

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（朝長班）  
 厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業  
 『多施設共同研究に登録された白血病の検体収集と中央保存システムの確立に関する研究』班（直江班）  
 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（大西班）

### 平成20年度第1回合同班会議プログラム

日時：平成20年6月21日（土）10：00～15：55

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3階講堂

#### 《午前の部 10：00～12：10》

10：00～10：10 班長挨拶 朝長 万左男先生、直江 知樹先生、大西 一功先生

10：10～11：00 座長：麻生 範雄先生

\*（ ）は発表+質疑応答時間

1. 単糖骨格由来合成化合物の抗白血病効果について（15分）

中村 悟己、大西 一功（浜松医科大学 第三内科、腫瘍センター）

2. 転写因子異常による難治性白血病の分子病態（20分）

今井 陽一、荒井 俊也、合山 進、島辺 宗健、西本 菜穂子、市川 幹、黒川 峰夫  
 （東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科）

3. イダルビシンのカルボニル還元酵素誘導による pharmacokinetic self-potentialiation（15分）

岸 慎治、山下 太郎、山内 高弘、福島 俊洋、上田 孝典  
 （福井大学医学部血液・腫瘍内科、金沢医科大学血液・リウマチ膠原病内科）

11：00～11：50 座長：黒川 峰夫先生

4. WT1 ペプチドワクチンの血液悪性疾患に対する長期投与例（20分）

杉山 治夫、坪井 昭博、西田 純幸、岡 芳弘、保仙 直毅、白方 俊章、尾路 祐介  
 （大阪大学大学院医学系研究科）

5. AML97 登録症例における染色体異常と臨床像（15分）

滝 智彦、染色体、データセンター、AML97 委員会（京都府立医科大学 分子診断・治療センター）

6. European Leukemia Net における APL・AML のガイドライン作成の動き（10分）

直江 知樹（名古屋大学大学院医学系研究科）

7. AML206-Phase I study の進捗状況について（5分）

薄井 紀子（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）

11：50～12：10 座長：栗山 一孝先生

8. JALSG-CS-07 研究の進捗状況について（5分）

宮崎 泰司（長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液内科）

9. APL204 プロトコールの進捗状況について（10分）

品川 克至（岡山大学 血液・腫瘍内科）

10. ALL202 プロトコールの進捗状況について（5分）

早川 文彦（名古屋大学医学部 血液内科）

#### 《昼食休憩 12：10～13：10》

《午後の部 13:10-15:55》

13:10-13:40 座長:栗山 一孝先生

11. Ph-ALL202 試験再発例における BCR-ABL 変異の後方視的解析 (5分)  
矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科)

12. 次期 Ph+ALL207IMA について (25分)

秋山 秀樹 (都立駒込病院 内科)

13:40-14:20 座長:宮脇 修一先生

13. イマチニブ治療中の CML 患者における Plasma inhibitory activity の検討 (10分)  
清井 仁 (名古屋大学医学部附属病院 難治感染症部)

14. CML207 プロトコルの進捗状況、RQ-PCR, Amp-CML, 血中濃度について (15分)  
宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院 内科)

15. CML BCR-ABL 変異解析, CML202 血中濃度測定について (5分)  
大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)

16. 慢性骨髄性白血病治療中止後の細胞遺伝学的完全寛解維持例 5 例と再発例 4 例の解析 (10分)  
白杵 憲祐 (NTT 東日本関東病院 血液内科)

14:20-14:35 座長:大竹 茂樹先生

17. 間歇投与によるイマチニブ減量プロトコル (CML-DR1) 試験について (10分)  
矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科)

18. MDS206 プロトコルの進捗状況について (5分)  
松田 光弘 (PL 病院 内科)

《休憩: 14:35-14:50》

14:50-15:25 座長:大竹 茂樹先生

19. 再発及び難反応性急性骨髄性白血病に対する FLAGM 療法の治療成績について (10分)  
初見 菜穂子、宮脇 修一 (済生会前橋病院 白血病治療センター)

20. 次期 GML プロトコルについて (5分)  
伊藤 良和 (東京医科大学 血液内科)

21. 支持療法アンケート集計結果 (20分)  
藤田 浩之 (横浜市立大学附属病院 リウマチ・血液・感染症内科)

15:25-15:55 座長:大西 一功先生

22. AML201 検体と今後の検体保存について (検体保存・付随研究委員会活動報告) (10分)  
麻生 範雄 (熊本大学大学院医学薬学研究部 血液内科)

23. JALSG Leukemia Meta-Database の作成について (5分)  
大竹 茂樹 (金沢大学大学院医学系研究科)

24. モニタリングレポートについて (10分)  
宮崎 泰司 (長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液内科)

