

定できない。包括というものは、こんな目的もまた違った目的もという風に、だから、網羅的研究なんですよ。

清水 Dr: 研究が網羅的？調べる遺伝子が網羅的です。

土田 Dr: IC がどうなっているのではなく、多分そうです。体質の遺伝子あらゆるものをすべて調べますという目的ははっきりしています。そういうことですよ。

清水 Dr: がんになりやすい体質に関係するもの全て。

水谷 Dr: はっきりしていますね。目的が。

土田 Dr: 目的がはっきりしていないで、包括的にもっていくと別の問題になります。

土屋 Dr: 他の目的では使えないということです。体質、がんにかかりやすい体質だけど高血圧になりやすい体質はみていけないということだと思います。

中畑 Dr: がんになりやすい体質といっても、例えばとんでもない遺伝子でもどこかでがんに関係しているかもしれませんし。

清水 Dr: 研究そのものが、がんにその方が現在かかっていないという、そこできっていますので、高血圧になった人はとっていない。サンプルとして取っていないので、高血圧になったかならないかというのはまた別の話ですよ。

土屋 Dr: 目的がはっきりしているわけですね。

清水 Dr: そうですね。

水谷 Dr: 連結可能なんですね。それはなぜかという、個人情報管理者のシステムのセキュリティーがしっかりしているという保障があるから、ある意味でそれを担保に認めましょう、ということですよ。

堀部 Dr: ただ期限をきっていますよね。次の5年のときに同意がとれなければ連結不可能になる可能性が高いということですよ。

清水 Dr: ただ、小児なので、あるいは、また目的がちがうのであれば期間を長くすることも可能です。

土田 Dr: 根本的に、がんになっているのか、なっていないのかは、最初の段階で分かりますよね。予後情報はどうですか？我々の研究が違うのは予後情報で期間が必要だということです。がんになっているかどうかは最初の診断でわかっています。だから連結しなくても、がんになっている人となっていない人の比較することは連結をはずしてもできますが、問題はプロトコルオリエンテッドの研究なのです。こちらはプロトコルに関与して、がんになるかとか、二次がんがでるかとか、追跡が必要なのです。お話の場合でしたら、予後、追跡は必要ないですよ。がんになっているわけですから。するとそこで切ってしまうでもいいですよ。

清水 Dr: それでも予後があるから、そういうわけにもいかないのではありませんか。

土田 Dr: わかったことを、患者さんに還元するためには連結しておかないと、いけないということですよ。研究者の興味とは異なる。

清水 Dr: もしかして、予後の遺伝子について研究するということで、見直しします。そのときはやっぱり連結可能にするかもしれません。

土田 Dr: 患者のメリットですよ、どちらかという。

清水 Dr: それでまたもう一度倫理審査に通して、倫理審査委員会がそういう目的なら連結可能でいいですよという判断すれば、多分通ると思います。

土田 Dr: どちらかという、連結しておく、患者さんに還元するために連結しておく、予後因子が分かったときに還元する、と。

清水 Dr: 患者さんがそれを知りたいか、どうか、ということもありますが。

土田 Dr: 連結する目的はそこにありますよね。がんになったことは事実で知っているわけですから。

水谷 Dr: 5年経ったあと、取り直しているのは、倫理委員会の承認だけでいいのですか？それとも、患者さんにもまたもどるのですか？

清水 Dr: 一応、倫理審査委員会に、何をいわれるかどうかかわからないので、もう一度取り直せ、といわれる可能性もあります。

水谷 Dr: 患者さんにもどきなさいと。それを言われなくてもある？

土田 Dr: そこがあいまいですよ。

清水 Dr: そこまでわかりませんが。そんな感じで多分始まっています、一部、もしかして間違いがあるかもしれませんが、多分これでいいとおもいます。ただやっぱり、こういうシステムをつくるのは大変です。参考になったかどうか。

堀部 Dr: ありがとうございます。

以上の報告を踏まえて、JPLSG 臨床試験での余剰検体の取り扱いについて議論した。その結果、余剰検体は大部分が腫瘍細胞であること、検体の数や量に限りがあること、腫瘍細胞でしかできない検査・研究があること、から、余剰検体は体細胞、腫瘍細胞の研究だけに用いることとし、胚細胞遺伝子研究には別に末梢血を採血して保存することに方針変更することを確認した。次回までに、具体的な手順書の原案を作成して検討することになった。また、倫理委員会の承認率が低いことの問題が指摘され、倫理申請書の雛形や倫理委員会 Q&A を作成してはどうかとの提案があった。これに関しては根本的な議論が必要との意見も出された。

余剰検体の保存の場所と管理責任者に関しては、国立成育医療センターが担当することが確認された。同時に、ゲノム研究用として末梢血を別に採血、保存する計画書を準備していただくことになった。末梢血保存については、個々のプロトコールとは関係なく、どのプロトコールに参加した人にも対応できるものにする事になった。

検体保存の段階について「保管」「連結可能匿名化保存」「連結不可能匿名化保存」の3つに分けて考える。最初の「保管」の段階は、診断用に検体を送付されて、再検査を行って結果がでるまでの期間、1ヶ月。次の「連結可能匿名化」の期間は、研究期間、乳児でいえば7年間とする。「連結不可能匿名化」は、20年間とする。これらの用語は、同意文書の中にきちんと明記する。

(以下、質疑抜粋)

鶴澤 Dr: 「保管」という言葉をもってくるの意味は具体的にどうでしょうか。結局中央診断や病理であっても院外に出しますよね。でもそれは臨床試験の中で、中央診断で出しますという同意をとっていますが、検体とは別にその中で診断のために1ヶ月くらいはおいておく、ということはずいぶん、同意をとらなくてもいいのではと思いますが。

土屋 Dr: いいえ、最初にやることとして書いてあるのは、初診時に JPLSG の登録コードを発行して、そのコードをつけて、連結可能匿名化処理をした検体を送付するという約束をしなければなりません。このときに、詳しい検体保存の目的やその他については、話している余裕がないから、なるべく簡単な同意ですませてほしいという要求が多いわけです。いちいち色々なことを説明するのは大変なので、診断のための検体をおくります。再検査のために余った検体を一度、少し保管させてください、ということでも許可をいただいて、それに対応する期間が1ヶ月あればいいのではないかと話です。

土田 Dr: 採って送る前にプロトコールの主旨とか、色々とお話する余裕はない、ということと、確定診断がついていないという2つの問題がありますね。

鶴澤 Dr: ということは、これは臨床試験プロトコールとはまったく切り離れた同意書ということですね。

堀部 Dr: でも、これは、プロトコールに参加に決まってから送る場合だけでなく、それ以前にすでにその行為がされている場合がありますよね。例えばリンパ腫と診断されてから紹介された場合とか。だから、プロトコールの中でも必ずうたっていないかならならないと思います。プロトコールとして診断を統一するためにきちんと中央診断に送るということで謳っておくことが大切です。

#### <個人情報管理者について>

原則として各施設には個人情報管理者をおく。

土田 Dr: それは連結可能匿名化すれば、個人情報管理者をおくことはなくてもよくありませんか？

土屋 Dr: これは SRL にだすのではなく、JPLSG のスタディとして外にだすので、研究だと思います。そのときには、おそらく、研究用の検体送付になりますので、匿名化を義務付けられると思います。その時に情報管理者が JPLSG にあればいいのではということですか？

多和 Dr: 施設にいないといけないということです。

土屋 Dr: 多分、施設におかなければならないと思います。匿名化されたものをデータセンターからいただいて、という場合でも、必要だと思います。

瀧本 Dr: 症例発生時には現在はイニシャル、市郡までの住所、年齢、性に加えて個人情報(カルテ番号)を含む形でデータセンターに送られ、JPLSG 番号をつけて返しています。

石井 Dr: そうなると、個人情報管理者は、当然病院の個人情報管理者ですね？

多和 Dr: それをおくと、結局、情報管理者がデータを打ち込まないといけなくなりますか？

清水 Dr: 今の、病院がおく情報管理者の代わりに、がんセンターの個人情報管理者が行う、という話がありました。

土屋 Dr: がんセンターの話がでしたが、データセンターに、カルテ番号が存在していて、JPLSG コードとカルテ番号の対応表がデータセンターに存在しているのであれば、各施設ではそんなに神経質にならなくてもいいのではないのでしょうか。

瀧本 Dr: カルテ番号をだすことは拒否の施設もあります。イニシャルしか提出されない、あるいはそれさえ提出されないこともあります。そういう点では、いささか頼りないです。

土田 Dr: カルテ番号を出すことはだめというところがほとんどですから、JPLSG が個人情報を受け取るわけにはいきませんよね。

土屋 Dr: そうすると、どの患者さんがどうなったということに関して、各施設でよほどしっかりと情報管理をしなければいけませんね。今、私たちが5年10年単位の話をしているのに、医者は2年、3年でころころ病院を変えることに対応できないとなれば、そんな情報管理をいくらしても無意味ということになりませんか。

