

報告は、施設長、データマネジメント委員会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。監査で確認する個別データは監査前に各施設へ連絡してデータの整合性を確認したものであり、固定されたものを用いた。

現参加施設に対しては、以上のような監査体制で質の保証を得ることが可能であるが、新規参加希望施設に関しては、施設審査小委員会への自己申告書類審査だけで受け入れていたのを改め、監査委員会と連携がとれるように、機構を改組し、監査体制に組み込むことを行った。

(倫理面に対する配慮)

プロトコルは国立がんセンター 中央病院での倫理委員会で承認され、他の施設でも当該委員会へ諮ることを要求し、最終的に施設への監査を行ない、GCP 対応の状況を確認した。

C. 研究結果

【監査の実施】

平成 19 年度は、平成 20 年 2 月 16 日、29 日、3 月 8 日、14 日、15 日に計 5 回、7 施設の監査を行った。順に国立病院機構名古屋センター、安城更生病院、東海大学、杏林大学、群馬大学、三重大学、大阪府立成人病センターである。いずれも 2 人以上の監査委員が試験参加施設のうち、登録症例の多い施設をえらび、監査を施行した。

監査を最初に参加する委員は、次に監査される側に回り、さらにその次には、監査経験者として、中心メンバーとなって新たな施設の監査を行う立場に回った。

時間的には、1 症例あたり、30—1 時間であり、2 時間以内には終了した。今回、同時進行的に並列で症例の記録データとの突き合わせを行ったが、委員の慣れもあり、1 時

間程度で終了することも多かった。移動を含めると、おおよそ、半日で可能な時間であった。昨年、成功した 2 施設の同時監査も行って見たが、可能であった。いずれも近畿、名古屋地区の施設であり、監査経験者の増加とその地域性を勘案した配置とにより、遠距離からの監査委員派遣は少なくなり一回にかかるコスト時間は確実に低減された。

各施設では、いずれも、最近 4 年間は、プロトコルは倫理委員会の承諾を得ていた。

複数の委員会の承認を要求されている施設もあり、遺伝子解析と 2 階建ての審査が要求されている施設があった。指摘事項として、複数の施設で指摘されていたのは遺伝子検査の扱いと個人情報の扱いがあった。遺伝子の検査結果によってプロトコル適格性が判定されるものであったが、他施設での検査が承認されなかったため、自施設で遺伝子検査を行い、その結果を事務局に送付することによって代用していた。

最終的には、現プロトコルの枠組みを変えることなく承認されていた。現在、個人情報保護の観点から、検体の取り扱いには慎重な判断が必要であり、一方では、今後のプロトコルは遺伝子情報なしには成立しないことが考えられ、機構上の改善が必要であることが再確認された。

【症例監査結果】

すべての監査対象で適格性が守られており、患者の同意が確認された。治療量、間隔はプロトコルが遵守されており、また、各症例の CRF への記載項目および数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものは施設での誤記というよりは、プロトコルおよび、CRF 作成不備によるものと考えられるものが大部分であった。

今までの計 20 施設の結果で、数字の誤記載

(白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い)。2. いくつかの定義が明らかでない数字を記載するようになっている(診断確定日、白血球回復日。3. カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない(リゾチーム値の低値、高値)4. 治療適格性が監査される項目と一致していない(pO_2 の適格性がCRFに反映されておらず、監査で確認できない)。5. CRFの形式不備(移植後の再発と再発期の移植とが区別できないことおよび、自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明)。6. 定義が明らかでない数字の記載として単位の記載のないFDP値。7. 登録システムの改善が必要な点(一方の報告書で誤入力を取り消されていない点)が判明していたが、今回の7施設の中には、記載が不正確な施設(初診時白血球数が一桁違う)、CTC上あり得ないFebrile neutropeniaのgrade2、GPTとgGTPの読み誤りによるgrade違いなど、正確に記すべき項目が散見された施設があった。記載上間違いやすい点は、各施設に喚起を促し、プロトコルで改善可能な項目は修正し、構造上、不可能な場合には、新たなプロトコル作成時に修正することとした。

【プロトコル委員会への対応】

プロトコルでよりはっきりさせておくべき点として完全寛解の基準と症例が施設を移動した場合の対応法が上げられた。これらはグループの基準として決めておく必要がある。

複数の施設で完全寛解後必ずしも白血球が不十分な回復が確認されないまま次治療に移行しているのが発見されている。このこと自体は臨床的には誤りではなく、むしろ望ましいことであり、次回治療の開始基準として統一の基準が必要かどうかの議論が必要である。

今まで完全寛解の基準としては原則として末梢血と骨髄での両方の基準を満たすことを要求しており、また、末梢血で、維持強化療法での次コースの開始基準を定めていたが、これらの基準を厳密に守ると、次コースが遅れてしまうことが懸念され、したがって、現実的には早めに治療されていることの反映と考えられるので寛解基準、開始基準の見直しが必要である。また、維持療法の間隔が入院待ちなどで間隔が遅れていると判断された施設があったが、どの程度まで許されるのか基準がないことが指摘された。この点はすでに昨年より指摘されていたので、次期プロトコルであるAML207に反映される。

遅発性の毒性の報告が漏れている可能性がある。今回、肝炎ウイルスの再活性化によるGrade4の肝障害を1例で見いだした。この報告は項目がなく、遅発性の毒性の報告書式を作成する必要がある。

施設を患者および病院の都合で移動することは十分あり得ることであるが、JALSG内部の移動の場合に、CRF記載を登録施設で行うのか、移動先で行うのかが不明瞭であったのでこの取り決めも必要であることが判明していたが、今年度も昨年度に引き続き経過観察のために他施設へ移動している症例があり、入力データのカルテ記載がない例があり、周知徹底させることが必要であり事務局からアナウンスしてもらう必要がある。

【新規参加施設への対応】

今まで施設参加委員会の中で、新規参加施設を審査していたが、血液内科医数、血液系学会の参加状況の自己申告が主な方法であり、質を保証する物ではなかった。又、参加施設が望ましくない施設であることが判っても、参加を取りやめさせる方法はなかった。そこで、今まで施設審査委員会として審査を行っ

