は、臨床試験に参加した患者が、参加施設が診療している患者群の中でどのような位置を占めるか？を知りたい、ということが、最小唯一の目的と理解しています。

加えて我が国の造血器腫瘍のかなりを把握可能であろう、という付加価値があります。これはJPLSGの施設構成から見て期待出来ることです。小児がん登録の最大の弱点は「一体全体の何%が登録されているか？さえ分かってない」ことです。登録する側の意識の問題、外科（小児外科登録）と内科（小児科）の問題等、色々な指摘がある訳です。

横紋筋肉腫の臨床研究が動き出し、神経芽腫、Ewing肉腫も今後動こうとしていますが、疾患の発生登録という議論は現時点ではありません。

小児がん全体で登録の足並みが揃うことはとても大切ですが、JPLSG登録が将来（小児がん登録に）合流することにやぶさかではない、というコンセンサスさえあれば、造血器疾患の登録が先に動くことは、決して日本の小児がん登録の足を引っ張る事にはならないと思います。

鶴澤Dr: 私は基本的に岡村先生の意見に賛成です。

堀部先生、花田先生、土田先生が言われる目的をまとめますと「わが国の造血器腫瘍の全体像が把握されていないのでJPLSG研究を機会にその実態把握を開始して、将来的には全国的な学会も参加する疫学登録に合流したい」という事に集約されるかと思いますが、このような理由では参加施設の先生方に納得して貰える目的には不足していると思われ、施設の倫理委員会の承認は困難だと思います。だからこそ、その議論を早急にとという意見は時間的に不可能ではないのでしょうか。

私はこの議論では最初から、JPLSG登録が倫理委員会の承認を個別臨床試験とは別個に受ける必要性があるのなら、「JPLSG登録研究計画書」原案が既に作成されていなければ、時間的に間に合わない、JPLSG登録を前提とした臨床試験開始に支障をきたすことを心配しています。

昨年11月のJPLSG代議員会で承認された規約には、確かに全例登録が示されていますが、個人的には私はその時間帯はフォーラム打ち合わせで席を外していましたのでどのような議論がされたのかは分かりませんが、時間から考えるに特に深い議論はされていないのではないかと思います。

JPLSG全員登録の意義も私には余りピンときません。堀部先生が例に挙げられたALCLのような本当に稀少な疾患の調査を造血器腫瘍全体の登録に結び付けて論じることは無理があると思います。

JPLSG全例登録をしていけばこれから多くの造血器腫瘍の全体像が把握しやすくなり有用であることは自明なことですが、それならばやはり岡村先生の言われるように全国的な疫学調査の方向で推進すべきことだと思います。

確かJACLSではその臨床試験に非参加の施設も含めて全例登録を実施しているとのことですが、今後も倫理委員会承認を受けずにその登録を継続する予定なのでしょうか？

最後に繰り返しますが、今検討されているJPLSG登録が「疫学」ではなく、「臨床研究的目的をもつ内容」であり施設倫理委員会承認を受ける必要性があるものならば、これから始まる臨床試験は全て大幅な遅れを余儀なくされる覚悟があるのではないのでしょうか。

土田Dr: 最小の労力で、日本で欠落している造血器腫瘍の人口ベースの正確な発生率がわかる（という期待）を持って登録して頂きます。これが世界の国々に比べて日本がどれだけ遅れているかということをおわかり頂ければ、十分な動機づけになると私は思います。

人口ベースのデータがなかったばかりに、神経芽種マスキングの有効性の有無について、エ

ビデンスをいまだせないでいる本家の日本の悲しさをわたしは深く憂えるものです。

私も同行させて頂きましたが、小児がん登録を始められたお一人である私の恩師の塙嘉之東邦大前教授は、統計局の地下倉庫で、誇りのかぶった死亡票をさがし歩いて神経芽種の死亡数が本当に減少したのかを証明しようとされました。別所文雄先生は、何重もの仮定の数値で、進行神経芽種が減少していないことを苦勞して証明しようとされましたが、本当に信頼できるデータはできていません。今、日本に小児白血病の発生率は把握されているでしょうか？ MD AndersonでArchy Blyerが学生に講義した試料には、テキサス州の小児癌発生率とそれに基づく小児腫瘍治療の成果について、説得力のある具体的な数値を含んだものでした。

