

- Nakagawara A**, Kamijo T. Polycomb group molecule PHC3 regulates polycomb complex composition and prognosis of osteosarcoma. *Cancer Sci.* 101:1646–1652, 2010.
9. Shi Y, Takenobu H, Kurata K, Yamaguchi Y, Yanagisawa R, Ohira M, Koike K, **Nakagawara A**, Jiang LL, Kamijo T. HDM2 impairs Noxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma. *Eur. J. Cancer.* 46:2324–2334, 2010
  10. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Zabrocki P, Porcu M, Westerhout EM, Lakeman A, Vandesompele J, Hoebeeck J, Van Maerken T, De Paepe A, Laureys G, Schulte JH, Schramm A, Van Den Broecke C, Vermeulen J, Van Roy N, Beiske K, Renard M, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, **Nakagawara A**, Ohira M, Caron H, Eggert A, Cools J, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin. Cancer Res.* 16:4353–4362, 2010
  11. Ohira M, **Nakagawara A**. Global genomic and RNA profiles for novel risk stratification of neuroblastoma. *Cancer Sci.* 101:2295–2301, 2010
  12. Kubo N, Okoshi R, Nakashima K, Shimozato O, **Nakagawara A**, Ozaki T. MDM2 promotes the proteasomal degradation of p73 through the interaction with Itch in HeLa cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 403:405–411, 2010.
  13. Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, **Nakagawara A**, Kamijo T, Nakamura Y, Matsunaga T, Yoshida H. Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis—a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute. *J. Pediatr. Surg.* 2010 45:2293–2298. 2010.
  14. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, **Nakagawara A**, Taguchi T. Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature. *J. Pediatr. Surg.* 45:2312–2316, 2010.
  15. Rintaro O, Kubo N, Kizaki H, **Nakagawara A**, Ozaki T. A novel molecular mechanism behind p53-dependent apoptosis in response to energetic stress. *Seikagaku.* 82:1117–1120. Japanese. No abstract available. 2010
  16. Ozaki T, Kubo N, **Nakagawara A**. p73-binding partners and their functional significance. *Int. J. Proteomics*, (Accepted). 2010
  17. Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, **Nakagawara A**, Kamijo T. CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification. *Oncogene.* 30:97–105, 2011.
  18. Zhang L, Haraguchi S, Koda T, Hashimoto K, **Nakagawara A**. Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J. Biomed. Biotechnol.* (Accepted). 2011
  19. Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi K, **Nakagawara A**, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y. Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues. *J. Mol. Neurosci.* (Accepted). 2011
  20. Ryu M, Hamano M, **Nakagawara A**, Shinoda M, Shimizu H, Miura T, Yoshida I, Nemoto A, Yoshikawa A. The benchmark analysis of gastric, colorectal and rectal cancer pathways: toward establishing standardized clinical pathway in the cancer care. *Jpn J Clin Oncol.* 41:2–9. 2011
  21. Ozaki T, **Nakagawara A**. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer

- research field. *J. Biomed. Biotechnol.* (Accepted). 2011
22. Okoshi R, Kubo N, Nakashima K, Shimozato O, **Nakagawara A**, Ozaki T. CREB represses p53-dependent transactivation of MDM2 through the complex formation with p53 and contributes to p53-mediated apoptosis in response to glucose deprivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 406:79-84. 2011
23. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura YI, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, **Nakagawara A**, Kamijo T. Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* (Accepted). 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

小児がん患者の臨床検体の保存と研究利用システム確立のための研究

研究分担者 藤本純一郎 国立成育医療研究センター臨床研究センター長

研究要旨

本年度も余剰検体の保存を継続した。特に、JPLSG における現行の余剰検体保存システムを本格的に作動させた AML05 プロトコールが登録終了し、数百例のまとまった検体を扱う貴重な年度となった。また、本年度は、保存検体の分譲の要望が出されたため、分譲作業を開始するにあたって必要となる書式を作成し標準手順書を作成した。その手順に従って、MLL03 プロトコールで保存された凍結細胞、AML05 プロトコールで保存された DNA および cDNA の分譲を行った。なお、分譲作業を進めるにあたり、同意・非同意確認作業や分譲番号発行と検体保存番号や JPLSG 登録番号との確認作業等で個人情報管理者の作業を含め相当の作業量であることが判明した。

A. 研究目的

日本小児白血病・リンパ腫研究グループ(JPLSG)への症例登録と中央診断への同意の下に提出され、かつ、研究への使用について同意された余剰検体の保存と分譲を行い、トランスレーショナルリサーチを推進することを目的とする。

B. 研究方法

1) 余剰検体の保存状況

JPLSG が実施している臨床試験のうち、AML 関連の試験に係る検体の保存状況、MLL03 試験に係る検体保存状況を調査した。

2) 余剰検体の分譲に係る様式の整備

昨年度、分譲の手順書を完成したが、実際の作業を行う上で必要となる様式集を本年度に完成させた。この作業は、JPLSG データセンター(DC)ならびに JPLSG 運営委員長と協議しながら進めた。

3) 余剰検体分譲

MLL03 ならびに AML05 試験に係る余剰検体の分譲依頼があったため、今年度新たに定めた様式に従って作業を進めた。

C. 研究結果

1) 余剰検体の保存状況

AML05、AMLD05、AMLP05 および MLL03 の各試験に係る余剰検体の保存状況を調査し報告した(表 1)。なお、同意・非同意は 2010.08.31 の情報に基づき記載している。また、凍結細胞は 2010.8.31、RNA/DNA は 2010.6.8 までに解析され、成育に保管されているものを集計した。AML05 で集積された検体数は昨年 8 月時点で 400 を超えている。不適格例や非同意例を除くと登録終了時までには試験適格例で研究使用への同意が得られている症例は 400 例を超えると予想される。

