

治療成功期間とした。イマチニブ+IFN $\alpha$ 、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 $\alpha$ 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。目標症例数は 360 例、登録期間は 2002 年 4 月から 2006 年 3 月である。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ル改正を行った。

## 2. CML207 試験

未治療の慢性骨髄性白血病(CML)患者にイマチニブ 400mg を投与し、3ヶ月後、6ヶ月後の血液学的、細胞遺伝学的、分子遺伝学的反応により、標準的なイマチニブ増量を行う群と積極的にイマチニブを増量する群における 12ヶ月後の major molecular response (MMR) 到達率を比較するランダム化第Ⅲ相試験を行い、「積極的にイマチニブを増量することにより、より多くの患者に長期 progression free survival (PFS) のサロゲートマーカーである治療開始後 12 ヶ月における MMR をもたらす」という仮説を検証する。治療計画はイマチニブ 1 日 400mg で投与を開始し、標準的増量群ではイマチニブ投与開始後 3 ヶ月後に complete hematologic response (CHR)に達しない患者、6ヶ月後に major CGR が得られなかった患者に対しては、600mg に増量する。積極的増量群ではイマチニブ投与開始後 3 ヶ月後に complete CGR に達しない患者、6ヶ月後に MMR が得られなかった患者に対しては、600mg に増量する。Primary endpoint は治療開始後 12 ヶ月の分子遺伝学的反応、secondary endpoints は治療開始後 3 年目の全生存率および PFS、治療開始後 2 年目の分子遺伝学的反応、増量による有害事象とする。目標症例数は 240 例、予定登録期間は 2007 年 6 月から 2009 年 5 月である。

## 3. BCR-ABL 変異解析

CML のイマチニブ耐性を示す主な原因は BCR-ABL 遺伝子の変異と考えられている。本計画では、イマチニブ二耐性を示す患者を対象に、BCR-ABL 遺伝子上に生じた 18 カ所の変異の有無をインベーター法を用いて測定する。予定症例数は 200 例、登録期間は 2007 年 4 月から 2009 年 4 月である。

(倫理面への配慮)

上記の各プロトコルは、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 $\alpha$ 群) に二次登録され終了した。2007 年 7 月に観察期間中央値 36 ヶ月の中間解析を行った。60 ヶ月時点での予測有効性は、CHR 98%、major CGR 97%、complete CGR 91%、2.5 年 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。5 年予測全生存率は 94%、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有意に優った。

本試験のイマチニブの計画投与量は 1 日 400mg であったが、初期 2 年間の平均投与量は 400mg 以上(400mg 群)が 197 例、300mg 以上 400mg 未満(300mg 群)が 99 例、他は 300mg 未満であった。そこで 400mg 群と

300mg 群の成績についてサブグループ解析を行った。complete CGR 到達率は、初期 6 ヶ月平均用量で比較すると 400mg 群が 300mg 群に比し有意に優った。初期 2 年間の平均用量の比較では、complete CGR 到達率、無増悪生存率、全生存率ともに両群で差がなかった。以上より、イマチニブは 400mg 投与が標準とされているが、短期的な観察ではあるが、少なくとも日本人においては維持量は 300mg でも十分である可能性が示唆された。至適用量を明らかにするためには、イマチニブの代謝に関する研究とともに長期の前方向試験が必要である。

## 2. CML207 試験

2007 年 4 月から 12 月までに 50 例が登録された。

## 3. 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、投与法の検討のため間歇投与による減量試験を策定した。

## 4. BCR-ABL 変異解析研究

これまでにイマチニブ耐性の CML 症例 18 例が解析され、慢性期 14 例中 5 例に各種変異が検出された。うち 1 例からはイマチニブ高度耐性とされる T315I 変異が検出された。また急性転化期 CML4 例においても 1 例に変異が検出された。

## 5. CML202-lymphoid crisis

2004 年 7 月に開始され、現在 3 例が登録された。本研究においても 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

CML202 試験の観察期間中央値 36 ヶ月の中間解析では、欧米の大規模試験におけるイマチニブ治療と同等以上の有効性と安全性が確認された。これまでの臨床試験ではイマチニブ投与量は 1 日 400mg あるいは 600mg、800mg の高用量の試験しか行われていない。本試験では 300mg 投与症例が 100 例近くあり、サブグ

