

## 0.2. 目的とエンドポイント

### <目的>

1 歳未満に発症する急性リンパ性白血病 [ALL：急性混合性白血病 (AMLL)、急性分類不能型白血病 (AUL)、および Acute Bilineal Leukemia を含む。ただし成熟 B 細胞型白血病と T-ALL は除く]、すなわち乳児 ALL に対して、*MLL* 遺伝子再構成の有無・診断時年齢・中枢神経系 (CNS) 浸潤の有無による新たなリスク分類を導入し、リスク層別化治療の有効性及び安全性を評価する。以下、各リスク群別に目的を記す。

#### 1) 低リスク群 (LR)：*MLL* 遺伝子再構成陰性であるもの

*MLL*96/98 治療に基づき良好な治療成績を再現し、臨床像についても探索的に検討を行う。

#### 2) 中間リスク群 (IR)：*MLL* 遺伝子再構成陽性で、診断時年齢 180 日以上かつ CNS 陰性 改変 COG P9407 型化学療法の有効性と安全性を評価する。

#### 3) 高リスク群 (HR)：*MLL* 遺伝子再構成陽性で、診断時年齢 180 日未満または CNS 陽性

改変 COG P9407 型化学療法の導入による移植実施率の向上と、第 1 寛解期における同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を評価する。

※本試験では、希少疾患である乳児 ALL の本邦における正確な発症状況を把握することに加え、本試験治療の有効性及び安全性の評価について一般化可能性を評価する目的で、試験治療対象外症例を登録し、患者背景因子と治療内容の調査、及び予後の追跡を行う。

### <エンドポイント>

以下のエンドポイントの解析の対象は、特に記載がある場合を除き、試験治療対象症例である。

#### 1) プライマリーエンドポイント：

*MLL* 遺伝子再構成陽性群 (中間リスク群および高リスク群) の 3 年無イベント生存率 (EFS)

#### 2) セカンダリーエンドポイント：

① 寛解導入率、および寛解導入療法 1 コース後の M1 marrow 率

② EFS および全生存率 (OS) (各々 1 年、3 年、5 年)

③ 中間リスク群および高リスク群における試験治療完遂率、および高リスク群における第 1 寛解期の同種造血幹細胞移植遂行率

④ 高リスク群移植症例におけるブスルファン血中濃度と移植関連有害事象発生率との相関

⑤ CTCAE ver3.0 grade 3 以上の有害事象発生率

⑥ 試験治療対象外症例における EFS および OS (各々 3 年、5 年)

※ ①および②については試験治療対象症例全体の他、*MLL* 遺伝子再構成の有無別、各リスク群別、初期プレドニゾン (PSL) 反応性別、微小残存病変 (MRD) レベル別、その他既知の予後因子 (診断時年齢、診断時白血球数、CNS 浸潤、*MLL* 関連キメラ遺伝子の種類、免疫学的形質など) 別の解析も行う。

## 0.3. 試験治療対象

診断時 1 歳未満 (診断時年齢 30 日以内の場合は在胎週数 36 週 0 日以上) の急性リンパ性白血病 (ALL)

の初発未治療例。本試験では、急性混合性白血病(Acute Mixed Lineage Leukemia、AML)、急性分類不能型白血病(Acute Undifferentiated Leukemia、AUL)、およびAcute Bilineal Leukemia(ただし、形態的に骨髄芽球比率がリンパ芽球比率を上回る場合や、T-ALLの基準を満たす芽球を認める場合は、除外する)も対象とする。なお、ALLのうち成熟B細胞型白血病とT-ALL、AMLのうちT-ALLの基準を満たすものやリンパ球抗原陽性AMLの場合は対象としない。

#### 0.4. 試験治療計画概要

- ・本試験は試験治療対象のすべての症例に共通のプレドニゾロン(PSL)単独先行投与相と、各リスク群別の多剤併用化学療法(高リスク群の場合は、更に同種造血幹細胞移植)からなる。
- ・MLL-10に登録された試験治療対象症例全例に対して、7日間の「PSL単独先行投与」を行う。
- ・その後、治療開始後8日目(day 8)に、診断時の日齢、MLL遺伝子再構成の有無(FISH法で確認する)、CNS浸潤の有無により、3群(低リスク群、中間リスク群、高リスク群)に分類した上でリスク別登録を行い、登録されたリスク群ごとに層別化治療を行う。

##### 1) 低リスク群(LR)

- ・レジメンAが割付けられ、「寛解導入療法A」および「早期強化療法A」を行う。早期強化療法A終了後に寛解判定を行い、非寛解であった場合には、試験治療中止とする。
- ・完全寛解の場合には更に「強化療法A-I」、「強化療法A-II」、「再寛解導入療法A」、「維持療法A」を行い、試験治療完了とする。強化療法A-I以降、試験治療完了前に再発した症例については、試験治療中止とする。

##### 2) 中間リスク群(IR)および高リスク群(HR)

- ・レジメンBが割付けられ、「寛解導入療法B」および「早期強化療法B」を行う。早期強化療法B終了後に寛解判定を行い、非寛解であった場合には試験治療中止とする。
- ・完全寛解の場合には更に、「再寛解導入療法B」を行う。完全寛解例に対する「再寛解導入療法B」の終了後は、リスク群別に以下の治療を追加する。
  - ① 中間リスク群(IR)に対しては、「後期強化療法B」、「維持療法B-I」、「維持療法B-II」を行い、試験治療完了とする。試験治療完了前に再発した症例については、試験治療中止とする。
  - ② 高リスク群(HR)に対しては、「同種造血幹細胞移植」を行い、試験治療完了とする。同種造血幹細胞移植は、原則として「再寛解導入療法B」終了後に行う。ただし、ドナーが得られない、患者の代諾者が幹細胞移植を受けることを拒否するなど、何らかの理由で同種造血幹細胞移植ができない場合には、中間リスク群と同様に、後期強化療法B、維持療法B-I、維持療法B-IIを行い、試験治療完了とする。試験治療完了前に再発した症例については、試験治療中止とする。なお、本計画書で規定された時期に同種造血幹細胞移植が行われなかった場合に、その後の状況の変化(骨髄バンクにてドナーが得られた、患者代諾者の意思が変わったなど)によって同種造血幹細胞移植が行い得る場合には、試験治療完了前に限り、これを実施することを許容する。この場合、当該症例は同種造血幹細胞移植を行い、試験治療完了例として扱う。

<試験治療レジメン>

全リスク群に共通(リスク判定前) : PSL 単独先行投与

PSL 60 mg/m<sup>2</sup>/日、1日3回分服(PO/NG) day 1-7

低リスク群(LR) : MLL 遺伝子再構成陰性

寛解導入療法 A

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	10 mg/m <sup>2</sup> , 1日2回分服	day 8 - 21
PSL	PO/NG	60 mg/m <sup>2</sup> , 1日3回分服	day 22 - 35 その後漸減中止
VCR	IV(push)	0.05 mg/kg	day 8, 15, 22, 29
CPA	IV(1h)	1200 mg/m <sup>2</sup>	day 9
DXR	IV(1h)	25 mg/m <sup>2</sup>	day 10, 12
L-aspl	IV(4h)	10000 IU/m <sup>2</sup>	day 22, 24, 26, 29, 31, 33
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	診断時月齢(m) : <3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg ≥3m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg	day 8, 22

