

200622021A

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成19（2007）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18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、第1期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（ALL）、小児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、および未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）に対する臨床試験を開始した。そのうち、ALCL99は、欧州との国際共同研究であるが、昨年4月に目標症例数に到達したため割付登録を終了した。同時に中間解析を行った結果、メソトレキセート大量療法や髄注の位置付けについて新たなエビデンスを創出することができた。

本研究班は昨年度から第2期に入り、これまでに3つの臨床試験を新たに開始した。そのうちAML-P05, AML-05は、小児急性骨髄性白血病（AML）を対象にした初めての全国統一臨床研究である。AML-05開始にあたっては、免疫・遺伝子診断の中央検査を実施すると同時に余剰検体の保存と研究利用のシステムを稼働させることができた。これにより稀少な小児造血器腫瘍に対するトランスレーショナルリサーチを含めた臨床研究基盤が一渡り整備されたものと考えられ、今後計画されているDown症AML, 再発ALL, T-ALLにおいても臨床研究の進展が期待される。

また、第2期班研究では、より安全な治療法の開発のために必要な臨床試験終了後の患者さんの長期予後情報を把握するために長期フォローアップ体制の確立に取り組んでいる。関連する学会、研究班、研究グループと連携してわが国の小児がん患者の生活の質（QOL）の向上を目指した治療法および医療システムの開発に努めていく所存である。

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ある。

平成19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	9
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	16
土屋 滋	
(資料1) 小児血液腫瘍研究のための余剰検体の提供に関する説明文書(代諾者用、 本人用)、同意書、同意撤回書	20
(資料2) JPLSG 登録患者における生殖細胞系列遺伝子解析用検体の収集・保存と 分譲に関する規約(案)	33
(資料3) 研究課題：JPLSG 登録患者における生殖細胞系列遺伝子解析用検体の 収集・保存と分譲(案)	38
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	44
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	49
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	55
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	59
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	63
渡辺 新	
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	66
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	69
	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	72
	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	76
	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	80
	鶴澤 正仁	
13.	小児造血器腫瘍に対して晩期毒性を低減した造血幹細胞移植前処置法の開発に関する研究	84
	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	
	1) 第1回(班会議、平成18年6月16-18日) プログラム	92
	資料：国際会議報告	
	(1) 第17回 I-BFM-SG meeting	
	全体 堀部敬三	98
	AML 多賀 崇	99
	AML 富澤大輔	101
	R/D 鬼頭敏幸	103
	ELTEC 石田也寸志	107
	SCT 高橋良博	109
	B/D 真部 淳	112
	Infant 康 勝好	113
	Infant 富澤大輔	114
	ALL 康 勝好	115
	B/D 林 泰秀	118
	MRD 横田昇平	121
	(2) EICNHL 国際小児リンパ腫シンポジウム 森 鉄也	126
	資料：第3回 JPLSG 研究会プログラム	
	2) 第2回(合同班会議、平成18年10月22日) プログラム	130
3.	JPLSG 運営委員会議事録(第15回～第18回)	133
4.	JPLSG 代議員会議事録(第6回、第7回)	154

IV. 資料	
1. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 規約	159
2. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 病理委員会規約	167
V. 研究組織・参加施設一覧	169
1. 堀部班班員、ワーキンググループメンバー	
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	181
VII. 代表的論文	183

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。4 つの新たな試験を加えて 11 の臨床試験を遂行した。それらの登録症例数は、「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 41 例、「小児 Ph⁺ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験」(Ph⁺ ALL04)に 29 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 109 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 23 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 3 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 52 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 70 例、「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)に 8 例、「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)に 28 例が登録されている。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 は、まだ登録例がない。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概ね予定集積ペースに近づいている。今後、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

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	林 泰秀	群馬県立小児医療センター院長
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	藤本純一郎	国立成育医療センター研究所 副所長
駒田美弘	三重大学大学院医学系研究科	石田也寸志	愛媛大学医学部小児科 助教授
		渡辺 新	中通総合病院小児科 診療部長

真部 淳 真部淳 聖路加国際病院小児科
副医長

石井榮一 愛媛大学医学部小児科 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実施してエビデンスを創出する。

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 (図 1. 図 2)。

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. 治療の長期毒性を把握するために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。
4. 免疫学的診断の標準化のために免疫学的診断の精度管理を実施するとともに、診断基準を統一する。

