

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成19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 18 年度総括研究報告 | 5 |
| 大西 一功 | |
| 資料 1 平成 18 年度第 1 回合同班会議プログラム | 15 |
| 資料 2 平成 18 年度第 2 回合同班会議プログラム | 17 |
| 資料 3 第 11 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料 | 19 |
| 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 | 37 |
| 大西一功 | |
| 2. 効果・安全性評価による安全性の確立 | 41 |
| 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 | 44 |
| 大竹茂樹 | |
| 4. 急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立 | 49 |
| 直江知樹 | |
| 5. データ・マネージメントと病型の中央診断 | 56 |
| 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 | 56 |
| 本田純久 | |
| 7. 良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査 | 61 |
| 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 | 66 |
| 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 | 72 |
| 品川克至 | |
| 10. 高齢者白血病の標準的治療法の確立 | 78 |
| 脇田充史 | |
| 11. 再発急性骨髄性白血病の治療法の確立 | 82 |
| 宮脇修一 | |
| 12. 急性骨髄性白血病の標準的治療の確立 | 84 |
| 薄井紀子 | |
| | |
| 研究成果の刊行に関する一覧表 | 89 |

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 18 年度

| | | |
|-------|--------|---------------------|
| 主任研究者 | 大西 一 功 | 浜松医科大学医学部附属病院 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 | 長崎大学医学部・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 教授 |
| | 品川 克 至 | 岡山大学医学部歯学部附属病院 助手 |
| | 脇田 充 史 | 名古屋市立東市民病院 部長 |
| | 宮脇 修 一 | 群馬県済生会前橋病院 主任部長 |
| | 薄井 紀 子 | 東京慈恵会医科大学 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 |
| | 西井 一 浩 | 三重大学血液内科 |
| | 前田 裕 弘 | 近畿大学医学部血液内科 |
| | 吉田 均 | 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内科 |
| | 吉田 功 | 国立病院機構四国がんセンター血液腫瘍科 |
| | 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 | 大阪大学医学部血液・腫瘍内科 |
| 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 |
| 鵜池直邦 | 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 | 札幌北榆病院内科 |

| | |
|-------|-------------------------|
| 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 |
| 藤田浩之 | 横浜市立大学附属病院リウマチ・血液・感染症内科 |
| 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 |
| 北中明 | 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 |
| 尾山卓 | 名古屋第二赤十字病院血液内科 |
| 永嶋貴博 | 山梨大学医学部血液内科 |
| 平良直也 | ハートライフ病院血液内科 |
| 浜口裕之 | 武蔵野赤十字病院血液腫瘍内科 |
| 森茂久 | 埼玉医科大学総合医療センター血液内科 |
| 松田光弘 | 医療法人宝生会 PL 病院内科 |

| | |
|-------|---------------|
| 吉田 喬 | 富山県立中央病院内科 |
| 吾郷 浩厚 | 島根県立中央病院血液腫瘍科 |
| 奥田 光崇 | 宮城県立がんセンター |

平成 18 年度総括研究報告

主任研究者 大西 一功

浜松医科大学

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

主任研究者 大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 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（AML206 試験）、Ph 陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL206 試験）、骨髄異形成症候群（MDS206 試験）、慢性骨髄性白血病（CML206 試験）に対し新たなプロトコルを策定し、AML206 試験、MDS206 試験では症例登録を開始した。急性骨髄性白血病に対する AML201 試験（総登録症例数 1063 例）では第 1 回目の解析が終了し、ダウノルビシンの増量によりイダルビシンと同等の完全寛解導入効果（77.5%対 78.6%）がもたらされることが実証された。しかもダウノルビシン群の化学療法に要する費用は約 3 分の 1 であり、有害事象もやや少ない結果であった。慢性骨髄性白血病に対する分子標的薬イマチニブによる CML202 試験は 489 例で登録を終了し、観察期間中央値 2 年の中間解析を行い、完全細胞遺伝学的効果 92%、4 年予測生存率 95%と欧米の大規模試験結果と比較して遜色ない成績が確認された。また Ph 陽性急性リンパ性白血病（症例数：100 例）に対するイマチニブと化学療法併用の第 2 回中間解析結果も優れた成績が維持されていた。Ph 陰性急性リンパ性白血病（ALL202 試験：現在の登録数 282 例）、急性前骨髄球性白血病（APL204：136 例）、再発急性前骨髄球性白血病（APL205R 試験：20 例）および再発・難治急性骨髄性白血病（FLAGM 試験：23 例）について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腫瘍センター
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%に治癒が得られるようになったが、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を対象とした定量的 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 92 の大学・専門病院とその関連病院を含めて 184 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。JALSG における登録症例数は、急性骨髄性白血病 AML201 試験で 1063 例、急性リンパ性白血病 ALL202 試験では 316 例と、発生頻度の低い白血病においては、その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。また登録センターとデータ・センターでは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行っている。

