

分担研究者 大竹 茂樹 (金沢大学医学部)

研究要旨

急性骨髄性白血病の標準的な治療法の開発を目的として、寛解導入療法においてイダルビシン (IDR) とダウノルビシン (DNR) を無作為割り付け法により比較検討し、寛解後療法において従来の治療法とシタラビン (Ara-C) 大量療法を無作為割り付け法により比較検討する AML201 プロトコールを実施し、869 例が登録された。中間解析の結果では、IDR と DNR を比較する寛解導入療法では、完全寛解率が 82% 対 80% で有意差を認めていない。寛解後療法では、3 年無再発生存率が 36% 対 42% で有意差を認めていない。

今秋で症例登録期間を予定通り終了する予定であり、次期プロトコールの検討を開始した。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病の標準的な治療法を確立するためには、寛解導入療法と寛解後療法において使用される薬剤を適切なものとする必要がある。また、予後因子に基づいた新たな治療戦力の構築が重要である。

急性骨髄性白血病の寛解導入療法は、欧米ではイダルビシン (IDR) を用いることで最も良い治療成績が得られると報告されている。これらの報告に対して、IDR の使用量に比較してダウノルビシン (DNR) の使用量が不足しているため DNR の成績が見掛け上劣っているのではないかと指摘がある。日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) で行われたプロトコール AML95 および AML97 では IDR を用いたにもかかわらず、それ以前の DNR を用いたプロトコールを上回る成績を上げることができなかった。これは、欧米と比較して本邦では従来から DNR の使用量が多く、このため高い完全寛解率が DNR を使用することですでに達成されていたためであるとも考えられる。

そこで、本邦で従来から用いられている (欧米よりも多い) 投与量の DNR と IDR による寛解導入療法を無作為割り付け法で比較し、完全寛解率、長期生存率を検討することにより標準的な寛解導入療法を確立することを第一の目的とした。

寛解後療法には、保険適応がようやく認められ

たシタラビン (Ara-C) 大量療法を取り入れ、従来の非交差耐性のアンスラサイクリンを含む治療法を交替して用いる地固め療法と無作為割り付け法で比較し、その安全性と有用性を検討することを第二の目的とした。

これらの治療を行なうことにより集積されたデータを解析することにより、予後因子を明らかにできれば、これに基づいた治療戦略を構築することが可能となる。このためには、患者データの集積システムを整備することも重要である。

JALSG では、インターネットを用いたデータ収集を行なって来たが、より timely なデータマネジメントシステムを確立するために、さまざまな治療プロトコールに対応可能な web application の開発、保守を行って来た。

B. 研究方法

対象は急性骨髄性白血病 (FAB: M0-M7、M3 を除く) の未治療の成人 (15 歳以上 65 歳未満) である。参加施設は適格症例を連続的にインターネットにより登録する必要がある。

初回寛解導入療法は IDR (12mg/m²、3 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の A 群と DNR (50mg/m²、5 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の B 群とに無作為に割り付けて、両群間の治療成績を比較する。非寛解例は同じ治療をさらにもう 1 コース行う。

完全寛解後はAra-C大量療法(2g/m²、5日間)を3コース施行するC群とAML97と同じ非交差耐性のアンスラサイクリンを含む治療法を交替して4コース行うD群とに無作為に割り付けて比較する。

50歳以下で同胞がいる患者は速やかに患者と同胞のHLAを調べ、CBF白血病以外でHLA一致の同胞がいる患者は、同種造血幹細胞移植を行う。

Primary endpointは完全寛解率およびdisease free survivalである。

予定目標症例数は850例で、研究期間は、登録期間：平成13年12月～平成17年11月、追跡期間：最終登録例の治療終了より2年間を予定している。

インターネット登録システムはrelational database management systemを採用し、web applicationはJava technologyを用いたMVC architectureによりprogrammingした。MVC architectureとはweb applicationをModel(ロジック)、View(表示)、Control(制御)の3つの部分に分割する考え方である。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簡便に対応できるように工夫したプロトタイプを開発した。

(倫理面への配慮)

この研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施される。実施にあたって参加施設は倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会での審査・承認を得た上で症例登録を開始することとしている。適格例に対して説明文書を用いて、新GCPでの取り決めに従い必要な事項を懇切丁寧に説明し、患者さん本人とご家族の理解を得たうえで文書による同意を得ること、説明と同意は患者さん本人に対して病名を告げたうえで行うことが取り決められている。また、同意後の撤回、本臨床試験に参加しないことや参加を取りやめることにより患者さんが不利益な取り扱いを受けないことを保証している。有害事象は速やかに研究実施責任者に報告され、予想されない有害事象は研究参加者に速やかに伝達されるよう規定している。

Web applicationは、データベースに対してIDとパスワードで認証し、通信にはSecure Socket Layer(SSL)方式を採用するとともに、患者ID番号や姓名の漢字部分を登録する事を回避することにより個人情報の保護を図った。

したがって、倫理面については問題がないと判断している。

C. 研究結果

研究開始から3年間で869例が登録された。年齢の中央値は47才、50才以上385名、50才未満484名である。性別では男性526名、女性343名である。FAB分類では、M0:44名、M1:157名、M2:383名、M4:170名、M5:87名、M6:25名、M7:3名である。

寛解導入療法の割り付けはFAB病型と年齢(50歳以上65歳未満と50歳未満)とを層別化因子とした層内無作為順列ブロック法で、データベースにより自動的に割り付けた。この結果、50才以上でA(IDR)群192名、B(DNR)群193名、50才未満でA(IDR)群240名、B(DNR)群244名と均等に割り振られた。

寛解後療法は寛解導入療法群(A群またはB群)、完全寛解に要したコース数、年齢(50歳以上65歳未満と50歳未満)およびCBF白血病的の有無を層別化因子とした層内無作為順列ブロック法で割り付けが行なわれた。導入療法別ではA群からC群に149例、D群に150例が割り振られ、B群からC群に147例、D群に145例と均等に割り振られている。CBF白血病は166例あり、C群に81例、D群に85例とこれもほぼ均等に割り付けられている。

