

200721004A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成20（2008）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 19 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、今年が第 2 期の 3 年目にあたり 6 年間の成果をまとめる区切りの年でもある。今年度は、小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験の実施に必要な研究体制の整備の一環として、新たに免疫診断基準の作成、生殖細胞系列の研究のための検体保存手順の確立を行った。臨床試験としては、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、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病(AML)に対する臨床試験に加えて、ダウン症候群に伴う AML に対する臨床試験(AML-D05)を新たに開始した。今後、再発 ALL、T-ALL の全国共同の臨床試験が予定されており、小児造血器腫瘍の主な疾患すべてについて日本の標準的治療法が確立されることが期待される。

関係各位には、これまで本研究班の活動に多大なご理解とご支援をいただいたことに厚く御礼申し上げますと共に、引き続きわが国の小児がん臨床研究体制と標準治療の確立のために一層のご協力とご指導を賜れば幸いです。

平成 20 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	13
土屋 滋	
(資料) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ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) ver. 2.1	16
(資料) 生殖細胞系列遺伝子解析研究のための検体提供のお願い(代諾者用)	21
(資料) ヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力の同意文書	25
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	26
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	32
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	40
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	45
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	49
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	53
真部 淳	
9. 乳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	56
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	59
	小川 千登世	
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	62
	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	66
	鶴澤 正仁	
13.	小児造血器腫瘍に対する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	70
	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(合同班会議、平成19年6月15-17日)プログラム	79
	資料：国際会議報告	
	第18回 I-BFM-SG meeting	
	AML 富澤 大輔	84
	SCT 足立 壮一	88
	ALL 真部 淳	93
	B/D 滝 智彦	96
	R/D 小川千登世	100
	NHL 藤田 直人	104
	ELTEC 石田也寸志	105
	IMMC 吉見 礼美	107
	資料：第4回JPLSG研究会プログラム	
	2) 第2回(合同班会議、平成19年11月3-4日)プログラム	111
3.	JPLSG運営委員会議事録(第19回～第22回)	114
4.	JPLSG代議員会議事録(第8回、第9回)	134

IV. 資料

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)規約	139
----------------------------	-----

V. 研究組織

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	161
VII. 代表的論文	165

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。研究基盤整備として今年度に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と急性リンパ性白血病 (ALL) の免疫学的診断基準の作成が完了した。臨床試験の実施状況は、「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) が新たに開始され、合計 11 の臨床試験が実施中となった。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 56 例、「小児 Ph⁺ALL に対する imatinib mesylate 第Ⅱ相臨床試験」(Ph⁺ ALL04) に 39 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 178 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 32 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 7 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 91 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 81 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 12 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 144 例、「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) に 5 例、「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)に 3 例が登録されている。一部の稀少疾患を除いて概ね順調に症例集積されている。再発 ALL、T-ALL の標準的治療法の確立に向けた臨床試験も準備が整い、次年度には試験開始が可能である。

分担研究者氏名	林 泰秀	群馬県立小児医療センター院長
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 室長	国立成育医療センター研究所 副所長
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	愛媛大学医学部小児科 助教授
駒田美弘	三重大学大学院医学系研究科 小児発達医学 教授	中通総合病院小児科 統括科長 真部 淳 聖路加国際病院小児科 医長

石井榮一 愛媛大学医学部小児科 教授
 小川千登世 聖路加国際病院小児科 医幹
 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)。

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の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の実施および診断基準の統一を行う。
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、微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の検査システムを構築する。

6. 病理診断を均一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 ALL (T-ALL) 初発例に対する臨床試験を立案する。
11. 小児 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を保護する。