5. 分子・細胞遺伝学的診断の標準化のために遺伝子検査の中央化を図る。また、我が国の微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の検査システムを構築する。
6. 病理診断を標準化するために悪性リンパ腫の中央病理診断を実施する。
7. 小児非ホジキンリンパ腫の標準治療の確立を目指して全国統一の臨床試験、ALCL99、B-NHL03、LLB-NHL03、ALB-NHL03 を実施する。また、G-CSF 予防投与の有用性を明らかにするために B-NHL03 G-CSF 臨床試験を実施する。
8. 乳児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する臨床試験 MLL03 を実施する。
9. 小児フィラデルフィア染色体陽性 (Ph⁺) ALL に対する imatinib mesylate の有効性を検討する Ph⁺ ALL04 臨床試験を実施する。
10. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) 初発例に対する臨床試験を立案する。
11. 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。
12. 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する臨床試験を、Down 症に伴う AML、急性前骨髄球性白血病 (APL)、その他の de novo AML に治療層別して計画実施する。
13. 骨髄性白血病に対してフルダラビン + メルファランによる同種骨髄移植前処置法の有用性を検証する臨床試験 FM-05 を実施する。

(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の効率化とともに疾患発生動向を把握するために日本小児血液学会の疾患登録事業と連携を図りつつオンラインでの登録システムを開発し、AML-05 臨床試験から稼働を開始した。また、各臨床試験プロトコルの peer review を行い、プロトコル作成の迅速化と質の向上に寄与した。

余剰腫瘍検体の保存と研究目的での使用についての規約、付随する保存手順書および余剰腫瘍検体の研究用提供の説明文と同意文書を作成した。これによりAML-05 臨床試験から余剰腫瘍検体の保存が可能となった(図3)。さらに、寛解期患者検体を保存し、生殖細胞系列変異などのヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うための規約(案)、および研究計画書(案)について集中審議を行い、原案を作成した。

長期フォローアップ (FU) 体制の整備に関しては、昨年度の JPLSG 参加施設のアンケート調査結果を踏まえて欧米の長期 FU システムの情報収集と共有化、治療終了時の総括フォーマット案の作成、晩期障害に関する情報提供(教科書の翻訳・監訳)、長期 FU 外来の必要条件の検討、長期 FU に関する専門家のネットワーク強化を行った。今後は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 拠点施設の設立を長期的な目標として活動する。

2. 診断の標準化に関する検討

小児造血器腫瘍の免疫学的診断に関して、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、外部精度管理を実施した。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を用い、8症例の白血病患児末梢血を検体とした。今回は、各施設のデータ(リストモードデータ)を集積し、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委員により統一した方法での解析を行い、各施設での解析結果と比較検討した。その結果、検査機器(フローサイトメーター)の施設間の差は僅かであり、各抗原の発現プロフィールの比較検討においても、抗原の発現量の多い場合には、施設間の検査結果の差はごく僅かであった。しかし、抗原の発現量の少ない場合には、検査結果に差異を認める場合があった。また、検体の処理方法、溶血の手順、あるいは抗体を反応させるタイミングが、検査結果に影響を与える場合が認められた。これらの結果より、わが国における小児造血器腫瘍の免疫学的診断(マーカー解析)の標準化には、解析パネル、抗体クローンの統一だけでなく、検査手技、溶血方法等の統一も必要と考えられた。

病理中央診断については、平成18年4月から平成19年3月までの悪性リンパ腫登録症例134例のうち123例92%で中央診断を実施した。このうち66例で病理判定委員による持ち回り審査が終了している。

3. 実施中の臨床試験の進捗状況

本年度、新たに「小児白血病に対してフルダラビンとメルファランを前処置として用い

た同種骨髄移植に関する早期第Ⅱ相臨床試験 FM-05]、「小児急性前骨髄球性白血病(AML)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4つの臨床試験の登録が開始された。これらを合わせて現在進行中の臨床試験の登録状況を表1に示す。

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19年3月末現在41例が試験登録されている。

平成16年11月に開始した「小児Ph⁺ALLに対する imatinib mesylate 第Ⅱ相臨床試験」(Ph⁺ALL 04)は、平成19年3月末の時点で29例が登録されている。

