

・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、総観察人年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21年2月中旬現在で、77例の登録がある。

D. 考察

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骨髓低形成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)治療前から消化管減菌をはかる
- 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とし、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目

・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 (レノグラスチム) 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 21年 2月中旬現在で、21例の登録がある。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。

D. 考察

中間解析では、安全に試験が実施されていると判断した。

E. 結論

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。

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

論文発表

Tamura K, Kanamaru A et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(1): 92-100.

Hirase C, Kanamaru A et al. Hypersensitivity of Ph-positive lymphoid cell lines to rapamycin: Possible clinical application of mTOR inhibitor. *Leuk Res*: 2009; 33(3): 450-459.

Ueda S, Kanamaru A. et al. Influence of Epstein-Barr virus infection in adult T-cell

leukemia. Hematology: 2008; 13(3): 154-162.

Tasaka T, Kanamaru A et al. Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan. Leukemia. 2008; 22(10): 1874-1881.

Yamauchi A, Kanamaru A et al. Diffuse large B cell lymphoma showing an interfollicular pattern of proliferation: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. Histopathology. 2008; 52(6): 731-737.

Matsuoka T, Kanamaru A. et al. Hepatocyte growth factor prevents peritoneal fibrosis in

an animal model of encapsulating peritoneal sclerosis. J Nephrol.; 2008; 21(1): 64-73.

Shizusawa T, Kanamaru A et al. The expression of anamorsin in diffuse large B cell lymphoma: possible prognostic biomarker for low IPI patients. Leuk Lymphoma. 2008; 49(1): 113-121.

Maeda Y, Kanamaru A. et al. Clinical efficacy of all-trans retinoic acid for treating adult T cell leukemia. J Cancer Res Clin Oncol: 2008; 134(6): 673-677.

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

研究分担者 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球性白血病に対する、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各群、6年のDFSは68.5%(59-78各群)と優れた成績が得られ、また初診時白血球数が3,000/ μ l未満の群は予後良好で、白血球数10,000/ μ l以上や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。再発例の97%は地固め療法終了以後の時期にみられ、維持療法以降の治療改善が課題となった。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。2009年3月3日現在、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193.5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。

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、寛解率88%、4年OS74%、

4年EFS54%と飛躍的に向上した。APL97 study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しうる可能性が考えられたため、APL97 studyでは地固め療法終了時のRT-RCR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、予後は出血を併発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4%(10/244)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-2-naphthalenyl) carbamoyl] benzoic acid) はわが国の首藤らによって合

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月発売時の薬添付文書より注意点などを表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、Vitamin A 投与中
用法・用量：6mg/m ² /day b.i.d.
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、フプラート系薬剤服用中
併用禁忌：Vitamin A 製剤
併用注意：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン

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、横紋筋融解症
その他副作用：皮膚症状、高脂血症、肝機能障害
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 Am-80 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/ μ 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 \geq 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 コース目は骨髓抑制が遅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、スペインとフランスの共同解析データでは効果有りとする結果であったが、中-高投与量 Ara-C の意義など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 ヶ月毎に骨髓検査を実施する。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、300 例の登録数を目標に登録を開始した。平成 21 年 3 月 3 日現在 241 例が登録された。A 群 148 例、B34 例、C 群 59 例、(D 群は試験登録中であり数は不明) であり A 群が過半数である。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; 試験進行中にて母数は維持療法割り付け状況より推定) 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%)。しかしながら、寛解導入療法では出血予防管理やRA症候群の早期診断治療が、地固め療法では骨髓抑制期の感染症対策がきわめて重要である。さらにAPL204の地固め療法のdose intensityはAPL97とほぼ同等に設定されていることから骨髓抑制は同等と思われ、特に地固め療法3コース目の骨髓抑制は遷延する傾向に注意が必要である。また地固め療法期に死亡した5例中3例が60歳以上の高齢者である。したがって地固め療法の2コース目と3コース目では、若年者はもちろん高齢者では特に注意深い治療が必要である。

