

refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59:485-93. Epub 2006 Aug 26.

2. 学会発表

1. Kobayashi M, Nakamura S, Ohnishi K, et al. Analysis of Aurora Kinase Expressions and Cell Cycle Regulation by Aurora-C in Leukemia Cells. *Blood* 108:399a, 2006 (American Society of Hematology 48th Annual Meeting, 2006)

2. Sugimoto Y, Nakamura S, Ohnishi K, et al. Bcr-Abl Inhibitors Induce Expression of HoxA10, Playing a Role as an Inhibitor of the Proliferation through PI3K/P Pathway in Chronic Myelogenous Leukemia Cells. *Blood* 108:398a, 2006 (American Society of Hematology 48th Annual Meeting, 2006)

3. Ohtake S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R, et al. Randomized Clinical Trial of Induction

Therapy Comparing Intensified Daunorubicin with Idarubicin in Patients with Previously Untreated De Novo Acute Myeloid Leukemia (JALSG AML201 Study). *Blood* 108:566a, 2006 (American Society of Hematology 48th Annual Meeting, 2006)

4. Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R, et al. Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Comparison between High Dose Ara-C Therapy and Conventional Consolidation Therapy (JALSG AML 201 Study). *Blood* 108:567a, 2006 (American Society of Hematology 48th Annual Meeting, 2006)

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

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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。

B. 研究方法

- 1) 治療プロトコ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、プロトコルの改善を勧告・指導する。
- 2) 治療プロトコ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、各プロトコル実施責任医師ならびに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、合議の結果、必要があればプロトコルの改訂、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。

C. 研究結果

- 1) 現在進行中の ALL202、APL204、AML206-Phase I-IDR、AML206-Phase I-DNR、CML202-Ext、CML202-LyBC、MDS206、GML206、APL205R ならびに FLAGM につき、各プロトコル実施責任医師および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はなかった。
2) 現在プロトコルを作成段階の CML207 ならびに Ph+ALL207IMA 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。2004 年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、プロトコルの意義と妥当性、ならびに、プロトコ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. Severe hemorrhagic complications during

remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol.* 2007;78:213-9.

Saito H, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007 ;5:31-41.

Yanada M, Ohno R, et al. Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. *Leuk Res.* 2006 Sep 25. [Epub ahead of print]

Fujisawa S, Ohno R, et al. Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59:485-93.

Ohno R Treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate. *Int J Clin Oncol.* 2006; 11:176-83.

Sahara N, Ohno R, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD33-positive multiple myeloma. *Eur J Haematol.*

2006; 77:14-8.

Naito K, Ohno R, et al. Two cases of acute promyelocytic leukemia complicated by torsade de pointes during arsenic trioxide therapy. *Int J Hematol*. 2006; 83:318-23.

Ohnishi K, Ohno R, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2006; 20:1162-4.

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 ; 24:460-6.

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1057例が評価された。登録症例は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ていた。寛解導入療法（非劣性試験）では、イダルビシン群（532例）とダウノルビシン群（525例）は、完全寛解率がそれぞれ78.6%および77.5%であり、増量したダウノルビシンの効果は少なくとも標準的なイダルビシンと同等であることが示された。寛解後療法においては、シタラビン（Ata-C）大量療法群（389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（392例）との比較で寛解例の48ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ42.2%および40.9%、48ヶ月予測総生存率はそれぞれ61.7%および62.8%であり、現時点では両者とも優位差を認めていない。

さらに1年間の追跡調査を経て最終的な結論が出される予定である。

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、予後因子に基づいた新たな治療戦力の構築し、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。

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。これらの報告では、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を用いたプロトコルを上回る治療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。

