

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成18（2006）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 17 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、3 年間で日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）を母体に小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験実施に必要な研究体制整備を行い、乳児急性リンパ性白血病、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、リンパ芽球型リンパ腫、および未分化大細胞型リンパ腫に対する臨床試験の臨床試験を開始することができた。今年度からは、第 2 期班研究として、研究基盤整備の継続と現在進行中の臨床試験の遂行と成果の創出を図るとともに、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病の臨床試験に取り組む。また、治療成績の向上に伴い、多くの小児がん患者が長期生存できるようになった現在、将来の生活の質(QOL)を考慮した治療法の開発が求められている。そのために、第 2 期班研究では、長期の QOL 情報の収集と医療の提供のために長期フォローアップ体制の確立と晩期毒性の低減が期待できる造血幹細胞移植の前処置法の開発を新規の分担研究課題とした。

これらの研究は、質の高い臨床試験として新たなエビデンスの創出が期待されるとともに、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する。

関係各位には、本研究班の趣旨と活動にご理解をいただき、一層のご支援ご指導を賜れば幸いです。

平成 18 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. 小児がん臨床試験の質の向上に関する研究 ..... 7  
瀧本 哲也
2. 小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究 ..... 11  
土屋 滋  
(資料1) JPLSG 寛解期患者末梢血検体の収集・保存と分譲に関する規約 ..... 14  
(資料2) JPLSG 研究審査委員会規約 ..... 19  
(資料3) JPLSG 研究審査委員会運営細則 ..... 22
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 ..... 24  
駒田 美弘
4. 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 ..... 29  
林 泰秀
5. 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究 ..... 34  
藤本 純一郎
6. 小児造血器腫瘍患者の長期フォローアップシステムの確立に関する研究 ..... 39  
石田 也寸志
7. 小児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 ..... 43  
堀部 敬三
8. 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 ..... 46  
真部 淳
9. 乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究 ..... 49  
石井 榮一

10.	再発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	52
	鬼頭 敏幸	
11.	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	55
	多和 昭雄	
12.	小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	59
	鶴澤 正仁	
13.	小児造血器腫瘍に対して強度を低減した造血幹細胞移植前処置法の	63
	開発に関する研究	
	加藤 剛二	
III. 会議記録		
1.	堀部班・JPLSG 会議実施記録	
2.	全体会議	
	第1回(班会議、平成17年6月19日)プログラム	71
	資料：国際会議報告	
	1. Ponte di Legno meeting	康 勝好 73
	2. 第16回 I-BFM-SG meeting	真部 淳 78
		鶴澤正仁 78
	3. EICNHL meeting	森 鉄也 81
	資料：第2回 JPLSG 研究会プログラム	
	第2回(合同班会議、平成16年12月18日)プログラム	84
3.	JPLSG 運営委員会議事録(第10回～第14回)	89
4.	JPLSG 代議員会議事録(第4回、第5回)	116
IV. 資料		
1.	日本小児白血病リンパ腫グループ(JPLSG)規約	127
V. 研究組織・参加施設一覧		
1.	堀部班ワーキンググループ	135
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	149
VII. 代表的論文		
		153

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 堀部敬三 国立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 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)のもとに研究基盤の整備と臨床試験を計画実施した。検体保存利用システムの構築として腫瘍検体の保存利用規約に加えて、寛解期患者末梢血検体を保存して生殖系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。JPLSG 参加施設に対して長期フォローアップ (FU) に関するアンケート調査を行い、その結果に基づいて小児がん経験者の長期 FU のあり方を提言した。免疫学的診断の標準化の一環として、マーカー解析を実施している中央診断施設 4 施設と臨床検査会社 3 社を対象に外部精度管理を開始した。臨床試験の登録症例数は、「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 28 例、「小児 Ph<sup>+</sup>ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験」(Ph<sup>+</sup> ALL04) に 16 例、「小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第 2 相臨床試験」(B-NHL03) に 53 例、その付随研究である「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) に 9 例、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) に 1 例、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) に 26 例、未分化大細胞型リンパ腫を対象とした国際共同研究「ALCL99」に 53 例が登録されており、登録ペースは参加施設の倫理委員会承認率の増加と共に予定集積ペースに近づいている。また、いずれの試験においても重篤な有害事象は認めず、順調に試験が遂行されている。急性骨髄性白血病に対する臨床試験は、「小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-P05)、「小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-05) の実施計画書が完成し、まもなく開始される。「ダウン症候群に伴う急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-D05) も準備中である。さらに、再発 ALL、T 細胞性 ALL に対する臨床試験も計画されている。また、より安全な同種骨髄移植前処置法の確立のためにフルダラビンとメルファランによる移植前処置の有用性を検討する臨床試験 FM-05 も計画中である。

