

Sakamaki H, Ohtake S, et al. 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. *Int J Hematol*. Prepublished on Jan 9, 2010, as DOI 10.1007/s12185-009-0483-2.

Suzuki R, Ohtake S, et al. The clinical characteristics of CD7(+) CD56 (+) acute myeloid leukemias other than M0. *Int J Hematol*. Prepublished on Jan 29, 2010, as DOI 10.1007/s12185-010-0492-1.

大竹茂樹：急性骨髄性白血病の治療プロトコール;A 初発例の治療プロトコール. 白血病治療マニュアル. (宮脇, 中尾編)、27-34、南江堂、東京、2009.

2. 学会発表

Hatta Y, Ohtake S, et al. Promising Outcome of Imatinib-Combined Chemotherapy Followed by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) Ph+ALL202 Regimen. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009*; 114: 3090.

Katagir Ti, Ohtake S, et al. GPI-AP Deficient Cells Detected Exclusively in T Cells in Patients with

Aplastic Anemia: Evidence against An Escape Mechanism for the Initial Proliferation of PIG-AMutant Hematopoietic Stem Cells. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009*; 114: 3197.

Katagir Ti, Ohtake S, et al. Hematopoietic Stem Cell Differentiation Pathway in Humans Deduced From the Lineage Diversity of PNH-Type Cells in Patients with Bone Marrow Failure. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009*; 114: 1489.

Takami A, Ohtake S, et al. Significant Impact of IL-17A Gene Polymorphism On Transplant Outcomes After HLA-Fully-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009*; 114: 2305.

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

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

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

研究要旨

Core binding factor (CBF)-急性骨髄性白血病(CBF-AML)は予後良好な一群とされてきたが、約30-40%の症例にKIT遺伝子変異が認められ、予後不良因子である可能性が示唆されている。したがって、変異KIT分子は有力な治療標的と考えられる。しかし、AMLにおいては3カ所のKIT変異部位があるため、阻害剤の評価にあたっては個々の変異KITに対する阻害活性を検討する必要がある。今回我々は新規KIT選択的阻害剤KI-328および他のKIT阻害活性を有する化合物の変異KIT発現細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。まず、AMLに認められる異なる変異KIT発現32D細胞を樹立した。このうち、D816V変異KIT発現細胞のみが自律性増殖を示した。KI-328、imatinibなどのKIT選択性の高い阻害剤は、変異KITに対する阻害効果を示すが、D816VKITに対する阻害活性は弱いことが示された。一方dasatinibなどのマルチキナーゼ阻害剤はD816VKITに対しても他の変異KITと同等の阻害活性を示した。D816VKIT選択性の阻害剤の検索を行ったところ、HSP90阻害剤が特に強い選択的阻害活性を示した。KI-328とHSP90阻害剤の併用は相乗効果をもたらした。今後KIT変異陽性AMLにおいてはKIT変異部位に基づく層別化と変異部位に基づく選択性と感受性を考慮した阻害剤の適応を検討していく必要がある。

A. 研究目的

CBF-AMLに高頻度で認められる変異KIT分子の持つ生物学的意義を変異部位別に検討し、それぞれの変異KITに対するKIT阻害剤の阻害活性を評価する。

B. 研究方法

CBF-AMLより同定された5種類のKIT変異（T417F、V540L、M541L、D816V、N822K変異）と正常KIT cDNAをIL3依存性骨髄前駆細胞株32Dに導入し、安定した発現株を樹立した（図1A）。各変異KIT発現32D細胞の増殖・分化能を評価した。KI-328および各種KIT阻害剤の個々の変異KIT発現細胞に対する増殖抑制効果を検討した。

