

モニタリング実施状況

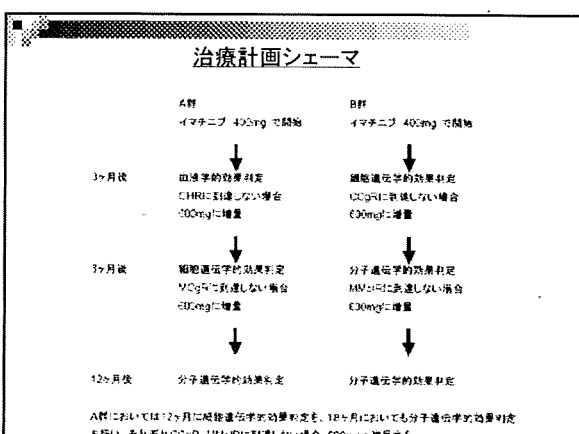
- ・第1回モニタリング(2007年6月~2008年8月登録)
50施設 409症例(2008年9月送信)
- ・第2回モニタリング(2009年9月~2009年2月登録)
65施設 730症例(2009年7月送信)
- ・第3回モニタリング(2009年3~8月登録分):
60施設 413症例(2009年10月~12月送信)

- ### モニタリング項目
- ・登録年月日
 - ・診断日
 - ・発症形式
 - ・登録時診断(FAB診断)
 - ・診断
 - ・WHO分類
 - ・PS
 - ・末梢白血球数
 - ・ヘモグロビン値
 - ・血小板数
 - ・骨髄芽球MPO値(%)
 - ・染色体/遺伝子
 - ・染色体核型
 - ・血清ビリルビン値
 - ・血清クレアチニン値
 - ・化学療法実施の有無
 - ・JALSGプロトコール参加の有無
 - ・治療の強度
 - ・寛解の有無(寛解日)
 - ・再発の有無(再発日)
 - ・移植の有無(移植日)
 - ・移植時期
 - ・移植の種類
 - ・幹細胞源
 - ・HLAの一致度(血清レベル/DNAレベル)
 - ・前処置の強度
 - ・前処置内容
 - ・生死情報
 - ・最終確認時の状態

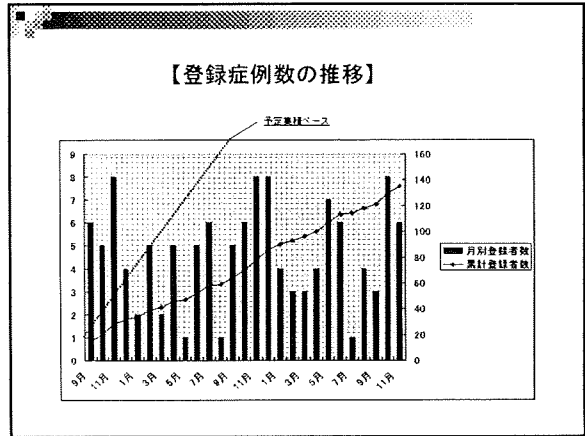
更新状況(2009年12月31日現在)

	更新済み施設数	更新済み施設数(%)	更新済み症例数	更新済み症例数(%)
第1回	34	68.0	210	51.3
第2回	56	86.2	472	64.7
第3回	33	55.0	130	31.5

JALSG CML207



目標被験者数および試験期間	
予定症例数	各群120例の計240例を目標
試験期間	2007年6月～2012年6月(予定)
登録期間	2007年6月～2009年6月(予定)
観察期間	登録終了後3年(総研究期間5年間)
実際の登録数	
A群68例、B群67例 計135例 (2009年11月30日現在)	

