

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、本臨床第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)、臨床II相試験の寛解率は29/41(70.7%)と70%を超えておりI相試験の成績より良好であった。初回再発例は31例でその寛解率81%、寛解導入療法不応例は6例と少数ではあるが寛解率は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19例(79%)で寛解が得られた。有害事象(grade2-4)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。また、移植早期に死亡した症例は無かった。21症例で治療前に白血病細胞内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. 考察

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例でも早期死亡は1例のみで、本治療法は安全で有効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、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認められなかった。

#### 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。更に、FLAGM療法後であっても造血幹細胞移植が安全に施行出来た。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. The state-of-the-art chemotherapy for AML. *Rinsho Ketsueki*. 2010;51:1328-37

Miyawaki S, Hatsumi N, Tamaki T, et al. Prognostic potential of detection of WT1 mRNA level in peripheral blood in adult acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:1855-61.

KJinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Miyawaki S, et al. Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. *Int J Hematol*. 2010;92:490-502.

Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-m3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:401-11

Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, et al. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica.* 2010;95:1857-64.

Hoshino T, Tahara K, Miyawaki K, Hatsumi N, Takada S, Miyawaki S, Sakura T. et al. Clinical profiles of 7 patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with dasatinib. *Rinsho Ketsueki.* 2010;51:181-8.

Hoshino T, Sakura T, Miyawaki K, Hatsumi N, Takada S, Maruya E, Saji H, Miyawaki S. et al. Successful engraftment of a second transplant from unrelated cord blood identifying acceptable HLA Ag mismatches as treatment for primary graft failure possibly mediated by anti-HLA Abs after 'mega-dose' haploidentical PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1665-7

Suzuki R, Ohtake S, Takeuchi J, Nagai M, Kodera Y, Hamaguchi M, Miyawaki S. et al. The clinical characteristics of CD7+ CD56+ acute myeloid

leukemias other than M0. *Int J Hematol.* 2010;91:303-9.

Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study. *Int J Hematol.* 2010;91:284-92.

Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. *Int J Hematol.* 2010;91:276-83.

宮脇修一 急性骨髄性白血病の層別化治療  
*Bio Clinica* 2010; 25:30-35.

学会発表

2010年9月 第72回日本血液学会総会

宮脇修一. 教育講演：急性骨髄性白血病に対する化学療法 — 現在の到達点.

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

急性骨髄性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 薄井 紀子 東京慈恵会医科大学内科学(血液・腫瘍) 准教授

研究要旨

再発・治療抵抗性 AML の治療成績を向上させるために、AML 細胞に表出される CD33 分子を標的とする抗体薬と既存の化学療法との併用の安全性を検討した。欧米の治療成績と同様に、抗体薬併用化学療法は、再発・治療抵抗性 AML 患者に安全に施行でき、高い有効性が得られる可能性が示唆された。

A. 研究目的

再発・治療抵抗性の急性骨髄性白血病(AML)に対する有効で安全な治療法を開発し、成人 AML に対する治療成績を向上させることを目的とする。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

新規抗白血病薬 gemuzutumab ozogamicin(GO)は、CD33 を表出する AML 細胞を標的とする治療薬であり、AML の治療に常用される anthracycline (daunorubicin, idarubicin) と cytarabine(Ara-C)の化学療法に併用し、idarubicin (IDR)+Ara-C +GO[IAG] と daunorubicin(DNR)+Ara-C+GO[DAG]の 2 種類の治療法に対して、多施設共同臨床試験を行った。臨床第 I 相試験(Phase I trial)では、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))として、治療法の安全性と第 II 相試験への推奨投与法の検討を行った。いずれの治療法も Ara-C は 100mg/m<sup>2</sup> 7 日間持続点滴投与が施行され、IAG では、IDR は第 1