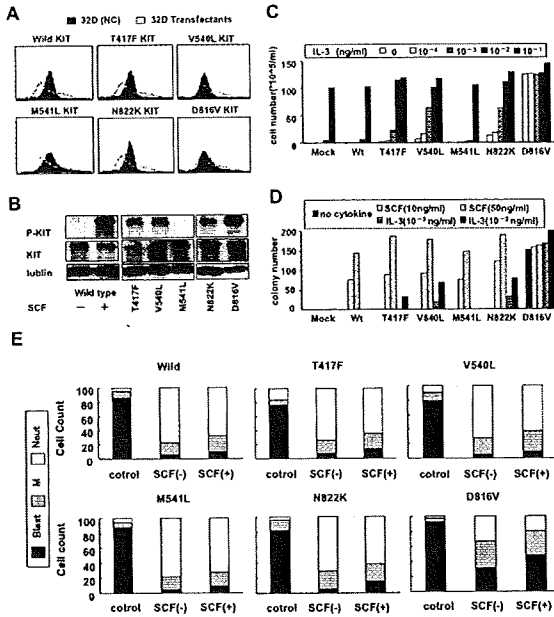
各KIT変異分子のHSP90によるシャペロニン依存性を免疫沈降法で検討した。

C. 研究結果

正常およびpolymorphism変異であるM541LKITは、SCF依存性にKIT分子のリン酸化を認めたが、他の変異KIT分子は恒常的にリン酸化を来していた（図1B）。リガンド（SCF）およびIL3非依存性の自律性増殖はD816VKIT発現細胞にのみ認められた。しかし、T417F、V540L、N822K変異KIT発現細胞では、正常KIT発現細胞が増殖不可能な低濃度のIL3存在下での増殖を示し、このことはコロニー形成においても同様であった（図1C、D）。一方、G-CSFによる好中球分化能に対しても、D816VKITのみが分化阻害活性を示した。

(図1E)。

図1



KI-328の正常およびT417F、V540L、M541L、N822K変異KIT発現32D細胞に対する増殖抑制効果はそれぞれGI50: 0.127, 0.445, 0.575, 0.229, 0.967 μM であったが、D816VKIT発現細胞においては1 μM での増殖抑制効果は認められなかった。D816V変異以外の変異KIT発現細胞においては、GI50値においてKIT分子ならびに下流のSTAT3、AKT、MAPKの脱リン酸化とアポトーシス細胞の増加が認められ、KIT分子の活性化阻害により細胞死が誘導されていることが確認された(図2)。

次にKIT阻害活性を有する化合物のD816V変異KITに対する阻害活性を比較検討した。KI-328やimatinibのようなKIT選択性の高い阻害剤では、D816VKITに対する阻害活性が弱く、dasatinibなどのようなマルチキナーゼ阻害剤はD816Vに対しても正常KITと同等の阻害活性を示した(図3)。

図2

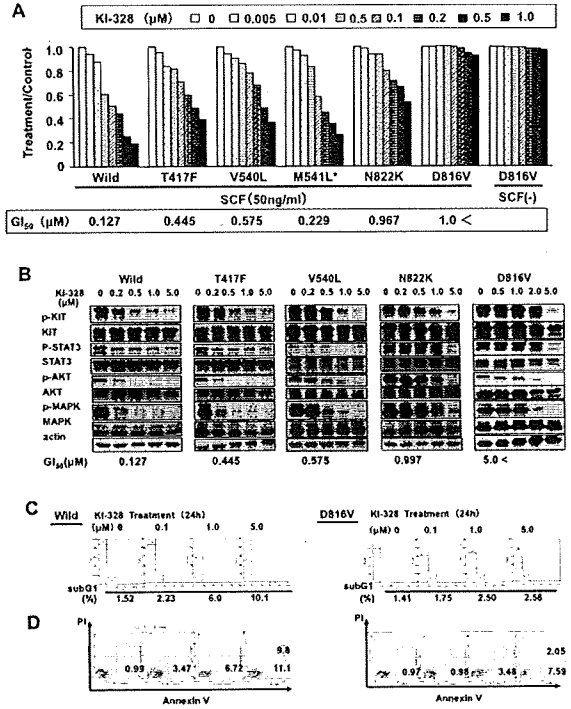
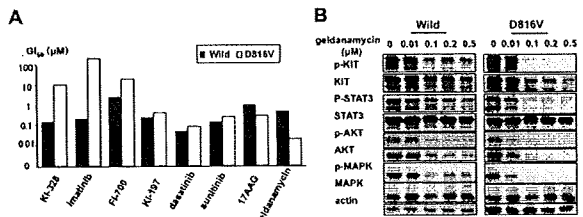
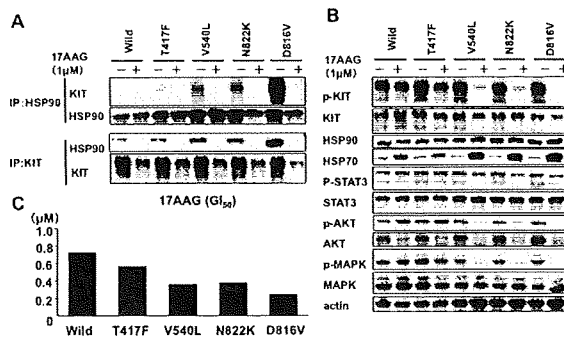


