

第10回JALSG研修会 平成18年3月4日

～JALSG臨床研究の質的向上を目指して～

III. 新委員会の役割・必要性について

済生会前橋病院
白血病治療センター
宮脇 修一

Japan Adult Leukemia Study Group
(JALSG)

2005/08/31小改訂

規 約

1. 名称

本グループは Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)と称する。

2. 目的

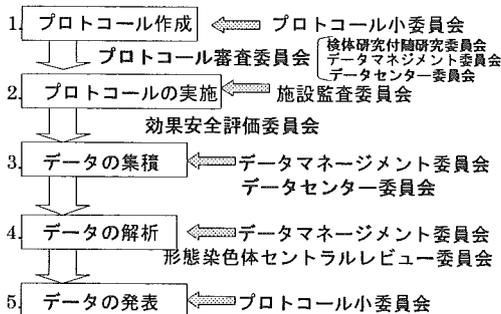
本グループは、白血病並びに造血器腫瘍の治癒率と治療の質の向上を目指し、世界のトップレベルを行く多施設共同研究を行い、医学・医療の向上に資する証拠を発信することを目的とする。

11. 常設委員会
11.1. 運営委員会の諮問機関として、下記の常設委員会を設ける。常設委員会委員は幹事会が指名することができる。

- 11.1.1. 効果・安全性評価委員会
プロトコルの作成や実施に直接関与しない人を中心に、臨床研究の安全性・効果を監視し、必要に応じて試験の中止・プロトコル改定を勧告する。
- 11.1.2. 参加施設審査・施設監査委員会
臨床試験の質的維持・向上を目的として、施設入会における審査、ならびに参加施設に対する訪問監査などを行う。
- 11.1.3. プロトコル審査委員会
プロトコルの予備審査を行い、コンセプトの妥当性、プロトコルの科学性・安全性を審査する。
- 11.1.4. セントラルレビュー委員会
形態や染色体におけるセントラルレビューを行う。それぞれ小委員会を設ける。
- 11.1.5. 検体研究・付随研究委員会
グループで提案された共同研究において予備審査を行うと同時に、検体保存について検討する。
- 11.1.6. データセンター委員会
データセンターのあり方・運営、データの収集・管理・利用について検討する。
- 11.2. 上記以外に、運営委員会が必要と認められた委員会を設けることができる。

12. JALSGデータセンター
12.1. 運営委員会の委託を受けて、JALSG臨床研究における患者登録、データ管理、モニタリング、統計解析など、試験デザインからデータ作成・発表に至るまで、臨床研究の支援を行うため、データセンターを設ける。

多施設共同研究の作成から発表までの経過



プロトコル審査委員会

プロトコルの予備審査を行い、コンセプトの妥当性、プロトコルの科学性・安全性を審査する。

構成

- 委員長：宮脇修一
- 委員：松尾憲太郎先生 愛知県がんセンター
 神田善伸先生 東京大学医学部
 鈴木律朗先生 名古屋大学
 小椋英知則先生 名古屋第二赤十字病院
 横澤敏也先生 名古屋病院
 薄井紀子先生 慈恵会医科大学
 小林幸夫先生 国立がんセンター中央病院

