

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23～25年度 総合研究報告書

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

・総合研究報告書

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の標準治療法の確立.....
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.....
清井 仁

6. 生物統計.....
熱田 由子

7. 高齢者急性骨髄性白血病における標準的治療法の確立.....
伊藤 良和

8. 第二世代 TKI による CML 治療.....
松村 到

9. ALL 前向きコホートスタディ.....
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）
平成23~25年度 総合研究報告書

「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

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、分子標的療法、同種造血幹細胞移植を含んだ新しい標準的治療法の確立を行うこと、ならびに白血病における包括的な前向き登録を実施し、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実態を明らかにすることを目的とした。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ルを策定した。成人APLに対するAPL204試験については、ハイリスク者におけるタミパロテンのATRAに対する優位性が示された。成人未治療APLに対する次期プロトコル、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。ALL202の登録が2010年中に終了し、安全性や副作用に関してはその一部を発表した。BCR-ABL陽性成人急性リンパ性白血病(Ph+ALL)を対象としたimatinib併用化学療法による第 相臨床試験については69例の登録があり試験登録を終了した。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
臼杵憲祐・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、分子標的療法、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-I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)。ALL202-0試験は、2011年1月までに359例が登録され、寛解後療法での大量MTXと中等量MTXとの無作為割り付けが目標症例数を超したため、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

(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、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、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。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。

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)は2014年1月末現在で、1439例の症例登録があった。登録症例において初診時白血球細胞を用いて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。「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)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。「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35例の登録が得られた。目標症例数(1500、200、60)の達成に向けて登録継続中である。

平成23～25年の3年間に未治療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APL212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ヒ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APL212G試験の登録を継続し、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。この間にAPL212試験で8例、APL212G試験では5例の重篤な有害事象が発生した。早期死亡はそれぞれ1例、3例が報告され、脳出血、肺出血等の出血が主な死因であった。

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241例が登録されている。また、これら登録例の臨床データは順調に集積されつつあり、一部の症例は主要評価項目の浄化を行う18ヶ月時点を経過した。

探索的エンドポイントの1つであるCML細胞の全エクソン解析については、小川誠司教授(京都大学医学研究科血液腫瘍学)の研究室において40例の初発時のCML細胞と類粘膜DNAを用いて実施した。

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-DR1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。

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。

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。

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。

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行われている。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。

第二世代TKIによるCML治療に向けた世界で唯一のランダム化試験を計画し、実施した。また、これまでに報告のない、CML細胞の全エクソ解析を実施した。

高齢者AMLは予後不良であり、生存率を改善する治療法の開発は急務である。しかし、単独の方法による予後改善は困難であり、複数の方法を研究する必要がある。問題解決のためには、多くの検討と努力が必要である。

ALL213試験、Ph+ALL213試験およびALL-C S-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. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. *Cancer Sci*. 2011;102:1358-1365.
2. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for

acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117:2366-2372.

3. Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):174-6.
4. Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Takada S, Yokota A, Takatsuka Y, Tamaki S, Imai K, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Ohtake S, Ohnishi K, Naoe T. Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL. *Blood Cancer J*. 2012 May;2(5):e72.
5. Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K; Japan Adult Leukemia Study Group. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk Res*. 2011 May;35(5):598-603.
6. Ishikawa Y, Kiyoi H, Naoe T. Prevalence and clinical characteristics of N-terminally truncated WT1 expression in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011;35:685-688.
7. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):41-7.
8. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):259-65.
9. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H,

- Okada M, Yamauchi T, Tsuzuki M, 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. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci*. 2012 Nov;103(11):1974-1978.
10. Sakai K, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi M, Iriyama C, Ozawa Y, Suzuki T, Minami Y, Ishikawa K, Kaneda N, Naoe T, Kiyoi H. A novel insertion mutation of K294RGG within BCR-ABL kinase domain confers imatinib resistance: sequential analysis of the clonal evolution in a patient with chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Int J Hematol*. 2011;93:237-242.
 11. Kimura H, Ito Y, Kanabec S, Goth K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikura A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012;119:673-686.
 12. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blood*. 2011;118:1600-1609.
 13. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci*. 2012 Jun;103(6):1071-8.
 14. Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. *Int J Hematol*. 2012 Jul;96(1):84-93.
 15. Ito Y, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T. Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with encitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study. *Int J Hematol*. 2012 Oct;96(4):485-91.
 16. 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.
 17. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia*. 2012 Jun;26(6):1416-9.
 18. Minami Y, Abe A, Minami M, Kitamura K, Hiraga J, Mizuno S, Yamamoto K, Sawa M, Inagaki Y, Miyamura K, Naoe T. Retention of CD34+ CML stem/progenitor cells during imatinib treatment and rapid decline after treatment with second-generation BCR-ABL inhibitors. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):2142-3.
 19. Naoe T, Kiyoi H. Genes mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013 Feb;97(2):165-74.
 20. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci*. 2012 Sep;103(9):1688-94.
 21. Yanada M, Naoe T. Acute myeloid leukemia in older adults. *Int J Hematol*. 2012 Aug;96(2):186-93.
 22. 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.
 23. 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.
24. 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]
25. 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.
26. 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, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014 Feb 3.
27. 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.
28. Niimi K, Kiyoi H, Ishikawa Y, Hayakawa F, Kurahashi S, Kihara R, Tomita A and Naoe T. GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. *Leukemia Research Reports* 2013; 2: 21-25
29. 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)
30. Niimi K, Kiyoi H, Ishikawa Y, Hayakawa F, Kurahashi S, Kihara R, Tomita A and Naoe T. GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. *Leukemia Research Reports* 2013; 2: 21-25
31. 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.
32. 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.
2. 学会発表
- 1) Fujita H, Naoe T, et al. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation As Salvage Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia Initially Treated with All-Trans-Retinoic Acid: A Retrospective Analysis of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 Study. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 2) Ono T, Naoe T, et al. Clinical Features and Prognostic Impact of CD56 Expression in Acute Promyelocytic Leukemia: Long Term Follow up Data From the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 3) Kato T, Naoe T, et al. Correlation of Serum IL-6 Level with Exhaustion of Cytomegalovirus-specific T Cells After Hematopoietic Stem Ce

- II Transplantation. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 4) Hayakawa F, Naoe T, et al. A Novel STAT3 Inhibitor OPB-31121 Induces Tumor-Specific Growth Inhibition in a Wide Range of Hematopoietic Malignancies without Growth Suppression of Normal Hematopoietic Cells. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 5) Sugimoto k, Hayakawa F, Yasuda T, Naoe T. Drug Development Targeting Microenvironment for Malignant Lymphoma. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 6) Tomita A, Naoe T, et al. Rituximab Sensitivity to De Novo DLBCL Cells Showing the Specific Phenotype of CD20 Protein Immunohistochemistry-Positive / Flow Cytometry-Negative: Analyses of Its Clinical Significances and the Molecular Mechanisms. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 7) Sakura T, Naoe T, et al. Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 8) Iriyama C, Tomita A, Y, Naoe T, et al. Peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation and genetic mutations in MDS. 第72回日本血液学会総会、2012年10月、京都
- 9) Tokunaga T, Tomita A, Naoe T, et al. CD20 IHC+/FCM- DLBCL - the molecular mechanisms and the clinical significances. 第72回日本血液学会総会、2012年10月、京都
- 10) Kihara R, Kiyoi H, Naoe T, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation at the Primary Induction Failure or after the 1st Relapse Does not Conquer Poor Prognosis of AML with FLT3-ITD. 第3回日本血液学会国際シンポジウム
- 2012年5月 川越プリンスホテル(川崎市)
- 11) Taki T, Kiyoi H, Naoe T, et al. Incidence and Clinical Features of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Collaborative Study of the Japan Adult Leukemia Study Group and the Korean Society of Hematology The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Nobuaki Fukushima, Yosuke Minami, Fumihiko Hayakawa, Hitoshi Kiyoi, Anil Sadarangani, PhD^{3*}, 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
- 15) 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。

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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
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、GO3mg/m²の低用量の併用は、安全に施行が可能で、臨床第 II 相試験において有効性の検討が必要とされた。

A．研究目的

2012 年 6 月に出された「がん対策推進基本計画の見直し」で掲げられた「1.がんによる死亡者の減少」および「2.全てのがん患者とその家族の苦痛の軽減と QOL の向上」の実践のため、血液がんの多くを占める急性骨髄性白血病(AML)の有効な治療法開発を目的とする。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。

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 相試験で安全性を検討し、その結果を基

に第 II 相試験における推奨治療法を決定し、プロトコールを策定した。

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。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ついては適切な対応を取ることとした。

C．研究結果

平成 23 年度：成人 RRAML 患者を対象に gemtuzumab ozogamicin(GO)を、I と A あるいは D と A の併用に加えた IAG と DAG の併用療法の第 I 相試験の結果を解析した。IAG は I と GO の、DAG は D と GO の用量・スケジュールを変えて検討したところ、標準的な IA と DA に GO 3mg/m²の低用量を加えた IAG と DAG 療法は、grade 3/4 の骨

髄抑制の管理を要するものの安全に施行可能であった。19人の登録患者で10人にCR/CRp(52.6%)が得られた。

平成24年度：既存の抗白血病薬に併用する新規薬剤として、GO以外に代謝拮抗薬 clofarabine(CLF)、cladribine (CLD)、fludarabine(FLD)を含む併用療法を検討した。FLD、CLDは保険適応外使用、CLFは未承認薬であり、これらを含む臨床第I/II相試験の遂行には、高度医療評価制度等を利用する必要があり、厚生労働省医政局研究開発振興課(PMDA)で事前相談を行った。その結果、CLF,CLD,FLDを含む治療法の開発に必要な産-学連携が困難であることが判明した。

平成25年度：IAGおよびDAGの第I相試験結果に基づく臨床第II相試験を、医師主導臨床試験として施行できるよう産-学連携の可能性を得た。

D. 考察

AMLの初回寛解導入療法でGO併用療法の有用性が示されず(SWOG-S0106試験)、米国における販売を中止したGOは、フランスのALFA0701試験の結果(Lancet 2012)や、英国UK MRC/NCRAML試験の解析(ASH2013)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。本研究の第I相パートで得られたRRAMLに対するIAGおよびDAGの成績も、低用量GO併用化学療法の有用である可能性を指示するものと考えられる。第II相パートで有効性を確認し、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と考える。

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. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia(AML):Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. Cancer Science. 2011;102(7):1358-1365.

2. Dobashi N, Usui N, Yano S, Yahagi Y, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Saito T, Yokoyama H, Aiba K. Administration schedule of daunorubicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single-institute experience. Jpn J Clin Oncol. 2011;41:820-824.

3. 薄井紀子. Gemtuzumab/ozogamicin. 弦間昭彦編, 分子標的治療薬の副作用マネジメント. 南江堂、東京 2011; pp110-117.

4. 薄井紀子. 再発・治療抵抗性成人AMLに対するアプローチ. 血液内科 2011;63:513-519.

5. 薄井紀子. AMLに対する高用量daunorubicin. 腫瘍内科 2012;9:163-70.

6. 薄井紀子. 急性骨髄性白血病(AML)に対するgemtuzumab ozogamicinの臨床的有用性に関する最近の考え方. 血液内科. 2012; 65: 245-253.

7. 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. 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 該当無し

2. 実用新案登録 該当無し

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）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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

急性前骨髄球性白血病の標準治療法の確立

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

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、および 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 2 試験を平成 23 年度に策定し登録を開始した。平成 23~25 年の 3 年間に APL212 試験では 81 例、APL212G 試験では 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、寛解後治療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ので、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、本プロトコー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、ダウノルビシン(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 にも有用なタミバロテンを採用する。

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、本プロトコー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 にも有用なタミバロテンを採用する。

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 の発症と病態に関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)

上記のプロトコールは、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には「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23～25年の3年間にAPL212試験において81例、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。この間にAPL212試験で8例、APL212G試験では5例の重篤な有害事象が発生した。早期死亡はそれぞれ1例、3例が報告され、脳出血、肺出血等の出血が主な死因であった。

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砒酸、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の発症や病態に関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、同一プロトコー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砒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。

APLは現在ではAMLの中で最も良い治療成績が期待される病型となったが、治療初期の早期死亡は依然として残り、DICの管理は容易にはなったものの出血が寛解導入時の死因の大半を占めている。特に高齢者ではより高頻度に生じて

いる。従って本試験においても従来同様、治療初期の出血を中心とした合併症の管理には十分な注意が必要である。

E . 結論

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行われている。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 . 研究発表

1. 論文発表

1. Ono T, Takeshita A, Naoe T, et al. Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. *Haematologica* 96:174-6, 2011.
2. Ono T, Takeshita A, Naoe T, et al. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci.* 2012 Nov;103(11):1974-8.
3. Ohnishi K, Naoe T, et al. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci.* 2012 Jun;103(6):1071-8.
4. Yanada M, Naoe T, Emi N, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2013 Feb 14. [Epub ahead of print]
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ono T, Takeshita A, Naoe T, et al. 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].
10. 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 A, Asou N, Ohnishi K, Naoe T, et al. Clinical features and prognostic impact of CD56 expression in acute

promyelocytic leukemia: Long term follow up data from the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 3608. San Diego.

2. Fujita H, Asou N, Ohnishi K, Naoe T. et al. Role of hematopoietic stem cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: A retrospective analysis of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 2036. San Diego.

3. Takeshita A, Ono T, Naoe T, et al. Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) monotherapy on relapsed/refractory acute promyelocytic leukemia (APL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 1532. San Diego.

4. Ono T, Takeshita A, Asou N, Naoe T, et al. Clinical impact of CD56 expression in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): Results from the Japan Adult Leukemia Study Group APL97. 日本血液学会総会 2011年10月14日、名古屋

5. Shinagawa K, Ohnishi K, Naoe T, et al. A Phase III study of new synthetic retinoid Tamibarotene (Am80) compared with ATRA in maintenance therapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): JALSG APL204 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 410. Atlanta.

6. 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.

