

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高齢者白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 脇田 充史 名古屋市立東市民病院血液内科 部長

研究要旨

高齢化社会を迎えるわが国における高齢者急性骨髄性白血病の実態を把握し、これに対する標準的治療法を確立するために高齢者急性骨髄性白血病プロトコール（GML200）および調査研究プロトコール（GML200P）を実施する。あわせて本臨床研究の背景となる急性白血病および骨髄異形成症候群のすべての症例調査を行い、本研究に登録されている症例の選択の妥当性を検証し、本研究の質の向上を目指す。

A. 研究目的

高齢者急性骨髄性白血病に対する標準的な治療法を確立し治療成績の向上を目的として高齢者急性骨髄性白血病プロトコール(GML200)および調査研究プロトコール(GML200P)を実施する。現時点で標準的治療方法が確立していない満65歳以上の高齢者急性骨髄性白血病に対する標準治療法を確立することを目的とする。本プロトコールでは発生したすべての症例の連続的な登録を原則としているが高齢者を対象としているために調査研究にも非登録の症例が相当数あると考えられた。そこでプロトコールに登録されなかった症例も含めた補足調査を行い、非登録の理由などの背景を解析することにより本プロトコールにおける症例の妥当性を検証するなどして臨床試験としての質を高めることを目的としている。同時に補足調査を行うことで成人白血病研究グループ(JALSG)参加施設の中で発生する急性白血病と骨髄異形成症候群の動向を分析することが可能となる。JALSG参加施設の中で発生する症例はわが国における全急性白血病と全骨髄異形成症候群のおよそ30・40%と推計されており、

その現状はわが国全体における動向を反映していると考えられる。

B. 研究方法

本プロトコールは治療研究プロトコール(GML200)および調査研究プロトコール(GML200P)からなっており、新たに診断された満65歳以上のすべての急性骨髄性白血病を対象としている。治療研究に適切な症例に対しては寛解導入療法の無作為比較を行う。寛解導入療法はスケジュールに従って規定された量の抗がん剤を投与する set 療法(A群)と治療反応性に応じて抗がん剤の投与日数を調節する individualized 療法(B群)に割り付けられる。また、完全寛解に到達した場合には ubenimex の投与群(UY群)と非投与群(UN群)に再度割り付けられ、高齢者における ubenimex の有用性を検証する。このプロトコールでは高齢者において障害されていることが多い大脳高次機能を調査し予後の指標となりうるかどうかを検討するために mini mental state examination (MMSE)および改訂長谷川式(HDS-R)による評価を治療前に行うことにしている、また白血病に対する治療

効果の指標のひとつとして Quality of Life (QOL)の評価も複数のポイントにおいて行なっている。治療研究に不適格となった症例は調査研究として登録を行い高齢者白血病全体の背景を検討し治療研究の適格性判断の妥当性について考察する。

本研究の開始時には治療研究と調査研究のいずれかに登録することによって新たに発生した高齢者急性骨髄性白血病のほぼ全例を把握できると考えており、以前にわれわれが JALSG 参加施設を対象に 1994-1999 年の間について調査を行った結果から予測した登録症例数は年間約 200 例であったのに対して、実際に登録された症例数は予測症例の半数くらいにとどまっていた。そこで、わが国における高齢者急性白血病の状況をより正確に把握するとともに JALSG 参加施設だけではなく日本血液学会認定研修施設も含めた施設を対象として、補足調査を行いわが国の急性白血病および骨髄異形成症候群 (MDS)の症例数を調査を行うことにした。平成 13 年度以降はさらに症例の性別、年齢、病型および施設内で識別できる ID を調査項目とした。平成 14 年度以降は JALSG プロトコルへの非登録の理由を調査項目に加えた。

(倫理面への配慮)

プロトコルに症例を登録する際には患者本人に対して説明を行い文書による同意を得て行うこととしている。補足調査においても個人を識別できる情報は含まない範囲での調査内容としている。

C. 研究結果

GML200 プロトコルは 2000 年 4 月から登録を開始しており、2005 年 8 月までに目標症例数に到達して登録を終了した。全登録症例数は 374 例で、調査研

究に登録された症例は 130 例であったが補足調査の結果を考慮すると実際には対象例はもっとあると考えられる。このうち治療研究である無作為割付によって寛解導入療法を 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 例のデータが収集できている。中間解析ではこのうちのデータが得られている 233 例を対象として解析を行った。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 65 歳以上の急性骨髄性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ると考えられる。しかし、2 群の比較においては 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統計学的な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% であったのに対して 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しまったことも考えられる。A 群と B 群の生存率に関しても有意差は認められなかった。寛解後の Ubenimex 割付については 127 例が割り付けされていた。Ubenimex 投与群 (UY 群) と非投与群 (UN 群) では UY 群の方がわずかに生存率で上まわっているのだが有意差は認められていない。