C. 研究結果

1. 臨床研究基盤の整備

平成 19 年 3 月 19 日より運用を開始しているオンライン登録 (JPLSG 登録、JPLSG 臨床試験登録、日本小児血液学会の疾患登録事業と連動) の登録実績は、JPLSG 登録 1159 例、AML-05 登録 144 例、また 2006 年診断例の日本小児血液学会疾患登録は血液腫瘍性疾患 860 例、非腫瘍性血液疾患 1041 例であり、順調に稼働している。さらに本システムには、転院処理機能、削除機能、ダウンロード機能、修正履歴表示機能等が新たに加わり、利便性の向上が図られた。

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体制整備として、寛解期患者末梢血の保存と利用に関する規約および研究計画書案を完成させた。今後、この事業は日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得た後に実施される予定である。

長期フォローアップ (FU) 体制の整備に関しては、引き続き、欧米の長期 FU システムの情報収集と共有化、治療終了時の診断・治療のまとめフォーマット案の完成と普及、晩期合併症に関する翻訳本の出版、長期 FU 外来の普及、長期 FU に関する専門家のネットワーク強化を行った。今後はフォローアップ健康手帳の開発と小児外科・脳外科・整形外科など外科系との連携強化を短期的な目標として活動する予定である。

2. 診断の標準化に関する検討

免疫学的診断のための標準的解析パネルを検討し、小児急性白血病のマーカー解析パネルを作成した。また、中央診断施設において診断された症例のマーカー解析データを用いて、B-precursor ALL、成熟 B 細胞 ALL、T-ALL の免疫学的診断基準を作成した。AML に関しては、細胞形態学的分類 (FAB 分類) 別に種々の骨髄系抗原の発現パターンを解析し、それぞれの分類に特徴的な抗原発現プロフィールを明らかにした。さらに、異なる細胞系統の抗原を発現する白血病 (骨髄系抗原を発現する B 細胞系 ALL、骨髄系抗原を発現する T-ALL、リンパ系抗原を発現する AML)、および Mixed-lineage leukemia についても検討し、それぞれの免疫学的診断基準を作成した。

分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関しては、昨年度に開始された AML-05 臨床試験において初診時のキメラ遺伝子と *FLT3* 遺伝子の中央診断のみならず、これらの結果と形態、マーカー、染色体分析結果を合わせて中央診断するシステムを構築した。また、再発 ALL と T-ALL のプロトコール開始に向けて表面マーカーを用いた MRD と免疫受容体遺伝子を用いた MRD の検討を行っている。

小児悪性リンパ腫の病理中央診断を今年度も引き続き実施した。平成 20 年 2 月末までの集計では、中央診断された症例数は総数で 313 例であり、中央診断率が 96%であった。凍結組織や細胞など新鮮検体を保存できた症例数は 93 例で全体の 30%に留まった。診断の確認としての中央診断は十分に機能していると考えられた。

3. 実施中の臨床試験の進捗状況

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9月末現在 JPLSG 登録が90例で、そのうち45例が MLL03 に登録された。治療完了28例、治療中3例、治療中止が全体で14例であった。中間解析による2年の無イベント生存率および全生存率は52.9%、72.8%であり、月齢(3か月未満または6か月未満)および中枢神経浸潤陽性例の予後が不良であった。今年度に当初の目標症例数に到達したが、6か月以上の症例数が少ないことから1年間の登録期間延長を決定した。

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20年3月末の時点で39例が登録されている。現在のところ有害事象のために治療の継続が不可能になった症例はない。

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)、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)、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)の登録数は、平成20年3月末の時点でそれぞれ、178例、32例、7例、91例である。B-NHL03 と ALB-NHL03 は重篤な有害事象は認めず、登録症例数も順調に増加している。LLB-NHL03 と G-CSF 研究の患者登録数は予定を大幅に下回っており、引き続き登録症例数の増加に向けて努力する必要がある。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平成18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。また、新規課題として「ホジキンリンパ腫」の治療プロトコール、および「PET/CTのリンパ腫残存病変評価に関する研究」の研究計画書が完成し、共に次年度に研究開始予定である。