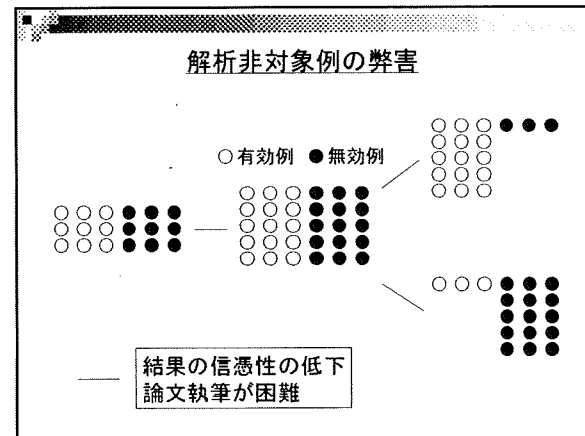
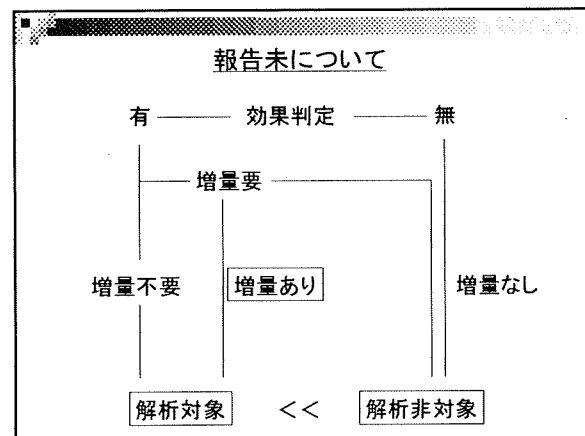


更新状況

	入力	未入力
治療開始前	96症例(74%)	33症例(26%)
3ヶ月後調査票	74症例(63%)	43症例(37%)
6ヶ月後調査票	49症例(49%)	51症例(51%)
12ヶ月後調査票	26症例(33%)	52症例(67%)

【登録状況】

	治療群						合計 135 症例
	A群(68症例)			B群(67症例)			
プロトコル治療中	増量要	増量不要	報告未	増量要	増量不要	報告未	0内 は増 量例
3ヶ月後	2(1)	29	25	14(9)	25	18	
6ヶ月後	1	21	24	6(2)	14	27	
12ヶ月後	0	12	21	4(1)	9	31	
プロトコル治療終了	6			1			7
急送/通常有害事象報告	0			0			0



問題点

- ・ALL202
割付がされていない症例が多い
未割付 35% (A群106例、B群108例、未割付115例)
 - ・APL204
割付がされていない症例が多い
未割付 33% (ATRA群99例、Am80群98例、未割付95例)
 - ・CML207
薬剤が増量されていない症例が多い
増量なし 52% (増量あり 13例、増量なし14例)
- 薬剤の増量の必要性が未報告の例が多い
3ヶ月後 38%、6ヶ月後 55%、12ヶ月後 68%

問題点

- ・データの更新率が低い
ALL202 39%、APL204 48%
CS07 52%、CML207 58%

原因調査が必要

アンケート調査

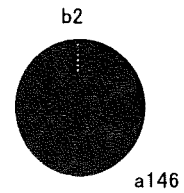
各施設の現状と問題点について --アンケート調査--

197施設に依頼
↓
148施設から回答あり

ご協力ありがとうございました

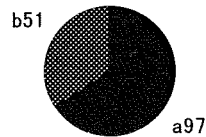
Q1) 貴施設でインターネットは使用できますか

- a) はい
- b) いいえ



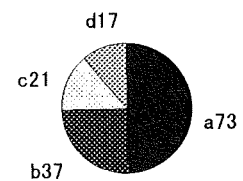
Q2) 電子カルテは導入されていますか

- a) はい
- b) いいえ

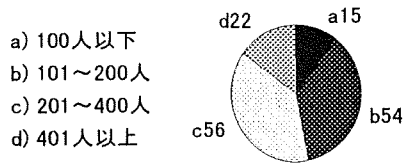


Q3) 医師数は何人ぐらいですか

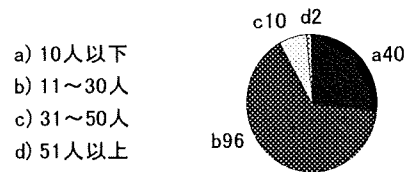
- a) 1~5人
- b) 6~10人
- c) 11~20人
- d) 21人以上