急性白血病および骨髄異形成症候群に対する補足調査は、平成 15 年度の調査はこれまでの症例も含めて JALSG プロトコルに非登録の理由を調査項目に加えているが調査票の回収率がこれまでよりも低くなっている。平成 13 年度は、回答施設は 192 施設 (36.0%) で、報告された急性骨髄性白血病症例数は 1150 例、65 歳以上の症例は 500 例

(43.4%)。平成14年度の調査はJALSG参加施設での調査としたので回答施設は87施設(43.3%)、報告された急性骨髄性白血病症例数は775例、急性リンパ性白血病は217例で、骨髄異形成症候群は684例であった。平成13年度以降の調査では骨髄異形成症候群の調査も行っているが、骨髄異形成症候群の症例数は急性骨髄性白血病とほぼ同数であることと、高齢者においては特に骨髄異形成症候群の割合が極めて高いことがわかった。また、平成13年度の日本血液学会認定施設を対象とした調査と比較することによりJALSG参加施設の症例が日本の30-40%を占めていることが推計された。平成15年度の調査では回答項目を少し増やしたことにより回答率が20%程度で22施設123症例が登録されたのみであった。

D. 考察

成人急性骨髄性白血病に対する化学療法は近年大きな進歩を遂げており、若年成人で80%程度の完全寛解率が報告されている。一方、高齢者の治療成績においてもAML87で完全寛解率65%、AML89では69%、AML92では70.5%と比較的良好な成績が得られている。65歳以上の高齢者では治癒を目指した最善の治療法は化学療法であるが、高齢者急性白血病に対する化学療法は今日でも確立した標準的治療法がなく治療成績は改善していないのが現状である。高齢者に対して成人の標準的治療法から50%あるいは75%に減量して治療を試みた報告では完全寛解率は薬剤を減量しない標準療法の方が高いものの、生存率では有意差はなく減量した治療が高齢者で必ずしも成功しないことを示している。標準療法に対してLow dose Ara-Cなどの弱

い寛解導入療法を比較した試験でも完全寛解率は標準量の治療法で有意に高いが早期死亡が多く全生存率では有意差が認められなかった。これらの結果から、高齢者においては成人と同様の強力な寛解導入療法により一定の完全寛解率が得られるものの成人に比して一般に低く、また治療を弱くした場合にも生存率でみ限りは治療成績の向上が期待できないと考えられる。高齢者急性骨髄性白血病には細胞生物学的に治療抵抗性の症例が多く含まれることや臓器予備能が低く予後不良な症例が含まれるなどの多様性があり、成人の標準量法を単純に減量しても治療成績の向上につながらないことが考えられる。AML95までの治療で、わが国の標準となっていたIndividualized療法による寛解導入療法を取り入れることにより多様性のある高齢者急性骨髄性白血病の治療成績を向上させることをめざして比較治療試験を計画した。また、高齢者においては脳高次機能がしばしば障害されておりまた白血病に対する治療成績が若年成人に比べて悪いことを考慮すると治療効果の指標のひとつとしてQuality of Life (QOL)の評価も重要である。このような観点から登録された症例に対してはmini mental state examination (MMSE)および改訂長谷川式(HDS-R)による脳高次機能の評価とQOLの調査をあわせて行うこととした。完全寛解後療法は再発を減らし生存期間を延長するためには重要な治療であるが、成人に対する寛解後療法として欧米では主として短期集中型の強力な地固め療法が行われている。わが国ではAML87で維持・強化療法の期間の差が検討されており、維持・強化療法12コース施行群の無病生存率は4コース施行群より有意に良好であったが、高齢者に

は長期間にわたり化学療法を繰り返すことは治療に伴うリスクが極めて大きくなることが予測され本プロトコルでは短期間の地固め療法を行うことにした。一方、寛解後の免疫療法に関しては、AML89 で維持・強化療法が終了した時点で ubenimex による免疫療法の有効性を検討しているが、この結果では免疫療法の有効性は認められなかった。免疫療法の有用性は免疫能力が、より低下している高齢者では期待できるという報告もあり、50 歳以上の症例で寛解期間および生存期間の延長が認められている。今回対象とする 65 歳以上の症例についても免疫療法の有用性は期待できると考え完全寛解後に無作為化割付を行い ubenimex の有用性を検討することにした。本研究では高齢者急性骨髄性白血病に対して、標準量と想定した寛解導入療法とこれに対して response oriented に用量を individualized した治療法とによる無作為化比較試験を行い、それぞれの治療群における完全寛解率、全生存率および無病生存率を比較検討をする。補足的に化学療法の完遂率、予後因子の解析も行う予定である。この試験では登録期間内に発生した 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病症例を全例登録することにより治療プロトコルに entry できなかった症例がどのような理由で除外されているかを明らかにしようとしている点も、この比較試験の重要な目的の一つである。本プロトコル GML200 は予定よりも症例の集積に時間を要したが目標の症例に到達して登録を終了している。中間解析では、とても高い完全寛解率が得られたが 65 歳未満の若年成人の成績には及ばないものである。そして、2 群の比較においては 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