ループ解析では 300mg 投与群は 400mg 投与群と比し有効性に差を認めなかった。これは短期の観察時点におけるサブグループ解析であるため、イマチニブの至適用量の決定のためには人種差を含めたイマチニブの代謝に関わる要因の検索とともに長期の前方向試験が今後必要である。一方、CML207 試験では、より高い有効性を求めて積極的な増量の有用性の検証のため第 III 相試験を行っている。さらに第 2 世代の ABL チロシンキナーゼ阻害薬の開発が進み、近く臨床使用も可能となる。これらの薬剤はイマチニブ耐性例にも有効であることからイマチニブに対し効果不十分な場合、イマチニブ増量、あるいは新規薬剤への変更をどの様な基準で行うかが今後の課題となる。第 2 世代薬剤においては ABL 遺伝子の変異部位により感受性に差がある。またイマチニブの血中濃度の測定では同一用量でも個体差が大きいが、血中濃度の低い群では有効性が有意に低い事が報告されている。従って今後の試験においては BCR-ABL mRNA の分子モニタリングに加えて、イマチニブ耐性例、不耐容例では BCR-ABL 変異解析、血中濃度測定も行う必要がある。

## E. 結論

CML202 試験の観察期間中央値 3 年の中間解析では、日本人 CML 患者に対する有効性は欧米と同等以上であるとともに、300mg の低用量でも十分である可能性が示唆された。イマチニブの至適投与量、投与方法については 1 日 400mg 連日が標準とされるが、まだ未解決な点も多い。本研究班ではこの点を解明するため、CML202 改正試験による増量規準の確立、間歇投与試験による至適維持用量の決定、さらに CML207 試験では積極的増量による有効性の検討を行っている。同時に BCR-ABL 遺伝子の分子モニタリング、変異解析、イマチニブ血中濃度の測定を行う事により、きめ細かな個別の至適用量決定が可能になる事が期待される。

## F. 健康被害情報

重篤な健康被害はなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohnishi K. PML-RARalpha inhibitors (ATRA, tamibaroten, arsenic trioxide) for acute promyelocytic leukemia. *Int J Clin Oncol.* 2007;12:313-7.

2. Fujisawa S, Ohnishi K, et al. Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59:485-493.

3. Yoshida H, Ohnishi K, et al. PML-retinoic acid receptor alpha inhibits PML IV enhancement of PU.1-induced C/EBPepsilon expression in myeloid differentiation. *Mol Cell Biol.* 2007;27:5819-5834.

4. Fujisawa S, Ohnishi K, et al. A variant transcript, e1a3, of the minor *BCR-ABL* fusion gene in acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2008;87:184-188.

5. Sugimoto Y, Ohnishi K, et al. HOXA10 expression induced by Abl kinase inhibitors enhanced apoptosis through PI3K pathway in CML cells. *Leuk Res.* 2008. Jan 9; [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

1. Ohnishi K et al. Lower Dose of Imatinib Provides Outcomes Similar to the Standard

Dose Imatinib in Japanese Patients with Early Chronic-Phase CML: The Interim Analyses of JALSG CML202 Study. *Blood* 110:316a, 2007 (American Society of Hematology 49th Annual Meeting, 2007)

2. Okinaka K, Ohnishi K, et al. Elevated FoxM1 Expression Promotes Cell Cycle Progression by Induction of KIS Expression and Contributes to the Development of Leukemia Cells. *Blood* 110:271a, 2007 (American Society of Hematology 49th Annual Meeting, 2007)

3. Yamakage N, Ohnishi K, et al. Cell Cycle Features and Quantitative Alteration of Target Molecules of Malignant B Cells Treated with Inotuzumab Ozogamicin (CMC544) Alone or in Combination with Rituximab. *Blood* 110:698a, 2007 (American Society of Hematology 49th Annual Meeting, 2007)

4. Takeshita A, Ohnishi K, et al. Reduced Effect of Inotuzumab Ozogamicin (CMC544) on P-Glycoprotein Positive Malignant B Cells and Its Restoration by Multidrug Resistance Modifiers. *Blood* 110:702a, 2007 (American Society of Hematology 49th Annual Meeting, 2007)

## 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

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 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3名よりなる効果・安全性評価委員会において、プロトコルが適切で安全性が確保されているか否かや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、また phase I study における次レベルへの移行の可否を判定した。本年度も、いくつかのプロトコル実施中に重大問題の発生はなかった。

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引き続き設置した。

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、各施設の研究実施責任者より報告を受け、必要があれば3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し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。

(倫理面の配慮)

