

700.500.572 A

厚生労働科学研究費補助金

(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

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成18年3月

目 次

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班 構成員	1
平成 17 年度総括研究報告	5
大西 一功	
資料 1 平成 17 年度第 1 回合同班会議プログラム	13
資料 2 平成 17 年度第 2 回合同班会議プログラム	15
資料 3 第 10 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料	17
分担研究報告	
1. 慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	27
大西一功	
2. 効果・安全性評価による安全性の確立	32
大野竜三	
3. データ管理プログラムの作成と急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	35
大竹茂樹	
4. 急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立	40
直江知樹	
5. データ・マネージメントと病型の中央診断	46
宮崎泰司	
6. 症例数の推計・統計解析と登録用サーバーの管理	46
本田純久	
7. 良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査	51
小林幸夫	

8. 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立	57
金丸昭久	
9. 急性前骨髄球性白血病の標準的治療法の確立	62
品川克至	
10. 高齢者白血病の標準的治療法の確立	71
脇田充史	
11. 再発・急性骨髄性白血病の治療法の確立	75
宮脇修一	
12. 急性骨髄性白血病の標準的治療の確立	80
薄井紀子	
研究成果の刊行に関する一覧表	85

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班 構成員 平成 17 年度

主任研究者	大西 一 功	浜松医科大学医学部附属病院化学療法部 教授
分担研究者	大野 竜 三	愛知淑徳大学医療福祉学部 教授
	大竹 茂 樹	金沢大学大学院医学系研究科 教授
	直江 知 樹	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
	宮崎 泰 司	長崎大学大学院医歯学部附属病院 講師
	本田 純 久	長崎大学熱帯医学研究所 助教授
	小林 幸 夫	国立がんセンター中央病院 医長
	金丸 昭 久	近畿大学医学部血液内科 教授
	品川 克 至	岡山大学大学院医歯学総合研究科 助手
	脇田 充 史	名古屋市立東市民病院血液内科 部長
	宮脇 修 一	群馬県済生会前橋病院血液内科 主任部長
	薄井 紀 子	東京慈恵会医科大学血液・腫瘍内科 助教授
研究協力者	竹内 仁	日本大学医学部血液膠原病内科
	秋山 秀 樹	東京都立駒込病院内科・血液内科
	清井 仁	名古屋大学医学部血液内科
	山本 一 仁	愛知県がんセンター血液・細胞療法部
	宮村 耕 一	名古屋第一赤十字病院血液内科
	都築 基 弘	藤田保健衛生大学医学部血液内科
	小林 透	三重大学血液内科
	松田 光 弘	近畿大学医学部血液内科
	三井 秀 紀	大阪府立成人病センター血液・化学療法科
	許 泰 一	広島赤十字原爆病院第四内科
	麻生 範 雄	熊本大学大学院・血液内科学
	永井 正	自治医科大学血液科
	松島 孝 文	群馬大学医学部血液・腎・リウマチ内科
	山内 高 弘	福井大学医学部第一内科
	矢ヶ崎史治	埼玉医科大学血液内科
	岡田 昌 也	兵庫医科大学血液内科

和田 秀穂	川崎医科大学血液内科
今井 利	高知県・高知市病院企業団立高知医療センター
西村 美樹	千葉大学医学部附属病院血液内科
森井 武志	奈良県立医科大学呼吸器・感染症・血液内科
三谷 絹子	獨協医科大学血液内科
横澤 敏也	国立病院機構名古屋医療センター血液内科
松田 信	太田西ノ内病院血液疾患センター
田口 博國	高知大学医学部血液・呼吸器病態内科学
木藤 克之	滋賀医科大学血液内科
伊藤 國明	国立がんセンター東病院化学療法科
澤 正史	安城更生病院血液内科
高橋 正知	聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科
石田 文宏	信州大学医学部第血液内科
泉二登志子	東京女子医科大学血液内科
竹下 明裕	浜松医科大学第三内科
有馬 直道	鹿児島大学医学部血液膠原病内科
和泉 透	栃木県立がんセンター
奥村 廣和	金沢大学医学部附属病院血液内科
木村 之彦	東京医科大学第一内科
高山 信之	杏林大学医学部第二内科
田中 淳司	北海道大学大学院・血液内科学
岸本 裕司	関西医科大学第一内科
小松 弘和	名古屋市立大学医学部臨床分子内科
小川 吉明	東海大学医学部血液リウマチ内科
湯尻 俊昭	山口大学医学部第三内科
大野 伸広	東京大学医科学研究所内科
山根 孝久	大阪市立大学医学部血液内科
石川 淳	大阪大学大学院・分子病態内科学
神田 善伸	東京大学血液腫瘍内科
鳥羽 健	新潟大学医歯学総合病院第一内科
緒方正男	大分大学医学部血液内科
鶉池 直邦	国立病院機構九州がんセンター血液内科
白藤 尚毅	帝京大学医学部内科