そこで本研究では、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（intensified DNR, iDNR）と標準量のIDR（standard IDR, sIDR）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、欧米ではシタラビン（Ara-C）大量療法（HD-AC療法）が多用されているが、わが国では保険適応が遅れたため、その有用性や安全性に関する知見がえられていない。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HD-AC療法を無作為割り付け法で比較し、その有用性と安全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を用いて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 sIDR 療法を行う A 群と DNR (50mg/m²、5 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の iDNR 療法を行う 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 コース行った。

完全寛解後は HD-AC 療法 (2g/m²、5 日間) を 3 コース施行する C (HD-AC) 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 (JALSG) 群とに無作為に割り付けて比較した。

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こととした。

Primary endpoint は完全寛解率および disease free survival (無再発生存率) である。

目標症例数は 850 例で、研究期間は、登録期間を平成 13 年 12 月-平成 17 年 11 月、追跡期間を最終登録例の治療終了より 2 年間としていた。

インターネット登録システムは relational database management system の FileMaker

Server 7 Advanced を採用したが、バージョンアップにより FileMaker Server 8 Advanced となった。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 に JavaScript を併用する方式に変更した。

今年度より、ALL202、APL204 および CML202 の各プロトコールで、定期的なデータモニタリングを開始した。具体的には未記入データを 4 カ月毎にチェックし、該当する施設へ電子メールにて記入を依頼する作業を開始した。

(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い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) を使用して個人情報を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1064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。平成18年8月に第1回目の追跡調査を行った。適格例は1057例で、年齢の中央値は47才、50才以上471名、50才未満586名である。性別では男性630名、女性427名である。FAB分類では、M0:60名、M1:189名、M2:465名、M4:200名、M5:107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(sIDR)群240名、B(iDNR)群231名、50才未満でA(sIDR)群292名、B(iDNR)群294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196例、D群に196例が割り振られ、B群からC群に193例、D群に196例と均等に割り振られた。CBF白血病は218例あり、C群に108例、D群に110例とこれもほぼ均等に割り付けられた。

追跡調査の結果では、寛解導入療法では、完全寛解率がA(sIDR)群78.6%、B(iDNR)群77.5%であり、非劣性試験による検定をおこなったところ、sIDR療法がiDNR療法を10%以上上回るという帰無仮説は棄却され、iDNR療法はsIDR療法に劣らないことが示された。

48ヶ月予測無再発生存率はA(sIDR)群41.7%対B(iDNR)群42.2%、48ヶ月予測全生存率でもそれぞれ53.1%および49.1%で有意差を認めなかった。

sIDR群ではiDNR群に比較して好中球、および血小板の回復がわずかではあるが遅くなり、そのため敗血症(8.7%対4.9%、 $p=0.021$)と治療開始後60日以内の死亡(4.7%対2.1%、 $p=0.026$)が優位に多かった。

寛解後療法では、48ヶ月予測無再発生存率はC群42.2%およびD群40.9%、48ヶ月予測総生存率はそれぞれ61.7%および62.8%であり、有意差を認めていない。CBF Leukemiaにおいても、48ヶ月予測無再発生存率はC群57.7%およびD群44.3%、48ヶ月予測総生存率はそれぞれ79.4%および66.5%であり、有意差を認めていないが、今後の経過観察によってはC群が有意に上回る可能性がある。JALSGスコアによる予後分類でpoor riskとなる患者群では48ヶ月予測無再発生存率はC群26.0%およびD群6.5%でありこれも今後の経過観察が必要である。

寛解後療法の強度は明らかにC群で強く、白血球数最低値は有意に低く、白血球減少期間も長いことが観察され、このために感染症の頻度が有意に高かった(20.9%対14.5%、 $p<0.001$)。

寛解後療法を全コース施行できた患者はC群70.7%およびD群70.2%であり、C群では有害事象による中止が多く、D群では再発による中止が多い傾向が認められた。

D. 考察

研究開始後4年で患者登録を終了し、経過観察期間に入って1年が経過した。寛解導入療法では、当初の予想通りにDNRを増量することにより、IDRと同等の寛解導入率を上げることができることが実証された。注目すべきことはDNRを増量しても標準的なIDRの投与量と比較して好中球や血小板の減少期間が短く、敗血症や治療後早期の死亡率は有意に低いこと