差は認められないと予測されている。治療開始時の芽球割合が A 群に対して B 群は 74.0% と高かったために B 群の寛解率が抑制されている可能性も考えられる。両群の全生存率についても約 3 年の全生存率は 15-20% であり、B 群がわずかに良いという結果である。今回のプロトコルでは寛解後療法に Ubenimex を割り付けて効果を検証しているが、全例では生存率に差は認められていない。白血球数が 10000/uL 以上の症例に限ると Ubenimex 投与群の方が生存率がよいと考えられる。

E. 結論

高齢者急性骨髄性白血病に対する無作為比較試験および全症例の登録を前提とした調査研究を実施し、さらにこの登録からも漏れている症例を把握するために、わが国の高齢者白血病の補足調査を行い高齢者白血病集団の背景と適格性の検証が可能となると考えられる。治療研究においては set 療法と Individualized 療法の比較を行ったが、いずれも高い寛解率が得られて両群に差は認められなかった。

F. 健康危機情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 脇田充史 高齢者 AML の治療血液・腫瘍科 55 巻 2 号, 208-214, 2007.

2. 学会発表

1) 小池史泰, 坂野章吾, 笠原勝, 尾関一輝, 越知則予, 村瀬幸雄, 林トヨ子, 小松

弘和, 楠本茂, 脇田充史, 溝上雅史, 上田龍三

当院における輸血後感染症検査に対する取り組みと現状

第 55 回日本輸血細胞治療学会総会、名古屋、2007 年 4 月

2) 伊藤公人, 菅沼和人, 酒井麻友子, 今井敬和, 平松明人, 若林基弘, 渡会雅也, 花村一郎, 爾見雅人, 今村明, 三原英嗣, 三輪啓志, 仁田正和, 脇田充史 自己末梢血幹細胞移植後、免疫学的機序による血小板減少症および赤芽球癆を合併した多発性骨髄腫の一例 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

3) 秋吉瑠美子, 伊藤公人, 脇田充史

免疫抑制療法が早期に著効した、再生不良性貧血 (AA) と骨髄異形成症候群 (MDS) の境界病変と考えられた症例

第 202 回日本内科学会東海地方会、2007 年 6 月 16 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項はなし。

再発及び難治急性骨髄性白血病の治療法の確立

分担研究者 宮脇修一 群馬県済生会前橋病院白血病治療センター センター長

研究要旨

本研究では再発及び難治急性骨髄性白血病に対する G-CSF、fludarabine、Ara-C、mitoxantrone を併用する FLAGM療法の有効性と安全性の検討を進めている。再発及び難治急性骨髄性白血病を対象とした第 I 相試験の結果から FLAGM療法の安全が確認され、Ara-C の推奨投与量が決定した。現在、推奨投与量の Ara-C を採用した FLAGM療法を再発及び難治急性骨髄性白血病を対象として臨床 II 相試験を実施、目的症例数に到達し、データを収集解析中である。この研究は再発及び難治急性骨髄性白血病の治療成績の向上に寄与することが期待される。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)の治療は進歩し、anthracycline + cytarabine (Ara-C) の治療により 70-80% の症例において寛解が得られるようになった。しかし、寛解を長期に維持する症例の割合は 20-30% にすぎず多くの症例が再発する。この再発症例の予後は不良で、とりわけ再発後、再寛解導入療法で寛解が得られない症例の場合は長期生存の可能性はない。また、初回の寛解導入療法で寛解が得られない難反応性 AML の予後も極めて不良である。これら再発症例や難反応症例においても初回治療症例と同様に寛解となることは長期生存にとって必須であり、これら症例に対する寛解導入療法は、極めて重要である。このような観点から Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は FLAGM療法の臨床第 II 相試験を計画した。

B. 研究方法

1) 症例登録

倫理委員会もしくは IRB で本試験の承認が得られた施設の再発及び難反応性急性骨髄性白血病で下記の選択基準を満たし、除外基準に抵

触しない症例に対して文書による同意を得た後、FAXにて症例登録を行う。

<選択基準>

- 1 血液学的に急性骨髄性白血病 M3、hybrid leukemia は含まないであると確認された症例。
2. 完全寛解後再発例（再発例）もしくは標準的な寛解導入療法 2 コースでの寛解不能例（初回難反応例）。
3. 前治療実施後 4 週間以上が経過している症例。
4. Performance Status (P.S.) (ECOG) が 0-2 の症例。
5. 試験の実施より少なくとも 3 月以上の生存が期待出来る症例。
6. 主たる臓器機能が十分保持されている症例。
7. ヘモグロビン：9 g/dl 以上（輸血による上昇でも可）
8. 血小板数：2 万/ μ l 以上（登録前 2 週間以内の輸血による上昇は不可）
9. 白血球数 2000/ μ l 以上（芽球も含む）で、かつ好中球数 1000/ μ l 以上
10. 総ビリルビン：1.5 mg/dl 以下
11. GOT, GPT, Al-P：各施設の正常値上限の倍

