

厚生労働科学研究研究費補助金
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大野 竜 三

平成15年3月

目 次

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究班 構成員	1
平成 14 年度総括研究報告	6
大野 竜三	
資料 1 平成 14 年度第 1 回合同班会議プログラム	11
資料 2 症例調査票(CRF)項目検討会プログラム	14
資料 3 第 4 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料	15
資料 4 第 5 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料	35
資料 5 急性骨髄性白血病治療プロトコール (AML201) 要約	55
資料 6 急性リンパ性白血病治療プロトコール (ALL202) 要約	57
資料 7 Ph+急性リンパ性白血病治療プロトコール (Ph+ALL202) 要約	63
資料 8 慢性骨髄性白血病治療プロトコール (CML202) 要約	66
分担研究報告	
1. データ・マネージメントと病型の中央診断	70
朝長万左男	
2. 登録プログラムの作成と急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	72
大竹茂樹	
3. 症例登録事務と慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	75
大西一功	
4. 症例数の推計・統計解析と登録用サーバーの管理	81
本田純久	
5. 急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立	83
直江知樹	

6. 良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査	87
小林幸夫	
7. 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立	92
金丸昭久	
8. 高齢者白血病の標準的治療法の確立	95
脇田充史	
研究成果の刊行に関する一覧表	100

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究班 構成員

平成 14 年度

主任研究者	大 野 竜 三	愛知県がんセンター 病院長
分担研究者	朝 長 万左男	長崎大学医学部原研内科 教授
	大 竹 茂 樹	金沢大学医学部保健学科 教授
	大 西 一 功	浜松医科大学第三内科 助教授
	本 田 純 久	長崎大学医学部原研疫学 助手
	直 江 知 樹	名古屋大学大学院・病態内科学 助教授
	小 林 幸 夫	国立がんセンター 医長
	金 丸 昭 久	近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科 教授
	脇 田 充 史	名古屋市立大学輸血部 助教授
研究協力者	竹 内 仁	日本大学医学部第一内科
	秋 山 秀 樹	東京都立駒込病院内科・血液内科
	恵 美 宣 彦	名古屋大学医学部第一内科
	小 椋 美知則	愛知県がんセンター血液化学療法部
	笠 井 雅 信	名古屋第一赤十字病院内科
	都 築 基 弘	藤田保健衛生大学医学部内科
	小 林 透	三重大学医学部第二内科
	松 田 光 弘	近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科
	烏 野 隆 博	大阪府立成人病センター第五内科
	許 泰 一	広島赤十字原爆病院内科
	陣 内 逸 郎	長崎大学医学部原研内科
	麻 生 範 雄	熊本大学医学部第二内科
	小 松 則 夫	自治医科大学血液学
	品 川 克 至	岡山大学医学部第二内科
	松 島 孝 文	群馬大学医学部第三内科
	河 合 泰 一	福井医科大学第一内科
	矢ヶ崎 史 治	埼玉医科大学第一内科
	岡 田 昌 也	兵庫医科大学血液・腫瘍科
	和 田 秀 穂	川崎医科大学血液内科
	滝 本 秀 隆	高知県立中央病院内科
	西 村 美 樹	千葉大学医学部第二内科
	森 井 武 志	奈良県立医科大学第二内科
	薄 井 紀 子	東京慈恵会医科大学血液・血液腫瘍内科
	三 谷 絹 子	獨協医科大学血液内科
	浜 口 元 洋	国立名古屋病院血液センター
	松 田 信	太田西ノ内病院血液疾患センター
	田 口 博 國	高知医科大学第三内科
程 原 佳 子	滋賀医科大学第二内科	