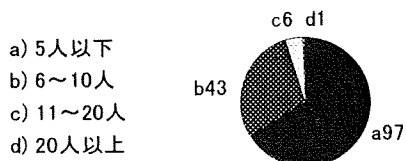
Q4) 1年間で血液疾患の総入院患者数は何人ぐらいですか



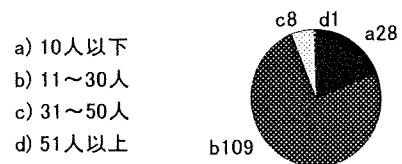
5) 1年間に発生する初診の急性白血病(骨髄性+リンパ性)の患者数は何人ぐらいですか



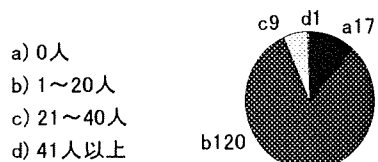
6) 1年間に発生する初診の慢性骨髄性白血病の患者数は何人ぐらいですか



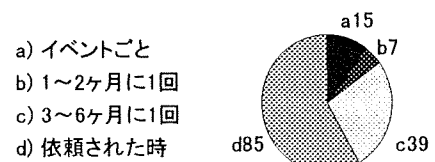
7) 1年間に発生する初診の骨髄異形成症候群の患者数は何人ぐらいですか



Q8) 1年間にJALSGの各プロトコールに登録する患者数は全部で何人ぐらいですか

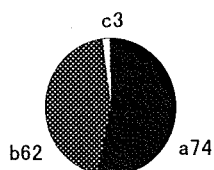


Q9) 登録症例のデータの更新はどれくらいの頻度で行っていますか



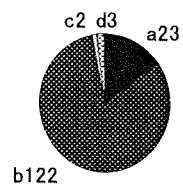
Q10) 上記の頻度は適切と思いますか

- a) 適切と思う
- b) もっと多い方がよい
- c) もっと少なくてもよい



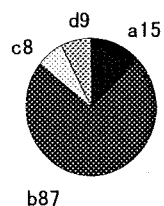
Q11) データの更新方法はどれが最も好ましいと思いますか

- a) 紙に記入して郵送する
- b) ホームページにデータを入力する
- c) 紙に記入してファックスする
- d) メモリースティックにデータを保存して郵送する



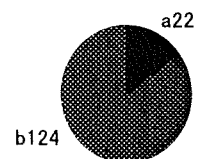
Q12) 症例報告書(CRF)の内容について改善すべきものを選んでください

- a) 項目の配列が悪い
- b) 項目数が多い
- c) 字が小さい
- d) カラーにした方がよい



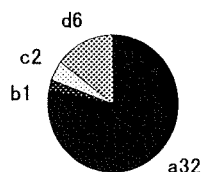
Q13) JALSG登録症例のデータ更新を専断的に行う人はいますか

- a) はい
- b) いいえ



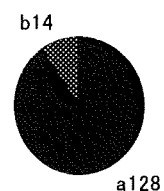
Q14) 上記専断者の職種を選んでください

- a) 医師
- b) 薬剤師
- c) 看護師
- d) その他



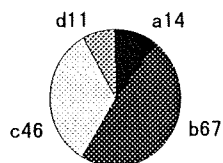
Q15) 上記専断者が必要と思いますか

- a) はい
- b) いいえ



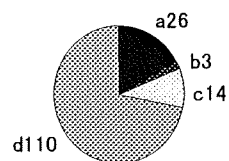
Q16) データセンターからのデータの更新依頼の回数は1年間に何回ぐらいが適当でしょうか

- a) 1回
- b) 2回
- c) 3回
- d) それ以上



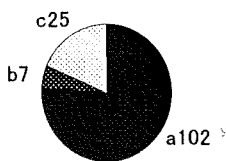
Q17) データセンターからのデータの更新依頼の方法はどれが最適でしょうか

- a) 手紙
- b) 電話
- c) ファックス
- d) 電子メール



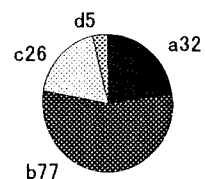
Q18) 現在は最も重要な項目についてのみデータの更新を依頼していますが、今後は依頼する項目数を変更した方がいいでしょうか

