

は、寛解導入療法での L-ASP を 40,000 KU/m² と増量し、地固め療法でネララビンを組み込んだ治療とした。

Burkitt-ALL に対して (Burkitt-ALL213 試験) は、大量 (1g/m²) MTX と大量 (2g/m² x 2) シタラビン (Ara-C) にリツキシマブを併用する R-HyperCVAD 療法とした。

(倫理面への配慮)

いずれの試験への登録は、患者本人に対して説明を行い、同意を文書で取得してからとした。また、Ph(-)B-ALL213 および T-ALL213-0 では、初期モニタリングと安全性解析を行い、被験者の安全性を確保する。

C. 研究結果

1. ALL202-U 試験

2002 年 9 月～2009 年 10 月までに 136 例が登録され、男性 77 例 (56%)、女性 59 例 (44%) で、年齢中央値は 19 歳であった。

評価可能な 134 例のうち、寛解導入療法後に完全寛解となったのは 121 例、非完全寛解 10 例、早期死亡 3 例であった。完全寛解率は 94% (126/134) であり、ALL97 での 84% に比し有意に優れていた ($p < 0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は 3 例 (2.2%) であり、ALL97 での 10 例 (9.6%) より低率であった。

寛解導入期間の非血液毒性では、肝機能障害の頻度が最も高かったが、Grade 1-2 と軽度である症例が大半であった。重篤な有害事象 (Grade 3-4) としては発熱性好中球減少が 58 例 (43.9%) と最も多く、DIC が 18 例 (13.6%)、敗血症が 17 例 (12.9%) に見られた。L-ASP の副作用として危惧される膵炎は 9 例 (6.8%) に見られ、うち 2 例が Grade 4 であった。

地固め療法期間、維持療法期間中の重篤な有害事象では、発熱性好中球減少が最も多く、特に地固め療法 (41.7%) および 再地固め療法 (63.3%) 時に多く見られた。その他、AST/ALT 上昇、敗血症の頻度が高く、維持療法時の有害事象としては AST/ALT 上昇 (21.5%) が最も多かった。

観察期間中央値 4.1 年での 5 年生存率は 79% であり、同年代の ALL97 研究での 64% に比して有意に良

好であった。また、観察期間中央値 3.9 年での 5 年寛解持続率も 69% と ALL97 の 52% より有意に良好であった。

2. JALSG ALL213 試験

JALSG 運営委員会で承認されたが、それぞれの研究施設での倫理委員会または IRB の承認が必要である。

D. 考察

ALL202-U の中間解析結果から、小児プロトコールは、若年成人での完全寛解率および長期の生存率、寛解持続率ともに、成人プロトコールを凌駕しており、有用な治療法と考えられる。

また、小児プロトコールを参考にした ALL213 試験により、成人、とくに 25 歳以上の症例に対する安全性と有効性に関するデータが蓄積されれば、標準的治療法の確立につながる。

E. 結論

若年成人 ALL に行った小児プロトコール (ALL202-U 試験) は、寛解導入療法の成績および生存率・寛解持続率ともに良好で、死亡率も低かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B, Horikoshi A, Hirabayashi Y, Hatta Y, Toyoda H, Takeuchi J. : Speciation of arsenic trioxide metabolites in peripheral blood and bone marrow from an acute promyelocytic leukemia patient. J Hematol Oncol. 2012 Jan 24;5:1
- 2) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T : Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients

- treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica*. 2012 Jun;97(6):915-8.
- 3) 竹内仁：成人急性リンパ性白血病患者の第一寛解期での造血幹細胞移植は一部の症例に限定すべきか？。 *臨床血液* 2012;53(6):604-607.
- 4) Ogata K, Kakumoto K, Matsuda A, Tohyama K, Tamura H, Ueda Y, Kurokawa M, Takeuchi J, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Miyazaki Y, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F.: Differences in blast immunophenotypes among disease types in myelodysplastic syndromes: A multicenter validation study. *Leuk Res*. 2012;36(10): 1229-1236.
- 5) Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Horikoshi A, Yoshino Y, Toyoda H, Aizawa S, Takeuchi J: Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A. *Oncol Rep*. 2012;28(5):1875-1882.
- 6) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F.: Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk lymphoma*. 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 7) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y.: The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone marrow Transplant* 2013 Feb 4. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
- 1) 竹内 仁：成人 ALL の治療方針 第74回日本血液学会総会 教育講演. *臨床血液* 2012;53:1528-1537.
- 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