審査方法及び実施までの過程

1. 提案者はプロトコルのコンセプトをプロトコル審査委員長にメールで送る。
- 2. 委員長はメールで委員にコンセプトの審査をお願いする。
- 3. 委員は意見を委員長に送る。
- 4. 委員長は意見を取りまとめて提案者に送るが、その前に審査結果を委員に配布し確認を待てる。
- 5. 提案者は修正版を委員長に送る。
- 6. 委員長は委員に修正版を送り最終判断をお願いする。
- 7. 承認されたらその旨を提案者におくる。
- 8. 提案者はプロトコル(案)をプロトコル審査委員長にメールで送る。
- 9. 委員長はメールで委員に審査をお願いする。
- 10. 委員は意見を委員長に送る。
- 11. 委員長は意見を取りまとめて提案者に送る。その前に審査結果を委員に配布し確認を待てる。
- 12. 提案者は修正版を委員長に送る。
- 13. 委員長は委員に修正版を送り最終判断をお願いする。
- 14. 承認されたらその旨を提案者におくる。承認されない場合は→11.に戻る。
- 15. 提案者は、審査委員会で承認されたプロトコル(案)を事務局に送る。
- 16. 事務局はプロトコルを幹事と運営委員に配布する。
- 17. 幹事会、運営委員会で承認が得られたら、代表の蓮江先生の名前で実施許認可を提案者へ送る。
- 18. 提案者はプロトコル(案)から(案)を外したものを全施設に配布し、プロトコルを実施する。

第10回JALSG研修会

2006年3月4日 東京コンファレンスセンター品川

有害事象の報告と取り扱いについて

長崎大学原研内科
宮崎泰司

有害事象報告

目的

- プロトコールの安全性の担保
- 有害事象のデータベース化
厚労省への報告のための情報源
(海外との情報交換可能な形での収集管理)

基本的な用語

- 有害事象
- 重篤
- 生命を脅かす
- 予期しない

有害事象 (Adverse Event, AE) とは・・・

医薬品が投与された患者 (又は臨床試験研究の被験者) に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を指す。必ずしも当該治療と因果関係があるとは限らない。

治療を受けた患者に生ずるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、病気のことであり、当該医薬品や医療行為との因果関係の有無は考慮しない。

薬物有害反応 (Adverse Drug Reaction, ADR) とは・・・

治験薬、非承認薬においては医薬品に対する反応のうち全ての有害でかつ意図しない反応。

市販薬においては医薬品に対する反応のうち通常投与量で起こる有害で意図しない反応。

医薬品に対する反応とは・・・
「医薬品と有害事象の因果関係を否定し得ない」ということ

重篤 (Serious) とは・・・

患者の生命・機能に対して危険となる事象
医薬品の投与量にかかわらず生じたあらゆる有害事象が対象

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な生涯/機能不全に陥るもの
- 先天異常/生まれながらの欠損

* 「重篤」と「重症」とは異なる基準
「重症」の「足白癩」は「重篤」とは限らない

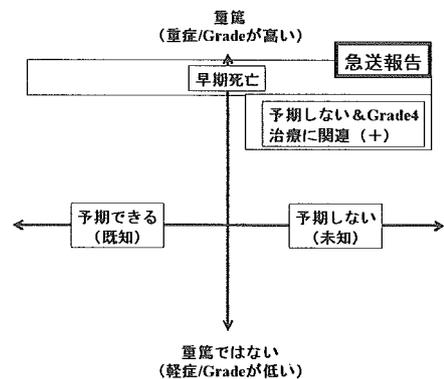
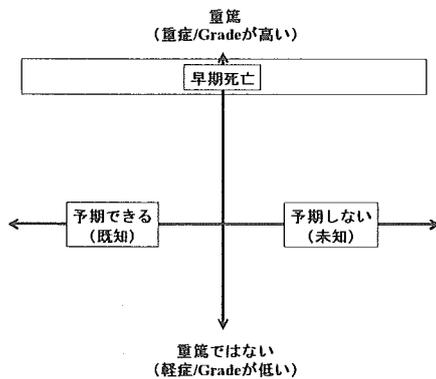
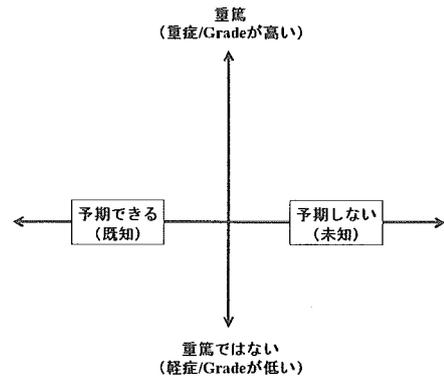
* 障害・毒性の程度はNCI Common Toxicity Criteria (CTC)で定義

