

- 子、宮崎泰司 他 (臨床血液 47 (9):1028, 2006)
- 1-4) AML 細胞におけるミエロペルオキシダーゼ発現と化学療法感受性の関連：澤山靖, 宮崎泰司 他。(臨床血液 47 (9):1046, 2006)
- 1-5) JALSG スコア intermediate/poor 群の初発 AML に対する非血縁者間同種骨髄移植の有用性の検討：吉田真一郎, 宮崎泰司 他。(臨床血液 47 (9):1075, 2006)
- 1-6) JALSG AML97 study における t(8:21)AML の治療成績：初見菜穂子、宮崎泰司 他。(臨床血液 47 (9):1115, 2006)
2. THE 48th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY (ASH):Orland, Florida:December 9-12, 2006
- 2-1) Postremission therapy in adult acute myeloid leukemia (AML): A randomized comparison between high dose Ara-C therapy and conventional consolidation therapy (JALSG AML201 study). Miyawaki S, Miyazaki Y, et al. BLOOD 108 (11) Part1, 567a, 2006
- 2-2) Randomized clinical trial of induction therapy comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with previously untreated de novo acute myeloid leukemia (JALSG AML201 study). Ohtake S, Miyazaki Y, et al. BLOOD 108 (11) Part1, 566a, 2006
- 2-3) A new stratification system for adult AML that includes FLT3-ITD as a prognostic factor –A JALSG study. Miyazaki Y, Kiyoi H et al. BLOOD 108 (11) Part1, 653a, 2006
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

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

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。手順に従い5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。今回の施設は関東地区を重点的に行ったので、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。監査経験施設の担当者に他施設の監査を依頼する体制である。中央部門からの人員以外にこの地区内の監査担当者を依頼することが可能となり、時間、費用とも節減可能となった。今後成人白血病研究グループ（JALSG）の全施設に対して、プロトコール治療の実施状況の調査を行う作業を加速させる。

A. 研究目的

JALSG のプロトコールが、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。プロトコー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。施設訪問監査で見えられた、プロトコー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ー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5年間のプロトコールには、「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、これらのプロトコー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18年度は、平成19年2月3日、23日、3月9日、24日に計4回、5施設の監査を行った。順に栃木県立がんセンター、東京医科大学、横浜市立大学、自治医科大学、聖マリアンナ医科大学である。いずれも3人以上の監査委員が試験参加施設のうち、登録症例の多い施設をえらび、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分～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。今回、試みに1日に2施設を行ってみたが、可能であった。いずれも関東地区の施設であり、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時間は確実に低減された。

各施設では、いずれも、最近3年間は、プロトコルは倫理委員会の承諾を得ていた。

複数の委員会の承認を要求されている施設もあり、遺伝子解析と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、プロトコルおよび、CRF 作成不備によるものと考えられるものが大部分であった。

今までの計13施設の結果で、数字の誤記載(白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い)。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および、自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明)。6. 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。7. 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い点)が判明していたが、今回の5施設の中には、記載が不正確な施設(初診時白血球数、血小板数が一

桁違う) , C T C 上あり得ない Febrile neutropenia の grade2 など, 正確に記すべき項目が散見された施設があった。記載上間違いやすい点は, 各施設に喚起を促し, プロトコルで改善可能な項目は修正し, 構造上, 不可能な場合には, 新たなプロトコル作成時に修正することとした。

【プロトコル委員会への対応】

プロトコ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ている。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。この点はすでに昨年より指摘されていたので, 次期プロトコルである AML206 に反映される。

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ていたが, 今年度はさらに移植のために子施設へ移動している症例があり, 移植データはき

わめて不十分な(カルテで確認できない)例があった。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。今回は, 比較的最近の参加施設であっても症例登録が多い施設を監査することにより, 新規施設の質の確保を行った。

D. 考察

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。今回の関東地区重点監査で示されたように地区を集中的に行うことにより, 時間, 費用を大幅に低減させることが可能であった。次年度は名古屋地区を重点的に行うことを予定している。

監査により, プロトコル, 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。

ことに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。

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。参加間もない施設に関しては早めに行い、不適格な施設の参加を防ぐ機能が必要である。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、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（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Ohara F, Kobayashi Y. Abdominal Pain and Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone Secretion (SIADH) as a Manifestation of Visceral Varicella-zoster Virus (VZV) Infection in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. Am J Hematol (in press).

Tanimoto K, Kobayashi Y. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of primary ocular adnexal MALT lymphoma BMC Cancer 2006;6:249.

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 involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci 2006; 97:163-6.

2. 学会発表

第47回日本血液学会総会

丸山大, 小林幸夫他.

骨原発悪性リンパ腫患者28名の臨床病理学的検討

谷本一樹, 小林幸夫他. ロバートソン転座 t(16;17)を認めた急性骨髄性白血病の1例

第5回臨床腫瘍学会

鏡味良豊, 小林幸夫他. 再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした

bortezomibの臨床第I/II相試験

第48回米国血液学会

Sekiguchi N, Kobayashi Y, et al. Oligonucleotide microarray analysis of ocular adnexal MALT lymphoma with trisomy 18.

