

きである。第 73 回日本血液学会総会シンポジウム。臨床血液 2011;52:185.

- 2) Yoshihiro Hatta, Koiti Inokuchi, Takashi Kumagai, Kazuteru Ohashi, Atsushi Shinagawa, Jin Takeuchi, Shinichiro Okamoto, Hisashi Wakita, Yasuji Kouzai, Yukari Shirasugi, Chikashi Yoshida, Koji Oba, Junichi Sakamoto, and Hisashi Sakamaki ; Dasatinib Induces a Higher Molecular Response in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia After Imatinib Failure Than in Western Populations: Kanto CML Study. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4448.
- 3) 3. Yujin Kobayashi, Yoshihiro Hatta, Jin Takeuchi, Kyoko Fujiwara, Yui Shinojima, Hiroyuki Kawashima, Jun Igarashi, and Hiroki Nagase ; Analysis of Methylation Status of ZAR1, GATA4, CDH22, SOX3, SLC16A5, PFN2, EHD3 and TBPL1 in Hematological Malignancies. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4631

G. 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

前向きコホートスタディ

研究分担者 白杵憲祐 NTT 東日本関東病院 血液内科部長

研究要旨

白血病など造血器腫瘍の治癒率、治療の質の向上を目指して臨床研究が実施されているが、そうした臨床試験に参加できなかった症例が多数あることも知られており、そのような症例の予後は不良であろうと考えられている。こうした症例の実態を明らかにするべく JALSG では CS-07 研究が実施されたが、その後、新規治療薬が導入され、実態の大きな変化が考えられる。それに対応して、新規治療薬の治療対象となる MDS の低リスク群と CMML をも包含した AML と MDS 全体の実態を把握する必要がある。そこで、JALSG 参加施設に発生した全 AML、全 MDS、全 CMML 症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究を計画した。インターネット上で登録とデータの入力ができる環境を調べた。観察研究の登録を開始し、平成 23 年度末現在、JALSG の 90 施設が施設登録し、445 例が登録された。今後、観察を続けることで、国内 AML、MDS、CMML の 5 年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになる。

A. 研究目的

日本では白血病など造血器腫瘍の治癒率、治療の質の向上を目指してさまざまな臨床研究が実施されているが、それらの臨床試験の参加施設に発生した症例には、それらの臨床試験に参加できなかった症例が多数あることも知られており、そうした症例の予後は不良であると考えられている。こうした症例の実態を明らかにするべく、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) では治療に関して化学療法と造血幹細胞移植に焦点をあてた CS-07 研究が実施され、これまでの JALSG 臨床研究では得られなかった急性骨髄性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia, AML)、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) の高リスク症例の実像が示されつつある。例えば、登録患者の 20% 以上が二次性 AML もしくは先行する造血異常に伴う AML であること、年齢中央値が AML201 試験では 47 歳であったのに対して CS-07 中間解析では 62 歳であることなどが指摘されている。その後、これまでの化学療法とは全く異なる作用機序

のレナリドミドや脱メチル化薬などの新規治療薬が導入され、これらの症例の実態が大きく変化していると考えられる。それに対応して、CS-07 では対象が AML とその類縁である MDS の高リスク群に限られていたが、新規治療薬の治療対象となる MDS の低リスク群と慢性骨髄単球性白血病 (Chronic myelomonocytic leukemia; CMML) をも包含した AML と MDS 全体の実態を把握して研究を拡張することが必要と考えられる。本研究の目的は国内の AML、MDS、CMML、特に高齢者におけるこれらの全体像を明らかにし、新たな治療戦略を立案し、病態研究の基盤を確立することである。

B. 研究方法

委員長 1 人、副委員長 1 人、医学統計の専門家 1 人を含む委員 11 人の委員会を組織し、その委員会でこれまでの資料の検索や検討を行って、国内の AML および MDS、CMML の 5 年生存率、並びに新規薬剤レナリドミドと脱メチル化薬治療の実

施状況を明らかにする臨床観察研究を計画し、JALSG 参加施設に新たに発生する対象症例を登録して観察する研究を実行する。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会（又は相当機関）の承認を得て実施することとする。

C. 研究結果

観察研究の対象は試験参加施設において新たに発生する全AML(WHO分類による定義)と全MDS(WHO分類による定義)、全CMML(WHO分類による定義)症例となった。エンドポイントは、(1)MDS患者の5年生存率、(2)MDS患者に対する新規治療(レナリドミドおよび脱メチル化薬)の実施状況、(3)国内AML、MDS、CMMLの年齢、性別、病型スペクトラム、(4)既知のAMLとMDS、CMML 予後因子による症例層別化の可能性の確認、(5)AML患者の5年生存率、(6)AML209登録例と非登録例の生存の比較、(7)CMML患者の5年生存率、(8)CMML患者に対する新規治療(脱メチル化薬)の実施状況となった。