分担研究者氏名	駒田美弘	三重大学大学院医学系研究科
瀧本哲也	国立病院機構名古屋医療センター 一臨床研究センター 室長	小児発達医学 教授
土屋 滋	東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野 教授	林 泰秀 群馬県立小児医療センター院長 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長

石田也寸志 愛媛大学医学部小児科 助教授  
 真部 淳 真部淳 聖路加国際病院小児科  
 副医長  
 石井榮一 佐賀大学医学部小児科 助教授  
 鬼頭敏幸 滋賀県立小児保健医療センター  
 小児科 医長  
 多和昭雄 国立病院機構大阪医療センター  
 小児科 医長  
 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科教授  
 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療  
 センター血液腫瘍科 部長

#### 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

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) のもとに研究基盤の整備と臨床試験を行う。

1. 小児白血病研究会 (JACLS) ALL-02 臨床試験のデータ管理を通じて臨床試験の実施運営手順を構築する。また、臨床試験実施計画書作成段階から教育的支援を行う。
2. トランスレーショナルリサーチを推進するために検体保存利用システムを構築する。
3. 臨床試験参加者の長期のフォローアップ体制を確立するために、JPLSG に新たに長期フォローアップ委員会を組織し、本邦の実態調査に基づいて将来計画を立案する。

4. 免疫学的診断標準化ワーキンググループ (WG) において免疫学的診断の精度管理を実施する。
5. 分子・細胞遺伝学的診断標準化のために微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) 小 WG を設置して MRD 検査システムを構築する。
6. 病理診断の標準化を目的に悪性リンパ腫の中央病理診断を実施する。
7. 以下の臨床試験を継続する。ALCL に対する臨床試験 ALCL99、乳児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する臨床試験 MLL03、小児フィラデルフィア染色体陽性 (Ph<sup>+</sup>) 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臨床試験
8. 小児急性リンパ性白血病 (ALL) 初発例に対する臨床試験を計画実施する。
9. 小児急性リンパ性白血病 (ALL) における最大の難治例集団である再発例を対象とした治療研究を開始する。そのために JPLSG に再発 ALL 委員会を設置して検討を行う。
10. 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する臨床試験を計画実施する。

また、より安全な同種骨髄移植前処置法の確立のために参加施設を限定して探索的臨床試験を計画実施する。

(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。患者およ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、研究期間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、匿名化して取り扱い、また管理を厳重に行うことで個人情報保護する。

## C. 研究結果

### 1. 臨床研究基盤の整備

臨床試験の実施運営手順の構築の一環として、臨床試験実施計画書の記載を変更する必要が生じた場合の手順と臨床試験実施中に行われる部分解析についての取り決めを作成した。また、臨床試験登録運営のオンライン化について検討を行い、参加施設の利便性に配慮し、疾患登録と連動した臨床試験登録管理システムの構築に着手した。

検体保存利用、システムの構築として腫瘍検体の保存と研究目的での使用についての規約を作成し、さらに、寛解期患者末梢血検体を保存し、生殖系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。また、検体使用の研究を審査する研究審査委員会の規約および運営細則を作成した。

長期フォローアップ(FU)については、JPLSG参加施設に対してアンケート調査を行い、全国的な長期FUの現状を把握し、その結果に基づいて小児がん経験者の長期FUのあり方を提言した。治療終了時の診断・治療総括フォーマットの作成、晩期障害に関する情報提供(パンフレットの作成)、長期FU外来の設置、長期FUの特異的な問題に関する専門家のネットワーク強化を中期的な目標として、個人情報保護を配慮した情報基地としての長期FUセンターまたはFU専門施設の設立を長期的な目標とした。

### 2. 診断の標準化に関する検討

免疫学的診断の標準化の一環として、マーカー解析を実施している中央診断施設4施設

と臨床検査会社3社を対象に、外部精度管理を開始した。方法としては、CD45 Gating法による3カラー解析パネルを作成し、統一された標識抗体クローンを用い、白血病患児末梢血を検体とした。検体処理方法および解析方法を検討したところ施設によって異なっていた。解析結果については、検討したCD3、CD10、CD13、CD19、細胞質内CD79各抗原の陽性率のうち、CD3、CD19の陽性率は、施設間に大きな差異は認められなかったが、CD10、CD13、細胞質内CD79陽性率には、明らかな差異が認められた。今後、さらに詳細な検討を行うとともに統一した方法での解析を行って比較検討する予定である。

