

ル化薬であるアザシチジンの販売メーカーである日本新薬からの情報では、アザシチジン販売開始の2011年3月11日から2013年3月31日まで(約2年間)にアザシチジンを投与した600施設における4000例の約31%(1240例)が低リスクMDSである。JALSGのCS11参加施設数は120施設(1/5)であることから、2年間で約248例の登録があったと推定され、2011年3月11日から3.8年の2014年12月30日までの登録期間が必要である。算定上の誤差も考慮に入れて、全体の登録期間は2015年3月末日とした。本研究のモニタリングにおいて1年間(2012年12月~2013年11月)の毎月の登録数は平均で131例(98-199例)であり、2013年10月31日時点の登録数2753例であり、2015年3月末日の予測登録数である4980例を目標症例数とした。

D. 考察

AML/MDSのうちde novoの症例が83%、化学療法や放射線療法の既往のある二次性、すなわち治療関連AML/MDSが9%、MDS・再生不良性貧血・PNHなどの造血異常が先行するものが8%であった。MDSに較べてAMLの方が1.4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。

化学療法の施行について記入のあった例のうち、化学療法は51%で実施されていた。AMLが全体の51%を占めることを考え合わせると、AMLの全例で化学療法が行なわれていることが推察された。

造血幹細胞移植の施行について記入のあった例中で造血幹細胞移植は11%で実施されていた。移植の対象疾患であるAMLと高リスクMDSが全体の71%(1952例)を占めることから、移植対象疾

患の症例のうち実際に造血幹細胞移植が行なわれている症例は15%に過ぎないことが示唆された。

登録開始2年3ヵ月の時点で生存について記入のあった例の中で、生存例は60%、死亡35%、不明5%であった。生存例のうち寛解生存40%、非寛解生存52%であり、生存期間の長い低リスクMDSが533例(全体の19%)を占めることを考え合わせると、従来考えられているよりも緩徐な経過を辿るAMLや高リスクMDSが多い可能性が考えられた。死亡は89%が非寛解中の死亡であり、これは原病死と考えられる。寛解中の死亡5.5%は治療関連死亡と自然死などによるものと考えられる。

「がん登録等の推進に関する法律(がん登録法)」に基づくがん登録事業において、各県で疾患分類が統一されていない。具体的には、ICD-10と国際疾病分類腫瘍学第3版(ICD-O-3)が用いられており、また、小児例ではICD-O-3が用いられている。MDSは、ICD-O-3ではC967あるいはC969(リンパ組織、造血組織および関連組織のその他の明示された悪性新生物)に分類されることが多い。一方、ICD-10ではMDSは、D46骨髄異形成症候群としてD37-D48の性状不詳又は不明の新生物に分類される。以上から、がん登録ではMDSという疾患分類がなく、そのためにMDSの頻度や死亡数などの統計はわからない。一方、日本血液学会の疾患登録では、急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群はWHO分類に沿って分類されている。

調査項目について、日本血液学会の疾患登録では、診断日、診断時の年齢、生存期間、死因、住所である。癌登録では、診断日、診断時の年齢、来院経路、自覚症状、発見経緯、診断施設、診断法、生存期間、出生地、治療法(照射/化学療法/BRM・免疫療法)、死因である。以上から、いずれにおいても診断日、診断時の年齢、生存期間、死因、地域は明らかになる。日本血液学会の疾患登録では、治療法による生存期間への影響は調査できない。また癌登録では、大まかな治療法は明らかになるとはいえ、化学療法はひとまとめであり、白血病や骨髄異形成症候群における治療についての詳細は不明なままとなる。更には、いずれも白血病およびMDSのリ

スク分類には対応していない。

以上のことから、本臨床観察研究の主要評価項目のうち(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、(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、(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)の実施状況は、本研究によってのみ明らかになるものであり、さらには癌登録や日本血液学会疾患登録の結果と本研究の結果を照合することによって、本研究の結果を適正に評価できる。

今後、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 7 ヶ月で、登録締め切りは 2015 年 3 月末日の予定である。追跡期間は最終登録後 5 年間で、観察期間終了は 2020 年 3 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 2021 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、4980 例の登録が必要である。登録期間 3 年 7 ヶ月の観察研究を開始し、平成 25 年 10 月末現在までの 2 年 3 ヶ月で JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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* 2013; 48: 390-39.

2) 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 leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2013; 161 (1); 95-103.

3) 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*. 2013; 54(7): 1450-1458.

4) Camille Abboud; Ellin Berman; Adam Cohen; Jorge Cortes; Daniel DeAngelo; Michael Deininger; Steven Devine; Brian Druker; Amir Fathi; Elias Jabbour; Madan Jagasia; Hagop Kantarjian; Jean Khoury; Pierre Laneuville; Richard Larson; Jeffrey Lipton; Joseph O. Moore;

