

(Early phase)

第1-5 週 (Induction therapy)

IT-MTX 12 mg day 1

PSL 60 mg/m² 分2 po or 1hr div : day 1 - 7

DEX 10 mg/m² 分2 1hr div : day 8 - 14

VCR 1.5 mg/m² iv (max. 2 mg) : day 8, 15, 22, 29

THP-ADR 25 mg/m² 1hr div : day 8, 9

CPM 1200 mg/m² 1hr div : day 10

L-ASP 6,000 U/m² 4hr div or im : day 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29

PSL 40 mg/m² 分3 po : day 15 - 28 (day 29以降、10 mg/m² 3 日間で中止)

IT-Triple (MTX 12mg, CA 30mg, HDC 25mg) :

[初診時中枢神経病変陰性の場合] day 8, 22

[初診時中枢神経病変陽性の場合] day 8, 11, 15, 22

第6-9 週 (Consolidation therapy)

CPM 750 mg/m² 1hr div : day 1, 8

THP-ADR 25 mg/m² 1hr div : day 1, 2

Ara-C 75 mg/m² 1hr div : day 1 - 6, day 8 - 13

6MP 50 mg/m² 分1眠前 po : day 1-14

IT-Triple: day 1, 8

第10-11 週 (Sanctuary therapy)

MTX 3 g/m² 24hr div: day 1, 8

LV 15 mg/m² iv を6時間毎に6回投与する。1回目投与はMTX開始より42時間後とする :
day 2 - 4, day 9 - 11

IT-Triple: day 2, 9

第12-15 週 (Reinduction therapy)

VCR 1.5mg/m² iv (max. 2 mg) : day 1, 8, 15

THP-ADR 25 mg/m² 1hr div : day 1, 8

CPM 500 mg/m² 1hr div : day 1, 8

L-ASP 6,000 U/m² im : day 1, 3, 5, 8, 10, 12

PSL 40 mg/m² 分3 po : day 1 - 14 (day 15以降、10 mg/m² 3 日間で中止)

IT-Triple: day 1

第16-19 週 (Reconsolidation therapy)

consolidation therapy (第6-9 週)と同じ

(Maintenance therapy)

第20-25 週

[初診時中枢神経病変陰性例]

MTX 150 mg/m² iv : day 1, 15, 29

6MP 50 mg/m² 分1眠前 po : day 1 - 28

IT-Triple: day 29

[初診時中枢神経病変陽性例]

MTX 150 mg/m² iv : day 29

6MP 50mg/m² 分1眠前 po : day 1 - 28

IT-Triple : day 1, 8 (頭蓋放射線照射終了後はIT-Tripleはなし。)

頭蓋放射線照射 12 Gy (1.5 Gy x 8) : day 1 - 12

第26-29 週、第46-49 週、第66-69 週、第86-89 週

VCR 1.5 mg/m² iv (max. 2 mg) : day 1, 8, 15

CPM 600 mg/m² 1hr div : day 8

L-ASP 10,000 U/m² im : day 1, 8, 15

PSL 40 mg/m² 分3 po : day 1 - 14

第30-35 週、第40-45週、第50-55 週、第60-65週、第70-75 週、第80-85週、第90-95 週

MTX 150mg/m² iv : day 1, 15, 29

6MP 50mg/m² po 分1眠前 : day 1 - 28

IT-Triple : day 29 (中枢神経病変陰性者の第34週、第44週、第54週、第64週のみ。第74 週、第94 週はなし。中枢神経病変陽性例で頭蓋放射線照射を終了後はIT-Tripleはなし。)

第36-39週、第56-59週、第76-79週、第96-98週

VCR 1.5 mg/m² iv (max. 2 mg) : day 1, 8, 15

THP-ADR 25 mg/m² 1hr div : day 8

L-ASP 10,000 U/m² im : day 1, 8, 15

PSL 40 mg/m² 分3 po : day 1 - 14

4. 2 JALSG ALL202-O (Over 25)

25歳以上65歳未満の前治療歴のないALLに対して、大量MTXと中等量MTXの無作為割付を含んだ多施設共同臨床第III相試験である。

4. 2. 1 Induction therapy (*60歳以上65歳未満の高齢者に対する減量事項)

- 1) CPM 1200mg/m²(*800mg/m²), 3h div: day1
- 2) DNR 60mg/m²/day(*30mg/m²/day), 1h div: day1,2,3
- 3) VCR 1.3mg/m²/day (max 2mg) iv: day1,8,15,22

- 4) PSL 60mg/m²/day po: day1 - day21(*day7)
 - 5) L-ASP 3,000 IU/m²/day 2h div: day9,11,13,16,18,20
4. 2. 2 Consolidation therapy (*60歳以上65歳未満の高齢者に対する減量事項)

C1 :

- 1) Ara-C 2g/m²(*1g/m²) 3h div q12h: day1,2,3
- 2) ETP 100mg/m² 1h div: day1,2,3
- 3) DEX 40mg/body 1h div: day1,2,3
- 4) IT: MTX 15mg/body + DEX 4mg/body: day1

C2 :

大量MTXを含むA群と中等量MTXを含むB群とに無作為に割り付け比較する。

Arm A: (*50歳以上の患者に対する減量事項)

- 1) MTX 3g/m²(*1.5g/m²) 24h div: day1,15
- 2) VCR 1.3mg/m²/day (max 2mg) iv: day1,15
- 3) 6MP 25mg/m² po:day1-21
- 4) IT: MTX 15mg/body + DEX 4mg/body: day1,15

Arm B:

- 1) MTX 500mg/m² 24h div: day1,15
- 2) VCR 1.3mg/m²/day (max 2mg) iv: day1,15
- 3) 6MP 25mg/m² po:day1-21
- 4) IT: MTX 15mg/body + DEX 4mg/body: day1,15

C3 :

- 1) VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day1,8,15
- 2) ADR 30mg/m² 1h div: day1,8,15
- 3) DEX 10mg/m² po: day1-8, 15-22
- 4) CPM 1g/m², 3h div: day29
- 5) 6MP 60mg/m² po: day29-42
- 6) Ara-C 75mg/m² 1h div: day29-33, 36-40
- 7) IT: MTX 15mg/body + Ara-C 40mg/body + DEX 4mg/body: day1,29

C4 : C1をくり返す。

C5 : C2と同じアームをくり返す。

4. 2. 3 Maintenance therapy

- 1) VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day1
 - 2) PSL 60mg/m²/day po: day1-5
 - 3) MTX 20mg/m²/day po: day1,8,15,22
 - 4) 6MP 60mg/m²/day po: day1-28
- 1),2),3),4)を1セットとして寛解導入療法開始後2年間継続する。

5 評価項目

5.1 主要評価項目

JALSG ALL202による無病生存率(disease free survival:DFS)

5.2 副次的評価項目

- 1) Grade別副作用発現例数、発現頻度及びGrade3以上の副作用発現頻度
- 2) 完全寛解率(complete remission:CR)と全生存率(overall survival:OAS)

