

昇のコントロールは重要である。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が、地固め療法での注意深い治療が必須と考えられた。

## 厚生労働省がん研究助成金

『成人白血病の難治機構の分子レベルでの解明とそれに基づく分子標的治療の開発に関する研究』班（直江班）

## 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 21 年度第 1 回合同班会議プログラム**

日時：平成 21 年 6 月 20 日（土）10：00～16：45

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》**

10：00～10：05 班長挨拶 大西 一功先生

10：05～10：20 班長挨拶 直江 知樹先生 －新たな班研究の発足にあたって－

10：20～11：05 座長：竹内 仁先生

\*（ ）は発表+質疑応答時間

## 1. 難治性 ABL キナーゼを中心とした白血病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）

## 2. 低酸素環境と CML 幹細胞（15 分）

前川 平（京都大学 輸血細胞治療部）

## 3. MLL 関連白血病の分子メカニズムの解明及び分子標的薬の開発（15 分）

横山 明彦（国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部）

11：05～11：30 座長：麻生 範雄先生

## 4. 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、黒川 峰夫（東京大学 血液・腫瘍病態学分野）

## 5. 次期 ALL プロトコールについて（10 分）

竹内 仁（日本大学 血液膠原病内科）

11：30～12：10 座長：直江 知樹先生

## 《特別講演》 白血病のゲノム解析について

小川 誠司先生（東京大学医学部附属病院 キャンサーボードがんゲノム研究室）

**《昼食休憩 12：10～13：00》****《午後の部 13：00～16：45》**

13：00～13：30 座長：麻生 範雄先生

## 6. 白血病における ETS 遺伝子 ELF4 の役割（15 分）

宮崎 泰司（長崎大学 原研内科）

## 7. T315II クローンに対する新規薬剤の開発（15 分）

木村 晋也（佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科）

13：30～14：20 座長：宮脇 修一先生

## 8. CML207 プロトコールの進捗状況と BCR-ABL RQ-PCR について（10 分）

宮村 耕一（名古屋第一赤十字病院 血液内科）

9. CML-DR1(イマチニブ間歇投与)プロトコールの進捗状況について（5分）  
石川 真穂、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）
10. CML209R イマチニブ耐性 CML プロトコールについて（10分）  
藤巻 克通（藤沢市民病院 血液膠原病内科）
11. CML202 BCR-ABL 変異解析について（10分）  
大西 一功（浜松医科大学 腫瘍センター）
12. APL205R プロトコール進捗状況について（5分）  
恵美 宣彦（藤田保健衛生大学 血液内科）
13. APL204 プロトコールの進捗状況について（10分）  
品川 克至（岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科）

14 : 20-15 : 10 座長：大竹 茂樹先生

14. AML206 進捗状況について（10分）  
薄井 紀子（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）

15. 次期 AML209 プロトコールについて（10分）  
清井 仁（名古屋大学医学部 難治感染症部）

16. Ph+ALL208 プロトコールの進捗状況について（5分）  
秋山 秀樹（都立駒込病院 血液内科）

17. ALL202 プロトコールの進捗状況について（10分）  
早川 文彦（名古屋大学医学部 血液内科）

18. 再発難治 Ph+ALL プロトコールについて（15分）  
水田 秀一（藤田保健衛生大学 血液内科）

《休憩 15 : 10-15 : 25》

15 : 25-16 : 05 座長：栗山 一孝先生

19. MDS200 の解析について（15分）  
森田 泰慶（近畿大学医学部 血液内科）

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

21. GML208-P1 プロトコールの進捗状況について（10分）  
伊藤 良和（東京医科大学 血液内科）

22. CS-07 研究の進捗状況について（10分）  
宮崎 泰司（長崎大学 原研内科）

16 : 05-16 : 45 座長：大西 一功先生

23. 支持療法委員会報告－疫学調査 JASPER 進捗状況について（15分）  
吉田 稔、支持療法委員会（帝京大学溝口病院 血液内科）

24. 檢体保存アンケート結果報告（10分）  
麻生 範雄（熊本大学 血液内科）

25. 最終解析から見た臨床試験計画（10分）

熱田 由子、兵 理絵、鈴木 律朗（名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学）

26. JALSG データセンター報告（5分）  
大竹 茂樹（金沢大学 保健学科）

厚生労働省がん研究助成金

『成人白血病の難治機構の分子レベルでの解明とそれに基づく分子標的治療の開発に関する研究』班（直江班）

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 21 年度第 2 回合同班会議プログラム

日時：平成 21 年 12 月 19 日（土）10：00-16：07

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 10：00-11：50》

10：00-10：10 班長挨拶 直江 知樹先生、大西 一功先生

10：10-10：45

座長：麻生 範雄先生

\* ( ) は発表+質疑応答時間

1. BCR-ABL と増殖シグナル制御蛋白の解析 (15 分)

中村 悟己、大西 一功（浜松医科大学 血液内科、腫瘍センター）

2. MLL 関連白血病の分子メカニズムの解明及び分子標的薬の開発 (20 分)

横山 明彦（国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部）

10：45-11：10 座長：宮崎 泰司先生

3. 転写因子異常による難治性白血病の分子病態 (10 分)

今井 陽一、黒川 峰夫（東京大学 血液・腫瘍内科学）

4. 難治性 ABL キナーゼを中心とした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 血液内科）

11：10-11：50 座長：黒川 峰夫先生

5. BCR-ABL 変異細胞における PI3K/mTOR 阻害剤、BEZ 235 と Nilotinib の併用効果 (15 分)

岡部 聖一、田内 哲三、大屋敷 一馬（東京医科大学 血液内科）

6. 新規 ABL/LYN 阻害剤 INNO-406 の臨床第 I 相試験結果 (15 分)

木村 晋也、前川 平（佐賀大学 内科、京都大学 輸血細胞治療部）

7. JALSG AML201 サブ解析：CBF leukemia の移植成績について (10 分)

宮村 耕一（名古屋第一赤十字病院 血液内科）

### 《昼食休憩 11：50-12：50》

### 《午後の部 12：50-16：07》

12：50-13：20 座長：宮脇 修一先生

8. AML206 phase I study の進捗状況について (10 分)

薄井 紀子（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）

9. 次期 AML209 プロトコールについて (10 分)