効果・安全性の評価においては、特に倫理的に問題があるか否かを注意深く評価する。

C. 研究結果

- 1) 進行中の ALL202、APL204、AML206-IDR-Phase I、AML206-DNR-Phase I、CML202-Ext、CML202-LyBC、CML207、MDS206、GML206、APL205R ならびに FLAGM につき、各プロトコル実施任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なかった。

2) AML206-DNR-Phase I study において、レベル1の3例が終了した時点で、レベル2への移行が可能か否かの判定を研究実施責任者より依頼され、報告された有害事象をメール討議により検討し、dose-limiting toxicity はないことより、レベル2へ移行することを承認した。

3) 現在プロトコルを作成段階の 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、phase I study における次レベルへの移行の可否、さらには結果解析の科学性を評価した。

#### F. 研究発表

Wakui M, Ohno R, et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol*. 2008 Feb 7; [Epub ahead of print]

Yanada M, Ohno R, et al. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. *Haematologica*. 2008; 93(2):287-90.

Miyawaki S, Ohno R, et al. Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol*. 2007; 86(4):343-7.

Guo XL, Ohno R, et al. Expression and mutation analysis of genes that encode the Myc antagonists Mad1, Mxi1 and Rox in acute leukaemia.

Leuk Lymphoma. 2007; 48(6):1200-7.

Asou N, Ohno R, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. Blood. 2007; 110(1):59-66.

Zembutsu H, Ohno R, et al. Prediction of risk of disease recurrence by genome-wide cDNA microarray analysis in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. Int J Oncol. 2007;31(2):313-22.

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(1):31-41.

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(3):213-9.

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. 2007; 31(7):907-14.

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(4):485-93.

## 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 金沢大学大学院医学系研究科 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行った AML201 試験は症例登録が終了し、予後情報について経過観察中である。今年度は CBF 白血病について subset 解析を行った。全登録例 1057 例中 CRF 白血病は 245 例（23%）であり、完全寛解率は 94%であった。初診時の白血球数と骨髄中の芽球割合から計算される WBC Index を用いると t(8;21)白血病は予後の有意に異なる 3 群に分類され、シタラビン大量療法は予後中間群に効果のあることが示唆された。

AML201 試験は 2008 年春に追跡調査を行い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略を構築し、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。

AML201 プロトコールでは、寛解導入療法において本邦で従来から用いられている（欧米よりも多い）投与量のダウノルビシン（DNR、intensified DNR, iDNR）と標準量のイダルビシン（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。

寛解後療法においては、欧米で一般的なシタラビン（Ara-C）大量療法（HD-AC 療法）とわが国で伝統的に用いられている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。

初回寛解導入療法は IDR（12mg/m<sup>2</sup>、3日間）+Ara-C（100mg/m<sup>2</sup>、7日間）の sIDR 療法を行う A 群と DNR（50mg/m<sup>2</sup>、5日間）+Ara-C（100mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、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。

平成17年12月に目標症例数を超えたため登録を終了し、経過観察中である。今年度はHD-AC療法の効果が最も期待されるCBF白血病についてsubset解析を行った。

インターネット登録システムはrelational database management systemのFileMaker Server 8 Advancedを使用し、Web applicationはExtensible Stylesheet Language Transformations (XSLT) technologyにJavaScriptを併用する方式を使用している。今年度は新たに「Ph陽性白血病におけるBCR-ABL遺伝子変異解析研究 (BCR-ABL-100)」、「研究参加施設に新たに発生する全AML、高リスクMDS症例を対象とした5年生存率に関する観察研究 (前向きコホートスタディー) (CS-07)」および「CMLにおけるイマチニブの標準的増量法と積極的増量法の比較試験」(CML207)」について登録システムを作成した。また、MDS206およびMDS206Gプロトコールの登録システムを再整備した。

昨年度より開始したALL202、APL204およびCML202プロトコールでの定期的なデータモニタリングに加えて、今年度より開始されたCML20プロトコールにおいてreal time monitoringを開始した。具体的にはプロトコールに規定された定期的な検査の案内を行うことと未記入データの随時チェックを行い、該当する施設へ電子メールにて連絡する作業である。

#### (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計画されている。これまでに実施した施設監査において、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しており、説明・同意文書の保存も行われていることが確認された。

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

AML201プロトコールは研究開始から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。この調査に基づいてHD-AC療法の効果が最も期待されるCBF白血病(核型t(8:21)およびinv(16))について解析した。