6 目標被験者数

- a) ALL202-U : JALSG ALL97の登録頻度より25歳未満のALL登録症例数は、4年間で120例が見込まれる。
- b) ALL202-O : JALSG ALL97の登録頻度より25歳以上65歳未満のPh陰性ALL登録症例数は年間約60例と推定される。4年間で240例が見込まれ、Consolidation 2コース目(C2)のMTX量による無作為割付は、A,Bの各群120例とする。

7 試験期間

- a) 症例登録期間 : 2002年 9月から2006年 9月まで。ALL202-Oが目標登録症例数に到達次第試験終了とする。
- b) 追跡期間 : 最終登録例の治療終了より2年間
- c) 研究期間 : 症例登録期間に追跡期間を加えた期間

8 評価基準

8.1 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果は、JALSG効果判定基準に従い、完全寛解、血液学的寛解、再発、髄外再発を確認する。完全寛解率は、完全寛解症例数を登録症例数で除して用いる(百分率)。

8.2 安全性

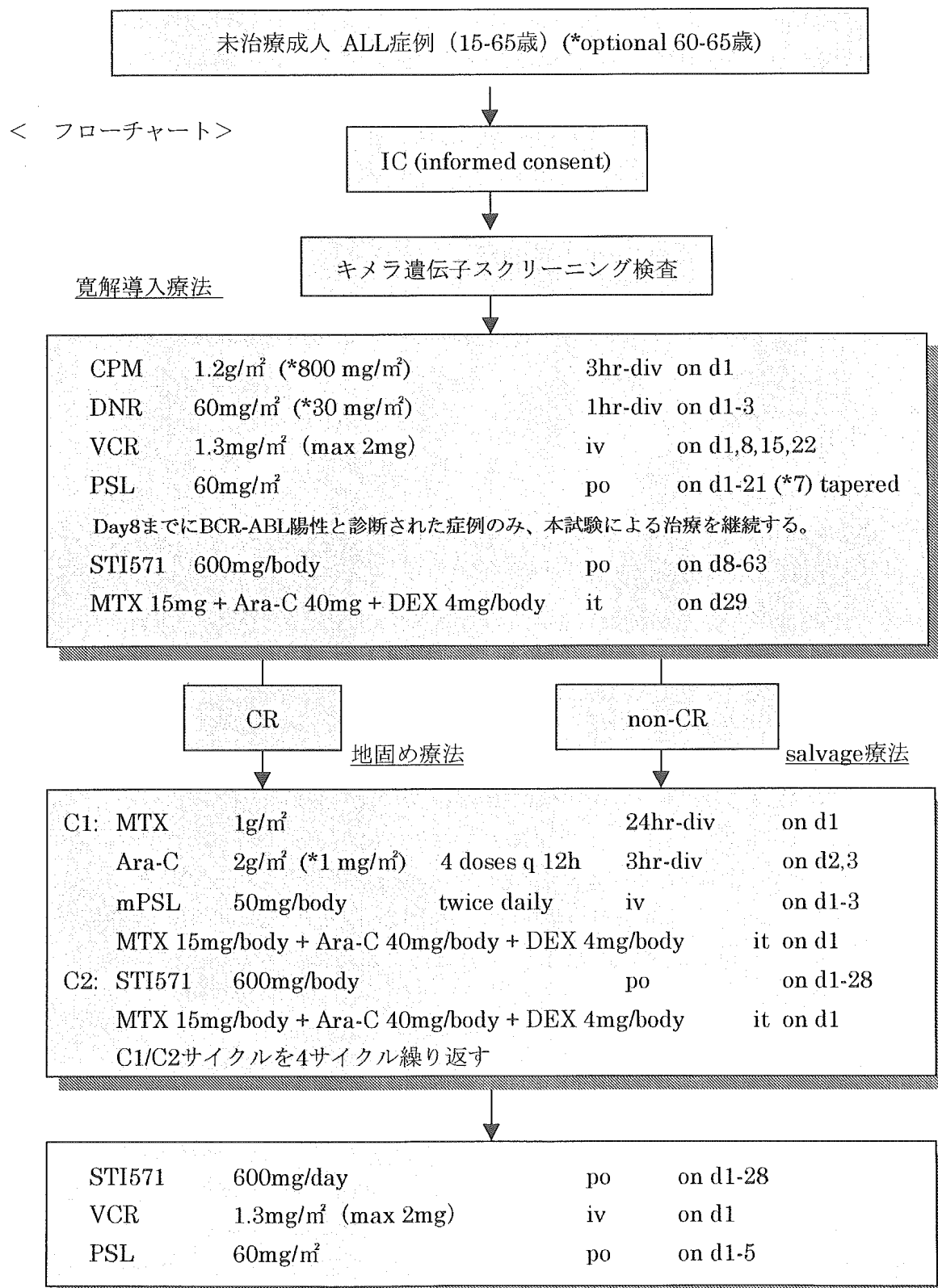
安全性は、NCI Common Toxicity Criteria Version 2.0(1998年)に従い評価を行い、重症度はGrade1~5に分類する。

フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病(Ph+ALL)
に対する臨床第II相試験 (JALSG Ph+ALL202)

試験実施計画書の要約

1 試験課題名

フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病 (Ph陽性ALL) を対象としたSTI571
併用化学療法 (JALSG Ph+ALL202) の第II相臨床試験



2 試験の目的

成人急性リンパ性白血病 (ALL) を対象としたSTI571併用療法 (JALSG Ph+ALL202) の抗腫瘍効果及び安全性を検討する。

成人の初発無治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の新しいプロトコール(Ph+ALL202)の安全性と有効性を検討する。主要目的はSTI571と化学療法の併用によるPh陽性ALLに対する抗腫瘍効果 (完全寛解導入率) の増強の有無を検討することにある。さらに地固め・強化療法として大量Ara-C+MTX療法とSTI571単独投与を交互に繰り返すことにより、寛解の持続期間および生存期間の延長がみられるか検討する。さらにこのSTI併用療法による微少残存白血病 (MRD) に与える影響を評価するとともに、MRDのフォローアップの意義を明らかにする。

3 試験対象集団

重篤な合併症を伴わない、15歳以上65歳未満の未治療Ph陽性ALL症例。

4 試験デザイン

4.1 寛解導入療法

15歳以上25歳未満の若年成人ALL症例でMTX髄注、PSLの一週間の先行投与を行う場合は、その後に続けて以下に示す25歳以上の標準的寛解導入療法とSTI571の併用療法を施行する。(すなわちPSL先行投与開始後Day8を本試験のDay1とする) (*60歳以上65歳未満の高齢者に対する減量事項)

