

## 2 試験の目的

成人の初発無治療の急性前骨髄球性白血病(APL)に対する Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の治療プロトコール APL204 の有効性と安全性を検討する。Primary endpoint は、次の1)である。

- 1) 15歳以上70歳以下の成人初発 APL 症例に対し、地固め療法終了時の PML/RAR $\alpha$ に関する real time RT-PCR による MRD 測定で  $10^2$  コピー/ $\mu$ gRNA 未満の症例を対象に、維持療法において ATRA 療法と新規レチノイドの Am80 療法に関して前方向的無作為比較試験を行う。維持療法期間での血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする Relapse Free Survival (RFS) を primary endpoint とする。ATRA 療法群に比して Am80 療法群の EFS の改善を解析する。
- 2) 寛解導入療法では、初診時白血球数および APL 細胞数による層別化治療を行う。この方法は APL97 で優れた成績が得られており、APL204 では寛解導入における IDA と Ara-C の投与量の再検討をおこなう。また地固め療法における VP-16 の省略および Ara-C の投与量の再検討をおこない、治療成績の改善をめざす。

## 3 試験対象集団

15歳以上70歳以下の未治療 APL 症例。

## 4 試験デザイン

本試験は多施設共同臨床第 III 相試験である。維持療法における、ATRA 療法並びに新規レチノイド Am80 療法に関して、血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする RFS を primary endpoint とする前方向的無作為比較試験を行う。

### 4.1 寛解導入療法

初診時の WBC 数および APL 細胞数により治療の層別化を行う。

**A 群** WBC $<3000/\mu$ l かつ APL $<1000/\mu$ l の場合

ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/day po 分3

**B 群**  $3000/\mu$ l $\leq$ WBC $<10000/\mu$ l または APL $\geq 1000/\mu$ l の場合

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/day po 分3

IDA 12 mg/m<sup>2</sup> 30min. div day 1,2

Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> 24hr. div day 1,2,3,4,5

**C 群** WBC $\geq 10000/\mu$ l の場合

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/day po 分3

IDA 12 mg/m<sup>2</sup> 30min. div day 1,2,3

Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> 24hr. div day 1,2,3,4,5,6,7

**D 群** A 群、B 群、C 群で途中 APL $\geq$ 1000/ $\mu$ l の時 A 群では

IDA	12 mg/m <sup>2</sup>	30min. div	day 1,2,3
Ara-C	100 mg/m <sup>2</sup>	24hr. div	day 1,2,3,4,5,6,7

B 群では

IDA	12 mg/m <sup>2</sup>	30min. div	day 1
Ara-C	100 mg/m <sup>2</sup>	24hr. div	day 1,2

C 群では

IDA	12 mg/m <sup>2</sup>	30min. div	day 1
-----	----------------------	------------	-------

の追加治療を行う。

#### 4.2 地固め療法

A 群、B 群、C 群、D 群に共通である。

##### 第1コース(C1)

MIT	7 mg/m <sup>2</sup>	30min. div	day1,2,3
Ara-C	200 mg/m <sup>2</sup>	24hr. div	day1,2,3,4,5

##### 第2コース(C2)

DNR	50 mg/m <sup>2</sup>	30min. div	day1,2,3
Ara-C	200 mg/m <sup>2</sup>	24hr. div	day1,2,3,4,5

##### 第3コース(C3)

IDA	12 mg/m <sup>2</sup>	30min. div	day1,2,3
Ara-C	140 mg/m <sup>2</sup>	24hr. div	day1,2,3,4,5

#### 4.3 維持療法

ATRA と Am80 の前方向的無作為比較試験を行う。両薬剤共に 2 週間投与、2 週間休薬とする（これを 1 ヶ月とする）。その後さらに 2 ヶ月休薬とし、計 3 ヶ月を 1 コースとする。この治療を計 8 コース、2 年間実施する。

**ATRA 群** 45 mg/m<sup>2</sup>/day po 分3 day1~14

**Am80 群** 6 mg/m<sup>2</sup>/day po 分2 day1~14

### 5 評価項目

#### 5.1 主要評価項目 (primary endpoint)

JALSG APL204 による維持療法において、ATRA 療法群と Am80 療法群の血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする RFS を primary endpoint とする。

## 5.2 副次的評価項目

- 1) A群、B群、C群、D群における、完全寛解率(complete remission rate:CR rate)と、event free survival(EFS)、全生存率(overall survival:OS)を算出する。
- 2) 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

## 6 目標被験者数

登録症例数は300例、維持療法でのrandomizationは、各群120例の計240例を目標とする。

## 7 試験期間

- 1) 症例登録期間：2004年4月から2008年3月まで。APL204が目標登録症例数に到達次第試験終了とする。
- 2) 観察期間：最終登録例の治療終了より2年間
- 3) 研究期間：症例登録期間に観察期間を加えた期間

## 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、随外再発を確認する。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、JCOG版第2版(NCI-CTC ver.2.0, 1999)の副作用判定基準に従い評価を行い、重症度はGrad 0~4に分類する。

## JALSG CML202

## -Lymphoid Crisis

## 成人慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化プロトコール

「慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化における Imatinib-Hyper-CVAD/ MTX, Ara-C  
の有効性・安全性に関する研究計画書」

## 1. 目的

本試験では Phase I / II Study として Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例 (CML-LyBC) を対象とした imatinib 併用化学療法の有効性及び安全性を検討する。主要目的は imatinib と化学療法の併用による慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化に対する抗腫瘍効果の有無を検討することにある。Primary endpoint は imatinib-hyper-CVAD/MTX, AraC を 8 コース行った時点での安全性とする。Secondary endpoint は血液学的効果 (CHR, marrow CR, return to chronic phase) および細胞遺伝学的効果、生存率とする。

## 2. 対象患者

## 対象症例

## 2-1. 適格規準

- 2-1-1 Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例末梢血または骨髄における芽球 $\geq$ 30%、慢性期治療として imatinib 以外にも interferon、hydroxyurea 等の使用症例を含む。
- 2-1-2 PS (ECOG) 0~2 の症例
- 2-1-3 主要臓器の機能が保たれている症例、T-Bil $\leq$ 2.0 mg/dl, AST, ALT $\leq$ 正常値上限の 3 倍、および creatinine $\leq$ 2.0 mg/dl
- 2-1-4 年齢：15 歳以上 69 歳以下
- 2-1-5 本研究に参加することを同意する患者

