

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

臨床試験の実施

担当責任者 山口 素子 三重大学医学部附属病院 血液内科 講師

研究要旨

WHO 分類における CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する有効な治療法を開発するため、DA-EPOCH-R 療法と HD-MTX 療法を組み合わせた治療法の国内多施設臨床第 II 相試験 (PEARL5 試験) を行い、本治療法の有効性と安全性を評価する。平成 26 年度は PEARL5 試験の患者登録、モニタリング、モニタリングレポート検討会、プロトコル改訂を実施した。目標登録例数 45 のところ、平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月に計 18 例を登録した。平成 26 年 12 月中の登録がなく登録ペースの停滞が懸念されたため、参加施設を計 40 施設目標に募集中である。平成 26 年 8 月に定期モニタリングを行い、11 月の班会議で平成 26 年度定期モニタリングレポート検討会を実施した。その結果、プロトコル違反なく、未報告の重篤有害事象がなく、試験治療が安全に行え、臨床試験の質が保たれていることを確認した。年度内に、登録期間延長などに関するプロトコル改訂 (v2.1)、付随研究の実施および早期公表などに関するプロトコル改訂 (v2.2) を行った。

A. 研究目的

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) のうち、わが国の研究により疾患概念が確立された新規難治性病型に対する有効な治療法の確立を目的とする。未治療 CD5 陽性 DLBCL を対象とし、予備的検討で有望視された DA-EPOCH-R 療法と HD-MTX 療法を組み合わせた治療法の第 II 相試験「未治療 CD5 陽性 DLBCL に対する DA-EPOCH-R/HD-MTX 療法の第

II 相試験 (PEARL5)」を行うことで、有効な治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

[臨床試験名] 未治療 CD5 陽性 DLBCL に対する DA-EPOCH-R/HD-MTX 療法の第 II 相試験 (PEARL5)

[目的] WHO 分類における CD5 陽性 DLBCL に対する有効な治療法を開発するため、DA-EPOCH-R 療

法とHD-MTX療法を組み合わせた治療法の第II相試験を行い、本治療法の有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint: 2年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 完全奏効(CR)割合、奏効割合、全生存、2年中枢神経系(CNS)再発割合、有害事象発生割合

[対象] CD5陽性DLBCL (WHO分類)のうち、未治療、II期-IV期、20歳～75歳、PS (ECOG) 0-3の患者

[プロトコル治療 (DA-EPOCH-R療法/HD-MTX療法)] DA-EPOCH-R療法 4コース → HD-MTX療法 2コース → DA-EPOCH-R療法 4コース

※完了後CR例では再発まで無治療観察とし、PR以下または中止例での後治療は規定しない。

[予定登録数と登録期間] 予定登録患者数: 45

予定登録期間: 登録開始から 2→3.5年間 (平成26年10月のv2.1プロトコル改訂により期間延長)

(倫理面への配慮)

本研究の臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」に則って試験を実施する。本臨床試験の患者登録に先立ち、研究代表者施設 (三重大学当院)の研究倫理委員会により研究計画の承認を取得し、臨床試験登録を行った (UMIN000008507)。各参加施設ではIRB審査・承認後、担当医は患者本人に参加施設のIRBの承認をうけた説明文書を渡し、その内容の説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し、患者本人が試験参加に同意した場合、書面による同意の取得を行う。本試験に参加する研究者は患者の安全と人権を損なわない限

りにおいて本研究の臨床試験計画書を遵守する。

また、自施設における臨床病理学的研究、後方視的研究は、ヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施する。

なお、平成27年4月1日から、以上の研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の対象となる。

患者に関わる個人情報の取り扱いについては研究代表者施設の個人情報保護規定を遵守し、登録患者の同定および照会は登録時に発行される登録番号を用いて行う。

C. 研究結果

平成26年度は月間2例の目標登録ペースを概ね維持した (平成26年4月～計18例登録)。平成26年12月中の登録がなく登録ペースの停滞が懸念されたため、患者登録に関するアンケート調査を11月に実施した。その結果、参加施設を受診した適格患者では比較的高齢で全身状態不良の1例と治療を急いだ1例以外全例でICが実施されていた。また、不適格理由で最も多かったのは年齢(高齢)であり、現在の適格・除外規準に問題はないと考えられた。

プロトコル検討委員会での討議の結果、登録ペースの停滞は参加施設数が少ないことが最大の原因と考えられた。予定参加施設数40-60として2年間での登録完遂を予定していたところ、平成24・25年度は研究資金不足のため、平成24年度は20施設、平成25年度は26施設に抑えられていた。今回の委託費採択により資金面の問題が解決したため、平成26年10月のプロトコル改訂 (v2.1)で登録期間を3.5年間へ延長し、40施設を目標に参加施設の再募集を行った。すぐに応募があり、現在ま

でに3施設が新たに参加し (計33施設)、7つの新規参加申請施設でIRB審査中である。今後月間2例ペースで平成27年8月 (登録開始から3年)の早期登録完遂を目指している。

平成26年8月に定期モニタリングを行い、11月の班会議でモニタリングレポート検討会を実施した。その結果、プロトコール違反なく、未報告の重篤有害事象がないことが確認された。予期されない重篤な有害事象は試験開始以来なく、予期されるGrade 4の非血液毒性は腫瘍崩壊症候群Grade 4 (回復)の1件のみである。本試験のプロトコール治療が安全に行え、臨床試験の質が保たれていることを確認した。