清井 仁（名古屋大学医学部 難治感染症部）

10. 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）

13:20-14:07 座長：大竹 茂樹先生

11. ALL202 プロトコールの進捗状況について（10分）  
早川 文彦（名古屋大学医学部 血液内科）

\*Ph+ALL202 移植成績（ASH 2009）\* （7分）

八田 善弘（日本大学 血液膠原病内科）

12. 次期 ALL プロトコールについて（10分）

竹内 仁（日本大学 血液膠原病内科）

13. 次期 Ph+ALL209R プロトコールについて（10分）

水田 秀一（藤田保健衛生大学 血液内科）

14. Ph+ALL208 プロトコールの進捗状況について（10分）

秋山 秀樹（都立駒込病院 血液内科）, 今井 陽俊（札幌北楡病院）

14:07-14:48 座長：栗山 一孝先生

15. MDS206 プロトコールの進捗状況について（7分）

松田 光弘（PL 病院 内科）

16. GML208-P1 プロトコールの進捗状況について（7分）

伊藤 良和（東京医科大学 血液内科）

\*FLAGM phase2 study 成績（ASH 2009）\* （7分）

宮脇 修一（都立大塚病院 血液内科）

17. CS-07 研究の進捗状況と次期研究について（10分）

宮崎 泰司（長崎大学 原研内科）

18. データセンター報告・モニタリングの現状と問題点（10分）

今西 大介（長崎大学 原研内科）

《休憩 14:48-15:08》

15:08-15:37 座長：竹内 仁先生

19. CML207 プロトコールの進捗状況と PK 試験について（10分）

宮村 耕一（名古屋第一赤十字病院 血液内科）

20. CML-DR1(イマチニブ間歇投与)プロトコールの進捗状況について（7分）

石川 真穂（埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科）

21. CML209R イマチニブ耐性 CML プロトコールについて（7分）

藤巻 克通（藤沢市民病院 血液膠原病内科）

22. CML202 データ収集について（5分）

大西 一功（浜松医科大学 腫瘍センター）

15:37-16:07 座長：大西 一功先生

23. Phase II 臨床試験：デザインの解説（10分）

熱田 由子、兵 理絵、鈴木 律朗（名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学）

24. 検体保存・付随研究委員会 2009 年活動報告（10分）

麻生 範雄（熊本大学 血液内科）

25. 支持療法委員会報告－JALSPER 研究進捗状況について（10分）

吉田 稔（帝京大学溝口病院 血液内科）

## 第14回 JALSG 研修会 プログラム

### ～臨床研究のデータの在り方について～

日時：平成22年3月6日（土）11:00～13:00

場所：東京

司会：名古屋大学（清井仁先生）、愛知県がんセンター（山本一仁先生）

I. 第14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. JALSGにおけるデータモニタリングの現状と問題点：

長崎大学原研内科 今西 大介先生  
11:05～12:00

III. 造血幹細胞移植データベースの特徴と活用－臨床医の視点から：

神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科  
田渕 健 先生  
12:00～13:00

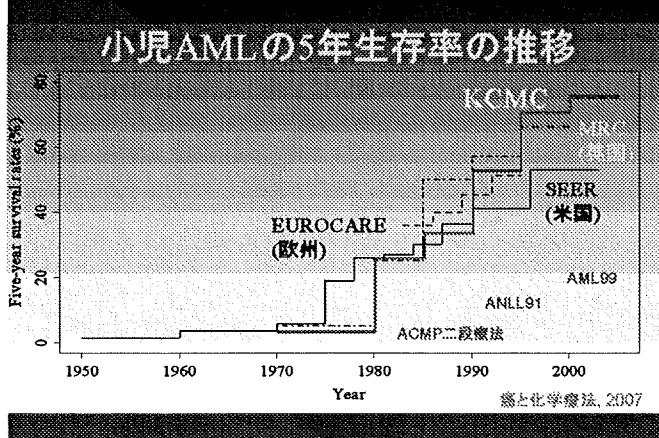
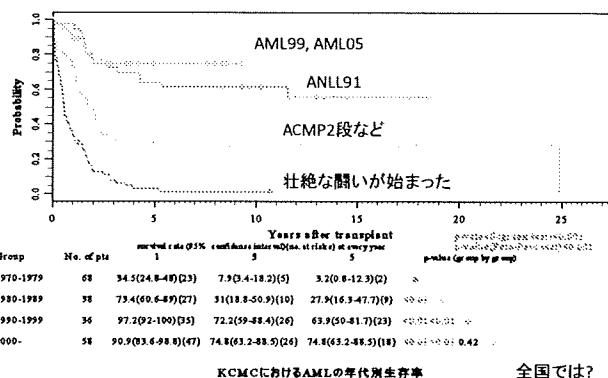


## 造血幹細胞移植データベースの特徴と活用—臨床医の視点から

神奈川県立こども医療センター  
血液・再生医療科 田淵 健

## 本日の話題

- 造血幹細胞移植データやその他の血液腫瘍疾患の臨床試験・疫学データにおける問題
  - 小児造血幹細胞移植登録事業の開始からTRUMP統合迄の歴史
  - 欧米の造血幹細胞移植レジストリ
  - 移植登録一元管理プログラム(TRUMP)の構造
  - リレーションナルデータベースと統計ソフトR
  - 造血幹細胞移植に関連した統計手法



# Lifelong Cancer Incidence in 47 697 Patients Treated for Childhood Cancer in the Nordic Countries

Herald Anderson, Freydis Langmark, Risto Senkkila, Laufey Tryggvadóttir, Jeanette Falck Winther, Catherine Rechnitzer, Gudmundur Jonmundsson, Jane Christensen, Stanislaw Garncarz

**Background:** The pattern of cancer in long-term survivors from childhood cancer has not

Methodology: We obtained a cohort of 12,601 children and adolescents aged 0–19 years with type 1 diabetes from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) and followed them for 10 years.

Method: We obtained a cohort of 47 697 children and adolescents aged 0-19 years with cancer as defined by the country-wide cancer registries of Denmark, Finland, Iceland,

Norway, and Sweden during 1943–2005. Cohort members were followed through age 79 years or until their death or emigration from the country, or the end of the study (1 January 2005).

years or subsequent primary cancers notified to the registries, and the age-specific risk pattern of the survivors was compared with that of the national populations using

country and sex standardized incidence ratios (SIRs). We used a multiplicative Poisson regression model to estimate the rate of infection over time and to compare it

regression model to estimate relative risk of cancer for attained age, with adjustment for calendar period and age at diagnosis of primary cancer. We also calculated excess

absolute risk (EAR) attributable to status as childhood cancer survivor and determined the magnitude of the excess risk for other family members.

the cumulative incidence of second primary cancer as a function of attained age for three subcohorts defined by period of treatment for childhood cancer.

**Results:** A total of 1180 synchronous second primary cancers were observed in 1088

persons, yielding an overall SIR of 3.3 (95% confidence interval = 3.1 to 3.5). The relative risk was statistically significantly increased in all age groups, even for cohort members

approaching 70 years of age. The EAR for second primary cancer among survivors

Increased gradually from one additional case per 1000 person-years of observation in early life to six additional cases per 1000 person-years in the age group 50-59 years. For

children treated in the prechemotherapy era (1943-1959), the cumulative risk for a

second primary cancer reached 18%, 34%, and 48% at ages 60, 70, and 80 years, respectively. The age-specific incidence rates were highest for cohort members treated in

**the era of intensive, multiple-agent chemotherapy (1975–2005).**

**Conclusion:** Survivors of childhood cancer have a persistent excess risk for a second primary cancer throughout their lives, accompanied by continuous changes in the risk of

primary cancer throughout the 1970s, accompanied by continuous changes in the rates of cancers at specific sites.

J Natl Cancer Inst. 2009 Jun 3;101:806-.

Digitized by srujanika@gmail.com

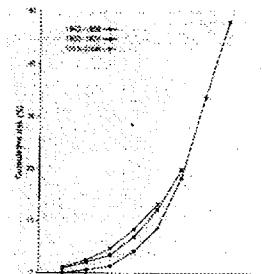


Figure 2. Cumulative 100% for selected primary school leaving female children, relative to average age, in each country assessed across 50% in terms of increase of the poverty rate (poverty rate in 1982-1992, less 2002-2006, less 2007-2008).

## 小児AML臨床試験の自家造血幹細胞移植対 化学療法ランダム化同意率

臨床試験	実施時期	対象年齢	2群の症例数	ランダム化同意率
MRC-10(英) 1)	1998-1995	<15歳	50:50	50%
POG 8821(米) 2)	1988-1993	<21歳	115:117	68%
CJH 2891(米) 2) NEJM 1996; 334: 1428 3) Blood 2001; 97: 65	1989-1995	<21歳 ※MRC-10のみ 自家移植群のLFSが有意に高い	177:179	80%
AHL aplasticemia 2005; 19: P989-1993 LSKFC 2000; 26: 4007		<16歳	34:37	72%

## 造血幹細胞移植データの特徴

- RCTは臨床研究におけるgolden standard!
- RCTの厳密な適格条件に適応出来るのは、対象実在患者の10%未満。
- 結論が10-20%で異なる→meta-analysis.
- 造血幹細胞移植医療における意思決定や臨床研究には、検討したい項目が整った高品質の observational databaseが有用。
- 比較を行うには、対照群が不均質であるということを常に念頭におく必要。

Gale et al BMT 43 435, 2009

## 現状と問題点提起

- 全国レベルでの造血幹細胞移植データベースはTRUMPIによって一元的管理が行われるようになった。
- 血液腫瘍疾患の個別の臨床試験データベースも蓄積されつつある。
- がん登録の考え方方が普及して、単一施設の疾患別・治療別データベースは整備が進みつつある。
- しかし、日本には、疾患の発生から、最終予後を迄を系統的にたどれるようなくしみがまだ存在していない。

## 日本における造血幹細胞移植登録システム

- 1983年 小児科領域造血幹細胞移植登録事業開始日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会(旧日本小児血液研究会骨髄移植委員会):事務局が神奈川県立こども医療センター
- 1993年 成人領域造血幹細胞移植登録事業開始
- 1993年日本骨髓移植推進財団(日本骨髓バンク)の症例1号が登録
- 1999年 日本さい帯血バンクネットワーク
- 1999年 造血幹細胞移植データ統一化の試み
- 2006年 造血幹細胞移植登録一元化事業(TRUMPI)開始
- 2010年 造血幹細胞移植データベース完全一元化?