## 2-2 除外基準

- 2-2-1 Glivec の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2-2-2 妊婦又は妊娠している可能性がある婦人
- 2-2-3 同種骨髄移植をすでに予定している (ドナーが確定している) 患者
- 2-2-4 肝硬変症の患者
- 2-2-5 腎不全症の患者
- 2-2-6 HBs 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性の患者
- 2-2-7 統合失調症などの重症の精神障害のある症例

## 造血幹細胞移植の適応について

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。

## 3. 治療計画

- a) VP 療法 (第 1 週~4 週)

VCR (1.3 mg/m <sup>2</sup> ; max 2mg)	day1、day8、day15、day 21
PSL (40mg/m <sup>2</sup> )	day1-21

VP 療法にて血液学的効果が見られない場合でも Day28 に骨髄穿刺を行い、有核細胞数 5 万以上であれば b) Imatinib- Hyper-CVAD に移行する。有核細胞数 5 万以下の場合は、可能であれば再度骨髄穿刺を行い有核細胞数 5 万以上になった時点で b) に移行する。再度骨髄穿刺を行えない場合は白血球数 3000/μl 以上になった時点で b) に移行する。

b) Imatinib- Hyper-CVAD (第 5 週～9 週)

CPM(300 mg/ m <sup>2</sup> x 2/day)	day 1- 3
ADR(50 mg/m <sup>2</sup> )	day 4
VCR(1.3 mg/m <sup>2</sup> )(max 2mg)	day4, 11
Dexa(40 mg/body)	day 1-4, 11-14
imatinib mesylate(600 mg/body)	day 1-14
MTX15 mg+Ara-C 40 mg+Dexa 4 mg/body)	髄注 day 29

c) MTX, Ara-C (第 10 週～13 週)

MTX (1g/m <sup>2</sup> 24hr div)	day1
Ara-C(2 g/m <sup>2</sup> 3hr div, 12q)	day2&3
mPSL(50 mg/body iv, 12q)	day1-3

以上、b)&c) imatinib-Hyper-CVAD/MTX, Ara-C を 1 コース行い、造血幹細胞移植の不適応症例については b)&c) imatinib-Hyper-CVAD/MTX, Ara-C をさらに 7 コース行う。その場合、MTX、AraC 開始後、第 5 週目より b) imatinib- Hyper-CVAD を行う。7.1. の治療開始基準に満たない場合は延期する。

d) 維持VP療法

VCR(1.3 mg/m <sup>2</sup> )(max 2mg)	day 1
PSL(40mg/m <sup>2</sup> )	day 1-4
imatinib mesylate600mg/body	daily

月に一度の割合で施行する。

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可及的すみやかに SCT を行う。

4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：20 例

症例登録期間：2004 年 4 月から 3 年間

追跡期間:登録終了後 2 年 (総研究期間 5 年間)

# 平成 15 年度分担研究報告

## データマネージメントと病型の中央診断

分担研究者 朝長 万左男

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

分子医療部門分子治療研究分野)

分担研究者 本田 純久

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

放射線障害解析部門放射線疫学研究分野)

### 研究要旨

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)登録症例について病型の中央診断とデータマネージメントを実施した。病型中央診断は急性骨髄性白血病及び高危険度骨髄異形成症候群について行い、データマネージメントはすでに登録が終了しているAML97, APL97, ALL97プロトコール症例を対象として実施した。

#### A 研究目的

主に第三相試験によって標準的治療を決定していく多施設共同研究においては、その結果に基づくエビデンスを確立するために臨床試験の信頼性を確保するための方策が必須である。国内において成人白血病を対象とする最大の臨床試験グループであるJALSGは、これまでに多くの第三層多施設共同研究を実施し多くの実績を上げてきたが、更に質の高いエビデンスを作るためには臨床データの信頼性向上が必要と考えられる。そこで、これまでに症例登録が終了したJALSGプロトコールを対象にデータマネージメントを実施し、更に登録症例については病型中央診断を行った。

#### B 研究方法

##### (1) 病型中央診断

新たに発生しJALSGプロトコールの登録される症例について、各施設より未染末梢血スミア、骨髄スミア標本を郵送にて受け取り、当科にてメイギムザ染色、ペルオキシダーゼ染色、特異的及び非特異的エステラーゼ染色を行った。各標本は症例番号にて取り扱い、染色後はカバーガラスを掛け保存した。標本はJALSG中央診断小委員会メンバーによって検鏡され各例について中央診断が決定された。

##### (2) データマネージメント

朝長が分担した対象JALSGプロトコールはAML97、

APL97、ALL97の3プロトコールで、いずれもすでに登録が終了した臨床試験である。AML97は初発成人急性骨髄性白血病(急性前骨髄性白血病を除く)を、APL97は初発成人急性前骨髄性白血病を、ALL97は初発成人急性リンパ性白血病を対象としている。これらの臨床データはインターネットを通じて集められていたが、こうしたデータを対象としてデータマネージメントを実施するために全てのデータを紙面に印刷し、これを原本としてデータ確認作業を行うこととした。インターネットよりコンピューターに保存されたデータを、新たに作成した書式(データ打ち出しフォーム)に印刷した。AML97プロトコールにおいてはファイルメーカーを、APL97、ALL97プロトコールにおいてはアクセスプログラムを利用して打ち出しフォームを作成した。症例ごとにまとめた打ち出しフォームを施設に郵送し、施設において一例ごとにデータの確認・追加・訂正を行った。このフォームを回収後、中央でデータベース上のデータ追加・訂正を行った。

(倫理面への配慮)

症例の取り扱いはJALSG登録番号を用いて行い、患者氏名、住所など個人の特定に繋がるデータを取り扱うことは避けた。

#### C. 研究結果

### (1) 病型中央診断

AML97 プロトコール登録症例のうち 665 例で病型中央診断のための標本が集められた。このうちで M0 と診断されたのは 31 例、M1 は 111 例、M2 : 263 例、M4 : 151 例、M4Eo : 23 例、M5A : 19 例、M5B : 25 例、M6 : 17 例、M7 : 5 例であった。その他が 10 例で診断不能が 10 例であった。