平成26年度では以上の予定事業に加えて以下の検討を行った。

① 2012年に実施した三重大学病院での試験治療の予備的検討8例の追跡調査を行い、試験治療がCD5陽性DLBCL以外の高リスクDLBCLでも有望である可能性を明らかにした (宮崎香奈, 山口素子. 第54回日本リンパ網内系学会総会シンポジウム. 論文執筆中)。反響は大きく、国内実臨床で「三重大学病院での先行検討」を参考にした治療が導入されつつあり、最終解析に先立ち安全性・完全奏効割合および奏効割合の早期公表を望む意見が参加施設内外から寄せられた。早期公表は成果公表の機会増加により本試験の学術的アピールを向上する効果もあり、生物統計家の分担研究者 (山田知美)からの助言を受けつつ、安全性および総合効果 (治療反応性)に関する早期公表を可能とするプロトコール改訂 (v2.2)を行った。

② 三重大学で診断されたDLBCL患者検体を用いた免疫組織化学による検討で、腫瘍細胞LMO3

抗原陽性DLBCLの予後が同陰性群と比較して有意に不良であることを明らかにした (Kobayashi K, Yamaguchi M, et al. ASH2014ポスター発表. 論文投稿中)。これらの基礎データは本試験の付随研究の計画の際に参考になると考えられる。

D. 考察

三重大学病院での予備的検討から有望視されたPEARL5試験のプロトコール治療は2つの化学療法レジメンの新しい組み合わせであり、うち1つのレジメンであるDA-EPOCH-R療法は、2013年以来、複数のリンパ腫病型における高い有効性が*N Engl J Med*誌、*Blood*誌、2014年米国血液学会年次総会で発表されるなど、aggressiveリンパ腫の化学療法の中では現在最も注目されている。本試験の平成26年度定期モニタリングの結果、試験治療が安全に実施可能であることが確認されつつあり、有効性のうち総合効果も良好であることが判明しつつある。検討例の追跡調査の結果、試験治療がCD5陽性DLBCL以外の高リスクDLBCLでも有望である可能性が新たに判明したことから、試験治療は他の難治性リンパ腫病型に対しても試みる価値があると期待される。

均一に治療されたCD5陽性DLBCL患者検体を用いた分子病態解析はこれまでになく、得られた臨床検体は貴重である。付随研究は今回得られた基礎データを含めて、十分に検討の上、効果的に行われる必要がある。

E. 結論

わが国の研究により疾患概念が確立されたCD5陽性DLBCLの初発II-IV期患者を対象とする

PEARL5 試験は、本委託費の獲得により登録ペースが上がり、試験治療の安全性が確認されつつある。定期モニタリングの結果、試験継続に問題となる重篤有害事象の発生なく、臨床試験の質は高く保たれていることが確認されている。今後、患者登録の早期完遂、結果の早期公表、効果的な付随研究の計画により、「みなし標準治療」の確立および関連 DLBCL 病型への成果応用が迅速に行われることが強く望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Sci* 105(11):1435-41, 2014
- 2) 山口素子. (R-)CHOP療法が標準療法ではない悪性リンパ腫. *腫瘍内科* 14(6):543-54, 2014
- 3) 山口素子. 造血器腫瘍診療におけるガイドラインの利用と展望 T/NK細胞リンパ腫. *癌と化学療法* 41(5):576-579, 2014
- 4) Miyazaki K, Yamaguchi M. [Treatment approaches for diffuse large B-cell lymphoma]. *Nihon Rinsho* 72(3):483-7, 2014

2. 学会発表

- 1) 宮崎香奈, 山口素子. CD5+DLBCLおよびIVLBCLの治療戦略. 第54回日本リンパ網内系学会総会, シンポジウム, 2014年6月, 山形
- 2) 山口素子. Management of localized and advanced NK/T-cell lymphoma based on Asian trials. 第54回日本リンパ網内系学会総会, シンポジウム, 2014年6月, 山形
- 3) Yamaguchi M. Progress in the diagnosis and treatment of malignant lymphoma. 第73回日本癌学会学術総会, 腫瘍別シンポジウム, 2014年9月, 横浜
- 4) Yamaguchi M. Advances in the treatment of NK-cell malignancies Extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL). 第76回日本血液学会学術集会, シンポジウム, 2014年10月, 大阪
- 5) 高田尚良, 山口素子, 吉野 正, 石塚直樹, 小口正彦, 小林幸夫, 磯部泰司, 石澤賢一, 久保田靖子, 伊藤國明, 薄井紀子, 宮崎香奈, 内海貴彦, 正木康文, 野坂生郷, 福島伯泰, 大間知謙, 島田和之, 森本浩章, 塚本憲史, 井上佳子, 薬師神芳洋, 植田いずみ, 中村栄男, 松野吉宏, 押味和夫, 木下朝博, 塚崎邦弘, 飛内賢正, Japan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group (JCOG-LSG), JCOG0211-DI-A. RT-DeVIC療法で治療された限局期NK/T細胞リンパ腫患者における予後関連バイオマーカー. 第76回日本血液学会学術集会, 一般口演, 2014年10月, 大阪
- 6) Yamaguchi M. Treatment approaches for NK/T-cell lymphoma based on clinical trials. 1st

Taiwan-Japan Hematology Forum, Invited lecture,
April 13, 2014, Taipei, Taiwan

- 7) Kobayashi K, Yamaguchi M, Miyazaki K, Imai H,
Yokoe K, Ono R, Nosaka T, Katayama N.