Tariq Mughal; Susan O'Brien; Javier Pinilla-Ibarz; Alfonso Quintas-Cardama; Jerald Radich; Vishnu Reddy; Charles Schiffer; Neil Shah; Paul Shami; Richard T. Silver; David Snyder; Richard Stone; Moshe Talpaz; Ayalew Tefferi; Richard A. Van Etten; Meir Wetzler; Elisabetta Abruzzese; Jane Apperley; Massimo Breccia; Jenny Byrne; Francisco Cervantes; Ekaterina Chelysheva; R. E. Clark; Hugues de Lavallade; Iryna Dyagil; Carlo Gambacorti-Passerini; John Goldman; Ibrahim Haznedaroglu; Henrik Hjorth-Hansen; Tessa Holyoake; Brian Huntly; Philipp le Coutre; Elza Lomaia; Francois-Xavier Mahon; David Marin-Costa; Giovanni Martinelli; Jiri Mayer; Dragana Milojkovic; Eduardo Olavarria; Kimmo Porkka; Johan Richter; Philippe Rousselot; Giuseppe Saglio; Guray Saydam; Jesper Stentoft; Anna Turkina; Paolo Vigneri; Andrey Zaritskey; Alvaro Aguayo; Manuel Ayala; Israel Bendit; Raquel Maria Bengio; Carlos Best; Eduardo Bullorsky; Eduardo Cervera; Carmino DeSouza; Ernesto Fanilla; David Gomez-Almaguer; Nelson Hamerschlak; Jose Lopez; Alicia Magarinos; Luis Meillon; Jorge Milone; Beatriz Moiraghi; Ricardo Pasquini; Carolina Pavlovsky; Guillermo J. Ruiz-Arguelles; Nelson Spector; Christopher Arthur; Peter Browett; Andrew Grigg; Jianda Hu; Xiao-jun Huang; Tim Hughes; Qian Jiang; Saengsuree Jootar; Dong-Wook Kim; Hemant Malhotra; Pankaj Malhotra; Itaru Matsumura; Junia Melo; Kazunori Ohnishi; Ryuzo Ohno; Tapan Saikia; Anthony P. Schwarzer; Naoto Takahashi; Constantine Tam; Tetsuzo Tauchi; Kensuke Usuki; Jianxiang Wang; Fawzi Abdel-Rahman; Mahmoud Deeb Saeed Aljurf; Ali Bazarbachi; Dina Ben Yehuda; Naeem Chaudhri; Muheez Durosini; Hossam Kamel; Vernon Louw; Bassam Francis Matti; Arnon Nagler; Pia Raanani; Ziad Salem. The price of drugs for

chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121:4439-4442.

5) Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol.* 2014; 99(2): 141-53.

6) 臼杵憲祐, 4 治療コンセプト、in インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病・骨髄異形成症候群、直江知樹編、医薬ジャーナル社、大阪、p24-27, 2013.

7) 臼杵憲祐、骨髄不全(再生不良性貧血、骨髄異形成症候群)、in G-CSFの基礎と臨床、東條有伸編、医薬ジャーナル社、大阪、p138-153, 2013.

8) 臼杵憲祐、急性リンパ性白血病の治療、日本内科学会雑誌 2013, 102; 1696-1704.

9) 臼杵憲祐、冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血、内科 2013, 112(2); 271-274.

10) 臼杵憲祐、再生不良性貧血に対するエルトロンボバグ、血液フロンティア 2013, 23(10); 1448-1452.

11) 臼杵憲祐、MDSにおけるG-CSFの使用法、血液内科 2013; 67: 313-318.

12) 臼杵憲祐、再生不良性貧血、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p480-484, 2013.

- 13) 臼杵憲祐、溶血性貧血、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p485-489, 2013.
- 14) 臼杵憲祐、骨髓異形成症候群、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p496-500, 2013.
- 15) 臼杵憲祐、急性白血病、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p501-506, 2013.
- 16) 臼杵憲祐、慢性骨髄性白血病、in 今日の処方 改訂第5版、浦部晶夫他編、南江堂、東京、p507-509, 2013.
- 17) 臼杵憲祐、二次性(症候性)貧血、in カラーテキスト血液学、木崎昌弘編、中外医学社、p322-325, 2013.
- 18) 臼杵憲祐、巨赤芽球性貧血、in カラーテキスト血液学、木崎昌弘編、中外医学社、p326-331, 2013.
- 19) 臼杵憲祐、高リスク骨髄異形成症候群、in 血液疾患 最新の治療 2014-2016、直江知樹、小澤敬也、中尾眞二編、南江堂、p.153-156, 2014
- 20) 臼杵憲祐、エルトロンボパグによる再生不良性貧血の治療、in Annual review 血液 2014、高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二編、中外医学社、p.59-66, 2014
- 21) 岡田定、東光久、臼杵憲祐、座談会 非血液専門医が血液診療にどう関わればよいか. *medicina* 51(3): 396-405, 2014.
- 22) 臼杵憲祐、貧血の誤診、*medicina* 51(3): 476-479, 2014
2. 学会発表
- 1) Interim analysis of clinical trial of MPB followed by bortezomib maintenance therapy for elderly patients with ND-MM. Tokuhira M, Takezako N, Nakazato T, Sasaki M, Handa T, Ikuta K, Ikezoe T, Matsumoto M, Aotsuka N, Taguchi J, Shimomura S, Chin K, Ichikawa K, Usuki K, Ohyashiki K, Nara M, Kishi K, Kuroda Y, Nakamura Y, Yokoyama A, Kamata H, Ichikawa Y, Hattori Y, Akazawa K, Murakami H, Uchimaruru K, Tomoyasu S, Suzuki K, Kizaki M. 14th International Myeloma Workshop, 2013 April 3-7, In Kyoto, Japan
- 2) Prolonged hypogammaglobulinemia after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Funahashi, Michiko Kida, Kensuke Usuki. The 4th JSH International Symposium 2013 in Ehime, 2013 May 24-25, In Matsuyama, Japan
- 3) アザシチジンが奏効したレナリドマイド抵抗性の 5q- を伴う骨髄異形成症候群の 1 例. 安藤弥生、半下石明、斎賀真言、遅塚明貴、木田理子、臼杵憲祐. 第 170 回日本血液学会例会、2013 年 7 月 13 日、東京、虎の門病院
- 4) Sustained Molecular Response with Maintenance Dose of Interferon Alfa after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Kensuke Usuki, Nozomi Yusa, Akira Hangaishi, Rieko Sekine, Kenshi Suzuki, Shinya Kimura, Arinobu Tojo. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
- 5) Association between CD34 and p53 expression in bone marrow and clinical features in MDS patients. Akira Hangaishi, Atsushi Kihara, Yayoi