2) 余剰検体の分譲に係る様式の整備

昨年度に、余剰検体の分譲に係る手順を完成させたが、それを活用するために必要となる様式類を本年度作成し使用を開始した。様式は、「様式1:余剰検体分譲依頼書および指示書」(図2)、「様式2:分譲用検体・検体情報等ファイル送付書」(図3)、「様式 3-(1):分譲予定余剰検体の臨床研究情報確認依頼書」(図4)、「様式 3-(2):分譲予定余剰検体確認依頼書」(図5)の 4 種類であり、各々、図1で該当するステップで使用することになる。書類の数を少なくし、かつ、転記間違いを防ぐために、様式1と様式2については回覧形式としている。

### 3) 余剰検体分譲

図1の手順に従い、研究者から提出され、治療研究委員長と運営委員長の承認を受けて送付された「余剰検体分譲依頼書および分譲指示書」(図2)に基づき、検体分譲を開始することができた。本年度は、MLL03に係る凍結細胞 11 症例分 22 本ならびに AML05に係るDNAおよびRNAを全症例分、の依頼があった。

MLL03の細胞分譲については要望通り、分譲を終了した。

AML05については、2010年8月より分譲を希望している研究者と、必要とする検体の種類と検体量、搬送方法等について綿密に打合せ、11月から分譲を開始した。11月には、ゲノムDNA約200例をについて1施設への分譲を完了した。2011年2月～3月にかけて、2施設に各々RNA約200例の分譲を終了した。分譲予定のDNAならびにRNAが200例程度残っており、その分譲については本年度中の分譲終了を目指す。

### D. 考察

余剰検体の保存については、AML05プロトコール開始時に全体的な運用が定められたが、十分有効に機能していると考えられる。AML05プロトコールの登録が本年度終了したが、細胞、RNAおよびDNAのすべてが検体保存センターに搬送済みである。

本年度は、保存検体の分譲作業を行うにあたって必要となる様式を完成させ、分譲作業に使用した。また、これらの様式を実際に使い、分譲作業を開始した。MLL03プロトコールで保存された凍結細胞、AML05プロトコールで保存されたゲノムDNAおよびRNAを対象として、分譲検体数(チューブの数)として600本を超える分譲を行った。

分譲作業を通じて判明したことは、1) JPLSG登録IDと検体IDならびに分譲IDの3種類のID照合作業が大変、2) 同意・非同意確認作業のダブルチェックが大変、3) チューブごとに核酸濃度が違うため、必要量分注はチューブごとに違う、4) 必要量がマイクロリットル単位で慎重を要する、5) 在庫管理が大変難しい、等の問題点が存在することであった。

また、数百例程度であれば目視チェック、重複チェックで対応できるが、千件を超えるとこの作業は大変困難となる可能性がある。

また、JPLSGにおける検体分譲においては、個人情報管理者が分譲IDを発行し、保存IDとの照合表を管理する形になっているが、個人情報管理者の負担が大変大きいことが明らかとなった。

上記の問題点については、来年度以降改善する必要があると考えられる。

### E. 結論

余剰検体保存の実績が増えた。保存検体の分譲に係る様式を整備し、実際に使用しながら合計で600本を超える検体分譲を完了した。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Akahane K, Inukai T, Inaba T, Kurosawa H, Look AT, Kiyokawa N, Fujimoto J, Goto H, Endo M, Zhang X, Hirose K, Kuroda I, Honna H, Kagami K, Goi K, Nakazawa S, Sugita K. Specific induction of CD33 expression by E2A-HLF: the first evidence for aberrant myeloid antigen expression in ALL by a fusion transcription factor. *Leukemia* 24(4):865-9, 2010.

Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Trends in cancer mortality in the elderly in Japan, 1970-2007. *Ann. Oncol.* 21(2):389-96, 2010.

Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Iijima K, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Nakagawa A, Kiyokawa N and Fujimoto J. Neuroblastoma cells can be classified according to glycosphingolipid expression profiles identified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int. J. Oncol.* 37:1279-1288,

2010

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1. 保存検体一覧(2010.11.14 集計分)

AML05		凍結細胞	RNA	DNA
	適格・非同意	1	2	3
	適格・同意有	245	360	350
	適格・確認中	10	7	22
	適格・その他	0	0	0
	不適格・非同意	1	1	1
	不適格・同意有	11	16	18
	不適格・確認中	0	0	0
	不適格・その他	1	0	1
	不参加・同意有	4	4	5
	不参加・不明	11	11	10
調査中	16	0	0	
計	300	401	410	

AML05		凍結細胞	RNA	DNA
	適格・非同意	1	0	0
	適格・同意	15	0	0
	適格・確認中	0	0	0
	不適格・同意	0	0	0
計	16	0	0	