教授の方々はどのように学生に教えておられるのでしょうか？

JPLSG登録が始まろうとしているこの時を逃すべきではありません。

鶴沢先生のご意見で倫理委員会の問題がありました。

1. JPLSG試験コア登録：介入試験
2. JPLSG全例登録：追跡を含む観察研究：地域癌登録のレベルの疫学研究の範囲
3. 小児血液学会会員全例登録（JPLSG外）：疫学研究：目的は単純明確
4. 小児がん登録：疫学研究：同上
5. 二次登録利用：施設へ二次調査を行うことの同意をえておく。

症例は1：1-5、2だけの症例は2-5、3だけの症例は3-5、4だけの症例は4の説明と同意を得て、合わせた研究計画書の倫理審査を受ける、ということ想定しています。

堀部Dr: JPLSG登録には2つの側面がありますので分けて考えましょう。

一つは、JPLSG参加施設の全例連続登録です。これは、学会の疫学登録の前倒しを認めるかどうかですが、議論が割れていますので時間をかけることにし、保留とします。

もう一つは、プロトコール参加施設の対象症例の一次登録としてのJPLSG登録です。これは、診断と検体保存のためにプロトコール参加するかどうかの前に検体を送り、中央診断することになります。これを患者のための診断と検体保管で解決してしまうという考えもありますが、病院と契約外の検査施設に送ることに問題が生じると思います。診断の検査のためなら正確を期すために実名で送られてもよいという意見もありますが、それは病院と正式契約した検査施設もしくは診療上の必要性で主治医の責任で情報提供する場合に限られると思います。検体保管や研究前提となるとそうはいきません。そのため的一次登録としてJPLSG登録があります。こちらは、臨床試験遂行に直結する問題です。試験参加施設以外は登録不要です。参加施設は、対象症例と考えられる症例は全例登録するのを原則とします。ここは、議論があるかもしれませんが、理由は花田先生の言葉を借りれば、「JPLSG登録は、臨床試験に参加した患者が、参加施設が診療している患者群の中でどのような位置を占めるか？を知るため」ということになります。また、藤本先生の言われる「診断のために外部施設へ検体を提出し保管する」目的もかなえなければなりません。これらのことを達成するには、プロトコール登録の前にJPLSG登録を行うシステムにした方がスムーズだと思います。

こちらについてどうしたらよいかご意見をお願いいたします。

土田Dr: 皆さんのご意見から、小児がん登録（疫学）の問題は、やはり学会が中心になって開始すべきということが妥当な結論のようですね。

JPLSG研究の登録は、別物として議論し、学会からの委託を待つということで、私の提起した問題は、このようなまとめで、一旦閉じさせていただきます。

多和Dr: 当院のIRBでのMLL-03の審査結果を添付します。

<審査委員会審査結果の報告>

先に行われた受託研究審査委員会にて審査した下記研究については、以下の通り、却下とされたので報告する。

却下の理由：実施計画（同意取得時期・方法）の検討および説明文書の追加作成、修正登録、匿名化、遺伝子検査のタイミングと同意取得時期に不整合が生じている。本研究の対象と確定できない時点においては、研究グループのデータベース登録、遺伝子解析の実施、検体の保管に対する同意を取得し、本治療研究の説明については、その後改めて実施すべきであると判断する。本治療研究の前段階での検査実施、検体保存のための説明文書、同意書を別途作成されたい。本研究実施においては JPLSG 登録、検体提供、遺伝子検査の実施の同意手順を定める必要があると判断する。研究代表者と協議されたい。説明文書、同意書を別途作成する必要があることから、却下とした。

また、治療研究参加に関する説明文書の1ページ「全国のたくさんの小児白血病の医師が集まっ

て・・・」は「全国のたくさんの小児白血病の研究治療に当たる医師が集まって・・・」に修正が必要である。

この計画書が学会の審査をパスしたのが信じられないとまでおっしゃる委員もおられたそうですが、結局のところ、JPLSG登録の説明文書と同意書を作成し研究計画書本文も一部修正させていただいて、もう一度6月に審査をうけることになっています。

藤本Dr: 多和先生、情報提供ありがとうございました。JPLSG登録は検体の流れとも関連しますので早くきめないといけない事項です。まず、診断のために外部施設へ検体を送付することについて、どのような説明と同意を行うかを早急に決めていただきたいと思います。前回の運営会議では、全例登録するという方向でまとまりそうだと思いましたが、意見を述べませんでした。しかしながら、いまだに色々な考え方があるようですので、登録とも関連する検体の件で提案をさせていただきます。検体の流れでのポイントは以下と考えています。