日目から 3 日間点滴投与で 10 mg/m<sup>2</sup> から 12mg/m<sup>2</sup> までの増量と GO を第 4 日に 3 mg/m<sup>2</sup> から 5 mg/m<sup>2</sup> までの増量のレベル 1 から 3 の 3 つの併用療法を検討した。DAG では、DNR 50 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目から 3 日、4 日、5 日目に投与日数を増加し、GO 3 mg/m<sup>2</sup> から 5 mg/m<sup>2</sup> を最後の DNR 投与の翌日(第 4、5、6 日目)に投与するレベル 1 から 4 の 4 つのレベルの併用療法を検討することとした。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は、JALSG プロトコール委員会にて厳正に評価され承認されたプロトコールを用いて、ヘルシンキ宣言およびわが国厚生労働省臨床研究倫理指針に従って施行された。倫理的・科学的観点から、本試験において有効性、安全性の情報を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置した。

C. 研究結果

全体で 19 人の再発・治療抵抗性 AML が登録された。全例が CD33 陽性 AML であり、9 人が IAG で、10 人が DAG で治療された。IAG では、予想通りに Grade 3/4 の骨髄抑制が頻度高く認められ、IDR 12mg/m<sup>2</sup> (第 1-3 日)+Ara-C+GO 5 mg/m<sup>2</sup> (第 4 日)のレベル 3 では、3 人中 3 人に DLT が発現した。DAG では、

Grade 3/4 の骨髄抑制は認められたが、DNR 50 mg/m<sup>2</sup> (第1-5日)+Ara-C+GO 3mg/m<sup>2</sup> (第6日)のレベル3では、DLTを認めなかった。しかし、GO 5 mg/m<sup>2</sup> の併用はIAGの結果より毒性が強いと判断されたため、効果安全性評価委員会の指示を受けてレベル4は施行しなかった。

DAGで治療された1人が、治療効果を認めずAMLの進行で30日以内に死亡したが、IAGおよびDAGでは、致死的な肝機能障害やveno-occlusive disease(VOD)は認められなかった。

完全寛解(CR)は19人中9人に得られ、血小板の回復が10万/ $\mu$ L以下のCRpは1人に認められたため、奏効率は52.6%となった。

#### D. 考察

AML細胞が有する分子を標的とする治療薬は、従来の化学療法では得られない特異的あるいは選択的な殺細胞効果が期待できる。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%-90%のAML細胞で認められ、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の単独投与は、3割以下のCR率しか得られないが、欧米の研究から、AMLに用いられる既存の抗白血病薬

との併用療法で再発・治療抵抗性AMLに対して5割-7割のCRが得られる。わが国では、GO単独療法のみ保険診療が可能であるが、本研究から欧米と同様にGO併用療法は施行可能であり、有効性も高い可能性が示唆された。

#### E. 結論

再発・治療抵抗性AML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出来る。臨床第II相試験のGO併用推奨治療は、IDR 12mg/m<sup>2</sup> (第1-3日)+Ara-C+GO 5 mg/m<sup>2</sup> (第4日)およびDNR 50 mg/m<sup>2</sup> (第1-5日)+Ara-C+GO 3mg/m<sup>2</sup> (第6日)である。

#### 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

Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult AML -JALSG-AML206 study (論文投稿中)

##### 2. 学会発表

Phase I/II study of gemtuzumab ozogamicin in combination chemotherapy for CD33+ refractory or relapsed AML: JALSG-AML206

第9回日本臨床腫瘍学会 2010年3月

## 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

急性リンパ性白血病の標準療法を確立する目的で、寛解導入療法に DNR を導入し、寛解後療法には、MTX 中等量や DOX を使用した ALL97 試験を 1997 年から 2001 年 12 月まで行い最長 8.6 年（中央値 5.8 年）の追跡後の結果を解析した。432 例が登録され、適格症例は 404 例で年齢中央値は 38 歳であった。CR 率は Ph 陰性例 81%、Ph 陽性例 56%で、5 年 OS はそれぞれ 39%と 15%であった。この成績は、ALL93、CALGB8811、CALGB9111 および MRCUKALLXII/ECOG2993 試験とほぼ同等であった。2002 年から行われた ALL202 試験のうち、Ph 陽性例に対する Ph+ALL202 試験はすでに解析が終了し、ALL202-U 試験は 2009 年、ALL202-O 試験は、2011 年 1 月で登録を終了した。2008 年 8 月からの Ph+ALL208 IMA 試験は、2010 年 12 月までに 69 例が登録され、目標症例数に到達し登録を終了した。