### 3. 実施中の臨床試験の進捗状況

平成16年2月より開始した「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)は、平成18年3月末現在JPLSG登録が42例で、そのうち28例がMLL03に登録されている。

平成16年11月に開始した「小児Ph<sup>+</sup>ALLに対するimatinib mesylate第II相臨床試験」(Ph<sup>+</sup>ALL04)は、平成18年3月末の時点で16例が登録されている。

非ホジキンリンパ腫に対しては4つの臨床試験が進行している。平成16年11月に開始した「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2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)の登録状況は、平成18年3月末の時点でそれぞれ、53例、1例、26例が登録されており、患者登録ペースは参加施設の倫理委員会承認率の増加と共に予定集積ペースに近づきつつある。また、未分化大細胞型リンパ腫を対象とした国際共同研究「ALCL99」は本年度で4年目を迎えるが登録は順調で

53例に達しており、欧州グループと合わせた登録総数487例の10.9%を占め、第4位の登録数となっている。また、B-NHL03の付随研究である進行期小児成熟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)には、9例が登録されている。

以上、いずれの試験においても重篤な有害事象は認めず、順調に試験が遂行されている。

病理中央診断については、平成17年4月から平成18年2月までの悪性リンパ腫登録症例96例について病理判定委員会で検討し、2例(判定不能1例、要再検討1例)を除き最終診断を確定した。

また、悪性リンパ腫については、新規研究題目として「再発B-NHL」および「ホジキンリンパ腫」の治療研究実施が検討されている。

#### 4. 新規臨床試験の準備状況

小児急性骨髄性白血病(AML)の標準的治療法を確立すべく、AML共同治療研究会のAML99研究、CCLSG AML研究の解析結果に基づきDown症候群に発症したAMLと急性前骨髄球性白血病(APL)については独立した臨床試験、それぞれ、「AML-D05研究」、「AML-P05研究」を行い、その他のAMLに対しては遺伝子染色体異常と初期治療反応性に基づいたリスク因子で層別化治療を行う臨床試験「AML-05研究」を行うこととした。本年度は「小児急性前骨髄球性白血病(APL)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書AML-P05」の作成作業が完了、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会において平成17年11月に承認された。また、「小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書AML-05」の作成作業も完了、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会において審査中である。「AML-D05」に関しては現在コンセプト作成中で完成後JPLSGプロトコールレ

ビューワーキンググループに提出予定である。

本邦における小児ALLの新たな共同治療研究の課題を検討した結果、B-precursor 急性リンパ性白血病(ALL)とは異なる生物学的・臨床的特徴を有することや特異性の高い治療薬Nelarabineが登場したことから、T細胞性ALL(T-ALL)の共同治療研究が提案された。90年代に行なわれた本邦の各小児白血病研究グループのT-ALLの治療成績の合同解析では、高用量のL-asparaginaseを使用したJACLSのプロトコールの好結果が明らかにされており、これを土台としてプロトコール作成を行う方向性が示された。

再発ALLに対する標準的治療法の開発を目的に臨床試験の実施が検討され、ドイツBFMグループの治療法に基づいた治療研究が立案された。

また、難治性の小児白血病に対してはこれまで骨髄破壊的前処置を用いた造血細胞移植が実施されてきたが移植後の短期的及び長期的合併症の頻度が高いため非再発死亡率に影響するのみならず生存例においても患者の肉体的及び精神的負担が大きいことから、これらの問題点を改善すべく従来の骨髄破壊的前処置よりも強度を減弱した移植前処置にて同種骨髄移植を行う前向き臨床試験FM-05を計画した。対象は小児の急性白血病及び慢性骨髄性白血病で、前処置はフルダラビンとメルファランを使用する。今後2年間の登録期間を含む計4年間を研究期間として参加施設を限定した探索的研究として本臨床試験を実施し、小児白血病に対する強度を低減した移植前処置による造血幹細胞移植の妥当性を検討する。

