

2004-00472B

厚生労働科学研究費補助金

(がん臨床研究事業)

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 14-16 年度 総合研究報告書

主任研究者 大野 竜三

平成 17 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 16 年度総合研究報告 .....	5
大野 竜三	
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	11

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

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	名古屋市立東市民病院第二内科 部長
	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
	三井 秀紀	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
木藤克之	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
澤 正史	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
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	防衛医科大学校第三内科
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
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
武元良整	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
三木 徹	東京医科歯科大学医学部血液内科
西田淳二	自治医科大学附属大宮医療センター血液科
川上公宏	県立静岡がんセンター血液・幹細胞移植科
原 雅道	愛媛県立中央病院血液内科
山形 昇	国立国際医療センター血液内科

# 平成 16 年度総合研究報告

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  
総合研究報告書

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・センターとインターネットを介す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、先ず急性骨髄性白血病、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治療プロトコルの症例登録を実施し、3年度目には成人の急性前骨髄球性白血病と再発急性慢性骨髄性白血病の新治療プロトコルと作成し、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た。さらに、臨床研究の質的向上を目指し、年2回の班会議に加え、合計8回の教育研修会を開催し、研究者相互間の施設監査を10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療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83の大学病院・専門病院とその関連病院も含めて197病院よりなる我が国唯一の成人白血病の治療研究グループであり、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た。そのため十分なデータ・マネー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、初年度に先ず登録センターとデータマネージメントセンターを整備し、多数の症例集積能力を持つJALSGとの共同研究により、質が高く信頼できるエビデンスを持つ成人の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的とした。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ことも目的とした。

データマネージメントセンターの整備による良質の臨床研究が遂行できるようになることとJALSGの症例集積能力よりみて、3年間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ものと期待される。

B. 研究方法

1. 初年度に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。ここを中心にデータ・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。各施設は登録症

例全ての診断時の骨髄標本を長崎大学に送付する。

- インターネット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。初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。
- 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を実施する。  
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(IDR)が本当にダウノルビシン(DNR)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(Ara-C)大量療法とJALSGの標準的地固め療法と比較し、標準的治療法の確立を目指す。
- 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 studyを実施する。  
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を対象としてALL202 study、15~24歳の若年者ALLを対象として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。
- 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を実施する。  
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 $\alpha$ とcytarabine ocfosphateとのランダム化比較研究を行う。
- 高齢者白血病プロトコールGML200 studyを

施する。

- 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研究の質の向上を目指す。治療研究はset療法とindividualized療法に割り付け、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。
- 進行性骨髄異形成症候群(MDS)の治療プロトコールMDS200 studyを実施する。  
ハイリスクMDSおよびMDSから移行したAML(MDS-AML)の標準的治療法の確立を目指し、パイロット・スタディで良好な成績を得たrisk-adapted療法であるIDR+Ara-C併用とCA(Ara-C+アクリラルビシン)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、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。
  - 未治療急性前骨髄球性白血病(APL)の新プロトコールAPL204を作成し、症例登録を開始する。  
本studyでは、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レチノイドAm80の前方向的無作為比較第III相研究を実施する。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。また、維持療法を2年間施行し、それ以後2年間の観察期間をおき、この間6ヶ月毎の骨髄検査を実施し、real time PCR法を用いたPML/RAR $\alpha$ 融合遺伝子によるminimal residual disease(MRD)の測定を行い、前方向的に分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。
  - 再発難反応性急性骨髄性白血病の新治療プロトコールを作成し、症例登録を開始する。  
再発難反応性AMLに対し、フルダラビン+Ara-C+G-CSF+ミトザントロンの強力な併用

寛解導入療法である FLAG-M プロトコールを作成し、安全性を確かめるためのパイロット・スタディを難治性白血病小委員会の所属施設において実施する。そして、実施可能であることが確認されたら、症例登録を開始する。

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 study 用のプロトコールを作成し、症例登録を開始する。

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 study 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。

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。また、症例登録に当たっては、患者の個人情報保護に配慮する。

## 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毎年2回計6回開催した。各回 160 名前後の出席者があった。(出席者 160 名と 159 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、別の研究会に出席した機会を利用して東京で毎年2回計6回開催した。各回 100 名前後の出席者があった。