堀部 Dr: JPLSG は最初に JPLSG コードを発行しますので、それで動きますよね。各施設側がそれをどう捉えるかということです。きちんと JPLSG としての研究責任者、実務担当者がいるわけですから、交代時に事務手続きできちっと把握しているので、登録したリストを交代したときに、確認作業をしていけば、問題はないと思います。この問題はクリアできますね。あと問題は、番号付けのときに、施設側が、末梢血などでは検体に関して、自分のところで匿名化の番号をつけるという状況が発生するので、保存番号のつけ方は、別の問題になると思います。

#### <包括的同意について>

土屋 Dr: 連結可能匿名化ということになると、何のためにそれを保存するのか、というのを言わなければならないわけですが、そのためには、包括的同意ということをしなければなりません。これまでの議論をふまえて、ゲノム研究、いわゆるジャームラインの研究には腫瘍細胞の検体は使用しない、ということ考えます。そうすると、とりあえずは広く網をかけておく、ということになります。そういう目的のためにどういうことをするかというと、まず発現研究は当然よいです。次に「すでに意義が確立している遺伝子変異」、これも腫瘍細胞特異的遺伝子変異になるので問題ありません。結局、「未知の遺伝子研究でも遺伝あるいは体質と関連しないもの」というのに限定されることになります。「新しい予後因子の同定」については、SNPs については、削除にということになります。「新しい診断法の開発」、「発症機構の解析」、「新しい治療法の開発」についての研究をする、という包括的同意で研究機関の倫理委員会と JPLSG の承認が得られれば実際に研究ができるのではないかと考えています。「再発や二次がん発症機序」についても触れない、ということになります。そういうことで、包括的同意を頂くということによろしいでしょうか。これとは別に、網羅的な、色々なジャームラインの研究をするための末梢血の検体提供をお願いすることになります。これは別の倫理審査を受けなければなりません。

#### <所有権について>

土屋 Dr: 一応、三省の合同指針の中では「研究用試料の提供は無償とする」、「研究の結果得られた成果が知的所有権の対象となる場合、それらの権利は提供者に帰属するものではない」と書かれています。1) 研究試料の提供はお願いして、それにはお金を払いませんということを、同意書に明記し、2) 研究の結果えられた成果が知的所有権の対象になる場合には、それらの権利は提供者に帰属しません、ということで同意を頂くことでよいと思っておりましたら、千葉大学でだめだったのですよね。

林 Dr: 千葉大学で細胞保存するときに、倫理委員会の弁護士から、もし保存中に検体に何かがあったときに、患者さんから文句が出た場合、どうなるのか。そういうことを避けるためには、弁護士の方は、所有権の放棄ことを言ってもらわないと困る、ということで、千葉大では、所有権を放棄するそうで、患者さんにも、同意書をとった、と言う話がありました。

瀧本 Dr: 連結は可能だけれども所有権は放棄する。

藤本 Dr: 同意を撤廃できない、ということですね。

土屋 Dr: 捨ててっていうのはいいのですが、返してくださいということはいわれたら困るので、返却しませんということ、余剰検体を保存の同意を頂くときに明記する。ただし、いつでも廃棄をしますけど非連結になればそれもできませんということですよ。よろしいでしょうか。そういう形で対応いたします。それから、プロトコル随判研究の時に、出てくる余剰検体、とくに MRD のような、定期的にサンプリングをするような検査、だから腫瘍細胞があまり含まれていない可能性のある検体が、MRD の場合は当然、解析対象になるのですが、その時の余った検体といのはどういう扱いをするかということで

す。これはおそらく、研究計画についてプロトコルの中で、余った検体をどうするかという事を明記すればすむ話なのでプロトコルできちんとさせておくべきと考えておりますが、いかがでしょうか。特に、ルールとして作らなくてもいいのではないかと考えています。

土屋 Dr: 余った分は廃棄をするという選択肢か、別の目的で使うことの同意をいただくかです。

石井 Dr: 別の目的でつかう可能性があるか、ということですね。

土屋 Dr: ジャームラインに転用します、ということは多分できないと思います。

水谷 Dr: しないほうがいいです。

土屋 Dr: 廃棄に関する同意というのは、

鶴澤 Dr: いりませんね。

石井 Dr: でも、サンプルを捨てるというのは抵抗がありますね。

#### <研究結果の通知>

土屋 Dr: 患者さんには研究結果を知る自由、知らない自由というのを当然あるわけですが、研究しても評価ができないので、伝えられないという研究も中にはあります。そのような場合には研究計画の中で伝えられない理由を明記して倫理委員会の承認を得るというプロセスで対応すればよろしいかと思えます。ただその場合でも、研究成果をホームページに掲載します、という約束をしなければなりません。その場合、JPLSG のホームページには、研究課題、研究施設、研究者の名前を載せますが、全研究成果については、各研究者の所属施設のホームページに掲載されていれば、リンクで対応すればよいこととし、必ずしも JPLSG のホームページに全部載せなくてもよい、ということにしたいと思います。非常に大事な情報の場合、研究結果をご本人に伝えなければならないということもあり得ますが、基本的に評価をきちんとした上で、知らせる必要があります。

#### <連結可能保存期間>

土屋 Dr: 連結可能の保存期間は従来の案どおり研究期間で、そのあと、連結不可能にすることにします。

鶴澤 Dr: その研究期間は登録期間 3 年でフォローアップ 3 年であれば、6 年という解釈でいいですね。

土屋 Dr: それはプロトコルによりますが、期間に従ってプロトコルで決めるということですね。

鶴澤 Dr: 追跡期間も入れた期間。

石井 Dr: 後遺症も含めて乳児は 10 年です。

土田 Dr: それは、ジャームラインの話になりますよ。後遺症というのは、腫瘍細胞関係ないですよ、体質の問題ですから。二次がんと晩期障害がジャームラインの問題です。

石井 Dr: 確かにそうですね。

土屋 Dr: たとえば、そのような情報は、末梢血の方はどのくらい期間、連結可能で保存するか、ということも関係してきますね。

土田 Dr: それは、実は、発生したときにももらえればできることです。二次がんが発生したらすぐに末梢血もらって検査すれば体質は変わらないのです。保存しなくても、それで解決します。

#### <検体の管理>

検体保存状況を 1 年に 1 度または会員用ホームページで情報公開することになった。

また、保存のルール(保存形態、本数など)についての指針を作成する。

染色体検査の残りのカルノア固定液の保存についても検討する。

具体案の作成は、藤本先生にお願いすることになった。

#### <研究審査委員会>

土屋 Dr: 目的としては、1. 保管・保存検体の研究利用申請の審査、2. 臨床研究を進める上で発生する患者検体を利用した様々な研究の審査、3. 研究用検体の分譲優先度の決定、です。審査対象ですが、「1. 保存検体を利用する研究」、これは JPLSG の研究です、「2. プロトコルと連動する研究」、「3. その他のテーマは、研究機関から各医療機関に個別に協力を要請してもらい、本審査の対象としない」とします。研究審査委員を各グループから研究の審査ができる方 1 名推薦していただくようお願いいたします。現在、女性で、倫理専門家の都立保健科学大学の戈木クレイグヒル滋子先生に内諾をいただいております。

林 Dr: プロトコルと連動する研究とは？

土屋 Dr: プロトコル付随研究で、介入研究でない研究に関しては、小児血液の審査委員会は対象としな

いので、その分、こちらでやりましょう、ということです。それから、「胚細胞系列の遺伝子解析研究」については、とりあえず、もう考えなくてもいいのですね。

鶴澤 Dr: 臨床情報だけを利用したいという申し出があったときの審査は、これの中にいれるのですか？例えば、以前に国立がんセンターから電磁波の研究依頼がありましたよね。同様な依頼は今後も当然あるとおもいます。情報としての研究、などの申請は直接運営委員会で良いのですね。

土屋 Dr: 審査委員会というのは、運営委員長との諮問があって審査する、というスタンスですから、それでいいと思います。

堀部 Dr: 「胚細胞系列の遺伝子解析研究」ははずしていいという話でしたが、逆に、別に「採血」するわけですから、研究審査のところでは、できますよね。むしろ絶対必要な部分ですよ。

土屋 Dr: はい。なくしたかったのですが。ただ、これをやる場合には、メールでの審査は無理ではないかと、それに構成員ももう少しきちんとしなければなりませんので、また別に考えます。

堀部 Dr: リンパ腫などまもなく開始される臨床試験がいくつか控えていますので、次回、審査委員会の手順書を検討したいと思います。よろしく願いいたします。

#### 【議題9: 新参加施設へのプロトコル冊子送付について】

新参加施設へのプロトコル冊子送付は、運営委員会で参加施設としての承認を受けたあと出なければ行わないことが確認された。すなわち、症例が入院したので新規参加したいという場合に先にプロトコル冊子を送付することは認められない。

#### 【議題 10: 次回の予定について】

メールで日程調整をして可能なら7月、8月中に開催することになった。

(文責: 瀧本哲也、堀部敬三)

## 第7回 JPLSG 運営委員会議事録

日時:2004年7月25日(日)11:00~16:00

場所:東京国際フォーラム G607 会議室

出席者(敬称略・順不同): 浅見恵子、石井榮一、伊藤悦朗、小田慈、小阪嘉之、小林良二、瀧本哲也、多和昭雄、土田昌宏、土屋滋、鶴澤正仁、花田良二、林泰秀、原純一、藤本純一郎、別所文雄、堀部敬三、松崎彰信(岡村純代理)、真部淳、水谷修紀、渡辺新、本郷輝明(オブザーバー)

