

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

a. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

b. 班会議の実施

担当責任者 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 本研究は、小児リンパ系腫瘍に対し、晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準的治療法の確立を目的とし、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることを目的としている。この実現化を目指し、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確保を目的としたデータ管理を行うため、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が特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携し、その実務を行いつつ質管理に関する方法論の研究を行ってきた。平成 26 年度は終了臨床試験の論文化支援(リンパ腫に対する標準治療確立のための B-NHL03、B-NHL03 GCSF、ALB-NHL03 などの臨床試験、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する標準治療確立のための Ph+ALL04 臨床試験)、及び登録・追跡中の臨床研究支援(B 前駆細胞性急性リンパ性白血病(ALL)に対する標準治療確立のための ALL-B12 臨床試験,T 細胞性 ALL に対する標準治療確立のための ALL-T11 臨床試験をはじめとした 8 臨床試験)を行ってきた。また、再発難治リンパ腫に対する治療法開発のための臨床試験(ALB-R13)を新たに開始し、またこれまで白血病・リンパ腫に対する前向きコホートを追跡する疫学研究所を、その確定診断に必要な中央検査や中央診断のための体制整備や、MRD 確立・予後因子探索を目的とした検査実施体制整備、腫瘍試料と正常試料を合わせて収集・保存・利用できるようにするための体系的整備の要素を加えた前方視的介入研究の形(CHM-14)に改めて整備しなおした。臨床研究における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も実施してきた。また、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前年度に引き続いて行い、手順の見直しなど、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。尚、これらの業務を遂行する中で生じた問題点等は、班会議やメーリングリストなどを通じてグループ内へ周知し、恒常的な班研究者の質向上に努めてきた。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は、当該領域の診療の質を向上させるうえ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、研究協力を行ってきた。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過程の品質管理を担当し、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創出に努めることが我々の使命である。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究成果を、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り、当該領域のより広い患者集団を対象としたコホートを定め、前向きに情報や試料を収集し、これらを二次的に利用可能とするような研究基盤の整備も行い、研究の活性化による社会還元を目指した研究実施基盤の整備も本研究目的の1つとしてきた。

## 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 臨床試験研究部 臨床疫学研究室が支援する形で、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO OSCR) データ管理部によるデータセンターを設置し、臨床研究の質管理を担当してきた。NPO OSCR 雇用のデータマネージャーは臨床研究支援業務の実務を担当しながら、同時に臨床疫学研究室の研究生として、臨床研究の質向上の為の方法論の研究に携わり、研究活動の推進と研究支援者の育成

を図ってきている。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・効率化を図り研究の質向上を目指す。

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. 希少疾患としての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推進を図る。また、国内におけるがん多施設共同研究グループのデータセンター6拠点より構成される日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Cancer Trial Network, JCTN)の活動に参画し、臨床研究の標準化に関わるガイドライン作成等を行う。

(倫理面への配慮)

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のために必要な患者の個人情報及び診療情報の保護方針についてまとめたポリシーを遵守した活動を行い、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

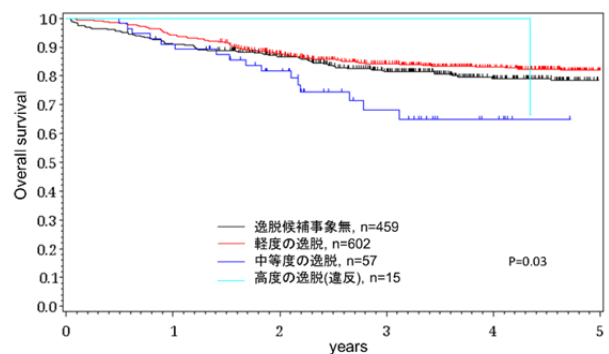
JPLSGのデータセンターとして、昨年度最も患者数の多い小児急性リンパ性白血病の治療研究としてALL-B12を開始し、これまでのべ36臨床研究のデータ管理実務を担当した。このうち、リンパ系腫瘍に関する臨床試験は15

研究(乳児白血病(MLL-03, MLL-10)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL04, ALL-Ph13)、成熟B細胞性リンパ腫及びその付随研究(B-NHL03, B-NHL03 G-CSF)、高悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(ALB-NHL03)、再発難治白血病(ALL-R08, ALL-RT11)、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL99)、低悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(LLB-NHL03)、T細胞性ALL(ALL-T11)、B前駆細胞性ALL(ALL-B12)、再発難治高悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(ALB-R13)、リンパ系腫瘍と骨髄系腫瘍に対する前方視的研究(JPLSG-CHM-14))である。今年度新規開始した1臨床研究(ALB-R13)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、オンライン登録票、症例報告書作成、データベース構築、臨床研究開始説明会実施などの支援業務を担当した。残る14臨床研究のうち試験期間終了が近接している、又は終了した5臨床研究(乳児白血病(MLL-03)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL04)、成熟B細胞性リンパ腫及びその付随研究(B-NHL03, B-NHL03 G-CSF)、高悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(ALB-NHL03))について、研究終了に際しての支援実務として、全調査票の回収と最終追跡調査の実施、収集されたデータのクリーニング、症例検討の為に委員会資料作成、解析用データセット作成、最終報告書や公表論文作成に至る全般的な支援を実施してきた。ALB-NHL03を除く全ての試験について、最終解析結果をまとめた論文の公表まで完了した。当該試験に付随する研究の報告書作成支援も対応している。現在登録中の9臨床研究については、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。開始準備中の2臨床研究(再発ALL(ALL-R14)、移植合併症に対する治療研究(SCT-11rTMA))は、実施計画書/

