

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

成人難治性白血病における
バイオマーカーに基づく層別化治療法の確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 直江 知樹
(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター)

平成26年(2014)年 3月

《目次》

・ **研究組織** 1

・ **総括研究報告書**

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
研究代表者 直江知樹

・ **分担研究報告書**

1 . 再発・難治性急性骨髄性白血病
薄井 紀子

2 . 急性前骨髄球性白血病に対する治癒を目指した層別化治療戦略の確立に関する研究
大西 一功

3 . AML 前向きコホートスタディ
臼杵 憲祐

4 . 施設監査・施設審査
小林 幸夫

5 . 急性骨髄性白血病臨床試験に関する研究
清井 仁

6 . 生物統計
熱田 由子

7 . 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
伊藤 良和

8 . 第二世代 TKI による CML 治療
松村 到

9 . 急性リンパ性白血病に対する層別化治療法の確立に関する研究
今井 陽俊

・ **研究成果の刊行に関する一覧表**

・ **研究成果の刊行物・別刷**

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究）
総括研究報告書

「成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立」
研究代表者 直江 知樹 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 院長

研究要旨

AMLに対する観察研究AML209試験では目的症例数1500例を上回る1547例が登録された。また再発・難治AML に対するgemtuzumab ozogamicin(GO)と化学療法との併用療法のプロトコールを作成した。成人未治療APLに対する次期プロトコール、ハイリスクMDSに対するアザシチジンによる臨床試験のプロトコール、初発慢性期のCMLに対するニロチニブとダサチニブのランダム化比較試験は、いずれも2012年より登録を開始し合計233例登録された。。新たに成人ALLを細胞表現系、Ph染色体の有無、年齢のアルゴリズムに基づき層別化したPh(-)B-ALL213、Ph(+)ALL213、T-ALL213試験を開始した。参加施設に新たに発生する全AML、高リスクMDS症例を対象とした生存に関する観察研究（前向きコホートスタディー）JALSG-CS-07は3329例の登録を得て終了し、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（JALSG-CS-11）を継続して実施中である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における所属

薄井紀子・東京慈恵会医科大学 教授
大西一功・浜松医科大学附属病院 教授
白杵憲祐・東京医療保健大学 臨床教授
小林幸夫・国立がん研究センター 外来医長
清井 仁・名古屋大学大学院医学系研究科
准教授
熱田由子・名古屋大学大学院医学系研究科
招聘教員
伊藤良和・東京医科大学医学部 准教授
松村 到・近畿大学医学部 教授
今井陽俊・札幌北榆病院 内科部長

A. 研究目的

急性白血病においては生物学的に不均一であり、これまでの「白血病班」（大西班長）においては、急性白血病を層別化し、強度を強めた化学療法、チロシンキナーゼ阻害剤の併用、同種造血幹細胞移植（HSCT）などを使い分けることで治療成績の向上を図ってきた。最近新たな分子異常も続々見いだされており、バイオマーカーに基づく分子層別と新たな分子標的治療薬（第二世代ABL チロシンキナーゼ阻害薬、DNAメチル化酵素阻害薬など）を用いた併用療法の開発も求められている。

本研究では、成人白血病に対して新たな分子診断による治療層別化を行い、化学療法、分子標的治療、HSCTを含んだ新しい標準的治療法の確立

を目的とする。また白血病における包括的な前向き登録も実施し、我が国の白血病に関する診断と治療・アウトカムに関する疫学研究を同時に行う。これらの実施に当たっては、高い症例集積能力を有するJALSG(日本成人白血病治療共同研究グループ)の全面的な協力を得る。

B. 研究方法

観察研究AML209-GS(UMIN-CTR:000003432)、第 相試験AML209-FLT3-SCT(UMIN-CTR:000003433)、第 相試験CBF-AML209KIT(UMIN-CTR:000003434)、第 相試験APL212(UMIN-CTR:000008470)、APL212G(UMIN-CTR:000008471)、第 相試験CML212(UMIN-CTR:000007909)、MDS212(UMIN-CTR:000009633)、コホート研究CS-11(UMIN-CTR: 000008371)とALL-CS-12(UMIN-CTR:000007653) の症例登録を継続・推進するとともに、平成25年7月から、新たに成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で、小児プロトコールを参考にしたフィラデルフィア染色体（Ph）陰性ALLを対象としてALL213試験を開始した。細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph陰性ALLをB-、T-、Burkitt-ALLに分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25歳未満のT-ALLは、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究とした。また、Ph陽性ALLにおいては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性と安全性を検証するPh+ALL213試験の3つを開始した。

目標症例数に到達した第 相試験ALL202-U(UMIN-CTR:C00000064)、第 相試験ALL202-O(UMIN-CTR:C00000064)、第 相試験Ph-ALL208-IMA(UMIN-CTR:000001226)、第 相試験CML207(UMIN-CTR:000000823)は新規登録を終了し、臨床経過の観察と情報収集を継続するとともに、ALL202-Uについては解析を開始した。JALSG参加施設における全ての初診AMLとMDS、CMMLを登録し5年間追跡するコホート研究(CS-07)は目標症例数に到達したため、新規登録を終了し、経過観察を継続するとともに、第 相試験APL204(UMIN-CTR:C000000154)は臨床情報の固定化と解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたっては、厚生労働省による臨床研究、疫学研究、ゲノム研究などそれぞれ該当する倫理指針を順守した。臨床情報・検体の収集では連結可能匿名化により個人情報の保護に留意した。すべての臨床試験は研究実施計画書・同意説明書・同意書等を策定し、各施設の倫理審査委員会の承認を得た上でスタートした。また臨床試験への患者登録には十分な説明と文書による同意を必須とした。参加施設で新たに診断された対象疾患患者を連続的に登録し予後を調査する疫学研究(CS-11およびALL-CS12)については、診断・治療に関する介入や試験のための試料採取はなく、個人が同定されうる情報を収集しない。これについては参加施設の倫理審査委員会の承認と施設の長の許可のみで症例登録を行った。また、すべての臨床研究の概要ならびに参加施設名は適宜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

(1) JALSG全参加施設を対象とした成人白血病の疫学研究の実施

「参加施設に新たに発生する全AML(急性骨髄性白血病)、全MDS(骨髄異形成症候群)、全CMML(慢性骨髄単球性白血病)症例を対象とした5年生存率に関する観察研究」JALSG-CS-11の登録を行っている。これまでに、2808例が登録された。目標症例数は4980である。また「研究参加施設に新たに発生する全ての成人ALL症例を対象とした5年生存率に関する前向き臨床観察研究」ALL-CS-12が2012年4月に開始され、データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成25年10月31日現在で、症例は202例登録された。目標症例数は733である。

(2) すでに登録の終了した臨床試験成績の解析

APL(急性前骨髄球性白血病)症例の分子寛解例を対象としたATRA(オールトランスレチノイン酸)と新規レチノイドのAm80の維持量を無作為に比較するAPL204試験の解析を行い、344例中93.9%のCR(完全寛解)が得られ、5年生存率は87.5%であった。無再発生存率はAm80群90.9%、ATRA群83.2%と差を認めなかったが、初診時WBC高値群で有意にAm80群が優れていた(*J Clin Oncol* 2014 in press)。また未治療BCR-ABL陰性若年ALLに対する小児化学療法のパ-II試験 ALL202-Uでは139例のCR率は94%であり、ALL97試験の84%に比し有意に優れていた($p<0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は4例(2.9%)であり、ALL97試験の11.5%より低率であった。5年無病生存率および5年全生存率は、それぞれ69%、79%とALL97試験の52%、64%より有意に良好であった(論文投稿中)。

(3) 登録中の臨床試験ならびに新たな試験の立案・計画

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。AMLにおける「染色体・遺伝子変異が成人AMLの予後に及ぼす影響に関する観察研究」(AML209-GS)、「成人core binding factor AML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)、「FLT3/ITD変異陽性成人AML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)は目標症例数がそれぞれ1500、200、60のところ、これまでに1433例、174例、35例の登録を得た。