早期強化療法 A

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VP-16	IV(2h)	100 mg/m <sup>2</sup>	day 1 - 4
Ara-C	IV(4h)	500 mg/m <sup>2</sup>	day 1 - 4
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	寛解導入療法 A と同じ	day 1

強化療法 A-I : 低リスク群(LR)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV(24h)	3000 mg/m <sup>2</sup> を24時間かけて	day 1, 15, 29,
LV	IV	15 mg/m <sup>2</sup> /回を6時間おき。MTX 開始後42時間(T=42h)より開始し、MTX 血中濃度が0.2 μM未滿になるまで続ける。	day 3, 17, 31
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	強化 A-I 開始時月齢(m) : <3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg 3m-<12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1, 15, 29
PSL	PO/NG	60 mg/m <sup>2</sup> , 1日3回分服	day 1 - 3, 15 - 17, 29 - 31
CPA	IV(1h)	500 mg/m <sup>2</sup>	day 2, 16, 30
L-aspl	IV(4h)	10000 IU/m <sup>2</sup>	day 2, 16, 30

強化療法 A-II : 低リスク群(LR)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV(push)	0.05 mg/kg	day 1, 8, 15
DNR	IV(1h)	25 mg/m <sup>2</sup>	day 1, 8, 15
Ara-C	IV(1h)	60 mg/m <sup>2</sup>	day 2-7, 9-14
6-MP	PO/NG	75 mg/m <sup>2</sup>	day 1 - 14
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	強化 A-II 開始時月齢(m) : <3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg 3m-<12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1, 15

再寛解導入療法 A : 低リスク群 (LR)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	10 mg/m <sup>2</sup> , 1日2回分服	day 1 -14
PSL	PO/NG	60 mg/m <sup>2</sup> , 1日3回分服	day 15 -28, その後漸減中止
VCR	IV (push)	0.05 mg/kg	day 1, 8, 15, 22
CPA	IV (1h)	1200 mg/m <sup>2</sup>	day 2
DXR	IV (1h)	25 mg/m <sup>2</sup>	day 3, 5
L-asp	IV (4h)	10000 IU/m <sup>2</sup>	day 15, 17, 19, 22, 24, 26
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	再寛解導入 A 開始時月齢 (m) : 3m- < 12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥ 12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1, 15, 29
VP-16	IV (2h)	100 mg/m <sup>2</sup>	day 29 - 32
Ara-C	IV (4h)	500 mg/m <sup>2</sup>	day 29 - 32

維持療法 A : 低リスク群 (LR)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
6-MP	PO/NG	75 mg/m <sup>2</sup> , 分1	day 1-14, 29-42, 57-70
MTX	PO/NG	30 mg/m <sup>2</sup> , 分1	day 1, 8, 29, 36, 57, 64
VP-16	IV (2h)	150 mg/m <sup>2</sup>	day 14, 42
Ara-C	IV (4h)	200 mg/m <sup>2</sup>	day 14, 42
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	各サイクル開始時月齢 (m) : 3m- < 12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥ 12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1, 29
PSL	PO/NG	60 mg/m <sup>2</sup> , 1日3回分服	day 71 - 84
VCR	IV (push)	0.05 mg/kg	day 71, 78, 85
ID-MTX	IV (5h)	300 mg/m <sup>2</sup>	day 71

上記 13 週のサイクルを計 4 回 (~80 週まで) 繰り返す

寛解導入療法B：中間リスク群(IR)および高リスク群(HR)共通

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	6 mg/m <sup>2</sup> , 1日2回分服	day 8-28 その後漸減中止
VCR	IV(push)	0.05 mg/kg	day 8, 15, 22, 29
Ara-C	IV(30分)	75 mg/m <sup>2</sup>	day 8 - 21
DNR	IV(1h)	30 mg/m <sup>2</sup>	day 8, 9
L-aspl	IV(1h)	10000 IU/m <sup>2</sup>	day 15, 18, 22, 25, 29, 32
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	診断時月齢(m) : <3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg ≥3m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg	day 8, 29 ※CNS陽性の場合は day 22 も行う。
DIT Ara-C, HDC	IT	全例 : Ara-C 15 mg, HDC 10 mg	day 15

早期強化療法B：中間リスク群(IR)および高リスク群(HR)共通

薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV(24h)	400 mg/m <sup>2</sup> を30分, その後3600 mg/m <sup>2</sup> を23.5時間かけてIV	day 1, 8
LV	IV	15 mg/m <sup>2</sup> /回を6hおき。 MTX 開始後 42 時間(T=42h)より開始し, MTX 血中濃度が 0.2 μM 未満になるまで続ける。	day 3, 10
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	診断時月齢(m) : <3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg ≥3m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg	day 1, 8
VP-16	IV(2h)	100 mg/m <sup>2</sup>	day 15 - 19
CPA	IV(30分)	300 mg/m <sup>2</sup>	day 15 - 19
HD-Ara-C	IV(3h)	3000 mg/m <sup>2</sup> /回, 4回(12hおき)	day 29 - 31
L-aspl	IM	6000 IU/m <sup>2</sup>	day 31
G-CSF	IV/SC	添付文書通り	day 20, 32 よりそれぞれ開始する。連日

再寛解導入療法B：中間リスク群(IR)および高リスク群(HR)共通

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	10 mg/m <sup>2</sup> , 1日2回分服	day 1 - 7, 15 - 21
VCR	IV(push)	0.05 mg/kg	day 1, 8, 15
DNR	IV(30分)	再寛解導入B開始時月齢(m) : <6m 1.7 mg/kg 6m - <9m 2.1 mg/kg ≥9m 2.6 mg/kg	day 1, 2
CPA	IV(30分)	250 mg/m <sup>2</sup> /回, 1日2回(12hおき)	day 3, 4
L-aspl	IM	6000 IU/m <sup>2</sup>	day 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	再寛解導入B開始時月齢(m) : <3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg 3m-<12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1, 15
G-CSF	IV/SC	添付文書の通り	day 5 より連日

