

## F. 健康危険情報

イマチニブの主な有害事象は悪心・嘔吐、骨髄抑制、発疹、眼瞼浮腫、筋痙攣等であった。重大な有害事象として、骨髄抑制が20～50%に認められ感染、出血を生ずる事がある。肝障害は5%未満にみられ、重篤な体液貯留(胸水、肺水腫、腹水、心膜滲出液、うっ血性心不全)があらわれる事があるので、急激な体重の増加等の異常が認められた場合は利尿剤の投与など適切な処置が必要である。また重篤な腎障害も5%未満に認められた。イマチニブは主にCYP3A4で代謝されるので併用薬剤には注意を要する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 86:906-916, 1995
2. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 89:1616-20, 1997.
3. Ohnishi K, Minami S, Ueda T, et al: Multicenter prospective study of interferon alpha and conventional chemotherapy versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol* 72:229-236, 2000.
4. Ohnishi K, Ino A, Kishimoto Y, et al. Multicenter prospective study of interferon alpha versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia: A preliminary analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 48:S59-64, 2001.

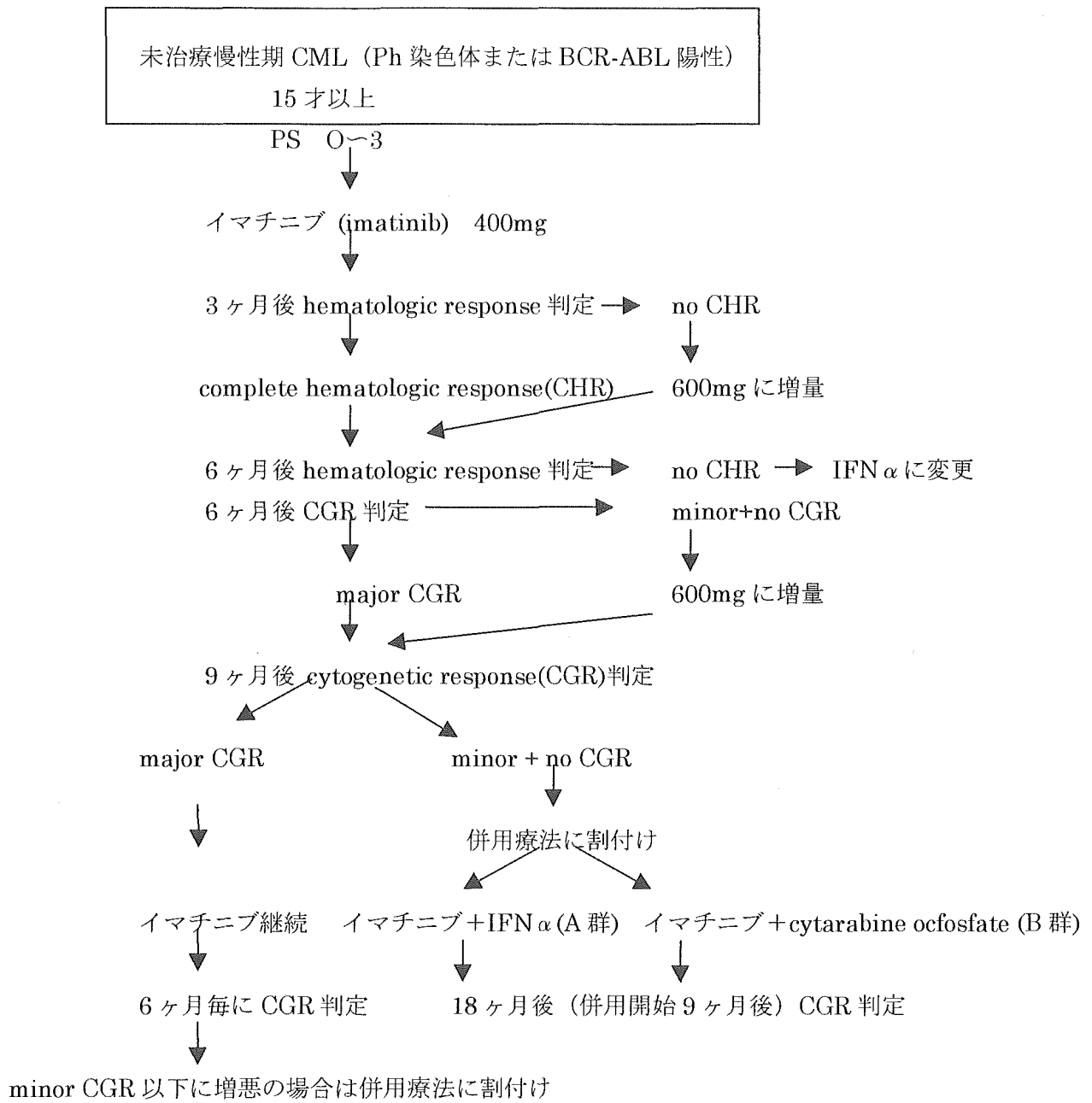
5. Kaneta Y, et al. Prediction of sensitivity to STI571 among CML patients by genome-wide cDNA microarray analysis. *Jpn J Cancer Res.* 93:849-856, 2002

6. Hasford, J., M. Pfirrmann, R. Hehlmann, M. Baccarani, F. Guilhot, F. X. Mahon, Nelemans Hc Kluin, K. Ohnishi, J. Thaler, and J. L. Steegmann. Prognosis and prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia: Nontransplant therapy. *Semin Hematol* 40: 4-12, 2003.

### 2. 学会発表

1. 大西一功. シンポジウム:造血器腫瘍治療の選択 - 慢性骨髄性白血病インターフェロン療法の適応と限界. 第58回日本血液学会総会. 1996
2. 大西一功. シンポジウム:造血器腫瘍の治療 - 慢性骨髄性白血病. 第25回日本医学会総会. 1999
3. 大西一功. シンポジウム:慢性骨髄性白血病・分子理論からみた治療戦略-慢性骨髄性白血病のインターフェロン療法. 第41回日本臨床血液学会総会. 1999.
4. 大西一功, 大野竜三. シンポジウム:慢性期CMLに対するIFNa療法と骨髄移植療法. 第39回日本癌治療学会総会. 2001
5. 大西一功. シンポジウム:ABLチロシンキナーゼ阻害剤STI571によるPh陽性白血病の治療. 第43回日本臨床血液学会総会. 2001
6. 大西一功. シンポジウム:臨床試験のグローバル化-注目したい治験薬の現状-STI571. 第15回日本臨床腫瘍研究会. 2002
7. Ohnishi K. Multicenter prospective study of interferon alpha versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia. 16th Bristol-Myers Squibb Nagoya International Cancer Treatment Symposium, Nagoya, Japan, 2000

図1 治療計画シエーマ



分担研究者 本田 純久 (長崎大学医学部原研疫学)

## 研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)において集積される成人白血病治療の臨床データに関してデータマネージメントを行うために、長崎大学医学部内に JALSG データセンターを設立した。初年度である平成 14 年度はインターネット登録システムを導入し、データマネージメント・システムの構築を行った。また AML97, ALL97, APL97 で収集されたデータの入力状況を確認し、1)AML97 についてはデータ固定のための出力フォームの作成および印刷、参加施設への送付および回収、データ入力作業、2) ALL97, APL97 についてはデータ固定のための出力フォームの作成を行った。今後は、現在インターネットによる症例登録が進行中であるプロトコールについて、データマネージメントを同時に行っていくことで、より効果的なデータマネージメントを行う。