また、AML97 では 236 例が、更に現在進行中の高齢者白血病治療プロトコールの GML200 では 164 例が、高危険度骨髄異形成症候群を対象とした化学療法プロトコールである MDS200 では 76 例が、初発成人急性骨髄性白血病臨床試験プロトコールの AML201 では 444 例の標本が中央診断に寄せられている。

### (2) データマネージメント

AML97 を対象としたデータマネージメントでは、症例の打ち出しフォームを施設へ郵送し、施設で一例ごとのデータ確認・追加・訂正作業を行った。更新されたデータは郵送でデータセンター（長崎）に集められ、データベースの更新は、長崎データセンターが行った。これにより、各データの確認者、訂正者のログを残すことができた登録症例 809 例のうち、打ち出しフォームの回収ができなかったのは 2 例であった。しかしその 2 例についてもインターネットによるデータ入力はなされていた。AML97 プロトコールでは 809 例の登録がなされた。これらの例について治療プロトコール中止理由を検討した。登録後治療開始前に死亡した例があり、この例は生存を含めた治療成績の解析対象とはならない。その結果は、1 プロトコール治療終了 : 444 例、2 疾患の再発による中止 : 128 例、3 有害事象による中止 : 52 例、4 患者の意志による中止 : 21 例、5 医師による治療逸脱・違反 : 145 例、6 原疾患・治療関連以外の死亡による中止 : 0 例、7 追跡不能 : 1 例、8 登録後の不適格性判明 : 18 例であった。809 例のうちで登録後に不適格が判明した 18 例の内訳は、適格条件違反 2 例（年齢）、二重登録 1 例、登録後の診断不適格判明が 13 例、治療開始前死亡 2 例であった。これらの例については主要エンドポイントデータの固定が終了した。

AML97 症例では白血病の予後に重要と言われている

染色体についても各例の検査結果報告書コピーを回収した。その回収率は 86.6% である。更に、白血病細胞表面マーカーについても同一検査施設でのデータが 56.8% の症例について中央に集められている。現在これらのデータについては長崎データセンターでデータベース化の作業を行っている。固定が終了した、CRF データとともに、今後の解析に用いる予定である。

AML97 プロトコールデータについては AML97 と同様にインターネットを通じて集められていたデータを打ち出しフォームに印刷し、各施設でのデータの確認・追加・訂正を行いそのフォームを回収している。現時点での回収率は 95% である。今後、プロトコール小委員会委員とともにプロトコール治療終了理由を一例ずつ確定してゆく予定である。

ALL97 プロトコールデータについては、インターネットデータからの打ち出しフォームが完成し、近日中に打ち出しフォームを各施設へ発送する。今後、AML97、AML97 と同様の手順でデータマネージメントを実施してゆく。

### D. 考察

臨床研究、ことに多施設共同研究においては臨床データの信頼性を以下に担保するかが、臨床試験の質を左右しそこから導き出されるエビデンスの重要度を定めることになる。今回、終了したプロトコールを対象としたデータマネージメントを実施したが、打ち出しフォームを用いることでデータ確認・データベース入力のログを残すことができた。これによってデータの追跡が可能となり質の保証に繋がると思われる。今回の AML97 の検討ではプロトコール治療終了理由を中心にデータの中央チェックを実施したが、この作業を通してこれまでに使用されていた CRF の問題点も挙がってきた。今後は、施設監査、CRF の再検討を通じてさらなる臨床試験の質の向上につなげていく必要がある。

また、白血病の中央病型診断は、臨床試験データの解析、ことに予後因子の解析では欠かせない作業であり今後も継続する必要がある。

### E. 結語



JALSG AML97を中心にAPL97、ALL97スタディー症例に対するデータマネージメントを実施した。また、JALSG 急性白血病プロトコールでは登録症例の中央病型診断を実施した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuchiya T, Tomonaga M, Kikuchi M. et al.: Th1, Th2, and activated T-cell marker and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified: comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma, and ATLL. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):236-41.
- 2) Kawaguchi Y, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M. [Episodic angioedema associated with eosinophilia in relapsing erythema and swelling of the right thigh] *臨床血液* 2003 Oct;44(10):1020-5.
- 3) Yamasaki J, Hata T, Tomonaga M. et al.: [Intensive multi-drug chemotherapy for acute myeloid leukemia in a renal allograft recipient] *臨床血液* 2003 Oct;44(10):1015-9.
- 4) Isomoto H, Kohno S, Tomonaga M. et al.: A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the ampulla of Vater: successful treatment with radiation therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;15(9): 1037-41.
- 5) Nagai K, Tomonaga M, Kamihira S. et al. ; [Clinical usefulness of automated hematology analyzer system for WHO classification of hematological neoplasia] *臨床病理* 2003 Jun;Suppl 126:17-25.
- 6) Matsuo T, Kuriyama K, Tomonaga M, Ohno R et al.: Japan Adult Leukemia Study Group. The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1538-43.
- 7) Ohnita K, Tomonaga M, Kohno S. et al.: Two cases of adult T-cell leukemia/lymphoma involving the terminal ileum. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jun;44(6):973-6.
- 8) Takasaki Y, Yamada Y, Tomonaga M, Kamihira S. et al.: Interruption of p16 gene expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma: clinical correlation. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122(2):253-9.
- 9) Suzuki R, Tomonaga M, Ohno R, Morishima Y, Nakamura S. et al.: Prognostic significance of CD7+CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid leukemia M0. *Int J Hematol*. 2003 Jun;77(5):482-9.
- 10) Shimamoto T, Tohyama K, Tomonaga M, Ohyashiki K. et al.: Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res*. 2003 Sep;27(9):783-8.
- 11) Yamada Y, Tomonaga M.: The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2003 Apr; 44(4):611-8.
- 12) Tawara M, Tomonaga M, Kamihira S. et al.: Aberrant processing of Fas transcripts in adult T-cell leukemia: a possible role in tumor cell survival. *Cancer Lett*. 2003 Apr 25;193(2):235-42.

