

進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 金丸 昭久 近畿大学医学部血液内科 教授

研究要旨

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。

【MDS206—コホート研究—】

A. 研究目的

多施設共同による高リスク骨髄異形成症候群(以下MDS)及びMDS/AML(MDSから移行したAML)患者に関する化学療法・造血幹細胞移植・その他の臨床的な要因を検討することを目的としたコホート研究を行う。対象患者を同胞あるいは非血縁HLA一致造血幹細胞移植ドナーの有無によってnatural randomizationを行い、臍帯血移植を除く同種造血幹細胞移植が予後に与える影響について比較検討を行う。また寛解導入療法実施状況、寛解状態、移植や移植前処置の種類等が予後に影響を与える要因であるかどうか調査する。

B. 研究方法

(対象症例)

年齢15歳以上の、WHO分類でのRAEB-IIあるいはMDS/AML(MDSから移行したAML)未治療で、インフォームド・コンセントが得られている症例を対象とする。

(症例の登録)

患者の同意を得た後、JALSG事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。本研究登録の為には、各施設の倫理委員会等の承認を得ておく必要がある。

(治療方法)

1. 寛解導入療法
2. 地固め療法
3. 維持強化療法
4. 支持療法

以上の治療方法は全て各施設の方針に則る。但し、65歳未満で同意がとれた患者に関しては、MDS206G(第II相試験)に参加する。

(検査・観察項目)

1. 登録時の検査項目
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)
- ・骨髄検査、骨髄染色体検査(WHO 分類の central review)
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status (ECOG)

2. 同種造血幹細胞移植ドナー候補検査
本研究開始後、移植意志がある患者においては、できるだけ速やかに、同胞あるいは非血縁ドナー候補の検索を行い、その結果を症例報告書に記録する。

3. 寛解導入療法実施後

- ・寛解導入療法実施内容 (実施の有無)
- ・抗腫瘍効果と有害事象 (CTCAE 共通毒性基準)

4. 同種造血幹細胞移植実施後

同種造血幹細胞移植を実施した患者においては移植実施後血液学的回復が認められた時点で、以下の項目について調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・患者背景 (移植前 PS、年齢、移植時病期、幹細胞源、ドナーとの関係、移植時合併症の有無)
- ・同種造血幹細胞移植実施内容 (移植時骨髄所見、移植前処置、薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、放射線照射の有無及びその内容、移植細胞に対する処置、免疫抑制剤、移植細胞数、移植実施日、血液学的回復日、急性 GVHD および慢性 GVHD 発現状況と内容)
- ・有害事象 (CTCAE 共通毒性基準)

5. 観察期間

本研究登録後 2 年間に観察期間とし、1 年毎に調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・再発の有無
- ・生存・死亡の転帰

(評価)

1. 統計学的解析方法

観察研究の後ろ向き探索的解析であるが、便宜上、前向き無作為割付試験に類似の症例数算定を行う。統計解析ならびその解釈は本算定基準に必ずしも縛られるものではない。65 歳未満の MDS 患者において HLA 一致ドナーが存在し、実際に移植を受けた場合の 5 年全生存率は 48.8%、存在しない場合の 5 年全生存率は 10%と報告されている。移植の実施を考慮しない場合の HLA 一致ドナーが存在する場合の 5 年全生存率に関する一般的な推計値は無いが、仮に 35%とする。また、65 歳未満で、移植意志ありの患者割合を 70%、そのうち HLA 一致ドナーが存在する確率は 25%が見込まれると仮定する。以上のような背景に基づき、登録年数 3 年、登録終了後の観察年数を 2 年、HLA 一致ドナーが存在する場合の 5 年全生存率を 35%、存在しない場合の 5 年全生存率を 10% (ハザード比=2.19 相当)、両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し、SWOG の 2 アームの生存に対する症例数算定方法を適応すると必要な 65 歳未満で移植を希望する症例の数は 136 名と算定される。移植を希望しない 65 歳未満の患者を考慮し、さらには、全 MDS 対象患者の中における 65 歳未満者の割合を 60%とすると、必要な MDS 患者の総数は 227 名が必要と算定される。約 1 割の不適合者を見込んで 250 名の症例数がコホート全体として必要となる。観察研究の特性上、総観察人年の増加は探索的解析の統計学的検出力の増大につながるため、必要に応じて観察期間の延長ならびに対象者人数の再設定を行うことも念頭に入れる。

