

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17-19年度 総合研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成20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

総合研究報告5

大西 一功

研究成果の刊行に関する一覧表19

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

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 准教授
	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 講師
	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白血病治療センター センター長
	薄井 紀 子	東京慈恵会医科大学 准教授
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・腫瘍内科
	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	福井大学医学部血液・腫瘍内科
	矢ヶ崎 史 治	埼玉医科大学国際医療センター造血管腫瘍科
	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
大畑雅典	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	信州大学医学部血液内科
森直樹	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腫瘍内科
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
松村到	大阪大学医学部血液・腫瘍内科
黒川峰夫	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・血液内科
今井陽俊	札幌北楡病院内科

三輪啓志	愛知医科大学血液内科
加藤裕一	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	青森県立中央病院血液内科
村山徹	兵庫県立がんセンター血液内科
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	防衛医科大学校血液内科
廣川誠	秋田大学医学部附属病院腫瘍センター
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	松江赤十字病院血液免疫腎臓内科
三木徹	東京医科歯科大学医学部血液内科
西田淳二	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
池田宇次	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
萩原將太郎	国立国際医療センター血液内科
田中英夫	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
竹迫 直樹	国立病院機構災害医療センター血液内科
田中 順子	島根大学医学部附属病院血液内科

総合研究報告

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

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

本研究は、成人白血病に対し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ない、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する。3年の研究期間に4つの新たなプロトコール治療研究と1つのコホート研究を開始した。さらに前研究班より8つのプロトコール治療研究を継承し、うち6つが期間中に終了した。また過去の2つの臨床試験について長期成績を解析した。新規プロトコールとしては、急性骨髄性白血病(AML)では、新しい分子標的治療薬ゲムツズマブ・オゾガマイシンと化学療法との併用による第I/II相試験プロトコール(AML206試験)を策定し、症例登録および治療を開始した。また、これまで白血病の臨床試験に登録された症例は全体の40%以下と推定されることから、急性骨髄性白血病患者全体の治療・生存実態、移植療法の実情を把握するため前向きコホート研究(AML-CS07研究)を実施中である。急性前骨髄球性白血病(APL)では、標準的な維持療法である *all-trans* レチノイン酸(ATRA)とわが国で開発された新規レチノイド Am80 の無作為比較第III相試験 (APL204試験) を継続しているが、再発 APL 症例に対しては、亜砒酸による寛解導入療法後、自己末梢血幹細胞移植を施行する第II相試験 (APL205R試験) を策定し開始した。慢性骨髄性白血病(CML)については、分子標的薬イマチニブの至適投与方法のためイマチニブの標準的増量と積極的増量を比較する第III相試験 (CML207) を策定し開始した。骨髄異形成症候群(MDS)については、高リスク MDS を対象として化学療法に G-CSF を同時併用する第II相試験(MDS206)を策定し開始した。これまでの各病型別試験に対する登録症例数は、急性骨髄性白血病 AML206 第I相試験 (登録数9例)、急性骨髄性白血病 AML-CS07 研究 (162例)、急性前骨髄球性白血病 APL204 試験 (191例)、再発急性前骨髄球性白血病 APL205R 試験(32例)、急性リンパ性白血病 ALL202 試験 (454例)、慢性骨髄性白血病 CML207 試験 (40例)、骨髄異形成症候群 MDS206 試験 (61例)、再発・難反応性急性骨髄性白血病 FLAGM 試験 (41例) である。

また以下の試験について長期成績の解析および中間解析を行った。急性骨髄性白血病に対し、寛解後療法として強化した地固め療法と維持療法を比較した AML97 試験では、2群間で5年生存率が同等であることから、強化した地固め療法は治療期間の短縮と医療費の削減につながることを示され、同時に50歳以下の予後中間群および不良群に対しては同種移植が化学療法に勝る事が示された。また急性前骨髄球性白血病 APL97 試験では、分子寛解症例に対して強化した維持療法追加の成績は観察のみの群に比べ有意に悪いことが判明し、分子寛