H. 知的財産権の出願・登録状況

あてはまらない.

進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 金丸 昭久 近畿大学医学部血液内科 教授

研究要旨

難治性急性白血病の一群である高リスク骨髄異形成症候群(MDS)およびMDSから移行したAML(MDS-AML)の標準的治療法の確立を目指し、新規プロトコルの立案を行った。WHO分類による、高リスクMDSならびにMDSから移行した急性白血病の予後に関して、化学療法、造血幹細胞移植およびその他の臨床的な要因を検討することを目的とした、大規模臨床コホート研究(MDS206)と、IDR+Ara-C療法にG-CSF primingを用いた第II相試験(MDS206G)を計画した。

【MDS206—コホート研究—】

A. 研究目的

多施設共同による高リスク骨髄異形成症候群（以下 MDS）及び MDS/AML（MDS から移行した AML）患者に関する化学療法・造血幹細胞移植・その他の臨床的な要因を検討することを目的としたコホート研究を行う。対象患者を同胞あるいは非血縁 HLA 一致造血幹細胞移植ドナーの有無によって natural randomization を行い、臍帯血移植を除く同種造血幹細胞移植が予後に与える影響について比較検討を行う。また寛解導入療法実施状況、寛解状態、移植や移植前処置の種類等が予後に影響を与える要因であるかどうか調査する。

B. 研究方法

（対象症例）

年齢 15 歳以上の、WHO 分類での RAEB-II あるいは MDS/AML（MDS から移行した AML）未治療で、インフォームド・コンセントが得られている症例を対象とする。

（症例の登録）

患者の同意を得た後、JALSG 事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。本研究登録の為に、各施設の倫理委員会等の承認を得ておく必要がある。

（治療方法）

1. 寛解導入療法
2. 地固め療法
3. 維持強化療法
4. 支持療法

以上の治療方法は全て各施設の方針に則る。但し、65 歳未満で同意がとれた患者に関しては、MDS206G（第II相試験）に参加する。

（検査・観察項目）

1. 登録時の検査項目

末梢血検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、網赤血球数）

・生化学検査

- ・凝固検査
- ・血清学的検査（CRP、各種感染症）
- ・骨髄検査、骨髄染色体検査(WHO 分類の central review)
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status (ECOG)

2. 同種造血幹細胞移植ドナー候補検査
本研究開始後、移植意志がある患者においては、できるだけ速やかに、同胞あるいは非血縁ドナー候補の検索を行い、その結果を症例報告書に記録する。

3. 寛解導入療法実施後

- ・寛解導入療法実施内容（実施の有無）
- ・抗腫瘍効果と有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

4. 同種造血幹細胞移植実施後

同種造血幹細胞移植を実施した患者においては移植実施後血液学的回復が認められた時点で、以下の項目について調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・患者背景（移植前 PS、年齢、移植時病期、幹細胞源、ドナーとの関係、移植時合併症の有無）
- ・同種造血幹細胞移植実施内容（移植時骨髄所見、移植前処置、薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、放射線照射の有無及びその内容、移植細胞に対する処置、免疫抑制剤、移植細胞数、移植実施日、血液学的回復日、急性 GVHD および慢性 GVHD 発現状況と内容）
- ・有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

5. 観察期間

本研究登録後 2 年間に観察期間とし、1 年毎に調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・再発の有無

- ・生存・死亡の転帰（評価）

1. 統計学的解析方法

観察研究の後ろ向き探索的解析であるが、便宜上、前向き無作為割付試験に類似の症例数算定を行う。統計解析ならびその解釈は本算定基準に必ずしも縛られるものではない。65 歳未満の MDS 患者において HLA 一致ドナーが存在し、実際に移植を受けた場合の 5 年全生存率は 48.8%、存在しない場合の 5 年全生存率は 10%と報告されている。移植の実施を考慮しない場合の HLA 一致ドナーが存在する場合の 5 年全生存率に関する一般的な推計値は無いが、仮に 35%とする。また、65 歳未満で、移植意志ありの患者割合を 70%、そのうち HLA 一致ドナーが存在する確率は 25%が見込まれると仮定する。以上のような背景に基づき、登録年数 3 年、登録終了後の観察年数を 2 年、HLA 一致ドナーが存在する場合の 5 年全生存率を 35%、存在しない場合の 5 年全生存率を 10%（ハザード比=2.19 相当）、両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し、SWOG の 2 アームの生存に対する症例数算定方法を適応すると必要な 65 歳未満で移植を希望する症例の数は 136 名と算定される。移植を希望しない 65 歳未満の患者を考慮し、さらには、全 MDS 対象患者の中における 65 歳未満者の割合を 60%とすると、必要な MDS 患者の総数は 227 名が必要と算定される。約 1 割の不適合者を見込んで 250 名の症例数がコホート全体として必要となる。観察研究の特性上、総観察年数の増加は探索的解析の統計学的検出力の増大につながるため、必要に応じて観察期間の延長ならびに対象者人数の再設定を行うことも念頭に入れる。

3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は 250 例とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

(倫理面への配慮)

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言(1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂)の精神に基づいて実施する。実施に当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することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 19 年 2 月中旬時点で、26 例の登録がある。

