

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 総合研究報告書

主任研究者 大竹 茂樹

平成20(2008)年 4月

目 次

I. 総合研究報告

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	2
B. 採択された研究事業での研究実績	4
倫理面への配慮	7
C. 考察	7
D. 健康危険情報	8
E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績	9
臨床研究実施チーム	11
研究成果の刊行に関する一覧表	12

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）
（総合）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、寛解導入療法と寛解後療法を無作為割り付け法により比較検討する AML201 プロトコルの試験実施責任者を務めた。

4年間で1064例が登録され、適格例1057例が評価可能であった。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。

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。

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、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くことと

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 月ー平成 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。

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 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 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。

平成 18 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ように新たに web application を追加開発した。

平成 19 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。

平成 19 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

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 歳、50 歳以上 471 名、50 歳未満 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 歳以上で A (sIDR) 群 240 名、B (iDNR) 群 231 名、50 歳未満で 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。

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 subset 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($\times 10^3/\text{ml}$) 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 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。分子生物学的寛解は 71.3%であった。51%の症例で第一寛解期に同種移植が行われ、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%、1 年無再発生存率は 60.0%という優れた成績が得られた。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がおこなわれ、グリベックの Ph 染色体陽性 ALL に対する適応拡大が認められた。

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

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 2 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。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 ALL202 研究

この研究結果は従来の化学療法による成績をはるかに凌駕するものであった。分子標的療法と化学療法の併用が優れた効果を表すことが証明され、難治性の Ph 染色体陽性 ALL の新たな治療法を提案することが可能となった。また、この研究成果が適応拡大のための資料として用いられた点も特筆に値するものと考えられる。

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

JALSG AML201 研究

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。

JALSG ALL202 研究

寛解導入療法中の早期死亡が 2 例 (2.5%) 報告された。1 例は肺出血、他は肺炎である。Grade 4 の有害事象は、イレウス (1 例)、高血糖 (1 例) 肺炎 (3 例) および肺出血 (1 例) である。これらは従来の化学療法による有害事象と比較して多いものではない。

JALSG CML202 研究

特に重篤な有害事象は報告されていない。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

研究期間中には以下の臨床試験を実施中であり、データセンターとして参加した。

- ① 高齢者 AML に対する標準的治療の確立に関する Phase III 研究 (GML2002)
登録症例数：384 例
- ② 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の臨床第 2 相試験 (ALL202-U)
登録症例数：111 例
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 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

⑦ 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

⑧ 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

⑨ 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

⑩ 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3年間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 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：1例

③ 輸血による鉄過剰症に対する ICL670 第 I 相臨床試験：3例

④ 造血器疾患患者を対象としたアテムツズ

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試験）：1例

⑤ 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

⑥ 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：11例

⑦ 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

⑧ 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

⑨ 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

⑩ 溶血性発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした Eculizumab(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 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

早川 千絵 (平成17年度)
野口 栄子 (平成18～19年度)

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

③ 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

④ 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)：5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 (平成17～19年度)

奥村 廣和 (平成17年度)

若手医師

望月 果奈子 (平成17～18年度)

新屋 智之 (平成17年度)

大畑 欣也 (平成19年度)

臨床研究協力者

濱野 有紗 (平成17年度)

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）

Miyawaki S, Ohtake S, et al

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 2005, 104: 2726-2734.

Yanada M, Ohtake S, et al

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. 2006, 24: 460 - 466.

Ohtake S

Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances in Multi-institutional Cooperative Trials Education Program Book, Ann. Meeting, JSH/JSCH 2005, 2005: 1 - 10.

大竹茂樹

AMLの地固め療法における大量シタラビン療法の意義
血液・腫瘍科. 2005, 51: 203 - 211.

Yanada M, Ohtake S, et al.

Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome.

Eur J Haematol. 2007, 78(3): 213-219.

Okumura H, Ohtake S, et al.

Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal-antigen-complementary HLA-mismatched siblings.

Eur J Haematol. 2007, 78(2): 157-60.

大竹茂樹

急性骨髄性白血病治療の最適化研究
日本臨床. 2007, 65(増1): 469-473.

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.

太竹茂樹

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, 太竹茂樹, 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.