Japan Adult Leukemia Study Group　(JALSG)

特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構

AMED 革新的がん医療実用化研究事業

「急性骨髄性白血病における PDX モデルで意義づけられた分子層別化システムの確立と

臨床的実効性と有用性の検証」

班長 清井 仁

「JALSG参加施設に新たに発生する全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究（前向き臨床観察研究）」

研究実施計画書

—JALSG AML/MDS/CMML Clinical Observational Study (JALSG-CS)-11—

2010年6月大西班会議　提案

2010年12月プロトコールコンセプト審査委員会承認

2011年1月25日プロトコール第1版

2011年3月1日プロトコール第2版

2011年4月18日プロトコール第3版

2011年4月27日プロトコール第4版

2011年5月6日プロトコール第5版

2011年5月25日プロトコール審査委員会承認

2011年6月6日プロトコール第6版

2011年8月23日 症例登録開始

2012年1月21日プロトコール第7版

2013年7月4日プロトコール第8版

2014年1月9日プロトコール第9.2版

2015年3月24日プロトコール第10.2版

2020年11月25日プロトコール第11.2版

JALSG臨床研究プロトコール

研究名称

JALSG参加施設に新たに発生する全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究（前向き臨床観察研究）

JALSG AML/MDS/CMML Clinical Observational Study (JALSG-CS)-11

全体スキーム



0.　概要

JALSG参加施設において新規に診断された全ての急性骨髄性白血病（AML, WHO分類による定義）と骨髄異形成症候群(MDS、WHO分類による定義)、慢性骨髄単球性白血病(CMML、WHO分類による定義)を登録し、（1）AML全体の5年生存率ならびに（2）MDS全体の5年生存率、(3)CMMLの5年生存率を検討するための前向き臨床観察研究を実施する。

0.1　目的

国内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。

0.2　研究デザイン

試験デザインは多施設共同の中央登録による前方向の観察研究。

0.3　対象

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された全てのAML、並びにMDSとCMML。

1) WHO分類による急性骨髄性白血病（Acute Myelogenous Leukemia, AML）症例。化学療法や放射線治療の既往を持つ二次性白血病、造血異常の既往歴を持つ例、混合型白血病、低形成AML、分類不能AML例を含む。造血異常が先行するAMLと診断する場合は3ヶ月以上の造血異常期間が確認されているものとする。

2) WHO分類による骨髄異形成症候群（Myelodysplastic Syndromes, MDS）

なお、MDS期を経て進展したAML（AML/MDS）は上記1）に含まれる。

3) WHO分類による慢性骨髄単球性白血病（Chronic Myelomonocytic Leukemia, CMML）

0.4　除外基準

AMLまたはMDS、CMMLに対して化学療法または造血幹細胞移植療法の既往がある例は除外する。但し、先行する血液異常に対する治療（例えば再生不良性貧血に対する免疫抑制療法など）などは考慮しない。

0.5　標的イベント

（1）化学療法実施例での完全寛解到達

（2）化学療法による寛解後の再発

（3）MDSおよびCMMLの白血病化（末梢血あるいは骨髄の芽球20％以上）

（4）死亡

0.6　試験のエンドポイント

（1）AML患者の5年生存率

（2）MDS患者の5年生存率

（3）CMML患者の5年生存率

（4）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）の実施状況と成績

（5）国内AML、MDS、CMMLの年齢、性別、病型スペクトラム

（6）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

（7）AML209登録例と非登録例の生存の比較

（8）CMML患者に対する新規治療（脱メチル化薬）の実施状況

（9）低リスクMDS（IPSS low/Int-1 risk）における脱メチル化薬による生存の改善効果

（10）Erythropoiesis-stimulating agent (ESA)の投与例の割合

0.7　目標症例数

MDS症例の3年生存率を45%あるいは5年生存率を26％と仮定し、誤差2％の精度で求めるために必要な症例数は1250症例と計算される。MDSの5年生存率を算出するために必要な症例数は1250例と計算される。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調べるためと、Erythropoiesis-stimulating agent (ESA)の投与例の割合を調べるために、2016年1月末日までの登録の全体で6100例の登録が必要であり、これを目標症例数とする。