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している。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とアウトカムが得られることが期待できる。

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のため第 I/II 相試験を行う。
- 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と年齢を加えたり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 に対しイマチニブの日本における CML202 試験の成績を解析し、この分子標的治療薬による長期予後の確認と、新規プロトコールではイマチニブの積極的増量と標準的増量による有効性と安全性の比較検討を行う。
- 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。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と、化学療法に G-CSF プライミングを用いた第 II 相試験を行う。
- 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予後の解析と新規プロトコールの作成を行う。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する。
- 8.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、217名/106施設と202名/106施設)開催した。さらにプロトコル審査やデータ・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、112名/78施設)開催した(資料1,2,3)。

2. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコル AML201

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。登録期間4年間で1,057例が評価された。登録症例は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ていた。寛解導入療法(非劣性試験)では、イダルビシン群(532例)とダウノルビシン群(525例)は、完全寛解率がそれぞれ78.6%および77.5%であり、増量したダウノルビシンの効果は少なくとも標準的なイダルビシンと同等であることが示された。寛解後療法においては、シタラビン

(Ara-C)大量療法群(389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(392例)との比較で寛解例の4年予測無再発生存率はそれぞれ42.2%および40.9%、4年予測全生存率はそれぞれ61.7%および62.8%であり、現時点では両者とも有意差を認めていない。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。

3. 新規急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコル AML206

急性骨髄性白血病(AML)の治療成績を向上させるため、より有効な治療法の開発を目的として2006年より本研究を開始した。本研究ではAML細胞に表出される分子を標的とする新規抗白血病薬ゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)を組み込んだ併用化学療法の有用性を検討する。GOを含む併用療法は、本邦では、単独療法のみが保険適用となっているため再発・治療抵抗性AML患者を対象に第I相試験で安全性を評価、第II相試験で有効性を評価、第III相試験で従来の治療法との比較を行う。これら3段階の臨床試験のそれぞれでプロトコルを作製し、患者の保護を尊重した倫理的な配慮のもと本研究を施行し、2006年度は、第I相試験が開始された。本治療法は、未治療AMLの治療成績の向上に寄与する可能性を有している。

4. 急性前骨髄球性白血病(APL)治療プロトコル APL204、APL205R

APL204試験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(一般名タミバロテン)の前方

向的無作為比較第Ⅲ相試験を実施した。主要治療目標は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無再発生存率である。また、維持療法の2年間と終了後の観察期間を2年間設定し、この間6ヶ月毎の骨髄検査を行い real time PCR 法を用いて PML-RAR α 融合遺伝子による微小残存病変を測定することにより、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。2007年3月10日時点で136例が登録された。また維持療法では ATRA 群27例、Am80群34例に割り付けが行われた。プロトコール途中で中止例は5例(3.7%)であり、また有害事象による死亡例は8例(5.9%)であった。維持療法での特記すべき有害事象はなく、臨床試験は問題なく継続されている。

5. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコール ALL202-O、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)陽性ALL(Ph+ALL202)、25才未満(ALL202-U)および25才以上のPh陰性ALL(ALL202-O)の3群に分けた上、それぞれに対する治療研究を進めている。2006年12月時点で、それぞれの試験の目標症例数、100、120、240例に対して、100、85、197例の登録症例があった。2006年10月までのキメラ遺伝子スクリーニング解析では、おおよそ1/3の症例にBCR-ABLを認めた。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た。

Ph+ALL202について観察期間中央値が27ヶ月となった2007年1月にその予後に与える影響について解析した。無イベント生存率に対する予後因子解析では+der(22)t(9;22)やabn(9p)といった診断時の付加染色体異常がある症例は有意に予後が悪かったが、transcriptの種類や診断時のBCR-ABLコピー数は無イ

