

## 急性白血病の Meta-Database とデータ管理プログラムの作成に関する研究

研究分担者 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、寛解導入療法において標準量のイダルビシン (IDR) と増量したダウノルビシン (DNR) を比較検討し、寛解後療法においてシタラビン (Ara-C) 大量療法と従来の非交差耐性のアンスラサイクリンを含む地固め療法を比較検討した試験 (AML201 Study) について最終解析を行った。寛解導入療法 (非劣性試験) では、IDR 群 (532 例) と DNR 群 (525 例) の完全寛解率はそれぞれ 78.2% および 77.5% であり、増量した DNR の効果は標準的な IDR に劣らないことが示された。寛解後療法においては、Ara-C 大量療法群 (389 例) と従来の地固め療法群 (392 例) の 60 ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ 43% および 39%、60 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 58% および 56% であり有意差を認めなかった。core binding factor 白血病においては Ara-C 大量療法が有用である可能性が示唆された。その他の病型では造血幹細胞移植の有用性が示唆された。

### A. 研究目的

急性骨髄性白血病 (AML) 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。また、造血幹細胞移植は適応を吟味して施行する必要がある。

AML 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この指摘がある。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、標準量の IDR (standard IDR, sIDR) と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) 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。

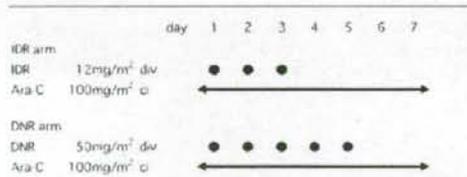
造血幹細胞移植はもっとも強力な寛解後療

法と位置づけることができるが、その適応は慎重に決定する必要がある。多数例の解析からその有用性について解析することを第三の目的とした。

## B. 研究方法

対象はAML (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。全国の129施設から適格症例がインターネットを用いて登録された。

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>, 1日2回、5日間)を3コース施行するC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。

症例登録は平成13年12月-平成17年12月に行われ、最終解析を平成20年7月に行った。

### (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た。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した。適格

例に対して説明書を用いて、新GCPでの取り決めに従い必要な事項を懇切丁寧に説明し、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うで行うことが取り決められていた。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るよう規定した。

以上、倫理面については問題がないと判断している。

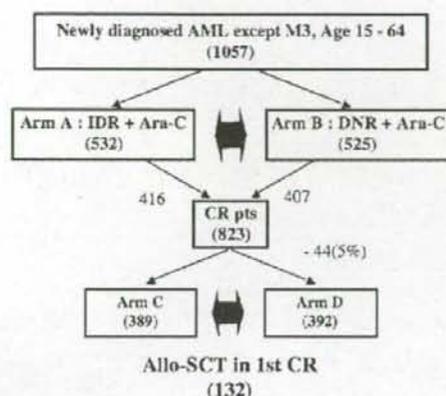
## C. 研究結果

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名であった。性別では男性630名、女性427名であった。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名であった。

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行われた。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。

完全寛解例のうち132例が第一寛解期に同種造血幹細胞移植を施行されていた。これらの症例について Matched pair analysis を行った。



### 最終解析の結果

#### ① 寛解導入療法

完全寛解率は A (sIDR) 群 78.2%、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。

	Arm A (IDR)		Arm B (DNR)	
	no.	%	no.	%
Patients	532		525	
CR	416	78.2	407	77.5
CR by 1 course	341	64.1	321	61.1
CR by 2 courses	75	14.5	86	16.4
95% CI	74.5 - 81.5		73.8 - 80.9	

60 ヶ月予測無再発生存率は A (sIDR) 群 40.6% 対 B (iDNR) 群 40.7% (Fig. 1)、60 ヶ月予測総生存率でもそれぞれ 47.6% および 48.0% (Fig. 2) で有意差を認めず、両生存曲線は重なり合っていた。