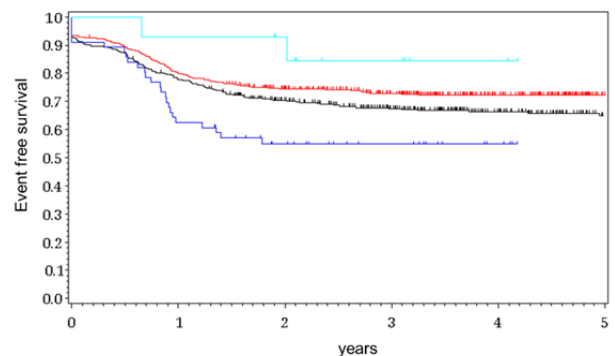
同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録票・症例報告書作成、データベース構築などの支援業務を実施した。

前述の実務遂行と同時並行して、質管理に関する研究を実施した。臨床研究の逸脱情報管理に関する検討を行い、特に逸脱の程度が重度である場合には、臨床試験のアウトカムに負の影響を及ぼす可能性を示した。

### 【逸脱重度の全生存率への影響】



### 【逸脱重度の無イベント生存率への影響】



## 2. 個人情報保護ポリシーの遵守

Webによる臨床研究情報収集システム(Patient data organizing system, Ptosh)を利用したデータ収集を行う上で、患者情報、診療情報の漏えいや不適切利用の防止は重要な課題としている。JPLSGとして定めた個人情報保護ポリシーの遵守を徹底した活動を今後も継続していく予定である。

## 3. JPLSGの各種委員会の効率的かつ円滑な連携の為にシステム整備

JPLSG 臨床研究の品質を保証する目的で、監査委員会が活動しており、当該委員会への資料提供を継続対応している。また、監査委員会へ現場での問題点に関する情報共有を図るとともに、今後の監査体制にあり方に関する検討を行ってきた。

#### 4. 臨床研究デザイン開発(疫学研究と臨床試験の融合、JCTN 活動への参画)

当該グループは研究活動開始当初より、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。臨床研究や疫学研究に関する各種倫理指針に沿い、この JPLSG 登録については、前向きコホート研究として計画書を作成し、全参加施設からの倫理審査承認を得て実施する枠組みを確立し遂行してきた。本研究は、主に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試料搬送システムの確立や適切な診断を付けることで JPLSG の治療向上の適切なコホートの特定をすることを意図したものであり、この疫学研究と臨床研究を融合させた枠組みは、この希少疾患領域の研究を推進する為には極めて画期的かつ有益な取り組みとなってきた。一方、ここで収集された試料の余剰分は当初より二次的な試料解析研究に用いられるものとなっていたが、これに正常試料も加えたペア試料として積極的にバンキングし、試料解析研究に用いることでより一層治療開発研究等への応用や薬剤副作用の解明等に利用できる可能性が社会的に発生したことに伴い、本年度より疫学研究を新たに試料採取の要素を含めた介入研究の形で整理(改訂)した。併せて疾患発生時の試料収集の手順についても整理した。今後も当システムの継続・改善に努める予定である。

また、JCTN 活動へ積極的に参画し、本年度はモニタリング、監査、有害事象ガイドラインを作成した。

#### D. 考察

希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いつらい領域であり、医師主導の研究に頼らざるを得ない。当データセンターが設立して 10 年以上が経過し、担当する臨床研究数も着実に増加してきている。当研究班が国内における他の代表的ながん多施設共同研究グループと決定的に異なる点は、“希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”、“固形がんなど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。各種委員会の円滑な業務連携を当データセンターが支援する作業も含めて、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・標準化を図るため、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 OSCR データセンターと共同で JPLSG が企画・実施している各種臨床研究の質管理の実務・研究を担当してきた。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. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb 13. doi: 10.1002/pbc.24975.
2. Koh K, Tomizawa D, Saito AM, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, Takita J, Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia*. 2014 Jun 3.
3. Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 30. doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]
4. Manabe A, Kawasaki H, Shimada H, Kato I,

Kodama Y, Sato A, Matsumoto K, Kato K, Yabe H, Kudo K, Kato M, Saito T, Saito AM, Tsurusawa M, Horibe K. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph+ ALL04. *Cancer Med*. 2015 Jan 31. doi: 10.1002/cam4.383. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

1. CDISC SDTMデータを指標とした収集データ最適化の検討 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子  
日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015.2.20 (東京)
2. 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋浩之、齋藤明子  
日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015.2.20 (東京) <ポスター賞受賞>
3. 小児血液がん領域の臨床試験におけるデータ収集 生越良枝、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子  
日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015.2.20 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

