

idarubicin(IDR)+Ara-C+GOの2種類の治療法に対して、第ⅡⅢ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、JALSG AML-201 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。

(倫理面への配慮)

研究に際しては、厚生労働省臨床研究倫理指針に則り、対象となる患者の利益を最優先した治療プロトコルを作成し、JALSG データセンター、独立モニタリングシステム、第3者の専門家より編成される効果安全性評価委員会の評価を受けながら施行される。

1) 第Ⅰ相試験のGO併用療法

a) IDR+Ara-C+GO 群: Ara-C 100 mg/m²(Days 1-7)に IDR を 10-12mg/m² で Days 1-3 に GO を 3mg/m² で Day 4、更に 5mg/m² で Day 4 の4段階のレベルで安全性を検討。

b) DNR+Ara-C+GO 群: Ara-C 100 mg/m² (Days 1-7)に DNR 50mg/m² (Days 1-3)+GO 3mg/m² (Day 4)より DNR の投与量を Days 1-4 と GO 投与を Day 5、そして DNR 投与量 Days 1-5 と GO 投与を Day 6、さらに DNR Days 1-5 に GO を 5mg/m² で Day 6 までの4段階のレベルで安全性を検討。

2) 第ⅡⅢ相試験のGO併用療法

上記の a)および b)の第Ⅰ相試験で得られた結

果に基づき併用療法を決定し、安全性と効果を検討する。

C. 研究結果

平成 21 年 3 月までに IDR 群に 5 人が登録され、DNR 群に 9 人が登録され、治療を受けた。IDR 群では level-1 で DLT の発現なく、level-2 に 2 人が登録され治療中である。DNR 群では level-1 と 2 で DLT は発現せず、level-3 に 2 人が登録され、治療が遂行されている(表 1)。

予期せぬ重篤な副作用は発症せず、第Ⅰ相試験部分の研究は順調に進行している。

表 1. 難治性 AML に対する GO 併用化学療法第Ⅰ相試験登録状況 (as of Mar 3rd, 2009)

	Pts No	Age	Sex	Status
IDR 群				
Level-1	IDR-1	38	M	Rel
	IDR-2	61	F	Rel
	IDR-3	60	M	Ref
Level-2	IDR-4	62	N/A	Rel
	IDR-5	63	N/A	Rel
DNR 群				
Level-1	DNR-1	59	M	Ref
	DNR-2	62	M	Rel
	DNR-3	46	M	Rel
Level-2	DNR-4	50	F	Rel
	DNR-5	59	F	Ref
	DNR-6	60	M	Ref
Level-3	DNR-7	57	F	Rel
	DNR-8	33	F	Rel
	DNR-9	61	N/A	N/A

M: Male, F: Female, Rel: relapse, Ref: refractory
N/A: not available

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GO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、80%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。GO(9mg/m²2週以上明けて2回投与)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/μL以外は基準を満たしているCR]。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、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。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

Tamai H, Yamaguchi H, Hamaguchi H, Yagasaki F, Bessho M, Kobayashi T, Akiyama H, Sakamaki H, Takahashi S, Tojo A, Ohmine K, Ozawa K, Okumura H, Nakao S, Arai A, Miura O, Toyota S, Gomi S, Murai Y, Usui N, Miyazawa K, Ohyashiki K, Takahashi N, Sawada K, Kato A, Oshimi K, Inokuchi K, Dan K. Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study. *Int J Hematol* 2008; 87: 195-202.

Yanada M, Takeuchi J, Sugjura 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. 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; 93: 287-290.

薄井紀子. 骨髄増殖性疾患の疾患概念と分類. *カレントセラピー* 2008; 26: 478-482.

薄井紀子. Ph陽性急性リンパ性白血病の治療. *総合臨床* 2008; 57: 657-665.

薄井紀子. 未治療急性前骨髄球性白血病の標準的治療法と三酸化砒素・血液・腫瘍科. *2008; 56: 61-69.*

薄井紀子. 急性骨髄性白血病に対する分子標的治療薬の現状と将来. *成人病と生活習慣病* 2008; 38: 702-708.