適格例1057例中CBF白血病は245例(23%)であった。t(8:21)白血病は193例(18.3%)で年齢の中央値は44才、附加的染色体異常が59%に認められ、完全寛解率93%、4年生存率65%であった。inv(16)白血病は52例(4.9%)で年齢の中央値は41.5才、附加的染色体異常が39%に認められ、完全寛解率



98%、4年生存率77%であった。

CBF Leukemiaにおける寛解後療法の成績は、48ヶ月予測無再発生存率がC群57.7%およびD群44.3% ( $p=0.127$ )、48ヶ月予測総生存率がそれぞれ79.4%および66.5% ( $p=0.087$ )であり、有意差を認めていない。

t(8;21)白血病における寛解後療法の成績は、48ヶ月予測無再発生存率がC群57.4%およびD群45.4% ( $p=0.30$ )、48ヶ月予測総生存率がそれぞれ74.4%および67.5% ( $p=0.199$ )である。inv(16)白血病では、48ヶ月予測無再発生存率がC群59.2%およびD群42.0% ( $p=0.265$ )、48ヶ月予測総生存率がそれぞれ100%および55.1%である。48ヶ月予測無再発生存率では両者に差がない(それぞれ52.4%、51.5%、 $p=0.784$ )が、48ヶ月予測総生存率は有意にinv(16)白血病が上回っていた(それぞれ65.2%、77.0%、 $p=0.033$ )。

初診時白血球数( $\times 10^3/\square$ ) $\times$ 骨髄中芽球比率(%)から計算されるWBC Indexを用いるとt(8;21)白血病の予後を判別することが可能であると報告されている。WBC Indexはlow(2.5未満)で予後良好群、intermediate(2.5以上20.0以下)で予後中間群およびhigh(20より大きい)で予後不良群とするものである。これに基づいて解析を行なった。

t(8;21)白血病の48ヶ月予測無再発生存率は、WBC Indexのlow(81.4%、53例)、intermediate(46.5%、104例)およびhigh(17.8%、19例)で3群に有意に分類することが可能であった( $p<0.0001$ )。48ヶ月予測総生存率においても、WBC Indexのlow(88.4%、58例)、intermediate(62.0%、111例)およびhigh(27.4%、22例)で3群に有意に分類することが可能であった( $p=0.0001$ )。

inv(16)白血病においても同様の傾向が認められ48ヶ月予測無再発生存率は、WBC Indexのlow(76.9%、14例)、intermediate(54.7%、16例)およびhigh(35.1%、21例)であり( $p=0.0981$ )、48ヶ月予測総生存率は、WBC

Indexのlow(100%、14例)、intermediate(84.7%、17例)およびhigh(27.4%、21例)であった。

t(8;21)白血病と寛解後療法の関係を解析すると、WBC Indexのlowおよびhigh群では48ヶ月予測無再発生存率にC群とD群では差がない(それぞれ、82.5%と80.4% ( $p=0.847$ )および15.6%と18.2% ( $p=0.741$ ))が、intermediate群では48ヶ月予測無再発生存率(それぞれ53.1%、34.0% ( $p=0.181$ ))および48ヶ月予測総生存率(それぞれ74.6%、61.1% ( $p=0.118$ ))と若干の差を認めた。

昨年度から開始した定期的なデータモニタリングは、その効果が十分でないため、プロトコル遂行上の必須の項目やprimary endpointにかかわる項目などに焦点を当ててモニタリングを行うように改めた。しかし、データの請求に対する反応は悪く、30%程度の入力しか行われなかった。CML207において採用したreal time monitoringに対する反応は良好で、計画された検査が順調に行われ、その結果に基づいて治療計画が見直されていることをモニタリングにより確認することが可能であった。

#### D. 考察

AML201プロトコルは症例集積期間4年、予後観察期間2年を経て、本年中に最終解析が行われる予定である。

CBF白血病は予後良好で、HD-AC療法の効果が最も期待される病型であると考えられていたが、HD-AC療法および従来の寛解後療法に対してきわめて反応性の乏しい一群を抽出することが可能となった。すなわち初発時白血球数が多く、骨髄での芽球比率が高いためにWBC Indexが高値となる患者ではきわめて予後が悪く、化学療法の効果が期待できないことが明らかとなった。このような症例では早期の造血幹細胞移植の適応があると思われる。また、これらの症例とCBF白血病における予後不良