本年度は、中間解析を実施した。寛解導入療法では、完全寛解率が82%対80%で有意差を認めなかった。寛解後療法では、3年無再発生存率が36%対42%で有意差を認めなかった。CBF Leukemiaにおいても、無作為割付を中止すべき有意差は認めていない。寛解導入療法にIDRを使用した群で早期死亡がやや多く、注意が必要であった。

Web applicationでは、新しく開始された

APL204 の症例登録プログラムを作成し、登録を開始した。浜松医科大学の web site の利用が困難となり、MDS200 および GML200 のデータベースと登録プログラムを作成し、データを引き継いだ。

D. 考察

研究開始後 3 年を経過し、1 ヶ月平均 20 例以上の登録症例数が確保され、順調に症例集積が行われた。

当初の目標は、寛解導入療法の評価に各群 240 例、寛解後療法の評価に各群 280 例を見込んでいた。完全寛解率を 80%、初回寛解期造血幹細胞移植を 15% と予想していたので、当初は 850 例の症例登録を計画していた。現在この目標は達成されたが、脱落例や初回寛解期移植例がやや多いことが予想されるため、さらに 100 例程度の症例の追加登録が必要と考えられる。

プロトコールの規定により、中間解析では研究の遂行に支障の出る可能性がある大きな群間格差のないことを確かめることのみを行ったので、この研究の結論を得るまでには、さらに 2 年間の経過観察が必要である。

インターネット登録システムを用いてデータ管理を行なっているが、サーバーやデータベースの管理が容易なシステムへの変更を計画している。最近発表された、XML (extensible markup language) と FileMaker Server 7 Advanced を用いたシステムへの移行を計画している。

E. 結論

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目指して立案された JALSG AML201 プロトコールは、計画通りに症例の集積が進行し、予想外の有害事象報告もなく順調に進行している。

F. 健康危険情報

寛解導入療法中に 23 例 (2.6%) (出血: 8 例、感染症: 12 例、臓器障害: 3 例) の死亡報告があった。治療開始時に白血球数が異常高値の症例や 2 回の寛解導入療法を要した症例での死亡報告が多く、注意が必要である。

地固め療法中に 10 例の死亡例が報告されている。8 例が敗血症によるものである。C (Ara-C 大量療法) 群にやや多いが、D (AML97) 群にも認められた。Ara-C 大量療法は感染症の合併が必発であり、開始前の骨髄機能に基づいた減量規定の遵守と治療後の G-CSF および抗生物質の使用について参加施設に注意を喚起した。そのほかの有害事象として敗血症性ショック (grade 4)、肺炎 (grade 4)、腎不全 (grade 4)、肺膿瘍 (grade 3) が報告されている。これらは、いずれも化学療法後の骨髄抑制に伴って認められる既知の有害事象である。その他薬剤固有の有害事象として不整脈 (grade 3)、末梢神経障害 (grade 2) が報告されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, Sugiura I, Takeuchi M, Yagasaki F, Kawai Y, Miyawaki S, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 104(12):3507-12, 2004

Ohnishi K, Ino A, Kishimoto Y, Usui N, Shimazaki C, Ohtake S, Taguchi H, Yagasaki F, Tomonaga M, Hotta T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group.

Multicenter prospective study of interferon alpha versus allogeneic stem cell transplantation for patients with new diagnoses of chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 79(4):345-53, 2004.

Takemoto K, Ohtake S
Rapid and inexpensive screening of chromosomal abnormalities in leukemia
J Tsuruma Health Sci Med Kanazawa Univ

28: 63-74, 2004

大竹茂樹

白血病 CBF白血物の治療の到達点と課題
モダンフィジシャン 24(10), 1539-1543, 2004

大竹茂樹

白血病治療の最前線-分子病態の理解に基づく新たな展開-標準的治療法の確立と難治例に対するアプローチ 急性骨髄性白血病(AML)
カレントセラピー 22(8), 771-776, 2004

大竹茂樹

慢性骨髄性白血病の管理・治療 医療経済学
慢性骨髄増殖性疾患 大屋敷一馬 編、146-154、
最新医学社、大阪、2004

2. 学会発表

Miyawaki S, Sakamaki S, Ohtake S, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Ogawa Y, Honda S, Ohno R
Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Comparison of Intensified Consolidation Therapy without Maintenance Therapy Against Conventional Consolidation with Maintenance Therapy -JALSG AML-97 Trial.
Blood 104(11): 868a, 2004

Sakamaki S, Miyawaki S, Ohtake S, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Ogawa Y, Honda S, Ohno R
Postremission Treatment with Chemotherapy or Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML) -JALSG AML-97 Trial.
Blood 104(11): 2298a, 2004

Yanada Y, Emi N, Usui N, Takeuchi J, Sugiura I, Takeuchi M, Kobayashi T, Yagasaki F, Ohtake S, Matsuo K, Naoe T, Ohno R

Combination of Intensive Chemotherapy and Imatinib (IDEAMOP Regimen) for the Treatment of Newly Diagnosed BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; Excellent Efficacy without Increasing Toxicity.
Blood 104(11): 2736a, 2004

H. 知的財産権の出願・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

3. その他

なし

研究成果の刊行

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出 版 年	ページ
大竹茂樹	慢性骨髄性白血病の治療・管理 医療経済学	大屋敷一馬	骨髄増殖性疾患	最新医学社	大阪	2004	146・154
大竹茂樹	白血病治療の副作用、合併症の診断、治療、予防 1)化学療法	大野竜三、 宮脇修一	みんなに役立つ 白血病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2004	299・307
大竹茂樹	染色体異常のない第一寛解期AMLの予後因子として有用なものは何か？	押味和夫	EBM血液疾患の治療 2005-2006	中外医学社	東京	2004	195・202
大竹茂樹	AML	有吉寛	エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック	メディカルレビュー社	大阪	2004	246・249
大竹茂樹	急性骨髄性白血病の治療	大野竜三	血液がんの標準的化学療法の実際	医薬情報資料研究所	京都	2004	1・10

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

分担研究者 大西 一功 (浜松医科大学第三内科)