Down 症候群に発症した AML に対する「AML-D05」臨床試験が平成19年12月から開始されたことで、急性前骨髄球性白血病(APL)に対する「AML-P05」とその他のAMLに対する「AML-05」を合わせてすべてのAMLについて全国統一の臨床研究が進行中となった。登録状況は、平成20年3月末現在でAML-05に144例、AML-P05に12例、AML-D05に5例である。

小児のAMLおよび慢性骨髄性白血病に対する骨髄非破壊的前処置を用いた前向き臨床試験「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」の登録数は、平成20年3月末現在で3例に留まっており、登録促進のための対策が求められる。

4. 新規臨床試験の準備状況

小児 ALL において、B-precursor ALL とは異なる生物学的・臨床的特徴を有する T-ALL の治療研究を全国統一の多施設共同研究として実施することになり、プロトコール作成が行なわれた。BFM プロトコールを基本骨格とし、平成19年末に難治性 T-ALL に承認された新規薬剤である Nelarabine(アラノン G[®])の導入、L-asp 連続集中投与および MTX 髄注回数増強を背景に、予防的頭蓋照射の全廃と、移植適応を Point 2 MRD 陽性群に絞り込むことを骨子とした新プロトコールが作成された。また、小児再発 ALL 治療の実態を把握す

るため、全再発 ALL 症例の前方視的観察を行う臨床研究 R-06 が計画され、この中で、non-T-ALL の中間危険群 S2 に対しては ALL-REZ BFM95/96 プロトコルを基本骨格とし、MRD による治療選択を組み込んだ臨床試験を計画した。また、低危険群 S1 に対しては修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコルを推奨治療として提示した。次年度には試験開始予定である。

D. 考察

新規に AML-D05 臨床試験が開始され、これまでに 11 の臨床試験が JPLSG として行われている。症例登録は、一部の稀少対象疾患を除き順調に進んでいる。それと平行して治療中死亡例が報告されているが、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。

臨床研究基盤の整備は JPLSG の下に行われ、これまで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た。今年度は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および研究計画書を作成した。今後、参加施設における診療研究体制の整備が必要である。そのため JPLSG の参加施設要件の見直しやデータ管理支援を計画しているところである。

免疫学的診断は、造血器腫瘍の診断に必須であることからその診断基準の統一を図るためにマーカー解析パネルの統一、検査施設の診断精度管理の実施、さらに各疾患の免疫学的診断基準の統一を図った。これにより均一化された診断での診療および臨床研究の実施が可能となり、研究の質の向上が期待される。しかしながら、再発 ALL と T-ALL は、この 3 年間に臨床試験を検討してきたにもか

かわらず、期間内に試験を開始することが出来なかった。研究立案から開始までを迅速に行なうためには、研究の立案およびコンセンサス形成において手順の見直しが必要と考えられた。

E. 結論

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おり、概ね順調に症例集積されている。また、再発 ALL、T-ALL、ホジキンリンパ腫の治療法確立に向けた臨床試験も次年度に開始される予定であり、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、これまでに MLL03 で 2 例、B-NHL03 で 2 例、ALB-NHL03 で 1 例、AML-05 で 5 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. Hidaka H, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Tanaka M, Yoshida N, Villalobos IB, Wang Y, Xu Y, Horibe K, Chen S, Kadomatsu K, Kojima S. Increased midkine gene expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2007 Aug;31(8):1045-51.
2. Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, 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 Jun;21(6):1307.
3. Tsuzuki S, Karnan S, Horibe K, Matsumoto K, Kato K, Inukai T, Goi K, Sugita K, Nakazawa S, Kasugai Y, Ueda R, Seto M. Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: Analysis by means of array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*. 2007 May;98(5):698-706.
 4. Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group. *Leukemia*. 2007 Oct;21(10):2218-9.
 5. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*. 2007 Nov;21(11):2258-63.
 6. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):264-9.
 7. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I; Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5442-7.
 8. Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Nishio N, Muramatsu H, Yoshida N, Tanaka M, Hidaka H, Watanabe N, Yoshimi A, Matsumoto K, Kudo K, Kato K, Horibe K, Kojima S. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome. *Br J Haematol*. 2008 Mar;140(5):552-61.
2. 学会発表
1. Horibe K. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) Experience 2007. 5.4-6 18th Annual Meeting of the International BFM Study Group (Brugge)
 2. Horibe K. Invited Lecture: Treatment Outcome of Childhood AML in Japan 2007. 5.24-26 Annual Spring Meeting of the Korean Society of