AML 前向きコホートスタディ

研究分担者 臼杵 憲祐 NTT 東日本関東病院 血液内科 部長

研究要旨

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。症例の登録を開始し、平成 24 年末現在、JALSG の 113 施設が施設登録し、1348 例が登録された。登録例 456 例の時点でのモニタリングレポートでは、de novo の症例が 373 例、二次性 38 例、造血異常が先行するものが 45 例であった。AML 244 例、MDS 181 例であり、AML の方が 1.3 倍多く、これまでの報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40% を占め、次いで M3 が多く 15% を占めた。MDS では、RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスクと高リスクがほぼ同数であり、これまでの報告にくらべて高リスクが多かった。生存について記入されていた例のうち、登録開始 1 年の時点で、既に 1/3 が死亡していることが明らかにされた。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

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) 症例を対象とし、症例を登録して 5 年間観察する。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) の実施状況である。目標症例数は 2670 例 (うち、AML 症例 1250 例、MDS および MDS 由来 AML 症例 1250 症例、CMML 170 例) である。これを 3 年間の登録期間で達成する予定である。

(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している。

C. 研究結果

本観察研究は、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べた上で、平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録を開始し、平成 24 年末現在、JALSG の 113 施設が施設登録し、1348 例が登録された。

登録例 456 例の時点でのモニタリングレポートでは、*de novo* の症例が 373 例、二次性 38 例、造血異常が先行するものが 45 例であった。AML 244 例、MDS 181 例であり、AML の方が 1.3 倍多かった。AML の中では、M0; 14 例、M1; 34 例、M2; 100 例、M3; 36 例、M4; 29 例、M5; 14 例、M6; 12 例、M7; 5 例であり、M2 が最も多く 40% を占めた。次いで M3 が多く 15% を占めた。M7 が最も少なく 2% であった。MDS のなかでは、RA 86 例、RARS 10 例、RAEB-1; 44 例、RAEB-2; 41 例であり、RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスク 96 例、高リスク 85 例であり、低リ

スクと高リスクがほぼ同数であった。CMML 11 例、それ以外が 20 例であった。化学療法の施行について、未記入 362 例で、実施例 39 例、未実施例 55 例であった。造血幹細胞移植の施行について、未記入 362 例、実施例 2 例、未実施例 92 例であった。生存について、未記入 382 例で、生存 50 例、死亡 24 例で、生存例のうち寛解生存 9 例、非寛解生存 35 例、不明生存 6 例であり、死亡例のうち非寛解中の死亡 23 例、不明 1 例であった。

D. 考察

MDS に較べて AML の方が 1.3 倍多く、これまでの報告にくらべて、AML が多かった。また、MDS のなかで RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスクと高リスクがほぼ同数であり、これまでの報告にくらべて高リスクが多かった。これらの結果は、JALSG 参加施設には先進医療施設が多いために一次診療施設から AML や高リスク MDS などのより高悪性度の疾患が紹介されて受診することを反映している可能性が考えられた。また、登録開始 1 年の時点で、既に 1/3 が死亡していることが明らかにされた。

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ってくると考えられる。2011 年 8 月 23 日に登録を開始し、登録期間は 3 年間で、登録締め切りは 2014 年 7 月 31 日の予定である。追跡期間は最終登録後 5 年間で、観察期間終了は 2019 年 7 月 31 日の予定である。この間、随時、中間解析 (主たるエンドポイントについては算出し、データを参加施設に公表) を行う予定としている。データモニタリング、データ解析に 1 年間ほどかかると計算すると、最終解析結果は 2020 年の予定である。

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例の登録が必要である。登録期間3年の観察研究を開始し、平成23年度末現在までの約半年で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

1) 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.* 95:409–419, 2012.

2) Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Iwato K, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Hashino S, Ninomiya H, Mori S, Yonemura Y, Usuki K, Wei H, Lizambri R. An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Int J Hematol.* 95:652–659, 2012.

3) Kako S, Nakasone H, Endo H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura S, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Nishida J, Usuki K, Kanda Y. Clinical course of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome associated with persistent neutropenia. *Hematol Oncol.* 30(2): 82-88, 2012.

4) 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.* 97(6): 903-906, 2012.

5) Oshima K, Takahashi W, Asano-Mori Y, Izutsu K, Takahashi T, Arai Y, Nakagawa Y, Usuki K, Kurokawa M, Suzuki K, Mitani K, Kanda Y. Intensive chemotherapy for elderly patients with acute myelogenous leukemia: a propensity score analysis by the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group (J-HOCS). *Ann Hematol.* 91(10):1533-9, 2012.

6) Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, Kagawa K, Furukawa T, Maeda Y, Shimoyama M, Ago H, Yamano Y, Yano S, Fujishima N, Takamatsu Y, Eto T, Hidaka M, Matsuoka H, Fukuda T. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy as Postremission Treatment in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 12 (6): 444-51, 2012.

7) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 doi: 10.1038/bmt.2012.159. [Epub ahead of print]

8) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M,

- Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 9) 半下石明、臼杵憲祐、緩和ケア、In: 多発性骨髄腫治療マニュアル、編集：木崎昌弘、南江堂、東京、pp271-278, 2012.
- 10) 臼杵憲祐、白血球減少症、薬局増刊号、病気と薬パーフェクト BOOK2012、南山堂、横田千津子、池田宇一、大越教夫編集、薬局 63 (4); 1180-1186 (676-682), 2012.
- 11) 臼杵憲祐、貧血、In: 診療ガイドライン UP-TO-DATE [2012-2013]、メディカルビュー社、編集：門脇孝、小室一成、宮地良樹、pp668-680, 2012.
- 12) 臼杵憲祐、急性白血病治療時の顆粒球コロニー刺激因子の使い方、最新医学別冊「新しい診断と治療のABC 36 急性白血病(改訂第2版)」第4章 管理・治療 最新医学社、大阪、p206-216、2012.
- 13) 森岡健彦、杉元理子、高岡賢輔、伊藤歩、木田理子、半下石明、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、症例ノート、血液フロンティア、2011, 21(12); 1794-1979
- 14) 臼杵憲祐、MDS に対する支持療法、特集「MDS をめぐる最近の進歩—治療を目指して」、血液内科、2012, 65(3); 376-382
- 15) 臼杵憲祐、骨髄不全症に対する G-CSF の適応と至適投与、EBM 血液疾患の治療 2013-2014、金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編集、中外医学社、東京、2012、p474-483.
- 16) 臼杵憲祐、再生不良性貧血の重症度別治療方針、第74回日本血液学会学術集会 教育講演 EL-3 BMF-3 骨髄不全症候群、臨床血液 2012, 53(10); 1500-1508
- 17) 森岡健彦、半下石明、猪原千春、齋賀真言、木田理子、臼杵憲祐、骨髄異形成症候群のアザシジン治療における奏効因子の解析、老年者造血器疾患研究会会誌、2012, 21; 34-36.
- 18) 臼杵憲祐、MDS に対する支持療法、血液内科、2012, 65 (3) ; 376-382.
- 19) 臼杵憲祐、妊娠と再生不良性貧血、血液内科、2012, 65(6); 754-758.
- 20) 臼杵憲祐、千葉滋、宮崎泰司、鈴木隆浩、座談会：骨髄異形成症候群診療の現状と展望、Trends in Hematological Malignancies、2012, 4(3); 132-139.
- 21) 臼杵憲祐、異食症、In: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ「血液症候群 第2版—その他の血液疾患を含めて— I巻」、日本臨床、東京、2013、pp130-133
- 22) 臼杵憲祐、Plummer-Vinson 症候群、In: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ「血液症候群 第2版—その他の血液疾患を含めて— I巻」、日本臨床、東京、2013、pp127-129
- 23) 臼杵憲祐、高齢者における慢性骨髄性白血病の病態と治療、Geriatric Medicine 老年医学、2013, 51;165-169

- 24) 宮本鋼、小林一彦、臼杵憲祐、田近賢二、宮腰重三郎、高齢者血液疾患診療の問題点 *Geriatric Medicine* 老年医学、2013, 51:193-203
- 25) 臼杵憲祐、ビタミン B12, in *臨床検査ガイド* 2013-2014、Medical Practice 編集委員会、文光堂、東京、p291-293, 2013.
2. 学会発表
- 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.
- 2) 伊藤歩、半下石明、高岡賢輔、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、急性骨髓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
- 3) Takehiko Morioka, Akira Hangaishi, Kensuke Takaoka, Ayumu Ito, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Factor associated with treatment response to 5-azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. The 3rd JSH International Symposium 2012 in Kawagoe, May 26-27, 2012
- 4) 森岡健彦、半下石明、猪原千春、齋賀真言、木田理子、臼杵憲祐、骨髓異形成症候群のアザシチジン治療における奏効因子の解析、第45回老年者造血器疾患研究会、平成24年6月9日、新宿住友ビル
- 5) 齋賀真言、半下石明、猪原千春、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、齋賀真言、半下石明、猪原千春、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、第168日本血液学会例会、平成24年7月28日、東京、東京慈恵会医科大学.
- 6) 水野秀明、半下石明、齋賀真言、猪原千春、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、LDHが正常値を示した自己免疫性溶血性貧血の2例、第591回日本内科学会関東地方会、平成24年10月13日、東京、日内科会館
- 7) Akira Hangaishi, Maokoto Saika, Takehiko Morioka, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Analysis of NT-proBNP in PNH patients : A single-institution study. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 8) 川端浩、石川隆之、松田晃、通山薫、在家裕司、波多智子、鈴木隆浩、荒関かやの、臼杵憲祐、小沢敬也、黒川峰夫、高折晃史、再生不良性貧血と骨髓異形成症候群との鑑別が困難な特発性血球減少症の臨床像、第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 9) Masamitsu Yanada, Saiko Kurosawa, Takahiro Yamaguchi, Naoyuki Uchida, Shuici Miyawaki, Heiwa Kanamori, Kensuke Usuki, Takeshi Kobayashi, Masato Watanabe, Nobuhiko Emi, Ikuo Miura, Takahiro Fukuda. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated HCT. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 10) Hideyoshi Noji, Kensuke Usuki, Mikiko Otsuka, Hajime Horiuchi, Toshiyuki Yamamoto, Hiroshi, Takahashi, Yasuchika Takeishi, Tsutomu Shichishima. Erythema annulare centrifugum in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都

- 11) Takahiro Todoroki, Yamacuchi Hiroki, Kensuke Usuki, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Yuko Sato, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Jirakawa, Satoshi Wakita, Koiti Inokuchi, Kazuo Dan. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with MLL-PLD. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 12) Yuko Sato, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Takahiro Todoroki, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Satoshi Wakita, Koiti Inokuchi, Kazuo Dan. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with RAS mutation. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 13) 齊賀真言、半下石明、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐低リスク MDS 患者における血清 エリスロポエチン濃度の検討、第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 14) Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Kana Sakamoto, Koji Kawamura, Yuko Ishihara, Masahiro Ashizawa, Tomohito Machishima, Shun-ichi Kimura, Shinichi Kako, Junji Nishida, Michiko Kida, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki, Naohiro Sekiguchi, Satoshi Noto, Yoshinobu Kanda. Reduced dose (2/3) R-CHOP chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 15) Mashiro Okabe, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Jyunya Kuroda, Shinya Kimura, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Jirakawa, Satoshi Wakita, Koiti Inokuchi, Kazuo Dan. Analysis of JAK2/MPL mutations and clinical features among Myeloproliferative Neoplasms in Japan. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 16) 臼杵憲祐、教育講演 骨髓不全症候群 再生不良性貧血の重症度別治療方針、第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 17) Nichiko Kida, Takehiko Morioka, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki, CMV reactivation following rabbit ATG treatment in patients with severe aplastic anemia. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 18) Takeniko Morioka, Akira Hangaishi, Chiharu Ihara, Makoto Saika, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Factors associated with treatment response to 5-Azacitidine with myelodysplastic syndromes. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 19) Sumiko Kobayashi, Jin Takeuchi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dam, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Koh Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama, Fumimaro Takaku. The usefulness of WT1 mRNA expression levels as a monitoring marker of MDS progression. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都
- 20) Takeshi Ryotokuji, Hiroki Yamaguchi,