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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

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 臨床教授

研究要旨

白血病など造血器腫瘍の治療成績の向上を目指して臨床研究が実施されているが、そうした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、そのような症例の予後は不良であろうと考えられている。こうした症例の実態を明らかにすると同時に、最近、導入された新規治療薬による実態の変化を把握するべく、新規治療薬の治療対象となる MDS の低リスク群と CMML をも包含した AML と MDS 全体を対象とした観察研究を立案計画した。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 83%、治療関連 AML/MDS 9%、造血異常が先行するものが 8%であった。従来の報告にくらべて AML が MDS よりも多かった（1.4 倍）。AML の中では M2 が最も多く（40%）、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 で AML の 8 割を占めた。MDS では従来の報告にくらべて RAEB-1/2 が多く、RA/RARS とほぼ同数であった。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の中で 35%は死亡し、生存例のうち 52%は非寛解であった。今後、観察を続けることで、国内 AML、MDS、CMML の臨床像、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態、既存のリスクスコアによる層別化の可能性が明らかになる。

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

委員長1人、副委員長1人、医学統計の専門家1人を含む委員11人の委員会を組織し、その委員会でこれまでの資料の検索や検討を行って、国内のAMLおよびMDS、CMMLの5年生存率、並びに新規薬剤レナリドミドと脱メチル化薬治療の実施状況を明らかにする臨床観察研究を計画し、JALSG参加施設に新たに発生する対象症例を登録して観察する研究を実行する。

以上から、下記のような観察研究が立案・計画された。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

(1)~(8)のエンドポイントを明らかにするための必要症例数は、エンドポイント「(1)MDS患者の5

年生存率」の算定を根拠に下記のように設定された。すなわち、イギリス南東部のコホート研究のPhekooらの報告によれば、AMLとMDS、CMMLの3年生存率はそれぞれ15%と45%、29%であった。米国のSEERの解析ではMDSの3年生存率は45%であった。フランス中部のregistry dataに基づく報告ではCMMLを含むFAB分類のMDSの5年生存率は23+/-3%、タイの5つの大病院の後方視的解析では5年生存率は29%であった。以上より本研究における全MDSの3年生存率を45%あるいは5年生存率を26%と仮定された。CS-07の対象症例はAMLと高リスクMDSであったが、期間2年9ヶ月で登録はほぼ1600例(1615例)であった。このうち高リスクMDSまたはMDS由来AMLと分類されたのは27%(433例)である。これまでのIPSSなどの国際的な症例集積事業から類推すると高リスクMDSと低リスクMDSの比率は3:7程度である。またMDS全体とCMMLの比率はSEERの報告では9.7:1、Phekooらの報告では7.5:1、タイの5病院の解析では8.2:1であり、MDSとCMMLの比率は8.5:1程度である。これを元に計算すると、本研究における全MDSの3年生存率を45%あるいは5年生存率を26%と仮定では、+/-2%の精度でそれを求めるには2670例(うち、AML症例1250例、MDSおよびMDS由来AML症例1250例、CMML170例)の登録が必要となった。これを3年間の登録期間で達成する予定とした。

本観察研究は、JALSGプロトコール審査委員会で承認され、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。平成23年8月23日から症例の登録を開始した。しかし、登録開始2年3ヶ月の時点で既に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。

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。AML 1444 例 (52%)、MDS 1041 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 ヶ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。

D. 考察

AML / MDS のうち de novo の症例が 83%、化学療法や放射線療法の既往のある二次性、すなわち治療関連 AML/MDS が 9%、MDS・再生不良性貧血・PNH などの造血異常が先行するものが 8% であった。MDS に較べて AML の方が 1.4 倍多く、これまでの報告にくらべて、AML が多かった。また、MDS のなかで RA と RARS を低リスク、RAEB-1/2 を高リスクとすると、低リスクと高リスクがほぼ同数であり、これまでの報告にくらべて高リスクが多かった。これらの結果は、JALSG 参加施設には先進医療施設が多いために一次診療施設から AML や高リスク MDS などのより高悪性度の疾患が紹介されて受診することを反映している可能性が考えられた。

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

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

ている症例は15%に過ぎないことが示唆された。

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

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

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

以上のことから、本臨床観察研究の主要評価項目のうちの(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の臨床像と新規治療の実態を明らかにするため、JALSG参加施設による観察研究を計画し、インターネット上で登録、データ入力できる環境を調えた。目標症例数4980例、登録期間3年7ヶ月の観察研究で、平成23年8月23日から症例登録を開始し、平成25年10月末現在までの2年3ヵ月で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

Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori

H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-m3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(3):401-11, 2011.

Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, Chou T, Fujisawa S, Kida M, Usuki K, Ishida Y, Taniguchi S, Kouzai Y, Tomoyasu S, Miyazaki K, Higashihara M, Ando K, Aoki S, Arai A, Akiyama N, Hatake K, Okamoto S, Dan K, Ohyashiki K, Urabe A. Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases: a multi-institutional study. *J Infect Chemother.* 17(1):58-67, 2011.

Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood.* 117(7): 2113-2120, 2011.

Yukari Shirasugi, Kiyoshi Ando, Koji Miyazaki, Yoshiaki Tomiyama, Shinichiro Okamoto, Mineo Kurokawa, Keita Kirito, Yuji Yonemura, Shinichiro Mori, Kensuke Usuki, Koji Iwato, Satoshi Hashino, Helen Wei, Richard Lizambri. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol,* 94: 71–80, 2011.

Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk Res,* 35: 589-603, 2011.

Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study *Int J Hematol.* 95:409–419, 2012.

Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Iwato K, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Hashino S, Ninomiya H, Mori S, Yonemura Y, Usuki K, Wei H, Lizambri R. An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Int J Hematol.* 95: 652–659, 2012.

Kako S, Nakasone H, Endo H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura S, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Nishida J, Usuki K, Kanda Y. Clinical course of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome associated with persistent neutropenia. *Hematol Oncol.* 30(2): 82-88, 2012.

Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, Usui N, Okamoto S, Ohe Y, Ohtake S, Kitamura K, Yamamoto M, Teshima H, Motoji T, Tamaki T, Sawada K, Ohyashiki K. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 97(6): 903-906, 2012.

Oshima K, Takahashi W, Asano-Mori Y, Izutsu K, Takahashi T, Arai Y, Nakagawa Y, Usuki K, Kurokawa M, Suzuki K, Mitani K, Kanda Y. Intensive chemotherapy for elderly patients with acute myelogenous leukemia: a propensity score analysis by the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group (J-HOCS). *Ann Hematol*. 91(10):1533-9, 2012.

Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, Kagawa K, Furukawa T, Maeda Y, Shimoyama M, Ago H, Yamano Y, Yano S, Fujishima N, Takamatsu Y, Eto T, Hidaka M, Matsuoka H, Fukuda T. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy as Postremission Treatment in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 12 (6): 444-51, 2012.

Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 390-39.

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.

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.

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 Abruzeese; 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.

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.

臼杵憲祐. 再生不良性貧血におけるシクロホスファミド大量療法、*血液内科* 62(2):240-246, 2011.

臼杵憲祐、ビタミンB12, in *臨床検査ガイド* 2011-2012、Medical Practice編集委員会、文光堂、東京、p284-286, 2011.

臼杵憲祐、白血球減少症、薬局増刊号、病気と薬パーフェクトBOOK2011、南山堂、横田千津子、池田宇一、大越教夫編集、*薬局* 62 (4); 1265-1269 (769-773), 2011.

臼杵憲祐、血清フェリチン値と血液疾患の予後、*血液内科* 2011, 62(6): 760-765, 2011.

臼杵憲祐. ねらい：日常診療でみられる血液異常と血液疾患、*診断と治療* 99(7): 13-14, 2011.

臼杵憲祐. 総論 III. 身体所見 貧血の診察、診断と治療 99(7): 1163-1167, 2011.

臼杵憲祐. 貧血の鑑別診断、特集 一般内科医がみる血液疾患：血液専門医との効率的な連携のために. *medicine* 48 (10) ; 1696-1700, 2011.

臼杵憲祐、造血器腫瘍治療時の栄養管理、*白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療—*、木崎昌弘編、中外医学社、東京、pp.65-77, 2011.

臼杵憲祐. MPNのリスク分類（予後因子） *最新医学* 66(11):2502-2511, 2011.

臼杵憲祐. 免疫抑制療法、最新医学別冊「新しい診断と治療のABC 72 再生不良性貧血」第5章 管理・治療 最新医学社、大阪、p108-119, 2011.

半下石明、臼杵憲祐. 慢性型の免疫性血小板減少性紫斑病の長期経過、血液内科 63(6): 714-719, 2011

臼杵憲祐. 再生不良性貧血、今日の治療指針2012年版、編集：山口徹、北原光夫、福井次矢、医学書院 p567-569, 2012.

臼杵憲祐. G-CSFを投与したAMLの一例、In: 私の中の一枚 標本に学ぶ血液疾患症例、血液フロンティア創刊20周年記念刊、編集: 溝口秀昭、齋藤英彦、吉田彌太郎、小澤敬也、医薬ジャーナル社、大阪、pp94-96, 2012.

半下石明、臼杵憲祐、緩和ケア、In: 多発性骨髄腫治療マニュアル、編集：木崎昌弘、南江堂、東京、pp271-278, 2012.

臼杵憲祐、白血球減少症、薬局増刊号、病気と薬パーフェクトBOOK2012、南山堂、横田千津子、池田宇一、大越教夫編集、薬局 63 (4); 1180-1186 (676-682), 2012.

臼杵憲祐、貧血、In: 診療ガイドライン UP-TO-DATE [2012-2013]、メディカルビュー社、編集：門脇孝、小室一成、宮地良樹、pp668-680, 2012.

臼杵憲祐、急性白血病治療時の顆粒球コロニー刺激因子の使い方、最新医学別冊「新しい診断と治療のABC 36 急性白血病(改訂第2版)」第4章 管理・治療 最新医学社、大阪、p206-216, 2012.

森岡健彦、杉元理子、高岡賢輔、伊藤歩、木田理子、半下石明、臼杵憲祐、Imatinib の血中濃度上昇時に間質性肺炎を発症した Ph 陽性急性リンパ性白血病の1例、症例ノート、血液フロンティア、

2011, 21(12); 1794-1979

臼杵憲祐、MDS に対する支持療法、特集「MDS をめぐる最近の進歩—治療を目指して」、血液内科、2012, 65(3); 376-382

臼杵憲祐、骨髄不全症に対する G-CSF の適応と至適投与、EBM 血液疾患の治療 2013-2014、金倉謙、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編集、中外医学社、東京、2012、p474-483.

臼杵憲祐、再生不良性貧血の重症度別治療方針、第74回日本血液学会学術集会 教育講演 EL-3 BMF-3 骨髄不全症候群、臨床血液 2012, 53(10); 1500-1508

森岡健彦、半下石明、猪原千春、齋賀真言、木田理子、臼杵憲祐、骨髄異形成症候群のアザシチン治療における奏効因子の解析、老年者造血器疾患研究会会誌、2012, 21; 34-36.

臼杵憲祐、MDS に対する支持療法、血液内科、2012, 65 (3) ; 376-382.

臼杵憲祐、妊娠と再生不良性貧血、血液内科、2012, 65(6); 754-758.

臼杵憲祐、千葉滋、宮崎泰司、鈴木隆浩、座談会：骨髄異形成症候群診療の現状と展望、Trends in Hematological Malignancies、2012, 4(3); 132-139.

臼杵憲祐、異食症、In: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ「血液症候群 第2版—その他の血液疾患を含めて— I巻」、日本臨床、東京、2013、pp130-133

臼杵憲祐、Plummer-Vinson 症候群、In: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ「血液症候群 第2版—その他の血液疾患を含めて— I巻」、日本臨床、

東京、2013、pp127-129

臼杵憲祐、高齢者における慢性骨髄性白血病の病態と治療、Geriatric Medicine 老年医学、2013、51;165-169

宮本鋼、小林一彦、臼杵憲祐、田近賢二、宮腰重三郎、高齢者血液疾患診療の問題点 Geriatric Medicine 老年医学、2013、51;193-203

臼杵憲祐、ビタミン B12、in 臨床検査ガイド 2013-2014、Medical Practice 編集委員会、文光堂、東京、p291-293、2013.

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.

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.

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.

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.

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

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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、高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉讓、小島勢二編、中外医学社、p.59-66、2014

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.

臼杵憲祐、貧血の誤診、medicina 51(3): 476-479、2014

2. 学会発表

杉元理子、半下石明、森岡健彦、伊藤歩、木田理子、臼杵憲祐、imatinib の血中濃度上昇時に間質性

肺炎を発症したPh陽性急性リンパ性白血病の1例、
NTT東日本関東病院血液内科
平成22年度、第165日本血液学会例会、平成23年2
月5日、東京、防衛医科大学校。

Koji Miyazaki, Yukari Shirasugi, Kiyoshi Ando,
Yoshiaki Tomiyama, Koji Iwato, Shinichiro
Okamoto, Mineo Kurokawa, Keita Kirito, Satoshi
Hashino, Haruhiko Ninomiya, Shinichiro Mori,
Yuji Yonemura, Kensuke Usuki, Helen Wei,
Richard Lizambri. An Open-Label Extension
Study Evaluating the Safety and Efficacy of up to
3.5 years of Romiplostim in Thrombocytopenic
Japanese Patients with Chronic Immune
Thrombocytopenic Purpura (ITP). European
Hematology Association Annual meeting London
2011年6月9-12日

伊藤歩、半下石明、森岡健彦、木田理子、臼杵憲
祐。再生不良性貧血に対する免疫抑制療法における
治療前血清フェリチン値の治療予後因子としての
意義。2011年第108回日本内科学会講演会（平成23
年4月15-17日予定なれど東日本大震災で中止され、
紙上発表のみ）#475a 日本内科学会雑誌100；202、
2011

Akira Hangaishi, Ayumu Ito, Takehiko Morioka,
Michiko Kida and Kensuke Usuki. Chromosomal
Abnormalities in Patients with Mild Cytopenia(s)
without Fulfilling the Myelodysplastic Syndrome
and Aplastic Anemia Diagnostic Criteria. The
2nd JSH International Symposium 2011 in
Nakgasaki. 74頁、PS-12 April 23-24, 2011.

森岡健彦、半下石明、高岡賢輔、伊藤歩、木田理
子、臼杵憲祐。腹水のみで病変を認めたBurkitt
Lymphomaの2例。平成23年度、第166日本血液学
会例会、平成23年7月2日、東京、山梨大学。

Michiko Kida, Kensuke Takaoka, Ayumu Ito,
Takehiko Morioka, Akira Hangaishi, Kensuke
Usuki. Three cases of aplastic anemia
complicated with thrombosis during treatment
with metenolone. 平成23年度、第73回日本血液学
会学術集会、平成23年10月14-16日、名古屋。臨
血 52(9); 241 (1007) OS-1-92, 2011.

Yasunori Nakagawa, Kensuke Usuki, Takahiro
Yano, Masayuki Shiseki, Yasuhito Nannya, Ueda
Kyoko, Atsushi Kumagai, Kazuhiro Masuoka,
Tomohiro Myojo, Kenshi Suzuki. Discussion of
double cancer in chronic myeloid leukemia.
平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成
23年10月14-16日、名古屋
臨血 52(9); 431 (1197) PS-1-123, 2011.