伊藤 国明	国立がんセンター東病院内科
水田 秀一	安城更生病院内科
高橋 正知	聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科
島崎 千尋	京都府立医科大学第二内科
石田 文宏	信州大学医学部第二内科
泉 二登志子	東京女子医科大学血液内科
竹下 明裕	浜松医科大学第三内科
有馬 直道	鹿児島大学医学部第一内科
和泉 透	栃木県立がんセンター
奥村 廣和	金沢大学医学部第三内科
木村 之彦	東京医科大学第一内科
高山 信之	杏林大学医学部第二内科
田中 淳司	北海道大学医学部血液内科
岸本 裕司	関西医科大学第一内科
宮脇 修一	済生会前橋病院内科
小川 吉明	東海大学医学部血液リウマチ内科
佐藤 穰	山口大学医学部第三内科
東條 有伸	東京大学医科学研究所内科、
山根 孝久	大阪市立大学医学部血液内科
小川 啓恭	大阪大学医学部第三内科
平井 久丸	東京大学医学部血液・腫瘍内科
鳥羽 健	新潟大学医学部附属病院第一内科
大塚 英一	大分医科大学第二内科
鵜池 直邦	国立病院九州がんセンター造血器科
白藤 尚毅	帝京大学医学部内科
今井 陽俊	札幌北楡病院内科
三輪 啓志	愛知医科大学第二内科
秋葉 次郎	山形大学医学部第三内科
岡本 真一郎	慶應義塾大学病院血液内科
久保 恒明	青森県立中央病院リウマチ・血液内科
村山 徹	兵庫県立成人病センター血液内科
谷脇 雅史	京都府立医科大学第三内科
手島 博文	大阪市立総合医療センター血液内科
木村 文彦	防衛医科大学第三内科
三浦 偉久男	秋田大学医学部第三内科
臼杵 憲祐	NTT 東日本関東病院血液内科
藤澤 信	横浜市立大学医学部第一内科
宮村 耕一	東北大学医学部血液・免疫科
兵藤 英出夫	広島大学原爆放射能医学研究所血液内科
永井 雅巳	香川医科大学第一内科
杉本 耕一	順天堂大学血液内科

福 島 俊 洋	金沢医科大学血液免疫内科
松 井 利 充	神戸大学医学部血液内科
武 本 良 整	慈愛会今村病院血液内科
成 見 弘	愛媛大学医学部第一内科
秋 山 暢	東京都立墨東病院血液内科

平成 14 年度総括研究報告

主任研究者 大野 竜三

愛知県がんセンター

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 大野 竜三（愛知県がんセンター）

研究要旨

難治性白血病に対する標準的治療法の確立を目指し、すでに設立されている成人白血病の多施設共同治療研究グループ Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) との共同研究を開始した。初年度は JALSG が弱点としていたデータ・マネージメントをしっかりと行うために、データ・マネージメント・センターならびにインターネットによる症例登録センターを整備した。また、成人の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の3治療プロトコルを作成し症例登録を開始した。JALSG の症例集積能力を活用することにより順調に登録が行われている。さらに、高齢者急性骨髄性白血病、進行期骨髄異形成症候群に対する治療プロトコルも継続して症例を登録中である。研究の質を高めるために施設監査の実施手順も確立した。

A. 研究目的

白血病は薬物療法の進歩によりその一部に治癒が得られるようになったものの、これまでの強力療法には限界が見られており、新しいパラダイムに向けての臨床研究が求められている。白血病に対する現存の最強治療法は造血幹細胞移植であるが、成人では移植関連死を避けることができず、その治療成績も限界にきている。人口10万人当たりの年間発症件数が4~5人という白血病の場合は、質の高い臨床研究を行うには全国的な多施設共同研究が不可欠であり、これなしにはレベルの高いエビデンスを作ることはできない。1987年に設立された成人白血病の多施設共同治療研究グループ Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は、全国76の大学病院・専門病院とその関連病院も含めて約200病院よりなる我が国唯一のグループであり、その症例集積能力は国際的にみても非常に高く、我が国の成人白血病に対する標準的治療法の確立に貢献してきた。しかし、参加施設の年会費を中心に運営されている JALSG はスタッフを雇い入れる資金的能力がなく、活動のほとんどを参加医師のボランティア活動に依存している。そのため十分なデータ・マネーজে