- 13) Tsukasaki K, Tobinai K, Tomonaga M, et al.: Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol.* 2003 Feb;77(2):164-70.
- 14) Bessho M, Iwanaga M, Tomonaga M. et al.: Multicenter prospective study of clonal complications in adult aplastic anemia patients following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) administration. *Int J Hematol.* 2003 Feb;77(2):152-8.
- 15) Fukushima T, Miyazaki Y, Nimer S, Tomonaga M. et al.: The level of MEF but not ELF-1 correlates with FAB subtype of acute myeloid leukemia and is low in good prognosis cases. *Leuk Res.* 2003 May;27(5):387-92.
- 16) Imaizumi Y, Tomonaga M, Matsuyama T. et al.: Expression of the c-Met proto-oncogene and its possible involvement in liver invasion in adult T-cell leukemia. *Clin Cancer Res.* 2003 Jan;9(1):181-7.
- 17) Miyazaki Y, Ohno R, Tomonaga M; Japan Adult Leukaemia Study Group.: Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. *Br J Haematol.* 2003 Jan;120(1):56-62.
- 18) Hayashibara T, Kamihira S, Tomonaga M. et al.: Possible involvement of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult T-cell leukemia (ATL) leukemogenesis: constitutive activation of AhR in ATL. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan 3;300(1):128-34.
2. 学会発表
- 1)平成15年8月28日-8月31日  
第65回日本血液学会総会・第45回日本臨床血液学会総会 同時開催:
- 1-1) 骨髄非破壊的造血幹細胞移植を行った成人T細胞白血病(ATL)症例3例: 対馬秀樹、宮崎泰司、朝長万左男ほか
- 1-2) 成人T細胞性白血病(ATL)細胞のウィルス非発現クローン性増殖系の確立: 長井一浩、陣内逸郎、朝長万左男ほか
- 1-3) 治療難反応性成人T細胞白血病(ATL)に対する塩酸イリノテカン+シスプラチンによる salvage 療法の成績: 木場隆司、陣内逸郎、朝長万左男ほか
- 1-4) AML-AC133 陽性細胞における MPO 遺伝子の発現: 田口潤、宮崎泰司、朝長万左男ほか
- 1-5) イマニチブによる細胞遺伝学的寛解後も汎血球減少が持続した CML の一例: 本多幸、福島卓也、朝長万左男ほか
- 1-6) CLL より lymphoplasmacytic lymphoma を経て DLBCL へ進展した一例: 澤山靖、菊池昌弘、朝長万左男ほか
- 1-7) B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリアー3症例に対する造血幹細胞移植の経験: 戸上勝仁、宮崎泰司、朝長万左男ほか
- 1-8) 赤芽球ろうを合併した成人 T 細胞白血病・リンパ腫の一例:  
高崎由美、塚崎邦弘、朝長万左男ほか
- (2) American Society of Hematology  
Forty-fourth annual meeting, at Philadelphia, Pennsylvania, USA December 6-9, 2003
- 2-1) Expression of Myeloperoxidase in Normal Bone Marrow and Leukemia Cells Positive for AC133.  
Jun Taguchi, Masao Tomonaga, ほか
- 2-2) Nonmyeloablative Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (NST) for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL)-Multicenter Phase I Clinical Trial. Jun Okamura, Masao Tomonaga, ほか

2-3) Derehulated Ubiruitin Ligase Expression in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL): Aggressive ATLL Shows Increased APC<sup>cd20</sup> Expression.

H. Harasawa, Masao Tomonaga (ほか)

2-4) Impact of the Two Main Cell-Cycle Regulatory Pathways on the Survival pf ATLL Patients: p53 Mutations and p16 Deletions are Mutually Exclusive.

M. Tawara, M. Tomonaga (ほか)

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標準的な治療法の開発を目的として、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、寛解後療法において従来の治療法と Ata-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、順調に症例の集積が行われている。医師主導型の臨床試験におけるデータ登録システムを開発する目的で、インターネットを利用した新しいシステムのプロトタイプを構築し、いくつかのプロトコールに応用した。

#### A. 研究目的

急性骨髄性白血病の標準的な治療法を確立するためには、寛解導入療法と寛解後療法において使用される薬剤を適切なものとする必要がある。また、予後因子に基づいた新たな治療戦力の構築が重要である。

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。これらの報告に対して IDR の使用量に比較して、ダウノルビシン (DNR) の使用量が不足しているのではないかと指摘がある。さらに、日本成人白血病治療共同研究グループ (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 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。これは、欧米と比較して本邦では DNR の使用量が多く、このため完全寛解率が高いためであると考えられている。

そこで、本邦で従来から用いられている (欧米よりも多い) 投与量の DNR と IDR による寛解導入療法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含む治療法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。

これらの治療を行なうことにより集積されたデータを解析することにより、予後因子を明らかにできれば、これに基づいた治療戦略を構築することが可能となる。このためには、患者データの集積システムを整備することも重要である。

JALSG では、インターネットを用いたデータ収集を行なって来たが、より 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目指した。

#### 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/m<sup>2</sup>、3 日間) + Ara-C (100mg/m<sup>2</sup>、7 日間) の A 群と DNR (50mg/m<sup>2</sup>、5 日間) + Ara-C (100mg/m<sup>2</sup>、7 日間) の B 群とに無作為に割り付けて、両群間の治療成績を比較する。非寛解例は同じ治療をもう 1 コース行う。

完全寛解症例は Ara-C 大量療法 (2g/m<sup>2</sup>、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 月ー平成 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 web application を 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。実施にあたって参加施設は倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会での審査・承認を得た上で症例登録を開始することとしている。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回避す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している。

#### C. 研究結果

研究開始 2 年間で 583 例が登録された。年齢の中央値は 47 才、50 才以上 257 名、50 才未満 326 名である。性別では男性 350 名、女性 233 名である。FAB 分類では、M0 : 31 名、M1 : 103 名、M2 : 248 名、M4 : 123 名、M5 : 60 名、M6 : 17 名、M7 : 1 名である。