後期強化療法 B : 中間リスク群 (IR)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV (24h)	400 mg/m <sup>2</sup> を 30 分, その後 3600 mg/m <sup>2</sup> を 23.5 時間かけて IV	day 1, 8
LV	IV	15 mg/m <sup>2</sup> /回を 6h おき。 MTX 開始後 42 時間 (T=42h) より開始し, MTX 血中濃度が 0.2 μM 未満になるまで続ける。	day 3, 10
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	後期強化 B 開始時月齢 (m) : < 3m MTX 3 mg, Ara-C 6 mg, HDC 10 mg 3m- < 12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥ 12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1
VP-16	IV (2h)	100 mg/m <sup>2</sup> /日	day 15 - 19
CPA	IV (30 分)	300 mg/m <sup>2</sup> /日	day 15 - 19
HD-Ara-C	IV (3h)	3000 mg/m <sup>2</sup> /回, 4 回 (12h おき)	day 29 - 31
L-aspl	IM	6000 IU/ m <sup>2</sup>	day 31
G-CSF	IV/SC	添付文書の通り	day 20, 32 よりそれぞれ開始する。連日

維持療法 B-I : 中間リスク群 (IR)

サイクル#1, #3, #5 :

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	6 mg/m <sup>2</sup> , 1 H 2 回分服	day 1 - 5
VCR	IV (push)	0.05 mg/kg	day 1
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	各サイクル開始時月齢 (m) : 3m- < 12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥ 12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1
6-MP	PO/NG	75 mg/m <sup>2</sup> , 分 1	day 8 - 28
IV-MTX	IV (push)	20 mg/m <sup>2</sup>	day 8, 15, 22

サイクル#2, #4 :

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	6 mg/m <sup>2</sup> , 1 日 2 回分服	day 1 - 5
VCR	IV (push)	0.05 mg/kg (day 1)	day 1
TIT (MTX, Ara-C, HDC)	IT	各サイクル開始時月齢 (m) : 3m- < 12m MTX 6 mg, Ara-C 12mg, HDC 10 mg ≥ 12m MTX 8 mg, Ara-C 20 mg, HDC 15 mg	day 1
6-MP	PO/NG	75 mg/m <sup>2</sup>	day 8 - 21
IV-MTX	IV (push)	20 mg/m <sup>2</sup> /回	day 8, 15
VP-16	IV (2h)	100 mg/m <sup>2</sup> /回	day 22 - 26
CPA	IV (30 分)	300 mg/m <sup>2</sup> /日	day 22 - 26
HD-Ara-C	IV (3h)	3000 mg/m <sup>2</sup> /回, 4 回 (12h おき)	day 43 - 45
L-aspl	IM	6000 IU/m <sup>2</sup>	day 45
G-CSF	IV/SC	添付文書の通り	day 27, 46 よりそれぞれ開始する。連日。

維持療法 B-II : 中間リスク群 (IR)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO/NG	6 mg/m <sup>2</sup> , 1日2回分服	day 1 - 5, 29 - 33, 57 - 61
VCR	IV (push)	0.05 mg/kg	day 1, 29, 57
IT-MTX	IT	各サイクル開始時年齢 (y) : < 1y MTX 6 mg 1 - < 2y MTX 8 mg ≥ 2y MTX 10 mg	day 1
6-MP	PO/NG	75 mg/m <sup>2</sup> , 分1	day 8 - 28, 36 - 56, 64 - 84
MTX	PO/NG	20 mg/m <sup>2</sup> , 分1	day 8, 15, 22, 36, 43, 50, 64, 71, 78

上記12週のサイクルを計5回(～112週まで)繰り返す

同種造血幹細胞移植 : 高リスク群 (HR)

day -14 前後 ブスルファン (BU) 試験投与 : 0.6 mg/kg、2時間 IV [精密持続 IV (横ポンプ) で]  
 day -8, -7, -6, -5 ブスルファン (BU) : 2時間 IV、6時間毎に投与  
 day -4 エトポシド (VP-16) : 60 mg/kg、12時間 IV  
 day -3, -2 シクロホスファミド (CPA) : 60 mg/kg、2時間 IV  
 day 0 同種造血幹細胞移植

0.5. 試験治療対象症例の予定登録数と試験期間

予定登録数 : MLL 遺伝子再構成陽性群 55 例 (中間リスク群 20 例、高リスク群 35 例)  
 ※ MLL 遺伝子再構成陰性群 (低リスク群) の予想登録数 ; 15 例  
 総試験期間 : 2010 年 X 月 X 日 ～ 2019 年 X 月 X 日 (計 9 年間)  
 登録期間 : 2010 年 X 月 X 日 ～ 2014 年 X 月 X 日 (4 年間)  
 追跡期間 : 2014 年 X 月 X 日 ～ 2019 年 X 月 X 日 (登録期間終了後 5 年)



「小兒血液腫瘍疫学研究実施計画書」



*JPLSG*

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

# 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における 小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究

## 実施計画書

ドラフト (ver. 0) :	2008年 9月 15日
ドラフト (ver. 0.1) :	2008年 10月 12日
ドラフト (ver. 0.2) :	2009年 3月 31日
JPLSG 運営委員会承認 (ver. 0.3) :	2009年 4月 5日
日本小児血液学会審査提出(ver. 1.0) :	2009年 5月 20日
日本小児血液学会審査提出1(ver. 1.1) :	2009年 12月 24日
日本小児血液学会審査提出2(ver. 1.2) :	2010年 3月 24日
日本小児血液学会審査最終承認(ver. 1.2) :	2010年 4月 23日
JPLSG 運営委員会承認 (ver. 1.3) :	2010年 10月 9日
日本小児血液学会審査最終承認(ver. 1.3) :	2010年 10月 19日

## 目次

1. 背景	1
2. 研究の目的と意義	3
3. 本研究が準拠すべき法令、規範、ガイドラインなど	5
4. 対象の選択	6
5. 方法	6
6. 評価項目、評価スケジュール	7
6.1. JPLSG 登録時の評価項目	7
6.2. 追跡調査時の評価項目(1回/年)	10
7. 研究期間	11
8. 予想される利益と不利益	11
9. 患者に対するインフォームドコンセント、説明同意文書	11
10. 健康被害の補償	12
11. 余剰検体等の保存、分譲、破棄	12
12. 患者の個人情報取り扱いに関する方法	12
13. 遺伝情報の開示に関する考え方	16
14. 研究成果の発表	16
15. データの二次利用	16
16. 試料の保管方法、期間	16
17. 研究組織	17
17.1. 研究グループ	17
17.2. 研究事務局	18
17.3. 参加施設	19
17.4. JPLSG E-DMS on line (JPLSG オンライン登録システム) 作成	19
18. 研究資金の拠出先及び利益相反に関する事項	19
19. 参考文献	19
20. 付録	19

## 1. 背景

白血病やリンパ腫など、小児及び青年の血液腫瘍性疾患は、稀で難治のものが多く含まれている。近年、小児及び青年の血液腫瘍性疾患の生存率は、劇的に改善してきているものの、その生存者には、治療から数カ月または数年経過した後も、再発の危険性が残り、治療に伴う副作用が持続したり、新たに出現したりする可能性があることから、綿密かつ長期的な追跡が必要不可欠であると考えられている<sup>1)</sup>。諸外国でも既にこの認識において、様々ながん登録データベースが整備されている<sup>2)</sup>。