登録開始日　2011年8月23日

登録終了日　2016年1月31日

追跡期間　5年間

解析期間　1年間

研究の終了予定日　2022年1月31日

0.8　問い合わせ先

研究事務局：NTT東日本関東病院　臼杵憲祐

〒141-8625　東京都品川区東五反田5-9-22

電話　03-3448-6584

FAX　03-3448-6553

E-mail: kensuke.usuki@gmail.com

1.　目的 7

2.　背景と試験計画の根拠 7

2.1　JALSGにおける観察研究の現状 7

2.2 　臨床試験に登録されない症例 8

2.3 　新規治療薬 8

2.4　患者の利益と不利益 9

3.　試験デザイン・エンドポイント 9

4.　患者選択基準 9

4.1　適格基準 9

4.2　除外基準 10

5.　研究方法 10

5.1　概要 10

5.2　患者登録、臨床情報収集の手順（参加施設に必要な手順） 10

6.　治療計画 10

7.　登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ 10

7.1　登録時に収集するデータ 11

7.2　化学療法に関して収集するデータ 11

7.3　造血幹細胞移植に関して収集されるデータ 11

7.4　その他の治療に関して収集するデータ 11

7.5　予後に関して収集されるデータ 12

8.　効果判定の方法と時期 12

9.　エンドポイントと統計学的考察 12

9.1　必要症例数の算定 12

9.2　中間解析 13

9.3　最終解析 13

10.　症例集積見込み 13

11.　倫理的事項・プライバシーの保護 14

11.1　倫理委員会（機関審査委員会）での承認 14

11.2　登録に際しての患者の同意が不要であることについて 14

11.3　個人情報の取り扱いについて 14

11.4　データの保管（方法など）について 14

11.5　社会的利益と被験者の権利 15

11.6　利益相反 15

12.　登録に関する注意事項（他のJALSG臨床研究との関連を含む） 15

12.1　連続登録の必要性と重複登録への注意 15

12.2　データ登録の時期 15

12.3 患者の転院の際のデータ入力 15

12.4　他のJALSGプロトコールとの関係 15

13.　モニタリング・監査 15

13.1　モニタリング 15

13.2　モニタリングの項目 16

14.　本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について 16

15.　研究組織 16

15.1　研究代表医師 16

15.2 データ管理の責任者 17

15.3　研究小委員会 17

15.4. 研究実施予定施設（施設運営委員）（2011年7月1日現在） 17

16.　文献 20

17.　付表 22

# 1.　目的

国内の急性骨髄性白血病（Acute Myelogenous Leukemia, AML）および骨髄異形成症候群（Myelodysplastic Syndromes, MDS）、慢性骨髄単球性白血病（Chronic Myelomonocytic Leukemia, 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。対象は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）症例である。

以下の項目をエンドポイントとする。

（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

（9）低リスクMDS（IPSS low/Int-1 risk）における脱メチル化薬による生存の改善効果

(10) Erythropoiesis-stimulating agent (ESA)の投与例の割合

# 2.　背景と試験計画の根拠

## 2.1　JALSGにおける観察研究の現状

　　JALSG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臨床研究を実施しているが、急性の経過をとる骨髄系腫瘍（慢性骨髄性白血病を除く）においては初発の急性骨髄性白血病（de novo AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、高リスク骨髄異形成症候群（MDS）に対して臨床試験を実施してきた。この中で初発のAML, APLにおいてはJALSGによる臨床試験の中で、一定の成績向上が得られている[文献1-4]。一方で、JALSG参加施設に発生した症例には、JALSGが行っている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臨床試験に参加した（参加できた）例より劣るであろうと考えられている。こうした集団はこれまでほとんど顧みられることがなく、その実態は明らかになっていない。

　こうした事情を受けてJALSGではCS-07研究が実施され、JALSG施設で診断された広義のAML, 高リスクMDSを全例登録し経過を観察するという前向き登録研究が実施されている。これは、AML患者全体の5年生存率、高リスクMDS患者全体の5年生存率を明らかにすることを主たる目的として計画され、その他にそれぞれの病型スペクトラムと予後因子、同種造血幹細胞移植の実施とその成績などを検討することとしている。2010年4月までに1600例をこえる登録がなされ、現在も経過を追跡中であるが、予備的なデータにおいてもJALSG臨床研究では得られなかったAML、高リスクMDSの実像が示されつつある。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。AMLやMDSの疾患全体の標準的治療を確立するために、臨床試験が実施される患者集団の背景を含んだ疾患の全体像を把握することの重要性が諸外国の他のグループからも指摘されてきている[文献5-6]。

　現在JALSGではAML209-GS研究が実施されており、強力化学療法の対象となる症例に対しては分子異常を同定しつつ症例を前向きに検討する分子疫学研究が実施されているが、上述した状況から考えると強力化学療法が行われない症例に対しては新たな枠組みでの前向き登録と経過のフォローがなされる必要がある。

## 2.2 　臨床試験に登録されない症例

　これまで、JALSG臨床試験に登録されなかった症例がかなりの数存在したことにはいくつかの理由が考えられる。その一つに、AMLを中心とした臨床試験プロトコールで規定された治療の強度があげられる。治療の基本は、シトシンアラビノシドとアントラサイクリン系薬剤を組み合わせた治療法、あるいは大量シトシンアラビノシドによる治療であり、治療後に強度の血球減少や臓器障害、すなわち一定の割合で重篤な有害事象を伴う、いわゆる｢強力化学療法｣であった。こうした治療法を実施するには、十分な臓器予備能を有し、全身状態は良好であることが前堤であり、必然的に高齢者、合併症を抱える患者では強力化学療法を含む臨床試験への登録がなされないことになる。一方で例えば高齢者にも実施可能な治療法の一つである低用量化学療法は、症例を選択した場合には一定の効果が得られるものの[文献7]、多数例を対象とした際の生存期間延長効果は未だ明らかにされていない。結局のところは現在、国内で一般診療として実施可能な治療法の中で、AML、高リスクMDSに対して疾患の自然経過を変えて予後を改善しうる初期治療は、AMLに対する強力化学療法とAPLに対する分化誘導療法と強力化学療法の併用の２つしかない。これは、高齢者の多くが該当する、十分な臓器予備能を持たない、あるいは合併症を抱える症例に対しては有効な治療法が開発されていないということでもある。そして、こうした様々な理由で臨床試験に登録されない症例は、各施設で診療を受ける患者全体の過半数を占めると推測される。