Naoto Takahashi, Taiichi Kyo, Yasuhiro Maeda,
Takashi Sugihara, Kensuke Usuki, Tatsuya
Kawaguchi, Noriko Usui, Shinichiro Okamoto,
Yokiko Ohe, Shigeki Ohtake, Kunio Kitamura,
Masahide Yamamoto, Hirofumi Teshima, Toshiko
Motoji, Kenichi Sawada, Kazuma Ohyashiki.
Discontinuation of imatinib in Japanese patients
with chronic myeloid leukemia. 平成23年度、第
73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14-16
日、名古屋。臨血 52(9); 275(1041)OS-2-3, 2011.

Michinori Ogura, Hirohisa Nakamae, Shin
Fujisawa, Ken-ichi Ishizawa, Masafumi Taniwaki,
Atae Utsunomiya, Kosei Matsue, Kazuo Tamura,
Kensuke Usuki, Mitsune Tanimoto, Yoji Ishida,
Hideki Akiyama, Rika Sakai, Masanobu Kasai,
Masayuki Hino, Kunihiko Takeyama, Taku Seriu,
M. Brigid Bradley-Garelik, Chao Zhu. Dasatinib
fersus imatinib in patients with newly diagnosed
chronic-phase CML: Japanese sub-analysis. 平成
23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年
10月14-16日、名古屋。臨血 52(9); 276 (1042)
OS-2-3, 2011.

岡部雅弘、山口博樹、臼杵憲祐、小林裕、黒田純也、田近賢二、五味聖二、三田村佳勇、小坂文子、猪口孝一、檀和夫、本邦の骨髄増殖性腫瘍におけるJAK2遺伝子はプロタイプの解析. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 304 (1070) OS-2-91, 2011.

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 leukemia. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 312 (1078) OS-2-92, 2011.

Akira Hangaishi, Ayumu Ito, Takehiko Morioka, Michiko Kida and Kensuke Usuki. Chromosomal abnormalities in cytopenic patients except myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. 骨髄異形成症候群と再生不良性貧血の診断基準を満たさない血球減少症例に認められた染色体異常. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 536 (1302) PS-2-141, 2011.

伊藤 歩, 半下石 明, 森岡 健彦, 木田 理子, 臼杵 憲祐. 急性骨髄性白血病に移行した著明な末梢血赤芽球増加症の症例. A case of peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 560 (1326) PS-2-211, 2011.

森岡健彦、半下石明、伊藤歩、木田理子、臼杵憲祐. Seven cases of secondary malignancies occurred after long term administration of rituximab for B cell lymphomas. Rituximab投与後に固形腫瘍を発症した悪性リンパ腫の7例. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9); 362 (1128) OS-3-84, 2011.

Kana Sakamoto, Hideki Nakasone, Shigeharu Tsurumi, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Nichiko Kida, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki, Ayako Kobayashi, Ken Sato, Mariko Karasawa-Yamaguchi, Koji Izutsu, Yasushi Okoshi, Shigeru Chiba, Yoshinobu Kanda. Prednisolone vs. high-dose dexamethazone for untreated primary immune thrombocytopenic purpura. 未治療特発性血小板減少性紫斑病患者に対する通常量プレドニゾロンと大量デキサメタゾンの後方視的比較. 平成23年度、第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14～16日、名古屋. 臨血 52(9);375 (1141) OS-3-123, 2011.

Shinichi Kako, MD, 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 Leukemia. ASH 2011 SanDiego Dec 10-13 # 3084

Naoto Takahashi, Taiichi Kyo, Yasuhiro Maeda, Takashi Sugihara, Kensuke Usuki, Tatsuya Kawaguchi, Noriko Usui, Shinichiro Okamoto, Yokiko Ohe, Shigeki Ohtake, Kunio Kitamura, Masahide Yamamoto, Hirofumi Teshima, Toshiko

Motoji, Toshiharu Tamaki, Kenichi Sawada, Kazuma Ohyashiki. Discontinuation of Imatinib in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia. ASH 2011 SanDiego Dec 10-13 #3759

臼杵憲祐、白血病の標準治療、2011年9月3日、日本癌治療学会 第3回アップデート教育コース、秋葉原コンベンションホール

高岡賢輔、半下石明、伊藤歩、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐。アザシチジン単回投与で3ヶ月後に血球が正常化した骨髄異形成症候群の1例、第167日本血液学会例会、平成24年3月3日、東京、東京医科歯科大学。

伊藤 歩, 半下石 明, 高岡賢輔, 森岡 健彦, 木田理子, 臼杵 憲祐。急性骨髄性白血病に移行した著明な末梢血赤芽球増加症の症例。A case of peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成24年第34回日本造血細胞移植学会総会、大阪 2012年2月24-25日

高岡賢輔、半下石明、伊藤歩、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、アザシチジン単回投与で3ヶ月後に血球が正常化した骨髄異形成症候群の1例、第167日本血液学会例会、平成24年3月3日、東京、東京医科歯科大学。

伊藤 歩, 半下石 明, 高岡賢輔, 森岡 健彦, 木田理子, 臼杵 憲祐。急性骨髄性白血病に移行した著明な末梢血赤芽球増加症の症例、A case of peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成24年第34回日本造血細胞移植学会総会、大阪 2012年2月24-25日

Takehiko Morioka, Akira Hangaishi, Knesuke Takaoka, Ayumu Ito, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Factor associated with treatment response to 5-azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. The 3rd JSH International

Symposium 2012 in Kawagoe, May 26-27, 2012

森岡健彦、半下石明、猪原千春、齋賀真言、木田理子、臼杵憲祐、骨髄異形成症候群のアザシチジン治療における奏効因子の解析、第45回老年者造血器疾患研究会、平成24年6月9日、新宿住友ビル

齋賀真言、半下石明、猪原千春、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、齋賀真言、半下石明、猪原千春、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、第168日本血液学会例会、平成24年7月28日、東京、東京慈恵会医科大学。

水野秀明、半下石明、齋賀真言、猪原千春、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐、LDHが正常値を示した自己免疫性溶血性貧血の2例、第591回日本内科学会関東地方会、平成24年10月13日、東京、日内科会館

Akira Hangaishi, Maokoto Saika, Takehiko Morioka, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Analysis of NT-proBNP in PNH patients : A single-institution study. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都

川端浩、石川隆之、松田晃、通山薫、在家裕司、波多智子、鈴木隆浩、荒関かやの、臼杵憲祐、小沢敬也、黒川峰夫、高折晃史、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群との鑑別が困難な特発性血球減少症の臨床像、第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都

Masamitsu Yanada, Saiko Kurosawa, Takahiro Yamaguchi, Naoyuki Uchida, Shuici Miyawaki, Heiwa Kanamori, Kensuke Usuki, Takeshi Kobayashi, Masato Watanabe, Nobuhiko Emi, Ikuo Miura, Takahiro Fukuda. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated HCT. 第74回日

本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

10) Hideyoshi Noji, Kensuke Usuki, Mikiko Otsuka, Hajime Horiuchi, Toshiyuki Yamamoto, Hiroshi, Takahashi, Yasuchika Takeishi, Tsutomu Shichishima. Erythema annulare centrifugum in a patient with paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

Takahiro Todoroki, Yamacuchi Hiroki, Kensuke Usuki, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Yuko Sato, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Jirakawa, Satoshi Wakita, Koiti Inokuchi, Kazuo Dan. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with MLL-PLD. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

Yuko Sato, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Takahiro Todoroki, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Satoshi Wakita, Koiti Inokuchi, Kazuo Dan. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with RAS mutation. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

斉賀真言、半下石明、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐 低リスク MDS 患者における血清 エリスロポエチン濃度の検討、第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

14) Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Kana Sakamoto, Koji Kawamura, Yuko Ishihara, Masahiro Ashizawa, Tomohito Machishima,

Shun-ichi Kimura, Shinichi Kako, Junji Nishida, Michiko Kida, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki, Naohiro Sekiguchi, Satoshi Noto, Yoshinobu Kanda. Reduced dose (2/3) R-CHOP chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

Mashiro Okabe, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Jyunya Kuroda, Shinya Kimura, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Kunihiro Arai, Tomoaki Kitano, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Koiti Inokuchi, Kazuo Dan. Analysis of JAK2/MPL mutations and clinical features among Myeloproliferative Neoplasms in Japan. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

臼杵憲祐、教育講演 骨髓不全症候群 再生不良性貧血の重症度別治療方針、第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

Nichiko Kida, Takehiko Morioka, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki、CMV reactivation following rabbit ATG treatment in patients with severe aplastic anemia. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

Takeniko Morioka, Akira Hangaishi, Chiharu Ihara, Makoto Saika, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Factors associated with treatment response to 5-Azacitidine with myelodysplastic syndromes. 第 74 回日本血液学会学術集会、平成 24 年 10 月 19-21 日、京都

Sumiko Kobayashi, Jin Takeuchi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dam, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Koh

Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama, Fumimaro Takaku. The usefulness of WT1 mRNA expression levels as a monitoring marker of MDS progression. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都

Takeshi Ryotokuji, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Ikuko Omori, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Yoshi Mitamura, Fumiko Kosaka, Tsuneaki Hirakawa, Satoshi Wakita, Koichi Inokuchi, Kazuo Dan. The clinical features of DNMT3A gene mutation in Japanese patients with de novo AML. 第74回日本血液学会学術集会、平成24年10月19-21日、京都

Kensuke Usuki, Nozomi Yusa, Akira Hangaishi, Rieko Sekine, Kenshi Suzuki, Shinya Kimura, Arinobu Tojo. Sustained Molecular Response with Maintenance Dose of Interferon Alfa after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. The 54th Annual Meeting American Society of Hematology, 2012年12月8-11日、Atlanta、USA

木田理子、齋賀真言、森岡健彦、猪原千春、半下石明、臼杵憲祐、当科における成人重症再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植、Hematopoietic cell transplantation for adult severe aplastic anemia in our hospital、第53回日本造血細胞移植学会総会、2013年3月7日-9日、金沢

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. Interim analysis of clinical trial of MPB followed by bortezomib maintenance therapy for elderly patients with ND-MM. 14th International Myeloma Workshop, 2013 April 3-7, In Kyoto, Japan

Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Funahashi, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Prolonged hypogammaglobulinemia after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. The 4th JSH International Symposium 2013 in Ehime, 2013 May 24-25, In Matsuyama, Japan

安藤弥生、半下石明、齋賀真言、遅塚明貴、木田理子、臼杵憲祐。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。第170回日本血液学会例会、2013年7月13日、東京、虎の門病院

Kensuke Usuki, Nozomi Yusa, Akira Hangaishi, Rieko Sekine, Kenshi Suzuki, Shinya Kimura, Arinobu Tojo. Sustained Molecular Response with Maintenance Dose of Interferon Alfa after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

Akira Hangaishi, Atsushi Kihara, Yayoi Ando, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida, Kenichiro Murata, Kensuke Usuki. Association between CD34 and p53 expression in bone marrow and clinical features in MDS patients. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

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. WT1-expression level in BM is the great prognostic marker with revised IPSS. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

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. Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

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. The prognostic impact of complex gene mutation in de novo AML patients with the intermediate risk karyotype. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

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

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

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. 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. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

Hiroshi Kawabata, Takayuki Ishikawa, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Yuji Zaika, Tomoko Hata, Takahiro Suzuki, Kayano Araseki, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba, Nobuyoshi Arima, Masaharu Nohgawa, Keiya Ozawa, Mineo Kurokawa, Akifumi Takaori-Kondo. Extremely poor prognosis in MDS patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

木田理子、安藤弥生、齋賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. Bone marrow and peripheral

blood stem cell transplantation for adult severe aplastic anemia. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

Kentaro Azuma, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Gomi Seiji, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka¹, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 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). 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

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. The prognostic impact of additional gene mutations among intermediate risk AML patients with CEBPA and NPM1 mutation. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Ando, Chizuka Aki, Michiko Kida, Kensuke Usuki. Prolonged Hypogammaglobulinemia After Chemotherapy For Burkitt's Lymphoma. 第75回日本血液学会学術集会、平成25年10月11-13日、札幌

Akihide Yoshimi, Takashi Toya, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Yasuhito Nannya, Motoshi Ichikawa, Shunya Arai, Hironori Harada,

Kensuke Usuki, Yasuhide Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, and Mineo Kurokawa. The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. Blood 2013 122:739. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013年12月7-10日、New Orleans, USA

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. 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. Blood 2013 122:2480. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013年12月7-10日、New Orleans, USA

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. WT-1 Expression Level In BM Is The Great Prognostic Marker In Three Of Classification IPSS, WPSS, and Latest Revised IPSS(IPSS-R). Blood 2013 122:2795. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013年12月7-10日、New Orleans, USA

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。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. 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

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、斉藤貴之、臼杵憲祐、田口淳、金森平和、高橋聡、岡本真一郎. TBIとCYの順序の同種造血細胞移植成績への影響. 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

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、斉藤貴之、高橋聡、坂巻壽、岡本真一郎. 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. 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

遅塚明貴、半下石明、安藤弥生、斎賀真言、木田理子、臼杵憲祐. 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. 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

水野秀明、半下石明、安藤弥生、斎賀真言、遅塚

明貴、木田理子、臼杵憲祐. 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. 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

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. 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. 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

木田理子、安藤弥生、斎賀真言、遅塚明貴、半下石明、臼杵憲祐. 当院で同種移植を複数回実施した 7 症例の検討. 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

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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
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 36 施設に対して訪問施設監査を行った。倫理委員会对応状況を確認し、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。

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

平成 24 年は 1 月 28 日、2 月 3 日、4 日、10 日、11 日、17 日、18 日、3 月 2 日、10 日の計 9 日間、平成 25 年は 2 月 8 日、9 日、4 日、15 日、16 日、22 日、3 月 1 日、2 日、8 日、15 日、16 日、22 日の計 11 日間、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 日は計 9 日間に、それぞれ、12、13、11 施設の監査を行った。順に国立病院機構災害医療センター、社会保険船橋保険病院、NTT 西日本九州病院、公立学校共済組合中国中央病院(NTT 西日本九州病院と同日)、防衛医大付属病院、静岡赤十字病院、名古屋第 2 赤十字病院、愛知県厚生連江南厚生病院、富山県立中央病院(愛知県厚生連江南厚生病院と同日)、聖マリアンナ横浜西部病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療センター、山梨県立中央病院、筑波大学付属病院、長野赤十字病院(筑波大学付属病院)、高知大学付属病院、鈴鹿回生病院、愛知医科大学付属病院(鈴鹿回生病院と同日)、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構九州医療センター、愛媛県立中央病院、愛媛大学付属病院(愛媛県立中央病院と同日)、国立がん研究センター東病院、松下記念病院、香川県立中央病院、横浜市立みなと

