

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
施設監査・施設審査

研究分担者：小林幸夫（国立がん研究センター中央病院・血液腫瘍科外来医長）

研究要旨

多施設共同臨床研究の質を向上させるために 36 施設に対して訪問施設監査を行った。倫理委員会对応状況を確認し、抽出された報告書の記載事項が原資料で裏付けることが出来るかどうかの確認を行った。倫理委員会書類は確認され、報告書の記載も一定の質を保っていると考えられたが、改善すべき点があることを指摘した。

A．研究目的

JALSG のプロトコルが、科学的かつ倫理的となるよう論議を深め、エビデンスが得られる臨床研究が円滑に遂行できるように計る。プロトコル研究既参加施設ではデータの質が保たれていることを保証するために、監査体制を確立し、また、新規参加施設ではその審査をする。施設訪問監査で発見されたプロトコルの不具合は改良を図るために、フィードバックを行う。

B．研究方法

JALSG 内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え、監査を行う。平成 16 年 1 月から監査を開始し手順書を作成。それにしたがって引き続き、訪問施設監査を行った。

JALSG に参加するすべての施設は、JALSG 監査委員会による原資料直接閲覧による監査を受け入れることを前提とし、JALSG の臨床試験プロトコルには資料閲覧による監査が実施されることが記載することを求められていた。したがって、現在施行中のプロトコルには、「診療録が関係者に閲覧され正しくデータが記載されているかどうかどうかを調査される可能性があります」などの説明文

書が記載されており、これらのプロトコルでの直接閲覧の可能性を含めて参加同意を得ることになっていた。

監査対象症例は治療プロトコル例では全症例を対象とはせず、登録症例から最大 15 例ほどを抽出して行い、監査対象試験および症例の選定はデータマネジメントセンターが作成する対象施設の登録症例一覧をもとに監査委員会が行った。

監査受入施設では、あらかじめ施設長に了解を取り、通知された診療録、IRB、説明同意文書そのほかの資料を準備する。監査時の不明点に答えられる医師あるいは CRC が監査に立ち会うこととした。

監査実施者は、JALSG 監査委員会および事務局、施設医師から 1 名の監査実施責任者および 1-2 名の監査担当者を監査委員会で選定し監査を実施した。

報告は、施設長、データマネジメント委員会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。監査で確認する個別データは監査前に各施設へ連絡してデータの整合性を確認したものであり、固定されたものを用いた。

現参加施設に対しては、以上のような監査体制

で質の保証を得ることが可能であるが、新規参加希望施設に関しては、施設審査小委員会への自己申告書類審査だけで受け入れていたのを改め、比較的早期に監査体制に組み込むことを行った。

班会議の時に監査委員会からの報告を行い、共通して認められる漏れ、誤りに関して注意喚起を行った。

(倫理面への配慮)

JALSG の臨床研究プロトコルは国立がん研究センターでの倫理委員会で承認され、他の施設でも当該委員会へ諮ることを要求し、最終的に施設への監査を行ない、GCP 対応の状況を確認した。

C . 研究結果

平成 24 年は 1 月 28 日、2 月 3 日、4 日、10 日、11 日、17 日、18 日、3 月 2 日、10 日の計 9 日間、平成 25 年は 2 月 8 日、9 日、4 日、15 日、16 日、22 日、3 月 1 日、2 日、8 日、15 日、16 日、22 日の計 11 日間、平成 26 年 2 月 8 日、14 日、21 日、28 日、3 月 1 日、7 日、8 日、14 日、15 日は計 9 日間に、それぞれ、12、13、11 施設の監査を行った。順に国立病院機構災害医療センター、社会保険船橋保険病院、NTT 西日本九州病院、公立学校共済組合中国中央病院(NTT 西日本九州病院と同日)、防衛医大付属病院、静岡赤十字病院、名古屋第 2 赤十字病院、愛知県厚生連江南厚生病院、富山県立中央病院(愛知県厚生連江南厚生病院と同日)、聖マリアンナ横浜西部病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療センター、山梨県立中央病院、筑波大学付属病院、長野赤十字病院(筑波大学付属病院)、高知大学付属病院、鈴鹿回生病院、愛知医科大学付属病院(鈴鹿回生病院と同日)、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構九州医療センター、愛媛県立中央病院、愛媛大学付属病院(愛媛県立中央病院と同日)、国立がん研究センター東病院、松下記念病院、香川県立中央病院、横浜市立みなと