AML05		凍結細胞	RNA	DNA
	適格・同意	5	6	6
	適格・確認中	0	0	0
	不適格・同意	0	0	0
計	5	6	6	

MLL03 (細胞)		凍結細胞	RNA	DNA
	適格・非同意	1		
	適格・同意	36	調査中	調査中
	適格・確認中	1		
計	38	73	70	

手順:全体流れ図  
 JPLSG余剰検体を使用する研究の手順  
 研究申請から検体分譲まで

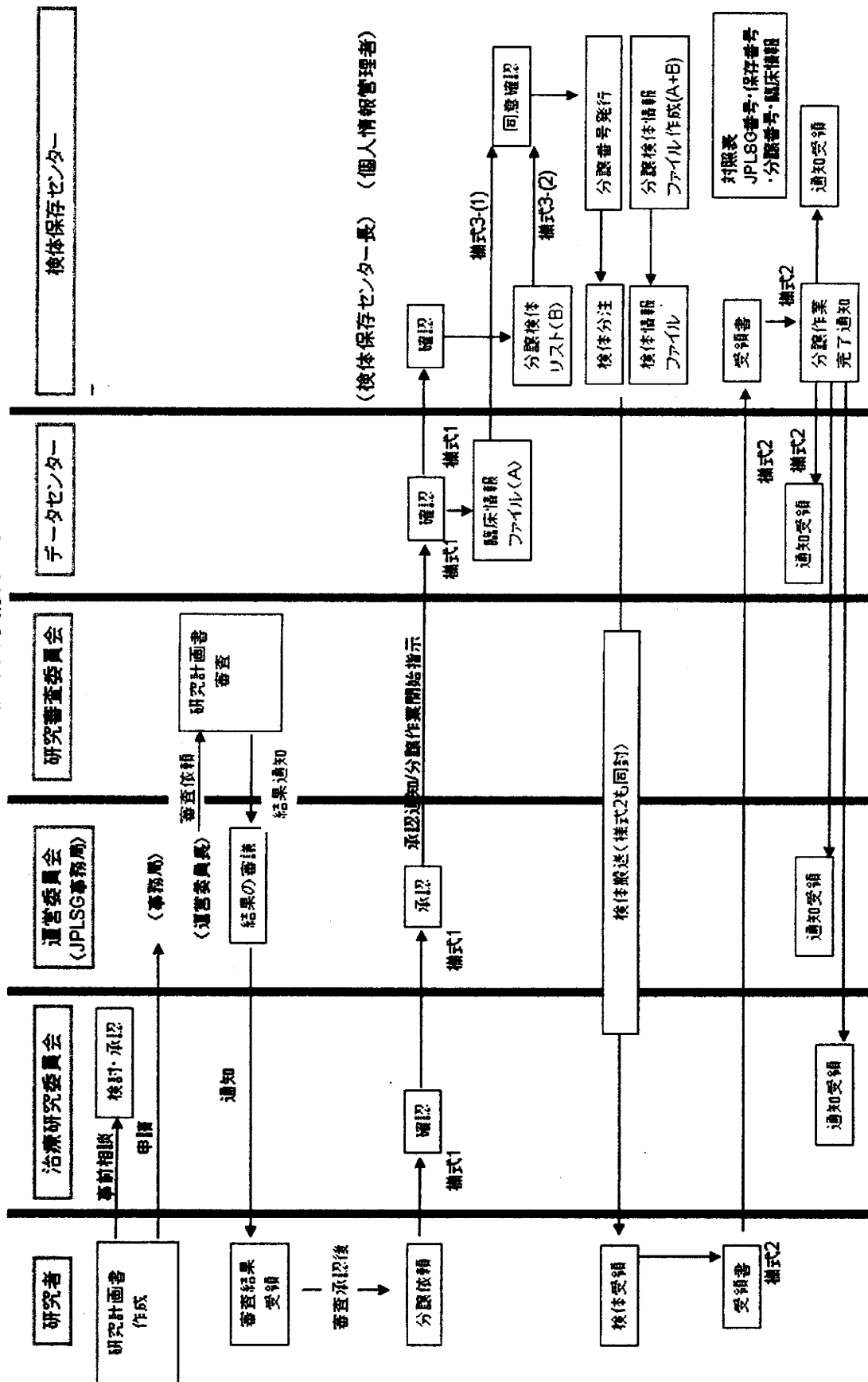


図1. 余剰検体の分譲に係る手順(全体の流れ図)

余剰検体分譲依頼：研究者→治療研究委員会委員長→JPLSG 運営委員長  
 分譲指示：JPLSG 運営委員長→検体保存センター・データセンター  
 FAX 番号：JPLSG 事務局 (FAX 052-963-5503)

様式 1

## 余剰検体分譲依頼書および分譲指示書

JPLSG 運営委員会  
 運営委員長 鶴澤正二 殿

西暦 20 年 月 日

申請者：施設名 \_\_\_\_\_

署名 \_\_\_\_\_

JPLSG 運営委員会で承認されました下記の研究に係る検体の分譲および臨床情報の提供を受けたいと存じますので、手続きの開始をお願いいたします。

研究課題名	
研究代表者名	
検体が収集された研究名*	
検体の種類と分譲希望件数	<input type="checkbox"/> 細胞 ( 例) <input type="checkbox"/> DNA ( μg, 例) <input type="checkbox"/> RNA ( μg, 例) <input type="checkbox"/> cDNA ( μg, 例) <input type="checkbox"/> その他 ( , 例)
必要な臨床情報 (項目)	<input type="checkbox"/> 別紙 ( 枚) 参照 <input type="checkbox"/> 後日依頼
臨床情報について希望するフォーマット	<input type="checkbox"/> PDF <input type="checkbox"/> excel <input type="checkbox"/> word <input type="checkbox"/> その他 ( )
分譲希望時期	西暦 20 年 月 日
運営委員会承認日	西暦 20 年 月 日 (第 回運営委員会)

\*HL03, B-NHL03 などと記載  
 備考 1: 研究計画書を郵送もしくはメールで JPLSG 事務局 (office.jp@nh.hosp.go.jp) へ提出すること。  
 備考 2: JPLSG 運営委員会の承認書、研究審査委員会審査通知書のコピーを添付のこと。  
 備考 3: 研究者は以下の記入は不要

..... <治療研究委員会委員長記入欄> .....

