

至適維持用量、投与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4例中2例に分子学的再発が認められたが、2例は分子寛解を維持している。

3. CML202 試験の長期成績

CML202 試験については7年の長期成績の解析を行った。累積有効率は完全細胞遺伝学的効果98%、分子遺伝学的効果87%が得られ、予測7年生存率は93%と欧米の大規模試験を上回る成績であった。生存率は予後リスクまたは12ヶ月、18ヶ月の治療反応性に有意に相関した。本研究では40%の症例で投与量の減量が行われた。実際の投与量別の有効性およびイマチニブ血中濃度の検討では、400mgと300mg群でMMR率、全生存率に差はなく血中濃度も有意差はなかった。しかし無イベント生存率は300mg群でやや劣り、300mg未満ではいずれも有意に劣った。300mgに減量された症例は体表面積が小さく、高齢者、女性が有意に多かった。イマチニブは400mgが標準とされ、300mg未満では不十分であることが確認された。しかし体格の小さい高齢者ではイマチニブに不耐容の場合は300mgでも許容されると考えられた。

4. CML201R 試験

イマチニブ耐性のCML患者5例が登録された。現在症例を集積中である。

D. 考察

分子標的薬イマチニブを用いたCML202試験では、481例の7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。また標準とされる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群と比べ有効性に差がなく欧米人の400mg群に比しイマチニブ血中濃度は平均値および分布ともに上回った。イマチニブ血中濃度は体表面積、年齢と弱い相関があり個体差が大きいとされるが体格が小さな高齢の日本人では300mgでも十分な血中濃度が得られる

と考えられた。従ってこうした症例ではイマチニブ不耐容の場合は血中濃度が保たれていれば、300mgの減量も許容されると考えられる。

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っている。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大半が6ヶ月以内に増悪するものの約40%は2年以上分子寛解を維持している。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い、まだ観察期間は短いが半数で分子寛解が維持されている。

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相試験を行い登録を終了した。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世代薬剤においても長期のコンプライアンス維持は効果を得るのに不可欠であり、さらにABL遺伝子の変異部位により感受性に差があることから、イマチニブ耐性例、不耐容例ではその特性に応じた治療薬の選択が重要である。

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試験の長期成績の解析によりそれが確認された。この試験では標準投与量400mg未満の症例が多く存在し、日本人の300mg投与症例でも400mgと同等の成績である事が示された。一方、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し登録を終了した。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

を深めるため、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。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を実施中である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Nakamura S, Hirano I, Ohnishi K. The FOXM1 transcriptional factor promotes the proliferation of leukemia cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia. *Carcinogenesis* 2010;31:2012-2021.
2. Nakamura S, Ohnishi K. Development and pharmacologic characterization of deoxybromophospho sugar derivatives with antileukemic activity. *Invest New Drugs* 2010;28:381-391.
3. Ishikawa Y, Ohnishi K, Naoe T. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci* 2010;101:2186-2192.
4. Ono T, Ohnishi K. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk Res.* 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

2) 学会発表

1. Nakaseko C, Ohnishi K. Sustained superior long-term outcomes of imatinib therapy in Japanese patients with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Sub-analysis according to the mean daily dose of imatinib and the plasma trough levels in JALSG CML202 Study after 66 months follow-up. *Blood (ASH annual meeting abstracts)*, Nov 2010; 116: 3417.

2. Takemura T, Nakamura S, Ohnishi K. Induction of CABLES1 by the TKI Inhibits the cell cycle progression and induces apoptosis in CML cell. *Blood (ASH annual meeting abstracts)*, Nov 2010; 116: 1199.

3. Nagata Y, Nakamura S, Ohnishi K. Bcr-Abl mediated-depletion of dual-specificity MAP kinase phosphatase, DUSP1, expression promotes the cell proliferation. *Blood (ASH annual meeting abstracts)*, Nov 2010; 116: 3381.

4. Nakamura S, Ohnishi K. Activation of Raf-1 through the depletion of RKIP by Bcr-Abl promotes CML cell proliferation. *Blood (ASH annual meeting abstracts)*, Nov 2010; 116: 5105.

5. Yokota D, Nakamura S, Ohnishi K. Regulation of c-Myc expression through the depletion of THAP11 and Fbw7 by Bcr-Abl promotes CML cell proliferation. *Blood (ASH Annual meeting abstracts)*, Nov 2010; 116: 4463.

4. Ono T, Ohnishi K. The Analysis of *BCR-ABL1* mutations in imatinib-resistant Philadelphia chromosome positive leukemia. 第71回日本血液学会学術集会. 平成22年9月25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-LyBC、CML207、MDS206、GML206、APL205R、CMLDR1、JALSG-CS-07、Ph+ALL208IMA ならびに新たに開始された AML209 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、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 3 の 3 例が終了した時点で、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。

- 3) 現在プロトコルを作成段階の APL211 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、プロトコルの意義と妥当性、ならびに、プロトコ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

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 Mar;91(2):303-9.

