

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19年度 総括研究報告書

主任研究者 大竹 茂樹

平成20(2008)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	-----	6
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）

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

急性骨髄性白血病の標準的な治療法の開発を目的として行った AML201 試験は症例登録が終了し、予後情報について経過観察中であり、今年度は CBF 白血病について subset 解析を行った。全登録例 1057 例中 CBF 白血病は 245 例（23%）であり、完全寛解率は 94%であった。初診時の白血球数と骨髄中の芽球割合から計算される WBC Index を用いると t(8;21)白血病は予後の有意に異なる 3 群に分類され、シタラビン大量療法は予後中間群に効果のあることが示唆された。AML201 試験は 2008 年夏に追跡調査を行い最終的な結論が出される予定である。

慢性骨髄性白血病におけるイマチニブによる分子標的療法の有効性・安全性ならびに長期予後を調査する CML202 研究について解析した。全登録例 489 例の 5 年予測効果は血液学的効果（CHR）97%、完全細胞遺伝学的効果（Complete Cytogenetic Response (CCR)）91%であり、5 年予測生存率は 94%であった。

これらの研究は、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予後因子に基づいて適切なものとすることが重要である。

AML201 試験は寛解導入療法において標準量のイダルビシン（IDR）と増量したダウ

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 (HD-AC) 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である。対象は AML (FAB 分類: M0-M7、M3 を除く) の未治療の成人 (15 歳以上 65 歳未満) である。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った。Primary endpoint は完全寛解率および disease free survival である。

平成 17 年 12 月に目標症例数が登録され、予後追跡中であり、今年度は HD-AC 療法の効果が最も期待される CBF 白血病について subset 解析を行った。

JALSG CML202 研究

CML202 研究は慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ (グリベック) による分子標的療法の有効性・安全性ならびに長期予後を調査するものである。CML の未治療例に対し、イマチニブ (グリベック) を単独投与し、長期投与における生存率、血液学的効果、細胞遺伝学的効果および分子生物学的効果について検討した。

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 8 Advanced を使用し、Web application は Extensible Stylesheet Language Transformations (XSLT) technology に JavaScript を併用する方式を使用している。今年度は新たに「Ph 陽性白血病における BCR-ABL 遺伝子変異解析研究 (BCR-ABL-100)」、「研究参加施設に新たに発生する全 AML、高リスク MDS 症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究 (前向きコホートスタディー) (CS-07)」および「CML におけるイマチニブの標準的増量法と積極的増量法の比較試験」(CML207)」について登録システムを作成した。また、MDS206 および MDS206G プロトコールの登録システムを再整備した。

昨年度より開始した ALL202、APL204 および CML202 プロトコールでの定期的なデータモニタリングに加えて、今年度より開始され

た CML207 プロトコールにおいて real time monitoring を開始した。具体的にはプロトコールに規定された定期的な検査の案内を行うことと未記入データのチェックを随時行い、該当する施設へ電子メールにて連絡する作業である。

B. 採択された研究事業での研究実績

JALSG AML201 研究

AML201 研究は 4 年間で 1057 例が登録された。登録症例は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に劣らないことが示され、医療費は約 3 分の 1 に節約可能で、cost benefit の高い治療法と位置付けることが出来た。

寛解後療法においては、HD-AC 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 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、現時点では両者とも有意差を認めていない。

今年度は HD-AC 療法の効果が最も期待される CBF 白血病(核型 t(8;21)および inv(16))

について解析した。

適格例 1057 例中 CBF 白血病は 245 例(23%)であった。t(8;21)白血病は 193 例(18.3%)で年齢の中央値は 44 歳、附加的染色体異常が 59%に認められ、完全寛解率 93%、4 年生存率 65%であった。inv(16)白血病は 52 例(4.9%)で年齢の中央値は 41.5 歳、附加的染色体異常が 39%に認められ、完全寛解率 98%、4 年生存率 77%であった。

