

200925038A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 一功

平成22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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 一功

平成22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 21 年度総括研究報告 .....	5
大西 一功	
資料 1 平成 21 年度第 1 回合同班会議プログラム .....	19
資料 2 平成 21 年度第 2 回合同班会議プログラム .....	21
資料 3 第 14 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 .....	47
大西一功	
2. 効果・安全性評価による安全性の確立 .....	52
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 .....	55
大竹茂樹	
4. 分子基盤に基づく治療法の層別化研究 .....	60
直江知樹	
5. データマネージメント、白血病中央診断と白血病に関するコホート研究 .....	65
宮崎泰司	
6. 施設監査 .....	69
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 .....	74
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 .....	79
品川克至	
9. 再発急性骨髄性白血病の治療法の確立 .....	86
宮脇修一	
10. 急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立 .....	91
薄井紀子	
11. 急性リンパ性白血病の標準療法確立 .....	95
竹内 仁	
12. 高齢者白血病の標準治療法の確立 .....	98
伊藤良和	
13. 臨床試験のデザインおよび生存解析 .....	102
熱田由子	
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	107

研究成果の主な刊行物・別刷

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21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	長崎大学医歯薬学総合研究科 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
	宮脇 修 一	東京都立大塚病院 医長
	薄井 紀 子	東京慈恵会医科大学医学部 准教授
	竹内 仁	日本大学医学部 教授
	伊藤 良 和	東京医科大学医学部 准教授
	熱田 由 子	名古屋大学大学院医学系研究科 助教
研究協力者	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
	藤枝 淳 史	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
	大嶺 謙	自治医科大学血液科
	近藤 英 生	岡山大学医学部歯学部附属病院血液・腫瘍内科
	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
	前田 智 也	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
神林裕行	太田西ノ内病院血液疾患センター
砥谷和人	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
加藤雅之	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
鈴木紳介	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
山崎宏人	金沢大学医学部附属病院血液内科
木口亨	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
森眞一郎	関西医科大学第一内科
佐倉徹	済生会前橋病院血液内科
石田高司	名古屋市立大学腫瘍・免疫内科
坪井康介	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
鵜池直邦	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	札幌北榆病院内科
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
清水隆之	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
堀池重夫	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
石澤賢一	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
佐藤恵理子	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
名和由一郎	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
桐戸敬太	山梨大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
狩俣かおり	ハートライフ病院血液内科
高野弥奈	武蔵野赤十字病院血液腫瘍内科

渡部 玲子	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
佐々木 治	宮城県立がんセンター血液内科
能登 俊	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
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
青山 泰孝	府中病院血液内科
堀 光雄	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター血液内科
木村 晋也	佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科



# 平成21年度総括研究報告

研究代表者 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）  
総括研究報告書

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

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。こ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。

本年度は、新たに急性骨髄性白血病に対して染色体・遺伝子変異に基づき造血幹細胞移植を含めた層別化治療の有効性と安全性の検討を行う AML209 試験(予定症例数 1500 例)、イマチニブ耐性慢性骨髄性白血病に対し第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬(ニロチニブ、ダサチニブ)を比較する CML210R 試験(予定症例数 52 例)、および再発・難治性フィラデルフィア(Ph)染色体陽性急性リンパ性白血病に対してダサチニブ併用化学療法の Ph+ALL209R 試験の各プロトコールが策定された。一方、急性骨髄性白血病では AML206 試験の第 I 相部分が終了し、第 II 相試験の推奨用量が決定した。

現在、急性前骨髄球性白血病(APL204 試験:現在の登録症例数:290 例)、急性リンパ性白血病(ALL202-O 試験:307 例、Ph+ALL208 試験:60 例)、高齢者白血病(GML208 試験:3 例)、慢性骨髄性白血病(CML207 試験:133 例)、イマチニブ間歇投与試験(CML-DR1 試験:4 例)、高リスク骨髄異形成症候群(MDS206 試験:92 例)、急性骨髄性白血病全体に対する前方向コホート研究(CS-07 研究:1488 例)、および血液疾患に併発する浸襲性糸状菌感染症の実態を把握する JASPER 研究(122 例)はそれぞれ登録を継続中である。急性前骨髄球性白血病(APL205R 試験:45 例)、急性リンパ性白血病(ALL202-U 試験:143 例)は予定症例数に到達し登録を終了した。