未治療APLにおいては、地固め療法として亜砒酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンを用いた3年無イベント生存を主要評価項目とする治療を行い、過去のJALSG成績と比較する第II相臨床試験の登録を継続し、81例が登録された。また高齢者(65歳以上)に対しては、地固め療法として亜砒酸を用いた治療を行い、地固め療法が化学療法で施行された過去のJALSG成績と比較する第II相臨床試験の登録を継続し、27例が登録された。

CML(慢性骨髄性白血病)については「初発慢性期の成人CMLに対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験」CML212を平成24年5月より開始し、目標450例中237例が登録されている。また、40例の類粘膜DNAと初発時のCML細胞を用い

て探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析を京都大学の小川誠司教授の研究室で実施中である。

また、遺伝子解析のための検体収集も実施した。ABLキナーゼ阻害剤薬剤中止試験についてはCML-D R1の患者登録が進まないため一旦中断し、既にComplete Molecular Remission (CMR) を達成しているCML患者を対象とする新たな試験を立案中である。

MDSに対するアザシチジン臨床試験MDS212のプロトコールが策定され、患者登録が開始し46例登録された。

再発・難治性AML、高齢者白血病、急性ALLについては、治療戦略を検討し、コンセプト立案・作成を行った。

平成25年7月からALL213試験の施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph(-)B-ALL213試験の登録施設は47施設、登録症例は12例、T-ALL211-0試験の登録施設は44施設、登録症例は1例、T-ALL211-U試験の登録施設は35施設、登録症例は2例、Burkitt-ALL213試験の登録施設は43施設、登録症例は0例であった。

平成25年11月からPh+ALL213試験の施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph+ALL213試験の登録施設は6施設、登録症例は0例であった。

平成24年4月からALL-CS-12試験の施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成25年10月31日現在で、ALL-CS-12試験の登録施設は99施設、登録症例は198例であった。

D. 考察

ALLに対しては、細胞表現系、Ph染色体、年齢に基づく層別化を行ったうえで、小児プロトコールや第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブの導入などによる治療成績の向上と安全性を評価するALL213試験を開始した。現在ALLではトランスクリプトーム解析も行われており、次期研究事業ではそれらを取り込んでいくことも期待される。

AML209GS、AML209-FLT3-SCT、CBF-AML209-KIT試験の登録は順調に推移しており、CBF-AML209-KIT試験については次年度に中間解析を予定している。新規に開始した、APL212、APL212G、CML212、MDS212試験においても施設IRBの承認は順調に得られており、更なる登録促進を行って

いる。

E. 結論

本研究では、JALSGの協力を得て数多くの臨床研究を行うと共に、最先端の白血病遺伝子研究の礎となる検体収集を行った。

計画された臨床試験の登録は順調に経過し、ALL202-U試験、APL204試験については新規治療戦略の有用性が示された。

ALL213試験、Ph+ALL213試験およびALL-CS-12試験が開始され、順調に施設登録、症例登録がなされている。今後、予後不良と考えられている成人ALLの治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。、当初計画の通りに研究の進捗が認められている。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naoe T, Kiyoi H. Genen mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. **Int J Hematol**. 2013 Feb;97(2):165-74
2. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. **Bone Marrow Transplant**. 2013 Aug;48(8):1077-83.
3. 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 Apr 18;121(16):3095-102.
4. 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 Jun; 97(6):717-25.
5. 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**. 2013 Jun 24. doi: 10.1002/cncr.28212. [Epub ahead of print]
6. 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**. 2013 Sep;37(9):1021-6.
 7. 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**. 2013 Jul 10. doi: 10.1111/cas.12230.
 8. 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. CD56 expression is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. **Cancer Sci**. 2014 Jan;105(1):97-104.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S, Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T, for the Japan Adult Leukemia Study Group ; Tamibarotene as Maintenance Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: Results from a Randomized Controlled Trial. **J Clin Oncol** 2014 (in press)
2. 学会発表
 1. 直江知樹 「AMLにおけるゲノム・臨床情報の統合」第11回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム（仙台市）2013年8月
 2. 直江知樹 「白血病ゲノム研究の臨床への応用」第72回日本癌学会学術集会モーニングレクチャー（横浜市）2013年10月
 3. 木原里香、鈴木弘太郎、陳昉里、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
 4. 陳昉里、中谷俊幸、木原里香、清井仁、直江知樹 「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
 5. Nobuaki Fukushima, Yosuke Minami, Fumihiko Hayakawa, Hitoshi Kiyoi, Anil Sadarangani, PhD3*, Catriona HM Jamieson, Tomoki Naoe. Treatment with Hedgehog inhibitor, PF-04449913, attenuates leukemia-initiation potential in acute myeloid leukemia cells. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology (New Orleans, USA) 2013年12月
 6. Ryo Hanajiri, Makoto Murata, Kyoko Sugimoto, Miho Murase, Haruhiko Ohashi, Tatsunori Goto, Keisuke Watanabe, Nobuhiko Imahashi, Seitaro Terakura, Tetsuya Nishida, Tomoki Naoe. Cold Blood Allograft Rejection Mediated By Coordinated Donor-Specific Cellular and Humoral Immune Processes. The 55th Annual Meeting American

Society of Hematology (New Orleans,USA)
2013年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当無し。
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

再発・難治性急性骨髄性白血病

研究分担者 薄井紀子 東京慈恵会医科大学 教授

研究要旨

成人急性骨髄性白血病(AML)の治療成績の向上を目的に、再発および初回治療抵抗性成人 AML に対して、cytarabine(A)に idarubicin(I)あるいは daunorubicin(D)の IA or DA 併用療法に加える新規薬剤の併用療法を検討した。AML 細胞に表出される CD33 抗原を標的とする抗体薬 [gemtuzumab・ozogamicin(GO)]を加えた IAG および DAG 療法の臨床第 I 相試験の結果、低用量 GO3mg/m²の併用療法は、安全に施行が可能であることが示された。IAG および DAG の有効性は臨床第 II 相試験で検討する必要があるとあり、わが国の制度に則した形で、その可能性について検討した。

A. 研究目的

成人の血液がんの多くを占める急性骨髄性白血病(AML)の治療成績の向上は、がんによる死亡者の減少とがん患者とその家族の苦痛軽減と QOL の向上に寄与する。再発・治療抵抗性 AML に対し有用なセカンドライン治療の探索を目的に、既存の抗白血病薬と新規薬剤との併用療法を検討する。成人急性骨髄性白血病(AML)の再発・治療抵抗性患者に対する有効な治療法を開発目的に、既存の抗白血病薬と新規薬剤との併用療法を検討する。

B. 研究方法

初回再発・治療抵抗性の成人(20-64 歳)AML(以下成人 RRAML)に対して、既存の抗白血病薬の cytarabine(A)と idarubicin(I)あるいは daunorubicin (D)の併用を軸にした寛解導入療法に、新規薬剤を加えた併用療法を立案。安全性と有効性を多施設共同臨床第 II 相試験で検証する。プライマリーエンドポイントは完全寛解率、セカンダリーエンドポイントは、生存率、副作用発現率、同種造血幹

細胞移植療法施行率などとした。

臨床第 I 相試験の結果を基に第 II 相試験における推奨治療法を決定しプロトコールを作成した。

保険適応範囲外の薬剤の使用を使用するため、国の定める諸制度の利用を検討した。

(倫理面への配慮)

研究の実施・遂行にあたっては、厚生労働省臨床研究の倫理指針に従い、患者の利益を最優先し、研究実施計画書・同意説明書・同意書等を策定し、各施設の倫理審査委員会の承認を得ることとした。保険適応外薬品の使用を含むため、研究に参加した被験者の健康被害に対しては適切な対応を取ることとした。

C. 研究結果

新規薬剤として、抗 CD33 モノクローナル抗体薬の gemtuzumab ozogamicin(GO)、代謝拮抗薬 clofarabine(CLF) 、 cladribine (CLD) 、 fludarabine(FLD)の併用を検討した。このうち GO については臨床第 I 相試験で、単独使用の 3 分の 1 用量の 3mg/m²が IA あるいは DA と安全