てきた委員会を監査委員会と連動させることを考え、メンバーを一致させて、監査施設審査委員会として発足させた。今後、この委員会は、新規参加施設の審査を行い、既施設の質の評価も行う機関と位置づけた。

今年度は2施設の新規希望があり、承認された。また、白血病診療の実績を積む前に参加希望の関連施設があったが、実績を待って承認された。

D. 考察

監査を行うことにより、CRF 記載の実態を調べることができ、よりよいCRF に反映させることが可能であった。年間の経費、時間的負担の概略が理解できた。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。

監査により、プロトコール、CRF の記載、表現で改善すべき点が発見された。CRF 作成時に監査委員会として、意見を提出する機会があり、意見を述べた。従来のJALSGプロトコールでは、コンセプトの合意、治療方法部分の記載に労力が割かれ、CRF の作成に多くの時間が割けず、前プロトコールの踏襲がされていた。そのため、寛解後の無再発期間をプライマリーエンドポイントとしたものでありながら、膨大な活用されないデータを要求していたようなことがあった。これらの点を改めることによりあらたなプロトコールではCRF は、より単純なものとなった。このことにより、CRF の誤記載は減少すると考えられる。

各施設の倫理委員会から本研究プロトコールは承認されていたが、個人情報および遺伝情報の取り扱いに関して慎重を期す施設倫理委員会もあることがわかっている。

ことに遺伝子検査に関しては、一部の転座

型白血病の診断のように保険採用されているものもあり、現時点でも必須検査となっているが、その胚細胞変異と異なり、遺伝情報ではないので、倫理的な問題が生じた事例はない。しかし、現在、急性骨髄性白血病ではさまざまな体細胞変異が予後因子として取り上げられるようになって来ており、残余検体のRNAあるいはDNAを保存(検体バンク)しておいて、後付で検査が必要である。その場合には、検体さえ存在すれば、既存の胚細胞変異も知り得るので、倫理的に問題のないように対応する必要がある。

現状ではこの監査は教育的な観点からの監査であり、懲罰的なものではない。しかし、今後の監査の具合によっては、施設審査委員会の格付けを経て、グループへの参加可否を審議する方向を考える必要がある。参加間もない施設に関しては早めに行い、不適格な施設の参加を防ぐ機能が必要である。施設審査委員会の役目を吸収したことで、実際に参加可能であるかどうかを判断することを今後開始する。

E. 結論

臨床試験の質の保証を行うためにJALSG参加施設に対する施設監査を実施した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。来年度各地域での監査が既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。

F. 健康危険情報

あてはまらない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fusako Ohara, Yukio Kobayashi, et al. Abdominal Pain and Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone Secretion (SIADH) as a Manifestation of Visceral Varicella-zoster Virus (VZV) Infection in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma Am J Hematol 82:414-418, 2007

Tanimoto K, Kobayashi Y, et al. Primary ocular adnexal MALT lymphoma: A long-term follow-up study of 114 patients. Jpn J Clin Oncol 37: 337-344, 2007

Maruyama D, Kobayashi Y, et al. Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patient in a single-institution study. Jpn J Clin Oncol 37: 216-223, 2007

2. 学会発表

第66回日本癌学会総会

Kobayashi Y, et al. Oligonucleotide Microarray Analysis of Ocular Adnexal MALT Lymphoma (OAL).

第49回米国血液学会 Atlanta, GA

Asakura Y, Kobayashi Y et al. High frequency of loss of heterozygosity due to uniparental disomy or allele deletion of ocular adnexal MALT-type lymphoma. Blood 110,773a, 2007.

Kato M, Kobayashi Y, et al. Genomic Profiling of Different Subtypes of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Using High-Density Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Microarrays. Blood 118: 1048a, 2007

第69回日本血液学会 第49回日本臨床血液学会 合同総会. 横浜. 2007年10月11日

丸山 大、小林幸夫他。相澤 信、飛内賢正 多発性骨髄腫患者における bortezomib 投与後の発熱とサイトカインとの関連性およびその機序の検討

横山 洋紀、小林 幸夫他。R-CHOP 中に進行性多巣性白質脳症を合併した DLBCL

H. 知的財産権の出願・登録状況

あてはまらない。

進行性骨髄異形成症候群(MDS)の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 金丸 昭久 近畿大学医学部血液内科 教授

研究要旨

難治性急性白血病の一群である高リスクMDS(RAEB-TおよびRAEBの一部)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、Idarubicin (IDR) + Cytarabine (Ara-C)併用(A群)とAra-C + Aclarubicin (ADR) (CA)(B群)による寛解導入療法の無作為割付方式による比較検討を行い、上記疾患群の背景や現状の全体像の把握を試みた。尚、割付に参加しなかった患者をC群とした。2000年6月から2003年6月までの3年間で評価可能症例155例。研究期間内に、統計学的解析に至る症例数を達成できなかったため、各群での成績につき解析した。CR率はA群(n=53)64.7%、B群(n=67)43.9%。2年DFSは、A群26.0%、B群24.8%。2年OSは、A群28.1%、B群32.1%、C群26.1%。A群では、CRの有無が生存率に影響し、B群は生存率にCRの有無は関与しない傾向を認めた。A群での治療成績は、JALSG MDS-96の結果を再現し得るものであった。

また、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、新規プロトコルの立案を行った。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。

【MDS-200】

A. 研究目的

高リスクMDS(RAEB-Tおよび一部のRAEB)及びMDS/AML(MDSから移行したAML)に対する標準的治療法は未だ確立されていない。これらの標準的治療法確立を目指してMDS-200プロトコル作成にあたり、MDS-96における3年間の登録症例数が少ないこと、MDS/AMLが比較的高年齢層に多く治療合併症が懸念されること、比較的少量療法であるCA療法がMDS/AMLの一部有効な症例が想定されることなどを考慮し、

強力化学療法であるIDR+Ara-CとCA療法とのrandomizationによる比較検討を行うこととした。

B. 研究方法

(対象症例)

以下のすべての適格条件をみたし、除外条件に抵触しない症例を対象とする。

1. 適格条件

1) RAEB (International Prognostic Scoring System, IPSS で高リスクに区分されるもの)