予期される/しない とは・・・

当該薬品の薬理学的性質から予想されることに基づくのではなく、現在までに観察されたことの見直しから判断する。

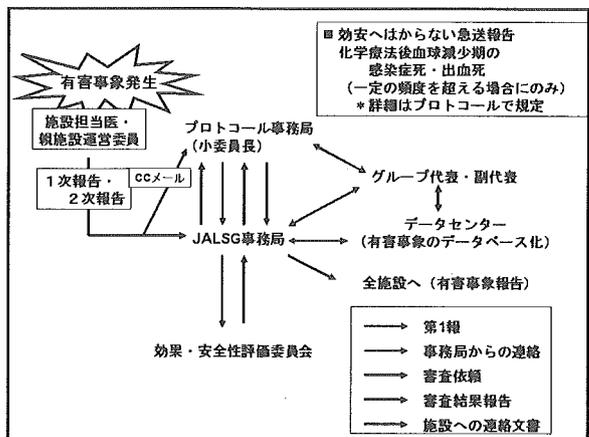
原資料にある情報とその性質や重症度が一致しないものを指す。

- 承認医薬品では、添付文書が原資料
記載されていても特殊性・重症度に関して重要な情報が加わるような報告は予期しないと見なす
- 治験薬・未承認薬では治験薬概要書が原資料
- 抗癌剤の併用療法など集学的治療法では上記に加えて信頼できる、公表された論文報告が原資料



急送報告事象 (効安での審査必要性あり)

- 対象 ■治療開始後30日以内のすべての死亡
■治療・薬剤と関連した予期しないGrade 4の有害事象
*プロトコルに記載
- 報告形式 1次報告 発生から3日以内の報告
報告日、施設名、担当医名、運営委員名
プロトコル名、JALSG症例番号
有害事象の種類と転帰、概要、プロトコルとの関連
- 2次報告 発生から2週間以内の報告 (詳細報告)
上記内容に加えて詳細な病状経過を報告



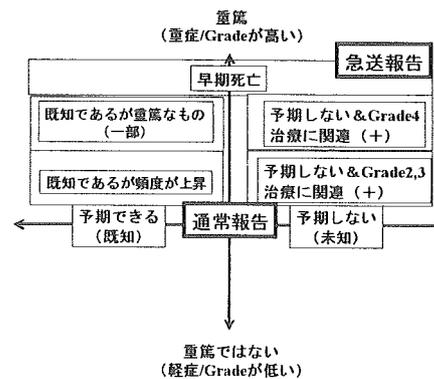
急送報告事象が発生した場合は各施設担当医は速やかに1次・2次報告書をJALSG事務局へ連絡し、JALSG事務局はプロトコール事務局へ伝える。

プロトコール事務局は効果・安全性評価委員会への審査が必要な場合はJALSG事務局を通じて審査を依頼(1次・2次報告+事務局の意見)
* どういったものを効安へ審査依頼するかはプロトコールごとに検討

