

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 ー新たな班研究の発足にあたってー

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. T3151I 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. 検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 2 3 5 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



## 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	<1歳	115:117	68%
CGG 2891 (米) 3) 1) BJIF 1998; 107:130 2) NEJM 1996; 334:428 3) Blood 2001; 97:65	1989-1995	<21歳 ※MRC-10のみ	177:179	80%
Ad Hoc 1) Blood 2005; 105:4007 2) NEJM 2009; 361:4007	2009-1993	<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しく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

- ③ 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髓移植委員会); 事務局が神奈川県立こども医療センター
- ③ 1993年 成人領域造血幹細胞移植登録事業開始
- ③ 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
- ③ 1999年 日本さい帯血バンクネットワーク
- ③ 1999年 造血幹細胞移植データ統一化の試み
- ③ 2006年 造血幹細胞移植登録一元化事業(TRUMPI)開始
- ③ 2010年 造血幹細胞移植データベース完全一元化?

## 初期の小児骨髓移植登録票

## 小児移植レジストリの実務内容

年	出来事	内容	備考
1985	自作(西川隆一氏)	SAS	メモリの絶対的不足(N>256で動作不能)
1987	Beccel(Beccel社)導入		6群定額定可, 独自仕様可, 認知が広く普及
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ネージャー雇用
1993	Beccel機能發揮		成人移植データ集計, 第25回BMT研究会
1997	Beccel 2000年更新		データ構造固定・検索機能(N>4000)の限界 BeccelからAccess形式への資料開発
1998	(Access)	(SAS)	成人移植データベースとの統一



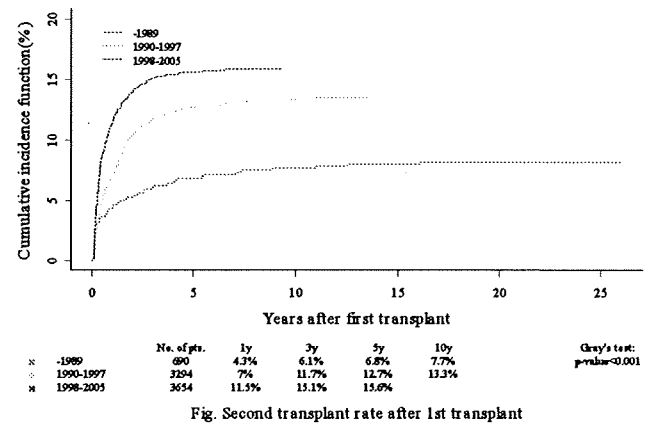


### 小児造血幹細胞移植データベース一元化概要

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	6900

### Trends of SCT according to type

Type of SCT	1989	1990-1997	1998-2005	Total
HLA-id sib. SCT	392 (78.7%)	1193 (57.6%)	861 (27.7%)	2446
Related SCT without HLA-id sib.	98 (19.7%)	442 (21.3%)	629 (20.3%)	1168
UBMT	3 (0.6%)	427 (20.6%)	950 (30.6%)	1380
UCBSCT	0	11 (0.5%)	659 (21.2%)	670
Allo+Svn	498*	2073	3104**	5675



### 複数施設で移植を受けた患者

患者毎集計データ。  
2005年までの移植全ての集計数である  
複数施設で複数移植を受けたのは全体の患者の1.1%である。  
複数回移植を受けた患者の中では7.9%を占める。

移植施設数	1	2	3	合計
移植回数1回	6597			6597
移植回数2回	873	72		945
移植回数3回	93	10	1	104
移植回数4回	25	2	0	27

### 複数施設で移植を受けた患者

移植施設数	1	2	3	合計
全体	7591	84	1	7676
血縁移植	3219 (42.4%)	48 (57.1%)	1 (100%)	3268
非血縁骨髄移植	1310 (17.3%)	29 (34.5%)	1 (100%)	1340