Expression of LMO3 and SNAP25 in Diffuse
Large B-Cell Lymphoma Cells and Its Relation to
Clinical Features. 56th ASH Annual Meeting &
Exposition, Poster session, December 7, 2014, San
Francisco, USA

H. 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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

治療安全性の検討

担当責任者 鈴宮 淳司 島根大学医学部附属病院 腫瘍センター/腫瘍・血液内科 教授

研究要旨

Dose-adjusted (DA)-EPOCH-R療法(エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、リツキシマブ)と高用量(HD)-メトトレキサート (MTX)療法を組み合わせた治療法 (DA-EPOCH-R/HD-MTX療法) の安全性を高めるために、本研究参加施設に本治療法に対するアンケート調査を実施した。20施設からの回答があり、DA-EPOCH-R療法は起死性抗がん薬の長時間の投与が実施されるため、その血管外漏出予防のための工夫の一つとして皮下埋め込み式のポートが半数以上の患者で作成されていた。このような予防的な処置がとられることもあり、現時点で重篤な有害事象の報告はないと推察された。HD-MTX療法に関しても本研究登録患者では重篤な有害事象の報告はない。しかし、実臨床でHD-MTX療法後に急性MTX中毒をきたした患者を経験し、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) のSNP (C677T) の検討や文献的な考察から、プロトンポンプ阻害薬の併用に注意が必要であることが分かり、プロトコールに併用注意薬として追記した。さらに今後MTX血中濃度の遷延する場合、併用薬に関する情報収集や原因検索が可能な実施体制を整備していく。

A. 研究目的

本研究では dose-adjusted (DA)-EPOCH-R 療法 (エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、リツキシマブ)と高用量(HD)-メトトレキサート (MTX)療法を組み合わせた治療法 (DA-EPOCH-R/HD-MTX) 療法を実施する。

DA-EPOCH 療法はエトポシド、ビンクリスチン、ドキソルビシンを4日間持続点滴することで、治療効果を高めることを目指した治療法である。しかし、点滴時間が長いことは抗がん薬の血管外漏出の危険性が増すことを意味しており、血管外漏出を起こすと起死性の変化を生じることが知られているビンクリスチンとドキソルビシンの投

与時には特に注意が必要である。また HD-MTX 療法は、ロイコボリンレスキューを行い、血中濃度を速やかに低下させないと粘膜障害をはじめとする高度の有害事象を生じる。本研究で実施される抗がん薬治療の安全性を高めるために留意する点がないかどうか、また改善すべき点がないかを検討し、本研究で実施される抗がん薬治療の安全性を高める方法を確立していくことを目的としている。

B. 研究方法

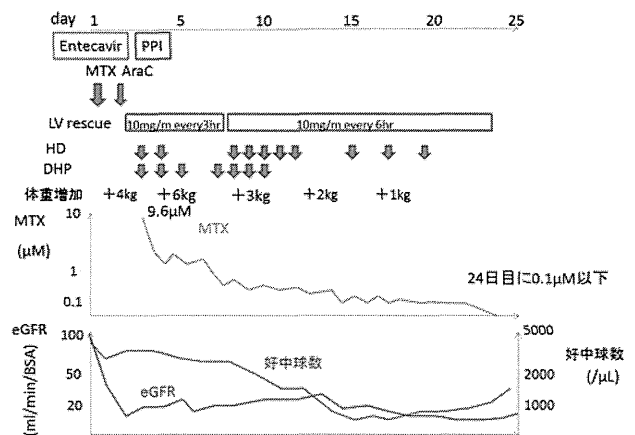
1) 参加施設に対して DA-EPOCH-R 療法に関するアンケート調査を実施した。

2) 症例報告 (本臨床研究登録患者ではない)。

64 歳女性、HB ウイルス無症候性キャリアで、HB ウイルス再活性化がみられたため、エンテカビルを 14 か月前より内服し、HBV-DNA は検出感度以下となっている。PET-CT で深頸部リンパ節の集積亢進、生検でマントル細胞リンパ腫と診断され治療のために入院。入院時、骨髄中にリンパ腫細胞の浸潤をみとめる。検査結果は WBC 4890/ μ L (異常リンパ球 0%、Band 21.2%、Seg 47.6%、Mono 11.6%、Lymph 13.2%)、RBC 317 万/ μ L、Hgb 10.5g/dl、Ht 32.8%、Plt 24.8 万/ μ L、TP 6.2g/dl、Alb 4.2g/dl、T-Bil 1.0mg/dl、AST 27U/L、ALT 22U/L、LDH 288U/L、BUN 11.1mg/dl、CRE 0.46mg/dl、UA 3.2mg/dl、Na 144mEq/L、K 4.2mEq/L、Cl 110mEq/L で、腎機能は異常を認めなかった。進行期マントル細胞リンパ腫に対して、Hyper-CVAD (シクロホスファミド/ビンクリスチン/ドキソルビシン/デキサメタゾン) / MTX-AraC (メトトレキサート/シタラビン) 療法の交替療法を実施した。Hyper-CVAD 療法に引

き続き MTX 大量療法後、翌日より急激な腎機能低下が出現、尿量低下、体重増加がみとめられた。MTX の 48 時間値は 9.6 μ M と基準値の 10 倍となり、急性 MTX 中毒と診断した。MTX 中毒に対して高用量のロイコボリン投与に加え、血液透析 (HD) および血液吸着 (DHP) を施行し、24 日目に MTX は安全域の 0.1 μ M に達した。急性 MTX 中毒の合併症として grade 4 の急性腎障害と grade3 の好中球減少症を認めたが、感染症や重度の粘膜炎はみられなかった。また本症例ではプロトンポンプ阻害薬が併用されていた。

【MA療法後の経過】 64歳女性、MCL hyper-CVAD/MA療法



(倫理面への配慮)

各施設へのアンケート調査に患者が特定できるような質問はない。また症例報告をした患者に関しては個人が特定できないように配慮しており、実際の治療に関しては十分に説明し、同意を得ている。