薄井紀子. がん薬物療法[化学療法] 造血器腫瘍. *medicina* 2008; 45: 1447-1450.

薄井紀子. 急性リンパ性白血病の診療方針.
臨床血液 2008; 49: 1375-1385.

Clinical studies of combination therapy of new
molecular target drugs and chemotherapy for acute
leukemia.

2.学会発表

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
なし

急性リンパ性白血病の標準療法の確立に関する研究

研究分担者 竹内 仁 日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野 教授

研究要旨

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の併用を行う JALSG Ph+ALL208IMA 試験を 2008 年 8 月から開始した。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索し、新しい試験計画を立案中である。

A. 研究目的

急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績は、寛解率こそ 80% 近くであるが、長期生存率は、30% 前後で小児に比して著しく劣っている。そのため、JALSG では、Philadelphia 陽性例（Ph+ALL202 試験）、25 歳未満の若年者（ALL202-U 試験）および 25 歳以上の症例（ALL202-O 試験）に層別化した ALL202 試験を行い、すでに Ph+ALL202 試験は終了した。ALL202-U 試験および ALL202-O 試験についても 2008 年 12 月時点でそれぞれ 130 例、279 例の登録がなされ、目標症例数に達しようとしている。そこで、Ph+ALL202 試験の解析を行い、Ph 陽性 ALL に対してはさらなる成績向上を目指した治療法を開発するとともに、Ph 陰性 ALL に対する新しい治療戦略を構築する。

B. 研究方法

すでに発表された Ph+202 試験 80 例の中間解析結果に加えて、本試験における寛解期の造血幹細胞移植の効果について解析する。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索し、新しい試験計画を立案する。

（倫理面への配慮）

Ph+ALL202 試験の登録は、患者本人に対して説明を行い、同意を文書で取得してからとしている。

C. 研究結果

Ph+202 試験 80 例の中間解析結果（Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al: J Clin Oncol. 24:460-466. 2006）では、寛解率は 96.2% と非常に良好で、1 年 EFS は 60%、全生存率は 76.1% であった。今回、観察期間中央値を 27 か月に延長し解析した。寛解例 77 例のうち 28 例で再発が認められ、地固め療法中に生じた再発 17 例中 13 例がイマチニブ単独による地固め療法コース 2（C2）施行中に集中していた。一方、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 EFS 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（Mizuta S et al: 2008 ASH 発表）。

前述のデータをふまえて、Ph 陽性 ALL に対し JALSG Ph+ALL208IMA 試験を 2008 年 8 月から開始した。本試験では、

イマチニブの投与期間を 63 日間から 42 日間に短縮して、地固め療法をより早期に開始し、地固め療法では Ph+ALL202 の地固め療法コース 1 (C1) にイマチニブを加えるとともに、C2 にシクロホスファミド、ダウノルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾロンからなる化学療法を併用する。さらに、55 歳以下で、かつ HLA 一致ドナーがいる場合は、本療法で寛解が得られればできる限り早期に同種造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を実施する。

Ph 陰性 ALL に対しては、初診時に表面抗原検索を行い mature B-、precursor B- および T-ALL に層別化し、mature B- と T-ALL に対しては新規薬剤を組み込んだ試験を考案中である。precursor B-ALL は、従来通り、初診時のキメラ遺伝子スクリーニングにより 7 日目までに Ph 陽性と陰性に層別化して治療することに変更はない。

D. 考察

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て、イマチニブと化学療法を併用した Ph+ALL208IMA 試験により、長期の予後成績の向上が期待される。

E. 結論

Ph+ALL208IMA 試験は、目標症例数に達してから解析が行われる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, et al: 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

Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al: 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; 93:287-290

2. 学会発表

2008 年 12 月 米国血液学会 口演
Mizuta S, Yanada M, Sugiura I, et al: Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation during First Complete Remission Following Imatinib-Combined Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし。