## TRUMPへの一元化作業の難所

1. 移植症例毎管理(移植単位毎付)一積型データベースを考慮した患者毎情報の統合。
2. 複数移植施設者が異なる施設や設備を併用している場合の情報の整理。
3. 診断名の年代差やTRUMPと違いの解釈、再分類作業。従来の小児登録でもTRUMPでも異なる言葉が混在しているが、「A99分類」や「H99分類」を統一するなどの分類作業を並行させたため、並列並の作業を要した。
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
  - ① 1972 IBMTR, 1987 NMDP
  - ② 2004 CIBMTR
  - ③ 47カ国, 470施設, 24万移植データ(2007年)
  - ④ SCTOD (Stem cell therapeutic Outcomes Database) : Oracle
- 欧州
  - ⑤ 1974 EBMT
  - ⑥ 欧州関連45カ国, 628施設, 30万移植データ(2007年)
  - ⑦ ProMISe : MS SQL server

## データ共有の障害

- ① データベースのシステムが異なる。
- ② 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。
- ③ 個人情報保護, セキュリティ, 所有権などの問題。
- ④ データ共有の困難さと高コスト。

<CIBMTRの資料>

## AGNIS

- ① CIBMTRの造血幹細胞移植データベースは, SCTOD (Stem cell Therapeutics Outcomes Database)
- ② A Growable Network Information System
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ NCI caDSR (Data Standard Repository) で定義された標準化されたデータ形式
- ⑥ FormsNet 2.0 というWEBベースのデータ入力システム
- ⑦ 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。
- ⑧ データはデータを希望する人(要適格条件)に公開。

caBIGのツールと  
21世紀の生物医学パラダイム

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

caBIG接続 Adoption(ツールの導入) Adaption(既存の設備を適合させる)

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の課題点

- 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ってもよく分からない
- DBやDBのエントリに信頼性の高い注釈がついていない
  - 田舎、提携を行えぬ人不足、IT人材への研修の不足
- 大型プロジェクトの成果公開が不十分
  - 更新が不十分
  - 公開されているものもプロジェクトが終了すると更新ストップ
- ばらばらに構築・管理されていて検査・診断・応用が困難
  - 複数の統合は分子レベルで行われていて臨床などへの応用困難
  - 日本に注ぎ込まれていないので臨床動向や今後の成長の把握困難

不可欠な基盤なのに我が国にはDB戦略がない

厚生省の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基盤化の動き、医療情報化に関する政策は「電子カルテ」シフトに関するもの(IT力)のみ。

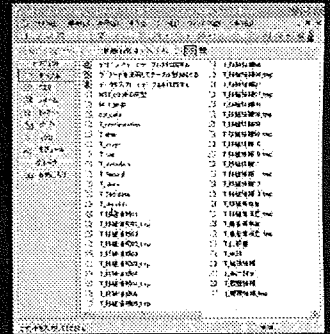


## 移植毎データ実装の問題(1)

- 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連動させるには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(1億程度は可能か)
- 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正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) 処理言語:  
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

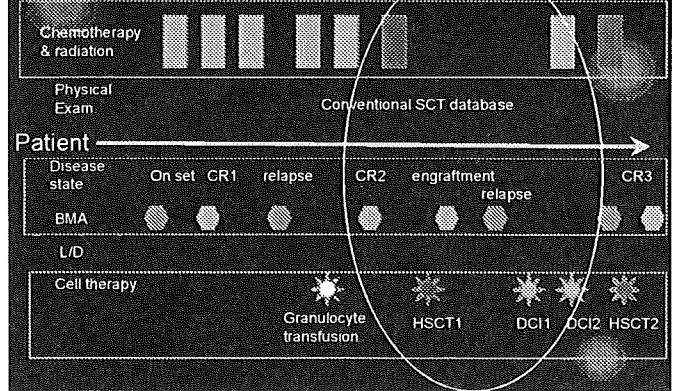
## データベースの基本要素は表である



M Campbell-Kelly. The History of Mathematical tables. Oxford Univ. Press, 2003

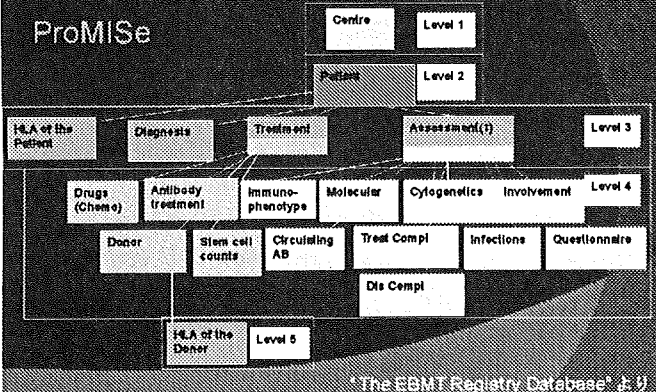
- 表とは、情報をカテゴリー別に縦横の仕切で区切り厳密に分類
- 単に数値的・質的データを羅列しただけでは厳密な意味での表ではない(医学データに少なくない)
- 世界最古の表は古代シュメールの都市(現イラク)で発見。左は1295 BCE頃の寺院雇員春月給表
- コンピュータデータベースとして発展(報告)
- VisiCalc(1977, Dan Bricklin) Apple II
- Lotus 1-2-3(1982) IBM-PC