図3



正常および各変異KIT分子のHSP90に対する依存度を検討したところ、D816VKITはHSP90の強い基質であり、各変異KIT分子のHSP90に対する依存度がHSP90阻害剤の感受性を規定していることが明らかとなった(図4)。

図4



D. 考察

AMLに認められる複数の変異KIT分子の生物学的活性は異なり、特にD816VKITは強いtransform活性を示した。今後臨床的予後との相関を検討する上では、これら変異タイプを考慮して検討する必要がある、JALSG AML209GS試験ならびにJALSG CBF-AML209-KIT試験における前方向視的研究結果を待つ必要がある。

KITに対する阻害活性を持つ化合物が数多く見いだされているが、個々の変異タイプに対する感受性と特異性を充分考慮した上での臨床応用が必要である。

HSP90阻害剤は強いD816VKIT阻害活性を示したが、その臨床応用には副作用などの面で問題点も残している。しかし、KI-328とHSP90阻害剤の併用は相乗効果をもたらすことより、副作用の軽減に寄与できる可能性がある。

E. 結論

AMLに認められるKIT変異は変異タイプ間で生物学的意義が異なる。

KIT阻害剤の開発においては各種変異タイプ別の選択性と感受性を考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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. 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*. 2010. [Epub ahead of print]
- Tanizaki R, Nomura Y, Miyata Y, Minami Y, Abe A, Hanamura A, Sawa M, Murata M, Kiyoi H, Matsushita T, Naoe T. Irrespective of CD34 expression, lineage-committed cell fraction reconstitutes and re-establishes transformed Philadelphia chromosome-positive leukemia in NOD / SCID / IL-2R γ mice. *Cancer Sci*. 2009. [Epub ahead of print]
- Suzuki M, Abe A, Imagama S, Nomura Y, Tanizaki R, Minami Y, Hayakawa F, Ito Y, Katsumi A, Yamamoto K, Emi N, Kiyoi H, Naoe T. BCR-ABL-independent and RAS / MAPK pathway-dependent form of imatinib resistance in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia cell line with activation of EphB4. *Eur J Haematol*. 84: 229-238, 2010.
- Inamoto Y, Murata M, Katsumi A, Kuwatsuka Y, Tsujimura A, Ishikawa Y, Sugimoto K, Onizuka M, Terakura S, Nishida T, Kanie T, Taji H, Iida H, Suzuki R, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Miyamura K, Kodera Y, Naoe T. Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVH

- D. Bone Marrow Transplant. 45: 363-369, 2010.
5. Sugimoto T, Tomita A, Hiraga J, Shimada K, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 390: 48-53, 2009.
 6. Shiotsu Y*, Kiyoi H*, Ishikawa Y, Tanizaki R, Shimizu M, Umehara H, Ishii K, Mori Y, Ozeki K, Minami Y, Abe A, Maeda H, Akiyama T, Kanda Y, Sato Y, Akinaga S, Naoe T. KW-2449, a novel multi-kinase inhibitor, suppresses the growth of leukemia cells with FLT3 mutations or T315I-mutated BCR/ABL translocation. *Blood.* 114: 1607-1617, 2009. *equal contribute.
 7. 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. 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. *Br J Haematol.*146:34-43, 2009.
 8. Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M, Naoe T. Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 83: 90-98, 2009.
 9. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood.* 113:4885-4893, 2009.
2. 学会発表
1. Sugimoto T, Naoe T, et al. MS4A1 (CD20) Gene Expression Is Down-Regulated by Recruiting the Histone Deacetylase Protein Complex to the Promoter in the CD20-Negative B-Lymphoma Cells After Treatment with Rituximab. The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, Dec 2009, New Orleans USA.
 2. Kuwatsuka Y, Naoe T, et al. Treatment with Bortezomib Overcomes Resistance to Imatinib in Ph-Leukemia Quiescent Cells. The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, Dec 2009, New Orleans USA.
 3. Goto E, Naoe T, et al. Double Genetic Mutations in PML-Rara Fusion Gene Confirmed in a Patient Showing Resistance to All-Trans Retinoic Acid and Arsenic-Trioxide Therapy. The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, Dec 2009, New Orleans USA.
 4. Mori Y, Naoe T, et al. FL-Dependent Wild-Type FLT3 Signals Reduce the Inhibitory Effects of FLT3 Inhibitors On Wild-Type and Mutant FLT3 Co-Expressing Cells. The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, Dec 2009, New Orleans USA.
 5. Katsumi A, Naoe T, et al. FLT3/ITD Regulates Leukemia Cell Adhesion through $\alpha 4 \beta 1$ Integrin and Pyk2 Signaling. The American Society of Hematology 51th Annual Meeting, Dec 2009, New Orleans USA.

an Society of Hematology 51th Annual Meeting. Dec 2009,New Orleans USA.