Ando, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida, Kenichiro Murata, Kensuke Usuki. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

6) WT1-expression level in BM is the great prognostic marker with revised IPSS. Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasuhi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

7) Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea. Hirohiko Shibayama, Hironori Harada, Jun Ho Jang, Kenshi Suzuki, Mitsuru Tsudo, Takayuki Ishikawa, Naokuni Uike, Michihiro Hidaka, Kensuke Usuki, Seiichi Shimizu, Yoo-Jin Kim, Hawk Kim, Masahiro Kizaki, Shigeru Chiba, Yasuhito Nannya, Yuji Yonimura, Masashi Sawa, Hidemi Ogura, Tomonori Nakazato, Takashi Kumagai, Toku Kiguchi, Takeshi Takahashi, Siji Irie, Sung-Soo Yoon, Ho-Jin Shin, Young Don Joo, Yoo Hong Min, Sang-Kyun Sohn, Kinuko Mitani, Kenichi Sawada, Je-Hwan Lee, Hyeoung-Joo Kim. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

8) The prognostic impact of complex gene mutation in de novo AML patients with the intermediate risk karyotype. Satoshi Wakita, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma,

Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

9) Renal Impairment Induced by Tyrosine-Kinase Inhibitor as The Treatment of CML. Yayoi Ando, Akira Hangaishi, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida and Kensuke Usuki. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

10) A multicenter study on the profile of chronic low-grade adverse events after TKI therapy in CML. Takashi Kumagai, Yasuhito Nannya, Hisashi Sakamaki, Go Yamamoto, Kenshi Suzuki, Tsuyoshi Nakamaki, Kensuke Usuki, Naoki Asazuma, Mineo Kurokawa 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

11) Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a review of 10 cases. PNH における妊娠管理:10 症例の経験. Tatsuya Kawaguchi, Naoyuki Miyasaka, Osamu Miura, Eriko Morishita, Nobuyoshi Arima, Kensuke Usuki, Yasuyoshi Morita, Kaichi Nishiwaki, Haruhiko Ninomiya, Akihiko Gotoh, Kentaro Horikawa, Shinsaku Imasyuku, Tsutomu Shichishima, Akio Urabe, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

12) Extremely poor prognosis in MDS patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities. Hiroshi Kawabata, Takayuki Ishikawa, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Yuji Zaike, Tomoko Hata, Takahiro Suzuki, Kayano Araseki, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba,

- Nobuyoshi Arima, Masaharu Nohgawa, Keiya Ozawa, Mineo Kurokawa, Akifumi Takaori-Kondo. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
- 13) Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for adult severe aplastic anemia. 木田理子、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
- 14) The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with Runx1 mutation (Runx1 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病の臨床的特徴) . Kentaro Azuma, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Gomi Seiji, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka¹, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
- 15) The prognostic impact of additional gene mutations among intermediate risk AML patients with CEBPA and NPM1 mutation. Keiko Fukunaga, Hiroki Yamaguchi, Satoshi Wakita, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
- 16) Prolonged Hypogammaglobulinemia After Chemotherapy For Burkitt's Lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Ando, Chizuka Aki, Michiko Kida, Kensuke Usuki. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
- 17) The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. Akihide Yoshimi, Takashi Toya, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Yasuhito Nannya, Motoshi Ichikawa, Shunya Arai, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhide Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, and Mineo Kurokawa. Blood 2013 122:739. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans, USA
- 18) Management Of Pregnancy In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report Of 10 Cases From The Working Group On Pregnancy Of The Japan PNH Study Group. Kensuke Usuki, Akio Urabe, Tatsuya Kawaguchi, Naoyuki Miyasaka, Osamu Miura, Eriko Morishita, Nobuyoshi Arima, Yasuyoshi Morita, Kaichi Nishiwaki, Haruhiko Ninomiya, Akihiko Gotoh, Shinsaku Imashuku, Tsutomu Shichishima, Jun-ichi Nishimura, and Yuzuru Kanakura. Blood 2013 122:2480. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans, USA
- 19) WT-1 Expression Level In BM Is The Great Prognostic Marker In Three Of Classification IPSS, WPSS, and Latest Revised IPSS(IPSS-R). Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Kiyoyuki Ogata, Hirohiko Shibayama, Nobuhiko Emi, Kensuke Usuki, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Yasushi Miyazaki, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, and Haruo Sugiyama. Blood 2013 122:2795. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New

Orleans, USA

20) 移植決断時の治療方針が骨髄異形成症候群の治療成績に与える影響に関する後方視的検討. 賀古真一、神田善伸、加藤淳、山本渉、加藤せい子、鬼塚真仁、多々良礼音、横山洋紀、萩原真紀、臼杵憲祐、後藤守孝、渡部玲子、川井信孝、齋藤貴之、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

21) TBI と CY の順序の同種造血細胞移植成績への影響. 本橋賢治、藤澤信、鬼塚真仁、賀古真一、堺田恵美子、鐘野勝洋、多々良礼音、土岐典子、森毅彦、佐倉徹、青墳信之、大草恵理子、富田直人、川井信孝、齋藤貴之、臼杵憲祐、田口淳、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

22) 同種造血幹細胞移植における移植前血清フェリチン値の臨床的意義。多施設前方視的試験の結果. 田中正嗣、金森平和、大橋一輝、中世古知昭、神田善伸、山崎悦子、藤澤信、佐倉徹、青墳信之、横田朗、町田真一郎、加藤淳、臼杵憲祐、渡部玲子、田口淳、矢野真吾、齋藤貴之、高橋聡、坂巻壽、岡本真一郎. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

