

使用して個人情報と連結可能匿名化し症例を登録する。この連結表は参加施設が保有しておりデータセンターは保有しない。したがって、データセンターの保有する臨床データは個人を特定できないため、個人情報には当たらないと判断できる。

以上、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4年間で1067例が登録され、目標症例数に到達したので、症例登録は平成17年12月に終了した。登録症例の年齢の中央値は47才、50才以上478名、50才未満589名である。性別では男性635名、女性432名である。FAB分類では、M0:61名、M1:191名、M2:470名、M4:201名、M5:105名、M6:33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241名、B(DNR)群237名、50才未満でA(IDR)群294名、B(DNR)群295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203例、D群に202例が割り振られ、B群からC群に194例、D群に196例と均等に割り振られている。CBF白血病は215例あり、C群に105例、D群に110例とこれもほぼ均等に割り付けられている。

中間解析の結果では、寛解導入療法では、完全寛解率がA群76.8%対B群75.0%で有意差を認めなかった。30ヶ月生存率でもそれぞれ64%および57%であった。寛解後療法では、30ヶ月生存率がC群71%対D群75%であった。CBF Leukemiaにおいても、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APL205Rの症例登録プログラムを作成し、登録を開始した。Ph染色体陽性ALL(117例)とGML200(374例)のデータデータマネジメントを行った。

### D. 考察

研究開始後4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、患者登録を予定通りに終了した。

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。予定より早く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たため、さらに200例程度の症例の追加登録が必要と考えた。

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

への変更をおこなった。これによりインターネット上での安全性が高まり、最終データ確認用の症例記録の印字も容易となった。

#### 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、症例登録を終了した。今後2年間の予後追跡調査を行い、結論が得られる予定である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Matsushima T, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study.

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.

Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study

Group.

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, 24(3):460-6.

Ohtake S

Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances in Multi-institutional Cooperative Trials  
Education Program Book, Ann. Meeting. JSH/JSCH, 2005

大竹茂樹

AMLの地固め療法における大量シタラピン療法の意義  
*血液・腫瘍科* 2005 51(2):203-211

##### 2. 学会発表

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

High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.

American Society of Hematology 47th Annual Meeting, December 10-13, 2005.

Miyazaki Y, Nishida K, Kuriyama K, Taniwaki M, Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Honda S, Tomonaga T, Ohno R  
A New Scoring System To Predict the Prognosis of Patients with Acute Myeloid

Leukemia. Study from the Japan Adult Leukemia Study Group.

American Society of Hematology 47th Annual Meeting, December 10-13, 2005.

大竹茂樹

急性骨髄性白血病：多施設共同研究の進歩  
第67回日本血液学会、第47回日本臨床血液学会合同総会、教育講演

坂巻寿、宮脇修一、大竹茂樹、恵美宣彦、  
矢ヶ崎史治、三谷絹子、松田信、岸本裕司、  
宮崎泰司、麻生範雄、松島孝文、高橋正知、  
小川吉明、本田純久、大野竜三

成人急性骨髄性白血病に対する寛解後療法  
と同種造血細胞移植・JALSG AML97の解析

第67回日本血液学会、第47回日本臨床血液学会合同総会

柳田正光、竹内仁、杉浦勇、秋山秀樹、薄井紀子、矢ヶ崎史治、小林透、上田恭典、恵美宣彦、大竹茂樹、宮崎泰司、松尾恵太郎、陣内逸郎、直江知樹、大野竜三

未治療Ph陽性ALLに対するイマチニブ併用化学療法の有効性と安全性.臨床第2相試験

第67回日本血液学会、第47回日本臨床血液学会合同総会

#### 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

急性リンパ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 直江 知樹 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 教授

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 医員

研究要旨

本研究は成人急性リンパ性白血病 (ALL) の標準的治療法の確立を目的とし、成人 ALL をフィラデルフィア染色体 (Ph) の有無と年齢により 3 つの群に分け、それぞれに対する治療研究を進めている。Ph 陽性 ALL を対象とした第 2 相試験の結果からイマチニブ併用化学療法が有望な治療法であることが実証され、Ph 陰性 ALL を対象とした残る 2 試験については現在症例集積中である。これらの研究より成人 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。