今井陽俊	札幌北楡病院内科
三輪啓志	愛知医科大学血液内科
秋葉次郎	山形大学医学部第三内科
岡本真一郎	慶應義塾大学病院血液内科
久保恒明	青森県立中央病院リウマチ・血液内科
村山徹	兵庫県立成人病センター血液内科
谷脇雅史	京都府立医科大学血液・腫瘍内科
手島博文	大阪市立総合医療センター血液内科
木村文彦	防衛医科大学校第三内科
廣川誠	秋田大学医学部第三内科
臼杵憲祐	NTT 東日本関東病院血液内科
藤澤信	横浜市立大学医学部第一内科
亀岡淳一	東北大学医学部血液・免疫科
兵藤英出夫	広島大学原爆放射能医学研究所血液内科
田坂大象	香川大学医学部第一内科
安藤純	順天堂大学血液内科
福島俊洋	金沢医科大学血液免疫内科
松井利充	神戸大学大学院・血液・腫瘍内科
宇都宮與	慈愛会今村病院分院血液内科
成見弘	愛媛大学医学部第一内科
秋山暢	東京都立墨東病院内科
大野辰治	大津赤十字病院血液免疫内科
大居慎治	松江赤十字病院第二内科
三木徹	東京医科歯科大学医学部血液内科
西田淳二	自治医科大学附属大宮医療センター血液科
川上公宏	県立静岡がんセンター血液・幹細胞移植科
原雅道	愛媛県立中央病院血液内科
萩原将太郎	国立国際医療センター血液内科
西浦哲雄	国立病院機構呉医療センター内科
内田俊樹	名古屋第二赤十字病院血液内科

平成 17 年度総括研究報告

主任研究者 大西 一功

浜松医科大学

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

主任研究者 大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院化学療法部 教授

研究要旨

本研究では、種々の生物学特性による不均一な疾患群である成人の白血病を対象として、キメラ遺伝子等のスクリーニングによる疾患の層別化を行い、さらに分子標的薬の導入により分子基盤に基づいた新たな標準的治療法の確立を目的とする。また本研究は、高い症例収集能力を持ち厳密な品質管理が行われている成人白血病の多施設共同研究グループ JALSG との共同研究であり、レベルの高いエビデンスを持つ成果が期待できる。本年度は、急性骨髄性白血病（AML201 試験：総登録症例数 1063 例）、フィラデルフィア染色体（Ph）陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL202 試験：100 例）、骨髄異形成症候群（MDS200 試験：157 例）、高齢者急性骨髄性白血病（GML200 試験：384 例）、慢性骨髄性白血病（CML202 試験：453 例）に対するプロトコール研究が、それぞれ予定登録期間または目標症例数に到達し登録終了した。Ph 陽性急性リンパ性白血病に対するイマチニブとの化学療法併用の治療成績は従来の化学療法をはるかに上まわる事が示された。高齢者白血病の中間解析では、65 歳以上の症例は 43% を占め、全体の完全寛解率は 52% であった。また高齢者においては骨髄異形成症候群の割合が極めて高いことが明らかにされた。年齢により層別化された Ph 陰性急性リンパ性白血病（ALL202：現在の登録数 211 例）、および急性前骨髄球性白血病（APL204：70 例）は現在登録を継続中である。

主任研究者 大西 一功
浜松医科大学医学部附属病院化学療法部
教授

A. 研究目的

白血病は染色体と年齢が最も大きな予後因子とされる不均一な疾患群で、多くの染色体転座や変異に関する原因遺伝子が特定され、新 WHO 分類においても頻度の高い染色体、遺伝子変化のある群は独立して分類されるに至った。白血病は化学療法により約 30% に治癒が得られる様になったが、成績をさらに向上させるためには、不均一な疾患を層別化し、分子生物学的特性に即した治療法の選択が必要である。さらにキメラ型遺伝子に対

象とした定量的 PCR 法は微小残存病変の評価を可能とし白血病の治療経過に応じて予後を予想することを可能にした。同時に分子標的薬の導入は白血病治療法に大きな転換をもたらした。

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は全国 83 の大学・専門病院とその関連病院を含めて 200 病院からなり、日本の成人白血病患者の 40% 以上が登録される国内唯一の研究グループである。最近 1 年間の登録症例数は、急性骨髄性白血病 328 例、急性リンパ性白血病 106 例、全白血病症例で 626 例と、白血病治療のエビデンスを提供するに足る十分な症例収集能力を有している。また平成 14 年からは登録センターとデータ・センタ