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group : JPLSG)は、小児の白血病及びリンパ腫の治療成績向上と患児の生活の質の向上を目的に全国の小児血液専門医が集結し、2003年に組織された(<http://www.jpmsg.jp/>)。JPLSGは、この目的を達成するために、以下の事業を行うことについて規約の中で定めている。

- (1) 本邦における質の高い臨床研究を行うための基盤整備。
- (2) 本邦の各小児白血病研究グループ(各研究グループ)間の共同治療研究。
- (3) 小児白血病およびリンパ腫の診断、病態解明に関する研究。
- (4) その他、目的を達成するために必要な事業。

上記の事業を遂行するために、JPLSGでは、以下の13の治療研究委員会；乳児白血病、リンパ腫、急性骨髄性白血病(Acute Myeloblastic Leukemia: AML)、慢性骨髄性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia: CML)、急性リンパ性白血病(Acute Lymphoblastic leukemia: ALL)、再発急性リンパ性白血病(再発ALL)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Philadelphia positive ALL: Ph1-ALL)、若年性骨髄単球性白血病(Juvenile Myelomonocytic Leukemia: JMML)、造血幹細胞移植(Stem Cell Transplantation: SCT)、ランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell histiocytosis: LCH)、血球貪食性リンパ組織球症(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: HLH)、一過性骨髄異常増殖症(Transient abnormal myelopoiesis: TAM)、長期フォローアップ委員会 を設置し、各委員会で病態解明や新しい治療法の開発を目的とした臨床研究を立案し、実施してきた。これらJPLSG内で実施される臨床研究の質を確保する為に、患者の病態を正確に把握する為の検査や診断を厳密かつ標準化して行うことが必要不可欠であり、以下の3つの診断研究委員会；免疫学的診断委員会、病理学的診断委員会、分子・細胞遺伝学的診断委員会を設置し、各治療委員会で研究を診断学的側面からサポートしている。

一方、小児血液疾患を対象として、2006年1月以降に診断された患者情報と疾患名の登録と、生存のみのフォローアップを含めた小児血液疾患の全数把握のための調査が日本小児血液学会により実施されている。日本小児血液学会会員が所属する全施設が対象となり、本邦において発生する小児血液疾患の全数把握に極めて近い情報を得ることが期待されている(3)。小児血液疾患の全数把握を目的とした調査は、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データセンターが業務委託を受け、名古屋医療センター臨床研究センター 臨床疫学研究室と共同で、一元的に管理を担当している。JPLSGでは、JPLSG内で実施される臨床研究への参加見込み症例を対象として、2003年6月よりJPLSG研究参加登録(以降、JPLSG登録と記す)の受付を開始しはじめた。当時から、JPLSG登録と、日本小児血液学会による小児血液疾患全数把握調査事業への登録手順を連動させて、重複登録や登録漏れなどの問題回避や、対象医療機関への業務負担の軽減などへの便宜を図ってきた。そこで、本研究においても以下の様に、これまでのシステムを流用することにより、研究の効率化と情報の網羅的収集を目指す。JPLSG登録と日本小児血液学会による小児血液疾患全数把握調査の流れを以下に示す。

- (1) JPLSG会員施設内で、小児血液腫瘍性疾患症例(疑診を含む)を認めた場合、JPLSG研究参加への同意

を得た上でJPLSG登録を行う。



(2) JPLSG登録例のうち、JPLSG中央診断/検査への同意が得られた症例については、JPLSG登録番号を用いて中央診断検査施設へ検体を送付し、確定診断を得る。



(3) 診断確定がなされた症例について、JPLSG内で行われている臨床研究への参加の可否を決定すると共に、日本小児血液学会による小児血液疾患全数把握調査への登録作業を必須とする。

JPLSG内で臨床研究を企画、あるいは計画された臨床研究を実施する際に、以下に示すような問題が発生し得る。

- (1) 臨床研究を計画するだけの十分な根拠が存在しないような特殊な病態を有する稀少疾患である為に臨床研究が企画できない。
- (2) 合併症や臓器障害を有する為に、計画されたJPLSG臨床研究の適格・除外基準に抵触し、臨床研究対象となり得ない。
- (3) 医療機関・担当医・患者側の要因により、臨床研究への参加が出来ない。

これらの症例はいずれも臨床研究対象外となり、疾患の特性や病態に関与する因子をはじめ、治療内容、予後、合併症など一切の情報を収集することが出来ない。難治性稀少疾患としての小児・青年期における血液腫瘍性疾患の治療成績の向上と、患者の生活の質の向上（より良く生きる）を図るには、小児疾患登録で把握できる疾患の発生頻度、年次推移、地域差など、小児血液疾患全数把握調査で収集できる情報に加えて、疾患の病態に応じて施される治療内容の実態調査と、その臨床効果、治療早期の毒性、及び成長障害・妊孕性といった小児・青年患者への治療後の重要な課題ともいえる長期的安全性の把握が必要不可欠である(1)。これらを可能な限り網羅的に把握し、分析して仮説を立て、将来的にはその仮説を検証するような研究に役立てることが、本領域の発展に繋げる為に極めて重要であると言える。更に、JPLSG内で施行される臨床研究結果(臨床的効果、及び安全性評価)の妥当性・一般化可能性(外挿性)を評価する上で、臨床研究不参加者を含めた臨床現場からの診療情報を収集し、分析・評価できる環境を整備することは極めて重要となる。いわゆる“がん登録事業”に分類されるような、日本小児血液学会による小児血液疾患全数把握調査事業と、本研究が性質を異とするのは、まさにこの点である。一般的ながん登録と疫学研究の違いについては、厚生労働省のホームページ内に記載されている“「疫学研究に関する倫理指針」とがん登録事業の取扱いについて”。厚生労働省。(オンライン), 入手先(<http://www-bm.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin3.html>), (参照2009-05-20)に記載されている。がん登録は『医療機関からデータを収集して整理する保健事業の一環であり、がん罹患率、診断時の病巣の広がり(臨床進行度)、受療状況、がん患者の生存率などの指標を定例的に計測し、公表する』ことに主眼が置かれ、『分析して仮説をたて、検証する』という作業は含まれていない。本研究は、この後者の要素を取り入れた疫学的研究として実施する。

図1に、JPLSG及び日本小児血液学会で把握される小児血液腫瘍性疾患の範囲について示す。2009年10月15日現在の主な疾患に関する日本小児血液学会登録数とJPLSG登録数は表1のようにになっている。日本小児血液学会登録施設は233施設、JPLSG参加施設は178施設である。JPLSG参加施設となっていない55施設が日本小児血液学会登録施設に含まれている為、JPLSG登録数は日本小児血液学会登録数を下回っている。なお、JPLSG参加施設でありながら日本小児血液学会登録施設となっていない施設は2施設存在す