D. 考察

試験開始後、ほぼ一年であるが、予定よりも登録症例数は少ない。IRB 申請に時間を要している施設も見受けられる。それとは別に、今後の更なる症例登録を啓蒙していく。

E. 結論

目標登録数に達した後で、解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

本研究はコホート研究であり、健康被害が生じる可能性はないと考える。

G. 研究発表

MDS206G の同項目にまとめて記載。

【MDS206G—第II相試験】

A. 研究目的

高リスク MDS 及び MDS/AML を対象として、Idarubicin (IDR) +Cytarabine (Ara-C)による併用療法に G-CSF (レノグラスチム)を同時併用する priming 療法の有効性、安全性を検討し、MDS に対してより有用な化学療法の開発、更には今後対象患者における標準的治療の確立に向けた研究を行う際の基準となる成績を得ることを目的とする。また、本臨床試験登録例を本臨床試験と共に実施する MDS206 コホート研究の対象症例とする。

B. 研究方法

(対象症例)

年齢 15 歳以上の、WHO 分類での RAEB-II あるいは MDS/AML と診断され、PS が 0 から 2 で、主要臓器の機能が十分保持されている、インフォームド・コンセントが得られている未治療症例を対象とする。

(症例の登録)

患者の同意 (Informed Consent : IC) を得た後、JALSG 事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。登録後、研究事務局から、患者体重から算出された G-CSF (レノグラスチム)を送付する。

(治療方法)

1. 寛解導入療法

G-CSF priming 療法

化学療法前日に G-CSF (5 μ g/kg)を投与し、翌日から Ara-C (100mg/m²)を7日間持続点滴投与および IDR (12mg/m²)を3日間点滴投与する。ただし、①年齢(≥60)②骨髄低形成③PSの3つのリスクファクターによる減量計画を実施する。

2. 地固め療法 (G-CSF priming しない)

<地固め1コース>

Ara-C (200mg/m²)を5日間持続点滴投与および MIT(7mg/m²)を3日間点滴投与する。

<地固め2コース>

BHAC (200mg/m²)を7日間点滴投与、ETP(100mg/m²)を5日間点滴投与、DNR(50mg/m²)を3日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<地固め3コース>

BHAC (200mg/m²)を7日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を7日間点滴投与する。

3. 維持強化療法 (G-CSF priming しない)

維持強化療法は6コースからなり、2ヶ月毎に実施する。減量を行った症例は、維持強化療法でも同様に、減量を行う。

<維持強化1コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を2日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化2コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与および MIT(5mg/m²)を2日間経口投与する。

<維持強化3コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を3日間点滴投与および VDS(2mg/m²)を2日間点滴投与する。

<維持強化4コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を4日間点滴投与および

6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化5コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を2日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化6コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を3日間点滴投与および VDS(2mg/m²)を2日間点滴投与する。

4. 支持療法

- 1)治療前から消化管滅菌をはかる
- 2)監視培養を行い、適切な抗生物質投与を行うが、有効で無い場合は、抗真菌剤の投与も考慮する。
- 3)治療中は中心静脈下にルートを取り、十分な補液と利尿を確保する。
- 4)頻回の血小板および赤血球輸血には放射線照射を行い、かつ白血球除去フィルターを用いる。
- 5)化学療法後に好中球減少を来とし、感染症を合併した場合、G-CSF を用いる。但し、芽球が増加すれば、中止する。

(検査・観察項目)

1. 治療前の検査項目

- ・末梢血検査 (白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、網赤血球数)
 - ・生化学検査
 - ・凝固検査
 - ・血清学的検査 (CRP、各種感染症)
 - ・骨髄検査、骨髄染色体検査
 - ・腫瘍細胞表面形質検査
 - ・検尿
 - ・胸部レントゲン
 - ・ECG
 - ・performance status (ECOG)
- ##### 2. 治療中および治療後の観察項目
- ・CTCAE 共通毒性の判定基準各項
 - ・治療前の検査および観察項目
- ##### 3. FAB 分類の central review

(効果判定)

1. 効果判定基準

JALSG 効果判定基準に従い、同時に CR duration も算定する。

2. 副作用判定基準

CTCAE 共通毒性基準を用いて、評価する。

(評価)

1. 解析方法

IDA + Ara-C に G-CSF (レノグラスチム) を同時併用することにより、抗白血病効果増強の可能性の有無を検討するために、完全寛解率の算出を行う。

寛解導入療法施行患者として第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。

なお第一段階の 17 例評価を行った時点で、8 例以上で完全寛解が確認されれば第二段階まで症例を集積し、41 例評価を行った時点で、22 例以上に完全寛解が確認されれば、本治療法を有用と判断することとする。

2. 統計学的検討

ドイツのグループが MDS、高リスク AML を対象に IDA + Ara-C + VP-16 による寛解導入療法で完全寛解率 45% と報告している。また同様な対象患者に対して、この寛解導入療法に G-CSF を同時併用し priming 療法を施行した時の完全寛解率が 62% であったと報告している。以上のような背景から RAEB-II、MDS/AML 症例を対象とした IDA + Ara-C による寛解導入療法に G-CSF を同時併用する priming 療法の期待完全寛解率を 60%、閾値完全寛解率を 40%、片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し Simon の minimax two-stage design により症例数算定を行った結果、第一段階 17 例、第二段階 41 例と設定した。