23) 治療抵抗性/再発のリンパ性悪性腫瘍に対する同種移植の成績. 遅塚明貴、半下石明、安藤弥生、齋賀真言、木田理子、臼杵憲祐. 第 36 回日本造血

細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

24) 当院における悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植後の成績. 水野秀明、半下石明、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、木田理子、臼杵憲祐. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

25) 同種移植後 PRCA に対する鉄キレート療法の有効性に関する後方視的解析. 清水亮、武内正博、町田真一郎、鬼塚真仁、横田朗、小野田昌弘、矢野真吾、田中正嗣、藤澤信、森毅彦、多々良礼音、臼杵憲祐、高橋聡、金森平和、坂巻壽、中世古知昭、岡本真一郎. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

26) 当院で同種移植を複数回実施した 7 症例の検討. 木田理子、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会、平成 26 年 3 月 3 月 7-9 日、沖縄

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

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 11 施設に対して訪問施設監査を行った。倫理委員会対応状況を確認し、抽出された報告書の記載事項が原資料で裏付けることが出来るかどうかの確認を行った。倫理委員会書類は確認され、報告書の記載も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。

昨年度の監査で監査担当者が不足気味である実態がわかり、監査委員の増員を行なった。

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、訪問施設監査を行った。

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、登録症例から最大 15 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、比較的早期に監査体制に組み込むことを行った。

班会議の時に監査委員会からの報告を行い、共通して認められる漏れ、誤りに関して注意喚起を行った。

(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

【実施の監査】

平成 25 年度は、平成 26 年 2 月 8 日、14 日、21 日、28 日、3 月 1 日、7 日、8 日、14 日、15 日の計 9 日間に、11 施設の監査を行った。順に NTT 東日本病院、都立大塚病院、神戸大学附属病院、金沢医科大学附属病院、青森県立病院、埼玉医科大学埼玉総合医療センター(川越)、東京大学付属病院、一宮市立病院、公立陶生病院(一宮市立病院病院と同日)、自治医科大学埼玉医療センター、PL 病院であった。

8 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。3 施設では監査委員 2 名のみで行った。今回の施設のうち大多数の 10 施設は東京、大阪、名古屋圏であり、各施設の委員が主体として行った。

今回は、周辺施設への監査の依頼は行わなかったが、手順上は、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ることになっていた。

施設選択は試験参加施設のうち、CS11 (AML, MDS の新規発症例でのコホート研究)、AML209 (治療に対刷るゲノム変化を前方指摘に検討する研究) の登録症例の多い施設を選んだ。それぞれ計 15 例までの抽出を行った上で症例の記録データの確認を行った。

時間的は、電子カルテの操作法を施設の運営委員あるいは、施設の担当者に教わり、同時進行的あるいは、順番に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 1 時間半以内には終了した。

【倫理委員会対応状況】

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ることとされていた。しかしながら 1 施設では、委

員の引き継ぎ時に引き渡されておらず、書類の確認が出来なかった。

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連結不可能化を要求されることであったが、昨年のゲノム倫理指針の改正により、指摘施設は少なくなり、2 施設でのみ匿名連結化の操作がされていた。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施設が大部分であった。

【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が 1 施設で見つかった。カルテにはプロトコル症例との記載がされており、説明がされた証拠はあるのであるが、保管されていなかった。複数症例であったので系統的な逸脱と判断し、改善報告書を要求した。AML209 では、初発時の検体が遺伝子解析に使用することを目的に採取されるが骨髄であっても末梢血であっても、日常診療に用いる検体とは別に採取される。もちろん、そのためだけに骨髄穿刺、末梢血採取がされるわけではなく、その負担は最小にとどめられてはいるが、説明文書の保管が確認されないことは重大である。

同意なしに、通常の検査を装って骨髄採取、採血がされたことを否定できなくなるためこの施設は改善計画を提出してもらった。

検体同意日の確認できない同意書が 1 施設の 1 例でも見つかったが、系統的なものではなかった。

匿名化を要求されていた 2 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

AML209, CD11 では EFS, OAS がそれぞれ主たる観察項目である。診断日、再発日、生存あるいは死亡確認日が重要であるが、各施設により、記載が不正確な部分が確認されている。

診断日に関しては不正確になる要因は少ないが、それでも、骨髄穿刺を行った日を記載するのか、結果がわかった日を記載するかで数日のずれが生じ得る。事

実、今回の監査でも骨髓を鏡検した日に診断されたとして、登録された施設があった。当日に診断すれば、このような例はなかったはずであるが、グループ内でコンセンサスを得ておく必要がある。

再発日は、すべての施設で骨髓施行日となっていた。再発有無を確認する骨髓検査は、当日直ちに鏡検され、再発有無が確認されているものと考えられる。

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、今年度も昨年度の CS07 コホート研究に引き続き CS11 のコホート研究での症例監査の結果、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。CS11 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改善を促した。

3. CRF の記載

治療方法、量、回数は正確に記載されており、また、各症例の検査結果の数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものはほとんどなかった。

昨年までの治療研究での治療中の今までの計 81 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している（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、これらの治療中の数字の記載を要求しなかったこともあり、誤記は殆ど見られなくなった。

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、10 施設、2 施設で見つかった。すなわち今回の監査を行った 11 施設中、全症例で PS の数字そのものが記載確認出来たのは 1 施設だけであり、PS 記載がされていないことが判明した。

【プロトコール委員会などへの対応】

カルテに PS の記載がない例が多いこと、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た。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は 10 施設の新規希望があり、9 施設が承認され、1 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の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。今回は関東、関西、名古屋地区の監査施設が多かったため各地区の監査委員に依存する部分が多かった。メンバーの入れ替わりもあるため、そのため、この地区の監査委員が増強された。昨年など、航空路しか利用できない施設が多かった。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再度アナウンスする予定である。