3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は 250 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)

本プロトコールは、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、サマーセット・ウエ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

D. 考察

E. 結論

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。

F. 健康危機情報

本研究はコホート研究であり、健康被害が生じる可能性はないと考える。

G. 研究発表

MDS206Gの同項目にまとめて記載。

【MDS206G—第II相試験】

A. 研究目的

高リスクMDS及びMDS/AMLを対象として、Idarubicin (IDR) +Cytarabine (Ara-C)による併用療法にG-CSF(レノグラスチム)を同時併用するpriming療法の有効性、安全性を検討し、MDSに対してより有用な化学療法の開発、更には今後対象患者における標準的治療の確

立に向けた研究を行う際の基準となる成績を得ることを目的とする。また、本臨床試験登録例を本臨床試験と共に実施するMDS206コホート研究の対象症例とする。

B. 研究方法

(対象症例)

年齢15歳以上の、WHO分類でのRAEB-IIあるいはMDS/AMLと診断され、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症例を対象とする。

(症例の登録)

患者の同意(Informed Consent: IC)を得た後、JALSG事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。登録後、研究事務局から、患者体重から算出されたG-CSF(ノイトロジン®)を送付する。

(治療方法)

1. 寛解導入療法

G-CSF priming 療法

化学療法前日にG-CSF(50g/kg)を投与し、翌日から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。

2. 地固め療法(G-CSF priming しない)

<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 (G-CSF priming しない)

維持強化療法は 6 コースからなり、2 ヶ月毎に実施する。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ルートをとり、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たし、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)

・骨髓検査、骨髓染色体検査

・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

・CTCAE 共通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

(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

CTCAE 共通毒性基準を用いて、評価する。

(評価)

1. 解析方法

IDA + Ara-C に G-CSF (レノグラステム) を同時併用することにより、抗白血病効果増強の可能性の有無を検討するために、完全寛解率の算出を行う。

寛解導入療法施行患者として第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。

なお第一段階の 17 例評価を行った時点で、8 例以上で完全寛解が確認されれば第二段階まで症例を集積し、41 例評価を行った時点で、22 例以上に完全寛解が確認されれば、本治療法を有用と判断することとする。

2. 統計学的検討

ドイツのグループが MDS、高リスク AML を対象に IDA + Ara-C + VP-16 による寛解導入療法で完全寛解率 45% と報告している。また同様な対象患者に対して、この寛解導入療法に G-CSF を同時併用し priming 療法を施行した時の完全寛解率が 62% であったと報告している。以上のような背景から RAEB-II、MDS/AML 症例を対象とした IDA + Ara-C による寛解導入療法に G-CSF を同時併用する priming 療法の期待完全寛解率を 60%、閾値完全寛解率を 40%、片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し Simon の minimax two-stage design により症例数算定を行った結果、第一段階 17 例、第二段階 41 例と設定した。

3. 予定症例数と研究期間

第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

(倫理面への配慮)

本プロトコールは、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、サマーセット・ウエ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

D. 考察

E. 結論

現在、プロトコール仕上げ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。

F. 健康危機情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M. Matsuda, A. Kanamaru et al., Extramedullary blast crisis derived from 2 different clones in the central nervous system and neck during complete cytogenetic remission of chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Int J Hematol*, 81, 307-309, 2005.
- 2) T. Yamaguchi, A. Kanamaru et al., Dichotomy of all-trans retinoic acid inducing signals for adult T-cell leukemia. *Leukemia*, 19, 1010-1017, 2005
- 3) 金丸 昭久 赤血球酵素異常症 内科疾患診療マニュアル 543-544 平成 17 年
- 4) 金丸 昭久 サラセミア 内科疾患診療マニュアル 545-546 平成 17 年
- 5) 金丸 昭久 発作性夜間血色素尿症 別冊 医学のあゆみ 血液疾患-state of arts 625-628 平成 17 年