赤十字病院であった。NTT 東日本病院、都立大塚病院、神戸大学附属病院、金沢医科大学附属病院、青森県立病院、埼玉医科大学埼玉総合医療センター(川越)、東京大学付属病院、一宮市立病院、公立陶生病院(一宮市立病院病院と同日)、自治医科大学埼玉医療センター、PL 病院であった。国立国際医療センターは昨年に続き 2 回目の監査(再監査)であった。昨年の指摘事項の改善状況を確認する目的のものであった。

21 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。5 施設では監査委員 2 名のみで行った。9 施設では近隣の施設ですでに監査を受けて合格している施設から 1 名を監査合格施設担当者としての依頼監査委員として参加を依頼し、2 名の監査委員と合わせ 3 人で行った。

施設選択は試験参加施設のうち、CS07、CS11(AML、MDS の新規発症例でのコホート研究)、AML209(治療に対す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。APL204(トレチノインとタミバロテンの維持療法の比較試験)、ALL202(若年者プロトコルの 25 歳までの当てはめ、MTX の用量の比較試験)、CML207(通常量と高用量のイマチニブとの比較試験)の登録症例の多い施設をえらび、3 例までを抽出した。

2 箇所以上を組み合わせる場合には、地域的に同一の施設を回ることを原則としたが、基幹病院は各地方では、離れて配置されているため、むしろ、新幹線などを使用して、別々の地区の施設を組み合わせることが効率的であった。たとえば、熊本市と広島県福山市、名古屋市と富山市である。

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。紙カルテの方が、施設の担当者の手を借りずにできるので、効率的であった。

【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、プロトコー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2施設で見つかった。カルテにはプロトコー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2施設の1例で見つかったが、系統的なものではなかった。

匿名化を要求されていた3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

症例の登録前の治療開始が1例で発見された。診断日、治療開始日は入院当日であることがわかり、説明を記した記載がカルテには残っており、当日、行われた形跡がある。また、同意取得日で記載されている日付の日には治療の説明はなく、前日の説明であったことが容易にわかった。

この場合は、外形的には登録前の治療開始日の登録であることには変わりなく、試験の質を担保できなくなる。すなわち、登録日が生存、無再発生存率の開始日なので影響する。

別の施設の症例で、CML207、標準的な用量に対する、積極的増量群に割り付けされていた症例で、増量前の段階で、有害事象のために注しされていたが、その後、他の薬剤に移行していたにも関わらず、その記載がなく、そのまま、増量群としてCRFが記載されていた。意図的な事象ではなかったが、明らかにエンドポイントに関する。

AML209、CS11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、今回の監査でも骨髄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、すべての施設で骨髄施行日となっていた。

再発有無を確認する骨髄検査は、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。CS07, 11 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。転院日が最終予後追跡日とならないように、以上2点は、各施設に重大事象として改善を促した。

APL204 で、登録前の治療開始が1施設の複数例で発見された。診断日、治療開始日は入院当日であることがわかり、当日、説明を記した記載がカルテには残っていた。直ちに治療を開始、その後1週間後に登録されていたものである。この場合は、登録前の治療開始例の登録であることには変わりなく、試験の質を担保できなくなる。すなわち、登録日が生存、無再発生存率の開始日なので影響する。しかも、初期に死亡例となると、登録された亡くなり、治療成績を上げる方に働く。

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。

今までの計 81 施設の結果で、 1 . 数字の誤記載（白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い）。 2 . いくつかの定義が明らかでない数字を記載するようになっている（診断確定日、白血球回復日。 3 . カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない（リゾチーム値の低値、高値） 4 . 治療適格性が監査される項目と一致していない（p02 の適格性がCRF に反映されておらず、監査で確認できない）。 5 . CRF の形

式不備（移植後の再発と再発期の移植とが区別できないことおよび、自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明）。 6 . 定義が明らかでない数字の記載として単位の記載のない FDP 値。 7 . 登録システムの改善が必要な点（一方の報告書で誤入力を取り消されていなかった点）。 8 . 薬剤の使用量を報告するところで/m²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】

3 年間で 17 施設の新規希望があり、16 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。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。基幹施設同士の距離は以外と遠く、四国の4施設では2施設しか近接しておらず、いずれも東京の委員が、監査を行っており航空路しか利用できない施設が多かった。そこで交通の便の良い、空港に近い施設の委員を増やした。

E . 結論

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。

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ルールを作成して施設内外での移動に際して、記載を徹底する必要がある。

臨床試験の質の保証を行うために JALSG 参加施設に対する施設監査を実施した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iriyama N, Kobayashi Y, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD 7+ 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*. 2013; 52(17):1971-1975.
- 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*. 2013;44:2529-2535.
- 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*. 2013; 43:917-922.
- 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*. 2013;119(18): 3326-3333.
- 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*. 2013;104:952-957.
- 7) Ando M, Kobayashi Y, et al. A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lympho- proliferative disorders/lymphomas. *PLoS One*. 2013;8(2):e56741.
- 8) Hiramoto N, Kobayashi Y, et al. Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(4):417-421.
- 9) Yanada M, Kobayashi Y, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121(16):3095-3102.
- 10) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(4):563-570.
- 11) Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of

- obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2012;104(1):105-110.
- 12) Yamaguchi M, Kobayashi Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):4044-4046.
 - 13) Nomoto J, Kobayashi Y, et al. Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer.* 2012;12:457.
 - 14) Munakata W, Kobayashi Y, et al. Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1376-1384.
 - 15) Oki Y, Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci.* 2012;103(10):1839-1847.
 - 16) Maeshima AM, Kobayashi Y, et al. Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci.* 2012;103(10):1898-1904.
 - 17) Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9705). *Leuk Lymphoma.* 2012; 54(1):46-52.
 - 18) Usuki K, Kobayashi Y, et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/ refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol.* 2012;95(4):409-419.
 - 19) Miyazaki K, Kobayashi Y, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Annals Oncol.* 2011;22:1601-1607.
 - 20) Fukuhara S, Kobayashi Y, et al. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol.* 2011;87(5):434-440.
 - 21) Uchida T, Kobayashi Y, et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci* 2011;102(9):1680-1686.
 - 22) Usui N, Kobayashi Y, et al. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. *Cancer Sci.*2011; 102:1358-1365.
 - 23) Kobayashi Y, et al. Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. *Int J Hematol.* 2011;93:745-749.
 - 24) Yamada K, Kobayashi Y, et al. Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of four patients. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:804-813.
 - 25) Ohmachi K, Kobayashi Y, et al. On behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG). Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Annals Oncol.* 2011;22:1382-1391.
 - 26) Kobayashi Y. Molecular target therapy in hematological malignancy: front-runners and prototypes of small molecule and antibody therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(2):157-64.
 - 27) Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2011;102(2):432-438.

2. 学会発表

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

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
急性骨髄性白血病臨床試験

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）は化学療法の進歩と同種造血幹細胞移植療法の導入により治癒可能な疾患となったが、5年生存率は40%前後に留まっている。これまでに多くの予後予測因子が提案されてきた。中でも染色体核型に基づく予後層別化システムは臨床的に汎用されてきた。しかし、臨床的にも生物学的にも多様な疾患であるAMLにおいては従来の層別化システムのみでは十分な予後予測に繋がらず、新たな層別化システムの確立が求められている。特に、AMLにおいて認められる異常分子を標的とした分子標的治療薬の開発が精力的に進められている現状では、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、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。本試験では、16歳以上65歳未満の成人未治療AML症例を対象とし、治療前白血病細胞において11種類のキメラ遺伝子とFLT3/ITD遺伝子変異検索を行い、残余検体をJALSG検体保存センターに連結可能匿名化の上保存し、網羅的遺伝子変異解析を実施した。

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、AML209GS 登録症例のうち、キメラ遺伝子検査により CBF-AML と同定された患者を対象に「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 変異陽性症例において、第一寛解期での積極的な同種造血幹細胞移植療法の有用性と安全性を検証するために、AML209GS 登録症例のうち、FLT3/ITD 変異陽性で 50 歳未満の患者を対象に「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、*RUNX1-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を明らかにした (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)。

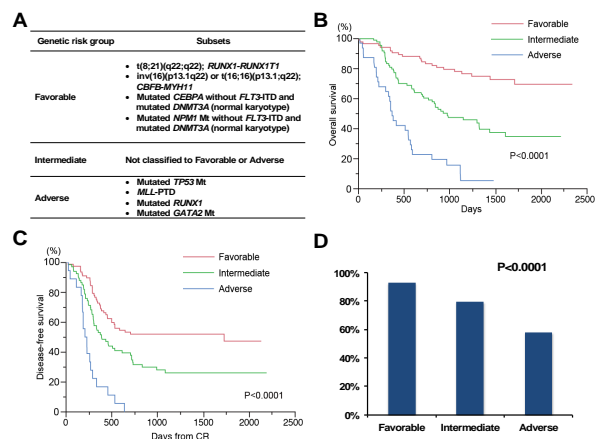


図1. 分子病態に基づく予後層別化システム

AML209GS試験は順調に登録が行われた。2014年1月末現在で145施設において倫理委員会の承認と施設登録が行われ、1439例の症例登録があった。登録症例において初診時白血病細胞を用いて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。

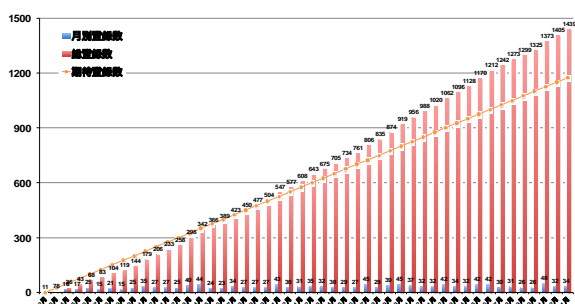


図2. AML209GS試験の登録状況

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試験は登録予定期間を約7ヶ月先行して症例登録と検体保存が施行され、極めて順調に実施されている。本試験登録症例における分子病態の解析と臨床情報との統合解析の結果は、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を評価する初めての成果が期待できる。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, 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.
9. Niimi K, [Kiyoi H](#), Ishikawa Y, Hayakawa F, Kurahashi S, Kihara R, Tomita A and Naoe T. GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. **Leukemia Research Reports** 2013; 2: 21-25.
10. Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, [Kiyoi H](#), Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation. **J Biol Chem**. 2013; 288: 9457-67.
11. Naoe T, [Kiyoi H](#). Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. **Int J Hematol**. 2013; 97:165-74.
12. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, [Kiyoi H](#), Okada M, Yamauchi T, Tsuzuki M, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. **Cancer Sci**. 2012; 103:1974-1978.
13. Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Mori-Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, [Kiyoi H](#), Yoshida N, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K, Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. **Blood**. 2012; 120: 1485-8.
14. Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, [Kiyoi H](#), Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. **Int J Hematol**. 2012; 96: 84-93.
15. Shimada K, Tomita A, Minami Y, Abe A, Hind CK, [Kiyoi H](#), Cragg MS, Naoe T. CML cells expressing the TEL/MDS1/EVI1 fusion are resistant to imatinib-induced apoptosis through inhibition of BAD, but are resensitized with ABT-737. **Exp Hematol**. 2012; 40: 724-737.
16. Sugimoto T, Tomita A, Abe A, Iriyama C, [Kiyoi H](#), Naoe T. Chimeric antisense RNA derived from chromosomal translocation modulates target gene expression. **Haematologica**. 2012; 97: 1278-80.
17. Iriyama C, Tomita A, Hoshino H, Shirahata M, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, [Kiyoi H](#), Naoe T. Using peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation status and genetic mutations in patients with myelodysplastic syndrome. **Biochem Biophys Res Commun**. 2012; 419: 662-9.
18. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, [Kiyoi H](#), Ohtake S, Naoe T. Long-term outcome of imatinib therapy, with assessment of its dosage and blood levels, for chronic myelogenous leukemia. **Cancer Sci**. 2012; 103:1071-8.
19. Kajiguchi T, Katsumi A, Tanizaki R, [Kiyoi H](#), Naoe T. Y654 of β -catenin is essential for FLT3/ITD-related tyrosine phosphorylation and nuclear localization of β -catenin *Eur J Haematol*. 2012; 88: 314-20.
20. Hama A, Muramatsu H, Makishima H, Sugimoto Y, Szpurka H, Jasek M, O'Keefe C, Takahashi Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Shimada A, Watanabe N, Kato K, [Kiyoi H](#), Naoe T, Kojima S, Maciejewski JP. Molecular lesions in childhood and adult acute megakaryoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012; 156: 316-325.
21. Katsumi A, Nishida T, Murata M, Terakura S, Shimada K, Saito S, Kobayashi M, Kodaira A,

- Shibata S, Oda I, Yagi T, Kiyoi H, Matsushita T, Kojima T, Naoe T. Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. **J Clin Exp Hematop** 2011; 51: 63-65.
22. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. **Blood** 2011; 118: 1600-1609.
23. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. **Cancer Sci** 2011; 102: 1358-1365.
24. Kuwatsuka Y, Minami M, Minami Y, Sugimoto K, Hayakawa F, Miyata Y, Abe A, Goff DJ, Kiyoi H, Naoe T. The mTOR inhibitor, everolimus (RAD001), overcomes resistance to imatinib in quiescent Ph-positive acute lymphoblastic leukemia cells. **Blood Cancer J.** 2011; 1: e17.
25. Sakai K, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi M, Iriyama C, Ozawa Y, Suzuki T, Minami Y, Ishikawa K, Kaneda N, Naoe T, Kiyoi H. A novel insertion mutation of K294RGG within *BCR-ABL* kinase domain confers imatinib-resistance: sequential analysis of the clonal evolution in a patient with chronic myeloid leukemia in blast crisis. **Int J Hematol** 2011; 93: 237-242.
26. Ishikawa Y, Kiyoi H, Naoe T. Prevalence and clinical characteristics of N-terminally truncated WT1 expression in acute myeloid leukemia. **Leuk Res** 2011; 35: 685-688.
2. 学会発表
1. Kihara R, Kiyoi H and Naoe T. DNMT3A and IDH1/2 Mutations Are Stable During the Progression of Acute Myeloid Leukemia. American Society of Hematology 53rd Annual Meeting. 2011.12.11. San Diego Convention Center (San Diego, USA).
2. 清井 仁. 急性骨髄性白血病における分子病態に基づく予後層別化と個別化治療. 第 49 回日本癌治療学会総会 (招待講演) 2011.10.27. 名古屋国際会議場 (愛知県)
3. 清井 仁. AML 病態研究の進展と最近の治療エビデンス. 第 73 回日本血液学会学術総会 (招待講演) 2011.10.16. 名古屋国際会議場 (愛知県)
4. Kihara R, Kiyoi H and Naoe T. DNMT3A and IDH1/2 mutations are stable during the progression of acute myeloid leukemia. 第 73 回日本血液学会学術総会 2011.10.15. 名古屋国際会議場 (愛知県)
5. Kihara R, Kiyoi H and Naoe T. DNMT3A and IDH1/2 mutations are stable during the progression of acute myeloid leukemia. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. 2011.9.15. 東京大学弥生会館 (東京都)
6. Hitoshi Kiyoi. AML study in JALSG. The Korean Society of Hematology KSH and JALSG joint symposium (招待講演) 2011.5.26. Asan Medical Center (Seoul, Korea)
7. 清井 仁. 白血病治療の現状と将来 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (招待講演) 2012 年 10 月 パシフィコ横浜 (横浜)
8. 清井 仁. 急性骨髄性白血病における分子標的治療薬の開発 第 54 回日本小児血液・がん学会 (招待講演) 2012 年 12 月 パシフィコ横浜 (横浜)
9. Tomohiko Taki, Hee-Je Kim, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe et al. Incidence and Clinical Features of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Collaborative Study of the Japan Adult Leukemia Study Group and the Korean Society of Hematology The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
10. Rika Kihara, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation at the Primary Induction Failure or after the 1st Relapse Dose not Conquer Poor Prognosis of AML with FLT3-ITD. 第 3 回日本血液学会国際シンポジウム 2012 年 5 月 川越プリンスホテル (川崎市)
11. 木原里香、清井 仁、直江知樹他 ELN 分子層別化システムに基づいた JALSG AML201 登録患者の予後 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 ロイトン札幌 (札幌)
12. 木原里香、清井 仁、直江知樹他 Evaluation of the ELN genetic risk classification in AML patients registered to