### A. 研究目的

多施設共同で実施される臨床研究において質の高いエビデンスを得るためには、データマネージメントを専門に行うデータセンターの整備が必要である。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)は全国約 200 の施設が参加する、成人白血病に関する多施設共同研究であり、わが国における成人白血病の標準的治療法の確立に大きく貢献してきた。しかしながら、データセンターおよびデータマネージメントを専門に行うスタッフが存在しなかったため、欧米の多施設共同研究グループに比べ、データマネージメントの点に関しては必ずしも十分に行われてきたとはいえない。今後 JALSG が質の高い臨床研究を行なっていくためには、データセンターの整備は不可欠である。本研究では JALSG におけるデータマネージメントを専門に行うデータセンターの設立と整備・拡充を行っていく。今年度 (平成 14 年度) は長崎大学医学部内にデータセンターを設立し、インターネット登録システムを導入し、データマネージメント・システムの構築を行った。また AML97, ALL97, APL97 で収集されたデータに関し、データマネージメント作業を実施した。

### B. 研究方法

#### 1)JALSG データセンターの概要

長崎大学医学部附属原爆後障害医療研究施設内の一室に JALSG データセンターを平成 14 年 11 月に設立した。データセンターの業務に従事する人員はデータマネージャーが 1 名 (専属) と白血病専門の臨床医 1 名 (非専属)、生物統計家 1 名 (非専属) の 3 名である。

インターネット登録システムおよびデータマネージメントシステムを実行するコンピュータの構成は以下の通りである。

データベース・サーバ : IBM xSeries 225 (OS; Windows 2000 Server) 1 台  
データベース・ソフト : Oracle 9i (バージョン 9.2.0) 1 個  
ハードディスク (36.4GB) 1 台  
液晶カラー・モニター 1 台  
無停電電源装置(UPS) 1 台  
ネットワーク・カラープリンタ : Canon LBP-2810 1 台  
データマネージメント用ノートパソコン :  
IBM ThinkPad A31p (Windows Xp) 2 台  
Toshiba DynaBook E7 (Windows Xp) 1 台

インターネット登録のためのプログラムは金沢大学医学部の大竹茂樹先生が開発したプログラムを移行し、導入した。

#### 2) データマネージメント作業

インターネットを通じて症例登録とデータ収集が終了した AML97, ALL97, APL97 の 3 つのプロトコールについてデータの入力状況を確認し、データ固定のための出力フォームの作成を行った。

(倫理面への配慮)

JALSG が実施するプロトコールに患者を登録するには、各施設の倫理委員会において審査を受け、承認される必要がある。患者に対しては十分な説明がなされプロトコールへの参加に署名による同意を得る。また個人のプライバシーに関する情報は記号化または匿名化して処理し、個人情報識別不可能な状態で分析を行うことで、倫理面には十分に配慮した。

#### C. D. 研究結果および考察

本研究ではデータ登録およびデータマネジメントのためのデータベース・システムとして Oracle 9i を導入した。多施設共同の臨床研究において運用するデータベース・システムには柔軟なデータ検索、論理チェックなどによる広範囲なデータ・バリデーションなどの機能が求められる。またデータ変更に関する履歴記録は監査証跡（オーディット・トレイル）の面から特に重要である。そのような観点から、現在リレーショナルデータベース・システムとして世界的に広く用いられており、十分な安定性、信頼性のある Oracle 9i を導入した。最近、欧米の多施設共同研究では、インターネットによる症例登録、データ収集が広く行なわれており、JALSG においてもインターネットによる症例登録、データ収集を行っている。専用のデータベース・システムの導入は、データ登録と同時に行うデータマネジメントにおいて特に有用であり、データ・バリデーションにより質の高いデータの収集が可能となる。

インターネットを通じて症例登録とデータ収集が終了した AML97, ALL97, APL97 の 3 つのプロトコールについて、データマネジメント作業を行った。まず収集されたデータの入力状況を確認し、AML97 についてはデータ固定のための出力フォームの作成および印刷、参加施設への送付および回収高いエビデンスが得るために必要であると考える。

を行った。平成 15 年 3 月現在で、対象となった 103 施設のうち 72 施設から返送があり、809 症例のうち 488 例の返送があった。今後は未返送の施設、未返送の症例について出力フォーム返送の督促を行うとともに、返送された出力フォームについてデータ入力作業を行っている。ALL97 および APL97 についてはデータ固定のための出力フォームの作成を行った。今後は AML97 と同様に、出力フォームの送付および回収とデータベースへのデータ入力を行う予定である。データ・バリデーションには大きく分けて、コンピュータによるバリデーションと人による視覚的なマニュアルバリデーションの 2 種類がある。範囲逸脱値や欠測値をデータ入力時に論理チェックにより検出するコンピュータによるデータ・バリデーションは有効な方法であるが、全てのデータエラーを検出できるわけではない。データ入力後にデータ間の整合性などについてプログラムによりチェックしたり、人が視覚的にチェックすることは重要である。今後は、現在インターネットによる症例登録とデータ入力が進行中であるプロトコールについて、コンピュータによるバリデーションとマニュアルのバリデーションを組み合わせたデータ・バリデーションをデータ入力と平行して行うことで、より有効なデータマネジメントが可能となる。

#### E. 結論

JALSG において集積される成人白血病治療の臨床データの質を高めるために、データマネジメントを行うために、JALSG データセンターを設立した。また AML97, ALL97, APL97 で収集されたデータの入力状況を確認し、データマネジメント作業を行った。今後はコンピュータによるバリデーションとマニュアルのバリデーションを組み合わせたデータマネジメントを現在インターネットによる症例登録とデータ入力が進行中であるプロトコールについて行っていく。このようなデータマネジメントは、JALSG の臨床研究から質の高いエビデンスが得るために必要であると考えられる。

分担研究者 直江 知樹 (名古屋大学大学院)

## 研究要旨

JALSG において成人 ALL 治療成績の改善のためのエビデンスを確立するために、以下の 3 点を目的に ALL202 プロトコールを作成した。(1) 初診時年齢により 25 歳未満(ALL202-U) と 25 歳以上(ALL202-O)に層別化し、25 歳未満については、小児白血病研究グループ(JACLS) と JALSG との間で Inter-group Study を施行する。(2) 治療開始 7 日目までにキメラ遺伝子スクリーニング検査により BCR-ABL 遺伝子発現の有無を判別し、陽性例は STI571 を含む別プロトコール(Ph+ALL202)にて層別化治療を行う。(3) 高用量 Ara-C ならびに高用量 MTX を含む化学療法による地固め療法による治療効果の改善を図る。1 年半のパイロット試験を経て、2002 年秋から成人 ALL に対するプロトコール ALL202/ Ph+ALL202 がスタートした。2003 年 3 月の時点で 34 例 (うち Ph+ 16 例) が登録された。

## A 研究目的および研究方法

一般に成人 ALL は通常の化学療法では予後が悪いと言われる。確かに小児 ALL と比較すると全体で 80-90% の leukemia-free-survival (LFS) を得ているので、全体で 30% こそこの LFS しか得られない成人 ALL は小児 ALL と比較すると圧倒的に予後不良であると言わざるを得ない。その彼我の違いを考えると、まずフィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL が成人 ALL 全体の 30% 前後存在し、この単一の疾患カテゴリーは化学療法だけではほとんど根治は望めないという事実が大きい。この Ph 陽性 ALL は小児では 5% 未満しかないが、成人では年齢とともに増加し、初診時の白血球数が多い症例に高頻度に見られるというように予後不良因子がリンクした疾患カテゴリーが全体の 3 割近くを占めるということである。実際、Ph 陽性を除く standard-risk の B-lineage ALL の LFS は 40-50% に達しようとしており、60% を超える研究も散見される。しかし、小児とくらべ症例数も少なく、大規模な臨床試験が困難な成人 ALL においては、RCT (randomized control study) が少なくエビデンスの集積がほとんどない。また使用薬剤が多く治療法も複雑であるため標準的治療法というものが存在せず、小児 ALL から得られたエビデンスを確認する作業も重要なプロセスである。