審査結果はJALSG事務局を通じてプロトコール事務局へ

プロトコール事務局は報告書の内容を検討して対応を決定する(効安の勧告に従うか、追加調査を行うなど)。必要があればJALSG委員長・副委員長と協議。

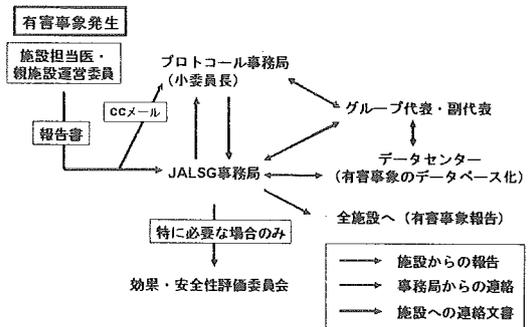
結果は事務局を通じて全施設、グループ代表、データセンターへ



通常報告の対象となる有害事象

- (1) 予期していないgrade3のAE, ADR
- (2) 既知のAE, ADRの頻度が上昇した場合
(化学療法後の血球減少期に生ずる感染症死、出血死に関する報告は、プロトコールに記載する)
- (3) 重篤なAE, ADRのうち・・・
 - 3-3-1 プロトコール治療と因果関係が否定できない31日以降の死亡
 - 3-3-2 grade4の非血液毒性
 - 3-3-3 永続的、顕著な障害や機能不全(二次癌、二次性MDS)
 - 3-3-4 先天異常

報告形式 発生から2週間以内の報告書提出
(JALSG事務局へ)



JALSGの臨床研究における 個人情報保護について

金沢大学
大竹 茂樹

OECDの8原則(1980)

プライバシー保護と個人データの国際流通についての勧告

- Purpose Specification
- Use Limitation
- Collection Limitation
- Data Quality
- Security Safeguards
- Openness
- Individual Participation
- Accountability
- 利用目的を特定
- 利用目的を超えて取り扱わない
第三者に提供しない
- 不正の手段で収集しない
- 正確かつ最新の内容
- 安全管理の措置
従業者・委託先の監督
- 利用目的の通知・公表
- 本人の関与
(開示、訂正、利用停止)
- 苦情処理

個人データの処理に係る個人の保護及びその自由な流通に関する欧州議会及びEU理事会指令(95/46/EC)

個人情報保護法制が未整備な国々へのEU域内からの個人情報移転の禁止を宣言

個人情報保護に関する法律

平成15年

- 個人情報の保護に関する法律
法律第119号
- 独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律
法律第59号
- 行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律
法律第58号

高度情報通信社会

- 個人情報の保護に万全を期する
- 個人情報の利用に対する社会の信頼を高める
- 個人情報の利活用を図る

個人情報保護法の適用除外

- 報道機関
- 著述業
- 大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者
- 宗教団体
- 政治団体
- 適用除外者は
個人データの安全管理のために必要かつ適切な措置、個人情報の取扱いに関する苦情の処理その他の個人情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を自ら講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努めなければならない。

重要なガイドライン

- 医薬品の臨床試験実施基準に関する省令
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 疫学研究に関する倫理指針
- 臨床研究に関する倫理指針
- 遺伝学的検査に関するガイドライン
- ヒト遺伝情報に関する国際宣言
- 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン

21分野33ガイドライン

医療機関として取り組むべきこと

- 利用目的の特定
- 安全管理措置
- 第三者への提供
- 開示・訂正等の請求受付
- 院内体制の整備
- 法令・ガイドラインの遵守
- 院内掲示
- 診療録の保管
- 医療情報システムの整備
- 従業員の教育
- 学会報告等の取扱
- 業務委託先の監督
- カルテ開示等
- 院内規程と実施体制の整備
- 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、他



金沢大学医学部附属病院

患者様にかかる個人情報の取扱いについて

- 医学系教育
- 研究活動
- この利用に当たりましては、可能な限り匿名化するよう努力します。

金沢大学医学部附属病院

金沢大学医学部附属病院個人情報取扱規定

- 保有個人情報の利用目的
 - 症例に基づく研究
 - 学生の臨床実習、医療従事者の研修
- 利用目的は、本院内に掲示
- 診療申込時に同意されたと見なされる
- 研究において利用する場合は匿名化する

「個人情報」とは

生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日、その他の記述等により特定の個人を識別することができるものをいう。

(他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。)

個人情報に該当するもの

- 診療録
- 処方せん
- 手術記録
- 助産録
- 看護記録
- 検査所見記録
- エックス線写真
- 紹介状
- 診療経過の要約
- 調剤録

匿名化されたものを除く

個人情報の匿名化

特定の患者・利用者の症例や事例を学会で発表したり、学会誌で報告したりする場合等は、氏名、生年月日、住所等を消去することで匿名化されると考えられるが、症例や事例により十分な匿名化が困難な場合は、本人の同意を得なければならない。