## SCT database

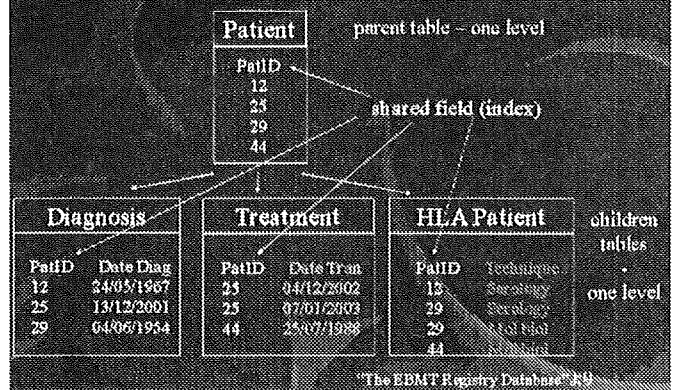


## EBMT Relational Database

ProMiSe



## Relational database



## Data storage: example

Old style	PatID	WBC* Diag	WBC Treat	WBC Mob	WBC Tran	WBC Fup
1	1		nil			
2	2			nil		
3	3					nil

EBMT database	PatID	Date	Type	WBC
1	1	24/05/1987	Diag	
1	1	04/04/1987	Tran	
1	1	10/04/1987	Fup	
2	2	01/01/1980	Diag	
2	2	03/03/1980	1st line	
2	2	07/07/1987	Tran	
2	2	12/12/1987	Fup	
3	3	02/02/1992	Diag	
3	3	03/03/1992	5mob	
3	3	05/05/1993	Tran	

"The EBMT Registry Database" より

## 統計処理ソフトR

- Open source software(1993-), Ver.2.10.1(2009-12).
- 統計ソフト+データ処理環境。高品質グラフィックス。
- 評価の定まった新しい統計手法がオープンコミュニティの手で開発され、速やかに取り入れられる。
- 信頼度の高い処理システムとして、多くのジャーナルでも認められている。
- 基本統計以外は、packageという形で機能追加。
- GUI環境も開発されているが、バッチ処理が基本であり、若干のプログラミングが必要だが、作業は明示的に行われ、再現性がある。
- 作業内容は結果を出した後も保存しておくのがマナー。(GUI方式だと作業過程の保存がされないことが多い。)
- 反復計算や、処理の自動化はきわめて得意。
- データベースの操作も容易、きめ細かく可能。



## 打ち切り(censor)と切断(truncation)

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 「マルチンゲール理論」が本質的な役割を果たしている。

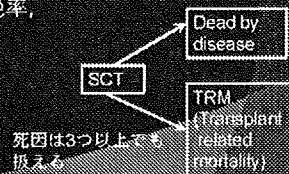
## マルチンゲール (martingale)



- ① 過去から現在までの(数値的)情報が全て把握されていて、その数値の変化は偶然によるということもはっきりしているという条件の下で、未来も偶然に発生した場合、未来における数値がとりうる平均値は、現在の値と一致する。数学的に厳密に定義されている。
- ② 「標準公平賭け過程」(松原望「入門確率過程」)
- ③ マルチンゲールは数学用語であるが適切な日本語がない(同上)。
- ④ 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。
- ⑤ 「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)
- ⑥ Odd Aalen(ノルウェーオスロ大学):臨床試験患者の長存過程がマルチンゲールであることを見出す。Erik Anderson(デンマークオーフス大学)、Richard Gill(オランダユトレヒト大学)との共同研究(同上)。