25. CRF 入力支援について (5分)  
大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班(朝長班)  
厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業

『多施設共同研究に登録された白血病の検体収集と中央保存システムの確立に関する研究』班(直江班)  
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(大西班)

## 平成20年度第2回合同班会議プログラム

日時：平成20年12月13日(土) 10:00-16:03

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3階講堂

### 《午前の部 10:00-12:10》

10:00-10:10 班長挨拶 朝長 万左男先生、直江 知樹先生、大西 一功先生

10:10-10:55 座長：朝長 万左男先生

\* ( ) は発表+質疑応答時間

1. 白血病細胞増殖を制御する低分子化合物合成とその基礎的研究 (15分)

中村 悟己、大西 一功(浜松医科大学 第三内科、腫瘍センター)

2. Dasatinib 耐性 CML 細胞株の樹立 (15分)

岡部 聖一、田内 哲三、大屋敷 一馬(東京医科大学 内科学第一講座)

3. BCR-ABL 過剰発現培養白血病細胞におけるイマチニブ耐性の克服 (15分)

山内 高弘、上田 孝典(福井大学医学部 血液・腫瘍内科)

10:55-11:25 座長：麻生 範雄先生

4. ABL キナーゼ阻害剤を中心とした難治性造血器腫瘍の分子標的療法の開発 (15分)

田内 哲三、大屋敷 一馬(東京医科大学 内科学第一講座)

5. 転写因子異常による難治性白血病の分子病態 (15分)

今井 陽一、中川 正宏、荒井 俊也、合山 進、島辺 宗健、西本 菜穂子、市川 幹、黒川 峰夫  
(東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科)

11:25-12:10 座長：黒川 峰夫先生

6. MOZの急性骨髄性白血病における役割 (15分)

勝本 拓夫(国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部)

7. AMLにおけるラミニン受容体発現の意義 (15分)

安東 恒史、朝長 万左男(長崎大学 原研内科)

8. 急性白血病における microRNA の発現異常 (15分)

山形 哲也、三谷 絹子(獨協医科大学 内科学(血液))

### 《昼食休憩 12:10-13:10》

### 《午後の部 13:10-16:03》

13:10-13:42 座長：栗山 一孝先生

9. 検体収集班の報告およびゲノム CGH 研究提案 (10分)

直江 知樹(名古屋大学)

10. CML に対するグリベック併用 WT1 ペプチド免疫療法の第 I/II 相臨床研究 (15分)

杉山 治夫、尾路 祐介、岡 芳弘(大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学)

11. AML206 進捗状況について (7分)  
薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科)

13:42-14:26 座長:宮脇 修一先生

12. AML201 プロトコルの解析結果について (10分)  
大竹 茂樹 (金沢大学医薬保健研究域保健学系)
13. 次期 AML プロトコルについて (10分)  
清井 仁 (名古屋大学医学部附属病院 難治感染症部)
14. APL204 プロトコルの進捗状況について (7分)  
品川 克至 (岡山大学医学部・歯学部附属病院)
15. ALL202 プロトコルの進捗状況について (7分)  
早川 文彦 (名古屋大学医学部 血液内科)
16. 次期 ALL プロトコルについて (10分)  
竹内 仁 (日本大学 血液膠原病内科)

《休憩:14:26-14:40》

14:40-15:19 座長:竹内 仁先生

17. CML207 プロトコルの進捗状況について・RQ-PCR について (7分)  
宮村 耕一 (名古屋第一赤病院)
18. CML-DR1(イマチニブ間歇投与プロトコル) 試験について (10分)  
矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科)
19. イマチニブ抵抗性 CML プロトコルについて (10分)  
藤巻 克通 (藤沢市民病院 血液膠原病内科)
20. CML202 血中濃度測定について (5分)  
大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)
21. MDS206 プロトコルの進捗状況について (7分)  
松田 光弘 (PL病院 内科)

15:19-16:03 座長:大西 一功先生

22. GML208-P1 プロトコルについて (10分)  
伊藤 良和 (東京医科大学 血液内科)
23. JALSG-CS-07 研究の進捗状況について (7分)  
宮崎 泰司 (長崎大学 原研内科)
24. アスペルギローシス調査研究について (10分)  
吉田 稔、支持療法委員会 (帝京大学溝口病院 血液内科)
25. 検体保存・付随研究委員会活動報告(2008) (10分)  
麻生 範雄 (熊本大学 血液内科)
26. JALSG データセンター報告 (7分)  
宮崎 泰司 (長崎大学 原研内科)