## 初期の小児骨髄移植登録票

## 小児移植レジストリの実務内容

年	実績	特記事項
1983	自作(西川健一氏)	S-TAX
		メモリの絶対的不足(N>256で動作不能)
1987	Beccel(Beccel社)導入	6群接続専用、独自仕様、愛知がんC登録
1990	Beccel安定化・年次更新	PC版SAS出荷、比較検討でBeccel継続
1992	Beccel	入力作業をデータマージャー雇用
1993	Beccel機能発揮	成人移植データ集計、第25回BMT研究会
1997	Beccel 2000年開発	データ漏洩認定、検索機能(N>4000)の追加 Beccelから採用形式への変更開始
1998	(Access)	(SAS)
		成人移植データベースとの統一化



## 小児造血幹細胞移植データベース一元化概要

プロジェクト	“統一化”	TRUMP一元化前	TRUMP一元化後
年	1998	2006	2008
データベース	Beccel	FileMaker	MS-Access TRUMP
RDBS	(-)	(+)	(+)
フィールド数	120	350	800
レコード数	4400	8900	8900

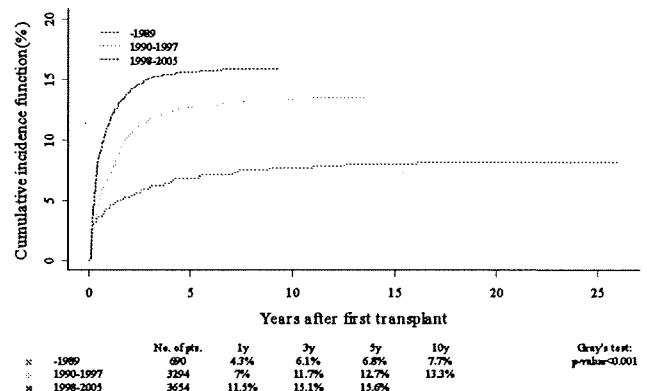
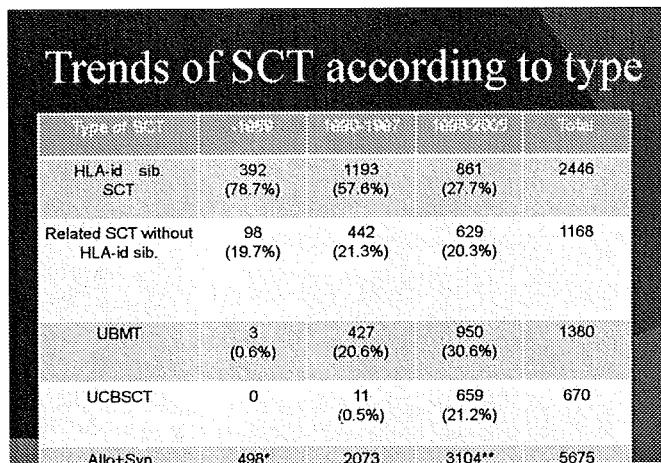
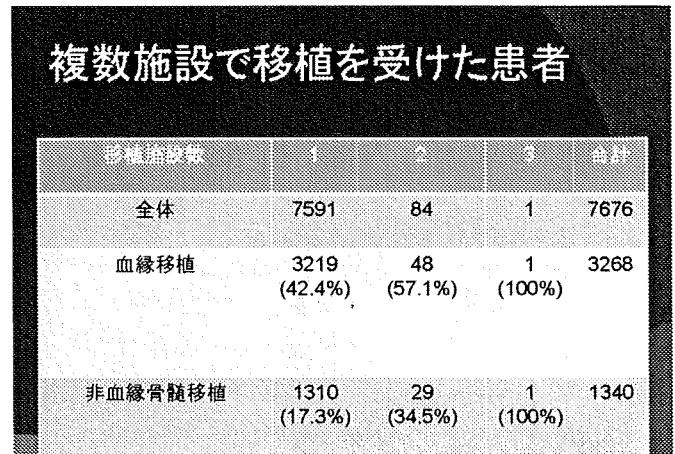
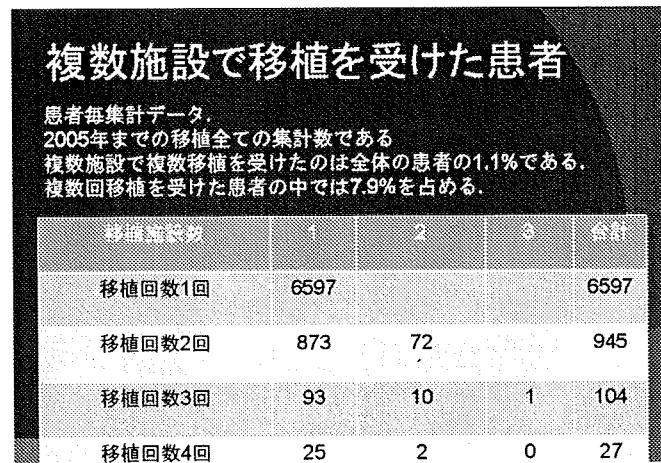


Fig. Second transplant rate after 1st transplant



## TRUMPへの一元化作業の難所

- ① 経験者情報管理(移植部位別)→複数回移植を希望した患者毎情報の統合。
- ② 選択移植部位が異なる施設で移植を受けた患者の情報の統合。
- ③ 治療名の年代差やTRUMPと違いの解釈。英仏難作業。過去の小児登録でもTRUMPでは疾患名混迷が多かったため、日本版登録も同じ理由で、移植子細胞数などの分類生考定立場が決まり、世例書の作成を済ました。
- ④ 小児登録システムは歴史的変化を吸収してきたため、TRUMP移行には究極には1件ごとのチェックを要した。

## 欧米における造血幹細胞移植登録システム

- 米国
  - ◎ 1972 IBMTR, 1987 NMDP
  - ◎ 2004 CIBMTR
  - ◎ 47カ国, 470施設, 24万移植データ(2007年)
  - ◎ SCTOD (Stem cell therapeutic Outcomes Database) : Oracle
- 欧州
  - ◎ 1974 EBMT
  - ◎ 欧州関連45カ国, 628施設, 30万移植データ(2007年)
  - ◎ ProMiSe : MS SQL server

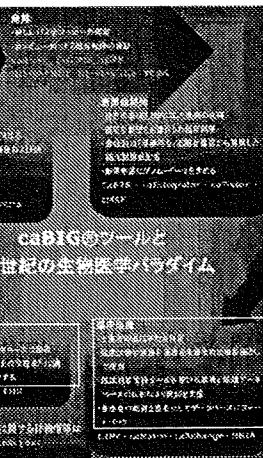
## データ共有の障害

- ◎ データベースのシステムが異なる。
- ◎ データベースのフィールドの定義やフォーマットが異なる。
- ◎ 個人情報保護、セキュリティ、所有権などの問題。
- ◎ データ共有の困難さと高コスト。