研究要旨

未治療慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討および、イマチニブにより十分な効果が得られなかった患者に対するイマチニブ+IFN α またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate の比較を目的とした CML202 試験は、2002年4月登録開始以来 2005年3月時点で371例登録され、1例が併用群に登録された。2004年6月に行われた271例での中間解析では、9ヶ月時点のmajor細胞遺伝子学的効果は92%に及んだ。イマチニブは慢性期 CML に対し欧米の成績とほぼ同等に著効を呈しており安全性について現時点では問題ない事が確認された。また CML-lymphoid crisis 症例に対するイマチニブと Hyper-CVAD/MTX, ara-C による phase I/II 試験は 2004年7月より開始され、現時点で1例登録されている。この研究においては BCR-ABL の変異解析を同時に行っている。

A. 研究目的

慢性骨髄性白血病 (CML) は現在でも確実な治癒は造血幹細胞移植以外には得られない難治性の白血病である。しかし造血幹細胞移植が可能な症例は、年齢、HLA 適合ドナーの有無により最大40%程度に限られ、さらに20-40%の移植関連死を避ける事はできない。一方薬物療法においては BCR-ABL 蛋白に対する ABL チロシンキナーゼ選択的阻害薬メシル酸イマチニブ (以下イマチニブ) が開発され、全世界で臨床試験が開始された。

イマチニブは本邦においても2001年11月に海外に先がけ未治療 CML に対しても認可されたため、本研究班および JALSG において未治療 CML に対する臨床試験 (CML202) を開始した。本試験では、未治療慢性期 CML における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 respons (CGR) 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事、を目的とした。

また、CML では慢性期から急性転化をすると極めてその後の予後は不良である。このうちリンパ芽球性急性転化症例に対して、イマチニブ併用化

学療法 (イマチニブ-Hyper-CVAP) の安全性、有効性の検討を目的として、phase I/II 試験を2004年7月より開始した。

B. 研究方法

1. JALSG 成人慢性骨髄性白血病プロトコール (CML202)

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、イマチニブを使用したにもかかわらず major CGR 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した。イマチニブ単独群については、primary endpoint は全生存期間とし、secondary endpoints は短期・長期の毒性、6ヶ月後の血液学的効果、9ヶ月後の細胞遺伝学的効果、無増悪生存期間、治療成功期間とした。イマチニブ+IFN α 、イマチニブ+cytarabine ocfosfate の各併用療法については、primary endpoint は併用開始9ヶ月後の細胞遺伝学的効果とした。secondary endpoints としては、IFN α 又は cytarabine ocfosfate の米国での併用投与量における耐受性の確認、短期・長期の安全性・毒性の検討、血液学的効果、細胞遺伝学的効果、全生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間とした。一方、イマチニブ療法において造血幹細

胞移植の至適な対象、時期は明らかではない。そのため CML202 では造血幹細胞移植の適応について特に規定していない。

2. CML202-lymphoid crisis

本研究は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)の安全性及び有効性を検討を目的とする Phase I / II 試験である。本試験ではイマチニブを併用しない VP 療法を先行して施行し、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。さらにイマチニブ併用期間は Hyper-CVAD の 14 日間とし、MTX、ara-C を投与する際にはイマチニブを休薬する投与方法をとり、イマチニブの投与を Hyper-CVAD/MTX, ara-C 2 コースの約 2 ヶ月間で 14 日間に集約した。primary endpoint は安全性とした。secondary endpoint はイマチニブ-hyper-CVAD /MTX, ara-C を 8 コース行った時点での血液学的効果及び細胞遺伝学的効果、1 年生存率とした。

(倫理面への配慮)

上記の各プロトコールは、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施した。実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施した。登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を口頭で詳しく説明した。

C. 研究結果

1. CML202

1.1 CML202 試験成績

CML202 試験は 2002 年 4 月開始以来 2005 年 3 月現在で 371 例が登録され、1 例が併用群(イマチニブ+IFN α 群)に二次登録された。2004 年 6 月の中間解析時点での総登録症例数は 271 例であり、このうち 9 ヶ月以上イマチニブ治療を施行した症例 128 例について、安全性、有効性の評価を行った。

NCI-CTCAE における grade 3 以上の有害事象は 6 例あり、高カリウム血症 (grade 3)、間質性肺炎 (grade 3)、硬膜下血腫 (grade 4)、膀胱がんが各 1 例、高尿酸血症 (grade 4) が 2 例あった。これらの有害事象についてはプロトコールの改訂を必要とせず注意深く観察する事で試験の継

続は可能と判断された。

9 ヶ月時点での有効性は complete cytogenetic response (CGR) 80%, partial CGR 12%, minor CGR 2%, no CGR 5%, イマチニブ中止 1%であった。major CGR に到達しない症例 9 例の内訳については、minor CGR の 1 例はイマチニブ+IFN α 群へ二次登録され、no CGR の 6 例は有害事象 3 例、造血幹細胞移植 2 例、blast crisis 1 例であり、中止 1 例は有害事象のための中止であった。イマチニブ不応症例は、移植施行 2 例、急転 1 例を除くと他は有害事象のため十分にイマチニブを使用できなかった症例であり、この事が併用の pilot 比較試験への登録が少ない原因と推定された。

1.2 CML202 付随研究

1.2.1 イマチニブ投与慢性骨髄性白血病患者における cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析 (文部科学省ミレニアム・プロジェクト鶴尾班共同研究)

Kaneta らにより、23,040 遺伝子より 15 遺伝子の抽出により作成された予測スコアリングシステムを用いて、本登録症例 42 例で予測可能性の検証が行われた。その結果 38 例の responder と 2 例の non-responder で予測が確認でき、有用性が示唆された。

1.2.2 RQ-PCR および Amp-CML 法による CML の BCR-ABL mRNA のモニタリング

CML のイマチニブ療法中の症例により両測定法により検討が行われた。Amp-CML は RQ-PCR より 1log 感度が低い、それ以上ではよく相関した。この結果をもとに、Amp-CML 法による BCR-ABL 測定は 2004 年 11 月保険適用となった。

1.2.3 慢性骨髄性白血病慢性期のテロメア長の解析

イマチニブ投与前後のテロメア長の動態を解析し、テロメア長が予後予測因子となるか否かの検討では、32 例においてイマチニブ投与後にテロメア長の延長を認めたものの major CGR と no response との間に有意差は認めなかった。