非ホジキンリンパ腫に対しては4つの臨床試験と1つの付随研究が進行している。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19年3月末の時点でそれぞれ、109例、3例、52例が登録されており、LLB-NHL03を除いて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」は予定症例数に達したため昨年5月末で割付登録を終了した。日本からは53例が登録され、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。第一の比較試験の中間解析で MTX 1g/m² 24時間投与で髄注あり群が MTX 3g/m² 3時間投与で髄注なし群

に比べて有意に有害事象が多く、生存率には差が見られないことが明らかとなり、その成果を昨年12月に第48回米国血液学会(ASH)で報告した。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、23例が登録されている。

新規臨床試験では、平成19年3月末現在でAML-05に28例、AML-P05に8例、HLH-2004に2例の登録があり、順調に経過している。しかし、FM-05には未だ登録症例がない。

4. 新規臨床試験の準備状況

小児急性骨髄性白血病(AML)のうちDown症候群に発症したAMLに対する臨床試験、AML-D05がまもなく開始できる模様である。小児ALLにおいては、B-precursor 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-ALLの共同治療研究が提案されている。また、再発ALLに対する標準的治療法の開発を目的にドイツ BFM グループの治療法に基づいた治療研究が立案されている。

D. 考察

これまでに、11の臨床試験が開始され、多くの試験で症例登録数が期待値に近づきつつある。一部の稀少対象疾患の試験では症例集積が悪く、登録の促進が望まれる。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、昨年4月に目標症例数に達し、第一の割付試験の中間解析が行われ、新たなエビデンスが創出された。本領域では、初めて国際共同研究であり、臨床研究手法、病理診断、治療の標準化という大きな成果が得られたばかりでなく国際交流が促進され、日本の国際化に大いに寄与できたと思われる。

さらに JPLSG では、今年度から正式に国際 BFM 研究グループ (I-BFM-SG) に参加し、国際共同研究の推進が図られている。

また、本邦独自の臨床試験も順調に進行しており、登録症例の集積が得られているが、それとともに治療中死亡例が報告されるようになってきている。これらは、すべて治療研究委員会で検討した上で効果安全性評価委員会の審査を受け、臨床試験の継続が承認されている。次年度には MLL03 臨床試験が目標症例数に達するものと期待される。

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、AML-05 臨床試験の開始にあたってオンライン登録を実用化し、利便性とデータ処理の効率化が図られた。また、これまでに築いた腫瘍検体の検体保存利用手順に基づいて AML-05 参加患者の余剰腫瘍検体の保存作業が実働化した。それにあたっては、免疫学的マーカーやキメラ遺伝子スクリーニングといった中央診断システムの構築が同時に行われたことで検体の流通システムを確立することができた。さらに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。

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、効果安全性評価委員会、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。これまでの実績を踏まえて参加施設数は 186 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。医療の質を確保していくために 3 年後を目途に日本血液学会血液専門医がいることを施設基準に加える方針を提案し了承された。

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、11 の臨床試験が実施されている。また、再発 ALL、T-ALL、Down 症 AML など治療法確立に向けた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、治療中死亡例が、MLL03 で 2 例、B-NHL03 で 2 例、ALB-NHL03 で 1 例、AML-05 で 1 例が報告された。いずれも有害事象に対して一層の注意を払うことで臨床試験の継続が認められている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 107(12):4663-5, 2006.
2. 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*. 132(5):594-7, 2006.
3. 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. 107: 1806-1809, 2006.

4. 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. 47:268-72, 2006.
5. 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. 48: 393-398, 2007.
6. Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I and Hayashi Y. No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. Leukemia 2007 Feb 22 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. Horibe K Results of the Japanese Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 Trial. St. Jude-Asia Forum in Pediatric Oncology. Singapore 2007. 3. 10
2. Brugieres L, Horibe K, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in children : no difference of efficacy

but more toxicity of chemotherapy including methotrexate (MTX) 1g/m² in 24 hour infusion with intra-thecal injection (IT) than chemotherapy with MTX 3g/m² in 3 hours infusion without IT; Results of the ALCL99-R1 randomised trial. 48th Annual Meeting of American Society of Hematology Orlando 2006. 12. 11

