

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

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立および予後マーカー探
索の研究

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 11 施設に対して訪問施設監査を行った。倫理委員
会対応状況を確認し、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。

監査担当者が不足気味である実態がわかり、監査委員の増員を行なった。

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、訪問施設監査を行ない、そこで得られ
た情報を研究事務局に還元した。また、研究の実
施体制に対する監査も行い、必要に応じ、研究計画
の修正の検討を指示した。

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、「診療録が関係者に関
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。

研究事務局の研究体制に対する監査に対しては、臨床研究の指針に完全に適合するよう、次回改定時に修正を行うべき点を指摘した。

(倫理面への配慮)

JALSG の臨床研究プロトコー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

【監査の実施】

平成 25 年度は、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 日の計 9 日間に、11 施設の監査を行った。順に 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)、東京大学附属病院、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。

8 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。3 施設では監査委員 2 名のみで行った。今回の施設のうち大多数の 10 施設は東京、大阪、名古屋圏であり、各施設の委員が主体として行った。

今回は、周辺施設への監査の依頼は行わなかったが、手順上は、監査を最初に参加する委員は、次に監査される側に回り、さらにその次には、監査経験者として、中心メンバーとなって新たな施設

の監査を行う立場に回るようになっていた。

施設選択は試験参加施設のうち、CS11 (AML, MDS の新規発症例でのコホート研究)、AML209 (治療に対刷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。

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。

【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 1 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1施設の1例でも見つかったが、系統的なものではなかった。

匿名化を要求されていた2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

AML209, CD11 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。CS11 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。以上2点は、各施設に重大事象として改善を促した。

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。

昨年までの治療研究での治療中の今までの計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(pO2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、事務局などへの対応】

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。

臨床研究の指針に完全に合致するように提案を行った。計画書で追加した主な部分は、1.補償、2.遺伝カウンセリング、3.遺伝子解析の結果の開示、4.COI記載である。

1の補償に関しては、通常の診療と同様に病状に

応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金、各種手当など経済的な補償は行わないことが追記された。

2. 遺伝カウンセリングは、結果の開示がないので原則行われないこととしているが偶発的な、遺伝子異常が知られたときの対応を記載した。

3. 遺伝子解析の結果の開示はただし、偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあることの記載が加わった。

4. COI は NPO 法人の JALSG として、本研究に資金を提供する「NPO 法人 成人白血病治療共同研究支援機構」の運営資金は、複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存していない」との記載がされた。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は 10 施設の新規希望があり、9 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。今回は関東、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。昨年など、航空路しか利用できない施設が多かった。交通の便の良い、空港に近い施設の委員を増やすことが必要である。

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は、ルールはできているので、施設内外での移動に際して、記載を徹底するように再度アナウンスする予定である。

現状ではこの監査は教育的な観点からの監査であり、懲罰的なものではない。しかし、そのため、改善報告書を義務付け、再監査を予定した施設も出てきており。今後も不適格な施設の参加を防ぐ機能が必要である。

E. 結論

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。来年度も引き続き各地域での監査を既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。今年度の新規参加施設の増加を踏まえて、さらに適切な監査が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iriyama N, Kobayashi Y, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+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. 52(17):1971-1975.
2013

なし

- 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. 44:2529-2535. 2013
- 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. 43:917-922. 2013
- 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. 119(18):3326-33. 2013
- 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. 104:952-957. 2013

2. 学会発表

3. その他

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし