

200824066A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 一功

平成21年3月

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 一功

平成21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
平成 20 年度総括研究報告	5
大西 一功	
資料 1 平成 20 年度第 1 回合同班会議プログラム	18
資料 2 平成 20 年度第 2 回合同班会議プログラム	20
資料 3 第 2 回合同班会議 2 日目・国際シンポジウムプログラム	22
資料 4 第 13 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料	23
分担研究報告	
1. 慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	33
大西一功	
2. 効果・安全性評価による安全性の確立	37
大野竜三	
3. 急性白血病の Meta-Database とデータ管理プログラムの作成	39
大竹茂樹	
4. 分子基盤に基づく治療法の層別化研究	45
直江知樹	
5. データマネジメント、白血病中央診断と白血病に関するコホート研究	48
宮崎泰司	
6. 施設監査	53
小林幸夫	
7. 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立	58
金丸昭久	

8. 急性前骨髄球性白血病の標準的治療法の確立	64
品川克至	
9. 再発急性骨髄性白血病の治療法の確立	72
宮脇修一	
10. 急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	78
薄井紀子	
11. 急性リンパ性白血病の標準療法法の確立	82
竹内 仁	
12. 高齢者白血病の標準治療法の確立	84
伊藤良和	
13. 臨床試験のデザインおよび生存解析	88
熱田由子	
研究成果の刊行に関する一覧表	93

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 平成20年度

研究代表者	大西 一 功	浜松医科大学医学部附属病院 教授
研究分担者	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 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
	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
	宮脇 修 一	群馬県済生会前橋病院血液内科 部長
	薄井 紀 子	東京慈恵会医科大学 准教授
	竹内 仁	日本大学医学部内科学系 教授
	伊藤 良 和	東京医科大学 准教授
	熱田 由 子	名古屋大学医学部 助教
	研究協力者	秋山 秀 樹
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
栢屋 正 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
半田 寛		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器腫瘍科
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
中世古知昭	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
石田高司	名古屋市立大学腫瘍・免疫内科
小川吉明	東海大学医学部血液腫瘍内科
湯尻俊昭	山口大学医学部附属病院第三内科
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
南谷泰仁	東京大学医学部附属病院血液・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
鷓池直邦	国立病院機構九州がんセンター血液内科
秋山暢	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	山形大学医学部血液内科
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	香川大学医学部血液内科
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
大和田啓	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
福田哲也	東京医科歯科大学医学部血液内科
神田善伸	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
新美寛正	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	山梨大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
平良直也	ハートライフ病院血液内科
加藤淳	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	鳥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血液内科
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	鳥根大学医学部附属病院血液内科
三井 秀紀	大手前病院血液内科
林 正樹	敬愛会中頭病院
千葉 滋	筑波大学附属病院血液内科
麦谷安津子	府中病院血液内科

平成 20 年度総括研究報告

研究代表者 大西 一功

浜松医科大学

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

研究代表者 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り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。本年度は、フィラデルフィア(Ph)染色体陽性急性リンパ性白血病に対して前試験で明らかとなった寛解後の再発を克服するため、より強化した Ph+ALL208 試験を、慢性骨髄性白血病に対してはイマチニブ治療の最適化のため CML-DR1 試験を、高齢者白血病に対しては標準療法を求めて GML208 試験を新たなプロトコールとして策定し、症例登録を開始した。一方、急性前骨髄球性白血病(APL204 試験：現在の登録症例数：241 例、APL205R：45 例)、急性リンパ性白血病(ALL202 試験：484 例)、高リスク骨髄異形成症候群(MDS206 試験：98 例)、慢性骨髄性白血病(CML207 試験：94 例)、また急性骨髄性白血病全体に対する前方向コホート研究 (AML-CS-07 試験：登録症例数：780 例) はそれぞれ登録を継続中である。再発難反応性白血病 FLAGM 試験は 41 例で登録を終了した。