Kenauke Usuki, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Yoshi Mitamura, Fumiko Kosaka, Tsuneaki Hirakawa, Satoshi Wakita, Koichi Inokuchi, Kazuo Dan. The clinical features of DNMT3A gene mutation in Japanese patients with de novo AML. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

21) Kensuke Usuki, Nozomi Yusa, Akira Hangaishi, Rieko Sekine, Kenshi Suzuki, Shinya Kimura, Arinobu Tojo Sustained Molecular Response with Maintenance Dose of Interferon Alfa after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. The 54th Annual Meeting American Society of Hematology, 2012 年 12 月 8-11 日、Atlanta、USA

22) 木田理子、齋賀真言、森岡健彦、猪原千春、半下石明、臼杵憲祐、当科における成人重症再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植、Hematopoietic cell transplantation for adult severe aplastic anemia in our hospital、第 53 回日本造血細胞移植学会総会、2013 年 3 月 7 日-9 日、金沢

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13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。

四国を重点的に、関西、九州、関東甲信越地方での監査が行われた。四国地区は初めてであったが、この地区の監査担当者が不足気味である実態がわかり、監査委員の増員も含めて、今後の工夫が必要であることが分かった。

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。

監査対象症例は治療プロトコル例で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。コホート研究では、全例で行った。

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 24 年度は、平成 25 年 2 月 8 日、9 日、4 日、15 日、16 日、22 日、3 月 1 日、2 日、8 日、15 日、16 日、22 日の計 11 日間に、13 施設の監査を行った。順に山梨県立中央病院、筑波大学付属病院、長野赤十字病院（筑波大学付属病院）、高知大学付属病院、鈴鹿回生病院、愛知医科大学付属病院（鈴鹿回生病院と同日）、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構九州医療センター、愛媛県立中央病院、愛媛大学付属病院（愛媛県立中央病院と同日）、国立がん研究センター東病院、松下記念病院、香川県立中央病院、横浜市立みなと赤十字病院であった。

5 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。5 施設では、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 1 名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、2 名の監査委員と合わせ 3 人で行った。2 施設では監査委員 2 名のみ、1 施設では 2 名の依頼運営委員と 1 名の監査委員を合わせ 3 人で行った。

以上、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。最低監査委員が一人は含まれるようにチームを組んできたが、四国の一部の施設では、既監査を受けて合格している施設の運営委員に依頼して行う必要があった。

施設選択は試験参加施設のうち、CS07 (AML, MDS のコホート研究)、APL 204 (トレチノインとタミバロテンの維持療法の比較試験)、ALL202 (若年者プロトコルの 25 歳までの当てはめ、MTX の用量の比較試験) の登録症例の多い施設をえらび、ALL202、APL204 からは 3 例までを抽出し、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、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 2 時間以内には終了した。今回四国の 4 施設を行ったが、これは登録症例数によるためであり、偶然である。実際、各施設は愛媛県立中央病院と愛媛大学の同日監査を除いて、同日での監査は行えなかった。

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

一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も一施設あった。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、承認は速やかであったとのことであった。