急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 品川 克至 岡山大学医学部血液・腫瘍内科 助手

研究要旨

JALSG の APL 治療研究は ATRA+化学療法を取り入れた AML92,95 study において治療成績は大きく改善した。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 で、完全寛解率は 87~95%、4 年の EFS は 59~78% とさらに改善され、特に初診時白血球数が低値である場合の予後は 4 年の EFS は 73~81% と良好である。一方初診時白血球数が高値である場合や、ATRA 単独で治療中白血球が増加した症例群では 4 年の EFS は 53~59% と不良である。再発は地固め療法終了以後の遅い時期が 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 : 一般名タミバロテン)の前方向的無作為比較第Ⅲ相試験を実施する。Am80 は ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、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、ATRA を上回る治療効果により維持療法以後の再発率低下が期待される。また、維持療法の 2 年間と、それ以後観察期間を 2 年間とし、6 ヶ月毎の骨髄検査を実施し、real time PCR 法を用いた PML/RAR α 融合遺伝子による minimal residual disease (MRD) の測定を行い、前方向的に分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。Am80 (商標名アムノレイク) は 2005 年 6 月に本邦でのみ上梓された。維持療法での両者の randomization が開始される。2006 年 3 月 1 日現在、81 例が登録され、A 群 47 例、B15 例、C 群 19 例、D 群 (A 群より) 3 例である。また randomization は ATRA 維持療法は 10 例、Am80 群は 12 例に randomization された。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は 192 日であった。維持療法での有害事象はなく臨床試験は順調に進行している。

A. 研究目的

1) APL 治療における 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。初回寛解導入療法時には、APL 特有の凝固障害のため

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るが、ATRA は APL 細胞を分化させ、凝固障害をさほど増強させることなく改善して高い寛解率を得ることができる利点を有する。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。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) 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。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。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、 $WBC < 3000/\mu l$ and $APL < 1000/\mu l$ の場合であり、ATRA の内服のみである。B 群は $3000/\mu l \leq WBC < 10000/\mu l$ または $APL \geq 1000/\mu l$ 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 $WBC \geq 10000/\mu l$ 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 $APL \geq 1000/\mu l$ 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。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おらず、さらに長期の追跡結果が注目され多剤併用化学療法による維持療法の意義に関して結論が得られるであろう。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重要である。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-tetra-methyl-2naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid)はわが国の首籐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表1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。また平成17年6月発売時の薬剤添付文書より注意点などを表2に示す。

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関して検討されまた承認時に採用された、投与量、6mg/m² /day 経口分2、とした。

表 1 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%)

表 2 薬剤添付文書による注意点など
(平成17年6月発売時)

禁忌：妊婦、Vitamin A 投与中
用法・用量：6mg/m ² /day b.i.d.
注意点：WBC 増加、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、フブラート系薬剤服用中
併用禁忌：Vitamin A 製剤
併用注意：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン
相互作用：フェニトイン、トラネキサム酸
副作用：RA 症候群、感染症、白血球増加、間質性肺炎、縦隔炎、横紋筋融解症
その他副作用：皮膚症状、高脂血症、肝機能障害
重大な副作用（類薬、頻度不明）：トイチノイン、エトレチナート

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 (WBC ≥ 10,000/μl 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 140mg/m² 3 分服、14 日間投与する。Am80 群で 6mg/m²/day を 2 分服、14 日間投与する。これを 1 コースとし、両群ともにこれを 3 ヶ月毎に投与し 2 年間で計 8 コース行う。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。