2) 年齢が15歳以上

- 3) PS が 0-2 の症例
- 4) 骨髄を除く主要臓器(肝、腎、肺、心)の機能が十分保持されている症例
- 5) 未治療例
- 6) Informed consent が得られている症例

2、除外条件

- 1) 活動性の重複癌
- 2) 重症感染症を有する症例
- 3) 治療を要する心不全、腎不全例
- 4) コントロール不良の糖尿病例
- 5) 肝硬変の症例
- 6) 中枢神経浸潤を有する症例
- 7) 精神障害を有する症例
- 8) 妊娠中あるいは授乳中の女性
- 9) HIV 抗体陽性例
- 10) 骨髄穿刺で dry tap の症例

(症例の登録)

患者の同意を得た後、JALSG 事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。本研究登録の為に、各施設の倫理委員会等の承認を得ておく必要がある。

(倫理面への配慮)

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言(1964年以後、1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂)の精神に基づいて実施する。実施に当たっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原

則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

(治療方法)

寛解導入にあたり A 治療法と B 治療法を無作為に割り付ける。

1、寛解導入療法

A 治療法 (IDR+Ara-C)

Ara-C 100mg/m² Day1-7 cont.iv

IDR 12mg/m² Day1-3 30min iv

リスクファクターによる減量計画(MDS-96 に準じる)を設定する。

B 治療法

Ara-C 10mg/m²/12h Day1-14 sic

ACR 14mg/m²/day Day1-4 30min iv

2、地固め療法

A 群および B 群ともに JALSG の AML-95 のプロトコールに準じて行う。

3、維持/強化療法

維持強化療法は 6 コースよりなり、各治療法を 2 ヶ月毎に実施する。

①第 1 コース

BHAC 170mg/m² Day1-5 2hr iv

DNR 30mg/m² Day1,4 30min iv

6MP 70mg/m² Day1-7 po

②第 2 コース

BHAC 170mg/m² Day1-5 2hr iv

Mit 5mg/m² Day1,2 30min iv

③第 3 コース

BHAC 170mg/m² Day1-5 2hr iv

ETP 80mg/m² Day1,3,5

VDS 2mg/m² Day1,8 bolus

④第 4 コース

BHAC 170mg/m² Day1-5 2hr iv

ACR 14mg/m² Day1-4 30min iv

6MP 70mg/m² Day1-7 po

⑤第 5 コース

BHAC 170mg/m² Day1-5 2hr iv
DNR 30mg/m² Day1,4 30min iv
6MP 70mg/m² Day1-7 po

⑥第6コース

BHAC 170mg/m² Day1-5 2hr iv
ETP 80mg/m² Day1,3,5
VDS 2mg/m² Day1,8 bolus

(評価)

1、解析方法

primary endpoint

- 1) IDR+Ara-C 群と CA 群において完全寛解率を比較する。

secondary endpoint

- 1) IDR+Ara-C 群と CA 群において寛解持続期間を比較する。
- 2) IDR+Ara-C 群と CA 群において DFS を比較する。
- 3) IDR+Ara-C 群と CA 群において早期死亡率(30日と90日以内)を比較する。
- 4) IDR+Ara-C 群と CA 群において overall survival を比較する。
- 5) IDR+Ara-C 群と CA 群において WT-1 定量値を比較する。
- 6) P 糖タンパクの有無と寛解率、生存期間との関連を比較する。
- 7) 一次登録された症例の中でどの程度の症例が二次登録されたかを検討する。

2、統計学的検討

IDR+Ara-C 群と CA 群との比較検討を行う。1年 DFS を IDR+Ara-C 群 60%、CA 群 40%とすると必要症例数は一群 97 例となる。従って不適格例を考慮して必要症例数は 200 例とする。寛解率・寛解持続期間・無病生存率・生存率・再発率についても検討する。これらはいずれも、intention-to-treat 解析において検討する。両群間に有意差をもって差が生じた場合には研究代表者は比較試験の中止を勧告する。

3、予定症例数と研究期間

予定症例数 200 例とする。

予定症例登録期間を 3 年間とする。

C. 研究結果

2000年6月から2003年6月までの評価可能症例 155 例。上記寛解導入療法の割付に参加しなかった症例を C 群とした。CR 率は A 群 (n=53)64.7%、B 群 (n=67)43.9%。2年 OS は、A 群 28.1%、B 群 32.1%、C 群 26.1%。2年 DFS は、A 群 26.0%、B 群 24.8%であった。寛解導入による CR 持続期間は、A 群 320.6 日(中央値 213 日)、B 群 378.7 日(中央値 273 日)であった。A 群 49 例のうち、11 例(22.4%)が同種移植を施行され、1000 日以上長期生存例は 3 例(6.1%)認めた。同様に B 群 60 例は、16 例(26.7%)のうち長期生存が 6 例(10%)、C 群 32 例は、6 例(18.8%)のうち 2 例(6.3%)が長期生存を認めた。予定症例登録期間内に、症例数が達しなかったため、統計学的解析に至らなかった。A 群(B 群)において CR、NR で区別した際の生存曲線を CR、NR 間の差を Logrank test で解析したところ、A 群の P 値は 0.0003、B 群の P 値は 0.0581 であった。

D. 考察

予定期間内の症例数未達成により統計学的解析に至らなかったが、寛解導入において、Intensive chemotherapy (A 群)を行い CR 達成に至らない場合長期生存が得られないが、比較的 mild chemotherapy (B 群)をおこなった場合、長期生存に CR 達成が関与しない傾向を認めた。A 群の CR 率は MDS-96 の成績の再現性を確認しえた結果となった。また、造血幹細胞移植施行症例においては、化学療法の有無、寛解導入療法の強度、