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%、 $p=0.026$ ) が有意に多かった。

Fig. 1 Relapse-Free Survival

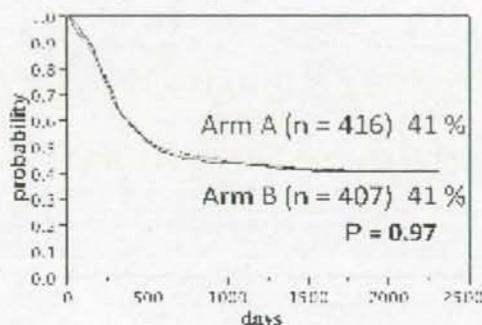
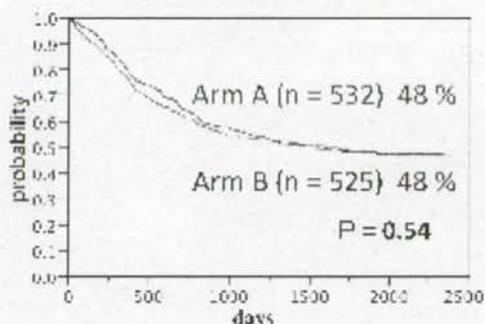


Fig. 2 Overall Survival



#### ② 寛解後療法

60 ヶ月予測無再発生存率は C 群 43% および D 群 39% (Fig. 3)、60 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 58% および 56% (Fig. 4) であり、有意差を認めていない。CBF 白血病において 60 ヶ月予測無再発生存率は C 群 57% および D 群 39% ( $p=0.052$ )、60 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 75% および 66% ( $p=0.173$ ) であり、有意差を認めていないが、C 群が勝っている傾向を示した。

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。

Fig. 3 Relapse-Free Survival

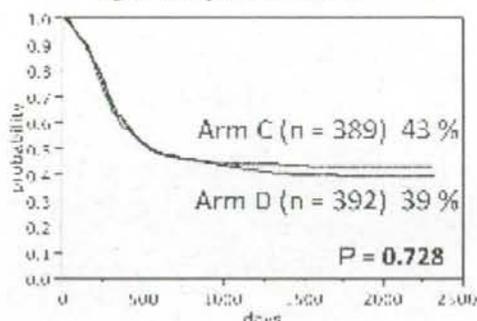
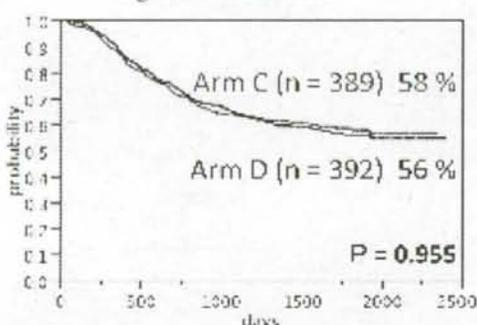


Fig. 4 Overall Survival



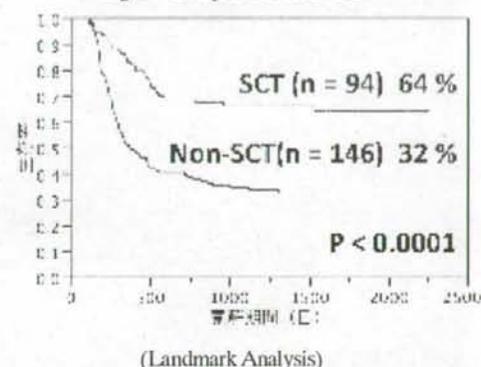
### ③同種幹細胞移植

第一寛解期に移植を受けた 132 例中 72 例は血縁者間移植であり、60 例は非血縁者間移植であった。60 ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ 57%および 67% ( $p=0.416$ )、60 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 54%および 70% ( $p=0.479$ ) であり、有意差を認めなかった。年齢、性、治療前白血球数、芽球の POX 陽性率および染色体リスクグループを一致させた matched pair analysis を行った。

移植例 1 例に対して 1-2 例の非移植例を対照症例としたところ、移植群 94 例、非移植群 146 例が match し解析を行った。移植群と非移植群の 60 ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ 64%および 28% ( $p<0.0001$ )、60 ヶ月予測総生存率は

それぞれ 64%および 52% ( $p=0.029$ ) であり、有意に移植群の成績が上回っていた。非移植群には早期再発例が含まれるため見かけ上の成績低下が起こるため、寛解後 100 日以内の早期再発例を除外して再解析 (landmark analysis) を行ったところ、移植群と非移植群の 60 ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ 64%および 32% ( $p<0.0001$ ) と有意差を認めたが、60 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 64%および 56% ( $p=0.188$ ) であり、有意差は消失した。

Fig. 5 Relapse-Free Survival



### D. 考察

研究開始後 4 年で患者登録を終了し、生存例の観察期間の中央値が 48 ヶ月の時点で解析を行った。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 に劣らない寛解導入率を上げることができてい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 白血病でその傾向が認められたのみであった。