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 130 名、B (DNR) 群 127 名、50 才未満で A (IDR) 群 163 名、B (DNR) 群 163 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 103 例、D 群に 104 例が割り振られ、B 群から C 群に 97 例、D 群に 101 例と均等に割り振られている。CBF 白血病は 102 例あり、C 群に 55 例、D 群に 57 例とこれもほぼ均等に割り付けられている。

本年度は、プロトコール進行中に初めてデータモニタリングを施行した。詳細は解析中であるが、寛解導入療法では、A 群、B 群間に統計的に有意な治療成績の差は認められない模様であり、計画通りにプロトコールの遂行が可能であると判断している。

Web application のカスタマイズは、インターネットの入力画面を構成する Java server page (JSP) ファイルを一部修正し、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。

本年度は、CML202 プロトコール、ALL202 プロトコールにおいてカスタマイズが終了し、本格稼働させている。新しく開始される予定の APL204 プロトコールに対応するプログラムのカスタマイズを開始した。

#### D. 考察

研究開始後2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108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19例報告されているが、研究の継続に支障のある予想されていない有害事象は起きていない。プロトコールの規定により、治療群別の治療成績は中間解析が確定するまで明らかにできないが、プロトコー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、参加施設でのデータ入力を効率化するために、登録項目の見直しを行い、登録項目を厳選した。この結果は、データモニタリングと中間解析により把握できるものと期待される。

#### 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プロトコールは、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12例(頭蓋内出血:3例、敗血症:3例、肺炎:3例、その他:3例)の報告がある。治療開始時に白血球数が異常高値の症例や2回の寛解導入療法を要した症例での死亡報告が多く、注意が必要である。

地固め療法中に7例の死亡例が報告されている。1例を除いてC(Ara-C大量療法)群であり、すべて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)、肺炎(grade 4, 2例)、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

1) Ozaki J, Okumura H, Iwamoto K, Shimadoi S, Yamanaka S, Ohtake S, Nakao S Refractory Crow-Fukase Syndrome (POEMS Syndrome) Successfully Treated with High-Dose Melphalan followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol.* 79(1):95-99, 2004

2) Zhu J, Okumura H, Ohtake S, Nakamura S, Nakao S.: The molecular mechanism of arsenic trioxide-induced apoptosis and oncosis in leukemia/lymphoma cell lines. *Acta Haematol.* 110(1):1-10, 2003

3) Suzuki R, Murata M, Kami M, Ohtake S, Asou N, Kodera Y, Tomonaga M, Masaki Y, Kusumoto S, Takeuchi J, Matsuda S, Hirai H, Yorimitsu S, Hamajima N, Seto M, Shimoyama M, Ohno R, Morishima Y, Nakamura S.: Prognostic significance of CD7+CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid leukemia M0. *Int J Hematol.* 77(5):482-9, 2003

4) Zhu J, Okumura H, Ohtake S, Nakamura S, Nakao S. Arsenic trioxide induces apoptosis in leukemia/lymphoma cell lines via the CD95/CD95L system. *Oncol Rep.* 10(3):705-9, 2003

大竹茂樹

AML 化学療法の治療成績改善の努力と本邦の臨床試験:血液・腫瘍科. 48(1) 1-9, 2004

大竹茂樹

急性骨髄性白血病:クリニカ. 30(5) 359-364, 2003

大竹茂樹

急性骨髄性白血病の治療戦略:内科. 92(3), 459-463, 2003

大竹茂樹

急性骨髄性白血病 (AML) : 白血病・悪性リンパ腫  
治療プロトコール集 (改訂版) 10-25 大野竜三編、  
医薬ジャーナル社、2003

## 2. 学会発表

Akihiro Takeshita, Kaori Shinjo, Kazunori  
Ohnishi, Shuichi Miyawaki, Yuji Kishimoto,  
Masaya Okada, Kinuko Mitani, Norio Asou, Norio  
Komatsu, Yukio Kobayashi, Ituro Jinnai, Shigeki  
Ohtake, Ryuzo Ueda, Ryuzo Ohno: Prospective  
Study of P-glycoprotein, Multidrug Resistance  
Associated Protein and Lung Resistance Related  
Protein Expression in Acute Myeloid Leukemia  
Treated with the JALSG-AML95 Protocol. Blood  
102(11):605a, 2003

森下英理子、黒田加奈子、高橋里子、大竹茂樹、  
吉田知孝、朝倉英策、斎藤正典、山崎雅英、中  
尾真二

変異第 XI 因子 C212R の機能解析: 日本血栓止血学  
会誌. 14(5), 479, 2003

黒田加奈子、森下英理子、大竹茂樹、吉田知孝、  
朝倉英策、中尾真二

変異型第 XI 因子 P221S の機能解析: 日本血栓止血  
学会誌. 14(5), 456, 2003

吉谷久子、竹本賢一、藤田信一、野々村昭孝、大  
竹茂樹

ホルマリン固定パラフィン包埋標本における FISH  
法の実用化への検討: 臨床病理. 51(補冊), 285,  
2003

森下英理子、渡辺有美、山崎和美、大竹茂樹、吉  
田知孝、御館靖雄、水谷朋恵、山崎雅英、朝倉  
英策

HMG-CoA 還元酵素阻害剤による単球および THP-1 細  
胞の組織因子発現抑制効果の検討: 臨床血液.  
44(8), 693, 2003

山中慎一、尾崎淳、島樋茂、奥村広和、中尾真  
二、大竹茂樹

治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対し自家造血幹  
細胞移植後に骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植を  
施行した 1 例: 臨床血液. 44(8), 745, 2003

経田克則、沢崎愛子、大竹茂樹

t(3;3)(q21;q26)を有した急性骨髄性白血病(M1)の  
1 例: 臨床血液. 44(8), 793, 2003

尾崎淳、泉谷麻子、飯田恵、島樋茂、山中慎一、  
奥村広和、中尾真二、大竹茂樹

自家末梢血幹細胞移植が奏効した難治性  
Crow-Fukase 症候群の 1 例: 臨床血液. 44(8), 816,  
2003

沢崎愛子、経田克則、大竹茂樹

抗生剤が奏効したぼうこう原発 MALT リンパ腫: 臨  
床血液 JST 資料番号: Z0688A ISSN: 0485-1439  
臨床血液. 44(8), 846, 2003