## 2.3 　新規治療薬

　AML、高リスクMDSに対する新たな薬剤開発は、欧米を中心に推進されており、国内でも欧米に遅れてはいるものの治験が実施されたものもある。諸外国を見ると、低リスクMDSの一部の病型（染色体5番長腕の欠損を伴うもの）に対して、サリドマイドの誘導体であるレナリドミドの有効性が示され[文献8]、米国、ヨーロッパで使用されている。また、脱メチル化薬は高リスクMDSやCMMLに対して有効性が示され、特にヨーロッパを中心とする高リスクMDSに対する第III相試験において、通常療法（支持療法、低用量化学療法、強力化学療法）と比較して有意に予後を延長させることが示されている[文献9]。今後は国内においてもMDS、CMML、AMLの一部に対して使用されていくと思われ、新たな臨床試験が必要とされる領域である。この分野はこれまでJALSGにおいても十分な対応がとれていなかったところであり、前向き臨床研究と同時に、臨床試験に組み入れられない症例の実態も把握する必要がある。

　以上から、これまで実施されてきたCS-07研究を拡張する形で施設において新たに診断されるAMLおよび全MDS、CMMLを前向きに登録し追跡する新たな研究が必要と考えられる。

## 2.4　患者の利益と不利益

この試験では治療介入を行わない。疾患の治療方針は通常診療として主治医と患者の意思により決定される。実地医療の結果を調べる前向き観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。

# 3.　試験デザイン・エンドポイント

試験デザインは多施設共同の中央登録による前方向の観察研究。

エンドポイントは

（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

（9）低リスク MDS（IPSS low/Int-1 risk）における脱メチル化薬による生存の改善効果

(10) Erythropoiesis-stimulating agent (ESA)の投与例の割合

4年5ヶ月間の症例登録と最終登録から5年間の追跡を行う。登録期間と追跡期間をあわせた9年5ヵ月に解析期間を加えて、研究期間は10年5ヵ月となる。

登録開始日　2011年8月23日

登録終了日　2016年1月31日

追跡期間　5年間

解析期間　1年間

研究の終了予定日　2022年1月31日

# 4.　患者選択基準

## 4.1　適格基準

参加施設で新たに診断された16歳以上のすべての未治療のAML、MDS、CMML症例が対象となる。この場合のAML、MDS、CMMLの定義はWHO分類第IV版による。また、混合型急性白血病、低形成AML、分類不能AML例も含めるものとする。造血異常が先行するAMLと診断する場合は3ヶ月以上の造血異常期間が確認されているものとする。芽球％で小数点以下の算出がある場合は、四捨五入して計算する（例えば19.5％は20％とする）。なお、現在進行中のAML209、および今後スタートする予定のMDS211、APL211の登録症例は自動的に本研究へデータが移行される。

## 4.2　除外基準

AMLまたはMDS、CMMLに対する化学療法または造血幹細胞移植療法の既往がある例は除外する。但し、先行する血液異常に対する治療（例えば再生不良性貧血に対する免疫抑制療法など）や他組織の悪性腫瘍に対する化学療法、放射線療法（例えば先行する乳がんに対する放射線療法や、先行する悪性リンパ腫に対する化学療法など）の後に発症した治療関連のAMLおよびMDS、CMMLは対象となる。MDSやCMMLからのAMLへの進展例の場合、先行するMDSやCMMLで登録されていれば再登録はしない。JALSG参加施設以外で既に診断されていたMDSとCMMLは除外とする。JALSG参加施設以外で既にMDSと診断されたのち、自施設に転院し、その後にAMLに進展した例はAML（先行する血液疾患あり）として登録する。（血算の異常の既往が長くても、自施設であらたに診断したMDSおよびCMMLは除外しない。）

# 5.　研究方法

## 5.1　概要

参加施設に適格患者が発生すると、データセンターにインターネットを通じて登録を行う。データセンターより中央事務局へ登録の連絡を行う。その後、定期的に登録例の臨床情報を収集する。研究事務局は定期的に収集されたデータを解析し、公表する。治療介入を伴う試験ではないため、中間解析は規定しない。

## 5.2　患者登録、臨床情報収集の手順（参加施設に必要な手順）

（1）各施設は本プロトコールを施設の倫理委員会（機関審査委員会）に提出し、この研究計画実施の承認を得る。

（2）プロトコールの承認書および施設登録票（付表）をFAXにてJALSG事務局へ送る。倫理委員会の承認を事務局で確認した後に、インターネット上での登録が可能となる。

FAX先　JALSG事務局　宛　FAX番号：052-734-2183

（3）それ以降に施設で診断された全てのAML, MDS、CMMLをもれなく登録する。

（4）定期的に予後を含む症例の臨床情報を、インターネットを通じて入力する。

# 6.　治療計画

本研究では治療法に関しての介入は行わない。

# 7.　登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ

## 7.1　登録時に収集するデータ

登録時に収集する共通データ項目は

（1）患者年齢、（2）性別 [項目選択]、（3）発症形式[項目選択]、（4）登録時診断[項目選択]、

（5）登録時Performance Status (ECOG) [項目選択]、（6）末梢血白血球数、（7）ヘモグロビン値、(8) 血小板数、（9）総ビリルビン、（10）クレアチニン、（11）診断日の11項目である。