第一寛解期で 16%の患者が同種骨髄移植を

施行されていた。これらの患者は A、B、C および D 群に均等に認められており、化学療法の比較検討に対する同種幹細胞移植の影響は除外して良いと考えられる。Matched pair analysis の結果では第一寛解期に同種移植を行うことにより、大幅な再発率の低下が認められた、しかしながら、全生存率では有意な差を認めなかった。これは、再発後に受けた移植により救命されているためと考えられた。

## 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 プロトコールは、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終了した。最終解析の結果から、増量した DNR 療法の有用性が証明され、HD-AC 療法の有効性と安全性が示された。あわせて同種幹細胞移植の再発抑止効果が確認された。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yanada M, Ohtake S, 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, 143(4): 503-510.

寺崎 靖, 大竹茂樹, 他 : 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.

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.

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.

大竹茂樹 : 急性骨髄性白血病の寛解後療法. *血液フロンティア.* 2008, 18(12): 1867-1877.

大竹茂樹 : CBF(core binding factor)白血病の治療指針. *総合臨床.* 2008, 57(4): 650-656.

### 2. 学会発表

Shigeki Ohtake, Shuichi Miyawaki, et al. Updated Results of JALSG AML201 Study Comparing Intensified Daunorubicin with Idarubicin in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia: Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2008; 112: 2171.

Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, et al. 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) *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2008; 112: 135.

Hisashi Sakamaki, Shigeki Ohtake, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myelogenous Leukemia (AML). Final Analysis of JALSG AML97 Study *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2008; 112: 347.

Akiyoshi Takami, Shigeki Ohtake, et al. The

Fc{gamma}RIIIa Polymorphism Correlates with Chronic Graft-Versus-Host Disease and Treatment Related Mortality. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 2237.

Shuichi Mizuta, Shigeki Ohtake, et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation during First Complete Remission Following Imatinib-Combined Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 462.

Atsushi Wakita, Shigeki Ohtake, et al. A

Randomized Trial Comparing Individualized Vs. Non-Individualized Treatment for Elderly Acute Myeloid Leukemia: JALSG GML200 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 2961.

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

分子基盤に基づく治療法層別化研究に関する研究

研究分担者 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  
研究協力者 石川 裕一 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

本研究では成人急性骨髄性白血病(AML)において、その発症基盤に基づいた層別化を行い、予後不良群を抽出し、これらの疾患群の予後の改善を導く標準的治療法の確立を目指した研究を行っている。AMLにおける遺伝子変異の解析を網羅的に行い、現在、AMLの病型分類に用いられているWHO分類の分子基盤に基づく詳細な層別化を試みた。今回の解析では、AMLのWHO分類に存在する遺伝子異常に特徴があり、それぞれが異なる遺伝子異常にて予後の層別化が可能である事が判明した。成人AMLでは染色体異常、形態異常に加え遺伝子異常解析の網羅的解析を行う事により、分子基盤に基づいた更なる層別化が可能である事が明らかになった。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)のWHO分類では、一部の染色体転座を含む発症基盤に基づく層別化が行われているが、AMLの病態発症には、細胞の増殖、生存に関与する遺伝子の異常(class I 遺伝子異常)と分化、自己複製に関与する遺伝子の異常(class II 遺伝子異常)が共に獲得されることが必要とされている。AMLの治療法層別化を行う上では、AMLを分子基盤に基づいて詳細に層別化を行うことが重要であると考えられる。本研究では、AMLにおける遺伝子変異の解析を網羅的に行い、WHO分類にみた分子病態の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

WHO分類に基づき診断および分類され、日本成人白血病研究グループ(JALSG)のAML治療プロトコールに準じて行われた成人AML150例を対象にFLT3, NPM1, CEBPA, cKIT, N-RAS, TP53, AML1, MLL-partial tandem duplication (PTD) 遺伝子変異の解析を行い、後