である。医療費の面でも IDR に比べて約3分の1であり、cost benefit の高い治療法といえる。

HD-AC 療法はやや感染症発症の頻度は高いものの、早期死亡は 0.9%であり、安全に施行することができることが確認された。期待された無再発生存率の改善は、CBF 白血病と予後不良群で認められる可能性があるが、さらに経過観察が必要である。

今年度から開始した定期的なデータモニタリングは、その効果を発揮するにはさらにきめ細かい活動が必要である。未記入データの入力を依頼するメールを定期的送信するのみでは実効性に乏しいことが判明した。プロトコル遂行上必須の項目、primary endpoint にかかわる項目などに焦点を当ててタイムリーなデータモニタリングを行うよう計画中である。

E. 結論

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目指して立案された JALSG AML201 プロトコルは、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。経過観察1年を経た中間解析では、増量した DNR 療法の有用性が証明され、HD-AC 療法の安全性も確認できた。さらに観察期間を伸ばして最終結論を得る予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirokazu Okumura, Masaki Yamaguchi, Takeharu Kotani, Naomi Sugimori, Chiharu Sugimori, Jun Ozaki, Yukio Kondo, Hirohito Yamazaki, Tatsuya Chuhjo, Akiyoshi Takami, Mikio Ueda, Shigeki Ohtake, Shinji Nakao. Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal

antigen complementary HLA-mismatched siblings. *Eur J Haematol.* 2007, 78 (2), 157-160

Masamitsu Yanada, Tadashi Matsushita, Norio Asou, Yuji Kishimoto, Motohiro Tsuzuki, Yasuhiro Maeda, Kentaro Horikawa, Masaya Okada, Shigeki Ohtake, Fumiharu Yagasaki, Tadashi Matsumoto, Yukihiko Kimura, Katsuji Shinagawa, Masako Iwanaga, Yasushi Miyazaki, Ryuzo Ohno, Tomoki Naoe. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol.* 2007, 78 (3), 213-219

2. 学会発表

S Ohtake, F Yagasaki, S Miyawaki, M Matsuda, H Taguchi, T Matsushima, K Toba, M Yoshida, T Naoe, R Ueda, R Ohno. A Multicenter Prospective Randomized Study of Lenograstim (RHG-CSF) in Consolidation Chemotherapy for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (JALSG GML200-S Study). 11th Congress of the EHA, June 2006

Shigeki Ohtake, Shuichi Miyawaki, Hiroyuki Fujita, Hitoshi Kiyoi, Katsuji Shinagawa, Noriko Usui, Koichi Miyamura, Miki Nishimura, Yasushi Miyazaki, Kazuhiro Nishii, Tadashi Nagai, Takahisa Yamane, Masafumi Taniwaki, Masatomo Takahashi, Fumiharu Yagasaki, Yukihiko Kimura, Norio Asou, Sumihisa Honda, Kazunori Ohnishi, Tomoki Naoe, and Ryuzo Ohno. Randomized Clinical Trial of Induction Therapy Comparing Intensified

Daunorubicin with Idarubicin in Patients with Previously Untreated De Novo Acute Myeloid Leukemia (JALSG AML201 Study). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2006; 108: 2000.

American Society of Hematology 48th Annual Meeting, December, 2006

Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Shin Fujisawa, Hitoshi Kiyoi, Katsuji Shinagawa, Noriko Usui, Koichi Miyamura, Miki Nishimura, Yasushi Miyazaki, Kazuhiro Nishii, Tadashi Nagai, Takahisa Yamane, Masafumi Taniwaki, Masatomo Takahashi, Fumiharu Yagasaki, Yukihiko Kimura, Norio Asou, Sumihisa Honda, Kazunori Ohnishi, Tomoki Naoe, and Ryuzo Ohno.

Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Comparison between High Dose Ara-C Therapy and Conventional Consolidation Therapy (JALSG AML 201 Study). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2006; 108: 2005.

American Society of Hematology 48th Annual Meeting, December, 2006

Yasushi Miyazaki, Hitoshi Kiyoi, Kazutaka Kuriyama, Sumihisa Honda, Kazuhiro Nishida, Masafumi Taniwaki, Hisashi Sakamaki, Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Tomoki Naoe, Ryuzo Ohno, and Masao Tomonaga. A New Stratification System for Adult AML That Includes FLT3-ITD as a Prognostic Factor-A JALSG

Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2006; 108: 2304.

American Society of Hematology 48th Annual Meeting, December, 2006

Norio Asou, Yuji Kishimoto, Hitoshi Kiyoi, Masaya Okada, Yasukazu Kawai, Motohiro Tsuzuki, Kentaro Horikawa, Mitsuhiro Matsuda, Katsuji Shinagawa, Tohru Kobayashi, Shigeki Ohtake, Miki Nishimura, Masatomo Takahashi, Fumiharu Yagasaki, Akihiro Takeshita, Yukihiko Kimura, Masako Iwanaga, Tomoki Naoe, and Ryuzo Ohno. A Randomized Study with or without Intensified Maintenance Chemotherapy in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Who Had Become Negative for PML-RAR Transcript after Consolidation Therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2006; 108: 2009.

American Society of Hematology 48th Annual Meeting, December, 2006

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

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

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 教授
分担協力者 成松 宏人 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

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) 陽性 ALL (Ph+ALL202)、25 才未満 (ALL202-U) および 25 才以上 Ph 陰性 ALL (ALL202-O) の 3 群に分けた上、それぞれに対する治療研究を進めている。2006 年 12 月時点で、それぞれの試験の目標症例数、100、120、240 例に対して、100、85、197 例の登録症例があった。2006 年 10 月までのキメラ遺伝子スクリーニング解析では、およそ 1/3 の症例に Bcr-Abl を認めた。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安全で有効な治療法であることは既に報告したので、今回、その予後に与える影響について解析した。

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

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した。

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。

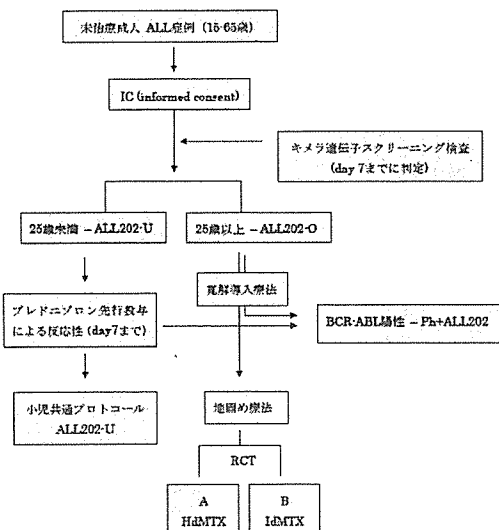
<除外条件>

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適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髓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 月の予定であったが、後 1 年半の延長が必要である

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 月の予定であったが、目標症例達成まで延長する

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、科学的および医学的妥当性の観点から倫理審査委員会により審査される。

b. 被験者の人権保護

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

果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

c. 被験者の同意に関する事項

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

<同意取得の時期と方法>

- 1) 施設代表医師又は試験分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、同意文書およびその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 説明に当っては、施設代表医師又は試験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該施設代表医師、試験分担医師又は補足説明者としての試験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- 3) 同意文書には、説明を行った施設代表医師又は試験分担医師、及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、試験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- 4) さらに、施設代表医師又は試験分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印又は署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 施設代表医師又は試験分担医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせなければならない。
- 6) 各被験者において試験参加の継続の意思に

影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、施設代表医師又は試験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