ーを整備し、インターネットを利用したデータ登録プログラムを開発運用し、試験の登録、データの速やかな収集と質の高いデータ管理を可能にした。

本研究では、成人白血病の標準的治療法の確立のため、キメラ遺伝子等の遺伝子変異のスクリーニングによる疾患の層別化を行い、分子基盤に基づいた新たな標準的治療法の確立を目的とする。さらに全体の40%以上を占める高齢者白血病に対しては臓器予備能等に基づく層別化による標準的治療法の確立を目指す。本研究は高い症例集積能力を持ち厳しい品質管理がなされている JALSG との共同研究であり、こうした共同研究により質の高いエビデンスを持つ成果が得られることが期待される。

B. 研究方法

1. 急性骨髄性白血病 (AML) プロトコールの症例登録継続と新規プロトコールの作成を行う。新規プロトコールではキメラ遺伝子および FLT3 遺伝子変異のスクリーニングを行い、分子生物学的予後因子に基づく治療の層別化を行い、同時に CD33 抗原に対する新規分子標的薬ゲムツズマブ・オゾガマイシンの併用療法への導入を行う。
2. 急性前骨髄球性白血病 (APL) の登録を継続する。本プロトコールでは維持療法の有効性を本邦で開発された新規レチノイン酸誘導体タミバロテンを使用する事により検証し、さらに再発難治症例に対しては亜砒酸療法と最適な後療法の開発を行なう。
3. 急性リンパ性白血病 (ALL) 治療プロトコールの症例登録を継続する。登録時に遺伝子のスクリーニングを行い、予後不良のフィラデルフィア染色体 (ph)陽性 ALL に対しては、チロシン・キナーゼ阻害剤を化学療法と併用するプロトコールに従い、リスクにより層別化して治療を行なう。また随伴研究として微小残存病変による治療強度を選択する研究もパイロット・スタディとして進める。
4. 慢性骨髄性白血病 (CML) プロトコールの症例登録継続と新規プロトコールの作成を行う。慢性期 CML に対するイマチニブの日本における現プロトコール治療成績を検討し、この分子標的治療薬により治癒が得られるかどうかの確認と、新規プロトコールでは更に高い治療効果を求めて問題となる微小残存病変の除去と初期耐性克服のため免疫療法を含む視点を広げた試みを検討する。
5. 進行性骨髄異形成症候群 (MDS) プロトコールの症例登録継続と新規プロトコールの作成を行う。現在 MDS の症例は増加しており、化学療法にも極めて難治であるため、これを打破する治療法が求められている。それには新規小分子化合物に有望なものが報告されており、それらを検討する。
6. 再発・難治急性骨髄性白血病を対象としたパイロット・スタディの結果に基づき、第Ⅱ相試験としての症例登録を継続する。
7. 高齢者白血病治療プロトコールの症例登録継続と新規プロトコールの作成を開始する。前期の高齢者白血病の調査研究の解析を行い、どの症例に対し強力な化学療法を行ない得るか臓器予備能の正確な予測を含む層別化治療の新たなプロトコール作成を開始する。
8. 前期研究により整備されたデータ・センターとインターネット登録システムを更に充実させ、病型の中央診断を継続し、より質の高い臨床研究を遂行す

る。すでに登録の終了した試験は、寛解導入療法については直ちに解析を行い、寛解後療法については一定期間の経過観察後解析を予定している。

9.臨床研究の安全性を更に高めるため、効果・安全性評価委員会を充実させ、安全で質の高い臨床研究を行う。

10.データの質を高めるため研究者相互間の施設調査を継続し、質の良い臨床研究の実施を確認する。

(倫理面への配慮)

各プロトコールは各施設の倫理委員会で審査を受け、患者の書面による同意を得てから登録を開始する。また、データ・マネージメントを整備し、統計学的評価に適う質の高い科学的臨床研究を行う。さらに、本臨床研究には直接参加しない者を分担研究者として加え、すべてのプロトコールの効果と安全性を客観的に評価させる。

被験者の臨床情報の収集に当たっては、連結可能匿名化を行う。収集された臨床情報の取り扱いには個人情報に準じて行う。

「臨床研究に関する倫理指針」の定めるところにより、インフォームドコンセントにおいて「利用目的」を明示し被験者の同意を得る。目的外利用および第三者への提供を行わない。漏えいの防止等の安全管理を徹底する。臨床情報により得られた研究成果を発表する際には、個人が特定できる内容が含まれないことに特に注意する。これらの臨床情報の管理に関して具体的な取り扱い規程を作成して公表する。