高齢者白血病の標準治療法の確立に関する研究
研究分担者 伊藤 良和 東京医科大学血液内科 准教授

研究要旨

高齢者急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)の治療成績向上を目的として、再発・治療抵抗性 AML の高齢者を対象に、新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)を併用した化学療法の安全性を臨床第 I 相試験で評価する。この結果を踏まえた第 II 相試験の後に、未治療の高齢者 AML に対して、GO 併用多剤化学療法と既存治療との大規模臨床第 III 相比較試験を行うことにより、有効な治療法の開発を目指す。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)の治療として、過去 40 年間に多くの多剤併用化学療法が試みられてきた。CBF 白血病など一部を除き、その予後は良好とは言えない。新規治療法の開発が待たれるが、既存の化学療法と新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)の併用療法に寄せる期待が大きい。一方、高齢者では易再発性や難治性の症例がより多くみられ、予後はさらに不良である。5 年生存率は約 10～20%と低く、標準的治療は確立していない。高齢者 AML の治療成績を向上させることを目的に、GO と化学療法の併用治療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、高齢者 AML に対し、既存の治療と GO 併用化学療法の大規模臨床第 III 相比較試験を行い、より有効な寛解導入療法を開発することを目指す。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

1) 研究方法

GO 併用化学療法は、欧米では大規模第 III 相比較試験も行われ、その効果に対する期待は大きい。しかしわが国の健

康保険適応は GO 単独療法のみであり、日本人における GO 併用化学療法の安全性は確立されていない。この研究では、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、enocitabine (BH-AC) と daunorubicin (DNR)を併用した化学療法に関する研究が、本邦で行われてきた。本邦で最も多くの経験があり成績も蓄積されつつある本法を対照治療として、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(primary endpoint)は、用量制限毒性(dose limiting toxicity; DLT)による最大耐容量(maximum tolerated dose; MTD)の推定であり、第 II 相試験での推奨投与量(recommended dose; RD)を決定する。

2) 倫理的事項

①患者の保護

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言(1964)、東京改定(1975)、ベニス改定(1983)、香港改定(1989)の精神に基づくとともに、厚生労働省の臨床研究の倫理指針、疫学研究の倫理指針に則り行われる。

②説明と同意（インフォームドコンセン

ト)

患者への説明事項

登録に先立って担当医師は患者本人に施設の倫理委員会あるいは IRB で承認された説明文書を患者に渡し、以下の内容を口頭で詳細に説明する。

- 1) 病気について
 - 2) 試験の概要
 - 3) 試験の背景と目的
 - 4) 試験の方法
 - 5) 試験への患者の予定参加期間
 - 6) 試験に参加患者予定人数 7) 試験参加は患者の自由意思によること
 - 8) 健康に被害が生じた場合
 - 9) 試験の結果公表の場合も、プライバシーは守られること
 - 10) 試験に関する情報の随時連絡
 - 11) 研究の科学的・倫理的妥当性
 - 12) 予想される臨床上の利益および危険性または不便について
 - 13) 研究遂行にかかる費用について
 - 14) 参加者に対する金銭の支払いおよび参加者の費用の負担
 - 15) 知的財産権の帰属について
 - 16) 代諾者による承諾
 - 17) 担当医師
 - 18) 相談窓口について
- 同意

本臨床研究についての説明を行って翌日以降に、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。

③ プライバシーの保護と患者識別

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、年齢、性別、施設匿名化番号（または診療録番号）を用いて行われる。

④ 施設の倫理審査委員会の承認

本臨床研究の参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各

施設の倫理審査委員会または IRB(機関審査委員会)で承認されなければならない。

⑤ プロトコールの内容変更について

本臨床研究に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性があるか、研究の primary endpoint に関連するプロトコールの部分変更は改正と定義し、JALSG プロトコール委員会の承認、効果安全性評価委員の承認を得て、各施設の倫理委員会(あるいは IRB)の承認を必要とする。

