

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17年度 総括研究報告書

主任研究者 大竹 茂樹

平成18（2006）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. 採択された研究事業での研究概要	1
B. 採択された研究事業での研究実績	3
倫理面への配慮	4
C. 考察	5
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	6
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）

主任研究者 大竹 茂樹 金沢大学大学院医学系研究科教授

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 JALSG AML201 を昨年度に引き続き実施し、目標症例数に到達したため、症例登録を終了した。

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、完全寛解率 96.2%、1 年生存率 76.1% という優れた成績が得られた。

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、本臨床研究実施チームがデータマネジメントを行った。

A. 採択されたがん臨床研究事業での研究概要

JALSG AML201 研究

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。

対象は急性骨髄性白血病 (FAB: M0-M7、M3 を除く) の未治療の成人 (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より登録する必要がある。

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

割り付けて行われ、非寛解例は同じ治療をさらにもう 1 コース行う。

完全寛解後は Ara-C 大量療法 (2g/m²、5 日間) を 3 コース施行する C 群と JALSG AML97 プロトコールと同じ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 4 コース行う D 群とに無作為に割り付けて比較する。

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、Core Binding Factor (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。

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 年間を予定していた。

JALSG ALL202 研究

急性リンパ性白血病 (ALL) においては、Ph 染色体陽性 ALL はきわめて難治性である。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) を化学療法と併用することにより、治療成績の大幅な改善を目的とした Phase II 研究を行った。

従来のプロトコールを強化改善した治療法にイマチニブを 2 ヶ月間併用して寛解導入療法を実施し、寛解後は MTX と Ara-C による大量療法とイマチニブ療法を交互に繰

り返しながら、早期に同種造血幹細胞移植を実施した。

JALSG GML202 研究

高齢者の AML は予後不良であり、標準的な治療法が確立していない疾患である。65 才以上の AML 患者に対して set 療法と response oriented individualized 療法を行い、その有用性を評価するため 2002 年より実施されていた高齢者の AML に対する治療研究である JALSG GML202 研究のデータ集積を行った。

データマネジメント

インターネット登録システムは relational database management system の FileMaker Server 7 Advanced を採用した。Web application は Claris Dynamic Markup Language (CDML) と JavaScript を用いたものから Extensible Markup Language (XML) および Extensible Stylesheet Language Transformations (XSLT) technology を用いた方式に変更した。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

JALSG AML201 研究

研究開始から 4 年間で 1067 例が登録され、目標症例数に到達したので、症例登録は平成 17 年 12 月に終了した。登録症例の年齢の中央値は 47 才、50 才以上 478 名、50 才未満 589 名である。性別では男性 635 名、女性 432 名である。FAB 分類では、M0:61 名、M1:191 名、M2:473 名、M4:201 名、M5:105 名、M6:33 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 241 名、B (DNR) 群 237 名、50 才未満で A (IDR) 群 294 名、B (DNR) 群 295 名と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 203 例、D 群に 202 例が割り振られ、B 群から C 群に 194 例、D 群に 196 例と均等に割り振られている。CBF 白血病は 215 例あり、C 群に 105 例、D 群に 110 例とこれもほぼ均等に割り付けられている。

中間解析の結果では、寛解導入療法では、完全寛解率が A 群 76.8% 対 B 群 75.0% で有意差を認めなかった。30 ヶ月生存率でもそ

れぞれ 64%および 57%であった。寛解後療法では、30ヶ月生存率がC群71%対D群75%であった。CBF Leukemiaにおいても、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。

JALSG ALL202 研究

従来の治療法では極めて難治性のPh染色体陽性ALLに対して行われた本研究において、初期の80例のを解析した結果、96.2%の完全寛解率が得られた。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、1年生存率76.1%という優れた成績が得られている。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。

JALSG GML202 研究

完全寛解率はSet療法群の63.5%、individualized療法群66.1%で有意差を認めなかった。全生存率はそれぞれ21%および27%であり、有意差を認めていない。

データマネジメント

Ph+ALL202およびGML202についてデータシートの打ち出しを行い、参加施設に郵送してデータの確認作業を行った。

新たに開始された再発急性前骨髄性白血病（APL）に対する研究であるJALSG

APL205Rで使用可能とした。

（倫理面への配慮）

これらの研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施される。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)方式を採用している。患者データはJALSG登録番号により識別され、患者を直接識別できる個人情報保持しないこととした。研究参加施設は匿名化番号（ID番号）を使用して個人情報を連結可能匿名化し症例を登録する。この連結表は参加施設が保有しておりデータセンターは保有しない。したがって、データセンターの保有する臨床データは個人を特定できないた