C. 研究結果

1. 班会議および研修会

分担研究者ならびに研究協力者が出席した全体の班会議を名古屋で2回(出席者、177名/101施設と206名/106施設)

開催した。さらにプロトコール審査やデータ・マネージメントの必要性など質の高い臨床研究を目指す研修会を東京で1回(出席者、120名/82施設)開催した(資料1,2,3)。

2. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコール AML201

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、寛解導入療法と寛解後療法において無作為割り付け法により比較検討した。4年間で1067例が登録され、目標症例数に到達したため平成17年12月に症例登録を終了した。計画通りに層別化因子に基づいて適正に無作為割り付けが行われた。寛解導入療法では、イダルビシン群(535例)とダウノルビシン群(532例)は、完全寛解率がそれぞれ76.8%および75.0%であり有意差を認めなかった。30ヶ月生存率はそれぞれ64%および57%であった。寛解後療法においては、シタラビン(Ara-C)大量療法群(397例)と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群(398例)との比較で寛解例の30ヶ月生存率はそれぞれ71%および75%であった。今春に第1回予後調査を予定しており、2年間の追跡調査を経て結論が出される。

3. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコール AML206

急性骨髄性白血病(AML)の治療成績を向上させるために、より有効な治療法の開発を目的として、2006年より本研究を遂行する。再発・治療抵抗性の難治性AML患者に対して、有効な治療法を開発するために、新規抗白血病薬ゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)を併用した併用化学療法の安全性と有効性を臨床試験で評価する。この結果を踏まえて未治療の難治性AMLに対して、GOを含む治療法と

既存の治療法の大規模臨床第 III 相試験を行い、より有効な治療法を開発する。欧米において GO は、他の抗白血病薬との併用療法で精力的に用いられているが、本邦では、単独療法のみが保険適応となっている。このため、日本人において、GO の併用化学療法の前臨床試験を組み、第 I 相試験で安全性を、第 II 相試験で有効性を評価し、第 III 相試験への推奨併用療法を確立することとした。第 I 相試験では、ダウノルビシン+Ara-C+GO 群とイダルビシン+Ara-C+GO 群の二つの寛解導入療法を施行することとし、研究体制を構築した。

4. 急性前骨髄球性白血病(APL) 治療プロトコール APL204

JALSG の APL 治療成績は ATRA を組み入れた AML92,95,97 試験において大きく改善したが、なお初診時白血球が高値である群、治療中白血球が増加した群の 4 年の無増悪生存率は 53~59% と不良である。再発の 97% は地固め療法終了以後の時期であり維持療法以降の治療改善が課題である。APL204 試験は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 (一般名タミバロテン) 療法の前方向的無作為比較第 III 相試験である。Am80 は ATRA より強力な分化誘導能を持ち、再発率低下が期待される。また PML/RAR α 融合遺伝子の経時的測定を行い、分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。2006 年 3 月 1 日現在、81 例が登録され ATRA 群 10 例、Am80 群 12 例に割付された。登録から維持療法割付までの期間中央値は 192 日であり、維持療法での有害事象は認めていない。

5. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコール ALL202、ALL202-U、Ph+ALL202

本研究は成人急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法の確立を目的とし、成人 ALL をフィラデルフィア染色体 (Ph) の有無と年齢により 3 つの群に分け、それぞれに対する治療研究を進めている。Ph 陽性 ALL を対象とした第 2 相試験の結果からイマチニブ併用化学療法が有望な治療法であることが実証され、Ph 陰性 ALL を対象とした残る 2 試験については現在症例集積中である。これらの研究より成人 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。

6. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコール CML202

未治療慢性期 CML におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討および、イマチニブにより十分な効果が得られなかった患者に対するイマチニブ+IFN α またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate の比較を目的とした CML202 試験は、2002 年 4 月登録開始以来 2006 年 3 月時点で 480 例登録され、2 例が併用群に二次登録され終了した。2004 年 6 月に行われた 271 例での中間解析では、9 ヶ月時点の major 細胞遺伝子学的効果は 92% (完全細胞遺伝子学的効果 80%) に及んだ。イマチニブ不応症例は、移植施行 2 例、急転 1 例を除くと多くは既知の有害事象のため十分にイマチニブを使用し得ない症例が占め、これが pilot 比較試験への登録が少ない原因と考えられた。また未知の重篤な有害事象は報告されていない。以上、イマチニブは慢性期 CML に対し欧米の成績と同等以上に著効を呈しており安全性について現時点では問題ない事が確認された。CML のイマチニブ療法の初期の 100 症例において RQ-PCR 法および TMA 法により分子モニタリングが行われた。3 カ月毎の RQ-PCR 法に