JALSG AML201 study 第 74 回日本血液学会
学術集会 2012 年 10 月 国立京都国際会館
(京都)

13. 福島庸晃、南陽介、早川文彦、清井仁、直江知樹 Efficacy and biomarker analyses of treatment with the Hedgehog inhibitor, PF-04449913, in AML cells 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 国立京都国際会館 (京都)
14. 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
15. 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)
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 陳昉里、清井仁、直江知樹他 「正常及び変異 FLT3 共発現細胞の細胞増殖及び FLT3 阻害剤効果に対する FL の抑制効果」第 75 回日本血液学会学術集会(札幌市)2013 年 10 月

G. 知的財産権の出願・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。

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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
生物統計

研究分担者：熱田 由子（名古屋大学大学院医学系研究科・招聘教員）

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、その質管理を効率性を踏まえて検討した。また、研究活動をより広い視点でとらえた場合に、本邦内で存在する別の研究組織との連携がスムーズにいくことも重要である。

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。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、2011 年度は第三相試験の最終解析を踏まえた上で、デザインに関して、特に非劣性試験で設定される δ 値に関して、2012 年度は白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関して、2013 年度は中央モニタリングにおける質と効率性に関する検討および解説を行った。

B．研究方法

臨床試験計画において、科学的に理解するためには、 α エラー、 β エラー、および統計学的検出力（ $1-\beta$ ）に関する理解が必要である。さらに基礎的

事項としてランダム化の手法や、最終解析の際に実施する検定についても理解しておく必要がある。これらの基礎知識を踏まえた上で、非劣勢試験での計画方法および最終解析の方法を解説した。(2011年度)

白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関しても検討した。(2012年度)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。(2013年度)

C. 研究結果

C-1. 第三相試験における最終解析を踏まえた計画方法および非劣性試験での δ の設定に関する検討

1. 科学的な対象数の設定

科学的に妥当である対象数の決定のために、症例数の算定が試験計画の際になされ、その算定根拠とともに試験計画書に明記される。予定症例数は科学的に妥当であることはもちろんのこと、現実的である必要がある。 α エラー、 β エラー、および統計学的検出力(1- β)に関する理解が必要であるが、臨床家には、何度聞いてもなじみにくい用語であると聞く。そこで、200例(標準治療100例、B試験治療100例)の模擬データを作成し解説した。割り付けから24カ月の時点で標準治療群の全生存率77%、試験治療群の全生存率は87%でB治療群により10%の改善が認められているが、ログランク検定結果は $P=0.06$ と有意差を認めなかった。研究者が、試験治療が24カ月の生存率として10%の改善があった場合には、新規治療は有用だというclinical questionを持っていたとすると、実際に求めていた差があったにも関わらず、

優位性を証明できなかったということとなる。この模擬データをコピーペーストすることにより単純に二倍にした400例のデータセットで解析した場合、当然生存曲線は全くかさなり、200例の場合と同じ24カ月での生存率が得られるが、検定結果は $P=0.008$ となり、結論が変わる。200例の場合の統計学的検出力は54%であり、これを80%にあげるためには392例が必要となる。200例の場合、真に10%の差があった場合でも、これを検出できる確率が約1/2ということであり、200例の患者の協力と多額の資金を用いて行う臨床試験として、その科学性に大きな問題があったことがわかる。

2. デルタ値に関して

デルタとは、「臨床的に許容される差(clinical accepted difference)」と説明されており、臨床的に無視できる治療効果の違いを医学的に試験計画の中に設定する。我々の領域では-10(-5)から-15%のデルタ値が用いられることが多いが、上記表現が用いられていることにより「デルタ」が治療効果の点推定値の差として許容される数値であると誤解されていることが多い。

治療奏効割合の模擬データを治療効果の差および症例数を変更して幾通りか作成し、シミュレーションを行い、提示した。デルタが-15%で有る場合においても一群が100例で200例の対象の場合は、試験治療効果と標準治療効果の差が-5%(試験治療群の奏効45例、標準治療群の奏効50例)であった場合は、治療効果の差の95%信頼区間は-19%から9%となり、その下限が-15%を下回るため、非劣性を証明できない、ということを示した。ちなみに、この場合同じ奏効割合で症例数を倍に増やすと信頼区間の幅が狭くなることにより治療効果の差の点推定値は-5%で変わらないが、95%信頼区間は-14.8%から5%となり、その下限が-15%を下回らないため非劣性を証明できる。

C-2. 白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関する検討

日本造血細胞移植学会の中に、2010 年末にテーマごとの 23 のワーキンググループ (WG) が設置された。2013 年 12 月までに、178 の登録研究が承認・遂行され、143 件の学会発表がなされており、このうち 27 件が論文公表された。23 の WG の中で、成人急性骨髄性白血病 WG、成人急性リンパ性白血病 WG、成人慢性骨髄性白血病 WG、成人骨髄異形成症候群 WG は、本研究班遂行臨床試験・観察研究と重複しうるテーマで研究活動が行われていること、また造血幹細胞移植に関するデータベースがすでに存在していることから、連携することにより、効率的にデータ収集や研究活動が行われることが確認された。

C-3. 中央モニタリングの質と効率性に関する検討

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、通常の方法で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

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。

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。

F . 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.
6. Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis*. 2013;17(6):e385-90.
7. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M,

- Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci*. 2012;103(9):1688-1694.
8. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodaera Y and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:780-787.
 9. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia*. 2012;26:1416-9.
 10. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol*. 2011;22:1865-71.
 11. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:41-7.
 12. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011;25:259-65.
- 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」

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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

高齢者急性骨髄性白血病における標準的治療法の確立

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

急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)の予後は、高齢者で極めて不良であり治療成績向上が急がれる。生存率改善のためには、寛解導入療法と寛解後療法のいずれも改善する必要がある。欧米で見解の分かれる gemtuzumab ozogamicin (GO)併用化学療法の安全性を、本邦でも明確にするために GML208 試験を行った。次期高齢者試験の準備としてアンケート調査を行い、また進行中の試験データを活用した AML に対する薬剤使用の実態把握を試みた。

A. 研究目的

成人の急性骨髄性白血病(AML)に対する治療は、多剤併用化学療法が一般的である。約 40 年をかけて様々な研究が行われたが、治療成績は十分に向上していない。その中でも、高齢者は非高齢成人に比べ予後が一層不良で、長期生存は 10～25%程度とされ、新しい治療法の開発が望まれる。欧米における最近の研究では、既存の抗腫瘍薬増量、新規治療薬による初期治療や地固め療法が検討されたが、十分な成績改善に至っていない。単独の方法による予後改善は難しく、複数の試みを積み重ねていく必要がある。AML の治療は、寛解導入療法と寛解後療法からなるが、いずれの段階でも改善が求められる。

まず寛解導入療法では、抗腫瘍薬による多剤化学療法と分子標的治療薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)の併用療法による成績の改善が期待される。しかし欧米の複数の研究結果で見解が分かれており、本邦独自の検討が必要である。そこで、GO と多剤化学療法の併用療法で、安全性と有効性を評価する臨床第 I 相試験として Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) GML208 試験を行った。

次に、再発の抑制のために、寛解後療法の成績を改善することが求められる。そこで、DNA 脱メチル化薬を組み込んだ

治療を検討した。DNA 脱メチル化薬は骨髄異形成症候群の治療薬として知られているが、AML に対しても一定の効果が報告されている。欧州では既に寛解後療法として第 III 相試験が行われたが、その成果はまだ発表されていない。本邦の高齢者治療の現状を改善するためには、この薬剤を組み込んだ治療の開発が必要と考えられ、検討と立案を行った。

B. 研究方法

GML208 試験

65 歳以上 80 歳未満の AML に対して行われた GML200 試験では、enocitabine (BH-AC)と daunorubicin (DNR)の併用化学療法に関して検討した。本試験ではこの方法に GO を併用する用量探索試験を行った。主要評価項目は、用量制限毒性(dose limiting toxicity; DLT)による最大耐容量 (maximum tolerated dose; MTD) の推定と推奨投与量 (recommended dose; RD)の決定とした。

レジメン

BH-AC 200 mg/m² div day 1-8
DNR 30 mg/m² div day 1-3
GO 1.5~5 mg/m² div day 4
化学療法 1 コースで評価し、GO 投与量を設定した。

用量 level 1 GO 1.5 mg/m²

用量 level 2 GO 3 mg/m²

用量 level 3 GO 5 mg/m²

後に level 3 はプロトコルを変更し削除した。

- 1) 3 名中 DLT 0 名なら増量、
3 名中 1-2 名なら 3 名追加 (計 6 名)、
3 名なら中止
- 2) 追加の 3 名で DLT 1-2 名なら増量、
3 名なら中止

次期 GML 試験の準備

高齢者の問題点は低い生存率である。GML200 試験の 4 年全生存率は 17~18% であった。この中で寛解後 1 年以内の再発が低い生存率の原因と考えられる。よって、寛解後療法の改善による再発防止策も高齢者の課題と言える。再発に至る原因を検討すると、初期治療強度の減弱、有害事象による治療継続困難、高齢者に対する造血幹細胞移植(SCT)が標準的でないことが挙げられる。したがって成績改善には、初期治療強度を保つこと、SCT に代わる再発防止策の開発が必要である。

まず治療の強度について検討した。加齢に伴う薬物の忍容性低下を懸念し、強度を減弱した化学療法を本邦では用いることが多い。一方海外の研究で高用量 DNR の効果が検討され 65 歳以上では高い生存率が得られなかった。日本人の平均寿命は比較的長いことも考慮すると、これまでの用量よりは多く高用量とは言えない量、すなわち非高齢成人に近い用量への増量がより深い寛解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 BH-AC を用いているが、非高齢成人では、Ara-C が標準である。しかし、高齢者における Ara-C の優越性は不明であり、JALSG 参加施設にアンケートを実施し実態を調査した。

次に、高齢者の再発防止策についても検討した。非高齢成人では寛解後同種 SCT が用いられることが多い。高齢者に対する同種 SCT の現状について、アンケート調査を行い、同種 SCT の適用年齢上限について尋ねた。

SCT 以外の再発防止策についても検討を行った。DNA 脱メチル化薬である

azacitidine (AZA)を、地固め療法後の維持療法に用いることで、再発を遅らせることができるかどうかを検討した。また AZA の AML に対する使用実態を調査する目的で、現在進行中の JALSG CS-11 試験で集積中のデータから、エンドポイントに影響しない範囲で AZA の使用状況を調査することを決定した。

さらに将来の第 III 相試験に用いる試験治療の候補としてどの方法が適切であるかを模索するために、ランダム化第 II 相試験の是非を検討した。治療として、治療強度の増加と AZA の維持療法を考慮している。

倫理面への配慮として GML208 試験では以下の点に留意した。

患者の保護

ヘルシンキ宣言の精神に基づき、厚生労働省の臨床研究の倫理指針、疫学研究的倫理指針にも則り行われた。

説明と同意

登録前に、患者本人に施設の倫理委員会あるいは IRB で承認された説明文書を患者に渡し説明した。翌日以降に、患者の理解を確認し、研究参加を依頼した。

プライバシーの保護と患者識別

患者の同定や照会は、登録番号、年齢、性別、施設匿名化番号を用いて行われた。

施設の倫理審査委員会の承認

研究参加に際し、実施計画書および説明文書の施設倫理審査委員会または IRB(機関審査委員会)での承認を前提とした。

プロトコル変更

本研究立案以降、2009 年 12 月に米国で行われた SWOG S0106 試験の成果が発表された。未治療 AML の寛解導入療法で DNR + Ara-C への GO 6mg/m² の併用効果、及び、Ara-C 大量療法による地固め療法後の本剤の追加効果が検討された。寛解導入期に治療との関連性を否定できない致死性有害事象発現率は、本剤併用群で有意に高いという結果であった。これに基づき、米国では本剤の承認が製造・販売会社により自主的に取下げられた。GML208 試験の継続にあたって、SWOG S0106 試験では GO 6mg/m² で致

死的毒性が多かったことを考慮し、level 2 (3mg/m²)までで終了と変更した。

以後に検討・立案中の研究でも倫理面への配慮は同様である。また、有効性と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ール審査を行う。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。

C. 研究結果

GML208 試験

Level 1 の 3 例では、好中球最低値は 0 ~ 16/μl (すべて grade 4) grade 2 への回復は 22 ~ 36 日、血小板最低値は 0.5 ~ 1.8 × 10⁴/μl (すべて grade 4) grade 2 への回復は 22 ~ 30 日、血小板輸血は 50 ~ 80 単位、赤血球輸血は 8 ~ 16 単位を必要とした。Grade 3 の有害事象として全例に感染症があったが、DLT 相当の毒性はみられなかった。Level 2 (3 例) では、好中球最低値 0 ~ 67/μl (すべて grade 4) grade 2 までの回復は 22 ~ 35 日、血小板最低値は 1.3 ~ 1.6 × 10⁴/μl (すべて grade 4) grade 2 への回復はそれぞれ 27、29、未回復であり、血小板輸血は 60 ~ 110 単位、赤血球輸血は 4 ~ 8 単位であった。Grade 3 の有害事象として、感染症 3 例、食欲不振 1 例がみられた。DLT に相当する毒性はなく、改訂プロトコールに基づき試験を終了した。GO の RD は 3mg/m² とした。