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。Ph 陽性急性リンパ性白血病においては、Ph+ALL202 試験の登録 101 例全例の解析を行い、完全寛解(CR)率は 97%と従来の報告を遙かに凌駕するものであった。全例での 3 年の生存(OS)率は 59%と中間解析の結果と大差はなく、治療の有用性が示された。さらに、55 歳以下の症例での移植群と非移植群の OS はそれぞれ 65%と 38%であり、移植群の成績の優位性を明らかにできた。慢性骨髄性白血病に対してはイマチニブ耐性症例に対する ABL 遺伝子変異解析を行い、変異の発現頻度、種類を明らかにし、変異スクリーニング法として PCR インベーター法の有用性を示した。

また急性骨髄性白血病において白血病のクラス I、クラス II 遺伝子変異を包括的に解析し、63%の症例において変異の複合が認められ、特にがん抑制遺伝子 TP53 変異の併存は予後を不良とする事を明らかにした。また白血病治療におけ

る感染予防、治療に関する調査研究を行い平成 13 年度の成績と比較した結果、新規抗真菌剤の使用や技術的な進歩などの種々の変化が明らかとなり、発熱性好中球減少症ガイドラインの再検討の必要性が示された。

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。しかし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 101 の大学・専門病院とその関連病院を含めて 197 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、AML209 試験)

##### 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ピシン (DNR) またはイダルピシン (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-CS-07 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。予定症例数は 1500 例、予定登録期間は 2007 年 6 月から 2009 年 5 月。

##### 3) AML209 試験

AML209-GS 試験 (染色体・遺伝子変異が成

人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究)では染色体異常およびAMLの発症・進展・予後に影響を及ぼす可能性が示唆されている遺伝子変異を網羅的に解析することにより、これらが単独または複合的に成人AMLの予後に与える影響を検討し、分子病態に基づく個別化治療を行う上での層別化因子となりうる分子病型を明らかにする。この研究では、治療法に関する介入は行わないが、適格基準にある治癒を目指した化学療法として、JALSG AML201 プロトコールに従った寛解導入、地固め療法を推奨する。造血幹細胞移植の実施に関する規定は定めない。予定登録症例数は1500例、登録期間は2010年3月から2015年3月。

AML209-FLT3-SCT 試験 (FLT3/ITD 変異陽性成人急性骨髄性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第II相試験)では染色体異常 t(8;21)(q22;q22) 、 inv(16)(p13.1q22) 、 t(16;16)(p13.1;q22) を有する core binding factor(CBF)-AML、APL を除く AML で FLT3 internal tandem duplication (FLT3/ITD) 変異を有する症例を対象に、第一寛解期での同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。primary endpoint は全適格例における3年無病生存率。登録後ただちに同種造血幹細胞移植の準備を開始するとともに JALSG AML201 プロトコールの寛解後療法(D群)に従い地固め療法を施行し、1コース(D-1)終了後可及的早期に同種造血幹細胞移植を実施する。予定登録患者数は60例、登録期間は2010年3月から2014年3月。

CBF-AML209-KIT 試験 (成人 core binding factor 急性骨髄性白血病に対するシタラビン大量療法の KIT 遺伝子型別反応性を評価する臨床第IV相試験)では染色体異常 t(8;21)(q22;q22) 、 inv(16)(p13.1q22) / t(16;16)(p13.1;q22)を有する CBF-AML 症例を対象に、寛解後療法としてシタラビン大量療法を

行った際の KIT 遺伝子変異の有無による治療反応性の違いを検討し、シタラビン大量療法の最適な使用法を明らかにすることを目的とする。AML201 プロトコールの寛解後療法(C群)に従いシタラビン大量療法による地固め療法を3コース施行する。予定登録症例数200例、登録期間は2010年3月から2015年3月。