### 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。

JALSGでは、1997年から未治療の成人ALLに対しALL97試験を行い、2002年からはALL202試験を行った。ALL97試験は2001年12月まで登録が行われ、最長8.6年（中央値5.8年）の追跡後、治療成績と予後因子を解析し、本邦での成人ALLに対する標準治療法として適切かどうかを検証する。ALL202試験は、対象を Philadelphia染色体（Ph）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）に分けた。ALL202-U試験では、若年・思春期成人の症例において、小児ALLのdose intensityを上げたプロトコールがどのように治療成績に寄与するかを検証する。ALL202-O試験では、寛解後療法として大量Ara-Cと大量 MTX療法を導入することによる寛解維持効果の意義を明らかにする。

Ph+ALL202試験はすでに終了し、その結果は昨年度に報告した。2008年8月からPh+ALL208 IMA 試験を行った。この試験はPh陽性ALLに対し、imatinib 併用多剤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。

### B. 研究方法

#### 1. ALL97 試験

対象は未治療の成人 ALL（FAB 分類の L3 以外）で、年齢は 15 歳以上 65 歳未満であった。寛解導入は、シクロホスファミド(CPM)、ダウノルビシン(DNR)、ビンクリスチン(VCR)、プレドニゾン(PSL)の 4 剤で開始し、day 9 から L-アスパラギナーゼ (L-ASP) を加える治療とし、寛解後療法は中等量 (500mg/m<sup>2</sup>) メソトレキサート (MTX) およびドキシソルビシン (DOX) 持続投与を含む 8 コースとした。各コースは好中球 1,500/ $\mu$ l 以上、血小板 10 万/ $\mu$ l 以上もしくは骨髄で正常細胞が十分回復した日より行うこととしたが、好中球減少には G-CSF を用

い、各治療コースの間隔が2から3週で行えるように配慮した。維持療法は、6MPの内服に週1回のMTXと4週に1回のVCRとし、寛解導入開始日から満2年の日まで行った。

Phまたはt(4;11)陽性症例は初回寛解時の移植を推奨した。

## 2. ALL202-U 試験

15歳以上25歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例を対象とした。JACLS (小児白血病研究会)との共通プロトコールで治療するが、一週間のPSL先行投与 (day 1のMTX髄注も含む)の反応性による層別化治療は行わず、1アームでの治療とした。寛解後療法では大量 ( $3\text{g}/\text{m}^2$ ) MTXとL-ASPの頻回投与を行い、中枢神経系 (CNS)への治療は、初診時CNS病変が陽性であれば12Gyの頭蓋放射線照射を行い、陰性の場合には化学療法剤の髄注を第64週まで行った。

## 3. ALL202-O 試験

25歳以上65歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例を対象とした。寛解導入療法では、ALL97試験よりDNRを増量し、寛解後療法で大量 ( $3\text{g}/\text{m}^2$ ) MTXと中等量 ( $500\text{mg}/\text{m}^2$ ) MTXの無作為割付を行った。

## 4. Ph+ALL208 IMA 試験

対象は未治療の成人Ph陽性ALLで、年齢は15歳以上65歳未満であった。imatinib 併用寛解導入療法はPh+ALL202試験とほぼ同じであるが、imatinibの投与期間を63日間から42日間に短縮して寛解後療法をより早期に開始した。寛解後療法ではPh+ALL202試験の寛解後療法コース (1) (C1)にimatinibを加えるとともに、imatinib単独療法であった寛解後療法コース (2) (C2)にCPM, DNR, VCR, PSLからなる化学療法を併用した。

55歳以下で、かつHLA一致ドナーがいる場合は、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した。移植幹細胞は原則としてHLA一致同胞ドナー、HLA一致 (DRB1 mismatchを含む)非血縁ドナーから得た。臍帯造血幹細胞移植は上