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 Mar;91(2):284-92.

Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin 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 Mar;91(2):276-83.

Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan. Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, Kanakura Y, Taniguchi S, Ezaki K, Nakaseko C, Hiraoka A, Okada M, Miyazaki Y, Motoji T, Higashihara M, Tsukamoto N, Kiyoi H, Nakao S, Shinagawa K,

Ohno R, Naoe T, Ohnishi K, Usui N. *Int J Hematol*. 2010 Jul;92(1):111-7.

Changing paradigm of the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Ohno R. *Curr Hematol Malig Rep*. 2010 Oct;5(4):213-21.

Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. *Blood*. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print]

Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S, Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. *Int J Hematol*. 2010 Oct;92(3):490-502.

Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):174-6.

Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute

lymphoblastic leukemia. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):41-7. Epub 2010 Oct 14.

Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: sub-analysis from the phase III trial. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, Saito H, Maruyama I, Ohno R, Hirayama A, Aoki Y, Aoki N. *Shock*. 2010 Nov 8. [Epub ahead of print]

A randomized comparison of four courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus three courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. *Blood*. 2010 Dec 29. [Epub ahead of print]

Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, Miura K, Miyatake J, Handa H, Kito K, Takahashi M, Shigeno K, Kanda Y, Hatsumi N, Ohtake S, Sakamaki H, Ohnishi K, Miyawaki S, Ohno R, Naoe T. *Int J Hematol*. 2011 Jan;93(1):66-73. Epub 2011 Jan 7.

BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. Ono T,

Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S,
Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N,
Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro

K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K; for the Japan
Adult Leukemia Study Group. *Leuk Res.* 2011 Jan
14. [Epub ahead of print]

白血病臨床研究のデータ管理プログラムの作成とデータマネジメントに関する研究
研究分担者 大竹 茂樹 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の臨床研究・疫学調査登録のデータ管理プログラムを作成し、JALSG データセンターの管理・運営を行うと共に electric data capture 方式によるデータ収集とデータマネジメントを行った。AML209 の web 登録プログラムの作成を行った。CML207 のデータマネジメントを担当した。AML201 についてデータ解析を行い Blood 誌に 2 編の論文として掲載された。CML202 についてデータ解析を行い、論文執筆に寄与した。

A. 研究目的

臨床試験や疫学研究を行う多施設共同研究では、データの収集を効率よく行うことが必要である。また、収集したデータの信頼性を担保するためにデータの品質管理を行う必要がある。

データを検証し、再調査の後に固定されたデータは速やかに統計処理されて、論文化が行われなければならない。

B. 研究方法

(1) データ管理プログラムの作成とデータ登録

JALSG データセンターのシステムは Macintosh X Serve にインストールされた FileMaker Server を用いて行った。Web application は簡易言語である XSLT (XML Stylesheet Language Transformations) を用いて作成し、データの登録前チェックは JavaScript を用いて行った。すべての参加施設は Internet を利用してすべてのデータを登録する electric data capture 方式を採用している。データ登録時は、サーバーから試験事務局、データセンターおよび登録施設にメールによる連絡が自動的に行われるようにプログラムした。

(2) データマネジメント

CML207 において、endpoint に関わる必須検査を登録施設および検査機関に連絡すると共に、症例登録用紙を精査し、未記入部分の記載要請とデータの再確認を行った。データモニタリングとデータマネジメントは以下の手順で行った。

- ① メールにて検査の案内
 - ② 検査案内時に、データ入力をメールで依頼
 - ③ 入力ミス、不明点や未記入箇所のチェック
 - ④ 有害事象報告書の確認
 - ⑤ 月別の更新状況、全体の集積ペースの集計
 - ⑥ 確認事項の抽出
- (3) データ解析

AML201 と CML202 のデータを解析した。データベースより Excel 上にデータを展開し、データクリーニングを行った後、論文執筆者と協議しながら統計解析を行った。解析には従来から JMP (SAS Institute Japan) を使用していたが、新たに freeware の R を加えた。

(倫理面への配慮)

JALSG の研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施されている。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。個人情報を含むデータは連結可能匿名化を行って収集し、データセンターは連結表を保持し

ないこととしている。このため収集したデータには個人情報が含まれていない。

以上、倫理面については問題がないと判断している。

C. 研究結果

(1) データ登録状況

データセンターで管理している臨床試験名と登録済み症例数、試験進行状況を以下に示す。

GML200 : 366 例。症例登録終了。データ解析終了。論文投稿中。

AML201 : 1057 例。症例登録終了。データ解析終了。論文出版済み。

CML202 : 481 例。症例登録終了。データ解析終了。論文投稿中。

ALL202 : 753 例。症例登録終了。データ収集中。

APL204 : 349 例。症例登録終了。データ収集中。

MDS206 : 117 例。研究実施中。

CS07 : 2516 例。研究実施中。

CML207 : 241 例。研究実施中。

Ph+ALL208 : 69 例。症例登録終了。データ収集中。

AML209 : 268 例。研究実施中。

CML210R : 5 例。今年度研究開始。

(2) データマネージメント

CML207 を担当した。2010 年 12 月 1 日現在で登録症例数 217 症例 (55 施設) であった。A (イマチニブ標準的増量) 群に 109 例、B (イマチニブ積極的増量) 群に 108 例が割り付けられていた。