このような背景においてわれわれは JALSG においていくつかの観点から成人 ALL 治療成績の改善のためのエビデンスを確立するために以下のような臨床研究を立案した。

### 1 小児 ALL との比較

小児 ALL の約 80% に長期生存が得られているのに対し、成人 ALL では 70-90% の寛解 (CR: complete remission) 率が得られているにもかかわらず、長期生存が可能なのは 30% 台にとどまっており、寛解後再発率の高さが治療成績の低さの原因である。これを単純に年齢に起因させてよいのか立場により意見が分かれるところである。小児のプロトコールが成人よりも優れているのかどうかも含めた“小児の優越性”の問題に回答を出すには、小児 ALL の high risk 群で行われている high-dose chemotherapy を若年成人に適用するのが現在考えられるベストの方法と考えられる。本邦ではそのようなコンセンサスを共有する小児白血病研究グループ (JACLS) と JALSG との間で Inter-group Study を施行することになった。

2. 成人急性リンパ性白血病に対する Hd-Ara-C および Hd-MTX を含む化学療法 - JALSG ALL202  
小児 ALL においては POG<sup>16)</sup>、ST Jude<sup>17)</sup> 等で小児 ALL で行われてきた HdMTX と HdMTX なしとの

randomizationによりHdMTXの有用性は明らかになっている。またRCTではないが、プロトコール間の治療成績の比較よりBFM83の0.5 g/m<sup>2</sup>の中等量のMTX (IdMTX)よりBFM86の5 g/m<sup>2</sup>の大量MTXのほうがEFSが56%から73%に改善していることも明らかになっている。しかし成人ALLにおけるHdMTXの報告はいくつかあるもののその有用性は明らかになっていない。前出のUCSFの報告でもその有用性の可能性は言及しているもののRCTではないため証明には至っていない。一方、High dose cytarabine (HdAraC)の有用性は成人ではもちろん小児ALLでもはっきりと証明されていないが、現在の小児ALLプロトコールではすでに重要なオプションとなっている。治療オプションの少ない成人ALLにおいてもHdAraCは貴重な治療法であると認識されており、最近の大部分の欧米のプロトコールでは採用されている。本来であれば、HdMTXやHdAraCの有用性をRCTで実証すべきところであるが、おそらく症例数が限られる点、コントロールとなるべき成績自体が小児と比較して悪い（標準的治療が確立されていない）ことから、RCTが見送られていると考えられる。JALSG ALL202では後述するようにそのスケールメリットを生かしてHdMTXとIdMTXのRCTを施行している。

試験デザインとして、まず初診時年齢により25歳未満(ALL202-U)と25歳以上(ALL202-O)に層別化し、各々別治療を行う。治療開始7日目までにキメラ遺伝子スクリーニング検査によりBCR-ABL遺伝子発現の有無を判別し、陽性例はSTI571を含む別プロトコール(Ph+ALL202)にて層別化治療を行う。JALSGでは現行のALL97プロトコールにてBFMレジメンをベースとしたstandard 5 drugsによる寛解導入療法(CALGB 8811と同一の寛解導入療法)を行っている。現行のプロトコールとの連続性と中間成績を考慮して、ALL202-Oでは寛解導入療法のフレームはそのままにしてdaunorubicin(DNR)を45mg/m<sup>2</sup> x 3から60mg/m<sup>2</sup> x 3へ増量することにより、ALL97をhistorical controlとして寛解率の差の有無を検討する。引き続き地固め・強化療法は全く新規のプロトコールとした。地固め・強化療法(C1)としてHdAraC療法をC2としてHdMTX療

法を導入する。前述したように、小児でその有用性が証明されているHdMTXの成人における役割は明らかになっていないが、JALSG ALL202ではそのスケールメリットを生かしてHdMTXとIdMTXの無作為割付試験を施行することによりエビデンスの確立を目指す。

すなわち地固め・強化療法第2コースにおいて、HdMTXアームとして成人ALLにおいてはすでに安全性が確認されている3 g/m<sup>2</sup> (24 h d.i.v.)のMTXを導入する。50歳未満の症例にはVCR, 6MPと組み合わせる治療を2週間隔で一度くりかえす。50歳以上は報告により安全性が確認されている1.5 g/m<sup>2</sup>に減量する。IdMTXアームとして0.5g /m<sup>2</sup> (24 h div.)のMTXを投与する。地固め・強化療法第3コースとしてBFMプロトコールのreinduction phaseであるanthracyclineとCPMを含んだレジメンを採用した。その後地固め・強化療法第4コースは第1コースと、第5コースは第2コースとそれぞれ同じ治療を繰り返し、その後維持療法を行う。維持療法は現行のALL97をそのまま踏襲することとした。本試験は症例登録期間4年で480例を見込んでいる。うちPh陽性ALLは約2年間(77例)で登録が終了する予定としている。

### 3. Ph陽性急性リンパ性白血病に対するSTI571 (Imatinib Mesilate) とJALSG Ph+ALL202臨床試験

成人ALLの約30%に認められるPh陽性ALLの層別化治療は今までも検討されてきたが、早期診断の技術的な問題点と有効な治療法・抗腫瘍剤が存在しなかったことから、実現されなかった。最近BCR-ABLチロシンキナーゼに対する特異的な阻害剤であるimatinib(グリベック)が臨床導入され、CMLにおいては治療概念の大きな変革をもたらしている。imatinib単独では急性期のPh陽性白血病の予後の改善は困難であると考えられる。併用療法での結果はpreliminaryなものであるが2001年のASHで衝撃的な報告がMDACCよりあった。彼らはhyper-CVADの各コースの最初の14日間に400mg/dayのimatinibを併用する治療を8コース行うというプロトコールで高いCR率を報告しており、また有害事象もimatinib併用によりhyper-

CVAD 単独と比較して特に変わらないと報告した。2002 年の ASH でその続報が行われたが、未治療 Ph+ALL は 8 例にとどまっており、その MRD レベルでの効果はさらなる検討を要すると思われる。GMALL グループでは通常の化学療法のみを寛解導入療法に引き続き主として 400mg/day の imatinib 単独療法を 4 週間施行し、さらに通常の地固め化学療法後に再び imatinib 単独療法を行った成績を ASH 2002 で報告している。33 例の Ph+ALL と 3 例の CML-LyBC について解析したところ 37 例中 36 例で 1st imatinib 終了時点で CR(CR rte=97%) となったが、地固め前の MRD が陰性となったのは 1 例もなかった。MRD レベルでは約 30% が 1st imatinib 投与中に MRD が上昇したと報告し、さらなるレジメンの改善が示唆された。彼らはより高容量の imatinib の使用と最初から化学療法と併用することを考察している。

imatinib の登場により、Ph 陽性 ALL の早期診断とそれによる STI571 を用いた治療の層別化は ALL の治療戦略上の最重要課題である。残念ながら現在のところ本邦では（欧米でも）imatinib（グリベック）は Ph 陽性 ALL には保険適応になっておらず、その使用に大きな支障を生じている。JALSG では、審査を経て Novartis Global からグリベックの無償供与を受け、化学療法と imatinib の併用による Ph 陽性 ALL における完全寛解率の改善を primary endpoint とした臨床試験「JALSG Ph+ALL202 プロトコル」を昨年夏より開始している。初診時遺伝子検査を導入することにより、寛解導入早期に Ph(BCR-ABL)陽性 ALL を層別化し、なるべく早期 (day8) よりグリベックの併用投与を開始することが可能となるよう工夫した。既述の ASH2002 での 2 つのグループの報告と JALSG Ph+ALL202 プロトコルを比較してみた。結果的に JALSG プロトコルのみが高容量 (600mg) のグリベックを使用している点、寛解導入期より強力な併用療法を施行している点よりその成果が期待される。またこの臨床第 II 相試験においては微小残存病変 (MRD) の臨床的意義を明らかにすることを目的として、BCR-ABL 遺伝子発現量を経時的に定量することとしている。本研究により、今後の Ph