【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はなかった。同意日の確認できない同意書が 1 施設の 1 例で見つかった。系統的なものではなかった。

匿名化を要求されていた 1 施設があったが、匿名化対応表は保管されており、正しくカルテ照合ができた。

2. エンドポイントに関する記載

単施設ではあるが、APL204 でプロトコル治療を中止終了していながら、他群アームの治療がされている例があった。1 施設の 1 例のみであったが、エンドポイントに影響する。

施設が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 CS07 のコホート研究での監査の結果、複数施設で経過観察のために他施設へ移動している複数症例があり、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りした。CS07 は予後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 2 点は、各施設に重大事象として注意を促した。

APL204 で、登録前の治療開始が 1 施設の複数例で発見された。診断日、治療開始日は入院当日であること

がわかり、当日、説明を記した記載がカルテには残っていた。直ちに治療を開始、その後1週間後に登録されていたものである。この場合は、登録前の治療開始例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。しかも、初期に死亡例となると、登録された亡くなり、治療成績を上げる方に働く。

APLでは初診時に併存するDICのため、直ちに分化誘導療法剤を投与することが必要であるが、一方、分化誘導剤は、APL以外には無効である。APL204は初発APLに対する試験であったため、APLの確定診断が分子レベルで確認されるまで、登録を待っていたものと推察された。この場合、治療開始を、診断確定まで待つことは、かえって臨床的判断として許容されないもので、むしろ、「正しい」判断であるが、プロトコール治療からは治療開始後の登録となってしまう。このような、臨床的判断に合致した症例がプロトコール治療逸脱とならないために、現在のこの初発APLに対する治療プロトコールは分子学的確定診断前でも形態学的診断で登録可能とプロトコール改正がなされることとなった。

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70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な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. 定義が明らかな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かった点）。8. 薬剤の使用量を報告するところで m^2 と B と混合しやすいことが判明していたが、今回の13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、プロトコールで改善可能な項目は修正し、構造上、不可能な場合には、新たなプロトコール作成時に修正することとした。

CRFにある記載のうちカルテでは確認できない数字は、多くはないが、PS記載、転帰確認日はそれぞれ、6施設、2施設で見つかった。有害事象が明らかに観察されているにも関わらず、なしと報告された例があった（ALL202での肝毒性の1例）。

一施設で、CS207の初発時dataがまったく記載されていなかった。登録できないはずの一年以上前の症例の登録があったため、その場で、登録をとりやめてもらった症例があった施設であり、その後、勘違いされて、登録可能症例もCRF記載不要と判断され、記載がされていなかったことが分かった。事情が判明したので、CRF記入が可能であることを了解してもらい、次年度の記入を約束した。次年度以降の事情で再監査を行うかどうかを考えることとした。

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2施設で見つかった。この部分は、電子登録システムが、閉じてしまって、CRFが記載できない状態となっていることが判明した。また、外来主治医に任される部分が多い維持療法部分で在るので、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手間がかかる、などの理由も遠因となっていたと考えられた。

1施設で白血病治療の担当者が1名となってしまう、物理的にCRF記載が不可能となりかかっていることが判明した。

【プロトコール委員会などへの対応】

前出のALL-202プロトコールでの電子登録承認シ

システムが閉じていることは、事務局に確認して、再度開くこととなっていることを確認した。コホートスタディでは、予後追跡が施設によって、不十分となっている実態を現行のコホート研究事務局に伝えた。他施設への症例移動の際の手続きを再度アナウンスしてもらう必要がある。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は5施設の新規希望があり、3施設が承認され、2施設が手続き中である。

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を行った。症例数が著しく少ない施設をそ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、あまりに、活動度が低い施設は、取消しをすることも考えている。

現行の登録症例が多い施設を監査を行う方法では、活動度が低い施設の実態が分からない。何らかの方法でそのような施設を取り上げ、実情を把握する必要がある。

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。しかしながら、今年度偶然多かった四国で出張可能な監査委員が足りず、既監査施設の運営委員に依存する部分が多かった。そのため、西日本、とくに交通の便の良い、空港に近い施設の委員を増やすことが必要である。