欠席者(敬称略・順不同): 駒田美弘、月本一郎、中畑龍俊、三間屋純一、森本哲

### 【議題1:議事録と規約改正について】

前回議事録および前回議論された規約改正部分の文言について確認を行った。

### 【議題2:厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)および日本臨床腫瘍学会暫定指導医について】

堀部班を含む効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(がん分野)が、今年度から第3次対がん総合戦略研究事業のがん臨床研究事業に移行したことが報告された。また、班研究の評価会で小児造血器腫瘍の分野で JPLSG として全国をまとめたことに対し高い評価が得られた一方で、施設がセンター化されていないことが問題点であるとの指摘を受けたとのことであった。小児医療の特殊性といっているだけでは臨床研究への国のサポートは得られにくくなると思われ、参加施設について今後さらに検討が必要である。

今回、日本臨床腫瘍学会は、専門医制度確立に向けて暫定指導医の申請を受付中であることが案内された。これは、昨今の医療事故が背景となり、がん化学療法医の資格制度が検討されていることを受けている。小児領域のがん専門医制度については日本小児がん学会で検討中とのことであるが、成人領域との連携はとられていない。成人領域とは別行動をとるべきとの意見も出されたので、今回は、積極的には案内せず、今後の対応について小児がん学会の担当理事である金子道夫先生と日本臨床腫瘍学会理事長の西条長宏先生に事情を伺うことになった。また、これは学会の問題でもあるが、JPLSG の参加資格についても関連することであり、今後検討を加えることになった。

### 【議題3:JPLSG データセンターで取り扱う臨床研究について】

JACLS から支持療法に関する臨床試験のデータ管理の依頼が JPLSG データセンターにあったので、その取り扱いを協議した。

現在、JPLSG データセンターにおける JPLSG 研究以外のデータ管理として、JACLS からの委託で ALL-02 治療研究を行っている。これは、堀部班においてはデータセンターを立ち上げる際のモデルケースとしても位置づけられている。

今後、JPLSG 傘下のグループの臨床試験を積極的サポートしていくために JPLSG 共同研究以外のデータ管理を JPLSG データセンターで受けることで了承された。ただし、JPLSG としては個々のグループ主体の研究の内容に立ち入ることはしないことも確認された。

その際、個々に運営委員会に臨床試験計画書とそれに対するデータセンターのコメントを提出してもらい、運営委員会の承認を必要とすることになった。またある程度の委託費を求めているかどうかとの意見が出された。

次回、JACLS の支持療法に関する臨床試験を提示したいいただくことになった。

### 【議題4:堀部班ワーキンググループの位置づけについて】

堀部班ワーキンググループは JPLSG の運営委員会の諮問という形で位置づけることが確認された。病理ワーキンググループについては、すでに JPLSG 病理委員会に移行した。現在、プロトコルレビューワーキンググループ、免疫診断ワーキンググループ、分子・細胞遺伝子学的診断ワーキンググループ、倫理問題ワーキンググループ、プロトコルマニュアルワーキンググループ、ALL 治療層別法標準化ワーキンググループの6つが存在する。

また、プロトコルマニュアルワーキンググループの責任者に瀧本哲也先生が指名された。

プロトコルマニュアルについて当初のマニュアルが実情に合わない面が多々あるため、来春までに改訂版を作成することになった。改訂に当たってはマニュアルワーキングメンバーのほかプロトコルレビューワーキンググループの意見も参考にして行う。これに関連して、「休止」、「スキップ」、「延期」等の用語が、JCOG のマニュアルと意味が異なる使い方がされているので混乱しかねないとの意見が出された。JCOG の定義を基準にして、不都合がある場合は誤解のないような対応を考えてもらうことになった。また、現在のマニュアルには、研究計画書に必要でないもの、たとえば診断基準、があるので、改訂後は扱いを別にしてはどうかとの意見が出された。

## 【議題5:各治療研究委員会報告】

### <リンパ腫委員会>

鶴澤 Dr からリンパ腫関連の臨床試験の進捗状況の説明があった。B-NHL の臨床試験と Lymphoblastic Lymphoma の臨床試験、B-NHL の付随研究の G-CSF の臨床試験の3つの臨床試験の審査が2回終了し、あと細部の訂正を経て持ち回り審査で承認される見込みで、早ければ9月にスタートとのことであった。

これに関して、主な問題、訂正部分について質問が出され、B-NHL 臨床試験において病理関係の検討事項を評価項目に挙げるか付随研究として扱うこと。限局例のリンパ芽球型リンパ腫臨床試験の主要評価項目は有害事象でなく Event Free Survival とすべきであることの指摘があったとの回答がなされた。

リンパ芽球型リンパ腫の臨床試験に関して、当初は、すべてを一つの研究計画書にまとめていたが、限局例の主要評価項目を有害事象していたため Event Free Survival を主要評価項目とした進行例と別の研究にできるように求められたが、今回の審査では主要評価項目を変えるように指摘があり、審査委員会での評価が場当たり的であるとの意見が出され、審査のあり方について審査委員会に要望することになった。

### <Ph1-ALL委員会>

真部 Dr から Ph<sup>+</sup>-ALL の臨床試験の審査状況の説明があった。昨年12月に審査委員会に提出し、10人のワーキングメンバーによる査読が行われ、1月末に数100箇所にもわたる訂正を含む査読結果が送られてきた。これに対して2月初旬に委員会を開いて訂正し、2月末に審査委員会に再提出したが、3月での審査は行われず、6月30日に初めて審査委員会での審査となった。そこで更に移植前処置の根拠、小児におけるイマチニブの有害事象の頻度、さらに、患者さんに合わせた病態説明が必要であるとの指摘があった。研究計画書には少なくとも中学生以上は病状を説明し同意をとると記載したが、これに対して、まだ全国ですべてのところでは、病名を伝えているわけではないため病名を伝えると記載することは不適当である、という意見が出されたとのことであった。しかし、最終的には審査委員会側としては、臨床研究をする上で中学生以上に告知するのが望ましいとの見解であった。

告知について以下の討議がなされた。

- ・「中学生以上には絶対に告知、どんな方法を使っても病名を告知しないといけない」という意見もあった。
- ・臨床試験には告知した人だけが登録可能とすればよいとの意見が出たが、年齢の線引きが問題となる。
- ・中学生以上は極力告知をしてもらうように対処する。
- ・告知は親権者の承諾のもとに行うのを原則とする。その際、「がん」と言う言葉をつかうべきかどうかはこだわらなくてよい。病態告知(病態が理解されること)が重要である。
- ・臨床試験の登録は代諾者の同意が必要十分条件である。実際、患児への説明は治療開始後になることもしばしばあり、患児の同意は登録には必須ではない。しかし、できる限り子どもにも説明をする必要がある。
- ・学会審査委員会として審査に当たってのガイドラインを提示してもらうように要望する。

### <AML委員会>

多和 Dr から AML 臨床試験立案の進捗状況の説明がなされた。AML99 のデータの確定が6月の末にあり、それを踏まえて AML04 のコンセプトを作成中である。できるだけ早く AML04 研究計画書を作成し、これを PRWG に提出する予定。M3 に対しては、AML-P04 コンセプトがほぼ完成している。Down 症 AML に関しては、AML99 の Down 症 AML プロトコルの有害事象と CCLSG で始まる Down 症 AML パイロットプロトコルの有害事象のデータと比較検討して、新しい Down 症 AML プロトコルを作成する予定である。Down 症 AML パイロットプロトコルを JPLSG として行うかどうかは未定であるが全体で行うのは困難との認識が示された。

### <乳児白血病委員会>

MLL-03 は、現在 5 例登録があり、順調に進んでいるが、いまだ IRB が通っていないところがあり、早急に審査を進めていただくよう要望したい。それから、次期プロトコールに向けたワーキンググループを立ち上げて今後の化学療法を中心とした国際治療研究について検討を始めたいとの提案があった。

これに関して、現在進行中の移植による治療成績の向上をめざした臨床試験は完遂することが確認された。また、試験中に海外から化学療法での良好な成績が発表された場合の対応方法について討議した。患者さんに情報開示するかどうかは、その論文を委員会で十分検討した後、運営委員会で確認して決めることになった。

### <CML 委員会>

委員長代行の本郷輝明先生から現状の報告があった。9 名の委員が選出されたが、そのほかに各グループから 1 名募ってコンセプト検討委員会を作る計画である。また、これからの活動として日本の造血細胞移植の成績の評価や 10 年間のアンケート調査を計画中である。成人領域から毎年大規模研究成果が発表されるので、小児だけの臨床試験は困難であり、臨床研究を行うなら、移植を行わないグリベックの国際研究が望ましいとの考えが示された。成人での臨床試験の結果が 3.4 年で 1000 例のデータに基づいた結果が報告されるため、年間 15~16 名の発生頻度である小児例での長期間の研究の意義は少ない。如何に成人の研究成果を組み入れるかが大切である。