- a) 変更は必要ない
- b) 項目数を増やして欲しい
- c) 項目数を減らして欲しい



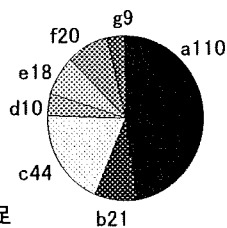
Q19) 現在、データセンターからのデータの更新依頼に対し、どれくらい応答していますか

- a) 全てしている
- b) ほとんどしている
- c) あまりしていない
- d) 全くしていない



Q20) データセンターからのデータの更新依頼に対し十分な応答ができない理由は何でしょうか(複数回答可です)

- a) 忙しい
- b) 患者数が多い
- c) 医療側の怠慢
- d) 臨床試験に対する知識不足
- e) プロトコルが複雑
- f) CRFが記入しづらい
- g) データセンターからの支援不足



Q21) JALSGデータセンターの今後の活動についてご要望がありましたらご記入ください

52施設より貴重なご意見をいただきました。

アンケート結果のまとめ(1)

- ・多忙である
- ・CRFの項目数は可能な限り少なくする
- ・データ入力方法はホームページが最適だが紙も有用
- ・データ入力の代行者を希望する施設が多い

- ・データ更新の依頼回数はもっと多くてもよい
- ・データ更新の依頼方法はメールが最適だが、手紙やファックスも適宜使用した方がよい
- ・データの更新を依頼する項目数は今のままでよい

アンケート結果のまとめ(2)

- ・データの更新は依頼された時に行えばよいと考えている施設が多い

- ・データ更新率は低いが、データの更新を行っていると思っている施設が多い

--データ更新率の向上のために--

- 教育
- 報償
- 罰則
- その他

教育

- ・地域ブロックごとに説明会を開き、臨床試験やモニタリングの重要性について指導・教育する。

- ・医師だけでなくコメディカルの教育、育成も検討する。

報償と罰則

- ・データ入力や学会参加に対するインセンティブ
- ・登録数が多く更新率も高い施設に対する優遇措置
- ・人的支援について検討

- ・活動性が低い施設に対する罰則の検討が必要
施設名の公開、参加資格の再検討など

その他

下記の項目について検討が必要

- ・データ更新依頼の方法
頻度、時期、媒体
- ・CRFの内容
項目数、デザインなど
- ・データ入力方法
紙、ファックスの再検討
電子カルテの弊害
- ・プロトコルの内容

平成21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は、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 133 例が登録された。また、前 CML202 試験における 300mg 低用量症例の血中イマチニブ濃度は欧米の 400mg 投与例と比較し平均値、分布ともに上回る傾向が認められ、低用量での良好な成績の一因と考えられた。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する PCR インベーター法による *BCR-ABL* 遺伝子の変異解析結果は、慢性期症例で 47% に変異が検出され、本測定法は第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬の選択において変異スクリーニングに有用である事が示された。

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し、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、投与中止後も 2 年以上再発をみない症例が 40% 近く存在する。そこでイマチニブにより major molecular response (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 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* 遺伝子の変異が主な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。

2009年、2種類の第2世代チロシキナーゼ阻害薬ニロチニブとダサチニブが認可された。そこでCML210R試験では、イマチニブ抵抗性のCML患者を対象に、ニロチニブないしダサチニブを投与することによる有効性を比較し、より優れた有効性を示す薬剤を選択することを目的とする。

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CCyR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、 α 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PCR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。

5. CML210R試験

イマチニブ抵抗性のCML患者を対象に、ニロチニブないしダサチニブを投与することによる有効性を比較し、より優れた有効性を示す薬剤を選択することを目的とする。以上をランダム化第II相試験により評価する。プライマリーエンドポイントは、治療開始後2年における治療成功率とし、セカンダリーエンドポイントは、1) 治療開始後2年における全生存率および無増悪生存率、2) 試験治療開始後2年におけるmajor molecular response (MMR)達成率、3) Grade3以上の有害事象の発生率、とする。予定症例数は52例、登録期間は2010年4月から2012年3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2010年2月までに133例が登録され、症例を集積中である。

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、投与方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4例が登録された。現時点では休薬期間中の増悪は認められていない。