A. 研究目的

化学療法による成人急性リンパ性白血病 (ALL) の長期生存率は 2-4 割にとどまり、ここ 10 年程の間に大きな改善はみられていない。小児 ALL においては 7 割以上の症例に長期生存が期待できるようになっている現状を考慮すると、成人 ALL の治療成績の向上ならびに標準的治療法の確立はきわめて重要な課題であり、そのためには小児 ALL から得られたエビデンスの導入と、成人独自のエビデンスの構築の 2 つの作業の組合せが必要である。また、近年の諸家の臨床研究の報告から、ALL 患者を画一的に治療する旧来のアプローチ法の限界が示されており、病型や患者背景に応じた層別化治療が成績改善のために重要であると考えられる。このような観点から Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は ALL202 試験を計画した。

1) Ph 陽性 ALL

Ph は成人 ALL の 20-30% に認められる最も頻度の高い染色体異常であり、9 番染

色体と 22 番染色体の相互転座によって生じる BCR-ABL 融合遺伝子が白血病発症の要因となる。通常の化学療法による Ph 陽性 ALL の治療成績は長期生存率 10% 前後、生存期間中央値 1 年弱ときわめて不良であり、新規治療法の開発がとりわけ急務とされている。近年開発された BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブは慢性骨髄性白血病においてはいまや第一選択薬となり、その作用機序から Ph 陽性 ALL に対する治療薬としても期待される。再発・治療抵抗性 Ph 陽性 ALL を対象としたイマチニブ単剤治療の臨床試験では、副作用はおおむね軽度で、半数以上の症例で血液学的反応は認められたが、効果持続期間は 2 ヶ月程度と短く疾患の治癒は困難と考えられる。本研究 (Ph+ALL202 試験) では未治療 Ph 陽性 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。

2) Ph 染色体陰性 ALL

25 才未満の若年成人は小児白血病研究

グループの高リスク群で行われる強力化学療法を行い、小児 ALL 治療の有効性と安全性を検証する (ALL202-U 試験)。この若年者レジメンはメトトレキサート (MTX)、L-アスパラギナーゼ (L-ASP) の投与量が従来の成人 ALL 治療に比べて多くなっている点が特徴である。また、25 才以上の症例では地固め療法における高用量 MTX と中等量 MTX の無作為割付比較試験を行い、小児 ALL ではすでに実証されている高用量 MTX の有用性が成人 ALL においても認められるかどうかを検証する (ALL202-O 試験)。

## 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

登録後、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 Ph レジメン (Ph+ALL202 試験)、陰性例のうち年齢 25 才未満の症例は若年者レジメン (ALL202-U 試験)、25 才以上の症例は成人レジメン (ALL202-O 試験) で治療を行う。

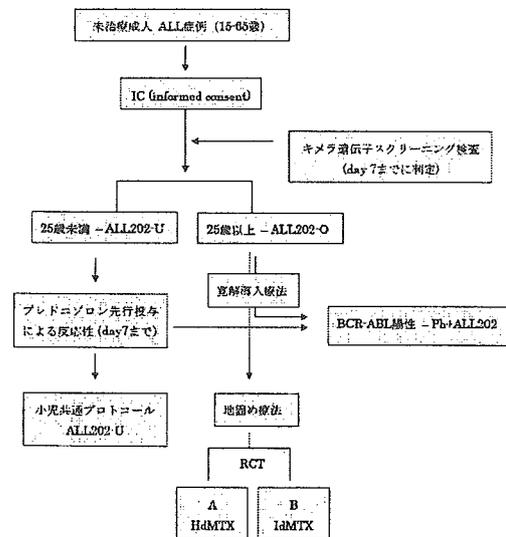


図 1. ALL202 試験のフローチャート

### 3) 目標被験者数および試験期間

Ph+ALL202 試験: 目標被験者数 100 例、試験期間 2002 年 5 月から 2006 年 3 月  
 ALL202-U 試験: 目標被験者数 120 例、試験期間 2002 年 9 月から 2006 年 9 月  
 ALL202-O 試験: 目標被験者数 240 例、試験期間 2002 年 9 月から 2006 年 9 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) 予期される臨床上の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できること。
- 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を遵守して行う。