3. Horibe K, et al. Effective risk-adapted therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 protocol. 48th Annual Meeting of American Society of Hematology Orlando 2006. 12. 10
4. 堀部敬三 小児造血器腫瘍における国際共同研究の動向 第 22 回日本小児がん学会・第 48 回日本小児血液学会 合同シンポジウム I. 「International Group Study の必要性と在り方」 2006 年 11 月、大阪

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

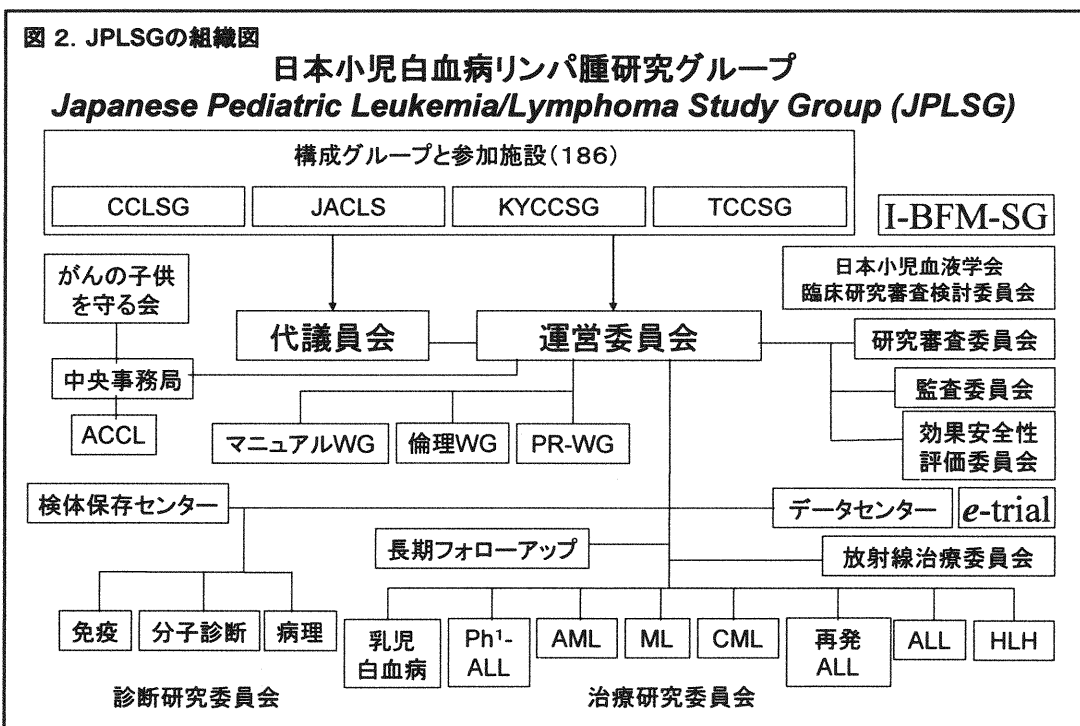
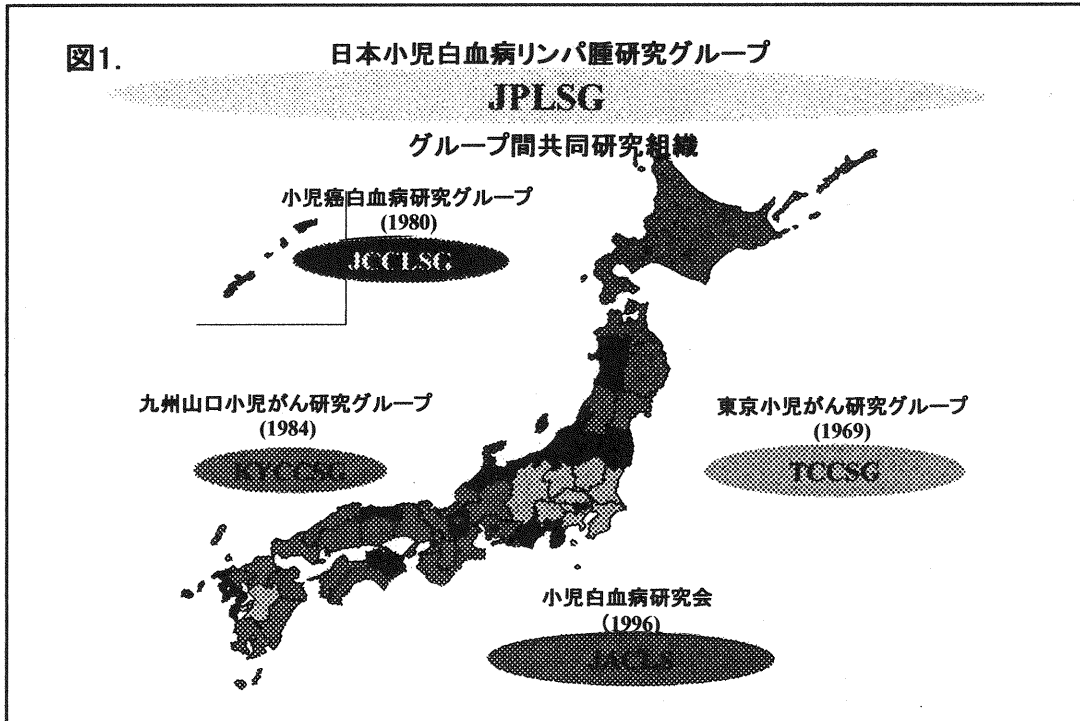