よる経時的な検討では、BCR-ABL mRNA量の中央値は全RNA 1 μ g 当たり治療前 10 万コピー、6 ヶ月後 5000 コピー、12 ヶ月後 100 コピーで 3 相性の対数的減少を示した。また 12 ヶ月で 51% の症例に 3log 以上の減少を認めた。また TMA(Amp-CML)法は RQ-PCR 法とよく相関し、測定 RNA 量を増やす事により同等の感度が得られる事が示された。この結果をもとに、TMA 法による BCR-ABL mRNA 測定は 2004 年 11 月保険適用となった。

7. 進行性骨髄異形成症候群(MDS)治療 プロトコール MDS200

MDS200 プロトコールにおいては、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 (Ara-C+ACR) 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実施した。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。また、一次調査によってハイリスク MDS を連続的に登録し、本治療対象外症例も含めた疾患群の背景や現状の全体像を把握する。現在まで 126 例の登録がある。病型別に見ると、RAEB が 20 例、RAEB-t が 52 例、MDS-AML が 54 例である。中間解析では、報告書記載例での全体の完全寛解率は 48% であった。

次に難治性急性白血病の一群である高リスク骨髄異形成症候群(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、新規プロトコール MDS205 の立案を行った。

WHO 分類による、高リスク MDS ならび

に MDS から移行した急性白血病の予後に関して、化学療法、造血幹細胞移植およびその他の臨床的な要因を検討することを目的とした、大規模臨床コホート研究 (MDS206) と、IDR+Ara-C 療法に G-CSF priming を用いた第 II 相試験 (MDS206G) を計画した。現在、プロトコール作成の最終段階に入っており、準備が整い次第、試験を開始する予定である。

8. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコール GML200

高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML200) は set 療法と individualized 療法に無作為に割り付ける比較試験で、2000 年 4 月から 2005 年 8 月まで症例の登録を行い目標症例を集積した。中間解析における治療研究群の全体の完全寛解率は約 60% であり、65 歳以上を対象とした治療成績としては極めて優れた結果であった。individualized 療法群の寛解率が set 療法群よりわずかに高かった。本研究では完全寛解到達後に ubenimex の投与・非投与の再割り付けを行い高齢者における ubenimex の有用性を検証しているが両群において生存率に差は認められなかった。この試験では高齢者においては特別な因子と考えられる大脳高次機能や Quality of Life (QOL) の評価も行い予後因子や治療の指標にならないかを検討している。高齢者を対象とする試験では発生する症例のうち適格例の割合が低いために症例の集積に時間がかかることが多いが、本研究ではすべての症例を登録することによって適格性の妥当性も評価し高齢者を対象とした臨床試験の効率の向上をはかることをめざしている。

9. 再発・難治急性骨髄性白血病治療プロトコール FLAGM

本研究では再発及び難治急性骨髄性白血病に対する G-CSF、fludarabine、Ara-C、

mitoxantrone を併用する FLAGM療法の有効性と安全性の検討を進めている。再発・難治急性骨髄性白血病を対象とした第 1/2 相試験の結果から FLAGM療法の安全が確認され、Ara-C の推奨投与量が決定した。現在、推奨投与量の Ara-C を採用した FLAGM療法を再発及び難治急性骨髄性白血病を対象として臨床 2 相試験を実施、症例を集積中である。この研究は再発及び難治急性骨髄性白血病の治療成績の向上に寄与することが期待される。

10. データセンターとデータ・マネージメント

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並びに臨床試験結果解析を実施した。病型中央診断は急性骨髄性白血病及び高リスク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 APL97, ALL97, MDS200 プロトコル症例を対象として実施し、試験結果解析は APL97 試験に対して実施した。また、T 細胞性急性リンパ性白血病 (ALL) の特別調査を実施した。

11. 多施設共同研究の効果・安全性の評価

治療研究においては研究に参加する患者の安全を確保することが強く求められる。そこで、治療研究に直接タッチしない第三者 4 名よりなる効果・安全性評価委員会を設置して、プロトコルが適切で安全性が確保されているか、さらにはプロトコル施行中に発生した重篤な有害事象と結果解析の妥当性を評価した。今年度は、効果・安全性評価委員会を招集しなければならないほどの重大問題は発生しなかった。

12. 質の高い臨床研究の実施を目指しての研究者間の相互施設監査の実施 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り、今年度は 4 施設に対して施設監査を行った。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が、各施設においては、さまざまな改善すべき点があることが判明した。今後、これらの施設を地域中核拠点として周囲の施設を重点的に監査することとなる。今まで、参加資格を自己申告で判断していたのでこれを改め、監査部門と一体化させるために、参加施設審査部門と合併して監査部門を改組した。プロトコルそのものも、系統的に記載の誤りを生じやすい項目、システム上の不具合など発見されたものに関しては改善され、CRG の Format を見直す契機となった。成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) の全施設に対して、プロトコル治療の実施状況の調査を行う基盤が確立した。