# Biology and Clinical Implication of Epigenetics in Leukemia & MDS

## —Tomonaga Commemorative Symposium—

日時：平成20年12月14日（日）8：50—12：30

場所：名古屋大学 鶴友会館

開会の辞：大野 竜三

(質疑10分を含む)

1. Stephen Nimer, MD (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

司会：直江 知樹

8：50—9：40

2. 岩間 厚志先生 (千葉大学大学院医学研究院)

9：40—10：30

司会：宮脇 修一

(休憩 10:30—10:40)

3. Hwei-Frang Tien, MD (National Taiwan University Hospital)

司会：大西 一功

10：40—11：30

4. Lewis R. Silverman, MD (Mount Sinai School of Medicine)

司会：三谷 絹子

11：30—12：30

閉会の辞：朝長 万左男

主催：厚生労働省研究班

「成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究」班 (研究代表者 朝長万左男)

「多施設共同研究に登録された白血病の検体収集と中央保存システムの確立」班 (研究代表者 直江知樹)

「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 (研究代表者 大西一功)

共催：日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG)

## 第13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21年2月21日（土）11：00～13：05

場所：東京

司会：竹内 仁先生、秋山 秀樹先生

I. 第13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. 改訂臨床研究に関する倫理指針 解説：  
国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部長  
藤原 康弘先生  
11:05-12:05

III. ASH2008 報告：  
Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myelogenous  
Leukemia (AML). Final Analysis of JALSG AML97 Study. 12:05-12:25  
都立駒込病院 坂巻 壽先生

Long-Term Follow-up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing High Dose  
Ara-C Therapy with Conventional Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia  
(AML). 12:25-12:45  
済生会前橋病院 宮脇 修一先生

Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation during First Complete  
Remission Following Imatinib-Combined Chemotherapy in Patients with Philadelphia  
Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. 12:45-13:05  
藤田保健衛生大学 水田 秀一先生



## 新旧対照表と局長通知を対比させると 変わったところを理解しやすいです



## 臨床研究とは(vs. 疫学研究)

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
- ② 介入を伴う研究(①に該当するものを除く。)
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。)や遺伝子発現の「以下」観察研究をいう。

< 範囲 >

1. 「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、漢字、英字、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。

2. 観察研究には以下のものも含む。

- 通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた機体等を利用する研究

(臨床研究に関する倫理指針より)

## 臨床研究に関する倫理指針

(平成20年7月31日全部改正) 施行は2009年4月1日

今回の全面改正の主なポイントは:

1. 倫理審査委員会関係
2. 健康被害に対する補償について
3. 研究者等の教育の機会の確保について
4. 臨床研究計画の事前登録について
5. 臨床研究の適切な実施確保について
6. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について

7. その他、用語等についての必要な改正

それぞれの詳細説明については施行通知を参照

## 1. 倫理審査委員会

診療で得られた患者の診療情報等を用いる研究  
は疫学指針適用か? 臨床指針適用か?(1)

## 観察研究の取り扱い

レトロの研究とアンケート調査

診療で得られた患者の診療情報等を用いる研究  
は疫学指針適用か? 臨床指針適用か?(2)

### 臨床指針改正後

- 診療情報等の利用については両指針ともほぼ同等の記述に
- 疫学指針に非該当のもののみ臨床指針適用か否かを判断することが前提 (指針Q&A)
  - ・ フロスヘクティブに治療の有効性や安全性を確認することを意図した研究は臨床指針が適用 → 倫理審査必要
  - ・ レトロな研究については、以下の考えに基づき整理、判断する
    - 症例数の多寡 集計処理内容 公表の場 → 個別に倫理審査の要不要の判断
    - 症例報告は臨床指針適用外(疫学指針も適用外) → 学会発表しても倫理審査不要
- 観察研究を行う研究者にとって、いづれの指針が適用となっても個々の研究で行うことは実質同じ
  - ・ 臨床指針適用と判断しても、侵襲性がなければ臨床試験登録、重篤な有害事象報告は不要なため(教育の義務の問題は残るが...)