ベント生存率と有意な関係はなかった。

ALL202-U試験、ALL202-O試験は2006年12月末日の時点でそれぞれ85例、127例の登録があり、現在も症例集積中である。一方T細胞性の急性リンパ性白血病は症例数が少なく、予定される新規薬剤導入に向けその基礎データが必要となった。そこでJALSGにおける過去3試験からT細胞性急性リンパ性白血病の87例を解析し、5年生存率は35%である事が判明した。

6. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロト

コール CML202、CML206

CML202試験は未治療慢性期慢性骨髄性白血病(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の比較を目的としている。2002年4月から2006年3月の間に489例が登録され、うち2例が併用群に登録された。4年予測全生存率は95%、無増悪生存率は94%、12ヶ月、18ヶ月時点でのランドマーク解析ではその時点でのPh染色体消失症例は、残存症例に比べ無増悪生存率が優る傾向にあった。

またヨーロッパから提案された効果判定基準に基づき2007年1月にイマチニブ増量基準のプロトコール改正を行った。一方分子遺伝学的完全寛解を2年以上継続している症例を対象にしてイマチニブの至適維持用量の検討のため間歇投与による減量試験(CML イマチニブ間歇投与試験)を開始した。同時にCMLのイマチニブ耐性の主要原因とされるBCR-ABL遺伝子の変異解析スクリーニングをイマチニブ抵抗例を対象に開始した。

7. 進行性骨髄異形成症候群(MDS)治療

プロトコール MDS206、MDS206G

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、新規プロトコールを開始した。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。2006 年 4 月から、試験を開始し現在 28 例が登録された。

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に対する標準的治療方法を確立するために GML200 研究を 2000 年 4 月から 2005 年 8 月まで行った。全登録症例数は 374 例で、調査研究に登録された症例は 130 例であった。このうち寛解導入療法を 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。2006 年 12 月までに 241 例のデータが収集され、その中間解析では 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。これは高齢者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った。2 群間の比較においては 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ていない。治療開始時の A 群の芽球割合が 55.5% に対して B 群は 74.0% であったことが B 群の完全寛解率を押さえていることも考えられる。A 群と B 群の生存率に関して有意差は認められなかった。寛解後のウベニメックス割り付けについては 127 例が割り付けされていた。ウベニメックス投与群と非投与群ではウベニメックス投与群でわずかに生存率が上まわっているが有意差は認めていない。

9. 再発・難治急性骨髄性白血病治療プロトコール FLAGM

成人の白血病で最も発症頻度の高い成人急性骨髄性白血病(AML)の寛解率は向上したが、その多くはその後再発し長期に生存する症例は約 30% にすぎない。この再発難治 AML は通常

の導入療法により再度寛解に入る可能性は低いため、ミトキサントロンとシタラビンの大量にシタラビンの活性代謝物を増加させるフルダラビンを加え、更に G-CSF も追加する FLAGM 療法を考案した。この治療法が再発・難反応症例に対する標準的な治療法になり得るかの確認を行うのが今回の研究である。

10. データセンターとデータ・マネージメント

白血病治療研究のデータ・マネージメント、統計解析並びにプロトコール登録症例の中央診断を実施した。また、有害事象報告体制を新たに確立した。すでに終了したプロトコール (APL97, MDS200, ALL97, AML97) については追跡調査、データ固定を行った。また、現在進行中の試験ではデータ・マネージメントの新たな試みとして、電子メールを利用し定期的に各施設に登録症例の CRF 記入を依頼した。APL97, MDS200 試験ではそれぞれ論文執筆のためと基礎解析のためにデータの統計解析を行った。現在中央診断は APL204 と MDS206 症例で実施されているが、AML201 では登録時に収集できなかった標本を再度収集し、最終的に 957 例の中央診断が実施された。また、そのうち希望のあった 257 例については顕微鏡写真を添えて中央診断を施設へフィードバックしている。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。さらに成人白血病および高リスク骨髄異形成症候群に対して前向きコホート研究を策定した。

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さん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、プロトコールが適切で安全性が確保されているか、さらにはプロトコー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いけなかった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る。手順に従い5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。今回の施設は関東地区に限られており、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。監査経験施設の担当者に他施設の監査を依頼する体制である。中央部門からの人員以外にこの地区内の監査担当者を依頼することが可能となり、時間、費用とも節減可能となった。今後成人白血病研究グループ(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作業を加速させる。