D. 考察

白血病は各種予後因子により予後の異なる不均一な疾患群と考えられている。そのため治療の選択には生物学的特性により層別化が必要となる。また分子標的薬の導入により白血病治療は新たなパラダイムによる標準療法の確立が必要とされている。そこで本研究では治療前にキメラ遺伝子スクリーニングを行い層別化治療を施行している。

本年度は、急性骨髄性白血病 (AML201 試験：総登録症例数 1063 例)、Ph 陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL202：100 例)、骨髄異形成症候群 (MDS200：157 例)、高齢者急性骨髄性白血病 (GML200：384 例)、慢性骨髄性白血病 (CML202：480 例) に対するプロトコル研究が、それぞれ予定登録期間または目標症例数に到達し登録が終了した。

寛解導入療法については直ちに解析を行い、寛解後療法については一定期間の経過観察後解析を予定している。急性骨髄性白血病においては、本邦で標準的なイダルビシンと欧米で標準とされるダウノルビシンの比較および大量シタラビン療法を用いた AML201 試験が終了し、その研究結果により標準療法としての選択薬が明らかにされる。急性骨髄性白血病の次期プロトコールでは新分子標的薬ゲムツズマブ・オゾガマイシンを、先の研究で明らかにされた標準薬との併用療法 (AML206) の安全性・有効性の検討が予定されている。

分子標的薬イマチニブの導入により慢性骨髄性白血病および Ph 陽性急性リンパ性白血病では従来の化学療法をはるかに上まわる成績が得られた。しかし今後は分子標的薬に対する耐性、微小残存病変が問題として顕在化する事が予想され、分子モニタリングおよびその臨床的対応の指針が必要とされる。急性前骨髄球性白血病の維持療法としてはレチノイン酸療法が標準的であるが、タミバロテンは本邦で開発された新規合成レチノイドで、それによる再発抑制効果を期待して APL204 試験が進行中である。高齢者白血病はこれまで十分な解析が行われなかったが、今回の研究では 65 歳以上の症例が急性骨髄性白血病全体の 43% に及び、骨髄異形成症候群の割合が極めて多い事が明らかにされ、さらに大脳高次機能、QOL の評価も同時に行われた。今後は臓器予備能の予測も含めた層別化治療の開始を図る。以上、成人白血病に対し治癒を目標とした分子基盤に基づく標準療法を確立するため、日本で唯一の成人白血病多施設共同研究グループ JALSG との共同により研究を継続して行う。

E. 結論

1. 成人の急性骨髄性白血病、Ph 陽性急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、高齢者急性骨髄性白血病、進行性骨髄異形成症候群を対象とした現治療プロトコールは、予定通り目標症例数に到達し登録を終了した。
2. 上記の終了に伴い各病型の次期プロトコールの作成を開始した。急性骨髄性白血病の次期プロトコールは新規分子標的薬ゲムツズマブ・オゾガマイシンと化学療法の併用が計画されている。
3. 急性前骨髄球性白血病、ALL プロトコールは症例登録を継続している。
4. 再発・難治急性骨髄性白血病においてはパイロット・スタディを終了し、ほぼ安全に遂行できることを確認し、全体での第 II 相試験の症例登録を開始した。
5. データ・センターでは病型中央診断は急性骨髄性白血病及び高リスク骨髄異形成症候群について行い、データ・マネジメントはすでに登録が終了している APL97, ALL97, MDS200 プロトコール症例を対象として実施し、試験結果解析は APL97 試験に対して実施した。
6. 効果・安全性評価委員会では、治療研究に直接タッチしない第三者 4 名よりなる効果・安全性評価委員会を設置して多施設共同研究の効果・安全性を評価した。今年度は、効果・安全性評価委員会を招集しなければならないほどの重大問題は発生しなかった。
7. 研究者相互間の施設監査を本年度は 4 施設について行った。

F. 健康危惧情報

1. AML201 プロトコール研究

寛解導入療法開始後 100 日以内の死亡例

は 29 例(2.7%)で、感染症：13 例、出血：11 例、臓器障害：4 例、不明：1 例の死亡報告があった。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。地固め療法開始後 100 日以内の 14 例の死亡例が報告されている。C (Ara-C 大量療法) 群：7 例、D (AML97) 群：7 例で、8 例が敗血症によるものであった。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。