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

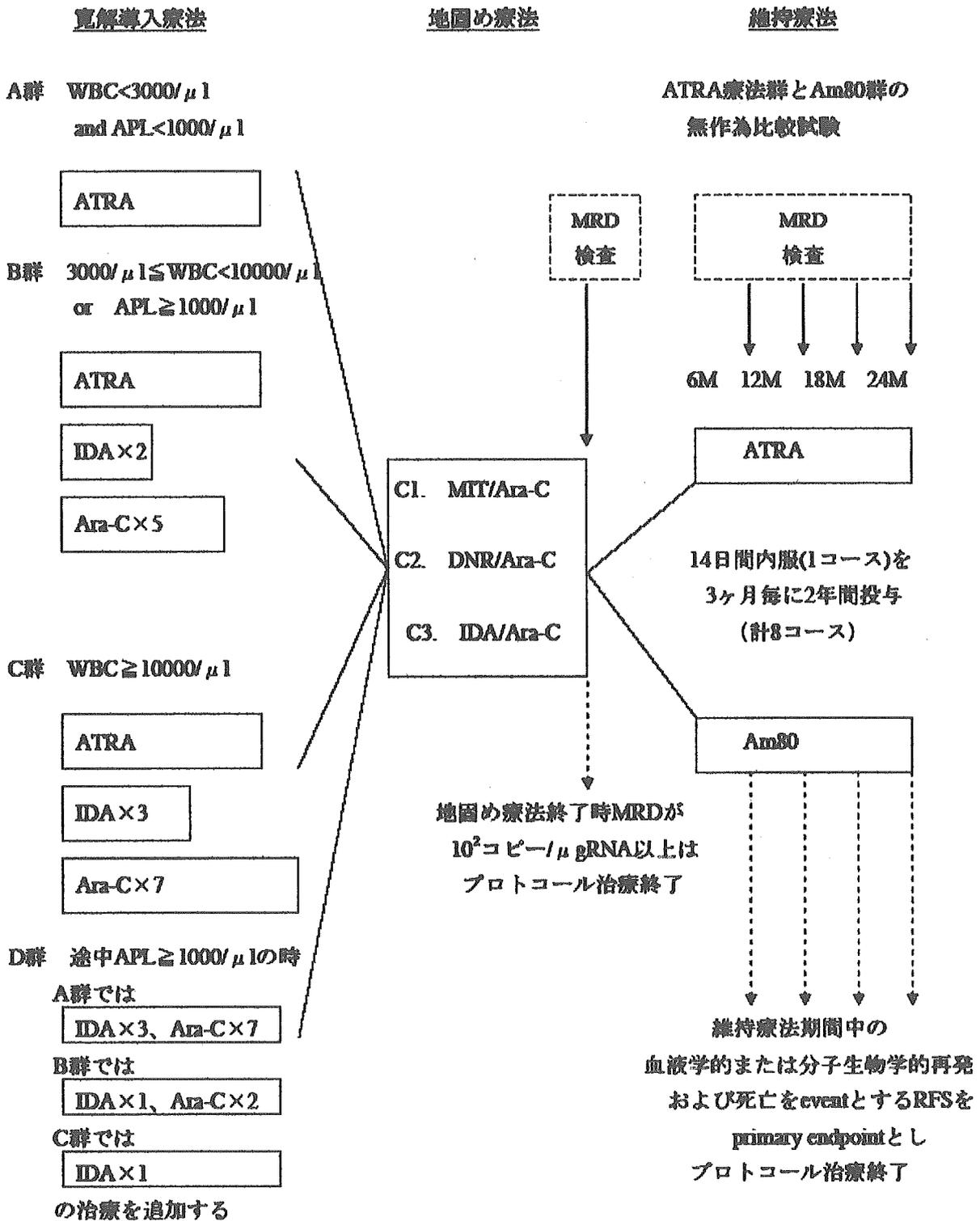
から 200mg/m² に増量する。3 コース目は骨髄抑制が遷延する傾向があるため、APL97 study と同一とする。したがって地固め療法の dose intensity は APL97 study とほぼ同様と考えられる。地固め療法における、通常量 Ara-C および大量 Ara-C の意義に関しては、将来の検討課題とする。