### C. 研究結果

Ph+ALL202 試験は目標症例数に到達したため、2005 年 5 月の時点で症例登録を終了した。血液学的寛解率を主要評価項目として予定された最初の 80 例を対象として解析を行い、化学療法単独で治療が行われた ALL93 試験における Ph 陽性 ALL 症例を historical control として比較検討を行った。症例の年齢中央値は 48 才 (15-63 才) で男性が 49 例、女性が 31 例であった。80 例中 77 例が寛解に導入され、寛解率 96% は ALL93 試験の 51% を大きく上回った ( $p < 0.0001$ )。また、寛解導入療法開始後 28 日目、63 日目の時点において分子学的寛解がそれぞれ 26%、50% に認められ、観察期間中に移植を行わずに分子学的寛解に到達した症例は 71% に達した。合計 49 例が同種造血幹細胞移植に進んでいるが、39 例は第 1 寛解期での移植であった。重篤な副作用は骨髄抑制を含め化学療法単独の場合とほとんど変わりなく、21 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、

肺出血、肺炎で死亡した 2 例を除き全例が治療継続可能であった。観察期間の中央値 13.1 ヶ月で再発が 20 例に認められた。2 年生存率は 57%、event-free survival (EFS) は 49% で、いずれも ALL93 試験の Ph 陽性 ALL の成績に比べ有意に優っていた ( $p=0.0056$ ,  $p<0.0001$ : 図 2)。

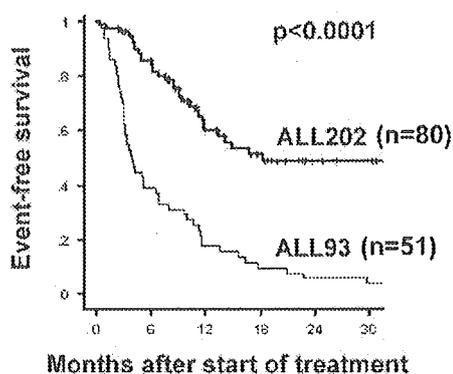


図 2. イマチニブ併用化学療法(ALL202)と化学療法単独(ALL93)で治療が行われた Ph 陽性 ALL 症例の EFS 曲線

ALL202-U 試験、ALL202-O 試験は 2006 年 2 月末日の時点でそれぞれ 72 例、154 例の登録があり、現在も症例集積中である。

#### D. 考察

ALL は生物学的、臨床的に多様性を有する不均一な疾患であるが、従来から同一のレジメンによる治療が行われてきた。本研究では成人 ALL を Ph の有無と年齢によって 3 つのグループに分け、それぞれの群において標準的治療の確立を目指した研究を進めている。

Ph+ALL202 試験において、イマチニブ併用化学療法が持つ高い抗腫瘍効果が実証された。また、強力化学療法にイマチニブを追加すること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

性についても確認された。これまで同種造血幹細胞移植療法を行わなければ疾患の治癒が得られないと考えられてきた Ph 陽性 ALL に対してイマチニブ併用化学療法が今後標準的治療法として位置づけられる可能性は高いと思われる。ただし、長期的な治療効果を評価するにはさらなる観察期間が必要である。しかしながら、同種移植の機会をより多くの症例に提供できるという点において本治療法の有用性は疑う余地がなく、また少なくとも観察期間内において治療効果は持続性である。

ALL202-U 試験、ALL202-O 試験については詳細な中間解析は行われていないが、これまでの重篤有害事象の報告から、若年成人 ALL に対する小児プロトコールの適用、25 才以上の成人 ALL に対する高用量 MTX の使用の毒性は許容されるものと考えられる。

#### E. 結論

成人 ALL の標準的治療法の確立を目的とし、本研究では成人 ALL を 3 つの群に分け、それぞれの群における治療研究を進めている。すでに症例登録が終了した Ph+ALL202 試験において、イマチニブ併用化学療法が未治療 Ph 陽性 ALL に対してきわめて有望な治療法であることが示され、残る 2 試験についても順調に症例を集積している。これらの試験の長期結果から成人 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

#### G. 研究発表

論文発表

1. Yanada M, Naoe T, Iida H, Sakamaki

H, Sakura T, Kanamori H, Kodera Y, Okamoto S, Kanda Y, Sao H, Asai O, Nakai K, Maruta A, Kishi K, Furukawa T, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Takahashi S. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 36:867-872.2005.

2. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 24:460-466,2006.

3. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of the post-remission therapy improves survival for high-risk acute lymphoblastic leukemia in adults: a meta-analysis. *Cancer* (in press).