<説明内容>

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

d. 被験者の安全性の確保について

試験期間中に有害事象が発現した場合、最善の処置を行い、経過を観察するとともに、その有

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

e. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

ヒトゲノム・遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行う。

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。

今回、Ph+ALL202 についてはフォローアップ期間の中央値が 26.7 ヶ月となった 2007 年 1 月にその予後に与える影響について解析した。EFS に対する予後因子解析では +der(22)t(9;22)や abn(9p)といった診断時の付加染色体異常がある症例は有意に予後が悪かったが ($p = 0.003$) (図 2)、transcript の種類や診断時の BCR/ABL コピー数は EFS と有意な関係はなかった。

ALL202-U 試験、ALL202-O 試験は 2006 年 12 月末日の時点でそれぞれ 85 例、127 例の登録があり、現在も症例集積中である。

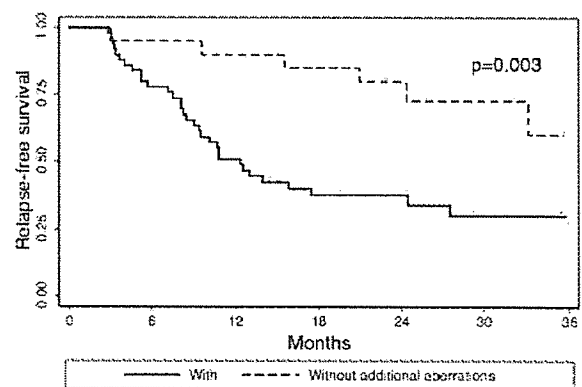


図 2. 付加染色体異常のある Ph+ALL 症例 (実線) と付加染色体異常を持たない症例の EFS 曲線

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

ブに分け、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。前回の報告よりさらに経過観察を継続しており、長期的な治療効果を評価するために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。また、2007年1月に行った解析では Ph+ALL 患者における新たな予後不良因子が同定された。本研究結果は今後の新規 tyrosine kinase 阻害剤の導入における患者層別化のための有用な知見となると考えられる。

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

上述

G. 研究発表

1. Naoe T. Developing target therapy against oncogenic tyrosine kinase in myeloid malignancies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006; 7:331-7.

2. Ninomiya M, Naoe T. et al. Homing, proliferation and survival sites of human leukemia cells in vivo in immunodeficient mice. *Leukemia.* 2006 Oct 12; [Epub ahead of print]

3. Sobue S, Naoe T. et al. Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2006 ; 20:2042-6.

4. Naoe T., Urano T. et al. Nucleophosmin: a versatile molecule associated with hematological malignancies. *Cancer Sci.* 2006 ; 97:963-9.

5. Ninomiya M, Naoe T. et al. Establishment of a myeloid leukemia cell line, TRL-01, with MLL-ENL fusion gene. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 ; 169:1-11.