赤十字病院であった。NTT 東日本病院、都立大塚病院、神戸大学附属病院、金沢医科大学附属病院、青森県立病院、埼玉医科大学埼玉総合医療センター(川越)、東京大学付属病院、一宮市立病院、公立陶生病院(一宮市立病院病院と同日)、自治医科大学埼玉医療センター、PL 病院であった。国立国際医療センターは昨年に続き 2 回目の監査(再監査)であった。昨年の指摘事項の改善状況を確認する目的のものであった。

21 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。5 施設では監査委員 2 名のみで行った。9 施設では近隣の施設ですでに監査を受けて合格している施設から 1 名を監査合格施設担当者としての依頼監査委員として参加を依頼し、2 名の監査委員と合わせ 3 人で行った。

施設選択は試験参加施設のうち、CS07、CS11(AML、MDS の新規発症例でのコホート研究)、AML209(治療に対するゲノム変化を前方指摘に検討する研究)の登録症例の多い施設を選んだ。それぞれ計 15 例までの抽出を行った上で症例の記録データの確認を行った。APL204(トレチノインとタミバロテンの維持療法の比較試験)、ALL202(若年者プロトコルの 25 歳までの当てはめ、MTX の用量の比較試験)、CML207(通常量と高用量のイマチニブとの比較試験)の登録症例の多い施設をえらび、3 例までを抽出した。

2 箇所以上を組み合わせる場合には、地域的に同一の施設を回ることを原則としたが、基幹病院は各地方では、離れて配置されているため、むしろ、新幹線などを使用して、別々の地区の施設を組み合わせることが効率的であった。たとえば、熊本市と広島県福山市、名古屋市と富山市である。

時間的は、電子カルテの操作法を施設の運営委員あるいは、施設の担当者に教わり、同時進行的

あるいは、順番に症例の記録データとの突き合わせを行ったが、委員の慣れもあり、すべての1時間半以内には終了した。紙カルテの方が、施設の担当者の手を借りずにできるので、効率的であった。

【倫理委員会対応状況】

各施設では、いずれも、AML201以降、すなわち最近7年間は、プロトコールは倫理委員会の承諾を得ることとされていた。しかしながら1施設では、委員の引き継ぎ時に引き渡されておらず、書類の確認が出来なかった。

一昨年までの監査で複数の施設で指摘されていたのは個人情報の扱いについて匿名連結不可能化を要求されることであったが、昨年のゲノム倫理指針の改正により、指摘施設は少なくなり、2施設でのみ匿名連結化の操作がされていた。問題とされやすい遺伝子情報の取り扱いも遺伝子と遺伝病との混同がなく、承認は速やかであった施設が大部分であった。

【症例監査結果】

1. 診療録、説明同意書の保管

説明同意書の確認できなかった症例が2施設で見つかった。カルテにはプロトコール症例との記載がされており、説明がされた証拠はあるのであるが、保管されていなかった。複数症例であったので系統的な逸脱と判断し、改善報告書を要求した。AML209では、初発時の検体が遺伝子解析に使用することを目的に採取されるが骨髄であっても末梢血であっても、日常診療に用いる検体とは別に採取される。もちろん、そのためだけに骨髄穿刺、末梢血採取がされるわけではなく、その負担は最小にとどめられてはいるが、説明文書の保管が確認されないことは重大である。

同意なしに、通常の検査を装って骨髄採取、採血がされたことを否定できなくなるためこの施設は改善計画を提出してもらった。

検体同意日の確認できない同意書が2施設の1例で見つかったが、系統的なものではなかった。

匿名化を要求されていた3施設があったが、匿名化対応表は保管されており、正しくカルテ照合ができた。

2. エンドポイントに関する記載

症例の登録前の治療開始が1例で発見された。診断日、治療開始日は入院当日であることがわかり、説明を記した記載がカルテには残っており、当日、行われた形跡がある。また、同意取得日で記載されている日付の日には治療の説明はなく、前日の説明であったことが容易にわかった。