AMLでは（12）骨髄芽球のミエロペルオキシダーゼ陽性率に関して50％以下かどうか[項目選択]を記入する。

MDSでは（13）末梢血好中球比率、（14）骨髄の芽球比率を記入する。

CMMLでは（13）末梢血好中球比率、（14）骨髄の芽球比率、（15）末梢血の骨髄系幼弱細胞の有無（骨髄芽球〜後骨髄球）[項目選択]、（16）末梢血リンパ球比率、（17）LDH、(18) 末梢血単球比率を記入する。

（6）〜(18)については登録前2週間内のデータであればよい。

その後、染色体・遺伝子の結果が得られた時点で（18）WHO分類（4版） [項目選択]、（19）染色体データ[一部項目選択]を記入する。

MDSでは4か月以上の経過観察時点で（20）輸血依存性（8週に2単位以上の赤血球輸血）の有無[項目選択]を記入する。

## 7.2　化学療法に関して収集するデータ

化学療法を実施した例では（1）化学療法の強度 [項目選択]、（2）laminar air flowの有無[項目選択]、（3）治療効果判定 [項目選択]（寛解例では寛解日を含む）を記入する。化学療法後に寛解となった例では（4）再発の有無 [項目選択]と再発日を記載する。再発した例では、（5）第1再発後の再寛解導入療法の施行の有無[項目選択]、再寛解導入療法を施行した例では（6）再寛解導入療法の強度 [項目選択]、（7）治療効果判定 [項目選択]（寛解例では寛解日を含む）を記入する。化学療法の強度は、年齢、疾患に応じてAML201, GML200, MDS206での寛解導入療法の70％量以上であれれば「JALSG治療に準じた」とする。

## 7.3　造血幹細胞移植に関して収集されるデータ

造血幹細胞移植については、（1）実施の有無 [項目選択]と実施日、（2）移植時期 [項目選択]、

（3）移植の種類 [項目選択]、（4）幹細胞源 [項目選択]、（5）HLA一致度 [項目選択]、

（6）前処置強度 [項目選択]についての情報を収集する。

## 7.4　その他の治療に関して収集するデータ

（1）レナリドミド投与の有無[項目選択]と投与開始日、（2）5-azacytidine投与の有無[項目選択]と投与開始日、（3）免疫抑制薬（種類：シクロスポリン、ATG [項目選択]）投与の有無[項目選択]と投与開始日、（4）エクジェイド投与の有無[項目選択]と投与開始日、（5）エリスロポエチン投与の有無[項目選択]と投与開始日、（6）その他の新規薬剤投与の有無[項目選択{と{内容記載}と投与開始日について情報を収集する。

## 7.5　予後に関して収集されるデータ

予後に関しては、（1）生死、（2）最終確認日（死亡日）、（3）最終確認日での寛解状態 [項目選択]についての情報を収集する。MDSまたはCMMLでは（4）白血病化の有無[項目選択]と白血病化の診断日の情報を収集する。

# 8.　効果判定の方法と時期

本研究で用いる治療効果判定は

1. AMLまたはMDS、CMMLに対しての化学療法による血液学的完全寛解到達
2. 広義の分子標的薬治療における無白血病期間
3. 患者の生死

である。（1）についてはこれまでJALSGで用いてきた判定基準をそのまま使用する。すなわち、骨髄中における芽球5％未満かつ末梢血中の好中球実数1000/μl以上かつ血小板数10万/μl以上への造血回復とする。4週間の持続が観察されなくとも良い。寛解に関する中央診断は実施しない。再発の定義は、寛解後の、白血病以外の原因によらない末梢血中への芽球の出現または骨髄中での5％以上の芽球の出現とする（化学療法後の骨髄再構築時などは除かれる）。（2）については　IWG (International Working Group)の2006年版の効果判定基[文献10]に従って、末梢血あるいは骨髄の芽球20％以上を白血病化とする。

# 9.　エンドポイントと統計学的考察

## 9.1　必要症例数の算定

「3.　 試験デザイン・エンドポイント」に提示した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する。

　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[文献6]。米国のSEERの解析ではMDSの3年生存率は45%であった[文献11]。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%[文献12]、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[文献13]。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％と仮定する。

　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[文献14]。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症例、CMML170例）の登録が必要となる。

　以上に加えて、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α=0.05、検出力95%で検出するには、各群470例が必要である。日本新薬からの情報では、2011年3月11日〜2013年3月31日（約2年間）に投与した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月末日とする。JALSG CS11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2014年1月の段階で変更した。

