

003 0440

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)

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大野 竜三

平成16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 15 年度総括研究報告	6
大野 竜三	
資料 1 平成 15 年度第 1 回合同班会議プログラム	11
資料 2 平成 15 年度第 2 回合同班会議プログラム	13
資料 3 第 6 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料	15
資料 4 第 7 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料	30
資料 5 成人急性前骨髄球性白血病治療プロトコール (APL204) 要約	38
資料 6 成人慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化プロトコール要約	42
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	46
朝長万左男、本田純久	
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	51
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	55
大西一功	
4. 急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立	58
直江知樹	
5. 良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査	62
小林幸夫	
6. 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立	65
金丸昭久	

7. 高齢者白血病の標準的治療法の確立	68
脇田充史	
8. 急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立	71
品川克至	
研究成果の刊行に関する一覧表	80

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 15 年度

主任研究者	大野 竜三	愛知県がんセンター 総長
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 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
	品川 克至	岡山大学医学部血液・腫瘍・呼吸器内科 助手
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	名古屋大学医学部血液内科
	小椋美知則	愛知県がんセンター血液化学療法部
	宮村 耕一	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血液内科
	小林 透	三重大学医学部血液内科
	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血液内科
	許 泰一	広島赤十字原爆病院内科
	宮崎 泰司	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
	松島 孝文	群馬大学医学部第三内科
	河合 泰一	福井大学医学部第一内科
	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	奈良県立医科大学呼吸器・感染症・血液内科
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学血液・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内科
松田 信	太田西ノ内病院血液疾患センター
田口 博國	高知大学医学部血液・呼吸器内科
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化学療法科
伊藤 達也	安城更生病院血液内科
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	鹿児島大学医学部血液膠原病内科
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	済生会前橋病院血液内科
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
神田 善伸	東京大学医学部附属病院無菌治療部
鳥羽 健	新潟大学医学部第一内科

緒方正男	大分大学医学部第二内科
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	札幌北榆病院内科
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	京都府立医科大学血液内科
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
白杵憲祐	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
亀岡淳一	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	香川大学医学部第一内科
杉本耕一	順天堂大学医学部血液内科
福島俊洋	金沢医科大学血液免疫内科
松井利充	神戸大学医学部附属病院血液内科
武本良整	慈愛会今村病院分院血液内科
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
大野辰治	大津赤十字病院血液免疫内科
大居慎治	松江赤十字病院内科

平成 15 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

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）
総括研究報告書

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

成人難治性白血病に対する標準的治療法の確立を目指し、初年度に整備したデータ・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活用しつつ、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) との共同研究で、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、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 5 治療プロトコールの症例登録を継続した。また、成人の急性前骨髄球性白血病の新治療プロトコールを作成し、再発急性慢性骨髄性白血病のパイロット・スタディも終了したので、症例登録を開始予定である。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。さらに臨床研究の質的向上を目指し、2 回の教育研修会と研究者相互間の施設監査を 5 施設で実施した。

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 78 の大学病院・専門病院とその関連病院も含めて 196 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・マネジメ

ントが行われていなかったのが実情であり、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た。

本研究では、JALSG の症例集積能力を活用しつつ、平成 14 年度に整備した登録センターとデータマネージメントセンターによる質管理により、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。特に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する。現在、未治療の急性骨髄性白血病を対象とした AML201、未治療の 25 歳以上の急性リンパ性白血病 (ALL) を対象とした ALL202、15~24 歳の若年者 ALL を対象とし小児白血病グループ (JACLS) との共通プロトコールである ALL202-U、ならびに Philadelphia (Ph) 染色体陽性 ALL を対象とした Ph+ALL202、慢性骨髄性白血病を対象とした CML202、65 歳以上の高齢者を対象とした GML200、進行性骨髄異形成症候群を対象とした MDS200 の症例登録を継続中である。さらに急性前骨髄球性白血病を対象とした APL204 治療プロトコールを完成し、再発急性骨髄性白血病を対象としたパイロット・スタディを終了したので、倫理委員会の承認を得てまもなく登録を