- 1) シクロホスファミド(CPM) $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ (* $800\text{mg}/\text{m}^2$)をday1に3時間かけて点滴静注する。
- 2) ダウノルビシン(DNR) $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (* $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$)をday1,2,3に1時間かけて点滴静注する。
- 3) ビンクリスチン(VCR) $1.3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (最大2mg) をday1,8,15,22に静注する。
- 4) プレドニゾン(PSL) $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ をday1からday21(*day7)まで経口投与する。
- 5) STI571 $600\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ をday8からday63まで経口投与する。
- 6) day29にメトトレキサート(MTX) $15\text{mg}/\text{body}$, シタラビン(Ara-C) $40\text{mg}/\text{body}$, デキサメタゾン(DEX) $4\text{mg}/\text{body}$ を髄注する。

4.2 地固め療法

C1 :

- 1) メトトレキサート(MTX) $1\text{g}/\text{m}^2$ の24時間持続静注をday1に実施する。
- 2) シタラビン(Ara-C) $2\text{g}/\text{m}^2$ (* $1\text{g}/\text{m}^2$)を12時間ごとに4回、day2,3に静注する。
- 3) メチルプレドニゾン(mPSL) $50\text{mg}/\text{body}$ を1日2回、day1,2,3に静注する。
- 4) day1にメトトレキサート(MTX) $15\text{mg}/\text{body}$, シタラビン(Ara-C) $40\text{mg}/\text{body}$, デキサメタゾン(DEX) $4\text{mg}/\text{body}$ を髄注する。

C2 :

- 1) STI571 600mg/body/dayをday1からday28まで経口投与する。
- 2) day1にメトトレキサート(MTX) 15mg/body, シタラビン(Ara-C) 40mg/body, デキサメタゾン(DEX) 4mg/bodyを髄注する。

C1/C2を1サイクルとして4サイクル繰り返す。

4.3 維持療法

- 1) STI571 600mg/body/dayをday1からday28まで経口投与する。
 - 2) ビンクリスチン(VCR) 1.3mg/m²/day (最大2mg) をday1に静注する。
 - 3) プレドニゾン(PSL) 60mg/m²/dayをday1からday5まで経口投与する。
- 1),2),3)を1セットとして寛解到達後2年間継続する。

5 評価項目

5.1 主要評価項目

STI571併用化学療法 (JALSG Ph+ALL202) の抗腫瘍効果(完全寛解率:complete remission rate)

5.2 副次的評価項目

- 1) Grade別副作用発現例数、発現頻度及びGrade3以上の副作用発現頻度
- 2) 生存率 (median survival time, time to progression, 1-year survival等)

6 目標被験者数

Simonのoptimal designに従い、無効な場合に中止を伴う2段階方式を採用 (既によく知られた治療法にSTI571を上乗せする治療法であるため、STI571の上乗せ効果が無効の場合、第一段階において必要最少例数で終了させる本法を採用) した第II相臨床試験で、中間段階(26例)でのCR例が12例以下の場合は無効としてこの時点で試験終了とし、13例以上の場合は予定通り最終段階(77例)まで症例集積を実施する。

7 試験実施期間

2002年 5月 ~ 2006年 3月

8 評価基準

8.1 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果は、JALSG効果判定基準に従い、完全寛解、血液学的寛解、再発、髄外再発を確認する。完全寛解率は、完全寛解症例数を登録症例数で除して用いる (百分率)。

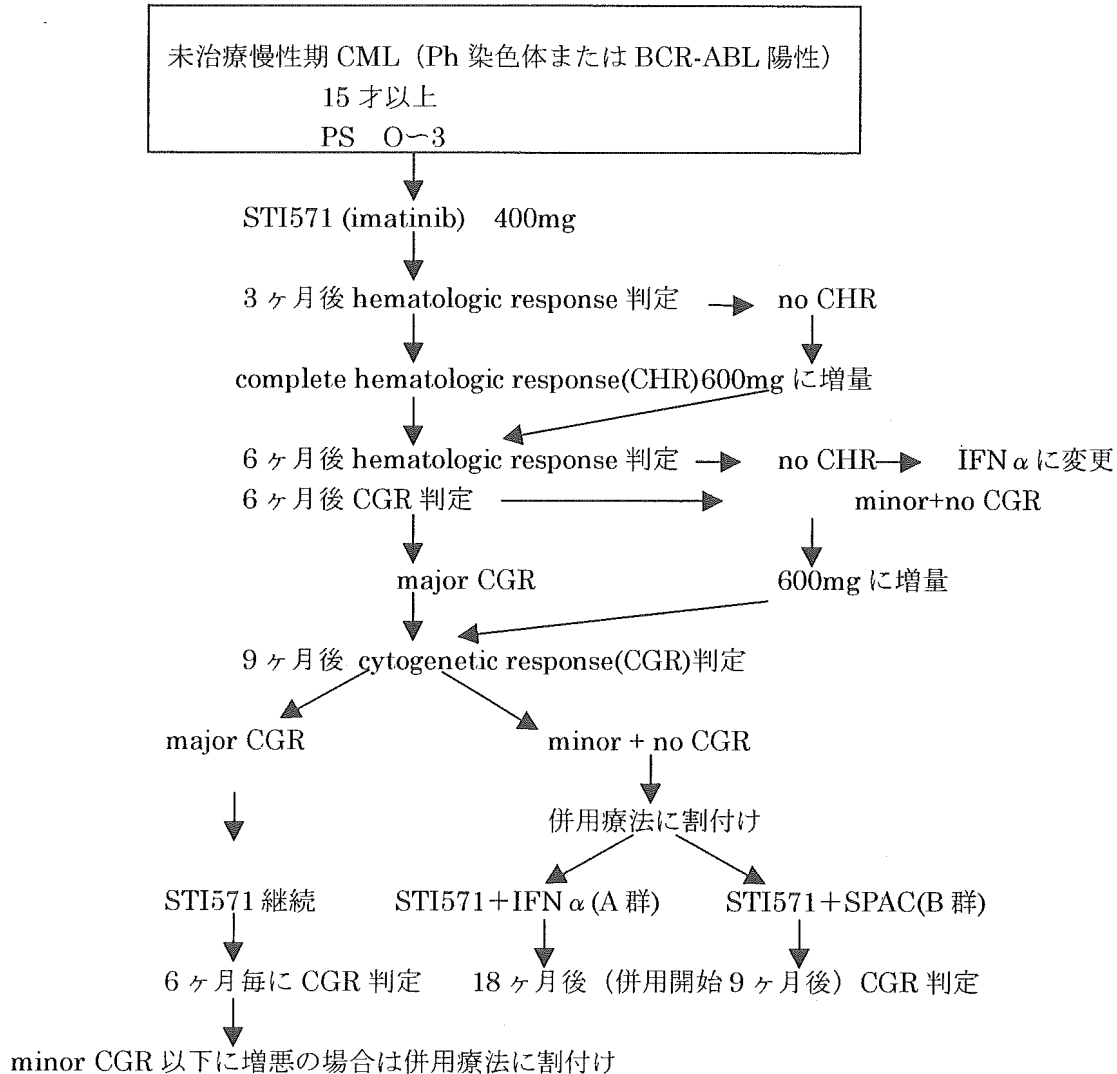
8.2 安全性

安全性は、NCI Common Toxicity Criteria Version 2.0 (1998年) に従い評価を行い、重症度はGrade1~5に分類する。