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(AML206試験)、Ph陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL206試験)、骨髄異形成症候群(MDS206試験)、慢性骨髄性白血病(CML206試験)に対し新たなプロトコルを策定し、AML206試験、MDS206試験では症例登録を開始した。

急性骨髄性白血病に対するAML201試験では第1回目の解析が終了し、ダウノルピシンの投与量を増すことにより、イダルピシンを用いた化学療法と同等の完全寛解導入効果をもたらされることが実証された。しかも、化学療法に要する費用は約3分の1であり、有害事象も

やや少ない結果であり費用対効果の点でも有用な結果が得られた。また急性骨髄性白血病については、欧米では新規分子標的薬ゲムツマブ・オゾガマイシンと化学療法併用の第III相試験がすでに施行されているが、本邦ではまだ併用の安全性が確認されておらず新規プロトコルAML206試験では第I/II相試験により安全性・有効性の検討を開始した。

Ph陽性急性リンパ性白血病では、分子標的薬イマチニブ併用療法の高い有用性と安全性がこの班研究によっていち早く検証され、欧米からも高く評価された。またその第2回中間解析結果でも優れた効果が維持されていた。このデータをもとに2006年欧米で、2007年1月には日本でもPh陽性ALLに適応が承認された。一方T細胞性急性リンパ性白血病は症例数が少なく、予定される新規薬剤導入に向けその基礎データが必要となった。そこでJALSGにおける過去3試験からT細胞性の87例を解析し、5年生存率は35%である事が判明した。

慢性骨髄性白血病においてもイマチニブの導入により内外で優れた成果が報告されているが至適投与量については未解決である。欧米では初期からの高用量試験が行われているが、本研究では最善の治療効果、費用対効果の観点から検討を加え、反応性指向の段階的増量または間歇的減量により安全性を担保しつつ有効性を期待して試験を行う。同時にイマチニブ耐性化の原因とされるABLキナーゼ領域の遺伝子変異解析を行う。

また今回策定した成人白血病および高リスク骨髄異形成症候群患者全体を対象とした前向きコホート研究はこれまで国内にはなく、また国外でも報告は少ない。こうした患者の生存実態、特に造血幹細胞移植との関わりを含めた前向きコホート研究は国外でもこれまでに実施されておらず、独創的な研究であると思われる。

一方、欧米とりわけドイツでは早くから大規模臨床研究登録症例における検体バンキング

制度が整備されており、白血病分子変異の臨床的な意義を 1000 以上の症例で行うことが可能となっている。日本では JALSG が中心となって、これまで 200 例規模の遺伝子変異解析を行った実績はあるが、登録症例を逐次バンキングした経験がなく、将来の研究リソースとして、インフォームド・コンセントや個人情報に配慮し、各研究指針に準拠したバンキングシステムの整備を行う。以上、成人白血病に対する標準療法を確立するため、成人白血病多施設研究グループ JALSG との共同により研究を継続して行っている。

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新規プロトコルの策定を行い登録を開始した。
2. 急性骨髄性白血病研究で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の第 I 相試験が開始された。
3. 急性前骨髄球性白血病、Ph 陰性急性リンパ性白血病プロトコルでは症例登録を継続している。
4. 骨髄異形成症候群では大規模臨床コホート研究と、化学療法に G-CSF プライミングを用いた第 II 相試験を開始した。
5. 再発・難治急性骨髄性白血病においては第 II 相試験の症例登録を継続している。
6. データ・センターでは病型中央診断を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、AML97 プロトコル症例を対象として実施した。試験結果解析は APL97、MDS200 試験に対して実施した。
7. 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。

8. 研究者相互間の施設監査を本年度は 5 施設について行った。

F. 健康危険情報

1. AML201 プロトコル研究

寛解導入療法では開始後 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。

一方地固め療法では開始後 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。

2. 新規 AML206 プロトコル研究

DNR 群に登録された患者での重篤な健康危険障害は発生していない。anthracycline + Ara-C+GO 療法は、従来の治療法に比して、重篤な骨髄抑制、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. APL204 プロトコル研究