奥村広和、島樋茂、尾崎淳、山中慎一、高見昭  
良、中尾真二、村田了一、斎藤正典、大竹茂樹  
CLL の経過中 CD13 陽性末梢性 B 細胞性リンパ腫を合  
併した 1 例: 臨床血液. 44(8), 847, 2003

泉谷麻子、尾崎淳、飯田恵、山中慎一、奥村広  
和、中尾真二、大竹茂樹

造血器腫瘍に対する化学療法後の好中球減少期に  
認めた発熱の原因・抗菌療法の効果: 臨床血液.  
44(8), 856, 2003

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

### 研究要旨

BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例を対象とした imatinib 併用化学療法 (imatinib-Hyper-CVAD) の安全性及び有効性を検討するため Phase I / II 試験を企画した。本試験では imatinib を併用しない VP 療法を先行した後、imatinib-Hyper-CVAD を 8 コース施行する。CML 急性転化に対しては標準的的化学療法はなく、その予後も極めて不良である。imatinib による CML 急性期症例に対する成績は単剤での報告はあるが、化学療法との併用成績は期待されるもののまだ極めて少ない。そこで本試験では imatinib を併用しない VP 療法を先行し、imatinib-Hyper-CVAD の血液毒性の軽減及び imatinib 感受性の回復を試みる。primary endpoint は安全性とし、secondary endpoint は imatinib-hyper-CVAD/MTX, ara-C を 8 コース行った時点での血液学的効果及び細胞遺伝学的効果、1 年生存率とした。本試験では同時に急性転化時の耐性化機序の検討も行なう。

### A. 研究目的

Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例 (CML-LyBC) を対象とした imatinib 併用化学療法 (imatinib-Hyper-CVAD) の安全性及び有効性を検討するため Phase I / II 試験を企画した。本試験では imatinib を併用しない VP 療法を先行して施行し、imatinib-Hyper-CVAD の血液毒性の軽減及び imatinib 感受性の回復を試みる。さらに imatinib 併用期間は Hyper-CVAD の 14 日間とし、MTX, ara-C を投与する際には imatinib を休薬する投与方法をとり、imatinib の投与を Hyper-CVAD/MTX, ara-C 2 コースの約 2 ヶ月間で 14 日間に集約した。

Primary endpoint は安全性とした。Secondary endpoint は imatinib-hyper-CVAD/MTX, ara-C を 8 コース行った時点での血液学的効果 (CHR, marrow CR, return to chronic phase) 及び細胞遺伝学的効果、1 年生存率とする。

### B. 研究方法

本研究は Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例を対象とした imatinib 併用化学療法 (imatinib-Hyper-CVAD) の安全性及び有効性を検討するため多施設共同の Phase I / II 臨床試験である。

(倫理面への配慮)

本プロトコルは、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、プロトコル治療の内容、プロトコ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 JALSG 成人慢性骨髄性白血病プロトコル (CML202-Lymphoid crisis) の概要を以下に示す。

「慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化における Imatinib-Hyper-CVAD/ MTX, Ara-C の有効性・安全性に関する研究計画書」

#### 1. 対象症例

15 歳以上 69 歳以下、PS 0~2 の Ph 染色体ないしは BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例

#### 2. 治療デザイン

本研究では、CML lymphoid crisis における



imatinib mesylate の有効性・安全性ならびに長期予後を検討する Phase I / II 臨床試験である。

### 3. 治療計画

#### a) VP療法 (第1週～4週)

VCR (1.3 mg/m<sup>2</sup>; max 2mg) day1, day8, day15, day 21

PSL (40 mg/ m<sup>2</sup>) day1- 21

#### b) Imatinib- Hyper-CVAD (第5週～9週)

CPM(300 mg/ m<sup>2</sup> x 2/day) day 1- 3

ADR (50 mg/ m<sup>2</sup>) day 4

VCR (1.3 mg / m<sup>2</sup>) (max 2mg) day 4, 11

Dexa (40 mg/ body) day 1-4, 11-14

imatinib mesylate (600mg / body) day 1-14

MTX 15mg + Ara-C 40 mg + Dexa 4mg/body

随注 day 29

#### c) MTX, Ara-C (第10週～13週)

MTX (1g/ m<sup>2</sup> 24hr div) day 1

Ara- C (2g/ m<sup>2</sup> 3hr div, 12q) day 2 & 3

mPSL (50 mg/ body iv, 12q) day 1- 3

以上、b)&c) imatinib-Hyper-CVAD/MTX, Ara-Cを1コース行い、造血幹細胞移植の不適応症例についてはb)&c) imatinib-Hyper-CVAD/MTX, Ara-Cをさらに7コース行う。その場合、MTX, AraC開始後、第5週目よりb) imatinib- Hyper-CVADを行う。

#### d) 維持VP療法

VCR (1.3 mg/m<sup>2</sup>; max 2mg) day 1

PSL (40 mg/ m<sup>2</sup>) day1-4

imatinib mesylate 600 mg /body daily

月に一度の割合で施行する。

### 4. 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可及的すみやか造血幹細胞移植を行う。

### 5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：20例

症例登録期間：2004年4月から3年間

追跡期間：登録終了後2年(総研究期間5年間)

### 6. 付随研究

本研究の付随研究として、薬剤に対する反応性や有害事象に対する予測、その機序の解析のため imatinib mesylate に対する耐性機序の検討を行う。「ABL 塩基変異がイマチニブ投与中の CML 急性転

化および急転後の治療感受性に与える影響に関する研究」

#### 6.1 目的

海外における Ph 陽性 ALL に対するイマチニブ単独療法の成績では、血液学的効果を 75%の症例に認めるものの、治療開始後8週で半数の症例がイマチニブ不応性になることが示されている。本研究は、JALSG で施行される治療研究 CML202-lymphoid crisis の随伴研究として行い、患者検体から得られた Bcr-Abl 遺伝子キメラ遺伝子の Abl 内のミスセンス変異の有無を塩基配列解析により決定し、病態移行やイマチニブに対する薬剤耐性化との関連を明らかにすることを目的とする。