6. Minami Y, Naoe T, et al. Treatment with mTOR Inhibitor, Everolimus (RAD001) Overcomes Resistance to Imatinib in Ph-Leukemia Quiescent or T315I-Mutated Cells. The American Society of Hematology 51th Annual Meeting. Dec 2009,New Orleans USA.

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
なし。

厚生労働省科学研究費補助金
分担研究報告書

データマネジメント、白血病中央値診断と白血病に関するコホート研究

研究分担者 宮崎 泰司 長崎大学医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)による臨床研究・疫学研究の中で疫学研究 CS-07 試験を担当した。また、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 ALL97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

臨床試験は一定の条件を満たす患者集団に対して新たな治療法の有効性を評価し、よりよい標準治療の確立を目的としている。一方で、実臨床の現場では必ずしも標準治療が実施できる例ばかりではなく、例えば急性骨髄性白血病 (AML) では臨床研究から得られたデータと現場で経験するデータには差があると実感している臨床医が多い。しかし、国内にはこうした実臨床に基づく、科学的な AML 予後のデータはなく、新たな AML 治療戦略作成の一つの支障となっている。それを改善する目的で JALSG では施設に発生する全 AML を前向きに登録してその予後を追跡する前向きコホート試験を開始した (CS-07 試験)。

臨床試験や疫学試験による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。国内で成人白血病に対する治療・研究グループである JALSG においては臨床試験・疫学試験データ信頼性と臨床試験の安全性担保が常に重要な課題である。臨床試験の内容や試験の相によって求められる安全性の監視レベルは大きく異なる。新規

治療法の安全性検討を主たる目的とする場合 (第一相) は有害事象への一層の配慮が必要である。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。

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) CS-07 研究

本研究は施設に発生する AML・高リスク MDS を全例登録するもので、金沢データセンターのデータベースに登録プログラムをおき、本研究参加への倫理委員会承認施設から症例登録を受け付けている。登録症例データに対してはセントラルモニタリングを実施している。

(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のは登録が終了した ALL97 プロトコールで、成人急性リンパ性白血病を対象としている。この臨床データは主としてインターネットを通じて集

められ、一部は試験終了後に紙ベースの CRF を用いて収集された。収集されたデータに対し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い、データを固定した。

ALL202 (成人急性リンパ性白血病)、APL204 (急性前骨髄球性白血病)、CS-07 疫学試験は、それぞれ症例登録中であるが、この三研究に対しては年に二回の定期モニタリングを実施している。登録された症例について入力されたデータに関してセントラルモニタリングを実施し、不明・矛盾点は施設間い合わせを行った。

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 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い、論文化に協力した。

(倫理面への配慮)

CS-07 研究は「疫学研究の倫理指針」に基づいて実施した。データセンターでの症例の取り扱いは 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) CS-07 研究

2010年1月までに1488例が登録されている。現在追跡を行うと同時に症例登録を続けており、2010年7月には目標症例に達する予定であ

る。現在、初期に登録された730例に対して中間的な解析を行っている。

(2) データマネージメント

ALL97 では固定されたデータを用いて統計解析を実施し、論文作成に協力した。

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、CS-07 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。試験は必要症例が登録され、終了した。紙ベースの CRF をもちい、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 (DQF) を発行して確認作業を行った。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。

(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ール毎に年に2回作成し、試験参加施設へ配布した。

D. 考察

前向きコホート研究である CS-07 試験事務局を担当すると同時に、データセンターの一つとしてセントラルモニタリングに重点を置いた活動を継続している。研究の質の保証と安全性の担保のためのモニタリングは不可欠だが、モニタリングから明らかとなるプロトコールの問題点をどのようにフィードバックし、プロトコール改訂などを含めたできるだけスムーズな試験進捗につなげるかが今後の課題である。しかし、データセンターからの要求に対して施設は必ずしも良好なレスポンスをすることは限らず、何らかの手立てが必要と考えられる。

プロトコール作成時からデータセンターが関わりを持ち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。

E. 結論

JALSG-ALL97、MDS200、CS-07 プロトコール症例に対するデータマネージメントを実施し、CS-07 試験事務局を担当した。ALL202、APL204、CS-07 プロトコー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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakai M, Miyazaki Y, Matsuo E, Moriuchi Y, Hata T, Fukushima T, Imaizumi Y, Imanishi D,

Taguchi J, Iwanaga M, Tsushima H, Inoue Y, Takasaki Y, Tsuchiya T, Komoda M, Ando K, Horio K, Moriwaki Y, Tominaga S, Itonaga H, Nagai K, Tsukasaki K, Tsutsumi C, Sawayama Y, Yamasaki R, Ogawa D, Kawaguchi Y, Ikeda S, Yoshida S, Onimaru Y, Tawara M, Atogami S, Koida S, Joh T, Yamamura M, Matsuo Y, Soda H, Nonaka H, Jinnai I, Kuriyama K, Tomonaga M. : 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. *Int J Hematol*, 2009;89(3):319-325.