6. Inamoto Y, Naoe T. et al. Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Int J Hematol.* 2006; 83:356-62.

7. Kiyoi H, Naoe T. Biology, clinical relevance, and molecularly targeted therapy in acute leukemia with FLT3 mutation. *Int J Hematol*. 2006; 83:301-8.
8. Yanada M, Naoe T, 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 2 Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24:460-466.
9. Hayakawa F, Naoe T. SFK-STAT pathway: an alternative and important way to malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. 1086:213-22.2006.
10. Ninomiya M, Kajiguchi T, Yamamoto K, Kinoshita T, Emi N, Naoe T. Increased oxidative DNA products in patients with acute promyelocytic leukemia during arsenic therapy. *Haematologica*. 91:1571-2.2006.
11. Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma*. 47:1747-53.2006.
12. Yanada M, Jinnai I, Takeuchi J, Ueda T, Miyawaki S, Tsuzuki M, Hatta Y, Usui N, Wada H, Morii T, Matsuda M, Kiyoi H, Okada M, Honda S, Miyazaki Y, Ohno R, Naoe T. Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. *Leuk Res*. 2006.
13. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer*. 106:2657-63.2006.
14. Yamamoto T, Isomura M, Xu Y, Liang J, Yagasaki H, Kamachi Y, Kudo K, Kiyoi H, Naoe T, Kojima S. PTPN11, RAS and FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 30:1085-9.2006.
15. Kiyoi H, Naoe T. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia. *Methods Mol Med*. 125:189-97.2006.
16. Karnan S, Tsuzuki S, Kiyoi H, Tagawa H, Ueda R, Seto M, Naoe T. Genomewide array-based comparative genomic hybridization analysis of acute promyelocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 45:420-5.2006.
- 学会発表
1. Naoe T, Ninomiya M, Abe A, Katsumi A, Xu J, Kiyoi H, Kinoshita T. Homing, Proliferating and Surviving Sites of Human Leukemia Cells In Vivo in Immunodeficient Mice. The American Society of Hematology 48th Annual meeting , Orlando, USA, 2006.
2. Hayakawa F, Okamoto M, Abe A, Kiyoi H, Naoe T. Lyn Is an Important Component of the Signal Transduction Pathway Specific to FLT3/ITD and Can Be a Therapeutic Target in the Treatment of AML with FLT3/ITD. The American Society of Hematology 48th Annual meeting , Orlando, USA, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

遺伝子変異検出用アレイおよび検出方法

直江知樹他 3 名；名古屋大学：

特願 2006-155281；2006.6.2

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に関する研究

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を実施した。病型中央診断は高危険度骨髄異形成症候群並びに急性前骨髄球性白血病について行い、データマネジメントはすでに登録が終了している APL97, MDS200, ALL97, AML97 プロトコール症例を対象として実施した。また、有害事象報告体制の新たな仕組みを作成した。

A 研究目的

標準的治療の確立を目指した多施設共同研究においては、臨床試験の信頼性を担保し、より早く試験結果を明らかにすることが重要である。成人白血病に対する臨床試験グループである JALSG においても、データ信頼性の更なる向上が必要と考えられる。また、同時に多数例を対象とすることから、グループとして臨床試験の安全性を担保することも強く求められている。JALSG 臨床試験の信頼性と安全性を向上させることを目的として、データマネジメントを実施し、有害事象報告体制を新たに定めた。

約200施設からなる JALSG においては臨床試験における施設間格差の是正が求められる。JALSG では登録症例の病型中央診断を行い診断の信頼性を確保するとともに、登録施設の参考となるよう中央診断のフィードバックを行っている。これには、診断根拠となった骨髄標本の写真を貼付している。

データマネジメントが終了しデータ固定が成されたプロトコールにおいてはプロトコール小委員会の解析を主に統計解析部分において補助する必要がある。

B 研究方法

(1) 病型中央診断

JALSG プロトコールの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収集し、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、染色後はカバーグラスを掛け保存した。標本は JALSG 中央診断小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部分の顕微鏡写真を撮り希望のあった施設に対しては診断とともにインターネットを通じてフィードバックした。

(2) データマネジメント

データマネジメント対象とした JALSG プロトコールはすでに登録が終了した MDS200、ALL97、AML97 の 3 プロトコールである。MDS200 は高リスク骨髄異形成症候群(MDS) および MDS から移行した急性骨髄性白血病 (MDS-AML) を、ALL97 は成人急性リンパ性白血病を、AML97 は急性骨髄性白血病を対象としている。これらの臨床データはインタ

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、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。今回対象としたプロトコールにおいては Microsoft Access を利用して打ち出しフォームを作成した。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、中央でデータベース上でのデータ追加・訂正を行った。

データ収集においては、試験進行中の遅滞無きデータ収集がその信頼性を保つためにも、また安全性を担保するためにも重要である。これを推進するため、データセンターより現在登録中のプロトコールにおいて、すでに登録された症例を対象に各施設へメールを通じて該当症例の未記入 CRF についての記入を依頼する試みを開始した。