1. 疑いの段階で外部施設に出し、診断（検査）を行い、余剰検体を保管すること
2. 保管中の余剰検体を再検査のために継続して保管すること
3. 余剰検体を研究用に保存すること

各々色々あって、リンパ腫委員会での討議では、まだコンセンサスが得られているとは思いませんが、少なくとも「1.」については、「口頭説明と口頭同意取得、結果のカルテ記載」の簡単な形式でよいのではないかと提案してきました。この点についてはいかがでしょうか？これに関連しますが、JPLSGに参加する施設のスタンスとして、「診断のために外部施設へ検体を提出し保管する」ことをJPLSGガイドラインに記載し、かつ、この件について、最初に各施設の倫理委員会を通しておく、というのはどうでしょうか？このようにすれば、各臨床試験での検体の流れの最初の部分はクリアされると思いますが。

リンパ腫では、余剰検体の保存を最終的には1箇所で行うことにしております。しかし、病理診断施設は3箇所あり、一時的にはその3箇所に検体が集まるわけです。従って、おそらくはその3箇所とも検体を管理することについて倫理委員会に申請する必要があり、かつ、その承認の写しが各施設でも必要と考えています。申請するには上記のルールについて早く決めていただきたいと存じます。

土屋Dr: 多和先生の倫理委員会のコメントをみて、驚いています。実は、私も藤本先生よりの考え方をしております。検体保存に関係していますので、以下に言葉の整理と基本的な考え方の確認をおきたいと思います。今までの議論の要点をまとめてみました。如何でしょうか。

#### JPLSGプロトコル研究・検体保存の前提

1. 診断精度を向上させ、白血病・悪性リンパ腫のリスク分類を正確に行い、治療効果の向上を図るために、外部施設に検体を提出することは、極めて重要なことである。
2. 余剰検体は、再検査や正確な診断のために連結可能匿名化処理を行い「保管」する。
3. 研究期間終了後、同意の得られた検体は連結不可能匿名化処理を行い、白血病・悪性腫瘍に関する研究用に「保存」する。
4. MLL, myc, bcl-6などの遺伝子再構成の検索は、もはや有効性・有用性が証明されている検査レベルの遺伝子診断であり、少なくともプロトコル随伴研究とは言わない。
5. 余剰検体を用いた基礎研究は、「保存」検体を使用して行う。
6. 検体「保管」「保存」ための包括同意を取得する。包括同意の内容には、「保存」検体を用いたある程度の（範囲は前にお示ししています）胚細胞研究も含む。
7. 研究を行う際には、個々のテーマについて、再度、研究機関の倫理審査委員会とJPLSG研究審査委員会/運営委員会での承認が必要である。
8. JPLSG登録コードを最初の段階から発行するのは、それがJPLSGのプロトコル研究の一部であり、患者様の個人情報を保護する必要があるからである。

最後に、JRSGの「小児がん組織バンク」という名称が、倫理委員会に対し新たなアレルギー反応を引き起こす可能性を心配しています。

瀧本Dr: 有難うございました。基本的には土屋先生や藤本先生のご意見と同じ認識でおります。

検体の「外部診断」はもちろんのこと、「保管」についても、「患者さまに有益な追加検査を行う可能性があるため」という建前である以上、言うなれば診断の延長であって、基本的には簡単な方法で、患者さまに確認を戴きさえすれば、倫理的に問題が出るとは思えません。

ただ、これ自体は本来登録とは別問題で、倫理委員会で問題になったのはむしろ登録の方であると思います。しかしJPLSG登録コードを発行して保管検体を匿名化するためには、登録をしていただかざるを得ない、という点で、どうしても連動してしまいます。

「登録」と「検体の保管」を峻別しつつも、一度に説明・同意がいただけるような、できるだけシンプルな手順を確立する必要がありますが、登録については、現在議論が続いていますので、早期に各グループのコンセンサスが得られることを願っています。