### 2. インターネットによる症例登録の実施

初年度に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、症例登録と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。Java technology の MVC architecture を用いたプログラムの開発を行い、これに relational database management system を組み込むことにより web application を実用化した。このプログラムは研究班の全ての症例登録とデータ収集に用いることが可能となっている。症例登録に当たっては、患者の個人情報保護に配慮し、各施設の ID 番号、年齢、性別以外は判別できないようにした。

### 3. データ・マネジメントの実施

初年度に長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座と原研内科内に設立・整備したデータセンターにおいて、これまでに JALSG に登録された 6 プロトコールの白血病症例の中央診断と 4 プロトコール (AML97, APL97, ALL97) のデータマネジメントならびに追跡調査を実施した。AML97 study では、登録された 809 例を対象としてデータマネジメント後に固定されたデータに対し追跡調査を実施した。エンドポイント解析に必要なデータセットが作成され、統計解析をおこなった。APL97 study (304 例) では打ち出しフォームを回収し、セントラルモ

ニタリング後にデータ固定を行い、さらに追跡調査を行った。追跡調査票の回収率は100%で、エンドポイント解析のためのデータセット作成が終了した。今後これを用いて統計解析を行う。ALL97 study (433例)では、打ち出しフォームの回収と同時にセントラルモニタリングを実施している。AML97 study(登録期間1997年~2001年)は809例が登録され、中央診断の確定と回収データを固定した。終了予定のMDS200プロトコールについては、今後のデータマネジメント方針を検討した。

#### 4. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコール AML201 studyの実施

AML 201 studyには3年間で867例が登録され、計画通りに層別化因子に基づいて適正に無作為割り付けが行われた。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。2005年秋で予定症例登録数に達すると予想されるので、2年間の追跡調査を経て結論を出す予定である。

#### 5. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコール ALL202 study、ALL202-U study、Ph+ALL202 studyの実施

3年間で、ALL202 study、ALL202-U studyならびにPh+ALL202 studyに、各々113症例、54症例、89症例、合計256例が登録され、順調に登録が行われた。Ph染色体陽性ALLに対する化学療法とイマチニブの併用療法Ph+ALL202 studyでは、予想以上の成績が得られたので、24例での中間解析結果を国際誌BLOODに報告した(資料1)。その後2005年2月末に解析可能であった50例を対象として化学療法のみALL93試験と比較解析を行った。症例の年齢中央値は45才、観察期間の中央値は8.1ヶ月であった。寛解率は94%で、ALL93試験における51%を大きく上回った( $p < 0.0001$ )。重篤な副作用は、ALL93試験と変わりなかった。77%において、観察期間中にBCR-ABLが検出されない分子学的寛解が得られた。Ph+ALL202 study

とALL93 studyでの1年生存率は78% vs 57% ( $p = 0.0056$ )、無イベント生存率(EFS)は60% vs 18% ( $p < 0.0001$ )といずれもPh+ALL202 studyの優位性が示された。

#### 6. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコール CML202 studyの実施

2002年4月登録開始以来2005年3月時点で372例が登録され、1例が比較研究に登録された。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。イマチニブ不応症例は、移植施行2例、急転1例を除くと、多くは有害事象のため十分にイマチニブを使用し得ない症例が占め、これがパイロット比較研究への登録が少ない原因と考えられた。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。また未知の重篤な有害事象は報告されていない。

#### 7. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコールGML200 studyの実施

2000年4月から登録を開始しており、現在全例で286例が、治療研究群には194例が登録され、平成17年の7月頃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。高齢者白血病の臨床研究においては実際に発生する症例のうち適格性を満たしている症例の割合が若年成人に比べて極めて低く、症例の集積に時間がかかる。これはこれまでの欧米での臨床研究でも同様の傾向が認められておりMRCやSWOGの臨床研究においても数百例の症例を集積するのに数年をかけている。本studyでは目標症例数到達までに5年以上を要しており、高齢者を対象とした場合の試験の困難さが再確認された。本studyではすべての症例を登録することにより、試験における適格性の判断などの妥当性も検証して今後の高齢者を対象とした臨床研究の効率を上げる方法を検討した。