CBF Leukemia における寛解後療法の成績は、48 ヶ月予測無再発生存率が C 群 57.7%および D 群 44.3% (p=0.127)、48 ヶ月予測総生存率がそれぞれ 79.4%および 66.5% (p=0.087) であり、有意差を認めていない。

t(8;21)白血病における寛解後療法の成績は、48 ヶ月予測無再発生存率が C 群 57.4%および D 群 45.4% (p=0.30)、48 ヶ月予測総生存率がそれぞれ 74.4%および 67.5% (p=0.199) である。inv(16)白血病では、48 ヶ月予測無再発生存率が C 群 59.2%および D 群 42.0% (p=0.265)、48 ヶ月予測総生存率がそれぞれ 100%および 55.1%である。48 ヶ月予測無再発生存率では両者に差がない(それぞれ 52.4%、51.5%、p=0.784)が、48 ヶ月予測総生存率は有意に inv(16)白血病が上回っていた(それぞれ 65.2%、77.0%、p=0.033)。

初診時白血球数(x 10³/ml) x 骨髄中芽球比率(%)から計算される WBC Index を用いると t(8;21)白血病の予後を判別することが可

能であると報告されている。WBC Index は low (2.5 未満) で予後良好群、intermediate (2.5 以上 20.0 以下) で予後中間群および high (20 より大きい) で予後不良群とするものである。これに基づいて解析を行なった。

t(8;21)白血病の 48 ヶ月予測無再発生存率は、WBC Index の low (81.4%、53 例)、intermediate (46.5%、104 例) および high (17.8%、19 例) で 3 群に有意に分類することが可能であった ($p<0.0001$)。48 ヶ月予測総生存率においても、WBC Index の low (88.4%、58 例)、intermediate (62.0%、111 例) および high (27.4%、22 例) で 3 群に有意に分類することが可能であった ($p=0.0001$)。

inv(16)白血病においても同様の傾向が認められ 48 ヶ月予測無再発生存率は、WBC Index の low (76.9%、14 例)、intermediate (54.7%、16 例) および high (35.1%、21 例) であり ($p=0.0981$)、48 ヶ月予測総生存率は、WBC Index の low (100%、14 例)、intermediate (84.7%、17 例) および high (27.4%、21 例) であった。

t(8;21)白血病と寛解後療法の関係を解析すると、WBC Index の low および high 群では 48 ヶ月予測無再発生存率に C 群と D 群では差がない (それぞれ、82.5%と 80.4% ($p=0.847$) および 15.6%と 18.2% ($p=0.741$)) が、intermediate 群では 48 ヶ月予測無再発生存率 (それぞれ 53.1%、34.0% ($p=0.181$))

および 48 ヶ月予測総生存率 (それぞれ 74.6%、61.1% ($p=0.118$)) と若干の差を認めた。

JALSG CML202 研究

CML202 研究では、489 例が登録された。観察中央機関 36 ヶ月の解析では、5 年の予測有効性は、血液学的効果 (CHR) 97%、完全細胞遺伝学的効果 (Complete Cytogenetic Response (CCR)) 91%であり、5 年予測生存率は 94%であった。日本人では欧米の標準量である 400mg/day を投与できない症例の多い (46%) ことが判明した。さらに、300mg/day 投与群においても 400mg/day 投与群と同様の細胞遺伝学的効果 (CCR, 60 ヶ月で 97%) および分子生物学的効果 (Major Molecular Response, 18 ヶ月で 33%) の得られることが明らかとなった。

(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

JALSG AML201 研究

CBF 白血病は予後良好で、HD-AC 療法の効果が最も期待される病型であると考えられていたが、HD-AC 療法および従来の寛解後療法に対してきわめて反応性の乏しい一群を抽出することが可能となった。すなわち初発時白血球数が多く、骨髄での芽球比率が高いために WBC Index が高値となる患者で

はきわめて予後が悪く、化学療法の効果が期待できないことが明らかとなった。このような症例では早期の造血幹細胞移植の適応があると思われる。また、これらの症例と CBF 白血病における予後不良因子として注目されている c-kit 遺伝子異常との関係も注目される。一方、WBC Index の低い症例では HD-AC 療法および従来の寛解後療法ともに高い効果を示し、WBC Index 中間群では HD-AC 療法の効果が勝る可能性が示唆されており、追跡調査の結果が注目される。