気になりますのは、

- 1) 保管・保存の包括同意という場合、上述の「患者さまのための保管」という建前がボケてしまい、「結局は研究用に使用したいのであろう」と倫理委員会で指摘されることはないでしょうか。運営委員会の議論では、「患者さまが落ち着いた、入院中のどこか」で、保存の説明・同意を行うようなことになっていったと思います。そうであれば、「JPLSG登録と検体の外部施設での診断・保管」についての同意だけを入院後早期にいただく（ただし体裁上は別件として）ようにして、「登録の同意」と「研究用保存に関する包括同意」とは完全に別になるようにする方が良いでしょう。
- 2) これは確認ですが、現在の「保管・保存」理論でいきますと、検体保管期間中の研究用使用は、「患者さま自身に有益な」場合を除いて不可能、ということにならざるを得ないと思われそうですが、それで大丈夫でしょうか。そしてそういう建前であれば、検体を提出した患者さまは当然結果を聞く権利がある、ということになります。
- 3) 将来個々の具体的な研究課題が提出され、定められた審査もパスした場合に、患者さま（およびIRB）には、どなたが説明され、同意・承認をいただくのでしょうか。研究計画者が病院巡りの旅をするわけにもいかないでしょうから、やはり施設の主治医ということでしょうか。これは現実には難しい場合があるように思われますので、例えば話し合いがうまくいかなかった場合のみは、研究代表者にご足労、といったサルベージの方法を決めておく必要があるかも知れません。
- 4) 「組織バンク」の名称については、全く同感です。先日、藤本先生ともお話し、少なくともリンパ腫においては、この名称を用いないことにいたしました。

（登録と人口ベースの発生率の把握の問題についての意見）

別所Dr: 研究には色々な目的があるわけで、それを主たる目的以外に形で何処まで広げるかの妥当性を考える必要があると思います。あまり副産物のような形であれもこれもというような形で広げるのは好ましくないと思います。

治療に関する研究のついでに、大部分の症例がその目的で登録されることのついでに全数登録にして疫学研究のためのデータを集めてしまおうとするには賛成できません。もう一つ別の不完全なデータの集積になりかねないと思います。

疫学研究の目的にはデータの質を高める必要があるわけですが、同じ疫学研究の目的といってもその研究の内容によってその質がちがってきます。例えば以前から実施されている登録がいくつかありますが、その中の一つが「日本における小児悪性新生物全国登録」（いわゆる全国登録）です。この登録については、登録率が不明である、診断が登録者任せである、記載内容が複雑であるなど色々な批判がありますが、それなりの成果が上げられていることも確かです。「それなりの成果」が多くの人を持ってもらえるこの登録についてのイメージとちがうためにそのような批判がなされているのだと思います。この登録の目的は、私も比較的最近になって理解し、啞然としたのですが、日本において小児の悪性腫瘍がどの程度発生しているのかを知ることではなく（もちろんそれも多少はないわけではありませんが）、珍しい症例の所在を明らかにし、その症例の生物学的意義を明らかにするための材料として利用するための手段を提供することであるということのようです。この目的のためにはこの登録自体が一次登録なのです。そして、分散している症例を集めて色々な研究がなされてきており、それなりの成果が上がっているわけです。

現在（も以前もそうでしょうが）我々がどうにかならないかと考えている登録は、日本における小児の悪性新生物の人口当たりの頻度を知りたいという目的を達成するためのものだと思います。この登録の主体は何処になってもよいと思うのですので、当然JPLSGが中心になってもよいと思います。しかしそのためには、JPLSGの中にそれ担当の部門を作り、治療研究のついでに行うのではなく、登録を専らにするようにすべきであろうと思います。その場合には、登録に参加するかどうかは、治療研究のグループに属するかどうかは全く別の問題として扱う必要があると思います。JPLSGはいくつかの研究を行っていて、どの研究に参加するかは自由であり、その一つが登録研究であるということになります。

私としては、JPLSGは主に血液腫瘍を扱うグループですので、固形腫瘍にまで手を伸ばしても十分な



登録が出来るようにはならないと思います。扱う腫瘍のみの登録ということになると、他の登録とあとで一緒になるにしても別々に始まったものがあとで一緒になるということは、追加の問題が発生してきてなかなか大変ではないかと思えます。

登録率の高い登録制度を作ろうという機運が日本小児血液学会でも、日本小児がん学会でも高まっているのですから、両学会の共通の事業として行うことを考えた方がよいのではないかと思います。現在、日本小児がん学会の中で一次登録のことが検討されていますが、幸い日本小児血液学会会員も多数参加しておりますので、共通の事業とする方向に行くのは容易ではないかと思えます。