個人情報の匿名化

個人情報から、当該情報に含まれる氏名、生年月日、住所等、個人を識別する情報を取り除くことで、特定の個人を識別できないようにすること

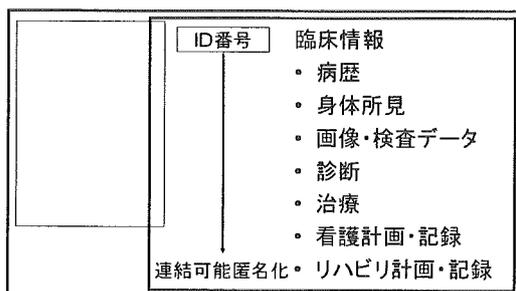
→ 匿名化臨床情報

個人情報の匿名化

- 連結不可能匿名化
→ 個人情報には該当しない
- 連結可能匿名化
研究を行う機関において、連結し得る対応表を保有していない場合：
→ 個人情報に該当しない

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

患者さんの個人に関する情報



ID番号

代表的な個人情報には、氏名、生年月日、住所、電話番号のほか、患者ごとに記録された診療録番号等の符号を含む情報等が考えられるが、この指針における個人情報となるか否かは具体的な状況に応じて個別に判断することとなる。

臨床研究に関する倫理指針

ID番号

- 患者さんが病院毎に持つ固有の番号（患者番号、カルテ番号）
- 対応表があれば個人を識別できる
- 対応表：通常は病院情報システム内に厳重に保管されている
- 病院情報システムにアクセスできない場合は個人を識別できない
- この場合は個人情報に当たらない

JALSGにおける 個人情報の必要性

- データ収集
 - 患者さんを特定する情報は必要である
 - 氏名、生年月日でなくとも良い
 - 氏名、生年月日があると収集が容易である
 - 匿名化番号の管理は容易ではない
- データ解析
 - 個人情報は不要

医療機関における 個人情報の取り扱い

- 取得、利用
 - 利用目的（臨床研究）を院内掲示している
 - 診療を申し込んだ時点で同意が成立している
 - 正当な方法で個人情報を得ている
 - 臨床研究への参加は、説明と同意が不可欠
- 第三者への提供
 - 提供先の監督
 - 匿名化

JALSGにおける 個人情報の取り扱い

- 個人情報を収集しない
 - 患者名（イニシャル）、生年月日等をCRFに記入しない
- 連結可能匿名化を行う
 - ID番号を利用する
 - 説明と同意書にID番号を利用した匿名化を明記する
 - 参加施設の運営委員（連絡委員）は、IRBにID番号使用の確認を取る

個人情報の取り扱い

施設名：コード化、記入者：_____

記入年月日：_____

患者登録番号：AML201-_____

患者名：イニシャル：姓__、名__

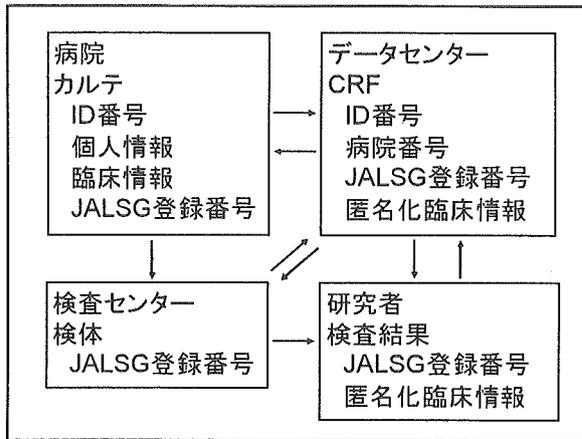
性別：__、生年月日：__年__月__日、

患者ID：_____

個人情報は収集しない
付随研究に対する情報提供は登録番号のみ

検体研究・付随研究

- 検体にはJALSG登録番号のみを付ける
- 登録例以外の検体は提出しない
- 専用の伝票を用いる
- JALSG登録前に検体提出する際は、JALSG-日付-施設名-No とする（JALSG-060304-kanazawa-1）Web入力の際に上記を入力する