治療研究委員会委員長確認	確認日:	署名
--------------	------	----

※治療研究委員会委員長は確認/署名後、JPLSG 運営委員長 (JPLSG 事務局) へ FAX 送信

..... <JPLSG 運営委員長記入欄> .....

<input type="checkbox"/> 分譲可、分譲手続き開始を余剰検体保存施設ならびにデータセンターに指示する。
<input type="checkbox"/> 分譲不可
署名: _____ 20 年 月 日

..... <分譲指示確認欄> .....

分譲指示連絡手順: JPLSG 運営委員長 (JPLSG 事務局) →余剰検体保存センターならびにデータセンター

JPLSG 検体保存センター長確認	確認日:	署名
データセンター長確認	確認日:	署名

図2. 余剰検体分譲依頼書および指示書(様式1)



検体保存センター・研究者・運営委員長 (JPLSG 事務局)・治療研究委員会委員長・データセンター・個人情報管理者  
 FAX 番号: JPLSG 事務局 (FAX 052-963-5503)

様式 2

## 分譲用検体・検体情報等ファイル送付書

施設名 \_\_\_\_\_

殿

西暦 20\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

JPLSG 検体保存センター

藤本純一郎

以下の分譲用検体・検体情報等ファイルを送付いたします。  
 受領後、ご確認の上、<分譲用検体・検体情報等ファイル受領連絡欄 (研究者記入欄)>  
 にご記入の上、本状を JPLSG 運営委員長 (JPLSG 事務局) へ FAX で返送してください。

研究課題名	
研究代表者名	
検体が収集された試験名	
検体の種類と分譲件数 (検体の詳細は別添資料を参照)	<input type="checkbox"/> 細胞 ( _____ 例) <input type="checkbox"/> DNA ( _____ $\mu$ g, _____ 例) <input type="checkbox"/> RNA ( _____ $\mu$ g, _____ 例) <input type="checkbox"/> cDNA ( _____ $\mu$ g, _____ 例) <input type="checkbox"/> その他 ( _____ , _____ 例)
検体情報ファイル	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (別添 _____ 枚)

.....<分譲用検体・検体情報等ファイル受領連絡欄 (研究者記入欄)>.....

JPLSG 検体保存センター (FAX: 03-3416-4147)

検体および分譲検体情報ファイル受領書

上記、確かに受領しました。

西暦 20\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

施設名 \_\_\_\_\_

研究者名 \_\_\_\_\_

.....<分譲作業完了報告欄 (JPLSG 余剰検体保存施設記入欄)>.....

JPLSG 運営委員長

治療研究委員会委員長

JPLSG 個人情報管理者

データセンター長

余剰検体 (検体情報リストを含む) の分譲が完了しましたので報告します。

西暦 20\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

JPLSG 検体保存センター

藤本純一郎

図3. 分譲用検体・検体情報等ファイル送付書 (様式2)

データセンター→JPLSG 個人情報管理者

## 分譲予定余剰検体の臨床情報確認依頼書

JPLSG 個人情報管理者

小野寺雅史 殿

(FAX:03-5494-7295)

西暦 20 年 月 日

OSCR データセンター

齋藤 明子

今般、以下の研究に関し余剰検体の分譲ならびに臨床情報の提供を行うことになりました。分譲指示を受けました症例に関する臨床情報をお送り致します。JPLSG 余剰検体保存施設より届く情報に併せ分譲番号への変換を含めた分譲検体情報ファイルの作成をお願いいたします。

## 概要

研究課題名	
研究代表者名	
検体が収集された試験名	
情報件数	件
臨床情報 (項目)	<input type="checkbox"/> 別添エクセルファイル参照

図4. 分譲予定余剰検体の臨床研究情報確認依頼書(様式3-(1))

JPLSG 検体保存センター → JPLSG 個人情報管理者

## 分譲予定余剰検体確認依頼書

JPLSG 個人情報管理者

小野寺雅史 殿

(FAX:03-5494-7295)

西暦 20 年 月 日

JPLSG 検体保存センター

藤本純一郎

今般、以下の研究に関し余剰検体の分譲を行うことになりました。  
分譲番号の発行ならびに分譲検体情報ファイルの作成をお願いいたします。

### 概要

研究課題名	
研究代表者名	
検体が収集された試験名	
検体の種類と分譲件数	<input type="checkbox"/> 細胞 ( 例) <input type="checkbox"/> DNA ( 例) <input type="checkbox"/> RNA ( 例) <input type="checkbox"/> cDNA ( 例) <input type="checkbox"/> その他 ( , 例)
臨床情報 (項目)	<input type="checkbox"/> 別途データセンターから送付

図5. 分譲予定余剰検体確認依頼書(様式3-(2))

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

小児がん臨床研究の質の向上に関する研究

研究分担者 原 純一 大阪市立総合医療センター 副院長

研究要旨 小児がんの臨床研究の質の向上のためには、診療の質の向上が基本的な要件となる。そのためには、小児がん専門医制度の創設と小児がん診療拠点病院の整備が不可欠である。そのうち専門医制度については日本小児血液学会と日本小児がん学会の合同で制度を創出し、今年度に運用が開始された。本研究では拠点病院の要件について、英国の小児がん診療のためのガイドライン(NICE ガイドライン)とわが国のがん診療連携拠点病院の指定要件について検討し、必要な要件を抽出した。その結果、小児がんの拠点病院の指定については、現行のがん診療連携拠点病院の要件を一部修正、追加することでがん対策基本法に基づいて指定することが可能と考えられた。また、わが国では遅れているがん登録を充実させる方策を検討した。