2) 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. : 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(3):332-341

3) Tojo A, Usuki K, Urabe A, Maeda Y, Kobayashi Y, Jinnai I, Ohyashiki K, Nishimura M, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Hughes T, Branford S, Okamoto S, Ishikawa J, Okada M, Usui N, Tanii H, Amagasaki T, Natori H, Naoe T. : A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+CML or relapsed /refractory Ph+ ALL. *Int J Hematol*. 2009.89(5):679-688.

4) Doi Y, Sasaki D, Terada C, Mori S, Tsuruda K, Matsuo E, Miyazaki Y, Nagai K, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamada Y, Kamihira S. : High-resolution melting analysis for a reliable and two-step scanning of mutations in the tyrosine

kinase domain of the chimerical bcr-abl gene. Int J Hematol. 2009.90(1):37-43.

5) Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M, Naoe T. : Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2009. 83 (2):90-98.

6) Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N, Tomonaga M : Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with Refractory Anemia according to the FAB classification in Myelodysplastic Syndromes. Leukemia Res. in press.

7) Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, Kuriyama K, Kobayashi T, Imoto S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R : 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. Int J Hematol, 2010.91(1):97-103.

8) Ohtake, S., Miyawaki, S., Kiyoi, H., Miyazaki Y., Okumura, H., Matsuda, S., Nagai, T., Kishimoto,

Y., Okada, M., Takahashi, M., Honada H., Takeuchi, J., Kageyama, S., Asou, N., Yagasaki, N., Maeda, Y., Ohnishi, K., Naoe, T, Ohno, R: 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. in press.

9) Sakamaki, H., Miyawaki, S., Ohtake, S., Ygasaki, F., Mitani, K., Matsuda, S., Kishimoto, Y., Miyazaki Y., Asou, N., Takahashi, M., Ogawa, Y., Honda, S., Ohno, R : 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. Int J Hematol. in press.

1) 石川裕一、清井仁、辻村朱音、宮崎泰司、朝長万左男、栗山一孝、宮脇修一、直江知樹 : WHO 分類に基づく急性骨髄性白血病における網羅的遺伝子変異の解析. 臨床血液 2009.50 (8) : 597-603.

2) 宮崎泰司 : JALSG における急性骨髄性白血病治療研究. 臨床血液 2009.50(8): 611-616.

H. 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（良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査）

研究分担者 小林 幸夫 国立がんセンター中央病院臨床検査部 医長

研究要旨

多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。手順に従って8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を指摘した。

山陽、九州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、費用とも大幅に節減可能となった。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、プロトコール治療の実施状況の調査を行う予定である。

A. 研究目的

JALSG のプロトコールが、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。プロトコー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。施設訪問監査で発見されたプロトコー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ー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8年間のプロトコールに

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、これらのプロトコー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)

プロトコー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 21 年度は、平成 22 年 2 月 5 日、12 日、26 日、27 日、3 月 5 日、12 日に計 5 回、8 施設の監査を行った。順に倉敷中央病院、横浜市医療センター、藤沢市民病院、豊橋市民病院、名古屋第 1 赤十字病院、山口大学、神奈川県立がんセンター、国立病院機構長崎医療センターである。いずれも 2 人以上の監査委員が試験参加施設のうち、ALL 202、CS207 登録症例の多い施設をえらび、ALL202、APL204 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、7 施設では 1 時間程度で終了した。2 施設を行うことを考えても、移動を含めると、おおよそ、半日で

可能であり、同地区での 2 施設の同時監査も可能であった。山陽、九州地区の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大幅に低減されてきている。

各施設では、いずれも、AML201 以降、すなわち最近 7 年間は、プロトコールは倫理委員会の承諾を得ていた。

昨年までの監査で複数の施設で指摘されていたのは個人情報の扱いについて匿名化を要求された施設があったが、今回は、指摘されることなく承認されていた。また、問題とされやすい遺伝子情報の取り扱いも遺伝子と遺伝病との混同がなくなっており、承認は速やかであった。