これらのエンドポイントを明らかにするための必要症例数は、エンドポイント「(1)MDS患者の5年生存率」の算定を根拠に下記のように設定された。すなわち、イギリス南東部のコホート研究のPhekooらの報告によれば、AMLとMDS、CMMLの3年生存率はそれぞれ15%と45%、29%であった。米国のSEERの解析ではMDSの3年生存率は45%であった。フランス中部のregistry dataに基づく報告ではCMMLを含むFAB分類のMDSの5年生存率は23+/-3%、タイの5つの大病院の後方視的解析では5年生存率は29%であった。以上より本研究における全MDSの3年生存率を45%あるいは5年生存率を26%と仮定された。CS-07の対象症例はAMLと高リスクMDSであったが、期間2年9ヶ月で登録はほぼ1600例(1615例)であった。このうち高リスクMDSまたはMDS由来AMLと分類されたのは27%(433例)である。これまでのIPSSなどの国際的な症例集積事業から類推すると

高リスクMDSと低リスクMDSの比率は3:7程度である。またMDS全体とCMMLの比率はSEERの報告では9.7:1、Phekooらの報告では7.5:1、タイの5病院の解析では8.2:1であり、MDSとCMMLの比率は8.5:1程度である。これを元に計算すると、本研究における全MDSの3年生存率を45%あるいは5年生存率を26%と仮定では、+/-2%の精度でそれを求めるには2670例(うち、AML症例1250例、MDSおよびMDS由来AML症例1250症例、CMML170例)の登録が必要となった。これを3年間の登録期間で達成する予定とした。

本観察研究は、JALSG プロトコール審査委員会で承認され、本研究の委員会委員長の施設の倫理委員会で平成23年7月12日に承認され、インターネット上で登録、データ入力できる環境を調えた。平成23年8月23日から症例の登録を開始し、平成23年度末現在、既にJALSGの90施設が施設登録し、445例が登録された。

D. 考察

平成12年に実施されたJALSG白血病捕捉調査では平成12年の1年間にJALSG参加125施設(209施設の中でこの調査に解答した施設。59.8%の回答率)で新たに診断されたAMLは987例であった。すなわち、JALSG参加施設の半数が本研究に参加し、全例登録を維持できれば年間およそ800例の登録になると考えられる。CS-07研究では3年間でほぼ2000例の登録があった。本研究では高リスクMDSに加えて低リスクMDSが加わり、MDSが全体の登録となることとCMMLが加わることにより、CS-07よりさらに多くの症例が登録されると予想され、上記の症例数は3年間の登録で十分に達成できると考えられる。

今後、参加施設が増加し、観察を続け、また収集されたデータを詳細に検討することで国内AML、MDS、CMMLの5年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになり、全体像がより明らかになると考えられる。

E. 結論

国内の AML、MDS、CMML の 5 年生存率を明らかにするには、JALSG 参加施設に発生した症例を対象とした観察研究を計画した場合に、2670 例（うち、AML 症例 1250 例、MDS および MDS 由来 AML 症例 1250 症例、CMML170 例）の登録が必要である。3 年間の登録期間の観察研究を開始し、平成 23 年度末現在までの約半年間で、JALSG の 90 施設が施設登録し、445 例が登録された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol*. 2012 Feb 23. [Epub ahead of print]

Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, Usui N, Okamoto S, Ohe Y, Ohtake S, Kitamura K, Yamamoto M, Teshima H, Motoji T, Tamaki T, Sawada K, Ohyashiki K. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]

Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-m3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 17(3):401-11, 2011.

Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, Chou T, Fujisawa S, Kida M, Usuki K, Ishida Y, Taniguchi S, Kouzai Y, Tomoyasu S, Miyazaki K, Higashihara M, Ando K, Aoki S, Arai A, Akiyama N, Hatake K, Okamoto S, Dan K, Ohyashiki K, Urabe A. Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases: a multi-institutional study. *J Infect Chemother*. 17(1):58-67, 2011.

Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood*. 117(7):2113-2120, 2011.

Yukari Shirasugi, Kiyoshi Ando, Koji Miyazaki, Yoshiaki Tomiyama, Shinichiro Okamoto, Mineo Kurokawa, Keita Kirito, Yuji Yonemura, Shinichiro Mori, Kensuke Usuki, Koji Iwato, Satoshi Hashino, Helen Wei, Richard Lizambri. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*, 94: 71–80, 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*, 35: 589-603, 2011.

臼杵憲祐. 再生不良性貧血におけるシクロホスファミド大量療法、*血液内科* 62(2):240-246, 2011.

臼杵憲祐、ビタミンB12, in *臨床検査ガイド 2011-2012*、Medical Practice編集委員会、文光堂、東京、p284-286, 2011.

