

2013/4037A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する
標準治療の確立および予後マーカー探索の研究に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮崎 泰司

平成26(2014)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する
標準治療の確立および予後マーカー探索の研究に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮崎 泰司

平成26(2014)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に対する標準治療の確立 および予後マーカー探索の研究に関する研究	1
長崎大学原爆後障害医療研究所	宮崎泰司
II. 分担研究報告	
1. 全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に対する標準治療の確立 および予後マーカー探索の研究	6
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科	小林幸夫
2. 二次性MDS/AMLに関する研究	11
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	清井 仁
3. 高リスク骨髓異形成症候群における遺伝子変異解析	14
筑波大学医学医療系	千葉 滋
4. JALSG参加施設に新たに発生する全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(前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11	17
NTT東日本関東病院 血液内科	臼杵憲祐
5. 臨床研究データの収集とその品質保証に関する研究	26
金沢大学医薬保健研究域保健学系	大竹茂樹
6. 骨髓異形成症候群のAzacitidine耐性機序をもたらす遺伝子異常 に関する研究	31
東京大学医学系研究科	南谷泰仁
7. 全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群症例の臨床的特徴 に関する研究	33
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	本田純久
8. 全例登録を基盤とした高リスク骨髓異形成症候群に対する標準治療の確立 および予後マーカー探索の研究	37
浜松医科大学付属病院	竹下明裕
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	64

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立
および予後マーカー探索の研究に関する研究

研究代表者 宮崎 泰司 長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

研究要旨

研究施設で新たに診断される全ての急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病に関して 122 施設が参加して全例登録研究を行い、それを基盤として高リスク MDS を対象としたアザシチジンの投与法に関する臨床第Ⅲ相試験を実施した。第Ⅲ相試験には現在 62 施設が参加している。症例登録、データ入力システム、症例からの検体収集システムも整い登録症例が蓄積されつつある。一部では遺伝子異常に関する検討がなされ、新たにコピー数異常が同定された。これに加えて二次性造血器腫瘍の調査準備が進んでいる。また、アザシチジンの耐性化に関する検討、治療を受けた急性前骨髄球性白血病の研究登録例からの二次性造血器腫瘍の発生に関する検討も実施した。更に、アザシチジン認可以前の高リスク MDS 症例の予後についても検討し、化学療法、移植療法を受けた例の生存を解析した。

分担研究者

小林 幸夫	国立がん研究センター中央 病院・外来医長
清井 仁	名古屋大学大学院医学系研 究科・准教授
千葉 滋	筑波大学医学医療系・教授
臼杵 憲祐	NTT 東日本関東病院・部長
大竹 茂樹	金沢大学医薬保健研究域保 健学系・教授
南谷 泰仁	東京大学医学系研究科・特 任講師
本田 純久	長崎大学大学院医歯薬学総 合研究科・教授
竹下 明裕	浜松医科大学医学部・病院 教授

化学療法による治癒は望めない。治癒をもたらす唯一の治療法として同種造血幹細胞移植があるが、年齢などによりほとんどの例は実施不可能である。アザシチジン（AZA）は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤であり、従って現状では AZA によって大多数の例が治療を受けることになる。しかし、AZA の最適投与法は世界的にも確立されていない。国内では、著しい高齢化に伴う患者数の増加や、固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS も増加する中、AZA による標準治療確立と治療反応予測因子、予後因子の探索が急がれる。本研究の目的は、第Ⅲ相臨床試験による高リスク骨髄異形成症候群（MDS）に対するアザシチジン（AZA）標準投与法の確立ならびに予後マーカーの探索である。本疾患は高齢者に多く、生存期間中央値が 1 年程の予後不良な造血器腫瘍で、化学療法での治癒は望めない。AZA は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤だが最適投与法は世界的にも確立

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く発症し、生存期間中央値が 1 年程の極めて予後不良の造血器腫瘍だが、初発急性白血病と異なり