プロトコル治療終了は A 群 15 例、B 群 16 例で、その理由は有害事象 (13 例)、本人または家族の試験継続拒否 (6 例)、Failure 基準に該当 (4 例)、移行期、急性転化期へ進行 (3 例) などであった。モニタリングレポートは主任研究者に提出した。

(3) データ解析

AML201 においてデータ解析と論文執筆を行った。Table および Figure の作成を行い、論文の投稿手続きも行った。Blood 誌に 2 編の論

文として掲載された。

CML202 についてデータの収集と最終確認を行った。全登録 489 例中データ不備 (5 例) および除外規定違反 (移行期 3 例) で 8 例が除外され、481 例について論文執筆に必要な統計解析、図表の作成を行った。

主な成績は 7 年 OS 93%、7 年 EFS 87% と IRIS 試験同様の結果であった。投与量別の解析では、200mg 群は明らか成績が悪く、300mg 投与群は完全細胞遺伝学的反応、腫瘍分子反応および OS では 400mg 投与群に劣らない成績であったが、EFS は有意に劣っていた。至適投与量は 400mg であるが、体格の小さい場合は 300mg 投与も許容され、血中濃度のモニタリングが重要と結論づけた。

D. 考察

データセンターの運営上の問題点として、効率の良いモニタリングが上げられる。メールによるデータ入力依頼よりも FAX を用いたデータ入力依頼に対する反応が良好であった。忙しい臨床医に対する配慮を行うことも必要である。

一方で、データ入力に協力しない施設も認められる。こういった施設にはペナルティを課することも検討すべきであるとの意見がデータセンター会議で出された。来年度からは、データ督促法の手順の作成、個々の事例に対する対応マニュアルの作成を行った上で、問題のある施設名と内容をリストアップして JALSG 幹事会に提示し、班会議や運営委員会でもどこまで公表するか、幹事会の判断を仰ぐことにしたい。

新規加入施設の症例登録が少ない点も問題としてあげられた。新規参加施設や世代交代した運営委員に対する新人教育を行う必要があると考えられる。臨床試験と JALSG の歴史、臨床試験の用語、登録症例の取り扱い、入力の重要性などについて来年度早々に研修会を行うことを計画したい。

E. 結論

データ管理プログラムを作成し、JALSG データセンターの管理・運営を行った、今年度は AML209 と CML210R の web 登録プログラムの作成を行った。Electric data capture 方式によるデータ収集を行った。CML207 のデータモニタリングとデータマネジメントを担当した。AML201 についてデータ解析を行い Blood 誌に 2 編の論文として掲載された。CML202 についてデータ解析を行い、図表の作成を行った。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

大竹茂樹

アントラサイクリンの用量と成人AMLの治療成績

血液・腫瘍科. 61(4): 460-465, 2010

大竹茂樹

急性骨髄性白血病の化学療法と移植

治療学. 44(12): 1370 - 1375, 2010

Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 25(1): 41 - 47, 2011.

Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodaera Y, Nakao S.

A single-nucleotide polymorphism of the Fc γ

receptor type IIIA gene in the recipient predict transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 46(2): 238 - 243, 2011.

Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, Miura K, Miyatake J, Handa H, Kito K, Takahashi M, Shigeno K, Kanda Y, Hatsumi N, Ohtake S, Sakamaki H, Ohnishi K, Miyawaki S, Ohno R, Naoe T. Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 93(1): 66 - 73, 2011.

Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 117(8): 2358 - 2365, 2011.

Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 117(8): 2366 - 2372, 2011.

Katagiri T, Qi Z, Ohtake S, Nakao S. GPI-anchored

protein-deficient T cells in patients with aplastic anemia and low-risk myelodysplastic syndrome: implications for the immunopathophysiology of bone marrow failure. *Eur J Haematol.* 86(3): 226 - 236, 2011.

Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk Res.* Jan 14 2011. [Epub ahead of print]

Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant.* Jan 10 2011. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Takaaki Ono, Shigeki Ohtake, et al. Clinical Features and Outcomes of Elderly Patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL) - the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 1077.

Keiko Maruyama, Shigeki Ohtake, et al. Carbon Monoxide-Releasing Molecule-Derived CO Regulates Tissue Factor, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1, and Thrombomodulin Production by Human Endothelial Cells. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 1146.