C. 研究成果

1) アンケート調査の結果

20 施設より回答を得た。アンケートの回答のまとめは以下の表に示した。DA-EPOCH-R 療法

は抗がん薬の24時間持続投与が必要なため、本研究だけでなく、日常診療で実施している半数以上の患者で皮下埋め込み式ポートが作成されており、2施設ではDA-EPOCH療法実施時には全例作成していた。また本治療を外来で実施することは困難であり、そのため治療時の入院期間が長くなることが問題であることが把握された。現時点では、本研究でDA-EPOCH-R/HD-MTX療法を受けた患者で重篤な有害事象の報告はされていない。

| | 全体 | PEARLS研究 | 他臨床研究 | 実臨床 | |
|----------|---------|----------|--------|---------|----------|
| 外来で実施 | 1(5%) | 0 | 0 | 1 | |
| ポート作成の経験 | 12(60%) | 7(35%) | 2(10%) | 11(55%) | 2施設は全例作成 |

・ポート作成の理由：点滴時間が長い、末梢ルート確保困難

| | 全体 | PEARLS研究 | 他臨床研究 | 実臨床 |
|---------------|---------|----------|--------|---------|
| ロイコボリン追加投与の経験 | 15(75%) | 3(15%) | 3(15%) | 15(75%) |

・MTX濃度<0.1 μMが確認できるまで投与
 ・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の肝硬変症の症例には注意
 ・Cre上昇と相関すること多く、十分量の補液である程度回避可能では

DA-EPOCH-R療法の困る点

・CRF記入が複雑、CRCの協力が有効
 ・入院期間が極めて長く、病棟運営上困る

2) 血中MTX濃度の遷延の原因としてMTXの代謝に関係し、急性MTX中毒を引き起こしやすいと報告のあるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)のSNP(C677T)があり、本症例で調べたが認めなかった。

D. 考察

1) 血管外漏出をすると起死的な抗がん薬であるドキソルビシン、ビンクリスチンの持続点滴が必要であるため、DA-EPOCH-R療法の実際の投与ルートとして、皮下埋め込み式ポートを作成するなど、各施設とも患者に合わせた血管外漏出を防ぐための投与ルートを確保していた。入院期間が

長くなることに関しては、外来化学療法で実施することは困難であり、ほとんど実施されていないため、入院期間短縮のための改善策は現時点ではない。

2) MTX/Ara-C療法実施時に、重要なことはロイコボリンレスキューを確実に実施し、MTXの血中濃度をなるべく早く安全域に入れることである。ここに提示した症例で、急性MTX中毒になった原因検索としてMTHFRのSNP(C677T)を調べたが本症例では認めなかった。原因の特定は困難であるがMTXの血中濃度に影響を与える薬剤として、①NSAIDs、②スルホンアミド系薬剤、③スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)、④プロベネシド、⑤シプロフロキサシン、⑥レフルノミド、⑦ポルフィマーナトリウム、⑧PPIがあげられている。本症例ではPPIが使用されており、その他に添付文書には記載はされていないが、エンテカビルが併用されており、エンテカビルがMTXの血中高濃度になったことに関係した可能性も否定はできないと推察している。その理由として①MTXとNSAIDsの間で有機アニオントランスポーター(OAT)1、OAT3の競合阻害によるMTXの排泄遅延が起こる。

(Uwai, et al. Eur J Pharmacol 409:31-6, 2000)、②エンテカビルはOAT、有機カチオントランスポーター(OCT)によって尿細管分泌されている。

(Chen, et al. Life Sciences 89: 1-6, 2011)、③ラットにおいてエンテカビルとJBP485の間でOAT1、OAT3の競合阻害による薬剤相互作用が認められる。(Quinhan, et al. Eur J Pharmaceut Sci 48:650-7, 2013) ことより、証明はできないため推論ではあるが、本例ではエンテカビルとMTXの併用によって、トランスポーターの競合

阻害によるMTXの排泄遅延が起きた可能性も考えられた。今後もHD-MTX療法実施時には併用薬に注意し、エンテカビルが併用される場合は、注意深い観察が必要と考えられた。またHD-MTX療法によるMTX血中濃度の遷延が生じた場合は、併用薬に関する情報収集やMTHFRのSNP(C677T)などの原因検索が実施可能な実施体制を整備していく。

E. 結論

1) DA-EPOCH-R療法は、症例により安全な投与ルートを確認し、各施設ともに安全に実施できている。

2) HD-MTX療法に関しては、併用薬としてMTXの血中濃度を上昇させるPPIを併用注意とすることをプロトコールに追記した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chihara D, Izutsu K, Kondo E, Sakai R, Mizuta S, Yokoyama K, Kaneko H, Kato K, Hasegawa Y, Chou T, Sugahara H, Henzan H, Sakamaki H, Suzuki R, Suzumiya J. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20(5):684-9, 2014
- 2) Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 32(11):1157-63, 2014
- 3) Onish C, Mori-Kimachi S, Hirade T, Abe M, Taketani T, Suzumiya J, Sugimoto T, Yamaguchi S, Kapur R, Fukuda S. Internal tandem duplication mutations in FLT3 gene augment chemotaxis to Cxcl12 protein by blocking the down-regulation of the Rho-associated kinase via the Cxcl12/Cxcr4 signaling axis. *J Biol Chem.* 289(45):31053-65, 2014
- 4) Takahashi T, Suzumiya J. [Marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALT lymphoma)]. *Nihon Rinsho.* 72(3):493-8, 2014
- 5) Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol.* 168(4):557-63, 2015
- 6) Kako S, Izutsu K, Kato K, Kim SW, Mori T, Fukuda T, Kobayashi N, Taji H, Hashimoto H, Kondo T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K,