<CIBMTRの資料>

## AGNIS

- ◎ CIBMTRの造血幹細胞移植データベースは、SCTOD (Stem cell Therapeutics Outcomes Database)
- ◎ A Growable Network Information System
- ◎ NCI caBIG (cancer Bioinformatics Grid) というツールを使用したオープンソースソフトウェア
- ◎ セキュリティ対策が十二分にとられたデータ・情報交換システム
- ◎ NCI caDSR(Data Standard Repository)で定義された標準化されたデータ形式
- ◎ FormsNet 2.0というWEBベースのデータ入力システム
- ◎ 造血幹細胞移植症例の疾患発症からの全経過を追跡する。
- ◎ データはデータを希望する人(要適格条件)に公開。



### caBIGのVision Interoperability (相互運用性) Integration (統合)

### caBIG接続 Adoption(ツールの導入) Adaption(既存のIT設備 を適合させること)

### ライフサイエンス統合データベースセンター高木 利久氏 (2009/09/14)

#### 我が国におけるライフサイエンスDBの問題点

- DBが散在していて所在情報や利用法が分からない
- 似たようなものがいくつもありどれを使ってよいのか知らない
- DBやDBのエントリー・信頼性の高い注釈がついていない
- DB機能・連携を行える人材不足、DB構築への評議の限界
- 大型プロジェクトの成果公開が不十分
- 汎用化が不十分
- 全門的にいわゆるモジュレートが終了すると更新ストップ
- はんぱなく構築・管理されていて検索・解析・応用が困難
- 検索の統合化は分子レベルで行われていて医療などへの応用実績
- いま活かされているのが初期実験段階や分野の大企業の秘匿資料

#### • 不可欠な基盤なのに我が国にはDB戦略がない

厚労省の2001年12月「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン」以降動き出した日本国内の医療情報標準化の動き、医療IT化に関する政策は、電子カルテ、レセプト、病院のHISの構築

## データベース統合・標準化は不可欠である!

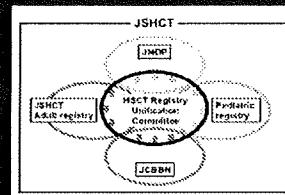
- ④ データベース統合のインフラがなければ、大規模なトランスレーショナルリサーチの進展には大きな障害となる。
- ⑤ がん治療や造血幹細胞移植による生命予後が改善しても、晚期(後期)合併症は不可避であるので、疫学データベースの長期追跡体制はもちろんのこと、合併症治療などで、特に二次がんなどの場合、複数の疫学データベースに関わることが想定されるので、データベース間の相互参照可能なシステムの構築は不可欠である。

## プログラムの概要

- エンドユーザ向け商用データベースソフトの一つMicrosoft Access 2000(Windows版のみ)上のデータベースソフトウェア。
- Accessから見ればTRUMPIはデータファイルである。
- データ構造の定義、リレーションの導入、入力フォーマット作成、出力、セキュリティ装備等などが行われており、プログラムはVBAで書かれている。
- 汎用ファイル(もちろん移植施設・追跡施設のみだが)として配布されるため、安全性を考慮してmdbファイル(通常のAccessデータファイルはmdb)となっており、Accessを立ちあげても、通常の方法ではデータ構造や入力フォーマット定義等の変更はもちろん閲覧すら不可能。

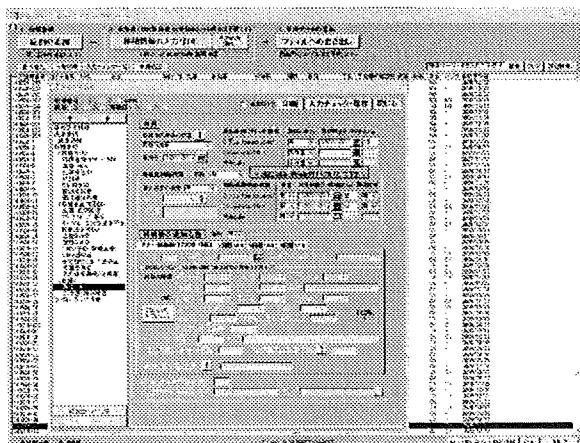
## データ構造の内容の決定

- データ構造に盛り込まれた(医学的内容に関しては、4つのレジストリから構成されたWGの合意内容と欧米における移植データベースの構造を加味して決定されている(Atusta, IJH 2007)。
- TRUMP開始以降は一元化委員会に引き継がれているが、今のところ、マイナーな変更に留まっている。
- データベースのフィールドの実装は、症例毎に一意的に決まるような曖昧さのない形に定義する必要があり、そのような要請を忠実に実現できる様に、データセンターが直接雇用しているSEが行っているのは特筆すべきことである(当初は1名、現在2-3名)。



01. データ構造

項目	説明
1. データ構造	データ構造の定義
2. データ登録	データ登録機能
3. データ検索	データ検索機能
4. データ分析	データ分析機能
5. データ出力	データ出力機能



## 患者・移植の同定

患者毎基本情報  
テーブル

移植毎情報  
テーブル

移植後経過(履歴)  
テーブル

### 情報同定方法

- ・初回移植施設コード
- ・初回移植施設内番号
- ・初回移植施設内番号
- ・移歴月日

### 情報同定方法

- ・初回移植施設コード
- ・初回移植施設内番号
- ・初回移植施設内番号
- ・追跡年

### 情報同定方法

- ★患者が完全に転院しないで複数施設で複数回移植を受けると、異なる初回移植施設コードが設定される可能性がある。

- ★再々発などの履歴情報は記録されない。

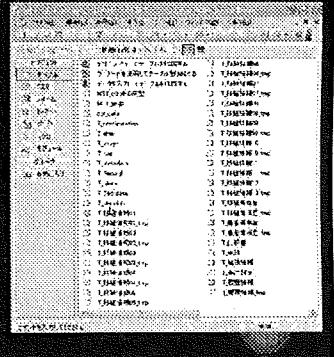
- ★移植毎情報テーブルが極端に肥大化している。

## 移植毎データ実装の問題(1)

- 移植毎テーブルは、最大のテーブルであるが、現時点では、単に項目が羅列されているだけなので、カード型データベースと本質的に変わらない(最適なリレーションの正規化がなされていない)。
- 繰り返しイベント(繰り返しのDLIや移植後の再発の繰り返し)はフィールドとして定義する以外には情報として記録出来ない。
- 繰り返しイベントでさえもデータ構造の変更を要し、データベースの保守に労力を要する。

## 移植毎データ実装の問題(2)

- 移植毎テーブルは、フィールド数が非常に多いが、Accessでは、同一のテーブルのフィールド数が255以下という制限があるため、12個のテーブルに形式的に分割されており、そのままの形でのリアルタイムにデータベースを運動させるにはSE技術を要する。



## データベースソフトのフィールド数の制限

- ORACLE 11: 1000
- DB2 1002
- SQL Server 2008: 1024
- Microsoft Access 2007: 255
- FileMaker 10: フィールド長やディスク容量による(最大2億5,600万)
- MySQL 5.1: フィールド長やディスク容量による(1億程度は可能)
- PostgreSQL 8.4.2: カラムの型による(250-1600)
- 一般論として、データベースは実際には最適なリレーションで正規化するので、1ファイル当たりのフィールド数が大きいことには一般に意味はないし、現実的ではない。