また、2014年12月18日にダルベポエチンがMDSに対して適応拡大になったことを受けて、Erythropoiesis-stimulating agent (ESA)の投与例の割合を副次的評価項目に加えた。SEER-Medicase database [文献15] では、低リスク群MDS 2,276例中、ESAの投与例の割合は68.5%である。そこで、ESAの投与割合を68.5%%と設定すると、ESA投与割合の68.5%を95%信頼区間の幅で+-5%の精度で推定するためには332例が必要である。2014年12月のモニタリングレポートからCS11の登録例は、2014年1０月4240例、2013年1０月2774例であり、１ヶ月の登録例数は平均122例である。RA＋RARSを低リスクMDSとすると778例であり、これにCMML126例の半数と「それ以外 318例」（MDS-Uなど）の1割を低リスクMDSと推定すると、低リスクMDSは873例であり、全体4200例の20.8%である。そこで、darbepoetinの適応拡大の承認日の2014年12月18日以降の低リスクMDSの新たに332例の登録を必要とすると、全体では1596例の登録を必要とすることになる。2014年12月17日の登録例は4512例であるので、前記のように1ヵ月の登録例数が平均122例であり、2016年1月末日までの登録で、誤差を考慮して全体の目標登録数は6100例である。

## 9.2　中間解析

本試験は前向き観察研究であり、中間解析に関しては特に規定を設けない。データ更新とともに少なくとも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する。

## 9.3　最終解析

試験が終了し、データが確定した時点で最終解析を行う。その際にはエンドポイントとしてあげた全ての項目に関してデータを算出する。

# 10.　症例集積見込み

平成12年に実施されたJALSG白血病捕捉調査では平成12年の1年間にJALSG参加125施設（209施設の中でこの調査に解答した施設。59.8％の回答率）で新たに診断されたAMLは987例であった。すなわち、JALSG参加施設の半数が本研究に参加し、全例登録を維持できれば年間およそ800例の登録になると考えられる。CS-07研究では3年間でほぼ2000例の登録があった。本研究では高リスクMDSに加えて低リスクMDSが加わり、MDSが全体の登録となることとCMMLが加わることにより、CS-07よりさらに多くの症例が登録されると予想され、上記の症例数は4年5ヶ月の登録で十分に達成できると考えられる。

# 11.　倫理的事項・プライバシーの保護

## 11.1　倫理委員会（機関審査委員会）での承認

本研究は、前向きコホート研究であり文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究の倫理指針」（平成14年6月17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19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26 年12 月22 日、平成29 年2 月28 日 一部改正) に従って実施される。本研究は「疫学研究」に当たり、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又はIRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。従って、本研究へ参加する施設は、その参加について倫理委員会又はIRBの承認を受けることとする。

## 11.2　登録に際しての患者の同意が不要であることについて

本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるため、「疫学研究の倫理指針」によると参加施設（研究機関）の倫理委員会の承認と施設（研究機関）の長の許可を得られれば、患者個人に対しての同意取得は必要ないと考えられる。

ただし、JALSGホームページ上で、（1）JALSG-CS研究が実施されていること、（2）JALSG-CS研究への参加施設を公開する。

## 11.3　個人情報の取り扱いについて

データとして収集される患者識別番号に関しては、各病院で付与される患者IDをデータとして提供できない施設においては（例えば、患者IDを個人情報として取り扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など）、患者ごとに登録時に患者識別番号を付与してCRFに記入する。施設における患者識別番号は、各施設で責任を持って管理すること。

今回JALSGデータセンターに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は含まれていない。

## 11.4　データの保管（方法など）について

収集されたデータは、金沢大学（JALSGデータセンター）に設置され、パスワード保護されたサーバー上に連結可能匿名化した情報 として保管される。個人情報を特定するための対応表は各参加施設が保有し、JALSGデータセンターは保有しないので、収集されたデータは個人情報に該当しないが、 その管理については個人情報の取扱に準じて行われる。

## 11.5　社会的利益と被験者の権利

全国の白血病,MDSの病型,予後を調査することは、今後の治療研究を策定する上で重要である。一方で、今回被験者から得られる情報は一般のがん登録と同じく,著しく、公益性を帯びるものであり、かつ、被験者の権利を侵害することはない。

## 11.6　利益相反

利益相反（conflict of interest）とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。利益相反申請等の取り扱い関する事項は各施設の規準に委ねる。

# 12.　登録に関する注意事項（他のJALSG臨床研究との関連を含む）

## 12.1　連続登録の必要性と重複登録への注意

本研究では、参加施設に於いて診断された全ての対象症例を連続的に登録することが研究の根幹を成すため、各施設に於いては症例の登録漏れが無いように十分注意すること。また、重複登録が大きな問題となるため、十分に問診をとり、他のJALSG施設で既に診断・登録されていないかを確認すること。

## 12.2　データ登録の時期

患者登録は、まず形態・病歴を中心とした診断がついた時点で行う。WHO分類を行うのに必要な染色体・遺伝子情報が揃う前に登録できるよう、登録時記載項目が設定されている。その後、WHO分類と輸血依存性・非依存性の診断ができればデータを記載する。治療関連情報、予後については適宜データを更新する。「7.　登録時の検査項目・収集される臨床データ」を参照すること。

## 12.3 患者の転院の際のデータ入力

患者が転院した場合、転院先がJALSG参加施設であれば登録を移行し、転院先が転院後の経過を入力する。

## 12.4　他のJALSGプロトコールとの関係

現在進行中のJALSG研究に登録された症例は、自動的にJALSG-CS研究へも登録され、必要なデータはJALSG研究よりJALSG-CS研究へ移行される。現時点では本研究以外のJALSG臨床研究は、全て患者の同意を必要としているが、本研究ではその必要はない。従って、他のJALSG研究に登録できなかった症例も登録可能であり、前述のように対象例は全例登録しなければならない。