C. 研究結果

1) 併用化学療法のレジメンの決定

化学療法の用量と投与スケジュールを以下のように決定した。

BH-AC 200 mg/m² div day 1-8

DNR 30 mg/m² div day 1-3

GO 1.5~5 mg/m² div day 4

8日間の1コースのみで評価する。BH-AC と DNR の用量を固定し、各レベルの GO 投与量を下記の通り設定する。

用量レベル 1 GO 1.5 mg/m²

用量レベル 2 GO 3 mg/m²

用量レベル 3 GO 5 mg/m²

- ① 3 名ずつの患者を以下のように評価する。3 名で DLT 0 名なら次レベルに増量、1-2 名なら 3 名追加、3 名なら中止とする。
- ② 3 名追加で 6 名になった場合は、DLT 1-2 名なら次レベルに増量し、3 名なら中止とする。

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

1. 芽球の 20% 以上が CD33 陽性の、既承認薬を用いた初回寛解導入療法による CR 後の再発(CR 後の初回再発)、もしくは、既承認薬による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. GO 投与歴がない。
 3. 年齢：65 歳以上、75 歳未満
 4. PS：0～1 (ECOG performance status score)
 5. AST、ALT とともに開始時施設基準値上限の 2.5 倍以下
 6. 総ビリルビン <1.5 mg/dL
 7. 血清 Cre <2.0 mg/dL
 8. 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれも認めない。
 9. 左心駆出率 >50% (登録前 12 週以内の最新値)
 10. 酸素非投与下で PaO₂>65 mmHg または SaO₂>93% (非観血的検査で可)
 11. 2 カ月以上は生存が期待できる患者
 12. 高齢者に対する多剤併用化学療法と GO の同時併用の経験やエビデンスは本邦では少ないことを十分に理解した上で、本人から文書による同意が得られた患者
- ②除外基準

1. 骨髄異形成症候群や骨髄増殖性疾患から進展した AML、もしくはこれらを合併する患者
2. 化学療法や放射線療法後の治療関連 AML の患者
3. 臨床診断で中枢神経浸潤がある (髄液検査、脳 MRI は必須ではない) 患者
4. 自家および同種造血細胞移植を受けた患者
5. 緑内障の既往がある患者
6. インスリン治療中の糖尿病を合併する患者
7. コントロール不良の高血圧を合併する患者
8. 狭心症または心筋梗塞の既往のある、または心筋症を合併する、または抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する患者
9. 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併する患者

10. HBs 抗原、HCV 抗体、または HIV 陽性の患者
 11. 活動性感染症を合併する患者
 12. 臨床的に肝硬変と診断されている患者
 13. 活動性の重複癌を合併する患者
 14. 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- Major tranquilizer・抗うつ薬・抗躁薬を服用中の患者

③再寛解導入療法後の治療

CR に到達しなかった場合の再寛解導入療法は規定しないが、GO の再投与は行わない。CR 患者では、薬剤投与開始から少なくとも 39 日以降に寛解後療法を行う。内容については規定しないが、造血細胞移植を実施する場合は、GO 投与後 115 日以降とする。

D. 考察

GO は、AML 細胞表面の CD33 抗原を認識する抗 CD33 モノクローナル抗体と強力な殺細胞効果を有するカリケアマイシン (calicheamicin) を結合させた分子標的薬で、その効果が期待される一方で、骨髄抑制、点滴関連事象、静脈閉塞性肝疾患、肺障害などの副作用を認める。高齢者 AML では多剤併用化学療法による治療を行っても、再発が多いなど満足すべき治療成績は得られていないため、新規治療薬併用療法などの新たな治療法が求められており、その最初のステップとしての毒性評価が重要である。