## アンケート調査

### アンケート調査

- 患者を対象としたアンケート調査
  - ・ 疫学指針適用(臨床指針でも同じ)
  - ・ アンケート内容、ボリュームによる心理的負担、時間的負担を考慮し最小限の危険を越えまいと見なせるかを判断 → 超えなければ迅速審査可能
  - ・ 他施設から匿名化したアンケート調査結果を収集する場合でもヒト試料を用いず、被験者の人身的負担も心理的苦痛も伴わない場合 → 「あらかじめ指名する者」による倫理審査委員会への付議の必要性を判断
- 健康人を対象としたアンケート調査(健康に関する意識調査等)
  - ・ 両指針とも対象外(と思われる)
- 研究者を対象とした多施設共同研究計画の立案に必要な各施設の患者状況調査
  - ・ 研究の予備行為であり、研究ではない → 両指針とも対象外



## 倫理審査委員会への付議の必要性

疫学指針に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改正、以下、疫学指針)  
- 第1 基本的考え方 4 研究機関の長の責務 (3) 倫理審査委員会への付議

臨床指針(平成20年7月31日全部改正)

- 第2 研究者等の責務等 3 臨床研究機関の長の責務等  
(4) 臨床研究計画の審査

研究機関の長は、研究者等から3(1)③の許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を聴かなければならない。ただし、次のいずれかに該当する研究計画については、この限りでない。

- 以下の1(2)③

## 倫理審査委員会に付議しなくてよい場合①

① 倫理審査委員会に属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者(②において「あらかじめ指名する者」という。)が、当該研究計画が次に掲げるすべての要件を満たしており、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

ア 他の機関において既に連結可能な化された情報を収集するもの、顔写真を取得するもの、他の個人情報を取り扱わないものであること。

イ 人体から採取された試料を用いないものであること。

ウ 観察研究であって、人体への負荷又は介入を伴わないものであること。

エ 研究対象者の意思に照らして行われている調査であって、その質問内容により研究対象者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。

⇒ ①の「ア～エ」が「かつ」であるため、

この条件は自施設以外で実施するアンケート調査・インタビュー調査のみに適用可能

## 倫理審査委員会に付議しなくてよい場合②

② あらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

⇒ 単施設で行うカルテ調査などの  
いわゆる後ろ向き(レトロスペクティブ)研究に適用可能

## 「あらかじめ指名する者」

第2 3 臨床研究機関の長の責務等 (4)①

再掲「倫理審査委員会に所属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者」

国立がんセンターでは:

疫学指針が適用となる研究について、指針の規定(疫学 4(3)①)の適用を開始し、「あらかじめ指名する者」を予備調査委員会の座長とすることが、平成20年5月22日の倫理審査委員会において決定、承認され、施設長(当センターの場合は総長)了解の下、7月より運用を開始している。

## 以下は倫理審査委員会の審査対象外

③ 次に掲げる事項についての規定を含む契約に基づき、データの集積又は統計処理のみを受託する場合

- ア データの安全管理措置
- イ 守秘義務

⇒ 統計解析業務、データマネジメント業務等の受託に適用可能

## 迅速審査

第3 倫理審査委員会(9)

### 疫学指針と同一内容

疫学指針 第2 1(2)④<迅速審査手続に関する権利>  
「倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。」

- 迅速審査手続による審査に委ねることができる事項

- 1) 研究計画の軽微な変更の審査
- 2) 共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた研究計画を他の分担研究機関が実施しようとする場合の研究計画の審査
- 3) 研究対象者に対して最小限の危険(日常生活や日常的な医学的検査で推察される身体的、心理的、社会的危害の可能性の程度を超えない程度)であって、社会的に許容される種類のものをいう。以下同じ。)を超える危険を含まない研究計画の審査

臨床指針が適用となる研究では  
平成21年4月1日より可能に

## 個々の研究に関する「研究概要」 ホームページの設置

- 第4 インフォームド・コンセント 1(2)細則
- 第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用 1(2)③



## アバスチン(GOG218)医師主導治験における 補償に関する同意説明文書の書きがい

13. 治験参加にかかる費用と補償について  
この治験は、医師主導治験（※1）として実施されますので、通常の健康保険を使用する医師の計算方法とは異なります。バススマップとフラセホは、米国国立がん研究所（NCI）より無償で提供されますので、これらの治験薬の費用はかかりません。この治験薬以外のための注射器や採血器も発生しません。ただし、検査料金とCTやMRIなどの画像診断や副作用に対する薬物費、診察料や入院費は通常の保険診療と同じ扱いとなります。化学療法（ハクシタキセルまたはドセタキセルとカルボプラチン）の薬代については、健康保険を使います。したがって、この治験に参加している期間の患者費・人成費の一部（通常 30%）は、通常の患者費の支払いと同様に自己負担となります。また、医師のための交通費などはご自身に負担していただくこととなります。この治験によって身体や精神に被害が及ぶ場合、それに対する金銭的な補償は、前記として行われません。ただし、明らかになった場合には、速やかに適切な処置と治療により対応させていただきます。その際の患者負担にかかる費用は、原則として健康保険の適用となります。