これまでに日本小児血液学会には何の連絡も無かったと言うことが問題になっているように思いますが、これは手続き的なミスのためで、前回の日本小児血液学会理事会で私が切り出して話題にするようにということ言われていたのですが、時間が無くなってしまったために話題に出来なかったということがあります。日本小児がん学会のほうで検討が進んでいますので、予め日本小児がん学会の理事長から日本小児血液学会に申し入れを行い、日本小児血液学会の議題として取り上げておくようにする必要があります。そのような動きは既にあったのではないかと思います。とりあえず始めておくというのではなく、多少時間がかかっても、これで行こうということができるものを急いで作る必要があるのではないかと思います。そうすれば、始めから完全なものにはならないかもしれませんが、常時点検を行うことによって、しばらくあとで改良が必要になった場合にも変更が容易になるものと思えます。

土田Dr: 別所先生のご意見と私のイメージに、根本的にはあまり差はないと思えます。1つだけJPLSGが主体となるのではないかと考えています。この議論は、別所先生のご意見のごとく、主体を小児がん学会と小児血液学会におくべきと思えます。JPLSGの立場は、これを援助するまたは委託をうけるという立場であると考えます。後段の小児悪性腫瘍登録の趣旨がいつの間にか、ご説明のようになったということ私も最近知って、ちょっと驚きました。

## 第6回 JPLSG 運営委員会議事録

日時:2004年6月13日(日)9:00~13:00

場所:国立病院機構名古屋医療センター外来管理棟5階第一会議室

出席者(敬称略):浅見恵子、石井榮一、岡村純、小田慈、小阪嘉之、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、中畑龍俊、花田良二、林泰秀、藤本純一郎、堀部敬三、水谷修紀、三間屋純一、清水喜美子(オブザーバー)

欠席者(敬称略):真部淳、渡辺新、伊藤悦朗(監事)、原純一、別所文雄(監事)、森本哲(オブザーバー)

### 【議題1:JPLSG 規約改訂について】

総則第3条の1項の研究事業を支援事業に訂正し、1項と2項の順番を入れ替えることになった。また、5万円以上の寄付をしていただいた方について、希望があれば賛助会員となることができるように規約を改正することになった。その際、賛助会員の権利を明記することとした。しかし、寄付と賛助会員会費との区別が明瞭でないことから規約の文言については再考してメールまたは次回に討議することとした。細則第6条2.の「倫理的事項に関するワーキンググループの定める…」は、ワーキンググループが規約に位置づけられていないので不自然との指摘があった。今まで堀部班で位置づけられていたワーキンググループをJPLSG運営委員会の作業部会として位置づけることで整合性を図っていくことになった。委員会の細則が一部しか作られていないので順次作成していくことになった。また、各委員会の紹介、活動報告にホームページを活用してほしいとの意見が出された。

### 【議題2:人件費委託について】

JPLSGデータセンターおよび事務局職員について財団法人がんの子供を守る会職員としての身分で雇用する方針であったが、守る会側からは、最終的に守る会が雇用責任をとる形態は避けてほしいとの見解が出された。そのため、当面は派遣会社に雇用委託して、そこからの派遣ということで身分保障をとる方針が示された。具体的には、愛知県安城市にある「アルファグループ」にJPLSGで人選した人の身分保障をもらうことになった。この会社はJPLSGデータセンターのソフト開発を委託しており、社長さんのご好意で安価な事務経費で雇用の委託が可能とのことであり、特に異論は出ず了承された。

### 【議題3:ダカルバジン特別調査への協力について】

協和発酵(株)からダカルバジン特別調査への協力に関して文書で依頼があった。これは、ダカルバジンのホジキンリンパ腫の適応追加の承認を得るにあたって市販後特別調査の実施が義務付けられており、今回その調査にあたってホジキンリンパ腫に対してダカルバジンの使用経験のある施設の同定が困難なため情報提供の依頼があったものである。具体的にはJPLSG参加に過去2年間のホジキンリンパ腫の症例の有無とダカルバジンの使用経験の有無をアンケート調査し、使用経験のある施設名を知らせることで会社が市販後特別調査を円滑に進められるように協力する。なお、市販後特別調査の契約は、あくまで個々の施設と会社の間で行ってもらい、JPLSGは関与しない方針が説明された。これについては、今後、新薬開発や未承認薬問題の解決のためにもメーカーとの連携は重要であると考えられるためJPLSGとして協力することになった。

### 【議題4:新規委員会について】

CML委員と再発ALL委員について前回代議員会で紹介された各グループ選出の委員を承認した。ただし、JACLS選出の再発ALL委員については未定のため保留となった。また、委員会委員長は互選により選出され、運営委員になることが確認された。