されていない。国内の著しい高齢化や固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS 増加で患者数が増加する中、AZA による標準治療確立が急がれる。本研究では同時に（１）参加施設で診断される全 MDS の前向き登録試験、（２）腫瘍細胞の分子異常に基づく AZA 治療効果予測の探索的研究、（３）二次性 MDS の調査研究による総合的な MDS の研究を目的とする。

B. 研究方法

本研究は Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) と連携して展開する。高リスク MDS を含めた全例登録研究 (CS11 研究) と平行して AZA 投与法に関する無作為比較試験 (MDS212 試験) を実施する。MDS212 試験では患者試料を採取し、腫瘍細胞の分子異常と AZA 治療成績の関連を検討する。以前の高リスク MDS 全例登録研究 CS07 研究では AZA 認可前的高リスク MDS 症例が登録されており、その治療実態並びに予後解析を行う。CS07 および CS11 研究から二次性 MDS 症例を抽出し、詳細な調査を行う。収集された検体を用いた遺伝子解析を実施する。臨床試験ではセントラルモニタリングを、研究組織として選択した施設を対象に施設監査を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究の計画書は JALSG プロトコル審査委員会で審査され、実施施設は「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り倫理委員会の審議と施設長の承認を得て実施されている。試験は JALSG データセンターによってモニタリングされ、JALSG 施設審査・監査委員会によって監査される。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から参加施設で新たに診断される急性骨髄性白血病 (AML)、MDS 症例登録を開始し、現在、122 施設が施設登録し、2753 例が登録されている。登録開始後 2 年 3 ヶ月の時点のモニタリングでは、*de novo* の症例は 2282 例 (83%)、

治療関連 AML/MDS 248 例 (9%)、造血異常が先行するものは 223 例 (8%) であった。AML が MDS よりも 1.4 倍多く、従来の報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40% を占め、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 が AML の 8 割を占めた。MDS では、RA/RARS と RAEB-1/2 がほぼ同数であり、JALSG 参加施設では従来の欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。生存について記入のあった例の中で、死亡例が 35% であり、生存例のうち 52% は非寛解であった。予想を上回る登録の進捗状況を鑑み、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を副次的評価項目として新たに加えて継続している。

この中で高リスク MDS に対する AZA 投与法に関する臨床第Ⅲ相試験 (MDS212 試験) を実施しているが、症例登録用のプログラムに加えて、データ入力 (CRF 登録) 用のプログラムを開発・稼働させた。さらにデータモニタリング用のプログラムを開発し、運用を開始することにより登録されたデータのセントラルモニタリングによる品質保証業務を可能とした。

症例登録は順調に行われており、平成 26 年 3 月末までに 45 例が登録された。その内訳は、年齢 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後の症例集積が期待される。

MDS212 試験では貴重な患者検体を収集、保存している。そのため民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付等についてシステムを構築し、それを用いて試験が順調に進んでいる。また、京都大学・小川誠司教授らと共同で、骨髓異形成症候群における遺伝子変異解析研究を推進し、多数のコヒーシン複合体蛋白をコードする遺伝子に変異が集積していることを見出した。MDS212 研究に関連して、AZA 治療抵抗性と関連する遺伝子異常を

エクソーム解析によって探索しており、現在候補遺伝子が 14 個挙がってきている。

こうした検討に加えて JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。こうした実態調査から化学療法が広くなされる現時点での二次性造血器腫瘍の実像が明らかになると期待される。さらに、急性前骨髄球性白血病 (APL97) 研究における二次性 APL の解析を行ったところ、全体の 3.3% が二次性 APL であった。また APL に対する治療後には 283 例中 11 例 (3.9%) で二次性の造血障害が発症していた。

D. 考察

本研究によって本邦の AML、MDS の全体像が明らかになると共に、高リスク MDS に対する至適 AZA 投与法が確立されると期待される。同時に高リスク MDS の実臨床における生存、治療の実態が示されることになる。こうした試みはこれまでに国内にはなく、重要な臨床情報が提供できると期待される。さらに、世界的に多数の MDS 関連遺伝子異常が報告される中、この分野における本邦の貢献は極めて大きい。今後 AZA 治療成績に関連する分子病態が検討される予定であり、それに基づく治療層別化の可能性が探索できることになる。こうした情報は、難治性造血器腫瘍である高リスク MDS の標準治療確立に寄与するばかりでなく将来の治療戦略展開にも役立つものである。

