

第11回 JALSG 研修会

プログラム

～JALSG 臨床研究の質的向上を目指して～

日時：平成19年3月10日（土）11:00～13:00

場所：東京

司会：宮脇 修一先生、大西 一功先生

I. 第11回研修会開催にあたって：名古屋大学 直江 知樹先生

11:00～11:05

II. がん臨床試験デザインのTips & Pitfall:

国立がんセンターがん対策情報センター

臨床試験・診療支援部/JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦先生

11:05～12:20

III. 研究者主導臨床試験におけるデータマネジメント:

国立がんセンターがん対策情報センター

臨床試験・診療支援部/JCOG データセンター

チーフデータマネージャー 加幡 晴美先生

12:20～13:00

主催 特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究支援機構

後援 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」班

がん臨床試験デザインの Tips & Pitfalls

国立がんセンター がん対策情報センター
臨床試験・診療支援部 JCOG データセンター
福田治彦

本日のトピックス

- イントロ
 - がん治療開発の「相 (phase)」
- 生存曲線の見方
 - Kaplan-Meier 曲線とハザード
- Time-to-event endpoint
 - 定義、打ち切り (censor) の影響、競合リスク
- 試験デザインの Tips & Pitfalls: 第II相試験
 - 「研究仮説」について
 - 試験デザイン3つの基本要素
 - 第II相試験のデザイン: JCOG試験を例に
- 試験デザインの Tips & Pitfalls: 第III相試験
 - 優越性 vs. 非劣性
 - 多量性

2

抗がん剤開発の成功確率

• 臨床試験に入った医薬品候補が FDA 申請に至る確率

Therapeutic Area	Percentage of Success
Anti-infective	17%
Cardio-vascular	19%
CNS	8%
Infectious disease	16%
Oncology	5%
Immunology	14%
Metabolic disease	11%
Urology	9%
Women's health	4%
All	11%

Kola, I. et al. : Nature Reviews Drug Discovery 3(8):711-715, 2004

3

臨床試験はスクリーニング

Phase I 10-20 → 新しい標準治療1
Phase II 10-20 → 新しい標準治療1

Phase III
• 総合評価による決断期
• 200~3000例

Phase II
• 有効性でがん傾向の展開
• 40~100例

Phase I
• 毒性で打ち切り
• Phase IIでの推奨用量決定
• 15~30例

成功確率は20分の1
無秩序にやると非効率的・非倫理的
「正しい」評価が結局は早道か...

4

開発の「相」と必要な試験数・患者数

• 本来あるべき (もっとも効率的な) 姿
- by B. Kimes @ NCI

Phase 0 Phase I Phase I/II Phase II Phase III

translational

5

相ごとの方法論のエッセンス

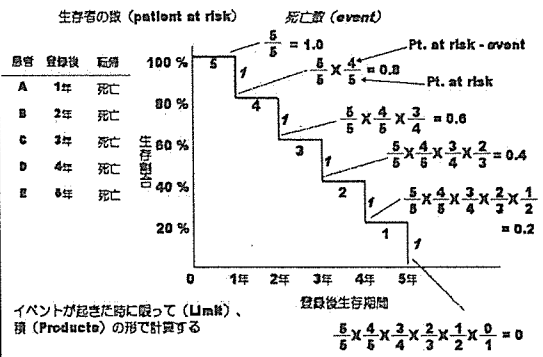
	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める 安全性のスクリーニング Phase II でのレジュメン (用量/用法) を決める	Phase III に進むかどうかを決める 有効性のスクリーニング 毒性プロファイルの充実 治療変更探索等の最適化	標準治療を決める 次は日常診療 総合的な Benefit / Risk 評価 標準治療とのランダム化比較
主たる Endpoint	• 毒性 (MTD・DLT) • 探索的な有効性 (知きそうなの薬かどうか)	• 有効性の短期的な surrogate endpoint • 毒性	• 有効性の長期的な true endpoint • 毒性
対象	広い (がん種を問わず) - 1 相主要因 (年齢/臓器機能) (正常臓器機能)	> 狭い (特定)	= 狭い (特定)
事前の安全性情報の蓄積	ほとんどなし (リスク大)	< 少ない (リスク中)	< 多い (リスク小)
参加施設	単施設 (〜少数の専門施設)	< 中規模 (専門病棟主体)	< 大規模 (一般病棟主体)