4. Yanada M, Naoe T. Imatinib-combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma* (in press).

学会発表

1. 2005年9月 第67回日本血液学会・第

47回日本臨床血液学会総会 プレナリーセッション

未治療 Ph 陽性 ALL に対するイマチニブ併用化学療法の有効性. 臨床第2相試験. 柳田 正光、竹内 仁、杉浦 勇、秋山 秀樹、薄井 紀子、矢ヶ崎 史治、小林 透、上田 恭典、恵美 宣彦、大竹 茂樹、陣内 逸郎、松尾 恵太郎、直江 知樹、大野 竜三

2. 2005年12月 第47回アメリカ血液学会総会 ポスターセッション

High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. Masamitsu Yanada, Jin Takeuchi, Isamu Sugiura, Hideki Akiyama, Noriko Usui, Fumiharu Yagasaki, Nobuhiko Emi, Yasushi Miyazaki, Shigeki Ohtake, Itsuro Jinnai, Keitaro Matsuo, Tomoki Naoe, Ryuzo Ohno

3. 2005年12月 第47回アメリカ血液学会総会 ポスターセッション

Allogeneic myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Masamitsu Yanada, Tomoki Naoe, Hiroatsu Iida, Yoshiko Atsuta, Kazuhito Yamamoto, Junji Tanaka, Satoshi Takahashi

H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

データマネジメントと病型の中央診断に関する研究

分担研究者 宮崎 泰司 長崎大学医学部・歯学部附属病院血液内科 講師

症例数の推計・統計解析と登録用サーバーの管理

分担研究者 本田 純久 長崎大学熱帯医学研究所熱帯感染症研究センター 助教授

研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)登録症例について病型の中央診断とデータマネジメント並びに臨床試験結果解析を実施した。病型中央診断は急性骨髄性白血病及び高危険度骨髄異形成症候群について行い、データマネジメントはすでに登録が終了している APL97, ALL97, MDS200 プロトコール症例を対象として実施し、試験結果解析は APL97 試験に対して実施した。また、T 細胞性急性リンパ性白血病 (ALL) の特別調査を実施した。

A 研究目的

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)は成人白血病に対する標準的治療の確立を目指した多施設共同研究機関として活動している。JALSG の活動においては、倫理的且つ科学的な臨床試験を実施し、その結果に基づいてエビデンスを確立することが最大の目的である。これを達成するためには臨床試験の信頼性をいかに担保するかが重要となる。これまでに実施された臨床試験並びに現在実施中の臨床試験において臨床データの信頼性向上のために、症例登録が終了した JALSG プロトコールを対象にデータマネジメントを実施した。又、データ収集とモニタリングが終了したプロトコールにおいては試験結果解析の補助を行った。さらに、症例数が少なくそのみを対象とした前方向臨床試験の計画が困難な T 細胞性 ALL を対象に、これまでの登録例に対しての特別調査を実施した。JALSG 参加施設数は約 200 に上るが、施設間格差の是正は多数の組織が同一プロトコールを実施していく上で重要なポイ

ントとなる。施設の診断能力向上を目的とした中央診断結果のフィードバックを実施した。

B 研究方法

(1) 病型中央診断

新たに発生し JALSG プロトコールに登録される症例について、各施設より未染末梢血スミア、骨髄スミア標本を郵送にて受け取り、長崎大学原研内科にてメイギムザ染色、ペルオキシダーゼ染色、特異的及び非特異的エステラーゼ染色を行った。各標本は症例番号にて取り扱い、染色後すべての標本はカバーガラスを掛け保存した。こうして収集・染色された標本は JALSG 形態セントラルレビュー委員会メンバーによって検鏡され各例について中央診断が決定された。又、診断根拠となったスミア写真とともに診断を含む骨髄所見をインターネットを通じて希望施設へフィードバックした。この際にも JALSG 症例番号のみで連絡し、患者個人情報に触れることの無いようにしている。

## (2) データマネージメントとセントラルモニタリング

今年度データセンター長崎でデータマネージメントならびにセントラルモニタリングの対象とした JALSG プロトコールは APL97、ALL97、MDS200 の 3 プロトコールである。APL97 は初発成人急性前骨髄性白血病を、ALL97 は初発成人急性リンパ性白血病を、MDS200 は骨髄異形成症候群 (MDS) 由来 AML およびハイリスク MDS を対象とする化学療法のプロトコールである。