成人慢性骨髄性白血病（慢性期）プロトコール
JALSG CML202

0 概要

0.1 治療計画シエーマ



0.2 目的

未治療慢性期 CML において STI571 の有効性・安全性ならびに長期予後の検討とともに、将来 STI571 単独と他剤との併用のランダム化比較試験を行う上での基礎データを求めるため、STI571 を使用したにも拘らず major cytogenetic response が得られなかった患者に対し、STI571+IFN α 併用または STI571+SPAC 併用療法の pilot 比較試験(ランダム化第 II 相試験)を行い有効性と安全性を比較検討する。

- 1) STI571 単独群においては、primary endpoint は全生存期間 (overall survival:OS) とし、secondary endpoints は短期・長期の毒性、6ヶ月後の血液学的効果(hematologic response)、9ヶ月後の細胞遺伝学的効果(cytogenetic response:CGR)、無増悪生存期間(progression free survival:PFS)、治療成功期間 (time to treatment failure: TTF) とする。
- 2) STI571+IFN α 、STI571+SPAC の各併用療法については、primary endpoint は併用開始 9ヶ月後の細胞遺伝学的効果とする。secondary endpoints としては、IFN α 又は SPAC の米

国での併用投与量における耐受性の確認、短期・長期の安全性・毒性の検討、血液学的効果、細胞遺伝学的効果、OS、PFS、TTF とする。

- 3) 更に RQ-PCR 法および Amp-CML 法を用いる事により、complete CGR を得た患者の molecular response を検討する。

0.3 対象患者

0.3.1 適格基準

1. IFN α による治療歴のない Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性期慢性骨髄性白血病患者
2. 年齢：15 歳以上
3. PS (ECOG) 0-3 の患者
4. 主要臓器の機能が保たれている患者
5. 本研究に参加することを同意する患者

0.3.2 除外基準

1. 活動性の重複癌を有する患者
2. コントロール困難な重度の合併症を有する患者
3. STI571 の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. IFN α による既治療歴のある患者
5. 統合失調症などの重症の精神障害のある症例
6. 妊娠又は妊娠の可能性のある婦人及び授乳中の婦人
7. 移行期又は急性転化期 CML 患者

0.3.2 造血幹細胞移植の適応について

慢性期 CML においては、最初治療を開始した後白血球がある程度減少した時点で HLA の検索がなされる。従って本研究の登録時には SCT を受ける可能性がある症例も除外しない。登録後 SCT に移行した患者は censored case として扱うが、SCT 後の予後についても観察する。

0.4 治療計画

0.4.1 STI571 単独療法

1. STI571 (グリベックカプセル) 1 日 1 回 400mg を夕食後に経口投与する。
2. 3 カ月後に CHR に達しない患者、6 カ月後に major CGR が得られなかった患者に対しては、600mg に増量する。
3. 6 カ月後に CHR が得られない患者および STI571 に不耐性の患者は IFN α に変更。9 カ月後に minor CGR 以下の患者は、STI571 に加え IFN α または SPAC の併用療法に割り付ける。上記以外の症例は STI571 にて治療を継続する。

0.4.2 併用療法

併用の初回投与量は STI571 は 1 日 1 回 400mg (400mg 未満の用量が投与されていた症例はその用量を継続)とし、IFN α 、SPAC は少量より併用を開始する。白血球数を 2,000-4,000/ μ L および血小板数 5×10^4 / μ L 以上にコントロールできるよう投与量を調節する。

0.4.2.1 STI571+IFN α 併用療法

IFN α は 3MIUx2/wk \rightarrow 3MIUx3/wk \rightarrow 6MIUx3/wk \rightarrow 9MIUx3/wk と 1 ヶ月毎に増量する。

0.4.2.2 STI571+SPAC 併用療法

SPAC は 100mgx7ds/M 隔日 (day1,3,5,7,9,11,13) \rightarrow 100mgx14ds/M(day1-14) \rightarrow 200mgx14ds/M \rightarrow 300mgx14ds/M と 1 ヶ月毎に増量する。

0.4.3 造血幹細胞移植の適応

本研究に登録後どの時期でも、HLA 適合血縁ドナーがいる場合は SCT を選択してよい。また STI571 投与 9 ヶ月判定以後または併用療法施行 9 ヶ月後の CGR 判定にて minor CGR 以下の場合、HLA-DNA 適合非血縁ドナーがいれば SCT へ移行してよい。また no CGR の場合は HLA-適合非血縁ドナーがいれば SCT を行う。minor CGR の症例ではそのまま併用療法を続けるのも 1 つの選択肢である。なお、移行期になればドナーがいれば可及的すみやか SCT を行う。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数：全例で 360 例、併用群：各群 50 例

症例登録期間：2002 年 3 月から 3 年間

追跡期間：登録終了後 7 年（総研究期間 10 年間）

0.6 問い合わせ先

JALSG 事務局 浜松医科大学第三内科 大西一功

〒431-3192 浜松市半田山一丁目 20-1

TEL: 053-433-4993

FAX: 053-433-4993

E-mail: JALSG 統計センター jalsgsc@hama-med.ac.jp

大西一功

kohnishi@hama-med.ac.jp

JALSG web site:

<http://miwa.hama-med.ac.jp/jalsg/>

平成 14 年度分担研究報告

研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) における臨床研究データの質を高めるために先頃終了した JALSG AML97 プロトコル治療の臨床データ入力状況を解析した。さらにデータマネージメント実施の基礎となるデータ固定の方法として入力されたデータを新たに作成した打ち出しフォームへ出力し各施設でのデータ確認作業を行っている。本過程の後、セントラルモニタリング、データ固定作業を行う予定としている。また、臨床試験の質を高めるため、症例の中央診断を行った。

A. 研究目的

JALSG では 1997 年よりプロトコルへの症例登録、データ入力をインターネットを通じて実施してきた。幾つかのプロトコルが終了しているが、インターネットによる症例の割付やデータの収集を行うことによって臨床試験が滞りなく進行し症例の割付やデータ収集が期待通りに行われたのか、さらにはこうした方法によって集積されたデータの質を保証することができるのかなど検証されるべき多くの課題が存在している。今年度はまず、データの固定をどの様な手順で実施するのかを検討し、その作業を実行する。

さらに臨床試験の質を高めるために中央診断を実施する。

B. 研究方法

インターネットを通じて症例登録・データ収集がなされ、すでに症例登録が終了している JALSG 臨床試験は 3 件 (JALSG-AML97, ALL97, APL97) ある。今回は AML97 を取り扱った。インターネットを通じて収集されたデータの入力状況を解析し、どの様な方法でデータ固定が可能かを検討し、実施した。また、各施設で発生した白血病症例の塗抹標本を郵送で収集し形態中央診断を行った。

(倫理面への配慮)