6

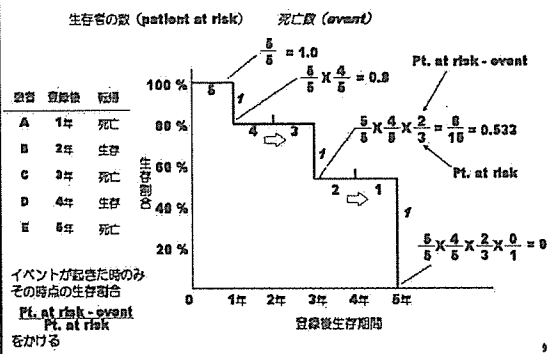
生存曲線の見方



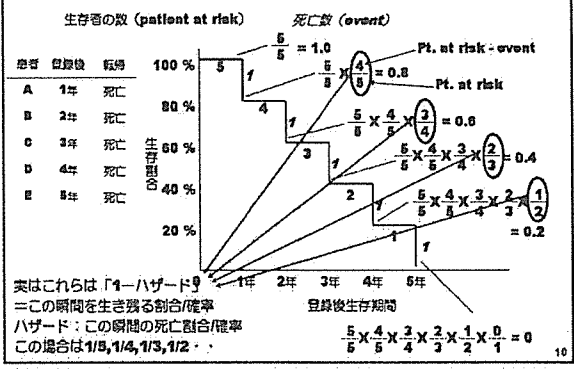
Kaplan-Meier 法による生存曲線の書き方



Kaplan-Meier法 ~ 打ち切りのある場合 ~

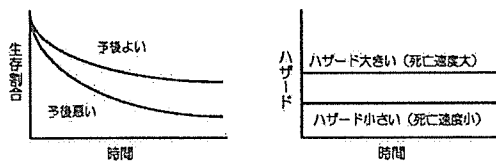


Kaplan-Meier 曲線とハザード

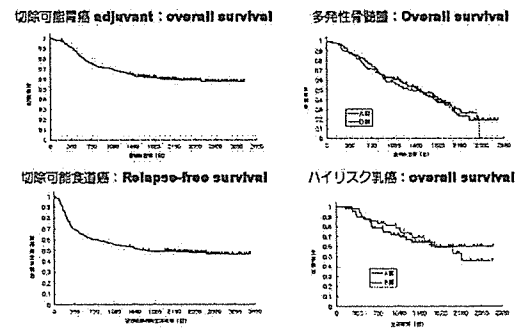


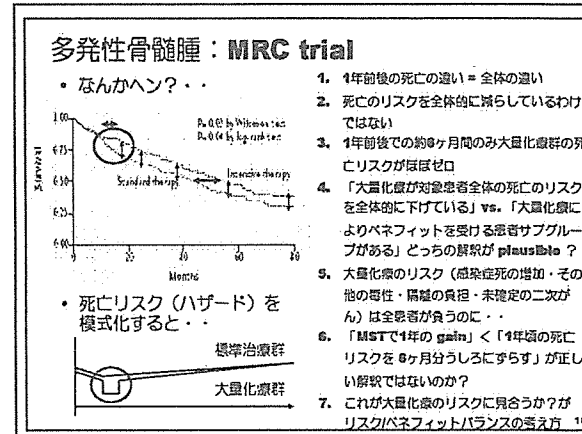
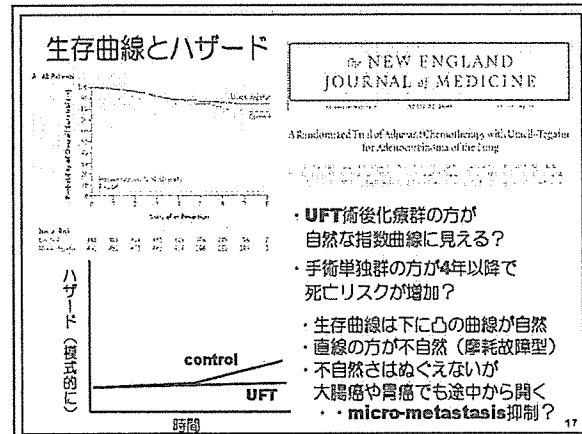
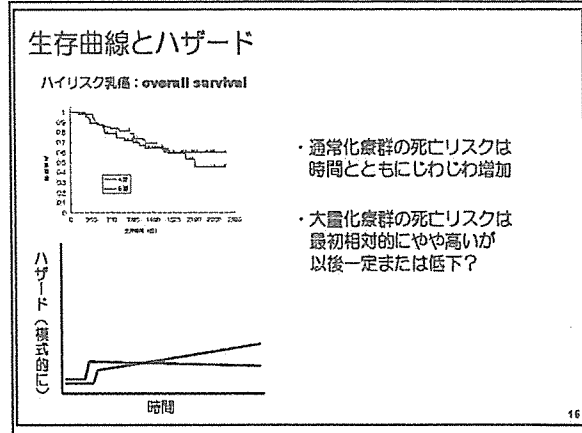
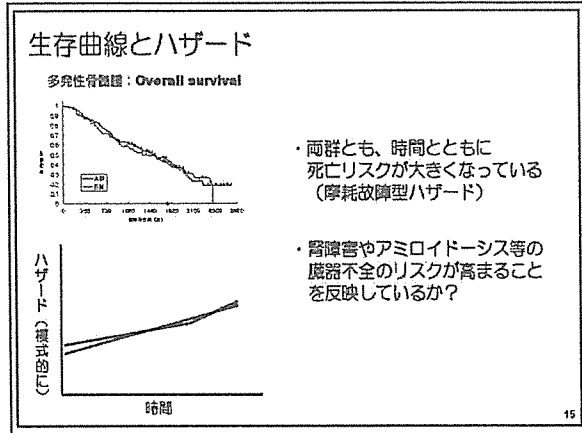
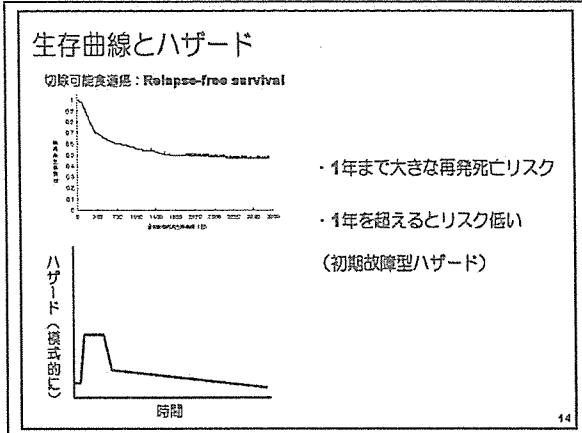
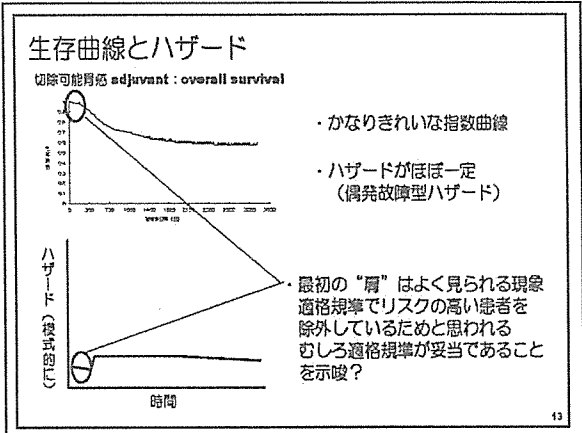
生存曲線とハザード：生存関数とハザード関数

- 指数分布/指数曲線
 - ハザードが一定なのが指数曲線
 - 死亡速度 (死亡のリスク) が時間によらず一定
 - 傾きがなめらかに緩くなる、下に凸な曲線



生存曲線の例



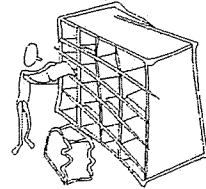


ここまでのまとめ

- **Kaplan-Meier** 曲線
 - 生存割合の曲線
 - 「打ち切り」があっても使える
 - イベントが起きた時のみ、生存割合 × 生き残る割合 を計算
- **ハザード**
 - ハザードは死亡速度（その時点で死亡する割合/確率）
 - 生存曲線はハザードで表現できる
 - ハザードが一定 = 指数曲線
 - 生存曲線の形には意味がある（こともある）
 - 細かな凹凸の解釈し過ぎも問題だが、ハザードで考えると医学的推論ができることも・・・

19

Time-to-event endpoint



20

がん領域で用いられる主な「生存時間」

	対象	起算日	イベント
生存期間 Overall Survival	全例 (登録例/観察例)	登録日 (ランダム割付日)	全死亡 (死因を問わず)
無増悪生存期間 Progression-free Survival Time to Progression	全例	登録日	増悪/全死亡 (または原病死)
治療成功期間 TTF Time to Treatment Failure Failure-free survival Event-free survival	全例	登録日	治療中止 (または悪化中止) /増悪/全死亡
無病生存期間 Disease-free Survival CRP Complete Response Duration	術後: 全例 (治療観察例) 再発例: CR例	術後: 登録日 再発例: CR判定日 /登録日	再発/全死亡
奏効期間 Response Duration	奏効例 (CR/PR)	PR/CR判定日 /登録日	増悪/全死亡

21

Time to Event : 文献に見るバリエーション

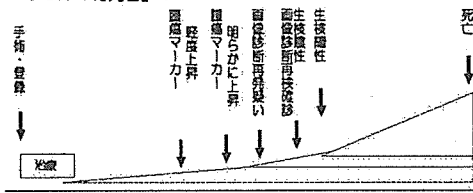
- **Journal of Clinical Oncology 1999 No.1~8**
- 373 articles

		固形がん	血液腫瘍
Progression-free survival (25 articles)	明確な定義の記載なし	3	0
	増悪	3	2
	増悪/全死亡	12	2
	増悪/原病死	0	3
Time to treatment failure Event-free survival Failure-free survival (27 articles)	明確な定義の記載なし	2	3
	増悪	1	2
	増悪/全死亡	9	6
	増悪/原病死	1	0
	治療中止/増悪/死亡	3	0

22

臨床上の判断の問題

- いつが「再発日」?



SWOGマニュアルでの再発日

- CTにて転移疑い、再検CTにて転移確認 → CT再検日
- 臨床診断による再発、組織診で確認 → 臨床診断日
- 画像や検体にて診断、レポートの日付は後日 → 検査日/採血日

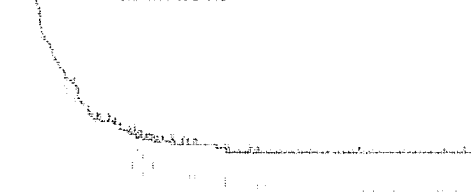
プロトコルで定義 or グループで標準化!