- Suzuki R, Suzumiya J. Adult Lymphoma Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 90(2):132-8, 2015
- 7) Takahashi T, Honma Y, Miyake T, Adachi K, Takami S, Okada M, Kumanomidou S, Ikejiri F, Jo Y, Onishi C, Kawakami K, Moriyama I, Inoue M, Tanaka J, Suzumiya J. Synergistic combination therapy with cotylenin A and vincristine in multiple myeloma models. *Int J Oncol.* Epub Feb 9, 2015
2. 学会発表
- 1) 三宅隆明, 田中順子, 高見 咲, 岡田隆宏, 熊野御堂慧, 足立康二, 池尻文良, 城 有美, 大西千恵, 川上耕史, 森山一郎, 井上政弥, 高橋 勉, 鈴宮淳司, 児玉達夫. 右眼で発症し, 3年後に左眼に再発した眼内悪性リンパ腫の1例: 第29回悪性リンパ腫治療研究会(金沢) 2014/4/19
- 2) Suzumiya J, Aoki S, Takizawa J, Suzuki R, Nakamura N, Ohshima K, Tamura K, Gruber M, Jaeger U. Crucial differences in Chronic Lymphocytic Leukemia between Japan and Westert Countries. : The 5th JSH International Symposium 2014 in HAMAMATSU 2014/5/24~25
- 3) 足立康二, 田中順子, 高見 咲, 岡田隆宏, 熊野御堂慧, 池尻文良, 城 有美, 大西千恵, 川上耕史, 森山一郎, 井上政弥, 高橋 勉, 三宅隆明, 竹内賢吾, 鈴宮淳司. Splenic marginal zone lymphoma から CCND1(BCL1)transformation をきたした一例: 第54回日本リンパ網内系学会総会(山形) 2014/6/19~21
- 4) Suzumiya J. Is watchful waiting still the standard therapy for early asymptomatic chronic lymphocytic lymphoma patients?: 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会(福岡) 2014/7/17~19
- 5) 足立康二, 田中順子, 高見 咲, 岡田隆宏, 熊野御堂慧, 池尻文良, 城 有美, 大西千恵, 川上耕史, 森山一郎, 井上政弥, 高橋 勉, 三宅隆明, 鈴宮淳司. マントル細胞リンパ腫患者に生じたメソトレキセート中毒: 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会(福岡) 2014/7/17~19
- 6) 高橋 勉, 本間良夫, 三宅隆明, 鈴宮淳司. Cotylenin A とビンクリスチンは骨髄腫モデルにおいて相乗的な抗腫瘍効果を示す: 第73回日本癌学会学術総会(横浜) 2014/9/25~27
- 7) Adachi K, Miyake T, Takami S, Okada T, Kumanomidou S, Ikejiri F, Jo Y, Oonishi C, Kawakami K, Moriyama I, Inoue M, Takahashi T, Tanaka J, Honma H, Suzumiya J. Tamoxifen enhances differentiation of myeloid leukemia cells induced by various compounds : 第76回日本血液学会学術集会(大阪) 2014/10/31~11/2
- 8) Takahashi T, Takami S, Okada T, Kumanomidou S, Adachi K, Jo Y, Ikejiri F, Onishi C, Kawakami K, Inoue M, Miyake T, Tanaka J, Suzumiya J. The retrospective study of NCCN-IPI for patients with DLBCL in single institution : 第76回日本血液学会学術集会(大阪) 2014/10/31~11/2

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

3. その他

なし

なし

2. 実用新案登録

附随研究の調整

担当責任者 伊豆津 宏二 虎の門病院 部長

研究要旨

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)は、悪性リンパ腫では最も頻度の多い病型である。半数以上の患者が標準治療である R-CHOP 療法により治癒に至るが、依然として一部の患者が難治性である。CD5 陽性 DLBCL は、CD5 陰性 DLBCL と比較して予後不良で、中枢神経再発の頻度が高いなど、特徴的な臨床像を示すことが国内での研究で明らかになった。未治療 II-IV 期 CD5 陽性 DLBCL を対象として、dose adjusted (DA)-EPOCH-R 療法と高用量 MIX 療法を併用する治療法の第 II 相試験（PEARL5 試験）が実施されており、その登録症例において診断残余検体（ホルマリン固定パラフィン包埋切片）を用いて免疫組織化学や遺伝子発現プロファイリングなどの検討を行う附随研究を計画している。

A. 研究目的

CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、初発II-IV期に対するより有効な治療法を開発するため実施中のdose-adjusted (DA)-EPOCH-R療法とhigh dose (HD)-methotrexate (MTX)療法における病型特異マーカーおよび試験治療の反応性に関連する分子マーカーを探索するための附随研究の調整を行う。

B. 研究方法

CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、初発II-IV期に対して、DA-EPOCH-R療法4コース、HD-MTX療法 2コース、DA-EPOCH-R療法4コースからなるプロトコール治療を行う臨床第II相試験。DA-

EPOCH-R療法では週2回血液検査を行い、血球数の推移から次コースの用量レベルを調整する。本試験登録症例において病型特異マーカーおよび試験治療の反応性に関連する分子マーカーを探索するための附随研究について、対象とする検体、検討項目について検討を行う。

〔倫理面への配慮〕

本試験はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従って実施される。登録に先立って、担当医は参加医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、口頭でも説明を行う。患者本人が試験参加に同意した場合、患者本人より署名による同意を得る。登録患者の氏名は参加施設外

に知らされることはなく、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。本研究に関わる者の利益相反(COI)については参加施設の医療機関の規定に従う。

C. 研究結果

本治療研究は現在患者登録が進行中である。参加施設は33施設、必要症例数45例のところ登録症例数は33例である。当院では2例登録し、うち1例はプロトコール治療を終了、1例は治療継続中である。

当院での経験、定期モニタリングレポート、班会議（研究者会議）（平成26年11月28日）から、プロトコール治療の安全性に関して重大な問題はみられていない。一方、中心静脈カテーテル（ポート留置を含む）もしくは末梢静脈挿入中心静脈カテーテルを介したdoxorubicin, vincristine, etoposideの持続点滴が、各コースとも96時間必要であることや、用量調整を目的とした血液検査、G-CSF投与のため、プロトコール治療期間中、長期にわたって入院を要するということが患者にとって負担であるという意見がみられた。血球減少症が軽度な症例では持続点滴期間が終了次第、外来通院での対応を行うことも可能である。また、今後、外来での抗がん剤持続点滴が可能な方法の検討が必要とされた。

