

で登録された 24 例を対象として中間解析が行われた。登録症例の年齢中央値は 40 才 (15-59 才) で男性が 11 例、女性が 13 例であった。観察期間の中央値は 5.5 ヶ月である。1 例においては初診時キメラ遺伝子スクリーニング検査が施行できず、FISH 法により *BCR-ABL* 陽性が確認されている。残る 23 例中、Major *BCR-ABL* が 9 例、minor *BCR-ABL* が 14 例で、*BCR-ABL* コピー数、末梢白血球数とも minor *BCR-ABL* の患者が高値を示していた ($P < 0.0004$, $P = 0.0778$)。24 例中 23 例が 1 コースの寛解導入療法で寛解となり、寛解率は 96% に達した。これは先だって発表された ALL93 試験の 51% を大きく上回っている。寛解となった 23 例のうち再発が 2 例に認められた。寛解導入が成功しなかった 1 例は治療開始 10 日目に肺出血が原因で死亡した。寛解導入療法開始 28 日目、63 日目の時点においてそれぞれ 18 例、20 例の骨髄検体を用いて *BCR-ABL* 遺伝子の定量が行われたが、*BCR-ABL* が検出されない分子学的寛解が 5 例 (28%)、10 例 (50%) に認められた。観察期間中に 18 例 (78%) もの症例において分子学的寛解が得られた。結果として 9 例に同種造血幹細胞移植 (HSCT) が施行され、うち 8 例は第一寛解期に移植が行われた。化学療法とイマチニブの併用による寛解導入療法中の重篤な副作用は化学療法単独の治療とほとんど変わりなかった。前述した 1 例の死亡例は治療開始 9 日目に肺出血を合併し翌日に死亡した。効果安全性評価委員会からはイマチニブとの因果関係は否定的との結論が出されている。その 1 例を含め、7 例がトランスアミナーゼ値の上昇や嘔気のためにイマチニブの減量・中断を余儀なくされているが、投与中止に至った例はなかった。

D. 考察

ALL は生物学的、臨床的に多様性を有する不均一な疾患であるが、従来から同一のレジメンによる治療が行われてきた。JALSG ALL202 試験では成人 ALL を *BCR-ABL* の有無と年齢によって 3 つのグループに分け、それぞれの群において標準的治療の確立を目指した研究を進めている。Ph+ALL202 試験の中間解析の結果はきわめて有望であるということが出来る。Ph+ALL は予後不良の疾患であり、同種 HSCT が

現在のところ成人 Ph+ALL に治癒をもたらすことが期待できる唯一の治療法であると考えられているが、化学療法とイマチニブの併用によってもたらされる高率かつ良質の寛解はより多くの症例に同種 HSCT の機会を提供する、いわば橋渡しの役割を果たしうることが示された。イマチニブの追加によって重篤な副作用の増加は認められず、併用療法の安全性についても確認することができた。併用療法の長期的な治療効果、特に同種 HSCT が行われない症例の予後を改善することができるかどうかについては、観察期間が短いため現時点では結論づけることはできないが、本試験の長期観察結果から結論が導き出されるものと思われる。

ALL202-U 試験、ALL202-O 試験については詳細な中間解析は行われていないが、これまでの重篤有害事象の報告から、若年成人 ALL に対する小児プロトコールの適用、25 才以上の成人 ALL に対する高用量 MTX の使用の毒性は許容されるものと考えられる。これらの治療についても同様に、果たして成人 ALL の予後を改善するのかどうか長期観察結果が待たれる。

E. 結論

成人 ALL の標準的治療法の確立を目的とし、本臨床試験では *BCR-ABL* の有無と年齢によって分類された 3 つのグループに対してそれぞれ治療研究が行われている。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 Ph+ALL202 試験の中間解析では、副作用は化学療法単独と同等でありながら、良質の寛解が高率に得られ、観察期間は短いものの有望な治療法である可能性が強く示唆されている。*BCR-ABL* 陰性の症例では ALL202-U 試験、ALL202-O 試験とも従来の治療法に比べ強度の高い治療法の有効性と安全性が検証されているが、現在のところ試験の遂行に問題となるような有害事象は報告されていない。これらの試験の長期結果から成人 ALL の治療成績向上に寄与する質の高いエビデンスが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanada M, Yamamoto K, Emi N, Naoe T, Suzuki R, Taji H, Iida H, Shimokawa T, Kohno A, Mizuta S, Maruyama F, Wakita A, Kitaori K, Yano K, Hamaguchi M, Hamajima N, Morishima Y, Kodera Y, Sao H and Morishita Y. : Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 32: 801-807, 2003.
- 2) M Yanada, S Terakura, T Yokozawa, K Yamamoto, H Kiyoi, N Emi, K Kitamura, A Kohno, M Tanaka, T Tobita, T Takeo, I Sugiura, H Sao, T Kataoka, M Kobayashi, A Takeshita, Y Morishita and T Naoe. : Multiplex real-time RT-PCR for prospective evaluation of WT1 and fusion gene transcripts in newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma, in press.
- 3) M Yanada, N Emi, T Naoe, H Sakamaki, T Iseki, N Hirabayashi, T Karasuno, S Chiba, Y Atsuta, N Hamajima, S Takahashi and S Kato Allogeneic myeloablative transplantation for older patients aged 50 or over. Bone Marrow Transplant, in press.
- 4) Ozeki K, Kiyoi H, Hirose Y, Iwai M, Ninomiya M, Kodera Y, Miyawaki S, Kuriyama K, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Ohno R, Emi N, Naoe T. : Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. Blood. 103:1901-8, 2004.
- 5) Matsuno N, Osato M, Yamashita N, Yanagida M, Nanri T, Fukushima T, Motoji T, Kusumoto S, Towatari M, Suzuki R, Naoe T, Nishii K, Shigesada K, Ohno R, Mitsuya H, Ito Y, Asou N. : Dual mutations in the AML1 and FLT3 genes are associated with leukemogenesis in acute myeloblastic leukemia of the M0 subtype. Leukemia. 17:2492-9, 2003.
- 6) Yanada M, Yamamoto K, Emi N, Naoe T, Suzuki R, Taji H, Iida H, Shimokawa T, Kohno A, Mizuta S, Maruyama F, Wakita A, Kitaori K, Yano K, Hamaguchi M, Hamajima N, Morishima Y, Kodera Y, Sao H, Morishita Y. : Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 32:801-7, 2003.
- 7) Hirose Y, Kudo K, Kiyoi H, Hayashi Y, Naoe T, Kojima S. Comprehensive analysis of gene alterations in acute megakaryoblastic leukemia of Down's syndrome. Leukemia. 17:2250-2, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査