#### D. 考察

これまでに、7つの臨床試験が開始され、やっと症例登録数が期待値に近づいてきた。現在のところ、すべての試験が大きな問題なく安全に遂行されており、今後の症例集積が

期待される。中でも、最初に開始された ALCL99 は、欧州グループとの共同研究であるが、まもなく登録が完了する。国際共同研究を通じて臨床研究手法、病理診断、治療が標準化されたことで、これまで欧米の先進国に比べて 10 年の遅れが指摘されていた治療成績においても同等性が期待できるばかりでなく、これにより新たな情報発信の土台が完成したと考えられた。一方、試験開始が遅れている AML や、新たな研究課題である再発 ALL、骨髄移植前処置法の開発の臨床試験は、次年度に開始できるものと思われる。

臨床研究基盤整備については JPLSG の下に体制整備を図ってきた。今年度は、これまでに築いた腫瘍検体の検体保存利用、システムの構築に加えて、寛解期患者末梢血検体を保存し、生殖系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。また、治癒後の生存期間が長い小児腫瘍においては、晩期障害の低減を念頭においた治療法開発を図る必要があるため、長期の患者情報が必要であり、そのためのフォローアップ体制整備が求められる。今年度新たにプロジェクトチーム (JPLSG 長期フォローアップ委員会) を立ち上げて検討を開始しており、今後の成果が期待される。

本研究事業を通じて、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。この 3 年間の実績を踏まえて参加施設数は 189 に減少したが、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は未だ変わらない。すべての施設に体制整備を行うことは困難であり、また非効率的である。今後、医療の質を確保するためのさらなる基準を設ける必要があると考えている。

## 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が行われ、7 つの臨床試験が実施されている。また、AML、再発 ALL、骨髄移植前処置法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

本研究で実施中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考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Arico M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T, Gadner H, Gaynon P, Horibe K, Hunger SP, Janka-Schaub G, Masera G, Nachman J, Pieters R, Schrappe M, Schmiegelow K, Valsecchi MG, Pui CH. The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29--30, 2005. *Leukemia*. 2005 Jul;19(7):1145-52
2. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood*. 2006 107:1806-1809.
3. Ishii E, Oda M, Kinugawa N, Oda T, Takimoto T, Suzuki N, Kosaka Y, Ohara A, Ogawa A, Ishii M, Sakata N, Okamura

- T, Koike K, Kojima S, Horibe K, Mizutani S. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: Experience of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Dec 6; [Epub ahead of print]
4. Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kumagai MA, Horibe K, Tsurusawa M. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(5):594-7.
  5. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T, Kato K, Ogawa A, Nakahata T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood*. 2006 Feb 14; [Epub ahead of print]
  6. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Mar 20; [Epub ahead of print]
2. 学会発表
    1. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究の現況 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会学会シンポジウム「EBM の確立、多施設臨床共同研究の現状」2005 年 9 月、横浜
    2. 堀部敬三 わが国の小児急性リンパ性白血病患者の現状 第 43 回日本癌治療学会総会ワークショップ「小児急性リンパ性白血病患者の標準的治療-現状と課題-」2005 年 10 月、名古屋
    3. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同研究の現況と展望 第 21 回日本小児がん学会・第 47 回日本小児血液学会イブニングセッション走り始めた小児がんの臨床試験：現状と将来」2005 年 11 月、宇都宮
    4. 堀部敬三 小児がんはどこまで治ったかー特に血液腫瘍についてー 長寿科学振興財団公開シンポジウム(がん臨床研究事業)「小児がんの克服に向けて」平成 18 年 1 月、東京
  - 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

## II. 分担研究報告

小児がん臨床試験の質の向上に関する研究

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の実施にあたって生じるいくつかの問題；臨床試験実施計画書の記載を変更する必要がある場合の手順、臨床試験実施中に行われる部分解析、付随研究計画書作成支援について、対処の原則を策定した。臨床試験への症例登録や有害事象報告については、紙ベースからオンラインに移行する。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一層の充実に寄与することができると思う。このような状況下で、小児急性前骨髄球性白血病(APL)、小児急性骨髄性白血病(AML)、難治性血球貪食性リンパ組織球症に関する新規の臨床試験計画が順調に進行している。

A. 研究目的

新しい臨床試験計画の支援と、倫理審査の徹底をひき続き図っていくとともに、臨床試験の遂行に関連するいくつかの問題（試験実施計画書記載内容の変更、部分解析に対する対応、臨床試験に付随する基礎的研究への関わり等）について、データセンターの立場からの対処法を確立する。また、症例のオンライン登録の準備をすすめる。