さらに本年度は以下の試験について長期成績の解析を行った。急性骨髄性白血病 AML97 試験においては、染色体分析と長期予後との相関が検討され、特定の染色体異常、WHO 分類による病型、芽球のミエロヘルオキスターゼ陽性率が生存率と有意に相関する事が確認された。また WHO 分類に基づき診断および分類した成人急性骨髄性白血病 150 例の解析では、染色体異常、形態異常に加え遺伝子異常解析の網羅的解析を行う事により、分子基盤に基づいた更なる層別化が可能である事が明らかになった。急性骨髄性白血病 AML201 試験の最終解析の結果では、増量したダウノルビシン療法の有用性が証明され、高用量シタラビン療法の有効性と安全性が示された。あわせて同種幹細胞移植の再発抑制効果が確認された。Ph 陽性急性リンパ性白血病に対する Ph+ALL202 試験においては、網羅的遺伝子解析により分子遺伝学的効果予測が可能な 6 遺伝子が抽出され、RT-PCR 法を用いた予測システムが開発された。また診断時の付加的染色体異常は無再発生存率に対する独立した予後予測因子である事、一方寛解導入療法終了直後の早期の分子寛解は必ずしも無再発生存率に相関しない事が明らかにされた。

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。

研究代表者 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なわれてきたが、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99の大学・専門病院とその関連病院を含めて195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の治療に頻用されるダウノルビシン(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予定している。

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 g RNA未満の症例を対象に、ATRA療法とAm80療法による無作為比較試験を行う。目標症例数は300例、予定登録期間は2004年5月から2010年12月である。

2) APL205R 試験

再発したAPL患者に対し、亜砒酸による寛解導入療法を行い、地固め療法後自己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+ALL208IMA試験)

1) フィラデルフィア(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、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。

2) Ph+ALL208IMA 試験

Ph+ALL208IMAは、未治療の成人フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)を対象としたイマチニブ併用多剤併

用化学療法および幹細胞移植による有効性と安全性を評価することを目的とした臨床第II相試験である。主要評価項目は非寛解・再発・原因を問わずすべての死亡をイベントと定義した2年無イベント生存割合である。目標登録数66例、予定登録期間は2008年7月から2011年6月である。

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

1) 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 cytogenetic response(MCyR)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 cytogenetic response(CCyR)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。

2) CML間歇投与試験

イマチニブ投与後3ヶ月以内でCCyRに到達した反応良好例で、その後MMRが確認され、これを24ヶ月以上維持している慢性期CMLの患者を対象に、段階的な減量を試み分子寛解の維持が可能かどうかを検討する。第1段階は1ヶ月休業3ヶ月投与を2コース繰り返し、分子寛解が維持されていれば次の段階に進む。第2段階では3ヶ月休業3ヶ月投与を2コース行う。分子寛解が維持されていれば第3段階に移り完全に休業する。この間3ヶ月毎にRQ-PCR測定

を行う。どの段階においても分子寛解が喪失した場合はイマチニブを再開する。予定症例数は25例、登録期間は2009年1月から2010年7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ダ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。

4) CML202-PK 研究

未治療慢性期CMLに対しイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討した前試験CML202登録患者において、イマチニブ300mgの投与を継続して受けている患者、または初期より400mgの投与を受けている患者を対象に、末梢血におけるイマチニブの血漿中トラフ濃度、 α 1-acid glycoprotein (AGP)濃度、PIA (Plasma inhibitory activity)、BCR-ABL mRNAの定量測定を行う。予定症例数は106例、登録期間は2008年9月から2009年3月である。

5. 進行性骨髄異形成症候群 (MDS) プロトコール (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 (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。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1段階17例、第2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ール (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白血病を対象として臨床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ール (GML208 試験)

本研究では、まず高齢者に対する安全性を第I相試験で評価することとした。高齢者AMLに対しては、本邦で最も多くの経験があり成績も蓄積されつつあるエノシタピン (BH-AC) とダウノルビシン (DNR) を併用した化学療法に関する研究を対照治療として、GOを併用し用量探索を行う第I相試験を計画した。主要評価項目は、用量制限毒性による最大耐容量の推定であり、第II相試験での推奨投与量を決定する。

8. データ・センターではインターネット登録システムを更に充実させ、病型の中央診断とデータマネージメントを継続し、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) 治療プロトコー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

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、統計学的評価に合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