に併用できることが示され(IAG 療法および DAG 療法)、詳細を報告した(Cancer Science 2011)。臨床第 II 相試験として、IAG 療法と DAG 療法の無作為化比較試験あるいは、フランスの ALFA-0701 試験の DA+GO3mg/m²x3 療法と IAG/IAG の比較試験のいずれかを選択することとした。

D. 考察

GO は米国における販売が中止されたが、フランスの ALFA0701 試験結果 (Lancet 2012)、英国 UK MRC/NCRAML 試験の解析結果(ASH2013)、systemic review& meta-analysis(Br J Haematol2013)を受けて再評価がなされている。低用量の GO3mg/m²(単回あるいは 3 回)投与は寛解導入療法で既存の併用化学療法に加えることで、CR 率の向上(特に Favorable および Intermediate risk において)を望むことができる。臨床第 I 相試験で得られた RRAML に対する IAG 療法/DAG 療法の成績も、低用量 GO 併用化学療法の有用である可能性を支持するものと考えられる。第 II 相試験で有効性を確認し、わが国においても RRAML のみならず初発 AML の治療法として有用であるかの検討が必要である。

E . 結論

再発・治療抵抗性 AML に対する併用化学療法に GO3mg/m² を加えた分子標的化学療法は、適切な支持療法の基に安全に施行でき、高い有効性が得られる可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 薄井紀子. 成人急性骨髄性白血病の治療. 日本内科学会雑誌 2013 ; 102(7)1687-1695.
- 2) 薄井紀子. 成人再発・治療抵抗性急性白血病への治療方針 臨床腫瘍プラクティス 2014 ; 10(1)37-42.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総括・分担）研究報告書

急性前骨髄球性白血病に対する治癒を目指した層別化治療戦略の確立に関する研究

研究分担者：大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 教授

研究要旨

平成 25 年度は、成人の未治療急性前骨髄球性白血病(APL)において、16 歳以上 65 歳未満の患者に対しては、地固め療法として亜砒酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンを用いた 3 年無イベント生存を主要評価項目とする治療を行い、過去の JALSG 成績と比較する第 II 相臨床試験 APL212 の登録を継続し、81 例が登録された。また、65 歳以上の患者に対しては、地固め療法として亜ヒ酸を用いた治療を行い、これを地固め療法として化学療法のみが施行された過去の JALSG 成績と比較する第 II 相臨床試験 APL212G の登録を継続し、27 例が登録された。

A．研究目的

1) 急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸とゲムツズマブ・オゾガマイシンを用いた寛解後治療-第 II 相臨床試験- JALSG APL212

急性前骨髄球性白血病(APL)では完全寛解(CR)率、全生存率(OS) はかなり満足できるレベルに到達したが、無イベント生存率(EFS)や無病生存率(DFS)は 60-70%程度であり、寛解後療法を中心に改善が必要である。しかし、化学療法の強化は治療成績悪化の可能性があるため、寛解後治療として、APL に対して特異性が高く毒性が軽度と考えられる亜ヒ酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンおよび合成レチノイド（タミバロテン）を使用し、再発率と化学療法関連有害事象を減らすことにより、予後を向上できるか否かを検討する。

2) 65 歳以上の急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸による地固め療法 -第 II 相臨床試験- JALSG APL212G

65 歳以上の高齢者の急性前骨髄球性白血病(APL)に対し、寛解後治療において、従来の化学療法で

はなく、アジアや欧米で優れた成績が報告されている亜ヒ酸や再発例に有効であるタミバロテンにて治療することで、化学療法関連有害事象を減らし、予後を向上できるか否かを検討する。

3) APL212 および APL212G 登録症例の検体を用い、日本人の APL 症例における網羅的な分子異常解析を行い、APL の発症、進展、治療反応性、治療薬剤に起因する副作用発症に關与する分子機構を解明する。

B．研究方法

1) APL212 試験

1．研究デザイン

多施設共同の中央登録による前方向の第 II 相臨床研究。無イベント生存率(EFS)を主要評価項目とする前方向的試験。

2．対象

・未治療のPML-RARA陽性のAPL(FAB : M3あるいはM3v)。

- ・年齢は16歳以上65歳未満。
- ・Performance status (ECOGの基準) : 0~2
- ・十分な心、肺、肝、腎機能を有すること。
- ・APLであることを告知され、本プロトコルによる治療法に関し、文書により同意が得られた症例。

3. 治療法

初発未治療 APL に対して、寛解導入療法として層別化療法を導入し、全トランス・レチノイン酸 (ATRA) と化学療法を行う。その後の地固め療法は単アームとし、ダウノルピシン(DNR)とシタラビン(AraC)の併用療法 1 コースに加え、分子標的療法として、亜ヒ酸単剤 2 コース、ゲムツズマブ・オゾガマイシン単剤 1 コースを行う。維持療法は ATRA 耐性 APL にも有用なタミパロテンを採用する。

4. エンドポイント

(1) 主要評価項目

- ・3年無イベント生存率 (EFS)

(2) 副次的評価項目

- ・完全寛解 (CR)率、無病生存率(DFS)、全生存率(OS) 、5年EFS
- ・有害事象発現頻度
- ・PML-RAR、FLT3などの遺伝子、付加的染色体、CD56、凝固線溶関連因子の予後への影響

5. 登録予定症例数と予定登録期間

- ・222例
- ・症例登録期間は2012年4月より4年間

2) APL212G 試験

1. 研究デザイン

多施設共同の中央登録による前方向の第 II 相臨床研究。無イベント生存率(EFS)を主要評価項目とする。

2. 対象

- ・未治療のPML-RARA陽性のAPL(FAB : M3あるいはM3v)。
- ・年齢は65歳以上
- ・Performance status (ECOGの基準) : 0~2

- ・十分な心、肺、肝、腎機能を有すること。
- ・APLであることを告知され、本プロトコルによる治療法に関し、文書により同意が得られた症例。

3. 治療内容

初発未治療 APL に対して、寛解導入療法として白血球数と APL 細胞数による層別化療法を導入し、ATRA と化学療法を行う。その後の地固め療法は単アームとし、亜ヒ酸単剤にて 2 コースを行う。維持療法は ATRA 耐性 APL にも有用なタミパロテンを採用する。

4. エンドポイント

(1) 主要評価項目

- ・3年無イベント生存率 (EFS) 。非寛解、血液学的または分子生物学的再発、およびあらゆる原因による死亡をイベントとする。

(2) 副次的評価項目

- ・完全寛解 (CR)率、無病生存率(DFS)、全生存率(OS) 、5年EFS
- ・有害事象発現頻度
- ・PML-RAR、FLT3などの遺伝子、付加的染色体、CD56、凝固線溶関連因子の予後への影響
- ・Quality of life (QOL)の改善

5. 登録予定症例数

- ・63例

3) 付随研究

本研究では APL212 および APL212G 登録症例において検体保存を行い、PML-RARA 亜型をはじめとする網羅的遺伝子解析と予後解析をあわせて行う。方法は、成人 APL 患者初診時検体より抽出された DNA および RNA を用いて、APL の発症と病態に關与する既知の遺伝子変異を網羅的に解析するとともに、初診時と正常細胞の比較による網羅的なゲノムワイドな分子異常の同定を行う。あわせて、分子異常と治療反応性、治療薬剤に起因する副作用発症などの臨床病態との相関関係を解析する。

(倫理面への配慮)

上記のプロトコルは、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施する。実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施する。登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を口頭で詳しく説明し、文書による同意を得る。被験者の臨床情報の収集に当たっては、連結可能匿名化を行い、収集された臨床情報の取り扱いは「臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」の定めるところにより行う。

C. 研究結果

平成 25 年度は APL212 試験において 81 例が登録された。また、65 歳以上の患者に対する APL212G 試験では 27 例が登録された。同時に登録症例の検体の保存を継続している。