開始する。 JALSGのこれまでの実績より予定症例は確実に登録されると予測できるので、高位レベルのエビデンスをもつ成果が得られることが期待される。

B. 研究方法

1. 昨年度長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座内に整備したデータセンターで、データ・マネジメントをしっかりと行うと共に、病型中央診断を行い質の高い臨床研究を実施する。
2. 昨年度金沢大学医学部保健学科生体情報学講座内に整備したインターネット症例登録センターにおいて、症例登録を継続する。
3. 未治療の成人急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコールAML201 studyの症例登録を継続する。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ルビシンより優れているかを JALSG の過去最良のダウノルビ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。
4. 未治療の成人急性リンパ性白血病(ALL)治療プロトコール ALL202 の症例登録を継続する。初診時に白血病細胞の迅速キメラ遺伝子スクリーニングを施行し、Philadelphia(Ph)染色体陰性の25歳以上のALLを対象としたALL202 study、15~24歳の若年者ALLを対象とし小児白血病グループ(JACLS)との共通プロトコールであるALL202-U study、ならびに、成人ALLの約30%を占め、従来の治療法では極めて難治性のPh染色体陽性ALLに対してチロシン・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するPh+ALL202 studyにより、完全寛解率ならびに長期予後成績の向上を図る。
5. 未治療の成人慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコールCML202 studyの症例登録を継続する。慢性期CMLに対し、チロシン・キナーゼ阻害薬イマチニブの単独療法を施行し、単なる血液学的効果ではなく、Ph染色体の消失・減少効果による細胞遺伝学的効果で評価すると共に、イマチニブ無効例においてはインターフェロン α と

cytarabine ocfosphate とのランダム化比較研究を行う。

6. 高齢者白血病プロトコールGML200 studyの症例登録を継続する。参加施設で発生した満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目指している。治療研究においては、寛解導入療法での個別化療法 versus セット療法のランダム化比較研究を行っている。
7. 進行性骨髄異形成症候群の治療プロトコールMDS200 studyの症例登録を継続する。パイロット・スタディで良好な成績を得たrisk-adapted 導入療法を実施している。
8. 急性前骨髄球性白血病(APL)の新プロトコール小委員会を設置し作成にとりかかる。
9. 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・スタディを継続する。
10. BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例を対象としたイマチニブ併用化学療法(イマチニブ-Hyper-CVAD)のPhase I / II試験を企画する。
11. 研究者相互間の施設監査を実施して、臨床研究の質的向上を図る。

(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、全ての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が出席した全体の班会議を名古屋で2回開催した(出席者、145名と151名)。さらに、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、80名と82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の実施

昨年度金沢大学医学部保健学科生体情報学講座内に設置・整備した症例登録センターにおいて、臨床試験の品質管理、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行った。今年度はデータ登録の効率化を図るため、AML201プロトコルにおいて登録項目を厳選して削減したことに伴い、web applicationを大幅に修正した。さらに、CML202およびALL202についても新たにデータ登録プログラムを開発し、運用を開始した。

3. データ・マネジメントの実施

昨年度長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座内に設立・整備したデータセンターにおいて、JALSGに登録された白血病症例の中央診断とデータマネジメントを実施した。中央診断の対象となったのは5プロトコルであり、データマネジメントの対象として分担しているのは3プロトコルである。初発成人急性骨髄性白血病を対象としたAML97 study（登録期間1997年12月より2001年7月まで）において809例が登録され、その中央診断確定と、これまでに回収されたデータが固定できた。今後生死・再発の追跡調査を行いデータの解析を実施する予定である。また、成人急性前骨髄球性白血病を対象としたAPL97 study（304例）、ならびに初発成人急性リンパ性白血病を対象としたALL97 study（434例）ではデータの確認作業が進行中である。臨床研究の質の向上のためには中央診断やデータマネジメントなどデータの質を保証することが重要である。今後は現在インターネットでの症例登録が進行中であるプロトコルについても、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。