陽性 ALL に対する imatinib を併用した治療戦略を考案していく上で、重要な情報を提供することが期待される。ただし、このような imatinib を含んだ地固め療法、維持療法の寛解維持における効果は未知数であり、基本的に非血縁ドナーも含めて適当な同種移植ドナーが存在する場合は、可及的速やかに同種造血幹細胞移植を施行することが原則となろう。

#### 4. MRD-oriented therapy

小児 ALL では寛解導入早期の白血病芽球の減少の程度による初期治療反応性により、ある程度予後が予測できることが明らかになってきている。治療反応性を予後マーカーとするコンセプトの発展系として MRD(minimal residual disease)が独立した予後因子となりうるという報告が小児 ALL の研究を通じて明らかになりつつある。その中でも特に最近では、寛解導入開始後 day19<sup>29)</sup>や導入直後<sup>30,31)</sup>の MRD が予後に強く相関するという報告が小児を中心とした解析で相次いでいる。欧米や本邦の小児 ALL グループではすでに MRD による prospective な層別化治療を開始している。これに対して成人 ALL では治療成績自体が小児と比較して圧倒的に不良であることより、大規模な MRD 解析に懐疑的な側面も相俟ってエビデンスの集積が遅れていたが、小児での経験より最近非常に注目されてきている。GMALL では、06/99 study において pilot としての prospective な MRD の解析および層別化治療を行っているが、彼らの新しいプロトコル 07/2003 では day71 および以降の定量的 MRD の結果により Ph 陰性のすべての B-lineage ALL の治療を決定することに予定している。GMALL グループでさえもまだ確定した結論には至っていないが、成人 ALL においても定量 MRD は、従来唱えられていた Ph 以外のすべてのリスクファクター（初診時白血球、免疫学的マーカー等）を凌駕する予後因子となる可能性が高く、今後のエビデンスの集積が期待される。

#### B 研究結果

1 年半のパイロット試験を経て 2002 年秋に成人 ALL に対する新規 JALSG プロトコル ALL202/Ph+ALL202 が完成した。（別添の各プロトコルを参照）

その骨子をまとめると(図 1)のようになる。

### C 考察

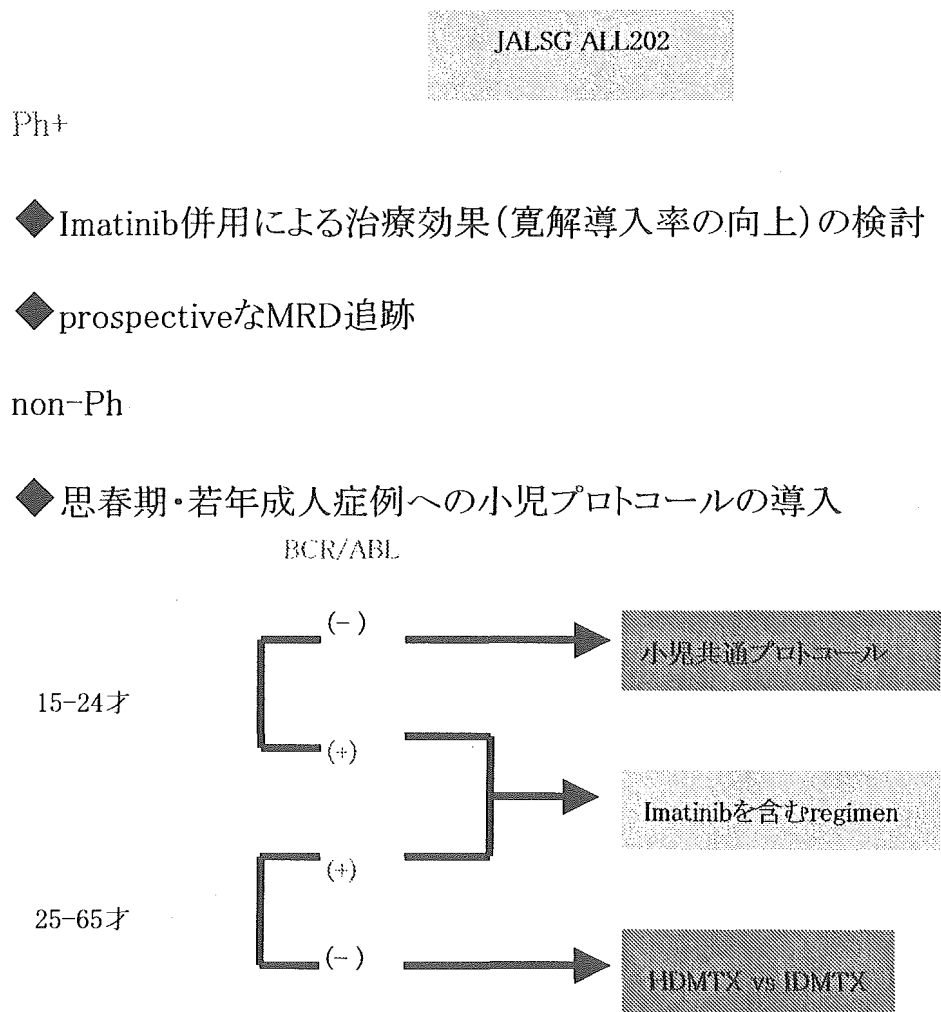
Ph 陽性 ALL の治療成績は STI571 (グリベック) の出現により安全に造血幹細胞移植が施行することが可能になることにより飛躍的に向上する予感がある。臨床試験として保険未収載のグリベックの使用が可能となった JALSG ALL202 プロトコールへの期待はきわめて大きい。ALL 第一寛解期の移植の適応に関しては常に議論

となるところだが、臨床的特徴による予後因子のみならず MRD を指標とした予後推測から適切な移植の適応の決定を前方向的に行うことにより治療成績の向上はある程度期待できる。

さらに今後、DNA chip による発現プロファイリング等により、腫瘍細胞自体の生物学的(遺伝子学的)特性が予後因子となり得るか網羅的・系統的に検討され明らかになると考えられる。

成人 ALL の治療戦略はゆったりとしかしダイナミックに変遷をとげつつある。

(図 1)





分担研究者 小林 幸夫 (国立がんセンター中央病院)

## 研究要旨

多施設共同臨床研究の質を向上させるためには科学的な手順を定める必要がある。今年度は、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の臨床試験研究プロトコルがこの点を踏まえて作成され、急性前骨髄球性白血病のプロトコルコンセプトが決定された。いずれも、新規薬剤・用法が含まれており、有用性が示されれば、あらたな標準療法となることが期待される。国際的なエビデンスを発信できるよう試験の質を保証するための枠組みを構築、臨床情報の適正な報告とデータ管理・監査を行う必要がある。共同研究グループ内の合意が得られたので監査を行うことを決定し、監査マニュアルを作成した。各施設あたり3年に一度、プロトコル治療の実施状況を診療録の直接閲覧をも含めて行われる。