解が得られた症例では強化した維持療法は不適切であると結論づけられた。分子標的薬イマチニブによる慢性骨髄性白血病 CML202 試験の長期成績は欧米の大規模試験と同等の結果を示し、さらに初期 2 年間の平均投与量が 300mg 群と標準用量とされる 400mg 群との比較では、治療効果、生存率ともに差がなく、日本人においては至適用量の検討の必要性が示された。

現在、白血病に対する数多くの新規分子標的薬剤の開発が進められており、こうした薬剤をどの様に位置づけ、従来の化学療法とどう組み合わせるかが大きな課題である。以上の目的達成のため症例集積能力の高い成人白血病治療共同研究グループ JALSG との共同により研究を行った。

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

化学療法による成人白血病の長期生存率は約 30%にとどまり、成人白血病は未だに難治性で重篤な疾患である。この 10 年間様々な化学療法の工夫が行われてきたが、従来の方法では治療成績に大きな改善はみられていない。白血病は生物学的、臨床的に多様性を有する不均一な疾患であり、WHO 分類においては特定の遺伝子異常により細分化が行われている。近年、白血病の異常遺伝子を標的とした分子標的薬の導入により、旧来の画一的なアプローチではなく分子生物学的特性に即した個別の治療法が可能となった。このような観点から、本研究では成人白血病に対し染色体異常および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ない、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。

また、白血病の発生頻度は人口 10 万人当たり年間 4~5 人の割合であり稀な疾患である。しかも高齢化社会となった我が国では増加傾向にある。こうした疾患の臨床研究においては多施設共同による症例の集積が不可欠である。本邦には全国 95 の大学・専門病院とその関連病院を含めて 190 病院からなる Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)が存在し、こ

の研究グループでは日本の成人白血病患者の 40%以上が治療されている。そこで本研究では、高い症例集積能力を持ちデータ・センターにより厳しい品質管理がなされている JALSG と共同研究を行なっている。以上により質の高いエビデンスを持つ成果と社会的アウトカムを得る事が期待できる。

B. 研究方法

1. 急性骨髄性白血病 (AML) プロトコール (AML206 試験、AML-CS07 研究)

1) AML206 試験

欧米においてはゲムツズマブ・オゾガマイシン (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、本邦では保険適応は単独療法のみとなっている。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 の治療に頻用されるダウノマイシン(DNR)またはイダルビシン(IDR)とシタラビン (Ara-C)の化学療法と併用し、DNR+Ara-C+GO と IDR+Ara-C+GO の 2 種類の治療法による第 I/II 相試験を行う。第 I 相段階は用量探索を目的とし、primary endpoint は用量制限毒性 (DLT)と最大耐容量である。第 II 相段階は治療効果の探索を目的とし、primary endpoint は完全寛解割合とした。第 III 相段階では、

AML201 試験より選ばれた GO を含まない治療法との無作為化比較試験を行う。

2) AML-CS07 研究

JALSG 参加施設において新たに診断された全ての AML/高リスク MDS を登録し、AML 全体および高リスク MDS の治療実態、5 年生存率を前方向コホート研究として求める。目標症例数は 1500 例、予定登録期間は 2007 年 6 月から 2009 年 5 月である。

2. 急性前骨髄球性白血病 (APL) プロトコール (APL204 試験、APL205R 試験)

1) APL204 試験

APL204 試験では欧米での標準的な維持療法である all-trans レチノイン酸 (ATRA) 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80 の無作為化比較第 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無再発生存率である。寛解導入療法に関しては、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。地固め療法ではアントラサイクリンと Ara-C のみによる治療を 3 コース行う。維持療法では、地固め療法終了時の PML/RAR α に関する RQ-PCR による微小残存病変測定で 10^2 コピー/ μ gRNA 未満の症例を対象に、ATRA 療法と Am80 療法による無作為化比較試験を行う。目標症例数は 300 例、予定登録期間は 2004 年 5 月から 2008 年 10 月である。

2) APL205R 試験

再発した APL 患者に対し、亜硫酸による寛解導入療法を行い、地固め療法後末梢血幹細胞を採取し、自己造血幹細胞移植を実施する。以上を組み合わせた第 II 相試験を行う。目標症例数は 20 例、予定登録期間は 2005 年 12 月から 2009 年 11 月である。

3. 急性リンパ性白血病 (ALL) 治療プロトコール (ALL202-O 試験、ALL202-U 試験、Ph+ALL 試験)