本試験では、再寛解導入療法として BH-AC (200 mg/m², DIV, days 1-8) + DNR (30 mg/m², IV, days 1-3) に GO の併用療法を行い、GO の投与量で複数の用量レベルを設ける。本研究で BH-AC + DNR 療法に併用する GO の用量設定は、海外の研究を参考に行った。DeAngelo らは、

cytarabine (Ara-C) 100 mg/m² (days 1-7) + DNR 45 mg/m² (days 1-3)に GO 6 mg/m² (day 4)を 62~78 歳の AML 新規 21 例に投与し、その耐用性が示された。Kell らの報告では、Ara-C 200 mg/m² × 2/day + DNR 50 mg/m² (days 1,3,5) + thioguanine 100 mg/m²/day (day 1-10)に GO 3 mg/m² (day 1)併用の feasibility が示されている。高齢者を対象とし、anthracyclin 系薬剤を含む化学療法と GO を併用した試験では、Clavio ら(60~80 歳の AML 新規例 46 例、fludarabine 30 mg/m² (days 1-3) + Ara-C 1 g/m² (days 1-3) + idarubicin 5 mg/m² (days 1-3)に GO 3 mg/m² (day 4)の併用の前向き多施設試験)、Pirrota ら(65~77 歳の AML 新規例 10 例、fludarabine 25 mg/m² × 2 回/日 (days 1-3) + Ara-C 1 g/m² (days 1-3) + idarubicin 5 mg/m² (days 1-3)に GO 3 mg/m² (day 4)の併用)の報告がある。いずれも GO 3 mg/m²と化学療法を併用している。これらの治療に比べ本研究で用いる BH-AC + DNR 療法の強度は勝らないと考えられる。また Kell らのそれよりも劣ると考えられるが、高齢者では毒性

が高くなる可能性も考慮し、GO 1.5mg/m²+BH-AC (8 日間)+DNR (3 日間)をレベル 1 とした。Kell らの研究では、GO 6 mg/m² (day 1) で毒性が増加したことを考慮し、レベル 3 は 5 mg/m² 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。

E. 結論

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が期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項はない。

臨床試験のデザインおよび生存解析に関する研究

研究分担者 熱田 由子 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 助教

研究要旨

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現状、また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。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。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。

A. 研究目的

白血病の治療においては複数の薬剤を combination で使用する化学療法が開発されてきていること、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ことなどの特徴がある。検討すべき研究課題が複数ある中、すべての研究課題において大規模第 III 相試験を組むことは現実的に不可能なため、効率的な第 II 相試験の方法に関して検討を行うことを一つの目的とした。

生存解析に関しては、背景が異なる複数群の生存曲線の補正比較を行う方法の検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 第 II 相試験デザインの検討

通常第 II 相試験はシングルアームで、ある薬剤あるいはレジメンの効果を評価するデザインが用いられることが多い。新薬が短期間の間にいくつか出ていてい

るような状況を踏まえ、無作為化第 II 相試験 (Randomized phase II trial) に関していくつかのパターンに分けて検討を行った。

B-2. 生存解析

背景が異なる複数群における全生存や無病生存の比較は Cox 比例ハザードモデルを用いた解析が主流であり、その結果の発表方法は通常表形式で、reference とした群に対するハザード比とその 95% 信頼区間および P 値が示される。より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。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に関して検討を行った。

C. 研究結果

C-1. 無作為化第 II 相試験デザインの検討

1. シングルアームベース

新薬が短期間の間にいくつか出ていて、いるような場合などにおいて、それぞれの独立した第 II 相試験結果が報告されるが、対象患者が少しずつ異なっていることが多く、比較をしにくいという現状がある。新薬のなかでどれかを選ぶことを目的としているわけではないが、ある一定以下の信頼区間で有効率を推定できるシングルアーム第 II 相試験結果をより効率的に利用できるようにするために、シングルアームベースの Randomized phase II 試験を実施することができる。一つの適格基準で登録された患者を無作為でどれか（どちらか）の治療アームに振り分け、介入を行うというデザインである。比較を行うことを目的としていないため、それぞれのアームにおける症例数算定と最終解析は独立して行う。無作為化した群であるので、得られた結果を比較できるというメリットがある。アームによって、症例数が異なり得るので、それぞれに得られた点推定値の区間推定の幅が異なるという欠点もある。