るが、いずれもJPLSG臨床研究参加登録が行われていない。疾患別に見ると、急性リンパ性白血病は、JPLSG登録数が極めて少なく、日本小児血液学会で把握される疾患登録数との乖離が大きい。これは実施されている臨床研究が、ごく一部の病型のみを対象としていることによる。これに対して、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫などは、既にJPLSG内で統一臨床研究が計画され、実施されているため、日本小児血液学会で把握される疾患登録数と、JPLSG登録数又はJPLSG内で実施される臨床研究参加症例数との乖離が少ない。

前述のように、稀少疾患であるが故にこれまでのエビデンスの蓄積がなく、その結果として臨床研究の企画自体がままならない領域もある。小児血液腫瘍性疾患の発生数、病態、患者背景因子、治療内容と臨床効果、安全性評価に関する情報を経時的に蓄積し、分析して仮説をたて検証する作業が可能となれば、国内の小児血液腫瘍性疾患のエビデンス創出の為に極めて貴重な情報源となる。

図 1. JPLSG と日本小児血液学会で把握される小児血液腫瘍性疾患の適用範囲

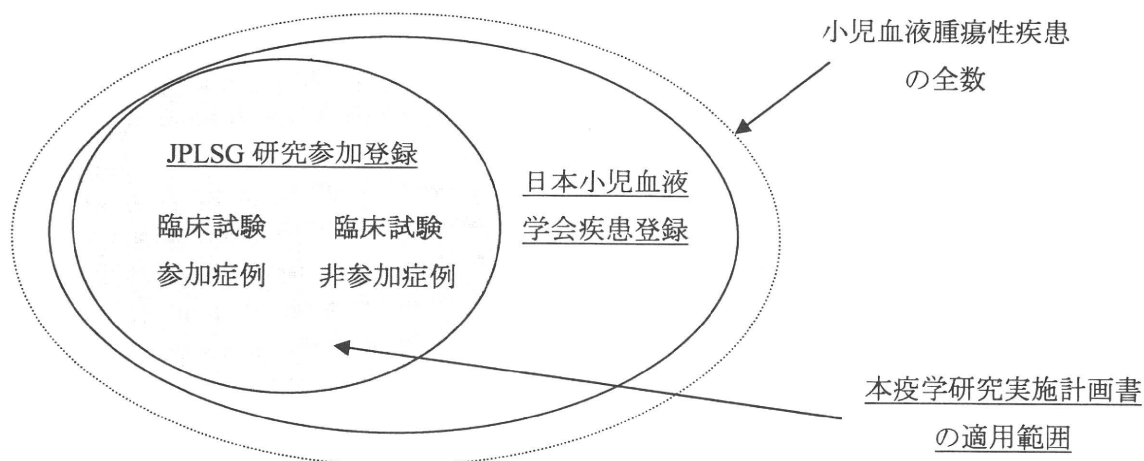


表 1. JPLSG と日本小児血液学会で把握できる小児血液腫瘍性疾患数(2009年10月15日現在)

診断名	2007年				2008年			
	日本小児血液学会疾患登録	日本小児血液学会疾患登録例かつJPLSG登録例	日本小児血液学会疾患登録例かつJPLSG登録例のうち		日本小児血液学会疾患登録	日本小児血液学会疾患登録例かつJPLSG登録例	日本小児血液学会疾患登録例かつJPLSG登録例のうち	
			JPLSG臨床研究参加	不参加の内訳			JPLSG臨床研究参加	不参加の内訳
急性リンパ性白血病	477	178	37	141	408	148	26	122
急性骨髄性白血病	158	114	98	16	143	126	118	8
まれな白血病	7	1	1	6	5	4	1	3
非ホジキンリンパ腫	120	96	87	9	110	88	75	13
ホジキンリンパ腫	20	15	0	15	17	10	0	10

## 2. 研究の目的と意義

本研究において、JPLSG会員の所属する施設で診断された小児血液腫瘍性疾患患者を対象として、患者背景因子に関する情報、細分類名や病因等を含む疾患名、施された治療内容、臨床的効果、安全性情報、及び転帰に関する調査を、前向きかつ継続的に実施する。これにより、本邦における小児血液腫瘍性疾患の発生数、患者背景因子、治療内容と臨床効果、安全性評価に関する情報を年次推移と共に蓄積することが可能となる。収集された情報を分析・評価することにより、ここから得られた仮説を検証するために臨床研究を計画するなど、国内の小児血液腫瘍性疾患患者の診療の向上に役立てることを目的とした研究への有意義な活用に役立てられるようなシステムを構築し、社会的還元を果たすことを目標

とする。

本システムの特異性と重要性を以下に示す。

- (1) JPLSG 登録症例のうち、JPLSG 臨床研究参加症例と JPLSG 臨床研究不参加症例の双方の情報を保有できる点。

JPLSG 臨床研究参加症例のデータから科学的根拠を導き、JPLSG 臨床研究不参加症例のデータと比較することにより、JPLSG 臨床研究で得られた結果の一般化可能性(外挿性)、頑健性などを確認できる。更に、診療実態を網羅的に把握できることにより、JPLSG 臨床試験デザインの妥当性や実施可能性を検討出来る点が強みである。

- (2) 再発・増悪症例の発生数と年次推移、及びその診療実態と効果について把握できる点。

日本小児血液学会が主催する疾患登録システムにより、初発の血液腫瘍性疾患の発生数と年次推移を把握することが出来る。しかし、再発・増悪症例の発生数と年次推移、及びその後の診療実態と効果、安全性の情報は当該システムの調査対象外であり、把握できないのが実情である。本研究システムを用いて、再発・増悪症例に対しても初発時と同様に、発生数、患者背景因子の特徴、リスク要因の検討、治療内容と効果・安全性などの検討を行い、再発・増悪症例の治療成績向上に役立てることが可能となる。

- (3) JPLSG 診断研究委員会を中心となつて行う、中央診断や中央検査を採用する点。

疾患の特性を正確に把握し、診療情報として活用する上で、病理学的、免疫学的、分子・細胞遺伝学的診断は極めて重要な意味を持つ。JPLSG 臨床研究参加症例については、臨床試験参加の必要条件となる適格・除外条件の確認や、試験治療を選択するためのリスク分類を行う上で、適切な病態把握が必要となる。JPLSG 臨床研究不参加症例についても、患者診療の最適化を行う上で、正確な病態把握が必要不可欠である。中央診断・検査実施施設に検体を集約して評価されることにより、診断経験の蓄積に基づく着実な診断技術の向上につながり、その結果より正確な診断を、迅速に現場にフィードバックすることが可能となる。これにより、臨床試験遵守率の向上や、患者診療の最適化が期待できる。当該医療機関で同様の検査を行っている場合は、当該医療機関の検査結果と中央診断施設からの検査結果の一致度を比較し合うことにより、最終的には国内全体における小児血液腫瘍性疾患の診断・検査技術の精度向上にもつながる効果が期待できる。