寛解の有無、病型は長期生存率に影響しない傾向を認めた。

E. 健康危険情報

なし

F. 結論

寛解導入の相違は長期生存率に影響しない傾向があり、造血幹細胞移植の有無がMDS患者の予後に相関する可能性が示唆された。

【MDS206—コホート研究—】

A. 研究目的

多施設共同による高リスク骨髄異形成症候群（以下 MDS）及び MDS/AML（MDS から移行した AML）患者に関する化学療法・造血幹細胞移植・その他の臨床的な要因を検討することを目的としたコホート研究を行う。対象患者を同胞あるいは非血縁 HLA 一致造血幹細胞移植ドナーの有無によって natural randomization を行い、臍帯血移植を除く同種造血幹細胞移植が予後に与える影響について比較検討を行う。また寛解導入療法実施状況、寛解状態、移植や移植前処置の種類等が予後に影響を与える要因であるかどうか調査する。

B. 研究方法

（対象症例）

年齢 15 歳以上の、WHO 分類での RAEB-II あるいは MDS/AML（MDS から移行した AML）未治療で、インフォームド・コンセントが得られている症例を対象とする。

（症例の登録）

患者の同意を得た後、JALSG 事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録

番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。本研究登録の為には、各施設の倫理委員会等の承認を得ておく必要がある。

（治療方法）

1. 寛解導入療法
2. 地固め療法
3. 維持強化療法
4. 支持療法

以上の治療方法は全て各施設の方針に則る。但し、65 歳未満で同意がとれた患者に関しては、MDS206G（第 II 相試験）に参加する。

（検査・観察項目）

1. 登録時の検査項目
末梢血検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、網赤血球数）
 - ・生化学検査
 - ・凝固検査
 - ・血清学的検査（CRP、各種感染症）
 - ・骨髄検査、骨髄染色体検査(WHO 分類の central review)
 - ・腫瘍細胞表面形質検査
 - ・検尿
 - ・胸部レントゲン
 - ・ECG
 - ・performance status (ECOG)
2. 同種造血幹細胞移植ドナー候補検査
本研究開始後、移植意志がある患者においては、できるだけ速やかに、同胞あるいは非血縁ドナー候補の検索を行い、その結果を症例報告書に記録する。
3. 寛解導入療法実施後
 - ・寛解導入療法実施内容（実施の有無）
 - ・抗腫瘍効果と有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

4. 同種造血幹細胞移植実施後

同種造血幹細胞移植を実施した患者においては移植実施後血液学的回復が認められた時点で、以下の項目について調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・患者背景（移植前 PS、年齢、移植時病期、幹細胞源、ドナーとの関係、移植時合併症の有無）

- ・同種造血幹細胞移植実施内容（移植時骨髄所見、移植前処置、薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、放射線照射の有無及びその内容、移植細胞に対する処置、免疫抑制剤、移植細胞数、移植実施日、血液学的回復日、急性 GVHD および慢性 GVHD 発現状況と内容

- ・有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

5. 観察期間

本研究登録後 2 年間を観察期間とし、1 年毎に調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・再発の有無

- ・生存・死亡の転帰

（評価）

1. 統計学的解析方法

観察研究の後ろ向き探索的解析であるが、便宜上、前向き無作為割付試験に類似の症例数算定を行う。統計解析ならびその解釈は本算定基準に必ずしも縛られるものではない。65 歳未満の MDS 患者において HLA 一致ドナーが存在し、実際に移植を受けた場合の 5 年全生存率は 48.8%、存在しない場合の 5 年全生存率は 10%と報告されている。移植の実施を考慮しない場合の HLA 一致ドナーが存在する場合の 5 年全生存率に関する一般的な推計値は無いが、仮に 35%とする。また、65 歳未満で、移植意志ありの患者割合を 70%、そのうち HLA 一致ドナーが存在する確率は 25%が見込まれると

仮定する。以上のような背景に基づき、登録年数 3 年、登録終了後の観察年数を 2 年、HLA 一致ドナーが存在する場合の 5 年全生存率を 35%、存在しない場合の 5 年全生存率を 10%（ハザード比=2.19 相当）、両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し、SWOG の 2 アームの生存に対する症例数算定方法を適応すると必要な 65 歳未満で移植を希望する症例の数は 136 名と算定される。移植を希望しない 65 歳未満の患者を考慮し、さらには、全 MDS 対象患者の中における 65 歳未満者の割合を 60%とすると、必要な MDS 患者の総数は 227 名が必要と算定される。約 1 割の不適合者を見込んで 250 名の症例数がコホート全体として必要となる。観察研究の特性上、総観察年数の増加は探索的解析の統計学的検出力の増大につながるため、必要に応じて観察期間の延長ならびに対象者人数の再設定を行うことも念頭に入れる。

3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は 250 例とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

（倫理面への配慮）

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言（1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂）の精神に基づいて実施する。実施に当たっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、

患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 20 年 3 月中旬現在で、61 例の登録がある。

D. 考察

第一段階の登録達成を近日完了予定である。

E. 結論

目標登録数に達した後で、解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

本研究はコホート研究であり、健康被害が生じる可能性はないと考える。

G. 研究発表

MDS206G の同項目にまとめて記載。

【MDS206G—第 II 相試験】

A. 研究目的

高リスク MDS 及び MDS/AML を対象として、Idarubicin (IDR) +Cytarabine (Ara-C)による併用療法に G-CSF (レノグラスチム)を同時併用する priming 療法の有効性、安全性を検討し、MDS に対してより有用な化学療法の開発、更には今後対象患者における標準的治療の確立に向けた研究を行う際の基準となる成績を得ることを目的とする。また、本臨床試験登録例を本臨床試験と共に実施する MDS206 コホート研究の対象症例とする。

B. 研究方法

(対象症例)

年齢 15 歳以上の、WHO 分類での RAEB-II あるいは MDS/AML と診断さ

れ、PS が 0 から 2 で、主要臓器の機能が十分保持されている、インフォームド・コンセントが得られている未治療症例を対象とする。

(症例の登録)

患者の同意 (Informed Consent : IC)を得た後、JALSG 事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。登録後、研究事務局から、患者体重から算出された G-CSF (ノイトロジン®)を送付する。

(治療方法)

1. 寛解導入療法

G-CSF priming 療法

化学療法前日に G-CSF (5 μ g/kg)を投与し、翌日から Ara-C (100mg/m²)を 7 日間持続点滴投与および IDR (12mg/m²)を 3 日間点滴投与する。ただし、①年齢(≥60)②骨髄低形成③PS の 3 つのリスクファクターによる減量計画を実施する。