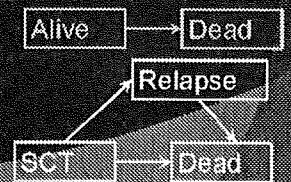
## 競合リスク(Competing risks)

- ① 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)としてしまう欠点。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。
- ② CIF (Cumulative incidence function)。
- ③ 群間比較: Gray's test。
- ④ 死因別死亡率、再発率・拒絶率、GVHD発生率等。
- ⑤ Kalbfleish-Prentice(1980)
- ⑥ 検定: Fine-Gray (1999)



## Multistate models

- ① 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。
- ② 最も単純形は、two-state model。
- ③ 標準的雛形は illness-death model。
- ④ 競合リスクも、一種と考えられる



## Multistate models (continued)

- ① 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と考える。状態の例:寛解,再発,死亡など。
- ② Right-censoring/ left-truncationを扱うことができる。
- ③ 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。
- ④ Cox回帰モデル: 時間依存性共変量を扱う。
- ⑤ Anderson, 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)。

- ① 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。(タバコ「確率と統計」2004)
- ② 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)。
- ③ 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。
- ④ Markov modelsの適応についての議論は、未だ、少ないように思われる。



## Multistate modelsの移植データへの適応

- ④ Guidelines for proper use and interpretation of the Cox models for the EBMT (Iacobelli, 2006)
- ④ 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).
- ④ CLFS(Current leukemia free survival) (Klein BJH 2000;109:148-)
- ④ 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(Current leukemia free survival)

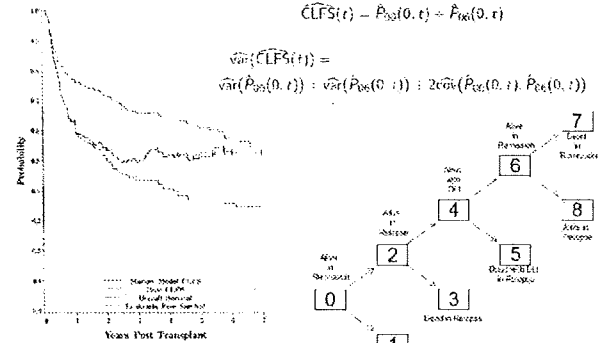
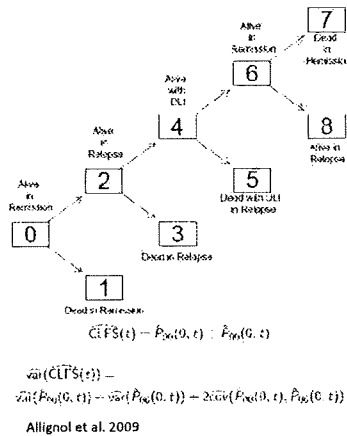


Figure 11. Estimates of survival probabilities for patients after analysis of event status CLFS. Klein, Shu Stat Methods Med Res. 2002 11 117 Allignol et al. 2009

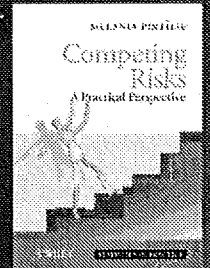
## CLFS(Continued)

- ④ 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。
- ④ 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。
- ④ 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。



## 競合リスクを計算するRのプログラム

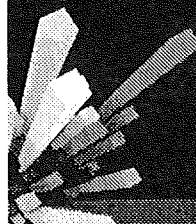
- ④ cmprsk 2.2.1(Gray): 競合リスク計算の定番。
- ④ Statistical Guidelines for EBMT (Lobopin, Iacobelli 2003)に紹介。
- ④ 教科書: M. Pintile Competing Risks, 2003.
- ④ Cprob 1.0 (Allignol): 条件付確率 (上記教科書には別のプログラムで解説されている)
- ④ 一般的なmulti-state modelsのプログラムでも計算可能なものがある。