Takamasa Katagiri, Shigeki Ohtake, et al.

Immunologically-Selected Hematopoiesis Caused by HLA Allelic Loss In Patients with Aplastic Anemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 198.

Eriko Morishita, Shigeki Ohtake, et al. Curcumin Down-Regulates Cytokine-Mediated Tissue Factor and Plasminogen Activator Type 1 Expression In Human Endothelial Cells. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 3333.

Luis J. Espinoza, Shigeki Ohtake, et al. A Minor Genetic Variation In the Granzyme B Gene Predicts Relapse After HLA-Fully-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 681.

Chiaki Nakaseko, Shigeki Ohtake, et al. Sustained Superior Long-Term Outcomes of Imatinib Therapy In Japanese Patients with Newly Diagnosed Chronic Myelogenous Leukemia In Chronic Phase: Sub-Analysis According to the Mean Daily Dose of Imatinib and the Plasma Trough Levels In JALSG CML202 Study After 66 Months Follow-up. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 3417.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分子基盤に基づく治療法層別化研究

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

新たに同定されたIDH1/2遺伝子変異の急性骨髄性白血病（AML）における臨床的意義の検討を行った。染色体正常核型AML（CN-AML）85例中、IDH1変異は5例（5.9%）、IDH2変異は15例（17.6%）に認められ、IDH1/2遺伝子変異はCN-AMLの23.5%に認められる高頻度な遺伝子変異であることが確認された。IDH1/2遺伝子変異はWHO分類およびFAB分類による病型特異性を認めず、年齢、白血球数、寛解導入率、長期予後との相関性も認められなかった。注目すべき事に、IDH遺伝子変異を有する20例中17例（85%）において、他の遺伝子変異との重複が認められ、その重複変異はClass 1、Class 2遺伝子変異の双方で認められた。特にNPM1遺伝子変異との重複が11例（55%）、FLT3遺伝子変異との重複が7例（35%）と高頻度に認められ、6例においては3種類（IDH、NPM1、FLT3）の遺伝子変異重複が認められた。単一細胞レベルでの解析では、IDH、NPM1遺伝子変異陽性かつFLT3遺伝子正常細胞がCD34陽性AML細胞分画に存在することが明らかとなり、IDHやNPM1遺伝子変異はFLT3遺伝子変異に先駆けて変異し、他の遺伝子変異を引き起こす可能性が示唆された。また、IDH遺伝子変異はClass 1、Class 2遺伝子のいずれとも重複していることから、増殖促進や分化阻害とは異なる機構でAMLの発症・進展に関与していることが示唆された。現在進行中であるJALSG AML209GS研究における多数例での解析が必要である。これまでに236例の登録があり、順調に症例登録が行われている。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病（AML）におけるIDH1/2遺伝子変異の臨床的意義と既知の遺伝子変異との相関性を明らかにすることにより、AMLの分子基盤に基づく治療法層別化因子として可能性を検討する。

めなかった（表1）。

表1

FAB	IDH1		IDH2		IDH1/2		total
	Wt	Mt	Wt	Mt	Wt	Mt	
M0	3	0	3	0	3	0 (0%)	3
M1	18	4	17	5	13	9 (40.9%)	22
M2	33	0	27	6	27	6 (18.2%)	33
M4	19	1	18	2	17	3 (15%)	20
M5	5	0	5	0	5	0 (0%)	5
M6	1	0	0	1	0	1 (100%)	1
M7	1	0	0	1	0	1 (100%)	1
total	80 (94.1%)	5 (5.9%)	70 (82.4%)	15 (17.6%)	65 (76.5%)	20 (23.5%)	85

B. 研究方法

成人染色体正常核型 AML（CN-AML）85例を対象に、IDH1/2 遺伝子変異解析を行い、臨床像との相関性を検討した。

AML に高頻度に認められる FLT3, KIT, NRAS, NPM1, CEBPA, TP53, WT1, MLL-PTD 遺伝子変異との相関性を検討した。

3 種類（IDH、NPM1、FLT3）の遺伝子変異重複が認められた AML 細胞から CD34 陽性細胞と CD34 陰性 CD38 陽性細胞をそれぞれ single cell sort を行い、単一細胞レベルでのこれら遺伝子変異の存在を検討した。