A. 研究目的

臨床研究の質は臨床試験の方法論の普及などにより、過去10年ほどの間に目覚ましく向上した。しかし、小児がん各がん種を対象とする臨床研究は、各がん種の発生数が少ないことに加え、診療施設の拠点化、集約化が行われていないため施設あたりの症例数が僅少であること、専門医制度が確立していないこと、など、診療基盤が整備されていないことが大きな妨げとなっている。そのため、臨床研究の質を向上させるためには、これらの診療基盤を整備することが不可欠である。さらにわが国ではがん登録制度が普及していないため、小児がんの発生数も明らかではなく、このことが小児がん対策をさらに困難なものにしている。今回はこれらの課題を解決するための方策について検討した。

B. 研究方法

1. がん診療連携拠点病院の指定要件のうち、小児がん診療にも適応することが望ましいものを抽出、検討する。

2. わが国における小児がん診療のモデルとして英国の NICE ガイドラインを検討する。
3. 上記の検討からわが国で望ましい小児がん診療基盤についての提言を作成する。
4. 小児がん登録の悉皆性を向上させるための方策を検討する。

(倫理面への配慮)

個人情報扱わず、倫理面での懸念はまったくない。

C. 研究結果

1. 制度の整備
  - (ア) 小児がん専門医制度の整備(化学療法医、外科医)
  - (イ) 小児がん登録に適した地域がん登録の整備小児がん診療連携拠点病院の指定
2. 施設要件
  - (ア) 一定数以上の小児がん患者を治療していること。

- (イ) がん化学療法を経験豊富な医師が実施していること。
- (ウ) 小児がんの経験が豊富な外科医、脳外科医が勤務していること。
- (エ) 放射線治療が可能であり、専門医が勤務していること。
- (オ) 小児がん患者の緩和ケアについての十分な知識と経験を有する小児緩和ケアチームが活動している。
- (カ) 臨床心理士、病棟保育士、チャイルドライフスペシャリスト、ホスピタルプレイスペシャリストが配置されている。
- (キ) 小児専門看護師が活動している。
- (ク) 臨床試験コーディネーターが配置されている。
- (ケ) 地域医療機関と連携体制が整備され、その診療に責任を持つ体制があること。
- (コ) 院内がん登録が整備され、地域がん登録に報告されていること。
- (サ) 病理診断のコンサルテーション機能が存在すること。
- (シ) 院内学級が設置されている。
- (ス) 集中治療室を有している。
- (セ) 医療機能評価機構から認定を受けていること。

### 3. 小児がん登録について

小児がんの疫学データベースとして目的別に、1) 発生数と予後を知るための悉皆登録、2) 詳細な臨床情報と連結された予後情報、3) 発生原因を知るための疫学データの3種類が必要である。1) については、悉皆性を担保することが最優先されるために、収集情報は重複登録を判断するための情報以外は、病名

と転帰のみに限定する。小児血液学会、小児がん学会の施設の医療情報部に依頼して年間の新規患者情報を得るのが有効な方法である。また、悉皆性を向上させるため、小児慢性特定疾患登録情報との照合も必要である。2) は各疾患の臨床試験、観察研究のデータを集計することで得られる。ここから得られる臨床情報はデータセンターにより、クリーニングが行われており、正確な情報が得られる。3) はこれまで文部科学省の科研費で行われてきた全国小児がん登録を再度整理し、新規に開始することで達成される。

### D. 考察

臨床研究の質は日常診療の質に大きく依存する。その上で、研究に関わる医療スタッフの臨床研究についての知識、造詣が重要となる。わが国の現状は小児がんについては、専門医制度が未整備であり、また、成人がんで行われているようながん診療連携拠点病院の整備、指定も行われていない。つまり、経験が殆どなくても小児がんの診療を行うことは可能であり、また、どの医療施設で診療しても構わないのが現状である。英国では小児がん診療は全英で22施設に限定されており、医師の資格要件や施設要件も厳しくガイドラインで定められている。このように施設が限定されているため、がん登録や臨床試験の実施も容易であり、また、専門医は臨床研究に関する豊富な知識を有しているため、臨床試験の質も高い。このように、臨床研究の質を高めるためには、小児がん診療拠点病院の整備が不可欠である。わが国では成人がん診療を想定したがん診療連携病院が、がん対策基本法に基づい

て整備されている。指定要件のほとんどは小児がんについても必要なものであり、これらの要件の一部を変更し、さらに追加することで小児がん診療拠点病院を整備することは制度的にも困難なことではない。また、登録についても日本小児血液学会と日本小児がん学会で登録事業が開始されており、今後の運用のなかでさらに精度を向上させることが必要である。

#### E. 結論

小児がん臨床研究の質の向上に必要な要件について検討した。まずは診療基盤の整備を行うべきであり、そのためには小児がん診療拠点病院の整備、がん登録の充実を行うべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表等