方視的にWHO分類にそれら遺伝子変異と臨床病態の関係について検討し解析を行った。

C. 研究結果

AML全体での遺伝子変異はFLT3 遺伝子変異が約24%、次いでNPM1 遺伝子変異が約20%、CEBPA 遺伝子変異が約11%と高頻度に認められた。WHO分類にみると、Recurrent Genetic Abnormalities(RGA)群ではFLT3、cKIT 遺伝子変異が見られる一方で、NPM1、CEBPA 遺伝子変異は認められず、また Not Otherwise categorized(NOC) 群及び Multilineage Dysplasia(MLD) 群では様々な遺伝子変異の存在が認められ、中でもTP53 遺伝子変異はMLD群において有意に高頻度に認められた。このようにWHO分類に存在する遺伝子異常に特徴が認められることが明らかになった。これらの遺伝子異常に基づきWHO分類の更なる細分化を試みた。

まず、recurrent genetic abnormalities 群での遺伝子変異について検討したところ、t(8;21)、inv(16)を有する core binding factor (CBF)白血病では、

*FLT3* 遺伝子変異に加え、*cKIT* 遺伝子変異が認められ、*FLT3*、もしくは *cKIT* いずれかの遺伝子変異を有する症例は予後良好とされる CBF 白血病の中でも明らかに不良な無病生存率を示し、予後不良であることが示された。(図1)

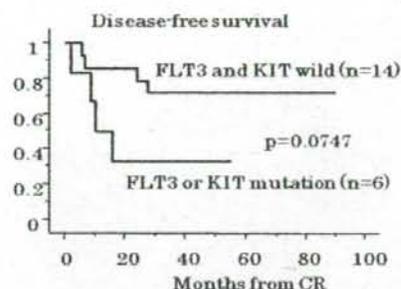


図1.CBF-AML 患者における、*FLT3* 遺伝子もしくは *cKIT* 遺伝子変異を有する群と有しない群での無病生存率 (DFS) 曲線

次に not otherwise categorized 群について検討を行った。この疾患群では種々の遺伝子変異が認められ、染色体異常の有無で比較をすると、染色体正常核型群では、既報の通り、*FLT3*、*NPM1*、*CEBPA* 遺伝子変異が高頻度に認められた。また、染色体異常を有する群では様々な遺伝子変異が認められたが、染色体正常症例で多くみられた *CEBPA* 遺伝子変異は少数しか認められなかった。not otherwise categorized 群全体で予後について検討を行ったところ、*C/EBPA* 遺伝子変異が予後良好因子として、*FLT3*-internal tandem duplication (ITD) 変異が予後不良因子として抽出された(図2)。

また、いずれの遺伝子変異も有しない症例群の予後の細分化が可能な遺伝子変異は認められなかった。

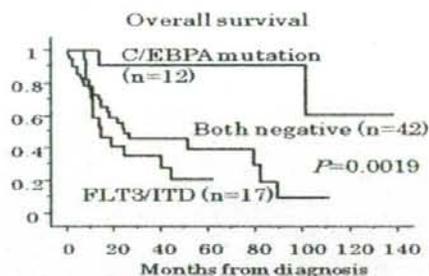


図2.AML-NOC 患者における、*CEBPA* 遺伝子変異を有する症例群、*FLT3/ITD* 変異を有する症例群、いずれの遺伝子変異も有しない症例群での全生存率 (OS) 曲線

Multilineage Dysplasia 群について、染色体異常別に見た、遺伝子変異の有無について検討を行った。

まず、染色体複雑核型の症例群では 10 例中 8 例で *TP53* 遺伝子変異がみとめられた。今回、検討した 150 例全体で見ても *TP53* 遺伝子変異を有する 12 例中 9 例は AML-MLD に分類され、その内 8 例が染色体複雑核型であった。一方、染色体複雑核型を有する 17 例中 10 例は AML-MLD に分類されるとともに、9 例に *TP53* 遺伝子変異を認めた。このように *TP53* 遺伝子変異と染色体複雑核型を有する症例は AML-MLD 群に特徴的に存在した。また、このような症例群は、予後不良である AML-MLD 群においても有意に低い寛解導入率 (25%,  $p=0.03$ ) と生存率 ( $p=0.0016$ ) を示した。

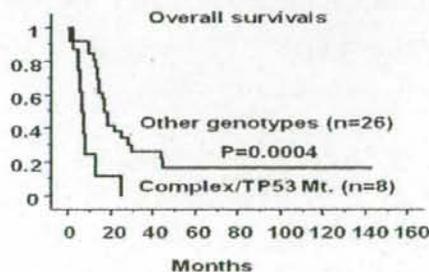


図3.AML-MLD 患者における、染色体複雑核型かつ *TP53* 遺伝子変異を有する群とそれ以外の症例群での全生存率 (OS) 曲線

また、AML で予後中間群とされている染色体正常核型AMLにおいてもMLD群とNOC群では存在する遺伝子異常に相違が認められ、NPM1 遺伝子変異はMLD群に有意に高頻度に認められた(56%, 25%,  $p=0.027$ )。予後について検討を行ったところ、MLD群は有意に低い生存率( $p=0.02$ )を示した。