研究分担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2回(出席者、212名/102施設と216名/111施設)開催した。さらに臨床研究に関する倫理指針などの質の高い臨床研究を目指す研修会を東京で1回(出席者、144名/89施設)開催した(資料1,2,3,4)。

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2009年3月までに、IDR群に5人が登録されレベル1について安全性が確認された。DNR群には9人が登録されレベル1,2について安全性が確認された。血液学的副作用は全ての症例で認められ、適切な支持療法が必要となるが、予期せぬ重篤な副作用の出現なく、IDR群はレベル2、DNR群はレベル3の安全性が検討されている。

AML-CS07研究では現在780例が登録されている。年齢中央値は61歳、男女比は65/35、発病形式はde novo 78%、MDSより移行15%、2次性7%であった。

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

APL204試験では、2009年3月現在241例が登録され、A群148例、B34例、C群59例である。維持療法はATRA群69例、Am80群74例にrandomizationされた。登録から維持療法割付までの期間中央値は194日であった。プロトコル途中で中止例は6例(2.9%)であり、また有害事象による死亡例は14例(5.8%)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12月での登録完遂を目標として進捗している。APL205R試験は2008年2月で45例登録されている。

4. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコル(ALL202-O, ALL202-U,

Ph+ALL208IMA)

前試験 Ph+ALL202 試験は目標症例数 80 例に到達したため、2005 年 5 月の時点で症例登録を終了した。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、t(9;22) 以外の染色体異常 (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。第一寛解期に造血幹細胞移植を行った 60 例の解析では、3 年無イベント生存率は 57%、全生存率は 63% であり、観察期間中央値 31 か月で 37 例が無再発で生存していた。ALL202-U 試験、ALL202-O 試験、Ph+ALL208IMA 試験は 2009 年 2 月の時点でそれぞれ 135 例、286 例、19 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 (CML207、CML-DR1)

CML207 試験では 2007 年 4 月から 2009 年 2 月までに 94 例が登録された。CML 間歇投与試験は分子遺伝学的完全寛解を 2 年以上継続している慢性期 CML 症例を対象にしてイマチニブの至適維持用量、投与方法の検討のため間歇投与による減量試験を策定した。2009 年 1 月より登録を開始し、現在 2 例登録された。CML202-PK 研究は 2008 年 12 月より 2009 年 2 月までに 30 例が登録された。BCR-ABL 変異解析研究では、イマチニブ耐性の CML 症例 63 例が解析され 22 例に各種変異が検出された。うち 7 例にイマチニブ高度耐性とされる T315I 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 77 例、MDS206G 試験では 21 例が登録された。中間解析では、年齢中央値が 55 歳で、RAEB-II 10 例、MDS/AML 7 例であった。17 例登録のうち、完

全寛解例は 10 例 (寛解率 58.8%) であり、試験の継続に影響を与える有害事象を認めなかった。

7. 再発・難反応性急性骨髄性白血病治療プロトコール (FLAGM)

本 II 相試験に登録された 41 例では重篤な有害事象は 1 例のみであり、寛解率は 29/41 (70.7%) であった。初回再発例は 31 例ありその寛解率 80%、寛解導入療法不応例は 6 例あったが寛解率は 50% であった。また、前治療で大量療法が実施された症例が 23 例あったが、その 18 例 (78%) で寛解が得られた。登録 41 例中 22 例においてフルダラビンが細胞内 Ara-CTP 濃度を増加させるかどうか試験管内で検討され、20% 以上増加した症例が 9 例でその 7 例 (77%) で寛解が得られた。一方、Ara-CTP 濃度の増加がそれ以下の症例でも 75% (9/12) の寛解率が得られた。

8. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML208)

GML208 プロトコールは 2009 年 2 月から登録を開始し、現在第 I 相部分に 3 例登録された。

9. データセンターとデータ・マネージメント
病型中央診断は進行性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、CS-07 プロトコール症例を対象として実施した。また、第 I 相試験 AML206-PI のデータマネージメントも担当した。AML97、AML201 最終解析並びに ALL97 論文化のための解析補助を実施した。

急性骨髄性白血病 AML97 試験においては、染色体分析と長期予後との相関が検討され、特定の染色体異常、WHO 分類による病型、芽球のミエロペルオキシターゼ陽性率が生存率と有意に相関する事が確認された。また AML 症例 150 例における遺伝子変異の網羅的解析では、AML の WHO 分類別に存在する遺伝子異常に特徴があり、それぞれが異なる遺伝子異常にて