3. CML202-PK 研究

イマチニブ 300mg 群 23 例と 400mg 群 22 例におけるイマチニブ血漿トラフ値は、300mg 群では 400mg 群に比べ平均値、分布ともに低い傾向はみられたが、有効域値とされる 1000ng/ml 以上の患者割合は 61%、59%と差がなく中央値でも差がなかった。また、両群間の ABL および STAT5 における PIA による脱リン酸化レベルに差はなく、血清 AGP 濃度も差は認められなかった。さらに欧米の IRIS 試験における 400mg 投与症例と比較しても、平均値、分布共に本試験の 300mg 群の方がむしろ上回る傾向が認められた。

4. BCR-ABL 変異解析研究

イマチニブ耐性の CML 患者 44 例中、慢性期 CML30 例では 47%に変異が検出され、P ループ変異が 17%、T315I 変異が 10%に認められた。

変異発現は Sokal 高リスクの症例で有意に高い頻度で認められた。急性期へ進展した症例では P ループ変異が認められ、予後不良を示した。PCR インベーター法は、第2世代チロシンキナーゼ阻害薬の選択において変異スクリーニングに有用である事が示された。

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 5 年の長期解析においても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。日本人では 300mg 群でも欧米人の 400mg 群に比しイマチニブ血中濃度の平均値および分布ともに上回ったこと、また日本人の 400mg 群と比較しても MMR 達成閾値 1000 ng/ml 以上の割合が同等であった。以上の点が CML202 試験における 300mg 群の良好な成績の理由の 1 つと考えられた。

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つてよい。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ことから、イマチニブに対し効果不十分な場合、イマチニブ増量あるいは新規薬剤への変更をどの様な基準で行うかが今後の課題となる。第 2 世代薬剤においては ABL 遺伝子の変異部位により感受性に差があることから、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。*BCR-ABL* の変異解析により、慢性期 CML では P ループに変異のある症例の予後不良が示され、PCR インベーター法は、第2世代チロシンキナーゼ阻害薬の選択において変異スクリーニングに有用である事が示された。

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する事から、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した。その結果、日本人の 300mg 投与症例の平均値と分布は欧米人の 400mg をむしろ上回ることが判明した。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検討し、PCR インベーター法がそのスクリーニングに有用である事、変異発現頻度は欧米と同等である事、P ループ変異が予後不良である事が明らかとなった。またイマチニブ抵抗性症例に対しては第2世代チロシンキナーゼ阻害薬ニロチニブとダサチニブの有効性、安全性、コンプライアンスを比較するランダム化第II相試験 CML210R を策定した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirano I, Nakamura S, Ohnishi K. Depletion of pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatase 1 and 2 by Bcr-Abl promotes chronic myelogenous leukemia cell proliferation through continuous phosphorylation of Akt isoforms. *J Biol Chem.* 2009;284:22155-22165.

Fujita H, Ohnishi K. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 2009;90:191-198.

Nakamura S, Ohnishi K. Development and pharmacologic characterization of deoxy-bromophospha sugar derivatives with antileukemic activity. *Invest New Drugs.* 2009. May 14.

Sakamaki H, Ohnishi K. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009; 89:332-341.

2. 学会発表

Hirano I, Nakamura S, Ohnishi K. Depletion of PHLPP1 and 2 by Bcr-Abl Promotes CML Cell Proliferation through the Continuous Phosphorylation of Akt. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2009; 114: 2182.

Yokota D, Nakamura S, Ohnishi K. Downregulation of THAP11 by Bcr-Abl Promotes c-Myc-Mediated CML Cell Proliferation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2009; 114: 3255.

中村悟己、大西一功. 新規合成リン糖誘導体
TMPPの標的分子同定と抗白血病効果の機序の
解明. 第71回日本血液学会学術集会. 平成21
年10月23日

竹村兼成、中村悟己、大西一功. CML細胞増

殖におけるBCR-ABLのRKIP発現抑制を介し
たRaf-1経路の活性化. 第71回日本血液学会学
術集会. 平成21年10月24日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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などを判定した。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ての報告を電子メールにより得たが、効果・安全性評価委員会を招集して合議する必要性のあるようなケースはなかった。
- 2) AML206-DNR-Phase I study において、レベル3の3例が終了したので、報告された有害

事象をメール討議により検討した。Dose-limiting toxicityは発生しなかったものの、強いGrade 4の血液学的毒性がでたことより、レベル4へ移行することなく、レベル3をmaximum tolerated doseと判断した。また、AML206-IDR-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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) shows less effect on multidrug resistant cells: analyses in cell lines and cells from patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma. Takeshita A, Shinjo K, Yamakage N, Ono T, Hirano I, Matsui H, Shigeno K, Nakamura S, Tobita T, Maekawa M, Ohnishi K, Sugimoto Y, Kiyoi H, Naoe T, Ohno R. *Br J Haematol.* 2009 Jun;146(1):34-43. Epub 2009 Apr 13.