2. 地固め療法 (G-CSF priming しない)

<地固め 1 コース>

Ara-C (200mg/m²)を 5 日間持続点滴投与および MIT(7mg/m²)を 3 日間点滴投与する。

<地固め 2 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ETP(100mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(50mg/m²)を 3 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<地固め 3 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を 7 日間点滴投与する。

3. 維持強化療法 (G-CSF priming しない)

維持強化療法は 6 コースからなり、2 ヶ月毎に実施する。減量を行った症例は、維持強化療法でも同様に、減量を行う。

<維持強化 1 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を 2 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<維持強化 2 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与および MIT(5mg/m²)を 2 日間経口投与する。

<維持強化 3 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を 3 日間点滴投与および VDS(2mg/m²)を 2 日間点滴投与する。

<維持強化 4 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、ACR(14mg/m²)を 4 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<維持強化 5 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(30mg/m²)を 2 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<維持強化 6 コース>

BHAC (170mg/m²)を 5 日間点滴投与、ETP(80mg/m²)を 3 日間点滴投与および VDS(2mg/m²)を 2 日間点滴投与する。

4. 支持療法

1)治療前から消化管滅菌をはかる

2)監視培養を行い、適切な抗生物質投与を行うが、有効で無い場合は、抗真菌剤の投与も考慮する。

3)治療中は中心静脈下にルートをとり、十分な補液と利尿を確保する。

4)頻回の血小板および赤血球輸血には放射線照射を行い、かつ白血球除去フィルターを用いる。

5)化学療法後に好中球減少を来たし、感染症を合併した場合、G-CSF を用いる。但し、芽球が増加すれば、中止する。

(検査・観察項目)

1. 治療前の検査項目

・末梢血検査 (白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、網赤血球数)

・生化学検査

・凝固検査

・血清学的検査 (CRP、各種感染症)

・骨髄検査、骨髄染色体検査

・腫瘍細胞表面形質検査

・検尿

・胸部レントゲン

・ECG

・performance status (ECOG)

2. 治療中および治療後の観察項目

・CTCAE 共通毒性の判定基準各項

・治療前の検査および観察項目

3. FAB 分類の central review

(効果判定)

1. 効果判定基準

JALSG 効果判定基準に従い、同時に CR duration も算定する。

2. 副作用判定基準

CTCAE 共通毒性基準を用いて、評価する。

(評価)

1. 解析方法

IDA + Ara-C に G-CSF (レノグラスタム) を同時併用することにより、抗白血病効果増強の可能性の有無を検討するために、完全寛解率の算出を行う。

寛解導入療法施行患者として第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。

なお第一段階の 17 例評価を行った時点で、8 例以上で完全寛解が確認されれば第二段階まで症例を集積し、41 例評価を行った時点で、22 例以上に完全寛解が確認されれば、本治療法を有用と判断することとする。

2. 統計学的検討

ドイツのグループが MDS、高リスク AML を対象に IDA + Ara-C + VP-16 による寛解導入療法で完全寛解率 45% と報告している。また同様な対象患者に対して、この寛解導入療法に G-CSF を同時併用し priming 療法を施行した時の完全寛解率が 62% であったと報告している。以上のような背景から RAEB-II、MDS/AML 症例を対象とした IDA + Ara-C による寛解導入療法に G-CSF を同時併用する priming 療法の期待完全寛解率を 60%、閾値完全寛解率を 40%、片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し Simon の minimax two-stage design により症例数算定を行った結果、第一段階 17 例、第二段階 41 例と設定した。

3. 予定症例数と研究期間

第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。予定症例登録期間を 3 年間とする。

(倫理面への配慮)

本プロトコルは、ヘルシンキ宣言 (1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂) の精神に基づいて実施する。実施に当たっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 20 年 3 月中旬現在で、15 例の登録がある。

D. 考察

第一段階の登録達成を近日完了予定である。

E. 結論

目標登録数に達した後で、解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

現在のところ、試験継続に影響を与えるような、健康被害は起こっていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

・森田泰慶、金丸昭久、宮崎泰司、矢ヶ崎史治、谷本光音、栗山一孝、小林透、井本しおん、大西一功、直江知樹、大野竜三

・ハイリスク MDS および MDS から移行の急性白血病に対する寛解導入療法の無作為比較試験-JALSG MDS200 の解析
・第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年 10 月 11 日～13 日、横浜。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 品川克至 岡山大学医学部血液・腫瘍内科 講師

研究要旨

JALSGにおいて成人急性前骨髄性白血病に対する、第Ⅲ相試験 APL204study を実施している。APL97 研究では、初診時白血球数別に寛解導入療法を 4 群に層別化し、完全寛解率は 94%(87~95、6 年の DFS は 68.5%(59~78)と優れた成績が得られ、また初診時白血球数が低値である群は予後良好で、白血球数高値群や ATRA 単独で治療中白血球が増加し化学療法を追加した群では予後不良であった。さらに、多剤併用維持化学療法施行群と経過観察群では DFS に有意差はなく維持化学療法による OS の改善は得られなかった。再発は地固め療法終了後の時期が 97%をしめ、維持療法以降の再発率低下が課題となった。APL204 study 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(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid：一般名タミバロテン)の前方向的無作為比較第Ⅲ相試験を実施している。Primary endpoint 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 Relapse Free Survival である。Am80 は ATRA に比べ強力な分化誘導能を持ち、再発例を対象とした臨床第Ⅱ相試験では 58%の高い完全寛解率を得ており、ATRA を上回る治療効果により維持療法以後の再発率低下が期待される。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 minimal residual disease 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。2008 年 3 月 3 日現在、191 例が登録され、A 群 121 例、B28 例、C 群 42 例である。維持療法は ATRA 群 49 例、Am80 群 59 例に randomization された。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は 192 日であった。プロトコール途中で中止例は 6 例(3.1%)であり、また有害事象による死亡例は 10 例(5.2%)である。維持療法での特記すべき有害事象はなく、目標登録症例数 300 例、2010 年の登録完遂を目標として、APL204 研究は順調に進捗している。