3. 予定症例数と研究期間

第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標

とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

(倫理面への配慮)

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言 (1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂) の精神に基づいて実施する。実施に当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することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 19 年 2 月中旬現在で、8 例の登録がある。

D. 考察

予定登録数から算出すると、順調に症例登録が進んでいると考えられる。現在まで、G-CSF 配送に関する問題もなく、試験を中止するような有害事象も生じていない。

E. 結論

目標登録数に達した後で、解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Maeda Y, Kanamaru A, et al.
Possible molecular target therapy

with rapamycin in MDS. Leuk
Lymphoma 2006; 47:907-911.

急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 品川 克至 岡山大学医学部血液・腫瘍内科 助手

研究要旨

JALSG の APL 治療研究は ATRA+化学療法を取り入れた AML92,95 study において治療成績は大きく改善した。続く APL97 study では、初診時白血球数別に寛解導入療法を 4 群に層別化したが、完全寛解率は 87~95%、4 年の EFS は 59~78%と予後はさらに改善され、初診時白血球数が低値である群の予後は良好で、白血球数が高値である群や ATRA 単独で治療中白血球が増加し化学療法を追加した群で不良であることが判明した。再発は地固め療法終了以後の遅い時期が 97%をしめ、維持療法以降の治療改善が課題となった。そこで APL204 study では欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid:一般名タミバロテン)の前方向的無作為比較第 III 相試験を実施する。Primary endpoint は血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする Relapse Free Survival(RFS)である。Am80 は ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、再発例を対象とした臨床第 II 相試験では 58%の高い完全寛解率を得ており、ATRA を上回る治療効果により維持療法以後の再発率低下が期待される。また、維持療法の 2 年間と、終了後の観察期間を 2 年間設定し、この間 6 ヶ月毎の骨髄検査を行い real time PCR 法を用いて PML/RAR α 融合遺伝子による minimal residual disease(MRD)を測定することにより、前方向的に分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。2007 年 3 月 10 日現在、136 例が登録され、A 群 84 例、B22 例、C 群 30 例、D 群 3 例（全例 A 群より、試験実施中につき有害事象報告のため判明分のみ）である。また維持療法は ATRA 群 27 例、Am80 群 34 例に randomization された。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は 197 日であった。プロトコール途中で中止例は 5 例(3.7%)であり、また有害事象による死亡例は 8 例(5.9%)である。維持療法での特記すべき有害事象はなく、臨床試験は問題なく継続されている。

A. 研究目的

1) JALSG の APL に対する化学療法の治療成績

急性前骨髄球性白血病(APL) の治療は all-*trans* retinoic acid (ATRA)による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられた。これは薬物による癌治療の研究面から注目す

べき成果と考えられている。

JALSG の APL に対する化学療法の治療成績は ATRA が登場する以前の AML87, AML89 study では、寛解率はそれぞれ 80%と 70%、4 年 DFS は 40%, 45%, 4 年 EFS はともに 32%であった。AML92 study より ATRA+ 化学療法を行ない、寛解率 88%、4 年 OS74%、

4年 EFS54%とすぐれた成績であった。非寛解例の多くは臓器出血によるものである。寛解導入療法中の重篤出血合併例は全体の11%(21/196)であり 8%(16/196)が出血が原因で死亡している。RA 症候群は 6%(11/196)に併発し、うち1例死亡した。また地固め療法中の TRM は 6%(11/173)であった。多変量解析による予後因子解析では、寛解率に関しては年齢 30 才以下と no or minor purpura であること、EFS に関しては年齢 30 才以下、治療前白血球数 10,000/ μ l 以下、さらに DFS に関しては治療前白血球数 10,000/ μ l 以下、が有意に予後良好に寄与する因子であった。

APL97 study では初診時の白血球数および APL 細胞数により、寛解導入療法を A 群、B 群、C 群、D 群の 4 群に層別化した。A 群は、WBC<3000/ μ l and APL<1000/ μ l の場合であり、ATRA の内服のみである。B 群は 3000/ μ l \le WBC<10000/ μ l または APL \ge 1000/ μ l の場合であり、ATRA の内服と IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の併用である。C 群は WBC \ge 10000/ μ l の場合であり、ATRA の内服と IDA 3 日間、Ara-C 7 日間の併用と B 群より化学療法を増強している。D 群は A、B、C 群で途中 APL \ge 1000/ μ l の時、IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の化学療法を追加する治療である。地固め療法では AML-89 study の結果をもとに、薬剤を anthracycline と Ara-C および VP-16 の組合せに変更した。

APL では特有の染色体異常に由来する PML/RAR α 融合遺伝子の検出により minimal residual disease (MRD) の判定が可能であり、MRD 陽性例は再発しやすいとされている。逆に陰性例では治療を短期間で終了する可能性が考えられたため、APL97 study では地固め療法終了時の RT-RCR による PML/RAR α 陰性例を対象とし、維持療法の有無の無作為比較試験を行ない、短期終了療法の可否を検討した。APL97 study は 2002 年 6 月に登録を終了し、2003 年 6 月時点での