因子として注目されている c-kit 遺伝子異常との関係も注目される。一方、WBC Index の低い症例ではHD-AC療法および従来の寛解後療法ともに高い効果を示し、WBC Index 中間群ではHD-AC療法の効果が勝る可能性が示唆されており、追跡調査の結果が注目される。

昨年度から開始した定期的なデータモニタリングは、その効果が十分でないため、プロトコル遂行上の必須の項目や primary endpoint にかかわる項目などに焦点を当てると共に、タイムリーなデータモニタリングを行うようにさらに工夫が必要である。この作業はデータセンターに対する負担が大きく、多大な困難を伴う。Real time monitoring を可能とするためには、データ入力プログラムに改良を加えて、データ入力時の論理チェックならびにデータベース内での論理チェックを徹底することにより、データセンターの作業を軽減するように工夫する必要がある。また、データ入力に対して何らかの incentive を与える事も検討する必要がある、来年度からの施行を計画している。

## 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終了し、経過観察中である。2008 年度に最終解析を行い、結論を得る予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

大竹茂樹

CBF白血物の治療指針

血液・腫瘍科. 2007, 55(2): 170-178.

Asou N, Ohtake S, et al.

A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study.

Blood. 2007, 110(1): 59-66.

大竹茂樹

JALSG AML201試験-中間解析の結果-

血液・腫瘍科. 2007, 55(5): 593-600.

大竹茂樹

血液リンパ系腫瘍治療の進歩 急性骨髄性白血病

癌と化学療法. 2007, 34(13): 2175-2179

Okumura H, Ohtake S, et al.

Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs?

Int J Hematol. 2007, 86(4): 369-73.

寺崎靖, 大竹茂樹, ほか

放射線療法とrituximab単剤療法が奏効した膀胱原発 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT)リンパ腫

臨床血液. 2008, 49(1): 30-34

Yanada M, Ohtake S, et al.

Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy.

Haematologica. 2008, 93(2): 287-90.

Wakui M, Ohtake S, et al

Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol.

Int J Hematol. 2008, 87(2): 144-151.

## 2. 学会発表

大畑欣也, 大竹茂樹, ほか

臍帯血移植後生着不全:希望はあるか?

第69回日本血液学会総会・第49回日本臨床血液学会総会合同総会 (横浜)

臨床血液. 2007, 48(9): 969

大西一功, 大竹茂樹, ほか

イマチニブによる慢性期慢性骨髄性白血病に対するJALSG CML202試験中間解析結果

第69回日本血液学会総会・第49回日本臨床血液学会総会合同総会 (横浜)

臨床血液. 2007, 48(9): 944

Ohnishi K, Ohtake S, et al.

Lower Dose of Imatinib Provides Outcomes Similar to the Standard Dose Imatinib in

Japanese Patients with Early Chronic-Phase CML: The Interim Analyses of JALSG CML202 Study.

American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December, 2007

Yanada M, Ohtake S, et al.

Factors Associated with Relapse-Free Survival in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Imatinib-Combined Chemotherapy.

American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December, 2007

## 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 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（ALL202-0）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。2007 年 12 月時点で、試験の目標症例数、100、120、240 例に対して、それぞれ 100、111、241 例の登録症例があり、目標症例数をほぼ達成している。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安全で有効な治療法であることは既に報告したが、今回の解析から、再発リスクに関わる因子として、付加的染色体異常が重要であることが明らかになった。

#### 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の特徴である。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（ALL202-0 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。

##### 2) 選択基準・治療方法はすでに発表した昨年

の報告書と変更はない。

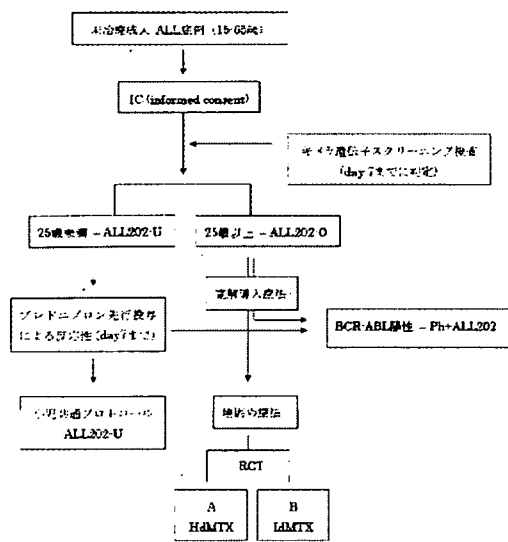


図1. ALL202 試験のフローチャート

### 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 年半の延長を行っている。

ALL202-0 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を行っている。

4) 倫理面への配慮・ヒトゲノム/遺伝子解析研究についても変更はない。

### 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。イマチニブ併用療法の有意についてはすでに報告した ( $p=0.0056$ ,  $p<0.0001$ : 図2)。生存者のフォローアップが中