臼杵憲祐、白血球減少症、薬局増刊号、病氣と薬パーフェクトBOOK2011、南山堂、横田千津子、池田宇一、大越教夫編集、*薬局* 62 (4); 1265-1269 (769-773), 2011.

臼杵憲祐、血清フェリチン値と血液疾患の予後、*血液内科* 2011, 62(6): 760-765, 2011.

臼杵憲祐. ねらい：日常診療でみられる血液異常と血液疾患、*診断と治療* 99(7): 13-14, 2011.

臼杵憲祐. 総論 III. 身体所見 貧血の診察、診断と治療 99(7): 1163-1167, 2011.

臼杵憲祐. 貧血の鑑別診断、特集 一般内科医がみる血液疾患：血液専門医との効率的な連携のために. *medicine* 48 (10) ; 1696-1700, 2011.

臼杵憲祐、造血器腫瘍治療時の栄養管理、白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療—、木崎昌弘編、中外医学社、東京、pp.65-77, 2011.

臼杵憲祐. MPNのリスク分類（予後因子） *最新医学* 66(11):2502-2511, 2011.

臼杵憲祐. 免疫抑制療法、最新医学別冊「新しい診断と治療のABC 72 再生不良性貧血」第5章 管理・治療 *最新医学社*、大阪、p108-119, 2011.

半下石明、臼杵憲祐. 慢性型の免疫性血小板減少性紫斑病の長期経過、*血液内科* 63(6): 714-719, 2011

臼杵憲祐. 再生不良性貧血、今日の治療指針2012年版、編集：山口徹、北原光夫、福井次矢、医学書院 p567-569, 2012.

臼杵憲祐、G-CSFを投与したAMLの一例、In: 私のこの一枚 標本に学ぶ血液疾患症例、血液フロンティア創刊20周年記念刊、編集：溝口秀昭、齋藤英彦、吉田彌太郎、小澤敬也、医薬ジャーナル社、大坂、pp94-96, 2012.

2. 学会発表

杉元理子、半下石明、森岡健彦、伊藤歩、木田理子、臼杵憲祐、*imatinib*の血中濃度上昇時に間質性肺炎を発症したPh陽性急性リンパ性白血病の1例、NTT東日本関東病院血液内科
平成22年度、第165日本血液学会例会、平成23年2月5日、東京、防衛医科大学校.

Koji Miyazaki, Yukari Shirasugi, Kiyoshi Ando, Yoshiaki Tomiyama, Koji Iwato, Shinichiro Okamoto, Mineo Kurokawa, Keita Kirito, Satoshi Hashino, Haruhiko Ninomiya, Shinichiro Mori, Yuji Yonemura, Kensuke Usuki, Helen Wei, Richard Lizambri. An Open-Label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of up to 3.5 years of Romiplostim in Thrombocytopenic Japanese Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *European Hematology Association Annual meeting London* 2011年6月9-12日

伊藤歩、半下石明、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐. 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法における治療前血清フェリチン値の治療予後因子としての意義. 2011年第108回日本内科学会講演会（平成23年4月15-17日予定なれど東日本大震災で中止され、

紙上発表のみ) #475a 日本内科学会雑誌100 ; 202、2011

Akira Hangaishi, Ayumu Ito, Takehiko Morioka, Michiko Kida and Kensuke Usuki. Chromosomal Abnormalities in Patients with Mild Cytopenia(s) without Fulfilling the Myelodysplastic Syndrome and Aplastic Anemia Diagnostic Criteria. The 2nd JSH International Symposium 2011 in Nakgasaki. 74頁、PS-12 April 23-24, 2011.

森岡健彦、半下石明、高岡賢輔、伊藤歩、木田理子、臼杵憲祐。腹水のみで病変を認めたBurkitt Lymphomaの2例。平成23年度、第166日本血液学会例会、平成23年7月2日、東京、山梨大学。

Michiko Kida, Kensuke Takaoka, Ayumu Ito, Takehiko Morioka, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki. Three cases of aplastic anemia complicated with thrombosis during treatment with metenolone. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋。臨血 52(9); 241 (1007) OS-1-92, 2011.

Yasunori Nakagawa, Kensuke Usuki, Takahiro Yano, Masayuki Shiseki, Yasuhito Nannya, Ueda Kyoko, Atsushi Kumagai, Kazuhiro Masuoka, Tomohiro Myojo, Kenshi Suzuki. Discussion of double cancer in chronic myeloid leukemia. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋。臨血 52(9); 431 (1197) PS-1-123, 2011.

Naoto Takahashi, Taiichi Kyo, Yasuhiro Maeda, Takashi Sugihara, Kensuke Usuki, Tatsuya Kawaguchi, Noriko Usui, Shinichiro Okamoto, Yokiko Ohe, Shigeki Ohtake, Kunio Kitamura, Masahide Yamamoto, Hirofumi Teshima, Toshiko Motoji, Kenichi Sawada, Kazuma Ohyashiki. Discontinuation of imatinib in Japanese patients

with chronic myeloid leukemia. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋。臨血 52(9); 275 (1041) OS-2-3, 2011.