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は、ルールはできているので、施設内外での移動に際して、記載を徹底するようにアナウンスする必要がある。

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、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

- 1) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2013 (Epub ahead of print)
- 2) Ando M, Kobayashi Y, et al. A20 (*TNFAIP3*) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. *PLoS One.* 8 (2):e56741. 2013
- 3) Hiramoto N, Kobayashi Y, et al. Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Jpn J Clin Oncol.* 43(4):417-421. 2013
- 4) Yanada M, Kobayashi Y, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2013 (Epub ahead of print)
- 5) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol.* 37(4):563-70. 2013
- 6) Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin

- lymphoma. *Cancer Sci.* 104(1):105-110. 2012
- 7) Yamaguchi M, Kobayashi Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 30(32):4044-4046. 2012
- 8) Nomoto J, Kobayashi Y, et al. Deletion of the *TNFAIP3/A20* gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer.* 12:457. 2012
- 9) Munakata W, Kobayashi Y, et al. Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Surg Pathol.* 36(9): 1376-1384. 2012
- 10) Oki Y, Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci.* 103(10):1839-1847. 2012
- 11) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci.* 103(10): 1898-1904. 2012
- 12) Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9705). *Leuk Lymphoma.* 54(1):46-52. 2012
- 13) Usuki K, Kobayashi Y, et al. 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.* 95(4):409-419. 2012

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

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してアザシチジン 75mg/m² の 7 日間投与が標準治療と考えられているが、種々の投与方法とは比較されておらず、標準的投与方法は確立されていない。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が計画され、開始された。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し、AML209 試験、APL204 試験、ALL202-0 試験、CS-11 試験の安全情報管理、セントラルモニタリング、データ固定作業、解析補助を実施した。これらの活動は質の高い臨床試験に必要な作業である。

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。本研究の目的の一つは AZA の標準的投与方法を確立するための第Ⅲ相臨床試験を開始するための支援を行うことである。

本研究の二つ目の目的は、Japan Adult Leukemia Study Group（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ことである。

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ため、プロトコルの作成、JALSG における承認、参加施設における承認を経て試験を開始する。

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、CRF における臨床試験情報の中で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、未入力項目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）

試験実施施設は施設倫理委員会（又は相当機関）において各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。また、データセンターで取り扱う情報は連結可能匿名化された情報であり、その連結表は施設が保有している。そのため、データセンターは個人情報を持っていない。

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、本プロトコルが完成し、JALSG 運営委員会での承認が得られた。施設における倫理委員会承認が得られた施設より試験に

参加した。本研究では CRF 作成や見直し、施設との連絡調整などを行い、こうした活動を支援した。

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。モニタリングの結果はモニタリングレポートにて報告した。現在、ALL202-U はデータ固定に向け施設の確認を得た情報をデータファイルとして作成し、研究事務局へ提出した。

D. 考察

MDS にたいして AZA の標準的な投与法を確立することは重要であり、今後の順調な試験遂行とその結果解析が待たれる。

また、臨床試験においては、データセンター業務は試験の安全性並びに質を保証し、倫理的かつ科学的なデータを作り上げていく上で欠かせない作業である。今後とも体制の充実と継続した活動を進めてゆく必要がある。

E. 結論

MDS に対する AZA 標準治療確立のための臨床試験開始までを支援した。また、JALSG 臨床試験のデータセンター業務を担当した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K,

Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F : Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. **Leuk Lymphoma**. in press, 2013.

2) Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. “Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation” J Biol Chem , 288 : 9457-9467, 2013.

3) Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto S, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Mukai HY, Hotta T, Tomonaga M: Phase I/II study of decitabine in patients with myelodys-plastic syndrome: A multi-center study in Japan. **Cancer Sci**. 103:1839-1847, 2012

4) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz

- G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. **Blood**, 120:2454-2465:2012
- 5) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya “Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study” **Blood**, 120: 1734-1741, 2012.
- 6) Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R . “Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study” **Int J Hematol**, 96: 84-93, 2012.
- 7) 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** , 103: 1071-1078, 2012.
- 8) 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**, 95: 409-419, 2012.
- 9) Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y . “Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders:

leukemia and myelodysplastic syndromes”

Int J Hematol, 95: 232-238, 2012.