23

無増悪生存期間：打ち切りの影響 JCOG9205-消化器がん内科

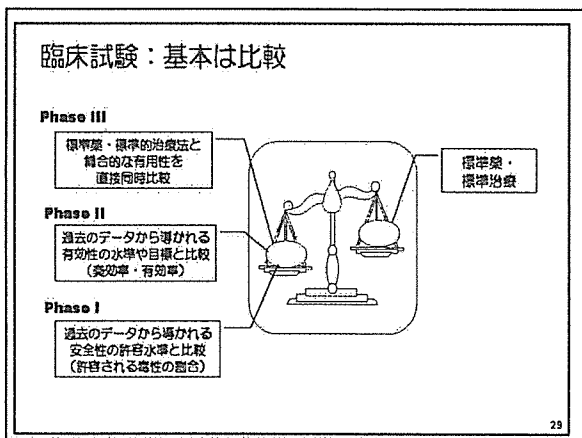
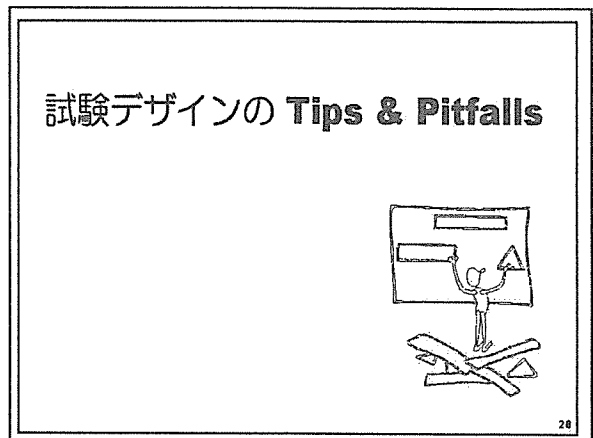
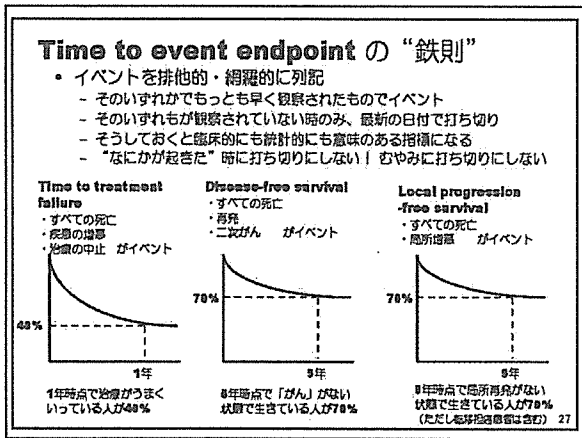
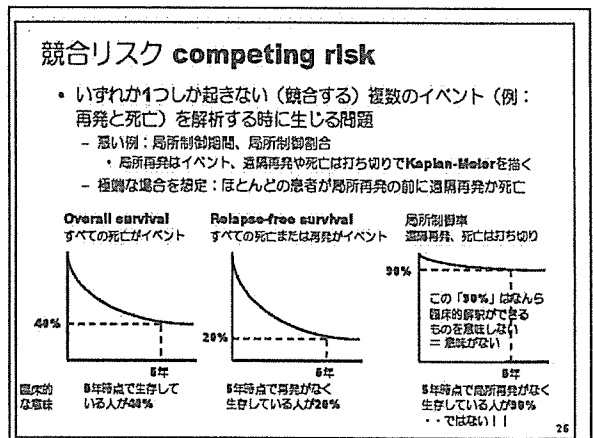
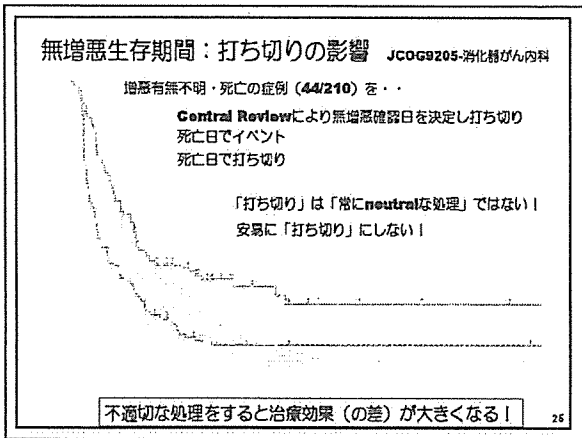
「増悪有無不明・死亡」の症例 (44/219) を・・・

Central Review により無増悪確認日を決定し打ち切り
死亡日でイベント
死亡日で打ち切り

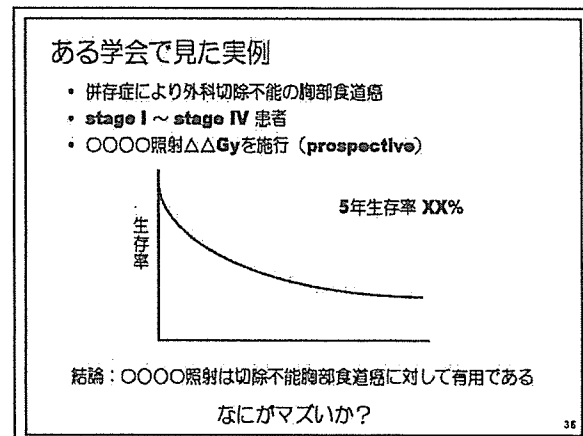
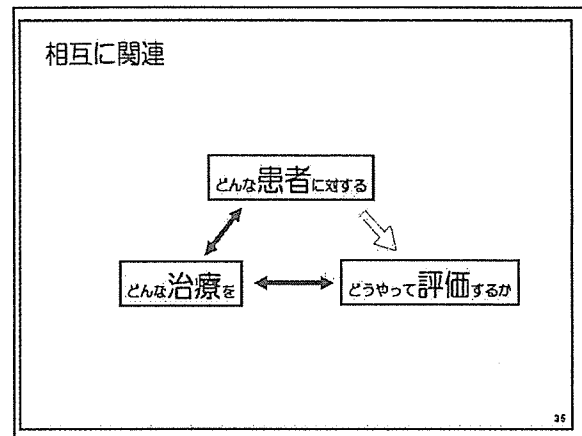
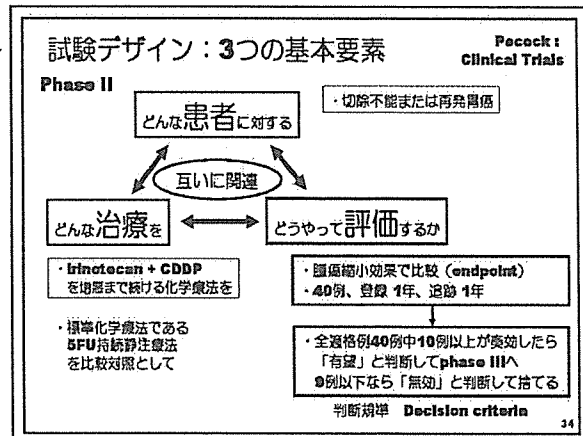
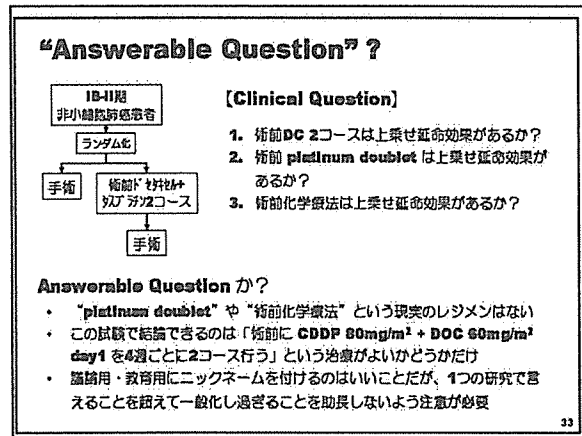
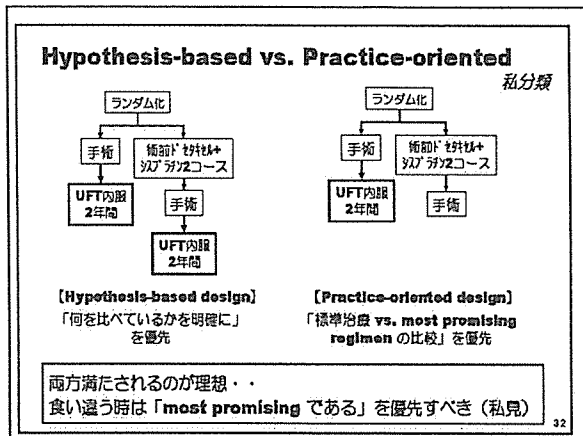
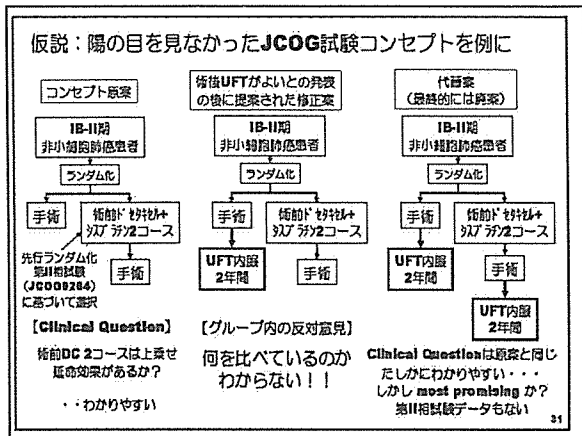