JALSG 治療プロトコルはヘルシンキ宣言に基づいて実施される。プロトコルに患者を登録するには、各施設の倫理委員会でプロトコルが審査、

承認される必要がある。さらに「患者さまへの説明文書」を用いた説明の後に、文書によるプロトコル参加の同意書に署名を頂き、各患者が自由意志で臨床研究へ参加することを確認している。インターネット上でのデータをやりとりする際は情報の暗号化を行い、また患者氏名など個人を特定できる情報の収集は行っていない。データの確認作業で各施設とのデータをやりとりする際には郵便を用い電子メールなどは利用しなかった。さらに、こうしてやりとりするデータ上でも患者氏名は匿名化されており個人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

成人急性骨髄性白血病 (AML) を対象とした AML97 プロトコルには 809 例が登録された。このプロトコルでは適格例に対して 2 回目までの寛解導入療法を実施することとなっている。その後寛解に導入された症例を対象として地固め療法の無作為割付が行われ、2 種類の地固め療法の成績を比較するデザインとなっている。2002 年 6 月時点での入力データを用いて検討したところ、インターネットを通して入力されたデータでは登録症例のうち 57 例で診断確定日が未入力となっていた。寛解導入療法の結果が 25 例で未入力であり、一部の症例では十分な臨床経過が入力されていないことが判明した。

また、インターネットを通じたデータ入力の過程で記入されたデータの信頼性保証が不十分と考えら

れた。こうした状況より、データマネージメントの方策として、1) インターネットを通じて入力された全データを一旦「出力フォーム」へ出力し、各施設に郵送する。2) 個々の症例について各施設でのデータの再確認と訂正を行う。3) データの追加、訂正がなされた「出力フォーム」を長崎大学へ返送する。4) 長崎大学へ返送された「出力フォーム」のデータを基本データとし、データベースへデータを再入力する。5) セントラルモニタリングを行い、データの問い合わせを行う。6) その後データを固定する。という方針を立てた。

今年度はまず、全データの出力フォームを作成し、2002年6月までに入力されたデータを打ち出した。症例ごと、施設ごとに出力フォームをまとめ施設の責任者へ郵送し、データの確認と訂正・追加を依頼した。現時点では対象となっている103施設中72施設より返送があり、症例ベースでは全症例の62%分の出力フォームが返送されている。現在は返送されたデータの入力作業へ取りかかっている。同時に、各症例で実施された染色体検査結果のコピーを収集し報告書作成時点で全体の59%分が回収されている。

ALL97、APL97のデータマネージメントについてはそれぞれ出力フォームを作成しているところであり、今後、AML97でのデータマネージメントの進行を参考にしつつ作業を進める予定である。

白血病症例の中央診断としては現在症例登録が進んでいるAML201に登録された症例の末梢血・骨髄標本を郵送してもらい、長崎大学で形態中央診断を実施している。現在140症例の中央診断が確定して

いる。

D. 考察

インターネットを通じて症例登録され、臨床データが収集されたJALSG AML97研究のデータマネージメントを実施するため、データの打ち出しと施設による確認作業を実施している。この作業はデータ確認には必要なステップと考えるが、各施設にとっては数年前に入力した症例のデータを再確認する必要があるなど、負担の大きいことが予想される。施設側の負担軽減のためにも、またデータ固定までの時間短縮のためにもプロトコル終了以前よりデータのセントラルモニタリング体制をとりデータ固定作業を前倒しすることが重要と考えられた。今後はこうしたデータの論理チェックと、不明点の問い合わせの後にデータ固定を行うが、データが固定された時点で登録症例中の不適格症例割合や、無作為割付の状況などインターネットを利用した臨床試験実施そのものの評価も行っていきたい。

症例の形態中央診断についても臨床試験の質を保つために今後も引き続き実施する必要があると考える。

E. 結論

JALSG 臨床試験データマネージメントの一環としてAML97試験のデータマネージメントを実施している。今後データのセントラルモニタリング（論理チェック）とデータ固定作業へと進む予定である。また、試験の質を高めるために形態中央診断を行っている。

分担研究者 大竹 茂樹 (金沢大学医学部保健学科)

研究要旨

急性骨髄性白血病の治療法の標準化を目的として寛解導入療法においてイダルビシンとダウノルビシンを無作為割り付け法により比較検討し、地固め療法において従来の治療法と Ara-C 大量療法を無作為割り付け法により比較検討する新しいプロトコール AML201 を開始した。インターネットを利用した新しいデータ登録システムのプロトタイプを構築した。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病の寛解導入療法は、欧米ではイダルビシン (IDR) を用いることで最も良い治療成績が得られると報告されている。しかしながら、JALSG で行われた過去のプロトコール AML95 および AML97 では IDR を用いたにもかかわらず、それ以前のダウノルビシン (DNR) を用いたプロトコールを上回る成績を上げることができなかった。欧米と比較して本邦では DNR の投与量が多く、このため完全寛解率が高いことが指摘されている。

そこで、従来の (欧米よりも多い) 投与量 DNR と IDR を無作為割り付け法で比較し、完全寛解率、長期生存率を検討することにより標準的な寛解導入療法を確立することを目的とした。寛解後療法には、保険適応がようやく認められた Ara-C 大量療法を取り入れ、従来の非交差耐性のアンスラサイクリンを交替しても用いる地固め療法と無作為割り付け法で比較し、その安全性と有用性を検討することとした。

インターネットを用いた timely なデータマネジメントシステムを確立するために、さまざまな治療プロトコールに対応可能な web application のプロトタイプを作成し、プロトコールに合わせてカスタマイズを可能とすることを旨とした。

B. 研究方法

対象は急性骨髄性白血病 (FAB : M0-M7、M3 を除く) 未治療の成人 (15 歳以上 65 歳未満) である。参加施設は適格症例を連続的にインターネットにて登録する必要がある。

初回寛解導入療法は IDR (12mg/m²、3 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の A 群と DNR (50mg/m²、5 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の B 群とに無作為に割り付け比較する。非寛解例は同じ治療をもう 1 コース行う。

寛解症例は Ara-C 大量療法 (2g/m²、5 日間) を 3 コース施行する C 群と AML97 と同じ寛解後療法の D 群とに無作為に割り付け比較する。

50 歳以下で同胞がいる患者は速やかに患者と同胞の HLA を調べる。CBF 白血病以外で HLA 一致の同胞がいる患者は、同種造血幹細胞移植を行う。

Primary endpoint は完全寛解率および disease free survival である。

予定目標症例数は 850 例で、研究期間は、登録期間 : 平成 13 年 12 月 - 平成 17 年 11 月、追跡期間 : 最終登録例の治療終了より 2 年間で予定している。

インターネット登録システムはデータベースとして Oracle 9i を使用する relational database management system を採用し、web application は Java technology を用いた MVC architecture を用いて programming した。MVC architecture とは Model (ロジック)、View (表示)、Control (制御) の 3 つの部分に分割する考え方である。入力画面 (View) をカスタマイズすることによりさまざまなプロトコールに簡便に対応できるように工夫したプロトタイプを開発した。

