

201020007A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 一功

平成23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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 一功

平成23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 22 年度総括研究報告5

大西 一功

資料 1 平成 22 年度第 1 回合同班会議プログラム21

資料 2 平成 22 年度第 2 回合同班会議プログラム23

資料 3 第 2 回合同班会議 2 日目・日韓合同シンポジウムプログラム25

資料 4 第 15 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料27

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59

大西一功

2. 効果・安全性評価による安全性の確立63

大野竜三

3. 白血病臨床研究のデータ管理プログラムの作成とデータマネジメント67

大竹茂樹

4. 分子基盤に基づく治療法の層別化研究71

直江知樹

5. データマネジメント、白血病中央診断と白血病に関するコホート研究75

宮崎泰司

6. 施設監査79

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	84
松村 到	
8. 急性前骨髄球性白血病の標準的治療法の確立	91
品川克至	
9. 再発急性骨髄性白血病の治療法の確立	98
宮脇修一	
10. 急性骨髄性白血病に対する標準的治療法の確立	103
薄井紀子	
11. 急性リンパ性白血病の標準療法法の確立	105
竹内 仁	
12. 高齢者白血病の標準治療法の確立	109
伊藤良和	
13. 臨床試験のデザインおよび生存解析	113
熱田由子	
研究成果の刊行に関する一覧表	119

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 22 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	金沢大学医薬保健研究域保健学系 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	国立がん研究センター中央病院 医長
	松村 到	近畿大学医学部 教授
	品川 克 至	岡山大学病院 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 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 准教授
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・腫瘍内科
	山本 一 仁	愛知県がんセンター中央病院血液・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
	門間 文 彦	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第四内科
	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管腫瘍科

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
奥野貴史	滋賀医科大学血液内科
伊藤國明	国立がん研究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
杉田純一	北海道大学大学院・血液内科学
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血液腫瘍内科
山根孝久	大阪市立大学医学部血液内科
田所誠司	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	札幌北楡病院内科
三輪啓志	愛知医科大学血液内科
加藤裕一	山形大学医学部血液内科
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
原田浩徳	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
塚田信弘	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
松岡 広	神戸大学大学院・腫瘍・血液内科
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腫瘍科
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
飯野昌樹	山梨県立中央病院化学療法科
田中英夫	広島市立安佐市民病院血液内科
横山寿行	国立病院機構仙台医療センター血液内科

平成 22 年度総括研究報告

研究代表者 大西 一功

浜松医科大学

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究代表者 大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 教授

研究要旨

本研究は、成人白血病に対しキメラ遺伝子等の遺伝子変異のスクリーニングにより疾患の層別化を行ない、分子基盤に基づいた新たな標準的治療法の確立を目的とする。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、急性骨髄性白血病に対し新たに染色体・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を検討する AML209 試験(現在の登録症例数:236 例)の登録が開始された。また急性前骨髄球性白血病(AML204 試験:353 例)、急性リンパ性白血病(ALL202-O 試験:359 例、ALL202-U 試験:143 例、Ph+ALL208 試験:69 例)、慢性骨髄性白血病(CML207 試験:244 例、イマチニブ間歇投与 CML-DR1 試験:4 例、イマチニブ耐性慢性骨髄性白血病 CML210R 試験:5 例)、高リスク骨髄異形成症候群 (MDS206 試験:109 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:2650 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(764 例)はそれぞれ登録継続または終了した。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はダサチニブ併用化学療法 Ph+ALL210R 試験プロトコルを策定した。

さらに本年度は以下の試験について長期成績の解析を行った。急性骨髄性白血病では、AML201 試験により高用量ダウノルビシンと標準量イダルビシンの比較によりその同等性を明らかにした。APL97 試験においては付加的染色体異常が予後に有意に影響しないことを示した。急性リンパ性白血病では、第一寛解期における造血幹細胞移植の優位性を各グループの長期データによる臨床決断分析により明らかにした。Ph 陽性 ALL202 試験では、分子標的薬イマチニブ併用化学療法は造血幹細胞移植に移行できる機会を増やすのみならず、移植自身の成績も改善する事を明らかにした。また慢性骨髄性白血病については、1000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度維持の臨床的、生物学的重要性を PK および PIA 解析で確認した。CML202 試験では観察期間中央値 65 ヶ月の長期成績の解析を行い、全生存率 93%の優れた成績を確認し、同時にイマチニブ用量別のサブ解析により日本人に対して 400mg が至適であるが、300mg の用量でも体格の小さい患者では血中濃度が十分維持できる事を示した。