# 13.　モニタリング・監査

## 13.1　モニタリング

データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングは、インターネットを通じて収集されたデータを基に実施されるセントラルモニタリングで、施設訪問モニタリングは原則として実施しない。モニタリングの結果、必要に応じてデータの確認、欠損データの追加・記入に関して当該施設に連絡を取ることがある。モニタリングは金沢・長崎のデータセンターが半年毎に実施して、CRFの追加記載を促す。

## 13.2　モニタリングの項目

（1）症例の集積状況

（2）登録後3ヶ月を経過した例に関してのデータ収集状況

（3）データの論理チェック

（4）必要に応じ、施設審査・監査委員会による、施設訪問モニタリング（病歴の直接閲覧を含む）は原則として実施しないが行われる。

# 14.　本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は原則としてJALSG規約に沿って決める。ただし、試験実施に関わるcontributionも考慮し、運営委員会での承認を得る。学会発表についても同様とする。

# 15.　研究組織

## 15.1　研究代表医師

研究代表者：

JALSG理事長　宮﨑　泰司　長崎大学　原研内科

JALSG副理事長　松村　到　近畿大学　血液・膠原病内科

JALSG事務局長　清井　仁　名古屋大学　血液・腫瘍内科

JALSG事務局：

〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目6番35号 WAKITA名古屋ビル8階

TEL: 052-734-3182

FAX: 052-734-2183

E-mail: office@jalsg.jp

HP: https://www.jalsg.jp/

研究実施責任者：臼杵憲祐　NTT東日本関東病院　血液内科

研究事務局：NTT東日本関東病院　血液内科

〒141-8625　東京都品川区東五反田5-9-22

TEL: 03-3448-6111

FAX: 03-3448-6553

E-mail: usuki@east.ntt.co.jp

## 15.2 データ管理の責任者

JALSGデータセンター・金沢

金沢大学

責任者: 大竹茂樹

〒920-1192 金沢市角間町

TEL/FAX: 076-265-2602

E-mail: dc\_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

HP: https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/index.html

## 15.3　研究小委員会

委員長　NTT東日本関東病院血液内科 臼杵憲祐

副委員長　長崎大学原研内科 宮﨑泰司

統計解析担当　長崎大学医歯薬学総合研究科 本田純久

委員

金沢大学 大竹茂樹

国立長寿医療研究センター 勝見章  
長崎みなとメディカルセンター市民病院 栗山一孝

九州医療センター 高瀬謙  
愛媛県立中央病院 名和由一郎

名古屋市立西部医療センタ- 脇田充史

兵庫県立がんセンター 前田彰男

PL病院血液内科 松田光弘

富山県立中央病院　 奥村 廣和

## 15.4. 研究実施施設（正会員／準会員）（2020年11月25日現在）

JALSG施設会員および準施設会員とする。また更新される場合があるのでJALSGホームページに記載のある最新の施設を参照する。

日本大学板橋病院　血液膠原病内科（八田　善弘）、がん・感染症センター都立駒込病院　血液内科（土岐　典子）、名古屋大学医学部附属病院　血液内科（石川　裕一）、小牧市民病院　血液内科（綿本　浩一）、愛知県厚生農業協同組合連合会　江南厚生病院　血液・腫瘍内科（尾関　和貴）、岡崎市民病院　血液内科（岩崎　年宏）、市立四日市病院　血液内科（宮下　博之）、豊橋市民病院　血液・腫瘍内科（倉橋　信悟）、一宮市立市民病院　血液内科（弓削　征章）、藤田医科大学病院　血液内科（冨田　章裕）、鈴鹿回生病院　血液内科（岡　宏次）、近畿大学病院　血液・膠原病内科（谷口　康博）、大阪国際がんセンター　血液内科（政家　寛明）、広島赤十字原爆病院　血液内科（許　鴻平）、長崎大学病院　血液内科（波多　智子）、佐世保市総合医療センター　血液内科（森内　幸美）、熊本大学病院　血液内科（徳永　賢治）、熊本市民病院　血液腫瘍内科（山崎　浩）、自治医科大学附属病院　血液内科（翁　家国）、岡山大学病院　血液・腫瘍内科（淺田　騰）、独立行政法人　労働者健康安全機構　岡山労災病院　内科（矢野　朋文）、中国中央病院　血液内科（木口　亨）、群馬大学医学部附属病院　血液内科（半田　寛）、国立病院機構渋川医療センター　血液内科（澤村　守夫）、公立藤岡総合病院　血液内科（外山　耕太郎）、福井大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科（山内　高弘）、福井赤十字病院　内科（木下　圭一）、国立がん研究センター中央病院　血液腫瘍科（伊豆津　宏二）、埼玉医科大学国際医療センター　造血器腫瘍科（前田　智也）、川崎医科大学附属病院　血液内科（近藤　英生）、高知医療センター　血液内科・輸血科（今井　利）、愛媛県立中央病院　血液内科（名和　由一郎）、千葉大学医学部附属病院　血液内科（堺田　惠美子）、独立行政法人　地域医療機能推進機構　船橋中央病院　内科（深澤　元晴）、千葉市立青葉病院　血液内科（小野田　昌弘）、東京慈恵会医科大学附属第三病院　腫瘍・血液内科（土橋　史明）、獨協医科大学病院　血液・腫瘍内科（三谷　絹子）、国立病院機構名古屋医療センター　血液内科（平野　大希）、高知大学医学部附属病院　血液内科（小島　研介）、滋賀医科大学医学部附属病院　血液内科（南口　仁志）、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院　血液腫瘍科（南　陽介）、安城更生病院　