以下（異常が白血病細胞の浸潤によるものは除く）

12.血清クレアチニン:1.5mg血液酸素飽和90%以上

13.心機能（エコー）:EF50%以上

14.年齢:18歳以上65歳未満。

15.入院・外来:入院患者。

16.本試験の被験者となることについて本人より文書による同意が得られた症例。ただし未成年者の場合は本人及び代諾者より文書による同意が得られた症例。

<除外基準>

1.G-CSF、Ara-C、mitoxantrone、fludarabineに対する過敏症の既往のある症例。

2.明らかな感染症を有する症例。

3.DICを合併し、明らかな出血傾向を有する症例。

4.重篤な合併症（心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、糖尿病等）を有する症例。

5.38°C以上の発熱を有する症例。

6.心電図所見に治療を必要とする異常がある症例。また、心筋梗塞、狭心症の既往のある症例。

7.間質性肺炎または肺線維症を有する症例。

8.MDSやCMLの急性転化症例。

9.中枢神経、髄外白血病症例。

10.造血幹細胞移植(自家移植も含む)後の症例。

11.活動性の重複癌を有する症例。

12.本試験に登録前6ヶ月以内に未承認の薬剤の投与を受けた症例。

13.妊婦または妊娠している可能性のある患者あるいは授乳中の症例。

14.HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体陽性の症例。

15.自己免疫性溶血性貧血の症例。

16.その他、試験担当医が不相当と判断した症例。

2) 治療方法

a) 治療期間:5日間

b)投与方法

G-CSF(300 μ g/m²)を治療開始時、24時間後、

48時間後、72時間後に皮下に投与し、fludarabine (15mg/m²)を20時間後、32時間後、44時間後、56時間後、68時間後、80時間後、92時間後、104時間後から30分をかけて点滴静注する。Ara-Cは(2g/m²)を24時間後、36時間後、48時間後、60時間後、72時間、84時間後、96時間後、108時間後から3時間をかけて点滴静注し、mitoxantroneは(10mg/m²)を72時間後、96時間後、120時間後から30分をかけて点滴静注する。

3) 目標被験者数および試験期間

a.目標症例数:40例

b. 試験期間 2004年6月より2006年5月まで（これ以前であっても目標症例数に到達すれば試験は終了する。）

4) 倫理面への配慮

a. 倫理審査委員会

本試験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から倫理審査委員会及びIRBにより審査される。

b. 被験者の人権保護

施設代表医師及び試験分担医師は、被験者の選定に当って、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、施設代表医師等との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮のうえ、試験の参加を求めることの適否について慎重に検討する。施設代表医師が有害事象およびその他の試験関連データを報告する場合は、各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

c. 被験者の同意に関する事項

施設代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

<同意取得の時期と方法>

1) 施設代表医師又は試験分担医師は

被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、同意文書およびその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意志

による試験参加の同意を本人から文書で得る。
2) 説明に当っては、施設代表医師又は試験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該施設代表医師、試験分担医師又は補足説明者としての試験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。

3) 同意文書には、説明を行った施設代表医師又は試験分担医師、及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、試験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。

4) さらに、施設代表医師又は試験分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印又は署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。

5) 施設代表医師又は試験分担医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせなければならない。

6) 各被験者において試験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、施設代表医師又は試験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

<説明内容>

- 1) 試験が研究をとまなうこと。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験の方法。
- 4) 被験者の試験への参加予定期間。

5) 試験に参加する予定の被験者数。

6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便。

7) 被験者に対する他の治療法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。

8) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。

9) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。

10) 被験者が試験に参加した場合、本試験登録前に実施したデータを使用することがあること。

11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由。

12) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。

13) 施設代表医師又は試験分担医師の氏名、職名及び連絡先。

d. 被験者の安全性の確保について

試験期間中に有害事象が発現した場合、最善の処置を行い、経過を観察するとともに、その有害事象について、その内容、程度、発現期間、処置、転帰、本療法との因果関係を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。施設代表医師は、試験薬との因果関係にかかわらず重篤な有害事象が認められた場合（毒性による死亡が発生した場合、および Grade 4 の非血液毒性が発生した場合）は、適切な処置を講ずると共に、発現後又は発現を知り得てから 24 時間以内に、JALSG 事務局またはデータマネジメント委員会に口頭、電話、ファクシミリなど適切な手段により連絡を行なう。また予期される Grade 4 の非血液毒性、予期されない Grade 2/3 の有害事象、永続的または顕著な障害、その他重大な

医学的事象が生じた場合は、2週間以内にJALSG事務局を通してデータマネジメント委員会へ経過を含めて報告する。その後通常有害事象報告書に記入し事務局へFAXで送る。データマネジメント委員会は報告のあった症例について調査、分析し、適切な対処法等をコメントした上で参加施設に情報を提供する。データマネジメント委員会は有害事象の発生状況について、定期的に効果安全性評価委員会に報告する。有害事象が頻発する場合は、データマネジメント委員会は効果安全性評価委員会に研究の続行に関する意見を具申したうえで、研究責任者と研究の継続について協議する。