Pediatric Hematology-Oncology
Hwasun, Korea.

3. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Uyttebroeck A, Appel I, Mann G, Mellgren K, Reiter A, on behalf of the EICNHL group. 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. 2007.11.1 Second International Society of Pediatric Oncology (Mumbai).
4. Park M-J, Taki T, Suzuki N, Oda M, Yagi K, Kobayashi R, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. CDC4 and NOTCH1 mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell Non-Hodgkin's Lymphoma. 2007.12.9 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Atlanta)
5. 堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊 わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態 第110回日本小児科学会学術集会 2007.4.22、京都
6. 堀部敬三 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における組織、臨床試験、およびデータセンターの運営の実際と今後 第23回日本小児がん学会 2007.12.15 第49回日本小児血液学会 シンポジウム4 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案
該当なし
3. その他
該当なし

図 1. JPLSGの組織図

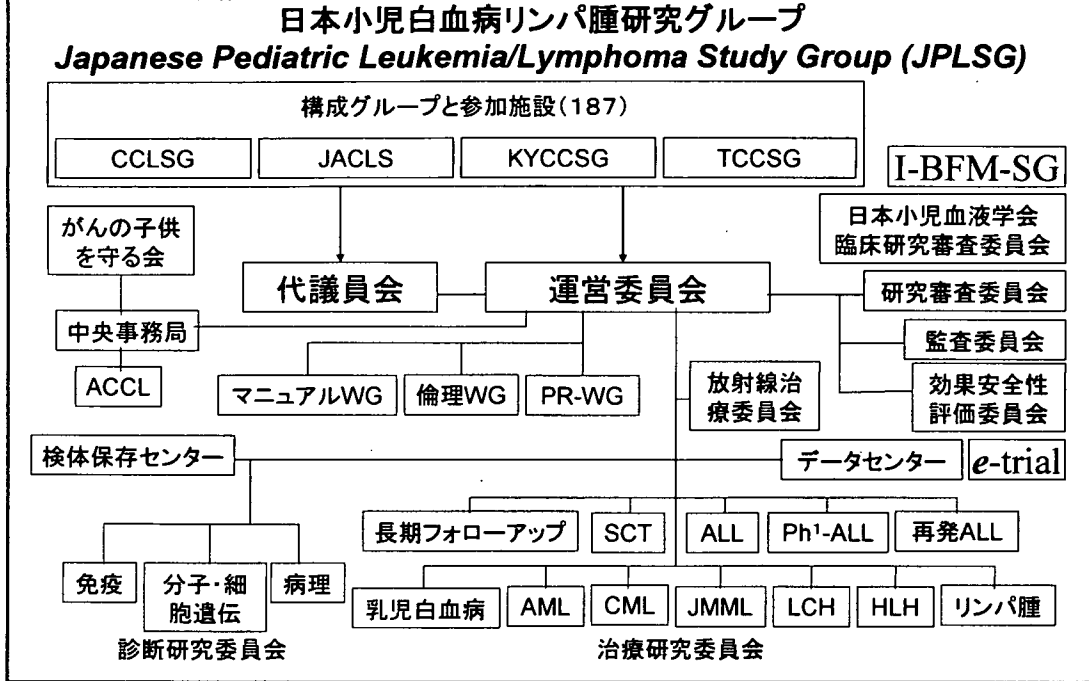


表1. 臨床試験の進捗状況

臨床試験名	対象疾患	登録開始年月	登録数	予定症例数	IRB承認施設数
1. ALCL99(国際)	anaplastic LCL	2002.5~	81	454	130
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~	56	70	151
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~	39	56	137
4. B-NHL03	Burkitt's/DBLCL	2004.11~	178	308	167
5. B-NHL03G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	32	90	105
6. LLB-NHL03	限局型LB-NHL	2004.11~	7	48	168
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~	91	124	167
8. AML-P05	小児APL	2006.2~	12	44	163
9. AML-05	小児AML	2006.11~	144	254	143
10. AML-D05	Down-AML	2008.1~	5	73	59
11. FM-05	AML, CML(BMT)	2006.12~	3	34	23

2008年3月31日現在