これに対し、以下の意見が出された。

- ・臨床研究をするなら国際研究を目指すのがよい。
- ・必ずしも臨床試験を目指す必要なく、症例集積をする観察研究でもよい。
- ・グリベックの 10 歳未満の安全性評価や小児至適投与量を確立する。グリベックの小児適応取得を目的とした臨床試験ができるかどうかは会社の意向による。
- ・移植適応の指針ができるとよい。

### 【議題6:登録と中央診断の説明について】

瀧本 Dr から JPLSG 登録と中央診断への検体提出に関する説明と同意文書(堀部案、瀧本案、および同意書案)が提示された。「余剰検体」は、最初 1 ヶ月間の診断の確定のための保管に関するものであり、本来は同意を頂くべき程のことではないかもしれないが、プロトコールに登録しない人も対象としており、JPLSG 登録と中央診断を同時に説明して、同意をもらってしまおうという考えである。できれば、現在審査中のプロトコールの開始に間に合わせたいとのことであった。

### <中央診断について>

堀部 Dr: 堀部案と瀧本案では、中央診断の捉え方が若干違います。中央診断を、研究のための診断として捉えるのか、診断は必須だから、中央診断の検査センターでやらないとだめだよ、という診療の診断のための中央診断と考えるのかです。本来は「中央診断」という言葉は、臨床試験のための診断の統一で、診療の診断を決定するものではないのです。診療の診断は基本的に施設が責任をもつわけなので、診断が施設ではできないから中央ですというニュアンスで説明すると、難しい問題が生じると思います。

瀧本 Dr: それは私もそう思います。ただ、中央診断というのは研究のためであると明記してしまうと、臨床試験とは何かという説明をしてないところに、研究のために中央診断をさせて、ということになってしまいます。プロトコールについてもまだ説明していない段階では、あまり試験色を出さないほうがいいのではないかと思います。

堀部 Dr: これは書類に残るので、そのときはわからなくても、あとで振り返って読んで説明したことがわかるようにすべきだと思います。

鶴澤 Dr: リンパ腫の病理の場合、病理で中央診断という言葉を使う時には、どちらなのでしょう。やはり正しい病理の診断が中央診断であるというのが常識としてなのではないでしょうか。

藤本 Dr: 病理は、そういうふう考えております。

鶴澤 Dr: 施設の病理とは難しい関係になることがないかどうか心配です。

堀部 Dr: 実際に JACLS でも施設診断と中央診断で良性か悪性かで不一致な場合があります。しかし、診療上の責任は施設が取るのだから、最終的には施設判断ですよ。7月の日本リンパ網内系学会でも、中央病理診断のワークショップで問題になっていました。ある臨床試験の大家の先生は、中央診断は臨床試験のクオリティをあげるためなので、参加施設の診断医のレベルが揃っていれば中央診断しなくてもよいと発言されていました。一方



で、施設間、関連施設の診断のクオリティを上げるために、全部大学で面倒をみますという地域もあり、その場合も演者は中央診断という言葉を使っていました。しかし、紛らわしいので中央診断と呼ぶべきではないとの指摘がありました。このように中央診断は二通りの意味で使われています。

原 Dr: やはり、中央診断は研究目的なのではないでしょうか。同じ病理医の先生が診るということで、たとえバイアスがかかっているとしても、ずっと一定のバイアスがかかっているということが重要です。

藤本 Dr: しかし、小児の場合には、専門家なら大きな違いは出ないと思います。

土田 Dr: 研究のためとはいいいながら、結果をフィードバックして、その病院の施設の病理医が納得しないと、基本的には診断に進めません。例えば、良性・悪性の診断が違った場合には、主治医が判断するということですね。

原 Dr: JPLSG としては、例えば、これは JPLSG の中央診断で Lymphoblastic ですと言ったら、その治療にエントリーするということだと思います。もしもそれが Large Cell であっても中央診断が Lymphoblastic であれば、それに乗ることになります。

藤本 Dr: それが中央診断です。

鶴澤 Dr: 中央病理診断に提出していれば、臨床試験の診断は中央病理診断を優先するが、診療上の最終診断は主治医判断です。ただ、データセンターとして判断するとき、中央診断が B で施設が LB で、LB に登録したら、該当症例をフォローするかどうか、それを不適格にするかどうかです。

原 Dr: それはプロトコールに記載しておくべきことです。

堀部 Dr: そうですね。スタディとしては中央診断優先なのでそれで評価することになります。また、中央診断に出さない症例もあるので全体の中央診断率や施設診断との一致率を示すことが大切です。これによりデータの質を客観的に評価していることになります。これは、中央診断が正確かどうかは別問題です。日本リンパ網内系学会のワークショップでは、複数による中央診断は妥協の診断にならざるを得ない場合があり、100%診断が正確かどうかは分からないとの意見もありました。また、施設と病理医の先生の考え方の違いがある場合もあります。

瀧本 Dr: 診断が違った場合には、病理の先生同士でディスカッションして、最終的にはどちらかに決めていただきたいと思います。

藤本 Dr: 施設が判断して出したものは、訂正は出来ないのです。だから話し合っても納得はされません。

鶴澤 Dr: 病理診断書は変えられないけど、診療のところで最終的には主治医の裁量になるわけです。

土田 Dr: 病理診断は本当に変えられないのですか？

藤本 Dr: 変えられないですね。

原 Dr: ある病理診断で治療が始まっているので、変えられたら問題になります。

原 Dr: これらの話はプロトコールにどう書いてあるかで全部決まりますので、あまり議論の余地はないと思います。

説明同意文書について以下の要望を踏まえて瀧本先生を中心にさらに文書を推敲してもらうことになった。

- ・JPLSG 登録をしたからといって、JPLSG 研究に参加する必要はないので堀部案の「研究的な治療」の表現は修正する。しかし、JPLSG 登録は、JPLSG の臨床試験参加に必須であるので、登録しないと研究的診断検査ができなくなる。

- ・この説明同意文書は各プロトコールに文書として最初に入れ込み JPLSG の各臨床試験に付随して倫理委員会に提出するのがよい。

- ・余剰検体の定義をはっきりと記載する。再検査のために保管すると書く。

- ・JPLSG についてもう少し詳しい説明があったほうがよい。

- ・厚生労働科学研究の記載があった方がよい。

- ・撤回文書があってもよい。

#### 【議題7: 効果安全性評価委員会について】

瀧本 Dr から効果安全性評価委員会の細則変更の説明があった。

細則の7のタイトルを「プロトコール修正」から「プロトコール内容の変更」にした。また、次の項目の「修正・補足」にした。さらに、改訂、改正に関して施設の倫理委員会提出の必要性およびカバーページの記載の有無について以下のように明記した。

改訂: 当該の治療研究委員会委員長の承認を要する。施設 IRB (または倫理委員会) の審査承認については、各施設の取り決めに従う。カバーページに治療研究委員長の承認日を記載する。

改正: 当該の治療研究委員会委員長の承認、および各施設 IRB(または倫理委員会)の審査承認を要する。カバーページに JPLSG 効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

修正・補足: 当該の治療研究委員会委員長の承認を要する。通常、施設 IRB(または倫理委員会)の審査承認は不要である。カバーページへの記載も不要。

#### 【議題8: 検体保存同意文書について】

土屋 Dr から「検体保存と分譲に関する規約」案の提示があった。遺伝子研究に関しては、前回、末梢血を別途保存して別研究として行うことになったのでこの規約案からははずした。

第6条の4項(検体凍結保存の方法、検体保存施設への移管、検体の在庫管理と公開、個人情報の管理など)の具体的な規定については、保存施設(国立成育医療センター)が担当する。

第7条の第5項、個人情報管理者が参加施設にいるかどうかについてなるべく個人情報管理者を置かないという方針で進めることになった。

結局、参加施設に個人情報管理者を置くと書くと、主治医がデータセンターにデータを送るときに、全て実名で施設の個人情報管理者に書類をあげて、それを施設の個人情報管理者が JPLSG プロトコル用の番号に変換して、データセンターに送ることになり、データセンターの連絡も別のプロセスを経ることになり煩雑になるため、参加施設に個人情報管理者を設定することをやめることに変更したいと提案があった。ただし、倫理委員会によっては、個人情報管理者を必須とする可能性があるため、その場合は倫理委員会のコメントに従って各施設で対応することとする。

これについて以下の討議がなされた。

瀧本 Dr: JPLSG 番号と患者さんの実名が完全に結びつく場所は、登録施設しかありません。現在、データセンターでは、イニシャルとカルテ番号をいただいています。データセンターとしては、施設でしっかり管理されるのであれば、カルテ番号をいただく必要はないのですが、何年後かに JPLSG 番号〇番の誰々と問い合わせたときに、対応していただけなかったら困るので、今は仕方なくカルテ番号を頂いています。しかし、本来それはおかしいので、施設の方できちんと連結されるべきです。その場合、施設に個人情報管理者がいなくていいのか疑問です。もちろん、まともに運用したら大変なことになるので施設で確実にうまくやっていただきたいと思います。

