

厚生労働科学研究費補助金

臨床研究基盤整備推進研究事業

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
(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成18年度 総括研究報告書

分担研究者 大竹 茂樹

平成19(2007)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

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
臨床研究実施チーム	-----	7
研究成果の刊行に関する一覧表	-----	8

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）
（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
（若手医師・協力者活用に要する研究）

分担研究者 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シタラビン大量療法（C群）と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従来型地固め療法（D群）を無作為割り付け法により比較検討するAML201プロトコールの中間解析を行った。

4年間で1064例が登録され、適格例1057例が評価された。登録症例は層別化因子に基づいて計画通り適正に無作為割り付けが行われていた。寛解導入療法（非劣性試験）では、IDR群（532例）とDNR群（525例）は、完全寛解率がそれぞれ78.6%および77.5%であり、増量したDNRの効果は少なくとも標準的なIDRと同等であることが示された。

寛解後療法において、C群（389例）とD群（392例）との比較では、寛解例の48ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ42.2%および40.9%、48ヶ月予測総生存率はそれぞれ61.7%および62.8%であり、現時点では両者間に優位差を認めていない。さらに1年間の追跡調査を経て最終的な結論が出される予定である。

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、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、予後因子に基づいた新たな治療戦力の構築が必要であり、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のが重要である。

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。これらの報告では、IDR の使用量に比較してダウノルビシン (DNR) の使用量が不足しているため DNR の成績が見掛け上劣っ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 を用いた治療成績を上回ることができなかった。これは、欧米と比較して本邦では従来から DNR の使用量が多く、このためすでに高い完全寛解率達成していたためであるとも考えられる。

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 (intensified DNR, iDNR) と標準量の IDR (standard IDR, sIDR) 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有害事象が少なく、効率的な標準的寛解導入療法を確立することを第一の目的とした。

寛解後療法には、欧米ではシタラビン (Ara-C) 大量療法 (HD-AC 療法) が多用されているが、わが国では保険適応が遅れたた

め、その有用性や安全性に関する知見が得られていない。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 HD-AC 療法を無作為割り付け法で比較し、その有用性と安全性を検討することを第二の目的とした。

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 コース追加した。

完全寛解後は HD-AC 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、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こととした。

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、登録期間を平成13年12月～平成17年11月、追跡期間を最終登録例の治療終了より2年間とした。

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 を採用したが、FileMaker Server 8 Advanced へバージョンアップした。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 に JavaScript を併用する方式に変更した。

今年度より、ALL202、APL204 および CML202 の各プロトコールで、定期的なデータモニタリングを開始した。具体的には未記入データを4ヶ月毎にチェックし、該当する施設へ電子メールにて記入を依頼する作業である。このために、研究事務局ならびにデータセンターが CRF (症例記録) の入力状況を常時把握が可能ないように新たに web application を追加開発した。

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1064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。平成18年8月に第1回目の追跡調査を行った。適格例は1057例で、年齢の中央値は47才、50才以上471名、50才未満586名である。性別では男性630名、女性427名である。FAB分類では、M0:60名、M1:189名、M2:465名、M4:200名、M5:107名、M6:33名、M7:3名である。

寛解導入療法の割り付けは FAB 分類と年齢 (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 (sIDR) 群 240 名、B (iDNR) 群 231 名、50 才未満で A (sIDR) 群 292 名、B (iDNR) 群 294 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 (sIDR) 群または B (iDNR) 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 (HD-AC) 群に 196 例、D (JALSG) 群に 196 例が割り振られ、B 群から C (HD-AC) 群に 193 例、D 群に 196 例と均等に割り振られた。CBF 白血病は 218 例あり、C (HD-AC) 群に 108 例、D (JALSG) 群に 110 例とこれもほぼ均等に割り付けられた。

追跡調査の結果では、寛解導入療法では、完全寛解率が A (sIDR) 群 78.6%、B (iDNR)

群 77.5%であり、非劣性試験による検定を行ったところ、sIDR 療法が iDNR 療法を 10% 上回るという帰無仮説は棄却され、iDNR 療法は sIDR 療法に劣らないことが示された。