図3. JPLSGにおける余剰検体の収集・保管から検体提供までの流れ

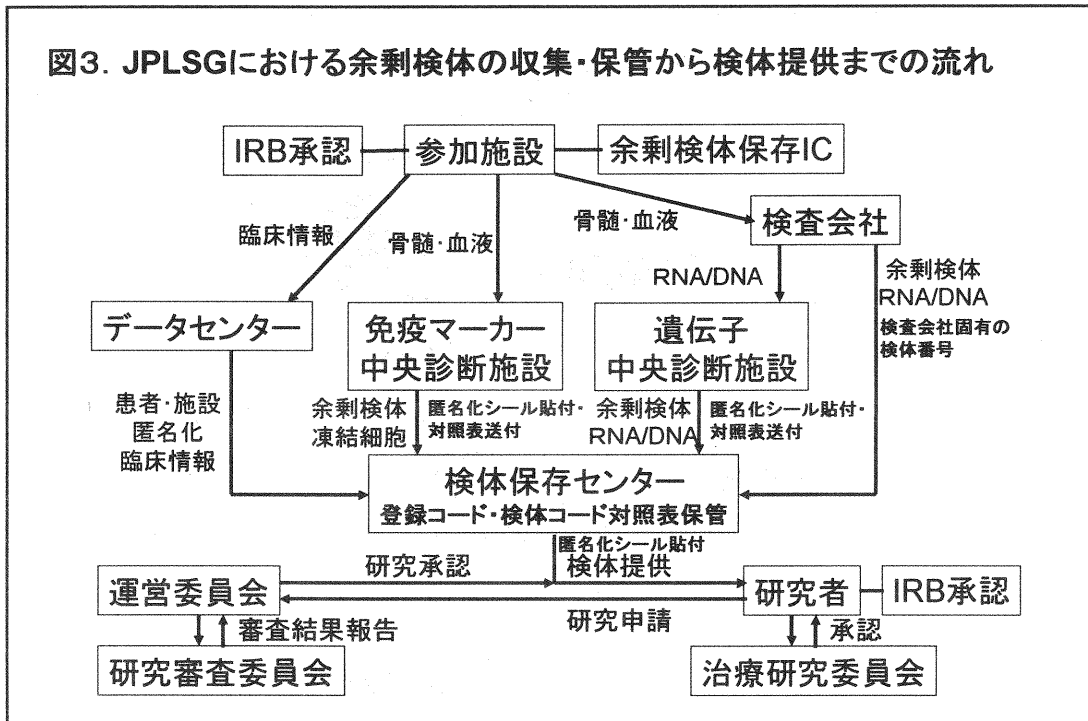


表1. 堀部班・JPLSGで進行中の臨床試験

臨床試験名	対象疾患	登録開始年月	登録数	予定症例数	参加施設数
1. ALCL99(国際)	anaplastic LCL	2002.5~	70	454	128
2. MLL03	乳児ALL	2004,2~	41	55	152
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~	29	56	140
4. B-NHL03	Burkitt's/DBLCL	2004.11~	109	308	164
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	23	90	105
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	3	48	163
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~	52	124	160
8. AML-P05	小児APL	2006.2~	8	44	164
9. AML-05	小児AML	2006.11~	28	254	175
10. HLH2004	(国際)HLH	2006.11~	2	50(日本)	166
11. FM-05	AML, CML(BMT)	2006.12~	0	34	37