C. 研究結果

臨床第I相試験では9例が登録された。そのうちの3度以上の有害事象は、発熱性好中球減少が6例、DICが3例で、GOT/GPTの上昇、敗血症、高血糖はそれぞれ1例であった。2度以下の頻度は悪心・嘔吐(67%)、下痢(56%)、発疹(56%)、アレルギー性発熱(33%)、GPT上昇(22%)であった。また、早期死亡は1例もなく、FLAGM療法の安全性が確認された。また、本II相試験に登録された41例でも重篤な有害事象は1例のみであった。臨床第I相試験の寛解率は56%(5/9)、本II相試験での現時点で報告されている症例の寛解率は20/32(62.5%)で60%を超えておりI相試験の成績より良好である。また、登録41例中20例に於いて、フルダラビンが細胞内AraCTP濃度を増加させるかどうか試験管内で検討された。

D. 考察

この研究に先立って行われた臨床I相試験では重篤な有害事象はなく、また本研究に登録された41例でも1例が報告されたのみで、本治療法が安全な治療法であることが明らかになった。また、現時点で報告されている症例での寛解率は20/32(62.5%)と60%を超えており、

最終報告でも良好な治療成績が期待される。また、この臨床成績と治療に先立って検討された細胞内AraCTP濃度の増加の程度とを検討し、相関する成績が得られれば、治療開始前に本利用法の有効性が予測出来ることになり、有用な検査となると思われる。

E. 結論

再発及び難治急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目的とし臨床第II相試験を実施、現在目的症例数に到達し、データを収集解析中である。この試験の結果から再発及び難治急性骨髄性白血病の治療成績向上に寄与する質の高いエビデンスが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表

Shuichi Miyawaki, Yasukazu Kawai, Akihiro Takeshita, Norio Komatsu, Noriko Usui, Yukihiro Arai, Fumihiko Ishida, Takeshi Morii, Yasuhiko Kano, Michinori Ogura, Noriko Doki, Ryuzo Ohno
Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside (HD Ara-C) for relapsed, refractory acute myeloid leukemia (AML): a Study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) *Int J Hematol.* 2007 Nov;86(4):343-7.

宮脇修一

再発・難治性AMLの治療プロトコール 血液・腫瘍 2007 55 (2):200-2007.

Miyawaki S. [Treatment for acute myeloid leukemia: introduction. *Nippon Rinsho.* 2007 Jan 28;65 Suppl 1:459-68.

Yanada M, Jinnai I, Takeuchi J, Ueda T, Miyawaki S, Tsuzuki M, Hatta Y, Usui N, Wada H, Morii T, Matsuda M, Kiyoi H, Okada M, Honda S, Miyazaki Y, Ohno R, Naoe T. Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: a low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. *Leuk Res.* 2007 Jul;31(7):907-14.

Miyawaki S, Sakamaki 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. *Cancer.* 2005;104 : 2726-34.

学会発表

2006年12月第48回アメリカ血液学会総会
ポスターセッション

Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S et al.
Postremission Therapy in Adult Acute

Myeloid Leukemia (AML): A randomized comparison between high dose Ara-C therapy and conventional consolidation therapy (JALSG AML 201 Study). *Blood* 108:567a, 2006

2006年12月第48回アメリカ血液学会総会
ポスターセッション

Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H et al.
Randomized clinical trial of induction therapy comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with previously untreated de novo acute myeloid leukemia (JALSG AML201 Study). *Blood* 108:566 a, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 薄井 紀子 東京慈恵会医科大学内科学(血液・腫瘍) 准教授

研究要旨

我が国の白血病の年間発症率および死亡率は10万人に6.3人と4.1人であり、白血病は依然として難治性疾患と捉えられる。再発・治療抵抗性の難治性AML患者に対して有効な治療法を開発することを目的に、AML細胞に表出される分子を標的とする新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin(GO)を組み込んだ併用化学療法の有用性を検討した。第I相試験で安全性を評価し、第II相試験で有効性を評価し、第III相試験で従来の治療法との比較を行う。平成19年度は、第I相試験が開始され、9人の患者が登録された。安全性には大きな問題はなかった。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)の治療成績を向上させるために、より有効な治療法を開発を目的として、本研究を遂行する。多くのAMLは、診断時より予後予測が可能となり、予後良好なCBF白血病の成績は向上したが、それ以外の因子を有するAMLや再発AMLの成績は不良である。これら難治性AML患者に対して、より有効な治療法を開発するために、新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin(GO)を併用した併用化学療法の安全性と有効性を臨床試験で評価する。この結果を踏まえて未治療の難治性AMLに対して、GOを含む治療法と既存の治療法の大規模臨床第III相試験を行い、より有効な治療法を開発する。