(3) 有害事象報告体制の整備

これまでプロトコールごとに異なっていた有害事象報告体制を統一した。

(4) 統計解析補助

データ固定が終了した APL97 と MDS200 試験において試験結果解析に必要な統計解析の補助を行った。

(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は取り扱わない。

C. 研究結果

(1) 病型中央診断

高齢者白血病治療プロトコールの GML200 では 229 例が、高危険度骨髄異形成症候群を対象とした化学療法プロトコールである MDS200 では 97 例が、初発成人急性骨髄性白血病臨床試験プロトコールの AML201 では 835 例の標本が中央診断に寄せられた。試験実施中に収集できなかった例については遡及的に標本を収集し、AML201 では最終的に 957 例の初診時

標本が集められた。

こうした中央診断結果を各施設に戻し、診断における施設間格差を改善すべく、希望施設には中央診断（骨髄所見、細胞化学所見の詳細を含む）とその診断根拠となった顕微鏡所見を写真に撮りフィードバックした。257 症例の診断結果がそれぞれの施設へ送られている。診断結果、顕微鏡写真はインターネットを通じて各施設に送られているが症例情報は JALSG 番号を用いており、患者個人が特定される情報は含まれていない。

(2) データマネージメント

MDS200 プロトコールデータについては、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・郵送し回収を終了した。紙ベースで収集されたデータをファイルに入力し、読み合わせ方式による double check を行った。中央モニタリングを終了しデータを固定した。

ALL97 を対象としたデータマネージメントでは症例の生存、再発、造血幹細胞移植に関する追跡調査を行い、調査票回収を終了した。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、162 例 (86.6%) の調査票が返却された。ファイルへの入力と入力ミスに対する double check が終了し、現在セントラルモニタリングの手順が協議されている。

AML97 においては第 2 回目の症例追跡調査が行われ調査票の回収が終了した。入力とその double check が終了しており、このデータを用いて AML97 プロトコールにおけるエンドポイントの一つである同種造血幹細胞移植の有効性に関する解析が行われる予定である。

ALL202-Ph プロトコールでは、Ph-ALL 小委員会による追加調査が行われたが、データセンターは小委員会より依頼を受け、データ収集・ファイルへの入力を補助した。

電子メールを用いた CEF 記入催促は、現在登録中の ALL202 および APL204 プロトコールを対象に実施した。ALL202 登録症例 482

例（登録施設数 96）のなかで、これまでに 327 例（61 施設分）のデータ入力催促を行った。APL204 では、登録数 136 例（62 施設）のなかで 86 例（35 施設分）が終了している。年に 2 回程度の入力呼びかけを行う予定として実施を続けている。

（3）有害事象報告体制

各プロトコールにおいて発生する有害事象報告を[1]急送報告と[2]通常報告の二つに分け、それぞれの取り扱いを新たに定めた。まず、有害事象を予期される、予期できない、の二種類に分け、治療終了後 30 日以内の早期死亡と重篤なものを特に重視した。予期できない有害事象は重篤なものであれば全て、予期できる有害事象であっても一定の頻度を超えるものであれば効果安全性評価委員会に諮ることとし、対象とする疾患ごとに白血病治療で頻発する有害事象の「許容できる頻度」について一定の目安を作成した。報告用紙、報告方法はインターネットを用いる体制を確立した。

（4）統計解析補助

APL97 においては論文作成に伴う統計解析を全て行った。APL97 は主論文を投稿中である。

MDS200 においては基本的な統計解析を行いプロトコール小委員会へ提出した。これは論文作成を含む詳細な解析のための資料として利用された。

D. 考察

多施設共同研究においては臨床研究のデータ信頼性を高めるための方策が必須である。データモニタリングを中心とした作業は研究の質を保証し、それは安全性の確保、つまり倫理性へもつながる重要な作業である。今年度は、セントラルモニタリングへとつながる、CRF への記入呼びかけをデータセンターから開始した。現時点でその効果を判定するには時期尚早であるが、今後は単なる CRF 記入の依頼連絡ではなく CRF の内容にまで言及する、いわ