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。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、監査手順書を作成し、それに従い、5施設で施設監査を行った。各施設は、倫理委員会対応状況、報告書の記載などについて、一定の質を保っていると考えられた。今後のプロトコール作成時に必要な問題点が明らかとなり、今後の多施設共同研究に生かす必要な点が判明した。各施設においても、さまざまな改善点が内包することが判明した。成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の全施設に対して、施設およびプロトコール治療の実施状況の調査を行う基盤が確立した。

A. 研究目的

JALSG のプロトコールが、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。監査体制を確立することにより、プロトコールの改良を図り、倫理面で、問題点がないことを確認する。

B. 研究方法

急性前骨髄性白血病を対象とした新規プロトコールの作成に参画した。JALSG 内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え、監査を行った。

（倫理面に対する配慮）

プロトコー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

【プロトコールの検討】

今回検討された急性前骨髄性白血病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。

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。本邦で開発されたあらたな retinoic acid の誘導体（AM80）は従来の retinoic acid (tretinoin) の効果を凌ぐことが期待されたので、この薬剤の効果を確認するために tretinoin との無作為比較試験を行うこととした。寛解後の無再発期間 (Relapse Free Survival, RFS) をプライマリーエンドポイントとした第3相試験であり、規制当局との関連では市販後臨床試験として位置づけられる。エンドポイントの明確化に伴い、従来のプロトコールより単純なものとなった。監査で発見された不都合（後述）も解消され、CRF も誤記を防止できるように改善された。

【監査の実施準備】

試験の質を保証するためには、科学的なプロトコール策定とともに、試験が正確に遂行される必要がある。後者の保証をするために監査が必要である。共同研究グループ内での合意が得られたのを受けて、平成15年中に手順書を作成し、平成16年1月から監査を開始しすべく準備を始めた。

12名のメンバーからなる監査委員会を作り、監査手順書を作成した。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ことを前提とし、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することを求めた。したがって、過去2年間のプロトコールには、「診療録が関係者に閲覧され正しくデータが記載されているかどうかを調査される可能性があります」などの説明文書が記載されており、これらのプロトコールでの直接閲覧の可能性を含めて参加同意を得ることになっている。

対象施設は JALSG に参加するすべての施設は、JALSG 監査委員会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。

監査頻度は施設毎に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がある。あらかじめ、監査対象医療機関へ実施予定日、予定時間、予定プロトコール、予定症例、監査実施者、必要書類などについて通知を行い、各施設長から了解を得ておく。

監査対象症例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こととした。

監査受入施設では、通知された診療録、IRB、説明同意文書そのほかの資料を準備する。監査時の不明点に答えられる医師あるいはCRCが監査に立ち会うこととした。

監査実施者は、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こととした。

報告は、施設長、データマネージメント委員会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。

監査前に半年をかけて各施設へ連絡してデータの整合性を確認した上で、データを固定した。

【監査の実施】

平成16年になり、1月14日、30日、2月14日、3月5日、19日の計5回監査を計5施設にわたって行った。順に国立がんセンター中央病院、都立駒込病院、金沢大学附属病院、済生会

前橋病院、長崎大学附属病院である。いずれも3人の監査委員が監査委員の所属施設を相互に監査を施行した。

監査を最初に参加する委員は、次に監査される側に回り、さらにその次には、監査経験者として、中心メンバーとなって新たな施設の監査を行う立場に回った。

時間的には、1症例あたり、30分-1時間であり、2時間以内には終了した。移動を含めると、おおよそ、半日で可能な時間であった。

各施設では、いずれも、最近2年間は、プロトコールは倫理委員会の了解を得ており、施設によっては、説明同意文書の修正を要求されていた。

すべての監査対象で適格性が守られており、患者の同意が確認された。治療量、間隔はプロトコールが遵守されており、また、各症例のCRFへの記載項目および数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものは施設での誤記というよりは、プロトコールおよび、CRF 作成不備によるものと考えられた。

すなわち、1. 白血球数と好中球数とが紛らわしく間違いやすい。2. いくつかの定義が明らかなでない数字を記載するようになっている（診断確定日、白血球回復日）。3. カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない（リゾチーム値の低値、高値、）4. 治療適格性が監査される項目と一致していない（適格性が監査で確認できない項目が存在する）。5. CRF の形式不備（移植後の再発と再発期の移植とが区別できない）。ことが共通して抽出された。

そこで、記載上間違いやすい点は、各施設に喚起を促し、プロトコールで改善可能な項目は修正し、構造上、不可能な場合には、次回以降のプロトコールで修正することとした。

D. 考察

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。ことに急性前骨髄性白血病は希少疾患の代表であり、治療がほかの白血病とはまったく異なった独自の治療戦略が必要であるがために対象症例は極めて少な

い。今回作成された新規薬剤を含むアームと標準療法とを比較する第3相試験は、新規薬剤の有効性の確認となり、発売承認とほぼ一致して開始できることから、本邦における唯一の市販後データとして当局への提出も可能なものである。