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、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、各施設でプロトコルが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。来年度も引き続き各地域での監査を既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。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) Iriyama N, Kobayashi Y, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+CD15+CD34+HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol*. 2014. (Epub ahead of print)
- 2) Tamura S, Kobayashi Y, et al. Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. *Intern Med*. 52(17):1971-1975. 2013
- 3) Maeshima, A.M, Kobayashi Y, et al. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. *Hum Pathol*. 44:2529-2535. 2013

- 4) Abe S, Kobayashi Y, et al. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *JPN J Clin Oncol*. 43:917-922. 2013
- 5) Yanada M, Kobayashi Y, et al; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer*. 119(18):3326-33. 2013
- 6) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci*. 104:952-957. 2013

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

急性骨髄性白血病臨床試験に関する研究

分担研究者 清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授

研究要旨

急性骨髄性白血病（AML）において新たなバイオマーカー探索を行う後方視的および前方視的試験を実施した。JALSG-AML201登録症例197例において、網羅的遺伝子変異解析を実施し、8種類の遺伝子変異状態により、成人AML症例の寛解導入率、全生存率、無病生存率を3群に層別化可能であることを明らかにした。この結果を検証するために「染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究AML209-GS」試験を実施し、1433例の検体と臨床情報の集積を行った。分子病態に基づく個別化治療の有効性を評価する目的で、「成人core binding factor急性骨髄性白血病に対するシタラピン大量療法のKIT遺伝子型別反応性を評価する臨床第IV相試験CBF-AML209-KIT」試験および「FLT3/ITD変異陽性成人急性骨髄性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第II相試験AML209-FLT3-SCT」試験を実施し、それぞれ174例、35例の症例登録を得た。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病（AML）は臨床的にも生物学的にも多様な疾患であることから、分子病態に基づく予後層別化システムの構築と個別化治療法の確立が急務である。本研究では同一の臨床試験に登録されたAML症例の分子病態を網羅的に解析することにより、予後層別化可能な分子病態を後方視的に明らかにし、その結果を大規模コホートにより前方視的に実証することを目的とした。また、分子層別化に基づく個別化治療の有効性と安全性を臨床試験によって検証することを目的とした。

B. 研究方法

JALSG（日本成人白血病治療共同研究グループ）AML201試験に登録された197症例において、染色体核型、51種類の遺伝子における変異、11種類のキメラ遺伝子異常の有無を検索し、寛解導入率、長期予後に関係する分子異常を同定するとともに、分子層別化システムの確立を行った。

後方視的に構築された分子層別化システムを前方視的かつ大規模コホートで検証するために、分子疫学研究である、「染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究AML209-GS」試験を実施した。

染色体転座 t(8;21)あるいは inv(16)(p13.1q22) / t(16;16)を有するAML（CBF白血病）において、KIT遺伝子変異の有無による治療反応性の違いを解析するため「成人core binding factor急性骨髄性白血病に対するシタラピン大量療法のKIT遺伝子型別

反応性を評価する臨床第IV相試験 CBF-AML209-KIT」試験を実施した。またAMLの予後不良因子であることが明らかなFLT3/ITD変異における個別化治療の有用性を検証するために、「FLT3/ITD変異陽性成人急性骨髄性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第II相試験AML209-FLT3-SCT」試験を行った。

（倫理面への配慮）

AML201試験登録症例における網羅的遺伝子変異解析にあたっては、ゲノム指針に準拠し、関係施設の倫理委員会での承認と連結不可能匿名化を行った上で実施した。AML209GS、CBF-AML209-KIT、AML209-FLT3-SCT試験は、各参加施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得て、厚生労働省の臨床研究・疫学研究の倫理指針、およびゲノム指針に従って実施されている。臨床情報および検体の収集・保存においては、患者の同意を文書で得て、連結可能匿名化により個人情報の保護を行っている。また、臨床研究の概要ならびに参加施設名はJALSGホームページで公開している（<http://www.jalsg.jp/index.html>）。

C. 研究結果

AML201試験登録症例197例において網羅的遺伝子変異解析を行い、44種類の遺伝子に変異を認めることを明らかにした。このうち、RUNX

*I-RUNX1T1*または*CBFB-MYH11*キメラ遺伝子を有するCBF-AML、*NPM1*遺伝子変異、*CEBPA-D*変異が寛解達成に対する良好因子であり、*TP53*遺伝子変異が不良因子として抽出され、多変量解析の結果、*NPM1*遺伝子変異を有しないことおよび*TP53*遺伝子変異が独立した不良因子であることが明らかとなった(表1)。

Fisher's exact test

Mutations	CR rate (%)		P value
	Positive	Negative	
<i>NPM1</i>	97	78	0.0041
<i>CEBPA D-Mt.</i>	100	80	0.0273
<i>KIT</i>	96	79	0.0326
<i>RUNX1-RUNX1T1</i> or <i>CBFB-MYH11</i>	91	78	0.0409
<i>TP53</i>	14	84	0.0002

Multivariate analysis

Mutations	HR (95% CI)	P value
Wild- <i>NPM1</i>	96.206 (2.247-411.9)	<0.0001
<i>TP53</i> mutation	22.222 (1.597-333.3)	0.0172

表1. 寛解導入率に影響を与える遺伝子変異

また、全生存率に対しては、*FLT3-ITD*、*DNMT3A*、*TP53*、*MLL-PTD*、*RUNX1*遺伝子変異とCBF-AMLでないことが予後不良因子として抽出され、多変量解析の結果、*TP53*、*MLL-PTD*、*RUNX1*遺伝子変異とCBF-AMLでないことが独立した予後不良因子として同定された(表2)。