### A. 研究目的

成人白血病研究グループ(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。

### B. 研究方法

プロトコルコンセプトの決定、集積可能数を勘案した必要症例数の見積り新規プロトコルの作成に参画した。各施設のプロトコル審査あるいは倫理委員会の設置状況、対応状況をアンケート調査し、不十分な施設にはGCP対応化を促した。JALSG内に監査委員会を設置し、監査マニュアルを作成し、監査体制を整えた。

#### (倫理面に対する配慮)

プロトコルはがんセンター中央病院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対応の状況を確認する。

### C. 研究結果

#### 【プロトコルの検討】

#### 【Ph-ALL】

STI571はフィラデルフィア陽性白血病で活性化しているabl遺伝子の阻害剤である。慢性骨髄性白血

病では保険承認が得られ、広く使用されるようになった。しかしながらPh-ALLのみを対象とした臨床試験はなされなかったため、保険適応承認されていない。JALSGでは未治療のPh-ALL症例に対して、スイスNovartis社より供与を受けて使用することを考え、既存薬との併用療法のプロトコルを作成した。

既存の薬剤であるvincristin, doxorubicin, prednisoloneと組み合わせたが、薬剤の相互作用が不明であることを勘案して、異時併用療法とした。プロトコル研究の中止基準を定めてあり、最初の段階で慎重に毒性を確認し、後半で効果を評価する第2相試験の設定である。規制当局との関連では、医師主導の適応拡大の試験としても使用可能な方向で対応する。

#### 【フィラデルフィア陰性急性リンパ性白血病】

フィラデルフィア陰性の急性リンパ性白血病では近年使用可能となったのは大量ara-C療法である。また、小児白血病プロトコルで治療されたいわゆるyoung adultの治療成績が成人プロトコルでのそれより良好であることが報告されてきている。そこで、今回のプロトコルではこの2点を考慮して、年齢別に二つのプロトコルを作成した。

25歳未満の急性リンパ性白血病では成人では始めて高用量methotrexateが導入された。多施設共同研究に先だって少数施設で先行研究され、安全

性を確認した後に開始された。

25歳以上では anthracyclin の用量を上げ、強化療法で大量 methotrexate および高用量 ara-C を加えた点が従来のプロトコールとの違いである。

これらの新規プロトコールは第 2 相試験であり、primary endpoint は従来の JALSG プロトコール (ALL-97) の結果を historical control に置いた無病生存率である。

#### 【急性前骨髄性白血病】

急性前骨髄性白血病では retinoic acid の導入により白血球数が少ないいわゆる予後良好群では 80% が長期生存するので治療研究の目標は毒性の軽減を目指した抗腫瘍剤の減量など縮小治療の開発であるのに対し、一方で白血球が途中で増加してくる群では予後不良での治療成績の改善が必要である。そのため、後者に対し抗腫瘍剤を早期に併用することとするあらたなプロトコールのコンセプトが決定された。さらに本邦で開発されたあらたな retinoic acid の誘導体の効果を確認するために従来の retinoic acid (tretinoin) との無作為比較試験を行うこととした。規制当局との関連では市販後臨床試験として対応可能である。

#### 【監査の実施準備】

これらのプロトコールには、新規薬剤・用法が含まれており、有用性が示されれば、あらたな標準療法となることが期待される。エビデンスとして国際的に発信していくためには試験の質が保たなければならない。そのためには、情報の適正な管理、具体的には、監査などにより、施設の quality が保たれていることを確認しておく必要があり、また、倫理的な試験であるためには各施設が GCP 対応であることが望ましい。GCP 対応の要点は基準を満たした IRB が存在するかどうか、厳密な Informed consent(IC)、明確な管理システム (モニタリングと監査) の存在などである。

現時点で、これらに JALSG 参加施設が対応しているかどうかをしるためにアンケート調査を行なった (厚生労働省がん研究助成金、成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関

する研究班による)。

全 198 施設中 111 施設の回答を得たが、旧 GCP での治験を 79 施設で行なっており、うち、24 施設で審査機構による監査を受けていた。新 GCP での治験も 74 施設で行なわれており、16 施設で監査を受けた経験を有していた。IRB 設置施設は 97 施設あった。稟議がない施設が 68 施設、外部委員が含まれる施設が 84、医学薬学以外の委員が含まれる施設が 85、施設長の意見が反映しないような施設が 65 施設であった。IRB は文書同意が義務付けられている施設が 76 施設であり、本人同意が義務付けられている施設が 50、病名告知が義務付けされているのが 45、無作為試験であることの説明が要求されるのが 58 であった。

監査に賛成の施設は 70 を数えた。反対意見はおもに、具体的に行なう場合のマンパワーの問題、参加施設が限られてしまう懸念が表明された。しかしながら、多くの施設では施設監査は十分に可能と判断し、相互に行なう方向でグループ内の合意を得た。そこで監査委員会と JALSG 監査マニュアルを策定した。

監査委員会の目的は JALSG の臨床試験結果の信頼性、および、試験の倫理性を確保し、試験の質を向上させることとした。対象施設は JALSG に参加するすべての施設とし、すべての施設は原資料直接閲覧による監査を受け入れることとした。直接閲覧が明記されていない臨床試験では間接閲覧を行なう。

監査委員会発足後のすべての JALSG の臨床試験プロトコールには資料閲覧による監査が実施されることが記載されることとなった。監査頻度は 3 年に 1 度程度とし、複数の臨床試験に対して実施されることとした。監査対象医療機関への通知は、実施予定日、予定時間、予定プロトコール、予定症例、監査実施者について行い、診療録、IRB、説明同意文書の準備を求める。

監査は全症例を対象とはせず、登録症例から抽出して行う。監査対象試験および症例の選定はデータマネージメントセンターが作成する対象施設の登

録症例一覧をもとに監査委員会が行う。受入施設では、監査受け入れ施設は通知されたすべての資料を準備する。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。

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する。監査は直接閲覧の可能性が説明と同意文書に記載されている場合は直接閲覧を行う。説明と同意文書に記載されていない場合は間接閲覧を行う。

監査項目は監査記録用紙に従い以下の項目である。

施設に対しては、IRB 承認の書類による確認を求め、各症例にしては、患者同意、同意書の有無、本人署名、医師署名、同意日の確認する。症例の適格性を診断報告書、年齢、PS、臨床検査値、測定日、既往歴で確認し、治療に関しては、治療開始日、治療強度、有害事象の有無を確認する。

監査の結果は監査委員会で報告され、当該施設の監査担当者より 5 段階評価を行うこととした。

#### D. 考察

##### 【問題点】

プロトコール作成過程で判明した共通の問題点は以下の 2 点である。第 1 点は、層別化が細かくなされるに至り、症例数設定の問題から比較試験が設定しにくくなってきている点である。この解決法は従来の参加施設を増やして登録数を増やす方法では克服不可能となっており、これ以上の細分化は行わないことと国際的な臨床研究グループに参加することが考えられる。

第 2 点は白血病では寛解と強化・維持療法の両方で比較をする 2x2 試験の希望が多かった点である。このデザインは直観的には理解しやすく寛解導入療法と維持療法とが独立に生存率に寄与するのであれば最小数の症例数で一挙に結論が導きだされる。しかし交互作用がある場合には結論が得られないことがあり、米国 South West Oncology Group を始めとして批判があるのは周知の事実である。今

回の第 3 相試験のプロトコールでは primary endpoint を重視した単純な比較試験とし、2x2 試験は見送られた。

##### 【施設監査】

希少疾患である造血器腫瘍治療での新規薬剤の導入は今まではきわめて困難であった。すなわち、製薬企業が市場性などの点で希望しないこと多いため研究者側が自主的に行なわざるを得なかった。又、有効性が確認された場合でも、保険適応承認を得るための方法がなかった。これらの状況は、この数年で急速に変わり、医師主導の臨床治験を始めとして保険承認も可能となってきた。