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

平成 17 年 1 月現在、登録症例数は 149 例で、男性 107 例、女性 42 例、年齢中央値 62 歳である。内訳は、RAEB が 22 例、RAEB-t が 57 例、MDS/AML が 66 例である。平成 17 年以内に登録を終了し、治療成績の解析に入る予定である。本 study は、平成 12 年の登録開始から 3 年後の平成 14 年末の登録症例数は 99 例、平成 15 年末で 125 例、そして平成 17 年 1 月現在、登録症例数は 149 例である。毎月確実に症例登録はされているものの、当初予想していたよりも集積状態が芳しくない。一次調査で、治療登録への非参加の主な理由を調べた結果、(1)無作為比較試験に同意が得られない、(2)臓器障害や重篤な合併症などの除外条件がある、が主なものであった。これらは、高齢者に多い MDS に特有の理由であるとも考えられる。しかし、各施設で実際に行われている治療法は、Ara-C+aclarubicin 併用療法あるいは IDR+Ara-C 併用療法であり、新規の治療方法が施行されているわけではない。今後はこのような社会的背景に沿うべく次期プロトコルを考慮するべきであると考えられた。

#### 9. 急性前骨髄球性白血病 (APL) の新プロトコル APL204 study の作成と実施

APL の新プロトコル APL204 study を平成 15 年度に作成した。各施設の IRB 審査での承認を得たところより症例登録を開始した。現在、30 例の登録がある。

#### 10. 再発難反応性急性骨髄性白血病治療プロトコルの作成と実施

難治性白血病小委員会の所属施設においてパイロット・スタディーを実施し、安全性を確認した FLAG-M study (フルダラビン+Ara-C+G-CSF+ミトザントロン)を、施設 IRB 審査での承認を得たところより症例登録を開始した。現在、4 例の登録がある。

#### 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 Phase I / II study

平成 16 年度に作成し、施設 IRB 審査での承認を得たところより症例登録を開始した。現在 1 例

の登録がある。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も同時に行なっている。

#### 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

臨床研究の質を高めるために、新規プロトコルの作成過程に参画し、科学的かつ倫理的となるように議論を進めた。プライマリーエンドポイントを明確にすることを心がけ、たんなる薬剤併用療法の流れ図とならないよう記載の充実を計った。症例調査票では記載項目の重点化、簡略化を行った。アンケート調査により各施設の IRB 対応状況を調べ、不備のある施設には充実を促した。また、施設監査委員会を立ち上げ、10 施設で施設訪問監査を行った。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り、判断基準の恣意性を排除するよう心がけた。CRF 記載での数字が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。監査により、プロトコルの記載、表現の改善点が発見された不具合は新規のプロトコルへ反映させることが可能であり CRF 作成時に監査委員会としての意見を提出した。3 年間で監査委員会委員の所属する施設への監査がほぼ終了した。監査を受けた施設では、倫理委員会对応状況、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。今後は症例登録数の上位施設を優先し、監査委員の施設周辺へ広げて行く予定である。医師主導治験、市販後調査などに対応可能な品質保証のあるデータを提出可能とするための JALSG 施設監査の基盤が確立した。

#### 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、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、まず初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。

3年間の研究期間中に、成人AML、ALL、CML、高齢者AMLならびに進行性骨髄異形成症候群に対する合計5つの治療プロトコルの症例登録を実施した。JALSG との共同研究であることより、症例集積力は高く、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思われる。

さらに、平成15年度に急性前骨髄球性白血病に対する新治療プロトコルを完成し、平成16年度から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。また、再発難反応性急性骨髄性白血病に対する新治療プロトコルを作成し、パイロット・スタディを平成15年度に終了し、平成16年度から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。

施設監査は臨床研究の質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、3年間で10施設の施設監査を実施した。出来るだけ多くの参加施設を対象にして、施設監査を行うべきであると考えられた。

## E. 結論

1. 初年度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を介する症例登録・データ入力センターを設置・整備し、これらを中心に、質の高い臨床研究を目指した。さらに、毎年2回開催した班会議以外にも、教育研修会を3年間に合計6回開催し、質の高い臨床研究の遂行を目指した。
2. 初年度より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実施した。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、症例登録を開始した。
4. 再発難反応性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した。
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 研究のプロトコルを完成し、症例登録を開始した。
6. 研究者相互間の施設監査を実施した。3年間で10施設の監査を行った。