血液・腫瘍内科（澤　正史）、聖マリアンナ医科大学　血液・腫瘍内科（平川　経晃）、独立行政法人地域医療機能推進機構神戸中央病院　内科（足立　陽子）、信州大学医学部附属病院　血液内科（中澤　英之）、長野赤十字病院　血液内科（住　昌彦）、東京女子医科大学　血液内科（志関　雅幸）、浜松医科大学附属病院　血液内科（竹下　明裕）、金沢大学附属病院　血液内科（岩城　憲子）、東京医科大学病院　血液内科（片桐　誠一朗）、杏林大学医学部付属病院　血液内科（高山　信之）、社会医療法人北楡会札幌北楡病院人工臓器・移植・細胞治療研究所　血液内科（太田　秀一）、済生会前橋病院　血液内科（髙田　覚）、東海大学医学部付属病院　血液腫瘍内科（鬼塚　真仁）、海老名総合病院　血液内科（渡辺　茂樹）、山口大学医学部附属病院　第三内科（中邑　幸伸）、東京大学医科学研究所附属病院　血液腫瘍内科（川俣　豊隆）、社会医療法人生長会府中病院　血液疾患センター（市原　弘善）、大阪大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科（福島　健太郎）、新潟大学医歯学総合病院　血液内科（増子　正義）、大分大学医学部附属病院　血液内科（高野　久仁子）、大分県立病院　血液内科（大塚　英一）、国立病院機構九州がんセンター　血液内科（末廣　陽子）、愛知医科大学病院　血液内科（村上　五月）、山形大学医学部附属病院　血液内科（東梅　友美）、大分市医師会立アルメイダ病院　血液内科（小野　敬司）、くまもと森都総合病院　血液内科（鈴島　仁）、九州医療センター　血液内科（高瀬　謙）、飯塚病院　血液内科（白土　基明）、慶應義塾大学病院　血液内科（菊池　拓）、青森県立中央病院　血液内科（久保　恒明）、兵庫県立がんセンター　血液内科（村山　徹）、京都府立医科大学附属病院　血液内科（堀池　重夫）、大阪市立総合医療センター　血液内科（吉村　卓朗）、防衛医科大学校病院　血液内科（小林　真一）、秋田大学医学部附属病院　血液内科（高橋　直人）、NTT東日本関東病院　血液内科（臼杵　憲祐）、横浜市立大学附属病院　血液・リウマチ・感染症内科（萩原　真紀）、東北大学病院　血液内科（横山　寿行）、公立大学法人　横浜市立大学附属市民総合医療センター　血液内科（藤澤　信）、神奈川県立がんセンター　血液・腫瘍内科（田中　正嗣）、藤沢市民病院　血液内科　（藤巻　克通）、静岡赤十字病院　血液内科（田口　淳）、順天堂大学医学部附属順天堂医院　血液内科（小松　則夫）、金沢医科大学病院　血液・リウマチ膠原病科（坂井　知之）、国立病院機構長崎医療センター　血液内科（吉田　真一郎）、神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科（松岡　広）、今村総合病院　血液内科（徳永　雅仁）、宮城県立がんセンター　血液内科（遠宮　靖雄）、東京都立墨東病院　内科（小杉　信晴）、NHOまつもと医療センター　血液内科（伊藤　俊朗）、香川県立中央病院　血液内科（川上　公宏）、大津赤十字病院　血液免疫内科（辻　將公）、東京医科歯科大学医学部附属病院　血液内科（山本　正英）、静岡県立静岡がんセンター　血液・幹細胞移植科（池田　宇次）、国立国際医療研究センター病院　血液内科（半下石　明）、国立病院機構北海道がんセンター　血液内科（黒澤　光俊）、東京都保健医療公社　多摩北部医療センター　血液内科（本村　小百合）、横浜市立みなと赤十字病院　血液内科（山本　晃）、国立病院機構呉医療センター　血液内科（伊藤　琢生）、国立病院機構四国がんセンター　血液腫瘍内科（吉田　功）、武蔵野赤十字病院　血液内科（押川　学）、埼玉医科大学総合医療センター　血液内科（富川　武樹）、医療法人宝生会PL病院　血液内科（松田　光弘）、富山県立中央病院　内科（血液）（近藤　恭夫）、国立病院機構災害医療センター　血液内科（能登　俊）、大和市立病院　血液・腫瘍内科（橋本　千寿子）、国立病院機構広島西医療センター　血液内科（黒田　芳明）、島根大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科（高橋　勉）、大手前病院　血液内科（釜江　剛）、東京医科大学八王子医療センター　血液内科（岩瀬　理）、松下記念病院（和田　勝也）、筑波大学附属病院　血液内科（横山　泰久）、鳥取県立中央病院　血液内科（田中　孝幸）、東京都立大塚病院　輸血科(血液内科)（武藤　秀治）、公立陶生病院　血液・腫瘍内科（梶口　智弘）、国立病院機構　水戸医療センター　血液内科　（吉田　近思）、佐賀大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科（木村　晋也）、山梨県立中央病院　血液内科（飯野　昌樹）、福井県立病院　血液・腫瘍内科（森永　浩次）、国立長寿医療研究センター　血液内科（勝見　章）、国立病院機構仙台医療センター　血液内科（勝岡　優奈）、JCHO九州病院　血液・腫瘍内科（小川　亮介）、福島県立医科大学附属病院　血液内科（大河原　浩）、福岡大学病院　腫瘍血液感染症内科（佐々木　秀法）、名古屋市立西部医療センター　血液・腫瘍内科（稲垣　淳）、JAとりで総合医療センター　血液内科（伊藤　孝美）、済生会横浜市南部病院　血液内科（川崎　理加）、大網白里市立国保大網病院　血液内科（杉田　泰雅）、京都第一赤十字病院　血液内科（内山　人二）、湘南鎌倉総合病院　血液内科（玉井　洋太郎）、京都大学医学部附属病院　血液内科（山下　浩平）、社会福祉法人恩賜財団　大阪府済生会野江病院　血液・リウマチ内科（田端　理英）、地方独立行政法人加古川市民病院機構　加古川中央市民病院　腫瘍・血液内科（岡村　篤夫）、富山赤十字病院　血液内科（黒川　敏郎）、京都第二赤十字病院　血液内科（魚嶋　伸彦）、東海大学医学部付属八王子病院　血液腫瘍内科（横山　健次）、地方独立行政法人京都市立病院機構　京都市立病院　血液内科（伊藤　満）、岡山赤十字病院　血液内科（竹内　誠）、国保旭中央病院　血液内科（田中　宏明）、西日本旅客鉄道(株) 大阪鉄道病院　血液内科（間部　賢寛）、日本赤十字社成田赤十字病院　血液腫瘍科（青墳　信之）