【症例監査結果】

1. 診療録、説明同意書の保管

比較的新しい登録症例が多かったためか書類の不備は見あたらなかった。

2. エンドポイントに関係する記載

症例の登録が説明と同意書の文書取得日の前日となっている例が 2 例複数施設でみつけた。カルテには登録日に取得が得られたと記載されており、翌日、書類に署名が記載されて返却されたと考えられた。もし、確認されなかったとすれば、試験の質を担保できなくなる。すなわち、承認されたと見なされて登録された場合、その後、同意が得られなかった場合には、欠損データとなる可能性がある。ましてや、承諾なしに治療は許されない。

3. CRF の記載

すべての監査対象で適格性が守られており、患者の同意が確認された。治療量、間隔はプロトコー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、プロトコールおよび、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 33 施設の結果で、1. 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(pO₂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を取り消されていない点)。8. 薬剤の使用量を報告するところで/m³と/B と混合しやすいことが判明していたが、今回の 8 施設の中にも、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。

多数登録施設で大学以外の施設が多数含まれていたが、関係するかどうかはわからないが記載漏れがやや目立った。有害事象をなしと報告した例があった。

今回は ALL202 での監査対象症例が多かったが、この維持療法部分での記載がされていないものが目立つ結果となった。外来主治医に任される部分が多い点、電子カルテ化が進行し、web の CRF に記載しようとする、外来ブースにはインターネット環境がなくて手間がかかる、などの理由が考えられる。

【プロトコル委員会などへの対応】

上記を踏まえて外来でのネット接続環境を整備してもらうことを喚起することが必要である。

今回初めて子施設の監査を行ったが、移植を行うために親施設に転院した場合で、その旨の報告体制がなく、初めて、確認された。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、移動先で行うのかが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。

APL204 では第 3 コースの地固め療法の治療強度が過剰であるとの意見が複数の施設から報告された。回復が 6 ヶ月かかる例もあり、APL97 で死亡例が出て以降、注意喚起はされているが、再度、この用量で構わないかを確認すべきであろう。

クロスオーバーに関しては試験治療から標準療法群へのクロスオーバーは臨床的には妥当な判断と考えられるが、プロトコル上は記載がない。比較試験の結果を薄めることとなるため、検討が必要と考えられた。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は 4 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、実施中のプロトコー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、調査を再延期したが、3施設で基準を満たせなかった。そのため、口頭および mail で事実関係を確認したところ、施設の体制移行期など、やむを得ない事情が判明した。少なくともこの1年間は、講習会の参加状況などで確認し、来年度に対応することと決定した。

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 作成をすること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。

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。今回も記載不備例が多数認められ、監査通知を出すことにより記載が進んだ施設があった。不適格な施設の参加を防ぐ機能が必要である。

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、各施設でプロトコー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を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 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Mori M, Kobayashi Y, et al. The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2009 [in press]
2. Watanabe T, Kobayashi Y, et al. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010, 101:196-200.
3. Yamaguchi M, Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2009, 27:5594-600.
4. Kobayashi Y. Recent advances in the treatment of follicular lymphoma. *Int J Clin Oncol.* 2009, 14:191-6.
5. Kato M, Kobayashi Y, et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature.* 2009, 459: 712-6.
6. Tojo A, Kobayashi Y, et al. A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib resistant or intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL. *Int J Hematol.* 2009, 89:679-88.
7. Maeshima A M, Kobayashi Y, et al. Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). *Am J Clin Pathol.* 2009, 131:339-46.

8. Kobayashi Y, Takeshita A, Naoe T, 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 multicenter cooperative study. *Int J Hematol.* 2009, 89:460-9.
 9. Maeshima A M, Kobayashi Y, et al. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci.* 2009, 100:54-61.
2. 学会発表
1. Nomoto J, Kobayashi Y, et al. Detection of loss of A20 gene by FICTION in Hodgkin's lymphoma cases. The 51st ASH annual meeting, Dec 2009, New Orleans USA.
 2. Kato M, Kobayashi Y, et al. Aberrations of Genes Regulating NF kappa B pathway in B-cell Malignant lymphoma. The 51st ASH annual meeting, Dec 2009, New Orleans USA.
 3. Kato M, Kobayashi Y, et al. Frequent inactivation of A20 through gene mutation in B-cell lymphomas. 第71回日本血液学会学術集会 2009年10月23-25日 京都
 4. Kawahata R, Kobayashi Y, et al. Mutation analysis of genes regulating NFkappaB pathway in malignant lymphoma. 第68回日本癌学会学術総会 2009年10月1日-3日 横浜
 5. Kato M, Kobayashi Y, et al. Genome-wide analysis identifies frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. 第68回日本癌学会学術総会 2009年10月1日-3日 横浜