記ドナーが見出せない場合に限り可能とした。

(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た。

## C. 研究結果

### 1. ALL97 試験

1997年5月から2001年12月までに432例が登録され、適格症例は404例であった。年齢中央値は38歳で、完全寛解 (CR)率は74%であった。5年全生存 (OS)率は32% (95%CI 27-37%)、OS中央値は23.8月であった。寛解例298例の5年無病無再発生存 (DFS)率は33% (95%CI 27-38%)、DFS中央値は18.8月であった。Ph陽性ないしBCR/ABLキメラ遺伝子陽性症例 (Ph陽性群)116例のCR率、5年OSはそれぞれ56%と15%であった。Ph陽性群のうち第一寛解期に同種造血幹細胞移植を受けた22例の5年OSは47%であった。Ph陰性群256例のCR率、5年OSはそれぞれ81%と39%であり、第一寛解期に同種造血幹細胞移植を受けた60例の5年OSは63%であった。Ph陰性群でのOSに関する予後因子は年齢、染色体異常、PSであり、DFSには白血球数が挙げられた。

### 2. ALL202-U 試験

2009年10月までに143例が登録され、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中であるが、Grade 5の有害事象は試験を中止する頻度 (二項分布に基づく95%信頼区間の下限が10%を越える)には達していない。

### 3. ALL202-O 試験

2011年1月までに359例が登録され、寛解後療法での大量MTXと中等量MTXとの無作為割付目標症例数を越したため、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

### 4. Ph+ALL208 IMA 試験

2010年12月までに69例が登録され、目標症例数に到達し登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

#### D. 考察

ALL97 試験の 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 imatinib 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 を使用したが、ALL93、CALGB8811、CALGB9111 および最近の MRCUKALLXII/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。

一方、若年成人では、小児プロトコールの成績が成人より優れていることが報告され、その理由として、ステロイド、VCR、L-ASP などの薬剤量が多いことが指摘された。2009 年になって、小児プロトコールに似た治療法を 60 歳までの成人 Ph 陰性 ALL に行った成績が発表され、寛解率は 89%以上で長期生存率も 50%を超える。

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ピンを加え、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、dasatinib を加える新しい治療を検討中である。

#### E. 結論

ALL97 試験の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 を参考にした治療を検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

#### 1 論文発表

1. Kobayashi Y, Hatta Y, Takeuchi J, et al. Successful post-remission therapy with a combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in an elderly Japanese patient newly diagnosed with acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol* 2010 91(1):152-153
2. Ohtake S, Miyawaki S, Takeuchi J, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. *Int J Hematol* 2010 ; 91(2) : 276-283.
3. Suzuki R, Ohtake S, Takeuchi J, et al. The clinical characteristic of CD7(+) CD56(+) acute myeloid leukemias other than M0. *Int J Hematol* 2010;91(2):303-309
4. Nakagawa Y, Miura K, Takeuchi J, et al. A case of treatment-related myelodysplastic syndrome spontaneously resolved by drug discontinuance. *Int J Hematol* 2010;91(3):530-533.
5. Iriyama N, Horikoshi A, Takeuchi J, et al. Localized, splenic, diffuse large B-cell lymphoma presenting with hypersplenism: risk and benefit of splenectomy. *Intern Med.* 2010;49(11):1027-30.
6. Nagai T, Takeuchi J, Usui N et al. Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan. *Int J Hematol.* 2010 92:111-117.
7. Ueda K, Miura K, Takeuchi J, et al. A case of aggressive myeloma recognized shortly after the remission following high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2010 Oct;92(3):531-4.
8. Jinnai I, Sakura T, Takeuchi J, et al. Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of

adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. *Int J Hematol.* 2010 Oct;92(3):490-502.

## 2 学会発表

1. Hatta Y, Horikoshi A, Takeuchi J, et al. Obesity is a poor prognostic factor in acute promyelocytic leukemia (APL). The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology. Orlando Dec 2010 #1039
2. Miura K, Takei K, Takeuchi J, et al. An effective salvage treatment using rituximab, ifosfamide, etoposide, cytarabine, and dexamethasone (R-IVAD) for patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology. Orlando Dec 2010 #1759
3. Nakaseko C, Ohnishi K, Jin Takeuchi J, et al. Sustained superior long-term outcomes of imatinib therapy in Japanese patients with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Sub-analysis according to the mean daily dose of imatinib and the plasma trough levels in JALSG CML202 study after 66 months follow-up. The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology. Orlando Dec 2010 #3417
4. Kako S, Morita S, Takeuchi J, Y et al. A decision analysis of unrelated hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who lack an HLA-matched sibling. The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology. Orlando Dec 2010 #3527