なお、全 6 例中 3 例において完全寛解を得た。

次期 GML 試験の準備

次に、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。これより、用量増量 (非高齢成人に近い用量) がより深い寛解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は、Ara-C 使用施設が BH-AC 使用施設より多かった(79% vs 12%)。使用実態を反映した治療計画が望ましいことから、非高齢成人と同様に Ara-C を用いた治療が良いと思われ、登録推進につながると

結論した。高齢者の再発防止策については、同種 SCT の適用年齢上限を 65 歳としている施設が約 61%であった。したがって、SCT を含んだプロトコールは時期尚早と結論づけた。

一方、AML に対して保険外使用となる AZA を、先のアンケート調査で 60%以上の施設が使用経験ありとしていた。今進行中の CS-11 試験の解析による実態把握が期待される。そして AZA による維持療法の計画は意義あるものと考えた。

D. 考察

海外では、GO と化学療法併用の研究が複数行われ、多くは GO 3 mg/m² を用いているが、SWOG S0106 試験では GO 6mg/m² が化学療法と併用された。GML208 試験計画当初の level 3 (GO 5mg/m²) はこれに近い用量であり、SWOG S0106 試験で有意に毒性が高いことが示された後では、level 3 の施行を中止すべきと判断しプロトコールを変更した。

その後、ALFA-0701 試験では、50 ~ 70 歳の新規 AML に、標準的な化学療法群と寛解導入療法の day 1, 4, 7 と地固め療法の day 1 に GO 3mg/m² を併用する群の無作為化する第 III 相試験を行い、2 年 EFS、OS とも GO 併用群が優れていたとされた。一方、MRC AML15 試験では、51 ~ 84 歳の 1115 例 (98.2%は 60 歳以上) に対して、化学療法治療群に day 1 に GO 3 mg/m² を加える GO 併用群を比較した。3 年累積再発率は GO 併用群で低く、3 年生存率は GO 併用群で高かったと報告された。このように、GO 併用化学療法に関しては、一定の見解を得られていない。GML208 試験を本邦で行った意義は大きく、今後の GO 研究の進展が望まれる。

一方他の治療方法の研究として、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。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 相試験は時期尚早と考えられ、これら 2 つの治療群によるランダム化第 II 相試験により、将来の第 III 相試験における試験治療群決定に貢献すると思われた。

E. 結論

高齢者 AML は予後不良であり、生存率を改善する治療法の開発は急務である。しかし、単独の方法による予後改善は困難であり、複数の方法を研究する必要がある。問題解決のためには、多くの検討と努力が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ito Y, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T: Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with enocitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study. *Int J Hematol* 2012; 96: 485-91.

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, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, for the Japan Adult Leukemia Study Group: Gemtuzumab ozogamicin as a phase I trial in combination with daunorubicin plus enocitabine for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study 第 74 回日本血液学会学術集会（2012/10/21、京都）臨床血液 2012; 53: 1176.

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（2013/10/13、札幌）臨床血液 2013; 54(9): 1030.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

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
第二世代 TKI による CML 治療

研究分担者：松村 到（近畿大学医学部 血液・膠原病内科・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の治癒に向けて、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 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、これまでに91施設の倫理委員会の承認を受け、241例が登録された。また、探索的研究として40例のCML細胞を用いた全エクソン解析を実施した。

A. 研究目的

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 相ランダム化試験にて比較することを目的とした。本試験はCMR達成効率を第二世代TKIのニロチニブとダサチニブで比較する世界で唯一のランダム化試験である。また、副次的評価項目として薬剤血中濃度とCMR達成の関係を解析することも計画した。探索的研究として40

例の CML 細胞の全エクソン解析を計画した。

本試験の結果、CML の治癒にニロチニブとダサチニブのどちらがより有効かが明らかになる。

〔厚生労働行政の課題との関連性〕

本試験は、引き続き実施予定の薬剤中止(CML212 STOP)試験への登録可能症例を蓄積することも目的としており、STOP 試験での TKI 中止後の無治療寛解維持(treatment-free remission, TFR)率は 50-70%と推定される。これらの試験によって日常診療でも TKI の中止が可能になれば、CML 患者において TKI 投与による身体的苦痛、経済的負担が消失し、患者の QOL は CML 発症前の状態に復する。医療経済的にもイマチニブ 430 億、ニロチニブ 60 億、ダサチニブ 80 億(一部他疾患の金額も含む)という巨額の年間医療費のうちかなりの部分(5,000 人で TKI が中止されると約 220 億)が削減される。さらに、CML 細胞の全エクソン解析により、TKI 治療を中止できる症例の選別が可能になれば、無駄な TKI の中止が回避できる。また、CML 治癒に向けた新規治療法の開発が可能となる。

B . 研究方法

1. 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 Ⅲ 相ランダム化比較試験。

2. 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

3. 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、プロトコール治療中止とし、中止後の治療は規定しない。

4. 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 か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 か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

5. 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：平成 24 年 5 月より 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した。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言(1964年、以後1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーセットウエスト、2000年エジンバラ、2008年ソウル各世界医師会総会、2013年フォルタレザ、ブラジルにて修正)、疫学研究の

倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成13年3月29日作成、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正）に従って本研究を実施した。

本試験は介入試験であるため、施設倫理委員会での承認を経たのち、担当医は施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得て試験に登録した。また、JALSGホームページ上で、これらの研究が実施されていること、その意義、目的、方法、試験不参加の表明方法、研究参加施設、連絡先についても公開した。

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

本研究で実施される臨床試験での治療法は、標準的な治療法であるが、患者の安全性を確保するために、適格基準・除外基準を厳密に定義するとともに、倫理的・科学的観点から、有効性、安全性を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置した。特に有害事象情報は重要度に応じて急送報告、通常報告を設け、患者の安全性を担保した。また、重篤な有害事象については効果・安全性委員会に諮問するなど適切に対処した。

C．研究結果

平成24年5月より症例登録を開始し、これまでに91施設の倫理委員会の承認を受け、目標症例数450例のうち241例が登録された。これら登録例の臨床データは順調に集積されつつあり、一部の症例は主要評価項目の浄化を行う18ヶ月時点を経過した。

探索的エンドポイントの1つであるCML細胞の全

エクソン解析については、小川誠司教授（京都大学医学研究科血液腫瘍学）の研究室において40例の初発時のCML細胞と頬粘膜DNAを用いて実施した。

D．考察

本研究では大規模な第Ⅰ相試験を実施しており、観察期間も長いことから、まだ結果は得られていない。しかし、症例は順調に集積されており、引き続き実施するSTOP試験の結果を併せると、CML治癒に向けてニロチニブとダサチニブのどちらがより有効かが明らかになる。また、臨床試験の結果と全エクソン解析の結果を統合することにより、CML-CP治癒に向けたより有効な治療戦略の構築が可能となる。

E．結論

第二世代TKIによるCML治癒に向けた世界で唯一のランダム化試験を計画し、実施した。また、これまでに報告のない、CML細胞の全エクソン解析を実施した。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Tanimura A, Shibayama H, Hamanaka Y, Fujita N, Ishibashi T, Sudo T, Yokota T, Ezoe S, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kanakura Y. An anti-apoptotic molecule Anamorsin is essential for both development and /or maintenance of hematopoietic stem cells and microenvironments to support fetal liver hematopoiesis. *Exp Hematol*. Jan 15, 2014, online publication.
2. 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* 38:1105-1115, 2013.
3. 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. *Experts in Chronic Myeloid Leukemia*. *Blood* 121:4439-4442, 2013.
4. 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* 97:491-497, 2013
5. Rai S, Matsuda M, Yamairi N, Eguchi G, Iwanaga T, Morita Y, Tanaka H, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a young patient with Richter syndrome presenting with chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with different cell origins. *Intern Med* 52:273-276, 2013.
 6. Kumode T, Ohyama Y, Kawauchi M, Yamaguchi T, Miyatake J, Hoshida Y, Tatsumi Y, Matsumura I, Maeda Y. Clinical importance of human herpes virus-8 and human immunodeficiency virus infection in primary effusion lymphoma. *Leuk Lymphoma* 54:1947-1952, 2013.
 7. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y. C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 26: 303-311, 2012.
 8. Suzuki M, Tanaka H, Tanimura A, Tanabe K, Oe N, Rai S, Kon S, Fukumoto M, Takei K, Abe T, Matsumura I, Kanakura Y, Watanabe T. The clathrin assembly protein PICALM is required for erythroid maturation and transferrin internalization in mice. *PLoS One*. 2012;7:e31854.
 9. Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 418:811-817, 2012.
 10. Ohyashiki K, Katagiri S, Tauchi T, Ohyashiki JH, Maeda Y, Matsumura I, Kyo T. Increased natural killer cells and decreased CD3(+)CD8(+)CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib. *Br J Haematol* 157:254-256, 2012.
 11. Kawanishi K, Ohyama Y, Kanai Y, Hirase T, Tanaka H, Miyatake J, Tatsumi Y, Ashida T, Nakamine H, Matsumura I. Sub-acute demyelinating polyradiculoneuropathy as an initial symptom of peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Intern Med* 51:2015-2020, 2012.
 12. Sasakawa A, Hirase C, Yamaguchi T, Morita Y, Miyatake J, Matsumura I, Maeda Y. Interleukin-8 in the pathogenesis of primary central nervous system lymphoma in association with HIV infection. *Hematology* 17:144-150, 2012.
 13. Maeda Y, Kawauchi M, Miyatake J, Hirase C, Yamaguchi T, Matsumura I. Effects of tamibarotene for the treatment of adult T cell leukemia. *Ann Hematol* 91:629-631, 2012.
 14. Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Inagaki H, Morii E, Aozasa K. Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology* 60: 924-932, 2012.
 15. Shibata M, Ezoe S, Oritani K, Matsui K, Tokunaga M, Fujita N, Saito Y, Takahashi T, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y. Predictability of the response to tyrosine kinase inhibitors via in vitro analysis of Bcr-Abl phosphorylation. *Leuk Res* 35:1205-1211, 2011.
 16. Fujita J, Mizuki M, Otsuka M, Ezoe S, Tanaka H, Satoh Y, Fukushima K, Tokunaga M, Matsumura I, Kanakura Y. Myeloid neoplasm-related gene abnormalities differentially affect dendritic cell differentiation from murine hematopoietic stem/progenitor cells. *Immunol Lett* 136:61-73, 2011.
 17. Maeda Y, Sasakawa A, Hirase C, Yamaguchi T, Morita Y, Miyatake J, Urase F, Nomura S, Matsumura I. Senescence induction therapy for the treatment of adult T-cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52:150-152, 2011.
 18. Morita Y, Ohyama Y, Rai S, Kawauchi M, Yamaguchi T, Shimada T, Tatsumi Y, Ashida T, Maeda Y, Matsumura I. A case of chronic myelomonocytic leukemia who developed pericardial effusion during stably controlled leukocytosis. *Intern Med* 50:1737-1740, 2011.
 19. Morita Y, Shimada T, Yamaguchi T, Rai S, Hirase C, Emoto M, Serizawa K, Taniguchi Y, Ojima M, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I.

- Cytokine profiles in relapsed multiple myeloma patients undergoing febrile reactions to lenalidomide. *Int J Hematol* 94:583-584, 2011.
20. Saito Y, Shibayama H, Tanaka H, Tanimura A, Matsumura I, Kanakura Y. PICOT is a molecule which binds to anamorsin. *Biochem Biophys Res Commun* 408:329-333, 2011.
 21. 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液専門医テキスト(日本血液学会編集,南光堂,東京)pp209-216, 2011.
 22. 松村 到. CMLの病態と診断. 白血病・リンパ腫・骨髄腫(木崎昌弘編集,中外医学社,東京)pp256-262, 2011.
 23. 田中宏和, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液病ガイドライン update. 血液フロンティア, Vol 22: 355-363, 2012.
 24. 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 今日の治療指針(江口 徹,北原光夫,福井次夫編集,医学書院,東京)pp582-584, 2012.
 25. 田中 宏和, 松村 到. イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期 CML に対する治療方針 .EBM 血液疾患の治療 2013-2014. (金倉 譲,木崎 昌弘,鈴木 律朗,神田 善伸編集,中外医学社,東京), pp168-172, 2012.
 26. 平瀬 主税, 松村 到. 慢性期の慢性骨髄性白血病の病因・病態. 造血器腫瘍学(金倉 譲編集,日本臨床社,大阪), pp293-297, 2012.
 27. 平瀬 主税, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病の治療. 造血器腫瘍学(金倉 譲編集,日本臨床社,大阪), pp298-303, 2012.
 28. 松村 到. CML 治療の到達点と今後. 血液フロンティア, Vol 23: 21-24, 2013.
 29. 平瀬 主税, 松村 到. 初発慢性期 CML に対する至適治療とその効果判定. 血液フロンティア, Vol 23: 33-43, 2013.
 30. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の診断と治療. 日本検査血液学会雑誌, Vol 14: 1-8, 2013.
 31. 平瀬 主税, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 臨床と研究, Vol 90: 48-56, 2013.
 32. 田中宏和, 松村 到. 白血病. *Animus*, Vol 75: 11-15, 2013.
 33. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の診断と治療. 日本癌治療学会学術集会エディケイショナルブック, Vol 48: 358-387, 2013
 34. 平瀬主税, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液症候群 (田村和男編集,日本臨床社,大阪), pp67-72, 2013.
 35. 田中 宏和, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京), pp160-167, 2013.
 36. 田中 宏和, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京), pp250-259, 2013.
 37. 田中 宏和, 平瀬 主税, 松村 到. イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京), pp260-267, 2013.
 38. 田中 宏和, 平瀬 主税, 松村 到. 移行期, 急性転化期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京), pp268-272, 2013.
 39. 宮武 淳一, 平瀬 主税. 慢性骨髄性白血病. 臨床腫瘍プラクティス, Vol 10: 43-46, 2014.
 40. 平瀬 主税, 田中 宏和, 松村 到. 第三世代チロシンキナーゼ阻害薬ボナチニブの有効性と安全性. *Annual Review 血液* 2014(高久文磨,小澤 敬也,坂田洋一,金倉 譲,小島 勢二編集,中外医学社,東京)pp 110-116, 2014.
2. 学会発表
 1. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の治療. 第 100 回 教育講演 近畿血液学地方会 2013 年 11 月 30 日 大阪.
 2. Itaru Matsumura, Shiho Wakase, Tetuya Nagase, Kojiro Shimozuma. cost-effectiveness of nilotinib and dasatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in Japan. 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 11 日 ~ 13 日 札幌.
 3. Tatuya Kawaguchi, Naoto Takahashi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae, Takuro Irokawa, Chikako Makikawa, Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawahara. Tasigna® post-marketing surveillance 816 CML patients at 371 sites in Japan. 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 11 日 ~ 13 日 札幌.