本治療研究に登録された患者の検体を用いて、CD5陽性DLBCLの分子病態研究を行う附随研究を計画している。その解析手法として、①病理中央診断の残余検体を用いた免疫組織化学、②保存検体ホルマリン固定・パラフィン包埋切片）で可能な網羅的遺伝子発現解析(nCounter® Analysis System)、③全ゲノムシーケンスなどが挙げられ、検

体の保存状態、倫理面への配慮からその実施可能性についてコアメンバーで検討を行った。その結果、全ゲノムシーケンスのための正常コントロール検体を新たに収集することが困難であること、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片による網羅的遺伝子発現解析を行うことが国内の臨床研究の向上に寄与すると考えられた。以上からCD5陽性DLBCLの病型特異的マーカー、およびプロトコール治療の反応性に関連する分子マーカーを探索的に検討することと定めた。その解析手法として、病理中央診断の残余検体を用いた免疫組織化学の他に保存検体（ホルマリン固定・パラフィン包埋切片）で可能な網羅的遺伝子発現解析を行う予定である。

D. 考察

DLBCLは多様な病型の集合体と考えられている。現在のDLBCLの標準的治療はR-CHOP療法である。予後良好群や予後不良群に対する層別化治療を考える場合には、これまで病期、国際予後指数(IPI)、年齢が主な層別化因子として用いられていた。しかし、このような層別化治療の試みは必ずしも成功していない。最近、DLBCLの中でCD5陽性、活性化B細胞(ABC)型、MYC転座陽性(もしくはダブルヒット)など、細胞生物学的マーカーが予後予測に有用であることが明らかになってきた。このような細胞生物学的マーカーで規定される亜型は、特定の遺伝子異常を背景とした均質な疾患である可能性が考えられ、予後予測マーカーであるのみならず、治療選択に有用なマーカーとなる可能性がある。このため、一般的に予後不良とされるCD5陽性DLBCLがDA-EPOCH-R療法/HD-MTX療法により予後改善が図れるかを検証する意義は大きい。

DLBCLの中樞神経系再発は、再発後の予後が極めて不良な深刻な病態である。このため、中樞神経系再発のリスクが高いと予想される患者では初回治療時の予防的治療がしばしば行われる。今のところ、髄注療法により中樞神経系再発が抑制されたとする臨床試験の結果は得られておらず、本プロトコール治療によりHD-MTX療法による中樞神経再発抑制効果が検討されている。

E. 結論

CD5陽性DLBCLに対するDA-EPOCH-R療法/HD-MTX療法の第II相試験を実施中であり、CD5陽性DLBCLに対する本プロトコール治療の有効性と安全性を検討している。附随研究として免疫組織化学および保存検体（ホルマリン固定・パラフィン包埋切片）で可能な網羅的遺伝子発現解析を計画し、その手法や検討内容について検討を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiyama S, Izutsu K, Ota Y, Imamura T, Ogawa O, Wake A, Takeuchi K. A case report of histologic transformation of primary follicular lymphoma of the duodenum. *Medicine* 2014;93(26):e165
- 2) Nakamoto-Matsubara R, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Yanagimoto S, Shiozawa Y, Nanmoku T, Satomi K, Muto H, Obara N, Kato T, Kurita N, Yokoyama Y, Izutsu K, Ota Y, Sanada M, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T,

Kitabayashi I, Takeuchi K, Nakamura N, Ogawa S, Chiba S. Detection of the G17V RHOA Mutation in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Related Lymphomas Using Quantitative Allele-Specific PCR. *PLoS One*.

2014;13(9):e109714

- 3) Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, Shimada K, Tomita A, Sasaki M, Takizawa J, Mitani K, Igarashi T, Maeda Y, Fukuhara N, Ishida F, Niitsu N, Ohmachi K, Takasaki H, Nakamura N, Kinoshita T, Nakamura S, Ogura M. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion, and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica* 2014; 99(12):1817-25
- 4) Elsayed AA, Asano N, Ohshima K, Izutsu K, Kinoshita T, Nakamura S. Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: A clinicopathologic study. *Pathol Int*. 2014;64(7):336-45.
- 5) Yamamoto H, Uchida N, Matsuno N, Ota H, Kageyama K, Wada S, Kaji D, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Asano-Mori Y, Yamamoto G, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Anti-HLA Antibodies Other than Against HLA-A, -B, -DRB1 Adversely Affect Engraftment and Nonrelapse Mortality in HLA-Mismatched Single Cord Blood Transplantation: Possible Implications of Unrecognized Donor-specific Antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(10):1634-40