央値 26.7 ヶ月、最大 52.5 ヶ月の時点で、CR を得た患者 77 例中 28 例が再発した。2 年での再発無し生存率は 50.5% であった。多変量解析では、 $t(9;22)$  以外の染色体異常 (付加的染色体異常) の存在が再発リスクを高める最も重要な因子 (ハザード率 2.8 倍  $P=0.027$ ) であり、白血球数 (HR 1.12  $p=0.052$ ) は有意とはならなかった。付加的染色体異常には、Double Ph chromosome、 $abn(9p)$ 、monosomy 7、trisomy 8 などが含まれた。

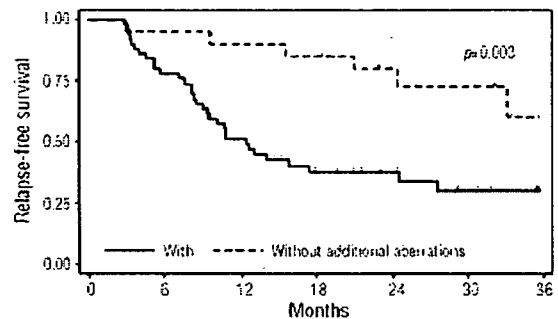


図2. Ph 陽性 ALL 患者における、付加的染色体異常有り群となし群での再発無し生存率 (RFS) 曲線

ALL202-U 試験、ALL202-0 試験は 2007 年 12 月の時点でそれぞれ 111 例、241 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。

すでに 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を報告しているが、そのうち約半数は 2 年以内に再発している。この再発リスクに関係する因子を多変量解析で分析したところ、最も重要な因子は付

加的染色体異常であった。従って、付加的染色体異常の有無は Ph 陽性 ALL における寛解後治療の選択に大きな影響を及ぼすであろう。

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。今回は、Ph 陽性 ALL の新たな再発因子が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 学会発表

2007 年 12 月 10 日 アメリカ血液学会 ポスター

Masamitsu Yanada, Jin Takeuchi, Isamu Sugiura, et al. Factors Associated with Relapse-Free Survival in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Imatinib-Combined Chemotherapy.

##### 論文発表

Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. *Haematologica* 2008;93:287-290.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 准教授

研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)臨床研究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MDS200, ALL97, ALL202+Phに加えて、現在症例登録中のALL202, APL204 プロトコル症例を対象として実施した。また、第一相試験AML206-PIのデータマネジメントも担当した。AML97最終解析並びにMDS200論文化のための解析補助を実施した。

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では、データの信頼性が担保された、倫理的且つ安全な臨床試験を実施する必要がある。成人白血病を対象とする臨床試験グループであるJALSGにおいても、臨床試験データ信頼性の更なる向上が必要であると同時に、多数例を対象とするため、試験の安全性をいかに担保するかも重要である。試験の安全性の程度は臨床試験の内容、特に安全性が試験の主要評価項目となるかどうかは試験の相によって大きく異なる。新たな治療法の安全性検討を主たる目的とする第一相試験においては、発生する有害事象に対するより一層の配慮が求められる。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た。

約200もの多数の施設が参加するJALSG研究においては臨床試験における施設間格差をどのように縮めるかがグループ全体の質の向上に欠かせない。JALSGでは登録症例の病型中央診断を行うことで診断の信頼性を確保するとともに、中央診断を施設にフィードバック

することで施設間の診断格差をなくす試みを行っている。

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ルにおいてはプロトコル小委員会の解析を主に統計解析部分において補助している。

B 研究方法

(1) 病型中央診断

JALSGプロトコルに登録される症例について、各施設より郵送された未染末梢血スミア、骨髄スミア標本を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。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。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の対象としたJALSG

プロトコールはすでに登録が終了した MDS200、ALL97、ALL202+Ph 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対象としている。ALL202+Ph はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する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。一部のデータは試験終了後に紙ベースの CRF を用いて収集された。以上の 3 プロトコールでは収集されたデータについてセントラルモニタリングを実施し、不明点、矛盾点は施設へ連絡して確認訂正を行った。特に ALL202+Ph では、主たる解析の一つを実施するためのデータ固定作業を行った。

