

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 革新的がん医療実用化研究事業
「急性骨髄性白血病における PDX モデルで意義づ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

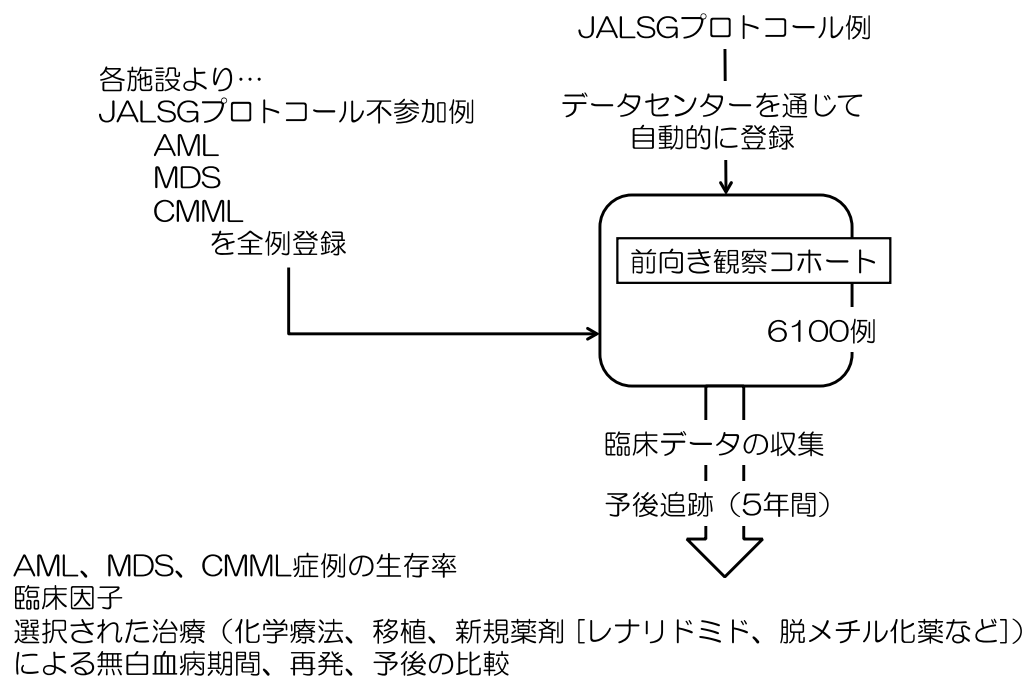
JALSG 臨床研究プロトコル

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提であり、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する初期治療は、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試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 ヶ月に解析期間を加えて、研究期間は 10 年 5 ヶ月となる。

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)末梢血の骨髄系幼稚細胞の有無(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)エクス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 $1000/\mu\text{l}$ 以上かつ血小板数 $10\text{ 万}/\mu\text{l}$ 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 $23\pm 3\%$ [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、 $\pm 2\%$ 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 $\alpha=0.05$ 、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-Medicare 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 $\pm 5\%$ 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 連続登録の必要性和重複登録への注意

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 宮崎 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 宮崎泰司

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ー 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(富田 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 家國)、岡山大学病院 血液・腫瘍内科(浅田 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 恵美子)、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 誠一郎)、杏林大学医学部附属病院 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(高田 寛)、東海大学医学部附属病院 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 将公)、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-RAR α 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, Moskovtchenko 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 _____