#### D. 考察

AMLは遺伝子学的にみれば多様性を有する不均一な疾患である。本研究では成人AMLにおいて、その発症基盤に基づいた層別化を行い、予後不良群を抽出しこれらの疾患群の予後の改善を導く標準的治療法の確立を目指した研究を行っている。

AML全体の中でも予後良好とされるCBF白血病のうち、FLT3,cKIT 遺伝子変異を有しない症例は現在の治療でも治癒が期待できる。しかし、これらの遺伝子変異を有する症例は明らかに予後不良であり、今後、第一寛解期での同種移植や将来的にはFLT3,cKIT 阻害剤の併用などの分子基盤に基づいた新たな治療戦略を検討する必要があると考えられる。

Not otherwise categorized 群ではCEBPA 遺伝子変異、FLT3/ITD 変異の有無により予後を3群に層別化すること可能であったが、CEBPA 遺伝子、FLT3 遺伝子ともに正常の疾患群の予後を層別化するような遺伝子異常の解明が必要と考えられる。

Multilineage dysplasia 群は形態異常に基づき分類された疾患群であるが、染色体異常・遺伝子変異により分子病態に基づく更なる細分化が可能であった。

MLD群の中でも染色体正常核型かつ遺伝子変異を有しない症例も存在し、その予後はAMLの平均的予後と同等であり、これらの症例における、AMLの発症・進展に関わる分子異常の更なる解明が必要であろう。

#### E. 結論

網羅的な遺伝子変異の解析を行うことによりAMLの分子基盤に基づく予後の層別化が可能であった。中でも染色体複雑核型かつTP53 遺伝子変異を有する症例は異形性を伴うAMLに特異的な一病型を形成していることが明らかとなった。今後、分子病態に基づくAMLの治療戦略構築の上で、染色体核型と形態異常に加え、網羅的遺伝子変異の解析が重要である。また、今回の検討で予後不良である事が示された疾患群については、今後、分子基盤に基づいた治療法の開発が必要であろう。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 学会発表

2008年12月7日 アメリカ血液学会 ポスター  
Ishikawa Y, Kiyoi H, Naoe T et al. The Genotype Consisting of Complex Karyotype and TP53 Gene Mutation Is Specific to Acute Myeloid Leukemia with Multilineage Dysplasia.

##### 論文発表

Tanizaki R, Naoe T, et al. Mutational analysis of SOS1 gene in acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2008;88(4):460-2. Iwasaki T, Naoe T, et al. Prognostic implication and biological roles of RhoH in acute myeloid leukaemia. Eur J Haematol.;81(6):454-60.

Xu J, Naoe T, et al. Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 2008;140(4):394-401.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

データマネジメントと病型の中央診断に関する研究

研究分担者 宮崎 泰司 長崎大学医学部・歯学部附属病院血液内科 講師

研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)臨床研究・疫学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, CS-07 プロトコー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 ALL97 論文化のための解析補助を実施した。

A 研究目的

臨床試験や疫学試験を用いて標準的治療の確立を目指す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、疫学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が重要である。試験に求められる安全性の程度は臨床試験の内容、特にどういった Phase の研究であるかに大きく依存している。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。データセンターの役割の一つとして 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している。

B 研究方法

(1) 病型中央診断

JALSG プロトコールに登録される症例について、各施設より郵送された末染末梢血スミア、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、ヘ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 の 2 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。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 ALL97 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。

現在 JALSG では施設に発生する全 AML および高リスク MDS を前向きに登録して予後を追跡する前向き疫学試験が実施されている。ここに登録された症例についても入力されたデータに関してモニタリングを実施した。

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と必要な場合はそれに対する対応を行った。

#### (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

現在 APL204 並びに MDS206 試験登録例につ

いてセントラル形態レビューが実施されている。APL204 では 137 例、MDS206 では 36 例の標本が長崎大学へ送られ染色後保存されている。それぞれの例については現在セントラルレビュー小委員会では中央診断が進んでいる段階である。