鶴澤 Dr: 愛知医大では、個人情報管理者は小児科に置けません。情報処理センター長が愛知医大の個人情報管理者と決まっています。例えば CCLSG のプロトコルを通すときにも、連結可能匿名化をしますという時には、情報処理センター長が個人情報管理者であることを倫理委員会提出書類に記載しないとダメです。しかし、現実には個人情報管理者だけでは任せられませんので、情報処理センター長の名前はそのまま名義貸しの状態で、本当は私が行っています。この辺りは施設によって異なると思います。

多和 Dr: 我々の施設では一応、臨床研究部長が個人情報管理者ということになっています。しかし、それは書類上のことであり、実際は診療科で研究に関与しない人を個人情報管理者が指名して行っています。そうしないと運用は困難だと思います。

藤本 Dr: 先ほどの、将来にあたって番号と個人のデータをどのように整合性をとっていくかということですが、基本的に、それは個人情報管理者の仕事ではありません。個人情報管理者というのは、個人の情報をとにかく保護するというのが目的ですので、スタディとして将来的にどうするかということは、個人情報管理者とは関係のないことです。

多和 Dr: JCOG スタディがカルテの ID を伝えることについて、倫理委員会でおかしいのではないかとということになりましたが、JCOG は、施設の IRB、施設が責任をもつのであれば、ID をはずしてもいいのでは、ということになっています。きちんと施設で保証してくれるのであれば ID をはずしてもよいですが、私の施設では現状で無理だから、ということにしたら倫理委員会は通りました。

瀧本 Dr: 前回の国立がんセンターの清水先生のお話でもそうですが、主治医サイドは自分の患者さんの名前を書いた検体を出します。個人情報管理者がはがして、匿名のコードをつけて、検査施設に回す。だから個人情報が守られていると言っておられました。つまり主治医はその人の検体にどんなコードがつけられたか分からないわけです。逆にコードをついた検体もらった研究者は、その人は実名をもちろん知らないわけです。その接点が個人情報管理者なのではないのですか。

藤本 Dr: それはゲノム・遺伝子解析の倫理指針での話です。今回ののは臨床研究の指針に従うべきです。実際には直接患者さんにいろいろな情報が還元されるわけですから、JPLSG の場合には、実名を知っている主治医が

JPLSG 番号も知っていてよいと思います。

林 Dr: 現実に大学では、個人情報管理者として、血液グループ以外の先生で誰かをおくように、とされています。

土屋 Dr: あまり詳しくしてしまうと運用しにくくなりますので「必要に応じて、個人情報管理者を設定する。」ということにします。

第 10 条(同意文書あるいはアセントの適応年齢)に関してすべて「望ましい」という表現にすることとした。

第 11 条の第 2 項(保存検体の情報公開)に関して、診療情報を付随した検体情報は、保存施設で管理し、情報公開については別途運用規定の中に入れることとし、これらについては、保存施設とデータセンターで検討してもらうことになった。

第 17 条(研究者の義務)、第 2 項「研究結果の報告のルール」に関して、研究が終わった時点で研究者が内容を公開するにあたって運営委員会の承認を得ることとした。

#### <言葉の定義について>

以下の修正を行うことになった。

「残余検体」でなく「余剰検体」という言葉にそろえる。

2 番の(1)の保管について、これは再検査を前提とした検体の一時貯蔵を意味し、検体採取から約1ヶ月の期間を見込む。廃棄は、3ヶ月後位とする。破棄する前に施設に問い合わせ確認をする。

「貯蔵」という言葉は適切でないので修正する。「一次貯蔵」でなく「一次保管」とする。また、2 番 3 番のタイトルの最後は「保存検体」と記載する。

「ゲノム・遺伝子解析研究」という言葉が通常使われている遺伝子解析という言葉と意味が異なり誤解を招きやすいので、倫理指針に則った定義を最初の部分にかっこ注で明記する。

第3条の全ての患者様は、「登録時にJPLSG データセンター個人情報管理者より連結可能匿名化番号が割り当てられる」というところで、ここは個人情報管理者と書かず、JPLSG データセンターだけとする。

言葉の定義の 7 ページの 3 の「ヒトゲノム遺伝子解析研究」の文章最後で、「本指針」は、「ヒトゲノム遺伝子解析指針」に置き換える。

言葉の定義の 1 番、余剰検体の定義で、「通常なら廃棄されるべき検体」という表現は、「検査が終了し、通常なら廃棄される検体」とする。

3 ページの第 8 条の研究内容はゲノム・遺伝子解析研究以外の研究とする。というのは、誤解を招きやすいので胚細胞系列以外の研究とかいう別の形の言葉で表現するように訂正する。

この規約の保存検体の中には末梢血は入らず、腫瘍細胞のみであり、ゲノム解析に関しては別途取り扱う規定に従って行うことを明記する。

#### <同意書>

藤本 Dr から<小児血液腫瘍研究のための余剰検体の提供に関するお願い>(案)(保護者の方用)が提示された。従来との相違点は、再検査のための保管期間を 1 ヶ月位にして、保管をする同意は最初にいただくことになった点である。今回の余剰検体の保存については、それ以降(再検査終了後)に改めて余剰検体の研究用への提供をお願いするものであり、プロトコルごとに異なる部分もあるため今回は、B のリンパ腫のプロトコルにつける余剰検体の提供のお願い(案)が例示された。

また、実際のプロトコルが終了するまでの全体の流れが説明された。

JPLSG 登録の同意を得てデータセンターに知らせる。

データセンターが登録コードを発行する。

発行したコードをつけて検体が外に出る。

臨床試験の説明同意を得て治療が開始される。

1ヶ月ほど経った時点で、余剰検体の保管、保存の同意を得る。(今回この時点の説明と同意文書が用意された)

同意の取得結果がデータセンターに送られる。

同意、不同意の結果がデータセンターから JPLSG 検査施設に送られ、検体の取り扱いが決まる。

不同意の場合は破棄され、同意のあるものは、保存施設である国立成育医療センター研究所に送られる。

(同意撤回の流れ)

患者さんから担当医に告げられ、データセンターに連絡される。データセンターから該当検体の保存番号が国立成育医療センターに伝えられ、保存番号で検体を探してそれを破棄する。国立成育医療センターは、破棄したことをデータセンターに通知し、データセンターは登録コードにもどし、それを担当医に返します。最終的に患者さんに検体を破棄したことを伝える。

(プロトコール研究期間終了後の取り扱い)

研究期間中の臨床情報を加えた保存番号を保存施設に送付する。その後、データセンターは保存番号と登録コードの対照表を破棄し、連結不可能匿名化する。

保存番号は、データセンターではなく、検査施設が一定のルールに従ってつける。

登録コード、保存番号をつけた対照表は検査施設で作成する。

検体を送付した後に対照表をデータセンターに送り、検査施設の対照表は破棄する。

なお、染色体など外部の検査会社で検査される場合の余剰検体の取り扱いについては、別途伝票を作成して対応するなど個人情報管理の方法をプロトコールごとに明記しておく。

#### <JPLSG 研究審査委員会>

土屋 Dr から内規(案)が提示され、以下の確認・修正を行い承認された。

第 5 条の任期は、2 年とする。

第 6 条の審査は原則的に電子メールで行う。

委員長の再任は妨げないが、1 回とする。

運営委員との兼任は、可とする。

治療研究委員会委員長は兼任しない。

運営細則(案)について

第 4 条、「承認」「承認の上、再審議」「却下」は小児血液の研究審査委員会のものから引用した。

第 2 項、「審査委員会は、いったん承認した事項を、理由を付記した上で取り消すことができる」

第 3 項、判定は委員の三分の二の合意とする。

第 4 項、この審査委員会の最も重要な役割は、検体を出すかださないかということを決めることである。検体には限りがあるためすべてのリクエストにも応じることは困難。どの研究に検体を出すかを決めるのは責任が大きすぎるため、最終的にはすべて運営委員会で最終判断されるのがよいと考える。

第 4 項の 2、評価の方法は、倫理性、科学性、予備的研究データの有無、独創性、有益性の各項目につき各 5 点で 25 点満点とし、各委員の合計点数を記載して、それを運営委員会で審議をしていただくこととした。

第 4 項の 3、それから、検体の提供が可能かどうかは在庫の程度に依存するため実際問題は難しい問題であるため、検体は有限かつ貴重なものであることから、分譲にあたっては、在庫状況を加味し、分譲が行われない場合もある、ことを記載した。

保存検体の利用までには、まだ時間の余裕があるため、分譲の優先順位、取り扱いについては今後検討していくことになった。

#### <末梢血の保存・分譲について>

土屋 Dr から資料として「研究課題:小児白血病・悪性リンパ腫患者末梢血の研究用保存と提供」が提示され、以下の補足説明があった。

これは、ガイドライン的なものではなくて、研究テーマとした方がよいので日本小児血液学会の倫理委員会に審査を依頼するべきである。

背景で小児がんというのは非常にまれで、成人のがんとは違うということを述べる。

目的として、小児がんでは晩期障害とか、二次がんの発生原因に関する研究が挙げられるためゲノム遺伝子解析研究として取り上げる必要がある。また、患者さんと連絡をとり続けて発生状況をきちんと把握する必要がある。