メントが行われていないのが実情であり、国際レベルの質の高い臨床研究を遂行するためには、データ・マネージメントが必須となっている。

本研究では、すでに設立されている JALSG の症例集積能力を活用しつつ、データ・マネージメントをしっかりと行うことにより、質の高い臨床研究を施行して、信頼できるエビデンスを持つ難治性白血病に対する標準的治療法を確立するのを目的とする。特に、新しく開発されたがん化の責任遺伝子産物に特異的に作用する分子標的薬イマチニブやレチノイン酸を中心に、新しいパラダイムを視野に入れた標準的治療法を確立を目指す。JALSG の症例集積能力よりみて約3年で急性骨髄性白血病は800例以上、急性リンパ性白血病は400例以上、その他の白血病も各々300例以上の症例が確実に登録されると予測できるので、レベルの高いエビデンスをもつ成果が得られるものと期待される。

B. 研究方法

1. データセンターと病型中央診断体制を長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座内に整備する。
データ・マネージメントをしっかりと行うと共に、

中央診断を行い質の高い臨床研究を遂行する。

- インターネット症例登録センターを金沢大学医学部保健学科生体情報学講座内に置きシステムを整備する。

本年度の科学研究費補助金の大部分は以上の二つの整備のために使用する。

- 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコルの改訂と症例登録を開始する。

欧米での無作為比較研究で優れているとされているイダルビシンが本当にダウノマイシンより優れているかを JALSG の過去最良のダウノマイシン使用プロトコールとの間で比較する。さらに、これも欧米において地固め療法期に優れているとされるシタラビン大量療法と JALSG の標準的地固め療法と比較する。

- 急性リンパ性白血病(ALL)治療プロトコールの作成と症例登録を開始する。

通常の成人 ALL プロトコールに加え、成人 ALL の約 30% を占め、従来の治療法では極めて難治性の Philadelphia(Ph)染色体陽性 ALL に対しては別のプロトコールを作成し、チロシン・キナーゼ阻害薬イマチニブを寛解導入期と地固め療法期に使用して完全寛解率ならびに長期予後成績の向上を図る。

- 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコールの作成と症例登録を開始する。

未治療の慢性期 CML に対し、チロシン・キナーゼ阻害薬イマチニブ、骨髄移植およびインターフェロン α (IFN α) の 3 治療法の個々の患者への適応、ならびに、これらの 3 治療手段の至適治療順序を確立する。

- 再発白血病治療プロトコールの作成のためのパイロット・スタディを実施する。

- 急性前骨髄球性白血病(APL)プロトコールを作成するために小委員会を設置する。

- 進行性骨髄異形成症候群の現行の治療プロトコールの改訂と症例登録を継続する。

- 高齢者白血病の現行の治療プロトコールの改訂と症例登録を継続する。

(倫理面への配慮)

各治療プロトコールの作成に当たっては約10名よ

りなる小委員会を結成し、倫理面も考慮したプロトコール作りを行う。さらに、統計の専門家を分担研究者に加えると共に、分担研究者の一人をすべてのプロトコールの倫理審査委員に任命し、国立がんセンターを始めとする各施設倫理委員会の審査に適う質の高いプロトコールを作るよう心掛ける。さらに、各治療プロトコールは各施設の倫理委員会で審査を受け承認された後に、患者さんの書面による同意を得てから登録を開始する。

C. 研究結果

1. 班会議および研修会

分担研究者ならびに研究協力者 160 名が出席した全体の班会議を名古屋で 1 回、症例調査表の項目検討会を東京で 1 回 (出席者、16 名)、データ・マネジメントや施設審査の必要性など質の高い臨床研究を目指す研修会を、他の研究会に出席した機会を利用して東京で 2 回 (出席者、94 名と 120 名) 開催した。(資料 1,2,3,4)

2. インターネットによる症例登録センターの設置・整備。

金沢大学医学部保健学科生体情報学講座内に、インターネットによる症例登録センターを設置・整備した。そして、臨床試験の quality control、安全性の確保と試験データの速やかな収集を目的として、インターネットを利用した web application を開発し、remote data management system の実用化について検討を開始した。Relational database に Oracle 9i を採用し、Java technology を用いた MVC (Model, View, Control) architecture で programming することにより、入力画面(View)をカスタマイズすることによりさまざまなプロトコールに容易に対応できるように工夫したプロトタイプを開発した。このプログラムを新プロトコール AML201 用にカスタマイズする作業が進行中である。