## TRUMPから汎用ファイル化

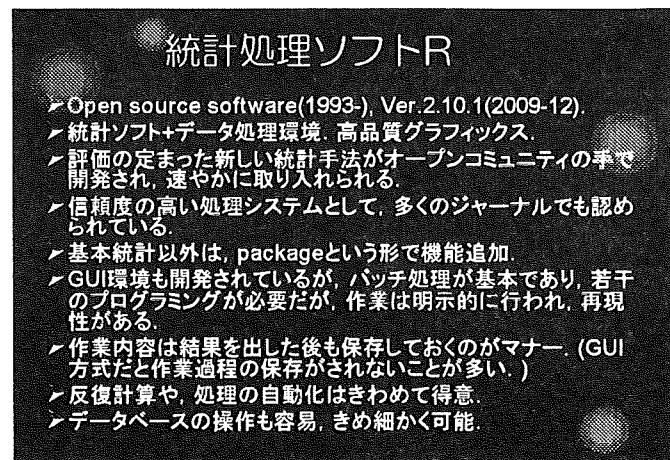
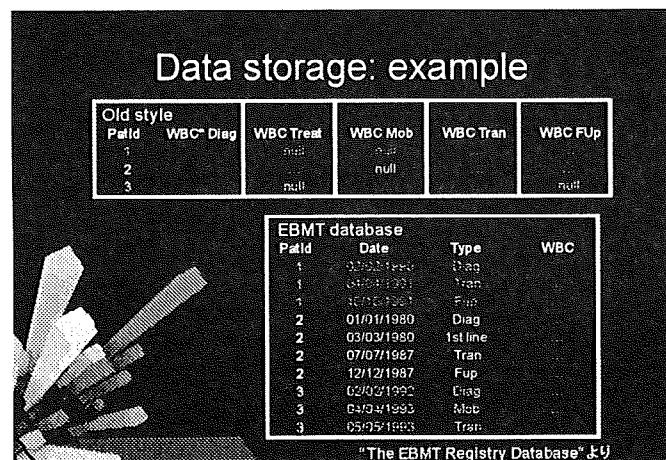
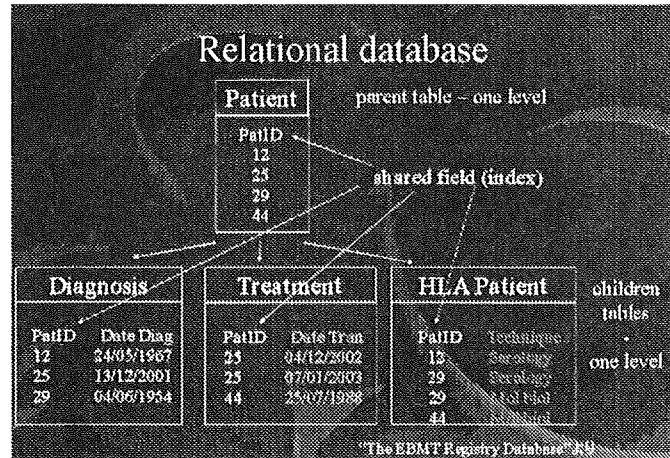
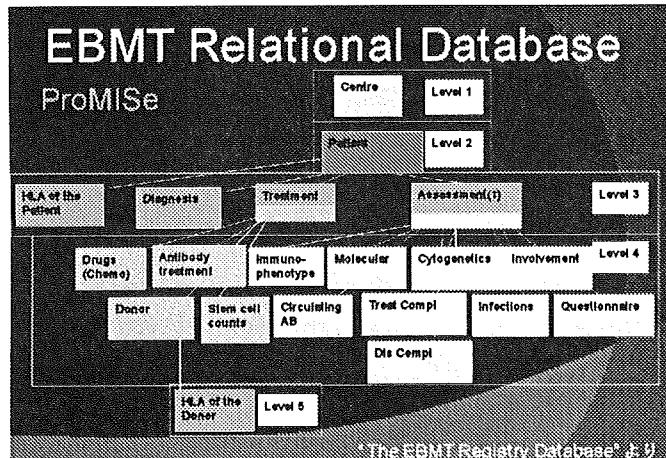
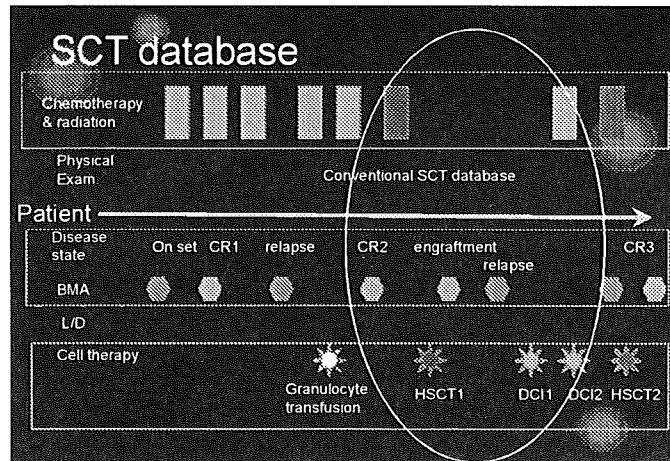
- 「ファイルへの書き出し」ボタンを押し、次に「汎用データ」ボタンを押すと、「CSVファイルへのエクスポート」画面が出る。必要な項目を選択して、エクスポートできると、Excelで読むことが出来る。
- 全ての項目を選択した場合、1059項目が選ばれる。現時点では、フォローアップ履歴(KS、身長、体重など)は出力できない。
- 出力されたファイルはcsvであり、256項目未満ならば、全てのExcelで、256項目以上ならばExcel 2007形式(.xlsx)で読むことが可能。
- また、csvファイルをそのまま、あるいは.xls(.xlsx)をFileMaker(.xlsxの場合にはFileMaker ver. 10)にインポートすることが可能。

## TRUMPにおける課題

- 複数回移植は把握できるシステムであるが、複数回移植を別の移植施設で行った場合、完全な転院手続きを行わないと、個人の追跡が出来ない。
- ※ 個人情報保護法による限界。
- 移植前の治療経過や疾患の状態を適確に把握する情報が欠如している。
- 移植後の複雑なイベント情報は体系立っていない。例：繰り返しの再発、DLIや幹細胞の再輸注、再移植など。
- ※ 後2者は単体の移植データの特徴と言える。これもデータベース統合が抜本解決策。当面は臨床試験データとの結合が課題となる。

## データベースとは

- データを格納する(コンピューターにおける)収納庫
- データベースの要件: 共用化、冗長性排除、整合性・正当性
- 現在用いられている多くのデータベースはRDBMS  
(Relational DataBase Management System)
- Relational model: E. F. Codd (IBM) 1970  
関係の正規化、冗長性排除、繰返し部分の分割  
データベース構造の保守管理が容易  
同じことを入力する手間を省く  
入力や修正時の間違いを極力防ぐ
- SQL (Structured Query Language) 处理言語:  
D. D. Chamberlin (IBM) 1974
- 小規模データベースは表計算ソフト(カード型DB)で代替可



## Rによるデータベース操作

- RDBMSに対して行われる多くのタスクがRでも実行可能。
- SQLで記述困難な作業も、数学的に可能ならば(データ定義に曖昧さがなければ)、Rの方がきめ細かい作業が容易にできるというメリットがある。
- リレーションを構成したり、逆にリレーションを開けるのは、自由自在。
- Rとデータベースを接続するにはODBC (open database connectivity) が便利(元のファイルをそのまま読み込める)。Excel 2007はpackage xlxs。
- Rは統計処理系のみと考えられがちだが、日付処理やテキスト処理も容易。
- もちろん、大量データセットそのものの処理はデータベースに任せるのが原則。