Michinori Ogura, Hirohisa Nakamae, Shin Fujisawa, Ken-ichi Ishizawa, Masafumi Taniwaki, Atae Utsunomiya, Kosei Matsue, Kazuo Tamura, Kensuke Usuki, Mitsune Tanimoto, Yoji Ishida, Hideki Akiyama, Rika Sakai, Masanobu Kasai, Masayuki Hino, Kunihiko Takeyama, Taku Seriu, M. Brigid Bradley-Garelik, Chao Zhu. Dasatinib fersus imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase CML: Japanese sub-analysis. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋。臨血 52(9); 276 (1042) OS-2-3, 2011.

岡部雅弘、山口博樹、臼杵憲祐、小林裕、黒田純也、田近賢二、五味聖二、三田村佳勇、小坂文子、猪口孝一、檀和夫、本邦の骨髄増殖性腫瘍におけるJAK2遺伝子はプロタイプの解析。平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋。臨血 52(9); 304 (1070) OS-2-91, 2011.

Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋。臨血 52(9); 312 (1078) OS-2-92, 2011.

Akira Hangaishi, Ayumu Ito, Takehiko Morioka, Michiko Kida and Kensuke Usuki.

Chromosomal abnormalities in cytopenic patients except myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. 骨髓異形成症候群と再生不良性貧血の診断基準を満たさない血球減少症例に認められた染色体異常. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 536 (1302) PS-2-141, 2011.

伊藤 歩, 半下石 明, 森岡 健彦, 木田 理子, 臼杵 憲祐. 急性骨髄性白血病に移行した著明な末梢血赤芽球増加症の症例. A case of peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 560 (1326) PS-2-211, 2011.

森岡健彦、半下石明、伊藤歩、木田理子、臼杵憲祐. Seven cases of secondary malignancies occurred after long term administration of rituximab for B cell lymphomas. Rituximab投与後に固形腫瘍を発症した悪性リンパ腫の7例. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 362 (1128) OS-3-84, 2011.

Kana Sakamoto, Hideki Nakasone, Shigeharu Tsurumi, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Nichiko Kida, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki, Ayako Kobayashi, Ken Sato, Mariko Karasawa-Yamaguchi, Koji Izutsu, Yasushi Okoshi, Shigeru Chiba, Yoshinobu Kanda. Prednisolone vs. high-dose dexamethazone for untreated primary immune thrombocytopenic purpura. 未治療特発性血小板減少性紫斑病患者に対する通常量プレドニゾロンと大量デキサメタゾンの後方視的比較. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9);375 (1141) OS-3-123, 2011.

Shinichi Kako, MD, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda. Outcome After First Relapse In Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. ASH 2011 SanDiego Dec 10-13 # 3084

Naoto Takahashi, Taiichi Kyo, Yasuhiro Maeda, Takashi Sugihara, Kensuke Usuki, Tatsuya Kawaguchi, Noriko Usui, Shinichiro Okamoto, Yokiko Ohe, Shigeki Ohtake, Kunio Kitamura, Masahide Yamamoto, Hirofumi Teshima, Toshiko Motoji, Toshiharu Tamaki, Kenichi Sawada, Kazuma Ohyashiki. Discontinuation of Imatinib in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia. ASH 2011 SanDiego Dec 10-13 #3759

臼杵憲祐、白血病の標準治療、2011年9月3日、日本癌治療学会 第3回アップデート教育コース、秋葉原コンベンションホール

高岡賢輔、半下石明、伊藤歩、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐. アザシチジン単回投与で3ヶ月後に血球が正常化した骨髓異形成症候群の1例、第167日本血液学会例会、平成24年3月3日、東京、東京医科歯科大学.

伊藤 歩, 半下石 明, 高岡賢輔, 森岡 健彦, 木田 理子, 臼杵 憲祐. 急性骨髄性白血病に移行した著明な末梢血赤芽球増加症の症例. A case of peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成24年第34回日本造血細胞移植学会総会、大阪 2012年2月24-25日

G. 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・施設審査」

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11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、北陸地域の施設も含めて行ったが、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っており、時間、費用とも大幅に節減可能となった。引き続き基幹施設を中心に施設監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、現在施行中のプロトコルには、「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3例ほどを抽出して行い、監査対象試験および症例の選定はデータマネー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、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。