2007年3月31日現在

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 JPLSG 登録および JPLSG が実施する臨床試験の一部について、日本小児血液学会の疾患登録事業と連携を図りつつオンラインでの登録システムを開発し、実施した。倫理面および予想される問題点についても対処したが、実際の運用状況をみたらうえで適宜改良していく必要がある。臨床試験に付随して行われる、余剰検体を用いた臨床研究における検体の保存・供与システムの構築が進行中であるが、データセンターとしての立場から引き続き関与していく予定である。また JPLSG の治療研究委員会が作成する臨床試験プロトコルの peer review を行う Protocol Review Working Group の活動が開始されている。データセンターの立場からこれを支援することにより、プロトコル作成の迅速化と質の向上に寄与できたと考える。本年度、新たに「小児白血病に対してフルダラビンとメルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する早期第Ⅱ相臨床試験 FM-05」、「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4つの臨床試験の登録が開始された。これらはいずれも Protocol Review Working Group の審査を経て作成されたものである。この他の新規臨床試験についても計画が順調に進行している。

A. 研究目的

1. 既に実施されている臨床試験のデータ管理に加えて、新しい臨床試験計画の支援を行うとともに、症例のオンラインでの登録システムを開発する。
2. 余剰検体を用いた付随研究の検体保存・供与システムについて、データセンターとしての関与のあり方を明確にする。
3. JPLSG の治療研究委員会が作成する臨床試験プロトコルの peer review を行う Protocol Review Working Group の活動を支援し、プロトコル作成の迅速化と質の向上を図る。

B. 研究方法

1. JPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ）登録、JPLSG が実施する臨床試験登録および臨床試験に伴って生じた有害事象報告をオンライン化するにあたって、予想される問題点を検討し、イートライアル株式会社の技術的支援を得て登録システムの設計を行う。また、利用施設の便宜を考慮し、同時期に計画されている日本小児血液学会の疾患登録事業との関係を図る。
2. 臨床試験実施中あるいは実施後に、検査後の余剰検体を用いて行われる付随研究に備えて、研究者が検体を利用できる環境を整える必要がある。臨床情

報を管理する立場から、データセンターとして支援する内容を明確にして検体保存・供与システムの確立に寄与する。

3. Protocol Review Working Group (PRWG 長；原 純一) は JPLSG の治療研究員会が作成するプロトコールについて、コンセプトの段階から peer review を行い、またフルプロトコールについても審査を行う。この活動の手順書を作成し、実際に審査を行う。データセンターの立場からも、コンセプト段階の審査に参加し、活動を支援する。
4. 本年度に計画された以下の新規臨床試験計画の支援を行う。

「小児白血病に対してフルダラビンとメルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する早期第Ⅱ相臨床試験 FM-05」、「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」、「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験 AML-D05」。

(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。なお、既に登録が開

始されている臨床試験に関して、施設の IRB あるいは倫理委員会によるプロトコールの承認が長期間得られていない施設については、参加施設からは必ず JPLSG 運営委員会で決定されている。

オンライン登録の開始に伴い、JPLSG 登録に関する説明同意についても、同意が得られない場合には登録を受け付けないことを一層徹底した。このため、共通の同意説明文書を作成した。オンライン登録システムの設計に際しては、同意の必要な登録については、同意の有無を尋ねる項目を設け、同意の得られていない場合には登録不可能にし、また、生年月日を入力することが許されない施設からはダミー入力を可能とした。

オンライン登録における通信のセキュリティを確保するために、後述するような各種の措置を講じた。

C. 研究結果

1. JPLSG 登録および JPLSG が実施する臨床試験登録、有害事象報告のオンライン化について

登録システムの開発に先立ち、予想される問題点を整理し、以下の対策をとることとした。主なもののみ列記する。

- ・オンライン登録が不可能な施設への対応 … 従来どおりの紙ベースによる登録を行い、データセンターでシステムに入力する。
- ・日本小児血液学会の疾患登録事業との連携 … JPLSG 登録あるいは臨床試験症例登録と連続して画面が遷移し、一度入力したデータはできるだけ後の画面で反映されるようにした。ただし、確実な診