また付随研究では、新たに同定された IDH1/2 遺伝子変異の急性骨髄性白血病 (AML) における臨床的意義の検討を行った。単一細胞レベルでの解析では、IDH、NPM1 遺伝子変異陽性かつ FLT3 遺伝子正常細胞が CD34 陽性 AML 細胞分画に存在することが明らかとなり、IDH や NPM1 遺伝子変異は FLT3 遺伝子変

異に先駆けて変異し、他の遺伝子変異を引き起こす可能性が示唆された。また、IDH 遺伝子変異は Class 1, Class 2 遺伝子のいずれとも重複していることから、増殖促進や分化阻害とは異なる機構で AML の発症・進展に関与していることが示唆された。

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

本研究では、成人白血病に対し分子異常による疾患の層別化を行い、新規分子標的薬導入による分子基盤に基づいた新たな標準療法の確立を目的とする。現在数多くの新規分子標的薬が開発中であるが、これらの薬剤をどのように位置づけて使用し、エビデンスを発信していくかが当班に与えられた大きな課題である。それと同時に日本人のデータによる分子病態に基づいた予後・予測因子を確立することも層別化治療の実現のためには重要な課題である。

白血病では染色体異常に加え細胞の増殖・生存能を亢進する遺伝子変異の複合が数多く存在し、予後と関連している。そこで特に予後不良とされる KIT 遺伝子と FLT3 遺伝子変異を取り上げ、急性骨髄性白血病(AML)のうち CBF 白血病では KIT 遺伝子変異の有無による大量化学療法の、その他は FLT3 遺伝子変異の有無による造血幹細胞移植の成績を比較し、特定の分子異常を呈する白血病に対する強化した治療法の有用性を検討する。この結果は現在開発中の FLT3 阻害薬の臨床試験のための基礎データともなる。一方 Ph 陽性白血病ではイマチニブ耐性症例に対し第2世代チロシンキナーゼ阻害薬が使用可能となった。そこでイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病ではランダム化第2相試験を実施する。一方、分子寛解症例に対しては、イマチニブ中止の安全性を検討する間歇投与試験を継続する。これは長期治療が不可欠とされる症例に対する医療経済的側面からも重要な試験である。また治療抵抗性 Ph 陽性急性性

リンパ性白血病 (ALL) に対しては第2世代のダサチニブ併用化学療法の有用性を検討するための新規プロトコルを策定する。一方、Ph 陰性 ALL に対しては小児に近い強化した治療プロトコルを計画する。また支持療法については深在性真菌症の大規模な実態調査により治療成績の向上を図る。

発生率が10万人あたり5人程度の白血病の臨床研究では多施設共同研究が不可欠であり、本研究では全国196病院からなる高い症例集積能力のある成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) と共同研究を行う。以上、改訂 WHO 分類に準拠した分子病態に基づく層別化治療により、日本人データによる質の高いエビデンスを期待する事ができる。

B. 研究方法

1. 急性骨髄性白血病 (AML) プロトコル
(AML206 試験、AML-CS-07 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用いられているが、本邦では単独療法のみが保険適応となっている。このため日本人において GO の併用化学療法の臨床試験体制を構築し、安全性を第 I 相試験で、有効性を第 II 相試験で評価し、第 III 相試験への推奨併用療法を決定するというステップを踏んで、本研究を行うこととした。GO は、AML の治療に頻用されるダウノルビシン(DNR)またはイダルビシン(IDR) とシタラビン (Ara-C) の化学療法と併用し、DNR+Ara-C+GO (DAG 療法) と IDR+Ara-C+GO (IAG 療法) 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。

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月から次期プロトコール開始までとした。

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 $t(8;21)(q22;q22)$ 、 $inv(16)(p13.1;q22)$ 、 $t(16;16)(p13.1;q22)$ 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 $t(8;21)(q22;q22)$ 、 $inv(16)(p13.1;q22)$ / $t(16;16)(p13.1;q22)$ 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)