ただし、規制当局へ承認を求めるための資料とする場合にはデータの質が保証され、また、各施設が GCP 対応となっていることも必要である。そのため、監査の必要性を説いた結果、共同研究グループ内での合意が得られたので監査を行うことを決定した。監査委員会と監査マニュアルが作成され、今後 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体制となり JALSG の臨床試験プロトコールには資料閲覧による監査が実施されることが記載される。

監査を行う場合にはデータのモニタリングが確実にされていることが必要であるので、AML97 プロトコールをモデルケースとして取り上げ、データ固定が終了され次第、順次開始される。

将来的には監査の結果により施設の変更取り消しも行われることがありえよう。

#### E. 結論

急性リンパ性白血病のプロトコール作成に加わった。新規分子標的薬を併用するフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph-ALL)に対する第 2 相試験と、25 歳未満の陰性例に対する第 2 相試験および 25 歳以上の陰性例に対する第 3 相試験の計 3 種類である。急性前骨髄性白血病に対する第 3 相試験もプロトコールコンセプトを決定した。

JALSG 参加施設にアンケート調査を実施し、監

査を行なう方向での合意を得たことを受け、監査マニュアルを策定した。監査がされていることはGCP対応の条件でもあり、平成15年から開始される医師主導の臨床試験にJALSGが対応することを計るものである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Taketani T, Kobayashi Y. The chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in acute myeloid leukemia results in fusion of the NUP98 gene with a HOXA cluster gene, HOXA13, but not HOXA9. *Genes, Chromosomes & Cancer* 34: 437-443, 2002.

Igarashi T, Kobayashi Y. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with Rituximab (Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody): a Japanese Phase II study. *Annals of Oncology* 13: 928-943, 2002.

Kanda Y, Kobayashi Y. Impact of stem cell source and conditioning regimen on erythrocyte recovery kinetics after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from an ABO-incompatible donor. *Brit J Haematol* 118: 128-131, 2002.

Tanaka M, Kobayashi Y. A graft-versus-tumor effect in a patient with ependyoma treated with allogeneic bone marrow transplantation for etoposide-related secondary leukemia - Case report. *Journal of Neurosurgery* 97: 474-476, 2002.

Saito T, Kobayashi Y. Gamma/delta T-cell neoplasms. Clinicopathological study of 11 cases.

*Annals of Oncology* 13: 1792-1798, 2002.

Kataoka I, Kobayashi Y. Enteropathy-type T-cell lymphoma showing repeated small bowel rupture and refractoriness to chemotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 32: 546-549, 2002.

##### 2. 学会発表

Igarashi T, Kobayashi Y. Phase II and pharmacokinetic study of rituximab with eight weekly infusions in relapsed aggressive B-NHL. *Proc ASCO* 21: 286a, 2002

小林幸夫他. 急性骨髄性白血病(AML)患者に対するCMA-676の第1/2相臨床試験-第1相試験部分の報告. *Jpn J Cancer Res* 93(Suppl): 432, 2002.

小椋美知則, 小林幸夫他. 進行期ホジキンリンパ腫(HL)の体するABV療法と後照射併用のJCOG-LSGによる臨床第2相試験(JCOG9705). *Jpn J Cancer Res* 93(Suppl): 172, 2002.

飛内賢正, 小林幸夫他. 再発. 再燃 aggressive Bリンパ腫に対する, キメラ型抗体 CD20 抗体 rituximab の臨床第 II 相試験と薬物動態の検討. *Jpn J Cancer Res* 93(Suppl): 172, 2002.

竹下明裕, 小林幸夫他. 成人急性リンパ性白血病(ALL)における多剤薬剤耐性因子発現量の前方向性研究. *Jpn J Cancer Res* 93(Suppl): 147, 2002.

小椋美知則, 小林幸夫他. STI571 (Imatinib)のPhiladelphia 染色体陽性移行期, 急性期慢性骨髄性白血病患者に対する臨床第1相試験の成績. *臨床血液* 43: 222, 2002.

五十嵐忠彦, 小林幸夫他. 再発再燃 aggressive Bリンパ腫に対するキメラ型 CD20 抗体 rituximab の臨床第2相試験. *臨床血液* 43:104, 2002.

小林幸夫. 転座型低悪性度リンパ腫. 日本癌治療学会誌 37: 243, 2002.

小林幸夫. 急性骨髄性白血病に対する抗体療法. 日本癌治療学会誌 37: 245, 2002.

## 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 金丸 昭久(近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科)

### 研究要旨

難治性急性白血病の一群であるハイリスク MDS および MDS から移行した AML(MDS-AML)の標準的治療法の確立を目指し、イダルシン(IDR)+シタラビン(Ara-C)併用と CA 療法による寛解導入療法の無作為割付方式による比較検討を行う。さらに一次登録として全症例を連続的に登録し上記疾患群の背景や現状の全体像を把握する。

### A. 研究目的

ハイリスク MDS および MDS から移行の急性白血病(MDS-AML)に対して、AML 定型例に準ずる寛解導入療法としての IDR+ Ara-C と、比較的緩和な療法である CA 療法とを無作為に割り当て、寛解率の比較を主目的にして、寛解導入療法だけの違いが寛解期間、無病生存率、全生存率に影響するのか、また早期死亡率などを両群で比較検討する。解析は intention-to-treat で行うが、実際にどの程度指定された治療法が実施されたかを両群で比較すると同時に、実施できなかった場合の要因を明確にする。将来、intensive か mild な治療法のどちらかを選択するかをどのような基準をもとに、判別できるか、判別するにはどのような具体的なパラメーターが重要かを明らかにするための手がかりを得ること。また、一次調査によってハイリスク MDS の本治療対象外症例も含めた全体像を把握することも目的とする。

### B. 研究方法

#### (対象症例)

15 歳以上の、IPSS で高リスクに区分される RAEB および RAEB-t、MDS-AML と診断された症例で、PS が 0 から 2 で、主要臓器の機能が十分保持されている、インフォームド・コンセントが得られている未治療の症例を対象とする。

#### (症例の登録)

登録の方法は 15 歳以上のハイリスク MDS および MDS-AML 全症例を連続的に一次登録する。一次登録した症例の中で、除外条件に抵触しない全症例に対して、インフォームド・コンセントが得られたら、直ちに治

療研究として、二次登録する。登録方法はインターネットあるいは所定の用紙での Fax で行う。事務局では、定められた振り分け方法に従って、寛解導入療法を A 法(IDR+Ara-C)か B 法(CA 療法)に割付を行い、施設へ連絡する。

#### (治療方法)

##### 1. 寛解導入療法

###### A 治療法(IDR+Ara-C)

Ara-C (100mg/m<sup>2</sup>)を 7 日間持続点滴投与および IDR (12mg/m<sup>2</sup>)を 3 日間点滴投与する。ただし、①年齢(≥60)②骨髄低形成③PS の 3 つのリスクファクターによる減量計画を実施する。

###### B 治療法(CA 療法)

Ara-C (10mg/m<sup>2</sup>)を 12 時間毎に 14 日間皮下注および ACR (14mg/m<sup>2</sup>)を 4 日間点滴投与する。