- (4) 余剰検体の二次利用に伴う利点。

中央診断・検査用に提出された検体のうち、余剰検体の保存と二次利用に関する患者及び/又は代諾者からの同意が得られているものに関しては、JPLSG が定める検体保存センターに送付され、保管される。これらの余剰検体を用いた基礎研究やトランスレーショナルリサーチが計画されると、JPLSG 運営委員長の指示の下で、JPLSG 研究審査委員会や運営委員会での審議、及び当該研究の代表者が所属する医療機関における Institutional review board (IRB、機関審査委員会)や倫理審査委員会などでの審議を経た上で、承認が得られた場合に限り、検体の研究利用が可能となる。小児血液腫瘍性疾患の病態解明と治療法の改善研究の活性化により、当該領域の診療向上が期待できる。

- (5) 本邦の小児又は青年血液腫瘍性疾患症例の多くが網羅できる可能性を秘めている点。

表 1 に示す現状に基づき、本システムを利用することによって、本邦の小児又は青年血液腫瘍性疾患の大半を網羅し得る可能性が秘められていることが分る。更に前方視的に詳細に調査を行うというデザインを採用することにより、後方視的調査に比し、精度の高いデータを、適時に漏れなく得られる可能性が高まる。



### 3. 本研究が準拠すべき法令、規範、ガイドラインなど

本研究の対象は、小児血液腫瘍性疾患を有する症例のうち、本人及び/又は代諾者から本研究参加への同意が得られたJPLSG登録例、すなわちJPLSG臨床研究参加症例、及びJPLSG臨床研究不参加症例の両者である。尚、参加可能なJPLSG臨床研究が存在しない場合は、臨床研究不参加症例として扱う。本研究が遵守すべき法令、規範、ガイドラインは以下の通りである。

(1) 「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日制定、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省)

本研究参加症例のうち、特にJPLSG臨床研究参加症例については、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として、新たな治療方法などの有効性・安全性を調べる目的で、被験者に対して実施される介入を含んだ医学系研究、すなわち人を対象とする「臨床研究」の対象者となることから、当該指針の適用範囲となり、これを遵守して行う。

(2) 「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日制定、平成12年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成19年8月16日全部改正、文部科学省、厚生労働省)

本研究参加症例はJPLSG臨床研究参加・不参加に関わらず、全例当該指針の対象となる為、これを遵守して行う。但し、JPLSG臨床研究参加症例については(1)に前述した通り治療介入を伴うことから、「臨床研究に関する倫理指針」の対象となり、「疫学研究に関する倫理指針」と異なる規定がある場合は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。一方、JPLSG臨床研究不参加症例に関しては、各医療機関で施された診断・治療等の医療行為について、診療録等診療情報を収集・集計して当該方法の有効性・安全性を評価するという疫学研究の特性を有するため、全面的に「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲となり、これを遵守して行う。

(3) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日制定、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第一号)

本研究実施計画書に記載され、直接解析結果が被験者への診療に適用されるリスク分類に関与する病理所見や因子は、当該指針の対象とはならない。中央診断・検査の余剰検体として余剰検体センターに保存された検体が、その後二次的に基礎研究やトランスレーショナル研究へ利用される場合においては、現時点では、遺伝的素因の関与が明らかでない血液腫瘍性疾患の腫瘍細胞または組織を対象として行う探索的研究の位置づけのみ想定している。得られる情報は、主に病勢を把握するものであり、遺伝に関する情報を収集するものではないため、現時点では当該指針の対象となる研究ではないと考えるが、将来的に当該指針の適応となる事例が発生する際には、本指針に従った規約や手順書を整備し、遺伝カウンセリング設置など十分な体制を整備をした上で対応する。

(4) 「個人情報の保護に関する法律」(平成15年5月30日法律第57号)

(5) 「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」(平成10年12月16日厚生科学審議会先端医療技術評価部会(答申))

(6) ヘルシンキ宣言(1964年6月 ヘルシンキ、フィンランドで採択、1975年10月、東京、日本で修正、1983年10月 ベニス、イタリアで修正、1989年9月 九龍、香港で修正、1996年10月 サマーセットウェスト、南アフリカで修正、2000年10月 エジンバラ、スコットランドで修正、2002年10月 ワシントン、アメリカ合衆国で修正、2004年10月 東京総会、日本で修正、2008年10月 ソウル総会、韓国で修正)

本研究が人間を対象とした医学研究に相当することから、これに関わる倫理的原則を遵守し、慎重に

研究を行う必要があると考える。その他、社会的状況の変化に対応する為、適宜本項の見直しを行う。

#### 4. 対象の選択

JPLSG参加施設のうち、本研究実施計画書について、IRB又は倫理審査委員会の承認が得られた施設を研究対象施設とする。研究対象施設のうち、20歳未満の初発小児血液腫瘍性疾患、及び既発小児血液腫瘍性疾患患者(再発・増悪症例を含む)で初発時20歳未満の症例のうち、本研究実施計画書に記載する研究への参加について、患者及び/または代諾者(当該研究対象者の法定代理人等患者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)より文書による同意(インフォームドコンセント)が得られた症例を対象とする。尚、中央診断・検査の施行、及び余剰検体の保存・二次利用に関しては、JPLSG登録同意を得た症例を対象に、中央診断・検査、及び余剰検体の保存・二次利用に関する説明の上の同意を書面にて患者及び/又は代諾者よりそれぞれ得て行う。

#### 5. 方法

- (1) 本研究実施計画書は、日本小児血液学会の臨床研究審査検討委員会において審査承認を得るものとする。
- (2) 本研究に参加意思のある JPLSG 参加施設では、研究に先立ち、各医療機関の IRB 又は倫理審査委員会の承認を得、その承認書の写し(あるいは当該医療機関の長が、設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審査を依頼した場合は、あらかじめ当該医療機関の長が審査依頼を目的として取り交わした文書と審査を依頼された倫理審査委員会の承認書の写し)をデータセンターに FAX 送付する。データセンターは、受領した承認書(又は審査依頼書と審査依頼を受けた側の倫理委員会承認書)の写しをもって当該施設の本研究に対する IRB 承認通過を確認し、この書類を保管する。
- (3) 担当医は、小児血液腫瘍性疾患の診断(疑診を含む)例について、JPLSG 研究参加登録に先立ち、別紙の説明文書(付表 1)を用いて、患者及び/または代諾者に対し十分な説明を行った上での同意の有無を確認し、書面による同意取得を行う。尚、本研究の対象者は未成年者が多く含まれるが、研究への参加・不参加に関する意思表示をすることが出来る症例も含まれると考えられる為、原則として9. 患者に対するインフォームドコンセント、説明同意文書 に後述する手順を採用する。
- (4) 患者及び/又は代諾者より同意が得られた場合、担当医は JPLSG 登録を行う(付表 2)。登録は原則的にイトライアル株式会社にシステム整備を委託しているオンライン登録を採用するが、何らかの事情によりオンライン登録が出来ない場合は FAX 登録も受付ける。JPLSG 登録時、6.1. JPLSG 登録時の評価項目に記載する情報を収集する。適切に登録がなされた症例については、JPLSG データセンターより JPLSG 登録番号が付与され、以降の手続きは全て、JPLSG 登録番号によってなされる。
- (5) JPLSG 登録症例のうち、中央診断・検査に関する同意が得られた症例について、JPLSG 中央診断施設に検体を送付する。症例の正確な診断及び病期やリスクなどの評価は、治療を行う際の重要な情報となることから、正確な病態評価を行う目的で、JPLSG 登録開始当初より JPLSG 臨床研究参加症例に対して、疾患の特性や臨床試験の目的に応じた免疫学的診断(責任者：三重大学・駒田美弘)、病理学的診断(責任者：国立成育医療研究センター・中澤温子)、分子・細胞遺伝学的診断(責任者：群馬県立小児医療センター 林泰秀)について、標準化管理を行ってきたが、本疫学研究開始以降、中央診断の対象を JPLSG 登録症例全例、つまり JPLSG 臨床研究不参加症例まで含める形で拡大する。このうち、免疫学的診断、病理学的診断を、本研究の対象とする中央診断・検査と定義する。加え