#### (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最終データ解析のためにデータ固定作業が行われた。これまでに寛解に関するデータ固定が終了し、現在生存に関する作業が進行している。

電子メールを用いた CRF 記入催促は、現在登録中の ALL202 および APL204 プロトコ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) 421 例のなかで、これまでに 414 例 (93 施設分) に対して、APL204 では、登録数 243 例のなかで 181 例 (68 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。

前向き疫学試験である CS-07 研究登録例についても同様に記入されたデータの疑問点を指摘し、データの確認や訂正を施設に依頼する形でのデータモニタリングが実施されている。

再発・難治例を対象とした第一相試験 AML206-P1 のダウノマイシン投与群についてデータマネージメントを分担担当した。紙ベースの CRF をもちいて現時点までに 8 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 (DOF) 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く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。

APL97 試験は主たる目的についての解析は終了し、すでに論文化されているが後付研究のためのデータ収集業務を担当・実施した。また、最終予後調査を実施した。これらのデータをデータベース化し、小委員会へ提出した。

### (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。本年度の急送報告は11件（これまでに27件）、通常報告は6件（これまでに計24件）であった。それらはデータセンターにてファイルされた。その中で、ALL202に関する急送報告では、小委員会とタイアップして効果・安全性評価委員会での判断を仰ぎ、全施設への情報提供と治療プロトコル実施に関わるアンケート調査を提案した。

### (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AML97はグローバルでのメタ解析依頼があり、そのためのデータ作製と提出を行った。

### (5) モニタリングレポート作成

主に現在進行中の臨床試験、疫学研究について、試験概要、症例登録状況、上記のモニタリング内容、急送・通常有害事象報告をモニタリングレポートとしてプロトコル毎に年に2回作成し、試験参加施設へ配布した。

## D. 考察

データモニタリングに重点を置いた活動を継続している。進行中の研究の質の保証と安全性の担保のために、on-timeで実施されるモニタリングは不可欠である。今回の活動中で、プロトコル違反や予期はされるが有害事象として報告すべきものなどが挙がってきた。

小委員会との連絡を取りつつ対応しているが、モニタリングの重要性を再認識させられる。一方でデータセンターからの指摘に対する施設の反応は必ずしも迅速とは言えず、今後何らかの手立てが必要である。

いうまでもないことだが、プロトコル作製時から小委員会と協力してデータに関する議論を進めることはもちろん、試験実施中は効果安全性評価委員会とも十分な連絡を取りつつ、試験を管理する必要がある。

JALSG データセンターの一層の充実が求められる。

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年以上継続されている。その意義を参加施設に広めることも必要であると思われる。

臨床試験実施に必要な参加施設の基本的な考え、各施設の責任や役割、あるいは臨床試験とは何かといった事をあらたにこのフィールドに参加してくる若手医師を対象として教育していく必要もある。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、CS-07プロトコル症例に対するデータマネージメントを実施した。ALL202、APL204、CS-07プロトコ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した。MDS200、ALL97においては論文作成のための統計解析を行った。臨床試験の有害事象をとりあつかった。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

Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group.

Mari Sakai, Yasushi Miyazaki, Emi Matsuo, Yuki Yoshi Moriuchi, Tomoko Hata, Takuya Fukushima, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Masako Iwanaga, Hideki Tsushima, Yoriko Inoue, Yumi Takasaki, Takeshi Tsuchiya, Minori Komoda, Koji Ando, Kensuke Horio, Yuji Moriwaki, Shinya Tomonaga, Hidehiro Itonaga, Kazuhiro Nagai, Kunihiko Tsukasaki, Chizuko Tsutsumi, Yasushi Sawayama, Reishi Yamasaki, Daisuke Ogawa, Yasuhisa Kawaguchi, Shuichi Ikeda, Shinichiro Yoshida, Yasuyuki Onimaru, Masayuki Tawara, Sunao Atogami, Satoshi Koida, Tatsuro Joh, Masaomi Yamamura, Yuji Matsuo, Hisashi Soda, Hiroaki Nonaka, Itsuro Jinnai, Kazutaka Kuriyama, Masao Tomonaga. *International Journal of Hematology* in press.

Takuya Fukushima, Kensuke Horio, Emi Matsuo, Daisuke Imanishi, Reishi Yamasaki, Hideki Tsushima, Yoshitaka Imaizumi, Koichi Ohshima, Tomoko Hata, Shinichiro Yoshida, Yasushi Miyazaki, Masao Tomonaga.: Successful cord blood transplantation for Mycosis fungoides. *International Journal of Hematology* 88:596-598, 2008.