中間解析では(未発表データ)、全体の寛解率は 95%(259/274)、4 年の EFS は 71%、OS は 86%と優れた成績が得られている。寛解導入による群別では、A 群が寛解率 95%(83/87)、4 年の EFS78%、OS82%であり、B 群が寛解率 98%(65/66)、4 年の EFS74%、OS75%ときわめて優れている。一方 C 群の寛解率は 87%(48/54)、4 年 EFS59%、OS83%、D 群の寛解率 95%(63/66)、4 年 EFS72%、OS79%と A 群、B 群に比し不良な成績である。

寛解導入療法中の死亡は 5%(15/304)である。また重篤出血合併は 6.5%(18/279)であった。重篤出血合併症例では、イベント発生時に血小板数 30000/ μ l および fibrinogen 150mg/dl の目標値に達していたものは、71%と 40%であり、輸血支持療法に関する問題点が示唆される。出血の危険因子としては、初診時の fibrinogen 低値、白血球数高値、PS 不良の 3 つであった。さらに出血例では非出血例に比べて、RA 症候群や肺炎を併発しやすい傾向であった。重篤出血合併例 18 例のうち死亡例は半数の 3.2%(9/279)であった。生存の 9 例はすべて完全寛解になっており、予後は出血を合併しなかった症例と変わりなく良好であった。以上のように APL97 においても、寛解導入時の出血管理はきわめて重要であることが示された。なお寛解導入療法終了後、完全寛解例における RT-RCR による PML/RAR α は約 50%で陰性となっている。

地固め療法中の死亡は 3%(7/244)である。地固め療法終了時の RT-RCR による PML/RAR α は 100%陰性であった。

維持化学療法の有無による比較試験の結果は、中間解析の時点では両群間に有意差は認められていない。再発率は 15%(36/244)であるが、地固め療法終了以後の再発が 97%(35/36)をしめており、維持療法以降の時期での再発率低下を期することが重要である。欧米では APL 寛解後の維持療法は 2 年間程度の ATRA 内服療法がほぼ標準的な維持療法と考

えられている。一方長期の維持化学療法は患者のQOLを下げ、経済面での負担も大きい。したがって、地固め療法終了時の完全寛解症例に対する維持療法としては、ATRA 内服療法を標準的治療の一つとして考慮し、より有効性の高い薬剤や治療を比較研究することが妥当と考えられる。

2) APL204 study での維持療法における ATRA と Am80 の前方向的無作為比較試験

Am80(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2naphthalenyl)carbamoyl] benzoic acid)はわが国の首藤らによって合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドで、熱、光、酸化作用に対し安定であることなどの薬理学的特徴に加え、HL-60 などの APL cell line に対して、ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、また、ATRA 耐性の1つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP)に親和性がないこと、さらに長期連用によっても血中濃度が減少しないことなどにより ATRA を上回る治療効果や耐性克服が期待される。厚生省班研究では ATRA 治療後の初回再発例に対し58%(14/24)に完全寛解が報告され、続く臨床第II相試験でも評価可能41例(初発5例、初回再発23例、第二再発以上13例)に対して61%(25/41)に完全寛解が得られており、再発症例に対しても高い有効性が確認された(未発表)。さらに、長期予後調査では、寛解例14例の長期予後が良好であること(同種造血細胞移植例6例中4例、化学療法施行8例中4例が4年以上無病生存中)も報告されている。

Am80 は副作用の面でも、皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないこと等から皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。しかしながら分化誘導能が高いことから RA 症候群などの発症頻度に関してはさらに多くの症例数による検討が必要であり注意を要すると考えられる。平成17年6月発売時の薬剤添付文書より注意点

などを表1に示す。

表1 薬剤添付文書による注意点など
(平成17年6月発売時)

禁忌：妊婦、Vitamin A 投与中
用法・用量：6mg/m ² /day b.i.d.
注意点：WBC 増加、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、フブラート系薬剤服用中
併用禁忌：Vitamin A 製剤
併用注意：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン
相互作用：フェニトイン、トラネキサム酸
副作用：RA 症候群、感染症、白血球増加、間質性肺炎、縦隔炎、横紋筋融解症
その他副作用：皮膚症状、高脂血症、肝機能障害
重大な副作用(類薬、頻度不明)：トイチノイン、エトレチナート

上記の通り Am80 は再発 APL に対し良好な治療成績が得られていることから、初回治療において本剤が ATRA に比べて優位性があるかどうかの比較試験を行う意義があると思われる。APL204 study では Am-80 を維持療法に使用し、ATRA による維持療法と比較し、再発抑制効果における優位性があるかどうかを検証することとした。なお Am80 の投与量は厚生省班研究及び臨床II相試験で寛解導入に関して検討されまた承認時に採用された投与量、6mg/m²/day 経口分2、とした。

B. 研究方法

APL204 study では成人初発 APL 症例を対象に、維持療法での ATRA 療法と Am80 療法に関して、Am80 群での血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする RFS を primary endpoint とした第III相臨床試験を企画した。