1) Ph+ALL202 試験

未治療フィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL を対象として化学療法とイマチニブの併用療法の有効性と安全性を検証した。目標登録数 100 例、登録期間は 2002 年 5 月から 2006 年 3 月である。

2) Ph 染色体陰性 ALL (ALL202-O 試験、ALL202-U 試験)

25 才未満の若年成人は小児白血病研究グループの高リスク群で行われる強力化学療法を行い、小児 ALL 治療の有効性と安全性を検証する (ALL202-U 試験)。この若年者レジメンはメトトレキサート (MTX)、L-アスパラギナーゼ (L-ASP) の投与量が従来の成人 ALL 治療に比べ多くなっている点が特徴である。また、25 才以上の症例では地固め療法における高用量 MTX と中等量 MTX の無作為化比較試験を行い、小児 ALL ではすでに実証されている高用量 MTX の有用性が成人 ALL においても認められるかどうかを検証する (ALL202-O 試験)。目標登録数および予定登録期間はそれぞれ、ALL202-U 試験では 120 例、2002 年 9 月から 2008 年 3 月、ALL202-O 試験では 240 例、2002 年 9 月から目標症例達成までとした。目標症例数は 360 例、登録期間は 2002 年 4 月から 2006 年 3 月である。

4. 慢性骨髄性白血病 (CML) プロトコール (CML202 試験、CML207 試験)

1) CML202 試験

未治療の慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) においてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、イマチニブを使用したにもかかわらず major cytogenetic response (CGR) が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+cytarabine ocfosphate 併用療法の pilot 比較試験 (ランダム化第 II 相試験) を行い有効性と安全性を比較検討した。イマチニブ単独群については、primary endpoint は全生存期間とした。各併用療法については、primary endpoint は併用開始 9 ヶ月後の細胞遺伝学的効果とした。

目標症例数は 360 例、登録期間は 2002 年 4 月から 2006 年 3 月である。またヨーロッパから提案された効果判定基準に基づきイマチニブ増量のプロトコル改正を行った。

2) CML207 試験

未治療の慢性期 CML 患者にイマチニブ 400mg を投与し、3 ヶ月後、6 ヶ月後の血液学的、細胞遺伝学的、分子遺伝学的反応により、標準的なイマチニブ増量を行う群と積極的にイマチニブを増量する群における 12 ヶ月後の major molecular response (MMR) 到達率を比較するランダム化第 III 相試験を行う。治療計画はイマチニブ 1 日 400mg で投与を開始し、標準的増量群ではイマチニブ投与開始後 3 ヶ月後に complete hematologic response (CHR) に達しない患者、6 ヶ月後に major CGR が得られなかった患者に対しては、600mg に増量する。積極的増量群ではイマチニブ投与開始後 3 ヶ月後に complete CGR に達しない患者、6 ヶ月後に MMR が得られなかった患者に対しては、600mg に増量する。primary endpoint は治療開始後 12 ヶ月の分子遺伝学的反応とした。目標症例数は 240 例、予定登録期間は 2007 年 6 月から 2009 年 5 月である。

3) BCR-ABL 遺伝子変異解析研究

CML のイマチニブ耐性を示す主な原因は BCR-ABL 遺伝子の変異と考えられている。本研究ではイマチニブに耐性を示す患者を対象に、BCR-ABL 遺伝子上に生じた 18 カ所の変異の有無をインベーター法を用いて測定する。予定症例数は 200 例、登録期間は 2007 年 4 月から 2009 年 4 月である。

5. 進行性骨髄異形成症候群 (MDS) プロトコル (MDS206 コホート試験、MDS206G 試験)

1) MDS206 コホート試験

多施設共同による高リスク骨髄異形成症候群 (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。目標症例数

は 250 例、予定症例登録期間を 2006 年 4 月から 2009 年 3 月とする。

2) MDS206G 第 II 相試験

高リスク MDS 及び MDS/AML を対象として、イダルビシン (IDR) + シタラビン (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。予定症例数は、第一段階 17 例、第二段階 41 例、予定登録期間を 2006 年 4 月から 2009 年 3 月とする。