2. 選択デザイン

新薬が短期間の間にいくつか出ていて、いるような場合などにおいて、すべての新薬において大規模無作為比較第 III 相試験を実施することは困難である。標準治療と無作為比較第 III 相試験で比較するための最有力候補を選ぶというデザインの第 II 相試験であり、Simon らにより 1985 年に提案されている。2 群（あるいは 3 群以上）において、有効率がすぐれていた群の介入内容を、次期無作為比較第 III 相試験での試験群とする。

この試験では、基本的にはアームどうしの差にかかわらず、かならず最も有効性を示したアームが選ばれることに注意する必要がある。

3. シームレス第 II/III デザイン

白血病治療の有効性評価は生存時間を評価指標にされることが多く、評価時間が長いことが多い。第 II 相試験の効率化のために第 II 試験で登録された患者を第 III 試験の評価対象にできるようなシームレス第 II/III デザインが考案されている。第 II 相部分の最後に中間解析を実施し、有意な群があれば試験を中止できたり、有効性に乏しい治療群を第 III 相部分には持たないことができたりなど、柔軟性に富んでいる。しかし、第 II 相計画時に第 III 相部分まで計画する必要がある点に注意する必要がある。

C-2. 生存解析

Cox 比例ハザードモデルを用いて補正した生存曲線を描出できるが、その際のベースラインの設定方法には統一した見解がまだない。年齢などの連続変数では、集団の中央値などをベースラインとして設定することができるが、補正因子が二値数だった場合に関して検討を行った。ひとつの方法は補正されていない生存曲線を全体で描出し、その曲線を全体のベースラインとするような数値に意図的に設定することである。ふたつ目としては、集団における二値数の割合からその数字を設定する方法である。上記 2 通りの方法では、いずれも 0 または 1 しか値のない二値数におけるベースラインの値が 0.35 などの実際には存在しない値をとるという欠点がある。たとえば 0 が女性、1 が男性とした場合 0.35 という値をベースラインとすることが可能であるが 0.35 の値の症例は存在しないという欠点である。この欠点をカバーするためいくつかの方法も考案されているが、汎用化には至っていない。

D. 考察

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、評価時間が長いことが多い。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。

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。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。

E. 結論

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現状、白血病治療の臨床試験では評価時間が長いことがおお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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma

H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, and Saito H, for the Japan Cord Blood Bank Network. Incidence and Risk Factor of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* in press

Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Koderia Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood.* 2009;113:2096-103

Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Koderia Y, and Kato S, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood.* 2009;113:1631-8.

Nishida T, Murayama T, Hirai H, Okamoto S, Sao H, Hara M, Kanamori H, Atsuta Y, Matsuo K, Morishima Y, Koderia Y. Phase II study of tacrolimus and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after HLA-A, B, and DRB1 genotypically mismatched unrelated bone marrow transplantation among Japanese patients. *Int J Hematol.*

Azuma H, Hirayama J, Akino M, Miura R, Kiyama Y, Imai K, Kasai M, Koizumi K, Kakinoki Y, Makiguchi Y, Kubo K, Atsuta Y, Fujihara M, Homma C, Yamamoto S, Kato T, and Ikeda H. Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion*. 2009;49:214-18.

Inamoto Y, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Yasuda T, Takahashi T, Tsujimura A, Sugimoto K, Oba T, Terakura S, Atsuta Y, Murata M, Ito M, Koderu Y, and Miyamura K. Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*.