て、分子・細胞遺伝学的診断の一部も、本研究の中央診断・検査に含め、JPLSG、中央診断・検査施設、及び当該臨床試験の研究代表者が保有する研究費などから支出する。検体の移送費用については、検体の送付元である JPLSG 参加施設の負担とする。疑われる疾患の種類により提出する検体及びその採取、移送までの処理・保管方法、送付先、及び送付方法などが異なるため、手順に関する詳細は、別冊「JPLSG 中央診断・検査用検体取扱い手順書」に記載する。

尚、中央診断・検査が施され、診断が確定した後の余剰検体については、基礎研究やトランスレーショナル研究など、小児血液腫瘍性疾患の治療開発に貢献するような将来性ある研究に役立てることを目的として、余剰検体の二次利用に関する説明を行い(付録 3)、同意が得られた症例についてのみ、中央診断・検査施設から余剰検体を検体保存センターに送付する。

- (6) 各施設の担当医の責任において、上記(5)で得られた結果、及び/又は各医療機関で行われた診断結果を基に、患者にとり最適な治療法を検討する。但し、担当医は診断、病期などの判定が困難な症例について、JPLSG の診断委員会に相談することが可能である。
- (7) JPLSG 内の各治療研究委員会が主導する臨床研究に参加する場合は、当該 JPLSG 臨床研究実施計画書に従って、患者及び/又は代諾者の同意のもとに臨床研究を実施し、各試験毎のフローシートから臨床情報、安全性情報を定期的に収集する。
- (8) JPLSG 臨床研究登録、JPLSG 臨床研究不参加登録を行う際、併せて確定診断に関する情報を、連動する日本小児血液学会のオンライン疾患登録システムへ入力させることにより、重複や登録漏れを防止する。尚、オンライン登録が出来ない施設からは、「小児血液腫瘍性疾患登録票」を用いた FAX 登録にて対応する。本研究における登録時評価項目と、日本小児血液学会の疾患登録システムの評価項目が重複する場合は、情報を共有する。
- (9) JPLSG 登録がなされた患者のうち、各治療研究委員会主導の臨床研究に参加しない症例について、JPLSG データセンターは、6.2. 追跡調査時の評価項目(1回/年)に記載する情報を1年毎に収集・更新する。各治療研究委員会主導の臨床研究に参加する症例については、臨床研究実施計画書内に規定する方法で追跡調査を実施する。JPLSG 予後追跡調査にて収集した項目の内容の一部は、日本小児血液学会の予後調査へ反映させることにより、便宜を図る。
- (10) JPLSG 登録された症例の診断、病期毎に、疾患の年間発生数(診断例数)と年次推移、患者背景因子情報、治療内容及び臨床効果、予後、転帰に関する集計及び生存時間解析を行い、年1回、JPLSG 参加施設が集まる機会に報告する。研究結果の発表に関しては、14. 研究成果の発表 に後述する。

## 6. 評価項目、評価スケジュール

### 6.1. JPLSG 登録時の評価項目

#### a) 患者情報<sup>\*1</sup>

患者診療 ID(診療を受ける医療機関における診療 ID のこと)、イニシャル、生年月日、性別、診断名、JPLSG 臨床試験参加予定の有無、参加予定の JPLSG 臨床試験名、治療開始予定日、JPLSG 登録の同意の有無、中央診断提出の同意の有無、余剰検体提供への同意の有無

#### b) 医療施設情報<sup>\*1</sup>

施設名、診療科名、担当医名、研究グループ(CCLSG, JACLS, TCCSG, KYCCSG)、入力者、入力日

<sup>\*1</sup> 個人情報収集に対する JPLSG の考え方(違法ではないとする根拠):

厚生労働省からの医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン(平成16年12月24日通達、平成18年4月21日改正)に「個人情報」は以下の様に記載さ

れている：法令上「個人情報」とは、生存する個人に関する情報であり、個人情報取扱事業者の義務等の対象となるのは、生存する個人に関する情報に限定されている。本ガイドラインは、医療・介護関係事業者が保有する生存する個人に関する情報のうち、医療・介護関係の情報を対象とするものであり、また、診療録等の形態に整理されていない場合でも個人情報に該当する。また「個人情報が研究に活用される場合の取扱い」としては特に以下のように記載されている。近年の科学技術の高度化に伴い、研究において個人の診療情報等や要介護認定情報等を利用するが増加しているほか、患者・利用者への診療や介護と平行して研究が進められる場合もある。法第 50 条第 1 項においては、憲法上の基本的人権である「学問の自由」の保障への配慮から、大学その他の学術研究を目的とする機関等が、学術研究の用に供する目的をその全部又は一部として個人情報を取り扱う場合については、法による義務等の規定は適用しないこととされている。従って、この場合には法の運用指針としての本ガイドラインは適用されるものではないが、これらの場合においても、法第 50 条第 3 項により、当該機関等は、自主的に個人情報の適正な取扱いを確保するための措置を講ずることが求められており、これに当たっては、医学研究分野の関連指針（3. 本研究が準拠すべき法令、規範、ガイドラインなど 参照）とともに本ガイドラインの内容についても留意することが期待される。