寛解導入療法に関しては、APL97 study の優れた成績を継承し、初診時白血球数および APL 細胞数により4群に層別化した寛解導入療法を行うとともに、再発高危険群である C

群、D 群での化学療法の強化を図った。初診時白血球増多群 (WBC \geq 10,000/ μ l) の C 群では IDA/Ara-C の投与量を 3+5 から 3+7 へと Ara-C を増量した。また A 群で ATRA 投与中 APL 細胞数 \geq 1000 に増加した症例に対する D 群は、IDA/Ara-C の投与量を、2+5 から 3+7 へ増量した。寛解導入療法中の出血による死亡を 7%から 2%以下に抑えることを目標として、DIC スコアにより層別化した指針をもとに凝固異常に対する治療を行う。さらに APL97 study では治療前における凝固異常の程度が長期予後と関連する可能性が示唆されているため、今回は初診時凝固異常と長期予後との関係を prospective に検討する。

地固め療法では、欧米での APL に用いられる化学療法剤の動向を考慮し、anthracycline と Ara-C のみによる治療を 3 コース行う。APL97 study での地固め療法 2 コース目に含まれていた VP-16 を省略し、Ara-C の投与量を 140mg/m²から 200mg/m²に増量する。3 コース目は骨髄抑制が遷延する傾向があるため、APL97 study と同一とした。したがって地固め療法の dose intensity は APL97 study とほぼ同様と考えられる。APL では地固め療法においても anthracycline が中心的薬剤であるが、他の AML のように Ara-C を加える相乗効果に関しては、スペインからは同等、フランスからは効果有りとする結果で、両者相反しているが、Ara-C 投与量の問題などなお検討課題は残されている。

維持療法では、地固め療法終了時の PML/RAR α に関する real time RT-PCR による MRD 測定で 10² コピー/ μ gRNA 未満の症例を対象に、ATRA 療法と新規レチノイドの Am80 療法に関する前方向的無作為比較試験を行う。ATRA 群は 45mg/m²/day を 3 分服、14 日間投与する。Am80 群で 6mg/m²/day を 2 分服、14 日間投与する。これを 1 コースとし、両群ともにこれを 3 ヶ月毎に投与し 2 年間で計 8 コース行う。ATRA 療法群と Am80 療法群で

の血液学的または分子生物学的再発、死亡を primary endpoint とする。再発例の多い維持療法の時期に Am80 を導入することにより ATRA 療法に比して再発率の優位性を検討する。

APL を含む AML での臨床研究における診断、評価の新しい指針(Cheson BD, et al: J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003)が発表されており、APL では分子生物学的寛解の重要性が示されている。したがって新しい指針に準拠し、本研究においても血液学的寛解、再発基準とともに、分子生物学的寛解と再発の基準を前方向的に採用することとする。MRD の real time RT-PCR によるコピー数の臨床的意義に関しては必ずしも明らかにされていないので、PML/RAR α を指標とした real time RT-PCR による MRD の判定の臨床的有用性を prospective に検討する。測定ポイントは、維持療法の 2 年間および観察期間の 2 年間で、6 ヶ月毎に骨髄検査を実施する。測定ポイントでは、MRD が 10² コピー/ μ gRNA 以上となった場合 1 か月後に再検を行い、再検でも 10² コピー/ μ gRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的または分子生物学的再発およびその他の原因による死亡が確認された時点で、本プロトコールの治療を終了(primary endpoint)とする。

C. 研究結果

平成 16 年 5 月より、4 年間の症例登録期間と 300 例の登録数を目標に登録を開始した。平成 19 年 3 月 10 日現在 136 例が登録された。A 群 84 例、B22 例、C 群 30 例、D 群 3 例 (全例 A 群より、試験登録中であり有害事象のため判明分のみ) であり、A 群が過半数である。有害事象は、急送有害事象 9 例、通常有害事象 6 例である。急送有害事象は A 群 3 例 (消化管血管奇形による一時的出血、肺感染症: 既往に肺気腫あり、脳出血)、B 群 2 例 (2 例とも RA 症候群+脳出血)、C 群 2 例 (脳梗塞、白血球数

著明高値+脳出血)、D群2例(RA症候群+小脳出血、RA症候群+感染症)、である。A群のうち消化血管奇形による一時的出血と脳出血の2例は地固め療法第1コース目であり、他は寛解導入中である。9例中8例が死亡している。APL97に比し多い傾向はないが(8例/136例;5.9%)、APL治療が進歩した反面、RA症候群や高齢者での合併症など特有な有害事象として今後引き続き注意が必要である。APL204の地固め療法のdose intensityはAPL97とほぼ同等に設定されており骨髄抑制は同等であるので注意深い治療が必要である。通常有害事象は7例であり、A群2例(一時的腎機能障害、腹腔内感染症)、B群2例(白血球上昇、肺炎)、C群3例(白血球上昇+脳出血、RA症候群、中枢神経系 toxoplasma 感染症)で、A群の腹腔内感染症の1例以外はすべて寛解導入療法中である。いずれも臨床的に管理可能であったが、APLに伴うDICとATRA治療による白血球上昇のコントロールは重要である。