試験進行中の遅滞無きデータ収集は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、登録され、試験治療が進行中の症例を対象にセントラルモニタリングを実施した。

さらに、第一相試験 AML206-P1 を対象にデータマネージメントを行った。

### (3) 有害事象報告書の取り扱い

新たな有害事象報告体制に定められた手順に従い、有害事象報告のファイリングを行った。

### (4) 統計解析補助

データ固定が終了した ALL97 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

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、収集されたものについては最終的に全例の中央診断を確定した。白血病形態診断の格差を改善する目的で中央診断結果を各施設にフィードバックしている。診断根拠となった骨髄写真とその所見を、インターネットを通じて希望施設に提供するもので、これまでに 287 例にフィードバックを行った。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

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 162 例のデータを含めてセントラルモニタリングが実施された。114 例において何らかのデータ不整合が見つかった。そのうち 95 例については CRF に記載されているデータを再度確認する必要があると判断された。現在見直し作業中である。

ALL202+Ph プロトコールでは、第二相試験としての生存率解析が行われる時期に当たるため、生存を含めたセントラルモニタリングを実施した。症例毎のデータにデータセンターからのコメントを添付して施設へ連絡し、データの追加・確認・訂正を促した。新たに入力されたデータをもってデータ固定とした。現在小委員会によって解析が行われている。

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 (フィラデルフィア染色体陰性) 354 例のなかで、これまでに 334 例 (88 施設分) に対して、APL204 では、登録数 192 例のなかで 156 例 (65 施設) に対して、試験の主要目的に関わる重要データを抽出し、症例毎にセントラルモニタリングを実施した。また、疑問点、不明な点があるデータについてはデータセンターのコメントを添付して施設へ連絡し、インターネットによるデ



ータの追加・確認・訂正をお願いした。施設よりの回答は未だ不十分な点があり、今後回答率の向上が課題である。Ph+ALL202 プロトコルでは主要目的である生存率解析のためにセントラルデータモニタリングを行い、データの更新、確認を実施した。このデータは小委員会へと提出し解析に用いられている。

再発・難治例を対象とした第一相試験 AML206・PI のダウノマイシン投与群についてデータマネジメントを分担担当した。この試験では症例数が少ないため、紙ベースの CRF を作製した。現時点までに 6 例が登録され、全例に対して試験治療が実施されている。回収されたデータはデータセンター長崎に郵送され、データベースに入力した。その後、有害事象を中心にモニタリングを実施し、データの不明・不整合点については Data Query Form (DQF) を発行して確認作業を行った。さらに、試験進行の判断をおおぐために効果安全性評価委員会に提出する資料として有害事象などの一覧表を作成した。

### (3) 有害事象報告体制

各プロトコ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、新たに定められた報告用紙、報告方法によって収集された。それらはデータセンターにてファイルされた。

### (4) 統計解析補助

MDS200、並びに AML97 においては論文執筆に必要な統計解析、図表の作成を行いプロトコル小委員会へ提出した。更に追加解析の依頼があり、実施した。

## D. 考察

今期は、データセンターの機能の中でもデータモニタリングに重点を置いて活動を行った。進行中の臨床研究の質を保證するには、on-time で実施されるモニタリングが不可欠である。更にこれは安全性の確保、ひいては倫理的な試験実施にもつながる。第三相試験では、

プロトコル毎に主要評価項目へと繋がる重要データを選択し、それらを中心にセントラルモニタリングを実施した。これによって遅滞なくデータが更新されることを期待したが、施設からの反応は十分とは言えず、今後さらなる改良が必要である。また、第一相試験のモニタリングを初めて実施した。DQF によって試験データの確認を行うなど、慎重な検討を続けている。まだ試験は進行中であるが、効果安全性評価委員会での審査資料作成も行き、システムとしては試験遂行に大きな問題は生じていない。しかし一方で第一相試験に必要なデータセンターの労力が大きなものであることも明らかとなり、複数の第一相試験を並行して実施することは現状のデータセンター機能では困難を伴うと考えられた。グループ全体としての問題点であると思われる。

モニタリングの具体的な目標をどこに設定するかは、試験の相、目的によって変わるが、主要評価項目が正しく、且つ安全に評価できることが最も重要である。一方で限られた時間と人員の中で最大限の効果を得る必要もある。プロトコル作製時より十分考えられ、準備されたモニタリング体制が不可欠である。