## 講習を受ける先に関する情報

### 局長通知内で例示

6. 臨床研究機関の長は、研究者等が臨床研究に関する事項についての教育・研修を受けやすい環境整備を行うとともに、環境整備にあつては以下に掲げるとおり、関係利用可能なe-learningに関する情報を本号に示すこととしたこと。なお、e-learningに関する情報は随時追加されるものであること。

- (1) ICR web (厚生労働省が研究機関による研究事業として作成された臨床研究教育のためのウェブサイト) URL: <http://icrweb.jp/icr/>
- (2) 日本医師会治験促進センター「臨床試験のためのe Training Center」(臨床研究のための教育ウェブサイト・利用には登録が必要) URL: <http://ctrain.jmaccf.med.or.jp/>

## 3. 研究者等の 臨床研究関連の教育受講義務 臨床研究機関の長の 教育の機会確保義務

第21 研究者等の義務等 1 (6)  
同 3 臨床研究機関の長の義務等 (12)

## e-learningによる臨床研究入門(ICRweb) <http://www.icrweb.jp/icr/>

### 初級向け

- 臨床研究に携わる全ての人向けの基礎的な内容
- 研究の種類、研究デザイン、統計、研究倫理など
- 種々の認定に使えるようなコンテンツとテスト作成

### 中級向け

- 研究者向けにトピック別に講義を配信
- 治療・医師主導治験、Pdx系、疫学、臨床試験の進んだトピック
- スライド配信、動画配信(音声+スライド)

### 施設倫理審査委員会(Institutional Review Board, IRB)メンバー向け

- IRBメンバー向け、研究者向けの研究倫理教育マテリアル作成、修了証
  - 米国の被験者保護教育プログラムの翻訳
  - 疫学・臨床指針などに対応させ、日本向けに作成したコンテンツ
- 臨床研究者のための総合ポータルサイト

資料内容によるサポート  
臨床研究促進センター  
の電子コンテンツ  
は、必ずしも目的  
が異なるため、  
ICRwebのコンテンツ  
と重複する内容が  
ないよう配慮して  
います。

2007.12 open!

## e-learningによる臨床研究入門(ICRweb) <http://www.icrweb.jp/icr/>



## 各種指針は、ここからもダウンロードできます



<http://www.icrweb.jp/icr/modules/cclinks/index.php?CatID=3>

## 日本医師会治験促進センター 臨床試験のための e Training center <https://etrain.jmaccf.med.or.jp/>



## 4. 臨床研究の事前登録

UMIN 登録手順  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0522-3f.pdf>

UMIN 登録例  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0522-3g.pdf>

第22 研究責任者の義務等 (5)

## 改訂倫理指針 第2章(5)

- 研究責任者は、第1の3(1)①及びに規定する研究(「介入研究」)であって、侵襲性を有するものを実施する場合には、あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベース(UMIN, JAPIC 日医に限る)に当該研究に係る臨床研究計画を登録しなければならない。

- ただし、知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない。

〔細則〕 共同研究の場合  
一の臨床研究機関の研究責任者が、他の臨床研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。

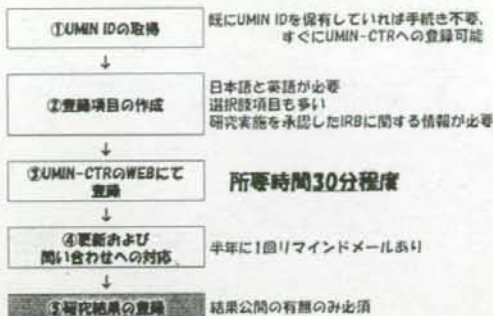
## 5. 臨床研究における重篤な有害事象・不具合の報告義務

今回の改訂で、研究責任者は、  
「知ったら直ちに」  
臨床研究機関の長へ通知することになった

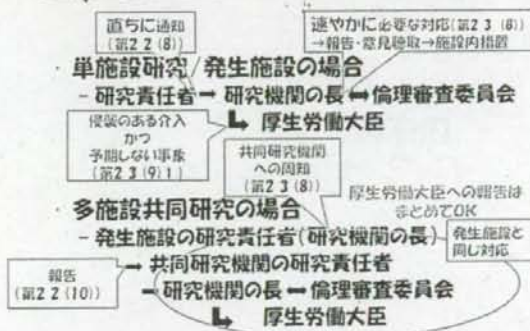
- 研究責任者の責務等 (8)
- 臨床研究機関の長の責務等 (8)、(9)