この研究は予後観察期間 2 年を経て、平成 20 年夏に最終解析が行われる予定である。

JALSG CML202 研究

この解析結果は欧米におけるイマチニブ単独投与の成績を追認するものであった。欧米人よりも平均体重で約 20 kg 軽い日本人におけるイマチニブの至適投与量を決定するためには、イマチニブの代謝に関わる要因や薬物動態の検索と共に長期の前方向試験による臨床効果との相関を検討することが必要と考えられた。

データマネジメント

昨年度から開始した定期的なデータモニタリングは、その効果が十分でないため、プロトコル遂行上の必須の項目や primary endpointにかかわる項目などに焦点を当てると共に、タイムリーなデータモニタリングを

行うようにさらに工夫が必要である。この作業はデータセンターに対する負担が大きく、多大な困難を伴う。Real time monitoring を可能とするためには、データ入力プログラムに改良を加えて、データ入力時の論理チェックならびにデータベース内での論理チェックを徹底することにより、データセンターの作業を軽減するように工夫する必要がある。また、データ入力に対して何らかの incentive を与える事も検討する必要があり、来年度からの施行を計画している。

D. 健康危険情報

今年度は経過観察期間中であり、新たな有害事象の報告はなかった。

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中であり、データセンターとして参加している。

- ① 未治療 BCR-ABL 陰性若年成人急性リンパ性白血病に対する小児化学療法 of 臨床第 2 相試験 (ALL202-U)
登録症例数：111 例
- ② 未治療 BCR-ABL 陰性成人急性リンパ性白血病に対する高用量メトトレキサートを含んだ地固め療法の有効性に関するランダム化比較試験 (ALL202-O)
登録症例数：249 例

- ③ 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：66 例

- ④ 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：194 例

- ⑤ 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：40 例

- ⑥ 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：32 例

- ⑦ 難治性急性骨髄性白血病に対する Gemtuzumab Ozogamicin 併用寛解導入療法

Phase I Study

登録症例数：9 例

- ⑧ 慢性期慢性骨髄性白血病における標準的イマチニブ増量法と積極的イマチニブ増量法のランダム化比較第 III 相臨床

試験

登録症例数：42 例

- ⑨ 参加施設に新たに発生する全 AML、高リスク MDS 症例を対象とした生存に関する観察研究（前向きコホートスタディー）

登録症例数：198 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 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 の第 I 相臨床試験：1 例
- ② 造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた 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
- ③ 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：2 例
- ④ 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：1 例
- ⑤ 輸血による鉄過剰症患者を対象に ICL670 を血清フェリチンに基づく用量調整を行いながら 1 年間投与した際の有効性及び安全性を評価する第 II 相、非対照、非盲検、多施設共同試験：3 例
- ⑥ フィラデルフィア染色体陽性日本人白血病患者を対象とした SKI-606 の第 I / II 相

臨床試験：2 例

- ⑦ 溶血性発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした Eculzumab(h5G1.1+mAb)の第 II 相臨床試験：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 アジアにおける進行（III B 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）：2 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：3 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

大畑 欣也

臨床研究協力者

野口 栄子

研究成果の刊行に関する一覧表

大竹 茂樹

研究課題名：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)

所属機関、職名：金沢大学大学院医学系研究科、教授

発表業績等：

著者氏名・発表論文名・学協会誌名・発表年（西暦）・巻号（最初と最後のページ）、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針又はガイドライン等）

大竹茂樹

CBF 白血病の治療指針

血液・腫瘍科. 2007, 55(2): 170-178.

Asou N, Ohtake S, et al.

A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study.

Blood. 2007, 110(1): 59-66.

大竹茂樹

JALSG AML201 試験-中間解析の結果-

血液・腫瘍科. 2007, 55(5): 593-600.

大竹茂樹

血液リンパ系腫瘍治療の進歩 急性骨髄性白血病

癌と化学療法. 2007, 34(13): 2175-2179

Okumura H, Ohtake S, et al.

Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs?

Int J Hematol. 2007, 86(4): 369-73.

寺崎靖, 大竹茂樹, ほか

放射線療法と rituximab 単剤療法が奏効した膀胱原発 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) リンパ腫

臨床血液. 2008, 49(1): 30-34

Yanada M, Ohtake S, et al.

Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy.

Haematologica. 2008, 93(2): 287-90.

Wakui M, Ohtake S, et al

Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol.

Int J Hematol. 2008, 87(2): 144-151.