48 ヶ月予測無再発生存率は A (sIDR) 群 41.7%対 B (iDNR) 群 42.2%、48 ヶ月予測総生存率でもそれぞれ 53.1%および 49.1% で有意差を認めなかった。

A (sIDR) 群では B (iDNR) 群に比較して好中球、および血小板の回復がわずかではあるが遅くなり、そのため敗血症 (8.7%対 4.9%、 $p=0.021$) と治療開始後 60 日以内の死亡 (4.7%対 2.1%、 $p=0.026$) が優位に多かった。

寛解後療法では、48 ヶ月予測無再発生存率は C (HD-AC) 群 42.2%および D (JALSG) 群 40.9%、48 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 61.7%および 62.8%であり、有意差を認めていない。CBF 白血病においても、48 ヶ月予測無再発生存率は C (HD-AC) 群 57.7%および D (JALSG) 群 44.3%、48 ヶ月予測総生存率はそれぞれ 79.4%および 66.5%であり、有意差を認めていないが、今後の経過観察によっては C (HD-AC) 群が有意に上回る可能性がある。JALSG スコアによる予後分類で poor risk となる患者群では 48 ヶ月予測無再発生存率は C (HD-AC) 群 26.0%および D (JALSG) 群 6.5%でありこれも今後の経過観察が必要である。

寛解後療法の強度は明らかに C (HD-AC)

群で強く、白血球数最低値は有意に低く、白血球減少期間も長いことが観察され、このために感染症の頻度が有意に高かった (20.9%対 14.5%、 $p<0.001$)。

寛解後療法を全コース施行できた患者は C 群 70.7%および D 群 70.2%であり、C (HD-AC) 群では有害事象による中止が多く、D (JALSG) 群では再発による中止が多い傾向が認められた。

(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、臨床研究の倫理指針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、個人を直接識別できる情報は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と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

研究開始後 4 年で患者登録を終了し、経過観察期間に入って 1 年が経過した。寛解導入療法では、当初の予想通りに DNR を増量することにより、IDR と同等の寛解導入率を上げることができることが実証された。注目すべきことは DNR を増量しても標準的な IDR の投与量と比較して好中球や血小板の減少期間が短く、敗血症や治療後早期の死亡率は有意に低いことである。医療費の面でも IDR に比べて約 3 分の 1 であり、cost benefit の高い治療法といえる。

HD-AC 療法はやや感染症発症の頻度は高いものの、早期死亡は 0.9% であり、安全に施行することができることが確認された。期待された無再発生存率の改善は、CBF 白血病と予後不良群で認められる可能性があるが、さら

に経過観察が必要である。

今年度から開始した定期的なデータモニタリングは、その効果を発揮するにはさらにきめ細かい活動が必要である。未記入データの入力を依頼するメールを定期的送信するのみでは実効性に乏しいことが判明した。プロトコル遂行上必須の項目、primary endpoint にかかわる項目などに焦点を当ててタイムリーなデータモニタリングを行うよう計画中である。

D. 健康危険情報

寛解導入療法開始後 60 日以内の死亡例は 36 例 (3.4%) で、感染症：19 例、出血：11 例、臓器障害：2 例、不明：4 例の報告があった。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 (HD-AC) 群：7 例、D (JALSG) 群：7 例で、8 例が敗血症によるものであった。Ara-C 大量療法は感染症を合併する頻度が高く、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 の使用および早期の抗生物質療法の開始が重要である。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 慢性骨髄性白血病における STI571 単剤および他剤との併用療法の有効性・安全性ならびに長期予後に関する研究：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の検討。
登録症例数：484 例
- 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 の併用療法の効果の検討。
登録症例数：31 例
- ③ 急性前骨髄球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。
登録症例数：140 例
- 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を検討