3. データセンターの整備とデータ・マネジメント

長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座内にデータセンターを設立した。本研究において集積予定ならびに過去に JALSG において集積された成人白血病治療の臨床データに関してデータマネジメントを行うために、データマネジメント・システムの構築を行った。また、JALSG における臨床研究データの質を高めるために、先頃終了した JALSG-AML97, ALL97, APL97 プロトコールで収集された臨床データの入力状況を確認した。AML97 については、データ固定のための出力フォームの作成および印刷、参加施設への送付および回収、データ入力作業を行なった。データ固定のために、入力されたデータを新たに作成した打ち出しフォームへ出力し、各施設でのデータ確認作業を行った。対象となっている 103 施設中 72 施設より返送があり、症例ベースでは全症例の 62% 分の出力フォームが返送されている。ALL97, APL97 については、データ固定のための出力フォームの作成を行った。

今後、現在インターネットによる症例登録が進行中であるプロトコールについて、データマネジメントを同時に行っていくことで、セントラルモニタリング、データ固定作業などより効果的なデータマネジメントを行う予定である。登録症例中の不適格症例割合や、無作為割付の状況などインターネットを利用した臨床試験実施そのものの評価も行う予定である。なお、臨床試験の質を高めるため、長崎大学医学部・原研分子医療部門・分子治療研究分野において、症例の中央診断を行った。現在症例登録中の AML201 試験登録症例中 140 例の中央診断が終了している。

4. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコール AML201 (資料 5)

新プロトコール AML201 を開始した。この研究では寛解導入療法におけるイダルビシンとダウノマイシンの同等性比較、寛解後療法におけるシタラビン大量療法の有用性評価の 2 点について検討すべく計画した。目標症例数は 850 例であるが、これまで 241 例が登録され、インターネットを利用した層別化因子を考慮した自動的な治療法の無作為割付も均等に行われており、症例登録は順調に進行している。

5. 急性リンパ性白血病(ALL)治療プロトコール ALL202, Ph+ALL202 (資料 6, 7)
通常の急性リンパ性白血病(ALL)を対象とした ALL202 プロトコールと Ph 染色体陽性 ALL を対象とチロシン・キナーゼ阻害薬イマチニブを使用する Ph+ALL202 プロトコールは 2002 年より登録が開始されたが、前者には 45 症例が、後者には 16 例が登録され、順調に症例登録が行われている。
6. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコール (資料 8)

CML の BCR-ABL 蛋白に対する ABL チロシンキナーゼ選択的阻害薬イマチニブが開発され、その治療成績は従来の最善の薬物療法である IFN α 療法をはるかに上まわる事が判明しつつある。本邦においても、イマチニブは 2001 年 11 月に承認され、保険適応が欧米とは異なり IFN α 不応・不耐性 CML のみならず、未治療の CML にも認可されている。そこで、本研究ではイマチニブを用いた新しいプロトコール CML202 を立案した。このプロトコールでは、未治療慢性期 CML においてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、将来イマチニブ単独と他剤との併用のランダム化比較試験を行う上での基礎データを求めるため、イマチニブを使用したにもかかわらず major cytogenetic response が得られな

かった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験(ランダム化第 II 相試験)を行い有効性と安全性を比較検討することを目的としている。本プロトコールには、これまでに 102 例が登録され順調に症例登録が進行している。

7. 再発白血病治療プロトコールの作成のためのパイロット・スタディの実施
急性骨髄性白血病再発症例を対照としたパイロット・スタディを FLAG-M(フルダラビン+シタラビン+G-CSF+ミトザントロン)を中心に検討したが、症例登録は遅れている。
8. 急性前骨髄球性白血病(APL)プロトコールの作成
APL の新プロトコールを作成するために小委員会を設置し、プロトコールの検討に入った。好成績が得られている APL97 の良いところを活用すると共に、日本で開発され治験も終了した新レチノイド Am80 を組み入れたプロトコールを考案中である。
9. 進行性骨髄異形成症候群(MDS)プロトコール MDS200
ハイリスク MDS および MDS から移行した AML(MDS-AML)の標準的治療法の確立を目指し、イダルビシン+シタラビン(Ara-C)併用療法と Ara-C+アクリルビシン併用療法による寛解導入療法の無作為割付方式による比較検討を継続した。将来、intensive か mild な治療法のどちらかを選択するかをどのような基準をもとに、判別できるか、判別するにはどのような具体的なパラメーターが重要かを明らかにするための手がかりを得ることを目的としている。また、一次調査によってハイリスク MDS を連続的に登録し、本治療対象外症例も含めた疾患群の背景や現状の全体像を把握する。これまで、99 例が