- 6) Izutsu K. Treatment of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol*. 2014;54(1):31-7
- 7) Takagi S, Araoka H, Uchida N, Uchida Y, Kaji D, Ota H, Nishida A, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Ito T, Matsuno N, Yamamoto G, Asano-Mori Y, Hayashi M, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. A prospective feasibility study of primary prophylaxis against invasive fungal disease with voriconazole following umbilical cord blood transplantation with fludarabine-based conditioning. *Int J Hematol*. 2014;99(5):652-8.
- 8) Chihara D, Izutsu K, Kondo E, Sakai R, Mizuta S, Yokoyama K, Kaneko H, Kato K, Hasegawa Y, Chou T, Sugahara H, Henzan H, Sakamaki H, Suzuki R, Suzumiya J. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(5):684-9
- 9) 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*. 2014;46(2):171-5
- 10) Sekiguchi Y, Matsuzawa N, Shimada A, Imai H, Wakabayashi M, Sugimoto K, Nakamura N, Sawada T, Izutsu K, Takeuchi K, Ohta Y, Komatsu N, Noguchi M. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with intramedullary production of platelet-derived growth factor and possibly complicating myelofibrosis: report of a case with review of the literature. *Int J Hematol*. 2013; 98(2):250-7
- 11) Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, Sasaki K, Mitani K, Kida M, Hangaishi A, Usuki K, Kobayashi A, Sato K, Karasawa-Yamaguchi M, Izutsu K, Okoshi Y, Chiba S, Kanda Y. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):279-86
2. 学会発表
- 1) 大木遼佑, 梶大介, 山本豪, 太田光, 石綿一哉, 辻正徳, 山本久史, 森有紀, 内田直之, 伊豆津宏二, 谷口修一. 当院における再発・治療抵抗性ホジキンリンパ腫に対する自己造血幹細胞移植併用大量化学療法の結果(ポスター). 第36回日本造血細胞移植学会総会. 2014.3.9
- 2) 渡邊瑞希, 梶大介, 太田光, 石綿一哉, 辻正徳, 山本久史, 山本豪, 森有紀, 内田直之, 伊豆津宏二, 谷口修一. 血管内大細胞型 B細胞性リンパ腫に対する中枢神経再発予防としてのMTX大量療法後に見られた 亜急性脳症. 第1回日本血液学会関東甲信越地方会. 2014.4.26
- 3) 梶大介, 大田泰徳, 山本豪, 谷口修一, 伊豆津

- 宏二: メトトレキサート休薬のみで自然消退した関節リウマチ合併Extranodal NK/T-cell lymphoma. 第54回 日本リンパ網内系学会総会.2014.6.21
- 4) 成田晃一, 梶大介, 和田祥枝, 大田泰徳, 山本豪, 谷口修一, 伊豆津宏二: 腸管浸潤により下痢・低アルブミン血症をきたした小型リンパ球からなるT細胞性リンパ腫. 第54回 日本リンパ網内系学会総会.2014.6.21
- 5) Mizuki Watanabe, Masahiro Abe, Hisashi Yamamoto, Go Yamamoto, Yuki Mori, Naoyuki Uchida, Shuichi Taniguchi, Koji Izutsu. CD4 lymphocytopenia is prolonged after treatment with bendamustine for indolent B-cell lymphoma. 第76回日本血液学会.2014.10.31
- 6) Dai Chihara, Koji Izutsu, Hidemi Ito, Tomohiro Matsuda, Akiko Ioka, Yuri Ito. Advance and stagnant in the treatment of patients with lymphoma and myeloma. 第76回日本血液学会.2014.10.31
- 7) Daisuke Kaji, Yasunori Ota, Yasuharu Sato, Koji Nagafuji, Masataka Okamoto, Yasushi Terasaki, Naoko Tsuyama, Tomohiro Kinoshita, Shuichi Taniguchi, Koichi Ohshima, Koji Izutsu. HHV8-Negative Body Cavity-Based Lymphoma Is Mature Large B-Cell Lymphoma That Affects Elderly and Displays Favorable Prognosis : A Multi-Center Retrospective Study of 50 Patients in Japan. 56th ASH Annual Meeting.2014.12.6-9.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案取得
該当なし
3. その他
該当なし

統計学的検討

担当責任者 山田 知美 大阪大学大学院医学系研究科臨床統計疫学寄附講座 准教授

研究要旨

CD5陽性DLBCLの臨床学的特徴を踏まえ独自に開発された治療法（DA-EPOCH-R 療法とHD-MTX療法を組み合わせた治療法）の有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験において、試験デザインや症例数の決定等の研究計画書作成支援、試験実施中に発生する問題に関する統計学的検討、データ固定後の解析業務まで、統計学的観点から総合的な支援を行う。

A. 研究目的

本研究の目的は、WHO 分類における CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma;DLBCL)、初発 II-IV 期に対するより有効な治療法を開発するため、dose-adjusted (DA)-EPOCH-R 療法 (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab)と high dose(HD) -methotrexate (MTX)療法を組み合わせた治療法の第Ⅱ相試験を統計学的観点から支援し、本治療法の有効性と安全性を正しく評価することである。

B. 研究方法

がん臨床試験について情報収集を行い、本試験に関わる統計学的問題点の整理と対応策の検討を行う。試験デザインや症例数の決定等の計画書作

成から、試験実施中に発生する問題に対する統計学的検討、データ固定後の解析業務まで、本試験を統計学的観点から総合的に支援する。今年度は、登録期間の延長に伴う影響の評価と、結果の早期公表についての検討を行う。

(倫理面への配慮)

患者情報にはアクセスしていない。

C. 研究成果

登録期間を2年間から3.5年間に延長する場合、追跡期間を短縮すれば、主要評価項目の2年無増悪生存割合への影響は大きい。検出力を十分に確保するためには、追跡期間も延長する必要がある。そこで、安全性と総合効果の早期公表について検討した。患者登録が終了し、すべての登録患者で

のプロトコール治療が完了した時点で、安全性、および完全奏効割合と奏効割合の早期公表を認めることとした。この早期公表が患者登録や登録患者でのプロトコール治療に影響することはなく、後治療に影響する可能性も低い。

D. 考察

症例登録を推進するために様々な取り組みを行ってきたが、有効性評価のためには、登録期間の延長は必要と考える。試験期間の延長も避けられないため、安全性と総合効果の早期公表の是非について検討した。公表に伴う後治療への影響などのバイアスを多角的に検討した結果、主たる解析結果に与える影響は小さいと考えられた。①安全性+総合効果、②主たる解析結果(短期生存など)、③長期観察結果(5年時点など)と複数の学会報告を積極的に行うことは、ほかに有効治療がない本疾患にとって恩恵は大きい。