- 10) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. “Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study” **Blood**, 119: 2141-2148, 2012.
 - 11) 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: 209-213, 2012.
2. 学会発表
- 1) Tomohiko Taki, Shigeki Ohtake, Hitoshi Kiyoi, Norio Asou, Shuichi Miyawaki, Yasushi Miyazaki, Masafumi Taniwaki, Tomoki Naoe : Japan/Korea Project Session JK-1 Clinical Feature of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia in Japan. The 3rd JSH International Symposium 2012 in Kawagoe, 2012年5月26-27日, 川越市(埼玉)
 - 2) Yasushi Miyazaki, Koji Ando, Hideki Tsushima : Interaction of ELF-4 and NPM1 in AML. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2012年7月26日-28日, 大阪
 - 3) 木原里香, 清井 仁, 宮脇修一, 宮崎泰司, 麻生範雄, 薄井紀子, 鵜池直邦, 木村文彦, 竹下明裕, 三輪啓志, 直江知樹 : Prognosis of AML patients registered to JALSG AML201 study according to the ELN genetic risk classification. 第71回日本癌学会学術総会, 2012年9月19-21日, 札幌
 - 4) Toru Sakura, Fumihiko Hayakawa, Toshiaki Yujiri, Yasutaka Aoyama, Eisei Kondo, Katsumichi Fujimaki, Yasunori Ueda, Shigeki Ohtake, Yasushi Miyazaki, Shuichi Miyawaki, Kazunori Ohnishi, and Tomoki Naoe : Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, December 8-11, 2012
 - 5) Tomohiko Taki, Hee-Je Kim, Shigeki Ohtake, Byung-Sik Cho, Hitoshi Kiyoi, Woo-Sung Min, Norio Asou, So-Young Choi, Yasushi Miyazaki, Yeo-Kyeong Kim, Hisashi

Sakamaki, June-Won Cheong, Sumihisa
Honda, Shuichi Miyawaki, Masafumi
Taniwaki, Hyeoung-Joon Kim, Tomoki Naoe,
and Yoo-Hong Min : Incidence and Clinical
Features of Core Binding Factor Acute
Myeloid Leukemia: A Collaborative Study
of the Japan Adult Leukemia Study Group
and the Korean Society of Hematology. 54th
ASH Annual Meeting and Exposition,
Atlanta, USA, December8-11, 2012

- 6) 藤田浩之, 恵美宣彦, 柳田正光, 熱田由子,
藤巻克通, 角南一貴, 坪井康介, 前田彰男,
谷脇雅史, 大和田啓, 藤澤 信, 品川克至,
竹下明裕, 麻生範雄, 都築基弘, 大竹茂樹,
宮崎泰司, 大西一功, 宮脇修一, 直江知樹:再
発急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸によ
る寛解導入と自家末梢血幹細胞移植を含む治
療研究-JALSG APL205R study-. 第35回日本
造血細胞移植学会総会, 2013年3月7-9日,
金沢市(石川)

G. 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）
分担研究報告書

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 寄附講座講師

研究要旨

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。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。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。また、研究活動をより広い視点でとらえた場合に、本邦内で存在する別の研究組織との連携がスムーズにいくことも重要である。

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。また、研究活動をより広い視点でとらえた場合に、本邦内で存在する別の研究組織との連携がスムーズにいくこと

も重要である。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、白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関しても検討した。

B. 研究方法

臨床試験計画において、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。白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関しても検討した。

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（ $1-\beta$ ）に関する理解と設定、および想定する effect size 情報が必要である。Phase II 臨床試験の計画の際に、閾値奏効率と期待奏効率を設定するが、実際の最終解析の際に、予定登録数 N の