6. 再発・難反応性急性骨髄性白血病プロトコル (FLAGM 試験)

再発及び難反応性急性骨髄性白血病に対する G-CSF、フルダラビン、Ara-C、ミトキサントロンを併用する FLAGM 療法の有効性と安全性の検討を行なった。再発及び難反応性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。推奨投与量の Ara-C を採用した FLAGM 療法を再発及び難反応性急性骨髄性を対象として臨床 II 相試験を実施した。目標症例数は 40 例、登録期間 2004 年 6 月より 2008 年 1 月まで実施した。

7. 高齢者白血病治療プロトコル (GML200 試験、GML200P 試験) と新規プロトコルの作成

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、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高齢者急性骨髄性白血病プロトコル (GML200) および調査研究プロトコル (GML200P) を実施した。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 療法に割り付けられた。また、完全寛解に到達し

た場合にはウベニメックスの投与群と非投与群に再度割り付けられ、高齢者におけるウベニメックスの有用性を検証した。2000年4月から2005年8月までに目標症例数300例に到達して登録を終了した。

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。

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。

1) 治療プロトコル作成段階において、研究実施者以外の第三者としての客観的立場より、その治療研究が患者さんにとって意義のあるものか、同時に安全に施行できるかを評価し、プロトコルの改善を勧告・指導する。2) 治療プロトコル施行段階においては、治療との関連が疑われる予期せぬ有害事象ならびに全ての死亡例について、各施設の研究実施責任者より報告を受け、必要があれば4名よりなる効果・安全性評価委員会を招集し、合議の結果、必要があればプロトコルの改訂、一時停止ないしは中止を勧告する。3) 治療プロトコルの中間解析において、解析結果を第三者として客観的に評価し、安全度も考慮しつつ、プロトコルの続行を許可ないしは中止を勧告する。4) 治療プロトコルの最終成績解析において、判定結果の科学性ならびに安全性評価の妥当性を第三者として客観的に評価し、成績公表につき勧告・指導する。

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。JALSG内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え監査を行う。

(倫理面への配慮)

各プロトコルはJALSGプロトコル審査委員会の承認後、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

3年間に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6回(出席者延べ1207名)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3回(出席者延べ361名)開催した。

2. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコル(AML206、AML-CS07)

AML206試験では2006年4月より2008年2月までにIDR群に3例が登録され、DNR群に6例が登録された。IDR群ではlevel-1で3例が治療された。DNR群ではlevel-1の3例にDLTは発現せず、level-2に3例が登録され、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。AML-CS07試験では現在162例が登録されている。

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

APL204試験は2008年3月3日現在191例が登録された。A群121例、B28例、C群42

例、D群3例であり、A群が過半数である。APL205R試験は現時点で32例登録された。

4. 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)

Ph+ALL202試験は目標症例数に到達したため、2005年5月に症例登録を終了した。血液学的寛解率を主要評価項目として予定された最初の80例を対象として解析を行い、化学療法単独で治療が行われたALL93試験におけるPh陽性ALL症例をhistorical controlとして比較検討を行った。イマチニブ併用療法は高い血液学的寛解率96%、分子遺伝学的寛解率50%を示し、1年生存率76%対51%、1年無病生存率60%対19%と有効性は明らかであった。生存者の観察期間中央値26.7ヶ月、最大52.5ヶ月の時点で、完全寛解を得た患者77例中28例が再発した。2年での無再発生存率は50.5%であった。多変量解析では付加的染色体異常の存在が再発リスクを高める最も重要な因子(ハザード率2.8、 $p=0.027$)であった。付加的染色体異常には、double Ph染色体、abn(9p)、monosomy 7、trisomy 8などが含まれた。ALL202-U試験、ALL202-O試験は2007年12月の時点でそれぞれ111例、241例の登録があり、現在も症例集積中である。

5. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコール (CML202、CML207)

CML202試験は2002年4月開始以来2006年3月の間に489例が登録され、2例が併用群(イマチニブ+IFN α 群)に二次登録され終了した。2007年7月に観察期間中央値36ヶ月の中間解析を行った。60ヶ月時点での予測有効率は、CHR 98%、major CGR 97%、complete CGR 91%、2.5年分子遺伝学的効果55%であった。5年予測全生存率は94%、無増悪生存率は94%であった。CML207試験では2007年4月から2008年2月までに40例が登録された。