4. 急性骨髄性白血病(AML) 治療プロトコル

AML201 studyの進行状況

目標症例数は850例であるが、これまで594例が登録され順調に進行している。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いる。まもなく、寛解導入療法のデータモニタリングと中間解析を行い、その結果を集計する予定である。

5. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコル

ALL202 study、ALL202-U study、Ph+ALL202 studyの進行状況

各々、59症例、34症例、46症例、計150例が登録され、順調に進行している。初診時に迅速キメラ遺伝子スクリーニングを施行し、Ph (BCR-ABL)陽性ALLに対してはVP療法を先行した後に化学療法とイマチニブの併用療法を、陰性例に対しては強力化学療法のみを行っている。Ph陽性ALL 46例中、解析可能であった24例中23例に完全寛解が得られ、寛解導入療法中の重篤な副作用はこれまでの化学療法単独に比して変わりなかった。従来の化学療法のみでの完全寛解率が50~60%であることを考慮すると、非常に有望な治療法になることが期待される。

6. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコル

CML202 studyの進行状況

これまでに246例が登録され、順調に症例登録が進行している。

7. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコル GML200

studyの進行状況

本プロトコルは高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的な治療法を確立し治療成績の向上を目的としており、満65歳以上のすべての急性骨髄性白血病を対象としている。治療研究はset療法とindividualized療法に割り付けられ、完全寛解に到達した場合にはubenimexの投与有無を再度割り付ける。同時に、大脳高次機能とともにQuality of Lifeの評価も行う。2000年4月から登録を開始しており、現在286例が登録された。治療研究

群には 194 例が登録され、来年度中には目標症例数に達する予定である。全体の完全寛解率は 50% である。この研究の補足調査として高齢者の急性白血病および骨髄異形成症候群の症例調査をしているが、GML200 study に未登録症例が相当数あることと、骨髄異形成症候群は高齢者では急性白血病とほぼ同数であることが判った。

8. 進行性骨髄異形成症候群(MDS)治療プロトコール MDS200 study の進行状況

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 (IDR) + シタラビン (Ara-C) 併用と CA (Ara-C+ACR) 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実施している。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。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。現在まで 126 例の登録がある。病型別に見ると、RAEB が 20 例、RAEB-t が 52 例、MDS-AML が 54 例である。中間解析では、報告書記載例での全体の完全寛解率は 48% であった。

9. 急性前骨髄球性白血病 (APL) の新プロトコール APL204 study の作成 (資料 5)

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、プロトコールを作成した。APL の治療は all-trans retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられ、JALSG でも ATRA+化学療法の APL92 study さらに初診時白血球数別に寛解導入療法を 4 群に層別化した APL97 study へと治療成績は改善し、寛解率は 87~95%、4 年の無イベント生存率は 59~78% であった。APL97 study では、再発例のうち地固め療法終了以後の再発が 97% を占めており、維持療法以降の治療改善が課題である。そこで APL204 study では、維持療法において欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80 の前方向的無作為比較研究を実施する。Am80 は ATRA に比べ非常に

強力な分化誘導能を持ち ATRA を上回る治療効果が期待され、維持療法以後の再発率低下による治癒率の改善が期待される。

10. 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・スタディの終了

急性骨髄性白血病の再発症例を対照としたパイロット・スタディ FLAG-M (フルダラビン+シタラビン+G-CSF+ミトザントロン) を難治性白血病小委員会の所属施設において実施した。9 例中 5 例に完全寛解を 2 例に部分寛解を得た。強力治療ではあるが、ほぼ安全に施行できることが判明したので、全施設での症例登録を開始する。

11. BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病 (CML) リンパ芽球性急性転化症例を対象としたイマチニブ併用化学療法の Phase I / II 試験 (資料 6)

CML 急性転化には標準的化学療法はなく、その予後も極めて不良である。イマチニブによる CML 急性期症例に対する成績は単剤での報告はあるが、化学療法との併用成績はほとんどない。そこで本試験ではイマチニブを併用しない VP 療法を先行し、イマチニブ+Hyper-CVAD の血液毒性の軽減及びイマチニブ感受性の回復を試みる。primary endpoint は安全性とし、secondary endpoint は 8 コースを終了した時点での血液学的効果と細胞遺伝学的効果ならびに 1 年生存率とした。同時に急性転化時の耐性化機序の検討も行なう。

12. 質の高い臨床研究の実施を目指しての研究者間の相互施設監査の実施

共同研究グループ内の合意が得られたので監査を行うことを決定し、監査手順書を作成した。それに従い 5 施設で研究者による施設監査を行った。被監査施設は倫理委員会対応状況、報告書の記載などについて一定の質を保っていると考えられた。監査を通して今後のプロトコール作成時に必要な問題点が明らかとなり、今後の JALSG での多施設共同研究に生かす必要な点が判明した。JALSG の全施設に対して、施設およびプロトコール治療の実施状況の調査を行う基盤が確立したので、来年度も実施予定である。

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、我が国においては、唯一 JALSG のみが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。アジア地域では、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、参加施設から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た。そのため十分なデータ・マネ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、まず昨年度は配分予算の大部分を使用して、データ・マネジメント・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ことを目指した。

本年度は、昨年までに作成した成人AML、ALL、CML、高齢者AMLならびに進行性骨髄異形成症候群(MDS)に対する合計5つの治療プロトコルの症例登録を継続した。JALSGとの共同研究であることより、症例集積能力は高く、ともに予定症例数登録が予定期間内に達成できるものと思われる。したがって、高位レベルのエビデンスをもつ成果が得られるものと期待され、日本での成人白血病に対しエビデンスに基づく医療に活用できるとと思われる。

さらに、急性前骨髄球性白血病の新治療プロトコルを完成し、また再発急性骨髄性白血病に対するパイロット・スタディを終了したので、共に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て行く予定である。

施設監査は臨床研究の質の向上のために重要である。多忙な研究者がこれを行うのは容易ではないものの、絶対必要なことでもある。そこで、本研究では分担研究者の一人を施設監査を中心とする臨床研究の質向上の役割を分担させている。来年度も出来るだけ多くの参加施設を対象にして、施設監査を行う予定である。

E. 結論

1. 昨年度設置・整備した長崎大学のデータ・マネジメント・センター、金沢大学のインターネットによる症例登録センターを中心に、質の高い臨床研究を目指した。さらに、2回の班会議以外にも教育研修会を2回開催し、質の高い臨床研究の遂行を目指した。
2. 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、高齢者急性骨髄性白血病、進行性骨髄異形成症候群を対象とした治療プロトコルの症例登録を継続した。ほぼ予定通りに順調な症例登録が行われている。
3. 急性前骨髄球性白血病の新治療プロトコルを完成したので、まもなく、症例登録を開始する。
4. 再発急性骨髄性白血病のパイロット・スタディを終了し、ほぼ安全に遂行できることを確認したので、全体での症例登録を開始する。
5. BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病のリンパ芽球性急性転化症例を対象としたイマチニブ併用化学療法 Phase I / II 試験のプロトコルを完成したので、まもなく、症例登録を開始する。
6. 施設監査の手順を決定し、研究者相互間の施設監査を開始した。本年度は5施設の監査を行った。

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

『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（大野班）

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（直江班）

平成15年度第1回合同班会議プログラム

日時：平成15年5月24日（土）10：30-15：20

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 10：30-12：00

I. 10：30-10：40 班長あいさつ

大野 竜三先生

直江 知樹先生

II. 10：40-12：00 座長 直江 知樹先生

※ 発表時間は（発表+質疑応答）

1. AMLにおけるFLT3発現量の意義（10分+5分）
清井 仁、尾関和貴、直江知樹（名古屋大学医学部付属病院 難治感染症部）
2. Cox2阻害剤による白血病細胞の増殖抑制とアポトーシス誘導効果の検討（10分+5分）
中村悟己、小林美希、大西一功（浜松医科大学 第三内科）
3. AML1複合体の機能とその制御（10分+5分）
北林一生（国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部）
4. 高密度・高精度BACアレイCGHによる腫瘍細胞のゲノム構造異常の解析（10分+5分）
大木 操（国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部）
5. CRF項目検討会報告（15分+5分）
宮崎泰司（長崎大学医学部 原研内科）