断に基づいて疫学調査研究を行うことを目的とする日本小児血液学会の疾患登録と、中央診断のための臨床検体提出時の匿名化（JPLSG 登録コードによる）や臨床試験登録など、診断後なるべく迅速に行う必要のある JPLSG の登録という性格の違いを考慮し、JPLSG 登録対象疾患の登録に関しては、日本小児血液学会の疾患登録より先に行うこととし、また別の機会に行うことも可能とした。

JPLSG 登録の同意が得られなかった場合には、日本小児血液学会の疾患登録のみを行うことも可能とした。

- JPLSG 非参加施設への対応 … 日本小児血液学会の疾患登録事業は JPLSG 参加施設のみならず、非参加施設も対象としている。このため、JPLSG 登録を行う必要のない JPLSG 非参加施設では、参加施設とは異なる（JPLSG 関係の表示がない）画面が表示されるようにした。
- 不適格症例の登録や誤入力の防止 … 入力画面に各種のロジカルチェックを設けた。これには、空欄の有無、JPLSG 登録の同意の有無、臨床試験適格・除外基準、検査や治療開始日等の整合性などが含まれる。
- 重複登録の防止 … 同一施設内では、診断名、生年月日、性別、名前カタカナ一字、住所（都道府県名）の 5 項目（全て一致）で重複登録防止のロジカル設定を行った。紙ベースの登録においても、あるいは別の施設間で、上記 5 項目が全て一致し重複と思われる例があった場合には、問い合わせを行うこととした。
- 日本小児血液学会の疾患登録については、転帰調査もオンライン上で行えるように

した。毎年 1 回フォローを続けるため、将来の症例数増加を考慮し、ソート機能で転帰の一括入力を可能ならしめた。

- 転院症例の取り扱い … 施設からの報告に基づき、データセンターでオンライン表示画面上の転院処理を行う。転院前の施設で日本小児血液学会の疾患登録と JPLSG プロトコル登録の両方が行われた例が転院された場合、後者にあわせて学会登録も移動させる。しかし、転院前の施設で学会の疾患登録のみが行われていた場合や、JPLSG 登録が行われている例でもプロトコル不参加の場合、および JPLSG プロトコル参加症例であっても転院先が JPLSG 非参加施設であった場合には、転院先へのデータ移動は行わないこととした。これは各登録の性格の違いや倫理面（IC の有無）等を考慮した処置である。
- オンラインでの情報送信の安全性の確保 … イートライアル社の E-DMS online システムを用いることにより、以下の方法でセキュリティが確保される。
 - 1) ネットワークセキュリティ
 - システム全体をファイアウォールで保護する。
 - データベースサーバ、バックアップサーバは Web サーバとは分離された安全な内部ネットワークに置く。
 - 内部ネットワークもさらに簡易ファイアウォールで保護する。
 - 毎日マシンウイルスチェックとシステム動作確認を行う。
 - 毎日データのフルバックアップを行う。
 - 1 日以内にバックアップデータからスタンバイサーバへのシステム復旧を可

能ならしめる。

- ・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当てを適宜迅速に行う。

2) システムセキュリティ

- ・データ通信内容を Secure Socket Layer (SSL) 方式による暗号化で保護する。
- ・全てのデータをサーバで保管し、ユーザーのパソコンにデータを残さない。
- ・システム利用にはユーザー認証（ユーザーIDとパスワード）を必要とする。
- ・パスワードは定期的に変更する。
- ・パスワード連続入力ミスの最大回数を3回までとする（超えた場合、ユーザーIDは無効になる）。

以上の方針に基づいて登録システムを開発し、平成19年3月19日より運用を開始した。ただし、臨床試験については当面は「AML-05」のみとし、JPLSG登録および日本小児血液学会の疾患登録と併せ、実際の運用状況をみたくうえで適宜改良していく予定である。

ただし、登録内容の施設からのダウンロード機能、有害事象報告のオンライン化、AML-05のリスク登録のオンライン化等は未完成であり、ひきつづき充実を図る予定である。

2. 臨床試験の付随研究に対する検体保存システムへの関与について

JPLSGでは国立成育医療センターを余剰検体の保存センターとして位置づけ、同センターを中心とした検体保存システムを構築している。データセンターでは、最初の匿名化であるJPLSG登録コードの発行に加えて、①各施設から、余剰検体保存の同意の有無を確認し、検体保存セ