4. Yasuhiro Maeda, Takahiro Kumode, Go Eguchi, Terufumi Yamaguchi, Itaru Matsumura. Clinical importance of drug adherence in tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic phase CML. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
5. Tatuya Kawaguchi, Naoto Takahashi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae, Takuro Irokawa, Chikako Makikawa, Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawahara. Tassigna® post-marketing surveillance 816 CML patients at 371 sites in Japan. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
6. Tetuya Fukuda, Hirohisa Nakamae, Hirohiko Shibayama, Mineo Kurokawa, Chiaki Nakaseko, Yoshinobu Kanda, Tadashi Nagai, Kazunori Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira Matsuda, Taro Amagasaki, Kazuo Ito. nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-CP: ENESTnd 48-month update in Japanese patients. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
7. Koichi Miyamura, Toshihiro Miyamoto, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hada, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junishi Tsukada, Taro Amagasaki, Midori Kondo, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada. Nilotinib in response (SoR) to imatinib (IM): SENSOR 12-month data. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
8. Shinya Rai, Hirokazu Tanaka, Mai Suzuki, Akira Tanimura, Keiko Matsui, Tishio Watanabe, Yuzuru Kanakura, Itaru Matsumura. CALM links cytokine signals to hematopoietic cell growth and survival by regulating intracellular trafficking of receptor tyrosine kinases. 第18回欧州血液学会 2013年6月13日~16日 ストックホルム.
9. 神田善伸、柴山浩彦、黒川峰夫、永井 正、大西一功、松村 到、松田 晃. Nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-Cp: 36-month update with PK analysis in Japanese pts. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都.
10. Naoto Takahashi、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎. Tassigna® special investigation report in 622 Japanese patients at 303 sites. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都.
11. Yasuhiro Maeda, Yasuyo Ohyama, Takahiro Kumode, Takashi Yamaguchi, Kazunama Ohyashiki, Itaru Matsumura, Characteristics of CML patients with long remission more than 2 years after STIM. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
12. Toshihiro Miyamoto, Koichi Miyamura, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hada, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji

- Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junichi Tsukada, Midori Kondo, Taro Amagasaki, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada. Nilotinib in CML patients with suboptimal response to imatinib: Early results from the SENSOR study. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
13. Naoto Takahashi, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae. Tasigna® special investigation report in 622 Japanese patients at 303 sites. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
14. Yoshinobu Kanda, Hirohiko Shibayama, Mineo Kurokawa, Tadashi Nagai, Kazunori Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira Matsuda. Nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-Cp: 36-month update with PK analysis in Japanese pts. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
15. Yasuhiro Maeda, Yasuyo Ohyama, Takahiro Kumode, Terufumi Yamaguchi, Kazuma Ohyashiki, Itaru Matsumura. Characteristics of CML patients with long remission more than 2 years after STIM. 74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
16. 松村 到. 白血病におけるバイオマーカー研究. 第49回日本癌治療学会総会 シンポジウム 2011年10月27日~29日 名古屋
17. 高橋直人、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎、小城なお子、色川卓朗、後藤雅彦、本村義一. タシグナ特定使用成績調査報告(2011年1月31日までの収集症例よ
- り). 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
18. Yasuhiro Maeda, Masaya Kawauchi, Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura. Trial of imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia patients. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
19. Seiichiro Katagiri, Tetsuo Tauchi, Yasuhiro Maeda, Itaru Matsumura, Taiichi Kyo, Kazuma Ohyashiki. An immunological indicator for discontinuation of imatinib therapy. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
20. Masaru Shibata, Sachiko Ezoe, Keiko Matsui, Yusuke Satoh, Akira Tanimura, Itaru Matsumura, Kenji Oritani, Yuzuru Kanakura. Predictability inhibitors of the response to tyrosine kinase via in vitro analysis of Bcr-Abl signal. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
21. Masaya Kawauchi, Takahiro Kumode, Kazunobu Kawanishi, Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura, Yasuhiro Maeda. Efficacy of nilotinib in the early phase after initiating imatinib treatment. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
22. Yasuhiro Maeda, Masaya Kawauchi, Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura. Trial of imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia patients. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
23. 高橋直人、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎、小城なお子、色川卓朗、後藤雅彦、本村義一. タシグナ特定使用成績調査報告(2011年1月31日までの収集症例よ

彦、本村義一． タシグナ特定使用成績調査報告（2011年1月31日までの収集症例より）． 第73回 日本血液学会学術集会．2011年10月14日～16日 名古屋．

24. Chiaki Nakaseko, Hirhisa

Nakamae ,Hirohiko Shibayama,Mineo
Kurokawa,Tsutsuya Fukuda,Yoshinobu
Kanda,Tadashi Nagai ,Kazunori
Ohnishi ,Itaru Matsumura,Akira
Matsuda,Taro Amagasaki ,Naoko Kojo,Kazuo
Ito.Nilotinib versus imatinib for
newly-diagnosed CML-CP:ENESTnd 24-month
update in Japanese patients. 第73回 日
本血液学会学術集会．2011年10月14日～
16日 名古屋．

25. 松村 到． CML に対する第二世代チロシン
キナーゼ阻害薬． 第73回 日本血液学会学
術集会教育講演．2011年10月14日～16日
名古屋．

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）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

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
ALL 前向きコホートスタディ

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計画された。小児と共通の治療法である ALL202-U 試験の中間解析を行った。2002 年 9 月～2009 年 10 月まで 136 例が登録され評価可能な 134 例の完全寛解率は 94%(126/134)であり、ALL97 での 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 3 例 (2.2%) であり、ALL97 での 10 例 (9.6%) より低率であった。5 年生存率は 79%、5 年寛解持続率も 69%と同年代の ALL97 に比して有意に良好であった。また、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 (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) 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

急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績向上のため、強力化学療法が試みられてきたが、成人の成績は寛解率 90%、長期生存率 30-40%が限界である。一方、小児では、寛解率が 90%以上、長期生存率も 80%に達しようとしており、小児と成人との差は、L-アスパラギナーゼ (L-ASP) やメソトレキサート (MTX) などの非骨髄抑制薬剤の量の違いであると指摘されている。そこで、小児と同じ ALL202-U 試験、JALSG T-ALL-211-U 試験を若年成人に対して試み、その安全性と有効性を検証する。また、L-ASP を増量した治療法を計画し (ALL 213 試験) その安全性と有効性を検証しようとする。

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。

さらに、今後の新しい ALL 治療の構築のために、本邦における 15 歳以上の未治療 ALL を全例登録し、その予後を把握する前向き研究を計画する。

B. 研究方法

1. ALL202 試験

1) ALL202-U試験

15歳以上25歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例

を対象とした。JACLS (小児白血病研究会) との共通プロトコールで治療するが、一週間のプレドニン (PSL) 先行投与 (day 1のMTX髄注も含む) の反応性による層別化治療は行わず、1アームでの治療とした。寛解導入療法はビンクリスチン (VCR)、ピラルピシン (THP-ADR)、シクロフォスファミド (CPM)、デキサメタゾン (DEX) の4剤で開始し、day 8からL-ASP 6,000 KU/m²を8回投与する。地固め療法では、CPM、THP-ADRにシタラビン (Ara-C)、6メルカプトプリン (6MP) を加え、次の聖域治療 (sanctuary therapy) では、大量 (3g/m²) MTXを用いた。その後再寛解導入療法と再地固め療法を行い、2年間の維持療法とした。中枢神経系 (CNS) への治療は、初診時CNS病変陽性であれば12Gyの頭蓋放射線照射を行い、陰性の場合には化学療法剤の髄注を第64週まで行った。

2) ALL202-0試験

25歳以上65歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例を対象とした。寛解導入療法では、CPM、ダウノルピシン (DNR)、VCR、PSLの4剤で開始し、day9からL-アスパラギナーゼ (L-ASP) を加える治療とした。寛解後療法で大量 (3g/m²) MTXと中等量 (500mg/m²) MTXの無作為割り付けを行った。

2. 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 (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) 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、VCR、DNR、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ビ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。ネララビンを組み込み、さらにL-ASPを連続集中投与する治療法である。また、小児と若年成人との間に有害事象割合や治療成績を比較し、差が見られた場合はその原因を検討する。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) 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。

3. 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。

4. ALL CS-12 試験

15歳以上のすべての未治療 ALL 患者を登録し、(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をエンドポイントとする、前向き臨床観察研究である。

(倫理面への配慮)

ALL CS-12 試験以外の登録は、患者本人に対して説明を行い、同意を文書で取得してからとした。また、ALL CS-12 試験は、JALSG のプロトコル審査委員会で承認され、研究施設の参加はそれぞれの研究施設での倫理委員会または IRB の承認が必要である。

C. 研究結果

1. ALL202-U 試験

1) ALL202-U 試験

2002年9月～2009年10月までに136例が登録され、男性77例(56%)、女性59例(44%)で、年齢中央値は19歳。

評価可能な134例のうち、寛解導入療法後に完全寛解となったのは121例、非完全寛解10例、早期死亡3例であった。非完全寛解症例10例のうち、地固め療法1コース後に完全寛解となったのは5例、非完全寛解3例、プロトコル離脱2例であった。完全寛解率は94%(126/134)であり、ALL97での完全寛解率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3例(2.2%)であり、ALL97での10例(9.6%)より低率であった。

寛解導入期間の非血液毒性では、肝機能障害の頻度が最も高かったが、Grade1-2と軽度である症例が大半であった。重篤な有害事象(Grade3-4)としては発熱性好中球減少が58例(43.9%)と最も多く、DICが18例(13.6%)、敗血症が17例(12.9%)に見られた。L-ASPの副作用として危惧される膵炎は9例(6.8%)に見られ、うち2例がGrade4であった。

地固め療法期間、維持療法期間中の重篤な有害事象では、発熱性好中球減少が最も多く、特に地固め療法(41.7%)および再地固め療法(63.3%)時に多く見られた。その他、AST/ALT上昇、敗血症の頻度が高く、維持療法時の有害事象としてはAST/ALT上昇(21.5%)が最も多かった。

同一プロトコルである小児症例対象のALL-02 HR 試験と比較した。発熱性好中球減少は、治療期間のすべての時期において小児(JACLS ALL-02 HR)とAYA年代(JALSG ALL202-U)で同等であった。AYA年代の再寛解導入治療において、小児と比較し膵炎(Grade3-4)が有意に多かった(5.8% vs 0.9%, $p<0.05$)が、その他有害事象の頻度はほぼ同等であった。

観察期間中央値4.1年での5年生存率は79%であり、同年代のALL97研究での64%に比して有意に良好であった。また、観察期間中央値3.9年での5年寛解持続率も69%とALL97の52%より有意に良好であった。

2) ALL202-0 試験

2011年1月までに359例が登録され、寛解後療法での大量MTXと中等量MTXとの無作為割り付けが目標症例数を超したため、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

2. 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。

3. 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。

4. 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

ALL202-Uの中間解析結果から、若年成人での小児プロトコールによる完全寛解率は、成人プロトコールを凌駕する可能性があり、また寛解導入中の死亡率は低いので、今後の長期成績の結果にもよるが、有用な治療法と考えられる。

一方、若年成人でも脾炎の比率が小児例より高く、より詳細な解析が必要と考えられる。

また、小児プロトコールを参考にしたALL213試験により、成人、とくに25歳以上の症例に対する安全性と有効性に関するデータが蓄積されれば、標準的治療法の確立につながる。

さらに、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

若年成人 ALL に行った小児プロトコール (ALL202-U 試験) は、寛解導入療法の成績および生存率・寛解持続率ともに良好で、死亡率も低かった。また、小児治療を参考として計画されたブ

ロトコール (ALL213 試験) により、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) Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. : A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood* 2011;117(7):2113-2120.
- 2) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. : A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 2011;25:259-265.
- 3) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. : Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2011;17(3):401-411.
- 4) Uenogawa K, Hatta Y, Arima N, Hayakawa S, Sawada U, Aizawa S, Yamamoto T, Takeuchi J: Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Mol Med.* 2011 Nov;28(5):835-839.
 - 5) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T. : Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica.* 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
 - 6) Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B, Horikoshi A, Hirabayashi Y, Hatta Y, Toyoda H, Takeuchi J. : Speciation of arsenic trioxide metabolites in peripheral blood and bone marrow from an acute promyelocytic leukemia patient. *J Hematol Oncol.* 2012 Jan 24;5:1
 - 7) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T : Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica.* 2012 Jun;97(6):915-8.
 - 8) 竹内仁 : 成人急性リンパ性白血病患者の第一寛解期での造血幹細胞移植は一部の症例に限定すべきか?。 *臨床血液* 2012;53(6):604-607.
 - 9) Ogata K, Kakumoto K, Matsuda A, Tohyama K, Tamura H, Ueda Y, Kurokawa M, Takeuchi J, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Miyazaki Y, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F.: Differences in blast immunophenotypes among disease types in myelodysplastic syndromes: A multicenter validation study. *Leuk Res.* 2012;36(10):1229-1236.
 - 10) Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Horikoshi A, Yoshino Y, Toyoda H, Aizawa S, Takeuchi J: Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A. *Oncol Rep.*2012;28(5):1875-1882.
 - 11) 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.* 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
 - 12) 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 Feb 4. [Epub ahead of print]

- 13) Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H and Tanaka J. 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) 竹内 仁：成人 ALL 患者の第一寛解期の造血幹細胞移植はハイリスク症例に限定すべきである 第73回日本血液学会総会シンポジウム . *臨床血液* 2011;52:185.
- 2) Yoshihiro Hatta, Koiti Inokuchi, Takashi Kumagai, Kazuteru Ohashi, Atsushi Shinagawa, Jin Takeuchi, Shinichiro Okamoto, Hisashi Wakita, Yasuji Kouzai, Yukari Shirasugi, Chikashi Yoshida, Koji Oba, Junichi Sakamoto, and Hisashi Sakamaki ; Dasatinib Induces a Higher Molecular Response in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia After Imatinib Failure Than in Western Populations: Kanto CML Study. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4448.
- 3) Yujin Kobayashi, Yoshihiro Hatta, Jin Takeuchi, Kyoko Fujiwara, Yui Shinojima, Hiroyuki Kawashima, Jun Igarashi, and Hiroki Nagase ; Analysis of Methylation Status of ZAR1, GATA4, CDH22, SOX3, SLC16A5, PFN2, EHD3 and TBPL1 in Hematological Malignancies. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4631
- 4) 竹内 仁：成人 ALL の治療方針 第74回日

本血液学会総会 教育講演 . *臨床血液* 2012;53:1528-1537.