1) APL204 試験

APL204 試験では欧米での標準的な維持療法である all-trans レチノイン酸 (ATRA) 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80 の無作為比較第III相試験を実施している。primary endpoint は血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする無再発生存率である。寛解導入療法に関しては、初診時白血球数および APL 細胞数により4群に層別化した寛解導入療法を行う。地固め療法ではアントラサイクリンと Ara-C のみによる治療を3コース行う。維持療法では、地固め療法終了時の PML/RAR α に関する RQ-PCR による微小残存病変測定で 10^2 コピー/ μ g RNA 未満の症例を対象に、ATRA 療法と Am80 療法による無作為比較試験を行う。予定症例数は300例、予定登録期間は2004年5月から2011年3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の特徴である。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)

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 2011 年 3 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 2013 年 3 月。

3) CML210R 試験

治療抵抗性 CML に対し、BCR-ABL 遺伝子変異解析スクリーニングに基づいた第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬 2 剤 (ニロチニブ、ダサチニブ) によるランダム化第 II 相試験である。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2011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2011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ビン（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）

各プロトコールはJALSGプロトコー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研究分担者として加え、すべてのプ

ロトコー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208名/113施設と232名/123施設)および班会議の一環として日韓合同シンポジウム(出席者111名/66施設)を開催した。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141名/90施設)開催した(資料1,2,3,4)。

2. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコール(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, ゲムツズマブ・オゾガマイシン(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。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。

AML-CS-07研究では、2011年2月までに2650例が登録され予定症例数を超えた。初期に登録された1500例に対する中間的な解析では、年齢中央値は63歳、日常診療における生存率は2年で37%、予後因子は年齢と染色体異常が主であった。

AML209試験は現在236例の登録がある。その基礎研究として、新たに同定されたIDH1/2遺伝子変異の急性骨髄性白血病(AML)における臨床的意義の検討を行った。単一細胞レベルでの解析では、IDH、NPM1遺伝子変異陽性かつFLT3遺伝子正常細胞がCD34陽性AML細胞分画に存在することが明らかとなり、IDHやNPM1遺伝子変異はFLT3遺伝子変異に先駆けて変異し、他の遺伝子変異を引き起こす可能性が示唆された。また、IDH遺伝子変異はClass 1, Class 2遺伝子のいずれとも重複していることから、増殖促進や分化阻害とは異なる機構でAMLの発症・進展に関与していることが示唆された。

3. 急性前骨髄球性白血病(APL)治療プロトコール(AML204試験)

AML204試験では、2010年12月までに349例が登録され、年齢中央値は48歳、A群219例、B群55例、C群75例であった。維持療法はATRA群111例、Am80群123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の中止例は9例(2.6%)であり、また有害事象による死亡例は14例(4.0%)である。維持療法での特記すべき有害事象はなく、2010年12月で登録を終了した。

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

Ph陰性ALLに対し、25歳未満を対象としたALL202-U試験は2009年10月143例で登録を

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 2011 年 1 月 359 例で登録を終了した。

5. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコール (CML207、CML-DR1、CML210R 試験)

CML207 試験は、2007 年 4 月から 2011 年 2 月までに 244 例が登録され、目標症例数に到達した。

CML 間歇投与 DR-1 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 4 例中 2 例に分子学的再発が認められたが、2 例は分子寛解を維持している。CML210R 試験では現在 5 例が登録された。

CML202 試験については 7 年の長期成績の解析を行った。累積有効率は完全細胞遺伝学的効果 98%、分子遺伝学的効果 87% が得られ、予測 7 年生存率 93% は欧米の大規模試験を上回る成績であった。生存率は予後リスクまたは 12 ヶ月、18 ヶ月の治療反応性に有意に相関した。本研究では 40% の症例で投与量の減量が行われた。実際の投与量別の有効性およびイマチニブ血中濃度の検討では、400mg と 300mg 群で分子遺伝学的効果 (MMR) 率、全生存率に差はなく血中濃度も有意差はなかった。しかし無イベント生存率は 300mg 群でやや劣り、300mg 未満ではいずれも有意に劣った。300mg に減量された症例は体表面積が小さく、高齢者、女性が有意に多かった。イマチニブは 400mg が標準とされるが、体格の小さい高齢者ではイマチニブに不耐容の場合は 300mg でも許容されると考えられた。しかし 300mg 未満では不十分であることが確認された。