Masako Iwanaga, Masuko Tagawa, Kunihiko Tsukasaki, Tatsuki Matsuo, Ken-ichi Yokota, Yasushi Miyazaki, Takuya Fukushima, Tomoko Hata, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Saburo Momita, Shimeru Kamihira, and Masao Tomonaga.: Relationship between Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Radiation Exposure in Nagasaki Atomic Bomb Survivors. *Blood* 2009; 113: 1639-1650.

Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, Akiyama H, Maruta A, Ueda Y, Usui N, Yagasaki F, Yujiri T, Takeuchi M, Nishii K, Kimura Y, Miyawaki S, Narimatsu H, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R. for the Japan Adult Leukemia Study Group: Prospective monitoring of BCR-ABL transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *British Journal of Haematology*. 2008;143:503-510.

Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, Kohgo Y, Niitsu Y, Kojima S, Ozawa K.: Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *International Journal of Hematology*. 2008 Jul;88(1):30-5.

Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, Sakamaki H, Miyawaki S, Naoe T, Ohno R, Tomonaga M.: Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *International Journal of Hematology*, 2008; 87 (2): 144-151.

Akira Matsuda, Itsuro Jinnai, Yasushi Miyazaki, Masao Tomonaga: Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of the Myelodysplastic syndromes. *Clinical Leukemia*, 2008; 2 (2): 102-106.

Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Nishii K, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Narimatsu H, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, and Ohno R, for the Japan Adult Leukemia Study Group. : 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.

## II. 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

### 施設監査に関する研究

研究分担者 小林 幸夫 国立がんセンター中央病院 医長

#### 研究趣旨

他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、改善すべき点があることが判明した。

東北、北海道地域で行っ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。施設訪問監査で見えられた、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7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ー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、データマネージメント委員会、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19年度は、平成21年2月27日、3月6日、13日に計3回、5施設の監査を行った。順に宮城県立がんセンター、東北大学、兵庫県立がんセンター、大阪市立大学、札幌北検病院である。いずれも2人以上の監査委員が試験参加施設のうち、ALL202登録症例の多い施設をえらび、AML201での監査を施行した。

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。今回、同時進行的に並列で症例の記録データとの突き合わせを行ったが、委員の慣れもあり、1時間程度で終了することが多かった。移動を含めると、おおよそ、半日で可能な時間であった。同地区での2施設の同時監査も可能であった。いずれも東北、京阪神地区の施設であり、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5年間は、プロトコルは倫理委員会の承諾を得ていた。

複数の施設で指摘されていたのは個人情報保護の扱いである。個人情報保護の観点から情報管理者をおき、匿名化を要求された施設があった。包括的同意だけでは無制限に研究がされることを懸念され、新たな研究に関してはさらに倫理委員会で審査するようにとの指摘を受けた施設があった。しかし最終的には、現プロトコルの枠組みを変えことなく承認されていた。

### 【症例監査結果】

#### 1. 診療録、説明同意書の保管

1施設の1例でカルテが廃棄されていた。そのため、厳密には原資料との照合ができなかった。治療開始時の同意書も保管されていなかった。治療開始からすでに5年以上経過しており、法律上は、保管義務はないわけであるが監査だけではなく、二次的な追加調査などがあった場合にも不都合が生じてしまう。施設には強制は出来ないが、5年を越えた保管が必要である。このような自体は想定されていなかったため、グループの全施設に連絡し、周知徹底が必要と考えた。

別の施設の1例で同意書が紛失していたと考えられた。カルテ記載からは同意が取られた記載があったため、保管時の問題と考えられたが、この部分も取り扱いに注意されることが必要である。

#### 2. エンドポイントに関する記載

死亡とのCRFであるが、死亡日のカルテ記載がないため、主治医に問い合わせた結果、他病院で死亡されたことをe-mailで連絡を受けていたことがわかった。カルテに記載されておく必要がある。

別の施設の1症例で事故死が判明している

のであるが、追加予後調査の際に報告されていなかった。調査依頼があった際には同種移植後ですでに追跡が終了されていたとのことであり、その前の2年前の時点で生存のまま、追加調査されずにいたものである。適切な経過観察、生存確認がある一定の期間、守られることが必要であることを各施設が認識しなくてはならない。