平成17年6月にAm80が発売され、維持療法でrandomizationが開始された。現在ATRA群27例、Am80群34例である。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は197日(159-685)であった。有害事象の規定には該当しないが、Am80群で、1コース目にみられた軽度の発疹が2コース目に軽度増強したため被験者の希望により中止した1例があった。その他試験継続上問題となる有害事象の報告はなく維持療法が施行されている。表2にこれまでの市販後調査で明らかになっている副作用の種類と頻度を示す。高率に発現する高脂血症には注意を要する。

表2 Am80の副作用と発現頻度
市販後調査による

(2006年11月1日現在)

副作用	発現率;128例中 例数(%)
血液・凝固	

WBC増加	7(5.4)
DIC	12(9.3)
内分泌 甲状腺機能低下症	1(0.8)
代謝・栄養 高血糖 高ビリルビン血症	2(1.6) 1(0.8)
神経系 頭痛	5(3.9)
眼 結膜乾燥	1(0.8)
耳 耳痛	1(0.8)
心臓・血管 心不全 上室性不整脈	1(0.8) 1(0.8)
呼吸器 RA症候群 その他	9(7.0) 6(4.7)
胃腸 口内乾燥 口内炎、口唇炎 悪心嘔吐	2(1.6) 5(3.9) 5(3.9)
皮膚 発疹 湿疹 蕁麻疹 皮膚乾燥 剥脱性皮膚炎 掻痒症 毛包炎	32(25.0) 5(3.9) 2(1.6) 6(4.7) 3(2.3) 3(2.3) 3(2.3)
筋・結合織 骨、関節痛	19(14.8)
全身その他 発熱	10(7.8)
臨床検査 T-cho増加 TG増加 AST増加 ALT増加 LDH増加 ALP増加 CRP増加	57(44.5) 78(60.9) 23(18.0) 18(14.1) 28(21.9) 15(11.7) 14(10.9)

プロトコール途中での試験中止は5例(5例/136例;3.7%)である。2例はAm80の治療を途中から希望したため、1例はAm80による

発疹の増強、2例はそれぞれ寛解導入療法および地固め療法後の造血回復遅延による。

以上のように現時点では有害事象および中止例はいずれも本臨床試験継続上問題ない範囲と考えられた。

D. 考察

維持療法において、ATRA 群に比し Am80 群で優れた無再発生存率が得られれば、次期研究において Am80 を寛解導入療法に用いるなど、APL 治療に新たな展開が期待され、APL は白血病のなかでもきわめて治癒率の高い疾患になることが期待される。また ATRA 維持療法に関してもわが国では初の臨床データとなりきわめて貴重である。Am80 投与に際しては、高率に発現する高脂血症に注意を要するが、本プロトコールでは、2週間服薬後、約2ヶ月半の休薬期間があるので投薬コンプライアンス上有利と思われる。

次に PML/RAR α の経時的追跡により、分子生物学的再発が血液学的再発に先行することが明らかとなれば、亜硫酸などによる再寛解導入療法のより早期の開始が可能となり、再発後の APL の予後が改善されることが期待される。

E. 結論

新規レチノイド化合物である Am80 を維持療法に用い、ATRA 療法と前方向的に比較する新しい治療研究を APL204 study として実施中である。2007年3月10日現在症例登録は136例であり、維持療法では ATRA 群 27例、Am80 群 34例が割付され臨床試験は順調に進捗している。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1) 論文発表

K Matsuo, K Kiura, M Tabata, A Uchida, K Hotta, D Niiya, S Kubonishi, A Ogino, Y Fujiwara, H Nakajima, K Shinagawa, F Ishimaru, H Ueoka, and M Tanimoto. Clustered incidence of acute promyelocytic leukemia during gefitinib treatment for non-small-cell lung cancer: experience at a single institution. *Am J Hematol* 81:349-354, 2006

M Yanada, T Matsushita, N Aou, Y Kishimoto, M Tsuzuki, Y Maeda, K Horikawa, M Okada, S Ohtake, F Yagasaki, T Matsumoto, Y Kimura, K Shinagawa, M Iwanaga, Y Miyazaki, R Ohno, T Naoki: Sever hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome: *Eur J Haematol* 78:213-219, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし

高齢者白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 脇田 充史 名古屋市立東市民病院血液内科 部長

研究要旨

高齢化社会を迎えるわが国における高齢者急性骨髄性白血病の実態を把握し、これに対する標準的治療法を確立するために高齢者急性骨髄性白血病プロトコール（GML200）および調査研究プロトコール（GML200P）を実施する。あわせて本臨床研究の背景となる急性白血病および骨髄異形成症候群のすべての症例調査を行い、本研究に登録されている症例の選択の妥当性を検証し、本研究の質の向上を目指す。