有害事象は、急送有害事象 9 例、通常有害事象 6 例である。急送有害事象は A 群 3 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、脳出血)、B群2例(2例ともRA症候群+脳出血)、C群2例(脳梗塞、白血球数著明高値+脳出血)、D群2例(RA症候群+小脳出血、RA症候群+感染症)、である。A群のうち消化管血管奇形による一時的出血と脳出血の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。9例中8例が死亡している。APL97に比し多い傾向はないが(8例/136例;5.9%)、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である。APL204の地固め療法のdose intensityはAPL97とほぼ同等に設定されており骨髄抑制は同等であるので注意深い治療が必要である。通常有害事象は7例であり、A群2例(一時的腎機能障害、腹腔内感染症)、B群2例(白血球上昇、肺炎)、C群3例(白血球上昇+脳出血、RA症候群、中枢神経系 toxoplasma 感染症)で、A群の腹腔内感染症の1例以外は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。

4. CML202 プロトコール研究

イマチニブ治療においては欧米から心筋毒性が報告されたが、本登録例においては489例中1例の心不全(grade2)の報告があったのみでまれな有害事象と考えられた。しかし高齢者や心予備能の少ない患者に対する注意を喚起した。

5. 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18年度第1回合同班会議プログラム

日時：平成18年6月17日（土）10：00－16：12

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3階講堂

《午前部 10：00－12：03》

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. T-ALLの長期予後についての検討（ALL90/93/97）（10+5分）
 柳田 正光、直江 知樹（名古屋大学医学部血液内科）
2. 白血病遺伝子 Evi-1 による個体造血の制御（10+5分）
 黒川 峰夫（東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科）
3. 造血幹細胞が寄り道するお店は白血病細胞にも魅力的？（15+5分）
 片山 義雄（神戸大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）
4. PMLのリン酸化とSUMO化による好中球分化の制御（10+5分）
 田形 勇輔、吉田 均（国立がんセンター研究所分子腫瘍学部）

11：10－12：03 座長：黒川 峰夫先生

5. AML細胞におけるMPO発現と化学療法剤感受性（10+5分）
 澤山 靖（長崎大学原研内科）
6. 血液悪性疾患に対するWT1免疫療法（10+5分）
 坪井 昭博、杉山 治夫（大阪大学大学院医学系研究科）
7. 対外診断薬"Leukemia Chip"開発のための共同研究（10+5分）
 宮村 耕一（名古屋第一赤十字病院内科）
8. 亜ヒ酸の *in vitro* 抗菌作用と本剤によるAPL寛解導入療法中における感染症合併に関する検討
 竹下 明裕、大西 一功（浜松医科大学第三内科、化学療法部）（5+3分）

《昼食休憩 12：03－13：00》

《午後部 13：00－16：12》

13：00－14：00 座長：宮脇 修一先生

9. 次期AML206プロトコールについて（10+5分）
 薄井 紀子（東京慈恵会医科大学血液・腫瘍内科）
10. AMLおよびハイリスクMDS症例の登録研究について（10+5分）
 宮崎 泰司（長崎大学原研内科）
11. APL寛解導入療法中の出血合併症に関する検討（APL97）（5+5分）
 柳田 正光、松下 正、直江 知樹（名古屋大学医学部血液内科）
12. APL204プロトコールの進捗状況について（5+5分）
 品川 克至（岡山大学医学部・歯学部附属病院）

13. APL205R プロトコルの進捗状況について (5+5 分)
恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学医学部血液内科)

14:00-14:26 座長:栗山 一孝先生

14. ALL202 プロトコルの進捗状況について (5+5 分)
柳田 正光 (名古屋大学医学部血液内科)
- 14-2. Ph+ALL 委員会報告 (5+3 分)
水田 秀一 (藤田保健衛生大学医学部血液内科)
15. 再発難治 AML に対する FLAGM 療法への登録状況について (5+3 分)
宮脇 修一 (済生会前橋病院血液内科)

《休憩:14:26-14:40》

14:40-15:15 座長:栗山 一孝先生

16. CML202 プロトコル改正について (5 分)
大西 一功 (浜松医科大学化学療法部)
17. 次期 CML206 プロトコルについて (15+5 分)
宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院内科)
18. CML イマチニブ間歇投与プロトコルについて (5+5 分)
矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学血液内科)