通常有害事象は12例であり、A群5例(一時的腎機能障害、腹腔内感染症、薬剤性肝障害、蜂窩織炎+網膜下出血、薬剤性腎障害)、B群4例(白血球上昇、肺炎、RA症候群+敗血症、RA症候群による呼吸不全)、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69例、Am80群74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193.5日(141-802)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

(2008年12月2日現在)

副作用	発現率;317例中 例数(%)
血液・凝固 WBC増加 DIC	7(2.2) 20(6.3)
内分泌 甲状腺機能低下症	1(0.3)
代謝・栄養 T-cho増加 TG増加 高血糖	163(51.4) 198(62.5) 2(0.6)
神経系 頭痛	9(2.8)
眼 結膜乾燥	1(0.3)
耳 耳痛	1(0.3)
心臓・血管 心不全 上室性不整脈	1(0.3) 1(0.3)
呼吸器 RA症候群 その他	12(3.8) 8(2.5)
胃腸 口内乾燥 口内炎、口唇炎 悪心嘔吐	4(1.3) 4(1.3) 6(1.9)
皮膚 発疹 湿疹 蕁麻疹 皮膚乾燥 剥脱性皮膚炎 掻痒症 紅斑	70(22.1) 7(2.2) 2(0.6) 8(2.5) 4(1.3) 4(1.3) 10(3.2)
筋・結合 骨、関節痛	32(10.1)
全身その他 発熱	12(3.8)
臨床検査 AST増加 ALT増加	50(15.8) 50(15.8)

LDH 増加	61(19.2)
ALP 増加	38(12.0)
Amylase 増加	14(4.4)
CRP 増加	28(8.8)

プロトコル途中での試験中止は 7 例 (2.9%)である。2 例は Am80 の治療を途中から希望したため、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、他の 3 例は Am80 による発疹の増強、挙児希望による ATRA 療法選択、登録後 PML/RAR α 陰性判明である。

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が、地固め療法での注意深い治療が必須と考えられた。

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、本プロトコルでは、2 週間服薬後、約 2 ヶ月半の休薬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、亜砒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。2009 年 3 月 3 日現在症例登録は 241 例であり、維持療法では ATRA 群 69 例、Am80 群 74 例が割付され臨床試験は順調に進捗している。

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 APL 204 study に関する論文
- Kanamaru A, et al.: All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 85: 1202, 1995.
- 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
- 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
- Ohno R, et al: Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 2003
- Hashimoto Y, Shudo K.: Retinoids and their nuclear receptors. *Cell boil rev* 25:209-235, 1991
- Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. *Cell struct funct* 16:113-123, 1991
- Kagechika H, et al.: Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoid 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

II. 知的財産権の出願・登録状況

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。

再発急性骨髄性白血病の治療法の確立に関する研究

研究分担者 宮脇 修一 群馬県済生会前橋病院 内科主任部長

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。第 I 相試験より得られた推奨投与量の 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:9g/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：1.5mg/dl以下
 11. GOT, GPT, Al-P:各施設の正常値上限の3倍以下(異常が白血球細胞の浸潤によるものは除く)
 - 12.血清クレアチニン：1.5mg血液酸素飽和度：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 に対するか敏捷の既往のある症例。
 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、試験担当医が不適当と判断した症例。
- 2) 治療方法
 - a. 治療期間：5日間
 - b. 投与方法
G-CSF(300 μ g/ m^2)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/ m^2)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/ m^2)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/ m^2)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) 予期される臨床上的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。そこで 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 相試験の寛解率は 29/41 (70.7%) で 70% を超えており I 相試験の成績より良好であった。初回再発例は 31 例有りその寛解率 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 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、AraCTP 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。

D. 考案

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、この II 相試験の寛解率は 29/41 (70.7%) 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 AraCTP 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。

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、良好な治療成績が得られた。

この試験の結果から 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た。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表

Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, Akiyama H, Maruta A, Ueda Y, Usui N, Yagasaki F, Yujiri T, Takeuchi M, Nishii K, Kimura Y, Miyawaki S, Narimatsu H, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol.* 2008 Nov;143(4):503-10.