#### 6.2 方法および対象

対象は「CML202-lymphoid crisis」に登録され、本随伴研究に参加することに同意を得た患者とする。患者情報保護のため連結可能匿名化を行なう。遺伝子解析方法は患者白血病細胞より抽出された total RNA を用いて BCR-ABL 特異的 primer で RT-PCR 法により BCR-ABL 遺伝子を増幅し、得られた増幅産物を直接塩基配列解析 (direct sequence) する。治療前および経過中の BCR-ABL 遺伝子の塩基配列を比較することにより塩基変異を解析する。以上の検査は研究責任者より委託された受託検査会社 SRL で行われる。残余検体は6ヶ月間、再検査の為、保存されるが、その後破棄するものとする。

### D. 考察

1996年、LydonらはABLチロシンキナーゼ阻害剤imatinibを開発し、その後、Druker等が米国血液学会で優れた臨床試験の成績を発表し注目を集めた。ImatinibはチロシンキナーゼのATP結合部位の既知の構造に基づいて合成された 2-phenylamino-pyrimidineの誘導体である<sup>1)</sup>。ImatinibはCML慢性期症例に対しては安定した効果を示すものの、急性転化症例に対しての効果は単剤では不十分である。Thomas等はimatinibを併用したHyper-CVAD療法によるPh陽性ALLの治療成績を報告した。長期的な解析はまだなされていないものの、非血液毒性も含めてコントロール可能であり、既存のVAD療法、Hyper-CVAD療法より優れていた。

現在のCML急性転化症例は慢性期または移行期よりimatinibを投与されている症例が大半を占めており、CML急性転化症例はimatinib耐性化症例であ

るといっても過言ではない。しかしながら、imatinib耐性化症例においてもCML細胞の増殖が高容量のimatinibにより抑制されるものも存在するため、CML急性転化症例にimatinibを投与することは妥当である。ただし、CML急性転化症例では正常核型の造血細胞の残存は期待できないため、高容量のimatinibと化学療法による血液毒性は高度になることが予想される。Tipping等は一部のimatinib耐性BCR-ABL陽性細胞株はimatinibの添加を中止することによりアポトーシス誘導をおこし、imatinibに対する感受性が回復することを報告した。そこで本プロトコールではimatinibを併用しないVP療法を先行して施行し、imatinib-Hyper-CVADの血液毒性の軽減及びimatinib感受性の回復を試みる。さらにimatinib併用期間はHyper-CVADの14日間とし、MYX、AraCを投与する際にはimatinibを休薬する投与方法をとり、imatinibの投与をHyper-CVAD/MTX、AraC 1コースの約2ヶ月間で14日間に集約する。また、imatinibを含んだ化学療法の効果は未知数であり、基本的にSecond CPに導入できた例では、imatinib-Hyper-CVAD 1コース終了以降、すみやかに同種造血幹細胞移植を施行する。

#### E. 結論

我々は、標準的治療法の確立されていない慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例に対し、imatinibを併用したHyper-CVAD療法の安全性、有効性を検討するため第I/II相臨床試験を企画した。

#### F. 健康危険情報

imatinibと化学療法剤との併用については、まだ十分な報告がなく、安全性をprimary end pointとして第I/II相臨床試験を行なう。安全性を確保するためstopping ruleを定める。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Luo, J. M., R. Ohno, and K. Ohnishi. Possible dominant-negative mutation of the SHIP gene in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 17 : 1-8, 2003.

2) Hasford, J., M. Pfirrmann, K. Ohnishi, et al. Prognosis and prognostic factors for patients

with chronic myeloid leukemia: Nontransplant therapy. *Semin Hematol* 40: 4-12, 2003.

3) Takeshita A, Ohnishi K, Ohno R et al. P-glycoprotein (P-gp) and multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) are induced by arsenic trioxide (As2O3), but are not the main mechanism of As2O3-resistance in acute promyelocytic leukemia cells. *Leukemia*. 2003;17:648-650

##### 2. 学会発表

1) Ohnishi K, Yokohama T, Yamashita H. et al. Interstitial Pneumonia during Imatinib Mesylate Therapy. 45th Annual meeting of the American Society of Hematology, 2003

2) Nakamura S, Kobayashi M, Ohnishi K, et al. Induction of Apoptosis Via bcl-2 Dependent Mitochondrial Pathway in Leukemia Cells by Treatment with a Selective COX-2 Inhibitor, Etodolac. 45th Annual meeting of the American Society of Hematology, 2003

3) Kobayashi M, Nakamura S, Ohnishi K, et al. Etodolac, COX-2 Inhibitor, Activates a Mitochondrial Pathway in COX-2 Negative Lymphoma Cells. 45th Annual meeting of the American Society of Hematology, 2003

4) Takeshita A, Ohnishi K, Ohno R. et al. Prospective Study of P-glycoprotein, Multidrug Resistance Associated Protein and Lung Resistance Related Protein Expression in Acute Myeloid Leukemia Treated with the JALSG-AML95 Protocol. 45th Annual meeting of the American Society of Hematology, 2003

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

分担研究者 直江 知樹 (名古屋大学大学院医学系研究科)

#### 研究要旨

急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績改善のため、初診時 ALL 検体を対象とした迅速キメラ遺伝子スクリーニングを施行し、BCR-ABL 陽性 ALL に対しては化学療法とイマチニブの併用療法を行い、その安全性と有効性を検証する臨床研究を行った。2004年2月時点で41例の登録があり、解析された24例中23例に寛解が得られ、寛解導入療法中の重篤な副作用はこれまでの化学療法単独に比して変わりなかった。Ph 陰性 ALL に対しては、25歳未満の若年者グループには、小児プロトコールの有効性と安全性を検証する臨床研究を開始した。2004年2月時点で30例が登録された。25歳以上の Ph 陰性 ALL では地固め療法における高用量 MTX の有効性を検証する無作為割付試験を開始し、53例が登録された。