め、個人情報には当たらないと判断できる。

以上、倫理面については問題がないと判断している。

C. 考察

AML201 は研究開始後 4 年を経過し、1 ヶ月平均 20 例以上の登録症例数が確保され、順調に症例集積が行われ、患者登録を予定通りに終了した。

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。予定より早く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たため、さらに 200 例程度の症例の追加登録が必要と考えた。

プロトコルの規定により、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 は Ph 染色体陰性例で引き続き行われ、若年者（25 歳未満）の小児共通プロトコルおよび 25 歳以上の成人プロトコルのデータマネジメントを具体化する必要がある。

AML201 および GML202 の後継研究は新たな抗白血病薬である Gemtuzumab

ozogamicin を含む併用療法が phase I study から開始される予定であり、データマネジメントのあり方について検討が必要である。

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目指して立案された JALSG AML201 プロトコルは、計画通りに症例の集積が進行し、予想外の有害事象報告もなく順調に進行し、症例登録を終了した。今後 2 年間の予後追跡調査を行い、結論が得られる予定である。

D. 健康危険情報

JALSG AML201 研究において、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。

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を実施した。

- ① 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。
- 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。
- ④ 再発・難治性急性骨髄性白血病に対する G-CSF と大量 Ara-C 療法を併用する FLAG-M 療法の検討。再発および難反応性急性骨髄性白血病における 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。
- ⑤ 再発成人急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸による寛解導入療法と自己造血幹細胞移植を含む治療研究。

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 STI571 の Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第 II 相臨床試験: 1 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 II 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
 - ④ BMS-354825 の Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病に対する臨床第 I / II 相試験 (CA180-031) : 1 例
 - ⑤ グリベック (イマチニブ) 抵抗性又は不耐容性 CML 及び再発・難治性 Ph+ALL の成人患者を対象とした AMN107 の連日経口投与スケジュールによる第 I / II 相多施設共同用量増量試験: 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 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
 - ② 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Matsushima T, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study	A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study.	Cancer	104	2726-2734	2005
Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group.	High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group.	J Clin Oncol	24	460 - 466	2006
Ohtake S	Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances in Multi-institutional Cooperative Trials	Education Program Book, Ann. Meeting, JSH/JSCH	2005	1 - 10	2005
大竹茂樹	AMLの地固め療法における大量シタラ ピン療法の意義	血液・腫瘍科	51	203 - 211	2005
大倉由希子、 森下英理子、 黒田加奈子、 山崎和美、 大竹茂樹、 表美香、 吉田知孝、 寺崎靖、 朝倉英策、 中尾真二	出血傾向を認めなかったThr359Met変 異のホモ接合体第VII因子欠乏症の一 例	日本検査血液学 会雑誌	6	377 - 382	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
河嶋洋平、 森下英理子、 大竹茂樹、 山崎雅英、 朝倉英策、 長谷川稔	異なる疾患群におけるIgG型抗プロトロンビン抗体測定キット2社間の測定値の乖離	日本血栓止血学会誌	16	378 - 385	2005
黒田加奈子、 森下英理子、 大竹茂樹、 山口和夫、 吉田知孝、 朝倉英策、 中尾真二	変異型第XI因子F221Sの機能解析	日本血栓止血学会誌	16	304 - 311	2005
Takami, A., Mochizuki, K., Okumura, H., Ito, S., Suga, Y., Yamazaki, H., Yamazaki, M., Kondo, Y., Asakura, H., Nakao, S.	Mycophenolate mofetil is ineffective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease.	Int J Hematol.	83	80-85	2006
Takami, A., Mochizuki, K., Asakura, H., Yamazaki, H., Okumura, H., Nakao, S.	High incidence of cytomegalovirus reactivation in adult recipients of an unrelated cord blood transplant.	Haematologica.	90	1291-1293	2005
Sugimori, C., Chuhjo, T., Feng, X., Yamazaki, H., Takami, A., Teramura, M., Mizoguchi, H., Omine, M., Nakao, S.	Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia.	Blood	107	1308-1314	2006

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	急性骨髄性白血病の薬物療法	大野竜三	急性白血病	最新医学社	大阪	2006	95 - 107
太竹茂樹	イマチニブ時代の慢性骨髄性白血病（CML）の造血幹細胞移植療法	大野竜三	よくわかる白血病のすべて	永井書店	大阪	2005	186 - 194