平成 17 年度分担研究報告

慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院化学療法部 教授

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 2006 年 3 月時点で 480 例が登録され、うち 2 例が併用群に登録され終了した。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%に及び、イマチニブは慢性期 CML に対し欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。初期の 100 例について行われた RQ-PCR 法による BCR-ABL mRNA の経時的な検討では 12 ヶ月で 51%の症例で治療前に比べ 3log 以上の減少が認められた。

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。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、世界的に臨床試験が行われ、その中間解析結果が報告されている。

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 responses (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 のイマチニブ療法では BCR-ABL 遺伝子のモニタリングの重要性が指摘されており、本研究においても初期の 100 例について分子モニタリングを行った。

B. 研究方法

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容性の確認、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。

(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。被験者の臨床情報の収集に当たっては、連結可能匿名化を行い、収集された臨床情報の取り扱いは「臨床研究に関する倫理指針」の定めるところにより行った。

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 2006 年 3 月現在で 480 例が登録され、2 例が併用群 (イマチニブ+IFN α 群) に二次登録され終了した。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、この事がイマチニブの 90%以上の著効に加え pilot 併用試験への登録が少ない原因と推定された。

1.2 RQ-PCR および TMA 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初期の 100 症例において両測定法により検討が行われた。3 カ月毎の RQ-PCR 法による経時的な検討では、BCR-ABL mRNA 量の中央値は全 RNA 1 μ g 当たり治療前 10 万コピー、6 ヶ月後 5000 コピー、12 ヶ月後 100 コピーと 3 相性の対数的減少を示した。また 12 ヶ月で 51%の症例に 3log 以上の減少を認めた。また TMA(Amp-CML)法は RQ-PCR とよく相関し、測定 RNA 量を増やす事により同等の感度が得られる事が示された。この

結果をもとに、TMA 法による BCR-ABL mRNA 測定は 2004 年 11 月保険適用となった。

2. CML202-lymphoid crisis

2004 年 7 月に開始され、現在 2 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、2005 年 12 月には観察期間中央値 54 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 86%, major CGR 92%, progression free survival 84% と非常に優れた成績であった。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 54 ヶ月時点でも急性期への進展が 100% 阻止される事が報告されている。 H

本邦の CML202 における登録途中の中間解析では、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、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 との併用については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 90% 以上の症例がイマチニブに著効を奏している事と、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い事から併用療法に移行

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るが、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は不明であり、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本研究において検討中である。

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。CML202 試験は 2006 年 3 月目標症例数を越え登録を終了した。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

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasford J, Pfirrmann M, Shepherd P, Guilhot J, Hehlmann R, Mahon FX, Kluin-Nelemans HC, Ohnishi K, Steegmann JL, Thaler J: The impact of the combination of baseline risk group and cytogenetic response on the survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. *Haematologica* 90:335-40.2005.

2. Kobayashi M, Nakamura S, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K, Hayashi H, Takeshita A, Matsui H, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Naoe T, Ohno R: Etodolac inhibits EBER expression and induces Bcl-2-regulated apoptosis in

Burkitt's lymphoma cells. *Eur J Haematol* 75:212-20, 2005

3. Nakamura S, Kobayashi M, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Naito K, Hayashi H, Ohnishi K, Takeshita A, Matsui H, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Naoe T, Ohno R: Etodolac induces apoptosis and inhibits cell adhesion to bone marrow stromal cells in human myeloma cells. *Leuk Res* 30:123-135, 2006.

4. Shigeno K, Naito K, Sahara N, Kobayashi M, Nakamura S, Fujisawa S, Shinjo K, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K: Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol* 82:224-9, 2005.