(倫理面への配慮)

この研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施される。実施にあたっては参加施設の倫理委員会

あるいはそれに準ずる委員会での審査・承認を得た上で実施する。適格例に対して説明文書を用いて、新GCPでの取り決めに従い必要な事項を懇切丁寧に説明し、患者さん本人とご家族の理解を得たうえで文書による同意を得ること、説明と同意は患者さん本人に対して病名を告げたうえで行うことが取り決められている。また、同意後の撤回、本臨床試験に参加しないことや参加を取りやめることにより患者さんが不利益な取り扱いを受けないことを保証している。有害事象は速やかに研究実施責任者に報告され、予想されない有害事象は研究参加者に速やかに伝達されるよう規定している。

Web application は、データベースに対してIDとパスワードで認証し、通信には Secure Socket Layer(SSL)方式を採用するとともに、患者ID番号や姓名の漢字部分を登録する事を避けることにより個人情報の保護を図った。したがって、倫理面については問題がないと判断できる。

C. 研究結果

研究開始1年間で241例が登録された。年齢の中央値は47才、50才以上109名、50才未満132名である。性別では男性148名、女性93名である。FAB分類ではM0名、M0:10名、M1:46名、M2:94名、M4:59名、M5:24名、M6:8名、M7なしである。

寛解導入療法の割り付けはFAB病型と年齢(50歳以上65歳未満と50歳未満)とを層別化因子とした層内無作為順列ブロック法で、データベースにより自動的に割り付けた。この結果、50才以上でA(IDR)群54名、B(DNR)群55名、50才未満でA(IDR)群66名、B(DNR)群66名とほぼ均等に割り振られた。

寛解後療法は寛解導入療法群(A群またはB群)、完全寛解に要したコース数、年齢(50歳以上65歳未満と50歳未満)およびCBF白血病の有無を層別化因子とした層内無作為順列ブロック法で割り付けが行なわれた。導入療法別ではA群からC群に36例、D群に34例が割り振られ、B群からC群に35例、D群に38例と均等に割り振られている。CBF白血病は31例あり、C群に14例、D群に17例とこれ

もほぼ均等に割り付けられている。治療成績の中間解析は本年夏に予定している。

Web application のカスタマイズは、インターネットの入力画面を較正するJava server page(JSP)ファイルの一部修正し、これに対応するdatabaseのマスタテーブル群をカスタマイズすることで可能となるように設計した。

D. 考察

研究開始後1年を経過し、参加各施設での倫理委員会審査も順調に行われ、登録症例数は1ヶ月平均20例以上と増加し、参加施設数も80施設に拡大し順調に進行している。後に述べる治療中死亡例が5例報告されているが、研究の継続に支障のある予想されない有害事象は起きていない。プロトコルの規定により、治療群別の治療成績は中間解析まで明らかにできないが、プロトコルの中止が必要な予想外の治療成績の悪化は起こっていないものと推測できる。

インターネット登録システムを用いてデータ管理を行なっているが、来年度の整備によりさらに充実したシステムが完成するので、本年夏に中間解析を実施する予定である。

E. 結論

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目指して立案されたJALSG AML201プロトコルは、計画通りに症例の集積が進行し、予想外の有害事象報告もなく順調に進行している。

F. 健康危険情報

寛解導入療法中に3例(頭蓋内出血:1例、感染症:2例)の報告がある。第1例は、初診時の白血球数が異常高値であり、白血病細胞の頭蓋内浸潤が疑われている。他の2例は初回寛解導入療法に不応性の症例で、2回目の寛解導入療法じの感染症で死亡している。いずれもこの治療との因果関係は証明されない。

地固め療法中に2例の死亡例が報告されている。いずれもC(Ara-C大量療法)群であり、敗血症によるものである。Ara-C大量療法は感染症の合併が

必発であり、開始前の骨髄機能に基づいた減量規定の遵守と治療後の G-CSF および抗生物質の使用について参加施設に注意を喚起した。そのほかの有害事象として敗血症性ショック (grade 4, C (Ara-C 大量療法) 群)、不整脈 (grade 3, A (IDR) 群)、肺膿瘍 (grade 3, A (IDR) 群)、末梢神経障害 (grade 2, C (Ara-C 大量療法) 群)が報告されている。これらは、いずれも既知の有害事象である。

G. 研究発表

1. 論文発表

大竹茂樹

急性リンパ性白血病の亜分類

血液・腫瘍科 46(2):136-142, 2003

Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, Ohtake S, Sakamaki H, Matsuo T, Emi N, Kobayashi T, Matsushima T, Shinagawa K, Ohno R, Tomonaga M. :Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study.Br J Haematol. 120(1):56-62, 2003

Ohtake S. :Chronic myelogenous leukemia with p190BCR-ABL expression: the missing link with monocytosis. Intern Med. 41(12):1092-3, 2002

Terasaki Y, Okumura H, Ohtake S, Nakao S.: Accelerated telomere length shortening in granulocytes. A diagnostic marker for myeloproliferative diseases. Exp Hematol. 30(12):1399-404, 2002

大竹茂樹

代表的な白血病の治療 急性骨髄性白血病：臨床医 28(10):2107-10, 2002

大竹茂樹

悪性リンパ腫 免疫組織学的検査：診断と治療 90(8):1253-58, 2002

大竹茂樹

急性骨髄性白血病の薬物療法：Bio Clin. 17(8):678-83, 2002

Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, Kuriyama K, Ohtake S, Yagasaki F, Murakami H, Asou N, Ino T, Okamoto T, Usui N, Nishimura M, Shinagawa K, Fukushima T, Taguchi H, Morii T, Mizuta S, Akiyama H, Nakamura Y, Ohshima T, Ohno R. :Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. Leukemia. 16(7):1259-66, 2002

大竹茂樹

成人急性骨髄性白血病の治療戦略 予後分類による治療法の選択：医学のあゆみ 202(1):11-16, 2002

2. 学会発表

Masao Tomonaga, Kazutaka Kuriyama, Yasushi Miyazaki, Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Hisashi Sakamaki, Tatsuki Matsuo, Nobuhiko Emi, Tohru Kobayashi, Takafumi Matsushima, Katsuji Shinagawa, Ryuzo Ohno:Cytogenetic Heterogeneity of Acute Myeloid Leukemia with Trilineage Dysplasia - JALSG-AML 92 Study- Blood 100(S1):464, 2002

大竹茂樹

インターネットで拓く臨床研究支援システム 第42回日本臨床化学会年会シンポジウム：臨床化学 31 (補冊1) 67a, 2002

分担研究者 大西 一功 (浜松医科大学第三内科)

