

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の改善は得られず、また再発例の97%は地固め療法終了後の時期にみられたため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年間と観察期間の2年間に、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 を測定し、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。2010年3月1日現在、297例が登録され、年齢中央値は47歳、A群181例、B46例、C群70例である。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。プロトコール途中で中止例は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、目標症例数は300例で、2010年内での登録終了の予定である。

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EFSS4%と飛躍的に向上した。APL97 studyでは寛解導入療法を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 の結果は、全体の寛解率 94% (267/283)、6 年の DFS 68.5%、OS 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 EFS 78%、OS 82% であり、B 群が寛解率 98% (65/66)、4 年の EFS 74%、OS 75% ときわめて優れている。一方 C 群の寛解率は 87% (48/54)、4 年 EFS 59%、OS 83%、D 群の寛解率 95% (63/66)、4 年 EFS 72%、OS 79% 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、予後は出血を合併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が治療成績向上への課題となった。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た。

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-5,8,8-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。厚労省班研究では ATRA 治療後の初回再発例に対し 58% (14/24)の完全寛解率であった。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 月発売時の薬剤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、フブ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）：トレチノイン、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 の投与量は厚労省班研究及び臨床 II 相試験で寛解導入に関して検討されま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 140mg/m² から 200mg/m² に増量する。3 コース目は骨髄抑制が遷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/ μ gRNA 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)により、APL では分子生物学的寛解の重要性が示されている。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した。MRD の real time RT-PCR によるコピー数変化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 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 ヶ月毎に骨髄検査を実施する。測定ポイントでは、MRD が 10^2 コピー/ μ gRNA 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/ μ gRNA 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22年3月1日現在297例が登録され、年齢中央値は47歳である。A群181例、B群46例、C群70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21例、通常有害事象18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6例(RA症候群+脳出血が2例、膵酵素上昇、敗血症、感染症+体液貯留+多臓器不全、脳出血)、C群7例(脳梗塞、白血球数著明高値+脳出血、DIC+脳出血、DIC+脳出血+RA症候群が2例、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21例中17例が死亡している。寛解導入中では4.1%(12/292)、地固め療法中では1.9%(5/260;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い(5.2%;10例/191例)。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、地固め療法では骨髄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髄抑制は同等と思われる、特に地固め療法3コース目の骨髄抑制は遷延する傾向にあり注意が必要である。また地固め療法中に死亡した5例中3例が60歳以上の高齢である。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 86 例、Am80 群 101 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 195 日(123-886)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。また FDP および D グイマーの一過性の上昇を認めたが臨床的には何も異常を認めない症例があった。その他試験継続上問題となる有害事象の報告はない。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
(2009 年 12 月 11 日現在)

副作用	発現率;385 例中 例数(%)
血液・凝固 WBC 増加 DIC	7 (1.1) 23 (3.6)
内分泌 甲状腺機能低下症	1 (0.2)
代謝・栄養 T-cho 増加 TG 増加 高血糖	190(29.4) 260(40.2) 2 (0.3)
神経系 頭痛	9 (1.4)
眼 結膜乾燥	1 (0.2)
耳 耳痛	1 (0.2)
心臓・血管 心不全 上室性不整脈	1 (0.2) 1 (0.2)
呼吸器 RA 症候群 その他	13 (2.0) 6 (0.9)
胃腸 口内乾燥 口内炎、口唇炎 悪心嘔吐	5 (0.8) 4 (0.6) 6 (0.9)

皮膚 発疹 湿疹 蕁麻疹 紅斑 皮膚乾燥 剥脱性皮膚炎 掻痒症	79(12.2) 13 (2.0) 4 (0.6) 13 (2.0) 10 (1.5) 5 (0.8) 7 (1.1)
筋・結合織 骨、関節痛	38(5.9)
全身その他 発熱	13(2.0)
臨床検査 AST 増加 ALT 増加 LDH 増加 ALP 増加 Amylase 増加 CRP 増加	52(8.0) 54(8.3) 76(11.7) 43(6.6) 25(3.9) 47(7.3)