## UMIN-CTRへの研究登録 全体の流れ

〈詳細は前のスライドのURL参照〉



## 重篤な有害事象・不具合発生時の対応



## 予期しない

### 2. 用語の定義

#### 2.1. 有害事象

有害事象とは臨床研究、あるいは後学研究の開始前に起こったあらゆる有害事象と見なされ、予期しない(偶発)臨床検査値の異常変動(含む)、症状又は病変のことであり、当該の臨床研究による治療との関連性は問わない。研究機関中に既存の病態が悪化した場合も含む。

なお、病勢の進行、または病変の出現は有害事象としては扱われず、同じ、明確に判別できない場合は有害事象として扱われる。

有害事象とは、既知事からみて、臨床研究による治療に対するあらゆる有害で悪化し得る(致死)臨床検査値の異常(含む)を指す。

副作用とは有害事象のうち、臨床研究による治療と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性あり、因果関係が否定できない(仮定)を指す。

予期しない(副作用とは、臨床研究による治療に関する濃厚な因果関係が認められる。予期しない(副作用とは、臨床研究による治療の副作用の学会報告等)とその性質、または治療が一因でないもの、また、既知な重篤な副作用でも、その特性や重篤性が予期に認められていない場合は、予期しない事象とみなす。

## 重篤な有害事象(当院SOP(案)での定義)①

以下のいずれかに該当する有害事象は重篤と判断する

### ①死亡

→ プロトコール治療中の死亡で、  
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない  
あらゆる死亡

### → プロトコール治療終了後の死亡で

プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。  
明らかな原病死は該当しない。

## 重篤な有害事象(当院SOP(案)での定義)②

### ②生命を脅かすもの

CTCAEの血液/骨髄区分以外の有害事象0r4ある場合はこれに該当するものとする。

③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる事象  
ただし、以下の目的で入院または入院期間延長は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。  
一過隔地からの受診のため、被験者の負担を軽減する目的の入院  
一事前に計画された入院

④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

⑤ 再生不良性貧血、骨髄形成症候群、二次癌等、後世代における先天性の疾病または異常

⑥ 当該医療機器の不具合の発生のうち、①から⑤に該当する事象  
医療機器の不具合とは、医療機器の具合がよくないことによる患者への不都合な影響を示し、設計、製造、輸入、流通、または使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。

## 有害事象・副作用の報告方法に注意

※通知 通知の急ぎな内容が表した場合は、○を付し、□を付し、□を付す

有害事象	報告内容	報告時期	報告方法	報告先	報告者	報告日	報告時間	報告場所	報告内容	報告者	報告日	報告時間	報告場所
死亡	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生命を脅かすもの	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
予期しない副作用	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※ 報告内容欄に「予期しない副作用」を記載する場合は、副作用の種類、発症日時、経過、検査結果、治療内容、経過観察結果、患者の同意の有無、報告者の署名、報告日、報告時間、報告場所を記載してください。

※ 報告内容欄に「生命を脅かすもの」を記載する場合は、生命を脅かすものの種類、発症日時、経過、検査結果、治療内容、経過観察結果、患者の同意の有無、報告者の署名、報告日、報告時間、報告場所を記載してください。

※ 報告内容欄に「予期しない副作用」を記載する場合は、副作用の種類、発症日時、経過、検査結果、治療内容、経過観察結果、患者の同意の有無、報告者の署名、報告日、報告時間、報告場所を記載してください。

※ 報告内容欄に「その他」を記載する場合は、その他の有害事象の種類、発症日時、経過、検査結果、治療内容、経過観察結果、患者の同意の有無、報告者の署名、報告日、報告時間、報告場所を記載してください。

## 6. 研究の進捗と終了報告

研究責任者は、臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告しなければならない。

また、毎年一回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。

### 最後にひとこと

臨床研究機関の長の方々  
インフラ整備にご留意下さい

臨床研究機関の長の皆さんが注意すべき点

局長通知の第2「指針の運用について」も読んでみてください

- 臨床研究コーディネーター(CRC)等の支援スタッフの活用に努めること
- 臨床研究の事務局及び倫理審査委員会等の事務費用及びスタッフに係る費用について、研究費の間接経費等の利用を含め、円滑に臨床研究が遂行されるよう体制の確保に努めること
- 研究者等が臨床研究に関する倫理についての教育・研修が受けやすい環境整備を行う

## 平成 20 年度分担研究報告

慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 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