登録されている。

10. 高齢者白血病の現行の治療プロトコール GML200
高齢者急性骨髄性白血病に対するプロトコール GML200 では、個別化療法を取り入れており、同時に大脳高次機能と Quality of Life (QOL) の調査を行っている。寛解後療法は短期間地固め療法を行い、完全寛解後の免疫療法では ubenimex による免疫療法の有効性を検討する。本研究では登録期間内に発生した満 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病症例を全例登録することにより試験の質の向上をめざしている。平成 12 年 4 月から症例の登録を開始しており、これまでに全登録症例数は 230 例、治療研究である無作為割付された登録症例は 112 例である。登録症例数が予測より少ないため補足調査を行った。平成 12 年度は対象施設の約 60% から 2027 例の急性骨髄性白血病症例が報告され、65 歳以上の症例は 781 例 (38.5%) であった。JALSG 関連施設の症例は 348 例で、同期間に GML200 に登録された症例は 154 例 (44.0%)。平成 13 年度の調査では 192 施設 (36.0%) から急性骨髄性白血病症例数は 1150 例、65 歳以上の症例は 500 例 (43.4%)。骨髄異形成症候群の症例数は急性骨髄性白血病とほぼ同数で、高齢者においては特に割合が高いことがわかった。
11. 質の高い多施設共同臨床研究の実施と施設監査
多施設共同臨床研究の質を向上させるためには科学的な手順を定める必要がある。今年度は、急性リンパ性白血病プロトコールがこの点を踏まえて作成され、急性前骨髄球性白血病のプロトコールでも検討されている。いずれも、新規薬剤・用法が含まれており、有用性が示されれば、新たな標準療法となることが期待される。この際、国際的なエビデンスを発信して

いくためには試験の質を保証するための仕組みが必須である。すなわち臨床情報の適正な報告とデータ管理・監査が必要である。これらの必要性を2回の研修会で教育すると共に、研究グループ内の合意が得られたので施設監査を行うことを決定し、監査マニュアルを作成した。各施設あたり3年に一度、施設およびプロトコール治療の実施状況の調査が診療録の直接閲覧も含めて行われる。

D. 考察

JALSG は国内における唯一の成人白血病の多施設共同研究グループである。年間発症件数が少ない白血病において質の高い臨床研究を行うには全国的な多施設共同研究が不可欠であり、これまでも、唯一 JALSG のみが国内における成人白血病治療のエビデンスを提供してきた。欧米においては、JALSG のごとき組織は一般的に存在しており、多施設共同研究の形において、標準的治療作りがされている。ただし、JALSG の症例集積能力は、これら欧米の多施設共同研究グループに勝るとも劣らない。アジアでは、JALSG が成人白血病における唯一の多施設共同研究グループであるため、本研究の成果は体型の似通ったアジア人に対する標準的治療法としても国際貢献ができるものと期待される。しかし、参加施設の年会費を中心に運営されている JALSG はスタッフを雇い入れる資金的能力がなく、参加医師のボランティア活動に依存している。そのため十分なデータ・マネージメントが行われていないのが実情であった。

本研究では、まず本年度は配分予算の大部分を使用して、データ・マネージメント・センターと症例のインターネット登録センターを整備した。データ・マネージメントをしっかり行うことにより質の高い臨床研究を施行して、信頼できるエビデンスを持つ難治性白血病に対する標準的治療法を確立することを目指した。

成人 AML, ALL および CML の合計3つの治療プロトコールを作成し、施設倫理委員会の承認が得られた施設より順次登録を開始したが、すでに設立され

ている JALSG との共同研究であることより、症例集積能力は高く、この3治療プロトコールに関しては、予定症例数登録が予定期間内に十分達成できるものと思われる。それ以外の高齢者 AML, 進行性 MDS の症例登録もほぼ予定とおり進んでいる。