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の質の向上に関する研究

研究分担者 齋藤明子 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  
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨 小児造血器腫瘍領域の診療の質を向上させる目的で、病態解明の為の研究や、新治療法・標準的治療法開発を目的とした臨床研究は必要不可欠である。この実現を目的として日本小児白血病リンパ腫研究グループが 2002 年に発足し、当グループで行われる各種臨床研究の質を確保する目的で、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疫学研究室は、特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携して、各種臨床研究のデータ管理の実務と方法論の研究を実施している。平成 22 年度は登録・追跡中の 16 臨床試験の質管理の実務を担当しながら、その標準化・効率化を図るための研究活動を実施した。具体的には、平成 21 年度 4 月より施行となった「臨床研究に関する倫理指針」に従い、臨床研究に関連するデータの取扱いに関する手順を個人情報保護ポリシーとして作成し整備した。臨床試験参加状況とデータの質との関連について詳細に調査し、データ管理システムの改善に役立てるよう努めている。又、当該グループが実施する監査システムや有害事象報告システムについても、中央データセンターとしての経験を活かした積極的な関与を行い、手順を見直すなど臨床研究体制全体の有機的流れを構築する為の活動を行ってきた。又、当該稀少疾患領域におけるエビデンスの創生に必要な“網羅的把握による疫学研究の発展”を実現する為の実施計画書を作成し、開始した。今後も継続して当該領域のデータ管理の基盤整備に努める。

A. 研究目的

小児造血器腫瘍性疾患の病態解明を目的とした各種研究、新治療法・標準的治療法開発を目的とした臨床研究、及び疫学研究は、当該領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として 2002 年に設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループが企画・実施する各種臨床研究の質管理の担当部門として、研究協力を行う。すなわち臨床研究より得られる結果の質を確保する為、中央データセンターとして臨床研究の企画から結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を適時に行うことにより、科学的なエビデンスの創生に努めることが我々の使命である。臨床試験のような特殊な

実験環境下で得られる研究の結果を、より広い患者集団へ適用することの妥当性を評価する為には、必要な臨床研究への参加の有無によらず、当該領域の患者集団の臨床経過を網羅的に把握し、患者集団の違いによる効果・安全性の比較が必要不可欠であることから、当該領域のより広い患者集団を対象とした前向きコホート調査の為の基盤整備に努める必要性もあるため、体制整備も行う。

B. 研究方法

1. 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内に、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO OSCR) データ管理部 JPLSG データセ

ンター(JPLSG DC)を設置し、名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究企画室 臨床疫学研究室と共同で、臨床研究の質確保を担当する。NPO OSCR でデータマネージャーを雇用し実務を担当させると共に、臨床疫学研究室の客員研究員として、臨床研究の質向上の為の方法論の研究を行わせることで育成を図る。これら一連の活動を通して、データセンターとしての標準化・効率化を図る。

2. データ管理部門として、患者の個人情報及び診療情報の保護に関するポリシーを遵守した活動を行うとともに、関係者への個人情報保護に関する啓蒙をはかる。
3. JPLSG の各種委員会(治療研究委員会、診断委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、事務局、外部検査部門)などの連携が効率的かつ円滑に行われるよう、システムの有機的整備を行う。
4. 稀少疾患であるという小児造血器腫瘍領域の特殊性、急激な少子化、及び治療成績向上を目指した層別化治療の発展に伴い、少ない症例数での臨床研究を実行可能にするためのデザインの工夫が必要不可欠であることから、統計学的方法論の研究や疫学研究の開発を行う。

(倫理面への配慮)

昨年度、臨床研究に関する倫理指針の施行に従い、データセンター業務運用に必要な患者の個人情報及び診療情報の保護方針をまとめ、ポリシーとして成文化した。本年度も継続して、倫理指針及び個人情報保護ポリシーを遵守した活動を行うことで倫理面への配慮をはかる。

C. 研究結果

1. 臨床研究の質確保

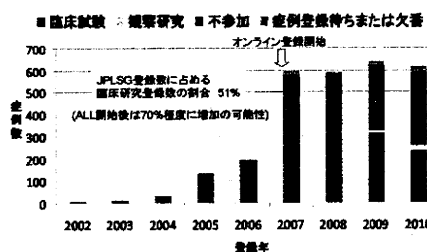
JPLSG DCとして、本年度新規に開始した2つの臨床研究を加えたのべ15臨床研究のデータ管理実務を担当した。新規の2臨床研究については、研究開始に先立ち、実施計画書/同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録システム確立、臨床研究開始説明会実施、及びイントラネットを介したデータベース構築によるデータ管理システム確立を行った。残る13臨床研究のうち本年度中に5つの臨床研究登録期間の終了に関する手続きの支援実務を担当し、その後の追跡調査とデータクリーニング作業を中心とした支援を継続中である。現在なお登録中の8研究は、症例登録、進捗管理、定期的なデータクリーニング、安全性情報管理業務を継続中である。

同時並行的に、質管理に関する研究を実施した。以下にその結果を示す。

(1) JPLSG 登録数の推移(図1)

臨床試験への参加を目的とした白血病リンパ腫を罹患する患児の JPLSG 登録数は年々増加している。特にオンライン登録が開始となった2006年以降の増加が著しい。JPLSG 登録数に占める臨床試験登録数の割合や約51%となっている。これは患者数がもっとも多い急性リンパ性白血病(ALL)の臨床試験がまだ開始していないことも大きく関与している。

図1 JPLSG登録の年次推移

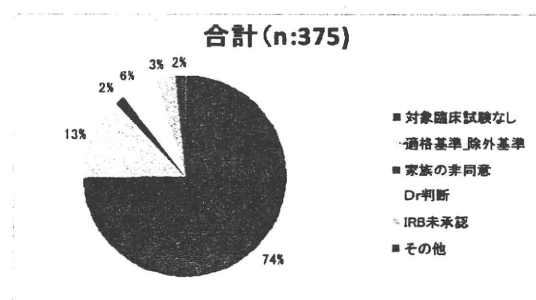




(2) 臨床試験不参加理由内訳(図 2)