##### 2. 地固め療法

A 群および B 群ともに以下のプロトコルを行う。A 群で減量を行った症例は、地固め療法でも同様に、減量を行う。

###### <地固め 1 コース>

Ara-C (200mg/m<sup>2</sup>)を 5 日間持続点滴投与および MIT(7mg/m<sup>2</sup>)を 3 日間点滴投与する。

###### <地固め 2 コース>

BHAC (200mg/m<sup>2</sup>)を 7 日間点滴投与、ETP(100mg/m<sup>2</sup>)を 5 日間点滴投与、DNR(50mg/m<sup>2</sup>)を 3 日間点滴投与および 6MP(70mg/m<sup>2</sup>)を 7 日間経口投与する。

###### <地固め 3 コース>

BHAC (200mg/m<sup>2</sup>)を 7 日間点滴投与、ACR(14mg/m<sup>2</sup>)を 7 日間点滴投与する。

### 3. 維持強化療法

維持強化療法は6コースからなり、2ヶ月毎に実施する。A群で減量を行った症例は、維持強化療法でも同様に、減量を行う。

<維持強化1コース>

BHAC (170mg/m<sup>2</sup>)を5日間点滴投与、DNR(30mg/m<sup>2</sup>)を2日間点滴投与および6MP(70mg/m<sup>2</sup>)を7日間経口投与する。

<維持強化2コース>

BHAC (170mg/m<sup>2</sup>)を5日間点滴投与およびMIT(5mg/m<sup>2</sup>)を2日間経口投与する。

<維持強化3コース>

BHAC (170mg/m<sup>2</sup>)を5日間点滴投与、ETP(80mg/m<sup>2</sup>)を3日間点滴投与およびVDS(2mg/m<sup>2</sup>)を2日間点滴投与する。

<維持強化4コース>

BHAC (170mg/m<sup>2</sup>)を5日間点滴投与、ACR(14mg/m<sup>2</sup>)を4日間点滴投与および6MP(70mg/m<sup>2</sup>)を7日間経口投与する。

<維持強化5コース>

BHAC (170mg/m<sup>2</sup>)を5日間点滴投与、DNR(30mg/m<sup>2</sup>)を2日間点滴投与および6MP(70mg/m<sup>2</sup>)を7日間経口投与する。

<維持強化6コース>

BHAC (170mg/m<sup>2</sup>)を5日間点滴投与、ETP(80mg/m<sup>2</sup>)を3日間点滴投与およびVDS(2mg/m<sup>2</sup>)を2日間点滴投与する。

### 4. 支持療法

- 1)治療前から消化管滅菌をはかる
- 2)監視培養を行い、適切な抗生物質投与を行うが、有効で無い場合は、抗真菌剤の投与も考慮する。
- 3)治療中は中心静脈下にルートをとり、十分な補液と利尿を確保する。
- 4)頻回の血小板および赤血球輸血には放射線照射を行い、かつ白血球除去フィルターを用いる。
- 5)化学療法後に好中球減少を来し、感染症を合併した場合、G-CSFを用いる。但し、芽球が増加すれば、中止する。

(検査・観察項目)

#### 1. 治療前の検査項目

・末梢血検査(白血球数、白血球分画、赤血球数、

Hb、Ht、血小板数、網赤血球数)

- ・生化学検査
- ・凝固検査
- ・血清学的検査(CRP、各種感染症、IgG、A、M)
- ・骨髄検査、骨髄染色体検査
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status(ECOG)

#### 2. 治療中および治療後の観察項目

- ・NCI毒性の判定基準各項
  - ・治療前の検査および観察項目
- #### 3. FAB分類のcentral review
- #### 4. 特殊検査

p糖蛋白、WT-1定量による微小残存白血病細胞の検出

(効果判定)

#### 1. 効果判定基準

JALSG効果判定基準に従い、同時にCR durationも算定する。

#### 2. 副作用判定基準

NCI共通毒性基準を用いて、評価する。NCI毒性基準項目にない有害事象は担当医の判断でgradingを行う。

(評価)

#### 1. 解析方法

primary endpointはIDR+Ara-C群とCA群において、完全寛解率を比較する。

secondary endpointは、両群間で、それぞれ寛解持続期間、DFS、早期死亡率、overall survival、WT-1定量値、p糖蛋白の有無と寛解率、生存期間との関連を比較する。一次登録された症例の中でどの程度の症例が二次登録されたかを検討する。

#### 2. 統計学的検討

IDR+Ara-C群とCA群との比較検討を行う。1年DFSをIDR+Ara-C群60%、CA群40%とすると必要症例数は一群97例となる。(α=0.05、1-β=0.8)従って不適格例を考慮して必要症例数は200例とする。寛解率・寛解持続期間・無病生存率・生存率・再発率についても検討する。これらはいずれも

intention-to-treat 解析において解析する。なお、寛解導入療法においては、中間解析を行う。両群間に有意差をもって差が生じた場合、研究代表者は比較試験の中止を勧告する。

### 3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は 200 例とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

(倫理面への配慮)

本プロトコルは、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 年南アフリカ、サマセット・ウェスト各世界医師会総会にて改訂）の精神に基づいて実施する。実施に当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ことが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

### C. 研究結果

現在まで、100 例の登録があった。病型別に見ると、RAEB が 17 例、RAEB-t が 46 例、MDS-AML が 37 例である。治療群別では A(IDR+Ara-C)群が 23 例、B(Ara-C+ACR)群が 53 例、一次登録が 22 例そして不明が 2 例である。目標症例数は 300 例であるため、今後の症例集積に尽力する。予定症例数に達した後に、詳細な結果を報告する。

### D. 考察

### E. 結論

本年度末の時点で、登録症例数 99 例で、現在も症例登録は進んでいる。予定症例数達成後に報告する予定である。

### F. 健康危機情報

現在まで 3 例の有害事象の報告があるが、寛解導入療法中に感染症を合併した報告が中心である。今のところ、プロトコルを大きく修正すべき報告はない。

### G. 研究発表

予定症例数達成後に、論文発表、学会発表を行う予定である。



分担研究者 脇田 充史 (名古屋市立大学)

## 研究要旨

高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的治療法を確立するために高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML200) を実施する。あわせて本臨床研究の背景となる白血病症例等の調査を行い、本研究の質の向上を目指す。

### A. 研究目的

高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的な治療法を確立し治療成績の向上を目的として高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML200) を実施する。現時点で標準的治療法がない満 65 歳以上の高齢者急性骨髄性白血病に対する至適治療法を開発することを目的とする。また、わが国における白血病と骨髄異形成症候群の現状を調査するためにアンケート調査を行い、さらに JALSG プロトコールに登録されなかった症例の背景を解析することにより JALSG プロトコールの臨床試験としての質を高めることを目的とする。

### B. 研究方法

GML200 プロトコールでは、新たに診断された満 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病を対象としており治療研究に適格な症例に対しては寛解導入療法の無作為比較を行う。寛解導入療法はスケジュールに従って規定された量の抗がん剤を投与する set 療法と治療反応性に応じて抗がん剤の投与日数を調節する individualized 療法に割り付けられる。また、完全寛解に到達した場合には ubenimex の投与群と非投与群に再度割り付けられ、高齢者における ubenimex の有用性を検証する。このプロトコールでは高齢者において傷害されていることが多い大脳高次機能を調査し予後の指標となりうるかどうかを検討するために mini mental state examination (MMSE) および改訂長谷川式 (HDS-R) による評価を治療前に行うことにしている、また白血病に対する治療効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL) の評価も複数のポイントにお