プロトコール途中で試験中止は 8 例(2.7%)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、t(15;17) 陰性である。

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、本プロトコールでは、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。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。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1. 論文発表；APLに関するこれまでのJALSGの論文、Am80を含むAPL204 studyに関する論文
- 1) Kanamaru A, et al. : All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202, 1995.
- 2) Asou N, et al.: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute pro- myelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol 16:78-85, 1998
- 3) Asou N, et al: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute pro- myelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan adult Leukemia Study Group(JALSG). Cancer Chemother Pharmacol 48 (suppl 1):S65-S71, 2001
- 4) Ohno R, et al: Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further

increase of cure rate. Leukemia 2003

- 5) Hashimoto Y, Shudo K.: Retinoids and their nuclear receptors. Cell boil rev 25:209-235, 1991
- 6) Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. Cell struct funct 16:113-123, 1991
- 7) Kagechika H, et al.: Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal 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 pro- myelocytic 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) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 品川克至: レチノイン酸症候群の予防と治療; 白血病治療マニュアル、南江堂 212-216, 2009
- 21) 品川克至: 急性前骨髄球性白血病; 現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集、医薬ジャーナル社 29-38, 2009
- 22) APL 分化症候群の治療は? ; EBM 血液疾患の治療 2010-2011 中外医学社 148-155, 2009
- 23) 品川克至: 初発 APL に対する治療—最近の進展と本邦の現状. *血液・腫瘍科* 59:573-583, 2009
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
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。

再発及び難治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 東京都立大塚病院 医長

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 相試験を実施した。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 : 9 g/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 : 1.5 mg/dl 以下
11. GOT, GPT, ALP : 各施設の正常値上限の 3 倍以下 (異常が白血病細胞の浸潤によるものは除く)
12. 血清クレアチニン : 1.5 mg 血液酸素飽和度 : 90% 以上
13. 心機能 (エコー) : EF 50% 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に対する過敏症の既往のある症例。
 - 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℃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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$)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 (15 mg/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(2 g/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(10 mg/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、科学的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。そこの 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 32 例有りその寛解率 79%、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 24 例あったが、その 17 例 (75%) で寛解が得られた。有害事象 (grade 2-4) で最も頻度の高かったものは感染症 (73%) で、嘔気/嘔吐 (32%)、口内炎 (20%)、下痢 (20%)、発熱 (15%) がこれに続いた。白血球減少、血小板減少は全例で認められた。寛解が得られた症例の白血球数の最低値 (nadir) の中央値は $0.1 \times 10^9/L$ で、白血球数 $1.0 \times 10^9/L$ 未満の期間の中央値は 24 日であった。また、白血球数の最低値となるまでの中央値は治療開始後 9.5 日であった。

観察期間の中央値は 11 ヶ月で、全生存率 (2 年) は 39.4% であった。また、FLAGM 療法が奏功した症例の全生存率 (2 年) は 51.5%、非奏功例

では 0% ($p < 0.0001$) であった。寛解後移植を受けた症例の全生存率 (2 年) は 41.9%、化学療法では 31.3% ($p = 0.130$) であった。寛解例の無再発生存率 (2 年) は 41.5% で、寛解後移植を受けていない症例の無再発生存率 (2 年) は 0%、移植を受けた症例では 46.3% であったが統計学的には有意差はなかった ($p = 0.173$)。尚、FLAGM 療法が奏功した 30 例のうち 20 例 (67%) が同種幹細胞移植を、7 例 (23%) が臍帯血移植を受けていた。それぞれの無再発生存率 (2 年) は 37.1%、71.4% であった。

21 症例で白血病細胞内 ara-CTP 濃度の測定が可能であったが、fludarabine 添加による ara-CTP の増加率は、寛解例 1.19、非寛解例 1.18 で有意差はなかった。 ($p = 0.64$)