D. 考察

APLではCR率、OSは改善されたが、EFSやDFSは70%程度であり、寛解後療法をさらに改善させる必要がある。しかし、JALSGによる前試験 APL97でも観察されたように、これ以上の化学療法の強化は治療成績をむしろ悪化させる可能性がある。即ち、本試験では寛解後治療として、APLに対し特異性の高い治療法である亜ヒ酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンとタミバロテンを使用し、再発率を低下させ、さらに化学療法関連有害事象を減らすことにより、予後の向上を図る事ができるか否かを検討する。一方、SNP array法や次世代シーケンサーなどの網羅的な遺伝子変異解析を可能とする技術が進歩し、全世界的にAPLをはじめとしたAMLの発症や病態に關与する遺伝子変異の解析が急速に進められている。このような状況において、同一プロトコルで治療された多数例での日本人APL症例における網羅的な遺伝子変異解析と臨床病態との関連性を評価した研究は未だ行われていない。また、日本人APLにおける

遺伝子変異と臨床像との相関関係に関する解析結果は、必ずしも欧米人における結果と同一ではないことが、これまでのJALSG臨床試験登録症例における解析から明らかにされている。さらに、これまでの研究では次世代シーケンサーなどを用いたゲノム解析が十分に行われている訳ではない。以上より、本試験は分子標的療法が最も進んだ白血病であるAPLに対し、今後の治療方向性を考えていく上で有意義であると考えられる。

一方、高齢者 APL では、JALSG-APL97 で観察されたように、化学療法のこれ以上の強化は治療成績をむしろ悪化させる可能性がある。高齢者群ではさらにその傾向が強くなる。欧州の APL 研究でも、対象症例は少なく、十分な解析がされているとは言えないが、同様の結果が得られている。APL は急性白血病の中で、分子標的療法が有効であり、分子標的薬の種類も多い。化学療法を軽減し、特異性の高い治療法である亜硫酸とタミバロテンを使用し、再発率を低下させ、さらには化学療法関連有害事象を減らすことにより、高齢者の APL の予後を改善できると考えられる。これらの薬剤を効率よく使用した単アームの第 II 相試験で、高齢者の APL で、現在考えられる最高水準の治療成績を求めることは、今後の治療方針や次の臨床研究を考えていく上で重要と考えられる。本邦では高齢者の増加にともない、対象となる患者群が増加することが予想され、アジア諸国も同様の歩みをしていくと予想される。高齢者に質の高い QOL に配慮した治療を行うことは APL のみならず、今後のがん治療を考えていく上でも重要である。本研究はその礎になるものと期待される。

E. 結論

平成 25 年度は、成人の未治療急性前骨髄球性白血病(APL)に対する APL212 および APL212G の 2 試験の登録はほぼ予定通り推移している。また付随研究の検体収集も順調に行われている。重篤な

有害事象も生じているが想定範囲内であり、注意を喚起しつつ慎重に研究を進めている。

F . 健康危機情報

APL212 試験では、これまでに 8 例の有害事象報告があり、うち治療との因果関係が否定できない 6 例の内訳は、頭蓋内出血による早期死亡 1 例、脳出血 2 例、急性膵炎 1 例、敗血症 1 例、帯状疱疹 1 例であった。ALP212G 試験では、5 例の有害事象報告があり、頭蓋内出血、肺出血、レチノイン酸症候群による早期死亡 3 例の他、肺出血、TQc 延長が報告された。上記に対し、出血傾向の十分な管理と、高齢者では特に併存症の把握の注意を喚起した。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Experts in Chronic Myeloid Leukemia (Ohnishi K, Matsumura I, Ohno R, et al). 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 May 30;121(22):4439-42.
2. Fujita H, Ohnishi K, Naoe T, et al. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci*. 2013 Oct;104(10):1339-45.
3. Kako S, Ohnishi K, Naoe T, et al. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Aug;48(8):1077-83.
4. Nakamura S, Tan L, Ohnishi K, et al. JmjC-

domain containing histone demethylase 1B-mediated p15(Ink4b) suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia. *Mol Carcinog*. 2013 Jan;52(1):57-69.

5. Ono T, Takeshita A, Naoe T. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci*. 2013 Nov 10 [Epub].
6. Iriyama N, Ohnishi K, Naoe T, 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 Jan 19 [Epub].

2. 学会発表

1. Ono T, Takeshita H, Naoe T, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) with lower initial leukocyte counts by using all-trans retinoic acid (ATRA) alone for remission induction therapy: JALSG APL97 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2013; 122:3950. New Orleans.

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

AML 前向きコホートスタディ

研究分担者 臼杵 憲祐 東京医療保健大学 血液内科 臨床教授

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、平成 23 年 8 月から症例登録を開始し、平成 25 年 10 月末現在、JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。de novo の症例が 2282 例（83%）、治療関連 AML/MDS 248 例（9%）、造血異常が先行するものが 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 で 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、従来の報告にくらべて高リスクが多かった。登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で生存について記入のあった例の中で 35%は死亡し、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、副次的評価項目として低リスク 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新たに加えて、目標症例数は 4980 例に、登録期間は 3 年 7 ヶ月に変更し、登録締め切りは 2015 年 3 月末日の予定とした。今後、観察を続けることで、国内 AML、MDS、CMML の 5 年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになる。

A. 研究目的

日本では白血病など造血器腫瘍の治癒率、治療の質の向上を目指してさまざまな臨床研究が実施されているが、それらの臨床試験の参加施設に発生した症例には、それらの臨床試験に参加できなかった症例が多数あることも知られており、そうした症例の予後は不良であると考えられている。こうした症例の実態を明らかにするべく、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) では治療に関して化学療法と造血幹細胞移植に焦点をあてた CS-07 研究が実施され、これまでの JALSG 臨床研究では得られなかった急性骨髄性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia, AML)、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) の高リスク症例の実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 (Chronic myelomonocytic leukemia; CMML) をも包含した AML と MDS 全体の実態を把握して研究を拡張することが必要と考えられる。本研究の目的は国内の AML、MDS、CMML、特に高齢者

におけるこれらの全体像を明らかにし、新たな治療戦略を立案し、病態研究の基盤を確立することである。

B. 研究方法

試験参加施設において新たに発生する全 AML (WHO 分類による定義) と全 MDS (WHO 分類による定義)、全 CMML (WHO 分類による定義) 症例を対象とし、症例を登録して 5 年間観察する。主要評価項目は、(1) MDS 患者の 5 年生存率、(2) MDS 患者に対する新規治療 (レナリドミドおよび脱メチル化薬) の実施状況、(3) 国内 AML、MDS、CMML の年齢、性別、病型スペクトラム、(4) 既知の AML と MDS、CMML 予後因子による症例層別化の可能性の確認、(5) AML 患者の 5 年生存率、(6) AML209 登録例と非登録例の生存の比較、(7) CMML 患者の 5 年生存率、(8) CMML 患者に対する新規治療 (脱メチル化薬) の実施状況である。(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会 (又は相当機関) の承認を得て実施することとしている。

C. 研究結果

本観察研究は、本研究の委員会委員長の施設の倫理委員会で平成 23 年 7 月 12 日に承認され、インターネット上で登録、データ入力できる環境を調べた上で、平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録を開始し、平成 25 年 10 月 31 日現在で JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。

この時点でのモニタリングレポートでは、de novo の症例が 2282 例 (83%)、化学療法や放射線療法の既往のある二次性 248 例 (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 223 例 (8%) であった。AML1444 例 (52%)、MDS1041 例 (38%) であり、AML の方が 1.4 倍多かった。CMML は 69 例であり、MDS の 6.4% であった。なお、分類不能例などが 194 例あった。

AML の中では、M0; 105 例、M1; 196 例、M2; 574 例、M3; 184 例、M4; 195 例、M5; 107 例、

M6; 64 例、M7; 19 例であり、M2 が最も多く 40% を占めた。次いで M1 (14%)、M3 (13%)、M4 (14%) がほぼ同数で多く、M1~M4 で AML の 81% を占めた。M7 が最も少なく 1.3% であった。