患者さんが結果を知る権利や研究協力を撤回する権利を保障する必要がある。

これにより、連結可能匿名化して末梢血を保存することが可能になると考えられる。

連結可能匿名化にするかという根拠については、小児がんは大人と異なり QOL 研究と連動させて遺伝子解析を行う必要があるためであり、研究は QOL 研究担当の先生と協力して行う必要がある。

この問題については時間切れのため、メール等で次回までに検討することになった。

#### 【議題9:PRWGについて】

原 Dr からワーキングメンバー、活動目的、手順書が紹介された。

目的は、学会での審査が一回で通るようにプロトコルの作成支援をすることと若手研究者の育成を行うことである。

PRWG は、基本的にはプロトコルコンセプトの段階からレビューを行い、最終的なプロトコルでも審査を行う。各段階での部分は運営委員会でも審議される。以上の活動によって、プロトコル作成の迅速化とプロトコルの質の向上を図る。

内容的には、コンセプトの段階では、主に rationale に主眼をおいて審査する。研究の内容に立ち入るものではなく、研究者の意思を最大限尊重して実行可能なものにするためのお手伝いする。最終的には、研究委員会との意見調整が難しくなった場合の判断は、運営委員会で審議する。

フルプロトコルのチェックは、コンセプトがしっかりしていれば問題がないと思われるので実際には機械的な誤りのチェックが主な作業となる。

手順として、

研究委員会でコンセプトを作り、JPLSG 事務局を介して、データセンターと PRWG に送っていただく。

PRWG メンバーそれぞれが意見書を作成する。

PRWG メンバーとデータセンター長で討議し、意見書をできるだけ一本化した意見書を作成して研究者に送付する。

研究委員会は、意見書のそれぞれの項目に対して一つ一つ回答し、修正版を作成して送付する。

おそらく2段階あり、1 回目はメジャーコメント、2 回目に初めてメジャー、マイナーなコメントを加えて、これを元に修正してコンセプトを完成させる。必要な場合には、研究委員会のメンバーと WG のメンバーの話し合いをもつ。その場合は議事録を作成する。

この段階で運営委員会に挙げてコンセプトからフルプロトコル作成ができるかどうかの許可をもらう。運営委員会には、議論の過程が分かるような資料と一緒に添えて提出する。

ここからはデータセンターは、レビュー側から作成者側にまわり、データセンターと研究委員会で協力してプロトコルを作成する。

WG は、フルプロトコルの最終的なチェックをして、運営委員会に再度、最終的なものを提出する。

所要時間は、コンセプトの提出から意見書作成まで約 2 週間を想定している。

まずは、AML04 を手始めとしてスタートにさせる。

プロトコルコンセプトの雛形または申請書の様式を用意する。

審査の様式は、論文のレビューと同様で全体的な総論のようなコメントに続いてメジャーコメントを記載する。あくまで文書でやり取りするため厳しい対応になることもある。

なお、PRWG としては、当面、プロトコルマニュアルの改訂を最優先課題として行う。これは、データセンターと PRWG、マニュアル WG で共同して作成する。

#### 【議題 10: 次回の予定について・その他】

次回の運営委員会は、10 月の中旬くらいを予定としてメールで日程調整を行う。

10 月30日の小児白血病フォーラムの日に代議員会を開催することになった。

瀧本 Dr から CRA 派遣についてデータセンターに近い名古屋第一赤十字病院で試験的に実施すると報告があった。

登録の問題については、小児がん登録との関係を含めて小児血液学会で検討してもらうことになった。

(文責: 堀部敬三)

## 第 8 回 JPLSG 運営委員会議事録

日時:2004 年 10 月 17 日(日)11:00~16:30

場所:東京国際フォーラムG604 会議室

出席者(敬称略・順不同):浅見恵子、石井榮一、伊藤悦朗、岡村純、小田慈、小原 明、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、原 純一、林 泰秀、藤本純一郎、別所文雄、  
堀部敬三、本郷輝明、真部 淳、渡辺 新、中島晶子(事務局)

欠席者(敬称略・順不同):水谷修紀、三間屋純一、森本 哲

### 【議題 1:議事録の確認】

前回の議事録の確認を行い、前回欠席だった駒田 Dr(日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会委員長)へ、JPLSG から臨床試験の審査の方法・対応について要望を伝えた。

末梢血の保存・分譲について今回は準備できていないので、次回以降に審議する。

来年度の対がん10ヵ年総合戦略事業の新規課題はまだ厚生労働省から公表されていないが、堀部班は継続される見通しであることが報告された。

### 【議題 2:庶務報告】

前回の報告からの役員、委員、および施設の異動の報告がされた。今回より運営委員に、CML 委員長の本郷 Dr と、豊田 Dr の後任で小原 Dr が着任し、紹介された。

新規委員会として、「研究審査委員会」と、分子・細胞遺伝学的診断ワーキンググループの分科会として「MRD ワーキンググループ」が発足したことが報告され、分子・細胞遺伝学的診断ワーキンググループ責任者の林 Dr から発足の経過が報告された。

会計中間報告として、9 月末までの寄付の報告と年会費の報告がされた。JPLSG の収入で堀部班の人件費を一時補填していることが報告され了承された。

プロトコルの参加可否に関する回答の回収状況が報告された。各グループに持ち帰り、未回収の施設については、周知するように依頼し、今までの JPLSG プロトコル全部に対して不参加を表明している施設についての取り扱いの検討、および全く応答がない施設について今後検討していくことが確認された。

ALCL99 と MLL03 の倫理審査/IRB 審査承認書の提出状況が報告され、運営委員の施設で未提出の委員から事情説明があった。施設内での倫理審査プロセスの遅滞や単純な申請忘れが原因であった。今後、プロトコル開始と同時に各施設へ迅速な倫理審査/IRB への提出を促すことを再確認した。

### 【議題 4:試験開始時期について】

花田 Dr より、TCCSG の中で、臨床試験開始日の設定について、倫理審査を通過する期間を見込んだ開始日をつけた方がいいのではないかと、そうすることで疾患を取りこぼすということが無くなるのではないかと、という意見があり、検討された。

これは、JPLSG 登録が観察研究として確立されれば、解決されることではあるが、現状として、臨床試験登録開始前の症例は、一般的には各グループの今までの治療法が適用され、その登録はグループの方針に従う。結局のところ、倫理審査を通過する期間を見込んで試験開始日を記載をすることについては、あまり意味がなく、逆に試験まで待たなければならない施設も出てくる可能性もあることから、最終的には現行どおり(研究審査承認後、試験開始準備が整い次第)にすることになった。

### 【議題 5:臨床研究登録について】

堀部 Dr から New England Journal of Medicine(NEJM)で、臨床試験の登録をしたもののみが、次の雑誌への採択条件になっているという声明文の掲載があったことが紹介され、JPLSG も臨床試験登録をしたほうがいいのではないかとという提案がされた。

これに対して中畑 Dr から、現在、国内で NCI と協力して同様の登録センターを設置しようという取り組みがされていることが紹介され、今後、ある程度権威のあるところにプロトコルが登録されていないと、臨床試

験の論文投稿が受理されない傾向にあるという認識が示された。

現在、米国国立図書館では全世界から多くの臨床試験が登録されており、登録手続き自体は登録用紙を提出すればよく、成果の報告義務はないとのことであり、JPLSG としても前向きに対応していくことが確認された。

#### 【議題 6: JPLSG 登録について】

瀧本 Dr から、JPLSG 登録と中央診断への検体提出についての説明文書を、前回の運営委員会の議論を踏まえて、倫理 WG の掛江直子先生に修正していただいたと報告があった。

掛江先生による訂正部分は、2 番の「JPLSG 登録」のところ 4 行目から以下のごとくである。

「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、今まで日本でどのようなタイプの患者様がどのくらいおられるのか、どういう治療をしてそ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えら得た新しい情報をすぐ手に入れられ、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」(本文)。

訂正理由については、掛江先生のコメントとして、患者様(代諾者)にこのような内容を知らせるべきであり、登録についても、たとえ臨床試験に入らない方がいても、一般の登録手順について説明するものなので問題ないのご意見であるとのことであった。

またこれとは別の資料として、臨床試験におけるアセント取得についての考え方(保護者への補足説明)も紹介され、確認された。

「JPLSG 登録と中央診断への検体提出について」の施設倫理審査の承認を得る件については、現実的に本文書だけを通過させることは難しいので、近日キックオフになる Ph+ALL と NHL、および、今後の新しい臨床試験についてはプロトコルにつけて、ただし、同申請内で治療研究とは別項目で上げて、倫理審査を申請することで対応することとした。すでに開始されている JPLSG 臨床試験については、今後、登録があった都度に施設へプロトコルと当同意書を送付し、倫理審査を通してもらうように依頼することとした。

また、JPLSG プロトコルに参加しない症例の登録については、引き続き学会側の結論を待ってから、再度議論することになった。

#### 【議題 7: 検体保存、説明同意文書について】

土屋 Dr から前回の討議を踏まえて検体保存に関する規約の改訂版が提示された。合わせて、それ以降に発生した変更点も下記の通り確認された。これをもって規約を確定することで了解された。