## Multi-state modelsが使えるRのパッケージ

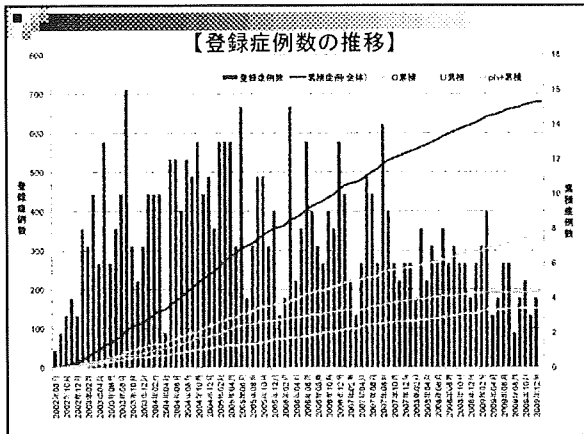
- ④ MSSim (Iacobelli): 複数モデルを扱える。プログラムは現在未公開(開発中止?)の様だが解説書は公開。
- ④ tdc.msm (M-Machado): 多様なモデルを包含。プログラムは研究者個人ページに公開(開発中止?)。(Comput Methods Programs Biomed. 2007;86:131 他)
- ④ p3state.msm 1.1 (M-Machado, R-Pardinas): Cox (non-Markov) models <CRAN>
- ④ mstate 0.2.3(Putter, de Wreede, Fiocco, Leiden): Markov models <CRAN> (Statist Med. 2007; 26: 2389- 他)
- ④ etm 0.4.7(Allignol, Freiburg): Markov models <CRAN>
- ※ Composite outcome diagrams (The EBMT Handbook 3rd ed)も作成可能。

## 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









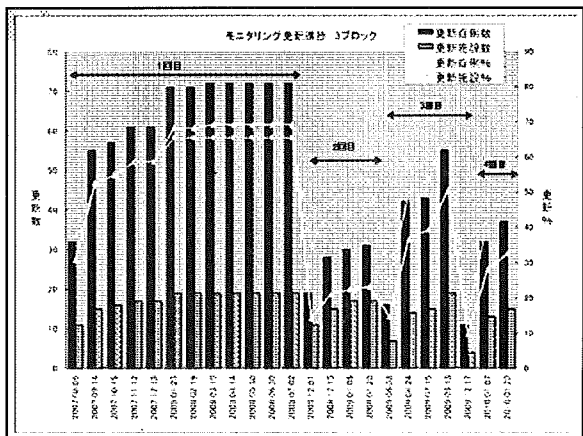
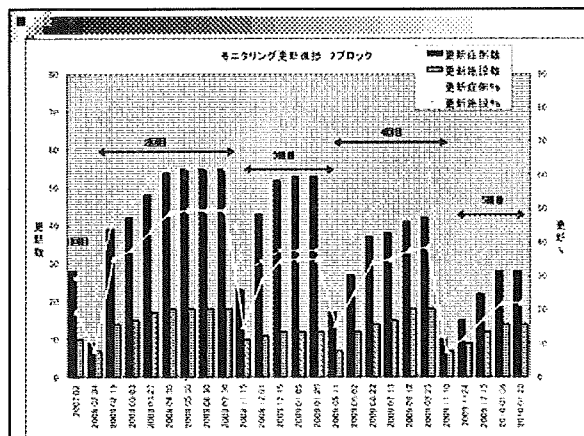
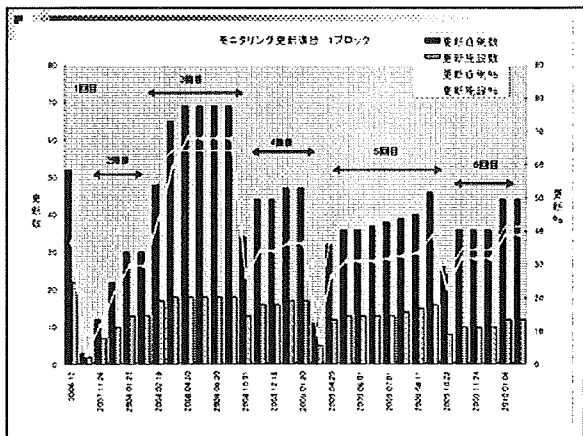
### 登録施設を3ブロックに分けてモニタリング施行

	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月	2008年 1月	未施行
3回目	2008年 2月	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