JPLSG 登録例のうち、臨床試験不参加となった症例の内訳を図 2 に示す。臨床試験不参加理由の大半は“対象となる臨床試験がないこと(74%)”であり、これは前述する ALL 臨床試験がないことに由来する。これについて適格基準・除外基準に抵触する症例が 13%をしめ、この実情は診断違いに伴うものが大半を占めていた(data not shown)。尚、患者、家族の同意が得られないために臨床研究不参加となった症例は 1%と少ないことが確認された。

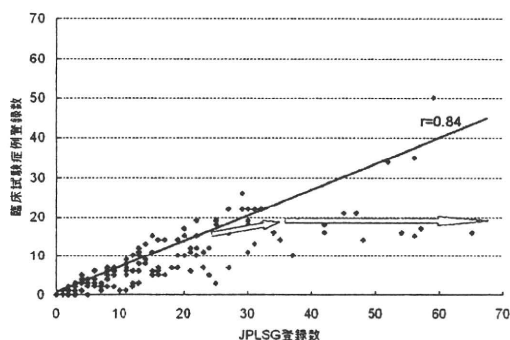
図2 臨床試験不参加理由



(3) 臨床試験への参加状況(図 3、4)

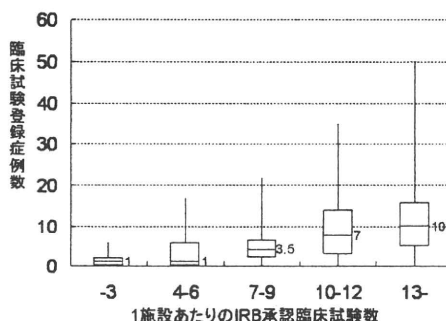
当然ながら、JPLSG 登録数と臨床試験登録数とは相関関係にある(図 3)。

図3 JPLSG登録数と臨床試験症例登録数



又、施設での臨床研究審査委員会(IRB)への臨床試験の承認取得数と臨床試験症例登録数についても相関関係が得られた(図 4)。

図4 IRB承認臨床試験数と臨床試験症例登録数

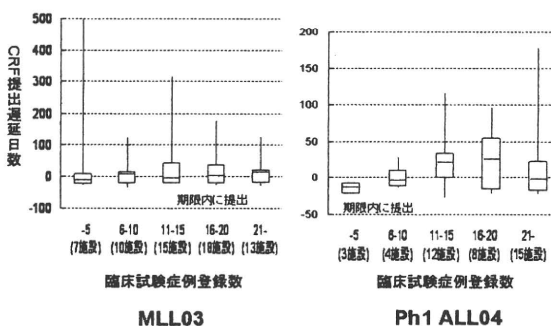


尚、臨床研究開始後 1 年目までに臨床研究への参加を表明した施設のうち 7 割の施設が、2 年目までに 8 割が IRB 承認取得を得ていることが分かった(data not shown)。

(4) 臨床試験の経験数と症例報告書(CRF)提出状況との関係について(図 5)

臨床研究への参加経験を多く踏んだ施設では、データ管理面での改善が得られているか確認する目的で、臨床試験登録数に応じて CRF の提出状況が改善されているか確認する目的で、両者の関係について、既に追跡期間に入っている 2 つの試験を対象として調査した。図 5 に示すとおり、臨床試験への参加経験の蓄積に応じて、CRF の迅速な提出に繋がるという明らかな証拠が得られなかった。参加する試験数が増えても、クリニカルリサーチコーディネーターなどの十分な雇用がままならない状況で、適時の CRF 提出が困難というこの状況を反映している可能性がある。

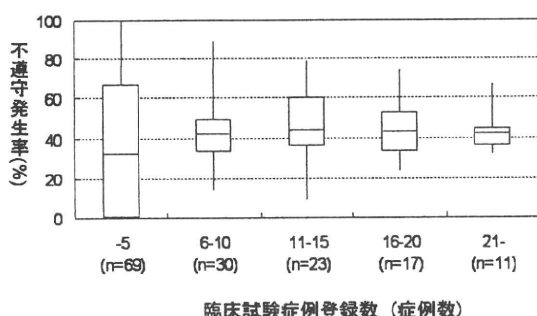
図5 症例報告書提出遅延日数



(5) 臨床試験参加経験と実施計画書不遵守発生率の関係について(図6)

現時点では、臨床試験参加経験の増加と実施計画書不遵守率の減少との間に相関は認められなかった。

図6 臨床試験症例登録数と実施計画書不遵守発生率

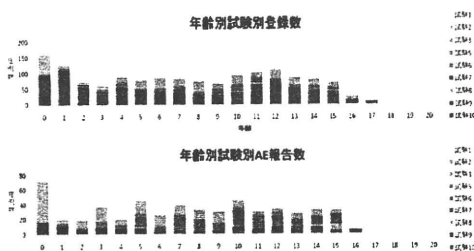


特に小児血液腫瘍性疾患領域では、これまで複数の研究グループで独自の治療が施されてきたものが統一され、リスク分類に応じた細かな試験治療・支持療法に関する規定や、検査の規定など様々な制約がある中でJPLSG 研究が開始されたことに伴い、まだ基盤整備が十分になされていないことが関与している可能性がある。

(6) 臨床試験参加経験と有害事象発生の関係について(図7, 8)