慢性期慢性骨髄性白血病（CML）を対象とした研究として、CML207 試験では分子標的薬イマチニブにより効果不十分な未治療 CML 症例に対し積極的なイマチニブ増量による有効性の検討を目的に標準的増量と比較する第 III 相試験を実施した。2007 年 6 月からこれまでに 94 例が登録された。また、前試験 CML202 のサブグループ解析において 300mg の低用量症例の有効性が標準用量 400mg と同等であったことから、日本人における至適用量の検討を目的として 300mg 投与例の血中イマチニブ濃度を測定し、欧米の 400mg 投与例と血中濃度を比較する事とした。またイマチニブ治療において分子遺伝学的寛解に到達した症例に対しては、至適維持療法を探索するためイマチニブ間歇投与試験の登録を開始した。一方、イマチニブ耐性症例に対しては *BCR-ABL* 遺伝子の変異解析スクリーニングを実施し、63 例中 22 例に各種変異が検出された。

A. 研究目的

慢性期慢性骨髄性白血病（CML）に対する臨床試験としては、未治療 CML に対し 2007 年より CML207 試験が開始され現在症例を集積中である。本試験は積極的にイマチニブを増量することにより、より多くの患者に分子遺伝学的寛解をもたらす、無増悪生存を改善するという仮説の検証を目的としている。

またイマチニブ治療においては継続的な投与が必要とされているが、有効症例に対する至適投与期間は不明である。フランスからの報告では、投与中止により一部の症例では中止後も 2 年以上再発をみない症例が存在する。そこでイマチニブにより MMR に達した慢性期 CML 症例を対象に、間歇投与による段階的減量による MMR 維持の可能性を個人内変動により検討する事を目的として CML 間歇投与試験を策定した。

一方、2002 年より実施した CML202 試験の中間解析では、標準用量とされる 400 mg

投与例と 300 mg 投与例のサブグループ解析により、2 年後の complete cytogenetic response (CCyR) 到達率は両群で差がなく、生存率においても差が認められなかった。そこで日本人における慢性期 CML 患者に対するイマチニブの至適用量を検討するため、CML202-PK 研究を 2008 年より開始した。本試験では CML202 試験におけるイマチニブ 300 mg 投与症例と 400 mg 投与症例を対象にイマチニブ血中トラフ値と細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果を比較検討する。それによる欧米における pharmacokinetics (PK) 解析で得られた major molecular response (MMR) 達成閾値 1000 ng/ml を日本人患者において超えた割合を確認する事を目的とする。

一方、イマチニブ治療における耐性症例については、*ABL* 遺伝子の変異が大部分の原因であるとされている。そこで *BCR-ABL* 変異解析試験においてイマチニブ耐性症例における変異の種類、発現頻度を検討するため

BCR-ABL 遺伝子の変異解析スクリーニングを実施している。

## B. 研究方法

### 1. CML207 試験

未治療の慢性期 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無増悪生存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 cytogenetic response (MCyR) 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 CCyR 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。

### 2. CML 間歇投与試験

イマチニブ投与後 3ヶ月以内で完全細胞遺伝学的寛解に到達した反応良好例で、その後 MMR が確認され、これを 24ヶ月以上維持している慢性期 CML の患者を対象に、段階的な減量を試み分子寛解の維持が可能かどうかを検討する。第 1段階は 1ヶ月休薬 3ヶ月投与を 2コース繰り返し、分子寛解が維持されていれば次の段階に進む。第 2段階で

は 3ヶ月休薬 3ヶ月投与を 2コース行う。分子寛解が維持されていれば第 3段階に移り完全に休薬する。この間 3ヶ月毎に RQ-PCR 測定を行う。どの段階においても分子寛解が喪失した場合はイマチニブを再開する。予定症例数は 25例、登録期間は 2009年 1月から 2010年 7月である。

### 3. CML202-PK 研究

未治療慢性期 CML のうち前試験 CML202 登録患者で、イマチニブ 300mg の投与を継続して受けている患者、または初期より 400mg の投与を受けている患者を対象に、末梢血におけるイマチニブの血漿中トラフ濃度、 $\alpha 1$ -acid glycoprotein (AGP) 濃度、PIA (Plasma inhibitory activity)、BCR-ABL mRNA の定量測定を行う。予定症例数は 106例、登録期間は 2008年 9月から 2009年 3月である。

### 4. BCR-ABL 変異解析研究

イマチニブに対し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には「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. CML207 試験

