

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14～16年度 総合研究報告書

分担研究者 大竹 茂樹

平成17（2005）年 4月

目 次

I. 総合研究報告	
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）
（総合）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

白血病は治癒を目指した治療が行われるようになったものの、一部を除いては未だ難治性である。難治性白血病の標準的な治療法を開発するためには、多数例での組織的な研究が必要である。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し、小児 ALL との比較試験も実施中である。

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/m²、3 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の A 群と DNR

(50mg/m²、5 日間) + Ara-C (100mg/m²、7 日間) の B 群とに無作為に割り付けて、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/m² x 2、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。

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、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。

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。1ヶ月平均では22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ていた。

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た。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。

平成15年度末から16年度初めにかけて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る。登録症例数は92例となっている。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。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。Ph染色体陰性ALLに対しては従来の治療法を強化した新しい臨床研究を行っている。

1ヶ月平均10例の登録があり予定通りに進行中で、研究期間として予定している平成18年9月には目標症例数に達する見込みである。この治療法の間中解析は行われていない。

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。登録症例数は目標の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）ファイルの一部修正し、これに対応するdatabaseのマスタテーブル群をカスタマイズすることで可能と

なっている。

現在AML201、ALL202、CML202、GML200、MDS200およびAPL204の5プロトコールで稼働している。

（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 22 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重篤な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。

ALL202 ではさらに症例の集積が必要であり、研究を継続する。

CML202 は目標症例数に到達したが、長期の経過観察が必要であり、一定の解析結果が出るまでには長期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) が報告された。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) が報告された。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3年間に
行われた開発治験は以下の通りである。

- ① BTR-15 のプラセボ対照二重盲検用量反応試験（第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験）：4例
- ② 多発性骨髄腫を対象とする KW-2307 の第Ⅱ相臨床試験：1例
- ③ 気管支喘息を対象として、BTR-15 の長期投与試験（第Ⅲ相臨床試験）：6例。
- ④ MF-DPI 臨床第Ⅲ相試験－プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーインヘラーとの比較試験－：6例。
- ⑤ MF-DPI 臨床第Ⅲ相試験－長期投与試験－：5例、
- ⑥ 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
- ⑦ 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

- ⑧ 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 α 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：21例
- ④ イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査：15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
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
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
太竹茂樹	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
太竹茂樹	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、 太竹茂樹、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 S et 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

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	Expansion and activation of minor histocompatibility antigen HY-specific T cells associated with graft-versus-leukemia response.	Bone Marrow Transplant.	34	703-709	2004
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
Ozaki I, Okumura H, Ohtake S, Nakao S et al	Refractory Crow-Fukase Syndrome (POEMS Syndrome) Successfully Treated with High-Dose Melphalan followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation	Int J Hematol.	79	95 - 99	2004
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	血液・腫瘍科	48	1 - 9	2004
大竹茂樹	急性リンパ性白血病の亜分類	血液・腫瘍科	46	136 - 142	2003
Miyazaki Y, Ohtake S, Ohno R, et al	Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study.	Br J Haematol.	120	56 - 62	2003
Zhu J, Okumura H, Ohtake S, Nakao S et al	The molecular mechanism of arsenic trioxide-induced apoptosis and oncosis in leukemia/lymphoma cell lines.	Acta Haematol.	110	1 - 10	2003
Suzuki R, Ohtake S, Ohno R, et al	Prognostic significance of CD7+CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid leukemia MO.	Int J Hematol.	77	482 - 489	2003
Zhu J, Okumura H, Ohtake S, Nakao S et al	Arsenic trioxide induces apoptosis in leukemia/lymphoma cell lines via the CD95/CD95L system.	Oncol Rep.	10	705 - 709	2003
Chuhjo T, Nakao S et al	Epstein-Barr virus (EBV)-associated post-transplantation lympho-proliferative disorder simultaneously affecting both B and T cells after allogeneic bone marrow transplantation.	Am J Hematol	72	255 - 258	2003

Ishiyama K, Nakao S et al	Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells.	Blood	102	1211 - 1216	2003
Sugimori C, Nakao S et al	Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports.	Int J Hematol	77	391 - 394	2003
大竹茂樹	急性骨髄性白血病の治療戦略	内科	92	459 - 463	2003
大竹茂樹	急性骨髄性白血病	クリニカ	30	359 - 364	2003
Ohtake S	Chronic myelogenous leukemia with p190BCR-ABL expression: the missing link with monocytosis.	Intern Med	41	1092 - 1093	2002
Terasaki Y, Okumura H, Ohtake S, Nakao S	Accelerated telomere length shortening in granulocytes. A diagnostic marker for myeloproliferative diseases.	Exp Hematol	30	1399 - 1404	2002
大竹茂樹	代表的な白血病の治療 急性骨髄性白血病	臨床医	28	2107 - 2110	2002
大竹茂樹	悪性リンパ腫 免疫組織学的検査	診断と治療	90	1253 - 1258	2002
大竹茂樹	急性骨髄性白血病の薬物療法	Bio Clin	17	678 - 683	2002
Takeuchi J, Ohtake S, Ohno R et al	Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study.	Leukemia	16	1259 - 1266	2002
大竹茂樹	成人急性骨髄性白血病の治療戦略 予後分類による治療法の選択	医学のあゆみ	202	11 - 16	2002

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

4

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
大竹茂樹	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
大竹茂樹	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
大竹茂樹	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
大竹茂樹	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
大竹茂樹	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