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に相関はなかった。

E. 結論

FLAGM 療法は再発・難治 AML に対する有効な salvage 療法で 70.7% 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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表

Miyawaki S, Hatsumi N, Yamauchi T, et al. Phase 2 study of FLAGM (Fludarabine+ high-dose ara-C + G-CSF+Mitoxantrone) for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: a report from of Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Blood* 2009; 114:437-8

Kobayashi Y, Tobinai K, Miyawaki S et al. Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. *Int J Hematol.* 2009;89(4):460-9.

Fujita H, Yoshida M, Miyawaki S, Naoe T. et al. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 2009; 90(2):191-8.

Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009 Apr;89(3):332-41.

Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, et al. Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class

II in de novo acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2009 Aug;83(2):90-8.

Kojima M, Kashiwabara K, Itoh H, Masawa N, Miyawaki S. Imprint cytology of hepatosplenic suppurative candidal granuloma complicating acute leukaemia: three case reports. *Diagn Cytopathol.* 2009 Sep;37(9):705-6.

Tanaka M, Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Yazawa Y, Miyawaki S, et al. The cytotoxic effects of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in combination with conventional antileukemic agents by isobologram analysis in vitro. *Anticancer Res.* 2009 Nov;29(11):4589-96.

宮脇修一 治療抵抗・再発急性骨髄性白血病の
治療 血液・腫瘍科 2009; 58: 381-8

学会発表

2009年12月 第51回アメリカ血液学会総会
Miyawaki S, Hatsumi N, Yamauchi T, et al. Phase 2 study of FLAGM (Fludarabine+ high-dose ara-C+G-CSF+Mitoxantrone) for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: a report from of Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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 准教授

研究要旨

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、新規抗白血病薬 gemuzutumab ozogamicin(GO)を併用した併用化学療法の大規模臨床試験第 I/II 相試験を立案した。対象は、再発・治療抵抗性の難治性 AML で、GO は、AML の治療に併用される anthracycline(daunorubicin, idarubicin)と cytarabine(Ara-C)の化学療法に併用し、daunorubicin(DNR)+Ara-C+GO(DAG 療法)と idarubicin(IDR)+Ara-C+GO (IAG 療法) の 2 種類の治療法を検討した。第 I 相段階では、DNR, IDR, GO の用量探索を目的に安全性を評価した。19 人の患者が登録され、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 Grade3/4 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。点滴関連毒性は Grade2 以下、肝機能障害も Grade 2 以下と非血液毒性は軽度であった。DAG 療法ではレベル 3 まで用量制限毒性 (DLT) を認めなかった。IAG 療法において、GO 5mg/m² を IDR 12 mg/m² 併用するレベル 3 では、1 人が血小板の回復に 90 日を要し 220 単位の輸血が必要となり、1 人で Grade 4 の発熱性好中球減少性より敗血症、さらに脳膿瘍を呈し、3 人中 2 人に DLT を認めた。19 人中 8 人に血液学的完全寛解 (7 人は細胞遺伝学的完全寛解) が得られ、7 人で骨髄中の芽球の減少を認めた。DAG 療法群の 1 人が治療中に AML の進行で死亡したが、18 人は試験終了時の生存が確認された。

DAG 療法は、DNR 50 mg/m² (D1-5)+Ara-C 100 mg/m² (D1-7)+ GO 3mg/m² (D6)、IAG 療法は、IDR 12mg/m² (D1-3)+Ara-C 100mg/m² (D1-7)+GO 3 mg/m² (D4) が第 II 相試験の推奨投与方法と判断された。

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 の治療においては、予後良好な CBF 白血病の成績は向上したが、それ以外の因子を有する AML や再発 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、新規抗白血病薬 gemuzutumab ozogamicin(GO)を併用した併用化学療法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未治療の難治性 AML に対して、GO を含む治療法と既存の治療法の大規模臨床第 III 相試験を行い、より有効な治療法を開発する。