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 $\alpha$  に関する RQ-PCR による微小残存病変測定で  $10^2$  コピー/ $\mu$ 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。予定症例数は300例、予定登録期間は2004年5月から2010年12月。

#### 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。予定症例数は20例、予定登録期間は2005年12月から2009年11月。

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)。予定症例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 月から予定症例数達成までとした。

#### 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。予定症例数 66 例、予定登録期間は 2008 年 7 月から 2011 年 6 月。

#### 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、CML210R 試験、BCR-ABL 遺伝子変異解析研究、CML202-PK 研究)

##### 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。予定症例数は 240 例、予定登録期間は 2007 年 6 月から 2009 年 5 月。

##### 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 ヶ月休薬 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 ヶ月休薬 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薬する。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。

##### 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 PCR 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。

##### 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 300 mg の投与を継続して受けている患者、または初期より 400 mg 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、 $\alpha$ 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。

#### 5) CML210R 試験

治療抵抗性 CML に対しては、BCR-ABL 遺伝子変異解析スクリーニングに基づき、第2世代チロシンキナーゼ阻害薬 (ニロチニブ、ダサチニブ) によるランダム化第II相試験。予定症例数は52例、登録期間は2010年4月から2012年3月。

#### 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。予定症例数は250例、登録期間は2006年4月から2009年3月。

##### 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、予定登録期間は2006年4月から2009年3月。

#### 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。予定症例数は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、プロトコールの改善を勧告・指導する。2) 治療プロトコー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ールの改訂、一時停止ないしは中止を勧告する。3) 治療プロトコー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、プロトコールの続行を許可ないしは中止を勧告する。4) 治療プロトコー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。

利益相反については、「臨床研究に関する倫理指針」の定めるところにより、公正な臨床研究に努め、規定に従って開示を行う。

### 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、220 名 / 117 施設と 221 名 / 119 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、121 名 / 90 施設) 開催した (資料 1,2,3)。

#### 2. 急性骨髄性白血病 (AML) 治療プロトコル (AML206, AML-CS-07, AML209 試験)

AML206 試験では 2006 年 4 月より 2009 年 12 月までに、第 I 相段階で、DNR, IDR, GO の用量探索を目的に安全性を評価した。19 例が登録され、10 人が DAG 療法、9 人が IAG 療法を受けた。年齢中央値は 59 歳で、DAG 療法群 58 歳、IAG 療法群 61 歳であった。DAG 療法および IAG 療法における Grade 3/4 の主な副作用は、白血球減少/好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症であった。DAG 療法は、DNR 50 mg/m<sup>2</sup> (D1-5)+Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> (D1-7)+ GO 3mg/m<sup>2</sup> (D6)、IAG 療法は、IDR 12mg/m<sup>2</sup> (D1-3)+Ara-C 100mg/m<sup>2</sup> (D1-7)+GO 3 mg/m<sup>2</sup> (D4)が第 II 相試験の推奨投与方法と判断された。

AML-CS-07 研究では、2010 年 1 月までに 1488 例が登録された。現在追跡を行うと同時に症例登録を続けており、2010 年 7 月には予定症例数に達する予定である。現在、初期に登録された 730 例に対して中間的な解析を行っている。

今年度策定した AML209 試験に対する基礎研究として、新規 KIT 選択的阻害剤 KI-328 および他の KIT 阻害活性を有する化合物の変異 KIT 発現細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。まず、AML に認められる異なる変異 KIT 発現 32D 細胞を樹立した。このうち、D816V 変異 KIT 発現細胞のみが自律性増殖を示した。KI-328、イマチニブなどの KIT 選択性の高い阻害剤は、変異 KIT に対する阻害効果を示すが、D816VKIT に対する阻害活性は弱いことが示された。一方ダサチニブなどのマルチキナーゼ阻害剤は D816VKIT に対しても他の変異 KIT と同等の阻害活性を示した。D816VKIT 選択性の阻害剤の検索を行ったところ、HSP90 阻害剤が特に強い選択的阻害活性を示した。KI-328 と HSP90 阻害剤の併用は相乗効果をもたらした。