研究要旨

近年 CML の BCR-ABL 蛋白に対する ABL チロシンキナーゼ選択的阻害剤イマチニブが開発され、その治療成績は従来の最善の薬物療法である IFN α 療法をはるかに上まわる事が判明した。本邦においても、イマチニブは 2001 年 11 月に承認され、保険適応が欧米とは異なり IFN α 不応・不耐性 CML のみならず、未治療の CML にも認められた。そこで厚生労働省研究班および JALSG ではイマチニブを用いた新しい臨床試験(CML202)を立案した。このプロトコールでは、未治療慢性期 CML においてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、将来イマチニブ単独と他剤との併用のランダム化比較試験を行う上での基礎データを求めるため、イマチニブを使用したにもかかわらず major cytogenetic response が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験 (ランダム化第 II 相試験) を行い有効性と安全性を比較検討する事、を目的とする。

A. 研究目的

1988 年以来、厚生省研究班および JALSG においては、慢性骨髄性白血病 (CML) に対する標準療法を確立するためにこれまで 4 次につながる臨床研究を行ってきた。近年 CML の BCR-ABL 蛋白に対する ABL チロシンキナーゼ選択的阻害剤メシル酸イマチニブ (imatinib mesilate、Glivec) が開発され、その短期ではあるがこれまでの成績は、従来の最善の薬物療法である IFN α 療法をはるかに上まわり、IFN α 療法にかわり薬物療法の第一選択薬と目されるようになった。本邦においても、イマチニブは 2001 年 11 月に承認され、保険適応が欧米とは異なり IFN α 不応・不耐性 CML のみならず、未治療の CML にも認められた。そこで厚生労働省研究班および JALSG においてもイマチニブを用いた新しい臨床試験(CML202)を立案した。このプロトコールでは、未治療慢性期 CML においてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、将来イマチニブ単独と他剤との併用のランダム化比較試験を行う上での基礎データを求めるため、イマチニブを使用したにもかかわらず major

cytogenetic response が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験 (ランダム化第 II 相試験) を行い有効性と安全性を比較検討する事、を目的とする。

B. 研究方法

未治療慢性期 CML においてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討する第 II 相試験と、イマチニブを使用したにもかかわらず major cytogenetic response が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+SPAC 併用療法の pilot 比較試験 (ランダム化第 II 相試験) からなる多施設共同の臨床試験である。

(倫理面への配慮)

本プロトコールは、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、以下の内容を口頭で詳しく説明する。(病名、病期、

推測される予後に関する説明、本試験が臨床試験であること、本試験のデザインおよび根拠、プロトコール治療の内容、STI571 に不応性の場合の無作為割付、プロトコール治療により期待される効果、予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について、費用負担と補償、代替治療法、試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益、診療録の直接閲覧について、同意拒否と同意撤回、人権保護、データの二次利用)

C. 研究結果

作成された CML202 プロトコールの概要を以下に示す。

JALSG 成人慢性骨髄性白血病プロトコール (CML202)

1. 目的

未治療慢性期 CML においてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、将来イマチニブ単独と他剤との併用のランダム化比較試験を行う上での基礎データを求めるため、イマチニブを使用したにもかかわらず major cytogenetic response が得られなかった症例に対し、イマチニブ + IFN α 併用またはイマチニブ + cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験 (ランダム化第 II 相試験) を行い有効性と安全性を比較検討する。

- 1) イマチニブ単独群については、primary endpoint は全生存期間 (overall survival: OS) とし、secondary endpoints は短期・長期の毒性、6 ヶ月後の血液学的効果、9 ヶ月後の細胞遺伝学的効果、無増悪生存期間 (progression free survival: PFS)、治療成功期間 (time to treatment failure: TTF) とする。
- 2) イマチニブ+IFN α 、イマチニブ+SPAC の各併用療法については、primary endpoint は併用開始 9 ヶ月後の細胞遺伝学的効果とする。secondary endpoints としては、IFN α 又は SPAC の米国での併用投与量における耐容性の確認、短期・長期の安全性・毒性の検討、血液学的効果、細胞遺伝学的効果、全生存期間、無増

悪生存期間、治療成功期間とする。

- 3) 更に RQ-PCR を用いる事により、complete cytogenetic response を得た症例の molecular response を検討する。

2. 対象患者

IFN α による治療歴のない Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性期慢性骨髄性白血病患者、年齢 15 歳以上、PS (ECOG) 0-3 の患者、主要臓器の機能が保たれている患者、本研究に参加することを同意する患者、を対象とする。

3. 治療計画 (図 1)

3.1 イマチニブ単独療法

1. イマチニブ (グリベックカプセル[®]) 1 日 1 回 400mg を夕食後に経口投与する。
2. 3 ヶ月後に CHR に達しない患者、6 ヶ月後に major CGR が得られなかった患者に対しては、600mg に増量する。
3. 6 ヶ月後に CHR が得られない患者およびイマチニブに不耐性の患者は IFN α に変更。9 ヶ月後に minor CGR 以下の患者は、イマチニブに加え IFN α または cytarabine ocfosfate (SPAC) の併用療法に割り付ける。上記以外の症例はイマチニブにて治療を継続する。

3.2 併用療法

併用の初回投与量はイマチニブは 1 日 1 回 400mg (400mg 未満の用量が投与されていた症例はその用量を継続) とし、IFN α 、SPAC は少量より併用を開始する。白血球数を 2,000-4,000/ μ L および血小板数 5×10^4 / μ L 以上にコントロールできるよう投与量を調節する。ただし SPAC は日本では CML に対し保険適用はない。

3.2.1 イマチニブ+IFN α 併用療法

IFN α は 3MIUx2/wk \rightarrow 3MIUx3/wk \rightarrow 6MIUx3/wk \rightarrow 9MIUx3/wk と 1 ヶ月毎に増量する。

3.2.2 イマチニブ+SPAC 併用療法

SPAC は 100mgx7ds/M 隔日 (day 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) \rightarrow 100mgx14ds/M (day 1-14) \rightarrow 200mgx14ds/M \rightarrow 300mgx14ds/M と 1

ヶ月毎に増量する。

3.3 造血幹細胞移植の適応

イマチニブ療法において SCT の至適な対象、時期は明らかではない。そのため CML202 では SCT の適応について特に規定していない。本研究に登録後どの時期でも、HLA 適合血縁ドナーがいる場合は SCT を選択してよい。またイマチニブ投与 9 ヶ月判定以後または併用療法施行 9 ヶ月後の CGR 判定にて minor CGR 以下の場合、HLA-DNA 適合非血縁ドナーがいれば SCT へ移行してよい。また no CGR の場合は HLA-適合非血縁ドナーがいれば SCT を行う。minor CGR の症例ではそのまま併用療法を続けるのも 1 つの選択肢である。なお、移行期になればドナーがいれば可及的すみやか SCT を行う。

3.4 随伴研究

本臨床研究では、登録症例の検体を用いて患者の同意と倫理委員会の承認を得た上で以下の随伴研究が行われる。

1 イマチニブ投与慢性骨髄性白血病患者における cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析（文部科学省ミレニアム・プロジェクト鶴尾班共同研究）