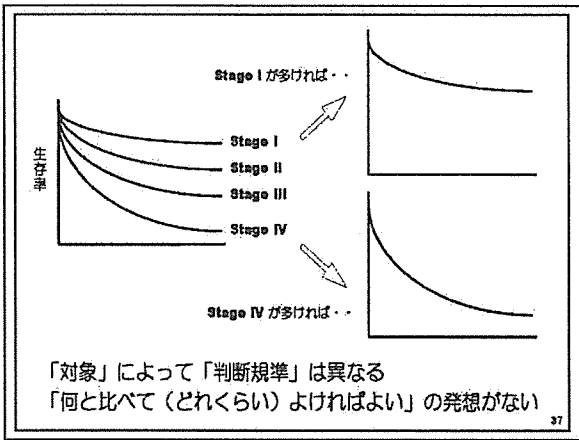
不適切な処理をすると予後がよくなる!

24



- ### 経験上しばしば不明確なもの・・・
- 明らかにしたい仮説は何か？
 - Clinical Question は明確か？・・・「疑問文」で書いてみる
 - 意味がある仮説か？
 - 研究の結果、Clinical Decision Making が変わるか？
 - 標準治療はなにか？
 - Standard therapy or commonly-used therapy はなに？
 - 評価したい新治療のどこが「実験的」？なにがメリット？も明確になる
 - どういった結果が出れば「よい治療」とするか？
 - Decision Criteria の明確化・新治療のメリットの明確化
 - 標準治療に勝たなければならないのか：優越性ストラテジー
 - 標準治療に負けなければよいのか：非劣性ストラテジー
- 30





試験デザインの Tips & Pitfalls

－ 第Ⅱ相試験

38

第Ⅱ相試験の primary endpoint

- 典型的
 - 奏効率/奏効割合 response rate/response proportion
 - 完全奏効率/完全奏効割合 CR rate/%CR
- 集学的治療等におけるバリエーション
 - 治療完遂割合
 - 安全性の指標でもある：feasibility study の意味合いの試験等
 - 完全切除割合・治癒切除割合
 - 有効性の指標：neoadjuvant study 等
 - 例：全癌格例のうち、根治度Aまたは根治度Bの切除が行えた割合
 - 生存期間
 - いいエンドポイントがない and/or 過去に参考となるデータがない
 - 生存期間中央値 (MST)、1年/2年生存割合
 - 生物学的効果
 - 標的阻害、免疫反応 etc.・・・薬剤・疾患ごとに決めざるを得ない

39

相互に関連

40

JCOGの第Ⅱ相試験の例1

JCOG0210 (胃がん外科)