## 解析データセットの準備

- 表計算ソフトに読み込んで必要なデータをカットアンドペーストしたり、計算処理(時間計算など)を行うことは、データを転記するのと同じくらいミスが発生するので、お薦めしない。表形式での目視確認にとどめるべきであろう。
- データをオリジナルのデータベースからSQL言語などで抽出し、必要な計算処理を行った後に、解析用データセットを作るのが、もっとも安全な方法である。
- Rでは、ODBCを用いてこの様な作業は得意である。日数・時間計算も可能。作業履歴を残せる。

```
R version 2.10.1 (2009-12-14)
Copyright (C) 2009 The R Foundation for Statistical Computing
ISBN 3-900051-07-0

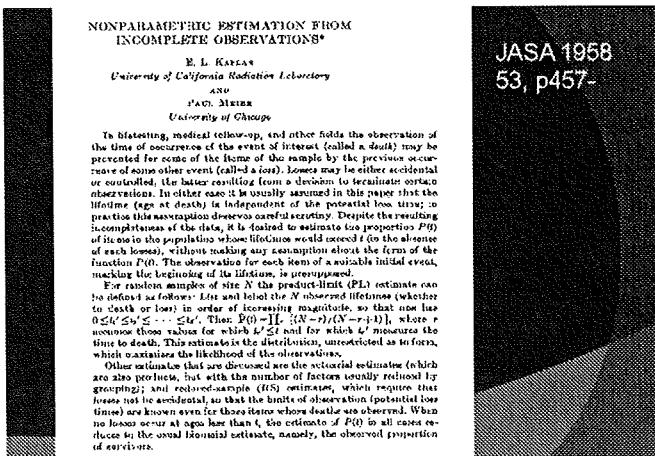
Rは、自由なソフトウェアであり、「完全に無保証」
一定の条件下に従えば、自由にこれを再配布するこ
とが許されています。ただし、"license()"あるく
多くの貢献者による共同プロジェクトです。
詳しくは"contributors"と入力ください。
また、RやRのパッケージを引用権利を引換するもの
"citation()"と入力してください。

demo()と入力すればリモートで見ることができます
?help()とすればオンラインヘルプが出来ます。
?help.start()でHTML フラグによるヘルプがあ
り、??"と入力すればRを起動します。
??

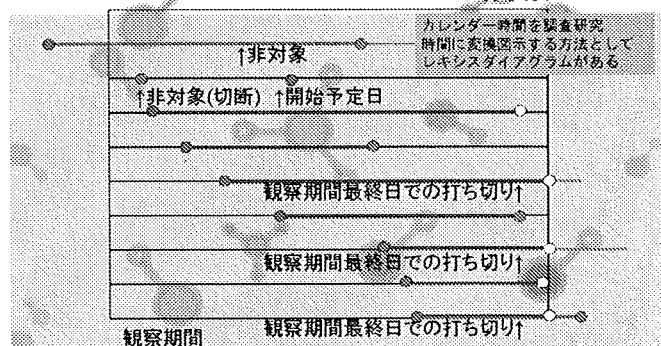
[snip]
```

## 生存時間解析

- ある時刻から興味ある事象(event)発生までの時間を対象とする統計的推測を行う統計手法。
- 医学のみならず、経済学、信頼性工学(品質管理)などの分野で広く用いられている。
- Kaplan-Meier法、logrank検定、Cox比例ハザードモデルは基本的道具。
- 「解析対象」「観察期間」「開始時刻」「事象」「事象発生時刻」「最終観察時刻(事象発生しない場合)」は明確に定義する。
- 開始時刻から観察期間内にeventが生じれば生存時間が定まる。



## 生存時間対象



## 打ち切り(censor)と切断(truncation)

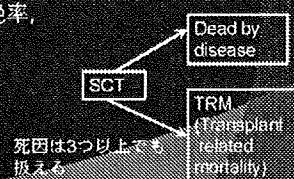
- ◎ 観察期間中にeventが発生しなければ、最終観察時刻を「(右側)打ち切り」(Right censor)とする。
- ◎ 観察可能期間より前にイベントが発生しても、対象とはならない、これを「(左側)切断」(Left truncation)という。
- ◎ 造血幹細胞移植データの特徴は、打ち切りと切断(day 0(造血幹細胞移植投与)以前に死亡してしまうなど)と言える。
- ◎ 打ち切りと切断を考慮した生存時間解析の統計手法の正当化は、確率過程論(stochastic process)における計数過程(counting process)(Aalen, 1975)という方法論に基づいている。
- ◎ 「マルチングール理論」が本質的な役割を果たしている。

## マルチングール (maritngale)

- ◎ 過去から現在までの(数値的)情報が全て把握されていて、その数値の変化は必然によるということははつきりしているという条件の下で、未測定の値が算出された場合、未来における数値がどうなる平均値は、現在の値と一致する、数学的に厳密に定義されている。
- ◎ 「標準公平賭け過程」(松原望「入門確率過程」)
- ◎ マルチングールは数学用語であるが適切な日本訳がない(同上)。
- ◎ 金融工学では市場には特定の上がる情報も下がる情報もないという意味。
- ◎ 「倍賭け方式」(ギャンブラーが負けるたびに賭け金を二倍にする)(同上)
- ◎ 馬具の「胸懸(むなかい)」(馬が後立ちしないように馬の頭を下げさせる道具)。馬の頭の位置は平均的には一定となる(サルツブルグ「統計学を拓いた異才たち」)。
- ◎ 海事用語・帆術が極端に振れないように帆桁から垂れ下げた重じ(同上)
- ◎ Odd Aalen(ノルウェーオスロ大学):臨床試験患者の反応過程がマルチングールであることを見出す。Erik Anderson(シマーフォーンズ大学), Richard Gill(オランダユトレヒト大学)との共同研究(同上)

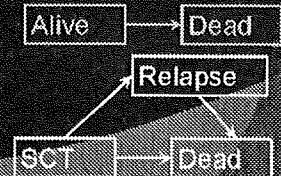
## 競合リスク(Competing risks)

- ◎ 複数のイベント発生の可能性がある場合、Kaplan-Meier法では、注目するイベント以外を無条件に打ち切り(censor)してしまう欠点。その結果、1-KMをイベント毎の総和を取ると1以上となる。
- ◎ CIF (Cumulative incidence function).
- ◎ 群間比較: Gray's test.
- ◎ 死因別死亡率、再発率・拒絶率、血球回復率、GVHD発生率等。
- ◎ Kalbfleisch-Prentice(1980)
- ◎ 検定: Fine-Gray (1999)



## Multistate models

- ◎ 経過中の複雑なイベント発生を取り扱うことで、より実際の状況を適切に説明することを目的とした統計学的モデル。
- ◎ 最も単純形は、two-state model.
- ◎ 標準的雛形は  
illness-death model.
- ◎ 競合リスクも、一種と考えられる



## Multistate models (continued)

- ◎ 確率過程(stochastic process)の一種で、各症例は経過中にいくつかの状態(state)のどれか一つに属するを考える。状態の例: 寛解、再発、死亡など。
- ◎ Right-censoring/ left-truncationを扱うことが出来る。
- ◎ Markov models: 現在の状態は一つ前の状態のみに依存し、それ以前の状態には無関係。Aalen-Johansen-type estimatorを計算。他にKleinらの方法もある。
- ◎ Cox回帰モデル: 時間依存性共変量を扱う。
- ◎ Andersen, Borgan, Gill, Keidig(1993)

## マルコフ性

マルコフ性とは、将来の出来事が現在の状態のみに依存している性質(数学用語)。

- ◎ Andrey Markov(1856-1922)が自らの発見に命名。反体制派・ロマノフ朝300周年祝賀行事にベルヌーイ「推論術」出版200周年祝賀行事。(タバク「確率と統計」2004)
- ◎ 時間の長さの違いを考慮しなくて済む場合には、計算は比較的容易: 例: decision analysisにおけるMarkov models (Sonneberg-Beck 1993)。
- ◎ 生存時間解析におけるmulti-state modelsは、Andersen-Gill らの計数過程の方法を用いることで、推定量の計算が可能となった。
- ◎ Markov modelsの適応についての議論は、まだ少ないとと思われる。

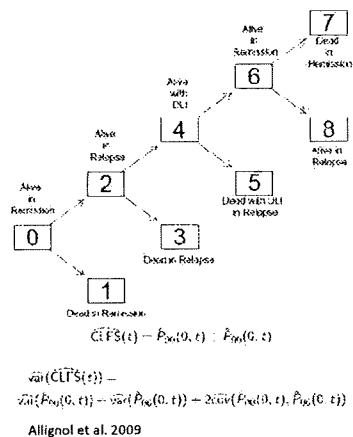


## Multistate modelsの移植データへの適応

- Guidelines for proper use and interpretation of the Cox models for the EBMT (Iacobelli, 2006)
- CIBMTRでは、Kleinらが、競合リスク、multistate models、打ち切り・切断データの扱いを精力的研究している(cf. CIBMTR annual report 2008 第3章)。
- CLFS(Current leukemia free survival) (Klein BJH 2000;109:148-)
- MMIに対する複数回移植のタイミングの検討 (Iacobelli Exp Hematol. 2008;36:1567-)