本試験は医師主導の臨床治験を始めとする保険承認を直接に得ようとするものではないが、このような質の高い試験を行うことは質の高いデータを作成できるように促し、将来的にはあらたな薬剤の承認の獲得も可能となろう。

施設監査が開始され、年間の経費、時間的負担の概略が理解できたので、次年度は監査委員の所属する残り7施設を終了し、その後、JALSGの参加施設すべてに拡大する予定である。

評価判断基準が委員会内部では収斂してきているが、今後は成文化することが必要である。また、その際には、各施設のCRCを活用してより頻回に行うことも必要となろう。

監査により、プロトコールの記載、表現の改善点が発見された。施設での監査により初めて発見されたものであり、今後は、CRF作成時に監査委員会として、意見を提出する必要がある。ただし、これらの改善の必要な点はエンドポイントへの影響は少ないと考えられた。

E. 結論

急性前骨髄性白血病のプロトコール作成に加わった。新規薬剤を併用する質の高い第3相試験であり、本邦で唯一の確認試験として貢献すると考えられる。

質の保証を行うためにJALSG参加施設に対する施設監査を開始した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。今後、順次全施設に広げる予定である。

F. 健康危険情報

あてはまらない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fumihiko Tanioka, Yukio Kobayashi, et al. A case of primary plasma cell leukemia with hairy-cell morphology and lambda-type Bence-Jones protein. Immunohistochemical and molecular analysis. *Jpn J Clin Oncol* 33: 232-237, 2003.

2) Yuya Kunisaki, Yukio Kobayashi, et al. Detection of two cell populations corresponding to distinct maturation stages in API-2/MLT-positive mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma cells proliferating in pleural effusion. *Int J Hematol* 78: 357-361, 2003

3) Naohiro Sekiguchi, Yukio Kobayashi, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A single institutional clinicopathologic study in JAPAN. *Int J Hematol* (in press)

4) Naohiro Sekiguchi, Yukio Kobayashi, et al. EBV-positive Burkitt's lymphoma after receiving Pravastatin sodium and allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* (in press)

2. 学会発表

N Sekiguchi, Y Kobayashi, et al. Involvement of bcl-6 instead of bcl-2 gene detected by FISH analysis among cases of follicular lymphoma with faint CD10 and/or bcl-2 immunostaining. *Blood* 102: 888a, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

あてはまらない。

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、イダルビシン(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/m²)を 7 日間持続点滴投与および IDR (12mg/m²)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/m²)を 12 時間毎に 14 日間皮下注および ACR (14mg/m²)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/m²)を 5 日間持続点滴投与および MIT(7mg/m²)を 3 日間点滴投与する。

<地固め 2 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ETP(100mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(50mg/m²)を 3 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<地固め 3 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ACR(14mg/m²)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/m²)を5日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を2日間点滴投与および6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化2コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与およびMIT(5mg/m²)を2日間経口投与する。

<維持強化3コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を3日間点滴投与およびVDS(2mg/m²)を2日間点滴投与する。

<維持強化4コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を4日間点滴投与および6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化5コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を2日間点滴投与および6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化6コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を3日間点滴投与およびVDS(2mg/m²)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カテーテルをとり、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、125 例の登録があった。病型別に見る

と、RAEB が 20 例、RAEB-t が 51 例、MDS-AML が 54 例である。治療群別では A(IDR+Ara-C)群が 34 例、B(Ara-C+ACR)群が 61 例、一次登録が 28 例そして不明が 2 例である。中間解析では、報告書記載例のうちの全体の寛解率は 47.7%であった。目標症例数は 200 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

現在も症例登録は進んでいる。詳細は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。

高齢者白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 脇田 充史 (名古屋市立大学輸血部)

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急性白血病および骨髄異形成症候群の症例調査を行い、本研究に登録されている症例の選択の妥当性について検証し、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切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障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。治療研究に不適格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 年度以降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)

プロトコールを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。補足調査においても個人を識別できる情報は含まない範囲での調査内容としている。

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、2004 年 2 月までに全登録症例数は 289 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 185 例あり、全体の完全寛解率は 50.2%であった。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 年度分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 年度分の調査では、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 14 年度分の調査は JALSG 参加施設での調査としたので回答施設は 87 施設 (43.3%)、報告された急性骨髄性白血病症例数は 775 例、急性リンパ性白血病は 217 例で、骨髄異形成症候群は 684 例であった。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%と比較的良好な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つ

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、成人の標準量法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 minimal state examination (MMSE) および改訂長谷川式 (HDS-R) による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るという報告もあり、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. 健康危険情報

高齢者急性骨髄性白血病の内外での臨床研究においてはプロトコルを遵守して治療した場合でも 10-30%の早期死亡が報告されている。本プロトコ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 例にとどまっており、安全性に関してはこれまでのところ問題はないと考えられる。

G. 研究発表

- 1) Iida H, Wakita A . : Twenty years' experience allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome

positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Int J Hematol. 2004 Jan;79(1):79-84.

- 2) Ding J, Wakita A : Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. Blood. 2004 Feb 5 [Epub ahead of print]

- 3) Yanada M, Wakita A : Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003 Oct;32(8):801-7.

- 4) Ishida T, Wakita A : Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. Clin Cancer Res. 2003 Sep 1;9(10 Pt 1):3625-34.