根治切除可能大型3型・4型
進行胃癌患者

標準

術前TS1+Xp療法
2コース

手術

Primary endpoint の
根治切除割合が手術単独のデータ
より高ければ第Ⅱ相試験へ
・手術合併症も評価

**JCOG0301 (胃がん外科)
(実施中)**

根治切除可能大型3型・4型
進行胃癌患者

ランダム化

手術

術前TS1+Xp療法
2コース

手術

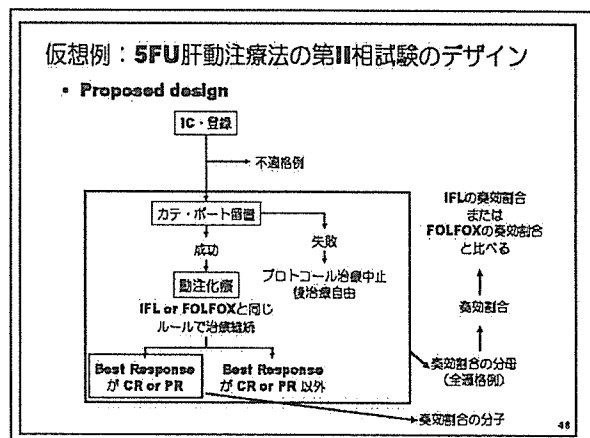
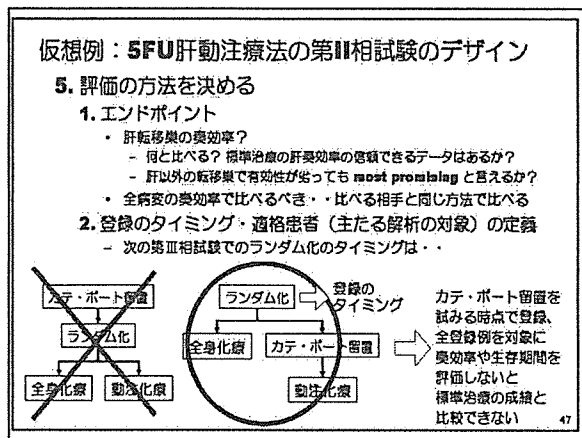
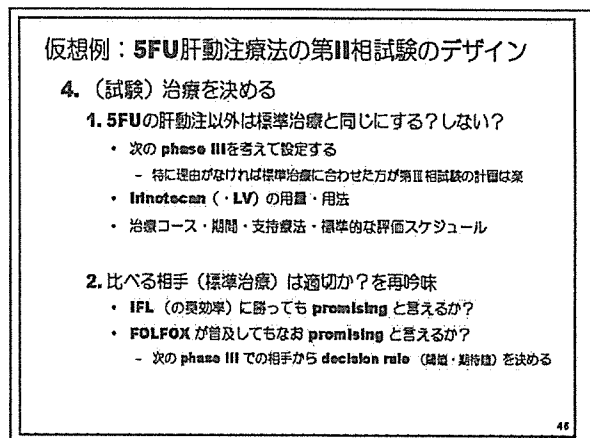
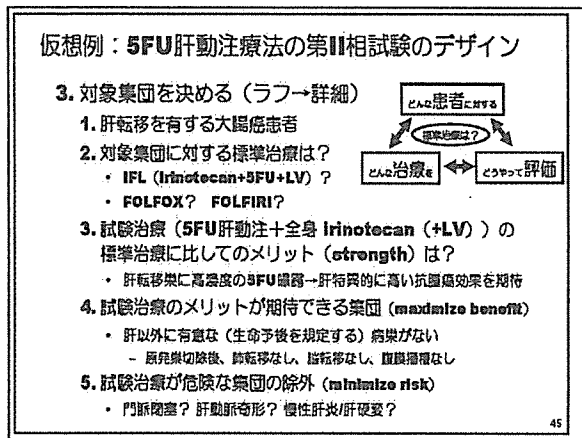
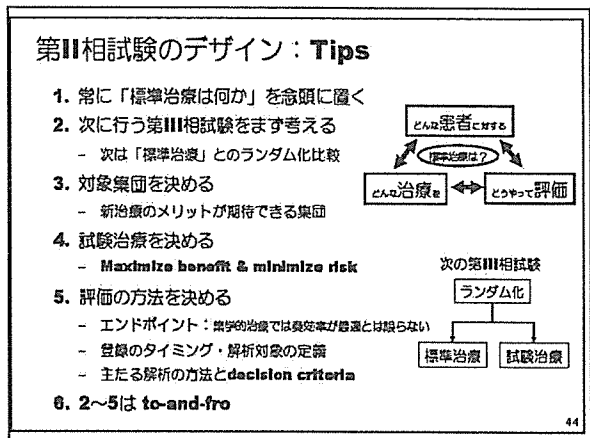
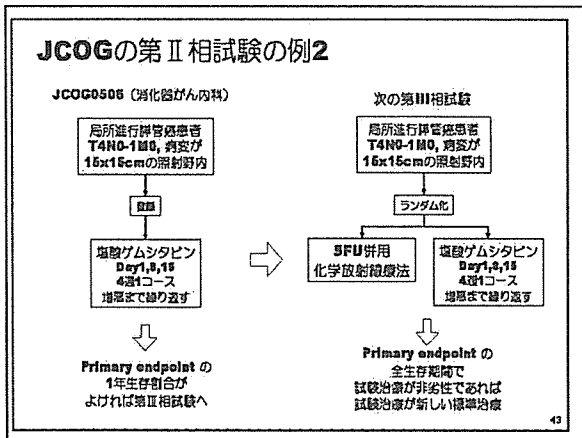
Primary endpoint の
全生存期間で
試験治療が手術単独を有意に
上回れば新しい標準治療

この二つの試験は、標準治療の確立を目指すものではない
標準治療の確立を目指すものではない

41

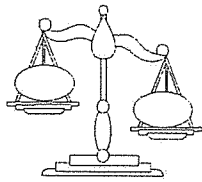
相互に関連

42



試験デザインの Tips & Pitfalls

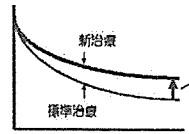
— 第Ⅲ相試験



49

第Ⅲ相試験の種類：優越性試験と非劣性試験

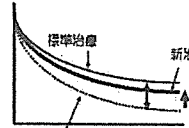
- 優越性：標準治療 vs. 毒性の強い新治療



毒性のデメリットに見合うだけ
新治療は有効性で勝たなくてはならない

臨床的に意味のある差
があるかどうかを検証
これくらい上回ってれば臨床医が新治療を選ぶ
これ以下だと臨床医が標準治療を選ぶ

- 非劣性：標準治療 vs. ほかにメリットがある新治療



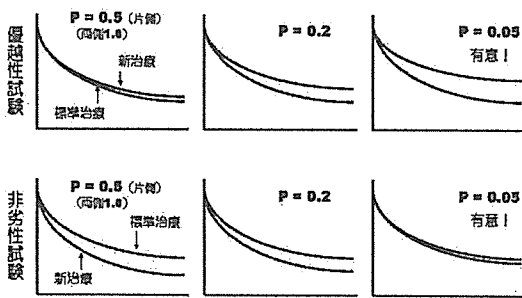
延命効果では同じくらいだが、
ほかにメリットがある
(毒性が軽い、外来でできる)

新治療が許容下限を下回らないことを検証
下回らないことが言えれば「劣っていない」

これ以上下回ることを否定したい

50

優越性試験と非劣性試験の違い



51

サンプルサイズ計算での「仮定」

- 指数分布/指数曲線を仮定

- 死亡速度が時間によらず一定
- その時点で生きてる人が
死亡する確率：ハザード
- 傾きがなめらかに緩くなる



- 一定のハザード比を仮定

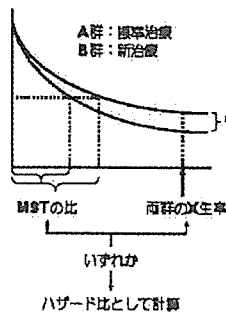
- 両群の死亡速度の比が一定
- 両曲線の「傾きの比」が一定
- 両群がなめらかに開いていく



52

サンプルサイズ設定 ～優越性試験～

- 指数分布を仮定して・・・



1. 標準治療のデータ
2. 検出したい差
臨床的に意味のある差
「これよりも傾き小さい時、新治療は
臨床的に劣勢として標準治療が勝る」
3. 有意水準 (α エラー)
新治療は本当は有効ではないのに
誤って有効と判断する危険
→ 通常 5% または片側 2.5%
4. 検出力 ($1-\beta$)
新治療が本当に有効な場合に
正しく有効であると判断する確率
→ 通常 80~90%
5. 登録期間・追跡期間
過去の登録実績からの集積能力
いつ decision を行うか

53

“臨床的に意味のある差”

- どうやって決めるか？
 - Global standard の決め方はない
 - 統計家が決めるのではない
 - リスク/ベネフィット/バランスの考察に基づく
 - 標準治療に比して試験治療/新治療はどれくらい $t_{0.05}/t_{0.10}$ か？
 - 治療関連死亡を含む意味のある事象
 - 早期合併症/毒性、晚期合併症/毒性
 - 患者の負担、医療者の負担
 - コスト
 - 新治療のリスクに見合うベネフィット（有効性の差）はどれくらいか？
 - 相違感度：20%以上乗せ → かなり $t_{0.05}$ な治療、7~15%程度が一般的
- リスクに見合うベネフィットがあるかを統計を使って検証する
 - ベネフィットありと確信 = 統計的に有意・・・となるようにデザイン

54

- JOE, COULD YOU GET A SIGNIFICANT P-VALUE OUT OF ALL THIS ?
 (ジョーさん、この中にあるのを全部使ってもいいから、有意なp値を出してもらえないかな?)