2. CML202-lymphoid crisis

2004 年 7 月に開始され、現在 1 例登録された。本研究においては BCR-ABL チロシンキナーゼ部位の変異解析を同時に行なっている。

D. 考察

未治療慢性期 CML を対象にした海外での臨床試験は、2000 年 6 月より IFN α + ara-C 併用との比較試験として行われ、約半年の短期間で登録が終了し、2004 年 12 月には観察期間中央値 42 ヶ月の成績が報告された。イマチニブ群 553 例において、best response は complete CGR 84%, major CGR 91%, overall survival 91%, progression free survival 84% と非常に優れた成績が報告されている。また、BCR-ABL mRNA レベルが 12 ヶ月時点で base line の 3log 以上に減少した症例では PSF 98% とそれ以下の群に比べ予後が良い事が判明した。

本邦の CML202 ではまだ登録途中の中間解析しか行われていないが、欧米とほぼ同等の有効性と安全性が示されている。また RQ-PCR 法による BCR-ABL mRNA のモニタリングの有用性についても、本邦の症例でも同様の解析が行われている。本邦でのこうした解析は、日本人におけるイマチニブ治療の基礎データとして有用なものになると考えられる。また、イマチニブと IFN α または ara-C との併用についても海外においてイマチニブ通常量、高用量と IFN α 、ara-C との併用の 4 群比較試験が進められている。本邦の CML202 ではイマチニブ不応症例の多くが有害事象のため十分量使用できなかった症例が多く併用に移行した症例は少数であった。一方、イマチニブの高用量では早期に高率の molecular response が得られるとする報告がいくつかあり、今後は、より高い効果を求めてイマチニブ高用量と併用の比較結果が期待される。その一方で、PCR 陰性化例についてイマチニブをいつまで続けるかという点についても検討を開始した。海外でのいくつかの報告では中断後大半の症例で BCR-ABL が陽性化しており中止は望ましくないという意見が多い。これに対し、耐性を誘導せずしかも再発を抑える方法としてイマチニブを間歇的に投与する方法についても検討中である。

E. 結論

本臨床研究による日本人 CML 患者に対するイマチニブの有効性は欧米とほぼ同等である事が中間解析から推定された。現在ほぼ目標症例数にも到達し、今後長期予後、付随研究の各因子との予

後との関連につき解析予定である。

F. 健康被害情報

結果に述べたように、中間解析時点において 128 例中 grade 3 以上の有害事象は 6 例あったが、これらの有害事象についてはプロトコルの改訂を必要とせず注意深く観察する事で試験の継続は可能と判断された。一方最近ラットの長期投与試験において発がん性が報告され、今後慎重な観察が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohnishi K, Ohno R, et al. Japan Adult Leukemia Study Group. Multicenter prospective study of interferon alpha versus allogeneic stem cell transplantation for patients with new diagnoses of chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol.* 2004;79:345-53.
2. Shigeno K, Ohno R, Ohnishi K, et al. Disease-related potential of mutations in transcriptional cofactors CREB-binding protein and p300 in leukemias. *Cancer Lett.* 2004;213:11-20
3. Sahara N, Ohnishi K, Ohno R, et al. Phenylarsine oxide (PAO) more intensely induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia and As203-resistant APL cell lines than As203 by activating the mitochondrial pathway. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:987-9
4. Nakamura S, Ohnishi K, et al. Development of packaging cell lines for generation of adeno-associated virus vectors by lentiviral gene transfer of trans-complementary components. *Eur J Haematol.* 2004;73:285-94
5. Nakamura S, Ohnishi K, et al. COX-2 independent induction of apoptosis by etodolac in leukemia cells *in vitro* and growth inhibition of leukemia cells *in vivo*. 2004:Cancer Therapy 2, 153-166
6. Takeshita A, Ohnishi K, Ohno R, et al. Deletion 6p23 and add(11)(p15) leading to NUP98 translocation in a case of therapy-related atypical chronic myelocytic

leukemia transforming to acute myelocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2004;152:56-60.

7. Morishima Y, Ohnishi K, Ohno R. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate for patients in the first chronic phase of chronic myeloid leukemia: results of a Japanese phase II clinical study. Int J Hematol. 2004;80:261-6.

2. 学会報告

1. Nakamura S, Ohnishi K, et al .Etodolac induces apoptosis and inhibits cell adhesion to bone marrow stromal cells in human myeloma cells. The American Society of Hematology, 46th Annual Meeting, 2004

2. Sahara N, Ohnishi K, et al. Role for interleukin-6 and insulin like growth factor-I via PI3-K/Akt pathway in the proliferation of CD56-negative and positive multiple myeloma cells. The American Society of Hematology, 46th Annual Meeting, 2004

3. Takeshita A, Ohnishi K, Ohno R. et al. P-Glycoprotein Is Related to the Achievement of Complete Remission but Not to Disease-Free Survival in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Analysis in the JALSG-ALL97 Study. The American Society of Hematology, 46th Annual Meeting, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 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)

分担協力者 柳田 正光 (名古屋大学医学部附属病院難治感染症部)

研究要旨

未治療 Ph 陽性急性リンパ性白血病 (ALL) に対し化学療法とイマチニブの併用療法を行い、その有効性と安全性を検証した。副作用は化学療法単独と同等でありながら、良質の寛解が高率に得られ、観察期間は短いものの有望な治療法である可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

Philadelphia 染色体は 9 番染色体と 22 番染色体の相互転座により生じた異常染色体で、成人急性リンパ性白血病 (ALL) の 20-30% に認められる。転座によって生じた BCR-ABL 融合遺伝子によってコードされる蛋白は高いチロシンキナーゼ活性を有し、細胞増殖や反アポトーシスに関わる種々の蛋白を活性化することによって白血病を引き起こす。通常の化学療法による Ph+ALL の治療成績は寛解率 60-80%、長期無病生存 (DFS) 10% 前後、生存期間中央値 1 年弱ときわめて不良であり、新規治療法が必要とされている。イマチニブは近年開発された BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤であり、慢性骨髄性白血病 (CML) においてはいまや第一選択薬の地位を確立した。CML と同様の分子異常を持つ Ph+ALL に対する治療薬としても期待されているが、再発・治療抵抗性 Ph+ALL に対するイマチニブ単剤治療の第 I 相試験、第 II 相試験では血液学的反応こそ約 60% に認められているものの治療効果持続期間は 2 ヶ月程度と短く、単剤治療の限界が示唆されている。本研究 (Japan Adult Leukemia Study Group [JALSG] Ph+ALL202 試験) は、未治療 Ph+ALL を対象として化学療法とイマチニブの併用療法の有効性と安全性を検証することを目的として計画された。