- 5) Wakita A : [Leukemia in aged persons] Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2003 Jun 10;92(6):1013-7. (in Japanese)

- 6) Tsuboi K, Wakita A : T-cell acute lymphoblastic leukemia as a secondary leukemia after a 3-year remission of acute myelocytic leukemia. Int J Hematol. 2003 Jun;77(5):518-21.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項はなし。

分担研究者 品川 克至 (岡山大学医学部附属病院血液・腫瘍内科)

研究要旨

急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療は all-*trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられた。JALSG の APL 治療研究は化学療法のみでの AML87、AML89 study から、ATRA+化学療法での AML92 study さらに初診時白血球数別に寛解導入療法を4群に層別化した APL97 study へと治療成績は改善し、寛解率は 87~95%、4 年の EFS は 59~78% と優れている。APL97 study では地固め療法終了以後の再発が 97% をしめており維持療法以降の治療改善が課題である。そこで APL204 study では維持療法において、欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80 (4[(5, 6, 7, 8-tetrahydro-5, 5, 8, 8-tetramethyl-2-naphthalenyl) carbamoyl] benzoic acid) による治療との前方向的無作為比較第Ⅲ相試験を実施する。Am80 は ATRA に比べ強力な分化誘導能を持ち ATRA を上回る治療効果が期待され、再発例を対象とした臨床第Ⅱ相試験では 58% の高い完全寛解率を得ており、維持療法以後の再発率低下による治癒率の改善が期待される。

A. 研究目的

1) APL 治療の現況

① ATRA 療法の意義

急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療は all-*trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられた。APL は他の AML に準じた化学療法によっても比較的高い Disease free survival (DFS) を得ることができる病型である。しかしながら、APL 特有の DIC と線溶亢進による凝固障害のため発病初期に脳出血などの致命的な臓器出血を併発する特徴があり大きな問題である。ATRA は APL 細胞を分化させ、programmed cell death により死滅させる作用を有し、凝固障害をさほど増強させることなく短期間に改善して高い寛解率を得ることができる大きな利点を有する。一方 ATRA の副作用としては皮膚や口唇の乾燥、皮膚炎、胃腸障害、骨痛、高トリグリセライド血症、肝障害など他に、著明な白血球増多症を来すことや retinoic acid (RA) 症候群の併発がみられる。また、ATRA のみの投与では治療抵抗性になりやすく、大半の症例が再発することも明らかとなった。そこで ATRA 単独療法で寛解後は化学療法を行う、あるいは寛解導入時より化学療法と併用する治療法が

一般化している。

② 寛解導入療法に関して

APL の寛解導入療法では、ATRA と共に併用される化学療法に関して種々の検討が行われてきた。APL では ATRA 療法が導入される以前から、anthracycline が重要な薬剤と考えられ、イタリアの GIMEMA study では ATRA 導入以前に IDA と IDA/Ara-C の比較試験が行われている。結果は両者の完全寛解率は 76.3% と 66.6% で有意差はないが、event free survival (EFS) は 35% と 23% であり IDA 群で有意に優れていた。この結果は ATRA と IDA の併用によるいわゆる AIDA 療法の根拠になっており、イタリアとスペインでは精力的に研究されてきた。AIDA による寛解導入療法は、GIMEMA study では完全寛解率 95% (229/240)、寛解導入中の死亡は 5% (11/240)、ATRA 症候群は 2.5% (6/240) であり、スペインの PETHEMA study では完全寛解率 89% (109/123)、寛解導入中の死亡は 10% (12/123)、ATRA 症候群は 6% (7/123) であり、両研究とも優れた成績と考えられる。PETHEMA study ではさらに、初診時 WBC $\geq 10,000/\mu\text{l}$ や PLT $\leq 40,000/\mu\text{l}$ の高リスク因子を有する症例に関して、従来研究してきた投与量による AIDA 療法と anthracycline をやや

増量した強化 AIDA 療法とも言うべき治療との比較研究を行っているが、2003 年の報告では強化 anthracycline 療法は同等ないしより優れた無病生存率が得られている。この anthracycline のみの化学療法に関する研究は APL 細胞の化学療法感受性の大きな示唆を与えている。

一方 APL 以外の AML に準じて、anthracycline と標準的投与量の Ara-C との併用療法も広く行われてきた。代表的な研究では ATRA 単独と ATRA/IDA/Ara-C の両者を研究したものが多く、フランスの APL93 では、ATRA を先行投与し、その後完全寛解に至るまで引続き投与する群（先行 ATRA 群）と、ATRA と化学療法を同時に投与する群（同時 ATRA 群）の比較研究を行っている。先行 ATRA 群では、WBC 増加により化学療法を追加している。先行 ATRA 群と同時 ATRA 群では完全寛解率は 95% (103/109) と 94% (93/99) で差はなかったが、ATRA 症候群の頻度が 20% (22/109) と 11% (11/99) であり、ATRA 単独群での増加傾向がみられた。また、先行 ATRA 群の 55% (60/109) において WBC 増加による化学療法の追加が必要であった。また APL93 の特徴は $WBC \geq 5,000 \mu l$ のグループと 66 歳以上の高齢者 (66~75 歳) を別に解析していることである。 $WBC \geq 5,000 \mu l$ の群では ATRA と化学療法を同時に投与しており、完全寛解率 90% (145/163) と良好であるが、ATRA 症候群は 18% (29/163) と多い傾向であった。高齢者群では ATRA 先行治療としているが、完全寛解率 90% (37/42)、ATRA 症候群は 10% (4/42) と良好な結果であり、高齢者ではまず ATRA 治療から開始する方法も有効な選択肢であることが示されている。APL93 全例では寛解導入中の死亡は 7% (31/413) と少なく良好である。この研究では ATRA 投与中 WBC 数が増加した場合化学療法の追加が必要なことが多いこと、WBC 増多例では ATRA と化学療法の同時併用が必要であることなど、ATRA と化学療法併用に関する重要な情報を示している。イギリスの MRC study では、ATRA の投与期間に関して短期間 (5 日間のみ) のもの (short ATRA 群) と完全寛解に至るまでの長期間の場合 (最長 60 日) (extended ATRA 群) を比較しているが、完全寛解率は 70% と 87% であり、寛解導入中の死亡は 23% (27) と