Miyawaki S. [Treatment of acute myeloid leukemia--focusing on the data from JALSG studies] *Rinsho Ketsueki.* 2008 Oct;49(10):1386-93.

Hoshino T, Hatsumi N, Takada S, Sakura T, Sakurai A, Miyawaki S. [Acute disseminated encephalomyelitis during treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura] *Rinsho Ketsueki.* 2008 Jul;49(7):505-9.

Kojima M, Miyawaki S, Takada S, Kashiwabara K, Igarashi T, Nakamura S. Lymphoplasmacytic infiltrate of regional lymph nodes in Kuttner's tumor (chronic sclerosing sialadenitis): a report of 3 cases. *Int J Surg Pathol.* 2008 Jul;16(3):263-8.

Hoshino T, Hatsumi N, Takada S, Sakura T, Miyawaki S. All-trans-retinoic acid as a

possible cause of acute pancreatitis even in the absence of hypertriglyceridemia. *Int J Hematol.* 2008 Jul;88(1):121-2.

Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, Sakamaki H, Miyawaki S, Naoe T, Ohno R, Tomonaga M. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol.* 2008 Mar;87(2):144-51.

Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Nishii K, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Narimatsu H, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. *Haematologica.* 2008 Feb;93(2):287-90.

学会発表

2008年12月 第50回アメリカ血液学会総会 オーラルセッション

Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Shin Fujisawa, Hitoshi Kiyoi, Katsuji Shinagawa, Noriko Usui, Kohichi Miyamura, Miki Nishimura, Yasushi Miyazaki, Kazuhiro Nishii, Tadashi Nagai, Takahisa Yamane, Masashi Taniwaki, Masatomo Takahashi, Fumiharu Yagasaki, Yukihiko Kimura, Norio Asou, Sumihisa Honda, Kazunori Ohnishi, Tomoki Naoe and Ryuzo Ohno. Long-Term Follow-Up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing high dose Ara-C Therapy and Conventional Consolidation Therapy in

Adult Acute Myeloid Leukemia (AML)

II. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 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

背景・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、AML に対する分子標的薬-gemtuzumab ozogamicin(GO)と抗白血病薬の併用化学療法の有効性と安全性を検討した。GOはAML細胞に表出されるCD33抗原を標的とする抗CD33モノクローナル抗体とカレキアマイシンの結合薬で、単剤での有効性確認され、欧米では種々の抗白血病薬との併用療法で高い有効性が示されている。

方法：20歳以上65歳未満の再発・難治性AML患者を対象に、イダルビシン(idarubicin:IDR)+シタラビン(cytarabine:Ara-C)+GO(IDR群)とダウノルビシン(daunorubicin:DNR)+Ara-C+GO(DNR群)の二つの併用療法について、IDR群ではIDRの、DNR群ではDNRの用量を段階的に増量し、用量制限毒性の出現の有無を検討する臨床第I相試験を行い、安全性を評価し、臨床第II相試験における推奨併用療法を決定する。臨床第II相試験では、有効性と安全性を評価する。結果：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。考案・結論：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。再発・難治性AMLに対するGOとIDR+Ara-CおよびDNR+Ara-C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。

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、より有効な治療法の開発を目的として、本研究を遂行する。AMLの多くは、診断時より予後予測が可能となり、CBF白血病など一部AMLの成績は向上したが、大半のAMLおよび再発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、AML細胞の表面形質CD33を標的とする新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin(GO)と抗白血病薬との併用療法を立案し、その安全性と有効性を臨床試験で評価する。

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相試験において推奨併用療法を決定する。

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