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

これまでに MDS206 コホート試験では 109 例、MDS206G 試験では 27 例が登録された。17 例

の中間解析では、年齢中央値 55 歳、RAEB-II 10 例、MDS/AML 7 例であった。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ール (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 プロトコールは高齢者急性骨髄性白血病に対する GO 併用化学療法で 2009 年 2 月から登録を開始し、現在第 I 相部分に 5 例登録された。一方米国 SWOG の S0106 試験の結果により、米国では本剤の承認が製造・販売会社により自主的に取下げられた。しかし、GO 低用量を用いた場合の安全性や再発・難治例に対する有用性などは未だに不明であると考え本研究を継続することとしたが、SWOG 試験では GO 6mg/m² で致死毒性が有意に多かったことを考慮し、レベル 2(3mg/m²)までで終了とした。

9. データセンターとデータ・マネージメント

電子メールを用いた CRF 記入並びに訂正依頼は ALL202 および APL204、CS-07 プロトコールを対象に実施した。ALL202-O 試験、APL204 試験では、それぞれ予定症例数に達する時期を想定し、登録数 359 例、353 例で登録終了とした。いずれも予定症例数を超過しているが、これは、登録後治療反応性によって割付を受ける試験構造で、かつ割付症例によって登録数が設定されていたため予定より多い症例が必要となった。試験途中で登録例から実際に割り付けられ

る症例の割合計算など確実な試験の実施に貢献できたと考える。登録例に対してはセントラルモニタリングを実施し、疑問点、不明な点があるデータについてはデータセンターのコメントを添付して施設へ連絡の上、インターネットによるデータの追加・確認・訂正を行った。施設よりの回答が不十分な場合にはさらにFAXにて回答依頼を送付するよう、モニタリング方法を改善した。これによって一定の回答率向上が得られている。しかし、未だに100%の回答は得られておらず、今後も重要な課題である。前向き症例登録試験であるCS-07研究登録例についても同様に記入されたデータの疑問点を指摘し、データの確認や訂正を施設に依頼する形でデータモニタリングが実施されている。主に現在進行中のJALSG試験について、試験概要、症例登録状況、上記のモニタリング内容、急送・通常有害事象報告をモニタリングレポートとしてプロトコール毎に年に2回作成し、試験委員長へ配布した。

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た。

10. 多施設共同研究の効果・安全性の評価

進行中の ALL202、APL204、AML206-IDR-Phase I、AML206-DNR-Phase I、CML202-LyBC、CML207、MDS206、GML206、APL205R、CMLDR1、JALSG-CS-07、Ph+ALL208IMA ならびに新たに開始されたAML209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、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3の3例が終了した時点で、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。現在プロトコールを作成段階の APL211 につき、研究実施者以外の第三者としての客観的立場より、その治療研究が患者さんにとって意義のあるものか、同時に安全に施行できるかを評価し、プロトコール案の一部改善を指導した。

11. 質の高い臨床研究の実施を目指しての研究者間の相互施設監査の実施

平成22年度は計7回、8施設の監査を行った。順に国立国際医療センター、国立病院機構南岡山医療センター、静岡がんセンター、佐世保市立総合病院、千葉大学、千葉市立青葉病院、藤田保健衛生大学、府中病院（和泉市）である。

D. 考察

本研究では、種々の生物学特性による不均一な疾患群である難治性白血病を対象として、分子基盤に基づく疾患の層別化を行い、分子標的薬の導入により新たな標準的治療法の確立を目的としている。この6年間に白血病治療成績の向上を求めて、疾患別の各種の臨床試験を実施し、標準治療の確立のために着実にエビデンスを蓄積してきた。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。米国 SWOG の S0106 試験では、未治療 AML を対象に初回寛解導入療法でダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法 (DA 療法) への GO 6mg/m² の併用効果、及び、大量シタラビン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果が検討され、2009年12月に研究結果が発表された。その結果、寛解導入期の致死性有害事象の発現率はGO併用群で有意に高く、米国では本剤の承認が製造・販売会社により自主的に取下げられた。しかし病型によっては有意に生存率の改善がみられ、本邦では治療抵抗性 AML に対する単剤投与の認可は継続されている。今後はGO使用の利益が期待できる対に対する活用を検討する必要がある。