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

APL204 試験では、2010 年 3 月 1 日までに 297

例が登録され、年齢中央値は47歳、A群181例、B46例、C群70例であった。維持療法はATRA群86例、Am80群101例に割付された。登録から維持療法割付までの期間中央値は195日であった。プロトコル途中で中止例は8例(2.7%)であり、また有害事象による死亡例は17例(5.7%)である。維持療法での特記すべき有害事象はなく、2010年内での登録終了の予定である。APL205R試験は45例登録され終了した。

#### 4. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコル (ALL202-O、ALL202-U、Ph+ALL208-IMA試験)

前Ph+ALL202試験では登録101例全例の解析を行った。完全寛解率は97%と従来の報告を遙かに凌駕するものであった。全例での3年の生存率は59%と中間解析の結果と大差はなく、治療の有用性が示された。さらに、55歳以下の症例での移植群と非移植群のOSはそれぞれ65%と38%であり、移植群の成績の優位性を明らかにできた。Ph陰性ALLに対しては、25歳未満を対象としたALL202-U試験は2009年10月で終了し、今後データ固定を行って解析予定である。25歳以上を対象としたALL202-O試験は進行中であり、2009年12月現在314例が登録されている。

#### 5. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコル (CML207、CML-DR1試験、BCR-ABL変異解析研究、CML202-PK研究)

CML207試験は、2007年4月から2010年2月までに133例が登録され、症例を集積中である。

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4例が登録された。現時点では休薬期間中の増悪は認められていない。

CML202-PK研究においては、イマチニブ300mg群23例と400mg群22例におけるイマ

チニブ血漿トラフ値は、300mg群では400mg群に比べ平均値、分布ともに低い傾向はみられたが、有効域値とされる1000ng/ml以上の患者割合は61%、59%と差がなく中央値でも差がなかった。また、両群間のABLおよびSTAT5におけるPIAによる脱リン酸化レベルに差はなく、血清AGP濃度も差は認められなかった。さらに欧米のIRIS試験における400mg投与症例と比較しても、平均値、分布共に本試験の300mg群の方がむしろ上回る傾向が認められた。

BCR-ABL変異解析研究においては、イマチニブ耐性のCML患者44例中、慢性期CML30例では47%に変異が検出され、Pループ変異が17%、T315I変異が10%に認められた。変異発現はSokal高リスクの症例で有意に高い頻度で認められた。急性期へ進展した症例ではPループ変異が多く認められ、予後不良を示した。PCRインバーダー法は、第2世代チロシンキナーゼ阻害薬の選択において変異スクリーニングに有用である事が示された。

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

これまでにMDS206コホート試験では87例、MDS206G試験では25例が登録された。中間解析では、年齢中央値が55歳で、RAEB-II10例、MDS/AML7例であった。17例登録のうち、完全寛解例は10例(寛解率59%)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ル (FLAGM試験)

FLAGM療法は再発・難治AMLに対する有効なsalvage療法で71%と高い奏功率を示した。また、早期死亡は肺炎による1例のみで、安全な治療である事が明らかになった。しかし、fludarabine添加による白血病細胞のara-CTP濃度の増加率による反応性の予測は出来なかった。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。

#### 8. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコール (GML208 試験)

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。現在 DLT に相当する有害事象は認めていない。

#### 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, AML206-PI プロトコール症例を対象として実施した。

また AML の標準的な治療法の開発を目的として、1987 年から 2005 年までの間に実施された 6 つの臨床試験 (AML87, AML89, AML92, AML95, AML97, AML201) のデータを統合し、meta-database を作成し解析した。対象は FAB 分類の M3 を除く 15 歳以上 65 歳未満の未治療 AML 3315 例である。各試験の完全寛解率は 76%~81% で、各試験で大きな差はなかった。7 年生存率は AML87 の 29% から AML201 の 48% に大きく改善した。7 年無再発生存率も 29% から 42% へと改善が認められている。治療成績の改善の原因を解析するために、造血幹細胞移植の頻度を調査したところ、第 1 寛解期移植は 4.5% から 16% に増加し、初回非寛解例では 0% から 46% に、寛解後再発例では 9% から 46% に大きく増加していた。