IDH遺伝子変異の存在と年齢、初診時白血球数、寛解導入率、長期予後などの臨床像には有意な相関は認められなかった（表2、図1）。

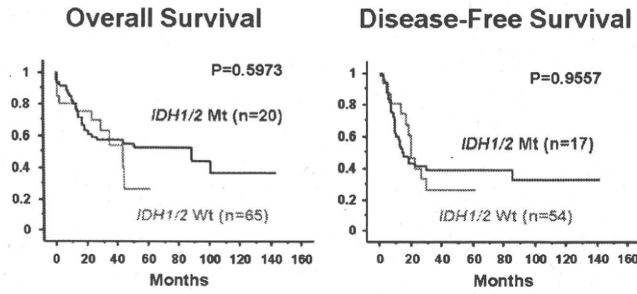
表2

	IDH1 Mt	IDH2 Mt	IDH1/2 Mt	IDH1/2 Wt	total
number	5	15	20	65	85
Age yo (range)	60 (39 - 68)	52 (21 - 74)	55.5 (21 - 74)	52 (16 - 77)	52 (16 - 77)
WBC x 10 ⁹ /L (range)	81.9 (1.3 - 351)	6.3 (0.9 - 300)	15.3 (0.9 - 351)	21.3 (0.9 - 372)	21.3 (0.9 - 372)
CR	5 (100%)	12 (80%)	17 (85%)	54 (83%)	71 (83.5%)
Failure	0	3 (20%)	3 (15%)	11 (17%)	14 (16.5%)

C. 研究結果

IDH1遺伝子変異は5例（R132H：2例、R132C：2例、R132G：1例）（5.9%）に、IDH2変異は15例（R140Q：14例、R172K：1例）（17.6%）に認められ、IDH1/2遺伝子変異はCN-AMLの23.5%に認められる高頻度な遺伝子変異であることが確認された。IDH遺伝子変異はFAB分類における病型特異性を認

図1



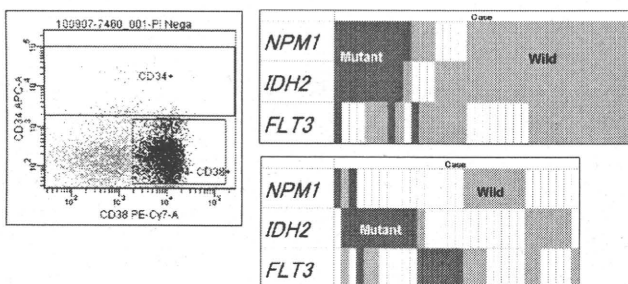
IDH1/2遺伝子変異とAMLに高頻度で認められるNPM1, FLT3, MLL-PTD, CEBPA, NRAS, TP53, RUNX1, KIT, WT1, ASXL1遺伝子変異との重複について検討したところ、IDH1/2遺伝子変異はClass 1、Class 2遺伝子変異のいずれとも重複していることが明らかになった。最も高頻度に認められたのがNPM1の11例で、次にFLT3-ITDと重複する例が7例認められた。また、6例においてIDH, NPM1, FLT3の3種類の遺伝子変異が認められた(図2)。

図2

case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
IDH1																					
IDH2																					
NPM1																					
FLT3-ITD																					
MLL-PTD																					
CEBPA																					
NRAS																					

単一細胞レベルでの解析では、IDH、NPM1遺伝子変異陽性かつFLT3遺伝子正常細胞がCD34陽性AML細胞分画に存在することが明らかとなり、IDHやNPM1遺伝子変異はFLT3遺伝子変異に先駆けて変異し、他の遺伝子変異を引き起こす可能性が示唆された(図3)。

図3



D. 考察

IDH遺伝子変異はAMLに高頻度に認められたが、臨床像との相関性は認められなかった。一方、IDH遺伝子変異を認めた20例のうち16例(80%)において他の遺伝子変異との重複が認められた。AMLの発症には増殖促進に関わる遺伝子(Class 1)変異と分化抑制に関わる遺伝子(Class 2)変異の蓄積が必要と考えられている。しかし、IDH遺伝子変異は増殖促進や分化阻害とは異なる機構でAMLの発症・進展に関与していることが示唆された。また、IDH、NPM1遺伝子変異陽性かつFLT3遺伝子正常細胞がCD34陽性幹細胞分画に存在することは、IDHやNPM1遺伝子変異はFLT3遺伝子変異に先駆けて変異し、他の遺伝子変異の誘因となる可能性が示唆された。今後、変異IDH分子と協調する異常分子とその分子機構についての検討が必要である。

AMLの分子基盤に基づく層別化治療法の開発にあたっては、多数例かつ網羅的な遺伝子変異解析が必要である。現在JALSGでは1500例の成人AMLを対象とした網羅的遺伝子変異解析研究(AML209-GS試験)を実施中である。これまでに236例の症例登録が行われ、AML細胞のDNA、RNA収集が順調に進められている。

E. 結論

IDH遺伝子変異はCN-AMLに高頻度で認められるが、臨床像との明らかな相関は認められなかった。

IDH遺伝子変異はNPM1、FLT3遺伝子変異を中心とする複数の遺伝子変異と重複し、新たなタイプの遺伝子変異である可能性が示唆された。

IDH遺伝子変異はAMLの発症において、比較的早期に獲得される遺伝子異常であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Sakai K, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi M, Iriyama C, Ozawa Y, Suzuki T, Minami Y, Ishikawa K, Kaneda N, Naoe T, Kiyoi H. A novel insertion mutation of K294RGG within *B CR-ABL* kinase domain confers imatinib-resistance: sequential analysis of the clonal evolution in a patient with chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Int J Hematol.* 93:237-42,2011.
- Ishikawa Y, Kiyoi H, Naoe T. Prevalence and