これらの臨床データはインターネットを通じて集められていた。インターネットよりコンピューターに保存されたデータを、アクセスプログラムを用いて新たに作成した書式 (データ打ち出しフォーム) に印刷した症例ごとにまとめた打ち出しフォームを施設に郵送し、施設において一例ごとにデータの確認・追加・訂正を行った。このフォームを回収後、それを新たな原資料として中央でデータベースにデータ追加・訂正をおこない、その後セントラルモニタリングを行った。生存・再発の追跡調査も同様に実施した。APL97 についてはデータ固定を行い、臨床試験結果を解析するための統計解析を実施した。

T-ALL 追加調査は、作成された追跡調査票を該当施設へ郵送し、回収された調査票を基にデータベースを作成した。

### (倫理面への配慮)

症例の取り扱いには JALSG 登録番号を用いて行い、患者氏名、住所など個人の特定に繋がるデータを取り扱うことは避けた。

## C. 研究結果

### (1) 病型中央診断

AML201、GML200、MDS200 プロトコ

ール登録症例に対して中央診断を実施し、さらに診断結果を希望する施設へはインターネットを通じて標本写真と診断・骨髄所見用紙をフィードバックした。これまでに 120 症例でフィードバックが行われている。

### (2) データマネージメントとセントラルモニタリング

APL97 を対象としたセントラルモニタリングでは遺伝子検査結果 (PML-RAR $\alpha$  検査) 報告の不備が指摘され、それに関する追跡調査の打ち出しフォームを作成し、各施設でのデータ確認・記入を実施した。対象症例は 155 例で回収数は 153 例 (98.7%) であった。APL97 プロトコールデータに関してはデータ固定完了とした。臨床試験結果解析のための解析手順書に関してプロトコール小委員会との話し合いが行われ、その方針に基づいたデータ統計解析がなされた。現在最終報告書が作成されている。ALL97 プロトコール登録症例については生存の追跡調査を実施した。登録症例数 433 例のうち追跡調査対象となったのは 187 例であり、現在も回収中で 131 例 (70.1%) の調査票が返却された。さらに MDS200 プロトコールについては、155 例を対象にインターネットデータをもとに打ち出しフォームを作成・郵送し現在も回収中である。これまでに 128 例 (82.6%) の返送があった。

T 細胞性 ALL は B 細胞系の ALL と生物学的特性が異なる可能性が指摘されているが、その発生数が少ないために T-ALL を対象とする臨床試験を計画し実施することは極めて困難である。そのため、その全体像、特に一旦再発した後の治療実態はほとんど明らかではなかった。そこで、これまでの JALSG-ALL プロトコールに登録された T-ALL、91 例を対象とし

打ち出しフォームを作成し特に再発後の治療の状況に関して追跡調査を行った。79例(86.8%)の返却があった。

#### D. 考察

多施設共同研究における臨床データ信頼性の担保は研究の質を保証するために必須である。また、多くの施設が研究に関わっている場合グループの施設間格差を是正する努力も必要とされる。JALSGはデータセンターを中心に、データマネージメントとしてインターネットを通じて入力されたデータの確認作業を実施し、セントラルモニタリングによるデータの質をチェックした。また、形態セントラルレビュー委員会と共同して各症例の中央診断を施設にフィードバックし施設の診断の質向上を図っている。こうした活動は、臨床研究のある一時期に実施すればよいものではなく継続した活動を要するものである。

今回 JALSG では発生数が少ない、しかし独立した疾患単位と思われる T-ALL に対してその治療実態を調査した。こうした疾患は数が少なく JALSG のプロトコール登録例をもってしても単一プロトコールでは解析に足る十分な症例数は集まらない。このため今回は ALL90, ALL93, ALL97 の 3 プロトコールに登録された例について追跡調査を実施した。こうした活動も、今後 JALSG に求められるものと思われ、データセンターもその補助をできるよう活動の幅を広げていく必要がある。

臨床研究結果の解析に関しては AML97 に引き続いて APL97 の統計解析を行った。今後、データ固定が行われるプロトコールが続いて出てくると予想され、結果の解析業務も増加してくると予想される。

臨床試験を科学的・倫理的に実施し、更に得られた結果を正確に早く報告することは臨床研究を行うグループとして重要であり、その実現のためデータセンター活動をより充実させていく必要がある。これから、現在進行中のプロトコールスタディーに対するデータマネージメントを開始するが、これまでの経験を生かした方法を考えていく必要がある。