- 規約第 8 条(保存検体の研究目的)で、ゲノム・遺伝子解析研究というのはここでは生殖細胞系列の遺伝子解析研究を意味するので、「ゲノム」を「生殖細胞系列」に変更する。また「薬剤感受性」を削除する。
- 規約第 11 条第 1 項の「連結不可能となった」を削除する。また、第 2 項の「データセンターと」を削除する。
- 第 14 条(JPLSG 研究審査委員会)については、別途規約があるためここでは全条削除することになった。これによって条項がずれるので調整する。
- 第 18 条の文章は、「JPLSG 運営委員会の審議を経て、改正することができる」と肯定文に訂正する。また、「この内規」を「本規約」に訂正する。
- 言葉の説明の 5. は前回の討議を反映して明記した。なお、当項目は言葉の定義の 2 番に変更し、順次番号も訂正する。あわせて、規約内でも分かりやすいように、参照の但し書きを追加する。

説明同意文書について、藤本 Dr より、前回の議論を踏まえて訂正された文書が提示され、訂正箇所が確認された。尚、代諾者用の文章から、「その試料はお子さまの氏名や生年月日など個人を特定できる情報を除いた形で、」という文面を削除することになった。

#### 【議題 8: 研究審査委員会について】

土屋 Dr から JPLSG 研究審査委員会内規(案)が提示され、以下の訂正箇所を含めて確認された。

- 「内規」を「規約」に変更する。

- (責務)第2条で今の文言はわかりにくく、余剰検体を使う研究とトランスレーショナルリサーチの2つに限られるような文言なので、文言を変更する(次回確認)。研究審査委員会の審査対象は、検体(余剰検体、もしくは研究と平行して採取する検体)を利用した研究であり、関連の治療研究委員会を介して申請できるものとする。また、データ利用の研究は、原則として本研究審査委員会の審査対象外であり、治療研究委員会および運営委員会で審査する。
- (組織)第4条第1項の(2)の「一般の立場のもの」を「JPLSG 外部の有識者」に訂正する。
- (3)において「研究審査委員会委員長は、運営委員の中から選任する」と明記する。
- 第4条第3項は「委員は男女両性からなる構成とする」で承認。
- (会議)第6条第2項三分の二以上の合意は「全員」とする。ただし、メールで実施するにしても、全員が受けたことを確認する仕組み(受領の確認)を作っておくことが重要であると指摘があった。

運営細則については、訂正事項として(申請)第2条の4項の研究計画書の提出については、先に研究審査委員会に提出して、その後に申請者自身の施設の倫理審査に提出する(=倫理審査の提出の順序を逆にすること)にした。

提出の受付については、様々な議論がなされ、提出順序によって優劣がつけられる可能性があることや、治療研究の委員が含まれているが外部の人が提出するような研究についての取り扱いについて、また治療研究委員会との兼ね合い、末梢血の件なども考慮し、再度土屋 Dr で検討を進め、次回に提示してもらうことになった。

付随研究が保留になっているので、本日提出された規約と内規で支障の無い範囲で運用を同時進行させ、受付を開始することが確認された。また審査方法もメールでの実施が可能であるという意見が出されたが、実際に会議を開催されるべきとの意見もあり、まず運用してみることで同意された。

申請用紙については、申請書の宛先を「JPLSG 運営委員長」宛に変更することで確認した。

#### 【議題 9: Ph1-ALL 委員会報告】

真部 Dr から、現在の Ph+ALL04 プロトコルの進捗状況が報告された。日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会への提出も一部同意書の部分を除いて提出済みで、同意書部分も明日提出して完了予定。持ち回り審査のみなので、10月最終週中には承認される予定で、10月31日の合同班会議にキックオフミーティングが行われるとのことであった。これを受けて、現在、参加諾否について再度施設に参加諾否の再調査を行っており、京都府立医大グループも参加することになった。内容については、初診時の Multiplex PCR 検査は、今回は各グループでの費用負担となるが、各グループとも財政が厳しい状況であることが報告された。将来的には、国立病院機構名古屋医療センターが全般に受け入れるという話があることが紹介され(未確定)、分子診断WGでの討議もその最中であるように、それらの動きをみつつ前進することになった。また、現状では初診時検体の保存は各グループ単位となるため、保存のルールを統一しておく必要があるとの指摘があった。

またフルプロトコルの配布予定は、表紙に承認日を記載後になるので、キックオフ後の予定である。

なお、付随研究として中村祐輔先生からマイクロアレイを用いた研究と本郷輝明先生から薬剤感受性に関する研究が提案されており、今後委員会で検討の予定とのことであった。

#### 【議題 10: リンパ腫委員会報告】

鶴澤 Dr より、NHL03 プロトコルの進捗状況が報告された。日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会にはすでに、B-NHL03、B-NHL G-CSF、LLB-NHL03、ALB-NHL03 の4つの研究として提出済みで、G-CSF については、9月に承認済みで、残りについても、若干の文言や文章の訂正のみで、持ち回り審査で承認の予定である。また、再度、臨床試験への参加諾否の調査を行っており、京都府立医大グループが参加となり、MLL03に続いて、全グループ参加の治療研究となることが報告された。Ph+ALL04と同様、10月31日にキックオフミーティングが予定されている。

またフルプロトコルの配布予定は、表紙に承認日を記載後になるので、キックオフ後の予定である。

#### 【議題 11: AML 委員会報告】

多和 Dr より、AML04 プロトコル作成の進捗状況が報告された。

APLについては、先日コンセプト案が完成し、JPLSG PRWG に第1号として提出された。コンセプトの内容



については、10月31日の合同班会議で報告の予定である。またコンセプト完成までの経緯も報告された。

AML04については、委員会での進捗状況が報告された。リスク分類について、SR群とHR群が途中まで同じ治療であることで分りにくい等も指摘されたが、リスク別でそれぞれ作成予定で、詳しく説明されることで解消されるとのことであった。また、SR群については、化学療法の至適コースを検証するランダム化フェーズⅡを真似たランダム化試験が計画された。その理由として、AML04では、AML99のリスク分類と異なり、FLT3-ITD陽性例をHRとするため、AML99をヒストリカルコントロールにするのは無理があるとのことで同時期コントロールとしてランダム化試験が行われるとのことだが、統計学的根拠が得られないことについて疑問が出され、専門家の見解を聞くことになった。また、LR群のinv(16)とt(8;21)WBC1万未満の症例についてIR群と同じ試験が計画されたことについて、IR群からFLT3-ITD陽性例が抜けることで治療成績がLR群に近づいたことと、AML99でLR群とIR群の治療強度に差がないこと、t(8;21)AMLを白血球数でリスクを分けることに対して議論があることが挙げられた。コンセプト案については、10月31日の合同班会議でも討議される。

ダウン症AMLのプロトコールについては、2歳未満については、AML99Downプロトコールのままの治療を行い、2歳以上については、CCLSG原案のプロトコールで行う方向性であることが紹介された。CCLSG原案のプロトコールをJPLSG全体のパイロットにするかどうかは、コンセプト案ができてから議論を進めるとのことであった。これに対してAML99Downプロトコールを存続させて予後因子を明らかにしていくべきとの意見が出された。

#### 【議題12:再発ALL委員会報告】

堀部Drより先般開催された再発ALL委員会について報告があった。委員長については、委員会内の互選で決定するところであるが、前回は不参加者がいたために決定できず、今後、委員会を重ねていく上で決定する予定であることが報告された。委員会としては、臨床試験を目差しており、BFMの層別化基準を参考に各々で研究プランを立案する予定である。次回の再発ALL委員会までに各委員が担当の研究プラン(案)を作成することになっている。

これに対して、

- ・ まずは国内外の状況に対して共通認識を持つために文献の読み合わせから始めるべきである。
- ・ 日本の治療の現状を調査して、その中でよいものを取り上げてほしい。
- ・ BFMとの共同研究でもよいのではないか。
- ・ 日本で成績のよい移植をうまく取り入れた研究を行なってはどうか。

などの意見が出された。

次回再発ALL委員会は11月7日に予定されているとのことであった。

#### 【議題13:ALL委員会の設置について】

堀部Drより、過去2回開催されたALLワーキンググループの報告とともにALL委員会設置の提案がなされた。

第1回ALL-WG会議では、2年前の白血病フォーラムで報告されたNCIの層別化基準による合同解析の結果の報告と各グループの現状報告をしていただいた。第2回の会議では、現在各グループで行っている治療およびこれから行おうとしている治療研究について意見交換した。過去に、これから行おうとしているALL治療研究について意見交換する機会がなかったため、有意義であったと評価され、今後もこのような機会を持つ必要があるとの認識で一致した。しかし、すぐにALLの統一治療研究を行うことは困難であり、まずは一緒に出来るところから始め、お互いの理解を深め、成果を共有できるように、準備をしていくべきだという意見があった。また、大局的な判断はWGでは困難であり、運営委員会に委ねたいとの結論となった。

そこで、公的研究費を継続的に確保していくことも視野に入れて、最も代表的疾患であるALLについて共同研究の方向性を探ることを目的にALL委員会を設置してはどうかとのことであった。実際のところ、ステロイド反応不良例のような超高危険群を対象を絞れば、数年先の共同研究が可能な状況になるとの認識が示された。