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

高齢者白血病の標準的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

急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)の成人患者では、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臨床試験を行うことにより、新た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)の治療は、多剤併用化学療法によるものが一般的だが、約 40 年間に多くの試みがなされてきた。しかし、その治療成績は一部を除き向上しているとは言えない。これまでにない治療法の開発が期待される。そのような現況で、既存の多剤化学療法と分子標的治療薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)の併用治療に期待が寄せられた。成人 AML の中でも高齢者では、再発が多い、難治例が多いなどの問題があり、予後は若年者よりさらに不良である。高齢者の 5 年生存率は約 10~20%とされ、標準的治療法は存在しない。本研究では高齢者 AML の治療成績の向上を目的として、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 GO 併用化学療法の将来の臨床試験施行を目指す。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

(1) 研究方法

わが国の健康保険では GO 単独療法のみが適応であり、本邦における GO 併用化学療法的安全性は確立されていない。本研究

では、高齢者に対する安全性を第 I 相試験で評価する。高齢者 AML に対しては、enocitabine (BH-AC)と daunorubicin (DNR)の併用化学療法に関する研究が、本邦で行われた。わが国で最も多くの経験があり成績も蓄積されているこの方法を対照として、GO を併用し用量探索のための第 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/m<sup>2</sup> div day 1-8

DNR 30 mg/m<sup>2</sup> div day 1-3

GO 1.5~5 mg/m<sup>2</sup> div day 4

8 日間の 1 コースで評価する。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した（研究開始時）。

用量レベル 1 GO 1.5 mg/m<sup>2</sup>

用量レベル 2 GO 3 mg/m<sup>2</sup>

用量レベル 3 GO 5 mg/m<sup>2</sup>

（用量レベル 3 は後日プロトコール変更により削除：詳細後述）

1. 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  
2. 3名追加（計6名）で、DLT 1-2名なら  
次レベルに増量し、3名なら中止

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陽性で、既存の初回寛解導入療法によるCR後再発、もしくは初回治療にて治療抵抗性のAML (FABのM3を除く)
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%
10. 酸素非投与下でPaO<sub>2</sub>>65 mmHg またはSaO<sub>2</sub>>93%
11. 2ヵ月以上は生存が期待できる
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
2. 治療関連AML
3. 臨床診断で中枢神経浸潤がある
4. 自家および同種造血細胞移植後
5. 緑内障の既往がある
6. インスリン治療中の糖尿病を合併する
7. コントロール不良の高血圧を合併する
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
9. 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併

10. HBs抗原、HCV抗体、またはHIV陽性
11. 活動性感染症を合併する
12. 臨床的に肝硬変と診断されている
13. 活動性の重複癌を合併する
14. 精神病または精神症状を合併または、抗精神病薬を服用中

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。

(2) 倫理的事項

①患者の保護

本研究実施にあたっては、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

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

説明翌日以降に、患者の理解を確認した上で、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。

### ⑥2010年6月以降のプロトコール変更

GO 併用化学療法は、欧米では複数の大規模第 III 相比較試験が行われた。本研究立案以降、2009年12月に米国(SWOG S0106 試験)で行われた研究の成果が発表された。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ピンの併用療法(DA療法)への本剤(GO)  $6\text{mg}/\text{m}^2$  の併用効果、及び、大量シタラピ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た。寛解導入期に治療との関連性を否定できない致死的有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高いという

結果であった。この結果に基づき、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ることが決定した。これより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 S0106 研究で GO  $6\text{mg}/\text{m}^2$  で致死的毒性が有意に多かったということを考慮し、レベル 2( $3\text{mg}/\text{m}^2$ )までで終了とした。