#### E. 結論

JALSG-APL97、ALL97、MDS200 スタディー症例に対するデータマネージメントを実施した。APL97 においてはデータ固定し臨床試験結果の統計解析を行った。また、登録症例の中央病型診断と施設へのフィードバックを実施した。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Yanada M, Miyazaki Y, et al; Japan Adult Leukemia Study Group. 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 Jan 20;24(3):460-6.
- (2) Miyawaki S, Miyazaki Y, Honda S, et al; Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. 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 Dec 15;104(12):2726-34.
- (3) Taguchi J, Miyazaki Y, Honda S, et al. Expression of the myeloperoxidase gene in AC133 positive leukemia cells relates to the prognosis of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. (in press), 2006
- (4) Inoue Y, Miyazaki Y, et al. Chemokine expression in human erythroid leukemia cell line AS-E2: macrophage inflammatory protein-3alpha/CCL20 is induced by inflammatory cytokines. *Exp Hematol*. 34(1):19-26, 2006
- (5) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2005 May;19(5):829-34.
- (6) Matsuda A, Miyazaki Y, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 106(8), 2633-2640, 2005
- (7) 宮崎泰司, 朝長万左男: 治療をめぐる最近の進歩 骨髄異形成症候群に対する分子標的療法の開発: 医学のあゆみ (0039-2359) 別冊血液疾患-state of arts Ver.3 Page 466-469, 2005
- (8) 宮崎泰司: 海外臨床報告 骨髄異形成症候群に対する Lenalidomide の効果 (Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic syndromes / Alan L, et al : *N Eng J Med* 352 :549-557 2005) FRONT WAVE in HEMATOLOGY No.14, 10-11, 2005
2. 学会発表
- 1) 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会 同時期開催、横浜、2005.9.17-19
- 1-1) 成人急性骨髄性白血病に対する寛解後療法と同種造血細胞移植 JALSG AML97 の解析: 坂巻壽, 宮崎泰司, JALSG 他。(臨床血液 46 (8):729, 2005)
- 1-2) 未治療 Ph 陽性 ALL に対するイマチニブ併用化学療法の有効性と安全性. 臨床第 2 相試験: 柳田正光, 宮崎泰司, 日本成人白血病研究グループ 他。(臨床血液 46 (8): 729, 2005)
- 1-3) EBM の確立、多施設臨床共同研究の現状、成人白血病 Japan Adult Leukemia Study Group 研究の現状: 宮崎泰司 (臨床血液 46 (8):723, 2005)
- 1-4) 長崎県における CML 患者の動向: 松尾江美, 宮崎泰司 他。(臨床血液 46 (8): 978, 2005)
- 1-5) 成人 AML における予後因子としての FLT3 遺伝子異常とミエロペルオキシダーゼ陽性率 JALSG study: 澤山靖, 宮崎泰司 他。(臨床血液 46 (8): 733, 2005)
- 1-6) 急性 I T P 様の臨床像で発症した三日熱マラリア: 薦田みのり、宮崎泰司 他。(臨床血液 46 (8): 873, 2005)
- 1-7) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫

(ATLL)に対する骨髄破壊的同種移植と骨髄非破壊的同種移植との比較:福島卓也、宮崎泰司 他:(臨床血液 46 (8): 769, 2005)

2. THE 47<sup>th</sup> ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY (ASH) : Atlanta, Georgia : December 10-13, 2005

2-1) High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Yanada M, Miyazaki Y, Acute Lymphoblastic Leukemia Subcommittee, The Japan Adult Leukemia Study Group, Japan et al. BLOOD 106 (11) Part1, 520a, 2005

2-2) A New Scoring System To Predict

the Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia—Study from the Japan Adult leukemia Study Group. Miyazaki Y, Honda S, et al. BLOOD 106 (11) Part1, 667a, 2005

2-3) Prognosis of Acute Myeloid Leukemia with Translocation (8;21) : A Survey of 142 Cases Investigated in the JALSG AML97 Study. Hatsumi N, Miyazaki Y, et al. BLOOD 106 (11) Part2, 206b, 2005

3. その他

なし

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

## 良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査に関する研究

分担研究者 小林 幸夫 国立がんセンター中央病院 医長

### 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。監査4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。今後、これらの施設を地域中核拠点として周囲の施設を重点的に監査することとなる。今まで、参加資格を自己申告で判断していたのでこれを改め、監査部門と一体化させるために、参加施設審査部門と合併して監査部門を改組した。プロトコルそのものも、系統的に記載の誤りを生じやすい項目、システム上の不具合など発見されたものに関しては改善され、CRGのFormatを見直す契機となった。成人白血病共同研究グループ（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。プロトコル研究既参加施設ではデータの質が保たれていることを保証するために、監査体制を確立し、また、新規参加施設ではその審査をする。施設訪問監査で発見された、プロトコルの不具合は改良を図るために、フィードバックを行う。