「臨床試験とは何か」 - 折石秀樹 医師 より
ALL THAT GLITTERS IS NOT GOLD
 - What clinicians need to know about clinical trials -
 Georg Famborg and Curt Furberg

55

多重性 multiplicity

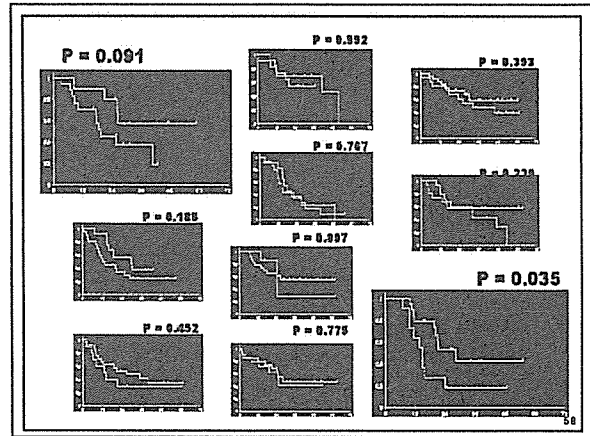
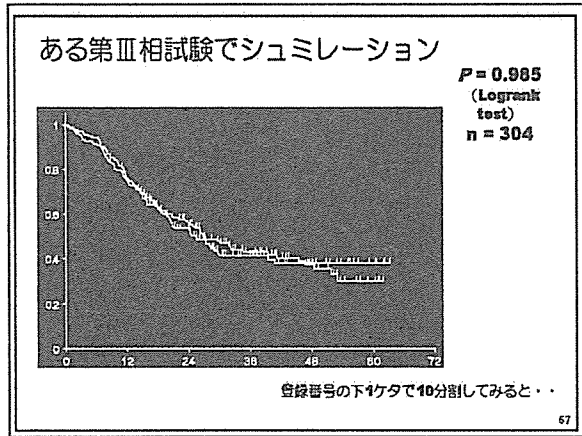
- 何回も比較を行うとどこかで差が出る可能性は高くなること
 - 多くの検定、多くのエンドポイント、多くのサブグループ
- 比較（検定）の回数と「有意差 $p < 0.05$ 」が得られる確率
 - 帰無仮説（差がない）のもとで有意水準 5%で検定すると・・・

比較の回数	どれかで「有意差 $p < 0.05$ 」が出る確率 (%)
1	5.0
2	9.7
3	14.3
4	18.5
5	22.6
10	40.0
20	64.1

Richard Simon: **CANCER - Principles & Practice of Oncology** DeWitt et al.

20通りのサブグループ解析のひとつで $p < 0.05$ → 治療は有効と結論「3分の2の確率で誤っている選択をしてもよい」と言っているのと同じ

56



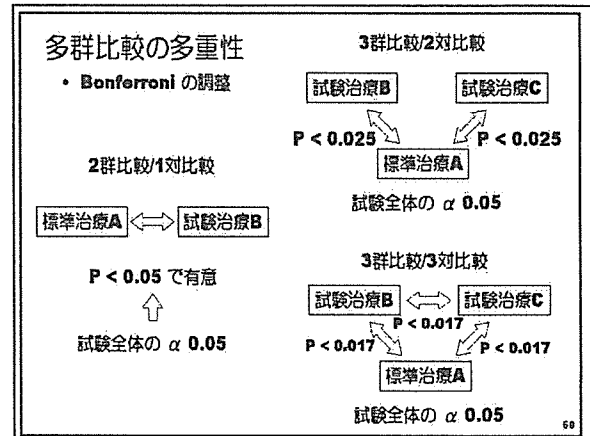
多重性への対処 - 誤った判断をしないためには

- あらかじめ宣言した解析のみを主たる判断に用いる
- 最初に決めておいたサブグループ解析しか結論に用いない
 - サブグループごとに十分なサンプルサイズ
 - *ad hoc* (後知恵) な解析はすべて“探索的” → 別の研究/対象で検証
 - 探索的な解析に基づいて検証的な結論（この治療は有効）を下さない
- 多重性の調整 **adjustment/correction**
 - **Bonferroni correction**: $\alpha = 0.05$ を比較の数で割る
 - 10のサブグループ解析: $P < 0.005$ のものだけを“有意”と考える

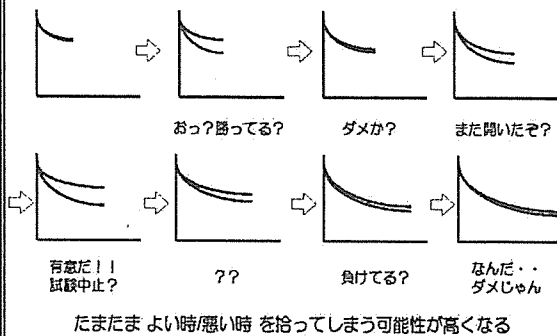
さっきの例
 調整しない判断 = 有意によい → 誤った判断
 Bonferroniの調整 = どれも有意じゃない → 正しい判断

- たくさん検定やっているのに多重性に慣れていない論文の結論は誤り

59



中間解析の多重性：途中で何回も見ると・・・



61

中間解析における多重性の調整

- 確立された方法論
 - 少数回の中間解析をプロトコルで予め規定したとおりに行う
 - 独立データモニタリング委員会のみがデータを見る
- 多重性の調整：さまざまな方法
 - 小さな p 値 (大きな群間差) の時のみ止まる

例) 4回の中間解析と1回の最終解析 - 計5回の群間比較

Table 18-10: Nominal Two-Sided Significance Levels for Early Stopping in Interim Monitoring Methods That Maintain an Overall Type I Error Level of .05

Analysis Number	Pocock	Haybittle	O'Brien and Fleming	Fleming et al.
1	.016	.0027	.00001	.0051
2	.016	.0027	.0013	.0061
3	.016	.0027	.008	.0079
4	.016	.0027	.023	.0089
Final	.016	.049	.041	.0402

Simon R; chapter 18 in DeVita et al. CANCER Principles & Practice of Oncology, 7th edition 62

試験デザインの Tips & Pitfalls : まとめ

- 研究仮説
 - Most promising regimen の評価が第1、わかりやすいが第2
 - 答えの出る仮説 (answerable question)
- 3つの基本要素
 - どんな患者に対する、どんな治療を、どうやって評価するか?
 - 「標準治療は何か？」を常に考える
 - 対象選択・治療設定では maximize benefit・minimize risk
 - 何と比べてどうだったならよしとするか (decision criteria) の明確化
- その他
 - 多重性の考慮・調整：多群比較、中間解析
 - Overall survival 以外の time to event はソフトな指標

基本は比較・正しく比べて正しく結論

63

第11回 JALSG研修会

研究者主導臨床試験における データマネジメント

国立がんセンター
JCOGデータセンター
加幡晴美

本日の内容

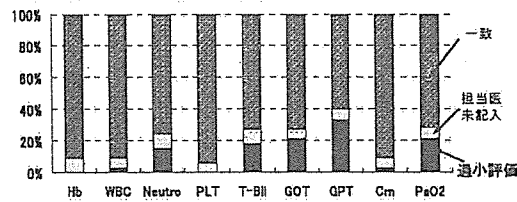
- データマネジメントの効果
- データマネジメントとは
- データマネジメントの実際
 - CRF設計
 - データベース構築
 - 患者登録と適格性チェック
 - データバリデーションとデータ入力・処理
 - 施設への問い合わせ
 - 中央モニタリング
- まとめ

2

データマネジメントの効果(安全性評価)

臨床検査値からのToxicity Grading

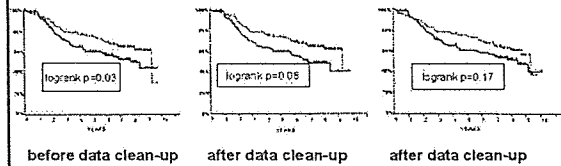
全データ入力+プログラミング処理 VS 担当医判定



(ある研究における毒性評価: JCOG Toxicity Criteria による 最悪Grade)