（倫理面への配慮）

JALSG の臨床研究プロトコルは国立がん研究

センター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 23 年度は、平成 24 年 1 月 28 日、2 月 3 日、4 日、10 日、11 日、17 日、18 日、3 月 2 日、10 日の計 9 日間に、11 施設の監査を行った。順に国立病院機構災害医療センター、社会保険船橋保険病院、NTT 西日本九州病院、公立学校共済組合中国中央病院(NTT 西日本九州病院と同日)、防衛医大付属病院、静岡赤十字病院、名古屋第 2 赤十字病院、愛知県厚生連江南厚生病院、富山県立中央病院(愛知県厚生連江南厚生病院と同日)、聖マリアンナ横浜西部病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療センターである。国立国際医療センターは昨年に続き 2 回目の監査(再監査)であった。昨年の指摘事項の改善状況を確認する目的のものであった。

再監査以外の 10 施設の監査では 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。すべての施設で 3 人体制の監査を行った。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。

施設選択は試験参加施設のうち、ALL 202、CML207、CS07 登録症例の多い施設をえらび、ALL202、CML207 からは 3 例を抽出し、CS07 は全例で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、すべての 10 施設で 1 時間程度で終了した。今回新幹線の延伸により、熊本県と広島県福山市にある 2 施設を同日に行い、また、名古屋と富山にある施設をもど同日に行えた。同地区での 2 施設の同時監査は今回は行わなかった。

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。

1 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ことである。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きており、承認は速やかであった。

【再監査施設監査結果】

前回の監査で、診断、患者同意、登録、治療の順番が崩れており、説明同意が、治療開始後となっていた施設で、再度監査を行った。過去 1 年の登録例全例で、この順番を確認したが、適格例では全例守られていた。1 例が事後の不適格で、取り消し、1 例が同意文書の日時が登録日の翌日になっていた。ただし、カルテには、同意を得たと登録日に記載がされており、夜間に説明文書を手渡して、説明を行なわれていた。従って、誤記載、あるいは他施設でも発見されている同意されたのは、登録日であるが文書が帰ってきたのが翌日であったと推察可能であった。

この施設に関してはデータ入力漏れていた点も再度の監査対象症例となっていたが、比較的、データ記入はされていた。以上の 2 点により、施設としての質は担保されたと考えた。

【上記以外の症例監査結果】

1. 診療録、説明同意書の保管

説明同意書の確認できなかった症例が 10 施設 30 症例の内 2 例でみつかった。カルテには、説明がされた記載と同意がされた記載があるが、同意用紙が見当たらなかった。この施設の他の 2 例では確認され、また、他の施設でも全例、記録が残っていた。

2. エンドポイントに関する記載

再監査を行った施設以外で症例の登録前の治療開始が 1 例で発見された。診断日、治療開始日は入院当日であることがわかり、説明を記した記載がカルテには残っており、当日、行われた形跡がある。また、同意取得日で記載されている日付の日には治療の説明はなく、前日の説明であったことが容易にわかった。

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。

別の施設の症例で、CML207、標準的な用量に対する、積極的増量群に割り付けられていた症例で、増量前の段階で、有害事象のために注しされていたが、その後、他の薬剤に移行していたにも関わらず、その記載がなく、そのまま、増量群として CRF が記載されていた。意図的な事象ではなかったが、明らかにエンドポイントに関係する。

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、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、入力データに反映されていなかったり、カルテ記載がなかった例があった。たとえば、CS07 例で 3 例の監査対象症例のうち、で 1 例は、移植施設での移植のための転院日が生存確認日、1 例は緩和外来への移行日、1 例がセカンドオピニオンで他病院に転院と成っていた例もあった。CS07 は予後を移植の有無と合わせて追跡することが目的の前向き試験なので、結果の精度に影響を及ぼす。

以上3点は、各施設に重大事象として注意を促した。

3. CRF の記載

患者の同意自体はすべての施設すべての症例で確認された。治療量、間隔はプロトコ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 50 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(pO_2 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取り消されて

いなかった点)。8. 薬剤の使用量を報告するところで m^2/B と混合しやすいことが判明していたが、今回の 10 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。

今回は大学以外の施設が大部分であり、そのことが関係するかどうかはわからないが記載漏れが多数の施設で確認された(6施設)。有害事象が明らかに観察されているにも関わらず、なしと報告した例があった(1例)。

ALL202 での監査対象症例であったが、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。

また、1施設で、施設のネット環境の問題で、JALSG からの通知メールが、文字化けしてしまうという事例があった。JALSG からのメールだけではなく、生じる現象であるとのことであったが、ネット環境に、当多施設臨床研究が依存している以上、これらネット環境の整備は重要である。

【プロトコル委員会などへの対応】

ALL-202 プロトコルで用量の記載が確認できない事例があった。現在は解決しているとのことであるが、当時の試験薬は電子処方ができなかったようであり、カルテに使用日時、用量を記載する必要がある。