この場合は、外形的には登録前の治療開始日の登録であることには変わりなく、試験の質を担保できなくなる。すなわち、登録日が生存、無再発生存率の開始日なので影響する。

別の施設の症例で、CML207、標準的な用量に対する、積極的増量群に割り付けされていた症例で、増量前の段階で、有害事象のために注しされていたが、その後、他の薬剤に移行していたにも関わらず、その記載がなく、そのまま、増量群としてCRFが記載されていた。意図的な事象ではなかったが、明らかにエンドポイントに関する。

AML209、CS11ではEFS、OASがそれぞれ主たる観察項目である。診断日、再発日、生存あるいは死亡確認日が重要であるが、各施設により、記載が不正確な部分が確認されている。

診断日に関しては不正確になる要因は少ないが、それでも、骨髄穿刺を行った日を記載するのか、結果がわかった日を記載するかで数日のずれが生じ得る。事実、今回の監査でも骨髄を鏡検した日に診断されたとして、登録された施設があった。当日に診断すれば、このような例はなかったはずであるが、グループ内でコンセンサスを得ておく必要がある。

再発日は、すべての施設で骨髄施行日となっていた。

再発有無を確認する骨髄検査は、当日直ちに鏡検

され、再発有無が確認されているものと考えられる。

施設が患者および病院の都合で移動することは十分あり得ることであるが、今年度も昨年度のCS07 コホート研究に引き続きCS11 のコホート研究での症例監査の結果、複数施設で経過観察のために他施設へ移動している複数症例があり、入力データに反映されていなかったり、カルテ記載がなかったりした。CS07, 11 は予後を移植の有無と合わせて追跡することが目的の前向き試験なので、結果の精度に影響を及ぼす。転院日が最終予後追跡日とならないように、以上2点は、各施設に重大事象として改善を促した。

APL204 で、登録前の治療開始が1施設の複数例で発見された。診断日、治療開始日は入院当日であることがわかり、当日、説明を記した記載がカルテには残っていた。直ちに治療を開始、その後1週間後に登録されていたものである。この場合は、登録前の治療開始例の登録であることには変わりなく、試験の質を担保できなくなる。すなわち、登録日が生存、無再発生存率の開始日なので影響する。しかも、初期に死亡例となると、登録された亡くなり、治療成績を上げる方に働く。

3 . CRF の記載

治療方法、量、回数は正確に記載されており、また、各症例の検査結果の数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものはほとんどなかった。

今までの計 81 施設の結果で、 1 . 数字の誤記載（白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い）。 2 . いくつかの定義が明らかでない数字を記載するようになっている（診断確定日、白血球回復日。 3 . カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない（リゾチーム値の低値、高値） 4 . 治療適格性が監査される項目と一致していない（p02 の適格性がCRF に反映されておらず、監査で確認できない）。 5 . CRF の形

式不備（移植後の再発と再発期の移植とが区別できないことおよび、自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明）。 6 . 定義が明らかでない数字の記載として単位の記載のない FDP 値。 7 . 登録システムの改善が必要な点（一方の報告書で誤入力を取り消されていなかった点）。 8 . 薬剤の使用量を報告するところで/m²と/B と混合しやすいことが判明していたが、これらの治療中の数字の記載を要求しなかったこともあり、誤記は殆ど見られなくなった。

CRF にある記載のうちカルテでは確認できない数字は、多くはないが、PS 記載、転帰確認日はそれぞれ、10 施設、2 施設で見つかった。すなわち今回の監査を行った 11 施設中、全症例で PS の数字そのものが記載確認出来たのは 1 施設だけであり、PS 記載がされていないことが判明した。

【プロトコール委員会などへの対応】

カルテに PS の記載がない例が多いこと、コホートスタディでは、予後追跡が施設によって、不十分となっている実態を現行のコホート研究事務局に伝えた。他施設への症例移動の際の手続きを再度アナウンスした。