- clinical characteristics of N-terminally truncated WT1 expression in acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2011. (in press)
3. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of four courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus three courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AM L201 study. *Blood.* 117: 2366-72, 2011.
 4. Katsumi A, Kiyoi H, Abe A, Tanizaki R, Iwasaki T, Kobayashi M, Matsushita T, Senga T, Kohno T, Kojima T, Kaibuchi K, Hamaguchi M, Naoe T. FLT3/ITD regulates leukaemia cell adhesion through $\alpha 4\beta 1$ integrin and Pyk2 signaling. *Eur J Haematol.* 86: 191-8, 2011.
 5. Minami Y, Kajiguchi T, Abe A, Ohno T, Kiyoi H, Naoe T. Expanded distribution of the T3151 mutation among hematopoietic stem cells and progenitors in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib treatment. *Int J Hematol.* 92: 664-666, 2010.
 6. Tsujimura A, Kiyoi H, Shiotsu Y, Ishikawa Y, Mori Y, Ishida H, Toki T, Ito E, Naoe T. Selective KIT inhibitor KI-328 and HSP90 inhibitor show different potency against the type of KIT mutations recurrently identified in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 92: 624-633, 2010.
 7. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study. *Blood.* 117: 2358-65, 2011.
 8. Ishikawa Y, Kiyoi H, Watanabe K, Miyamura K, Nakano Y, Kitamura K, Kohno A, Sugiura I, Yokozaawa T, Hanamura A, Yamamoto K, Iida H, Emi N, Suzuki R, Ohnishi K, Naoe T. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci.* 101: 2186-2192, 2010.
 9. Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, Kanakura Y, Taniguchi S, Ezaki K, Nakaseko C, Hiraoka A, Okada M, Miyazaki Y, Motoji T, Higashihara M, Tsukamoto N, Kiyoi H, Nakao S, Shinagawa K, Ohno R, Naoe T, Ohnishi K, Usui N. Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan. *Int J Hematol.* 92: 111-117, 2010.
 10. Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, Mano H. Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene.* 29: 3723-3731, 2010.
- ## 2. 学会発表
1. Tomita A, Naoe T, et al. CD20-Negative Phenotypic Change In B-Cell Lymphoma Cells After Using Rituximab: Possibility of a Particular Clinicopathologic Phenomenon Post-Rituximab Extranodal CD20-Negative Lymphoma. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting, Dec 2010, Orland USA.
 2. Kuwatsuka Y, Naoe T, et al. Treatment with mTOR Inhibitor, Everolimus (RAD001) Overcomes Resistance to Imatinib In Ph-Leukemia Quiescent Cells. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting, Dec 2010, Orland USA.
 3. Minami M, Naoe T, et al. Biomarkers In Cell Death of Imatinib-Resistant Ph-Leukemia Cells During Treatment with mTOR Inhibitor, Everolimus. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting, Dec 2010, Orland USA.
 4. Ishikawa Y, Naoe T, et al. Clathrin Assembly Protein CALM Plays a Key Role In Erythroid Differentiation Via Regulating Transferrin Receptor Endocytosis. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting, Dec 2010, Orland USA.
 5. Minami Y, Naoe T, et al. Rapid Reduction of Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells After Treatment with Second-Generation BCR-ABL

Kinase Inhibitors, Dasatinib and Nilotinib. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting. Dec 2010, Orland USA.

6. Nakaseko C, Naoe T, et al. Sustained Superior Long-Term Outcomes of Imatinib Therapy In Japanese Patients with Newly Diagnosed Chronic Myelogenous Leukemia In Chronic Phase: Sub-Analysis According to the Mean Daily Dose of Imatinib and the Plasma Trough Levels In JALSG CML202 Study After 66 Months Follow-up. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting. Dec 2010, Orland USA.
7. Ono T, Naoe T, et al. Clinical Features and Outcomes of Elderly Patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL) - the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 Study. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting. Dec 2010, Orland

USA.

8. Ando K, Naoe T, et al. Transcriptional Activity of MEF/ELF4 on the HDM2 Promoter Is Enhanced by the Mutation of the NPM1 Gene. The American Society of Hematology 52th Annual Meeting. Dec 2010, Orland USA.