2. 学会発表

熱田由子、鈴木律朗、長村登紀子、谷口修一、高橋聡、甲斐俊朗、坂巻壽、香西康司、笠井正晴、福田隆浩、東寛、高梨美乃子、岡本真一郎、土田昌宏、河敬成、森島泰雄、小寺良尚、加藤俊一、骨髓移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワーク共同研究
成人急性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植成績の白血病型別の比較

第70回日本血液学会総会 2008年10月12日京都 プレナリーセッション(口演)

II. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 20 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishizawa K, Ohnishi K. et al.	Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study.	Cancer Sci.	100	357-362	2009
Nakamura S, Ohnishi K. et al.	KIS induces proliferation and the cell cycle progression through the phosphorylation of p27(Kip1) in leukemia cells.	Leuk Res.	32	1358-65	2008
Fujisawa S, Ohnishi K. et al.	A variant transcript, c1a3, 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
Sugimoto Y, Ohnishi K. et al.	HOXA10 expression induced by Abl kinase inhibitors enhanced apoptosis through PI3K pathway in CML cells.	Leuk Res.	32	962-971	2008
Yanada M, Ohno R, et al.	Recent advances in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.	Int J Hematol.	89	3-13	2009
Ohno R.	Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.	Curr Oncol Rep.	10	379-87	2008
Yanada M, Ohno R, et al.	Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy.	Br J Haematol.	143	503-10	2008
Morishita E, Ohtake S. et al.	Increased macrophage colony-stimulating factor levels in patients with Graves'disease.	Int J Hematol.	88	272-7	2008
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	144-51	2008
Tanizaki R, Naoe T. et al.	Mutational analysis of SOS1 gene in acute myeloid leukemia.	Int J Hematol.	88	460-2	2008
Sanz MA, Naoe T. et al.	Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet.	Blood.	23	[Epub ahead of print]	2008
Iwasaki T, Naoe T. et al.	Prognostic implication and biological roles of RhoH in acute myeloid leukaemia.	Eur J Haematol.	81	454-60	2008

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gotoh M, <u>Naoe T.</u> et al.	Karyotypically independent clones with del(11q) and trisomy 10 in acute myeloid leukemia: trisomy 10 may appear as an additional change.	Int J Hematol.	88	123-4	2008
Narimatsu H, <u>Naoe T.</u> et al.	Clinical significance of minimal residual disease in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan.	Int J Hematol.	88	154-8	2008
Kohno A, <u>Naoe T.</u> et al.	Hematopoietic stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second or third complete remission: a retrospective analysis in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	Int J Hematol.	87	210-6	2008
Xu J, <u>Naoe T.</u> et al.	Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome.	Br J Haematol.	140	394-401	2008
Narimatsu H, <u>Naoe T.</u> et al.	Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan.	Leukemia.	22	428-32	2008
Ishikawa Y, <u>Naoe T.</u> et al.	Abnormal cytoplasmic dyslocalisation and/or reduction of nucleophosmin protein level rarely occurs in myelodysplastic syndromes.	Leuk Lymphoma	49	2359-64.	2008
Sakai M, <u>Miyazaki Y.</u> et al.	Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group.	Int J Hematol.		in press.	
Fukushima T, <u>Miyazaki Y.</u> et al.	Successful cord blood transplantation for Mycosis fungoides.	Int J Hematol.	88	596-8	2008
Iwanaga M, <u>Miyazaki Y.</u> et al.	Relationship between Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Radiation Exposure in Nagasaki Atomic Bomb Survivors.	Blood		[Epub ahead of print]	2008
Suzuki T, <u>Miyazaki Y.</u> et al.	Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes.	Int J Hematol.	88	30-5	2008
Matsuda A, <u>Miyazaki Y.</u> et al.	Proposals for a grading system for diagnostic accuracy of the Myelodysplastic syndromes.	Clinical Leukemia	2	102-106	2008
Maeshima A, <u>Kobayashi Y.</u> et al.	Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical and FISH analyses.	Cancer Science	99	1760-8	2008