【新規参加施設への対応、施設調査】

3 年間で 17 施設の新規希望があり、16 施設が承認され、1 施設が手続き中である。

各施設の活動度を確認し、参加動機付けとするために、施設毎に登録総例数を公表することを行った。症例数が著しく少ない施設をそのまま留まらせるか否かは、講習会の参加状況などで確認し、あまりに、活動度が低い施設は、取消しをすることも考えている。

現行の登録症例が多い施設の監査を行う方法では、活動度が低い施設の実態が分からない。何らかの方法でそのような施設を取り上げ、実情を把握する必要がある。

D . 考察

監査を行うことにより、CRF 記載の実態を調べることができ、よりよい CRF 作成をすることに反映させることが可能であった。年間の経費、時間的負担の概略が理解できた。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。関東、関西、名古屋地区の監査施設が多かったため各地区の監査委員に依存する部分が多かった。メンバーの入れ替わりもあるため、そのため、この地区の監査委員が増強された。基幹施設同士の距離は以外と遠く、四国の4施設では2施設しか近接しておらず、いずれも東京の委員が、監査を行っており航空路しか利用できない施設が多かった。そこで交通の便の良い、空港に近い施設の委員を増やした。

E . 結論

監査を行うことにより、CRF 記載の実態を調べることができ、よりよい CRF 作成をすることに反映させることが可能であった。年間の経費、時間的負担の概略が理解できた。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。

プライマリーエンドポイントにも関連してくる生死確認に関してルールを作成して施設内外での移動に際して、記載を徹底する必要がある。

臨床試験の質の保証を行うために JALSG 参加施設に対する施設監査を実施した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iriyama N, Kobayashi Y, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD 7+ CD15+ CD34+ HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol*. 2014. (Epub ahead of print)
- 2) Tamura S, Kobayashi Y, et al. Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. *Intern Med*. 2013; 52(17):1971-1975.
- 3) Maeshima, A.M, Kobayashi Y, et al. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. *Hum Pathol*. 2013;44:2529-2535.
- 4) Abe S, Kobayashi Y, et al. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to Helicobacter pylori eradication therapy. *JPN J Clin Oncol*. 2013; 43:917-922.
- 5) Yanada M, Kobayashi Y, et al; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer*. 2013;119(18): 3326-3333.
- 6) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci*. 2013;104:952-957.
- 7) Ando M, Kobayashi Y, et al. A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. *PLoS One*. 2013;8(2):e56741.
- 8) Hiramoto N, Kobayashi Y, et al. Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(4):417-421.
- 9) Yanada M, Kobayashi Y, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121(16):3095-3102.
- 10) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(4):563-570.
- 11) Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of

- obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2012;104(1):105-110.
- 12) Yamaguchi M, Kobayashi Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):4044-4046.
 - 13) Nomoto J, Kobayashi Y, et al. Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer.* 2012;12:457.
 - 14) Munakata W, Kobayashi Y, et al. Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1376-1384.
 - 15) Oki Y, Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci.* 2012;103(10):1839-1847.
 - 16) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci.* 2012;103(10):1898-1904.
 - 17) Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9705). *Leuk Lymphoma.* 2012; 54(1):46-52.
 - 18) Usuki K, Kobayashi Y, et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/ refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol.* 2012;95(4):409-419.
 - 19) Miyazaki K, Kobayashi Y, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Annals Oncol.* 2011;22:1601-1607.
 - 20) Fukuhara S, Kobayashi Y, et al. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol.* 2011;87(5):434-440.
 - 21) Uchida T, Kobayashi Y, et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci* 2011;102(9):1680-1686.
 - 22) Usui N, Kobayashi Y, et al. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. *Cancer Sci.*2011; 102:1358-1365.
 - 23) Kobayashi Y, et al. Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. *Int J Hematol.* 2011;93:745-749.
 - 24) Yamada K, Kobayashi Y, et al. Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of four patients. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:804-813.
 - 25) Ohmachi K, Kobayashi Y, et al. On behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG). Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Annals Oncol.* 2011;22:1382-1391.
 - 26) Kobayashi Y. Molecular target therapy in hematological malignancy: front-runners and prototypes of small molecule and antibody therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(2):157-64.
 - 27) Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2011;102(2):432-438.

2. 学会発表

G. 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