

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

臨床研究データの収集とその品質保証に関する研究

研究分担者 大竹 茂樹 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

研究要旨

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、今後順調に症例登録が行われると思われる。

A．研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）の中でも、高齢者に多く、生存期間の中央値が 1 年程度と予後不良な高リスク群（RAEB-1 および RAEB-2）に対する治療は、困難を極め標準的な化学療法は確立していない。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だが、最適投与法は世界的にも確立されていない。

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 による標準治療法の確立と治療反応予測因子、予後因子の探索が急がれている。

本研究の目的は、第 III 相臨床試験による高リスク MDS に対する AZA の標準投与法の確立ならびに予後マーカーの探索であるが、分担者の役割は、臨床研究データの収集をスムーズに行うシステムを開発・運用し、研究成果の品質保証を担保することである。

B．研究方法

本研究では、JALSG 参加施設で診断される全 MDS の前向き登録試験（CS-11 研究）を同時に行っており、この研究のデータ登録のシステムは既に完成し運用している。これに加えて、新たに本研究（MDS212 研究）用にデータベースを作成し、これにインターネット経由で症例登録およびデータ入力可能な web application を開発した。また、品質保証の第一段階として、この web application にクライアントサイドで動作する「論理チェック機能」を付加し、データ入力時の誤入力を可能な限り防止するように工夫した。さらに、登録されたデータのセントラルモニタリング用の機能を追加し、品質保証の第二段階をスタートさせた。

これにより、本研究で同時に実施される 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、 二次性 MDS の調査研究に関するデータも取得できることとなった。

（倫理面への配慮）

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（1964 年、以後の改訂を含む）疫学研究

の倫理指針、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。

研究への参加は、当該施設の倫理委員会の審査を経て、その承認証を本分担研究者（大竹茂樹）に送付することにより可能となる。承認証を提出した施設のみが、データベースにアクセスできる様にセキュリティ管理を行っている。

CS-11 研究は治療介入を一切行わない「観察研究」であるため、「疫学研究の倫理指針」に従い当該施設の倫理委員会等の承認と施設の長の許可が得られれば、患者個人に対しての同意取得は必ずしも行っていない。ただし、当該施設と JALSG ホームページ上で、研究が実施されていること、その意義、目的、方法、試験不参加の表明方法、研究参加施設、連絡先を公開している。

MDS212 研究は介入を伴う「臨床試験」であるため、担当医は当該施設の倫理委員会等で承認が得られている説明文書を患者本人に渡し、起こりうる危険や不利益などを含めて試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得て試験への登録を行っている。同意撤回の自由、中断の自由についても十分に説明している。

臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で連結可能匿名化を行うことにより、個々の研究・検査実施機関および JALSG データセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保している。本研究で収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接患者を同定できるもの(氏名、生年月日、住所など)は含まれていない。

本研究における情報管理責任者は本分担研究者である。本研究に伴って収集される情報には個人情報は含まれていないが、施錠されたサーバー室に設置されたパスワード保護されたサー

バーにデータが保存されている。研究結果の公表は、国際学術雑誌に発表予定であり、データは集団として報告されるので個人情報に関わるデータは公表されない。

C．研究結果

Data Base は Mac mini Server (Apple Japan 社、東京) 上に FileMaker Server (ファイルメーカー社、東京) を用いて構築した。Web application は XSLT (Extensible Stylesheet Language Transformations) または PHP (Hypertext Preprocessor) で記述し、入力されたデータはクライアントサイド (client side) で Java Script による論理チェックを行った上で、サーバーに送るように設計した。

データベースへのアクセスは、FileMaker が提供するセキュリティシステムで管理され、アクセス ID (施設固有 ID) とパスワードで認証される。通信の安全性は hypertext transfer protocol secure (https) により確保されている。

登録番号 (症例番号) および遺伝子検査番号の付番は、FileMaker の機能を利用してサーバーサイド (server side) で行われる。無作為割り付け (randomization) も、データベースの計算機能を工夫し、層別化を併用した置換ブロック (permuted blocks design with stratification) 法を実施して、自動的に割り付けすることを可能とした。

入力された結果は、e-mail で任意の宛先に通知することも可能である。症例登録と同時に、参加施設、データセンターおよび遺伝子検査のための検体を提出する外注の検査機関への通知が自動的に行われる。

データセンターで行うセントラルモニタリングのために、登録番号による検索、施設 ID による検索、および全症例閲覧の機能を追加した。これにより、必要なデータをリアルタイムで csv (comma-separated values) ファイルとして取得することができ、定期的なモニタリ