移植を行うためにプロトコル治療を離れて他治療に移行した症例で、その旨がほうこくされておらず、本来その時点でプロトコル治療終了とされるべきCRFが得られていなかった。

### 3. CRFの記載

すべての監査対象が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25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きている(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が

取り消されていなかった)が判明していたが、今回の5施設の中には、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】

1. カルテ保管を改めて周知徹底させることが必要。
2. 前回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をあげたが、今回はさらに、移動後の生死確認を記載するルールをグループの基準として決めておく必要がある。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、今年度も昨年度に引き続き経過観察のために他施設へ移動している症例があり、入力データのカルテ記載がない例があり、周知徹底させることが必要である。

#### 【新規参加施設への対応施設調査】

今年度は3施設の新規希望があり、承認された。

各施設の活動度を確認し、参加動機付けとするために、施設毎に登録総例数を公表すること4年前に行った。その後、実施中のプロトコルが少なくなったため、しばらく行わなかった。今回、調査してみたところ、以前の基準では活動度が低い(inactive)と判断される施設がかなりを占めていた。そのため、調査を再延期し、事後の登録が可能なCS207への登録を勧めることとした。

#### 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。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。

プライマリーエンドポイントにも関連してくる生死確認に関してルールを作成して施設内外での移動に際して、記載を徹底する必要がある。

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ている。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、倫理的な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、後付で検査が必要である。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。

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、実際に参加可能であるかどうかを判断することを今後開始する。

#### 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実施した。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。来年度も引き続き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

1. Maeshima A, Kobayashi Y, et al. Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical and FISH analyses. *Cancer Science* 2008, 99:1760-8.
2. Sentani K, Kobayashi Y, et al. Follicular lymphoma of the duodenum: clinicopathologic analysis of 26 cases. *Jpn J Clin Oncol* 2008, 38:547-52.
3. Ono M, Kobayashi Y et al. Nocardia exalbida brain abscess in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol* 2008, 88: 95-100.
4. Maruyama D, Kobayashi Y, et al. Stromal Cells in Bone Marrow Play Important Roles in Pro-Inflammatory Cytokine Secretion Causing Fever Following Bortezomib Administration in Patients with Multiple Myeloma. *Int J Hematol.* 2008, 88: 396-402.
5. Yokoyama H, Kobayashi Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J*

Hematol. 2008, 88:443-7.

- Ogawa Y, Kobayashi Y, et al. Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2008 99:140-4.
- Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci* (in press)
- Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Final results of Japanese multi-center cooperative study. *Int J Hematol* (in press)

## 2. 学会発表

### 第70回日本血液学会総会 京都

- 小林幸夫他 イマチニブに対し不耐容の CML 及び Ph+ALL 患者に対するダサチニブの安全性の検討
- 加藤元博, 小林幸夫, B細胞非ホジキンリンパ腫(B-NHL)における網羅的ゲノム解析
- 森正和, 小林幸夫他 十二指腸原発濾胞性リンパ腫—27例の単施設での後方視的解析
- 臼杵憲祐, 小林幸夫他 ニロチニブの慢性骨髄性白血病及び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第I/II相臨床試験

- 岡田昌也, 小林幸夫他 ダサチニブの慢性骨髄性白血病に対する臨床第II相試験—100mg 1日1回または50mg 1日2回投与法の検討 夫, 安藤潔, 中川靖章, 大西一功, 谷脇雅史, 宇都宮興, 上田享司, 大野竜三

### 2008年 欧州血液学会

Usuki K, Kobayashi Y, et al. A phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or intolerant Ph+ chronic myelogenous leukemia (CML) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL).

### 第50回米国血液学会 San Francisco, CA

- Kato M, Kobayashi Y, et al. Genome-Wide Analysis of B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Disclosed Frequent Involvement of Genes in NFkB Pathway.
- Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) as a Single Agent in Japanese Patients with Follicular Lymphoma Pretreated with Rituximab.

### 第67回日本癌学会 名古屋

- 朝倉義崇, 小林幸夫他 CNAG/AsCNA を用いたアレイ解析による眼付器原発 MALT リンパ腫の検討
- 加藤元博, 小林幸夫他 悪性リンパ腫における網羅的ゲノム解析

## 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

研究分担者 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的予後に関して、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。本研究登録の為には、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、Hi、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)