再発・難治性 AML に対する治療法の pilot study に関してのみ、症例登録が遅れているが、これは、治療がかなり強力であることに加え、pilot study であることより患者さんの同意が得られにくいことなどが考えられる。また、AML に関して、できる限り今年度中には新プロトコールを完成させたいと考えている。

E. 結論

1. 質の高い臨床研究の基盤を作るために、長崎大学にデータ・マネージメント・センターを、金沢大学にインターネットによる症例登録センターを設置・整備した。さらに、長崎大学に診断時の標本を送付して病型の中央診断を行った。
2. 急性骨髄性白血病を対象としたプロトコール AML201 の症例登録を開始した。1年間で241例が登録された。目標症例は850例であり、3年で予定登録数が達成できるものと思われた。
3. 通常急性リンパ性白血病(ALL)を対象とした ALL202 ならびに Philadelphia 染色体陽性 ALL を対象とした Ph+ALL202 プロトコールを作成し、倫理委員会の承認を得た施設より順次登録を開始した。
4. 未治療の慢性骨髄性白血病(CML)を対象とした CML202 プロトコールを作成し、倫理委員会の承認を得た施設より順次登録を開始した。
5. 急性前骨髄球性白血病の新治療プロトコールを小委員会を中心に検討した。
6. 高齢者白血病の治療プロトコール GML200 の症例登録を継続した。
7. 進行性骨髄異形成症候群の治療プロトコール MDS200 の症例登録を継続した。
8. 施設監査の手順を決定した。

平成14年度厚生労働省がん研究助成金

『成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究』

平成14年度厚生労働科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（がん分野）

『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』

平成14年度合同班会議プログラム

日時：平成14年12月21日（土）10：25-16：00

場所：愛知県がんセンター 国際医学交流センター

午前の部 10：25-11：50

I. 10：25-10：30 班長あいさつ

II. 10：30-11：10 座長 直江 知樹先生

※ 発表時間（発表+質疑応答）

1. t(8;21)AMLの付加的染色体異常と臨床病態（7分+3分）

西井一浩、中瀬一則、小林 透、珠玖 洋（三重大学医学部 第二内科）

2. MDS由来T細胞株K2-MDSによるCD34陽性細胞に対する細胞障害活性の検討（7分+3分）

森田泰慶、松田光弘、嶋田高広、辰巳陽一、前田裕弘、金丸昭久
（近畿大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科）

3. AML-AC133陽性細胞におけるMPO遺伝子の発現（7分+3分）

田口 潤、堤千寿子、宮崎泰司、陣内逸郎、朝長万左男（長崎大学医学部 原研内科）

4. WTIペプチドを用いた白血病の免疫療法（7分+3分）

杉山治夫（大阪大学医学部 病態生体情報学）

III. 11：10-11：50 座長 杉山 治夫先生

5. 成人B細胞性急性リンパ性白血病におけるHer2/neuの発現とTrastuzumbの効果（7分+3分）

村山 徹（兵庫県立成人病センター 血液内科）

6. 急性白血病患者の予後、薬剤反応性に関する遺伝子多型について（7分+3分）

菱田朝陽、浜島信之、大野竜三（愛知県がんセンター）

7. Genomic TDMのara-Cにおける基礎的検討（7分+3分）

山内高弘、河合泰一、上田孝典（福井医科大学 第一内科）

8. STI571の有効性とテロメラーゼ活性（7分+3分）

山田 修、泉二登志子、溝口秀昭（東京女子医科大学 血液内科）

昼食休憩 11：50-12：50（60分）

午後の部 12:50-15:56

IV. 12:50-13:36 座長 溝口 秀昭先生

9. モノクロナール抗体を用いた細胞内Asparagine synthetase(AS)蛋白の検討
—AS低発現症のL-asparaginase療法の有効性について (7分+3分)
鬼頭敏幸 (滋賀県立小児保健医療センター 小児科)
藤田浩之 (静岡赤十字病院 血液リウマチ科)
10. APL97 DICの解析 (7分+3分)
柳田正光、松下 正、恵美宣彦 (名古屋大学医学部 第一内科)
11. 再発APLに対するAm-80再寛解自験例7例の長期予後 (7分+3分)
竹内 誠 (国立療養所南岡山病院 血液内科)
12. 成人急性骨髄性白血病(AML)における多剤薬剤耐性因子発現量の前方向性研究 (5分+3分)
竹下 明裕 (浜松医科大学 第三内科)
13. 再発及び難反応性急性骨髄性白血病に対するFLAGM療法の臨床第I/II相試験の現状 (5分+3分)
宮脇修一 (済生会前橋病院 血液内科)