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sentani K, Kobayashi Y. et al.	Follicular lymphoma of the duodenum: clinicopathologic analysis of 26 cases.	Jpn J Clin Oncol.	38	547-52	2008
Ono M, Kobayashi Y. et al.	Nocardia exalbida brain abscess in a patient with follicular lymphoma.	Int J Hematol.	88	95-100	2008
Maruyama D, Kobayashi Y. et al.	Stromal Cells in Bone Marrow Play Important Roles in Pro-Inflammatory Cytokine Secretion Causing Fever Following Bortezomib Administration in Patients with Multiple Myeloma.	Int J Hematol.	88	396-402	2008
Yokoyama H, Kobayashi Y. et al.	Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature.	Int J Hematol.	88	443-7	2008
Ogawa Y, Kobayashi Y.	Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma.	Cancer Sci.	99	140-4	2008
Hirase C, Kanamaru A. et al.	Hypersensitivity of Ph-positive lymphoid cell lines to rapamycin: Possible clinical application of mTOR inhibitor.	Leuk Res.	33	450-459	2009
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	50	92-100	2009
Ueda S, Kanamaru A. et al.	Influence of Epstein-Barr virus infection in adult T-cell leukemia.	Hematology.	13	154-162	2008
Tasaka T, Kanamaru A. et al.	Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan.	Leukemia.	22	1874-1881	2008
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.	52	731-737	2008
Matsuoka T, Kanamaru A. et al.	Hepatocyte growth factor prevents peritoneal fibrosis in an animal model of encapsulating peritoneal sclerosis.	J Nephrol.	21	64-73	2008

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	49	113-121	2008
Maeda Y, Kanamaru A, et al.	Clinical efficacy of all-trans retinoic acid for treating adult T cell leukemia.	J Cancer Res Clin Oncol.	134	673-677	2008
Miyawaki S.	Treatment of acute myeloid leukemia—focusing on the data from JALSG studies.	Rinsho Ketsueki.	49	1386-93	2008
Hoshino T, Miyawaki S. et al.	Acute disseminated encephalomyelitis during treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura.	Rinsho Ketsueki.	49	505-9	2008
Kojima M, Miyawaki S. et al.	Lymphoplasmacytic infiltrate of regional lymph nodes in Kuttner's tumor (chronic sclerosing sialadenitis): a report of 3 cases.	Int J Surg Pathol.	16	263-8	2008
Hoshino T, Miyawaki S. et al.	All-trans-retinoic acid as a possible cause of acute pancreatitis even in the absence of hypertriglyceridemia.	Int J Hematol.	88	121-2	2008
Tamai H, Usui N. et al.	Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study.	Int J Hematol.	87	195-202	2008
薄井紀子.	急性リンパ性白血病の診療方針.	臨床血液	49	1375-1385	2008
Yanada M, Takeuchi J. et al.	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.	Haematolo gica	93	287-290	2008
Kanda Y, Ito Y. et al.	Multicenter prospective trial evaluating the tolerability of imatinib for Japanese patients with chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: does body weight matter?	Am J Hematol.	83	835-9	2008
Kiguchi T, Ito Y. et al.	Compliance with taking imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase.	Leuk Res.	33	506-508	2009

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akahane D, Ito Y. et al.	Relapse of chronic myeloid leukemia-chronic phase 14 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Int J Hematol.	88	119-20	2008
Ohyashiki K, Ito Y. et al.	Leukocytosis is linked to thrombosis at diagnosis, while JAK2 V617F mutation is associated with thrombosis during the course of essential thrombocythemia.	Int J Hematol.	87	446-8	2008
Ohyashiki K, Ito Y. et al.	Isolated erythrocythemia: a distinct entity or a sub-type of polycythemia vera?	Jpn J Clin Oncol.	38	230-2	2008
Yazaki M, Atsuta Y. et al.	Incidence and Risk Factor of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.		in press	
Kuwatsuka Y, Atsuta Y. et al.	Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes.	Blood.	113	2096-103	2009
Atsuta Y. et al.	Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia.	Blood	113	1631-8	2009
Nishida T, Atsuta Y. et al.	Phase II study of tacrolimus and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after HLA-A, B, and DRB1 genotypically mismatched unrelated bone marrow transplantation among Japanese patients.	Int J Hematol.	89	98-105	2009
Azuma H, Atsuta Y. et al.	Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol).	Transfusion		[Epub ahead of print]	2008
Inamoto Y, Atsuta Y. et al.	Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen.	Biol Blood Marrow Tr.	14	43-9	2008