MDS のなかでは、RA 469 例、RARS 64 例、RAEB-1; 240 例、RAEB-2; 268 例であり、RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスク 563 例、高リスク 508 例であり、低リスクと高リスクがほぼ同数であった。

化学療法の施行について記入のあった例は全体の 53% (1448 例) であり、その中で化学療法実施例は 739 例、未実施例 709 例であり、化学療法は 739 例 (51%) で実施されていた。造血幹細胞移植の施行について記入のあった例は 1448 例 (53%) であり、その中で移植実施例 158 例 (11%)、未実施例 1290 例 (89%) であり、造血幹細胞移植は 158 例 (11%) で実施されていた。

登録開始 2 年 3 カ月の時点で生存について記入のあった例は全体の 50% (1364 例) であり、その中で生存例は 819 例 (60%)、死亡 472 例 (35%)、不明 73 例 (5%) で、生存例 819 例のうち寛解生存 325 例 (40%)、非寛解生存 427 例 (52%)、不明生存 67 例 (8%) であり、死亡例 472 例のうち寛解期死亡 26 例 (5.5%)、非寛解中の死亡 419 例 (89%)、不明 27 例 (5.7%) であった。

当初、主要評価項目の解析に必要な症例数として目標症例数は 2670 例 (うち、AML 症例 1250 例、MDS および MDS 由来 AML 症例 1250 症例、CMML 170 例) で、3 年間の登録期間で達成する予定で研究を開始した。しかし、登録開始 2 年 3 カ月の時点で既に 2753 例が登録され、予想を上回る進捗状況を鑑み、副次的評価項目として、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新たに加えた。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調べるために、それぞれの症例の IPSS から OS の予測値を算出し、それらの平均値を脱メチル化薬 投与例では 5% 上回っていると仮定して、その差を有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 95% で検出するには、各群 470 例が必要である。日本で入手可能な唯一の脱メチ

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の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のり

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の(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,

Tomiya 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 Durosinmi; 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、骨髄異形成症候群、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、白杵憲祐. 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 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

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. Akihito 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)、東京大学附属病院、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 (2.247-4.119)	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)。

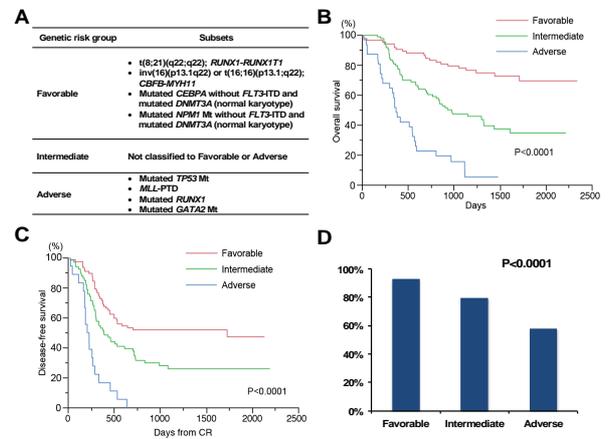


図1. 分子病態に基づく予後層別化システム

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。

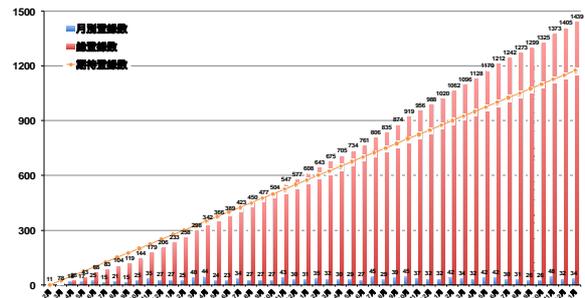


図2. AML209GS試験の登録状況

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・進展に關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, Shiraiishi 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の知識をもつことが必要である。試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。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の知識をもつことが必要である。臨床家とのスムーズな議論により、より適切なデザインおよび最終解析の計画を担当すること、および臨床家が特に理解しておくべき事柄に関して整理し、臨床家の観点から説明を行う方法を研究することを本研究の目的とした。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の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、通常のデータ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、プロトコル中止例のまとめを実施する。

4. プロトコル逸脱の確認

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

としての gemtuzumab ozogamicin 併用
化学療法 臨床血液 (印刷中)

2. 学会発表

Ito Y: GO combined chemotherapy for
elderly adults with AML (Symposium
10: Elderly AML). 第 75 回日本血液学会
学術集会 (札幌、2013/10/11-13) 臨床
血液 2013; 54(9): 1030.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項はない。

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

第二世代 TKI による CML 治療

分担研究者 松村 到 近畿大学医学部 教授

研究要旨：慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場により画期的に改善し、現在の課題はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)によってCML-CPが治癒するかどうかである。また、治癒するのであれば、第一世代TKIのイマチニブより強力な第二世代TKIのニロチニブとダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するのかを明らかにする必要がある。CML-CPを治癒させるには、CML細胞を可能な限り減少させる必要があり、現時点では、国際標準法での4.5log減少(0.0032%^{IS}, CMR^{4,5})をもって分子遺伝学的完全寛解(CMR)とするのが一般的である。今回、CMLの治療に向けて、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)においてニロチニブとダサチニブで18ヵ月までのCMR累積達成率を比較する多施設共同前方視的第三相ランダム化比較試験CML212試験を計画した。平成24年5月より症例登録を開始し、74施設の倫理委員会の承認を受け、すでに94例が登録されている。また、探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析もまもなく開始予定である。

【CML212 試験】

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較

A. 背景&目的

慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるイマチニブの登場により画期的に改善した。しかし、TKIが*in vitro*でCML幹細胞を死滅させないことから、TKIの投与は中止できないとされてきた。ところが、イマチニブによって分子遺伝学的完全寛解(complete molecular response, CMR)を2年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止するSTIM試験が海外で実施され、イマチニブ中止後12ヶ月以上観察した69例中27例(39%)が無再発であることが報告された。この結果から、TKIの単独投与であっても、CMRを達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CPが治癒する可能性が示唆されるようになった。

第二世代TKIであるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高いBCR-ABL阻害作用を有し、両者はそれぞれのランダム化比較試験に

おいて初発CML-CPに対して、長期的予後の指標となる細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)、分子遺伝学的大寛解(MMR)の達成率でイマチニブに優り、初発CML-CPに対する標準治療薬として承認された。これらの第二世代TKIを初発CML-CPに対して投与した際には、観察期間の中央値約18ヶ月時点で97%以上の症例で移行期/急性転化期への病期進行が回避される。

このように初発CML-CPの治療においては、病期進行の回避という最大の命題はほぼ解決され、残された課題はTKIによってCML-CPが治癒するかどうか、治癒するのであれば、第二世代TKIのどちらのTKIがより高率に治癒させるのか、また、どのような症例が治癒するのかを明らかにすることである。

CML-CPを治癒させるためには、残存CML細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、国際標準法での4.5log減少(0.0032%^{IS}, CMR^{4,5})をもってCMRとするのが一般的で、CMR達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。今回、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)において初発CML-CPの治療に向けて国際標準法によるCMRの達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的第三相ランダム化比較試験にて比較することを目的とした。また、

引き続き実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積することも目的とした。

B. 社会的意義

本試験によってどちらの薬剤がより効率にCMRを達成するのかが明らかになれば、CML患者さんにとって薬剤選択の際の重要な情報となる。また、引き続き薬剤中止試験を実施する予定であるが、薬剤を中止することが可能になれば、高額な医療費が免除され、患者さんにとって利益が大きいのみでなく、社会的にも医療費の削減となり、社会的利益も大きい。

C. 試験の相とデザイン

初発CML-CPに対するニロチニブとダサチニブの18ヶ月時点までの国際標準法によるCMRの累積達成率を前方視的に比較する多施設共同の第 相ランダム化比較試験。

D. 対象

16歳以上のECOG Performance Status(PS) 0~2で、肝、腎、心機能に重篤な合併症を有さない初発CML-CP症例

E. 治療レジメン

対象症例をニロチニブ 300mg, 1日2回投与(bid)群とダサチニブ群 100mg, 1日1回投与(qd)群にランダム化割り付けする。その際、CMR達成に最も影響するSokalスコアについて両群で人数分布に偏りが生じないように、Sokalスコアを層別化因子として用いる。効果不十分例や不耐容例では、プロトコル治療中止とし、中止後の治療は規定しない。