#### 【議題5:PR-WGについて】

前回運営委員会およびメール審議にて Protocol Review Committee は時期尚早との判断がなされ、当面は Protocol Review Working Group (PR-WG,責任者:原純一先生)として活動を開始することが確認された。検討対象はプロトコール治療であり、付随研究や他の検体研究は対象外であること、ワーキンググループは運営委員会の諮問であり、その検討内容は運営委員会に報告されることが確認された。

#### 【議題6:効果安全性評価委員会について】

効果安全性評価委員会の細則の変更について説明があった。

4 ページ目の 7 の「プロトコールの改訂(「変更」に訂正することになった)」について「プロトコールの改訂の際に効果安全性評価委員会が承認をする」旨がプロトコールに記載されているが、それに対応する細則がないため以下のように補足することにした。

「内容変更をしたい場合には、研究代表者がプロトコール改訂申請を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない」。プロトコールの内容の変更は改正、改訂、修正・補足の3種類にわけて取り扱うが、「改正」、「改訂」の区別は効果安全性評価委員会が行い、申請する側は、すべて改訂として申請してよい。一方、修正・補足は、審査は不要で報告のみとする。

「改正」、「改訂」、「修正・補足」の定義は以下のとおりである。「改正」は、「試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験のプライマリーエンドポイントに関連するプロトコールの部分的変更」。「改訂」は、「試験に参加する患者さんの危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のプライマリーエンドポイントにも関連しないプロトコールの変更」。「修正・補足」は、「プロトコール内容の変更ではなく、誤解を受けやすい文面の訂正や、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/治療研究委員会から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明」である。

申請書は「様式4. プロトコール改訂申請」を使用する。治療研究代表者が作成し事務局に提出し、審査を依頼する。

プロトコールの改正申請は、迅速な対応を要するため内容が明らかに適切であれば審査責任者の決済で承認ないし、却下してもよいこととした。その場合は、審査責任者のみが意見書と報告書を作成する。全員の審査が必要と判断された場合は、事務局から全員に書類を送付して意見書の記載を依頼し、7日以内(出来るだけ迅速)に事務局に返送してもらう。審査責任者が様式 6 の最終報告書を作成し、これを効果安全性評価委員会担当運営委員が承認して審査結果報告書を作成して研究代表者に送付する。

効果安全性評価委員会の事務局は、JPLSG 事務局が代行する。

また、プロトコールの改正・改訂を施設倫理委員会に提出する必要があるかどうかについて(「改正」は必ず提出するが、「改訂」は施設代表者の判断でよい)細則に明記することになった。

#### 【議題7:JPLSG 研究会について】

今後の JPLSG 研究会のあり方に関して検討し、以下の意見が出された。

- ・ 年1回、春の班会議に合わせて開催する。
- ・ 合同班会議は秋に行う方がよい。
- ・ テーマは、研究の中間報告や付随研究が望ましい。
- ・ テーマは、JPLSG の研究事業に連携、関連するものに限定する方がよい。
- ・ 事前に運営委員会で研究会のプログラム構成を検討し、演題募集を行う。
- ・ 演者の旅費について JPLSG としてルールを作る。

#### 【議題8:検体保存と研究利用について】

国立がんセンターの清水先生から国立がんセンターにおける検体保存の流れについて紹介していただいた。

2000 年の 4 月から、倫理だけでなく、色々な問題をふまえて、検体保存を行っていますが、特に倫理委員会を通すこと、使用目的をはっきりとすること、検体数をきちんとする、ということが求められています。倫理委員会をきちんと通し、研究期間が終了するまでに使用することが原則ですが、それができなかった時のにげ道として、研究期間終了後も同様の研究に使用できる、という可能性が書いてあります。その場合は、「別の目的で倫理委員会を通します。」ということを必ず確認しています。それから一番問題になるのは、患

者の側からは一旦同意したけど、やっぱりいやです、ということになった場合は、連結可能匿名化になっていなければならないことです。連結不可能匿名化した場合には廃棄できませんということを書いています。また、検査の結果について、「知る権利」と「知らない権利」を尊重して予め「何かが出る可能性があるのですが、その場合には、知りたいですか?」と聞いています。そして、知りたくなった時に知らせています。知りたくない人でも、医者が知らせたほうが良いと判断する場合は知らせています。しかし、絶対知りたくないという場合には、知らせることは出来ません。このため、原則として連結不可能にしないということです。もしかしたら、研究が終了して別の研究に使う場合には、連結不可能化が求められるかも知れません。また、がんセンターでは、「がんかもしれない」といって受診される方がいますが、その人ががんでなかったという場合には、連結不可能にして保存します。がんの人の場合は必ず予後情報が連結します。