5. Shinjo K, Takeshita A, Sahara N, Kobayashi M, Nakamura S, Shigeno K, Naito K, Maekawa M, Ohnishi K, Ohno R, Shibata K, Hayashi H, Matsui H, Horii T, Shirai N, Naoe T: Delayed recovery of normal hematopoiesis in arsenic trioxide treatment of acute promyelocytic leukemia: a comparison to all-trans retinoic acid treatment. *Internal Med* 44:818-24, 2005.

6. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Matsui H, Sahara N, Shigeno K, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Ohnishi K,

Naoe T, Ohno R: Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells. *Leukemia* 19:1306-11, 2005

2. 学会報告

1. Miyamura K, Ohnishi K: Triphasic Exponential Decline of BCR-ABL Transcripts during Imatinib Therapy for Chronic Myelogenous Leukemia. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005

2. Nakamura S, Ohnishi K: Elevation of Kinase Interacting with Stathmin (KIS) and Promotion of Cellcycle Progression by KIS in Leukemia Cells. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005

3. Sahara N, Ohnishi K: Clinicopathological and Prognostic Characteristics of CD33-Positive Multiple Myeloma. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005

4. Shigeno K, Ohnishi K: Pharmacokinetics of Arsenic Species with Relapsed or Refractory Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Treated with Arsenic Trioxide (ATO) in Japanese Patients. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005

5. Kobayashi M, Ohnishi K: Etodolac Inhibits EBER Expression and Induces Bcl-2-Regulated Apoptosis in Burkitt's

Lymphoma Cells. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005	なし
	2. 実用新案登録
	なし
H. 知的財産権の出願・登録状況	3. その他
1. 特許取得	なし

効果・安全性評価による安全性の確立に関する研究

分担研究者 大野 竜三 愛知淑徳大学医療福祉学部 教授

研究要旨

治療研究においては研究に参加する患者さんの安全を確保することが強く求められる。そこで、治療研究に直接タッチしない第三者4名よりなる効果・安全性評価委員会を設置して、プロトコールが適切で安全性が確保されているか、さらにはプロトコール施行中に発生した重篤な有害事象と結果解析の妥当性を評価した。今年度は、効果・安全性評価委員会を招集しなければならないほどの重大問題は発生しなかった。

A. 研究目的

治療研究においては、研究に協力・参加してくれる患者さんの安全を確保することが強く求められる。特に本班のように強力な化学療法を使用する治療研究においては、安全性の確立は重要な課題である。そこで、第三者の立場から見て治療プロトコールが適切であるか、特に安全性が確保されているか否かや結果解析の科学性を評価するために、治療研究に直接タッチしない第三者による効果・安全性評価委員会を設置した。

の結果、必要があればプロトコールの改訂、一時停止ないしは中止を勧告する。

3) 治療プロトコールの中間解析において、解析結果を第三者としての客観的に評価し、安全度も考慮しつつ、プロトコールの続行を許可ないしは中止を勧告する。

4) 治療プロトコールの最終成績解析において、判定結果の科学性ならびに安全性評価の妥当性を第三者としての客観的に評価し、成績公表につき勧告・指導する。

B. 研究方法

1) 治療プロトコール作成段階において、研究実施者以外の第三者としての客観的立場より、その治療研究が患者さんにとって意義のあるものか、同時に安全に施行できるかを評価し、プロトコールの改善を勧告・指導する。

2) 治療プロトコール施行段階においては、治療との関連が疑われる予期せぬ有害事象ならびに全ての死亡例について、各施設の研究実施責任者より報告を受け、必要があれば4名よりなる効果・安全性評価委員会を招集し、合議

C. 研究結果

1) 進行中のAML201、ALL202、APL204、CML202、GML200ならびにFLAGMにつき、各施設の研究実施責任者より治療によるものと疑われる予期せぬ有害事象ならびに全ての死亡例についての報告を電子メールにより得たが、効果・安全性評価委員会を招集して合議する必要性のあるようなケースなかった。