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 平成19年3月19日より運用を開始しているオンライン登録（JPLSG登録、JPLSG臨床試験登録、日本小児血液学会の疾患登録事業を連携）の登録実績は、JPLSG登録413例、AML-05登録47例、また2006年診断例の日本小児血液学会疾患登録は血液腫瘍性疾患752例、非腫瘍性血液疾患855例であり、新たに開始された日本小児血液学会疾患登録の転帰確認も含めて、重大なシステム設計変更を要することもなく順調に稼働している。ただし現時点では、なおかなりの施設が紙ベースで登録を行っており、今後一層のオンライン化を進めていきたいと考えているが、施設側の事情や、正確なデータ収集等のために、当面紙ベースでの登録の併用も止むを得ないと思われる。また転院処理機能、削除機能、ダウンロード機能、修正履歴表示機能等も新たに実装あるいは実装予定であり、システムの利便性向上に寄与することが期待される。JPLSGデータセンターで管理しているJPLSG臨床試験は現在13にのぼり、なお2つの臨床研究が企画段階にあり、JPLSGによる臨床試験の実施も順調に進行している。

A. 研究目的

1. 運用を開始しているオンライン登録（JPLSG登録、JPLSG臨床試験登録、日本小児血液学会の疾患登録事業を連携）をさらに改善する。
2. 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。

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」の登録を開始する。また、第一再発小児急性リンパ性白血病および慢性骨髄性白血病に対する新規臨床研究計画の作成を支援する。

（倫理面への配慮）

オンライン登録においてJPLSG登録および臨床試験登録に関する同意が得られない場合には登録を受け付けない。また、個人情報保護の観点から、生年月日のうち、日については、チェック欄を設けることにより、ダミー入力が可能かつダミー入力であることがわかるようにしている。患者のイニシャルや施設のカルテ番号については、もちろんダミー入力を行うことができる。

B. 研究方法

1. 平成19年3月19日より運用を開始したオンライン登録システムにイートリアル株式会社の技術的支援を得て未実装の新機能を追加する。実施状況を調査し、改善点があれば登録システムの改良を行う。
2. 昨年度に計画された新規臨床試験計画のうち、未開始であった「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に

オンライン登録内容の閲覧・修正については職員固有のユーザーID・パスワードが

必要であり、修正記録も保存される。

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。

C. 研究結果

1. JPLSG 登録および JPLSG が実施する臨床試験登録、日本小児血液学会疾患登録のオンライン化の実態と新機能追加について

- ・平成 19 年 3 月 19 日～平成 20 年 3 月 11 日現在の JPLSG 登録および AML-05 登録実績 … JPLSG 登録総数 676、このうち 413 (61.1%) がオンラインを介しての登録、残る 263 (38.9%) が紙媒体での登録であった。臨床試験登録は現時点では AML-05 のみがオンライン化されているが、登録数 130 のうち、47 (36.2%) がオンライン、83 (63.8%) が紙媒体の登録であった。
- ・2006 年 1 月 1 日～12 月 31 日診断例の日本小児血液学会疾患登録実績 (2007 年 10 月 3 日現在) … 血液腫瘍性疾患 858 例、非腫瘍性血液疾患 1054 例、このうちそれぞれ 752 例 (87.6%)、855 例 (81.1%) がオンラインからの登録、残る 106 例 (12.4%)、199 例 (18.9%) が紙媒体からの登録であった。
- ・オンラインに新たに追加した機能
 - 1) 転帰確認機能 … 日本小児血液学会疾患登録で行われる年 1 回の転帰確認に対応したオンラインシステムを開発、実装した。2006 年度登録例については、現在施設からの転帰確認が順調に行わ