2. 新規 AML206 プロトコール研究

アントラサイクリン+Ara-C+GO 療法は、

従来の治療法に比して、肝障害の発生の増加が懸念されるが、新 GCP に則った第 I 相試験を組み、その危険性を最小限に減ずる努力がなされる。

3. CML202 プロトコール研究

CML202 の有害事象に関しては、イマチニブ市販後の自主報告における薬剤関連間質性肺傷害 27 例について本研究班において解析を行った。イマチニブ関連間質性肺傷害は画像上びまん性肺胞障害パターンを示す例が現時点ではなく、早期に適切な治療により良好な予後が示された。

4. GML200 プロトコール研究

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ー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試験を開始した。これまでにデータが記載されている症例においては予期せぬ早期治療関連死亡は 10 例未満にとどまっており、安全性に関しては問題はないと考えられる。

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（直江班）
 厚生労働科学研究費補助金・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』班（大西班）

平成17年度第1回合同班会議プログラム

日時：平成17年6月4日（土）10：00－15：35

場所：名古屋大学医学部医系研究棟1号館 地下1階大会議室

《午前の部 10：00－11：55》

I.10：00－10：10 班長挨拶 直江 知樹先生
 大西 一功先生

II.10：10－11：10 座長：直江 知樹先生 () 発表＋質疑応答時間

1. 白血病細胞における GPCR(GPR105)の機能についての検討 (10+5分)

中村 悟己、大西 一功（浜松医科大学第三内科）

2. APL のゲノムワイドアレイ CGH 解析 (10+5分)

シバスンダラン・カルナン、都築 忍、清井 仁、田川博之、上田龍三、瀬戸加大、直江知樹
 （愛知県がんセンター研究所、名古屋大学、名古屋市立大学）

3. A New Theory of APL: PU.1 転写因子複合体を標的とした PML-RARA による白血病発症の分子機序

吉田 均（国立がんセンター研究所） (10+5分)

4. 転写抑制因子に対する Flt3 変異の影響 (10+5分)

高橋 伸一郎、張替 秀郎、亀岡 淳一、賀来 満夫、佐々木 毅（東北大学血液免疫科）

III.11：10－11：55 座長：黒川 峰夫先生

5. 白血病関連転写因子 Evi-1 の多量体化と造腫瘍性における意義 (10+5分)

仁田 英里子、黒川 峰夫（東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）

6. WT1 ペプチドを用いた白血病の免疫療法 (10+5分)

杉山 治夫（大阪大学大学院医学系研究科）

7. AML における Nucleophosmin 遺伝子変異の臨床的意義 (10+5分)

清井 仁、鈴木 達也、直江 知樹（名古屋大学医学部難治感染症部）

《昼食休憩 11:55－12:55》

《午後の部 12：55－15：35》

IV.12：55－13：55 座長：金丸 昭久先生

8. メタアナリシス：白血病治療への応用 (15+5分)

松尾恵太郎（愛知県がんセンター研究所）

9. MDS200 の報告と新規 MDS プロトコールについて (15+ 5 分)
松田 光弘 (近畿大学医学部血液内科)

10. GML200 の進捗状況と次期プロトコールについて (15+ 5 分)
脇田 充史 (名古屋市立東市民病院)

《休憩 : 13:55-14:10》

V.14 : 10-15 : 10 座長 : 栗山 一孝先生

11. AML201 の進捗状況と次期プロトコールについて (15+ 5 分)
大竹 茂樹 (金沢大学保健学科)、薄井 紀子 (東京慈恵医科大学血液・腫瘍内科)

12. ALL202 プロトコールの進捗状況(10+5 分)
柳田 正光 (名古屋大学医学部難治感染症部)

13. APL204 の登録状況 (10+ 5 分)
品川 克至 (岡山大学医学部血液・腫瘍内科)

14. APL205R プロトコール作成の進捗状況 (5+ 5 分)
恵美 宣彦 (名古屋大学血液内科)

VI.15 : 10-15 : 35 座長 : 大西 一功先生

15. CML202 プロトコールの進捗状況 (10+ 5 分)
大西 一功 (浜松医科大学第三内科)

16. データマネジメント小委員会報告 (5+ 5 分)
宮崎 泰司 (長崎大学原研内科)

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（直江班）
 厚生労働科学研究費補助金・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』班（大西班）

平成17年度第2回合同班会議プログラム

日時：平成17年12月17日（土）10：00－15：45

場所：名古屋大学医学部医系研究棟1号館 地下1階大会議室

《午前の部 10：00－11：50》

10：00－10：05 班長挨拶 直江 知樹先生
 大西 一功先生

10：05－11：10 座長：直江 知樹先生 *（ ）は発表＋質疑応答時間

1. 白血病細胞における KIS(Kinase interacting stathmin)の発現とその機能解析 (10+5分)