### 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。平成16年1月から監査を開始し手順書を作成。それにしたがって引き続き、施設訪問監査を行った。

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られていた。したがって、過去4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。

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ー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った。

監査受入施設では、あらかじめ施設長に了解を取り、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、データマネージメント委員会、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。

現参加施設に対しては、以上のような監査体制で質の保証を得ることが可能であるが、新規参加希望施設に関しては、施設審査小委員会への自己申告書類審査だけで受け入れていたのを改め、監査委員会と連携がとれるように、機構を改組し、監査体制に組み込むことを行った。

(倫理面に対する配慮)

プロトコー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 17 年度は、平成 18 年 2 月 3 日、18 日、3 月 3 日、10 日の計 4 回の監査を行った。順に浜松医科大学、東京慈恵医科大学、埼玉医科大学、熊本大学である。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。監査経験者の増加とその地域性を勘案した配置とにより、遠距離からの監査委員派遣は少なくなり一回にかかるコストも低減傾向であった。

各施設では、いずれも、最近 3 年間は、プロトコールは倫理委員会ないしはその類似機関の承諾を得ていた。

複数の委員会の承認を要求されている施設も多く（4 施設中 3 施設）、臨床研究審査委員会、倫理委員会、遺伝子解析、先進医療などの分科会形式となっている施設があり、2 階建ての審査が要求されている施設があった。指摘事項として、複数の施設で指摘されていたのは遺伝子検査の扱いと個人情報の扱いがあった。しかし、最終的には、現プロトコールで承認されていた。現在、個人情報保護の観点から、検体の取り扱いには慎重な判断が必要であり、一方では、今後のプロトコールは遺伝子情報なしには成立しないことが考えられ、機構上の改善が必要であることが認識された。

### 【症例監査結果】

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、間隔はプロトコー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、プロトコールおよび、CRF 作成不備によるものと考えられた。

具体的には、今までの監査で 1. 数字の誤記載（白血球数と好中球数との誤り）。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（リゾチーム値の低値、高値）4. 治療適格性が監査される項目と一致していない（ $pO_2$ の適格性がCRFに反映されておらず、監査で確認できない）. 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）. ことが判明していたがさらに1. 数字の誤記載として速報値と、最終値との違い. 2. 定義が明らかでない数字の記載として単位の記載のないFDP値. 5. CRFの型式不備として自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明（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が初めて判明、他薬に変更の理由が薬剤アレルギーのためと判明の計2件）が追加された. さらに、6. 登録システムの改善が必要な点（一方の報告書で誤入力を取り消されていなかった点）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、プロトコールで改善可能な項目は修正し、構造上、不可能な場合には、新たなプロトコール作成時に修正することとした.

#### 【プロトコール委員会への対応】

プロトコールでよりはっきりさせておくべき点として完全寛解の基準と症例が施設を移動した場合の対応法が上げられた. これらはグループの基準として決めておく必要がある.

複数の施設で完全寛解後必ずしも白血球が不十分な回復が確認されないまま次治療に移行しているのが発見された. このこと自体は臨床的には誤りではなく、むしろ望ましいことであり、次回治療の開始基準として統一的基準が必要かどうかの議論が必要である. 今まで完全寛解の基準としては

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、したがって、現実的には早めに治療されていることの反映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. また、維持療法の間隔が入院待ちなどで間隔が遅れていると判断された施設があったが、どの程度まで許されるのか基準がないことが指摘された.

施設を患者および病院の都合で移動することは十分あり得ることであるが、JALSG内部の移動の場合に、CRF記載を登録施設で行うのか、移動先で行うのかが不明瞭であったのでこの取り決めも必要であることが判明した. 入力をどちらが行うのかなど、周知徹底させることが必要であり事務局からアナウンスしてもらう必要がありこれらの事項は、運営委員会に報告予定である.

#### 【新規参加施設への対応】

今まで施設参加委員会の中で、新規参加施設を審査していたが、血液内科医数、血液系学会の参加状況の自己申告が主な方法であり、質を保証する物ではなかった. 又、参加施設が望ましくない施設であることが判っても、参加を取りやめさせる方法はなかった. そこで、今まで施設審査委員会として審査を行ってきた委員会を監査委員会と連動させることを考え、メンバーを一致させて、監査施設審査委員会として発足させた. 今後、この委員会は、新規参加施設の審査を行い、既施設の質の評価も行う機関と位置づけた.