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

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

データマネジメント、白血病中央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。CS-07 では予備解析を実施した。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 ALL202, APL204, CS-07 プロトコール症例を対象として実施した。ALL97 論文文化のための補助を行った。

A 研究目的

白血病を代表とする造血器悪性腫瘍は一般に重篤な場合が多く診断や治療には十分な経験が必要であるが、個々の施設で経験できる症例数は必ずしも多くない。そのため、特に新たな治療法の開発、評価には多施設共同臨床試験が欠かせない。JALSG は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活動を行っているが、介入を伴う臨床試験では一定の患者選択基準を設けざるを得ず、臨床試験の結果（例えば生存率）が疾患の全体でも同様に得られるかは定かではない。これまでこうした観点からの研究は国内にはほとんど存在せず、実臨床での経験と臨床試験結果とのギャップを感じつつ診療に従事している専門医も少ない。そこで、科学的に JALSG での AML 並びに高リスク MDS 全体の治療成績をとらえる必要があると考え、施設に発生する全 AML/高リスク MDS を前向きに登録してその予後を追跡する前向き登録試験を実施している（CS-07 試験）。

JALSG のような多施設共同研究の場合、そのグループから出されるデータの信頼性、試験の安全性、それぞれを担保することは、倫理的な臨床試験を遂行する上で極めて重要である。JALSG データセンターの一翼を担っており、

その目的のためにデータモニタリングを実施し、有害事象情報としての急送報告、通常報告を管理している。

データマネジメントが終了しデータ固定が成されたプロトコールにおいてはプロトコール小委員会の解析を主に統計解析部分において補助している。

B 研究方法

(1) CS-07 研究

本研究は JALSG 施設で新たに診断される 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、本研究参加についての倫理委員会承認施設から症例登録を受け付けている。登録症例のデータに対しては年に2回の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平成 22 年度の登録が終了した ALL202 (成人急性リンパ性白血病)、APL204 (急性前骨髄急性白血病)、並びに現在も登録中の CS-07 である。三研究に対しては、症例登録中は年に二回の定期モニタリングを実施した。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。

また、ALL202, APL204 については症例登録状況、試験進捗状況から症例登録終了時期を算出し、症例登録終了に関してそれぞれのプロトコール委員会へ情報を提供した。

(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、急送報告、通常報告という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

ALL97 論文化に際して統計学的計算など論文作成の補助を行った。また、APL97 試験については探索的解析におけるデータ収集業務補助、統計学的解析補助を実施した。

(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っていない。

C. 研究結果

(1) CS-07 研究

2011年2月までに2650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いる。2010年3月までに登録された約1500例を対象として中間的な解析を行っている。それによると、JALSG によって実施された AML201 試験（若年成人 AML に対する強力化学療法試験）と比較して遙かに年齢中央値は高く、全体の年定中央値は極めて低いことなどが示されつつある。

(2) データマネジメント

電子メールを用いた CRF 記入並びに訂正依頼は ALL202 および APL204、CS-07 プロトコールを対象に実施した。ALL202-O 試験、APL204 試験では、それぞれ予定症例数に達する時期を想定し、登録数 359 例、353 例で登録終了となった。いずれも予定症例数を超えてい

るが、これは、登録後治療反応性によって割付を受ける試験構造で、かつ割付症例によって登録数が設定されていたため予定より多い症例が必要となった。試験途中で登録例から実際に割り付けられる症例の割合計算など確実な試験の実施に貢献できたと考える。登録例に対してはセントラルモニタリングを実施し、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の上、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。施設よりの回答が不十分な場合にはさらに FAX にて回答依頼を送付するよう、モニタリング方法を改善した。これによって一定の回答率向上が得られている。しかし、未だに 100% の回答は得られておらず、今後も重要な課題である。

前向き症例登録試験である 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。

APL97 試験の不随研究のためのデータ収集、ファイル作成を担当し、APL97 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 JALSG 試験について、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、試験委員長へ配布した。

D. 考察

前向き症例登録研究の 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、有害事象報告管理に重点を置いて活動を継続している。

前向き登録研究では AML 症例の全体像が徐々に明らかになってきており、今後の新たな治療開発に向けて極めて重要な情報が得られると期待される。

データセンター活動においては、モニタリングは臨床試験を遂行する上で不可欠であり、そこから様々な試験そのものに関する情報が得られる。そうした試験の問題点をどのように改善していくか、臨床試験グループとして重要な課題を抱えつつ試験が進んでいる。

データ収集のみではなく、医科に安全かつ倫理面を充実させるか、データセンターとしての取り組むべきテーマは多い。

E. 結論

JALSG-ALL202、APL204、CS-07 試験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。ALL97 においては論文作成のための統計解析を、APL97 においては付随研究のための補助を行った。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

1) Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, Mano H. : Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene*, 29(25): 3723-3731, 2010

2) Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S, Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.: Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG- ALL97 study. *Int J Hematol*, 92(3): 490-502, 2010

3) Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T,

Ohno R, for the Japan Adult Leukemia Study Group. : Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia : 10- year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. *Haematologica*, 96(1):174- 176, 2011

4) Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. : Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 5(1): 41-47, 2011

5) Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol*, 39(2):179-186.e4, 2011.

6) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y : A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*.25(2):259-265, 2011.

7) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.: Randomized study of

induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study. Blood. 117(8):2358-2365, 2011.

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

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

良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査に関する研究

研究分担者 小林 幸夫 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科 外来医長

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9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。本年度は地震の影響などで突然のキャンセルが2件あり、予定数を下回った。

昨年度には山陽、九州地域で行っている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であった。引き続き成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の全施設に対して、プロトコル治療の実施状況の調査を行う予定である。

A. 研究目的

JALSG のプロトコルが、科学的かつ倫理的となるよう論議を深め、エビデンスが得られる臨床研究が円滑に遂行できるように計る。プロトコル研究既参加施設ではデータの質が保たれていることを保証するために、監査体制を確立し、また、新規参加施設ではその審査をする。施設訪問監査で発見されたプロトコルの不具合は改良を図るために、フィードバックを行う。

B. 研究方法

JALSG 内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え、監査を行う。平成16年1月から監査を開始し手順書を作成。それにしたがって引き続き、施設訪問監査を行った。

JALSG に参加するすべての施設は、JALSG 監査委員会による原資料直接閲覧による監査を受け入れることを前提とし、JALSG の臨床試験プロトコルには資料閲覧による監査が実施されることが記載することを求められていた。したがって、過去9年間のプロトコルに

は、「診療録が関係者に閲覧され正しくデータが記載されているかどうかを調査される可能性があります」などの説明文書が記載されており、これらのプロトコルでの直接閲覧の可能性を含めて参加同意を得ることになっていた。

監査対象症例は全症例を対象とはせず、登録症例から抽出して行い、監査対象試験および症例の選定はデータ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抽出した。

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。電子カルテの場合には施設でPCを準備してもらい、直接カルテ閲覧を行った。

監査実施者は、JALSG 監査委員会および事務局、施設医師から1名の監査実施責任者および1—2名の監査担当者を監査委員会で選定し監査を実施した。

報告は、施設長、データマネージメント委員

会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。監査で確認する個別データは監査前に各施設へ連絡してデータの整合性を確認したものであり、固定されたものを用いた。

現参加施設に対しては、質の担保のためには以上のような監査体制で可能であるが、新規参加希望施設に関しては、施設審査委員会への自己申告書類審査だけでなく、機構を改組し、監査体制に組み込んだ。

(倫理面に対する配慮)

プロトコルは国立がん研究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 22 年度は、平成 23 年 2 月 4 日、5 日、19 日、26 日、3 月 4 日、5 日、12 日の計 7 日間に、8 施設の監査を行った。順に国立国際医療センター、国立病院機構南岡山医療センター、静岡がんセンター、佐世保市立総合病院、千葉大学、千葉市立青葉病院(千葉大学と同一日)、藤田保健衛生大学、府中病院(和泉市)である。いずれも 2 人以上の監査委員が監査を行った。また、近隣の施設ですでに監査を受けて合格している施設から最大 1 名までを監査合格施設担当者としての依頼監査委員として参加を依頼した。結果としてすべての施設で 3 人体制の監査を行った。

3 月 11 日発生した東北関東地震のために当日の予定であった鈴鹿回生病院と翌週に予定されていた静岡赤十字病院の監査は中止となった。2 月 5 日に予定されていた国立病院機構岡山医療センターはインフルエンザの蔓延のため、担当者の対応ができず中止。また、3 月 5 日に予定されていた施設は指定された日時の連絡が伝わっておらず中止した。

施設選択は試験参加施設のうち、ALL 202、CS07 登録症例の多い施設をえらび、ALL202

での症例監査を施行した。

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。

各施設では、いずれも、AML201 以降、すなわち最近 8 年間は、プロトコルは倫理委員会の承諾を得ていた。しかし 1 施設で、ALL202 の倫理審査は不要であったとされた施設があった。

遺伝子情報の取り扱いで、遺伝子と遺伝病との混同されることにより倫理委員会で承認されないことがあることが今までの監査でわかっていたが、今回はそのような施設はなく承認は速やかであった。説明文書をより平易にするようにと指摘されて書き換えた施設が複数あった。また、比較試験がすでに結果が出ている(AML201 での Idamycin と daunomycin) 試験であると誤認されてしまい、反駁せずに、承認されなかった施設が 1 つあった。

【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

症例の登録前の治療開始が複数例で見られた。2 施設 2 症例。1 例では登録するとの記載が治療開始日のカルテには残っており、登録日は治療開始日の翌日でかつ休日であったので、治療開始して、落ち着いてから、翌日に登録されたものと考えられた。もう 1 例では読み取れなかった。この場合は、外形的には登録前の治療開始日の登録であることには変わりなく、試験の質を担保できなくなる。すなわち、登録日が生存、無再発生存率の開始日なので影響する。