12% (14) といずれも後者が優れており、完全寛解に至るまで化学療法とともに ATRA を投与することの有効性を示している。ATRA 症候群による死亡率には差はなかった。アメリカでの US intergroup study では、ATRA 単独と DNR/Ara-C の比較検討を行っている。完全寛解率は 72% (124/172) と 69% (120/174) であり、ATRA と化学療法併用の研究に比し両者とも低い結果であり、また ATRA 症候群の頻度が 26% (45/172) と多い。寛解導入中の死亡は 11% (19/172) と 14% (24/174) で差は認めていない。この研究は ATRA が登場してから比較的初期のやや古いものであるが、地固め療法を単一として、さらに維持療法において ATRA と化学療法 (6MP, MTX) の有無において比較試験をしており、APL の治療全体として ATRA の有用性を検証している点に意義がある。またドイツの AMLCG study では、ATRA/IDA/Ara-C/6TG による治療後 day21 に大量 Ara-C と MIT を用いた治療を追加する強力な double induction therapy を行い、完全寛解率 92% (47/51)、寛解導入中の死亡は 4% (2/51)、ATRA 症候群は 15% (8/51) であるが死亡例はなく優れた成績を得ている。今後、寛解導入における大量 Ara-C の意義を考える場合参考になる結果と思われる。

以上より寛解導入療法に関して総括すると、1) ATRA と併用する化学療法は anthracycline 単独でも有効と考えられるが、Ara-C を追加した場合との優劣に関する前方向的比較研究はない、2) ATRA + 強化 anthracycline 療法の有用性は未だ不明である、3) ATRA + 大量 Ara-C を含む寛解導入療法は有効であるが、anthracycline 単独または anthracycline と標準投与量の Ara-C との併用療法に優れるかどうかは不明である、4) ATRA 単独でも寛解導入可能であるが、ATRA 症候群や白血球増加などにより化学療法の併用が必要であることが多い、5) ATRA と化学療法の併用は高齢者や化学療法が不可能な症例を除き推奨される治療である。両者はほぼ同時開始が望ましく、また ATRA の投与期間も完全寛解に至るまで投与した方が良い、6) 初診時白血球数の多い症例は、ATRA 症候群が多く、完全寛解率が若干低い傾向にある、ことなどが認められている。

③地固め療法に関して

APLの地固め療法では、寛解導入療法と同じく、anthracyclineが重要な薬剤と考えられる一方で、併用される標準量のAra-Cや大量Ara-C療法の意義が検討されてきた。GIMEMA studyでは、IDAと中等量Ara-C($1\text{g}/\text{m}^2 \times 4$)、IDAと標準量Ara-CおよびMIT/VP-16の3コースによる治療が研究され、PETHEMA studyではAra-C、VP-16を省き全く同量のanthracyclineのみの治療が研究された。前者では、治療関連死が2%(5/229)、後者では0%(0/92)であり、ともに有効性は高いと考えられる。また、地固め療法後のPML/RAR α によるminimal residual disease(MRD)の検討では、陽性例はそれぞれ2%(3/162)と7%(6/88)であり、優劣つけがたい優れた成績が得られている。この研究では寛解導入療法と同様にAPLの化学療法ではAra-Cを併用する意義は少ないことが示唆され、anthracycline中心の治療を推奨している。最近PETHEMA studyでは、治療率の低い初診時WBC $\geq 10,000$ やPLT $\leq 40,000/\mu\text{l}$ の高リスク因子を有する症例に関して、地固め療法においても寛解導入療法と同様に、増量anthracyclineに加えてATRAを併用したところ、historical controlに比し優れた成績が得られたことを報告し、地固め療法でもATRA併用の意義があることと、増量anthracycline療法の有効性に関して示唆を与えている。アメリカのUS intergroup studyとフランスのAPL93 studyでは、DNRとともに通常量Ara-Cと中等一大量Ara-Cの併用療法が1コースずつ行われている。Ara-Cの量はUS intergroup studyでは $2\text{g}/\text{m}^2 \times 8$ であり、APL93 studyでは $1\text{g}/\text{m}^2 \times 8$ である。治療関連死は0%(0/229)と5%(18/381)である。この2つの研究では地固め療法終了後のMRDは検討されていない。イギリスのMRC studyの解析は、複数のprotocolが含まれている。多くは寛解導入と同じレジメンが2回行われ、地固め療法は2-4コースであり、中等量Ara-C($1\text{g}/\text{m}^2 \times 6$)が1コース含まれている。治療関連死は8%(14/187)とやや多い傾向にある。治療後のMRD陽性例は検討数が少ないが0%(0/35)である。ドイツのAML CG studyでは、前項のように寛解導入で大量Ara-Cが用いられており、維持強化療法はDNR/Ara-C/6TGにより6コース行われているが、治

療関連死は2%(1/45)と少ない。MRD陽性例は検討数が少ないが8%(2/25)である。以上いずれの地固め療法も、特に治療関連死が多いものはなく有効な治療と考えられる。

以上より地固め療法に関して総括すると、1)anthracycline単独、anthracyclineと標準量Ara-C、anthracyclineと中一大量Ara-Cなどの優劣は未解決である、2)化学療法とともにATRAを併用する意義は今後検討を要する、3)地固め療法終了後にMRD陰性を得るために、anthracycline単独またはAra-Cとの併用による地固め療法が2ないし3コース程度必要である、ことなどが認められている。