B. 研究方法

欧米においてGOは、他の抗白血病薬との併用療法で精力的に用いられているが、本邦では、単独療法のみが保険適応となっている。このため、日本人において、GOの併用化学療法の臨床試験体制を構築し、安全性を第I相試験で、有効性を第II相試験で評価し、第III相試験への推奨併用療法を決定するというステップを

踏んで、本研究を行うこととした。

GOは、AMLの治療に繁用される anthracycline(daunorubicin, idarubicin) と cytarabine(Ara-C)の化学療法に併用し、 daunorubicin(DNR)+Ara-C+GO と idarubicin(IDR)+Ara-C+GOの2種類の治療法に対して、第III相試験を行う。

第I相段階は用量探索(dose-finding trial)を目的として、主要評価項目(primary endpoint)は、用量制限毒性(dose limiting toxicity=DLT)と最大耐容量(maximum tolerated dose=MTD(毒性評価)である。第II相段階は治療効果の探索を目的とし、primary endpoint は完全寛解(complete remission=CR)割合、secondary endpoint は、1年無増悪生存割合(1-year progression free survival rate; 1Y-PFS)、1年生存割合(1-year overall survival rate; 1Y-OS)、有害事象(adverse effect)発生割合とする。

第III相段階では、JALSGAML201治療研究より選ばれたGOを含まない治療法との無作為化比較試験を行う。

治療計画

1) 併用療法の決定

第I相試験におけるDNR, IDRとGOの用量を以下の通りに決定した。

① DNR+Ara-C+GO 療法群

DNR+Ara-C+GO

Level	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Ara-C :100mg/m ² /day c.i.v.	X	X	X	X	X	X	X
DNR 50mg/m ² /day d.i.v	X	X	X	(X)	(X)		
GO 3 mg/m ² 2hr/day..i.v.				X	(X)	(X)	

GOの投与量で、3群(用量レベル 1,2,3)を設け、寛解導入療法として Ara-C (100mg/m², CIV, Days 1-7)+DNR (50 mg/m², IV, Days 3+x)にGOを3mg/m² (2hrs DIV Day 4+x)の併用療法を行うこととした。

② IDR+Ara-C+GO 療法群

IDR+Ara-C+GO

Level	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Ara-C :100mg/m ² /day c.i.v.	X	X	X	X	X	X	X
IDR X mg/m ² /day d.i.v	X	X	X				
GO 3 OR 5 mg/m ² 2hr/day..i.v.				X			

GOの投与量で、2群(用量レベル 1,2 と・1)を設け、寛解導入療法として Ara-C (100mg/m², CIV, Days 1-7)+IDR (12 mg/m², IV, Days 1-3)にGOを3mg/m² (2hrs DIV Day 4)またはGO 5mg/m² (2hrs DIV Day 4)の併用療法を行とした。

2)対象患者の選択基準と除外基準の決定

①選択基準

以下の全てをみたすものを適格例とする。

1. CD33 陽性の再発(6 ヶ月以上の CR 期間後の初回再発)あるいは初回寛解導入療法にて CR に導入されない治療抵抗性 AML (FAB の M3 を除く) 患者
2. 年齢: 20 歳以上、65 歳未満
3. PS: 0 ~ 2 (ECOG performance status score)
4. 前治療の影響がないと判断される患者
5. 主要臓器 (心、肝、腎など) の機能が十分に保持されている患者
6. HBV、HCV、および HIV 陰性の患者
6. 2 ヶ月以上は生存が期待できる患者
7. 患者本人から文書による同意が得られた患者

②除外基準

以下のいずれかの規準に該当する患者は除外する。

1. 骨髄異形成症候群や骨髄増殖症候群などの造血器疾患を有する患者
2. 急性前骨髄球性白血病と診断された患者
3. 化学療法や放射線療法に起因する続発性 AML の患者
4. 中枢神経浸潤(CNS)を認める患者
5. 前治療として造血幹細胞移植療法を受けた患者
6. 妊娠中もしくは授乳中の女性患者
7. 前治療として抗 CD33 モノクローナル抗体療法を受けた患者
8. 登録時に活動性の他の悪性腫瘍を有する患者
9. コントロール不良の感染症を有する患者

- 10.重篤な肺疾患や心疾患を有する患者
- 11.4週間以内に治験に参加している患者
- 12.主治医が登録不相当と判断した患者

C. 結果

平成20年2月までにIDR群に3人が登録され、DNR群に6人が登録され、治療を受けた。IDR群ではlevel-1で3人が治療された。DNR群ではlevel-1の3人にDLTは発現せず、level-2に3人が登録され、治療が遂行されている。予期せぬ重篤な副作用は発症せず研究は順調に進行している。