昼食休憩 12：00-13：00（60分）

午後の部 13：00-15：20

III. 13：00-14：20 座長 朝長 万左男先生

6. JALSG AML201の進行状況とデータマネジメントについて（10分+5分）
大竹茂樹（金沢大学医学部 保健学科）
7. APL203について（15分+5分）
品川克至（岡山大学医学部 第二内科）
8. APL97重篤出血合併例の解析（7分+3分）
柳田正光、松下 正、直江知樹（名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞内科学）

9. ALL202の経過報告 (5分+5分)
唐渡雅行 (名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞内科学)
10. MDS200について (5分+5分)
松田光弘、金丸昭久 (近畿大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科)
11. 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 (10分+5分)
宮脇修一 (済生会前橋病院 血液内科)

休憩 14:20-14:35 (15分)

IV. 14:35-15:15 座長 大野 竜三先生

- 12-1. CML202について (3分+2分)
大西一功 (浜松医科大学 第三内科)
- 12-2. CMLリンパ芽球性急性転化プロトコール(案)JALSG CML-Lymphoid crisis 203 (10分+5分)
田内哲三 (東京医科大学 第一内科)
- 12-3. JALSG CML202 随伴研究: RQ-PCR 検査について (3分+2分)
宮村耕一 (東北大学 血液免疫科)
13. 高齢者白血病プロトコール (GML200) の進行状況および白血病補足調査について (10分+5分)
脇田充史 (名古屋市立大学 第二内科)

V. 15:15-15:20 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

『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（大野班）

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（直江班）

平成15年度第2回合同班会議プログラム

日時：平成15年12月13日（土）10：00-15：38

場所：名古屋大学医学部附属病院医系研究棟1号館地下1階大会議室

午前の部 10：00-11：52

I. 10：00-10：10 班長あいさつ

大野 竜三先生

直江 知樹先生

II. 10：10-11：52 座長 直江 知樹先生

※ 発表時間は（発表+質疑応答）

1. 再発 APL に対する亜砒酸を含んだ治療戦略 (7分+3分)
恵美宣彦 (名古屋大学医学部 血液内科)
2. COX-2 選択的阻害剤-etodolac による白血病細胞の in vitro 及び in vivo における増殖抑制効果の検討
中村悟己、小林美希、大西一功 (浜松医科大学 第三内科) (7分+3分)
3. 造血器腫瘍における7qの網羅的メチル化解析 (7分+3分)
南谷泰仁、黒川峰夫、小川誠司、平井久丸 (東京大学医学部 血液・腫瘍内科)
4. テロメラゼを標的とした難治性白血病の分子標的療法の確立 (7分+3分)
田内哲三、大屋敷一馬 (東京医科大学 第一内科)
5. 慢性骨髄性白血病慢性期のテロメア長の解析 (7分+3分)
指田吾郎、田内哲三、大屋敷一馬 (東京医科大学 第一内科)
6. AC133 陽性 AML 細胞・正常骨髄細胞における MPO の発現 (7分+3分)
田口 潤 (長崎大学医学部 原研内科)
7. ALL における MRD 診断- ALL202 随伴 MRD 研究の進捗状況 (7分+3分)
横田昇平 (京都府立医科大学 消化器血液内科)
8. WT1 アッセイによる白血病患者の MRD 検出の意義 (7分+3分)
玉置広哉 (国立大阪南病院 内科)
9. AML 細胞の VLA-4 分子と骨髄ストローマ細胞のフィブロネクチンの接着は抗癌剤耐性を誘導する)
松永卓也、新津洋司郎 (札幌医科大学 内科学第四講座) (10分+5分)
10. P 糖蛋白陽性白血病細胞株に対する STI571 の増殖抑制作用 (5分+2分)
泉二登志子 (東京女子医科大学 血液内科)