# 16.　文献

1. A Randomized, Postremission Comparison of Four Courses of Standard-Dose Consolidation Therapy without Maintenance Therapy versus Three Courses of Standard-Dose Consolidation with Maintenance Therapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia: The Japan Adult Leukemia Study Group AML97 Study. Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, Em N, Yagasaki F, Mitani K, et al., for the Japan Adult Leukemia Study Group. Cancer 2005; 104. 2726 -34.

2. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARα transcript after consolidation therapy:The Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG) APL97 study. Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Kawai Y, Tsuzuki M, et al., for the Japan Adult Leukemia Study Group. Blood 2007;110:59-66.

3. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubisin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, et al. Int J Hematol. 2010 ;91:276-83.

4. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, et al. Int J Hematol. 2010 ;91:97-103.

5. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Gunnar Juliusson, Petar Antunovic, Åsa Derolf,et al. Blood. 2009; 113:4179-4187.

6. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in South East-England. Karen J. Phekoo, Mike A. Richards, Henrik Møller, Steve A. Schey. Haematologica 2006; 91:1400-1404.

7. Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, Waga K, Yamamoto K, Aoyagi A, et al. Int J Hematol. 2000; 71(3): 238-44.

8. Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. Alan List, Gordon Dewald, John Bennett, et al. N Engl J Med 2006; 355: 1456-65.

9. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Pierre Fenaux, Ghulam J Mufti, Eva Hellstrom-Lindberg, et al. Lancet Oncol 2009; 10: 223–32.

10. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Bruce D. Cheson, Peter L. Greenberg, John M. Bennett, et al. Blood 2006; 108: 419-425.

11. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Dana E. Rollison, Nadia Howlader, Martyn T. Smith, et al. Blood. 2008;112:45-52

12. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well defined French population. Maynadie M, Verret C, Moskovtchenkol P, et al. Br J Cancer 1996; 74: 288-290.

13. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases. Intragumtornchai T, Prayoonwiwat W, Swasdikul D, et al. Leuk Res. 1998; 22(5): 453-60.

14. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. Blood 1997; 89: 2079-2088.

15. Patient and physician characteristics associated with erythropoiesis-stimulating agent use in patients with myelodysplastic syndromes. Amy J. Davidoff, et al. Haematologica 2012; 97(1): 128-132.

# 17．付表

JALSG CS-11

施設登録票

JALSG事務局　行

FAX: 052-734-2183

□　このプロトコールに参加する

JALSG CS-11 研究の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）での審査・承認を受けましたので、審査結果のコピーを添えて施設登録を行います。施設登録後は、該当症例を連続的に登録するとともに、プロトコールを遵守し、登録症例のCRF 記入を遅滞なく行います。

□　このプロトコールに参加しない

参加しない理由

　　　　□　プロトコールに以下の理由で賛同できない

（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　　　　□　以下の理由で倫理委員会（該当審査期間）の承認が得られなかった

（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　　　　□　その他

（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

FAX 送信日

施設名　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　責任医師名

住所　　（〒　　　　　　　）

TEL　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　FAX