A. 研究目的

1) JALSG の APL に対する化学療法の治療成績

JALSG の APL に対する化学療法の治療成績は AML92study 研究より all-trans retinoic acid(ATRA)が導入され飛躍的に向上した。

APL92studyでは寛解率88%、4年OS74%、4年EFS54%とすぐれた成績であった。APL97studyでは初診時の白血球数およびAPL細胞数により、寛解導入療法をA群、B群、C群、D群の4群に層別化した。A群は、WBC<3000/ μ l and APL<1000/ μ lの場合であり、ATRAの内服のみである。B群は3000/ μ l \leq WBC<10000/ μ lまたはAPL \geq 1000/ μ lの場合であり、ATRAの内服とIDA 2日間、Ara-C 5日間の併用である。C群はWBC \geq 10000/ μ lの場合であり、ATRAの内服とIDA 3日間、Ara-C 7日間の併用とB群より化学療法を増強している。D群はA、B、C群で途中APL \geq 1000/ μ lの時、IDA 2日間、Ara-C 5日間の化学療法を追加する治療である。地固め療法ではAML-89 studyの結果をもとに、薬剤をanthracyclineとAra-CおよびVP-16の組合せに変更した。

APLでは特有の染色体異常に由来するPML/RAR α 融合遺伝子の検出によりminimal residual disease (MRD)の判定が可能であり、MRD陽性例は再発しやすいとされている。逆に陰性例では治療を短期間で終了する可能性が考えられたため、APL97studyでは地固め療法終了時のRT-PCRによるPML/RAR α 陰性例を対象とし、多剤併用維持化学療法の有無による無作為比較試験を行なった。APL97 studyでは、全体の寛解率は94%(267/283)、6年のDFSは68.5%、OSは83.9%と優れた成績が得られている。寛解導入による群別では、A群が寛解率95%(83/87)、4年のEFS78%、OS82%であり、B群が寛解率98%(65/66)、4年のEFS74%、OS75%ときわめて優れている。一方C群の寛解率は87%(48/54)、4年EFS59%、OS83%、D群の寛解率95%(63/66)、4年EFS72%、OS79%とA群、B群に比し不良な成績である。また寛解導入療法終

了後、完全寛解例でのPML/RAR α は約50%で陰性となった。

寛解導入療法中の死亡は5%(15/304)である。また重篤出血合併は6.5%(18/279)であった。重篤出血合併症例では、イベント発生時に血小板数30000/ μ lおよびfibrinogen 150mg/dlの目標値に達していたものは、71%と40%であり、輸血支持療法に関する問題点が示唆される。出血の危険因子としては、初診時のfibrinogen低値、白血球数高値、PS不良の3つであった。さらに出血例では非出血例に比べて、RA症候群や肺炎を併発しやすい傾向であった。重篤出血合併例18例のうち死亡例は半数の3.2%(9/279)であった。生存の9例はすべて完全寛解になっており、予後は出血を合併しなかった症例と変わりなく良好であった。以上から寛解導入時の出血管理がきわめて重要であることが示された。

地固め療法中の死亡は3%(7/244)である。地固め療法終了後のPML/RAR α は100%陰性であった。

維持化学療法の有無による比較検討では、6年のDFSは化学療法群(89例)が63.1%、経過観察群(86例)が79.8%であり両群間に有意差はなかったが(p=0.20)、OSは86.2%と98.8%であり経過観察群が有意に優れていた(p=0.014)。これは、化学療法群での再発例において再発後治療に対するコンプライアンスが低下していることと、治療関連白血病の発症例がみられたことによると考えられた。したがって、地固め療法終了後PML/RAR α 陰性症例に対しての多剤併用維持化学療法は生存率向上への利点はないものと考えられた。さらに再発率は15%(36/244)であるが、地固め療法終了以後の再発が97%(35/36)をしめており、維持療法以降の時期での再発率低下を期することが重要である。欧米ではAPL寛解後の維持療法

は2年間程度の ATRA 内服療法がほぼ標準的な維持療法と考えられている。したがって、地固め療法終了時の完全寛解症例に対する維持療法としては、ATRA 内服療法を標準的治療の一つとして考慮し、我が国での治療成績を明らかにするとともに、より有効性の高い薬剤や治療を比較研究することが妥当と考えられる。

2) APL204 study での維持療法における ATRA と Am80 の前方向的無作為比較試験

Am80(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2naphthalenyl)carbamoyl] benzoic acid)はわが国の首籐らによって合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドで、熱、光、酸化作用に対し安定であることなどの薬理学的特徴に加え、HL-60などの APL cell line に対して、ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、また、ATRA 耐性の1つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP)に親和性がないこと、さらに長期連用によっても血中濃度が減少しないことなどにより ATRA を上回る治療効果や耐性克服が期待される。厚生省班研究では ATRA 治療後の初回再発例に対し 58%(14/24)に完全寛解が報告され、続く臨床第II相試験でも評価可能41例(初発5例、初回再発23例、第二再発以上13例)に対して61%(25/41)に完全寛解が得られており、再発症例に対しても高い有効性が確認された(未発表)。さらに、長期予後調査では、寛解例14例の長期予後が良好であること(同種造血細胞移植例6例中4例、化学療法施行8例中4例が4年以上無病生存中)も報告されている。

Am80は副作用の面でも、皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないこと等から皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。しかしながら分化誘導能が高いことから RA 症候群などの発症頻度に関

してはさらに多くの症例数による検討が必要であり注意を要すると考えられる。平成17年6月発売時の薬剤添付文書より注意点を表1に示す。

表1 薬剤添付文書による注意点など
(平成17年6月発売時)

禁忌:妊婦 VitaminA 投与中
用法・用量:6mg/m ² /day bid
注意点:WBC 増加 高コレステロール血症 高トリグリセライド血症 フラクト系薬剤服用中
併用禁忌:VitaminA 製剤
併用注意:フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピリン
相互作用:フェニトイン、トラネキサム酸
副作用:RA 症候群 感染症 白血球増加 間質性肺炎 縦隔炎 横紋肌溶解症
その他副作用:皮膚症状 高脂血症 肝臓障害
重大な副作用(類薬 頻度不明):トイチノイン、エトレチナート