CMC-544 (inotuzumab ozogamicin), an anti-CD22 immuno-conjugate of calicheamicin, alters the levels of target molecules of malignant B-cells. Takeshita A, Yamakage N, Shinjo K, Ono T, Hirano I, Nakamura S, Shigeno K, Tobita T, Maekawa M, Kiyoi H, Naoe T, Ohnishi K, Sugimoto Y, Ohno R. *Leukemia.* 2009 Jul;23(7):1329-36. Epub 2009 Apr 16.

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 multicenter cooperative study. Kobayashi Y, Tobinai K, Takeshita A, Naito K, Asai O, Dobashi N, Furusawa S, Saito K, Mitani K, Morishima Y, Ogura M, Yoshida F, Hotta T, Bessho M, Matsuda S, Takeuchi J, Miyawaki S, Naoe T, Usui N, Ohno R. *Int J Hematol.* 2009 May;89(4):460-9. Epub 2009 Apr 10.

Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute

lymphoblastic leukemia. Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R. *Int J Hematol.* 2009 Apr;89(3):332-41. Epub 2009 Mar 5.

Recent advances in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Yanada M, Ohno R, Naoe T. *Int J Hematol.* 2009 Jan;89(1):3-13. Epub 2008 Dec 18.

Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, Kuriyama K, Kobayashi T, Imoto S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. *Int J Hematol.* 2010 Jan;91(1):97-103. Epub 2010 Jan 5.

The clinical characteristics of CD7(+) CD56 (+) acute myeloid leukemias other than M0. Suzuki R, Ohtake S, Takeuchi J, Nagai M, Kodera Y, Hamaguchi M, Miyawaki S, Karasuno T,

Shimodaira S, Ohno R, Nakamura S, Naoe T. *Int J Hematol.* 2010 Jan 29. [Epub ahead of print]

Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study. Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, Ohno R. *Int J Hematol.* 2010 Jan 9. [Epub ahead of print]

Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed -schedule induction chemotherapy with idarubisin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, Handa H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki F, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. *Int J Hematol.* 2010 Jan 7. [Epub ahead of print]

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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、1987年から2005年までの間に実施された6つの臨床試験のデータを統合し、meta-databaseを作成し、解析した。完全寛解率は75.6%～80.7%で、各試験で大きな差はなかった。7年生存率はAML87の28.6%からAML201の48.0%に大きく改善した。7年無再発生存率も28.6%から42.1%へと改善が認められている。この間に造血幹細胞移植施行例は第1寛解期では4.5%から16.0%に増加し、初回非寛解例では0%から45.8%に、再発例では9.1%から45.8%に増加していた。予後因子に基づく予後予測による的確な移植適応の決定と化学療法不応例に対する積極的な造血幹細胞移植の適用が治療成績を改善させた一因であったと考えられる。

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、これまでAML87、AML89、AML92、AML95、AML97およびAML201の6つの臨床試験を実施してきた。これまで、これらの試験のデータは別々の仕様で保存されており、治療成績の比較、予後因子の解析などに利用することができなかった。6試験3,000名のデータを統合したmeta-databaseを作成することにより、研究成果の有効利用を図ることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金の支援を受けて行った6つの臨床試験を対象とした。各試験の概要を表1に示す。対象はFAB分類のM3を除く15歳以上65歳未満の未治療AML、3315例である。

Excelの表形式で保存されていたAML87、AML89、AML92およびAML95のデータはそのままrelational databaseであるFileMakerのデータに変換した。固定長の文字列形式で保存されていたAML97のデータはいったんCSV形式