いて行うことになっている。治療研究に不適合となった症例は調査研究として登録を行い高齢者白血病全体の背景を検討し治療研究の適格判断の妥当性について考察する。

治療研究と調査研究のいずれかに登録することによって、新たに発生した高齢者急性骨髄性白血病の全例を把握できると考えていた、以前にわれわれが JALSG 参加施設を対象に 1994-1999 年の間について調査を行った結果から予測した登録症例数は年間約 200 例であったのに対して、実際に登録された症例数は予測症例の半数くらいにとどまっていた。そこで、わが国における高齢者急性白血病の状況をより正確に把握するとともに JALSG 参加施設だけでなく日本血液学会認定研修施設も含めた施設を対象として、補足調査を行いわが国の急性白血病および骨髄異形成症候群 (MDS) の症例数を調査を行うことにした。平成 12 年度は各施設に対して 1 年間に発生した症例数の調査を行い、平成 13 年度に発生した症例についてはさらに症例の性別、年齢、病型および施設内で識別できる ID を調査項目とした。

(倫理面への配慮)

プロトコールに実施する際には患者本人に対して説明を行い文書による同意を得て行うこととしている。補足調査においては個人を識別できる情報は含まない範囲での調査としている。

### C. 研究結果

GML200 プロトコールは 2000 年 4 月から登録を開始しており、これまでに全登録症例数は 230 例に達している。治療研究である無作為割付によって寛

解導入療法を set 療法と individualized 療法に割り付けられている登録症例は 112 例である。急性白血病および骨髄異形成症候群に対する補足調査は、平成 12 年度の調査では対象施設の約 60% から 2027 例の急性骨髄性白血病症例が報告され、このうち 65 歳以上の症例は 781 例 (38.5%) であった。JALSG 関連施設の症例は 348 例で、同じ期間に高齢者プロトコールに登録された症例は 154 例 (44%) であった。平成 13 年度の調査では、回答施設は 192 施設 (36.0%) で、報告された急性骨髄性白血病症例数は 1150 例、65 歳以上の症例は 500 例 (43.4%) であった。平成 13 年 - 14 年度の調査では骨髄異形成症候群の調査も行っているが、骨髄異形成症候群の症例数は急性骨髄性白血病とほぼ同数であることと、高齢者においては特に骨髄異形成症候群の割合が極めて高いことがわかった。

#### D. 考察

成人急性骨髄性白血病に対する化学療法は近年大きな進歩を遂げており、成人で 80% 程度の完全寛解率が報告されている。一方、高齢者の治療成績においても AML87 で完全寛解率 65%、AML89 では 69%、AML92 では 70.5% と比較的良い成績が得られている。65 歳以上の高齢者では治癒を目指した最善の治療法は化学療法であるが、高齢者急性白血病に対する化学療法は今日でも確立した標準的治療法がなく治療成績は改善していないのが現状である。高齢者に対して成人の標準的治療法から 50% あるいは 75% に減量して治療を試みた報告では完全寛解率は薬剤を減量しない標準療法の方が高いものの、生存率では有意差はなく減量した治療が高齢者で必ずしも成功しないことを示している。標準療法に対して Low dose Ara-C などの弱い寛解導入療法を比較した試験でも完全寛解率は標準量の治療法で有意に高いが早期死亡が多く全生存率では有意差が認められなかった。これらの結果から、高齢者においては成人と同様の強力な寛解導入療法により一定の完全寛解率が得られるものの成人に比して一般に低く、また治療を弱くした場合にも生存率でみる限りは治療成績の向上が期待できない

と考えられる。高齢者急性骨髄性白血病には細胞生物学的に治療抵抗性の症例が多く含まれることや臓器予備能が低く予後不良な症例が含まれるなどの多様性があり、成人の標準量を単純に減量しても治療成績の向上につながらないことが考えられる。AML95 までの治療で、わが国の標準となっていた Individualized 療法による寛解導入療法を取り入れることにより多様性のある高齢者急性骨髄性白血病の治療成績を向上させることをめざして比較治療試験を計画した。また、高齢者においては大脳高次機能がしばしば障害されておりまた白血病に対する治療成績が若年成人に比べて悪いことを考慮すると治療効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL) の評価も重要である。このような観点から登録された症例に対しては mini mental state examination (MMSE) および改訂長谷川式 (HDS-R) による大脳高次機能の評価と QOL の調査をあわせて行うこととした。完全寛解後療法は再発を減らし生存期間を延長するためには重要な治療であるが、成人に対する寛解後療法として欧米では主として短期集中型の強力な地固め療法が行われている。わが国では AML87 で維持・強化療法の期間の差が検討されており、維持・強化療法 12 コース施行群の無病生存率は 4 コース施行群より有意に良好であったが、高齢者には長期間にわたり化学療法を繰り返すことは治療に伴うリスクが極めて大きくなることが予測され本プロトコールでは短期間の地固め療法を行うことにした。一方、寛解後の免疫療法に関しては、AML89 で維持・強化療法が終了した時点で ubenimex による免疫療法の有効性を検討しているが、この結果では免疫療法の有効性は認められなかった。免疫療法の有用性は免疫能力が、より低下している高齢者では期待できないという報告もあり、50 歳以上の症例で寛解期間および生存期間の延長が認められている。今回対象とする 65 歳以上の症例についても免疫療法の有用性は期待できると考え完全寛解後に無作為化割付を行い ubenimex の有用性を検討することにした。本研究では高齢者急性骨髄性白血病に対して、標準量と想定した寛解導入療法とこれに対して response oriented に用量を individualized した治療法とによる無作為化比較試

験を行い、それぞれの治療群における完全寛解率、全生存率および無病生存率を比較検討をする。補足的に化学療法の完遂率、予後因子の解析も行う予定である。この試験では登録期間内に発生した 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病症例を全例登録することにより治療プロトコールに entry できなかった症例がどのような理由で除外されているかを明らかにしようとしている点も、この比較試験の重要な目的の一つである。本プロトコールは現在も進行中であり、目標症例に達した時点で詳細な解析を行う予定である。

#### E. 結論

高齢者急性骨髄性白血病に対する無作為比較試験および全症例の登録を前提とした調査研究を実施し、さらにこの登録からも漏れている症例を把握するために、わが国の高齢者白血病の補足調査を行い高齢者白血病集団の背景と適格性の検証が可能となると考えられる。

#### F. 健康危惧情報

高齢者急性骨髄性白血病の内外の治療研究においては 10-30%の早期死亡が報告されている。本プロトコールにおいても寛解導入時の死亡例がこの範囲で発生すると予測している。これまでに報告されている予期せぬ早期治療関連死亡は 2 例にとどまっている。

#### G. 研究発表

1) Tsuboi K, Wakita A. Lymphoid blastic crisis of chronic myelogenous leukaemia with inv(16)(p13;q22). *Leuk Res.* 26(8):771-774, 2002.

2) Tsuboi K, Wakita A. Lineage conversion

from acute lymphoblastic leukemia to acute myeloid leukemia on rearrangement of the IgH gene in a patient with Down syndrome. *Int J Hematol.* 76(1): 69-73, 2002.

3) Ishiyama K, Wakita A. Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 117(3): 747-750, 2002.

4) Okajima K, Wakita A. Male siblings with dyserythropoiesis, microcephaly and intrauterine growth retardation. *Clin Dysmorphol.* 11(2): 107-1011, 2002.

5) Mizuno H, Wakita A. Superior efficacy of MMCP regimen compared with VMCP and MMPP regimens in the treatment of multiple myeloma. *Intern Med.* 41(4): 290-294, 2002.

6) Sanda T, Wakita A. Successful treatment of nasal T-cell lymphoma with a combination of local irradiation and high-dose chemotherapy. *Int J Hematol.* 75(2): 195-200, 2002.

7) Kato M, Wakita A. Superior mesenteric venous thrombosis associated with a familial missense mutation (Pro626Leu) in the SHBG-like domain of the protein S molecule. *Int J Hematol.* 75(1): 100-103, 2002.

# 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 14 年度