V. 13:36-14:18 座長 朝長 万左男先生

14. 高齢者白血病プロトコール進捗状況および白血病補足調査について (5分+3分)
脇田充史 (名古屋市立大学医学部 第二内科)
15. CML 3次研究の長期追跡調査報告 (5分+3分)
大西一功 (浜松医科大学 第三内科)
16. CML202におけるRQ-PCR検査について (5分+3分)
宮村耕一 (東北大学医学部 血液免疫科)
17. 好中球FISHが有効であったCMLの初診急転例 (5分+3分)
三浦偉久男 (秋田大学医学部 第三内科)
18. extramedullary leukemia (EML)の細胞遺伝学のおよび臨床的特性の検討 (7分+3分)
小杉浩史 (大垣市民病院 血液内科)
横澤敏也、恵美宣彦 (名古屋大学医学部 分子細胞内科学)

休憩 14:18-14:28

VI. 14 : 28-15 : 56 座長 大野 竜三先生

19. データマネジメントの現状について (10分+3分)
宮崎泰司 (長崎大学医学部 原研内科)
20. AML201の進行状況とJALSGデータ登録の新システムについて (10分+3分)
大竹茂樹 (金沢大学医学部 保健学科)
21. JALSG APL97研究の治療成績 (10分+3分)
麻生範雄 (熊本大学医学部 第二内科)
22. ALL97について (10分+3分)
陣内逸郎 (長崎大学医学部 原研内科)
23. JALSG AML-97の成績 (10分+3分)
坂巻 壽 (都立駒込病院)
24. APL203について (15分+3分)
品川克至 (岡山大学医学部 第二内科)
25. ALL202について (3分+2分)
唐渡雅行 (名古屋大学大学院医学研究科分子細胞内科学)

VII. 15 : 56-16 : 00 班長 あいさつ

厚生労働科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（がん分野）
『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』

症例調査票(CRF)項目検討会

日時：平成 15 年 3 月 29 日（土） 10:30～14:00

場所：東京都立駒込病院 別館 3 階・東西会議室

司会：大野 竜三

I. 症例調査票（CRF）の必要項目について

1. MRC と SWOG の CRF : 長崎大学 宮崎泰司、本田純久
2. JALSG の CRF

II. その他

厚生労働科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(がん分野)
「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究班」

第 4 回 JALSG 研修会

プログラム

～JALSG 臨床研究の質的向上を目指して～

日時：平成 14 年 6 月 29 日（土） 11:30－12:45

場所：東京

司会：朝長万左男、 金丸 昭久

- I. 第 4 回研修会開催にあたって：愛知県がんセンター 大野竜三
11:30－11:35
- II. 監査で問題になりそうな点：国立がんセンター中央病院 小林 幸夫
11:35－12:00(講演 20 分 討論 5 分)
- III-1. AML97 データの入力状況と問題点：長崎大学 宮崎 泰司
12:00－12:20
- III-2. JALSG のインターネット登録システム：金沢大学 大竹 茂樹
12:20－12:35
- III-3. 討論
12:35－12:45

第4回JALSG研修会

< JALSG 臨床研究の質的向上を目指して >

愛知県がんセンター
大野 竜三

東京
2002.6.29

JALSG 臨床研究の質的向上のために

- ◆ 登録システムの充実
- ◆ データマージメント・システムの構築
- ◆ GCP 実践の外部確認 (施設監査)

JALSG 臨床研究

- ◆ 平成14年度より、厚生労働科学研究費 (メディカル・フロンティア) の直接援助が得られそう。
「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」
- ◆ 質の高い臨床研究を行う責任と義務が生じる