A. 研究目的

高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的な治療法を確立し治療成績の向上を目的として高齢者急性骨髄性白血病プロトコール（GML200）および調査研究プロトコール（GML200P）を実施する。現時点で標準的治療方法が確立していない満 65 歳以上の高齢者急性骨髄性白血病に対する標準治療法を確立することを目的とする。本プロトコールでは発生したすべての症例の連続的な登録を原則としているが高齢者を対象としているために調査研究にも非登録の症例が相当数あると考えられた。そこでプロトコールに登録されなかった症例も含めた補足調査を行い、非登録の理由などの背景を解析することにより本プロトコールにおける症例の妥当性を検証するなどして臨床試験としての質を高めることを目的としている。同時に補足調査を行うことで成人白血病研究グループ(JALSG)参加施設の中で発生する急性白血病と骨髄異形成症候群の動向を分析することが可能となる。JALSG 参加施設の中で発生する症例はわが国における全急性白血病と全骨髄異形成症候群のおよそ 30-40%と推計されており、その現状はわが国全体における動向を反映してい

ると考えられる。

B. 研究方法

本プロトコールは治療研究プロトコール（GML200）および調査研究プロトコール（GML200P）からなっており、新たに診断された満 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病を対象としている。治療研究に適格な症例に対しては寛解導入療法の無作為比較を行う。寛解導入療法はスケジュールに従って規定された量の抗がん剤を投与する set 療法(A 群)と治療反応性に応じて抗がん剤の投与日数を調節する individualized 療法(B 群)に割り付けられる。また、完全寛解に到達した場合には ubenimex の投与群(UY 群)と非投与群(UN 群)に再度割り付けられ、高齢者における ubenimex の有用性を検証する。このプロトコールでは高齢者において障害されていることが多い大脳高次機能を調査し予後の指標となりうるかどうかを検討するために mini mental state examination (MMSE)および改訂長谷川式(HDS-R)による評価を治療前に行うことにしている、また白血病に対する治療効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL)の評価も複数のポイントにおいて行

なっている。治療研究に不適格となった症例は調査研究として登録を行い高齢者白血病全体の背景を検討し治療研究の適格性判断の妥当性について考察する。

本研究の開始時には治療研究と調査研究のいずれかに登録することによって新たに発生した高齢者急性骨髄性白血病のほぼ全例を把握できると考えており、以前にわれわれが JALSG 参加施設を対象に 1994-1999 年の間について調査を行った結果から予測した登録症例数は年間約 200 例であったのに対して、実際に登録された症例数は予測症例の半数くらいにとどまっていた。そこで、わが国における高齢者急性白血病の状況をより正確に把握するとともに JALSG 参加施設だけではなく日本血液学会認定研修施設も含めた施設を対象として、補足調査を行いわが国の急性白血病および骨髄異形成症候群 (MDS) の症例数を調査を行うことにした。平成 13 年度以降はさらに症例の性別、年齢、病型および施設内で識別できる ID を調査項目とした。平成 14 年度以降は JALSG プロトコールへの非登録の理由を調査項目に加えた。

(倫理面への配慮)

プロトコールに症例を登録する際には患者本人に対して説明を行い文書による同意を得て行うこととしている。補足調査においても個人を識別できる情報は含まない範囲での調査内容としている。

C. 研究結果

GML200 プロトコールは 2000 年 4 月から登録を開始しており、2005 年 8 月までに目標症例に到達して登録を終了した。全登録症例数は 374 例で、調査研究に登録された症例は 130 例であったが補足調査の結果を考慮すると実際には対象例はもっとあると考えられる。このうち治療研究である無作為割付によって寛解導入療法を set 療

法(A群)と individualized 療法(B群)に割り付けられている登録症例は 244 例であった。2006 年 12 月までに 241 例のデータが収集できている。中間解析ではこのうちのデータが得られている 233 例を対象として解析を行った。FAB 分類の M2 および M1 が症例の 60% を占めており全体の完全寛解率は 64.8% であった。これは 65 歳以上の急性骨髄性白血病を対象とした治療研究としては優れた結果で、国際的に比較しても遜色のない結果であると考えられる。しかし、2 群の比較においては B 群の寛解率が A 群の寛解率をわずかに上回っていたものの有意差は認められない。治療開始時の A 群の芽球割合が 55.5% であったのに対して B 群は 74.0% であったことが B 群の完全寛解率を押さえてしまったことも考えられる。A 群と B 群の生存率に関しても有意差は認められなかった。寛解後の Ubenimex 割付については 127 例が割り付けされていた。Ubenimex 投与群 (UY 群) と非投与群 (UN 群) では UY 群がわずかに生存率が上まわっているが有意差は認めていない。

急性白血病および骨髄異形成症候群に対する補足調査は、平成 15 年度の調査はこれまでの症例も含めて JALSG プロトコールに非登録の理由を調査項目に加えているが調査票の回収率がこれまでよりも低く集計はできていない。これまでの調査では平成 13 年度は、回答施設は 192 施設 (36.0%) で、報告された急性骨髄性白血病症例数は 1150 例、65 歳以上の症例は 500 例 (43.4%)。平成 14 年度の調査は JALSG 参加施設での調査としたので回答施設は 87 施設 (43.3%)、報告された急性骨髄性白血病症例数は 775 例、急性リンパ性白血病は 217 例で、骨髄異形成症候群は 684 例であった。平成 13 年度以降の調査では骨髄異形成症候群の調査も行っているが、骨髄