## C. 研究結果

平成 19 年 12 月より患者登録を開始した。平成 22 年 3 月までに、レベル 1 で 3 名の症例が、6 月までにレベル 2 で 2 例の症例が登録された。前述のように 6 月 21 日の米国 FDA の発表を受けて、22 日より登録を一時中止し、前述の検討を行った後に 9 月 30 日に登録を再開した。

レベル 1 (3 例) では、好中球最低値  $0\sim 28/\mu\text{l}$ 、好中球  $500\mu\text{l}$  未満日数は  $12\sim 27$  日、血小板最低値は  $0.5\sim 1.8\times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板数  $5\times 10^4/\mu\text{l}$  未満日数は  $10\sim 14$  日であり、血小板輸血は  $50\sim 80$  単位、赤血球輸血は  $8\sim 16$  単位を必要とした。グレード 3 の感染症が 3 例全例に、左室収縮機能不全(グレード 2) が 1 例に、低酸素血症(グレード 2) が 1 例に、点滴関連毒性(グレード 1) が 1 例に認められた。DLT は 1 例もなかった。これらの結果を受け、レベル 2 へ移行した。レベル 2 (2 例) では、好中球最低値  $38\sim 66/\mu\text{l}$ 、好中球  $500\mu\text{l}$  未満日数は  $14\sim 19$  日、血小板最低値は  $1.3\sim 1.6\times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板数  $5\times 10^4/\mu\text{l}$  未満日数は  $21\sim 35$  日以上であり、血小板輸血は  $60\sim 110$  単位、赤血球輸血は  $4\sim 8$  単位を必要とした。グレード 3 の感染症が 1 例に、食欲不振(グレード 3) が 1 例に、点滴関連毒性(グレード 1) が 1 例にみられた。DLT に相当する毒性はみられなかった。

#### D. 考察

GO は抗 CD33 モノクローナル抗体と殺細胞効果のあるカリケアマイシン (calicheamicin) を結合させた薬物で、AML に対する効果が期待される。一方で、骨髄抑制、点滴関連事象、静脈閉塞性肝疾患、肺障害などの有害事象が報告されている。高齢者 AML では通常の化学療法を行っても、生存率などの治療成績は悪く、新たな治療の開発が期待される。今後の研究の進展が望まれる一方で、毒性の評価も必要である。

本研究では、再寛解導入療法として BH-AC (200 mg/m<sup>2</sup>, DIV, days 1-8) + DNR (30 mg/m<sup>2</sup>, IV, days 1-3) に GO の併用療法を行い、GO の用量で複数のレベルを設けた。これまで海外では、GO 併用化学療法の研究が複数行われている。DeAngelo らは、62~78 歳の AML 新規 21 例で cytarabine (Ara-C) 100 mg/m<sup>2</sup> (days 1-7) + DNR 45 mg/m<sup>2</sup> (days 1-3) に GO 6 mg/m<sup>2</sup> (day 4) を、Kell らは、Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> x 2/day + DNR 50 mg/m<sup>2</sup> (days 1,3,5) + thioguanine 100 mg/m<sup>2</sup>/day (day 1-10) に GO 3 mg/m<sup>2</sup> (day 1) 併用を、Clavio らは 60~80 歳の新規 AML 46 例に fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> (day 1-3) + Ara-C 1 g/m<sup>2</sup> (day 1-3) + idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> (day 1-3) に GO 3 mg/m<sup>2</sup> (day 4) の併用を、Pirrota らは 65~77 歳の AML 新規例 10 例に fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> × 2 回/日 (day 1-3) + Ara-C 1 g/m<sup>2</sup> (day 1-3) + idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup>

(day 1-3) に GO 3 mg/m<sup>2</sup> (day 4) を併用した。

ここに挙げた報告はいずれも GO 3 mg/m<sup>2</sup> を化学療法と併用しているが、SWOG S0106 試験では GO 6 mg/m<sup>2</sup> が使用された。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 5 mg/m<sup>2</sup>) はこれに近い用量であり、GO 併用群で有意に毒性が高いことが示された現在では、レベル 3 の施行を見合わせるべきと判断した。GO 3 mg/m<sup>2</sup> 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 3 mg/m<sup>2</sup>) までで試験終了とプロトコールを変更した。