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 10² コピー/ μ gRNA 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 療法は、45mg/m²/day をの重要性が示されている。したがって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。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。測定ポイントは、維持療法の 2 年間および観察期間の 2 年間で、6 ヶ月毎に骨髄検査を実施する。測定ポイントでは、MRD が 10² 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 10² 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。

試験実施計画書の要約：JALSG APL204のフローチャート

1 成人急性前骨髄球性白血病（APL）を対象とした化学療法の新III相臨床試験



※ 寛解導入不能例、地固め療法中再発例はプロトコル治療終了とする。

※ 維持療法終了後2年間を観察期間とし、MRD検査を6ヶ月毎に実施し再発をfollow up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登録を開始した。平成18年3月1日現在81例が登録された。A群47例、B15例、C群19例、D群(A群より)3例であり、A群が過半数である。近年、医療レベルの向上により一般臨床で血液検査が広く行われるようになり、早期発見の機会が拡大したことも一因と思われる。有害事象は、急送有害事象6例、通常有害事象4例である。急送有害事象はA群2例(消化管血管奇形による一時的出血、肺感染症：既往に肺気腫あり)、B群1例(RA症候群+脳出血)、C群1例(脳梗塞)D群2例(RA症候群+小脳出血、RA症候群+感染症)、である。A群の2例は地固め療法第1コース目であり、他は寛解導入中である。APL97に比し多い傾向はないが、APL治療が進歩した反面、RA症候群や高齢者での合併症など特有な有害事象として今後引き続き注意が必要と追われる。APL204の地固め療法のdose intensityはAPL97とほぼ同等に設定されているが、骨髄抑制は同等であるので注意深い治療が必要であることは同様である。通常有害事象は4例であり、A群1例(一時的腎機能障害)、B群1例(白血球上昇)、C群2例(白血球上昇+脳出血、RA症候群)すべて寛解導入療法中である。いずれも臨床的に管理可能であったが、APLに伴うDICとATRA治療による白血球上昇のコントロールは重要である。以上、有害事象はいずれも臨床試験遂行上問題ない範囲であるとの、効果安全性評価委員会の評価であった。

平成17年6月にAm80が発売され、維持療法でrandomizationが開始された。現在ATRA群10例、Am80群12例である。寛解導入療法登録から維持療法割付

までの期間中央値は192日であった。いずれの群でも有害事象の報告はなく維持療法が施行されている。

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。またATRA維持療法に関してもわが国では初の臨床データとなりきわめて貴重である。次にPML/RAR α の経時的追跡により、分子生物学的再発が血液学的再発に先行することが明らかとなれば、亜砒酸などによる再寛解導入療法のより早期の開始が可能となり、再発後のAPLの予後が改善され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として実施中であり、2006年3月1日現在症例登録は81例であり順調に進捗している。

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APL204 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 promyelocytic 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。

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 名古屋市立東市民病院 血液内科部長

研究要旨

高齢化社会を迎えるわが国における高齢者急性骨髄性白血病の実態を把握し、これ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）および調査研究プロトコール（GML200P）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すべての症例調査を行い、本研究に登録されている症例の選択の妥当性を検証し、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)および調査研究プロトコール(GML200P)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。本プロトコールでは発生したすべての症例の連続的な登録を原則としているが高齢者を対象としているために調査研究にも非登録の症例が相当数あると考えられたために、プロトコールに登録されなかった症例も含めた補足調査を行い、非登録の理由などの背景を解析することにより本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している。同時に補足調査では、わが国における白血病と骨髄異形成症候群の発生についての現状を調査し高齢者白血病や高齢者骨髄異形成症候群が全白血病の中に占めている割合などの動向を明らかにする。

B. 研究方法

本プロトコールは治療研究プロトコール(GML200)および調査研究プロトコール(GML200P)からなっており、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いる。治療研究に適格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(A 群)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(B 群)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(UY 群) と非投与群(UN 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性判断の妥当性について考察する。