また、近年、固形がんに対する化学療法の進歩に伴って増加が懸念される二次性造血器腫瘍の実態を明らかにして行くことは、がん治療全体に対して重要な情報を提供することになる。

E. 結論

施設で診断される AML、MDS 全例登録を基盤とし

た高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立のための研究を推進しており、試験の体制が整備されて症例が登録されている。また、二次性造血器腫瘍の研究、患者検体を用いたゲノム研究についても準備が進んでいる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y : Correlation between the low marrow blast cutpoint and WHO classification for myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 90(1):79-80,2013
2. Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K. : Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int.* 63(3):141-149, 2013
3. 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(13) : 9457-9467, 2013
4. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K. : The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 179(3):361-382, 2013
5. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. : Distinct Clinical Features of

- Infectious Complications in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis in the Nagasaki Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19(4) : 607-615, 2013.
6. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y : Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol.* 97(4):485-490, 2013
 7. 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* 121(16) : 3095-3102, 2013
 8. Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y. : Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood.* 121(21):4428-4430, 2013
 9. 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.* 54(7) : 1450-1458, 2013
 10. Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M : Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With Refractory Anemia According to the FAB Classification. *Am J Clin Pathol.* 140(2):253-257. 2013
 11. 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.* 48(8):1077-1083, 2013
 12. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. : CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res.*;37(9):1021-1026. 2013
 13. 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; for the 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) : 3326-3333, 2013.
 14. 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; the Japan Adult Leukemia Study Group. : Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. Cancer Sci 104(10):1339-1345, 2013.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立および予後マーカー探索の研究

研究分担者 小林幸夫 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科 外来医長

研究要旨

多施設共同臨床研究の質を向上させるために 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。

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

B. 研究方法

JALSG 内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え、監査を行う。平成 16 年 1 月から監査を開始し手順書を作成。それにしたがって、訪問施設監査を行ない、そこで得られた情報を研究事務局に還元した。また、研究の実施体制に対する監査も行い、必要に応じ、研究計画の修正の検討を指示した。

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

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

監査対象症例は治療プロトコー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、説明同意文書その他のほかの資料を準備する。監査時の不明点に答えられる医師あるいは CRC が監査に立ち会うこととした。

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

報告は、施設長、データマネジメント委員会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。監査で確

認する個別データは監査前に各施設へ連絡してデータの整合性を確認したものであり、固定されたものを用いた。

現参加施設に対しては、以上のような監査体制で質の保証を得ることが可能であるが、新規参加希望施設に関しては、施設審査小委員会への自己申告書類審査だけで受け入れていたのを改め、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。

研究事務局の研究体制に対する監査に対しては、臨床研究の指針に完全に適合するよう、次回改定時に修正を行うべき点を指摘した。

(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 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つても末梢血であつても、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髓採取、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、骨髓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（p02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、事務局などへの対応】

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。

臨床研究の指針に完全に合致するように提案を行った。計画書で追加した主な部分は、1. 補償、2. 遺伝カウンセリング、3. 遺伝子解析の結果の開示。4. COI記載である。

1の補償に関しては、通常の診療と同様に病状に

応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金、各種手当など経済的な補償は行わないことが追記された。

2. 遺伝カウンセリングは、結果の開示がないので原則行われないこととしているが偶発的な、遺伝子異常が知られたときの対応を記載した。

3. 遺伝子解析の結果の開示はただし、偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあることの記載が加わった。

4. COI は NPO 法人の JALSG として、本研究に資金を提供する「NPO 法人 成人白血病治療共同研究支援機構」の運営資金は、複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存していない」との記載がされた。

【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、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。来年度も引き続き各地域での監査を既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。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

なし

- 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

2. 学会発表

3. その他

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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