B. 研究方法

1. JPLSG が実施する臨床試験実施計画書の記載を変更する必要がある場合の手順を確立する。
2. 臨床試験実施中に行われる部分解析に関するルールを作成して備える。
3. 臨床試験実施中に、主に患者の検体を用いて行われる付随研究の計画書作成において、データセンターとして支援する内容を明確にして研究者の便宜を図る。
4. 臨床試験への症例登録あるいは有害事

象等について、現在の紙ベースの方法から、オンラインで行う方法に変更する。

5. 以下の新規臨床試験計画の支援を行う。  
小児急性前骨髄球性白血病(APL)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-P05、小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-05、難治性血球貪食性リンパ組織球症に対する国際共同研究 HLH-2004。  
いずれも来年度中に登録開始の予定である。

（倫理面への配慮）

臨床試験の症例登録に先立って、これまでどおり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。登録時には、長期にわたっての症例同定を可能ならしめるために、現在のところ、個人情報に該当するイニシャル、診療 ID、生年月日を記録して

いる。これは個人情報保護法第 50 条の「学術研究の用に供する目的」と解釈されるが、個人情報の一部を収集する旨を記載した計画書が、施設の IRB あるいは倫理委員会で承認されたうえで、被験者への説明同意を得ることが必要である。ただし、個人情報提供を一切許容しない施設もあり、この場合には施設で付した代替イニシャルや代替診療 ID、あるいは生年月までの情報でも登録ができることとした。

## C. 研究結果

### 1. 臨床試験実施計画書の記載を変更する必要がある場合の手順

- ・ 改正・改訂 … 研究代表者が変更内容を成文化 → 治療研究委員長の承認 → 効果安全性評価委員会での審査および改正・改訂の指示 → 研究代表者 および治療研究委員会で検討 → JPLSG 事務局から全参加施設に通知。
- ・ 修正・補足 … 研究代表者が変更内容を成文化 → 治療研究委員長の承認 → 効果安全性評価委員会への報告と平行して JPLSG 事務局から全参加施設に通知。

これは効果安全性評価委員会の細則に対応したものである。

全参加施設へは、原則として正誤表の送付およびホームページでの掲示をもって通知する。連絡時期は緊急度に応じて、研究代表者が指示する。特に試験の遂行に支障をきたし得るような場合には、ただちに対応していただくものとした。

### 2. 臨床試験実施中に行われる部分解析に

ついて

臨床試験の進行中の定められた時期以外にも、種々の理由によって登録症例の一部を対象とした解析を求められる事態が予想される。無制限に行うことは望ましいことではなく、かつまた不可能であるため、一定の規則を未然に定めておく必要があると考えられる。JPLSG 運営委員会の議論もふまえて、以下のごとく定めることとした。

・ エンドポイントに記載のない事項についての集計・解析

・ 研究グループごとなどの部分集団の集計・解析

については、治療研究委員会あるいは効果安全性評価委員会の指示がある場合に限り JPLSG データセンターで行う。

・ 指定された時期以外のエンドポイントの集計・解析

については、効果安全性評価委員会の指示がある場合に限り JPLSG データセンターで行う。

なお、これらの集計・解析は、原則として指示された時点のものを用いて行う。また、研究審査委員会で承認された付随研究等に関連した、正当な必要性がある場合を除いて、解析用データをデータセンター外に提供することは行わないこととした。

### 3. 臨床試験の付随研究の計画書作成への支援

臨床試験に付随する研究は多くがトランスレーショナルスタディであり、研究所の作成にあたる研究者は治療研究委員会に所属していないことも多い。そのため、

付随研究計画書の記載や、登録の手順や登録後の提出書類の内容において、本体の臨床試験計画書と重複あるいは矛盾する場合がみられる。このため、治療研究委員会で承認された付随研究案をデータセンターに送付し、登録や各種の書類の内容および提出の流れについて、データセンターから付随研究の研究代表者に助言させていただくこととした。この際に、本体の臨床試験計画書と共有できる書類（登録状況・転院届・中止届など）は極力共有し、また、検査結果を研究代表者が知ることによりバイアスがかかると思われる場合には、データをデータセンターで保管することとした。付随研究計画書は最終的に治療研究委員会のチェックを受けたうえで、JPLSG 研究審査委員会の審査・承認および JPLSG 運営委員会の承認を得て実施されることになる。