BCR-ABL変異解析研究では、これまでにイマチニブ耐性のCML症例18例が解析され、

慢性期14例中5例に各種変異が検出された。うち1例からはイマチニブ高度耐性とされるT315I変異が検出された。また急性転化期CML4例においても1例に変異が検出された。

6. 進行性骨髄異形成症候群(MDS)治療プロトコール (MDS206、MDS206G)

現時点でMDS206コホート試験では61例、MDS206G試験では15例が登録された。

7. 再発・難反応性急性骨髄性白血病治療プロトコール (FLAGM)

第I相試験では9例が登録され、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、第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。第I相試験の寛解率は56% (5/9)、第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%)と良好である。また、登録41例中20例において、フルダラビンが細胞内AraCTP濃度を増加させるかどうかをin vitroで検討された。

8. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML200、GML200P)

GML200プロトコールは2000年4月から登録を開始し、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。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療法とindividualized療法に割り付けられている登録症例は244例であった。233例による中間解析では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寛解率、生存率ともに統計学的な有意差は認められていない。

9. データセンターとデータ・マネージメント

病型中央診断は高危険度骨髄異形成症候群並びに急性前骨髄球性白血病について行い、データ・マネージメントはすでに登録が終了して

いる MDS200、ALL97、Ph+ALL202 に加えて、現在症例登録中の ALL202、APL204 プロトコル症例を対象として実施した。また、AML206 第 I 相試験のデータ・マネージメントも担当した。AML97 最終解析並びに MDS200 論文化のための解析補助を実施した。

インターネット登録システムとしては、新規に開始したプロトコル研究に対し登録システムを作成した。2006 年度より開始した ALL202、APL204 および CML202 プロトコルでの定期的なデータモニタリングに加えて、2007 年度より開始された CML207 プロトコルにおいて real time monitoring を開始した。具体的にはプロトコ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随時チェックを行い、該当する施設へ電子メールにて連絡する作業である。

10. 多施設共同研究の効果・安全性の評価

進行中の ALL202、APL204、AML206-IDR-Phase I、AML206-DNR-Phase I、CML202-Ext、CML202-LyBC、CML207、MDS206、GML206、APL205R ならびに FLAGM につき、各プロトコル実施責任医師および各施設の研究実施責任者より、治療によるものと疑われる予期せぬ有害事象ならびに全ての死亡例についての報告を電子メールにより得たが、効果・安全性評価委員会を招集して合議する必要性のあるようなケースはなかった。AML206-DNR-Phase I study において、レベル 1 の 3 例が終了した時点で、レベル 2 への移行が可能か否かの判定を研究実施責任者より依頼され、報告された有害事象をメール討議により検討し、用量制限毒性はないことより、レベル 2 へ移行することを承認した。

11. 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

手順に従い 3 年間に 16 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、改善すべき点があることが判明した。

各地域に監査経験施設が増えてきたので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。引き続き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。

12. 本研究期間中に解析した過去の臨床試験成績

過去の臨床試験の長期成績の解析および中間解析を以下の試験について行った。急性骨髄性白血病に対する AML201 試験では最終的に 957 例の初診時標本が集められ、収集されたものについては全例の中央診断を確定した。AML201 プロトコルは、寛解導入療法において本邦で従来から用いられている (欧米よりも多い) 投与量のダウノルビシン (DNR) と標準量のイダルビシン (IDR) 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ている。観察期間中央値 3 年の中間解析では、4 年生存率は両群間で差がなく、寛解導入療法としての増量 DNR は標準量 IDR と同等の効果と考えられた。また AML201 試験における 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 年春に追跡調査を行い最終的な結論が出される予定である。

AML97 試験では、急性骨髄性白血病に対し寛解後療法として強化した地固め療法と維持療法の比較を行い、5 年生存率が同等であることから強化した地固め療法は治療期間の短縮と医療費の削減につながることを示された。同時に