E. 結論

登録期間の延長および安全性と総合効果の早期公表というプロトコール改訂を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugimoto T, Dohi K, Onishi K, Yamada T, Horiguchi M, Takamura T, Kawamura A, Seko T,

Nakamura M, Kasai A, Ito M. Prognostic value of serum parathyroid hormone level in acute decompensated heart failure. *Circ J* 78: 2704-10, 2014

- 2) Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, Yamada T, Sasaki S, Sonoda N, Shimabukuro M, Nawata H, Takayanagi R1. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis* 234: 360-5, 2014
- 3) Kakuta K, Dohi K, Yamada T, Yamanaka T, Kawamura M, Nakamori S, Nakajima H, Tanigawa T, Onishi K, Yamada N, Nakamura M, Ito M. Detection of coronary artery disease using coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography versus multidetector computed tomography coronary angiography: influence of calcium score. *J Am Soc Echocardiogr* 27: 775-85, 2014

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案取得

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

臨床試験支援

担当責任者 西川 政勝 三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター 教授

研究要旨

三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センターでは、現在実施中の臨床試験の患者登録を臨床試験 web 支援システム CReSS (EDC)で行っている。CReSS は平成 26 年度に世界共通のデータ標準 CDISC の 1 つである CDASH 準拠に対応を完了した。PEARL5 試験では、平成 24 年の試験開始時から、患者登録とデータ管理の両方が EDC により行われている。PEARL5 試験は当分担研究者（西川）のほか、データマネージャー 1 名、臨床試験支援医師 1 名、CRC 1 名が担当している。統計解析担当の分担研究者（山田）は平成 25 年末の異動前まで当センター専属であった。平成 26 年度には 8 月に定期モニタリングを実施し、同年 11 月にモニタリングレポートを作成した。施設監査の実施に向けて、監査標準手順書および監査計画書を作成した。

A. 研究目的

三重大学などわが国の研究により疾患概念が確立された新規難治性病型である未治療 CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)を対象とし、予備的検討で有望視された DA-EPOCH-R 療法と HD-MTX 療法を組み合わせた治療法の第 II 相試験 (PEARL5) について、患者登録、データ管理、モニタリング、監査準備などの臨床試験支援を効果的に行うことで、質の高い臨床試験実施を可能とする。

B. 研究方法

PEARL5 試験について、以下の試験支援を行う。

- ① Web による患者登録 (24 時間稼働)
- ② EDC によるデータ管理
- ③ 定期モニタリングの実施 (年 1 回)
- ④ 定期モニタリングレポートの作成
- ⑤ 施設監査のための手順書・計画書作成
- ⑥ その他 (プロトコール管理、データ保管など)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に則って試験を実施する。患者に関わる個人情報取り扱いについては研究代表者施設 (三

重大学)の個人情報保護規定を遵守し、登録患者の
同定および照会は登録時に発行される登録番号を
用いて行う。

C. 研究成果

三重大学医学部附属病院臨床研究開発センター
は、治験・臨床研究管理部門、臨床研究コーディネーター (CRC)部門、生物統計部門/データセンター、多施設連携研究支援室、臨床試験推進室 (TR
室)から構成され、臨床試験の実施実施のほか、製
薬企業主導の医薬品 (医療機器)の治験、医師主導
型治験、グローバル治験、臨床研究の実施支援や
生物統計家による臨床統計のコンサルテーション、
割り付け業務等を行っている (次ページ図)。
PEARL5 試験は当センターの臨床試験 web 支援シ
ステムである Clinical Research web Support System
(CReSS)(EDC)で行っている。CReSS は平成 26 年
度に世界共通のデータ標準 CDISC の 1 つである
CDASH 準拠に対応を完了した。

PEARL5 試験では、平成 24 年の試験開始時から、
患者登録とデータ管理の両方を EDC により行っ
ている。PEARL5 試験は当分担研究者 (西川)のほ
か、データマネージャー 1 名、臨床試験支援医師
1 名、CRC 1 名が担当している。統計解析担当の
分担研究者 (山田)は平成 25 年末の異動前まで同
センター専属であった。平成 26 年度には 8 月に定
期モニタリングを実施し、同年 11 月にモニタリン
グレポートを作成した。施設監査の実施に向けて、
監査標準手順書および監査計画書を作成した。

E. 結論

PEARL5 試験について、臨床試験 web 支援シス
テム CReSS により患者登録とデータ管理を実施し

ている。平成 26 年度 8 月に定期モニタリングを行
い、同年 11 月にモニタリングレポートを作成し、
施設監査に向けて監査標準手順書および監査計画
書を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aota T, Naitoh K, Wada H, Yamashita Y, Miyamoto N, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Asanuma K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimokariya Y, Yamada N, Nishikawa M, Katayama N, Uchida A, Sudo A. Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban. Int J Hematol 100(5): 450-6, 2014
- 2) Noro Y, Omoto Y, Umeda K, Tanaka F, Shiratsuka Y, Yamada T, Isoda K, Matsubara K, Yamanaka K, Gabazza EC, Nishikawa M, Mizutani H. Novel acoustic evaluation system for scratching behavior in itching dermatitis: Rapid and accurate analysis for nocturnal scratching of atopic dermatitis patients. J Dermatol 41(3): 233-8, 2014
- 3) Yamashita Y, Naitoh K, Wada H, Ikejiri M, Mastumoto T, Ohishi K, Hosaka Y, Nishikawa M, Katayama N. Elevated plasma levels of soluble platelet glycoprotein VI (GPVI) in patients with thrombotic microangiopathy. Thromb Res 133(3): 440-4, 2014

2. 学会発表