これに対して以下の意見が出された。

真部Dr:同じ治療法を目差しているということであれば、それが一番わかりやすい。しかし、遺伝子研究が進んでサブグループがどんどんできる方向になるのか、それとも、MRDで治療反応性をみたら例えば2つになるとか、今はそれが見えていない。でも、10年後の将来は細分化されると思われる。現在は、過渡期なので、いま使っている治療がどう生き残るかわからない。サブグループに対する治療を確立していくために

まずは共通のデータベースを作り、サブグループごとに各グループが競い合って最もよい成績のものを採用していくのがよい。

原 Dr: 治療プロトコルは何であっても、ほとんど同じ結果がでてくと思う。しかし、ALL の場合は、10%のEFSの差が重要なので慎重に議論を進める必要がある。各グループがやってきたこと、今やっている試験に責任がある。また、次をどうするかを考えて行っているので途中で終ることはできないし、結果が出てから出ないと次は考えにくい。過去 3~4 年に臨床試験という考え方が進歩しつつある状況なので、そういう考え方が浸透してから、間違いがないように計画するのがよい。急いで数年後に作るのは困難である。

土田 Dr: 将来 10 年 20 年先の話なので、時間的に余裕がある。それから、原案作りというのでよい。複数の道があってよい。

岡村 Dr: 急ぐべきである。ALL は、JPLSG の最も肝心な部分なのにまとまっていないのは遺憾だ。具体的なプロトコルが走っていない、ということが評価されてしまう。全体をそろえたプロトコル作りをすべきである。

堀部 Dr: 治療成績が同じでも、毒性とか運用のしやすさが同じかどうかわからない。毒性や治療コンプライアンスの評価が一本化されないとお互いのデータを信用できないことになる。まずはデータ管理を揃えることが大事である。別の側面で公的研究費を如何に獲得するかも大切である。国民の視点からみて標準治療が一本化されていて、その上で研究的治療が複数ある方がわかりやすく、公に理解されやすい。

鶴澤 Dr: 治療プロトコルの優劣というよりは、今のままだとそれぞれの症例数がかなり少なく、ものがない。やはり、ある程度、年度を区切って共通にやれることに、例えば、4 グループでインターグループとしてやるのが何年頃にできるか、それがハイリスクにするのか、どこか標準リスクで抜粋してやるのかと、ある程度目処をつけなければいけない。もっと大きな問題は、Multiplex や MRD 研究を金銭的に支えるために、公的研究費の獲得が必要であり、また、各グループでも次のプロトコル更新時期が 2008 年とか 2009 年位と決まっているので、それを目処に何を一緒にはじめていくかを話し合う必要がある。抜きん出たものがあればよいが、グループ間で成績があまり変わらないので、過去のを捨てるなりして、どこか妥協点を見つける必要がある。

小原 Dr: 委員会を作る目的がはっきりしない。魅了的なプランがなければ委員会をつくる必要はない。

花田 Dr: NCI HR を 80% に到達するにはどうすればいいのか、とかいう目標を立ててスタートするのがよい。

石井 Dr: まずは委員会をつくってスタートするべきである。現在のプロトコルを捨てることは可能である。

多和 Dr: プロジェクトを提案できる人が委員会にたくさん入らないと、共通プロトコルの必要性が若い人にも伝わらない。

浅見 Dr: 委員会を立ち上げるなら、今もっているベースを調べるところから始めるとよい。

渡辺 Dr: 治療成績が変わらないということは、どこかは過剰治療されているわけで見極めるのが MRD であるとすれば、MRD はレトロに解析ができるので、そこから始めたらどうか。

瀧本 Dr: ALL の共同研究については、まずデータ管理の一元化を目差すべきであり、お互いに信用して前進すべきである。

ALL 委員会の設置については、治療研究委員会が発足するような感覚に抵抗がある意見も出されたが、JPLSG としては最大の課題であり、ある程度のタイムスケジュールの立案を念頭に、前向きな取り組みを進めていくために、ALL 治療研究の戦略を考える委員会が必要であるとの認識が了承され、ALL 委員会の発足が認められた。メンバーの選出は、JACLS 3 名、TCCSG 3 名、CCLSG 2 名、KYCCSG 1 名で選出を進めることが確認された。

#### 【議題 14: 第 3 回代議員会について】

10 月 30 日の代議員会の議事案について確認がとられ、承認された。また、同日夜には AML 委員会が開催されることが報告された。

#### 【議題 15: 中畑班・堀部班合同班会議について】

10 月 31 日の合同班会議のプログラムについて紹介があった。

#### 【議題 16: HLH2004 研究について】

石井 Dr から国際治療研究である HLH2004 の治療研究について日本も参加して欲しいという要望から、

JPLSG で行ってはどうかという提案があった。それに合わせて委員会の設置も提案され、承認された。委員選出については、これまでの治療研究委員会とは異なり、各グループからではなく、別途細則を設けて個別推薦で委員選出ができるようにすることで了承された。

【議題 17:その他】

瀧本 Dr から CRF review についての提案があった。データセンターで対応している臨床試験の CRF を、研究代表者もしくはプロトコル執筆者が review し、試験の進捗状況や問題点の把握をしていただくために年に1度が2度データセンターに赴いてもらってはどうかという提案で、実際に JACLS の ALL02 試験で行ったところ、有意義であったので、是非 JPLSG でも行いたいとのことであった。これについて実施することで承認された。

次回の運営委員会は、年末か1月に開催予定としてメールで日程調整を行う。

(文責:中島晶子、堀部敬三)

## 第9回 JPLSG 運営委員会議事録

日時:2005年1月10日(月)11:00~16:00

会場:東京国際フォーラム G604 会議室

出席者(敬称略・順不同): 浅見恵子、石井榮一、伊藤悦朗、小田慈、小原明、鬼頭敏幸、小阪嘉之、  
小林良二、駒田美弘、瀧本哲也、多和昭雄、土田昌宏、土屋滋、中畑龍俊、  
花田良二、原純一、林泰秀、藤本純一郎、別所文雄、堀部敬三、松崎彰信(岡村純  
代理)、真部淳、水谷修紀、三間屋純一、森本哲、渡辺新、中島晶子(事務局)

欠席者(敬称略・順不同): 月本一郎、鶴澤正仁、本郷輝明

### 【議題1:議事録の確認】

前回の運営委員会議事録の再確認を行った。前回の委員会で訂正指摘があった「効果安全性評価委員会細則」の訂正最終版が提示された。また、第3回代議員会議事録(案)が提示され、代議員によるメールでの確認の後確定される旨の報告があった。

検体の保存と分譲に関する規約について、代議員会にて指摘された箇所を踏まえた最終案が土屋 Dr から提示された。以下承認事項を示す。また、研究審査委員会規約および細則についての議論および承認事項を下記に示す。また一部検討事項があり、次回運営委員会へ持ち越しとなった。

### 「検体保存と分譲に関する規約」について

1: 規約内に下記に確認する箇所(資料内アンダーライン)の「検体」の前に「腫瘍」を追加し、「腫瘍検体」と修正した。

<修正箇所>

(目的)第1条 4行目「検査終了後、患者さま(代諾者)から同意を得た腫瘍検体」

6行目「同意が得られた余剰腫瘍検体」

【日本小児白血病リンパ腫研究グループ腫瘍検体保管・保存と分譲に関する規約の補足一言葉の定義】

- |             |                       |
|-------------|-----------------------|
| 1.余剰腫瘍検体    | ..通常なら廃棄される腫瘍検体。      |
| 2.保存腫瘍検体の範囲 | ..発生した余剰腫瘍検体の保存と..... |
| 3.腫瘍検体の種類   | 1)保管腫瘍検体:...          |
|             | 2)連結可能匿名化保存腫瘍検体:...   |
|             | 3)連結不可能匿名化保存腫瘍検体:...  |

2: 本文内の「患者さま」の「さま」はすべて削除することになった。

### 「研究審査委員会規約」について

(責務)

- ・ 第2条2行目「プロトコル附随研究(臨床研究の遂行に密接に関連した translational research)」がわかりにくいため「プロトコル附随研究(治療に直接介入しない研究)」と修正することになった。

### 「研究審査委員会細則」について

- ・ 判断基準を科学性について20点満点、倫理性について5点満点で評価することになっていたが、倫理性が確保されるのは研究の前提条件であることから科学性を20点満点で評価し、倫理性は別に可・不可で評価することになった。(倫理性についても項目立てをして評価した方がよいとの意見も出された)
- ・ 検体の分譲については、順位をつける必要がある場合も想定されるが、最終的には運営委員会で判断する。
- ・ 第4条第5項(4)の「JPLSG 臨床研究にとっての有益性・公益性 5点」は「研究の有益性・公益性 5点」に修正となった。
- ・ 第4条第6項に附随研究の審査についても、同じ基準により評価を行う旨を追加した。
- ・ 修正再審査が行われることがあるので点数は最終段階で1回つけることとする。
- ・ なお、検体の在庫管理を行い、その情報を公開することが確認された。