二次性 MDS/AML に関する研究

研究分担者 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

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚労省白血病班（上田班）において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われていない。JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。

A. 研究目的

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚労省白血病班（上田班）において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われていない。本研究では日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげるために、試料収集の体制整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

JALSG で実施されている CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、その CRF より一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータを抽出し集積を行うと同時に固定化を行う。CRF より十分な情報が得られない場合には、個別にアンケート調査を実施する。

（倫理面への配慮）

JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 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、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

JALSG CS-07 試験では 2866 例中 197 例 (6.9%)、CS-11 試験では 2529 例中 235 例 (9.3%) の二次性 MDS または AML 症例の登録があり、AML209GS 試験では 1491 例中 71 例 (4.8%) の二次性 AML 症例の登録が確認された。AML209GS 試験登録例には CS-07、CS-11 試験との重複登録例が存在するが、過去の JALSG 試験登録例において 300～400 例の二次性 MDS または AML 症例が存在することが確認された。今後、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータを個々の症例 CRF より抽出するとともに臨床像と

の相関性、分子生物学的特徴につき解析を進める予定である。

D. 考察

JALSG で実施されている疫学研究登録症例から、5395 例の MDS/AML 症例のうち、432 例 (8%) が発症前に一次腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けている二次性 MDS/AML であることが明らかとなった。今後実施される詳細な解析により、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることが期待される。日本での前回の調査から 20 年以上経過し、新規抗がん剤、分子標的薬、放射線療法など悪性疾患に対する治療状況は大きく変貌しており、改めて日本における治療関連骨髄系腫瘍の実態と病態解析を行う意義は高いと考えられる。

E. 結論

JALSG で実施されている疫学研究登録症例から、5395 例の MDS/AML 症例のうち、432 例 (8%) が発症前に一次腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けている二次性 MDS/AML であることが明らかとなった。

F. 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**. 2014; 28: 426-428.
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. Kiyoi H. 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
- G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
該当無し。
 2. 実用新案登録
該当無し。
 3. その他
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

高リスク骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析

研究分担者 千葉 滋 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨

登録が進んでいる臨床試験「高リスク成人骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン投与方法に関する臨床第Ⅲ相試験－検体集積事業に基づく遺伝子解析研究を含む－ JALSG MDS212 study および厚生労働科学研究費補助金による検体集積事業との合同研究－ JALSG MDS212 Study (MDS212)－」（以下 JALSG MDS212）の計画作成にあたり、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付等について構築したシステムを用いて試験が順調にスタートした。また、京都大学・小川誠司教授らと共同で、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析研究を推進し、多数のコヒーシン複合体蛋白をコードする遺伝子に変異が集積していることを見出した。

A. 研究目的

JALSG MDS212 試験において、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付について構築したシステムを用いて上記臨床試験を開始する。また、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析を推進する。

B. 研究方法

民間企業として選択された三菱化学メディエンスとの協議を進め、検体収集の流れとその後の検体の流れについて検討し、試験スタート後は問題点を抽出する。また、過去に骨髄異形成症候群サンプルを用いて行われた全エクソン解析結果を再検討し、新たに変異が集積する遺伝子を同定する。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して行う。

C. 研究結果

三菱化学メディエンスと協議を重ねて検体の流

れを確定し、臨床試験をスタートした。検体収集、調整・保存、付随研究施行施設へのサンプル送付はいずれも概ね順調に進んだ。一部検体量が不足していたケースでは、その都度適切な保存方法等を三菱化学メディエンスに指示することで、問題なく進んだ。一方、骨髄異形成症候群の遺伝子解析では、18/224（8%）でコヒーシン複合体構成要素の遺伝子に遺伝子変異が生じていることを見出した。これらの遺伝子変異は相互排他的に生じていた。

D. 考察

JALSG MDS212 試験において、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付は順調に進むことが証明された。骨髄異形成症候群でコヒーシン複合体構成要素遺伝子に排他的に遺伝子異常が生じていたことから、コヒーシン複合体が骨髄異形成症候群で重要な役割を演じていることが示唆された。また、本複合体構成要素の2つ以上に障害が生じると、細胞が生存できないことが示唆された。

