

小児科の入院診療を受けられた患者さんおよびそのご家族の方へ

【研究課題】

再発小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病における次世代シーケンシングによる微小残存病変測定法の実行可能性の検討

1. 対象となる方

2009年6月1日～2013年10月31日の間に当院小児科で再発 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病と診断された方のうち、「第一再発小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床研究（JPLSG-ALL-R08-II）」に参加された方を対象とします。

2. 研究目的・意義

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）の治療において、治療中や治療後に寛解となった患者さんに残存している白血病細胞（微小残存病変（MRD））は再発率や全生存率と強く相関し、MRD によるリスク層別化に基づいてリスク群ごとに適切な治療を行うことで BCP-ALL の治療成績は向上しました。MRD は BCP-ALL における独立した強力な予後因子として確立していますが、現在標準的に用いられている定量 PCR 法（PCR-MRD）の感度は 10^{-5} が限界となっています。PCR-MRD の感度が 10^{-5} とは、細胞 100,000 ($=10^5$) 個の中から 1 個の白血病細胞を見つけることができるという意味です。MRD 測定には主にこれまで PCR-MRD あるいは正常細胞にはなくて白血病細胞のみに見られる特徴的な分子マーカーをとらえて測定するマルチパラメーターフローサイトメトリー法（FCM-MRD）という手法が用いられてきましたが、近年、さらに高感度で白血病細胞を測定できる次世代シーケンサー（NGS）-MRD という手法が登場しました。NGS という機器を用いることによって正確かつ 10^{-6} の超高感度で MRD を測定することが可能となり、初発 BCP-ALL において PCR-MRD もしくは FCM-MRD と比較して、NGS-MRD がより予後と相関することが示されています。しかし、本邦では臨床試験で採取された臨床検体において NGS-MRD 解析が行われたことはなく、臨床試験の中で行うことの実行可能性の評価がなされていません。再発 BCP-ALL の治療において、超高感度で MRD 測定が可能な NGS-MRD の臨床応用は今後必須と考えられるため、本研究を立案しました。

本研究の目的は、将来的に臨床試験への導出を見据えて、臨床試験で採取された第一再発小児 BCP-ALL の臨床検体における NGS-MRD 解析の実行可能性を検討することです。本研究によって、臨床試験で採取された再発小児 BCP-ALL の臨床検体における NGS-MRD 解析の実行可能性が明らかになり、臨床試験への実装が可能となることによって、今後の再発 BCP-ALL 治療のより適切なリスク層別化や治療成績向上につながる可能性があります。

3. 研究方法・研究に用いる試料・情報の種類

本研究では、臨床試験中に指定のポイントで採取された骨髓血より抽出された DNA を用いて解析を行います。NGS-MRD 解析は名古屋医療センターで行います。JPLSG-ALL-R08-II ですでに収集されている臨床情報や分子遺伝学的病型情報、PCR-MRD および FCM-MRD 結果、PCR-MRD および FCM-MRD の残余試料を用いるため、新たな試料・情報の収集は行いません。

収集する情報：仮名加工された病歴臨床情報（初発時情報（初発時年齢、初発時白血球数、初発時白血病細胞表面マーカー、初発時分子遺伝学的病型、初発時髄外浸潤の有無と部位、初回治療開始日、初回治療レジメン、第 1 寛解確認日、初回治療終了日）、再発時年齢、性別、病名、再発日、基礎疾患、再発時髄外病変の有無、再発時病期、再発時全身状態、再発時血液検査データ、再発時尿検査データ、再発時骨髓評価項目（有核細胞数、芽球比率、白血病細胞表面マーカー、染色体検査）、再発時分子遺伝学的病型、治療内容、第 2 寛解の有無、有害事象の有無、PCR-MRD データ、FCM-MRD データ、造血幹細胞移植の有無、第 2 再発の有無、生存状況、最終観察日）

4. 利用又は提供を開始する予定日

研究機関の長による実施許可日

5. 研究期間

研究機関の長による実施許可日から 2027 年 3 月 31 日まで

6. 個人情報等の取り扱い、外部への試料・情報の提供、二次利用について

本研究では、試料は NGS-MRD 解析施設である名古屋医療センターに保存されている PCR-MRD の残余試料を用います。臨床情報は、日本小児がん研究グループ (JCCG) 血液腫瘍分科会 (JPLSG) データセンターから研究者に分譲されます。対象となる患者さんが JPLSG-ALL-R08-II 試験に登録された時点で症例登録番号が発番され、対象となる患者さんの試料・臨床情報は症例登録番号で管理されます。対象となる患者さんと症例登録番号を結びつける照合表は、それぞれの患者さんの研究参加施設の個人情報管理者が管理しており、研究者、あるいは研究実施施設で保持することはありません。また、本研究で得られた試料・情報や照合表を外部に提供することはありません。

本研究で得られた試料・情報は、本研究の目的以外に使用させていただくことがあります。これを二次利用といいます。新たに試料・情報を利用する研究計画を作成し、研究の適切性や患者さんへの倫理性について、JCCG の運営委員会及び新たな研究計画の内容に応じた適切な審査委員会にて承認を得ることと致します。

7. 研究の資金源及び利益相反

この研究は、公的研究費を用いて実施します。この研究における当院の研究者の利益相反については、当院の利益相反ワーキンググループで審査され、適切に管理されています。また、研究組織に係る研究者の利益相反については、それぞれが所属する機関において、適切に管理されています。

8. 研究組織

研究代表者:

自治医科大学	小児科	川原 勇太
--------	-----	-------

共同研究者:

三重大学	小児科	平山 雅浩
三重大学	小児科	豊田 秀実
名古屋医療センター	臨床研究センター	眞田 昌
京都大学	小児科	滝田 順子
京都大学	小児科	加藤 格
京都大学	小児科	平松 英文
浜松医科大学	小児科	坂口 公祥
国立がん研究センター中央病院	小児腫瘍科	荒川 歩
国立がん研究センター中央病院	小児腫瘍科	磯部 清孝
国立成育医療研究センター	小児がんセンター	牛腸 義宏
国立成育医療研究センター	小児がんセンター	小児がん免疫診断科 出口 隆生
国立成育医療研究センター	小児血液・腫瘍研究部	清河 信敬
愛知医科大学	小児科	堀 壽成

9. 対象になることを望まない場合の申し出 及び お問い合わせ先

① 対象になることを望まない場合

この研究のためにご自分(またはご家族)の試料や情報を使用してほしくない方は、下記の「照会先」に記載されている研究責任者までご連絡ください。対象から外させていただきます。

ただし、連絡をいただいた時点で既に解析が行われていた場合や研究成果が学会・論文などで公表されていた場合は、対象から外すことはできませんので、ご了承ください。

なお、お断りになった場合でも、患者さんに将来にわたって不利益が生じることは一切ありません。

② お問い合わせ

本研究に関するご質問等がありましたら下記の【照会先】までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報等及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を入手または閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、本研究に関して苦情がありましたら【苦情の窓口】に平日の8時30分から17時までにご連絡をお願いします。

【浜松医科大学での照会先】

研究責任医師：浜松医科大学 小児科 坂口 公祥

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1

電話 053-435-2111 (病院代表)

【浜松医科大学での苦情の窓口】

浜松医科大学 小児科

電話 053-435-2312

【照会先】

研究責任者：自治医科大学 小児科 川原 勇太

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話 0285-58-7366

【苦情の窓口】

自治医科大学附属病院 臨床研究センター管理部

電話 0285-58-8933