骨髄の記載がない事例があったが、ドライタップであり、記載の方法がない、すなわち、芽球の割合が記載できない場合には、記載法がないことが判明した。

平成24年3月3日の講習会で、今まで監査で指摘したことを改めて注意喚起した。

強調した点は、(1)説明同意書の部分であり、診断、説明同意、登録、治療がこの順番で行われなくてはならないこと。(2)追跡は確実にを行う必要があり、施設が変更になった場合には、その手順を踏むこと、また、カルテに確実に記載すること。(3)外来の電子カルテと

CRF 記載用のネット接続 PC を並列に閲覧できる環境を整備してもらうことを喚起した。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は2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、参加動機付けとすために、施設毎に登録総例数を公表すること 5 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。しかしプロトコールが順調に動き始めている現在、症例数が著しく少ない施設をこのまま留まらせるか否かは、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、今回は記載不備例が多数認められ、登録が遅れている施設が散見された。そのため、改善報告書を義務付け、再監査を予定した施設も出てきており。今後も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が既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。今年度の新規参加施設の増加を踏まえて、さらに適切な監査が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 6) Miyazaki K, Kobayashi Y, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Annals Oncol.* 22:1601-1607. 2011.
- 7) Fukuhara S, Kobayashi Y, et al. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol.* 87(5):434-440. 2011.
- 8) Uchida T, Kobayashi Y, et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci* 102(9): 1680-1686. 2011.
- 9) Usui N, Kobayashi Y, et al. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. *Cancer Sci.* 102: 1358-1365. 2011.
- 10) Kobayashi Y, et al. Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. *Int J Hematol.* 93:745-749. 2011.
- 11) Yamada K, Kobayashi Y, et al. Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of four patients. *Leuk Lymphoma.* 52:804-13. 2011.
- 12) Ohmachi K, Kobayashi Y, et al. On behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG). Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Annals Oncol.* 22:1382-1391, 2011.
- 13) Kobayashi Y. Molecular target therapy in hematological malignancy: front-runners and prototypes of small molecule and antibody therapy. *Jpn J Clin Oncol* 41(2):157-64. 2011
- 14) Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or

refractory follicular lymphoma. Cancer Sci,
102(2):432-8. 2011.

G. 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

骨髄異形成症候群の研究ならびにデータセンターの運営

研究分担者 宮崎 泰司 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

骨髄異形成症候群に対する新規薬剤としてアザシチジンが国内で承認された。世界的にはアザシチジン 75mg/m² の 7 日間投与が標準治療となっているが、種々の投与法のうちどれがすぐれているのか明らかではない。国内におけるアザシチジンの標準治療を確立するために 75mg/m² の 7 日間と 5 日間投与を比較する臨床研究を計画している。コンセプトが完成し、本プロトコルを作製している。また、JALSG にて実施されている臨床試験のデータセンター業務を担当する。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群 (MDS) は高齢者に増加している造血器腫瘍で、無効造血と白血病移行を特徴としている。白血病移行リスクの高い高リスク MDS に対してはアザシチジン (AZA) が生存期間を延長することが知られており、国内でも使用できるようになった。本研究では第Ⅲ相臨床試験を通じて AZA の標準的な投与方法確立を目指す。

また、JALSG にて実施される臨床試験の質を担保すべく、データセンター業務を担当する。

B. 研究方法

AZA 75mg/m² の 7 日間投与に対する 5 日間投与方法の非劣性を証明する、第Ⅲ相試験を計画し、2 年全生存率を主要評価項目とした比較を行う。

JALSG 臨床試験に対して、各試験の進捗状況の把握、有害事象報告（急送報告、通常報告）の管理、重要項目に対するセントラルモニタリングを実施した。データの矛盾、入力遅滞に対しては施設へ連絡し、データの訂正、入力を促した。

（倫理面への配慮）

MDS に対する臨床試験プロトコルが完成した後は、臨床試験の倫理指針を遵守し試験を実施する。試験実施施設は施設倫理委員会（又は相当機

関）において本プロトコルの倫理審査を経た後に試験に参加する。患者の登録に当たっては説明文書を用いて患者へ十分な説明を行い、紙面による同意を得てから試験を行う。

C. 研究結果

MDS に対する臨床試験は上記内容にてプロトコルコンセプトが完成し、実施母胎となる JALSG にてコンセプトの承認が得られた。現在、本プロトコルを作成中である。

JALSG 臨床試験のデータセンター業務としては急性骨髄性白血病試験 (AML209)、急性前骨髄球性白血病試験 (APL204)、急性リンパ性白血病試験 (ALL202-U, -O)、前向き登録試験 (CS-11) を担当した。現在、ALL202-U はデータ固定に向けた作業を実施中である。

D. 考察

MDS はこれまで予後を延長させることのできる薬剤が無かった。AZA はそうした薬剤であり、国内でも広く使われてゆくと考えられる。本譜における標準的な投与方法を確立することは重要であり、早急の試験開始が望まれる。