JALSG データセンターは金沢大学と長崎大学の 2 カ所で役割を分担している。今後も両者が協力し、十分な連絡を取りつつ効率の良い分業を行うことで、充実したデータセンター機能を発揮してゆきたい。

中央診断小委員会との共同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おり、すでに 20 年の歴史を持つ。現在実施中の中央診断のフィードバックが施設の診断の質の向上、さらには施設間格差の是正に繋がっているのか、今後検証していく必要がある。

臨床試験実施に必要な信頼性、倫理性と科学性を担保することは臨床研究グループの使命である。更にその結果は正確に早く報告されねばならない。各施設に対する教育、施設毎の質の向上が求められていると考える。

## E. 結論

JALSG-ALL97、MDS200、ALL202+Ph プロトコール症例に対するデータマネージメントを実施した。ALL202、APL204 プロトコールに対してはセントラルモニタリングを実施した。また、第一相試験 AML206-PI のデータマネージメントを分担担当した。MDS200、AML97 においては論文作成のための統計解析を行った。さらに、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

Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol.

Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, et al. International Journal of Hematology, in press.

Expression of myeloperoxidase enhances the chemosensitivity of leukemia cells through the generation of reactive oxygen species and the nitration of protein. Sawayama Y, Miyazaki Y, et al. Leukemia, in press

Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of the Myelodysplastic syndromes. Matsuda A, Miyazaki Y, et al. Clinical Leukemia, in press

Initiation of breastfeeding within 120 minutes after birth is associated with breastfeeding at four months among Japanese women: A self-administered questionnaire survey. Nakao Y, Honda S, et

al. Int Breastfeed J. 2008; 3: 1

Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. Yanada M, Miyazaki Y, et al. Haematologica. 2008; 93:287-290.

Donor-derived DNA in fingernails among recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Imanishi D, Miyazaki Y, et al. Blood. 2007; 110:2231-2234.

Small number of HTLV-1 positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. Yamasaki R, Miyazaki Y, Honda S, et al. Leukemia. 2007 Jun;21(6):1212-7.

Effects of volunteering at welfare facilities in Japanese senior citizens on their own well-being. Shono I, Honda S, et al. Acta Med Nagasaki, 52, 45-51, 2007

Inequality and unwillingness to care for people living with HIV/AIDS: a survey of medical professionals in Southeast China. Cai G, Honda S, et al. AIDS Patient Care STDS, 21, 593-601, 2007

Fear of falling among community-dwelling elderly women receiving visiting nursing services in Japan. Takai K, Honda S, et al. Acta Med Nagasaki, 52, 7-11, 2007  
Percutaneous radiofrequency ablation and

transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: Rate and risk factors for local recurrence. Murakami T, Honda S, et al. Cardiovasc Intervent Radiol, 30, 696-704, 2007

Upstaging by vessel invasion improves the pathological staging system of non-small cell lung cancer. Tsuchiya T, Honda S, et al. Chest, 132, 170-177, 2007

Stage IA non-small cell lung cancer: Vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. Tsuchiya T, Honda S, et al. Lung Cancer, 56, 341-348, 2007

Comparative laboratory study on the reaction of Aedes aegypti and Aedes albopictus to different attractive cues in a mosquito trap. Kawada H, Honda S, et al. J Med Entomol, 44, 427-432, 2007

Influence of work duration or physical symptoms on mental health among Japanese visual display terminal users. Ye Z, Honda S, et al. Ind Health, 45, 328-333, 2007

Self-perceived oral health status and influencing factors of the elderly residents of a peri-urban area of La Paz, Bolivia. Ugarte J, Honda S, et al. Int Dent J, 57, 19-26, 2007

Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia

according to the FAB classification. Matsuda A, Miyazaki Y, et al. Leukemia 21 :678-686, 2007

Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in practical setting for cases with chronic myelogenous leukemia of both newly diagnosed and previously treated: A study in Nagasaki prefecture, Japan.

MatsuoE, Miyazaki Y, et al. International Journal of Hematology 85:132-139, 2007

Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome.

Yanada M, Miyazaki Y, et al. European Journal of Haematology 78:213-219, 2007.

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.

Yanada M, Miyazaki Y, et al. Leukemia Research. 2007 Jul;31(7):907-14

#### 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。手順に従い7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、改善すべき点があることが判明した。

各地域に監査経験施設が増えてきたので、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。引き続き成人白血病治療共同研究グループ(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作業を加速させる。

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6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。