F. エンドポイント

- 1)プライマリーエンドポイント
ニロチニブ群とダサチニブ群における国際標準法による18ヶ月時点までのCMRの累積達成率
評価法：全割付症例を解析対象としてIntention to treat解析を行う。
- 2)セカンダリーエンドポイント
両薬剤の安全性
両薬剤の治療継続性
両薬剤の治療効果

治療開始後12, 18, 24, 36ヶ月時点での細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果(MMR, CMR, 2回連続のCMR(Confirmed CMR)など)、無増悪生存率(PFS)、無イベント生存率(EFS)、全生存率(OS)、治療開始後12, 18, 24, 36ヶ月までの細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の累積達成率、European LeukemiaNet(ELN) 2009の治療効果判定基準に基づく総合的治療効果、細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

両薬剤のSokalスコア、EUTOSスコア別の治療効果

両薬剤投与時のBCR-ABL遺伝子の点突然変異の出現と変異出現例の治療反応性

3)探索的エンドポイント

両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性
CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係
正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

G. 予定登録症例数と研究期間

- 1)予定登録症例数：450例
 - 2)予定登録期間：承認後2年半
 - 3)追跡期間：登録後36ヶ月(全研究期間5年半)
- 本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、36ヶ月間を追跡期間とする。

【症例数決定の根拠】

初発CML-CPを対象としてニロチニブ 300mg, bid、ニロチニブ 400mg, bid とイマチニブ 400mg, qd の有効性をランダム化比較した ENESTnd において観察期間の中央値が18.5ヶ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はニロチニブ 300mg, bid 群で21%、ニロチニブ 400mg, bid 群で18% (イマチニブ 400mg, qd 群で6%)であった。本試験の結果、ニロチニブ 300mg, bid 群はニロチニブ 400mg, bid 群に治療効果が劣らないことが確認された。同様に、ダサチニブ 100mg, qd とイマチニブ 400mg, qd をランダム化比較した DASISION では観察期間の

中央値が18ヵ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はダサチニブ100mg, qd群で13% (イマチニブ400mg, qd群で7%)であった。一方、MD Anderson 癌センターにおいて初発CML-CPに対するニロチニブ400mg, bidとダサチニブ100mg, qdの第 相試験がそれぞれシングルアームで実施されている。その結果、ニロチニブの試験では18ヶ月までのCMRの累積達成率は21%、ダサチニブの試験では18ヶ月時点でのCMRの累積達成率は6%であった。これらの結果から、18ヶ月までのCMRの累積達成率をニロチニブ300mg, bid群で21%、ダサチニブ100mg, qd群で9.5%と想定し、1対1にランダム化し、「18ヵ月までのCMRの累積達成率でニロチニブが優ること」を検出率(1-β)90%、α値5%でstratified CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testを用いて両側検定するのに、1群あたり204例が必要となる。脱落症例を約10%見込むと、1群あたり225例、両群併せて450例となる。

H. 観察・検査項目

本研究における保険適応外検査は日本血液学会が実施する新TARGETの観察研究1のシステムを利用して、その観察スケジュールに基づいて実施する。従って、本研究に参加する施設は、本研究と新TARGETの観察研究1の両方について施設の倫理委員会の承認を受け、両方の試験に症例を登録する必要がある。ただし、新TARGETの登録は平成25年3月末で終了予定であり、新TARGETの終了後は、本試験を独自で遂行する。

1) 患者背景

身長、体重、性別、年齢、合併症、既往歴、CML確定診断日、Sokalスコア、EUTOSスコア、ECOG PSを調査する。

2) 治療内容

薬剤名、投与量および休薬期間を調査する。

3) 血液検査

ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数、血液生化学検査としてAST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン(TB)、直接ビリルビン(DB)、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を観察・検査スケジュールに従って測定する。

なお、新TARGETでは、白血球分画、TB、DB、

アミラーゼ、リパーゼ、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を検査項目としていないので、本研究では有害事象の捕捉のために、これらの検査も実施し、データを回収する。

4. 骨髄検査

CCyR未達成の患者に対しては、検査スケジュールに従って骨髄サンプルを採取し、Gバンド法によって細胞遺伝学的効果の判定を行う。細胞遺伝学的効果が評価できない場合は、末梢血(好中球)を蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)法で測定した検査データを代用してもよい。

5) 末梢血(好中球) FISH

CCyR未達成の患者に対して検査スケジュールに従って実施し、細胞遺伝学的効果の判定を行う。末梢血(好中球)をFISH法にて測定する。CCyR達成後は不要とする。

6) BCR-ABL遺伝子発現レベル

末梢血サンプルを用い、株式会社ビー・エム・エルにおいて国際標準法であるMMD社のキットを用いて測定する。採血は、新TARGETの検査スケジュールに従って実施する。CMR用の解析はMMR達成症例について実施する。

7) BCR-ABL遺伝子の変異解析

遺伝子変異解析は、ベースライン及び12ヶ月時点以外にPCR値が最低値から5倍以上増加した時点で実施可とする。末梢血サンプルを採取し、株式会社ビー・エム・エルにおいてダイレクトシーケンシング法によりBCR-ABL遺伝子のcodon 225-505における変異を解析する。

8) 網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析

探索的研究として治療効果と遺伝子異常との関係を検討する。治療前の末梢血よりRNA、ゲノムDNAを採取し、網羅的遺伝子発現解析、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析、SNP Arrayを用いた網羅的ゲノムの構造解析、遺伝子のメチル化領域の網羅的解析を行い、正常細胞をコントロールとし、CML細胞における異常の有無を解析する。

また、MMR達成の次の採血時の末梢血10mlより得られる正常ゲノムDNAを採取する。プロトコール治療開始後も末梢血中にCML細胞が残存し、正常な血液細胞を採取できない場合には、治療抵抗性あるいは不耐容例ではプロトコール治療を中止する時点、プロトコール治療を継続し

ても21ヶ月までにMMRを達成できなかった症例については24ヶ月時点で、スワブにより頬粘膜より正常ゲノムDNAを採取する。これらの正常ゲノムDNAを用いて治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする。

9)血漿中薬剤トラフ濃度

維持投与量を1週間以上継続している患者においてニロチニブ、ダサチニブの血漿中薬剤濃度を測定する。

10.胸部X線

登録症例全例で治療開始前に実施する。ダサチニブ群では、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、胸水貯留、間質性肺炎などの有害事象がないことを確認する。

11.心電図

登録症例全例で、治療開始前、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、QTc延長や不整脈の出現などの有害事象がないことを確認する。

12.将来の研究のための検体保存

本研究では、残余検体(RNA、ゲノムDNA)の保存について倫理委員会の承認を得られた施設において登録され、同意が得られている症例については、残余検体を匿名化状態で保存する。同意書には研究参加とは別に残余検体の保存についての確認項目を設ける。

〔残余検体〕

1. cDNA

BCR-ABL遺伝子発現レベルなどの検査に用いた残りのcDNA。

2.ゲノムDNA

探索的研究に用いたCML細胞、正常細胞の残りのゲノムDNA。

〔検体保存場所〕

JALSG 検体保存センター

熊本大学大学院生命科学研究部血液内科学

〒860-8556 熊本市本荘1-1-1

T E L : 096-373-5156

F A X : 096-363-5265

【研究の進捗状況】

本試験は、平成24年5月より開始された。平成26年3月末までに、JALSGの参加施設のうち91施設の倫理委員会の承認を受け、目標450例中237例が登録されている。当初の予定より約半年遅れの症例集積ではあるが、参加施設の増加と共に、現在は、順調に症例集積が進んでいる。また、40例の頬粘膜DNAと初発時のCML細胞を用いて探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析を京都大学の小川誠司教授の研究室で実施中である。

I. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity*. 2013; 38 (6); 1105-1115

2) Experts in Chronic Myeloid Leukemia. 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(22); 4439-4442

3) Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol*. 2013; 97(4); 491-497

J. 知的財産権知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

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

急性リンパ性白血病に対する層別化治療法の確立に関する研究

研究分担者 今井陽俊 札幌北榆病院内科・血液内科 部長

研究要旨

成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で、小児プロトコルを参考にしたフィラデルフィア染色体（Ph）陰性 ALL を対象として ALL213 試験が開始された。細胞表面マーカー検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。平成 25 年 7 月から開始して、47 施設、15 例登録された。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究とした。また、Ph 陽性 ALL においては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性と安全性を検証する Ph+ALL213 試験が開始された。さらに、参加施設に発生した全 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究を開始し、99 施設 198 例が登録された。

A. 研究目的

成人の急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績は、JALSG ALL-87, 90, 93 では完全寛解（CR）率が 69-84% で、5 年生存率は 16-33%であった。小児の ALL の治療成績が CR 率 90%以上、5 年 CR 率が 70~80%に達していることと比しては不良である。その理由のひとつとして L-アスパラギナーゼ（L-ASP）とメソトレキサート（MTX）などの非骨髄抑制薬の量の違いが指摘されている。欧米では小児様の治療を成人に行い、生存率が 52~83%と良好な成績が報告されている。そこで、小児での治療を参考としてフィラデルフィア染色体（Ph）陰性 ALL を対象として ALL213 試験を計画し、その安全性と有効性を検証する。また、小児では一般的とされているプレドニン（PSL）先行投与の反応性の予後に及ぼす影響を評価する。

一方、Ph 陽性 ALL を対象として従来の強力な化学療法とチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブを同時に投与する JALSG 202 試験を行ない CR 率は 96%と非常に高く、2 年生存率 58%と良好な成績が得られたが、治療開始早期の重篤な有害事象の発現の高さが指摘された。そこで、強力な寛解導入療法を避けて第二世代チ

ロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ（DA）を併用した化学療法の有効性と安全性を検証する。

また、前向き臨床観察研究により治療介入試験に登録されない症例を含めた ALL 全体の 5 年生存率、および生存に与える移植療法の影響を明らかにすること、さらに今後の JALSG ALL 治療プロトコル作成の戦略を検討するためのデータを蓄積する。

B. 研究方法

1. ALL213 試験

細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究とした。

1) Ph(-)B-ALL213 試験

対象は、未治療の成人 Ph 陰性 ALL で、年齢は 15 歳以上 65 歳未満とした。寛解導入療法は一週間の PSL 先行投与後に、ビンクリスチン（VCR）、ダウノルビシン（DNR）、シクロフォスファミド（CPM）、PSL、L-ASP の 5 剤を用い、L-ASP は 40,000KU/m² と増量し、地固め療

法での L-ASP も 90,000KU/m² と増量する小児様治療とした。主要評価項目は 3 年無イベント生存率 (Event Free Survival: EFS) で、目標症例数は、4 年間で 160 例である。

2) T-ALL213-0 試験

25 歳以上 65 歳未満の未治療の T-ALL に対して、寛解導入療法は Ph(-)B-ALL213 と同様に一週間 PSL 先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASP の 5 剤を用い、L-ASP は 40,000KU/m² と増量した。地固め療法でネララピンを組み込んだ治療とした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、4 年間で 28 例である。

3) T-ALL211-U 試験

15 歳以上 25 歳未満の未治療の T-ALL は、JPLSG と共同研究で、PSL 先行投与、寛解導入療法および早期強化療法の反応性により層別化して治療を行う。ネララピンを組み込み、さらに L-ASP を連続集中投与する治療法である。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、JPLSG と共同で 147 例である。

4) Burkitt-ALL213 試験

15 歳以上 65 歳未満の未治療の Burkitt-ALL に対して、大量 MTX (1g/m²) と大量 (2g/m²x2) シタラピン (Ara-C) にリツキシマブを併用する R-HyperCVAD 療法とした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、7 年間で 21 例である。

2. Ph+ALL213 試験

ALL213 に登録された症例の中でキメラ遺伝子スクリーニング検査により Ph 陽性の症例を対象とした。寛解導入療法は、PSL 先行治療に引き続き PSL の投与を継続し day8 より DA を 4 週間投与する。

強化地固め療法では、VCR、DNR、CPM、PSL の 4 剤に DA を併用する。54 歳以下で適切なドナーソースがあり、重篤な臓器障害、合併症がなければ骨髄破壊的移植を実施する。移植前の微小残存病変が陰性の場合には移植後の DA は投与しないこととした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、2 年半で 77 例である。

3. ALL-CS-12 試験

本試験参加施設で試験開始後に WHO の定義により新たに診断された 15 歳以上のすべての未治療 ALL 症例を対象とした。エンドポイントは、(1) ALL 患者の 5 年生存率、(2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞

移植の影響、(3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響、(4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム、(5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認、(6) 化学療法の実施状況、(7) 化学療法による寛解持続期間である。目標登録症例数は、4 年間で 733 例である。

(倫理面への配慮)

ALL213 試験、Ph + ALL213 試験への登録は、施設倫理委員会 (または相当機関) で審査を受けて承認された後、患者へ十分な説明を行い、文書で同意を得てからとした。Ph(-)B-ALL 試験と T-ALL213-0 試験では、初期モニタリングと安全解析を行い、安全性を確保した。

ALL-CS-12 試験への登録は、「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会 (または相当機関) で審査を受けて承認されてから実施した。

C. 研究結果

1. ALL213 試験

平成 25 年 7 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 25 年 11 月 30 日現在で、Ph(-)B-ALL213 試験の登録施設は 47 施設、登録症例は 12 例、T-ALL211-0 試験の登録施設は 44 施設、登録症例は 1 例、T-ALL211-U 試験の登録施設は 35 施設、登録症例は 2 例、Burkitt-ALL213 試験の登録施設は 43 施設、登録症例は 0 例であった。

2. Ph+ALL213 試験

平成 25 年 11 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 25 年 11 月 30 日現在で、Ph+ALL213 試験の登録施設は 6 施設、登録症例は 0 例であった。

3. ALL-CS-12 試験

平成 24 年 4 月から施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成 25 年 10 月 31 日現在で、ALL-CS-12 試験の登録施設は 99 施設、登録症例は 198 例であった。

D. 考察

成人 ALL の治療法の確立のために、細胞表面マーカーとキメラ遺伝子解析結果により層別化し、小児様治

療および新規薬剤を含めた治療法の有効性と安全性を検証することは意義のあることであると考えられる。介入試験に登録されない症例を含めて、造血幹細胞移植療法の影響を明らかにすることは、移植の適応を検証するために重要な課題である。

E. 結論

ALL213 試験、Ph+ALL213 試験および ALL-CS-12 試験が開始され、順調に施設登録、症例登録がなされている。今後、予後不良と考えられている成人 ALL の治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) H Kanamori, S Mizuta, S Kako, H Kato, S Nishiwaki, K Imai, A Shigematsu, H Nakamae, M Tanaka, K Ikegame, □T Yujiri, T Fukuda, K Minagawa, T Eto, T Nagamura-Inoue, Y Morishima, R Suzuki, H Sakamaki and J Tanaka. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: □a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1513–1518.