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

治療計画

1) 併用療法の決定

第Ⅰ相試験における DNR, IDR と GO の用量を以下の通りに決定した。

① DNR+Ara-C+GO 療法群 (DAG 療法群)

GO の投与量で、3群(用量レベル 1,2,3)を設け、寛解導入療法として Ara-C (100mg/m², CIV, Days 1-7)+DNR (50 mg/m², IV, Days 3+x) に GO を 3mg/m² (2hrs DIV Day 4+x) の併用療法を行うこととした。

② IDR+Ara-C+GO 療法群 (IAG 療法群)

GO の投与量で、2群(用量レベル 1,2 と -1)を設け、寛解導入療法として Ara-C (100mg/m², CIV, Days 1-7)+IDR (10-12 mg/m², IV, Days 1-3) に GO を 3mg/m² (2hrs DIV Day 4) または GO 5mg/m² (2hrs DIV Day 4) の併用療法を行とした。

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を適格例とする。

1. CD33 陽性の再発(6ヵ月以上の CR 期間後の初

回再発)あるいは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. 年齢：20 歳以上、65 歳未満

3. PS：0～2 (ECOG performance status score)

4. 前治療の影響がないと判断される患者

5. 主要臓器(心、肝、腎など)の機能が十分に保持されている患者

6. HBV、HCV、および HIV 陰性の患者

6. 2ヵ月以上は生存が期待できる患者

7. 患者本人から文書による同意が得られた患者

② 除外基準

以下のいずれかの規準に該当する患者は除外する。

1. 骨髄異形成症候群や骨髄増殖症候群などの造血器疾患を有する患者

2. 急性前骨髄球性白血病と診断された患者

3. 化学療法や放射線療法に起因する続発性 AML の患者

4. 中枢神経浸潤(CNS)を認める患者

5. 前治療として造血幹細胞移植療法を受けた患者

6. 妊娠中もしくは授乳中の女性患者

7. 前治療として抗 CD33 モノクローナル抗体療法を受けた患者

8. 登録時に活動性の他の悪性腫瘍を有する患者

9. コントロール不良の感染症を有する患者

10. 重篤な肺疾患や心疾患を有する患者

11. 4週間以内に治験に参加している患者

12. 主治医が登録不相当と判断した患者

C. 研究結果

19 人の患者が登録され、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。患者背景を Table 1 に示す。

DAG 療法で認められた副作用のうち、血液毒性は、10 人中 10 人で G4 の白血球減少および好中球減少を認めたが、白血球は治療開始後 27

日 (GO 投与後 24 日)、好中球は治療開始後 31 日 (GO 投与後 26 日) で回復した (いずれも中央値)。ヘモグロビン値の低下 (貧血) は、Grade2:3 人、Grade1:5 人、Grade0:2 人で認められ、8 人が赤血球輸血を必要とした。血小板減少は、8 人が Grade 3、1 人が Grade 4 を認め、全例が血小板輸血を必要とした。非血液毒性は、Grade 3-4 の発熱性好中球減少症 (8 人)、Grade 2-3 の肝障害を 4 人に、Grade 3 の嘔気・嘔吐を 2 人で認めた。レベル 1、2、3 のいずれにも DLT を認めなかった。

IAG 療法で認められた副作用のうち、血液毒性は、9 人中 9 人で G4 の白血球減少および好中球減少を認めたが、いずれも治療開始後 37 日 (GO 投与後 34 日) で回復した (中央値)。ヘモグロビン値の低下 (貧血) は、Grade 3:1 人、Grade 2:4 人、Grade 1:4 人で認められ、9 人が赤血球輸血を必要とした。血小板減少は、8 人が Grade 3、1 人が Grade 4 を認め、全例が血小板輸血を必要とした。