寛解が得られた 50 歳以下の予後中間/不良群の AML 患者で HLA 一致の同胞ドナーの有無による genetical randomization をもとにした前方向比較が行われた。移植群 75 例対非移植群 95 例の 8 年無病生存率は 37.8%対 18.5% ($p=0.017$) と有意に移植群の成績が良好であった。移植群対非移植群の 8 年全生存率は 45.4%対 28.1% ($p=0.083$) と有意ではなかったが、35 歳-50 歳の患者群での 8 年生存率は 47.7%対 23.7% ($p=0.032$) と有意差がみられた。AML の予後中間/不良群では血縁造血幹細胞移植は無病生存率の改善に寄与し、35 歳-50 歳の患者群では生存率の改善にも寄与することが示された。

急性前骨髄球性白血病 APL97 試験は寛解後療法としての強化した維持療法の検討のため、観察のみの群との間で無作為比較試験が行われた。地固め療法後に分子遺伝学的寛解に到達した症例においては 6 年生存率は強化した維持療法群 86%、観察群 99% ($p=0.01$) であった。この結果により APL の分子寛解症例においては強化した維持療法は不要であり、むしろ予後を悪くする事が判明した。

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 細胞性の 87 例を解析し、5 年生存率は 35%である事が判明した。

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。発生頻度の低い白血病においては臨床研究のためには多施設共同が不可欠であり、本研究では高い症例集積能力を

もつ成人白血病多施設共同研究グループ JALSG との共同研究を行っている。

急性骨髄性白血病では、欧米ではゲムツズマブ・オゾガマイシンと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。ゲムツズマブ・オゾガマイシンは本邦では他の抗白血病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開発が可能となると期待される。

急性前骨髄球性白血病では、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。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、亜硫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。再発 APL については亜硫酸による寛解導入後、自己末梢造血幹細胞移植を併用する治療法の有効性が検討されている。

急性リンパ性白血病は生物学的、臨床的に多様性を有する不均一な疾患であるが、従来から同一のレジメンによる治療が行われてきた。すでに Ph+ALL202 試験において、イマチニブ併用化学療法が持つ高い抗腫瘍効果が示されたが、そのうち約半数は 2 年以内に再発している。この再発リスクに関係する因子を多変量解析で分析したところ、最も重要な因子は付加的染色体異常であった。従って、付加的染色体異常の有無は Ph 陽性 ALL における寛解後治療の選択に大きな影響を及ぼすであろう。ALL202-U 試験、ALL202-O 試験については詳細な中間解析は行われていないが、これまでの重篤有害事象の報告から、若年成人 ALL に

対する小児プロトコールの適用、25才以上の成人 ALL に対する高用量 MTX の使用の毒性は許容されるものと考えられる。

慢性骨髄性白血病における CML202 試験の観察期間中央値 36 ヶ月の中間解析では、欧米の大規模試験におけるイマチニブ治療と同等以上の有効性と安全性が確認された。また本試験のサブグループ解析では 300mg の低用量症例の有効性は 400mg と同等であることが示され、日本人における至適投与量の検討が今後の課題と考えられた。一方、CML207 試験ではより高い有効性を求めて積極的な増量の有用性の検証のため第 III 相試験を行っている。今後の試験においては *BCR-ABL* mRNA の分子モニタリングに加えて、イマチニブ耐性例、不耐容例では *BCR-ABL* 変異解析、血中濃度測定も行う必要がある。

再発・難反応性急性骨髄性白血病においては、FLAGM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62.5%であり、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有効性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。

高齢者白血病では、GML200 試験の 2 群の比較においては個別化療法群がセット療法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。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、個別化療法群がわずかに良いという結果である。

本研究班では、APL97 試験あるいは ALL202 試験などの臨床研究により、レチノイン酸、イマチニブなどの分子標的薬を導入した併用化学療法がめざましい治療成績の向上をもたらす事を明らかにした。また AML97 試験では 50 歳以下で予後中間・不良群の急性骨髄性白血病患者において血縁造血幹細胞移植の優位

