

別添2

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

平成16年度 総括研究報告書

分担研究者 大竹 茂樹

平成17（2005）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究	1
大竹 茂樹	
研究要旨	1
A. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究概要	1
B. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究実績	3
倫理面への配慮	4
C. 考察	4
D. 健康危険情報	5
E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績	5
研究成果の刊行に関する一覧表	7

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
（総括）研究報告書

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究  
（臨床研究実施チームの整備）

分担研究者 大竹 茂樹 金沢大学医学部教授

**研究要旨**

急性骨髄性白血病（AML）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（IDR）とダウノルビシン（DNR）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多剤併用化学療法とシタラビン大量療法を無作為割り付け法により比較検討する多施設共同研究プロトコール AML201 を昨年度に引き続き実施した。

急性リンパ性白血病（ALL）において、従来難治性であった Ph 染色体陽性 ALL に新しいチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ（グリベック）を使用した治療法を試みた。

これらのプロトコールは、自ら開発した web application を用いて、症例登録、データ入力が行われた。

**A. 採択されたがん臨床研究事業での研究**

**概要**

急性骨髄性白血病（AML）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。

AML 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、ダウノルビシン（DNR）の使用量が IDR の使用量に比較して不足しているのではないかという指摘がある。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。開始後3年が経過し、目標症例数の集積が終了した。

AMLの研究対象はFAB分類のM3を除くM0~M7の症例で、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こととした。

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した。非寛解例は同じ治療をもう1コース行うこととした。

完全寛解症例はAra-C大量療法(2g/m<sup>2</sup>x2、5日間)を3コース施行するC群と従来と同じ寛解後療法のD群とに無作為に割り付け比較した。

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よう規定した。

胞移植を行うよう規定した。

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

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

急性リンパ性白血病(ALL)においては、従来難治性であったPh染色体陽性ALLに新しいチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ(グリベック)を使用した治療法を試みた。Ph染色体陰性ALLには、従来の治療法を強化改善したプロトコールを実施中である。

慢性骨髄性白血病(CML)の未治療例に対し、イマチニブ(グリベック)の長期投与成績を検討し、造血幹細胞移植やインターフェロン療法を含む治療法の適切な適応基準を検討している。

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し、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。

さまざまな治療プロトコールに対応可能なweb applicationのプロトタイプが作成されており、プロトコールに合わせてカスタマイズすることが可能となっている。

今年度はこのプロトタイプを急性前骨髄性

白血病 (APL) および高齢者 AML のプロトコール (GML200) で使用可能とした。

## B. 採択されたがん臨床研究事業での研究実績

研究開始3年間で869例が登録された。本年度の登録症例数は289例で、1ヶ月平均では24例が登録されている。年齢の中央値は47才、50才以上385名、50才未満484名である。性別では男性526名、女性343名である。FAB分類では、M0:44名、M1:157名、M2:383名、M4:170名、M5:87名、M6:25名、M7:3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192名、B (DNR) 群193名、50才未満でA (IDR) 群240名、B (DNR) 群244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白血病的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を行なった。導入療法別ではA群からC群に149例、D群に150例が割り振られ、B群からC群に147例、D群に145例と均等に割り振られている。CBF白血病は166例あり、C群に81例、D群に85例とこれもほぼ均等に割り付けられている。

本年度は、中間解析を実施した。寛解導入療法では、完全寛解率が82%対80%で有意差を認めなかった。寛解後療法では、3年無再発生存率が36%対42%で有意差を認めなかった。CBF Leukemia においても、無作為割付を中止すべき有意差は認めていない。寛解導入療法にIDRを使用した群で早期死亡がやや多く、注意が必要であった。

ALLでは、従来の治療法では極めて難治性のPh染色体陽性ALLに対して、チロシンキナーゼ阻害薬 (グリベック) を使用した治療法を検討中であり、初期の24例の解析では、早期死亡した1例を除く全例 (96%) で完全寛解を得ることができた。さらに症例の集積が進み、登録症例数は92例となった。完全寛解後早期に造血幹細胞移植を実施することにより、治癒が期待できるようになった。この成績は米国血液学会誌 (Blood) に発表され、このデータを基に米国FDAと厚生労働省へ適応拡大の申請を提出することが検討されている。

CMLでは、未治療の慢性期CMLを対象として、イマチニブ (グリベック) の長期投与成績を検討している。さらに、骨髄移植療法およびインターフェロンを加えた3つの治療法の個々の患者への適応、ならびに、これら3治療手段のもっとも効果的な適応基準を確立する試験を開始している。本年度128例が登録され、目標の360例に達した。中間解析の結果では、イマチニブの高い効果が確認され、ほぼ全例に細胞遺伝学的寛解が認められている。

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。

Web application のカスタマイズは、このプロトタイプを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っている。

本年度は、新しく開始された APL204 の症例登録プログラムを作成し、登録を開始した。浜松医科大学の web site の利用が困難となり、MDS200 および GML200 のデータベースと登録プログラムを作成し、データを引き継いだ。

(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ている。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. 考察

研究開始後 3 年を経過し、登録症例数は 1 ヶ月平均 AML で 24 例、ALL および CML でそれぞれ 10 例であり、参加施設数も 100 施設を越え順調に実施できた。

AML では後に述べる寛解導入療法中の死亡例が 23 例 (2.6%) 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。中間解析の結果では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。