登録症例数：14 例

- 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。

登録症例数：22 例

- ⑥ 難治性急性骨髄性白血病に対する Gentuzumab Ozogamicin 併用寛解導入療法 Phase I Study

登録症例数：1 例

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 S-7701 の特発性肺繊維症患者を対象とした第 III 相臨床試験：3 例
- ② 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 の第 I 相臨床試験：1 例
- ③ 造血器疾患患者を対象としたアテムツマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討 (多施設共同医師主導治験)：1 例
- ④ KRN321-SC 第 II 相臨床試験－固形がん又は悪性リンパ腫患者の化学療法に伴う貧血に対する KRN321 の 3 週に 1 回反復皮下投与時の用量設定試験－：3 例
- ⑤ 高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与患者における塩酸グラニセトロンを対照とした PALO 単回静脈内投与比較試験：9 例

- ⑥ 悪性腫瘍薬投与患者を対象としたPALO繰り返し静脈内投与における多施設共同オープン試験：7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 1又は2レジメンの化学療法歴を有する進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験：6例

- ② アジアにおける進行(ⅢB期又はⅣ期)非小細胞肺癌患者を対象に一次療法としてゲフィチニブ(イレッサR)(250mg錠)とカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法の有効性、安全性及び忍容性を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相試験

IPASS (IressaTMPan-Asia Study)：3例

- ③ 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

臨床研究実施チーム

若手医師及び臨床研究協力者に対する指導者

中尾 眞二

若手医師

望月 果奈子

臨床研究協力者

野口 栄子

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, Lu X, Sugimori C, Okawa K, Yamamoto M, Iseki S, Nakao S.	Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia	Blood	109	2514-2520	2007
Hirokazu Okumura, Masaki Yamaguchi, Takeharu Kotani, Naomi Sugimori, Chiharu Sugimori, Jun Ozaki, Yukio Kondo, Hirohito Yamazaki, Tatsuya Chuhjo, Akiyoshi Takami, Mikio Ueda, Shigeki Ohtake, Shinji Nakao	Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal antigen complementary HLA-mismatched siblings	European Journal of Haematology	78	157-160	2007
Masamitsu Yanada, Tadashi Matsushita, Norio Asou, Yuji Kishimoto, Motohiro Tsuzuki, Yasuhiro Maeda, Kentaro Horikawa, Masaya Okada, Shigeki Ohtake, Fumiharu Yagasaki, Tadashi Matsumoto, Yukihiko Kimura, Katsuji Shinagawa, Masako Iwanaga, Yasushi Miyazaki, Ryuzo Ohno, Tomoki Naoe	Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome.	European Journal of Haematology	78	213-219	2007
Sugimori C, Yamazaki H, Feng X, Mochizuki K, Kondo Y, Takami A, Chuhjo T, Kimura A, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Nakao S.	Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia	Exp Hematol.	35	13-20	2007
Takami A, Mochizuki K, Ito S, Sugimori C, Yamashita T, Asakura H, Okumura H, Nakao S.	Safety and efficacy of foscarnet for preemptive therapy against cytomegalovirus reactivation after unrelated cord blood transplantation	Transplant Proc.	39	237-239	2007

大竹茂樹	急性骨髄性白血病治療の最適化研究	日本臨床	65	469-473	2007
Takami A, Takamatsu H, Yamazaki H, Ishiyama K, Okumura H, Ohata K, Konaka H, Asakura H, Namiki M, <u>Nakao S.</u>	Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for treatment of metastatic renal cell carcinoma: first evidence of cord-blood-versus-solid-tumor effect	Bone Marrow Transplant.		729-732	2006
Katagiri T, Shiobara S, <u>Nakao S.</u> , Wakano M, Muranaka E, Kuba N, Furukawa T, Tsukada J, Takeda H, Aizawa Y, Harada M.	Mismatch of minor histocompatibility antigen contributes to a graft-versus-leukemia effect rather than to acute GVHD, resulting in long-term survival after HLA-identical stem cell transplantation in Japan.	Bone Marrow Transplant.	38	681-686	2006
山崎和美, 森下英理子, 平野京子, 関野智経, 大竹茂樹, 吉田知孝, 林朋恵, 御館靖雄, 山崎雅英, 朝倉英策, <u>中尾眞二</u>	血管内皮細胞における凝固線溶制御因子の発現に与える HMG-CoA還元酵素阻害剤の影響	日本血栓止血学会誌	17	454-461	2006