ゆるウェブを通じたモニタリングへと進んでいく必要があると考えられる。セントラルモニタリングの具体的な目標をどこに設定するかは、試験の目的によっても大きく異なってくるが、限られた時間と人員の中で最大限の効果を得るためにもよく考えられたセントラルモニタリングの確立が求められる。金沢データセンターと役割を効率よく分担しつつ、モニタリングの更なる充実を図る必要がある。

形態セントラルレビュー委員会との作業による登録症例の中央診断は、JALSG 開設以来継続されている事業で、すでに 20 年の歴史を持つ。現在はインターネットを利用した中央診断のフィードバックを行っているが、これが施設の診断の質の向上、さらには施設間格差の是正にどのようにつながるか期待される。

データマネジメント、施設間格差の是正作業は、継続した活動としてシステム化され、維持される必要がある。今後も活動を続け、内容を発展させていくべきであろう。

臨床研究結果の統計解析に関しては AML97 に引き続いて APL97 の統計解析、MDS200 予備統計解析を行った。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すると考えられる。

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る。そしてその実現のために最も重要なことは、各施設の意識を高め、全体として臨床研究グループの質を向上させることであろう。データセンター活動をより充実させていくと同時に、施設の臨床研究に対する理解を深めていく努力が必要である。

E. 結論

JALSG-APL97、ALL97、MDS200、AML97 スタディー症例に対するデータマネジメントを実施した。APL97 においては論文作成のための統計解析を行った。MDS200 のデータ

を固定し、予備解析を行った。AML97は最終解析中である。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, Honda S, et al. Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. *Leuk Res* (in press).

(2) Yamashita Y, Miyazaki Y, et al. Gene expression profiles of CD133-positive fractions predict the survival of individuals with acute myeloid leukemia. *Cancer Genomics & Proteomics* 2006; 3: 169-182.

(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*. 2006; 30:1105-1112.

(4) Yanada M, Miyazaki Y, 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; 24:460-466.

(5) Inoue Y, Miyazaki Y, et al. Chemokine Expression In Human Erythroid Leukemia Cell Line AS-E2: Macrophage Inflammatory Protein-3a/CCL20 is induced by Inflammatory Cytokines. *Exp Hematol*. 2006; 34:19-26.

(6) Matsuo E, Miyazaki Y. et al. Imatinib

provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: A study in Nagasaki Prefecture. *Int J Hematol* 2007; 85:132-139.

(7) Yanada M, Miyazaki Y, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol* 2007;78:213-219.

(8) Nonaka K, Honda S, et al. Serum levels of S-glutathionylated proteins as a risk-marker for arteriosclerosis obliterans. *Circ J* 2007; 71: 100-105.

(9) Hanada H, Honda S, et al. Association between mother's concern about child rearing and their parenting stress. *Acta Med Nagasaki* 2006; 51: 115-120.

(10) Toba N, Honda S, et al. Prevalence and involvement patterns of radiographic hand osteoarthritis in Japanese women: the Hizen-Oshima Study. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 344-348.

2. 学会発表

1)第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血液学会総会 合同開催、福岡、2006.10.6-8

1-1) FLT3-ITDを組み込んだ成人AMLの新たな層別化法の検討：宮崎泰司、清井仁他。(臨床血液 47 (9):1030, 2006)

1-2) FAB分類の不応性貧血の形態異常と予後に関する検討：日独共同研究：松田晃、宮崎泰司 他。(臨床血液 47 (9):1008, 2006)

1-3) FAB-M2症例のWHO分類に基づく細分類と解析-JALSG-AML97 解析：波多智