予後の層別化が可能である事が判明した。すなわち成人AMLでは染色体異常、形態異常に加え遺伝子異常解析の網羅的解析を行う事により、分子基盤に基づいた更なる層別化が可能である事が明らかになった。

AML201試験では、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、寛解導入療法において標準量のイダルビシン (IDR) と増量したダウノルビシン (DNR)を比較検討し、寛解後療法においてシタラビン (Ara-C) 大量療法と従来の非交差耐性のアンスラサイクリンを含む地固め療法を比較検討し、その最終解析を行った。寛解導入療法 (非劣性試験) では、IDR 群 (532例) とDNR 群 (525例) の完全寛解率はそれぞれ78.2%および77.5%であり、増量したDNRの効果は標準的なIDRに劣らないことが示された。寛解後療法においては、Ara-C大量療法群 (389例) と従来の地固め療法群 (392例) の6ヶ月予測無再発生存率はそれぞれ43%および39%、60ヶ月予測総生存率はそれぞれ58%および56%であり有意差を認めなかった。core binding factor 白血病においてはAra-C大量療法が有用である可能性が示唆された。その他の病型では造血幹細胞移植の有用性が示唆された。

臨床研究デザインに関しては、白血病の治療においては近年分子標的薬の開発が進み新薬が短期間の間にいくつか出てきている事や評価時間が長いという現状を踏まえ、より効率的な第II相試験の方法を検討することを目的として、3つの無作為比較第II相試験デザイン (シングルアームベース、選択デザイン、シームレス第I/II相試験) に関する検討を行った。いずれも利点・欠点があるため、検討課題に最も適した方法をあてはめることが重要と考えられた。成果の公表の折には、質の高い生存解析を行うことにより、より正確に分かりやすい発表を行う必要がある。情報が視覚的に読者に伝わりやすい生存曲線グラフはKaplan-Meier法で描かれることが多く、この場合は背景因子での補正を行うこと

はできない。そこでCox比例ハザードモデルを用いた補正した生存曲線の描出方法、特にベースラインの設定方法に関して検討を行った。

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、CML207、MDS206、APL205R、JALSG-CS-07ならびに新たに開始されたGML208、Ph+ALL208IMAにつき、各プロトコー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2の3例が終了した時点で、レベル3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、dose-limiting toxicityはないことより、レベル3へ移行することを承認した。現在プロトコールを作成段階のAML209およびGML208につき、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、プロトコールの一部改善を指導した。

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

多施設共同臨床研究の質を向上させるためには科学的な手順を定める必要がある。手順に従い5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。

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。

急性骨髄性白血病については、ゲムツマブ・オゾガマイシン(GO)は、初回再発AML患者の26%に抗白血病効果が得られ、寛解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、AML206試験を通して、安全で有効な治療法の探索が可能になると期待される。

AML201試験は研究開始後4年で患者登録を終了し、生存例の観察期間の中央値が48ヶ月の時点で解析を行った。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に劣らない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白血病でその傾向が認められたのみであった。第一寛解期で16%の患者が同種骨髄移植を施行されていた。これらの患者はA、B、CおよびD群に均等に認められており、化学療法の比較検討に対する同種幹細胞移植の影響は除外して良いと考えられる。matched pair analysisの結果では第一寛解期に同種移植を行

うことにより、大幅な再発率の低下が認められた、しかしながら、全生存率では有意な差を認めなかった。これは、再発後に受けた移植により救命されているためと考えられた。一方AML150例の網羅的遺伝子変異解析結果から、成人AMLでは染色体異常、形態異常に加え遺伝子異常解析の網羅的解析を行う事により、分子基盤に基づいた更なる層別化が可能である事が明らかになった。

急性前骨髄球性白血病において、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、APL204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た。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。