に変換し、その後FileMakerに取り込んだ。AML201のデータは当初からFileMaker形式で作成されていた。これらのデータを最終的にFileMakerの1つのファイルに取り込んでAML Meta-databaseとした。生存率の計算はJMPソフトウェアを用いて行い、造血幹細胞移植は観察打ち切り例とはせず、移植後の予後も含めて計算した。

（倫理面への配慮）

これらの研究は、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文書を用いて、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うえ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。

表1 JALSG の AML 臨床試験

試験	施行～終了	症例数	報告
AML87	1987～1989	198	Ohno R, et al. Cancer. 1993;71:3888-3895
AML89	1989～1992	239	Kobayashi T et al. JCO. 1996;14:204-213
AML92	1992～1995	582	Miyawaki S. IJH. 1999;70:97-104
AML95	1995～1997	430	Ohtake S. IJH. Prepublished on Jan 7, 2010
AML97	1997～2000	809	Miyawaki S. Cancer. 2005;104:2726-2734 Sakamaki H. IJH. Prepublished on Jan 9, 2010
AML201	2001～2005	1057	Blood submitted

C. 研究結果

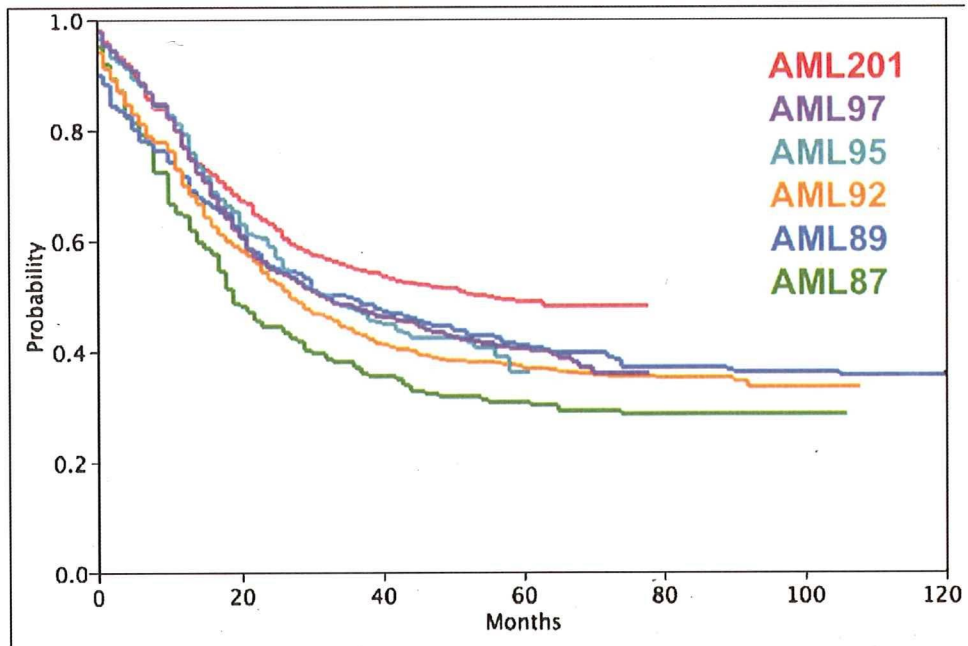
各試験の完全寛解率、7年生存率 (OS) および7年無再発生存率 (RFS) を表2に示す。完全寛解率は 75.6%～80.7%で、各試験で大きな

差はなかった。OS は AML87 の 28.6%から AML201 の 48.0%に大きく改善した。RFS も 28.6%から 42.1%へと改善が認められている (図1, 2)。

表2 各試験の成績

	No. of Pat	CR(%)	OS(%) at 7y	RFS(%) at 7y
AML87	198	77.8	28.6	28.6
AML89	239	76.6	35.6	45.8
AML92	582	75.6	35.1	36.1
AML95	430	80.7	36.2	30.0
AML97	809	77.5	35.9	33.5
AML201	1057	77.9	48.0	42.1