By M.Niimi 3

データマネジメントの効果(有効性評価)



- Green S et al. Clinical Trials in Oncology Second Edition. Chapman & Hall. 2003

4

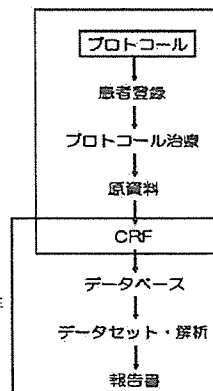
データマネジメントとは

- 臨床試験において、データエラーを低くコントロールし、臨床試験を科学的、倫理的、効率的に行って正しい結論を導くための技術体系
- コンピュータ技術の進歩とともに発展

5

セントラル

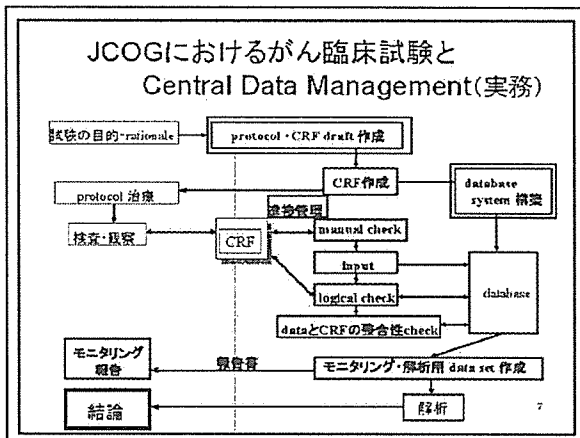
- DMプラン
- データ定義
- DB構築
- CRF設計
- 適格性チェック
- 患者登録
- CRF回収の進捗管理
- データバリデーション
- コード化
- データ入力
- コンピュータチェック
- ファイル管理
- データベース管理
- 問い合わせ・データ修正
- データセット作成
- 報告書作成と確認



ローカル

- プロトコル管理
- 患者スクリーニング
- 適格性確認
- インフォームドコンセント
- 患者登録
- スケジュール管理
- 調査・観察・結果評価
- 治験経過
- データ収集
- CRF回収・提出・保管
- CRFと原資料の整合性確認
- 問い合わせへの回答

6



- ### CRF設計
- 治療前報告 (背景因子)
 - 経過記録 治療 (化学療法、放射線療法)
 - 経過記録 検査
 - 全検査日のデータを収集
 - コース毎の最悪値のみ収集
 - レジメンごとの最悪値のみ収集
 - 経過記録 有害事象
 - コース毎の最悪値のみ収集
 - レジメンごとの最悪値のみ収集
 - 効果判定用紙 (腫瘍縮小効果)
 - 治療終了報告
 - 追跡調査

CRFの例

Form ID: JCOG-form 0205-03

CRFの例

有害反応

増悪、再発情報

後治療

転帰情報

転帰(生存、死亡)
最終生存確認日
死亡日
死因
死亡の状況

データベース構築

テーブルタイトル	テーブル名	テーブルタイプ
患者基本情報	PATBASE	1患者1レコード
背景因子	PRETREAT	1患者1レコード
臨床検査	LABO	繰り返しレコード
臨床検査最悪値	LABOPEAK	繰り返しレコード
毒性評価	TOXICITY	繰り返しレコード
毒性評価最悪値	TOXPEAK	繰り返しレコード
要約情報	SUMMARY	1患者1レコード
生存情報	DTINFO	1患者1レコード
増悪情報	PROGRESS	1患者1レコード

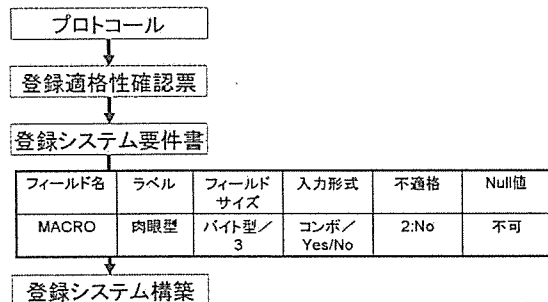
データベース構築

背景因子: PRETREAT

No	フィールド名	ラベル	タイプ	サイズ	コード
1	CASENO	登録番号	テキスト型	32	
2	PATH_TYP	組織型	数値型	6	肺がん組織型
3	TOBACCO	喫煙歴有無	数値型	6	有無
4	C_T	臨床T	テキスト型	6	
5	C_N	臨床N	テキスト型	6	

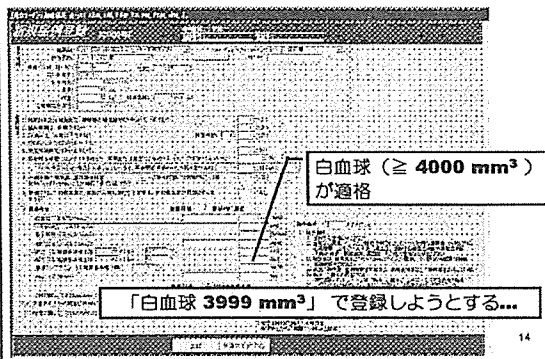
喫煙歴有無	サイズ
なし	20
あり	30

患者登録システム構築



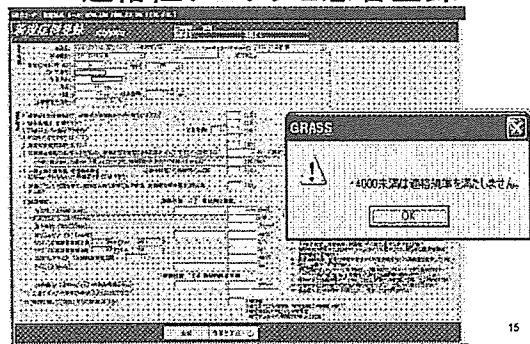
13

適格性チェックと患者登録



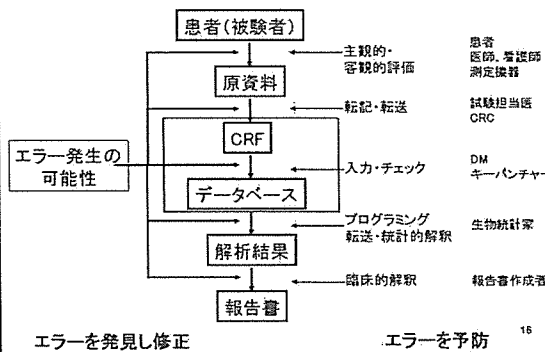
14

適格性チェックと患者登録



15

データバリデーションとデータ入力・処理



16

データバリデーションとデータ入力・処理

- 目視チェック
 - CRFをレビュー
 - データベース出力表をレビュー
- コンピュータによるチェック
 - 入力時にチェック
 - 入力後にチェック
 - マルチエントリー & コンペア

17

データバリデーションとデータ入力・処理

	長所	短所	検出可能なエラー
目視チェック			
CRF	入力に先立ちエラーの訂正が可能 データの疑念を問わず柔軟な対応が可能 プロトコール記載の不備・不整合の発見	遅い 労働集約的 ヒューマンエラーの可能性 個人の能力に依存 患者単位	欠損値 判読可能性 不整合 プロトコール遵守に関するエラー
DB出力表	簡便 系統的エラーや外れ値の検出も可能	遅い 労働集約的 ヒューマンエラーの可能性	欠損値 コード化エラー 不整合 データの誤読
コンピュータチェック			
入力時・入力後	正確で一貫したチェック 大量データの処理が可能 個人に依存しない	バリデートされたプログラムが必要 誤検出不可 検出後に判断が必要	欠損値 コード化エラー データタイプ 範囲逸脱性
マルチエントリー & コンペア	正確で一貫したチェック 大量データの処理が可能 タッチミスによるエラー検出が容易	バリデートされたプログラムが必要 データ入力への負担増 タッチミスの検出のみ	欠損値 不整合