中村 悟己、大西 一功（浜松医科大学第三内科）

2. 家族性 AML における C/EBP α 遺伝子異常 (10+5分)

麻生 範雄（熊本大学血液内科）

3. 病理組織から見た急性白血病 (20+5分)

伊藤 雅文（名古屋第一赤十字病院病理部）

4. HES 患者調査の結果報告 (5+5分)

薄井 紀子（東京慈恵会医科大学血液・腫瘍内科）

11：10－11：50 座長：黒川 峰夫先生

5. CML における BCR-ABL の発現量と ABL 遺伝子変異の検討 (5+5分)

横澤 敏也、深見 晶子、内藤 裕子、大橋 春彦（国立病院機構名古屋医療センター）

6. ABL チロシンキナーゼ阻害剤、Dasatinib による細胞内情報伝達分子の制御：Imatinib との比較検討

布田 晃介、田内 哲三、大屋敷 純子、大屋敷 一馬（東京医科大学第一内科） (10+5分)

7. 血液悪性疾患に対する WT1 ワクチン療法 (10+5分)

川上 学、杉山 治夫（大阪大学医学部機能診断科学）

《昼食休憩 11：50－12：50》

《午後の部 12：50－15：45》

12：50－13：55 座長：大竹 茂樹先生

8. AML201 の進捗状況について (5+5分)

大竹 茂樹（金沢大学血液内科）

9. 次期 AML205 プロトコールについて (15+5分)

薄井 紀子（東京慈恵会医科大学血液・腫瘍内科）

10. APL204 の登録状況について (5+ 5 分)
品川 克至 (岡山大学医学部・歯学部附属病院)
11. APL205R のスタートに関して (10+ 5 分)
恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学医学部血液内科)
12. ALL202 プロトコールの進捗状況と T-ALL 追跡調査について (5+ 5 分)
柳田 正光 (名古屋大学医学部血液内科)
- 12-2. 移植症例のデータ収集について (1 分)
秋山 秀樹 (都立駒込病院血液内科)

- 13: 55-14: 20 座長: 栗山 一孝先生
13. 次期 MDS プロトコール最終案について (10+5 分)
松田 光弘 (近畿大学医学部血液内科)
14. 次期 MDS プロトコール随伴研究について (5+ 5 分)
木村 昭郎 (広島大学原研内科)

《休憩: 14: 20-14: 35》

- 14: 35-14: 55 座長: 栗山 一孝先生
15. CML202 プロトコールの進捗状況について (5 分)
大西 一功 (浜松医科大学第三内科)
16. CML202 登録 180 例の MRD の中間報告 (5 分)
宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院内科)
17. 慢性期慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ間歇投与 パイロット研究案 (5+ 5 分)
矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学血液内科)

- 14: 55-15: 45 座長: 大西 一功先生
18. 再発及び難反応性 AML に対する FLAGM 療法の進捗状況について (5+ 5 分)
宮脇 修一 (済生会前橋病院血液内科)
19. GML200 のデータ収集と中間解析について (10+ 5 分)
脇田 充史 (名古屋市立東市民病院)
20. JALSG スコアによる JMDF 移植成績の解析 (5+ 5 分)
吉田 真一郎 (長崎医療センター)、宮崎 泰司 (長崎大学原研内科)、
栗山 一孝 (琉球大学保健学科)、坂巻 壽 (駒込病院)、佐尾 浩 (名鉄病院)、
森島 泰雄 (愛知県がんセンター)、朝長 万左男 (長崎大学原研内科)
21. 支持療法委員会報告 (8+2 分)
吉田 稔 (帝京大学溝口病院)
22. データセンター委員会報告 (5 分)
大竹 茂樹 (金沢大学血液内科)

厚生労働科学研究費補助金・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班」

第 10 回 JALSG 研修会

プログラム

～JALSG 臨床研究の質的向上を目指して～

日時：平成 18 年 3 月 4 日（土）11：00～13：00

場所：東京コンファレンスセンター品川

司会：宮脇 修一先生、大西 一功先生

- I. 第 10 回研修会開催にあたって：浜松医科大学 大西 一功先生
11:00－11:05
- II. 各種委員会の人選と確認について：大西 一功先生
11:05－11:20
- III. 新委員会の役割・必要性について：宮脇 修一先生
11:20－12:05
- IV. 有害事象の報告と取り扱いについて：長崎大学 宮崎 泰司先生
12:05－12:30
- V. 個人情報の取り扱いについて－CRF および検体収集－
：金沢大学 大竹 茂樹先生
12:30－13:00