☒ 1 Over-all Survival



☒ 2 Relapse-free Survival

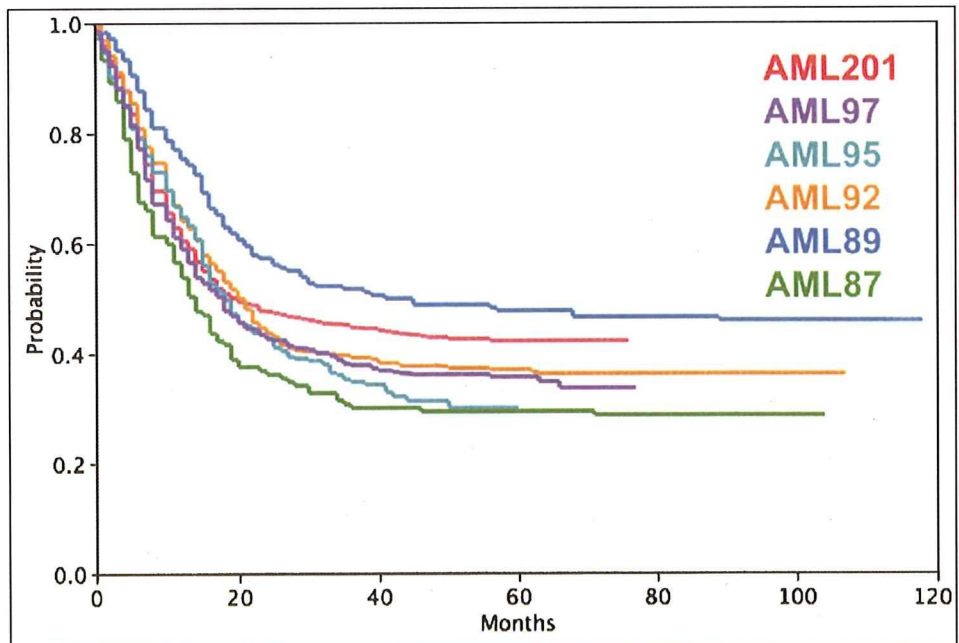


表 3

	No. of Pat	No. of CR Pat	SCT in 1 st CR		Primary Failure	After Relapse	CR 例 %
AML87	198	154	7	4.5%	0	7	9.1%
AML89	239	183	10	5.5%	2	9	10.4%
AML92	582	440	47	10.7%	13	46	21.1%
AML95	430	347	41	11.8%	11	51	26.5%
AML97	809	627	58	9.3%	33	54	17.9%
AML201	1057	823	132	16.0%	107	245	45.8%

治療成績の改善の原因を解析するために、造血幹細胞移植の頻度を調査した。第1寛解期移植は4.5%から16.0%に増加し、初回非寛解例では0%から45.8%に、寛解後再発例では9.1%から45.8%に大きく増加していた(表3)。

D. 考察

研究期間を通じて抗生物質や抗真菌剤の開発が進み、無菌室の普及も相俟ってAMLの治療の安全性が向上し、治療成績の向上に貢献しているものと考えられる。

また、染色体異常による予後分類が提唱され、さらにJALSG Scoreなどの予後分類法も実用化された。これらの予後因子に基づいて、初回寛解期に造血幹細胞移植を施行することは、AML治療の基本的な戦略となって定着してきた。さらに遺伝子変異を加えた予後予測法が、AML治療の安全性と治療成績を向上させるものと思われる。

しかしながら、初回治療不応例や再発例の存在は、治療成績の向上に対して未だ大きな障害となっている。本解析は、このような症例に対しても、造血幹細胞移植を積極的に行うことにより、予後が改善されることを示した。

E. 結論

急性骨髄性白血病の治療成績は過去20年間で約20%の生存率の改善が認められた。この原因の第一として、化学療法の成績から導き出さ

れた、予後不良因子の同定と、それに基づく造血幹細胞移植の適切な適応決定を挙げることができる。さらに、化学療法不応例に対する造血幹細胞移植の積極的な適用も見逃してはならない点である。

多数の症例の集積に基づいて、よりの確な治療指針を導き出す予後因子の同定を進めることにより、さらに治療成績の改善が期待できる。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

Espinoza JL, Ohtake S, et al. NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009; 94(10): 1427-34.

Ohtake S, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. *Int J Hematol*. Prepublished on Jan 7, 2010, as DOI 10.1007/s12185-009-0480-5.