E. 結論

臨床試験に付随する検体収集と解析において、民間企業を利用した検体収集システムが機能することが確認された。骨髓異形成症候群の8%で、コヒーシン複合体構成要素遺伝子に相互排他的に遺伝子異常が生じていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 46(2):171-175, 2014
- (2) Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol* 98(3):319-322, 2013
- (3) Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet* 45(10):1232-1237, 2013

2. 学会発表

- (1) Hideki Makishima, Thomas LaFramboise, Bartlomiej P Przychodzen, Kenichi Yoshida, Matthew Ruffalo, Inés Gómez-Seguí, Holleh D Husseinazadeh, Yuichi Shiraishi, Masashi Sanada, Yasunobu Nagata, Yusuke Sato, Aiko Sato-Otsubo, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Tsuyoshi Nakamaki, Wolf-Karsten Hofmann, Shuichi Miyawaki, Lee-Yung Shih, Shigeru Chiba, Satoru Miyano, Naoko Hosono, Chantana Polprasert, Swapna Thota, Brittney Dienes, Kathryn M Guinta, Yogen Sauntharajah, Mikkael A. Sekeres, Seishi Ogawa, Jaroslaw P. Maciejewski. Clinical “MUTATOME” Of Myelodysplastic Syndrome; Comparison To Primary Acute Myelogenous Leukemia. The American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, 2013/12/7-10, New Orleans, LA, USA
- (2) Naoshi Obara, Shigeru Chiba, Kohei Hosokawa, Chiharu Sugimori, Masaki Yamamoto, Hideyoshi Noji, Yuji Yonemura, Yoshihiko Nakamura, Kiyoshi Ando, Tatsuya Kawaguchi, Tsutomu Shichishima, Haruhiko Ninomiya, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Shinji Nakao. Baseline Assessment Of GPI-Anchored Protein Deficient Blood Cells In Patients With Bone Marrow Failure (The OPTIMA study). The American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, 2013/12/7-10, New Orleans, LA, USA
- (3) Tatsuhiko Sakamoto, Naoshi Obara, Masanori Seki, Naoki Kurita, Yasuhisa Yokoyama, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kazumi Suzukawa, Yuiichi Hasegawa, Shigeru Chiba. Impact of cyclosporine A on renal function under the combined use of deferasirox. 第75回日本血液学会学術集会, 2013/10/11-13, 札幌
- (4) 榎並輝和, 坂田(柳元)麻実子, 浅部幸紹, 三宅康行, 世良田聡, 仲 哲治, 武藤秀治, 錦井秀和, 横山泰久, 小原 直, 鈴川和己, 千葉 滋.

TET2 は O-linked N-acetylglucosamine Transferase
と結合し、その機能を制御する. 第 72 回日本癌学
会学術総会, 2013/10/3-5, 横浜

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

T 細胞リンパ腫の検出方法 (特願 2013-96582)

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

JALSG 参加施設に新たに発生する全 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(前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11

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 症例を対象とした観察研究である。平成 23 年 8 月から症例登録を開始し、現在、122 施設が施設登録し、2753 例が登録されている。登録開始後 2 年 3 ヶ月の時点のモニタリングでは、de novo の症例は 2282 例（83%）、治療関連 AML/MDS 248 例（9%）、造血異常が先行するものは 223 例（8%）であった。AML が MDS よりも 1.4 倍多く、従来の報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40%を占め、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 が AML の 8 割を占めた。MDS では、RA/RARS と RAEB-1/2 がほぼ同数であり、従来の欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。生存について記入のあった例の中で、死亡例が 35%であり、生存例のうち 52%は非寛解であった。予想を上回る登録の進捗状況を鑑み、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を副次的評価項目として新たに加えた。目標症例数は 4980 例、登録期間は 3 年 7 ヶ月、登録締め切りは 2015 年 3 月末日の予定である。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態が示されつつある。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