④維持療法と予後に関して

APLの維持療法は、欧米ではATRAの内服による治療と、これに6-MP/MTXの内服を加える治療が多く研究されてきた。これらの研究にはATRAや6-MP/MTXによる維持療法群と維持療法無しの群を比較検討したものや、単独での研究などがある。GIMEMA studyでは、3コースの地固め療法終了後、PCRにてPML/RAR α 陰性の症例を対象に、ATRA、ATRA/6-MP/MTX、6-MP/MTX、維持療法なし、の4群の比較研究を行っている。2003年12月での新しい解析データでは、4群に有意差は認められていない。全症例のEFSは70%(1993年7月から2003年1月までの研究観察期間)と優れている。この研究では1998年からrandomizationをATRA群とATRA/6-MP/MTX群の二つに絞っているが、前後でのmolecular DFSの結果に差はないことを確認している。前方向比較試験としてのstudy designに問題点はあるものの、地固め終了後MRD陰性の症例に対する維持療法の必要性に関して重要な示唆を与える結果と思われる。PETHEMA studyではATRA/6-MP/MTXの単独研究を行っているが、2年でのEFSは79%、OSは82%と、GIMEMA studyと同様に優れている。この両グループの研究の共同解析から、無再発生存に影響するrisk factorとして、初診時WBC $>10,000$ 、PLT $<40,000$ の2つを示している。APL93 studyでもGIMEMA studyと同じ4群での比較検討を行っているが、結果はATRA/6-MP/MTX群が最も良く、特に初診時WBC $>10,000$ の群に対してこの

維持療法が有効であったことが注目される。また有効性はやや低下するが、ATRA および 6-MP/MTX それぞれ単独の維持療法も再発率低下に有効であった。これらの結果は 2003 年 12 月における新しい長期解析データでも同様であり、5 年での再発率は、維持療法なし群 39%、ATRA 群 29%、6-MP/MTX 群 24%、ATRA/6-MP/MTX 群 13%であった。また再発時期に関しては、完全寛解後 12 ヶ月未満が 26%、12 から 30 ヶ月が 45%、30 ヶ月以降が 29%と維持療法終了後の遅い時期にも再発はみられている。ATRA/6-MP/MTX 群は 18 ヶ月未満の時期の再発率低下に有効な傾向があるが、遅い時期の再発率低下には寄与しないようである。しかしながら 1 年未満で維持療法を中止した場合再発率が高まる傾向も認められている。ATRA による維持療法は、ATRA 45mg/m²を 15 日間内服し 3 ヶ月ごとに 2 年間継続する方法であるが、完遂率は 95%(139/146)であり、少数例ながら ATRA による維持療法の副作用に関して注意が必要である。寛解導入療法の群別との関連では、同時 ATRA 群の 2 年 EFS が 84%、先行 ATRA 群が 77%であり、同時 ATRA 群が維持療法の種類にかかわらず優れていた。US intergroup study では、ATRA 単独による維持療法の有無による予後を検討しその意義を明らかにしようとしている。彼らは前述のように寛解導入において ATRA と化学療法の比較を行っているが、それぞれの群において ATRA 維持群と維持療法なし群の計 4 群で比較している。結果はいずれの寛解導入療法においても ATRA 維持療法が有効であり、両方に ATRA を用いた群が 5 年無病生存率 74%と最も予後良好であった。ここでも ATRA による維持療法の有効性が示されている。ただしこの研究では ATRA 45mg/m²の内服を 1 年間継続する方法が用いられているが、再発を除いた完遂率は 85%(80/94)とやや低く、前述の APL93 study のような間欠的投与の方がより適切なものかもしれない。MRC study のデータは異なる 3 種類の治療プロトコルを併せた解析であるが、寛解導入療法を 2 回、地固め療法を 2 ないし 4 コースおこない維持療法は行っていない。AMLCG study は、DNR、6TG、CPM のそれぞれの薬剤と皮下注の Ara-C の組み合わせによる 6 コースの維持化学療法を行っている。2

年の DFS は 96%、EFS は 88%と優れた成績である。MRC study と AMLCG study の両研究は intensive な化学療法を特徴としたプロトコルであり、RRM は少ないが、ATRA と併用する化学療法の至適な intensity や期間に関しては、なお検討の余地があると考えられる。

以上より、維持療法および関連した予後に関して総括すると、1)地固め療法終了後、ATRA の間欠的投与による維持療法は再発率低下に有効である、2)ATRA の投与方法は連日投与よりも、間欠的投与の方が副作用の頻度が少なく feasibility は高い可能性がある、3)6MP/MTX による化学療法も有効であり、ATRA と併用することにより効果が増強される可能性がある、4)地固め終了後 MRD 陰性の症例に対して、初診時の risk factor も考慮した維持療法の必要性や至適薬剤の前方向的研究が必要である、5)anthracycline と Ara-C などによる多剤併用化学療法による地固め療法や、寛解導入からの一貫した強力な化学療法の有効性に関しては研究によりレジメンが様々であり至適な治療法は明らかでない、ことなどが認められている。

2) JALSG でのこれまでの研究結果と APL204 study の目的

①JALSG での APL に関する研究結果

JALSG の APL に対する化学療法の治療成績は AML87, AML89 study で寛解率はそれぞれ 80%と 70%、4 年 DFS は 40%, 45%, 4 年 EFS はともに 32%であった。AML92 study より ATRA+化学療法を行ない、94 年 4 月までの 196 例において寛解率 88%、4 年 OS74%、4 年 EFS54%とすぐれた成績であった。ATRA+化学療法において治療抵抗例はほとんどなく、非寛解例の多くは臓器出血によるものである。寛解導入療法中の重篤出血合併例は全体の 11%(21/196)であり、8%(16/196)が出血が原因で死亡している。この頻度は海外の多施設共同研究の報告と比較すると低い傾向にあるが、寛解導入療法中の非死亡例のほぼ全例が寛解導入に成功しており、加えて長期予後が良好であることを考えると出血の予防は重要である。RA 症候群は 6%(11/196)に併発し、うち 1 例の死亡を認めた。また、地固め療法中の RRM は 6%(11/173)であった。維持療法は、AML-87 study で

4ないしは12コース、AML-89, -92 studyで6コースの多剤併用化学療法が研究されてきており、生存率でみる限りその成績は欧米の治療成績と遜色ない。多変量解析による予後因子解析では、寛解率に関しては年齢30才以下とno or minor purpura、EFSに関しては年齢30才以下、治療前白血球数10,000/ μ l以下、さらにDFSに関しては治療前白血球数10,000/ μ l以下、が有意に予後良好に寄与する因子であった。