急性骨髄性白血病の分子基盤に基づく層別化治療法の開発にあつたては、多数例かつ網羅的な遺伝子変異解析が必要である。現在 JALSG では1500例の成人AMLを対象とした網羅的遺伝子変異解析研究 (AML209-GS試験) を実施中である。これまでに236例の症例登録が行われ、AML細胞のDNA、RNA収集が順調に進められている。急性骨髄性白血病に対する付随研究では、IDH遺伝子変異はNPM1、FLT3遺伝子変異を中心とする複数の遺伝子変異と重複し、新たなタイプの遺伝子変異の可能性があり、IDH遺伝子変異はAMLの発症において比較的早期に獲得される遺伝子異常であることが示唆された。

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。現在登録は終了しており中間解析を予定している。また次期プロトコールを策定中である。

急性リンパ性白血病については、前 ALL97 試験の長期解析結果は、CR率はPh陰性例81%、Ph陽性例56%であり、JALSG ALL93試験 (Ph陰性例83%、Ph陽性例51%) とほぼ同等であった。Ph陽性例のCR率は、先に解析された Ph+ALL202試験の成績 (CR率97%) に遠く及ばず、Ph陽性例にはイマチニブの使用が不可欠であることが再確認された。ALL97試験の寛解後療法には、MTX中等量やDOXを使用した。ALL93、CALGB8811、CALGB9111および最近のMRC UK ALLXII/ECOG2993試験の長期生存率とほぼ同等であり、このような寛解後療法はPh陰性ALLの治療成績の向上には寄与しない可能性が高い。Ph陰性ALLに対する次期臨床試験では、T-ALLおよびB-ALL に対しては、一週間のPSL先行投与を行い、T-ALLには、新規抗腫瘍剤であるネララビンを加え、B-ALLではL-ASPやMTXを十分に使用する治療法を計画中である。また、Ph陽性ALLに対しては、ダサチニブを加える新しい治療を検討中である。ALL202試験は、現在登録をすべて終了しており中間解析を予定している。

慢性骨髄性白血病においては、分子標的薬イマチニブを用いたCML202試験では、481例の7年の長期解析において全体で欧米の大規模試験と同等以上の成績が示された。また標準とされる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く欧米人の400mg群に比しイマチニブ血中濃度は平均値および分布ともに上回った。イマチニブ血中濃度は個体差が大きいとされるが、体表面積、年齢と弱い相関があり体格の小さな高齢の日本人では300mgでも十分な血中濃度が得られると考えられた。従って、こうした症例ではイマチニブ不耐容の場合は300mgの減量も許容されると思われる。一方、

CML207試験では、より高い有効性を求めて積極的な増量の有用性の検証のため第Ⅲ相試験を行い登録を終了した。さらに第2世代のABLチロシンキナーゼ阻害薬が認可され、これらの薬剤はイマチニブ耐性例にも有効であることから、イマチニブに対し効果不十分な場合、イマチニブ増量あるいは新規薬剤への変更をどのような基準で行うかが今後の課題となる。第2世代薬剤においても長期のコンプライアンス維持は効果を得るのに不可欠であり、さらにABL遺伝子の変異部位により感受性に差があることから、イマチニブ耐性例、不耐容例に対してはその特性に応じた治療薬の選択の検討のためランダム化第Ⅱ相試験を開始した。

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。SWOG S0106試験ではGO 6mg/m²が使用され、GO併用群で有意に致死毒性が高いことが示された。本研究のGO用量はこれより少ないが、研究計画当初のレベル3 (GO 5mg/m²) はSWOG試験に近い用量であり、レベル3の施行を見合わせるべきと判断した。GO 3mg/m²併用の効果は期待される一方で、安全性に関する結論は出ていない。したがって、レベル2 (GO 3mg/m²) までで試験を終了する事とした。