D. 考察

再発・治療抵抗性AML患者に対しては、再寛解導入療法で再度CRに導入し、造血細胞移植(hematopoietic cell transplantation=HCT)などを含む寛解後療法を行って、長期間のCR持続を得ることが必要となる。再寛解導入療法として、Ara-C大量療法単独あるいはDNRやmitoxantrone(MIT)との併用療法、Ara-C+DNR+ETP併用療法、fludarabine+ara-C+G-CSF療法などの、既存の抗白血病薬の種々の併用化学療法が試みられている。初回治療による第1寛解期(CR1)が12ヵ月以上の再発AML患者では、これらの併用療法で約50%の再寛解(CR2)が得られるが、寛解持続期間は短く、CR1期間が6-12ヵ月の再発AML患者や、初回治療でCRが得られないAML患者ではCR2率は低い。すなわち、再発・治療抵抗性AMLにおいては、既存の化学療法では、満足すべき治療成績は得られておらず、新規薬剤など新たな治療法が求められている。種々の新規抗白血病薬の中で、Gemtuzumab Ozogamicin[GO, 商品名マイロターグ(Mylo targ)]は、AML細胞に表出されるCD33抗原を認識する抗CD33モノクローナル抗体に強力な殺細胞効果を有するカリケアマイシン(calicheamicin)を結合させたAMLに対する分子標的薬剤である。CD33は、70%以上のAML

患者で認められ、CD33に結合したGOがAML細胞のアポトーシスを起こすことが、患者からのAML細胞の解析で明らかにされている。Phase III studyで、GO(9mg/m²2週以上明けて2回投与)投与は、初回再発AML患者の26%に抗白血病効果(CR+CRp*)が得られ、2000年5月に米国FDAで認可された[*CRp:血小板<100,000/ μ L以外は基準を満たしているCR]。GOは、Grade 3/4の骨髄抑制、点滴関連副作用、VODを含む肝機能障害、肺障害などの副作用があるものの、寛解(CR2)持続期間の中央値は6.4ヵ月と比較的長く、単剤として有用な抗白血病薬である。

欧米では、GO単独療法から既存の抗白血病薬との併用療法が検討され、この薬剤が、AMLの新たな治療法の軸となる薬剤の一つと目されている。

GOは、本邦では他の抗白血病薬との併用療法が認められていないが、本臨床研究を通して、安全で有効な治療法の探索が可能となると期待される。

E. 結論

臨床第I相試験は計画通り進行している。第II相試験より第III相試験へと段階的な臨床研究を進め、本邦においてもGOを含む治療法が難治性AMLの治療成績の向上に寄与する可能性が期待される。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

Usui N: Clinical studies of combination therapy of new molecular target drugs and chemotherapy for acute leukemia.(第66回日本癌学会-International Symposium 9 Clinical Studies of New Anticancer Drugs)