APL97 studyではAML92 studyの結果をもとにさらに寛解率、DFSおよびEFSの向上を目指すべく、寛解導入療法ではATRAとの併用薬をDNR/BHACからIDA/Ara-Cへ変更した。また初診時の白血球数およびAPL細胞数により、寛解導入療法をA群、B群、C群、D群の4群に層別化した。A群はWBC<3000/ μ l and APL<1000/ μ lの場合であり、ATRAの内服のみである。B群は3000/ μ l \leq WBC<10000/ μ lまたはAPL \geq 1000/ μ lの場合であり、ATRAの内服とIDA 2日間、Ara-C 5日間の併用である。C群はWBC \geq 10000/ μ lの場合であり、ATRAの内服とIDA 3日間、Ara-C 7日間の併用とB群より化学療法を増強している。D群はA、B、C群で途中APL \geq 1000/ μ lの時、IDA 2日間、Ara-C 5日間の化学療法を追加する治療である。地固め療法ではAML-89 studyの結果をもとに、薬剤をanthracyclineとAra-CおよびVP-16の組合せに変更した。

APLでは特有の染色体異常に由来するPML/RAR α 融合遺伝子の検出によりminimal residual disease (MRD)の判定が可能であり、MRD陽性例は再発しやすいとされている。逆に陰性例では治療を短期間で終了しうる可能性が考えられる。そこで、APL97 studyでは地固め療法終了時のRT-RCRによるPML/RAR α 陰性例を対象とし、維持療法の有無の無作為比較試験を行ない、短期終了療法の可否を検討した。APL97 studyは2002年6月に登録を終了している。2003年6月時点での中間解析では(未発表データ)、全体のCR率は95%(259/274)、4年のEFSは71%、OSは86%と優れた成績が得られている。寛解導入による群別では、A群がCR率は95%(83/87)、4年のEFSは78%、OSは82%であり、B

群がCR率は98%(65/66)、4年のEFSは74%、OSは75%ときわめて優れている。一方C群はCR率は87%(48/54)、4年のEFSは59%、OSは83%であり、D群がCR率は95%(63/66)、4年のEFSは72%、OSは79%とA群、B群に比し不良な成績である。寛解導入療法中の死亡は5%(15/304)、重篤出血合併は7%(18/260)であり、死亡例は3.5%(9/260)であった。APL92 studyと同様に寛解導入中の主要な死因は出血に伴うものである。地固め療法中の死亡は3%(7/244)であり、維持化学療法の有無による比較試験の結果は、中間解析の時点では両群間に有意差は認められていない。また再発率は15%(36/244)であるが、地固め療法終了後の再発が97%(35/36)をしめており、維持療法以降の時期での再発率低下を期することが課題である。前述のように欧米ではAPL寛解後の維持療法は2年間程度のATRA内服療法の有効性が検証され、ほぼ標準的な維持療法と考えられている。また長期の維持療法は特に化学療法の場合患者のQOLを下げ、経済面での負担も大きい。したがって、今後、地固め療法終了時の完全寛解症例に対する維持療法としては、ATRA内服療法を標準的治療の一つとして考慮し、より有効性の高い薬剤や治療を比較研究することが妥当と考えられる。

②APL204 studyでの維持療法におけるATRAとAm80の前方向的無作為比較試験 Am80(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2naphthalenyl) carbamoyl] benzoic acid)はわが国の首藤らによって合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドで、熱、光、酸化作用に対し安定であることなどの薬学的特徴に加え、HL-60などのAPL cell lineに対して、ATRAに比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、また、ATRA耐性の1つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP)に親和性がないこと、さらに長期連用によっても血中濃度が減少しないことなど、ATRA耐性の克服と、ATRAを上回る治療効果が期待される。既に厚生省班研究でATRA治療後の初回再発例に対し58%(14/24)に完全寛解が得られたことが報告されている。引き続き臨床第Ⅱ相試験でも評価可能41例(初発5例、初回再発23例、第二再発以上13例)に対して

61%(25/41)に完全寛解が得られており、再発症例を含む対象症例での高い有効性が確認された(未発表)。さらに、厚生省班研究症例の長期予後調査では、寛解例 14 例の長期予後が良好であること(同種造血細胞移植例 6 例中 4 例、化学療法施行 8 例中 4 例が 4 年以上無病生存中)も報告されている。

Am80 は副作用の面でも、皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないこと等から皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。厚生省班研究 24 例での副作用頻度は次表の通りであるが、これらの症例は全例 ATRA 治療歴を有する症例であり、ATRA 治療時に比べて副作用が軽度であることも確認されている。しかしながら分化誘導能が高いことから RA 症候群などの発症頻度に関してはさらに多くの症例数による検討が必要であり注意を要すると考えられる。

表 Am80 の副作用と発現頻度

副作用	発現率 (24 例中)
高トリグリセライド血症	16 (66.7%)
高コレステロール血症	15 (62.5%)
白血球増多症	4 (16.7%)
肝障害	3 (12.5%)
レチノイン酸症候群	1 (4.2%)
皮膚炎	5 (20.8%)
頭痛	6 (25.0%)
骨痛	5 (20.8%)
消化管症状	2 (8.3%)
乾皮症	9 (37.5%)
口唇炎	8 (33.3%)

上記の通り Am80 は再発 APL に対し良好な治療成績が得られていることから、初回治療において本剤が ATRA に比べて優位性があるかどうかの比較試験を行う意義があると思われる。今回の APL204 study では Am-80 を維持療法に使用し、ATRA による維持療法と、再発抑制効果における優位性があるかどうかを検証することとした。なお Am80 の投与量は厚生省班研究及び臨床 II 相試験で寛解導入に際して投与した投与量、 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 経口連日、分 2 を採用した。