ングが実施可能となった。

CS-11 研究には、3361 例が登録されており、AML 1789 例、MDS 1471 例および CMMoL 101 例であった。年齢は 16 歳～97 歳、中央値 69 歳、男性 2134 例、女性 1227 例である。このうち MDS は RA 563 例、RARS 68 例、RAEB-1 294 例および RAEB-2 323 例であった。

MDS212 研究には、45 例が登録されており、年齢は 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、今後順調に症例登録が行われると思われる。

D . 考察

CS-11 研究は順調に症例が集積されており、本邦における AML、MDS および CMMoL の発生状況とその治療状況が明らかとなるものと思われる。CS-11 研究では平成 25 年度中に 637 例の MDS 患者が登録され、そのうち MDS212 研究の対象となる高リスク群患者（RAEB-1 および RAEB-2）は 265 例であった。これに比べて MDS212 研究への症例登録状況は不良であり、対象症例の約 15% 程度しか登録されていない。この原因として、参加施設数が CS-11 研究では 128 施設であるのに対して、MDS212 研究では約半数の 62 施設に留まっていることが挙げられる。MDS212 研究では AZA の投与法が 7 日間投与群に割り付けられた場合に、土曜日および日曜日も AZA の投与が必要となるが、週末には外来での投与を行えない施設のあることが問題点として指摘されている。この問題を解決するために、プロトコールの改訂も含めた検討が行われている。

E . 結論

CS-11 研究は順調に症例の集積が進んでおり、

MDS の本邦における実態を明らかにできるものと期待される。MDS212 研究は症例登録に若干の遅れがあるものの、参加施設も増加してきた。セントラルモニタリングも可能となり、次の年度に向けて順調に推移している。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S.

Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages.

Stem Cells. 31(3):536-46, 2013.

- 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; Japan Adult Leukemia Study Group.

Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.

Blood. 121(16):3095-102, 2013.

- 3) 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. 119(18):3326-33, 2013.

- 4) Maruyama K, Morishita E, Karato M, Kadono

- T, Sekiya A, Goto Y, Sato T, Nomoto H, Omi W, Tsuzura S, Imai H, Asakura H, Ohtake S, Nakao S.
Antithrombin deficiency in three Japanese families: one novel and two reported point mutations in the antithrombin gene.
Thromb Res. 132(2):e118-23, 2013.
- 5) 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):1021-6, 2013.
- 6) 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. 104(10):1339-45, 2013.
- 7) 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. 105(1): 97-104, 2014.
- 8) Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T.
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 Jan 19. [Epub ahead of print]
- 9) 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, Naoe T.
Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients.
Leukemia. 2014 Feb 3. [Epub ahead of print]
- 10) 大竹 茂樹
急性骨髄性白血病の寛解導入療法におけるイダルビシン vs. ダウノルビシン.
血液内科. 67(3): 376-382, 2013
- 11) 大竹茂樹
急性骨髄性白血病に対する大量シタラビン療法の意義
血液内科. 67(4): 519-527, 2013
- 12) 大竹茂樹
再発成人 Ph 陰性 ALL に対する救援療法
血液内科. 68(2): 168-175, 2014
2. 学会発表
- 1) 加藤 貴大、木原 里香、麻生 範雄、大竹 茂樹、宮脇 修一、宮崎 泰司、佐倉 徹、小澤 幸泰、薄井 紀子、金森 平和、木口 亨、今

- 井 陽俊、鵜池 直邦、木村 文彦、北村 邦朗、中世古 千昭、坪井 康介、竹下 明裕、石田 文宏、鈴島 仁、加藤 裕一、三輪 啓志、金田 典雄、直江 知樹、清井 仁
Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML.
第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10 月. 札幌.
- 2) 柳田 正光、大竹 茂樹、宮脇 修一、坂巻 壽、佐倉 徹、前田 智也、宮村 耕一、麻生 範雄、翁 家國、宮武 淳一、神林 裕行、竹内 仁、高橋 正知、土橋 史明、清井 仁、宮崎 泰司、恵美 宣彦、小林 幸夫、大野 竜三、直江 知樹
The demarcation between younger and older AML patients: A pooled analysis of 3 JALSG studies.
第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10 月. 札幌.
- 3) 片桐 孝和、斉藤 千鶴、丸山 裕之、細川 晃平、大竹 茂樹、山崎 宏人、中尾 眞二
Evidence that HSCs are redundant and only

a limited number of HSCs support hematopoiesis in humans.

第 75 回日本血液学会学術総会. 2013 年 10 月. 札幌.

- 4) 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、大西一功、麻生範雄、大竹茂樹、宮崎泰司、宮脇修一、直江知樹
再発時血小板数減少は急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸と自家末梢血幹細胞移植による治療での予後不良因子である-JALSG APL205R study の解析より
日本造血細胞移植学会総会. 2014 年 3 月, 宜野湾.

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