ンターに連絡する、②臨床試験が終了した時点で、データセンターから検体保存番号に該当する症例の臨床情報を、JPLSG登録コードを付さずに検体保存センターに送付することによって、検体保存システムに関与することとした。

3. Protocol Review Working Group (PRWG) の活動の支援

PRWGはプロトコールコンセプトの段階において、試験を行う意義、目的の妥当性、治療法選択の論理性、実行可能性、組み入れ基準の適切性、統計学的計画などについて審査、助言を行う。また、フルプロトコール作成の段階では、作成されたドラフトをレビューし、全体を通じて矛盾する点はないか、適格基準、登録、薬剤の減量基準と方法、中間解析方法、文章の誤り、誤字脱字のチェックなどを行う。具体的な手順は以下のとおりである。

①プロトコールコンセプト段階

- 1) 治療研究委員会でプロトコールコンセプトを作成する。
- 2) 研究代表者はJPLSG事務局を通じてPRWG長へプロトコールコンセプトを提出する。
- 3) PRWG長はデータセンターと各メンバーにコンセプトを配布し、個別レビューを依頼する。
- 4) データセンターと各メンバーで行った個別レビューをPRWG長に提出する。なお、該当プロトコール作成に関わっているメンバーは、レビューから外れる。
- 5) PRWG長は個別レビューをもとに、PRWG

- (データセンターを含む)を召集、もしくはメーリングリストを利用して、PRWG内の意見調整を図る。
- 6) PRWG (データセンターを含む)としてまとめた意見書(コンセプトに対するPRWG意見書; PRWG意見書)を研究代表者へ送付する。
 - 7) 治療研究委員会はPRWG意見書をもとにプロトコルコンセプト修正版を作成すると同時に、意見書の各意見に対応した回答書を作成し、PRWGへ提出する。
 - 8) PRWGはコンセプト修正版と意見書に対する回答書を審査し、さらに相互検討を要すると判断された場合は、PRWG長が主宰してPRWG(データセンターを含む)、治療研究委員会による相互検討(メーリングリストまたは会議を招集する)を行い、議事録を作成する。
 - 9) 治療研究委員会は相互検討の結果に基づいてプロトコルコンセプト再修正版を作成し、PRWGに提出する。
 - 10) PRWGで最終修正版に対するプロトコルコンセプト審査意見書を作成し、研究代表者に送付する。
 - 11) 研究代表者はこれまでのPRWGやデータセンターとの議論の過程が把握できるように、最終修正版プロトコルコンセプト、意見書と回答書、議事録、プロトコルコンセプト審査意見書を事務局を通じてJPLSG運営委員会に提出する。
 - 12) JPLSG運営委員会は、これらの資料を参考に、フルプロトコル作成の可否を決定し、研究代表者に通達する。
- ②フルプロトコル段階
- 1) JPLSG運営委員会でフルプロトコル作成が承認された場合、研究代表者はデータセンターにプロトコル作成支援を依頼する。
 - 2) 治療研究委員会は、データセンターと共同して、フルプロトコルを作成する。
 - 3) 研究代表者は、完成したフルプロトコルをPRWG長に提出し、レビューを依頼する。
 - 4) PRWG長は各メンバーにフルプロトコルを配布し、個別レビューを依頼する。
 - 5) 各メンバーは個別レビューをPRWG長に提出する。
 - 6) PRWG長はPRWG内の意見を集約して、研究代表者およびデータセンターに通知する。必要に応じてPRWG長は3者(PRWG、治療研究委員会、データセンター)による会合を召集し議事録を作成する。
 - 7) 3者会合での議論をもとに、治療研究委員会はフルプロトコル修正版を作成し、同時にPRWGでの議事録に対応した回答書を作成し、PRWGに提出する。
 - 8) PRWGは修正版フルプロトコルと回答書を審査し、さらに相互検討を要すると判断された場合は3者による相互検討をメーリングリストなどを用いて行う。
 - 9) PRWGで最終修正版に対するフルプロトコル審査意見書を作成する。
 - 10) 研究代表者は、審査意見書とフルプロトコル最終修正版を事務局を通してJPLSG運営委員会に提出する。