# 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 14-16 年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zelent A, <u>Ohno R</u> , et al.	Molecular target-based treatment of human cancer: summary of the 10th international conference on differentiation therapy.	Cancer Res.	65(4)	1117-23	2005
Morishima Y, <u>Ohno R</u> , 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.	80(3)	261-6	2004
Towatari M, <u>Ohno R</u> , et al.	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)	3507-3512	2004
Yoshida M, <u>Ohno R</u> , et al.	Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan: results of a survey.	Clin Infect Dis.	Suppl 1	S11-4	2004
Ohnishi K, <u>Ohno R</u> , et al.	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
Takeshita A, <u>Ohno R</u> , 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.	152(1)	56-60	2004
Sawaki A, <u>Ohno R</u> , et al.	A pilot study of imatinib mesylate (STI571) on gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients.	J Gastroenterol.	39(4)	329-33	2004
<u>Ohno R</u> and Asou N.	The recent JALSG study for newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia (APL).	Ann Hematol.	Suppl 1	S77-8	2004
Cheson BD, <u>Ohno R</u> , et al.	Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.	J Clin Oncol.	21(24)	4642-9	2003
Takeshita A, <u>Ohno R</u> , et al.	Impairment of heart rate variability control during arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia.	Leukemia.	18(3)	647-8	2004
Ozeki K, <u>Ohno R</u> , et al.	Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia.	Blood.	103(5)	1901-8	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohno R and Nakamura Y.	Prediction of response to imatinib by cDNA microarray analysis.	Seminars in Hematology	40(2)	42-49	2003
Ohno R, Asou N, et al.	Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate.	Leukemia	17(8)	1454-1463	2003
Matsuo T, Ohno R, et al.	The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype.	Leukemia	17	1538-1543	2003
Miyazaki Y, Ohno R, et al.	Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukemia Study Group-AML92 study.	Br J Haematol.	120	56-62	2003
Osumi K, Ohno R, et al.	Rapid screening of leukemia fusion transcripts in acute leukemia by real-time PCR.	Leukemia and Lymphoma	43(12)	2291-2299	2002
Suzuki R, Ohno R, et al.	Prognostic significance of CD7+CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid leukemia M0.	Int J Hematol.	77	482-489	2003
Sawaki A, Ohno R, et al.	Effect of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with hepatic metastases from a duodenal gastrointestinal stromal tumor.	J Gastroenterol	38	690-694	2003
Kaneta Y, Ohno R, et al.	Genome-wide analysis of gene-expression profiles in chronic myeloid leukemia cells using a cDNA microarray.	Int J Hematol.	23	681-391	2003
Matsuno N, Ohno R, et al.	Dual mutations in the AML1 and FLT3 genes are associated with leukemogenesis in acute myeloblastic leukemia of the M0 subtype.	Leukemia	17	2492-2499	2003
Naoe T, Ohno R, et al.	Prognostic significance of the null genotype of glutathione S-transferase-T1 in patients with acute myeloid leukemia: increased early death after chemotherapy.	Leukemia	16	203-208	2002
Usuki K, Ohno R, et al.	Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukemia: a multicentre randomized study.	British Journal of Hematology	116	103-112	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shinjo K, <u>Ohno R</u> , et al.	Efficacy of the Shinki bioclean room for preventing infection in neutropenic patients .	Journal of Advanced Nursing	37(3)	227-233	2002
<u>Ohnishi K</u> , <u>Ohno R</u> , et al.	Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring.	Leukemia	16	617-622	2002
Kiyoi H, <u>Ohno R</u> , et al.	Mechanism of constitutive activation of FLT3 with internal tandem duplication in the juxtamembrane domain.	Oncogene	21	555-2563	2002
Matsui H, <u>Ohno R</u> , et al.	Reduced effect of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) on P-glycoprotein and/or CD-34-positive leukemia cells and its restoration by multidrug resistance modifiers.	Leukemia	16	813-819	2002
Takeuchi J, <u>Ohno R</u> , et al.	Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study.	Leukemia	16	1259-1266	2002
Kaneta Y, <u>Ohno R</u> , et al.	Prediction of sensitivity to STI571 among chronic myeloid leukemia patients by genome-wide cDNA microarray analysis.	Jpn J Cancer Res	93	849-856	2002
Multani Pratik S., <u>Ohno R</u> , et al.	Report of the fifteenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research: New horizons in the diagnosis and treatment of hematological malignancies based on molecular genetic features.	Jpn J Clin Oncol	32(9)	371-385	2002
Okutsu J, <u>Ohno R</u> , et al.	Prediction of chemosensitivity for patients with acute myeloid leukemia, according to expression levels of 28 genes selected by genome-wide complementary DNA microarray analysis.	Molecular Cancer Therapeutics	1	1035-1042	2002