上記の通り Am80 は再発 APL に対し良好な治療成績が得られていることから、初回治療において本剤が ATRA に比べて優位性があるかどうかの比較試験を行う意義があると思われる。APL204 study では Am80 を維持療法に使用し、ATRA による維持療法と比較し、再発抑制効果における優位性があるかどうかを検証することとした。なお Am80 の投与量は厚生省班研究及び臨床II相試験で寛解導入に関して検討されまた承認時に採用された投与量、6mg/m²/day 経口分2、とした。

B. 研究方法

APL204 study では成人初発 APL 症例を対象に、維持療法での ATRA 療法と Am80 療法に関して、Am80 群での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 RFS を primary endpoint とした第III相臨床試験を企

画した。

寛解導入療法に関しては、APL97 study の優れた成績を継承し、初診時白血球数および APL 細胞数により 4 群に層別化した寛解導入療法を行うとともに、再発高危険群である C 群、D 群での化学療法の強化を図った。初診時白血球増多群 ($WBC \geq 10,000/\mu l$) の C 群では IDA/Ara-C の投与量を 3+5 から 3+7 へと Ara-C を増量した。また A 群で ATRA 投与中 APL 細胞数 ≥ 1000 に増加した症例に対する D 群は、IDA/Ara-C の投与量を、2+5 から 3+7 へ増量した。寛解導入療法中の出血による死亡を 7% から 2% 以下に抑えることを目標として、DIC スコアにより層別化した指針をもとに凝固異常に対する治療を行う。さらに APL97 study では治療前における凝固異常の程度が長期予後と関連する可能性が示唆されているため、今回は初診時凝固異常と長期予後との関係を prospective に検討する。

地固め療法では、欧米での APL に用いられる化学療法剤の動向を考慮し、anthracycline と Ara-C のみによる治療を 3 コース行う。APL97 study での地固め療法 2 コース目に含まれていた VP-16 を省略し、Ara-C の投与量を $140\text{mg}/\text{m}^2$ から $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量する。3 コース目は骨髄抑制が遷延する傾向があるため、APL97 study と同一とした。したがって地固め療法の dose intensity は APL97 study とほぼ同様と考えられる。APL では地固め療法においても anthracycline が中心的薬剤であるが、Ara-C を加える相乗効果に関しては、スペインからは同等、フランスからは効果有りとする結果で、両者異なるが、Ara-C 投与量の問題などなお検討課題は残されている。

維持療法では、地固め療法終了時の PML/RAR α に関する real time RT-PCR による MRD 測定で 10^2 コピー/ μgRNA 未満の症

例を対象に、ATRA 療法と新規レチノイドの Am80 療法に関する前方向的無作為比較試験を行う。ATRA 群は $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 3 分服、14 日間投与する。Am80 群で $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 2 分服、14 日間投与する。これを 1 コースとし、両群ともにこれを 3 ヶ月毎に投与し 2 年間で計 8 コース行う。ATRA 療法群と Am80 療法群での血液学的または分子生物学的再発、死亡を primary endpoint とする。再発例の多い維持療法の時期に Am80 を導入することにより ATRA 療法に比して再発率の優位性を検討する。

APL を含む AML での臨床研究における診断、評価の新しい指針(Cheson BD, et al: J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003)が発表されており、APL では分子生物学的寛解の重要性が示されている。したがって新しい指針に準拠し、本研究においても血液学的寛解、再発基準とともに、分子生物学的寛解と再発の基準を前方向的に採用することとする。MRD の real time RT-PCR によるコピー数の臨床的意義に関しては必ずしも明らかにされていないので、PML/RAR α を指標とした real time RT-PCR による MRD の判定の臨床的有用性を prospective に検討する。測定ポイントは、維持療法の 2 年間および観察期間の 2 年間で、6 ヶ月毎に骨髄検査を実施する。測定ポイントでは、MRD が 10^2 コピー/ μgRNA 以上となった場合 1 か月後に再検を行い、再検でも 10^2 コピー/ μgRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的または分子生物学的再発およびその他の原因による死亡が確認された時点で、本プロトコールの治療を終了する。

C. 研究結果

平成16年5月より、4年間の症例登録期間と300例の登録数を目標に登録を開始した。平成20年3月3日現在

191例が登録された。A群121例、B群28例、C群42例、D群3例（全例A群より、試験登録中であり有害事象のため判明分のみ）であり、A群が過半数である。有害事象は、急送有害事象12例、通常有害事象9例である。急送有害事象はA群5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、急性膵炎、肺感染症+敗血症）、B群2例（2例ともRA症候群+脳出血）、C群3例（脳梗塞、白血球数著明高値+脳出血、DIC+脳出血+RA症候群）、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、肺感染症+敗血症の1例は地固め療法3コース目であり、他は寛解導入中である。12例中10例が死亡している。APL97に比し多い傾向はなく（5.2%:10例/191例）、昨年度報告より減少しているが（5.9%→5.2%）、RA症候群や高齢者での合併症などの特有な有害事象には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と思われるが注意深い治療が必要である。通常有害事象は9例であり、A群3例（一時的腎機能障害、腹腔内感染症、RA症候群による呼吸不全）、B群3例（白血球上昇、肺炎、薬剤性肝障害）、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群の腹腔内感染症と薬剤性肝障害の2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。

平成17年6月にAm80が発売され、維持療法でrandomizationが開始された。現在ATRA群49例、Am80群59例である。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は

192日(141-685)であった。有害事象の規定には該当しないが、Am80群で、1コース目にみられた軽度の発疹が2コース目に軽度増強したため被験者の希望により中止した1例があった。その他試験継続上問題となる有害事象の報告はなく維持療法が施行されている。表2にこれまでの市販後調査で明らかになっている副作用の種類と頻度を示す。高率に発現する高脂血症には注意を要する。

表2 Am80の副作用と発現頻度
市販後調査による
(2007年11月30日現在)