B. 研究方法

1) 症例登録

未治療 ALL 症例のうち、下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例に対して文書による

同意を得た後、インターネットにより症例登録を行う。

<選択基準>

1. ALL であることを告知されている被験者。
2. ALL であることが組織学的に証明されている被験者。
3. 15 歳以上 65 歳未満の被験者。
4. Performance Status が 0-3 の被験者。
5. 主要臓器機能 (心、肝、腎など) の機能が保持されている被験者。
6. 本試験参加について文書による同意が本人より得られた被験者。

<除外条件>

1. コントロール不良な感染症 (活動性の結核を含む) を有する被験者。
2. 重篤な合併症を有する被験者 (悪性高血圧、うっ血性心不全、冠不全、3 ヶ月以内の心筋梗塞、肝硬変、コントロール不能な糖尿病、肺線維症、間質性肺炎等)。
3. HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性の患者。
4. 活動性重複癌を有する被験者。
5. 妊娠、授乳婦及び妊娠の可能性のある被験者。
6. 重症の精神障害を有する症例。
7. 腎不全の既往のある症例。
8. その他、施設代表医師又は試験分担医師が不相当と判断した被験者。

2) 治療方法

治療前に採取した骨髄細胞でキメラ遺伝子スク

リーニングを行い、BCR-ABL 陽性例は以下のスケジュールで化学療法とイマチニブの併用治療を行う(*60歳以上65歳未満の高齢者に対する減量事項)。

寛解導入療法

- シクロホスファミド (CPM) 1200mg/ m² (*800mg/ m²) day1
- ダウノルビシン (DNR) 60mg/ m² (*30mg/ m² /day) day1, 2, 3
- ビンクリスチン (VCR) 1.3mg/ m² (最大 2mg) day1, 8, 15, 22
- プレドニゾン (PSL) 60mg/ m² day1-21 (*day7)
- STI571 600mg/body day8-63
- メソトレキサート (MTX) 15mg/body, シタラビン (Ara-C) 40mg/body, デキサメタゾン (DEX) 4mg/body 随注 day29

地固め療法 (C1/C2 を1サイクルとして4サイクル繰り返す)

C1 :

- MTX 1g/ m² 24時間持続 day1
- Ara-C 2g/ m² (*1g/ m²) 12時間毎 day2, 3
- メチルプレドニゾン (mPSL) 50mg/body 1日2回 day1, 2, 3
- MTX 15mg/body, Ara-C 40mg/body, DEX 4mg/body 随注 day1

C2 :

- STI571 600mg/body day1-28
- MTX 15mg/body, Ara-C 40mg/body, DEX 4mg/body 随注 day1

維持療法 (寛解到達日から満2年の日まで継続)

- STI571 600mg/body day1-28
- VCR 1.3mg/ m² (最大 2mg) day1
- PSL 60mg/ m² day1-5

3) 目標被験者数および試験期間

目標被験者数 100例、試験期間 2002年5月から

2006年3月

4) 倫理面への配慮

a. 倫理審査委員会

本試験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から倫理審査委員会により審査される。

b. 被験者の人権保護

施設代表医師及び試験分担医師は、被験者の選定に当って、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、施設代表医師等との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮のうえ、試験の参加を求めることの適否について慎重に検討する。施設代表医師が有害事象およびその他の試験関連データを報告する場合は、各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

c. 被験者の同意に関する事項

施設代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。
<同意取得の時期と方法>

- 1) 施設代表医師又は試験分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、同意文書およびその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 説明に当っては、施設代表医師又は試験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該施設代表医師、試験分担医師又は補足説明者としての試験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- 3) 同意文書には、説明を行った施設代表医師又は試験分担医師、及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、試験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該

試験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。

- 4) さらに、施設代表医師又は試験分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印又は署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 施設代表医師又は試験分担医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせなければならない。
- 6) 各被験者において試験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、施設代表医師又は試験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

<説明内容>

- 1) 試験が研究をとまなうこと。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験の方法。
- 4) 被験者の試験への参加予定期間。
- 5) 試験に参加する予定の被験者数。
- 6) 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便。
- 7) 被験者に対する他の治療法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。
- 8) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 9) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。
- 10) 被験者が試験に参加した場合、本試験登録前に実施したデータを使用することがあるこ

と。

- 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由。
- 12) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 13) 施設代表医師又は試験分担医師の氏名、職名及び連絡先。

d. 被験者の安全性の確保について

試験期間中に有害事象が発現した場合、最善の処置を行い、経過を観察するとともに、その有害事象について、その内容、程度、発現期間、処置、転帰、本療法との因果関係を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。施設代表医師は、試験薬との因果関係にかかわらず重篤な有害事象が認められた場合（毒性による死亡が発生した場合、および Grade 4 の非血液毒性が発生した場合）は、適切な処置を講ずると共に、発現後又は発現を知り得てから 24 時間以内に、JALSG 事務局またはデータマネジメント委員会に口頭、電話、ファクシミリなど適切な手段により連絡を行なう。また予期される Grade 4 の非血液毒性、予期されない Grade 2/3 の有害事象、永続的または顕著な障害、その他重大な医学的事象が生じた場合は、2 週間以内に JALSG 事務局を通してデータマネジメント委員会へ経過を含めて報告する。その後通常有害事象報告書に記入し事務局へ FAX で送る。データマネジメント委員会は報告のあった症例について調査、分析し、適切な対処法等をコメントした上で参加施設に情報を提供する。データマネジメント委員会は有害事象の発生状況について、定期的に効果安全性評価委員会に報告する。有害事象が頻発する場合は、データマネジメント委員会は効果安全性評価委員会に研究の続行に関する意見を具申したうえで、研究責任者と研究の継続について協議する。

e. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

ヒトゲノム・遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守して行う。

成人 AML 症例を対象として、文書による同意を得

た後に治療前骨髄細胞を採取し、multiplex real-time RT-PCR 法により mRNA 発現量を測定した。測定対象となった遺伝子は major BCR-ABL、minor BCR-ABL、micro BCR-ABL、AML1-MTG8、CBFB-MYH11、PML-RAR α 、TEL-AML1、E2A-PBX1、MLL-AF4、MLL-AF9、WT1 で、内部コントロールとして GAPDH を用いた。得られた遺伝子定量結果と、治療前臨床データ・臨床経過との関係を前方視的に検討した。