#### 4. オンライン登録への準備

これまで紙ベースで行ってきた臨床試験参加施設とデータセンターとのデータのやりとりをオンライン化することは、業務の効率化等の長所がある半面で、コストやセキュリティの問題がある。

一方、JPLSG が対象とする小児の白血病や悪性リンパ腫症例においては、合併症等のため初診時の状態が不良で、緊急に治療を開始しなければならないことはまれではない。これは、インフォームドコンセントを得た上で臨床試験に登録して治療を開始する、という通常のプロセスを阻害する一因となる可能性がある。したがって、適格性が確認されればいつでも登録を可能ならしめること、および

有害事象の報告を迅速ならしめることを主な目的として、臨床試験登録や有害事象報告等、一部に限ってオンライン化を進めることとした。来年度開始予定の AML を対象とした臨床試験から実施する。現行の他の臨床試験についても、同様にオンライン化に移行させる予定である。Case Report Form など他の書類についてはひき続き紙ベースで行うが、オンライン化の実施の結果によっては、他の手続きについても今後逐次オンライン化を進めていく。

#### 5. 新規臨床試験計画の支援

小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 AML-P05、小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 AML-05、難治性血球貪食性リンパ組織球症に対する国際共同研究 HLH-2004 の臨床試験実施計画書作成にあたって、研究代表者および治療研究委員会と連携して支援を行った。いずれのプロトコールも、今後日本小児血液学会臨床試験審査検討委員会による審査・承認を受けたうえで、平成 18 年度中の登録開始を予定している（該当の項参照）。

#### D. 考察

JPLSG による小児造血器腫瘍に対する全国規模の臨床試験は、わが国では初めての試みであり、実施の後も、試験実施計画書の記載内容に種々の変更が必要となる事態が出来している。これはある程度やむを得ないと考えられ、対応の手順を決めて適切に対処するとともに、今後の教訓とせねば

ならない。この場合でも、基本的には効果安全性評価委員会の審議を経て行われることが重要であると考えられる。また、臨床試験が進み、症例数が蓄積してくると、臨床試験中であっても登録症例の一部を対象とした部分解析を行わざるを得ない事態が予想される。これは本来、必ずしも望ましいことではなく、またデータセンターのマンパワー等の限界もあり、無制限に対応することは難しいと思われる。

このため、治療研究委員会あるいは効果安全性評価委員会の指示がある場合に限り、これを行うこととした。

臨床試験の付随研究の円滑な実行をデータセンターとして支援していくことはきわめて重要と考えられるが、やはりマンパワー等の制限があり、現時点では研究計画書の作成に間接的に関与する程度に留まらざるをえない。しかし、これらの研究の多くは臨床試験登録症例から得られた保存検体を用いたものであり、今後は特に検体の保存にあたっての匿名化の面などから、データセンターが関与していく必要があると考えている。

オンライン登録については、小児の造血器腫瘍の特異性から、治療開始後の登録が多発しやすい面は否定できず、これを防止する目的からは、導入されるべきと考える。しかしながら、CRF等にも広げていくかについては、オンライン化の長所と短所と見極めた上で慎重に対処する必要があると思われる。

#### E. 結論

臨床試験の実施に伴って生じるいくつかの問題のうち、実施計画書の記載内容変更、

試験実施中の部分解析、付随研究計画書作成支援について、対処の原則を策定した。また、症例登録のオンライン化は来年度の一部の臨床試験から順次実施する。このような状況下で、新規の臨床試験計画も順調に進行している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究

分担研究者 土屋 滋 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

研究要旨 小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究課題として、腫瘍検体の保存と研究目的での使用についての規約を作製した。本年度は、寛解期患者末梢血検体を保存し、生殖系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。また、腫瘍検体の研究目的での使用に関する研究審査委員会の規約および運営細則を作製した。

A. 研究目的

前年度は小児白血病・リンパ腫の腫瘍検体保存と研究目的での使用に関する規約を作製したが、その際がん細胞に特異的な遺伝子や蛋白の研究のみでは、がんを担う固体の全体像を把握するには不十分であり、生殖細胞系列の遺伝子解析研究を併用する重要性が指摘された。その指摘に立脚し、寛解期にある小児患者末梢血検体の収集・保存と分離に関する規約を策定する。また、研究審査委員会の規約と細則の整備を行う。