#### D. 考察

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。年間の経費、時間的負担の概略が理解できた。監査委員の所属する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。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。

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。

各施設の倫理委員会から本研究プロトコールは承認されていたが、個人情報および遺伝情報の取り扱いに関して慎重を期す施設倫理委員会もあることがわかったので、

今まで以上に厳密に、倫理的に対応が可能となるように機構の改良案が練られた。

すなわち、遺伝子検査に関しては、一部の転座型白血病の診断のように保険採用されているものもあり、現時点でも必須検査となっているが、その胚細胞変異と異なり、遺伝情報ではないので、倫理的な問題が生じた事例はない。しかし、現在、急性骨髄性白血病ではさまざまな体細胞変異が予後因子として取り上げられるようになって来ており、残余検体の RNA あるいは DNA を保存（検体バンク）しておいて、後付で検査が必要となることが想定される。その場合には、検体さえ存在すれば、既存の胚細胞変異も知り得るので、倫理的に問題のないように対応する必要がある。

具体的には個人情報として、現行 CRF では、個人識別情報として、イニシャル、性、生年月日を得ているが、これを、省く方法である。各施設で匿名化される必要があるが、その作業が確実かつ正確に行われるのであれば、近年の電子媒体化の進展により、各施設での追跡調査が可能であると考えられる。今後、CRF を順次変更することを考えている。

施設審査委員会の役目を吸収したことで、新規施設の審査が可能となったが、実際にはどのように反映させるのか今後決める必要がある。1年ぐらいの試行期間を経て、実際に参加可能であるかどうかを判断することを考えているが、その際のマンパワーを準備しておく必要がある。又、今後は、監査により、問題を有する施設が発見された場合に参加取り消しを勧告権限も有していると考えられるがどの程度の基準とするかなど決定しておくべき課題も多い。

## 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。来年度各地域での監査が既存監査施設を中心に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

Kouno T, Kobayashi Y. 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.

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

Kusumoto S, Kobayashi Y. Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Extra Bcl-2 Gene Signals Detected by FISH Analysis Is Associated With a "Non-Germinal Center Phenotype". Am J Surg Pathol 29: 1067-1073, 2005

Sekiguchi N, Kobayashi Y. The application of molecular analysis for primary granulocytic sarcoma with a specific chromosomal translocation. Int J Hematol 82: 210-214, 2005

Tanimoto K, Kobayashi Y. Long-term follow-up of no initial therapy of ocular adnexal MALT-lymphoma. Ann Oncol 2006 ; 17 : 135-40.

Yoshino T, Kobayashi Y. Epstein-Barr virus-associated gastric diffuse large B-cell lymphomas are resistant to non-surgical therapy. Cancer Science 2006 ; 97 : 163-6.

### 2. 学会発表

第 64 回日本癌学会総会

谷本一樹, 小林幸夫他. 組織 FISH による眼 MALT リンパ腫の染色体異常と病態の解析

第 46 回日本血液学会総会

大原房子, 小林幸夫他 激的な腹痛と SIADH を主徴とする内臓播種性 VZV 感染症を合併した DLBCL

丸山大, 小林幸夫他 Cladribine が奏効し, 染色体異常を認めた typical Hairy Cell Leukemia の 1 例

関口直宏, 小林幸夫他 DLBCL の GCB-type, および non GCB-type における Bcl-2 タンパク発現機序としての染色体・遺伝子異常の検索

谷本一樹, 小林幸夫他 無治療経過観察を行った眼付属器 MALT リンパ腫 36 例の臨床的検討

楠本茂, 小林幸夫他 同種骨髄移植後限局性再発に亜砒酸が奏効し, 効果判定に

FDG=PET が唯一有効であった急性前骨髄  
性白血病の1例

第4回臨床腫瘍学会

谷本一樹, 小林幸夫他 限局期眼付属器  
MALT リンパ腫患者における診断後即時治療  
群と無治療経過観察群の後方視的比較検討

第47回米国血液学会 Tanimoto,

Kobayashi, et al. A distinct entity of  
ocular lymphoma adnexal MALT lymphoma  
with trisomy 18. Blood 106 289a, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況  
あてはまらない。