Univariate analysis

Mutations	HR (95% CI)	P value
<i>TP53</i>	15.167 (6.555-35.094)	<0.0001
<i>MLL-PTD</i>	3.782 (1.948-7.346)	<0.0001
Non CBF	2.786 (1.608-4.831)	0.0003
<i>RUNX1</i>	2.301 (1.278-4.146)	0.0055
<i>FLT3-ITD</i>	1.805 (2.247-4119)	0.0135
<i>DNMT3A</i>	1.696 (1.055-2.725)	0.0291

Multivariate analysis

Mutations	HR (95% CI)	P value
<i>TP53</i>	14.803 (6.259-35.009)	<0.0001
<i>MLL-PTD</i>	2.853 (1.4017-5.810)	0.0039
Non CBF	2.353 (1.342-4.132)	0.0028
<i>RUNX1</i>	1.965 (1.054-3.663)	0.0336

表2. 全生存率に対して予後不良の遺伝子変異

これら遺伝子変異解析結果をもとに、予後層別化システムの構築を行い、8種類の遺伝子変異の状態によりAMLの全生存率を3群に層別化可能であることを明らかにした(図1 A, B)。更にこの層別化システムにおいて、無病生存率、寛解導入率も層別化可

能であることを明らかにした(図1 C, D)。

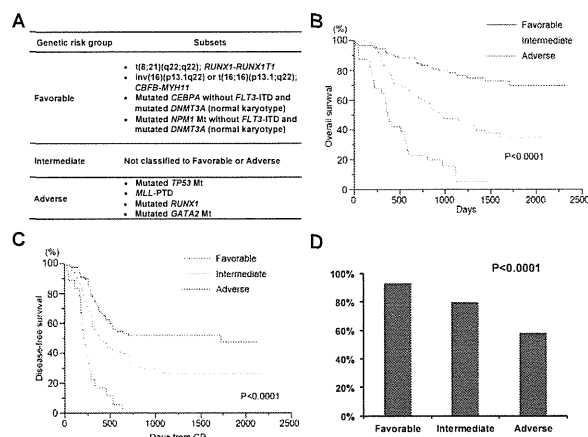


図1. 分子病態に基づく予後層別化システム

AML209GS試験は順調に登録が行われ、2014年1月末現在で1439例の登録が行われ、11種類のキメラ遺伝子スクリーニング検査と*FLT3/ITD*遺伝子変異検索を行い、残余検体の中央保管を行った(図2)。目標症例数(1500例)まで登録を継続し、遺伝子変異解析を順次施行するとともに、AML201試験の結果を検証中である。

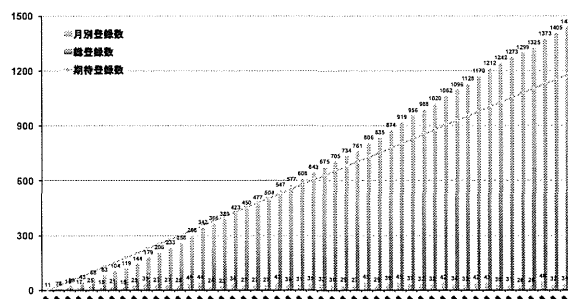


図2. AML209GS試験の登録状況

CBF-AML209-KIT試験では174例の登録が得られ、*KIT*遺伝子変異解析を実施した。プロトコールに規定されている中間解析を実施するために臨床データの固定化を実施中である。AML209-*FLT3-SCT*試験には35例の登録が得られ、目標症例数の達成に向けて登録継続中である。

D. 考察

AML201試験登録症例における網羅的遺伝子変異解析により、日本人成人AML症例における分子病態に基づく予後層別化システムを構築した。AMLの発症・進展に関与する多くの分子異常が同定されてきているが、個々の分子異常のみならず、それらを複合的に評価することにより、治療反応性、長期予後を予測する層別化システムを構築することが求められている。本

研究により、8種類の遺伝子編の状態によりAMLの予後を層別化することが可能であることが示されたが、今後更に大規模かつ前方向視的なコホートにより検証することが必要である。そのための1500例を対象としたAML209GS試験は極めて順調に症例登録と検体保存が施行されており、更に精細な予後層別化システムの構築に大きく寄与するものと期待される。また、分子病態に基づく個別化治療の検証試験も順調に進行しており、本邦における個別化療法の有用性と安全性の評価がえられることが期待できる。

E. 結論

日本人成人AML症例における分子病態に基づく予後層別化システムを構築した。この結果を更に詳細に検証するための前向き分子疫学研究AML209GS試験ならびに分子層別化システムに基づく個別化治療を検証するCBF-AML209-KIT試験、AML209-FLT3-SCT試験を実施し、順調な症例登録を得た。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S and Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014 Feb 3. doi: 10.1038/leu.2014.55. [Epub ahead of print].
2. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci*. 2014; 105: 97-104.
3. Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-

positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. *Cancer Sci*. 2014; 105: 35-43.

4. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013 Sep 26. doi: 10.1038/leu.2013.278. [Epub ahead of print]
 5. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci*. 2013; 104: 1339-45.
 6. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer*. 2013; 119: 3326-33.
 7. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2013; 97: 717-25.
 8. Kiyoi H. Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies. *Int J Hematol*. 2013; 97: 681-2.
2. 学会発表
1. 鈴木弘太郎、清井仁、直江知樹他 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第11回日本臨床腫瘍学会学術集会（仙台市）2013年8月
 2. Hitoshi Kiyoi. Prognostic impacts and clonal heterogeneity of recurrently identified

mutations in AML. XXVI Symposium International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. TORINO, LINGOTTO CONFERENCE CENTER, SEPTEMBER 11-14, 2013. (招待講演)

3. 木原里香、清井仁「IDH2変異は必ずしも急性骨髄性白血病発生の初期イベントではない」第72回日本癌学会学術総会（横浜市）2013年10月
4. 木原里香、清井仁、直江知樹他「急性骨髄性白血病の病勢進行におけるクローン多様性および進化」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
5. 鈴木弘太郎、清井仁「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
6. 加藤貴大、清井仁、直江知樹他「Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on same allele in AML」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
7. 陳昉里、清井仁、直江知樹他「正常及び変異FLT3共発現細胞の細胞増殖及びFLT3阻害剤効果に対するFLの抑制効果」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

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

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な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。臨床試験のデータの質管理が厳しく問われるようになってきており、その質管理の効率性を踏まえて検討した。

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な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、中央モニタリングにおける質と効率性に関する解説を行った。

B. 研究方法

臨床試験の品質管理していくために、モニタリングは重要な役割を担う。監査が研究/データ管理部門とは独立した第3者が行う品質保証的役割を担うのに対して、モニタリングはデータセンター/研究グループが中心になり実施する品質管理である。この、特に中央モニタリング（データセンター内で実施するモニタリング）に関してその質と効率性に関する検討を行った。

C. 研究結果

1. 患者・調査票集積状況の管理

患者登録および調査票提出状況の管理およびレビューを実施する。患者登録に関しては、患者登録ペースと予測ペースを比較し、予測ペースに比べて集積スピードが遅い場合には、その理由の調査・検討を実施する。施設別登録件数の集計などが効果ある場合がある。これらの状況をふまえ、研究者が登録キャンペーンを積極的に実施する必要がある。調査票が予定通り集積されているかの注意深い確認も重要である。施設別調査票提出状況、あるいは調査票督促回数集計なども管理に効果的である。

2. 対象の確認

臨床試験においては、適格基準・除外基準で厳格に規定された対象において、介入の安全性・効果を検証する。そのため、対象の確認は重要な質管理の

ひとつである。中央モニタリング時には、誤登録、重複登録のチェック、登録時の背景因子集計、治療前調査票データを用いて適格性の再確認を実施する。プロトコール・調査票からチェックリストを作成し、リストに従った登録全症例の確認を行う。チェック項目数と登録症例数によるが、通常の方法管理を行いつつ行う場合には約 2 週間の作業時間を見積もることが多い。5%未満であることが多いが、登録後不適格判明症例がここで確認される。

3. 安全性情報（毒性情報）の確認

調査票で収集した治療関連毒性情報の集計を実施する。調査票毒性情報の入力、問い合わせとクリーニングが順調に出来ていればスムーズに実施できる。このほかに、有害事象報告例のまとめ、すなわち有害事象報告と研究代表者・効果安全性評価委員とのやりとり記録の整理を実施する。有害事象は 1 例 1 例事象が起こった際に審議、判断がなされるが、まとめて確認を行うというステップも重要である。他に、プロトコール中止例のまとめを実施する。

4. プロトコール逸脱の確認

治療介入、あるいは検査（評価、効果判定における）でのプロトコールで規定された治療方法や検査方法、日程と調査票報告情報を比べた上で、逸脱の確認を実施する。治療介入の確認では、体表面積計算、薬剤投与量、薬剤投与スケジュールの確認を実施する。この確認には多大な労力が必要となる。これまでの経験では、極端なデータは問い合わせにより誤記載であったものが多く、臨床的妥当な逸脱、あるいは逸脱ではなく、違反とレビューされたものは極めてまれであった。検査（評価、効果判定）の確認では、評価項目の確認とチェックリストの作成時には医師が関与することが多くの場合必要となる。評価方法が複雑なものは、調査票の主治医による効果判定とレビュー結果が異なることも認められ、最終解析前には必須である。

D. 考察

多くの場合、臨床試験参加医師にとって、データセンターはうるさい存在となる。しかし、臨床試験のデータの質管理が厳しく問われるようになってきており、その質管理の重要性を具体的な方法と効率性を踏まえて解説することにより、サイト側での

質の向上を図っていくことも可能である。

E. 結論

試験デザインやその背景となる統計学的事項、あるいは質の高いデータ管理の方法や重要性に関して、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、研究の質を上げていくことが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H. and Kodera Y: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014 (in press)
2. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013 ;121(16):3095-102.
3. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98(5):814-22.
4. Mizuno H, Sawa M, Yanada M, Shirahata M, Watanabe M, Kato T, Nagai H, Ozawa Y,

Morishita T, Tsuzuki M, Goto E, Tsujimura A, Suzuki R, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study. *Int J Hematol*. 2013 ;98(2):231-6

5. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S. Double-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning for Patients with Hematologic Malignancies: A Multicenter Phase II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):812-9.

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

成人難治性白血病としての高齢者白血病に対する治療法の確立

研究分担者 伊藤 良和 東京医科大学医学部 准教授

研究要旨

高齢者の急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)は予後不良であり、治療成績の向上が急務である。生存率を改善するためには、寛解導入後の寛解期間を少しでも延長する工夫が必要である。実態の把握のために参加施設に対するアンケート調査を行い、文献的考察を加えた上で検討を行った。そして、化学療法の薬剤量を非高齢成人と同程度まで増量すること、DNA 脱メチル化薬による維持療法などが、上記結果を期待できる方法であると考えられた。