非血液毒性は、Grade 3-4 の発熱性好中球減少症 (8 人)、Grade 2-3 の肝障害を 1 人に認めた。レベル 1、2 では、DLT を認めなかったが、GO 5mg/m² を IDR 12 mg/m² 併用するレベル 3 では、1 人が血小板の回復に 90 日を要し 220 単位の輸血が必要となり、1 人で Grade 4 の発熱性好中球減少症より敗血症、さらに脳膿瘍を呈し、3 人中 2 人に DLT を認めた。

GO 5mg/m² と DNR+Ara-C の併用は毒性が強く出現すると予測され、DAG 療法群のレベル 4 の施行は不適当との判断が効果安全性評価委員会より出された。

19 人中 8 人に血液学的完全寛解 (7 人は細胞遺伝学的完全寛解) が得られ、7 人で骨髄中の芽球の減少を認めた。DAG 療法群の 1 人が治療中に AML の進行で死亡したが、18 人は試験終了時の生存が確認された。

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 カ月以上の再発 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 カ月の再発 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、Gemtuzumab Ozogamicin [GO, 商品名マイロターゲット (Mylotarg)] 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。2000 年 5 月に米国 FDA で認可され、我が国では 2005 年 9 月より保険診療に応用が可能となった。我が国では GO は単剤としての使用のみであるが、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。

本研究は、GO と DNR+Ara-C、IDR+Ara-C の併用療法の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。結果にしめされたように、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。

E. 結論

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/m² (D1-5)+Ara-C 100 mg/m² (D1-7)+ GO 3mg/m² (D6)

2. IDE+Ara-C+GO 療法 : IDR 12mg/ m²
(D1-3)+Ara-C 100mg/ m² (D1-7)+GO 3 mg/ m²
(D4)

Phase I/II Trial of Gemtuzumab Ozogamicin in
Combination with Cytarabine and Anthracyclines
(Daunorubicin or Idarubicin) for CD33-Positive Refractory
or Relapsed AML Patients Younger Than 65 Years. Results
of Phase I Parts of the JALSG-AML206 Study

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

第 51 回米国血液学会および第 8 回日本臨床腫
瘍学会で結果の一部を発表した。演題名 : A

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1

	Overall	IAG	DAG
N	19	9	10
M:F	9:10	4:5	5:5
Age			
Median	59	61	58
Range	33 - 64	52 - 64	33 - 62
Relapsed	14	7	6
Refractory	5	2	4
AML Subtypes			
M0	1		1
M1	1	2	1
M2	7	3	5
M4	6	3	3
M5	1	1	1
Karyotype			
CBF	2	1	1
CN	10	6	4
11q23	1	1	
t(6;9)	1		1
Complex	3	1	2
Others	2		2

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

急性リンパ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 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

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、2009 年 9 月現在 30 例の登録がなされ進行中である。現在までに試験の遂行に重大な影響を与える副作用は報告されていない。Ph+ALL202 試験登録 101 例全例の解析を行い、その結果を米国血液学会で報告した。完全寛解（CR）率は 97.0%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 58.8%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 65.2%と 38.1%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。次期プロトコールとして T-ALL、B-ALL、Burkitt 白血病の 3 タイプに分けて層別化治療を行うこととした。T-ALL の治療は、新規抗腫瘍剤であるネララピンを加え、B-ALL では L-アスパラギナーゼや MTX を十分に使用する治療を考慮中で、Burkitt 型に対しては大量 MTX および大量 Ara-C を基本とする治療を計画中である。25 歳未満の T-ALL に関しては、小児の T-ALL 治療とほぼ同一の治療を行って、有害事象発生割合と治療成績を小児と比較し、治療の有効性と安全性を検討する JALSG T-ALL-209U を立案し、プロトコール審査委員会で審査中である。

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、ALL202-U 試験も 2009 年 10 月で終了した。ALL202-O 試験についても目標症例数に達しようとしている。そこで、Ph+ALL