昼食休憩 11：52-12：55 (63分)

午後の部 12:55-15:38

III. 12:55-13:57 座長 朝長 万左男先生

11. 第7回MDS国際シンポジウム(パリ)報告:新規薬Rvimidの作用機序と効果 (7分+3分)
朝長万左男 (長崎大学医学部 原研内科)
12. MDSの芽球表面形質解析 (7分+3分)
緒方清行 (日本医科大学 第三内科)
13. MDS200の進捗状況と今後の展望 (5分+2分)
松田光弘、金丸昭久 (近畿大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科)
14. APL再発例におけるPMLおよびRARalpha遺伝子変異の解析: APL203付随共同研究 (7分+3分)
麻生範雄 (熊本大学医学部 第二内科)
15. 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試験の結果と次期プロトコール
宮脇修一 (済生会前橋病院 血液内科) (10分+5分)
16. FLAGM療法におけるara-CのCellular TDMによるPK/PD相関の検討 (7分+3分)
山内高弘 (福井大学医学部 第一内科)

休憩 13:57-14:12 (15分)

IV. 14:12-15:33 座長 大野 竜三先生

17. AML97報告 (7分+3分)
坂巻 壽 (都立駒込病院 血液内科)
18. AML201の進捗状況 (5分+2分)
大竹茂樹 (金沢大学医学部 保健学科)
19. APL203について (15分+5分)
品川克至 (岡山大学医学部 第二内科)
20. ALL202の進捗状況 (5分+2分)
唐渡雅行 (名古屋大学医学部 血液内科)
21. CML202の進捗状況 (3分+2分)
大西一功 (浜松医科大学 第三内科)、宮村耕一 (名古屋第一赤十字病院 内科)
22. CML202-lymphoid cricitsプロトコール (7分+3分)
田内哲三 (東京医科大学 第一内科)
23. 高齢者白血病プロトコール (GML200)について (5分+2分)
脇田充史 (名古屋市立大学 第二内科)
24. データマネージメント小委員会報告 (10分+5分)
宮崎泰司 (長崎大学医学部 原研内科)

V. 15:33-15:38 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班」

第6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15年6月7日(土) 11:30-12:45

場所：東京

司会：朝長万左男、金丸昭久

I. 第6回研修会開催にあたって：愛知県がんセンター 大野 竜三

11:30-11:40

II. AML97 データマネージメントで見られる問題点：長崎大学 宮崎 泰司

11:40-12:10 (講演20分 討論10分)

III. AML201 のデータベース構造とデータモニタリング：金沢大学 大竹 茂樹

12:10-12:45 (講演25分 討論10分)



JALSG 臨床研究

- ◆ 平成14年度より、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)の援助が得られるようになった
「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た

質の高い臨床研究

- ◆ 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

ICH-GCP遵守は絶対必要だが

- ◆ 規則を作ると、規則とおりにする国民性
 - ・ 治験などでは細部にこだわりすぎ?
 - ・ 倫理性と科学性が重要
- ◆ 緑 ゆうこ
『イギリス人は建前がお得意』(紀伊国屋書店、2002年)
「当たり前だが、立派な建前のあるところには必ず裏に本音がある。それを知らずに建前だけを本気にして真似をしたら、日本人は丸損をしてしまう。」

質の高い JALSG 臨床研究

GCPに則った倫理的臨床研究

- ◆ ヘルシンキ宣言に則った臨床研究
- ◆ 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
- ◆ インフォームド・コンセント(登録前、治療前)
- ◆ 書面による同意(ヘルシンキ宣言では口頭も可)
- ◆ 患者さんの安全性を確保