- 5) 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 Syndrom: A Single Center Experience. 55th ASH Annual Meeting 2013 December 8. New Orleans, USA
- 6) 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, Yoshiko 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
- 7) 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 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

- 8) 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, Akiira 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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(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

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
直江知樹	がん生物学イラストレイテッド	鎌塚八千代 直江知樹	イマチニブと耐性克服	羊土社	東京	2011	202-207
薄井紀子	Gemtuzumab/ozogamicin	弦間昭彦編	分子標的治療薬の副作用マネジメント	南江堂	東京	2011	110-117
臼杵憲祐	免疫抑制療法	小澤敬也	最新医学別冊「新しい診断と治療のABC 72 再生不良性貧血」	最新医学社	大阪	2011	108-119
臼杵憲祐	再生不良性貧血	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針2012年版	医学書院	東京	2012	567-569
臼杵憲祐	G-CSFを投与したAMLの一例	溝口秀昭、齋藤英彦、吉田彌太郎、小澤敬也	私のこの一枚標本に学ぶ血液疾患症例	医薬ジャーナル社	大阪	2012	94-96
松村到	ニロチニブ	西田俊朗、大津敦、土井俊彦	血管新生阻害薬ベストマネジメント	金原出版	東京	2011	153-155
松村到	慢性骨髄性白血病	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針2012年版	医学書院	東京	2012	582-584
直江知樹	概念と分類	大野竜三	急性白血病（改訂第2版）最新医学別冊	最新医学社	日本	2012	13-23
薄井紀子	白血病の化学療法	有吉 寛	癌化学療法ハンドブック2012	メディカルレビュー社	日本	2012	482-509
臼杵憲祐	白血球減少症	横田千津子、池田宇一、大越教夫	薬局増刊号、病気と薬パーフェクトBOOK 2012	南山堂	日本	2012	1180-1186

半下石明、 白杵憲祐	緩和ケア	木崎昌弘	多発性骨髄腫 治療マニュアル	南江堂	日本	2012	271-278
白杵憲祐	急性白血病治療時 の顆粒球コロニー 刺激因子の使い方		最新医学別冊 「新しい診断 と治療のABC 36急性白血病 (改訂第2 版)」	最新医学 社	日本	2012	206-216
白杵憲祐	骨髄不全症に対す るG-CSFの適応と 至適投与	金倉謙、木 崎昌弘、木 律朗、神 田善伸	EBM 血液疾患 の治療 2013- 2014	中外医学 社	日本	2012	474-483
伊藤良和、 大屋敷一 馬	高齢者急性白血病 の治療(急性骨髄 性白血病を中心 に)	大野竜三	新しい診断と 治療のABC(最 新医学別冊) 36 急性白血 病(改訂第2 版)	最新医学 社	日本	2012	147-154
平瀬主税、 松村 到	慢性骨髄性白血病 慢性期の慢性骨 髄性白血病の病 因・病態		日本臨床 70 巻 増刊号 2号	日本臨床 社	日本	2012	293-297
田中宏和、 松村 到	イマチニブ抵抗 性・不耐容の慢性 期CMLに対する治 療方針	金倉 謙 他	EBM血液疾患 の治療 2013- 2014	中外医学 社	日本	2012	168-172
松村 到	慢性骨髄性白血病 の診断と治療		日本検査血液 学会誌	日本検査 医学会	日本	2013	1-8
大西一功	抗腫瘍薬	門脇 孝、永 井 良三	カラー版内科 学	西村書店	東京	2012	192-195
大西一功	急性骨髄性白血病	山口 徹	今日の治療指 針 2013	医学書院	東京	2013	602-605
大西一功	白血病	日本血液学 会	造血期細胞治 療診療ガイド ライン2013年 版	金原出版	東京	2013	1-129
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) : 1687-169 5
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	2006-200 8
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

白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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
白杵憲祐	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 with 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 chemotherapy	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ボナチニブの有効性と安全性	高久文麿 小澤敬也 坂田洋一 金倉 譲 小島勢二	Annual Review w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	ここまできた白血病/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
Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K;	Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia(AML):Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study	Cancer Science	102 (7)	1358-1365	2011
Dobashi N, Usui N, Yano S, Yahagi Y, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Saito T, Yokoyama H, Aiba K.	Administration schedule of daunorubicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single-institute experience.	Jpn J Clin Oncol	41	820-824	2011
Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T, Ohno R.	Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. Haematologica	Haematologica	96	174-176	2011
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinno I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y.	A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor.	Leukemia	25	259-265	2011
Uenogawa K, Hattori Y, Arima N, Hayakawa S, Sawada U, Aizawa S, Yamamoto T, Takeuchi J.	Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Int J Mol Med.	28	835-839	2011

Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohhyashiki K, Nakasako C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Orihara T, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanao A, Naoe T.	Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study.	Int J Hematol.	95	1026-1029	2012
Kobayashi Y, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iwaida S, Taniwaki M, Uoshima N, Serizawa T, Ohno R.	Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis	Int J Hematol.	93	745-749	2011
Kobayashi Y.	Molecular target therapy in hematological malignancy: front-runners and prototypes of small molecule and antibody therapy.	Jpn J Clin Oncol	41	157-164	2011
Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y	Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts	Int J Hematol	94 (1)	81-89	2011
Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Moriuchi S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y	Successful treatment of a chronic-phase T3151- mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa	Int J Hematol	95 (2)	209-213	2012

Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y	Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes	Int J Hematol	95(3)	232-238	2012
Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T.	Long-term outcome of imatinib therapy, with assessment of its dosage and blood levels, for chronic myelogenous leukemia.	Cancer Sci		j.1349-7006	2012
Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	Ann Oncol	22	1865-1871	2011
Atsuta Y., Morishima Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kobayashi N., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Mori T., Tsuchida M., Kawase T., Kawano K., Kodera Y. and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network	Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	18	780-787	2012

Kanda J., Saji H., Fukuda T., Kobayashi T., Miyaura K., Eto T., Kiturokawa M., Kanamori H., Mori T., Hidaka M., Iwato K., Yoshida T., Sonakamaki H., Tanaka J., Kawa K., Morishima Y., Suzuki R., Atsuta Y. and Kanda Y.	Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study.	Blood	19	2409-2416	2012
Masaru Shibayama, Sachiko Ezoe, Kenji Matsui, Masahiro Tokunaga, Natsuko Fujita, Yuri Saito, Takayuki Takahashi, Masayuki Hino, Itaru Matsumura, Yuzuru Kanakura	Predictability of the response to tyrosine kinase inhibitors via in vitro analysis of Bcr-Abl phosphorylation	Leukemia Research	35	1205-1211	2011
Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M,	C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells.	Leukemia.	26	303-311	2011
Ohyashiki K, Katagiri SI, Tauchi T, Ohyashiki JH, Maeda Y, Matsumura I, Kyo TI.	Increased natural killer cells and decreased CD3(+) CD8(+) CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib.	Br J Haematol	157	254-256	2011
薄井紀子	再発・治療抵抗性成人AMLに対するアプローチ	血液内科	63 (5)	513-519	2011
臼杵憲祐	MPNのリスク分類 (予後因子)	最新医学	66	2502-2511	2011

Nakamura S, Nagata Y, Tan L, Takemura T, Shibata K, Fujie M, Fujisawa S, Tanaka Y, Toda M, Makita R, Tsunekawa K, Yamada M, Yamaoka M, Yamashita J, Ohnishi K, Yamashita M.	Transcriptional repression of Cdc25B by IER5 inhibits the proliferation of leukemic progenitor cells through NF-YB and p300 in acute myeloid leukemia.	PLoS One.	6(11)	e28011	2011
Nakamura S, Takemura T, Tan L, Nagata Y, Yokota D, Hirano I, Shigeno K, Shibata K, Fujie M, Fujisawa S, Ohnishi K.	Small GTPase RAB45-mediated p38 activation in apoptosis of chronic myeloid leukemia progenitor cells.	Carcinogenesis	32(12)	1758-72	2011
Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K.	BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay.	Leuk Res.	35(5)	598-603	2011
Nakamura S, Yokota D, Tan L, Nagata Y, Takemura T, Hirano I, Shigeno K, Shibata K, Fujisawa S, Ohnishi K.	Down-regulation of Thrombospondin 1 by BCR-ABL promotes CML cell proliferation through c-Myc expression.	Int J Cancer.	130(5)	1046-59	2012
Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawakami Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.	Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Leukemia.	25	41-7.	2011

Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakano S, Hidaka M, Mameda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawakami K, Nagamura T, Taniguchi K, Atsuta Y, Sakamaki H.	Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant.9.	Leukemia.	6	1416-9.	2012
Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy.	Cancer Sci.	103(9)	1688-1694.	2012
Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Tsuzuki M, Horikawa K, Matsuda M, Shingawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T.	Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia.	Cancer Science	103(11)	1974-1978	2012
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniguchi M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood	121 (16)	3095-3102	2013
Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B, Horiuchi A, Hirabayashi Y, Hatta Y, Toyoda H, Takeuchi J	Speciation of arsenic trioxide metabolites in peripheral blood and bone marrow from an acute promyelocytic leukemia patient.	J Hematol Oncol	24;5:1	doi:10.1186/1756-8722-5-1.	2012

Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sogakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T	Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission.	Haematologica	97(6)	915-918	2012
Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Horikoshi A, Yoshino Y, Toyoda H, Aizawa S, Takeuchi J	Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A.	Oncol Rep	28(5)	1875-1882	2012
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyotani T, Sakura T, Jinna 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		In press	2013
Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, Kagawa K, Furukawa T, Maeda Y, Shimoyama M, Ago H, Yamano Y, Yano S, Fujishima N, Takamatsu Y, Eto T, Hidakaka M, Matsuoka H, Fukuda T.	Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy as Postremission Treatment in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk	12	444-451	2012

Hiramoto N, Kobayashi Y, Nomoto J, Maruyama D, Watanabe T, Tochigi N, Furuta K, Takeuchi K, Chuman H, Yagyu S, Hosoi H, Tobinai K.	Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma.	Jpn J Clin Oncol	43(4)	417-421	2012
Nomoto J, Hiramoto N, Kato M, Sanaida M, Maeshima A, Taniguchi H, Hirose F, Asakura Y, Munakata W, Sekiguchi N, Maruyama D, Watanabe T, Nakagama H, Takeuchi K, Tobinai K, Ogawa S, Kobayashi Y.	Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma.	BMC Cancer.	12	457	2012
Munakata W, Nomoto J, Takahashi N, Taniguchi H, Maeshima AM, Asamura H, Tanosaki R, Hiraieike Y, Fukuda T, Tobinai K, Kobayashi Y.	Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.	Am J Surg Pathol	36 (9)	1376-1384	2012
Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horiuchi K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Morino H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y	Mutations in the nuclear phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation.	J Biol Chem	288	9457-9467	2013

<p>Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Nishii K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Utsuki 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</p>	<p>Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes</p>	<p>Leuk Lymphoma</p>	<p>54 (7)</p>	<p>1450-1458</p>	<p>2013</p>
<p>Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau M, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D</p>	<p>Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes</p>	<p>Blood</p>	<p>120(12)</p>	<p>2454-2465</p>	<p>2012</p>

Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study	Blood	120(8)	1734-1741	2012
Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takahashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T	Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study	Blood	119(9)	2141-2148	2012
Okamoto Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto S, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Mukai HY, Hotta T, Tomonaga M	Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study in Japan	Cancer Sci	103(10)	1839-1847	2012
Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y	Successful treatment of a chronic-phase T-3151- mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa	Int J Hematol	95(2)	209-213	2012

Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y	Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes	Int J Hematol	95 (3)	232-238	2012
Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takahashi A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R	Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study	Int J Hematol	96(1)	84-93	2012
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		In press	2013
Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T.	Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies.	J Infect Dis.		In press	2013
Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network	Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	18	780-787	2012

Ito Y, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T.	Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with enocitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study.	Int J Hematol	96(4)	485-91	2012
Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y.	NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun.	418 (4)	811-817	2012
Suzuki M, Tanaka H, Tanimura A, Tanabe K, Oe N, Rai S, Kon S, Fukumoto M, Takei K, Abe T, Matsumura I, Kanakura Y, Watanabe T	The Clathrin assembly Protein PICALM is Required for Erythroid Maturation and Transferrin Internalization in Mice	PLoS ONE	7(2)	e31854	2012
Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y.	C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells.	Leukemia	26(2)	303-311	2012
Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Takada S, Yokota A, Takatsuka Y, Tamaki S, Imai K, Moriyachi Y, Miyazaki Y, Ohtake S, Ohnishi K, Naoe T.	Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL.	Blood Cancer Journal	2	e72	2012
薄井紀子	AMLに対する高用量daunorubicin	腫瘍内科	9	163-170	2012

薄井紀子	急性骨髄性白血病(AML)に対するgemtuzumab ozogmicinの臨床的有用性に関する最近の考え方	血液内科	65	245-253	2012
臼杵憲祐	MDSに対する支持療法	血液内科	65	376-382	2012
Ohyashiki K, Katagiri S, Tauchi T, Ohyashiki JH, Maeda Y, Matsumura I, Kyo T.	Increased natural killer cells and decreased CD3(+)CD8(+)CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib.	Br J Haematol	157(2)	254-256	2012
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyoma T, Sakura T, Jinai 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, Kondomura M, Lai A, Kinoshita PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyayata 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, Yanosawa S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T.	Effect of related donor or 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, Akihiro Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mikasa Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hattori, 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, Tamamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Nishii 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, Ishihizawa 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.	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
臼杵憲祐	冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血	内科	112	271-274	2013
臼杵憲祐	再生不良性貧血に対するエルトロンボパグ	血液フロンティア	23	1448-1452	2013
臼杵憲祐	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、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	396-405	2014
臼杵憲祐	貧血の誤診	medicina	51	476-479	2014
Experts in Chronic Myeloid Leukemia (Matsumura I, Ohnishi K, Ohno R, Takahashi N, Tsuchi 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(24439-422):	24439-42	2013
Nakamura S, Taniguchi 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, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Tezaki 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.	PMID: 24441947	Epub ahead of print	2014
Nishida Y, Mizutani N, Inoue M, Mori Y, Tamiya-Kozumi K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Nozawa Y, Minami Y, Ohnishi K, 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.bbafgrm.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, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group.	Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts.	Cancer Sci	105	97-104	2014

Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Semihirahata-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	28(2)	426-8	2014
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyoc R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohnishi 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, Sakurai T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Ohnishi S, Miyatake J, Kobayashi 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, Friskuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawagawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H. and Koder 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, Taniiwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood	121(16)	3095-102	2013
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	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gemtuzumab ozogamicin併用化学療法	臨床血液	印刷中		2014

H Kanamori, S Mizuta, S Kako, H Kaoto, S Nishiwaki, K Imai, A Shigematsu, H Nakamae, M Tanaka, K Ikegami, 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	48	1513-1518	2013
Iriyama N, Hattay, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T.	CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).	Leuk Res	37(9)	1021-1026	2013
Naoe T, Kiyoi H.	Genetic mutations of acute myeloid leukemia in the genome era.	Int J Hematol	97(2)	165-174	2013