本研究では、文部科学省ミレニアムプロジェクト薬剤反応性遺伝子研究の一環として慢性期 CML 患者において、イマチニブ投与前に白血病細胞中の各種遺伝子 RNA の発現を調べておき、イマチニブ投与後の治療効果に基づいて、治療効果と関連性がある遺伝子を探索しそのイマチニブによる治療効果の予測における、本検査法の有用性を検討することを目的とする。

2 慢性骨髄性白血病患者におけるイマチニブ投与患者の一塩基置換(SNP)の網羅的解析（文部科学省ミレニアム・プロジェクト鶴尾班共同研究）

本研究では、文部省ミレニアムプロジェクト薬剤反応性遺伝子研究の一環として、慢性期 CML 患者において、イマチニブ投与患者の末梢血白血球から DNA を抽出し、約 3000 カ所の SNP を解析し、各患者の臨床データとの関連を検索することにより、薬剤感受性や副作用等と関連した SNP を抽出し、将来イマチニブを投与されるであろう白血病患者に対し、各個人ごとに最適な治療法を選択できることを目

指すものである。

3 CML の効果判定における好中球 FISH 法の臨床的有用性の検討

本研究の目的は、末梢血より好中球を分離し直接 FISH 法を用いて Ph 染色体の有無を確認し（好中球 FISH 法）、好中球 FISH 法と骨髄染色体検査との同等性の検討および有用性の検討を行うことである。

4. RQ-PCR および Amp-CML 法による CML の BCR-ABL mRNA のモニタリング

本研究では BCR-ABL mRNA の動きをモニターするため治療開始 1 ヶ月より末梢血を用いた RQ-PCR 法によるモニターを行う。

5. 慢性骨髄性白血病慢性期のテロメア長の解析

本研究は慢性骨髄性白血病慢性期のテロメア長とイマチニブによる細胞遺伝学的寛解との関係を解析することを目的とする

6. 慢性骨髄性白血病における BCR-ABL 遺伝子増幅の解析- 病態・予後との関係の検討-

CML において FISH 法により Bcr-Abl 遺伝子の増幅の検出を行い、Bcr-Abl 遺伝子の増幅と CML の病態・予後との関係の検討を行う。

7. CML における STI571 耐性機序の検討

CML 慢性期の白血病細胞における Bcr/Abl 遺伝子変異の有無および耐性関連候補分子の発現について検討し、STI571 に対する耐性獲得機序の一端を明らかにする。

D. 考察

イマチニブはその分子標的治療薬としての明解な薬理作用、驚異的な治療成績、有害事象の軽さ、更には経口薬剤という点から高く評価され臨床試験開始 3 年足らずで各国で認可された。現在その治療成績は日々更新されているが、欧米における第 2 相試験の最新の間解解析では、イマチニブの IFN α 不応・不耐性慢性期 CML に対する観察期間中央値 31 ヶ月の成績 (n=532) が検討され、CHR 95%、major CGR 65% (complete CGR 48%)、overall survival (OS) 95%、progression free survival (PFS) 89%が

報告されている。major CGR に入る症例では、ほぼ 9 ヶ月で大半の症例が major CGR に達するが、18 ヶ月まではさらに改善傾向が続く様である。未治療慢性期 CML を対象にしたイマチニブ 1 日 400mg と、従来の最善の効果が報告されている IFN α と low-dose ara-C 併用療法の第 3 相試験では、投与 18 ヶ月時点の治療成績はそれぞれ、血液学的完全寛解 (CHR) 97% 対 69%、major CGR 85% 対 22%、complete CGR 74% 対 8%、無増悪生存率 92% 対 74%、急性期への進展 3.3% 対 8.5% と以上のいずれにおいても有意にイマチニブが優った。

イマチニブは 2001 年 11 月に日本でも認可され、保険適応が CML 全般に認められた。イマチニブに関する臨床研究は国際的な大規模研究が次々と生まれ、すでに 1000 例規模で登録が終了した study もいくつかある。その中で、世界の情勢とスピードに遅れることなく日本が国際的に貢献できる study を模索した。

一つは、日本では未治療例にも適応が認められた事から、未治療例に対する有効性の検討を第一とし、一方イマチニブにより major CGR に入らない症例に対し、他剤との併用により治療成績の改善を図る事が可能か否かを検討する事とした。併用に際しては欧米および日本の phase II では Grade 3/4 の好中球減少、血小板減少が約 30% に生じており、併用によりイマチニブが分量投与できなくなることが危惧された。そこでイマチニブを単独投与 9 ヶ月後に major CGR に達しない症例を対象にして、併用療法の安全性と併用効果を検討する事とした。併用薬剤は、現在の第一選択薬剤である IFN α とともに、イマチニブとの併用効果が認められている ara-C が候補にあげられた。ara-C については日本では CML に対し保険適応がないが、日本には経口 ara-C 製剤 cytarabine ocfosfate (SPAC) があり、イマチニブとともに経口薬であるという利点を生かし、その併用効果も検討することとなった。海外においては IFN α と SPAC の併用が試みられており、最近のフランスからの報告では IFN α 5MIU/m²/day と SPAC 14days/月の繰り返しまたは連日投与で、DLT は

300mg 連日投与で血小板減少、600mg 14 日投与では消化器障害であり、200mg の連日投与が適切と報告されている。また SPAC 投与時の血清 ara-C 濃度は報告により差があるが SPAC 300~600mg 14 日間は ara-C 20mg/m² 14-21days/M に相当すると考えられる。有効性についてはオーストラリアから 1 年時点で CHR 78%、major CGR 39% と報告されている。以上、SPAC については、ara-C が IFN α との併用効果が臨床的にも確認されており、ara-C とイマチニブも *in vitro* の併用効果が認められ、イマチニブと同じ経口薬剤である点からもイマチニブとの併用効果が確認されれば QOL の向上も含め患者にとって大きな利益になる事が考えられる。このイマチニブと SPAC の併用効果の検討は、欧米のような症例数を見込めない日本において国際的に貢献し得る有用な臨床研究と考えられた。ただし SPAC も日本では CML に対して保険適応はないため、この併用は研究者主導型の臨床試験の設定で行われる。

併用試験における薬剤の投与量の設定については、欧米ではイマチニブと ara-C の併用では既に MTD が報告されており、イマチニブと IFN α についても IFN α 3 MIU 連日までは安全性が確認されている。SPAC についても IFN α との併用成績が報告されており、ara-C との換算もおおよそ可能でイマチニブ 400mg/day との併用においても SPAC 300mg/day \times 14 days/M までは、安全に投与し得ると推定された。本研究ではイマチニブの有効性の検討を第一とし、SCT の適応、後治療は特に規定していない。

E. 結論

本臨床研究により、イマチニブが慢性期 CML 患者の生存にどこまで寄与するか、長期の有害事象、およびイマチニブ不応例に対する IFN または SPAC の併用効果を明らかにする事が期待出来る。また慢性期 CML 患者の SCT の至適適応を検討するための基礎資料となりうる。