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、新規プロトコールの立案を行った。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の予後に関して、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、Ht、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)
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿

・胸部レントゲン

・ECG

・performance status (ECOG)

2. 同種造血幹細胞移植ドナー候補検査

本研究開始後、移植意志がある患者においては、できるだけ速やかに、同胞あるいは非血縁ドナー候補の検索を行い、その結果を症例報告書に記録する。

3. 寛解導入療法実施後

・寛解導入療法実施内容（実施の有無）

・抗腫瘍効果と有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

4. 同種造血幹細胞移植実施後

同種造血幹細胞移植を実施した患者においては移植実施後血液学的回復が認められた時点で、以下の項目について調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

・患者背景（移植前 PS、年齢、移植時病期、幹細胞源、ドナーとの関係、移植時合併症の有無）

・同種造血幹細胞移植実施内容（移植時骨髄所見、移植前処置、薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、放射線照射の有無及びその内容、移植細胞に対する処置、免疫抑制剤、移植細胞数、移植実施日、血液学的回復日、急性 GVHD および慢性 GVHD 発現状況と内容

・有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

5. 観察期間

本研究登録後2年間を観察期間とし、1年毎に調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

・再発の有無

・生存・死亡の転帰

（評価）

1. 統計学的解析方法

観察研究の後ろ向き探索的解析であるが、便宜上、前向き無作為割付試験に類似の症例数算定を行う。統計解析ならびその解釈は本算定基準に必ずしも縛られるものでは

ない。65歳未満の MDS 患者において HLA 一致ドナーが存在し、実際に移植を受けた場合の5年全生存率は48.8%、存在しない場合の5年全生存率は10%と報告されている。移植の実施を考慮しない場合の HLA 一致ドナーが存在する場合の5年全生存率に関する一般的な推計値は無いが、仮に35%とする。また、65歳未満で、移植意志ありの患者割合を70%、そのうち HLA 一致ドナーが存在する確率は25%が見込まれると仮定する。以上のような背景に基づき、登録年数3年、登録終了後の観察年数を2年、HLA 一致ドナーが存在する場合の5年全生存率を35%、存在しない場合の5年全生存率を10%（ハザード比=2.19相当）、両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し、SWOG の2アームの生存に対する症例数算定方法を適応すると必要な65歳未満で移植を希望する症例の数は136名と算定される。移植を希望しない65歳未満の患者を考慮し、さらには、全 MDS 対象患者の中における65歳未満者の割合を60%とすると、必要な MDS 患者の総数は227名が必要と算定される。約1割の不適合者を見込んで250名の症例数がコホート全体として必要となる。観察研究の特性上、総観察人年の増加は探索的解析の統計学的検出力の増大につながるため、必要に応じて観察期間の延長ならびに対象者人数の再設定を行うことも念頭に入れる。

3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は250例とする。当初、予定症例登録期間を3年間としていたが、5年間に延長した。

（倫理面への配慮）

本プロトコルは、ヘルシンキ宣言（1964年以後、1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂）の精神に基づいて実施する。実施に当たっ

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することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 22 年 2 月中旬現在で、87 例の登録がある。

D. 考察

E. 結論

目標登録数に達した後で、解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

本研究はコホート研究であり、健康被害が生じる可能性はないと考える。

G. 研究発表

MDS206G の同項目にまとめて記載。

【MDS206G—第II相試験】

A. 研究目的

高リスク MDS 及び MDS/AML を対象として、Idarubicin (IDR) +Cytarabine (Ara-C) による併用療法に G-CSF(レノグラスチム)を同時併用する priming 療法の有効性、安全性を検討し、MDS に対してより有用な化学療法の開発、更には今後対象患者における標準的治療の確立に向けた研究を行う際の基準となる成績を得ることを目的とする。また、本臨床試験登録例を本臨床試験と共に実施する MDS206 コホート研究の対象症例とする。

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 と診断され、PS が 0 から 2 で、主要臓器の機能が十分保持されている、インフォームド・コンセントが得られている未治療症例を対象とする。

(症例の登録)

患者の同意 (Informed Consent : IC) 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。登録後、研究事務局から、患者体重から算出された G-CSF (ノイトロジン[®]) を送付する。

(治療方法)

1. 寛解導入療法

G-CSF priming 療法

化学療法前日に G-CSF (5 μ g/kg)を投与し、翌日から Ara-C (100mg/m²)を 7 日間持続点滴投与および IDR (12mg/m²)を 3 日間点滴投与する。ただし、①年齢(≥60)②骨髓低形成③PS の 3 つのリスクファクターによる減量計画を実施する。