また、データセンター業務は試験の質を保証し、

科学的なデータを作り上げていく上で欠かせないものである。今後とも継続してゆく必要がある。

E. 結論

MDS に対する AZA 標準治療確立のための臨床試験を計画している。また、JALSG 臨床試験のデータセンター業務を担当した。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記入)

G. 研究発表

4. 論文発表

- 1) Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y: Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol.* 94(1): 81-89, 2011
- 2) Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group : Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML 206 study. *Cancer Sci.* 102(7):1358-1365, 2011
- 3) Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S,

Tomonaga M, Miyazaki Y. Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa. *Int J Hematol.* 95(2): 209-213, 2012

- 4) Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y : Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 95(3): 232-238, 2012
- 5) Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T : Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol.* 2012 Feb 23. (In Press)
- 6) Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T : Long-term outcome of imatinib therapy, with assessment of its dosage and blood levels, for chronic myelogenous leukemia. *Cancer Sci.* 2012 Feb 25. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02253.x. (In Press)
5. 学会発表
- 1) T.Hata, H. Tsushima, M. Baba, M.Iwanaga

and Y. Miyazaki : Prognostic Impact of Blood Transfusion in Japanese Myelodysplastic Syndromes Patients. The 2nd JSH International Symposium 2011 in Nagasaki, 2011.4.23-24, Nagasaki, Japan

- 2) M. Iwanaga , Y. Miyazaki , T. Hata , H. Tsumi , J. Taguchi , D. Imanishi , Y. Imaizumi , T. Fukushima , K. Tsukasaki , M. Tomonaga: Chromosomal complexity in primary myelodysplastic syndromes(MDS) in Nagasaki atomic bomb survivors. 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes(MDS), 2011.5.18-21, Edinburgh, UK
- 3) A. Kuendgen , J.-H. Lee , A. Matsuda , T. Hata , Y. Miyazaki , K.-H. Lee , J.-H. Lee , N. Gattermann ,R. Haas , U. Germing: A comparison of clinical characteristics and the role of prognostic markers in 1757 MDS patients from Japan, Korea, and Germany. 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), 2011.5.18-21, Edinburgh, UK
- 4) Yasushi Miyazaki : MDS among Atomic Bomb survivors. TheXXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, 2011.9.15-17, Tokyo, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担報告書

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立

分担課題 生物統計

分担研究者 熱田 由子 名古屋大学大学院医学系研究科

造血細胞移植情報管理・生物統計学講師

研究要旨

臨床試験計画において臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。これは、臨床試験計画チームに専門家が必要であるのみならず、臨床試験を計画する臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつことが必要である。試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解ににくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。

A. 研究目的

臨床試験の立案から、プロトコルを固定し、実際の登録が始まるまでには、年単位での時間がかかることが多い。臨床試験の計画チーム内で十分な議論の時間を要すること、定義や治療内容の詳細にわたるプロトコルを作り上げるまでの膨大な作業量に要する時間なども理由に挙げられる。しかし、より重要な要素として、試験デザインを含むプロトコル骨子（プロトコルコンセプト）が固定するまでに時間がかかることが多く、対象・介入内容・評価内容・および試験デザインの臨床試験骨子自体が二転三転することによって、より時間がかかることがしばしば見られる。

臨床試験計画においては臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。臨床試験計画チームに専門家が必要なだけでなく、臨床試験を計画する臨床家が臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつことが必要である。臨床家とのスムーズな議論により、より適切なデザ

インおよび最終解析の計画を担当すること、および臨床家が特に理解しておくべき事柄に関して整理し、臨床家の観点から説明を行う方法を研究することを本研究の目的とした。今年度は、いくつかの試験計画に統計担当者として参加すると同時に、第三相試験の最終解析を踏まえた上で、デザインに関して、特に非劣性試験で設定される δ 値に関しての解説を実施した。

B. 研究方法

優越性無作為比較試験は、その結果の提示はシンプルであり、理解しやすい。しかし、科学的に理解するためには、 α エラー、 β エラー、および統計学的検出力（ $1-\beta$ ）に関する理解が必要である。さらに基礎的事項としてランダム化の手法や、最終解析の際に実施する検定についても理解しておく必要がある。これらの基礎知識を踏まえた上で、非劣勢試験での計画方法および最終解析の方法を解説した。