A. 研究目的

高齢者の急性骨髄性白血病(AML)に対する標準治療は確立していない。非高齢成人より減量した多剤併用化学療法を行うことが多いが、長期生存は10～25%程度である。

既報における高齢者（60歳以上）を対象とした多施設共同前向き研究では、既存治療薬の増量の検討、新規治療薬による地固め療法の検討、新規治療薬の初期治療効果の検討、gemtuzumab ozogamicin (GO)と化学療法の併用効果の検討、化学療法中の個別的な抗腫瘍薬増量の検証などが行われた。しかし、GO併用化学療法を除いて、既存の治療成績を上回る方法の開発には到っていない。GO併用化学療法に関する複数の研究では、その効果に対する見解が分かれており、慎重な対応が求められる。この現状を改善するために、高齢者治療のあり方について検討し、立案を行った。

B. 研究方法

我が国の非高齢成人（65歳未満）に対する試験として、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)のAML201試験がある。この試験では完全寛解率が79～80%、5年全生存率が56～58%であった。一方、65歳以上80歳未満を対象としたGML200試験では、完全寛解率が60～64%、4年全生存率は17～18%であった。

高齢者の問題点は低い生存率であるが、寛解後1年以内の再発がその原因と考えられる。したがって、寛解後の再発防止対策が高齢者治療の課題と言える。

そこで、再発に到る原因の検討を行った。推測されるのは、初期治療強度の減弱、治療強度上昇が有害事象増加を招き継続困難となること、再発防止策としての造血幹細胞移植(SCT)が標準的でないことなどが挙げられる。これらより、高齢者の治療成績改善には、初期治療の強度を一定レベルに保つこと、SCTに代わる再発防止対策の検討が必要である。

そこで、初期の治療強度の問題をさらに検討した。高齢者治療では、本邦では加齢に伴う薬物の忍容性低下を懸念して、非高齢成人より強度を減弱した化学療法を用いることが多く、GML200試験の治療強度も海外に比べ弱い。海外での標準量よりさらにdaunorubicinを増量しても65歳で高い生存率を得ることはできなかった。日本人の平均寿命は海外のそれより長いこと、GML200試験の成績はそれほど良好でないことなどを考慮すれば、本邦における薬剤量を増量し、非高齢成人に近い用量での治療がより深い寛解を得ることにつながる可能性がある。そこで、寛解導入時および地固め療法時の標準治療群の治療強度をGML200試験より増加することを立案した。

次に、薬剤の種類の違いについて検討した。GML200 試験では enocitabine (BHAC)を用いているが、非高齢成人では、Ara-C を用いることが標準となっている。高齢者における Ara-C の優越性は不明であるが、JALSG 参加施設を対象にアンケートを実施し実態を調査した。

次に、高齢者の再発防止対策についても検討した。AML に対し、通常の化学療法のみで治癒を目指すことには限界がある。非高齢成人では寛解後の同種 SCT により再発を防止し、生存率の改善につながっていると考えられる。高齢者に対する同種 SCT の是非については結論が得られていない。そこで、アンケート調査で同種 SCT の適用年齢上限についての各施設の考えを尋ねることとした。

SCT 以外の再発防止対策についても検討を行った。DNA 脱メチル化薬である azacitidine (AZA)は MDS に対する治療の報告が多いが、AML に対する報告も散見される。化学療法による寛解後の再発が多いことが問題であり、地固め療法後に AZA による維持療法を導入することで、再発を減らす、または遅らせることが期待できるかどうかを検討した。

倫理面への配慮として、研究対象者に対する説明を行い、同意を得ることは当然である。有効性、安全性の検討に加え健康保険診療としての適否も検討する必要がある。計画の段階で JALSG における独自のプロトコル審査を行う。現在は審査のプロセスが進行中である。また、各施設における倫理審査も実施前に必須とし、承認を得た上で所定の手続を行うこととする。

C. 研究結果

まず、初期の治療強度の問題について記す。海外の研究結果で 65 歳以上の高齢者に対する薬剤増量で生存率の改善はみられない。しかし、GML200 試験での薬剤用量は海外の標準量より少ない。JALSG 参加施設のアンケート調査では、寛解導入療法で約 35%、地固め療法で約 58%の施設で、非高齢成人に近い強度の化学療法が行われていた。したがって、海外に近い用量に設定した治療を計画す

ることがより深い寛解を得ることにつながる可能性がある」と結論づけた。

薬剤の種類の違いについて記す。アンケート調査では、Ara-C を使用している施設が BHAC を使用している施設より多かった (79% vs 12%)。高齢者における Ara-C の優越性は証明されているとは言えないが、使用実態を反映した治療計画が望ましく、登録推進につながると結論した。

次に高齢者の再発防止対策について記す。アンケート調査では、同種 SCT の適用年齢上限を 65 歳と考えている施設が約 61%と最多であった。したがって、SCT を含んだプロトコル作成は時期尚早と結論づけた。一方、AZA 治療は高齢者 AML に対する単剤の初期治療として十分な寛解率、生存率を得られていない。地固め療法後に維持療法として導入する試みが報告として散見されることから、再発を減らす、または遅らせることが期待される。したがって、AZA 維持療法を含んだ治療法を計画することは意義あるものと結論づけた。

D. 考察

前述のように、化学療法の増量と維持療法の工夫は、いずれも既存の化学療法の成績を上回る可能性があるが、どちらかの優劣はついていない。また、どちらか一方を試験治療群として、既存の化学療法との比較をする第 III 相試験を行うことも時期尚早と考えられた。以上のことから、これら 2 つの治療群によるランダム化第 II 相試験を立案することにより、将来の第 III 相試験における試験治療群決定に貢献できると思われた。

E. 結論

予後不良である高齢者 AML に対して、生存率を改善する治療法を開発するためには、複数の方法が考えられる。どの治療法が優れているかを明らかにするために、多くの疑問を一つずつ解決していくステップが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

伊藤良和：高齢者急性骨髄性白血病治療