H. 知的財産権の出願・登録状況

本治療法の知的財産権は、日本成人白血病共同 研究グループ (JALSG) が所有する。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 19 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugimoto Y, <u>Ohnishi K</u> , et al.	HOXA10 expression induced by Abl kinase inhibitors enhanced apoptosis through PI3K pathway in CML cells.	Leuk Res.	32	962-71	2008
Fujisawa S, <u>Ohnishi K</u> , et al.	A variant transcript, e1a3, of the minor BCR-ABL fusion gene in acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature.	Int J Hematol.	87	184-188	2008
<u>Ohnishi K</u> .	PML-RARalpha inhibitors (ATRA, tamibaroten, arsenic trioxide) for acute promyelocytic leukemia.	Int J Clin Oncol	12	313-7	2007
Fujisawa S, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide.	Cancer Chemother Pharmacol	59	485-93	2007
Yoshida H, <u>Ohnishi K</u> , et al.	PML-retinoic acid receptor alpha inhibits PML IV enhancement of PU.1-induced C/EBPepsilon expression in myeloid differentiation.	Mol Cell Biol	27	5819-34	2007
Guo XL, <u>Ohno R</u> , et al.	Expression and mutation analysis of genes that encode the Myc antagonists Mad1, Mxi1 and Rox in acute leukaemia.	Leuk Lymphoma.	48	1200-7	2007
Zembutsu H, <u>Ohno</u>	Prediction of risk of disease recurrence by genome-wide cDNA microarray analysis in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy.	Int J Oncol.	31	313-22	2007
Saito H, <u>Ohno R</u> , et al.	Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial..	J Thromb Haemost.	5	31-41	2007
Yanada M, <u>Ohno R</u> , et al.	Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates.	Leuk Res.	31	907-14	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	86	369-73	2007
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.	87	144-151	2008
Yanada M, Naoe T, 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	93	287-290	2008
Xu J, Naoe T, et al.	Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.	Br J Haematol	140	394-401	2008
Kiyoi H, Naoe T, et al.	JAK3 mutations occur in acute megakaryoblastic leukemia both in Down syndrome children and non-Down syndrome adults.	Leukemia	21	574-6	2007
Yanada M, Naoe T, et al.	Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome.	Eur J Haematol	78	213-9	2007
Sawayama Y, Miyazaki Y, et al.	Expression of myeloperoxidase enhances the chemosensitivity of leukemia cells through the generation of reactive oxygen species and the nitration of protein	Leukemia	[Epub ahead of print]		2008
Imanishi D, Miyazaki Y, et al.	Donor-derived DNA in fingernails among recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Blood	110	2231-34	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasaki R, <u>Miyazaki Y</u> , et al.	Small number of HTLV-1 positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma	Leukemia	21	1212-7	2007
Matsuda A, <u>Miyazaki Y</u> , et al.	Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification.	Leukemia	21	678-686	2007
Matsuo E, <u>Miyazaki Y</u> , et al.	Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in practical setting for cases with chronic myelogenous leukemia of both newly diagnosed and previously treated; A study in Nagasaki prefecture, Japan.	Int J Hematol	85	132-139	2007
Nakao Y, <u>Honda S</u> , et al.	Initiation of breastfeeding within 120 minutes after birth is associated with breastfeeding at four months among Japanese women: A self-administered questionnaire survey.	Int Breastfeed J.	3	1-7	2008
Shono I, <u>Honda S</u> , et al.	Effects of volunteering at welfare facilities in Japanese senior citizens on their own well-being.	Acta Med Nagasaki	52	45-51	2007
Cai G, <u>Honda S</u> , et al.	Inequality and unwillingness to care for people living with HIV/AIDS: a survey of medical professionals in Southeast China.	AIDS Patient Care STDS	21	593-601	2007
Takai K, <u>Honda S</u> , et al.	Fear of falling among community-dwelling elderly women receiving visiting nursing services in Japan.	Acta Med Nagasaki	52	7-11	2007
Murakami T, <u>Honda S</u> , et al.	Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: Rate and risk factors for local recurrence.	Cardiovasc Intervent Radiol	30	696-704	2007
Tsuchiya T, <u>Honda S</u> , et al.	Upstaging by vessel invasion improves the pathological staging system of non-small cell lung cancer.	Chest	132	170-177	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuchiya T, <u>Honda S</u> , et al.	Stage IA non-small cell lung cancer: Vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy.	Lung Cancer	56	341-348	2007
Kawada H, <u>Honda S</u> , et al.	Comparative laboratory study on the reaction of <i>Aedes aegypti</i> and <i>Aedes albopictus</i> to different attractive cues in a mosquito trap.	J Med Entomol	44	427-432	2007
Ye Z, <u>Honda S</u> , et al.	Influence of work duration or physical symptoms on mental health among Japanese visual display terminal users.	Ind Health	45	328-333	2007
Ugarte J, <u>Honda S</u> , et al.	Self-perceived oral health status and influencing factors of the elderly residents of a peri-urban area of La Paz, Bolivia.	Int Dent J	57	19-26	2007
Ohara F, <u>Kobayashi Y</u> , 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, <u>Kobayashi Y</u> , 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, <u>Kobayashi Y</u> , et al.	Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study.	Jpn J Clin Oncol	37	216-223	2007
Nakamichi I, <u>Kanamaru A</u> , et al.	Correlation between promoter hypermethylation of GSTP1 and response to chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma.	Ann Hematol.	86	557-564	2007
Matsumoto M, <u>Kanamaru A</u> , et al.	Prophylactic fresh plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restration of von willebrand factor plasma levels.	Bone marrow transpl.	40	251-259	2007
Maeda Y, <u>Kanamaru A</u> , et al.	All- <i>trans</i> retinoic acid attacks reverse transcriptase resulting in inhibition of HIV-1 replication.	Hematology	12	263-266	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeda Y, <u>Kanamaru A</u> , et al.	Partial Restoration of Immunoglobulin Production by Cytokine in Common Variable Immunodeficiency	Clinical Laboratory	53	469-75	2007
Namba N, <u>Shinagawa K</u> , et al.	Predominant infiltration of monocytes in chronic graft-versus-host disease.	Transplantation	83	220-224	2007
Asou N, <u>Shinagawa K</u> , et al.	A randomized study with or without maintenance chemotherapy in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study.	Blood	110	59-66	2007
<u>Miyawaki S</u> , et al.	Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside (HD Ara-C) for relapsed, refractory acute myeloid leukemia (AML): a Study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)	Int J Hematol.	86	343-7	2007
Uchiyumi H, <u>Miyawaki S</u> , et al.	Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation.	Int J Hematol.	86	137-42	2007
Toyama K, <u>Miyawaki S</u> , et al.	JAK2-V617F mutation analysis of granulocytes and platelets from patients with chronic myeloproliferative disorders: advantage of studying platelets.	Br J Haematol.	139	64-69	2007
Doki N, <u>Miyawaki S</u> , et al.	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis.	Intern Med.	46	187-90	2007
Kaito K, <u>Usui N.</u> , et al.	Carcinoembryonic antigen-producing multiple myeloma detected by transcription-reverse transcription concerted reaction system.	Int J Hematol	85	128-131	2007
Saito T, <u>Usui N.</u> , et al.	Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome.	Int J Hematol	85	350-353	2007