一方、臨床研究デザインに関しては、臨床試験計画においては臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。これは、臨床試験計画チームに専門家が必要であるのみならず、臨床試験を計画する臨床家が臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつことが必要である。試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の

向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。

#### 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、CML207、MDS206、GML206、APL205R、JALSG-CS-07 ならびに新たに開始された Ph+ALL208IMA 試験につき、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 3 の 3 例が終了したので、報告された有害事象をメール討議により検討した。dose-limiting toxicity は発生しなかったものの、強い Grade 4 の血液学的毒性がでたことより、レベル 4 へ移行することなく、レベル 3 を maximum tolerated dose と判断した。また、AML206-IDR-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。

#### 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

平成 21 年度は計 5 回、8 施設の監査を行った。順に倉敷中央病院、横浜市大医療センター、藤沢市民病院、豊橋市民病院、名古屋第 1 赤十字病院、山口大学、神奈川県立がんセンター、国立病院機構長崎医療センターである。

#### 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、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)と、DNR+Ara-CまたはIDR+Ara-Cの併用療法第I相試験は安全で有効性の期待できる用量の探索的な研究であった。結果に示されたように、レベル3の用量はどちらの併用療法でも安全性に問題はなく、第II相試験に推奨される用量と考えられる。またAMLに認められる複数の変異KIT分子の生物学的活性は異なり、特にD816VKITは強いtransform活性を示した。今後臨床的予後との相関を検討する上では、これら変異タイプを考慮して検討する必要があり、AML209GS試験ならびにCBF-AML209-KIT試験では前方向視的研究によりこの点を明らかにする。

急性前骨髄球性白血病においては、維持療法として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。

Ph+ALL202試験での55歳以下での移植症例の再発率は18%と低く、3年OSも65%であり、本治療法は予後不良とされていた疾患に対する画期的治療法と考えられた。一方、非移植症例の再発を防ぐ事、および移植症例の移植関連死亡を減らす事がさらなる治療の改善につながると考えられた。

慢性骨髄性白血病について、分子標的薬イマチニブを用いたCML202試験では、497例の5年の長期解析においても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群と比べ有効性に差がなかった。日本人では300mg群でも欧米人の400mg群に比しイマチニブ血中濃度の平均値および分布ともに上回った事、また日本人の400mg群と比較してもMMR達成閾値1000ng/ml以上の割合が同等であった事がCML202試験における300mg群の良好な成績の理由の1つと考えられた。BCR-ABLの変異解析により、慢性期CMLではPループに変異のある症例の予後不良が示され、PCRインベーター法は、第2世代チロシンキナーゼ阻害薬の選択に必要な変異スクリーニングに有用である事が示された。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事等から、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。

高齢者ではゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)併用化学療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 1.5mg/m<sup>2</sup> + BH-AC (8日間) +DNR (3日間) をレベル1とした。GO 6 mg/m<sup>2</sup> (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 mg/m<sup>2</sup>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。

過去20年間のAMLの治療成績の向上は、研究期間を通じて抗生物質や抗真菌剤の開発が進み、無菌室の普及も相俟ってAMLの治療の安全性が向上し、治療成績の向上に貢献しているものと考えられる。また、染色体異常による予後分類が提唱され、さらにJALSG Scoreなどの予後分類法も実用化された。これらの予後因子に基づいて、初回寛解期に造血幹細胞移植を施行することは、AML治療の基本的な戦略となって定着してきた。さらに遺伝子変異を加えた予後予測法が、AML治療の安全性と治療成績を向上

させるものと思われる。しかしながら、初回治療不応例や再発例の存在は、治療成績の向上に対して未だ大きな障害となっている。本解析は、このような症例に対しても、造血幹細胞移植を積極的に行うことにより、予後が改善されることを示した。