GO は本邦での抗悪性腫瘍薬との併用は認められておらず、この研究成果により再発・難治 AML の治療選択の幅が広がることが期待される。

#### E. 結論

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。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

#### 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。

## 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

#### 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 名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植病情報管理・生物統計学 講師

#### 研究要旨

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な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。

#### A. 研究目的

臨床試験の立案から、プロトコルを固定し、実際の登録が始まるまでには、年単位での時間がかかることが多い。臨床試験の計画チーム内で十分な議論の時間を要すること、定義や治療内容の詳細にわたるプロトコルを作り上げるまでの膨大な作業量に要する時間なども理由に挙げられる。しかし、より重要な要素として、試験デザインを含むプロトコル骨子（プロトコルコンセプト）が固定するまでに時間がかかることが多く、対象・介入内容・評価内容・および試験デザインの臨床試験骨子自体が二転三転することによって、より時間がかかることがしばしば見られる。

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。臨床試験計画チームに専門家が必要なだけでなく、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な知識をもつことが必要である。臨床家が特に理解しておくべき事柄に関して整理し、臨床家の観点から説明を行う方法を研究することを本研究の目的と

した。今年度は、臨床試験遂行において極めて重要である患者登録に試験データや観察研究データを用いた生存解析に注目した。

#### B. 研究方法

臨床試験に求められる要件として、clinical question が重要であること、および確実な答えを早く、必要最小の患者数で出す、ということが挙げられる。このために、スムーズな患者登録は極めて重要である。しかし、患者登録は決して容易ではない。多くの臨床試験では、試験計画時に予測した登録ペースをはるかに下回り、登録期間の延長を試験途中で行うということがしばしば行われる。本邦では、専門分野のセンター化は少なく、中規模施設が多数存在するという特徴があり、こういった背景からも他施設共同研究実施するにあたり、「そもそも、患者登録は容易ではない」という共通認識を研究グループ内で共有することが重要である。患者登録の観点から、どのように計画すべきか、試験途中でどのような検討をすべきかという事項に注目し、検討、解説を行った。

## C. 研究結果

### 1. 科学的かつ現実的な対象数の設定

科学的に妥当である対象数の決定のために、症例数の算定が試験計画の際になされ、その算定根拠とともに試験計画書に明記される。予定症例数は科学的に妥当であることはもちろんのこと、現実的である必要がある。対象となる患者数を試験開始前に推定することが重要となり、この折に疫学情報（これまでの臨床試験登録情報や観察研究、疾患・治療登録など）の果たす役割は大きい。臨床試験で評価したいと考える対象、”target population（ターゲット患者集団）”は試験ごとに大きく異なりえる。例えば年間予測患者数が1,000例ある対象をターゲットとする臨床試験を計画する場合と、年間予測患者数が50例である対象をターゲットとする場合において、可能な試験デザインが異なることは容易に理解できる。ターゲット患者集団に加え、「必要登録割合」を検討する必要がある。例えば年間予測患者数が1,000例ある対象をターゲットとする登録予定200例の臨床試験を実施する場合、ターゲット患者集団の中で20%の登録があれば、1年間で登録が終了できる。年間予測患者数が50例の場合では、登録割合が100%と見積もった場合に、登録期間4年間で終了できる予定となる。しかし、登録割合は、参加施設の理解、患者の不同意、厳格な適格基準・除外基準により不適格となる患者の存在などより、高くても約4割である。登録割合50%の試験を走らせようとする場合には、研究グループは参加施設数の最大化に多くのエネルギーを割く必要がある、また競合する臨床試験の存在がないことをよく確認する必要がある。

### 2. プロトコール作成時の注意点

プロトコール作成時には、効率的な患者

登録のために研究グループ内での議論の際に次の点に注意することが効果的である。

まず、対象を決定する患者適格・除外基準の設定の折には検討したい対象、これはすなわちエンドポイントに対して出来る限り均一な集団となるが、これに対してより効率的な患者登録のために出来る限り広い集団という相反することのバランスをとることを心がける。この検討では、どの集団を対象に加えることが効果的か、あるいはどの集団はエンドポイントの推定値に大きな影響を与えるために加えることが好ましくないかをあらかじめ疫学情報を用いて検討することが有用である。次に介入内容における検討では、参加予定施設の目で確認し、複雑すぎる、または参加困難になりえる点がないことの確認を実施することが有用である。最後に評価項目も参加予定施設の目で確認し、検査方法など参加困難になりえる点がないことの確認を行うことが有用である。