B. 研究方法

倫理ワーキンググループにおいて、生殖細胞系列の遺伝子解析のための問題点の抽出を行い、その論点を整理し、寛解期にある小児患者末梢血検体の収集・保存と分離に関する案を作製し、日本小児白血病・リンパ腫研究グループ(JPLSG)内で更に検討を加え、最終的には日本小児血液学会倫理審査委員会に提出し、承認を得る。

C. 研究結果

1. 生殖細胞系列遺伝子解析研究用検体の選択  
小児白血病・リンパ腫は稀少な疾患であることか

ら、検体の蓄積には時間を要するので、患者の同意が得られれば、JPLSGの研究に資するために、早急に生殖細胞系列の遺伝子解析研究を目的とした検体保存を開始する必要がある。当初、保存腫瘍検体をその目的に供することで検討を行ったが、腫瘍細胞 DNA 塩基配列は、厳密には生殖細胞系列の DNA 塩基配列を反映しない可能性があることから見送られた。その他の選択肢として、寛解期患者末梢血、患者頬粘膜細胞、EBV 不死化 B リンパ芽球様細胞株(B-LCL)が候補にあげられた。頬粘膜細胞は DNA を抽出してから保存する必要があり経費がかかること、B-LCL は培養して不死化を行う必要があり、経費と人手に問題があることがあげられ、実際的ではないとされた。最終的に寛解期患者末梢血が保存対象となった。寛解期末梢血 DNA は、既に化学療法や放射線治療の影響を受けている可能性を否定しきれないが、細胞をそのまま凍結できる簡便性は、JPLSG のように大規模・長期に渡る保存計画には、試料の安定性を含めて相応しいものと結論された。蓄積された検体は、イベントが発生した患者と同様の治療を受けた患者の比較対照群としても、重要な意味を持つ。

## 2. 個人情報の保護

- 1) 検体は、連結可能匿名化処理を行う。
- 2) 疾患名、治療内容、治療反応性、予後、晩期障害、二次がんなど長期に渡る患者の診療情報が必要となる。
- 3) 患者追跡調査については、長期フォローアップ委員会の研究計画に連動させる。
- 4) 患者個人情報とJPLSG登録コード対照表は、検体採取を行う研究施設にて保管する。
- 5) JPLSG登録コードと検体保存番号の対照表は、検体保存施設で保管する。

## 3. 文書同意あるいはアセント

文書同意あるいはアセントについては、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(平成12年12月15日、厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知)に従い、7歳以上12歳未満は代諾者文書同意と本人口答アセント、12歳以上16歳未満は代諾者文書同意と本人文書アセント、16歳以上20歳未満は代諾者文書同意と本人文書同意を取得する。この基準は先の腫瘍検体保存と同じである。しかし、今回の末梢血検体は連結可能匿名化処理による長期の検体保存を想定しており、患者が20歳に達した場合には、改めて本人の意思を文書にて確認しなければならない。20歳という年齢については、本人の同意のみで、代諾者の同意を必要としない最低年齢ということで決められた。

## 4. 末梢血の収集・保存期間

末梢血の保存については、研究参加施設の臨床審査委員会の承認が前提である。検体保存施設は、保存及び研究実績を5年ごとにJPLSG研究審査委員会、同運営委員会、さらに検体保存施設の倫理審査委員会に報告し、保存事業継続の承認を得る。この際、小児がんは晩期障害、二次がんを含めたtotal careの視点が極めて重要であることを、倫理審査委員会委員に理解してもらうことがポイントである。

## 5. 収集末梢血を用いた研究の期間

検体は極めて貴重なものであり、また晩期障害・二次がんは10年、20年後に発症する可能性も高く、研究期間の具体的設定は困難と思われた。5年ごとにJPLSG研究審査委員会、同運営委員会、さらに検体保存施設の倫理審査委員会へ更新の許可を求めながら、研究期間そのものは、検体を使い切るまでとし、特に定めない事とした。

以上のことを事を考慮しつつ、「日本小児白血病・リンパ腫研究グループ寛解期患者末梢血検体の収集・保存と分譲に関する規約」を策定した(資料1)。

## 6. 研究審査委員会規約と細則の整備

研究審査委員会の審査の対象となる研究は、治療に直接介入しないが、検体採取を伴うプロトコール付随研究であることが確認された。研究審査委員会に審査を依頼する研究プロトコールについては、あらかじめJPLSG治療研究委員会で十分審議が行われ、課題の重要性、検体の有効利用の観点から1あるいは2課題に整理されたものとした。これは、同一研究課題のもとに、貴重な検体を使用したいいくつかの研究を同時に遂行することを可能とするための配慮である。同一治療研究委員会からの申請については、原則として1年以上の間隔を置くことにより、研究グループ内での研究テーマの調整期間を設けた。