副作用	発現率;234例中 例数(%)
血液・凝固	
WBC増加	7(3.0)
DIC	17(7.3)
内分泌	
甲状腺機能低下症	1(0.4)
代謝・栄養	
T-cho増加	121(51.7)
TG増加	148(63.2)
高血糖	2(0.8)
神経系	
頭痛	9(3.8)
眼	
結膜乾燥	1(0.4)
耳	
耳痛	1(0.4)
心臓・血管	
心不全	1(0.4)
上室性不整脈	1(0.4)
呼吸器	
RA症候群	11(4.7)
その他	7(3.0)

胃腸	
口内乾燥	4 (1.7)
口内炎、口唇炎	6 (2.6)
悪心嘔吐	5 (2.1)
皮膚	
発疹	53(22.7)
湿疹	7 (3.0)
蕁麻疹	2 (0.8)
皮膚乾燥	7 (3.0)
剥脱性皮膚炎	7 (3.0)
掻痒症	4 (1.7)
毛包炎	3 (1.3)
筋・結合織 骨、関節痛	26(11.1)
全身その他	
発熱	10(4.3)
臨床検査	
AST 増加	39(16.7)
ALT 増加	36(15.4)
LDH 増加	48(20.5)
ALP 増加	28(12.0)
Amylase 増加	11(4.7)
CRP 増加	22(9.4)

プロトコール途中での試験中止は 5 例(5 例/136 例; 3.7%)である。2 例は Am80 の治療を途中から希望したため、1 例は Am80 による発疹の増強、2 例はそれぞれ寛解導入療法および地固め療法後の造血回復遅延による。

以上のように現時点では有害事象および中止例はいずれも本臨床試験継続上問題ない範囲と考えられた。

D. 考察

維持療法において、ATRA 群に比し Am80 群で優れた無再発生存率が得られれば、次期研究において Am80 を寛解導入療法に用いるなど、APL 治療に新たな展開が期待さ

れ、APL は白血病のなかでもきわめて治癒率の高い疾患になることが期待される。また ATRA 維持療法に関してもわが国では初の臨床データとなる。Am80 投与に際しては高率に発現する高脂血症に注意を要するが、本プロトコールでは、2 週間服薬後、約 2 ヶ月半の休業期間があり投薬コンプライアンスは良好と予想される。次に PML/RAR α の前方向的経時的追跡により、分子生物学的再発と血液学的再発の関連が明らかになれば、亜細酸などによる再寛解導入療法の開始時期などがより明らかとなり、再発 APL の予後が改善されることが期待される。

E. 結論

新規レチノイド化合物である Am80 を維持療法に用い、ATRA 療法と前方向的に比較する新しい治療研究を APL204 study として実施中である。2008 年 3 月 3 日現在症例登録は 191 例であり、維持療法では ATRA 群 49 例、Am80 群 59 例が割付され臨床試験は順調に進歩している。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

- 論文発表: APL に関するこれまでの JALSG の論文
Am80 を含む APL204 study に関する論文
 - 1) Kanamaru A, et al.: All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202, 1995.
 - 2) Asou N, et al.: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol 16:78-85, 1998
 - 3) Asou N, et al: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: the APL92 study of

- the Japan adult Leukemia Study Group (JALSG). *Cancer Chemother Pharmacol* 48 (suppl 1):S65-S71, 2001
- 4) Ohno R, et al: Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 2003
 - 5) Hashimoto Y, Shudo K.: Retinoids and their nuclear receptors. *Cell Biol Rev* 25:209-235, 1991
 - 6) Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. *Cell Struct Funct* 16:113-123, 1991
 - 7) Kagechika H, et al.: Retinobenzoic acids. I. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. *J Med Chem* 31:2182-2192, 1988.
 - 8) Hashimoto Y, et al.: Correlation of differentiation-inducing activity of retinoids on human leukemia cell lines HL-60 and NB4. *J Can Res Clin Oncol* 121:696-698, 1995
 - 9) Takeshita A. et al. Successful treatment of relapse of acute promyelocytic leukemia with a new synthetic retinoid, Am-80. *Ann Intern Med* 124, 893-896, 1996.
 - 10) Takeuchi M, et al.: Re-induction of complete remission with a new synthetic retinoid, Am-80, for relapse of acute promyelocytic leukaemia previously treated with all-trans retinoic acid. *Br J Haematol* 97:137-140, 1997
 - 11) Tobita T, et al.: Treatment with a new synthetic retinoid, Am-80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood* 90: 967-973, 1997
 - 12) Takeuchi M. et al. Relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with all-trans retinoic acid: clinical experience with a new synthetic retinoid, Am-80. *Leuk Lymphoma* 31, 441-451, 1998.
 - 13) Shinjyo, et al.: Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia who achieved second complete remission (CR) with a new retinoid, Am-80, after relapse from CR induced by all-trans retinoic acid. *Int J Hematol* 72:470-473, 2000
 - 14) Cheson BD, et al: Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 21:4642-4649, 2003
 - 15) K Matsuo, K Kiura, M Tabata, A Uchida, K Hotta, D Niiya, S Kubonishi, A Ogino, Y Fujiwara, H Nakajima, K Shinagawa, F Ishimaru, H Ueoka, and M Tanimoto. Clustered incidence of acute promyelocytic leukemia during gefitinib treatment for non-small-cell lung cancer: experience at a single institution. *Am J Hematol* 81:349-354, 2006
 - 16) 品川克至: APLにおける至適な寛解導入療法と寛解後療法は何か? ; EBM 血液疾患の治療 2005-2006 中外医学社 208-225, 2004
 - 17) 品川克至: 標準的治療法の確立と難治例に対するアプローチ; APL。カレントセラピー 22:1632-1638, 2004
 - 18) 品川克至: 国内における最新臨床研究 1) Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の臨床研究: APL204 血液フロンティア 16:177-186, 2006
 - 19) M Yanada, T Matsushita, N Aou, Y

- Kishimoto, M Tsuzuki, Y Maeda, K Horikawa, M Okada, S Ohtake, F Yagasaki, T Matsumoto, Y Kimura, K Shinagawa, M Iwanaga, Y Miyazaki, R Ohno, T Naoki: Sever hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome: Eur J Haematol 78:213-219, 2007
- 20) N Asou, et al: A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR α transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study 110:59-66, 2007
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
特になし。
 2. 実用新案登録
特になし。
 3. その他
特になし。