2007年 4月から 2009年 2月までに 94例が登録された。



## 2. CML 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慢性期 CML 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。2009 年 1 月より登録を開始し、現在 2 例登録された。

## 3. CML202-PK 研究

2008 年 12 月より 2009 年 2 月までに 30 例が登録された。

## 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 63 例が解析され、22 例に各種変異が検出された。うち 7 例にイマチニブ高度耐性とされる T315I 変異が検出された。

## D. 考察

分子標的薬イマチニブを用いた CML202 試験では、497 例の中間解析により全体で欧米の大規模試験と同等以上の成績が示された。また標準用量 400mg より低用量の 300mg 投与症例におけるサブグループ解析では、400mg 群と有効性に差がなかった。そこで日本人における至適用量を検討するため 300mg および 400mg 投与症例のイマチニブ血中濃度の測定を行い、各群 50 例の matched pair 解析を計画し、検体の収集を開始した。それにより欧米における PK 解析で得られた MMR 達成閾値 1000 ng/ml を日本人患者において超えた割合を確認する事とした。

さらに、現在イマチニブは継続投与が必要といわれているが、至適投与期間は不明といわれてよい。イマチニブ治療中には有害事象等から中止を希望する症例も少なからずあり、フランスの中止研究では 12 例中半数は中止後も 2 年以上増悪をみていない。そこで分子寛解を定期的にモニターしながら間歇的に投与中断期間を延ばし、安全性を担保しつつ中止が可能か否かの探索試験を行っている。

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が認可され、これらの薬剤はイマチニブ耐性例にも有効である事から、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事から、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、血中濃度測定を行う必要がある。

## E. 結論

慢性期 CML の治療では、イマチニブが第一選択薬として確立し、本邦でも CML202 試験によりそれが確認された。しかし、欧米の解析では 40% の症例が有害事象等により投与が中止されている。また、20% 弱の症例では耐性が認められ、その対応が現在求められている。そこで CML207 試験では初期耐性の克服を目的とした早期増量の試験を実施中であり、現在のところ増量に対する忍容性は保たれている。一方では、標準投与量以下でも十分な有効性が得られる症例も多数存在し、それらの症例の至適用量の検討のためイマチニブ血中濃度測定を実施している。また有効性の極めて優れた分子寛解症例に対しては、投与中止の可能性を探るため、安全性を重視した間歇投与による減量試験を実施している。

一方、イマチニブ耐性症例に対しては、BCR-ABL 変異スクリーニングを行い、日本における変異の種類と頻度を調査している。またこれらの症例に対しては第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬の有効性、安全性、コンプライアンスを比較するため試験計画を策定中である。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakamura S, Ohnishi K. KIS induces proliferation and the cell cycle progression through the phosphorylation of p27(Kip1) in leukemia cells. *Leuk Res.* 2008;32:1358-65.

2. Fujisawa S, Nakamura S, Ohnishi K. 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.

3. Sugimoto Y, Nakamura S, Ohnishi K. HOXA10 expression induced by Abl kinase inhibitors enhanced apoptosis through PI3K pathway in CML cells. *Leuk Res.* 2008;32:962-971.

4. Ishizawa K, Ohnishi K. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. *Cancer Sci.* 2008 Dec 14. [Epub ahead of

print]

### 2. 学会発表

Hirano I, Nakamura S, Ohnishi K. Bcr-Abl Promotes CML Cell Proliferation through the Suppression of PHLPP Expression. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112: 1085.

横田大輔、中村悟己、大西一功. 白血病細胞における転写因子ZEB1の増殖制御機構と標的分子としての可能性. 第70回日本血液学会総会. 平成20年10月11日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

効果・安全性評価による安全性の確立に関する研究

研究分担者 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客観的に評価し、安全度も考慮しつつ、プロトコルの続行の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、JALSG-CS-07 ならびに新たに開始された Ph+ALL208IMA 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

ついでに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) AML206-DNR-Phase I studyにおいて、レベル2の3例が終了した時点で、レベル3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3へ移行することを承認した。
- 3) 現在プロトコールを作成段階の AML209 および GML208 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、プロトコー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ールごとに効果・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、プロトコール作成段階から研究の意義と安全性の確保について評価し、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ー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、プロトコールの意義と妥当性、ならびに、プロトコー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

##### 1. 論文発表

Ohno R. Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2008 Sep;10(5):379-87.

Yanada M, Ohno R et al. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol.* 2008 Nov;143(4):503-10.

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;87(2):144-51.

Yanada M, Ohno R, Naoe T. Recent advances in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009 Jan;89(1):3-13.

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 Feb;93(2):287-90.