B. 研究方法

APL204 study では成人初発 APL 症例を対象に、維持療法での ATRA 療法と Am80 療法に関して、Am80 群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 RFS を primary endpoint とした第 III 相臨床試験を企画した。

寛解導入療法に関しては、APL97 study の優れた成績を継承し、初診時白血球数および APL 細胞数により 4 群に層別化した寛解導入療法を行うとともに、再発高危険群である C 群、D 群での化学療法の強化を図ることとする。初診時白血球増多群 ($\text{WBC} \geq 10,000/\mu\text{l}$ である C 群では IDA/Ara-C の投与量を 3+5 から 3+7 へと Ara-C の増量し化学療法の強化を図る。また A 群で ATRA 投与中 APL 細胞数 ≥ 1000 に増加した症例に対する D 群は、IDA/Ara-C の投与量を、2+5 から 3+7 へ増量し化学療法の強化を図る。

寛解導入療法中の出血による死亡を 7%から 2%以下に抑えることを目標として、凝固異常に対する治療を DIC スコアにより層別化した指針のもとで行う。さらに APL97 study では治療前における凝固異常の程度が長期予後と関連する可能性が示唆されているため、今回は初診時凝固異常と長期予後との関係を prospective に検討する。

地固め療法では、欧米での APL に用いられる化学療法剤の動向を考慮し、anthracycline と Ara-C のみによる治療を 3 コース行う。APL97 study での地固め療法 2 コース目に含まれていた VP-16 を省略し、Ara-C の投与量を $140\text{mg}/\text{m}^2$ から $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量する。3 コース目は骨髄抑制が遷延する傾向があるため、APL97 study と同一とする。したがって地固め療法の dose intensity は APL97 study とほぼ同様と考えられる。地固め療法における、通常量 Ara-C および大量 Ara-C の意義に関しては、将来の検討課題とする。

維持療法では、地固め療法終了時の PML/RAR α に関する real time RT-PCR による MRD 測定で 10^2 コピー/ μgRNA 未満の症例を対象に、ATRA 療法と新規レチノイドの Am80 療法に関する前方向的無作為比較試験を行う。ATRA 療法群と Am80 療法群での血液学的または分子生物学的再発、死亡を primary

endpoint とする。再発例の多い維持療法の時期に Am80 を導入することにより ATRA 療法に比して再発率の優位性を検討する。

MRD の real time RT-PCR によるコピー数の臨床的意義に関しては必ずしも明らかにされていないので、PML/RAR α を指標とした real time RT-PCR による MRD の判定の臨床的有用性を prospective に検討する。MRD 測定ポイントでは、 10^2 コピー/ μ gRNA 以上となった場合 1 か月後に再検を行い、再検でも 10^2 コピー/ μ gRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的または分子生物学的再発およびその他の原因による死亡が確認された時点で、本プロトコールの治療を終了(primary endpoint)とする。

APL を含む AML での臨床研究における診断、評価の新しい指針(Cheson BD, et al: Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003)が発表されており、APL では分子生物学的寛解の重要性が示されている。この新しい指針に準拠し、本研究においても血液学的寛解、再発基準とともに、分子生物学的寛解と再発の基準を前方向的に採用することとする。

C. 研究結果

平成 16 年 5 月より 4 年間の症例登録期間と 300 例の登録数を目標に本臨床試験が開始される予定である。

D. 考察

維持療法において、ATRA 群に比し Am80 群で優れた無再発生存率が得られれば、次期研究において Am80 を寛解導入療法に用いるなど、APL 治療に新たな展開が期待され、APL は 白血病のなかでもきわめて治癒率の高い疾患になることが期待される。

E. 結論

新規レチノイド化合物である Am80 を維持療法に

用い、ATRA 療法と前方向的に比較する新しい治療研究を APL204 study として実施する。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1. 論文発表；APL に関するこれまでの JALSG の論文、Am80 を含む APL 204 study に関する論文

- 1) Kanamaru A, et al. : All-*trans* retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202, 1995.
- 2) Asou N, et al. : Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol 16:78-85, 1998
- 3) Asou N, et al. : Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan adult Leukemia Study Group(JALSG). Cancer Chemother Pharmacol 48 (suppl 1):S65-S71, 2001
- 4) Ohno R, et al. : Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. Leukemia 2003
- 5) Hashimoto Y, Shudo K. : Retinoids and their nuclear receptors. Cell boil rev 25:209-235, 1991
- 6) Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. Cell struct funct 16:113-123, 1991
- 7) Kagechika H, et al. : Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. J Med Chem 31:2182-2192, 1988.
- 8) Hashimoto Y, et al. : Correlation of differentiation -inducing activity of retinoids on human leukemia cell lines HL-60 and NB4. J Can Res Clin Oncol 121:696-698,

1995

- 9) Takeshita A. et al. Successful treatment of relapse of acute promyelocytic leukemia with a new synthetic retinoid, Am-80. Ann Intern Med 124, 893-896, 1996.
- 10) Takeuchi M, et al. : Re-induction of complete remission with a new synthetic retinoid, Am-80, for relapse of acute pro- myelocytic leukaemia previously treated with all-*trans* retinoic acid. Br J Haematol 97:137-140, 1997
- 11) Tobita T, et al. : Treatment with a new synthetic retinoid, Am-80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-*trans* retinoic acid. Blood 90: 967-973, 1997
- 12) Takeuchi M. et al. Relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with all-*trans* retinoic acid: clinical experience with a new synthetic retinoid, Am-80. Leuk Lymphoma 31, 441-451, 1998.
- 13) Shinjyo, et al. : Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia who achieved second complete remission (CR) with

a new retinoid, Am-80, after relapse from CR induced by all-*trans* retinoic acid. Int J Hematol 72:470-473, 2000

- 14) Cheson BD, et al: Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 15 年度