JALSG (AML87, AML89, AML92) 登録症例を含む AML181 例の FLT3 発現量を定量化 (realtime PCR 法) し、遺伝子変異 (N-RAS、p53、FLT3/ITD、FLT3/D835 変異、MLL Tandem duplication) や、予後など臨床像との相関について検討した。また、代表的検体を用いて、細胞表面の FLT3 発現 (flow cytometry)、細胞全体の FLT3 蛋白発現とリン酸化 (western blot) について検討した。さらに、MTT assay にて FLT3 阻害剤の細胞増殖阻害活性について検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に従い、患者および健康人ボランティアから同意を得て解析を行った。

C. 研究結果

2005 年 2 月末の時点で計 84 例の登録が行われている。このうち既報告 24 例を含む最初の 50 例を対象として解析を行い、化学療法単独の治療が行われた ALL93 試験における Ph+ALL 症例を historical control として比較検討した。症例の年齢中央値は 45 才 (15-63 才) で男性が 29 例、女性が 21 例であった。観察期間の中央値は 8.1 ヶ月である。1 例において初診時キメラ遺伝子スクリーニング検査が施行できず、FISH 法により BCR-ABL 陽性が確認されている。残る 49 例のうち、major BCR-ABL 陽性例が 15 例、minor BCR-ABL 陽性例が 34 例であった。50 例中 47 例が寛解導入に成功し、寛解率は 94% に達した。これは ALL93 試験の 51% を大きく上回っている ($p < 0.0001$)。寛解導入療法開始 28 日目、63 日目の時点においてそ

れぞれ 41 例、40 例で骨髄細胞中 BCR-ABL 遺伝子の定量が行われたが、BCR-ABL が検出されない分子学的寛解がそれぞれ 12 例 (29%)、23 例 (58%) に認められた。観察期間中に計 37 例 (77%) において分子学的寛解が得られた。結果として 28 例に同種造血幹細胞移植が施行されているが、うち 23 例が第一寛解期での移植であった。寛解導入療法中の grade 3 以上の有害事象は以下の通りである。

有害事象	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
敗血症		5 (10)	
肺炎	2 (4)		2 (4)
肝臓癌		1 (2)	
上記以外の発熱		13 (26)	
性好中球減少症			
サイトメガロウイルス感染症		2 (4)	
肺出血	1 (2)		1 (2)
下痢	2 (4)	1 (2)	
イレウス	4 (8)	4 (8)	1 (2)
GPT 上昇	7 (14)	7 (14)	
膝炎		2 (4)	
高血糖	7 (14)	2 (4)	1 (2)
低 Mg 血症	3 (6)		
水分貯留	3 (6)	2 (4)	
うつ	4 (8)		
筋力低下		1 (2)	

重篤な副作用は化学療法単独の場合とほとんど変わりなく、13 例においてイマチニブの休薬あるいは減量が必要となったが、全例が治療継続可能であった。寛解導入療法中の早期死亡は 2 例に認められ、それぞれの死因は肺出血、肺炎であった。効果安全性評価委員会からはイマチニブとの因果関係は否定的との見解が出されている。寛解となった 47 例のうち再発が 7 例に認められた。Ph+ALL202 試験と ALL93 試験での 1 年生存率は 78% vs 57% ($p = 0.0056$)、EFS は 60% vs 18% ($p < 0.0001$) といずれも Ph+ALL202 試験が優っていた。

D. 考察

Ph+ALL はきわめて予後不良の造血器腫瘍であり、同種移植が現在のところ治癒をもたらす唯一の治療法であると考えられているが、化学療法とイマチニブの併用による高率かつ良質の寛解はより多くの症例に同種移植の機会を提供する、いわば橋渡しの役割を果たすことが示された。イマチニブの追加によって重篤な副作用の増加は認められず、併用療法の安全性についても確認することができた。併用療法の長期的な治療効果、特に同種移植が行われない症例の予後をどの程度改善させることができるかどうかについては、観察期間が短いため現時点では明らかではないが、本試験の長期観察結果から結論が導き出されるものと思われる。また、本研究では他にもイマチニブ血中濃度の検討、cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析、イマチニブ耐性例における ABL 塩基変異解析といった随伴研究によって Ph+ALL に対するイマチニブ療法について多面的に検討を行っている。

E. 結論

化学療法とイマチニブの併用療法の有効性と安全性を検証する Ph+ALL202 試験の中間解析では、副作用は化学療法単独と同等でありながら、良質の寛解が高率に得られ、観察期間は短いものの有望な治療法である可能性が強く示唆される。本試験の長期結果から Ph+ALL の治療成績向上に寄与する質の高いエビデンスが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

上述

G. 研究発表

1. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T.

Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission. *Cancer*. 2005 Mar 1 (Epub ahead of print)

2. Kajiguchi T, Yamamoto K, Sawa M, Emi N, Naoe T.

Increased erythropoietin level and reticulocyte count during arsenic trioxide therapy.

Leukemia. 2005 Feb 03

(Epub ahead of print)

3. Naoe T., Kiyoi H.

Normal and oncogenic FLT3.

Cell Mol Life Sci. 61:2932-8, 2004.

4. Sahara N, Takeshita A, Kobayashi M, Shigeno K, Nakamura S, Shinjo K, Naito K, Maekawa M, Horii T, Ohnishi K, Kitamura K, Naoe T., Hayashi H, Ohno R.

Phenylarsine oxide (PAO) more intensely induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia and As203-resistant APL cell lines than As203 by activating the mitochondrial pathway.

Leuk Lymphoma. 45:987-95, 2004.

5. Yanada M, Terakura S, Yokozawa T, Yamamoto K, Kiyoi H, Emi N, Kitamura K, Kohno A, Tanaka M, Tobita T, Takeo T, Sugiura I, Sao H, Kataoka T, Kobayashi M, Takeshita A, Morishita Y, Naoe T.

Multiplex real-time RT-PCR for prospective evaluation of WT1 and fusion gene transcripts in newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia.