れている。

- 2) ダウンロード機能 … 施設から登録内容 (日本小児血液疾患登録番号、名の冒頭カナ 1 字、性別、登録日、疾患名、生年月日、診断年月、診断時年齢、市区郡までの住所、転帰、転帰確認日、JPLSG 登録コード、入力された患者診療 ID、担当医名、参加臨床試験名、試験登録 No、転出・転入日など) が症例一覧の形で記載されたファイルがダウンロードできる。現在動作を確認中。近日中に実装予定である。
- 3) 修正履歴 … 登録内容を修正した場合、修正前と修正後のデータ、修正者 (施設かデータセンターか、後者に着いては変更者名も)、修正日時が画面表示される。また、修正履歴のダウンロードも可能で、この場合には修正理由も合わせて表記される。この機能も近日中に実装予定である。
- 4) 転院処理機能 … JPLSG の臨床試験登録症例が転院した場合、同一症例の重複登録を避ける目的で、データセンターでオンライン画面上の転院処理が可能なシステムを開発した。JPLSG 登録コードや臨床試験登録 No は変更されることなく、転院後の施設の登録症例一覧画面に移行される。転院前施設ではグレー表示され、ダウンロードされたファイル中にも表示される。近日中に実装予定である。
- 5) 削除機能 … 施設からの申し出、あるいはデータセンターからの問い合わせによって判明したオンライン登録内容の誤入力をデータセンターからのみ削除可能ならしめた。

- ・オンライン登録運用開始後に判明した問題点と対策 … 施設からデータセンターに寄せられた質問事項はユーザーID・パスワード失念、および重複・誤入力の前除・修正依頼がほとんどで、システムの変更が必要な重大な問題はなかった。

2. 新規臨床試験計画の支援

「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」の登録を開始した。

また、「第一再発小児急性リンパ性白血病中間リスク群に対する多施設共同第Ⅱ相臨床試験計画書 ALL-R06-Ⅱ」および「小児慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究実施計画書 CML-08」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。これらについては、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 20 年度中の登録開始を予定している（それぞれ該当の項参照）。

D. 考察

昨年 3 月から運用を開始したオンライン登録システムは、重大なシステム設計変更を要することもなく、順調に稼働している。JPLSG 登録や臨床試験登録と日本小児血液学会疾患登録の間に、対象施設、説明同意の必要性、登録時期、転院症例の処理方針等に違いがあり、またオンライン登録と紙ベース登録の併用を行ったため、結果として非常に複雑なシステムとなったが、全施設に配布した操作説明書のみならず、入力

画面に設定されたロジカルチェック、重複登録防止のロジカル設定、セキュリティ対策、あるいは新たに実装した転帰確認機能等がうまく作動しているためと考えている。

ただし現時点では、なおかなりの施設が紙ベースで登録を行っている。全体としては、データセンター業務の簡略化のために、一層のオンライン化を進めていきたいと考えているが、これには、施設の方針や、設置されている PC の機種なども関係し、また施設の事情でオンライン登録が一時的に不可能になる事態もあるため、正確なデータ収集のためには、当面紙ベースでの登録も止むを得ないと思われる。特に、緊急を要する場合のある JPLSG 登録や臨床試験登録については、オンライン登録施設であっても、紙ベースでの登録を受け付けている。