Ph+ALL208IMA試験では、Ph+202試験で明らかになったC2時期の再発の低下を意図し、強化したイマチニブと化学療法の併用により長期の予後成績の向上が期待される。CMLでは、分子標的薬イマチニブを用いたCML202試験において、497例の中間解析により全体で欧米の大規模試験と同等以上の成績が示された。また標準用量400mgより低用量の300mg投与症例におけるサブグループ解析では、400mg群と有効性に差がなかった。そこで日本人における至適用量を検討するため300mgおよび400mg投与症例のイマチニブ血中濃度の測定を行い、各群50例のmatched pair解析を計画し、検体の収集を開始した。それにより欧米におけるPK解析で得られたMMR達成閾値1000 ng/mlを日本人患者において超える割合を確認する事とした。さらに、現在イマチニブは継続投与が必要といわれているが、至適投与期間は不明とあってよい。イマチニブ治療中には有害事象等から中止を希望する症例も少なからずあり、フランスの中止研究では12例中半数は中止後も2年以上増悪を

みていない。そこで分子寛解を定期的にモニターしながら間歇的に投与中断期間を延ばし、安全性を確保しつつ中止が可能か否かの探索試験を行っている。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。さらに第2世代のABLチロシンキナーゼ阻害薬が認可され、これらの薬剤はイマチニブ耐性例にも有効であることから、イマチニブに対し効果不十分な場合、イマチニブ増量あるいは新規薬剤への変更をどの様な基準で行うかが今後の課題となる。第2世代薬剤においてはABL遺伝子の変異部位により感受性に差があることから、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、血中濃度測定を行う必要がある。

FLAGM試験では、登録された41例で有害事象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、このII相試験の寛解率は71%で極めて良好な結果であった。また、この臨床成績と治療に先立って検討された細胞内Ara-C-Tp濃度の増加の程度と治療成績との相関は、増加しなかった症例の成績も良好で正の相関は得られなかった。

高齢者ではGO併用化学療法法の検討を行っているが、毒性が高くなる可能性も考慮しGO $1.5\text{mg}/\text{m}^2 + \text{BH-AC}$ (8日間) + DNR (3日間) をレベル1とした。GO $6\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1) で毒性が増加したという報告を考慮し、レベル3は $5\text{mg}/\text{m}^2$ とした。GOは本邦での抗悪性腫瘍薬との併用は認められていないが、この研究成果によって第II相、第III相試験が計画される道筋が開けることが期待される。

白血病の臨床試験デザインとしては、分子標的薬などの新薬開発が進む中、より効果的な標準治療の開発を臨床試験ベースで行っていくにあたり、古典的デザインの臨床試験だけでは対応がしきれないと考える。また白血病治療の有効性評価は、第II相試験でも生存時間を評価

指標にすることが多く、評価時間が長い場合、より柔軟に対応するためにいくつかの第II相デザイン方法に関して検討を行った。いずれも利点・欠点があるため、検討課題に最も適した方法をあてはめることが重要である。また臨床研究の最終解析の際には生存解析が必須である。情報が視覚的に読者に伝わりやすい生存曲線グラフは通常Kaplan-Meier法で描かれることが多く、この場合は背景因子での補正を行うことはできない。そこで今回検討したCox比例ハザードモデルを用いた補正した生存曲線の描出方法は群間の補正比較が可能であり、有用な方法である。

以上、成人白血病に対する標準療法を確立するため、成人白血病多施設研究グループ JALSG との共同により研究を実施し着実な成果が得られている。

E. 結論

1. 再発・難治性急性骨髄性白血病に対する臨床第I相試験 AML206 試験 [ゲムツマブ・オゾガマイシン(GO)と IDR+Ara-C および DNR+Aa-C の併用療法] は安全に施行可能であり、臨床第II相試験の推奨併用療法の選定が可能と判断された。第I相試験は計画通り進行し、目標とする Level-3 に達しつつある。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。
2. 急性前骨髄球性白血病に対する APL204 試験では、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実施中である。現在症例登録は 241 例と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 試験の中間解析と第一寛解期に造血幹細胞移植を行った 60 例の解析から、寛解導入時のイマチニブの投与期間を短縮し、地固めに化学療法とイマチニブ