Leuk Lymphoma. 45:1803-8, 2004

6. Ozeki K, Kiyoi H, Hirose Y, Iwai M, Ninomiya M, Kodera Y, Miyawaki S, Kuriyama K, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Ohno R, Emi N, Naoe T.

Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia.

Blood. 103:1901-8, 2004.

学会発表

1. 2003年12月第46回アメリカ血液学会総会

Poster Session

Biological and Clinical Significance of the
FLT3 Transcript Level in Acute Myeloid
Leukemia.

Kazutaka Ozeki, Hitoshi Kiyoi, Ryuzo Ueda,
Ryuzo Ohno, Nobuhiko Emi, Tomoki Naoe

2. 2003年8月第62回日本癌学会 ワークショッ
プ

急性骨髄性白血病における FLT3 遺伝子発現量の
意義

尾関和貴, 清井仁, 恵美宣彦, 大野竜三, 直江
知樹

日本癌学会 62 回総会記事 (0910-5050)
Page141(2003.08)

3. 2003年8月第65回日本血液学会・第45回日
本臨床血液学会回総会 ワークショップ

急性骨髄性白血病における MLL 遺伝子 tandem
duplicationとFLT3遺伝子変異ならびに発現量の
関連性

尾関和貴, 清井仁, 恵美宣彦, 大野竜三, 直江
知樹

臨床血液(0485-1439)44巻8号 Page653(2003.08)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査

分担研究者 小林 幸夫 (国立がんセンター中央病院)

研究要旨

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。5施設に対して施設監査を行った。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が、各施設においては、さまざまな改善すべき点があることが判明した。昨年度の5施設に加えたこれらの10施設は、地域性を勘案して決められており、他の施設監査の中核となる施設である。今後、これらの施設の周囲の施設を重点的に監査することとなる。プロトコルそのものに対しては、系統的に記載の誤りを生じやすい項目などCRFのFormatを見直す契機となった。成人白血病研究グループ(JALSG)の全施設に対して、プロトコル治療の実施状況の調査を行う基盤が確立した。

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。監査体制を確立することにより、プロトコルの改良を図り、倫理面で、問題点がないことを確認する。

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。すなわち、共同研究グループ内での合意が得られたのを受けて、平成16年1月から監査を開始し手順書を作成、改良を行ったのでそれにしたがって施設訪問監査を行った。

監査委員会は12名のメンバーから構成される。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た。したがって、過去3年間のプロトコルには、「診療録が関係者に閲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。

対象施設はJALSGに参加するすべての施設であ

り、JALSG監査委員会は原資料直接閲覧による監査を受け入れることとした。直接閲覧が予定されてとは明記されていない過去の臨床試験では間接閲覧を行なうこととした。

監査頻度は今後の状況にもよるがおおむね3年に一度を予定している。あらかじめ、監査対象医療機関へ実施予定日、予定時間、予定プロトコル、予定症例、監査実施者、必要書類などについて通知を行い、各施設長から了解を得ておいた。

監査対象症例は全症例を対象とはせず、登録症例から抽出して行い、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うこととした。

監査受入施設では、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。

(倫理面に対する配慮)

プロトコルは国立がんセンター中央病院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16年度は、平成16年7月16日、10月1日、17年2月18日、3月11日、12日の計5回監査を行った。順に日本大学、独立行政法人九州がんセンター、岡山大学付属病院、名古屋大学付属病院、近畿大学付属病院である。いずれも3人以上の監査委員が監査委員の所属施設を相互に監査を施行した。

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った。

時間的には、1症例あたり、30-1時間であり、2時間以内には終了した。移動を含めると、おおよそ、半日で可能な時間であった。

各施設では、いずれも、最近2年間は、プロトコルは倫理委員会の了解を得ており、施設によっては、説明同意文書の修正を要求されていた。

すべての監査対象で適格性が守られており、患者の同意が確認された。治療量、間隔はプロトコルが遵守されており、また、各症例のCRFへの記載項目および数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものは施設での誤記というよりは、プロトコルおよび、CRF 作成不備によるものと考えられた。

具体的には、1. 白血球数と好中球数とが紛らわしく間違いやすい。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(リンチーム値の低値、高値)4. 治療適格性が監査される項目と一致していない(適格性が監査で確認できない項目が存在する)。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)。

ことが共通して抽出された。1施設の1例で前治療の有害事象の出現を考慮して用量が70%に減量されていたが、減量が必要と判断された理由の記載がなく、自由記述での記載が漏れていた。

また、より重要な点として完全寛解の基準として原則として末梢血と骨髄での両方の基準を満たすことを要求しており、また、末梢血で、維持強化療法での次コースの開始基準を定めていたが、これらの基準を厳密に守ると、次コースが遅れてしまうことが懸念される。したがって、現実的には早めに治療されることも多いと考えられるので寛解基準、開始基準の見直しが必要であることが判明した。

以上、記載上間違いやすい点は、各施設に喚起を促し、プロトコルで改善可能な項目は修正し、構造上、不可能な場合には、新たなプロトコル作成時に修正することとした。

D. 考察

施設監査が開始され、年間の経費、時間的負担の概略が理解できた。今年度までに監査委員の所属する大部分の施設の監査を終了できたので、今後、JALSGの参加施設すべてに拡大する予定である。

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。また、施設審査委員会は各施設の研究参加の機会を奪う権限は有していない。しかし、今後の監査の具合によっては、施設審査委員会の格付けを経て、グループへの参加可否を審議する方向を考える必要がある。

評価判断基準が委員会内部では収斂してきているが、今後は成文化することが必要である。また、その際には、各施設のCRCを活用してより頻回に行うことも必要となろう。

希少疾患である造血器腫瘍治療での新規薬剤の導入は今まではきわめて困難であった。JASLGでは新規薬剤を含むアームと標準療法とを比較する第3相試験がいくつか行われているが、新規薬剤の有効性の確認試験となり、発売承認とほぼ一致して開始されることから、本邦における唯一

の市販後臨床試験データとして当局への提出も可能なものである。

さらにいくつかの試験では適応拡大を考えた試験もあり、その場合には医師主導の臨床治験を始めとする保険承認を得ようとするものを目指している。このような質の高い試験を行うためには質の高いデータを作成できるように促すことが必須である。施設監査は各施設に自覚を促すものとなると期待される。