2. 地固め療法 (G-CSF priming しない)

<地固め 1 コース>

Ara-C (200mg/m²)を 5 日間持続点滴投与および MIT(7mg/m²)を 3 日間点滴投与する。

<地固め 2 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ETP(100mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(50mg/m²)を 3 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<地固め 3 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を 7 日間点滴投与する。

3. 維持強化療法 (G-CSF priming しない)
維持強化療法は 6 コースからなり、2 ヶ月毎に実施する。減量を行った症例は、維持強化療法でも同様に、減量を行う。

<維持強化 1 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を 2 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<維持強化 2 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与および MIT(5mg/m²)を 2 日間経口投与する。

<維持強化 3 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を 3 日間点滴投与および VDS(2mg/m²)を 2 日間点滴投与する。

<維持強化 4 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を 4 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<維持強化 5 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を 2 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<維持強化 6 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を 3 日間点滴投与および VDS(2mg/m²)を 2 日間点滴投与する。

4. 支持療法

- 1)治療前から消化管滅菌をはかる
- 2)監視培養を行い、適切な抗生物質投与を行うが、有効で無い場合は、抗真菌剤の投与も考慮する。
- 3)治療中は中心静脈下にルートをとり、十分な補液と利尿を確保する。
- 4)頻回の血小板および赤血球輸血には放射線照射を行い、かつ白血球除去フィルターを用いる。
- 5)化学療法後に好中球減少を来たし、感染症を合併した場合、G-CSFを用いる。但し、芽球が増加すれば、中止する。

(検査・観察項目)

1. 治療前の検査項目

- ・末梢血検査 (白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、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
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status (ECOG)

2. 治療中および治療後の観察項目

- ・CTCAE 共通毒性の判定基準各項
- ・治療前の検査および観察項目

3. FAB 分類の central review

(効果判定)

1. 効果判定基準

JALSG 効果判定基準に従い、同時に CR duration も算定する。

2. 副作用判定基準

CTCAE 共通毒性基準を用いて、評価する。(評価)

1. 解析方法

IDA + Ara-C に G-CSF (レノグラスチム)を同時併用することにより、抗白血病効果増強の可能性の有無を検討するために、完全寛解率の算出を行う。

寛解導入療法施行患者として第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。

なお第一段階の 17 例評価を行った時点で、8 例以上で完全寛解が確認されれば第二段階まで症例を集積し、41 例評価を行った時点で、22 例以上に完全寛解が確認されれば、本治療法を有用と判断することとする。

2. 統計学的検討

ドイツのグループが MDS、高リスク AML を対象に IDA + Ara-C + VP-16 による寛解導入療法で完全寛解率 45%と報告して

いる。また同様な対象患者に対して、この寛解導入療法に G-CSF を同時併用し priming 療法を施行した時の完全寛解率が 62%であったと報告している。以上のような背景から RAEB-II、MDS/AML 症例を対象とした IDA + Ara-C による寛解導入療法に G-CSF を同時併用する priming 療法の期待完全寛解率を 60%、閾値完全寛解率を 40%、片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し Simon の minimax two-stage design により症例数算定を行った結果、第一段階 17 例、第二段階 41 例と設定した。

3. 予定症例数と研究期間

第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。当初、予定症例登録期間を 3 年間としていたが、5 年間に延長した。

(倫理面への配慮)

本プロトコルは、ヘルシンキ宣言(1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂)の精神に基づいて実施する。実施に当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することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 22 年 2 月中旬現在で、25 例の登録がある。17 例登録時の中間解析では、年齢中央値が 55 歳で、RAEB-II 10 例、MDS/AML 7

例であった。17 例登録のうち、完全寛解例は 10 例(寛解率 58.8%)であり、試験の継続に影響を与える有害事象を認めなかった。

D. 考察

中間解析では、安全に試験が実施されていると判断した。

E. 結論

引き続き、症例登録を行い、目標登録数に達した後で、最終解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

現在のところ、試験継続に影響を与えるような、健康被害は起こっていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Morita Y, Kanamaru A. et al 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

2. 学会発表

1) 森田泰慶、金丸昭久 他

ハイリスク MDS および MDS から移行の急性白血病に対する寛解導入療法の無作為比較試験 -JALSG MDS200 の解析- 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会(横浜) 2007.10.11~13

2) 森田泰慶

MDS200 の解析: 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) 2009.6.20 (名古屋)