0歳児を中心とした低年齢層での有害事象の発生数が多い特徴がある(図7)。

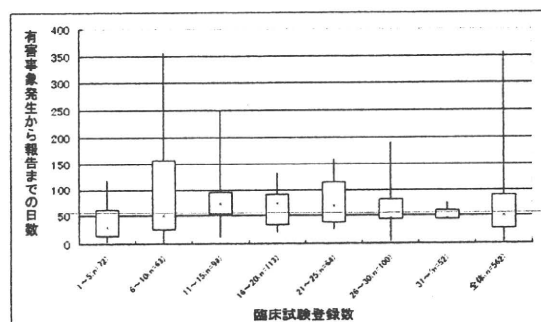
図7 年齢別：登録数と有害事象報告数(試験ごと)



又、有害事象情報は速やかな情報収集と参加施設内周知などが必要になるが、報告期限が守られていないことが多い(図8)。報告遅延日

数の中央値は50.6日であった。臨床試験登録数の多い経験豊富な施設では、有害事象報告を適時・適切に行えているのではないかという仮説を検証する為、施設の症例登録数と遅延日数の関連を調べたところ、両者の相関は見られなかった(図8)。むしろ、臨床試験症例数が少ない時期は比較的速やかな提出がなされ、症例が増える毎に報告日数の遅延が生じているようにも見える。更にある程度の症例数の蓄積が出来たところで(26~30例程度)、報告遅延日数が若干減っている傾向が見られる。

図8 有害事象発生から報告までの時期



## 2. 個人情報保護ポリシーの遵守

JPLSG 臨床研究のデータ管理、日本小児血液学会や日本小児がん学会と協力して実施中の小児造血器疾患の全数把握登録事業のデータ管理、及び今後予定している疫学研究(前向きコホート研究)のデータ管理を担当する上で、患者の個人情報及び診療情報の漏洩、混交、紛失、盗用などを防ぐ為のセキュリティ確保の方針、患者情報の不正流出の防止策、不要となった情報の取り扱い、開示の方法、研究に関わる側の情報の取り扱いなどについて具体的の方針を定め、昨年度「個人情報保護方針」を作成した。NPO OSCR データ管理部用、名古屋医療センター臨床疫学研究室用の2種類を別個に作成し、関係者

に周知・徹底を図り、本年度はそれらの規定に従い実務を行った。

### 3. JPLSG の各種委員会の効率的かつ円滑な連携の為のシステム整備

JPLSG DC は、監査委員会への資料提供や監査同行業務をサポートしている。これらの活動を通して、データの質を維持したまま、効率的な運営を実施する為の具体的な提案を行ってきた。

### 4. 臨床研究デザインの工夫及び疫学研究の開発

当該グループは研究開始当初より、臨床研究への症例登録手続きに先立ち、JPLSG 登録を行ってきた。これは主として、研究グループが診断技術向上と標準化を目指した中央診断施設への一貫した検体搬送システムを確立する意図に基づいていた。JPLSG 登録症例の中には、臨床研究の候補者であっても細かい対象に関する規定への抵触などの理由で臨床研究に参加しない症例が存在する。臨床研究不参加症例のその後の治療内容と臨床効果を把握することが出来れば、臨床研究に参加し、厳密な管理の下で規定の治療を受けた患者から得られた臨床研究結果の一般化の妥当性評価が可能となる。この点に着目し、当該領域の患者を網羅的に把握できる前向きコホート研究のシステムを確立するための実施計画書を作成し、日本小児血液学会の倫理審査承認を取得して運用が開始された。研究代表者施設の倫理審査委員会の承認取得後、2011年3月23日現在までに78施設からの臨床研究審査委員会の承認取得が得られている。今後は疾患発生動向及びそのアウトカムについて、定期的に追跡報告できるシステムの構築を進める。

### D. 考察

稀少な小児造血器疾患領域の診療の質向上を目指した病態研究や治療開発研究は、将来ある小児の福祉向上に必要不可欠であるものの、市場が小さい上に治療に伴う毒性が強いことから、営利を目的とする企業が扱づらい領域であることも事実で、医師主導の研究に頼らざるを得ない。当該領域のデータセンターが設立して8年が経過し、担当する臨床研究数も着実に増加してきている。国内には、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group; JCOG)のような歴史ある臨床研究グループを支えるデータセンターが存在し、我々の良きrole modelとなっているが、我々のグループとの決定的な違いは、“稀少疾患領域であること”、“小児という成長過程にある患者集団を対象としていることより、投薬量は時間と共に変化し、妊育性も含めた広い毒性評価を長期的に観察する必要があること”、“固形がんのような局所治療が主となることはなく、常に全身性疾患としての長期的な全身治療が必要になる”ことなどである。必然的に、調査は複雑化・煩雑化する。参加施設側の臨床研究支援体制も未だ発展途上であり、少ない小児科医師が多忙な臨床業務の傍ら、複雑な研究を行っている実情がある。その為、登録、中央診断・検査、症例経過報告などの手順は、なるべく簡便で、標準化されていることが望ましい。JPLSG 疫学研究の開始により、臨床研究のリクルートの問題や長期フォローアップとの連携が整理できる可能性がある。各種委員会の業務を中央データセンターとしてサポートする作業も含めて、実務経験を重ね、データの質を落とすことなく、業務の簡略化・標準化が図れるよう、今後も引き続き地道な努力が必要であると考えている。

#### E. 結論

臨床疫学研究室は JPLSG DC と共同で JPLSG が企画・実施している各種臨床研究の質管理の実務・研究を担当している。臨床研究支援体制整備はまだ開発途上であり、効率化・標準化を図るための地道な努力を継続して行っていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表等

(1). 岡部有貴子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、井上奈穂子、佐藤則子、竹内一美、古川佐知子、堀部敬三、齋藤明子 臨床試験調査票の質の管理に関する検討 日本臨床試験研究会 第1回学術集会 2010.1.22(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