202 試験の解析を行うとともに、次期 ALL の治療戦略を構築する。

B. 研究方法

Ph+ALL202 試験の観察期間中央値を 4.6 年に延長し、本試験の安全性と有効性を全症例で解析するとともに第一寛解期での造血幹細胞移植の意義についても解析する。

Ph+ALL202 試験の終了に伴い、Ph 陽性 ALL に対しては昨年報告した Ph+ALL208IMA 試験が開始されている。Ph 陰性 ALL に対する新しい臨床試験は、

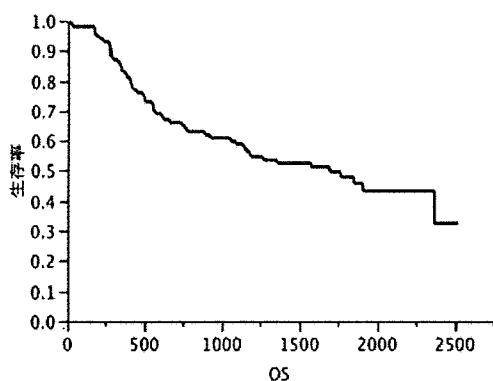
ALL202 の終了後に開始する予定であったが、ALL202-U 試験は終了したが、ALL202-O 試験が継続中のため、25 歳未満の T-ALL 症例に対する臨床試験計画を策定する。

(倫理面への配慮)

いずれの試験の登録も、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

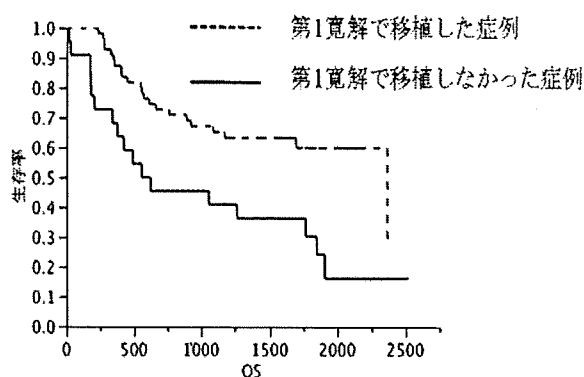
Ph+ALL202 試験は、2002 年 8 月から 2005 年 8 月までに 101 例（男性 55 例、女性 46 例、年齢中央値 19 歳）が登録された。CR 率は 97.0% と非常に良好で、3 年 OS は 58.8% であった。



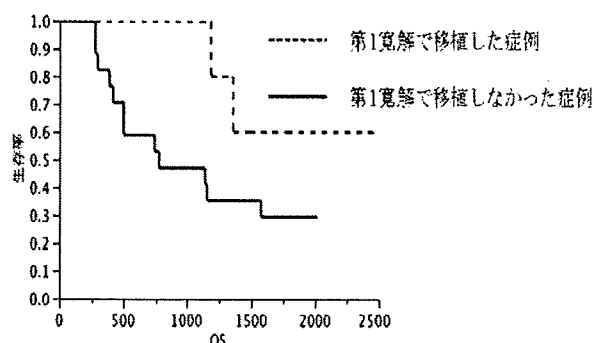
全症例の生存曲線

55 歳以下の症例での再発率は、同種幹細胞移植例 18.1% (9/55 例)、非移植例 78.9% (15/19 例) と明らかな差を認め、3 年 OS もそれぞれ 65.2% と 38.1% で有意差を認めた。

一方、55 歳以上の移植例は 6 例であり、再発はなかったが CR 中の死亡が 2 例に認められ、非移植例と比較した OS では有意差は認められなかった。さらに第一寛解期に移植を行わなかった症例での生存期間・無病無再発生存期間・無再発生存期間に因する因子を検討したが、年齢、白血球数、bcr-abl のタイプ、骨髄性