本研究の開始時には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ほぼ全例を把握できると考えており、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 参加施設だけでは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 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。平成 14 年度以降は JALSG プロトコールへの非登録の理由を調査項目に加えた。

(倫理面への配慮)

プロトコールに症例を登録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、2005 年 8 月までに目標症例に到達して登録を終了した。全登録症例数は 374 例で、このうち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 (A 群) と individualized 療法 (B 群) に割り付けら

れている登録症例は 244 例であった。本年 2 月までにデータが収集できた 95% の症例についての中間解析では、FAB 分類の M2 および M1 が症例の 60% を占めており全体の完全寛解率は 64.8% であった。これは 65 歳以上の急性骨髄性白血病を対象とした治療研究としては優れた結果で、国際的に比較しても遜色のない結果であると考えられる。しかし、2 群の比較においては B 群の寛解率が A 群の寛解率をわずかに上回っていたものの有意差は認められないと予測されている。治療開始時の A 群の芽球割合が 55.5% であったのに対して B 群は 74.0% 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 15 年度の調査はこれまでの症例も含めて JALSG プロトコールに非登録の理由を調査項目に加えられており、現在調査票を回収しているが回収率がまだ低く集計はできていない。これまでの調査では平成 13 年度は、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%)。平成 14 年度の調査は 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 年度以降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った。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 mini mental 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ールに 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。本プロトコール GML200 は予定よりも症例の集積に時間を要したが目標の症例に到達して登録を終了している。中間解析では、とても高い完全寛解率が得られたが 65 歳未満の若年成人の成績には及ばないものである。そして、2 群の比較においては B 群の寛解率が A 群の寛解率をわずかに上回っていたものの有意差は認められないと予測されている。治療開始時の芽球割合が A 群に対して B 群は 74.0% と高かったために B 群の寛解率が抑制されている可能性も考えられる。両群の全生存率についても約 3 年の全生存率は 15-20% であり、B 群がわずかに良いという結果である。今回のプロトコールでは寛解後療法に Ubenimex を割り付けて効果を検証しているが、全例では生存率に差は認められていない。白血球数が 10000/ul の症例に限ると Ubenimex 投与群の方が生存率がよいと考えられる。

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。治療研究においては set 療法と Individualized 療法の比較を行ったが、いずれも高い寛解率が得られて両群に差は認められなかった。

F. 健康危惧情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, Terakura S, Iida H, Kohno A, Naoe T, Yano K, Wakita A, Taji H, Hamaguchi M, Kodera Y, Sao H, Morishima Y, Hamajima N, Morishita Y.

Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.

Bone Marrow Transplant. 2006 Feb;37(3):289-96.

2. 学会発表

1) 脇田充史：造血器腫瘍の治療における年齢限界とその根拠。第 43 回日本癌治療学会総会、平成 17 年 10 月 25 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項はなし。

再発・難治急性骨髄性白血病の治療法の確立に関する研究
分担研究者 宮脇 修一 群馬県済生会前橋病院 内科主任部長

研究要旨

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。再発及び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。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)の治療は進歩し、anthracycline + cytarabine (Ara-C) の治療により 70-80%の症例において寛解が得られるようになった。しかし、寛解を長期に維持する症例の割合は 20-30%にすぎず多くの症例が再発する。この再発症例の予後は不良で、とりわけ再発後、再寛解導入療法で寛解が得られない症例の場合は長期生存の可能性はない。また、初回の寛解導入療法で寛解が得られない難反応性 AML の予後も極めて不良である。これら再発症例や難反応症例においても初回治療症例と同様に寛解となることは長期生存にとって必須であり、これら症例に対する寛解導入療法は、極めて重要である。このような観点から Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は FLAGM療法の臨床第 2 相試験を計画した。

B. 研究方法

1) 症例登録

倫理委員会もしくは IRB で本試験の承認が得られた施設の再発及び難反応性急性骨髄性白血病で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、FAXにて症例登録を行う。