JALSG-AML97

目的: 50歳未満の Intermediate/High Risk 群は寛解後に同胞ドナーがいれば第一寛解期にBMT
Low Risk群は化学療法

- ◆ 同胞ドナーがいても、第一寛解期に移植されていない症例がある (ITTで、移植群として評価)
- ◆ 同胞がドナーいなく、第一寛解期に非血縁ドナー移植がされた症例も相当数あった (ITTで、化学療法群として評価される)

JALSG-AML97

同胞ドナーがいても、第一寛解期に移植されなかった症例 (ITTで、移植群として評価)

- ◆ 患者さんの全身状態が不良であった
⇒ このバイアスを除くために ITT で解析
- ◆ 患者さんの同意が得られなかった
- ◆ 医師が勝手に不適当と判断した

JALSG-AML97

同胞がドナーいなく、第一寛解期に非血縁ドナー移植がされた症例 (ITTで、化学療法群として評価)

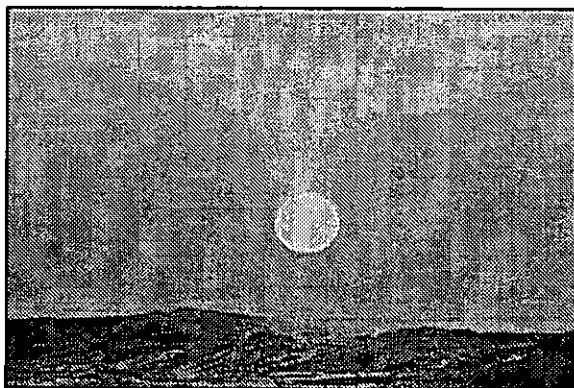
- ◆ この研究がなにを目的としたか知っていない
- ◆ 医師が非血縁BMTが優れていると信じている
レベル4のエビデンス
EBMを重視していない
- ◆ 科学的臨床研究に対し、無知・無理解
- ◆ 最初から症例登録をすべきでない
- ◆ こんなレベルの臨床研究は世界に通じない

各施設はプロトコールに規定する
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 が目指すべき
質の高い臨床研究

- ◆ 世界に通じる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
しうような質の高い臨床研究
- ◆ 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



第6回JALSG研修会 平成15年6月7日

—JALSG臨床研究の質的向上を目指して—

AML97データマネージメントで見られる問題点

長崎大学医研内科
宮崎 泰司

全症例 103施設 809例

調査票未返送の施設 22施設 133症
(2回の催促後)

調査票の追加・訂正分の入力終了 577例

→ 論理チェックの対象

症例の治療経過検討分 340例

→ プロトコール終了理由などの検討

生年月日: 15歳以上・65才未満

診断日

登録日

治療開始日: 登録日の後

寛解日: 治療開始日より14日以降60日まで

再発日: 寛解日以降

死亡日登録日以降

最終確認日

身長
体重
WBC ○ 0以上100万以下
芽球%
好中球%
好酸球% 合計が100%以下
好塩基球%
単球%
リンパ球%

RBC ○ 100以上700以下
Hb ○ 3以上20以下
血小板 ○ 0以上50以下
骨髓 芽球% 30%以上
赤芽球%
好酸球%
単球%
リンパ球% 合計が100%以下

T Prot 4以上10未満
Alb 2以上6未満
BUN
G_{cr} ② 2未満
Uric acid
T.Bil ② 2未満
D Bil ○ 2未満かつT Bilより小さい
AST ○ 250以下
ALT ○ 250以下
ALP
γ-GTP
LDH 施設の正常上限による高が5以下

臨床検査値

白血球分画 104%以上 27例
ヘモグロビン 2.5 - 17.2 g/dl
白血球数 400 - 709000 /ul
血小板数 0 - 99.9 万/ul
骨髓分画合計 104%以上 28例
クレアチニン 全例 2未満
総ビリルビン 2以上 6例
総ビリルビン<直接ビリルビン 4例
AST > 200 4例
ALT > 200 4例