今年度に新たに実装予定の転院処理機能や削除機能によって、オンライン上での転院処理や誤入力への対応が可能となり、システムの利便性が向上するのみならず、利用施設の重複登録の減少も期待される。また、施設ごとの登録症例一覧のダウンロード機能や入力内容の修正履歴表示は、年月の経過と共に症例数が増加していくことを考慮すれば、施設での症例の記録としての意義が大きいものと考えている。

今後は全ての臨床試験登録や、なお未実装の有害事象報告のオンライン化を進めていきたいと考えているが、今年度の登録実績において、現時点で唯一オンライン化されている AML-05 において、オンラインからの登録比率が少なかったことには問題が残る。これは臨床試験では、フローシー

ト等、紙ベースのみで受け付けている Case Report Form (CRF) が多いためと考えられる。データセンターへの報告方法を統一する意味でも、CRF のオンライン化を進めていくことが望まれるが、これには収集するデータの内容やシステム開発に伴う費用など多くの問題もあり、今後の検討を要する課題と思われる。

JPLSG データセンターで管理している JPLSG 臨床試験は、現在 13 にのぼり、なお 2 つの臨床研究が企画段階にある。ひきつづき、データセンターの機能を生かした支援を行っていきたいと考えている。

E. 結論

JPLSG 登録および一部の臨床試験において、日本小児血液学会の疾患登録事業と連携を図りつつ開始されたオンライン登録システムは、重大なシステム設計変更を要することもなく、現在順調に稼働している。

新たに実装あるいは実装予定の転院処理機能、削除機能、ダウンロード機能、修正履歴表示機能等は、システムの利便性向上に寄与することが期待される。

JPLSG における臨床試験の実施も順調である。

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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 昨年度に引き続き、寛解期患者末梢血を保存し、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および研究計画書について審議を継続し、規約については日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)運営委員会において承認を得た。現在研究計画書と説明同意文書、同意書について審議を継続しており、早急に日本小児血液学会倫理委員会に申請し、承認を待って、この事業を実行に移す予定である。

A. 研究目的

小児白血病リンパ腫は、その発症機構から治療後の晩期障害、二次がん発症に到るまで、未だ明らかにされていない部分が山積みされている。最近の基礎生命科学の進歩には目覚ましいものがあるが、その成果を小児白血病リンパ腫研究が十分に利用するためには、余剰腫瘍検体や寛解期末梢血検体を可及的に蓄積していく必要がある。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ため、患者の同意が得られれば、JPLSGの研究に資するために、早急に検体保存を開始する必要がある。本ワーキンググループは、生殖細胞系列の遺伝子解析研究を可能とする検体保存のための倫理的事項を含めたルールを作成する。また、倫理委員会への申請書原案を作成し、小児血液学会の倫理審査委員会での承認を得る。その上で、同意を取得した小児白血病・リンパ腫患者の末梢血を採取し、DNAを抽出、保存、個人の体質を規定する遺伝子解析研究のための基盤を整備する。

B. 研究方法

倫理ワーキンググループにおいて、「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」「疫学研究に関する倫理指針（平成19年度改訂版）」等、国が定める指針に則った形で、生殖細胞系列変異等のゲノム・遺伝子解析用検体の保存と使用に関する検討を重ね、保存のための規約、研究計画、説明同意文書を作成する。

C. 研究結果

当初、JPLSGが対象とする全疾患に該当する特定の遺伝子を想定し、全ての研究計画に共通した生殖細胞系列の検体保存計画の立案を模索した。しかし、全ての疾患に共通な遺伝子異常を求めることは実際には不可能に近く、この考え方は実現性に乏しいとの判断がなされた。結局、小児腫瘍性疾患における生殖細胞系列の遺伝子解析研究の必要性を訴え、その研究のための検体保存に対する倫理委員会委員の理解を求めるという方針で進めることとなった。

1. 研究の目的

以下の4項目を検体保存の目的とした。