2) 現在プロトコールを作成段階のAML206、MDS206ならびに再発APL

プロトコールにつき、研究実施者以外の第三者としての客観的立場より、その治療研究が患者さんにとって意義のあるものか、同時に安全に施行できるかを評価し、プロトコールの一部改善を指導した。

D. 考察

JALSG の中には、これまでも各プロトコールごとに効果・安全性評価委員会が置かれていたものの、治療研究に直接タッチしない第三者による効果・安全性評価委員会ではなかった。今期から設置された効果・安全性評価委員会は、第三者的立場より、プロトコール作成段階から研究の意義と安全性の確保についての評価し、さらには、研究施行中に発生する有害事象が参加患者さんの安全を脅かす危険性がある恐れがあればプロトコールの中止を勧告するなど、より客観的判断ができる委員会となったものと考えられる。外部者による効果ならびに安全性の客観的評価により、JALSG の研究の質がさらに向上するものと期待される。

E. 結論

治療研究に直接タッチしない第三者による効果・安全性評価委員会を設置し、客観的立場より、プロトコールの意義と妥当性、ならびに、プロトコールが安全に施行されているか否か、さらには結果解析の科学性を評価した。

F. 研究発表

Yanada M, Ohno R et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic

leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 20;24 (3):460-6.

Miyawaki S, Ohno R et al. A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. *Cancer.* 2005;104(12): 2726-34

Shigeno K, Ohno R, et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol.* 2005; 82(3):224-9.

Shinjo K, Ohno R, et al. Delayed recovery of normal hematopoiesis in arsenic trioxide treatment of acute promyelocytic leukemia: a comparison to all-trans retinoic acid treatment. *Intern Med.* 2005; 44(8):818-24.

Takeshita A, Ohno R, et al. Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells. *Leukemia.* 2005; 19(8):1306-11.

Iwai M, Ohno R, et al. Expression and methylation status of the FHIT

gene in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2005; 19(8):1367-75.

Zelent A, Ohno R, et al. *Molecular*

target-based treatment of human cancer: summary of the 10th international conference on differentiation therapy. *Cancer Res*. 2005; 65(4):1117-23.

データ管理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に関する研究
分担研究者 大竹 茂樹 金沢大学大学院 教授

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、寛解導入療法と寛解後療法において無作為割り付け法により比較検討した。4年間で1067例が登録され、目標症例数に到達したため平成17年12月に症例登録を終了した。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。寛解導入療法では、イダルビシン群（535例）とダウノルビシン群（532例）は、完全寛解率がそれぞれ76.8%および75.0%であり有意差を認めなかった。30ヶ月生存率はそれぞれ64%および57%であった。寛解後療法においては、シタラビン（Ara-C）大量療法群（397例）と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群（398例）との比較で寛解例の30ヶ月生存率はそれぞれ71%および75%であった。

今春に第1回予後調査を予定しており、2年間の追跡調査を経て結論が出される。

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いう指摘がある。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をすでに達成し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有害事象が少なく、効率的な標準的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、欧米で多用されているが、わが国での保険適応が遅れたシタラビン（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。

大西班 (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行われ、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 JALSG AML97 プロトコール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、Core Binding Factor (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 月ー平成 17 年 11 月、追跡期間：最終登録例の治療終了より 2 年間を予定していた。

インターネット登録システムは relational database management system の FileMaker Server 7 Advanced を採用した。Web application は Claris Dynamic Markup Language (CDML) と JavaScript を用いたものから Extensible Markup Language (XML) および Extensible Stylesheet Language Transformations (XSLT) technology を用いた方式に変更した。

(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) 方式を採用している。患者データは JALSG 登録番号により識別され、患者を直接識別できる個人情報は保持しないこととした。研究参加施設は匿名化番号 (ID 番号) を