がんセンターでは同意書を直接個人情報管理者のところに持参します。コンピューター上でつなぐことは絶対しません。情報管理者が決められていますが、固定はしていません。それは、情報管理者が定年になってどんどん変わってしまうからです。情報管理者の下に専門家がいます。この方たちは、情報管理者の方ももちろんですが、がんセンターに勤めたことのある看護師さんや臨床検査技師さん等です。情報管理の専用の部屋は、パスカードがないと入れません。限られた人しか入れないようになっています。ここにある個人情報管理するPCはすべてのネットワークから切ってあります。情報管理者による匿名化作業が終わったあとで、検体はゲノムセンターにきます。その際には、情報がつながっていませんので、フロッピーディスクで持ち運んでいます。ゲノムセンターも機密情報は専用ネットワークで独立したデータ管理がされており、個人情報を守られています。これはゲノム解析用の血液検体における臨床情報の流れであり、体細胞の解析等とは別です。検体は人の手で臨床情報と一緒に動きます。

検体のラベルは全部匿名化してバーコードで管理しています。手で運んでくる検体には名前がついているのでここでバーコードのラベルが張られます。名前シールをはがして廃棄して、ラベルを張り替えます。コード化は個人情報管理者のところで1回だけ行います。この段階で、必要なバーコードの情報はフロッピーディスクに入れます。ここでは、保存も含めてすべてソフトの中で管理されています。

これはあくまで胚細胞ゲノム中のSNPsの話で、もうひとつ別にゲノムプロジェクトの中に体細胞の変異を見つけるというプロジェクトもあります。その場合の多くは病理部で確定診断された切片とかを使うわけですから、そちらは別の倫理審査委員会を通します。規定としてはこちらのほうが厳しいです。

その時のICの中身は、とにかく網羅的にやっています。私たちはある程度限られた薬物代謝経路や、遺伝系遺伝子判別とか、ごく限られた遺伝子しか検索出来ませんので。あともうひとつ、中村祐輔先生の所で見つけられたJSNPsですが、10万SNPs、15万SNPsもやっています。

病気の方は連結可能、健康な方は連結不可能です。患者さんには患者さまの利益のために連結可能にしておきますということをお知らせします。期間はとりあえず5年間です。その後も同様の実験に使えます、という文言をつけてありますが、その場合は、もう一度倫理委員会にかけます。そのときに、被験者に同意をなるべく得るようにします。そういう状況が一番起きているのが私なのですが、もともと頂いた検体サンプルをそのまま使うと書くと、別に検体を取り直して欲しいと言われたことがあります。実際には、治っているかもしれないし、わざわざ採血することなどでかえって不都合を与えたり、迷惑がかかるし、連結不可能にしてあるからいい、とっています。外部からの検体については、基本的にその段階で診療情報をいただいて連結不可能という形でだします。しかし、「がん」と係わる研究でなくて高血圧の研究をしましょうという場合には、1回は倫理委員会を通します。

(以下、質疑抜粋)

藤本 Dr:我々がこの考え方で悩んでいるのは、最初に具体的な研究課題がなくて、将来、何か研究のために保存したいというときのために包括的な、というふうな考えなのです。

清水 Dr:例えば、薬剤の副作用にかかわる様な遺伝子を、ということですよ。そういうことはいくらでも各研究者がお考えになればいいと思いますが。

水谷 Dr:考えられる研究のリストを作っておけばいいということですよ。

清水 Dr:多分それは、本来は患者に還元できるはずなのですが、患者さん個人の利益にならない場合もありますよね、むしろ日本人全体に還元される、という場合とか。

石井 Dr:患者さん個人には直接影響がない。

清水 Dr:大抵は利益にならないと思います。ということがあるから国がこういうプロジェクトを立ち上げたのだと思います。

土田 Dr:網羅的というのと、包括的というのは意味が違うのですよね。網羅的というのは、あらゆる遺伝子について全部調べる、それをできるだけ拡大して行って、遺伝子も増えていく可能性がある。だから特