15:15-16:12 座長:大西 一功先生

19. cDNA マイクロアレイを用いた体系的遺伝子発現解析による Ph(+)急性リンパ性白血病に対する STI-571 を含む化学療法の反応性診断 (15+5 分)
前佛 均 (東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター)
20. JALSG 検体研究・付随研究委員会の活動方針について (10+5 分)
麻生 範雄 (熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科)
21. MDS206 プロトコルの進捗状況について (5+3 分)
松田 光弘 (PL 病院内科)
22. GML200 データ収集状況と今後の予定について (3+3 分)
脇田 充史 (名古屋市立東市民病院)
23. 次期 GML206 プロトコルについて (5+3 分)
伊藤 良和 (東京医科大学血液内科)
-

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18年度第2回合同班会議プログラム

日時：平成18年12月16日（土）10：00～15：12

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3階講堂

《午前の部 10：00～12：05》

10：00～10：05 班長挨拶 直江 知樹先生
 大西 一功先生

10：05～11：05 座長：直江 知樹先生

*（ ）は発表+質疑応答時間

1. 白血病シグナル伝達を標的とした治療法の開発と研究の総括（15分）
 直江 知樹（名古屋大学大学院医学系研究科）
2. PMLの骨髄系分化における機能とPML-RARAによるAPL発症機序（15分）
 吉田 均（国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部）
3. 白血病発症におけるEvi-1遺伝子の役割（15分）
 黒川 峰夫（東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科）
4. 急性骨髄性白血病におけるミエロペルオキシダーゼ発現の意義（15分）
 宮崎 泰司（長崎大学医学部歯学部附属病院 血液内科）

11：05～12：05 座長：黒川 峰夫先生

5. テロメラゼ及びABLキナーゼを標的とした難治性白血病の分子標的療法の開発（15分）
 田内 哲三、大屋敷 一馬（東京医科大学 内科第一講座）
6. 細胞周期からみた白血病細胞の分化・増殖に関する蛋白質相互作用の解明（15分）
 中村 悟己、大西 一功（浜松医科大学第三内科、腫瘍センター）
7. 培養白血病細胞におけるマイロターゲット感受性の評価（10分）
 山内 高弘、上田 孝典（福井大学 第一内科）
8. AMLに対するWT1ペプチドワクチンの長期投与例（3例）（10分）
 坪井 昭博、岡 芳弘、杉山 治夫（大阪大学大学院医学系研究科）
9. ATLの薬剤耐性関連蛋白（10分）
 安並 毅、泉二 登志子（東京女子医科大学 血液内科）

《昼食休憩 12：05～13：00》

《午後の部 13：00～15：12》

13：00～13：40 座長：宮脇 修一先生

10. JALSG AML201 Studyの結果報告（第2報）（10分）
 大竹 茂樹（金沢大学大学院医学系研究科）
11. AML206-Phase I studyの進捗状況（5分）
 薄井 紀子（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）

12. JALSG-CS-06 研究について (10分)
宮崎 泰司 (長崎大学医学部歯学部附属病院 血液内科)
13. APL204 プロトコールの進捗状況について (5分)
品川 克至 (岡山大学 血液 腫瘍内科)
14. APL205R プロトコールの進捗状況について (5分)
恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液内科)
15. ALL202 プロトコールの進捗状況について (5分)
成松 宏人 (名古屋大学医学部 血液内科)

13:40-13:55 座長:大竹 茂樹先生

16. 次期 Ph+ALL206 プロトコールについて (15分)
秋山 秀樹 (都立駒込病院 内科)

《休憩:13:55-14:15》

14:15-14:40 座長:大竹 茂樹先生

17. CML202 プロトコール改正について (5分)
大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)
18. BCR-ABL 変異解析について (5分)
大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)
19. 次期 CML206 プロトコールについて (15分)
宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院 内科)

14:40-15:12 座長:大西 一功先生

20. CML イマチニブ間歇投与プロトコールについて (10分)
矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学 血液内科)
21. JALSG 検体研究・付随研究委員会の活動報告 (10分)
麻生 範雄 (熊本大学大学院医学薬学研究部 血液内科)
22. MDS206 プロトコールの進捗状況について (5分)
松田 光弘 (医療法人宝生会 PL病院 内科)
23. 次期 GML206 プロトコールについて (5分)
伊藤 良和 (東京医科大学 血液内科)
24. 再発難治 AML に対する FLAGM 療法への登録状況について (2分)
初見 菜穂子、宮脇 修一 (済生会前橋病院 血液内科)

.....