2. 学会発表

- 1) Koichiro Minauchi, Masato Obara, MD, Takahide Ara, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Masanobu Nakata, Shuichi Ota, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Yoshio Kiyama, Masahiro Ogasawara, Naoki Kobayashi, and Masahiro Imamura. Aclarubicin, Low-Dose Cytarabine Combined With G-CSF (CAG) Regimen For Patients Previously Treated Or Ineligible For Intensive Chemotherapy With Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Single Center Experience. 55th ASH Annual Meeting 2013 December 8. New Orleans, USA
- 2) Masatsugu Tanaka, Koichi Miyamura, Seitaro Terakura, Kiyotoshi imai, Naoyuki Uchida, Hiroatsu Ago, Tetsuya Eto,

Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoahiko Atsuta, Shinichiro Okamoto; Comparison of UCBT with UBMT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

3) Takahiro Kato, Rika Kihara, Norio Asou, Shigeki Ohtake, Syuichi Miyawaki, Yasushi Miyazaki, Toru Sakura, Yukiyasu Ozawa, Noriko Usui, Heiwa Kanamori, Toru Kiguchi, Kiyotoshi Imai, Nokuni Uike, Fumihiko Kimura, Kunio Kitamura, Chiaki Nakaseko, Kosuke Tsuboi, Akihiro Takeshita, Fumihiko Ishida, Hitoshi Suzushima, Yuichi Kato, Hiroshi Miwa, Norio Kaneda, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi. Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

4) 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, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. WT-1 expression level in BM is the great prognostic marker with Revised IPSS: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

5) Koichiro Minauchi, Kanako Shima, Teiichi Hirano, Takahide Ara, Atsushi Yasumoto, Shuichi Ota, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Masahiro Ogasawara, Yoshio, Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Elevation of ALP is a predictor of excellent response in myeloma patients treated with bortezomib: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

6) Takahide Ara, Shuichi Ota, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro

Imamura. Prospective randomized study of ABK vs VCM for febrile neutropenic patients in refractory to CFPM: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

7) Akimi Akashi, Takeshi Kondo, Akio Mori, Kiyotoshi Imai, Satoshi Yamamoto, Yasutaka Kakinoki, Takuto Miyagishima, Yutaka Tsutsumi, Yoshihito Haseyama, Masahiro Imamura, Takanori Teshima. Analysis of genetic status of AML patients with both NPM1 and CEBPA mutations: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society

of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

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
特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
薄井紀子	成人急性骨髄性白血病の治療		日本内科学会雑誌	日本内科学会	日本	2013	102(7):1687-1695
大西一功	急性リンパ性白血病	矢崎義雄	朝倉内科学	朝倉書店	東京	2013	2006-2008
麻生範雄、品川克至、藤田浩之	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	造血器腫瘍診療ガイドライン	金原出版	東京	2013	32-52
臼杵憲祐	治療コンセプト	直江知樹	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	医薬ジャーナル社	日本	2013	24-27
臼杵憲祐	骨髄不全（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群）	東條有伸	G-CSFの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	日本	2013	138-153
臼杵憲祐	再生不良性貧血	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	480-484
臼杵憲祐	溶血性貧血	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	485-489
臼杵憲祐	骨髄異形成症候群	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	496-500
臼杵憲祐	急性白血病	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	501-506
臼杵憲祐	慢性骨髄性白血病	浦部晶夫他	今日の処方改訂第5版	南江堂	日本	2013	507-509
臼杵憲祐	二次性（症候性）貧血	木崎昌弘	カラーテキスト血液学	中外医学社	日本	2013	322-325
臼杵憲祐	巨赤芽球性貧血	木崎昌弘	カラーテキスト血液学	中外医学社	日本	2013	326-331
臼杵憲祐	高リスク骨髄異形成症候群	直江知樹、小澤敬也、中尾眞二	血液疾患 最新の治療 2014-2016	南江堂	日本	2014	153-156

白杵憲祐	エルトロンボパグによる再生不良性貧血の治療	高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	Annual review血液 2014	中外医学社	日本	2014	.59-66
伊藤良和 大屋敷一馬	高齢者白血病	直江知樹	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	医薬ジャーナル社	大阪	2013	pp86-91
今井陽俊	どんなときに移植を選ぶか？	直江知樹	インフォームドコンセントのための図説シリーズ	医薬ジャーナル社	日本	2013	54-61
今井陽俊	急性リンパ性白血病	直江知樹、小澤敬也、中尾眞二	血液疾患 最新の治療2014-2016	南江堂	日本	2014	157-160
今井陽俊	急性リンパ性白血病（成人）	直江知樹、堀部敬三	チーム医療のための血液がんの標準的化学療法	メディカル・サイエンス・インターナショナル	日本	2013	295-314
平瀬主税、田中宏和、松村 到	第3世代チロシンキナーゼ阻害薬ポナチニブの有効性と安全性	高久文磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉 譲、小島勢二	Annual Review血液	中外医学社	東京	2014	110-116
田中宏和、松村 到	初発慢性期の慢性骨髄性白血病	松村 到、金倉 譲	ここまで来た白血病/MDS治療	中外医学社	東京	2013	250-259
松村 到	慢性骨髄性白血病	矢崎義雄	朝倉内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	739-743

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincaid PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y.	The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages.	Immunity	38 (6)	1105-1115	2013
Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I.	Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era.	Int J Hematol	97 (4)	491-497	2013
薄井紀子	成人急性骨髄性白血病の治療	日本内科学会雑誌	第102巻 第7号	1687-1695	2013
薄井紀子	成人再発・治療抵抗性急性白血病への治療方針	臨床腫瘍プラクティス	10巻1号	37-42	2014
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	48	390-39	2013

Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzuki, 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	161	95-103	2013
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dandan 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	1450-1458	2013
Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Asekiyama 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.	99	141-53	2014
臼杵憲祐	急性リンパ性白血病の治療	日本内科学会雑誌	102	1696-1704.	2013

白杵憲祐	冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血	内科	112	271-274	2013
白杵憲祐	再生不良性貧血に対するエルトロンアボパゲ	血液フロンティア	23	1448-1452	2013
白杵憲祐	MDSにおけるG-CSFの使用法	血液内科	67	313-318	2013
岡田定、東光久、白杵憲祐	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	396-405	2014
白杵憲祐	貧血の誤診	medicina	51	476-479	2014
Experts in Chronic Myeloid Leukemia (Matsumura I, Ohnishi K, Ohno R, Takahashi N, Tauchi T, Usuki K, et al)	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	30;121(2):	4439-42	2013
Nakamura S, Tan L, Nagata Y, Takemura T, Asahina A, Yokota D, Yagyu T, Shibata K, Fujisawa S, Ohnishi K.	JmjC-domain containing histone demethylase 1B-mediated p15(Ink4b) suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia.	Mol Carcinog.	52(1)	57-69	2013
Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hattori Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniguchi M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T.	Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HL A-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome.	Ann Hematol.	PMID: 24441947	Epub ahead of print	2014

Nishida Y, Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Naoe T, Murate T.	Phosphorylated Sp1 is the regulator of DNA-PKcs and DNA ligase IV transcription of daunorubicin-resistant leukemia cell lines.	Biophys Acta. 2014 Feb 13.	doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.004.	Epub ahead of print]	2014
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		in press	2014
Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsudaira M, Shinagawa K, Minonuma 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	97-104	2014
Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Saitohimada 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	105	35-43	2014

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	426-8	28(2)	2014
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamuchi 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	1339-1345	2013
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	3326-3333	2013
Tomita A, Kiyoi H, Naoe T.	Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As ₂ O ₃) in acute promyelocytic leukemia.	Int J Hematol	97	717-725	2013
Kiyoi H.	Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies.	Int J Hematol	97	681-682	2013

Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawakami T, 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			in press
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takahashi 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)	3095-102	2013
Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Otagawa 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	98(5)	814-22.	2013
伊藤良和	高齢者急性骨髄性白血病治療としてのogemtuzumab ozogamicin併用化学療法	臨床血液	印刷中		2014
H Kanamori, S Mizuta, S Kako, H Kato, S Nishiwaki, K Imai, A Shigematsu, H Nakamae, M Tanaka, K Ikegame, Toyujiri, T Fukuda, K Minagawa, T Etano, T Nagamura-Inoue, Y Morishima, R Suzuki, H Sakamaki and J Tanaka	Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Bone Marrow Transplantation	48	1513-1518	2013

Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogasawa Y, Ohtake S, Sakakura 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
Naoe T, Kiyoi H.	Genetic mutations of acute myeloid leukemia in the genome era.	Int J Hematol	97(2)	165-174	2013