## CLFS(Continued)

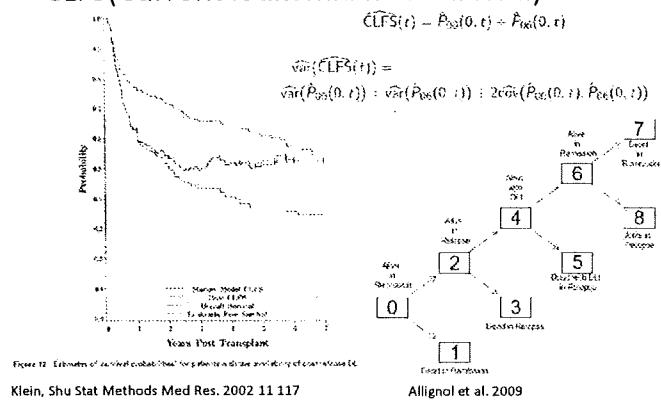
- 移植後複数回再発後に2回目以降のDLIを行う図式についても、計算可能である。
- DLI後の再発日が同定できないと、DLIが1回であっても、計算不可能。
- TRUMPでは移植後の再発事項は1回の再発にしか対応していないので、TRUMPデータからは、DLIによるCLFSは現状では計算することが出来ない。



## Multi-state modelsが使えるRのパッケージ

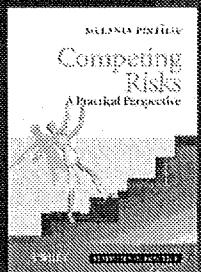
- MSsim (Iacobelli): 複数モデルを扱える。プログラムは現在未公開(開発中止?)の様だが解説書は公開。
  - tdc msm (M-Machado): 多様なモデルを包含。プログラムは研究者個人ページに公開(開発中止?), (Comput Methods Programs Biomed. 2007;86:131 他)
  - p3state.msm 1.1 (M-Machado, R-Pardinas): Cox (non-Markov) models <CRAN>
  - mstate 0.2.3(Putter, de Wreede, Fiocco, Leiden): Markov models <CRAN> (Statist. Med. 2007; 26: 2389- 他)
  - etm 0.4.7(Allignol, Freiburg): Markov models <CRAN>
- \*Composite outcome diagrams (The EBMT Handbook 5<sup>th</sup> ed)も作成可能。

## CLFS(Current leukemia free survival)

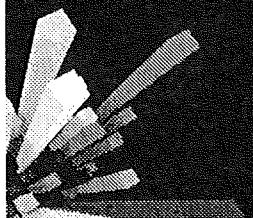


## 競合リスクを計算するRのプログラム

- cmprsk 2.2.1(Gray): 競合リスク計算の定番。
- Statistical Guidelines for EBMT (Lobopin, Iacobelli 2003)に紹介。
- 教科書: M.Pintle Competing Risks, 2003.
- Cprob 1.0 (Allignol): 条件付確率(上記教科書には別のプログラムで解説されている)
- 一般的なmulti-state modelsのプログラムでも計算可能なものがある。



造血幹細胞移植データと臨床試験データの結合プロジェクトを是非成功させよう



## JALSGにおける データモニタリングの現状と問題点

長崎大学原研内科  
今西 大介

2010年3月6日  
JALSG研修会

## 日 演 内 容

1. 長崎データセンターの紹介
  2. モニタリングの現状と問題点
  3. アンケート結果
  4. 今後の対策

## モニタリング

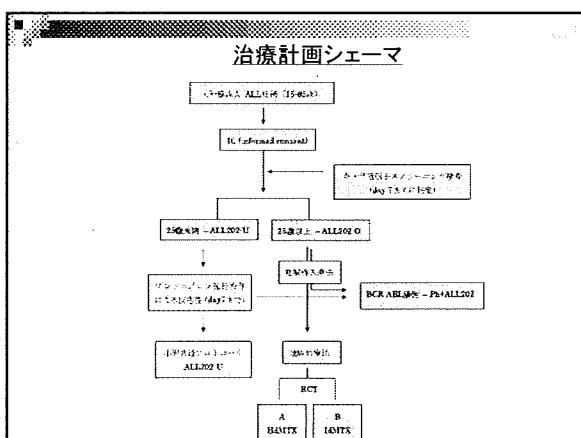
#### 【担当プロトコール】

長崎 ALL202 金沢 CML207  
APL204  
CS-07

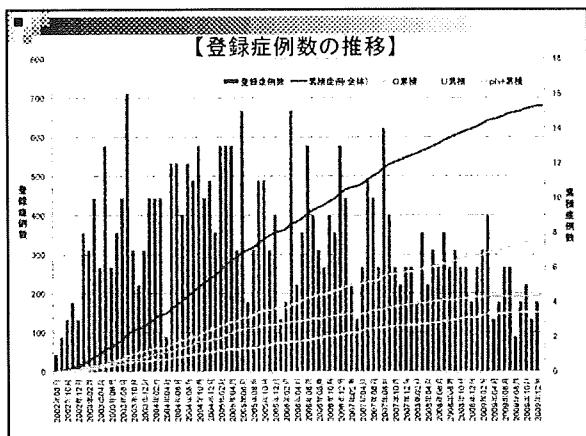
### 【作業內容】

- ①不明点・未記入データのチェック、確認事項の抽出
  - ②CRFへのデータ入力を依頼
  - ③必要な検査をメールで通知
  - ④月別の更新状況、全体の集積ペースの集計

JALSG ALL202

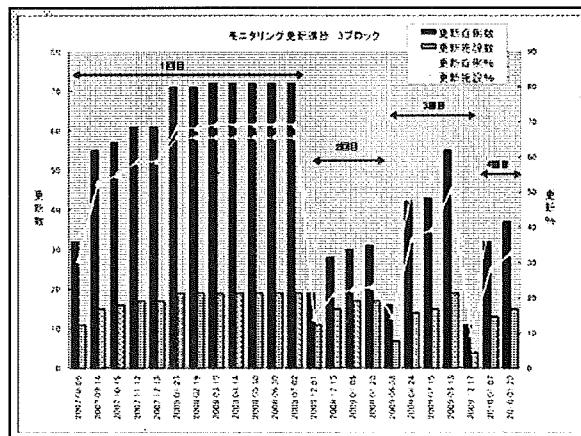
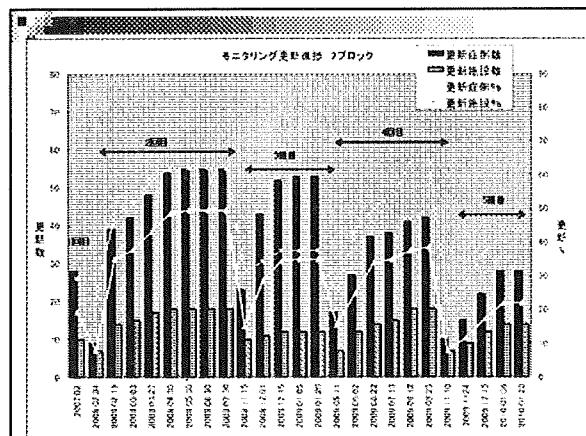
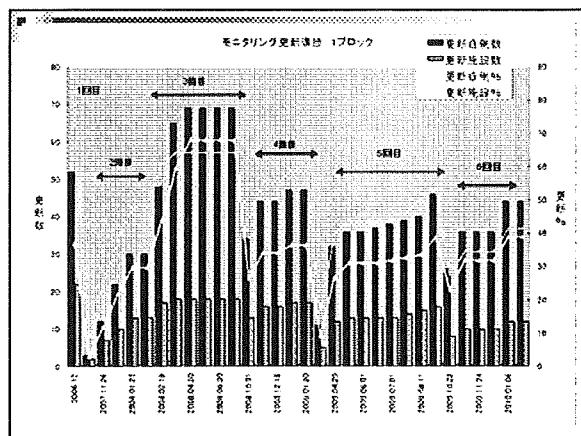