データセンターの運営上の問題点としては、効率の良いモニタリングが上げられる。メールによるデータ入力依頼よりもFAXを用いたデータ入力依頼に対する反応が良好であり、忙しい臨床医に対する配慮を行うことも必要である。一方で新規加入施設の症例登録が少ない点も問題としてあげられた。臨床試験における患者登録は容易ではなく、容易ではないという共通認識を研究グループとしてまず共有することが重要である。患者登録には王道はないが、数多くの臨床試験を実施する研究グループであるほど、ノウハウの蓄積とそれを次の臨床試験に生かしていく体制づくりが重要である。そこで新規参加施設や世代交代した運営委員に対する新人教育を行う必要があると考えられ、

臨床試験とJALSGの歴史、臨床試験の用語、登録症例の取り扱い、入力の重要性などについて研修会を行うことを計画している。

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。

現在、登録症例における白血病検体の収集をすすめており、ゲノムワイド関連解析研究を準備している。現在はマイクロアレイによる解析が主に行われているが、今後は全ゲノムシーケンスから得られる情報により新たな展開が予想される。これらに基づいてゲノム、エピゲノムを標的とした治療薬の開発とともに、その臨床応用、至適投与法の検討が必要とされる。さらに白血病幹細胞を標的とした治療法の開発、微小残存病変に対する分子学的、免疫学的アプローチを含む寛解後療法、維持療法の最適化など今後解明すべき課題はきわめて多い。

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・治療抵抗性急性骨髄性白血病に対し、IDR+Ara-C および DNR+Ara-C の併用化学療法に GO は安全に加えることができ、臨床第Ⅱ相試験の GO 併用推奨治療は、IDR 12mg/m² (第1-3日)+Ara-C+GO 5 mg/m² (第4日)およびDNR 50 mg/m² (第1-5日)+Ara-C+GO 3mg/m² (第6日)である。

未治療急性骨髄性白血病に対しては、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)において、これまでに236例の登録があり、順調に症例登録

が行われている。

- 急性前骨髄球性白血病に対し、維持療法において新規レチノイド化合物である Am80 と ATRA との比較第Ⅲ相研究 APL204 は 2010 年 12 月 28 日 349 例で症例登録を終了した。現在維持療法では ATRA 群 111 例、Am80 群 123 例が割付され治療進行中である。全登録症例の維持療法終了は 2013 年 6 月頃であり、最終解析を行う予定である。
- 急性リンパ性白血病について、前 ALL97 試験の解析結果は従来の治療成績を凌駕できず、標準的治療確立のためには Ph 陰性 ALL には小児 protocol を参考にした治療の検討が必要と考えられた。
- 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 400mg 未満の症例が多く存在し、日本人の 300mg 投与症例でも 400mg と同等の成績である事が示された。一方、CML207 試験では初期耐性の克服を目的とした早期増量の試験を実施し登録を終了した。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。またイマチニブ耐性症例に対しては第 2 世代チロシ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 を実施中である。
- 骨髄異形成症候群では大規模臨床コホート研究と、化学療法に G-CSF プライミングを用いた第Ⅱ相試験が終了し、最終解析を行う予定である。
- 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。この試験の結果から FLAGM療法が再発及び難治性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。

- 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。
- データ・センターでは JALSG-ALL202、APL204、CS-07 試験症例に対するデータマネージメントを実施し、CS-07 試験事務局を担当した。ALL97 においては論文作成のための統計解析を、APL97 においては付随研究のための補助を行った。またデータ管理プログラムを作成し、JALSG データセンターの管理・運営を行った。今年度は AML209 と CML210R の web 登録プログラムの作成を行った。Electric data capture 方式によるデータ収集を行い、CML207 のモニタリングとデータマネージメントを担当した。AML201 についてデータ解析を行い Blood 誌に 2 編の論文として掲載された。CML202 についてもデータ解析を行った。
- 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。
- 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を既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。

F. 健康危険情報

1. 急性骨髄性白血病 AML206 試験

全体で 19 人の再発・治療抵抗性 AML が登録され、全例が CD33 陽性 AML であり、9 人が