#### A. 研究目的

近年、小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績はめざましい進歩を遂げ、7割以上の症例で長期生存が得られるようになってきているが、その一方、成人 ALL の長期生存率は2-4割にとどまっておらず、ここ10年程の間に大きな改善はみられていない。小児 ALL と成人 ALL の治療成績の差にはいくつかの要因が考えられるが、第一にフィラデルフィア染色体陽性 ALL (Ph+ALL) の分布の相違が挙げられる。通常の化学療法では治癒がきわめて困難であることが知られている Ph+ALL の頻度は成人 ALL では20-30%であるのに対して、小児 ALL では2-5%にすぎない。第二点目としては治療強度の相違を挙げることができる。小児と成人の薬剤耐容性の違いから、小児領域においては成人に比べ、より強度の高い治療研究がすすめられてきた。第三点は系統立った臨床研究の積み重ねの違いである。小児 ALL は成人 ALL に比べ症例数が多いため大規模な臨床試験の実行可能性がより高く、また ALL の中でもそれぞれの疾患群毎に独立した研究の実施も可能となる。現在の成人 ALL 治療の骨子の大部分は小児 ALL から得られたエビデンスに基づいているといっても過言ではない。しかし小児と成人の間には生物学的な差が存在するため、小児 ALL で得られた知見が無条件で成人 ALL に適用できるわけではない。成人 ALL の標準的治療を確立するためには、小児 ALL から得られた

エビデンスの確認と、成人独自のエビデンスの構築の2つの作業の組合せが必要であると考えられる。そこで、以下の二点を研究目的とした。

#### 1) フィラデルフィア染色体陽性 ALL

通常の化学療法による Ph+ALL の治療成績は寛解率60-80%、長期無病生存 (DFS) 10%前後、生存期間中央値1年弱程度ときわめて不良であり、新規治療法が求められている。イマチニブは近年開発された BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤であり、慢性骨髄性白血病 (CML) においてはいまや第一選択薬の地位を確立した。CML における成功を受け、同様の分子異常を持つ Ph+ALL に対する治療薬としても期待されている。これまで海外からは再発・治療抵抗性 Ph+ALL を対象としたイマチニブ単剤治療の第 I 相試験、第 II 相試験の結果が報告されているが、副作用はおおむね軽度であり、また血液学的反応は約60%の症例で認められている。しかし治療効果が得られた場合も効果持続期間は2ヶ月程度と短い。これまでの研究結果から単剤による治療では疾患の治療は困難と考えられ、化学療法との併用治療の有効性に期待が持たれる。JALSG ALL202 試験では登録症例の治療前骨髄細胞を用いてキメラ遺伝子スクリーニングを実施し、BCR-ABL 陽性例はイマチニブを含んだ治療を行い、未治療 Ph+ALL に対する化学療法とイマチニブの併用療法の有効性と安全性を

検証する。

## 2) フィラデルフィア染色体陰性 ALL

*BCR-ABL* 陰性例は、年齢により 2 つのグループに分け、それぞれ別の治療研究を実施する。25 才未満の若年成人は小児白血病研究グループ (JACLS) の高リスク群で行われる強力化学療法を行い、小児 ALL 治療の有効性と安全性を検証する。この若年者レジメンは MTX、L-ASP の投与量が従来の成人 ALL 治療に比べて多くなっている点の特徴である。また、25 才以上の *BCR-ABL* 陰性例では地固め療法における高用量 MTX と中等量 MTX の無作為割付比較試験を行い、小児 ALL ではすでに実証されている高用量 MTX の有用性が成人 ALL においても認められるかどうかを検証する。これに加え、先だて行われた ALL97 試験の成績を比較対象として寛解導入療法におけるダウノルビシン (DNR) の増量が寛解率の向上に寄与するかどうかを併せて検証する。

## B. 研究方法

### 1) 症例登録

未治療 ALL 症例のうち、下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例に対して文書による同意を得た後、インターネットにより症例登録を行う。  
<選択基準>

1. ALL であることを告知されている被験者。
2. ALL であることが組織学的に証明されている被験者。
3. 15 歳以上 65 歳未満の被験者。
4. Performance Status が 0-3 の被験者。
5. 主要臓器機能 (心、肝、腎など) の機能が保持されている被験者。
6. 本試験参加について文書による同意が本人より得られた被験者。

<除外条件>

1. コントロール不良な感染症 (活動性の結核を含む) を有する被験者。
2. 重篤な合併症を有する被験者 (悪性高血圧、うっ血性心不全、冠不全、3ヶ月以内の心筋梗塞、肝硬変、コントロール不能な糖尿病、肺線維症、間

質性肺炎等)。

3. HIV抗体陽性、HBs抗原陽性の患者。
4. 活動性重複癌を有する被験者。
5. 妊娠、授乳婦及び妊娠の可能性のある被験者。
6. 重症の精神障害を有する症例。
7. 腎不全の既往のある症例。
8. その他、施設代表医師又は試験分担医師が不適当と判断した被験者。

### 2) 治療方法

登録後、治療前に採取した骨髄細胞でキメラ遺伝子スクリーニングを行い、*BCR-ABL* 陽性例は Ph レジメン (Ph+ALL202 試験)、陰性例のうち年齢 25 才未満の症例は若年者レジメン (ALL202-U 試験)、25 才以上の症例は成人レジメン (ALL202-O 試験) で治療を行う。

### 3) 目標被験者数および試験期間

Ph+ALL202 試験:

目標被験者数 77 例、試験期間 2002 年 5 月から 2006 年 3 月

ALL202-U 試験:

目標被験者数 120 例、試験期間 2002 年 9 月から 2006 年 9 月

ALL202-O 試験:

目標被験者数 240 例、試験期間 2002 年 9 月から 2006 年 9 月

### 4) 倫理面への配慮

本試験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学および医学的妥当性の観点から各施設の倫理審査委員会により審査される。またヒトゲノム・遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守して行う。

## C. 研究結果

2004 年 2 月末の時点で計 124 例の登録が行われている。内訳は Ph+ALL202 試験が 41 例、ALL202-U 試験が 30 例、ALL202-O 試験が 53 例である。このうち Ph+ALL202 試験については 2003 年 8 月ま