当初の目標は、寛解導入療法の評価に各群

240例、寛解後療法の評価に各群280例を見込んでいた。完全寛解率を80%、初回寛解期造血幹細胞移植を15%と予想していたので、当初は850例の症例登録を計画していた。現在この目標は達成されたが、脱落例や初回寛解期移植例がやや多いことが予想されるため、さらに100例程度の症例の追加登録が必要と考えられる。

プロトコールの規定により、中間解析では研究の遂行に支障の出る可能性がある大きな群間格差のないことを確かめることのみを行ったので、この研究の結論を得るまでには、さらに2年間の経過観察が必要である。

#### D. 健康危険情報

寛解導入療法中に23例(出血:8例、感染症:12例、臓器障害:3例)の死亡報告があった。治療開始時に白血球数が異常に高い症例や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10例の死亡例が報告された。8例が敗血症によるものであった。C(Ara-C大量療法)群にやや多いが、D(AML97)群にも認められた。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)、肺炎(grade 4)、腎不全(grade 4)、肺膿瘍(grade 3)が報告されている。こ

れらは、いずれも化学療法後の骨髄抑制に伴って認められる既知の有害事象である。その他薬剤固有の有害事象として不整脈(grade 3)、末梢神経障害(grade 2)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。

#### E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

臨床試験として、以下のプロトコールが実施された。

- ① 高齢者急性骨髄性白血病に対するset療法とindividualized療法の無作為比較試験:65歳以上の高齢者に対して、抗白血病薬の投与量を若年者より25%減量した量を標準として、治療反応性により投与量を調節するindividualized療法と調節しないset療法を比較検討する。
- ② ハイリスクMDSおよびMDSから移行の急性白血病に対するプロトコール:難治性の本疾患に対して、IDRとAra-Cの併用療法の効果を検討する。
- ③ 急性前骨髄性白血病に対する臨床第III相試験:維持療法におけるATRA療法と新規レチノイドAm80療法の前方向的無作為比較試験。

我々の診療科(血液呼吸器内科)で本年度に行われた開発治験は以下の通りである。

- ① IGE025の中等症～重症の気管支喘息に対する臨床試験(第III相臨床試験):3例

② SHL749 の再発または難治性の indolent B  
細胞性非ホジキンリンパ腫に対する第2相  
オープン試験：2例

③ 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 第I  
相臨床試験：1例

市販後調査として行われたものは以下の通  
りである。

① インターフェロン $\alpha$ 療法による治療経験  
のない慢性期慢性骨髄性白血病患者に対  
するグリベックの市販後臨床試験：4例

② セレベント (SN408D) の成人気管支喘息  
に対する臨床的検討-ホクナリンテープを  
対照とした二重盲検並行群間比較試験：24  
例

③ 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ  
投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺  
炎の相対リスク及び危険因子を検討する  
ためのコホート内ケースコントロールス  
タディ：17例



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ohnishi K, Ohtake S, Ohno R. et al	Multicenter Prospective Study of Interferon versus Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with New Diagnoses of Chronic Myelogenous Leukemia.	Int J Hematol	79	345 - 353	2004
Towatari M, Ohtake S, Ohno R et al; Japan Adult Leukemia Study Group.	Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Blood	104	3507 - 3512	2004
Takemoto K, Ohtake S	Rapid and inexpensive screening of chromosomal abnormalities in leukemia.	J Tsuruma Health Sci Med Kanazawa Univ	28	63 - 74	2004
大竹茂樹	白血病 CBF白血物の治療の到達点と課題.	モダンフィジ シャン	24	1539 - 1543	2004
大竹茂樹	白血病治療の最前線-分子病態の理解に基づく新たな展開-標準的治療法の確立と難治例に対するアプローチ 急性骨髄性白血病(AML)	カレントテラ ピー	22	771 - 776	2004
黒田加奈子, 中尾眞二, 大竹茂樹、他	インフルエンザAウイルス感染に続発した血球貪食症候群の一例	日本検査血液学 会雑誌	5	201 - 205	2004
Takami A, Nakao Set al	Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect.	Haematologica	89	375-376	2004
Ishiyama K, Nakao S, et al	Graft-versus-leukemia effect of allogeneic stem cell transplantation; a Japanese single center study.	Haematologica	89	887-889	2004
Takami A, Nakao S, et al	Expansion and activation of minor histocompatibility antigen HY-specific T cells associated with graft-versus-leukemia response.	Bone Marrow Transplant.	34	703-709	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takami A, Nakao S, et al	Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma.	Int. J. Med.	81	159-161	2005
高見昭良, 中尾眞二.	接着分子多型とGVL効果.	臨床血液	45	183-188	2004

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
太竹茂樹	慢性骨髄性白血病の治療・管理 医療経済学	大屋敷一馬	骨髄増殖性疾患	最新医学社	大阪	2004	146 - 154
太竹茂樹	白血病治療の副作用、合併症の診断、治療、予防 1)化学療法	大野竜三、 宮脇修一	みんなに役立つ 白血病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2004	299 - 307
太竹茂樹	染色体異常のない第一寛解期AMLの予後因子として有用なものは何か？	押味和夫	EBM血液疾患の治療2005-2006	中外医学社	東京	2004	195 - 202
太竹茂樹	AML	有吉寛	エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック	メディカルレビュー社	大阪	2004	246 - 249
太竹茂樹	急性骨髄性白血病の治療	大野竜三	血液がんの標準的 化学療法の実際	医薬情報資料研究所	京都	2004	1 - 10