<選択基準>

- 1 血液学的に急性骨髄性白血病 M3、hybrid leukemiaは含まないであると確認された症例。
- 2.完全寛解後再発例（再発例）もしくは標準的な寛解導入療法2コースでの寛解不能例（初回難反応例）。
- 3.前治療実施後4週間以上が経過している症例。
- 4.Performance Status(P.S.) (ECOG)が0-2の症例。
- 5.試験の実施より少なくとも3月以上の生存が期待出来る症例。
- 6.主たる臓器機能が十分保持されている症例。
- 7.ヘモグロビン：9 g/dl以上（輸血による上昇でも可）
- 8.血小板数：2万/ μ l以上（登録前2週間以内の輸血による上昇は不可）
- 9.白血球数2000/ μ l以上（芽球も含む）で、かつ好中球数1000/ μ l以上
- 10.総ビリルビン：1.5mg/dl以下
11. GOT,GPT,Al-P：各施設の正常値上限の3倍以下（異常が白血病細胞の浸潤によるものは除く）
- 12.血清クレアチニン：1.5mg血液酸素飽和度：90%以上

- 13.心機能（エコー）：EF50%以上
- 14.年齢：18歳以上65歳未満。
- 15.入院・外来：入院患者。
- 16.本試験の被験者となることについて本人より文書による同意が得られた症例。ただし未成年者の場合は本人及び代諾者より文書による同意が得られた症例。

<除外基準>

- 1.G-CSF、Ara-C、mitoxantrone、fludarabineに対する過敏症の既往のある症例。
- 2.明らかな感染症を有する症例。
- 3.DICを合併し、明らかな出血傾向を有する症例。
- 4.重篤な合併症（心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、糖尿病等）を有する症例。
- 5.38℃以上の発熱を有する症例。
- 6.心電図所見に治療を必要とする異常がある症例。また、心筋梗塞、狭心症の既往のある症例。
- 7.間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
- 8.MDSやCMLの急性転化症例。
- 9.中枢神経、髄外白血病症例。
- 10.造血幹細胞移植(自家移植も含む)後の症例。
- 11.活動性の重複癌を有する症例。
- 12.本試験に登録前6ヶ月以内に未承認の薬剤の投与を受けた症例。
- 13.妊婦または妊娠している可能性のある患者あるいは授乳中の症例。
- 14.HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体陽性の症例。
- 15.自己免疫性溶血性貧血の症例。
- 16.その他、試験担当医が不適当と判断した症例。

2) 治療方法

a) 治療期間：5日間

b) 投与方法

G-CSF(300 μ g/m²)を治療開始時、24時間後、48時間後、72時間後に皮下に投与し、fludarabine (15mg/m²)を20時間後、32時間後、44時間後、56時間後、68時間後、80時間後、92時間後、104時間後から30分をかけて点滴静注する。Ara-Cは(2g/m²)を24時間後、36時間後、48時間後、60時間後、72時間、84時間後、96時間後、108時間後から3時間をかけて点滴静注し、mitoxantroneは(10mg/m²)

を72時間後、96時間後、120時間後から30分をかけて点滴静注する。

3) 目標被験者数および試験期間

a.目標症例数：40例

b. 試験期間 2004年6月より2006年5月まで（これ以前であっても目標症例数に到達すれば試験は終了する。）

4) 倫理面への配慮

a. 倫理審査委員会

本試験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から倫理審査委員会及びIRBにより審査される。

b. 被験者の人権保護

施設代表医師及び試験分担医師は、被験者の選定に当って、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、施設代表医師等との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮のうえ、試験の参加を求めることの適否について慎重に検討する。施設代表医師が有害事象およびその他の試験関連データを報告する場合は、各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

c. 被験者の同意に関する事項

施設代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

<同意取得の時期と方法>

- 1) 施設代表医師又は試験分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、同意文書およびその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意志による試験参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 説明に当っては、施設代表医師又は試験分担医師は被験者から同意を得る前に、