目標登録者数および試験期間	
予定症例数	ALL202-U:120例 ALL202-O:A群120例、B群120例
症例登録期間	2002年9月～2006年9月(予定) ALL202-Uは2009年10月31日で登録終了 ALL202-Oが目標登録症例数に到達次第試験終了
追跡期間	最終登録例の治療終了より2年間
研究期間	症例登録期間に追跡期間を加えた期間



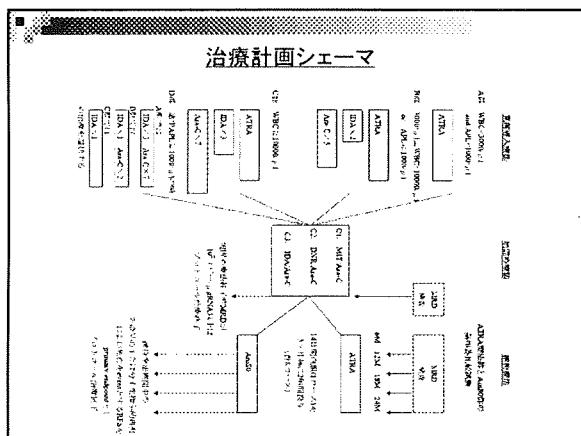
登録施設を3ブロックに分けてモニタリング施行			
	1ブロック	2ブロック	3ブロック
1回目	2006年11月	2007年 1月	2007年 7月
2回目	2007年10年	2008年 1月	未施行
3回目	2008年 2年	未施行	未施行
4回目	2008年 9月	2008年10月	2008年11月
5回目	2009年 3月	2009年 4月	2009年 6月
6回目	2009年10月	2009年11月	2009年12月

モニタリング項目	
・マルチプレックスによる BCR-ABLの有無	・移植の有無、移植日
・初回登録日	・治療終了理由
・寛解の有無、寛解日	・予後最終確認日
・二次登録日	・最終予後
・再発の有無、再発日	・報告日

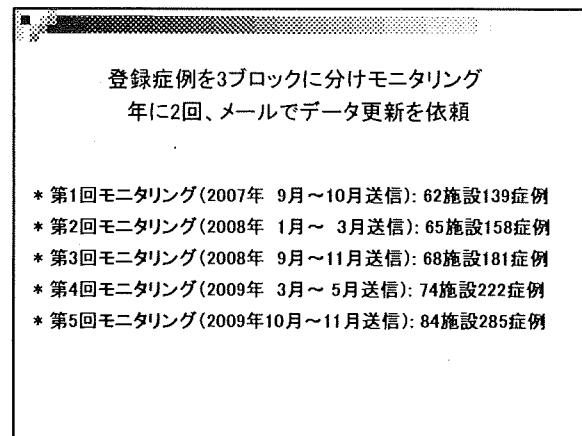
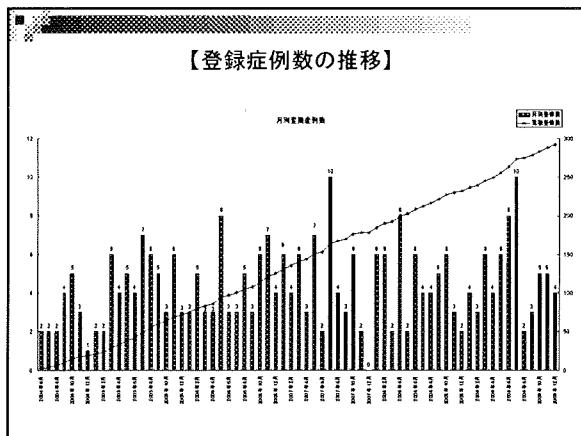


登録状況 (2010.1.20現在)	U		O				予後 未記入
	U 151	予後 未記入	A 106	B 108	割付未 115	計 329	
プロトコール治療中	58	30	42	39	46	126	75
プロトコール治療終了	93	3	64	70	69	203	11
治療終了の理由							
1 プロトコール規定の治療完了	29	0	14	17	0	31	0
2 対象外	1	0	0	1	9	10	5
3 非寛解	4	0	0	0	12	12	0
4 移植	25	1	27	27	3	57	0
5 再発	12	1	13	16	4	33	1
6 患者の希望	2	0	4	2	3	9	2
7 有効事象	7	0	1	2	12	15	1
8 プロトコール違反	1	0	0	0	0	0	0
9 医師の判断	2	1	1	1	3	5	0
10 死亡	3	0	2	3	12	17	0
11 その他	7	0	2	1	11	14	2

JALSG APL204



目標症例数および試験期間	
予定症例数	登録症例数300例 維持療法での割付は各群120例の計240例
症例登録期間	2004年4月から2008年3月まで。 目標症例数に到達次第登録終了。
観察期間	最終登録例の治療終了より2年間
研究期間	症例登録期間に観察期間を加えた期間
実際の登録数(2009年11月15日現在)	
登録症例数	285症例 維持療法での割付: ATRA群 95例、Asp80群 98例

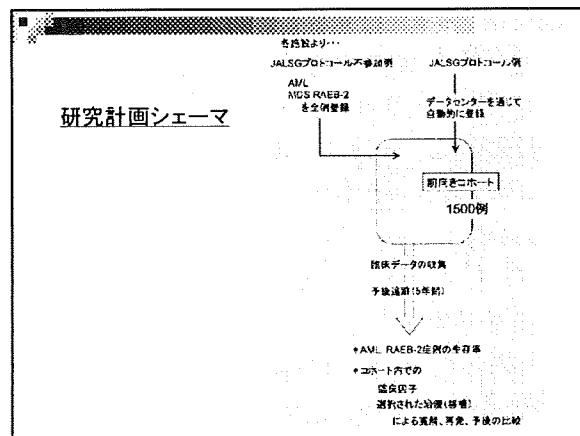


モニタリング項目	
・登録年月日	・地固め療法1~3コースの開始日
・診断確定日	・二次登録の有無(二次登録日)
・治療開始日	・維持療法開始日
・寛解の有無(寛解日)	
・移植の有無(移植日)	・染色体検査の有無
・再発の有無(再発日)	・治療前PML/RAR $\alpha$ 検査の有無
・最終予後確認日	・6ヶ月~2年目のPML/RAR $\alpha$ 検査の有無(検査日)
・生死情報(死亡日)	

更新状況(2009年11月15日現在)				
	更新済施設数	更新済施設数(%)	更新済症例数	更新済症例数(%)
第1回モニタリング	30	48.4	61	43.9
第2回モニタリング	47	72.3	96	60.8
第3回モニタリング	49	72.1	121	66.9
第4回モニタリング	54	73.0	146	65.8
第5回モニタリング	45	53.6	45	15.8

【登録状況】		初期治療群			合計	予後情報未記入
		A群	B群	C群		
・二次登録あり		179	47	66	292	56
1. ATRA群	124	29	44	197	17	
2. Am80群	60	16	22	98	7	
3. 大阪群	63	16	22	95	39	
4. プロトコル規定の治療完了	0	0	0	0	0	
5. 有害事象のため治療中止	7	1	0	8	0	
6. 患者拒否	6	0	3	9	0	
7. 死亡	8	6	8	22	1	
8. 未記入(治療中の症例を含む)	30	9	7	46	35	
9. 転院・予後追跡不可	2	0	0	2	0	
10. 不適格症例 (染色体異常なし/割付無効など)	2	2	1	5	3	
11. 再発	0	0	3	3	0	

JALSG CS07



目標被験者数および実績期間	
予定症例数	1500例
症例登録期間	2007年6月～2009年6月(予定)
追跡期間	最終登録後5年間
研究期間	症例登録期間に追跡期間を加えた期間
実際の登録数(2009年12月31日現在)	
1392例(87施設)	