ブの併用を行う Ph+ALL208IMA 試験を2008年8月から開始した。また Ph+ALL202 試験の解析では Ph 陽性 ALL の新たな再発因子が明らかとなった。ALL202-O、ALL202-U 試験についても順調に症例を集積している。Ph 陰性 ALL に対しては、過去の JALSG 試験結果の解析、欧米での大規模臨床試験の結果および新規薬剤の効果を探求し、新しい試験計画を立案中である。

4. 慢性骨髄性白血病に対する試験では、CML202 試験により本邦においてもイマチニブが第一選択薬であることが確認された。しかし、欧米の解析では40%の症例が有害事象等により投与が中止されている。また20%弱の症例では耐性が認められ、その対応が現在求められている。そこでCML207 試験では初期耐性の克服を目的とした早期増量の試験を実施中であり、現在のところ増量に対する忍容性は保たれている。一方で、標準投与量以下でも十分な有効性が得られる症例も多数存在し、それらの症例の至適用量の検討のためイマチニブ血中濃度測定を実施している。また有効性の極めて優れた分子寛解症例に対しては、投与中止の可能性を探るため、安全性を重視した間歇投与による減量試験を実施している。一方、イマチニブ耐性症例に対しては、BCR-ABL 変異スクリーニングを行い、日本における変異の種類と頻度を調査している。またこれらの症例に対しては第2世代チロシンキナーゼ阻害薬の有効性、安全性、コンプライアンスを比較するため試験計画を策定中である。

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。引き続き症例登録を行い、目標登録数に達した後で、最終解析を行う予定である。

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。FLAGM療法が再発及び難治急性骨髄性白血病に対する標準的治療になり得る可能性が示唆

されている。

7. 高齢者白血病については、GOを組み込むことにより予後不良とされる高齢者急性白血病に対する有効な治療法の開発に繋がることを期待し新規試験GML208試験を開始した。

8. データ・センターでは ALL97、MDS200、CS-07 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、CS-07 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、第I相試験AML206-P1のデータマネージメントを分担した。MDS200、ALL97、AML201 試験においては論文作成のための統計解析を行い、臨床試験の有害事象を収集した。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進行し、予想外の有害事象報告もなく順調に終了した。最終解析の結果から、増量したDNR療法の有用性が証明され、HD-AC療法の有効性と安全性が示された。あわせて同種幹細胞移植の再発抑制効果が確認された。

AML 症例に対し網羅的な遺伝子変異の解析を行うことによりAMLの分子基盤に基づく予後の層別化が可能であった。中でも染色体複雑核型かつTP53 遺伝子変異を有する症例は異形性を伴うAMLに特異的な一病型を形成していることが明らかとなった。今後、分子病態に基づくAMLの治療戦略構築の上で、染色体核型と形態異常に加え、網羅的遺伝子変異の解析が重要である。また、今回の検討で予後不良である事が示された疾患群については、今後、分子基盤に基づいた治療法の開発が必要である。

臨床研究のデザインについては、抗がん剤に加えて近年では分子標的薬の開発が進み、新薬が短期間の間にいくつか出てきている事、白血病治療の臨床試験では評価時間が長いことが多いという現状を踏まえ、より効率的な第II相試験の方法を検討していくことが重要であ

る。成果の公表の折には、質の高い生存解析を行うことにより、より正確に分かりやすい発表を行う必要がある。

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1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。

2. 急性骨髄性白血病 AML206 試験

IDR or DNR+Ara-C+GO 療法は、従来の治療法に比して、肝障害の発生の増加が懸念されるが、新 GCP に則った第 1 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 18 例、通常有害事象 12 例である。急送有害事象は A 群 6 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、肺感染症)、B 群 5 例(2 例は RA 症候群+脳出血、膵酵素上昇、敗血症、感染症+体液貯留+多臓器不全)、C 群 5 例(脳梗塞、白血球数著明高値+脳出血、DIC+脳出血+RA 症候群、敗血症+脳出血+治療抵抗性、敗血症+ARDS)、D 群 2 例(RA 症候群+小脳出血、RA 症候群+感染症)である。急送有害事象 18 例中 14 例が死亡している。寛解導入中では 3.7% (9/241)、地固め療法中では 2.1% (5/230) であり、APL97 に比し多い傾向はなく (5.2% ; 10 例/191 例)、初年度報告からほぼ一定している (5.9%→5.2%→5.8%)。