監査により、プロトコール、CRF の記載、表現で改善すべき点が発見された。CRF 作成時に監査委員会として、意見を提出する機会があり、意見を述べた。従来の JALSG プロトコールでは、コンセプトの合意、治療方法部分の記載に労力が割かれ、CRF の作成に多くの時間が割けず、前プロトコールの踏襲がされていた。そのため、寛解後の無再発期間をプライマリーエンドポイントとしたものでありながら、膨大な活用されないデータを要求していたようなことがあった。これらの点を改めることによりあらたなプロトコールでは CRF は、より単純なものとなった。このことにより、CRF の誤記載は減少すると考えられる。

実際に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 に反映させることが可能であった。

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開始した。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。来年度以降、順次全施設に広げる予定である。

F. 健康危険情報

あてはまらない。

G. 研究発表

1. 論文発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Shigeru Kusumoto, Yukio Kobayashi, et al.
t(11;18)-bearing pulmonary MALT lymphoma

responding to cladribine. Int J Hematol 80:
70-74, 2004

Naohiro Sekiguchi, Yukio Kobayashi, et al.
Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A
single institutional clinicopathologic study
in JAPAN. Int J Hematol 79:465-471, 2004.

Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Japanese
multicenter phase II and pharmacokinetic study
of rituximab in relapsed or refractory
patients with aggressive B-cell lymphoma. Ann
Oncol 15:821-830, 2004.

Sekiguchi N, Kobayashi Y, et al. EBV-positive
Burkitt lymphoma as a late-onset
post-transplant lymphoproliferative
disorder after allogeneic stem cell
transplantation. Int J Hematol 79:387-389,
2004.

Onishi Y, Kobayashi Y, et al. Two entities of
precursor T-cell lymphoblastic
leukemia/lymphoma based on radiologic and
immunophenotypic findings. Int J Hematol
2004;80:43-51.

Ogura M, Kobayashi Y et al. Durable response
but prolonged cytopenia and myelodysplastic
syndrome after cladribine treatment in
relapsed patients with indolent
non-Hodgkin's lymphomas: Results of a Japanese
phase II study. Int J Hematol 80:267-277, 2004.

Kouno T, Kobayashi Y, et al. CD56-positive
small round cell tumor: osseous plasmacytoma
manifested in osteolytic tumors of the iliac
bone and femora Jpn J Clin Oncol 35: 90-93, 2005.

Naohiro Sekiguchi, Yukio Kobayashi, et al.

Follicular lymphoma sub-grouping by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis. Cancer Science 96: 77-82, 2005.

2. 学会発表

第63回日本癌学会総会

伊藤国明, 小林幸夫他. Indolent B細胞性リンパ腫 (B-NHL) に対する免疫放射線療法 90Y-ibritumomab tiurxetan (Y2B8) の第一相試験

関口直宏, 小林幸夫他. 組織 FISH 法による濾胞性リンパ腫の subgrouping の意味

米国血液学会

Shigeru Kusumoto, Yukio Kobayashi et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Extra BCL-2 Gene Signals Detected by FISH Analysis Is Associated with Non-Germinal Center Phenotype Defined by Immunohistochemistry. Blood 104: 627a, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

あてはまらない。

進行性骨髄異形成症候群の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 金丸 昭久 (近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科)

研究要旨

難治性急性白血病の一群であるハイリスク 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 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行う。さらに一次登録として全症例を連続的に登録し上記疾患群の背景や現状の全体像を把握する

A. 研究目的

ハイリスク MDS および MDS から移行の急性白血病 (MDS-AML) に対して、AML 定型例に準ずる寛解導入療法としての IDR + Ara-C と、比較的緩和な療法である CA 療法とを無作為に割り当て、寛解率の比較を主目的にして、寛解導入療法だけの違いが寛解期間、無病生存率、全生存率に影響するのか、また早期死亡率などを両群で比較検討する。解析は intention-to-treat で行うが、実際にどの程度指定された治療法が実施されたかを両群で比較すると同時に、実施できなかった場合の要因を明確にする。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こと。また、一次調査によってハイリスク MDS の本治療対象外症例も含めた全体像を把握することも目的とする。

B. 研究方法

(対象症例)

15 歳以上の、IPSS で高リスクに区分される RAEB および RAEB-t、MDS-AML と診断された症例で、PS が 0 から 2 で、主要臓器の機能が十分保持されている、インフォームド・コンセントが得られている未治療の症例を対象とする。

(症例の登録)

登録の方法は 15 歳以上のハイリスク MDS および MDS-AML 全症例を連続的に一次登録する。一次登録した症例の中で、除外条件に抵触しない全症例

に対して、インフォームド・コンセントが得られたら、直ちに治療研究として、二次登録する。登録方法はインターネットあるいは所定の用紙での Fax で行う。事務局では、定められた振り分け方法に従って、寛解導入療法を A 法 (IDR+Ara-C) か B 法 (CA 療法) に割付を行い、施設へ連絡する。

(治療方法)

1. 寛解導入療法

A 治療法 (IDR+Ara-C)

Ara-C (100mg/m²) を 7 日間持続点滴投与および IDR (12mg/m²) を 3 日間点滴投与する。ただし、①年齢 (≥60) ②骨髄低形成③PS の 3 つのリスクファクターによる減量計画を実施する。

B 治療法 (CA 療法)

Ara-C (10mg/m²) を 12 時間毎に 14 日間皮下注および ACR (14mg/m²) を 4 日間点滴投与する。

2. 地固め療法

A 群および B 群ともに以下のプロトコルを行う。A 群で減量を行った症例は、地固め療法でも同様に、減量を行う。

<地固め 1 コース>

Ara-C (200mg/m²) を 5 日間持続点滴投与および MIT (7mg/m²) を 3 日間点滴投与する。

<地固め 2 コース>

BHAC (200mg/m²) を 7 日間点滴投与、ETP (100mg/m²) を 5 日間点滴投与、DNR (50mg/m²) を 3 日間点滴投与および 6MP (70mg/m²) を 7 日間経口投与する。

<地固め 3 コース>

BHAC (200mg/m²) を 7 日間点滴投与、ACR (14mg/m²) を 7 日間点滴投与する。