C. 研究結果

1. 科学的な対象数の設定

科学的に妥当である対象数の決定のために、症例数の算定が試験計画の際になされ、その算定根拠とともに試験計画書に明記される。予定症例数は科学的に妥当であることはもちろんのこと、現実的である必要がある。αエラー、βエラー、および統計学的検出力(1-β)に関する理解が必要であるが、臨床家には、何度聞いてもなじみにくい用語であると聞く。そこで、200例(標準治療100例、B試験治療100例)の模擬データを作成した。割り付けから24カ月の時点で標準治療群の全生存率77%、試験治療群の全生存率は87%でB治療群により10%の改善が認められているが、ログランク検定結果はP=0.06と有意差を認めなかった。研究者が、試験治療が24カ月の生存率として10%の改善があった場合には、新規治療は有用だというclinical questionを持っていたとすると、実際に求めていた差があったにも関わらず、優位性を証明できなかったということとなる。この模擬データをコピーペーストすることにより単純に二倍にした400例のデータセットで解析した場合、当然生存曲線は全くかさなり、200例の場合と同じ24カ月での生存率が得られるが、検定結果はP=0.008となり、結論が変わる。200例の場合の統計学的検出力は54%であり、これを80%にあげるためには392例が必要となる。200例の場合、真に10%の差があった場合でも、これを検出できる確率が約1/2ということであり、200例の患者の協力と多額の資金を用いて行う臨床試験として、その科学性に大きな問題があったことがわかる。

2. デルタ値に関して

デルタとは、「臨床的に許容される差 (clinical accepted difference)」と説明されており、臨床的に無視できる治療効果の違いを医学的に試験計画の中に設定する。我々の領域では-10 (-5) から-15%のデルタ値が用いられることが多いが、上記表現が用いられていることにより「デルタ」が治療効果の点推定値の差として許容される数値であると誤解されていることが多い。

治療奏効割合の模擬データを治療効果の差および症例数を変更して幾通りか作成し、シミュレーションを行い、提示した。デルタが-15%で有る場合においても一群が100例で200例の対象の場合は、試験治療効果と標準治療効果の差が-5% (試験治療群の奏効45例、標準治療群の奏効50例)であった場合は、治療効果の差の95%信頼区間は-19%から9%となり、その下限が-15%を下回るため、非劣性を証明できない、ということを示した。ちなみに、この場合同じ奏効割合で症例数を倍に増やすと信頼区間の幅が狭くなることにより治療効果の差の点推定値は-5%で変わらないが、95%信頼区間は-14.8%から5%となり、その下限が-15%を下回らないため非劣性を証明できる。

D. 考察

試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。

E. 結論

試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整

理し、教育的説明などを行うことにより、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol.* 2011;22:1865-71.

2. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Koder Y and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 (in press)

3. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M,

Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y and Kanda Y: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood* 2012 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

第二世代 TKI による CML 治療

研究分担者 松村 到 近畿大学医学部 教授

研究要旨

慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML-CP) の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の登場により画期的に改善し、現在の課題は TKI によって CML-CP が治癒するかどうかである。また、治癒するのであれば、第一世代 TKI のイマチニブより強力な第二世代 TKI のニロチニブとダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するのかを明らかにする必要がある。CML-CP を治癒させるには、CML 細胞を可能な限り減少させる必要があり、現時点では、国際スケールでの $4.5\log$ 減少 ($\leq 0.0032\%^{IS}$, $CMR^{4,5}$) をもって分子遺伝学的完全寛解 (CMR) とするのが一般的である。今回、CML の治癒に向けて、日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) においてニロチニブとダサチニブで 18 ヶ月までの CMR 累積達成率を比較する多施設共同前方視的第三相ランダム化比較試験 CML212 試験を計画し、平成 24 年 4 月より開始予定である。

【CML212 試験】

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較

A. 背景&目的

慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML-CP) の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるイマチニブの登場により画期的に改善した。しかし、TKI が *in vitro* で CML 幹細胞を死滅させないことから、TKI の投与は中止できないとされてきた。ところが、イマチニブによって分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response, CMR) を 2 年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止する STIM 試験が海外で実施され、イマチニブ中止後 12 ヶ月以上観察した 69 例中 27 例 (39%) が無再発であることが報告された。この結果から、TKI の単独投与であっても、CMR を達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CP が治癒する可能性が示唆されるようになった。

第二世代 TKI であるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高い BCR-ABL 阻害作用を有し、両者はそれぞれのランダム化比較試験において初発 CML-CP に対して、長期的予後の指標となる細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)、分子遺伝学的大寛解 (MMR) の達成率でイマチニブに優り、初発 CML-CP に対する標準治療薬として承認された。これらの第二世代 TKI を初発 CML-CP に対して投与した際には、観察期間の中央値約 18 ヶ月時点で 97% 以上の症例で移行期/急性転化期への病期進行が回避される。

このように初発 CML-CP の治療においては、病期進行の回避という最大の命題はほぼ解決され、残された課題は TKI によって CML-CP が治癒するかどうか、治癒するのであれば、第二世代 TKI のどちらの TKI がより高率に治癒させるのか、また、どのような症例が治癒するのかを明らかにすることである。

CML-CP を治癒させるためには、残存 CML 細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、国際標準法での $4.5\log$ 減少 ($\leq 0.0032\%^{IS}$, $CMR^{4,5}$) をもって CMR とするのが一般的で、CMR 達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。今回、日本成人白血病治療共同研究