上記 a), b) の項目は個人情報であり、医療機関外へのデータ提出の可否については、各医療機関により、考え方や対応が異なることが予測される。例えば、生年月日や患者診療 ID について医療機関外に提出してはいけないという施設が実在する可能性がある。仮に、日付のデータが取得できなければ、患者の年齢を正確に計算できなくなる。小児血液腫瘍疾患は、年齢がリスク因子となっているものがあるが、生年月日のデータが医療機関外に提出されなければ、医療機関側への患者年齢に関する頻繁な問合せが余儀なくされ、最終的な治療成績評価には不確実性が残ることに繋がる。個人を特定する情報が得られなければ、長期観察中に患者を見失う可能性が高くなり、やはり治療成績評価の不確実性に繋がる。医療機関側に本研究用の個人情報管理担当者が存在すればこれらの問題は回避できる可能性があるが、本研究が長期間継続されることを考慮した場合、非現実的である。更に、本研究に関連する情報の開示、訂正などの請求に対応する際、その都度各医療機関に問合せをするのではなく、中央データセンター内での体制を整備する方が効率的と考えている。

ヘルシンキ宣言の第 30 条には、「結果の完全性と正確性に関する説明責任を負う」との内容が記載されている。本研究における個人識別情報として a), b) を規定することを JPLSG の方針として、患者を見失うことなく長期に渡って観察し、完全かつ正確な研究成果を産出したいと考えている。本研究を遂行する上で、個人情報を本人の同意する目的の範囲内で利用し、目的外使用や不正流出の防止に注意する限り、その使用は「個人情報の保護に関する法律」にも呼応したものであり違法ではない、つまり本研究で個人情報を使用することについては許容される範囲内であるとと考えている。

#### c) 疾患特異的評価項目

・日本小児血液学会の疾患登録と共同で(学会への申請が必要)以下の項目についてデータを収集する。尚、項目に\*がついているものについては、学会の疾患登録で収集する項目に含まれておらず、JPLSG として追加収集が必要であるもの。

##### c-1) ALL

免疫学的分類(B-precursor (+myeloid), T, mature B, 不明)

FAB 分類(L1, L2, L3, 不明)

染色体遺伝子(正常, t(9; 22)/BCR-ABL, TEL-AML1, t(4;11), t(9;11), t(11; 19), その他 11q23 を含む転座又は MLL 再構成, t(1;19), t(8;14), t(2;8), t(8;22), その他の異常, 不明)

染色体本数(≤30, 31-44, 45, 46, 47-50, hyperdiploid(51-58), near triploid(59-79), near tetraploid(80-95), 不明, )

c-2) AML

病型(de novo AML without multilineage dysplasia, de novo AML with multilineage dysplasia, AML with multilineage dysplasia with prior MDS, RAEB-T)

FAB 分類(M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, 不明)

染色体遺伝子(正常, t(8; 21)/AML1-MTG8, t(15;17)/PML-RAR α, inv(16)/CBF β -MYH, t(4;11), t(9;11), t(10;11), t(11;19), その他 11q23 又は MLL 再構成, t(11;17), t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG, t(6;9), t(1;22), t(9;22)/BCR-ABL, 3 つ以上の複雑異常, その他の異常, -7, 7q-, -5, 5q, 不明)

c-3) まれな白血病

i) Acute mixed lineage leukemia (B-precursor+myeloid を除く)

分類(Biphenotypic, Bilineage, 不明)

ii) Undifferentiated leukemia

iii) T-cell prolymphocytic leukemia

iv) T-cell large granular lymphocytic leukemia

v) Aggressive NK cell leukemia

vi) Myeloid NK precursor leukemia

vii) Adult T-cell leukemia

viii) B-CLL

ix) その他(c-1 c-10 以外)稀な白血病

c-4) MPD

i) CML

病期(CP, AP, 2<sup>nd</sup> CP, BC(myeloid), BC(lymphoid), BC(mix), BC(extramedullary))

ii) Polycythemia vera

iii) Essential thrombocythemia

iv) その他の MPD

c-5) MDS/MPD

i) CMML

ii) Atypical CML

iii) JMML

iv) MDS/MPD unclassifiable

c-6) MDS(RAEB-T は AML に含める)

WHO 分類 (Refractory Anemia (RA), RARS, RCMD, RCMD-RS, RAEB1, RAEB2, MDS-U(unclassified), RA/AA overlap(確定困難例))

治療関連 MDS の鑑別(なし, あり(再不貧後), あり(悪性腫瘍後))

染色体遺伝子(正常, -7, 7q-, -5, 5q-, +8, del(20q), del(5q), -Y, 3 つ以上の複雑異常, その他の異常)

c-7) Non-Hodgkin Lymphoma (Aggressive NK cell leukemia/ lymphoma は稀な白血病(c-3)へ)  
病理診断(lymphoblastic-T-precursor, lymphoblastic-B-precursor, Burkitt, diffuse large B cell, Mediastinal large B-cell, Follicular, Anaplastic large cell (ALK+; ALK-; ALKND), Blastic NK cell, Extranodal NK/T cell nasal type, Subcutaneous panniculitis-like T-cell, Preperheral T cell, その他(自由記載))

Stage (St. Jude; I, II, III, IV, 不明)

原発部位(頸部, 縦隔, 腹部, 扁桃/Waldeyer, その他の部位, 不明)

その他の病変部位\*(頸部, 縦隔, 腹部, 扁桃/Waldeyer, その他の部位, 不明)

c-8) Hodgkin Lymphoma

病理診断(Nodular lymphocyte predominance (LP), nodular sclerosis (NS) classical, Lymphocyte-rich (LR) classical, Mixed cellularity (MC) classical, Lymphocyte depleted (LD) classical)

Stage (Ann Arbor; I, II, III, IV, 不明)

B 症状(有, 無)

原発部位(頸部, 縦隔, 腹部, 扁桃/Waldeyer, その他, 不明)

その他の病変部位\*(頸部, 縦隔, 腹部, 扁桃/Waldeyer, その他, 不明)

c-9) 組織球症

i) LCH

病期(SS, SM, MM)

部位(複数可)(皮膚, 骨, 下垂体, 肺, 肝脾, 造血器, その他)

ii) HLH

病型(原発性, 続発性(ウイルス, 腫瘍性, 膠原病, その他))

iii) その他の組織球症

c-10) その他のリンパ増殖性疾患

i) 先天性免疫不全に伴う LPD

病期(X-linked LPD, その他)

ii) 慢性活動性 EB ウイルス感染症)

iii) Castleman 病

c-11) その他の造血器腫瘍

疾患名

c-12) 一過性骨髄異常増殖症 (Transient abnormal myelopoiesis: TAM)

## 6.2. 追跡調査時の評価項目(1回/年)

- a) 治療歴(化学療法, 免疫療法, 放射線療法, 外科療法, 造血幹細胞移植(幹細胞源; 骨髄, 末梢血, 骨髄+末梢血, 臍帯血, その他: 移植タイプ; 自家, 同種, 同系, 及び治療期間)
- b) 治療効果(寛解の有無, 及び寛解確認日)
- c) 再発・増悪の有無(有, 無, 再発・増悪確認日)
- d) 転帰(生存, 死亡, 追跡不能, 転帰確認日)
- e) 二次がん(有, 無, 診断日)