55歳以下の症例の生存曲線



55歳を超えた症例の生存曲線

マーカーの存在、付加的染色体異常のいずれもが関連せず、移植を行わなくても長期予後が期待できる症例を選択することはできなかった。本治療法はイマチニブと化学療法の併用であったが、治療毒性は通常の化学療法に認められるものと大差はなかった。また、イマチニブを中断した症例は認められたが、有害事象のため試験を中止した症例はなかった (Hatta Y et al: 2009 ASH 発表)。

Ph+ALL208IMA 試験は、2008 年 8 月から開始し、すでに 30 例が登録されており、現在まで試験の中止を考慮しなければならない重篤な有害事象は報告されていない。

ALL202-O 試験は 2009 年 12 月現在 314 例が登録されているが、研究目的の一つ

である地固め療法での大量 MTX 療法の意義を明らかにするための無作為割付の登録症例数が目標に達成しておらず、現在も継続中である。

Ph 陰性 ALL に対する次期臨床試験では、T-ALL、B-ALL、Burkitt 白血病の 3 タイプに分けて層別化治療を行うこととした。T-ALL の治療は、新規抗腫瘍剤であるネララピンを加え、B-ALL では L-アスパラギナーゼや MTX を十分に使用する治療を考慮中で、Burkitt 型に対しては大量 MTX および大量 Ara-C を基本とする治療を計画中である。

25 歳未満の T-ALL 症例に対しては、小児と同様に、プレドニンの前投与による効果と寛解導入療法後の CR の有無および早期強化療法後の残存白血病細胞 (MRD) で risk を層別化してその後の治療を決定する JALSG T-ALL -209U を計画し、現在プロトコール審査委員会で審査中である。

D. 考察

Ph+ALL202 試験での 55 歳以下での移植症例の再発率は 18.1%と低く、3 年 OS も 65.2%であり、予後不良とされていた疾患の画期的治療法と考えられた。一方、非移植症例の再発をどのように防ぐか、また、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。

E. 結論

Ph+ALL に対しては、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。

F. 健康被害状況

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi Y, Tobinai K, Takeuchi J et al: Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. Int J Hematol. 2009 89:460-9

2) Miura K, Hatta Y, Takeuchi J et al: Feasibility and eligibility of retreatment with rabbit anti-T lymphocyte globulin for aplastic anemia previously treated with horse anti-thymocyte globulin. Int J Hematol. 2009 90:426-428

2. 学会発表

2009 年 12 月 米国血液学会 口演

Hatta Y, Mizuta S, Ohtake S et al: Promising outcome of Imatinib-combined chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia: results of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) Ph+ALL202 regimen.

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

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

研究要旨

成人の急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)では、治療成績が十分向上しておらず、特に高齢者の成績は不良である。この改善を目的として、再発・治療抵抗性患者を対象に新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)を併用した多剤化学療法的安全性を、臨床第I相試験で評価する。この試験の結果を踏まえて、GO 併用多剤化学療法と既存治療と併用による大規模臨床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

多剤併用化学療法による急性骨髄性白血病(AML)治療は、約 40 年間に多くの試みがなされてきた。しかし、治療成績をみると CBF 白血病などを除き、その予後は決して良いとは言えないため、新規の治療法が開発されることが期待される。その中で、既存の多剤化学療法と新規抗白血病薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)の併用治療に寄せる期待が大きい。高齢者においては、再発が多いこと、難治例が多いことなどの問題があり、予後はさらに不良である。高齢者の 5 年生存率は約 10~20%と言われ、現在の一般的な治療を標準的治療と称することはできない。本研究では高齢者 AML の治療成績向上を目的として、GO と多剤化学療法の併用治療を行い、その安全性と有効性を臨床試験で評価する。また、この結果を踏まえて、高齢者 AML に対する将来の大規模試験施行を目指す。

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 併用化学療法的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、本班で行われてきた。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。

①併用化学療法のレジメン

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