以上のことを踏まえて、「日本小児白血病・リンパ腫研究グループ研究審査委員会規約」、「同細則」が修正された(資料2及び3)。

## D. 考察

平成17年度は、寛解期患者末梢血保存の規約作製が、主な研究活動であった。この規約に従い、患者に対する説明文書の作成が次年度以降に残された課題である。小児の悪性腫瘍発症機構、化学療法や放射線による晩期障害、また二次がんの発症等の遺伝的背景の検索には、生殖細胞系

列の遺伝子解析研究は必須のものであり、早期に末梢血保存事業が可能になるよう努力していききたい。

#### E. 結論

小児造血器腫瘍の寛解期患者末梢血検体を保存し、生殖系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。また、腫瘍検体の研究目的での使用に際しての研究審査委員会の規約および運営細則を作製した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Du W, Kumaki S, Uchiyama S, Yachi A, Chung Yeng L, Kawai S, Minegishi M, Ramesh N, Geha RS, Sasahara Y, Tsuchiya S. A second-site mutation in the initiation codon of *WAS* (*WASP*) gene results in expansion of subsets of lymphocytes in an Wiskott-Aldrich Syndrome patient. *Human Genet* In Press

2. Ishikawa Y, Tanaka N, Murakami K, Uchiyama T, Kumaki S, Tsuchiya S, Kugoh H, Oshima M, Calos MP, Sugamura K.

Phage  $\phi$ C31 integrase-mediated genomic integration of the common cytokine receptor gamma chain in human T-cells.

*J Gene Med* In Press

3. Uchiyama T, Kumaki S, Ishikawa Y, Onodera M, Sato M, Du W, Sasahara Y, Tanaka N, Sugamura K, Tsuchiya S. Application of HSVtk suicide gene to X-SCID gene therapy: Ganciclovir treatment offsets gene corrected X-SCID B cells.

4. Uchiyama T, Kumaki S, Fujiwara M, Nishida Y, Hakozaki I, Imai K, Du W, Yoshinari M, Sasahara Y, Tsuchiya S. A novel JAK3 mutation in a Japanese

patient with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Int.* 47:575-8, 2005

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許所得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 日本小児白血病リンパ腫研究グループ寛解期患者末梢血検体の収集・保存と分譲に関する規約 ver. 1. 4. 4

平成 17 年 12 月 2 日

### (目的)

第 1 条 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group、以下 JPLSG) は、小児白血病・リンパ腫患者の生殖細胞系列の遺伝子解析研究を行うことを目的とし、寛解期患者の末梢血を収集・保存する。ここに患者および家族の人権を守りつつ、JPLSG 独自の小児白血病・悪性リンパ腫研究を展開するために、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ寛解期患者末梢血検体の収集・保存と分譲に関する規約」を作成する。

### (研究参加施設)

- 第 2 条 本規約に則って寛解期患者末梢血検体 (以下、末梢血検体) を提供する医療機関は、JPLSG 研究参加施設 (以下、参加施設) に登録されていなければならない。
2. 参加施設は、末梢血検体の研究等を目的とした提供と保存に先立って参加施設の長の承認を受ける。
  3. 参加施設は、同意を取得した患者から問い合わせ、苦情、同意撤回の申し出があった場合は、速やかに適切な対応を行わなければならない。

### (対象症例)

- 第 3 条 JPLSG 登録コード (以下登録コード) が割り当てられた患者を対象とする。
2. 氏名、生年月日、カルテ番号その他特定の個人を識別できる患者個人情報と登録コード対照表は、患者主治医が属する参加施設が保管する。したがって個人情報は、参加施設の外に持ち出されることは無い。
  3. 末梢血検体送付時には、参加施設において登録コード・年齢・施設名を明記し、末梢血検体の取り違えを予防する。

### (末梢血検体保存施設)

第 4 条 JPLSG は、末梢血検体保存を国立成育医療センター発生・分化研究部に委託する (以下、末梢血保存施設)。末梢血保存施設は、当該施設の倫理委員会の規定に従い倫理審査を受け、承認された後に業務を遂行する。

<委託業務の内容に関する細則>