白血病の臨床試験デザインとしては、試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。

施設監査は現状では教育的な観点からの監査であり、懲罰的なものではない。しかし、今後の監査の具合によっては、施設審査委員会の格付けを経て、グループへの参加可否を審議する方向を考える必要がある。今回も記載不備例が多数認められ、監査通知を出すことにより記載が進んだ施設があった。

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 [ゲムツズマブ・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。GO と既存の抗白血病薬の併用療法において、以下の治療方法で有効性が期待できる。1) DNR+Ara-C+GO 療法：DNR 50 mg/m<sup>2</sup> (D1-5)+Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> (D1-7)+ GO 3mg/m<sup>2</sup> (D6)、2) IDE+Ara-C+GO 療法：IDR 12mg/m<sup>2</sup> (D1-3)+Ara-C 100mg/m<sup>2</sup> (D1-7)+GO 3 mg/m<sup>2</sup> (D4)。

本年度は、新たに急性骨髄性白血病に対して染色体・遺伝子変異に基づき造血幹細胞移植を

含めた層別化治療の有効性と安全性の検討を行う AML209 試験(予定症例数 1500 例)を策定した。

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 APL204 study として実施中である。2010 年 3 月 1 日現在症例登録は 297 例であり、維持療法では ATRA 群 86 例、Am80 群 101 例が割付され 2010 年内に登録終了の予定である。

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 試験により Ph+ALL においては、化学療法とイマチニブの併用を行う治療法が推奨され、55 歳以下では第一寛解期での同種造血幹細胞移植の有用性が示された。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

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。この試験では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する事から、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を測定した。その結果、日本人の 300mg 投与症例の平均値と分布は欧米人の 400mg をむしろ上回ることが判明した。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検討し、PCR インベーター法がそのスクリーニングに有用であること、変異発現頻度は欧米と同等である事、P ループ変異が予後不良である事が明らかとなった。またイマチニブ抵抗性症例に対しては第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬ニロチニブとダ

サチニブの有効性、安全性、コンプライアンスを比較するランダム化第II相試験CML210Rを策定した。

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、予定症例数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FLAGM療法は再発・難治AMLに対する有効なsalvage療法で71%と高い奏功率を示した。また、早期死亡は肺炎による1例のみで、安全な治療である事が明らかになった。しかし、fludarabine添加による白血病細胞のara-CTP濃度の増加率による反応性の予測は出来なかった。

7. 高齢者白血病については、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、この研究成果により、治療選択の幅が広がる事が期待される。予後不良とされる急性骨髄性白血病の高齢患者に対する有効な治療法が開発されることが期待される。

8. データ・センターではJALSG-ALL97、MDS200、CS-07、AML206-PI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。

また本研究班におけるこれまでの6つの急性骨髄性白血病に対する臨床試験の治療成績の解析では、20年間で約20%の生存率の改善が認められた。この原因の第一として、化学療法の成績から導き出された、予後不良因子の同定と、それに基づく造血幹細胞移植の適切な適応決定を挙げることができる。さらに、化学療法不応例に対する造血幹細胞移植の積極的な適用も見逃してはならない点である。多数の症例の集積に基づいて、よりの確な治療指針を導き出す予後因子の同定を進めることにより、さらに治療成績の改善が期待できる。

試験デザインやその背景となる統計学的事項に関しては、臨床家が理解しにくい点などを

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

整理し、教育的説明などを行うことにより、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことが重要である。

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、phase I study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。来年度も引き続き各地域での監査が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 AML206 試験

Anthracycline+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る。

### 2. 急性前骨髄球性白血病 APL204 試験

通常有害事象は18例であり、A群10例(一時的腎機能障害、腹腔内感染症、薬剤性肝障害、頸部蜂窩織炎、蜂窩織炎+網膜下出血、薬剤性腎障害、肛門部潰瘍、上室性頻拍、高Ca血症、del 20の染色体異常)、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4例(白血球上昇+脳出血、RA症候群が2例、中枢神経系 toxoplasma 感染症)で、A群において腹腔内感染症と薬剤性肝障害、染色体異常の3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