\*1回目(3ブロック目)以降は項目を限定

### モニタリング項目

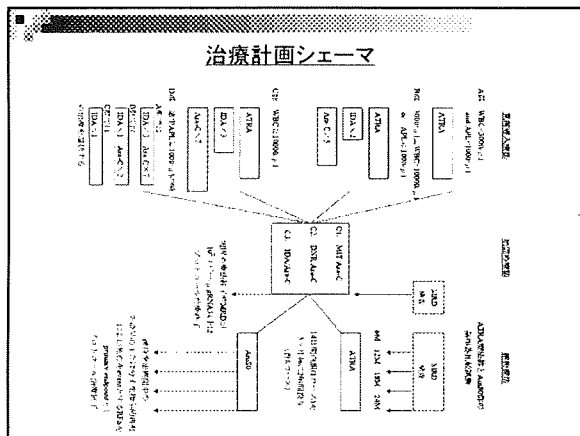
・マルチプレックスによるBCR-ABLの有無	・移植の有無、移植日
・初回登録日	・治療終了理由
・寛解の有無、寛解日	・予後最終確認日
・二次登録日	・最終予後
・再発の有無、再発日	・報告日



登録状況  
(2010.1.20現在)

	U		O				計	予後未記入
	U	予後未記入	A	B	割付未			
プロトコル治療中	58	90	42	38	46	126	75	
プロトコル治療終了	93	3	64	70	69	203	11	
治療終了の理由								
1 プロトコル規定の治療完了	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 有害事象	7	0	1	2	12	15	1	
8 プロトコル違反	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

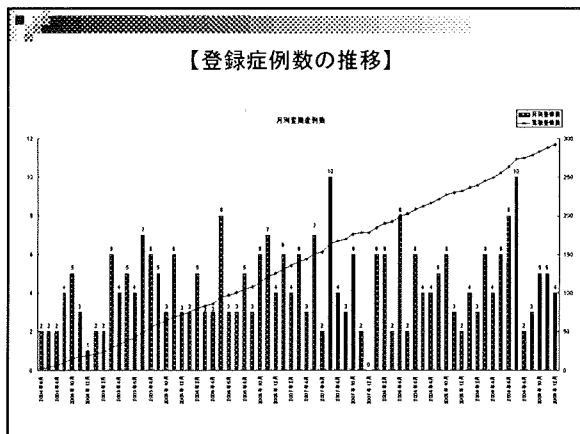


目標被験者数および試験期間

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、Am80群 98例



登録症例を3ブロックに分けモニタリング  
年に2回、メールでデータ更新を依頼

- \* 第1回モニタリング(2007年 9月~10月送信): 62施設139症例
- \* 第2回モニタリング(2008年 1月~ 3月送信): 65施設158症例
- \* 第3回モニタリング(2008年 9月~11月送信): 68施設181症例
- \* 第4回モニタリング(2009年 3月~ 5月送信): 74施設222症例
- \* 第5回モニタリング(2009年10月~11月送信): 84施設285症例

### モニタリング項目

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

### 更新状況(2009年11月15日現在)

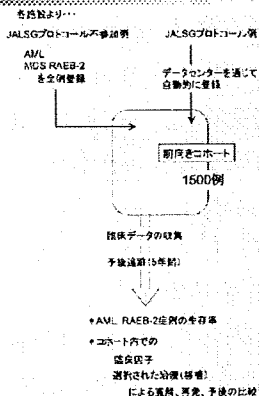
	更新済施設数	更新済施設数(%)	更新済症例数	更新済症例数(%)
第1回モニタリング	30	48.4	61	43.9
第2回モニタリング	47	72.3	96	60.8
第3回モニタリング	49	72.1	121	66.9
第4回モニタリング	54	73.0	146	65.8
第5回モニタリング	45	53.6	45	15.8

### 【登録状況】

	初期治療群			合計	予後情報未記入
	A群	B群	C群		
	179	47	66	292	56
二次登録あり	124	29	44	197	17
1. ATRA群	64	13	22	99	10
2. AmSO群	60	16	22	98	7
二次登録なし	55	18	22	95	29
1. プロトコル規定の治療完了	0	0	0	0	0
2. 有事事象のため治療中止	7	1	0	8	0
3. 患者拒否	6	0	3	9	0
4. 死亡	8	6	8	22	1
5. 未記入(治療中の症例を含む)	30	9	7	46	35
6. 転院・予後追跡不可	2	0	0	2	0
7. 不適格症例(染色体異常なし/割付無効など)	2	2	1	5	3
8. 再発	0	0	3	3	0

### JALSG CS07

### 研究計画シエマ



### 目標被験者数および試験期間

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)