性が示され、APL97 試験の分子寛解症例では強化した維持療法は不要である事が判明し、層別化治療の重要性が裏付けられた。CML202 試験では日本人においては低用量イマチニブでも高い効果が示され、AML201 試験では寛解導入薬剤の選択により医療費が異なり、日本人に対する至適投与量、薬剤の選択の検討は医療費の削減につながる事も明らかにした。また欧米からの染色体異常によるリスク分類が必ずしも日本人では当てはまらない事なども明らかにしてきた。一方、当班も開発に協力した白血病の残存分子マーカーである WT-1 遺伝子定量法は保険適用となり寛解後療法の評価、再発の早期診断への応用が開かれた。今後、本研究においては日本人における研究成果に基づいたキメラ遺伝子スクリーニングの改訂、新たな染色体、遺伝子による予後因子を確立し、新しい層別化治療を行う。

E. 結論

1. 急性骨髄性白血病に対する AML206 試験では、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、本邦においてもゲムツズマブ・オゾガマイシン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。
2. 急性前骨髄球性白血病に対する APL204 試験では、現時点で症例登録数は 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捗している。
3. 急性リンパ性白血病プロトコールでは、すでに症例登録が終了した Ph+ALL202 試験において、イマチニブ併用化学療法が未治療 Ph 陽性 ALL に対してきわめて有望な治療法であることが示され、Ph 陽性 ALL の新たな再発因子も明らかにされた。ALL202-O 試験、ALL202-U 試験についても順調に症例を集積している。
4. 慢性骨髄性白血病に対する試験では、CML202 試験の観察期間中央値 3 年の中間解

析により、日本人 CML 患者に対する有効性は欧米と同等以上であるとともに、300mg の低用量でも十分である可能性が示唆された。イマチニブの至適投与量、投与方法についてはまだ未解決な点も多く、CML202 改正試験による増量規準の確立、間歇投与試験による至適維持用量の決定、さらに CML207 試験では積極的増量による有効性の検討を行っている。

5. 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 相試験が継続されている。

6. 再発・難反応性急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目的とした臨床第 II 相試験は、目標症例数に到達し、データを収集解析中である。

7. 高齢者白血病については、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セット療法と個別化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。

8. データ・センターでは ALL97、MDS200、Ph+ALL202 プロトコル症例に対するデータ・マネージメントを実施した。ALL202、APL204 プロトコルに対してはセントラルモニタリングを実施した。また、AML206 第 I 相試験のデータ・マネージメントを分担担当した。MDS200、AML97、APL97、AML201 においては論文作成のための統計解析を行った。さらに、登録症例の中央病型診断と施設へのフィードバックを実施した。急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立を目指して立案された AML201 プロトコルは、計画通りに症例の集積が終了し、経過観察中である。2008 年度に最終解析を行い、結論を得る予定である。

9. 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による効果・安全性評価委員会を設置し、客観的立場より、プロトコルの意義と妥当性、ならびに、プロトコルが安全に施行されているか否か、第 I 相試験における次レベルへの移行の可否、さらには結果解

析の科学性を評価した。

10. 臨床試験の質の保証を行うために研究者相互間の施設監査を施設について実施した。現在までのところ、各施設でプロトコ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。来年度は各地域での監査を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

1. 急性骨髄性白血病 AML201 試験

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. 急性骨髄性白血病 AML206 試験

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。アントラサイクリン + 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ている。

3. 急性前骨髄球性白血病 APL204 試験

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、急性脾炎、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。

4. 慢性骨髄性白血病 CML202 試験

NCI - CTCAE における grade3 以上の有害事象は 6 例あり、高カリウム血症 (grade3)、間質性肺炎 (grade3)、硬膜下血腫 (grade4)、膀胱がんが各 1 例、高尿酸血症 (grade4) が 2 例あった。これらの有害事象についてはプロトコルの改訂を必要とせず注意深く観察する事で試験の継続は可能と判断された。またイマ

チニブ市販後の自主報告において 27 例の薬剤関連間質性肺障害の報告があり、本研究においてその解析を行った。イマチニブ関連間質性肺障害はびまん性肺泡障害パターンを示す例が現在の所なく、早期に適切な治療により良好な予後が示された。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. 高齢者白血病 GML200 試験

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 17-19 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	184-8	2008
Yanada M, <u>Ohno R</u> , 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
<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
Yanada M, <u>Naoe T</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
Yanada M, <u>Naoe T</u> , 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
Zembutsu H, <u>Ohno R</u> , et al.	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