18

データバリデーションとデータ入力・処理

	利点	欠点
データ入力 ↓ 目視チェック	すべてのデータ修正履歴をデータベース上に残せる	無駄となるデータまで入力しなければならない
目視チェック ↓ データ入力	無駄なデータ入力が少ない	データの修正履歴を紙に残す必要があり、電子的な修正履歴が複雑でない

19

施設への問い合わせ

- データエラー
 - 入力ミス → データ修正
 - CRF上のデータエラー → 施設へ問い合わせ
- 問い合わせで期待できること
 - 正確なデータ入手
 - フィードバック
- 問い合わせの負担軽減
 - 研究事務局(医師)による定期的なCRFレビュー

20

施設への問い合わせ

何を答えたいのかわかるように、CRF原本のコピーを利用

- 問い合わせ内容は簡潔明瞭に、定型文をプリントした付せん利用
- 問い合わせデータをマーキング

21

中央モニタリング

- 目的: 試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する
- 方法: データセンターに収集されるCRFのデータに基づいて行う
- 原則として年2回
- 定期モニタリングレポートを作成

22

中央モニタリング

定期モニタリングレポート

試験の進捗・安全性確認

- 登録スピード
- 不適格
- プロトコル逸脱・違反
- 重篤な有害事象

フィードバック
プロトコル改訂
患者さんへの早期対応
同様の問題発生防止

次の試験へ

23

まとめ

- 適切なデータマネジメントを行うために
 - 正しい臨床的知識
 - 正しい統計的知識
 - 正しいコンピュータの使用
 - 異なる専門家によるチームワーク

24

平成 18 年度分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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腫瘍センター 教授

研究要旨

CML202 試験は、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 の比較を目的としている。2002年4月から2006年3月の間に489例が登録され、うち2例が併用群に登録された。2006年9月の観察期間中央値24ヶ月の中間解析では、48ヶ月の予測全生存率は95%に及び、欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。2007年1月からは効果不十分な症例に対してはイマチニブ増量の改正を行い、一方分子遺伝学的寛解に到達した症例に対してはイマチニブ間歇投与試験を策定した。またイマチニブ耐性化の原因とされるABL遺伝子の変異解析スクリーニングも開始した。

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月に海外に先かけ未治療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 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例を中心に分子モニタリングを行った。

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 改正試験

イマチニブ 400mg 投与中の症例において、投与開始 9 ヶ月の細胞遺伝学的効果判定にて major CGR に到達した症例のうち、LeukemiaNet により提案された効果判定基準に従い suboptimal response に相当する患者、すなわち 12 ヶ月以降の細胞遺伝学的効果判定にて完全効果以上が得られていない症例、18 ヶ月以降の分子遺伝学的効果判定にて大分子遺伝学的効果 (1/1000 以上の BCR-ABL 遺伝子レベルの減少) が得られていない症例に対しては、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められない限り、1 日 1 回イマチニブ 600mg を増量する。増量後 3 ヶ月毎に 2 年間分子遺伝学的効果判定を行う。

3. CML 間歇投与試験

イマチニブ投与後 3 ヶ月で完全細胞遺伝学的寛解 (complete CGR) に到達した反応良好例で、その後大分子遺伝学的効果 (major molecular response : MMR) が確認され、これを 24 ヶ月以上維持している慢性期 CML の患者を対象として以下の間歇投与を行う。第 1 ステップは 3 ヶ月投与、1 ヶ月休薬を行い、MMR が維持されていれば、もう 1 コース投与、休薬を繰り返す。MMR が維持できていれば、第 2 ステップの 3 ヶ月投与、3 ヶ月休薬に移行する。2 コース繰り返し、定性 PCR で検出感度以下であり、患者の希望があればイマチニブ投与を中止する。その後は 3 ヶ月毎に PCR 検査を行う。MMR が維持できない場合は 400mg 投与

を再開し、6 ヶ月後 MMR に到達しなければ 600mg に増量する。

(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 試験成績

CML202 試験は 2002 年 4 月開始以来 2006 年 3 月の間に 489 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。2006 年 9 月に観察期間中央値 24 ヶ月の中間解析を行った。

48 ヶ月時点での予測有効性は、complete hematologic response (CHR) 94%、major CGR (CGR) 98%、complete CGR 92%、major molecular response (MMR) 55%であった。治療前の Sokal リスク別の major CGR、complete CGR の到達率は高リスク群では有意に低かった。4 年予測全生存率は 95%、無増悪生存率は 94%、12 ヶ月、18 ヶ月時点でのランドマーク解析ではその時点での complete CGR 到達症例は、未到達症例に比べ無増悪生存率が優る傾向にあった。

またヨーロッパより提案された効果判定基準に基づきイマチニブ増量のプロトコール改正を行った。

2. CML イマチニブ間歇投与試験

分子遺伝学的完全寛解を 2 年以上継続している症例を対象にしてイマチニブの至適維持用量の検討のため間歇投与による減量試験を策定した。

3. BCR-ABL 変異解析研究

CML のイマチニブ耐性の主要原因とされる BCR-ABL 遺伝子の変異解析スクリーニングをイマチニブ抵抗例を対象に開始した。

4. 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、2006 年 6 月には観察期間中央値 5 年の成績が報告された。イマチニブ群 553 例において、有効性は complete CGR 87%, major CGR 92%, progression free survival 83% 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 5 年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。今回の CML202 試験における観察期間中央値 24 ヶ月の中間解析では、欧米とほぼ同等の有効性と安全性が示された。

またこの欧米のデータをもとにヨーロッパのグループからイマチニブ治療の経時的な効果判定基準が提案された。そこでは特に 12 ヶ月、18 ヶ月時点での complete CGR、MMR への到達が最善の予後を得るための指標として重視されている。この基準に基づき未到達例に対する増量効果の検討のためプロトコル改正を行った。同時に効果不十分例に対しては耐性が問題とされ、その主因とされる ABL 遺伝子の変異解析も必要とされる。そこで本研究においても BCR-ABL 遺伝子の変異解析スクリーニングを開始した。

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。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。また本プロトコルの改正により次善の効果にとどまる症例に対する増量効果、間歇投与試験により至適維持用量の決定が期待され、次期プロトコルでは積極的増量法の有効性が検討される。

F. 健康被害情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohnishi K, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 20:1162-4. 2006
2. Nakamura S, Ohnishi K, et al. Etodolac induces apoptosis and inhibits cell adhesion to bone marrow stromal cells in human myeloma cells. *Leuk Res.* 30: 123-135. 2006
3. 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⁻ and CD56⁺ multiple myeloma cells. *Exp Hematol* 34:736-44. 2006
4. Naito K, Ohnishi K, et al. Two cases of acute promyelocytic leukemia complicated by torsade de pointes during arsenic trioxide therapy. *Int J Hematol* 83:318-23. 2006
5. Sahara N, Ohnishi K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD33-positive multiple myeloma. *Eur J Haematol* 77:14-8. 2006
6. Fujisawa S, Ohnishi K, et al. Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or