JALSG 臨床研究

- ◆ EBM への貢献
- ◆ 成績の公開 (インターネットも含む)
- ◆ 迅速な論文文化
⇒ 論文を複数にして分担執筆

質の高い JALSG 臨床研究

- ◆ GCPに則った倫理的・科学的臨床研究
- ◆ プロトコルを遵守する医師の質の向上
- ◆ 安全性の確保のための施設の診療実力の向上

JALSG 臨床研究の質的向上のために GCP の実践

- ◆ プロトコルの IRB 承認
IRB のない病院では、親施設の承認があり、これを当該病院の院長が認めればよい
(○ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理審査指針)
- ◆ 登録前のインフォームド・コンセント
- ◆ 書面による同意

**JALSG 臨床研究の質的向上のために
GCP の実践**

- ◆ 必要な登録前検査の施行
- ◆ 適格性の確認
- ◆ プロトコルの遵守
 割付け
 投与量・投与スケジュール
- ◆ 正確な効果判定
- ◆ 有害事象への対応 (安全な実施) と報告
- ◆ 調査表の遅滞なき提出

**各施設はプロトコルに規定する
連続的登録を行っているか?**

- ◆ JALSG 内規：
 登録しない期間があってもよいが、決めた
 期間内の症例は全て連続的に登録する
- ◆ JALSG 参加施設 (2002年現在200病院) の内
 約50の病院は症例登録なし

JALSG 臨床研究の円滑化のために

インターネットを最大に活用し、役割を分担する
⇒ 不十分なマンパワーを補う

- ◆ プロトコル作成時のメーリング・リスト上の討論
- ◆ 症例登録・割り付け・結果報告・予後調査
- ◆ データ・マネージメントにおける連絡
- ◆ 有害事象の報告
- ◆ 論文作成 など

**JALSG が目指すべき
質の高い臨床研究**

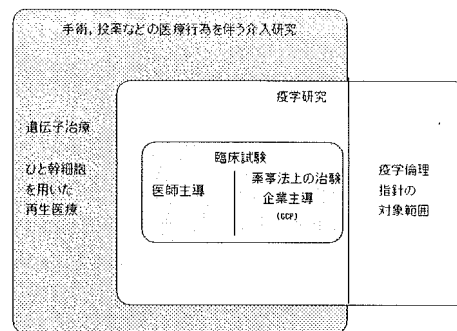
- ◆ 高レベルのエビデンスを提供できる臨床研究
- ◆ その成果を厚生労働省の認可や適用拡大に 利
 用しうるような質の高い臨床研究を行う
- ◆ そのためには、GCP に則った臨床研究、
 すなわち、倫理的かつ科学的な臨床研究が必要

On-site Audit (施設監査) の 必要性

- ◆ 質の高い臨床研究が行われているかの確認
- ◆ 監査があるという予想 ⇒ 質の高い研究を施行
- ◆ エビデンスとして公表する際の責任と義務
- ◆ メディカル・フロンティアなどの公的資金を
 受ければ 義務になろう

「JALSG監査」の問題点

国立がんセンター中央病院
薬物療法部
小林幸夫



- JALSGのできる事(前回の復習)
 - 最近の薬事行政の動き
- 監査に関するアンケートのまとめ
- JCOG監査の実情(モニタリングを含む)
- 我々の対策

JALSGの行なう臨床研究

- Phase IIの一部
- Phase III
- 市販後調査

厚生科学審議会科学技術部会

「臨床研究の指針に関する専門委員会」

- 対象:疫学倫理指針の対象以外のすべての臨床研究
- 被験者の人権保護
- 説明と同意
- 医師の責任・研究協力者の業務の明確化
- 臨床試験審査委員会の機能

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」

平成11年2月1日 研第4号 医薬審 第104号

- (1) 学会要望書と医療上の必要性
研究開発振興課から企業へ効能または
効果等の追加等について検討を要請
→ 企業が「一部変更」申請を考慮
- (2) 医学薬学上公知であると認められる
 - ① 外国承認と使用実績、外国申請資料が入手可能
 - ② 外国承認と使用実績、公表論文・総説の存在
 - ③ 公的な研究事業の委託研究等による臨床試験成績の存在企業が審査管理課に承認の可否を相談
→ 企業が「一部変更」申請