### 3. 臨床試験開始後の注意点

研究開始前まえに、principle investigator (PI)はじめ研究グループは多くのエネルギーを使っているが、試験開始後PIを中心として研究事務局担当者らの積極的な宣伝活動と熱意は患者登録に極めて重要であり、効果が期待できる。加えて、定期的な登録状況の分析と、必要な場合は柔軟にプロトコールを改訂していくことも効果的である。試験開始後の登録には、研究グループ全体としての活動性と施設支援体制、サイトである各研究参加施設での研究支援体制の構築も重要である。

### 4. 多数登録施設での工夫、研究支援体制の現状

JALSGの臨床試験（観察研究を含む）において多数登録施設上位3施設へのインタ

ビューを実施した。インタビューはシンプルな以下の2つの質問項目を用いた。

(1) JALSG 臨床試験への登録・CRF 入力に関して医師でない担当スタッフはいらっしゃいますか？いらっしゃる場合、こういった仕事の担当ですか？

(2) 登録推進に関して工夫されていらっしゃる点はこういったことでしょうか？

(1) 専属のスタッフがいる施設はなく、自助努力で入力補助者を雇用している施設が1施設のみであった。残りの2施設では医師全員で分担、あるいは責任医師が中心になり入力しているという現状であり、多数登録施設でさえあくまでも自助努力に頼っていることが明らかとなった。

(2) 登録推進に関する工夫においては、3施設全てで登録漏れを防ぐチェック体制を自助努力で構築していることが明らかとなった。カンファレンス時に、あるいは全ての入院・退院サマリーを責任医師がチェック、などの体制で確認ができていた。また、臨床試験の重要性に関して、スタッフ全員で共有し、若手教育も行っているなど臨床試験への理解が施設として共有されていた。

## 5. 海外の状況

患者登録が容易ではない、という状況は日本だけの問題ではない。米国の移植グループで大規模な Phase III 試験を実施した BMT-CTN では、患者登録が困難であることから、専属の登録コーディネーターを置き、試験開始時までに登録計画書を作成し、試験開始後定期的に見直すという体制を構築している。

## D. 考察

臨床試験における患者登録は容易ではない。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。各論で検討しなければいけないことも

多く、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。

## E. 結論

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、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。臨床試験においては、スムーズな患者登録が極めて重要な役割を果たす。しかしながら、患者登録に関しては、十分な文責や議論がなされていることは多くない。臨床試験における患者登録は容易ではない。容易ではないという共通認識を研究グループとして共有し、その対策を臨床試験計画時から練っていくことが重要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* in press.

Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic

stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011;25:259-65.

Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25:41-7.

Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi S, Mori T, Etoh T, Takami A, Yoshida T, Fukuda T, Hatanaka K, Kanamori H, Yujiri T, Atsuta Y, Sakamaki H, Suzuki R, Ogawa H. Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol*. 2010;92:351-9.

Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, Kurokawa M, Iida H, Ogawa H, Fukuda T, Ozawa Y, Kobayashi N, Kasai M, Mori T, Iwato K, Yoshida T, Onizuka M, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood*. 2010;116:4368-75.

Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, Kohsaki M, Azuma H, Tanaka

H, Ogawa A, Nakajima K, Kato S. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 2010;116:2839-46.

Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010;116:1369-76.

Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, Mori SI, Sakamaki H, Hidaka M, Ogawa H, Kodera Y, Kanda Y, Maruta A, Mori T, Yoshida F, Ichinohe T, Kasai M, Takatsuka Y, Kubo K, Sao H, Atsuta Y, Suzuki R, Yoshida T, Tsuchida M, Harada M. Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol*. 2010;91:855-64.

Yoshimi A, Suzuki R, Atsuta Y, Iida M, Lu DP, Tong W, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Lie AK, Liang R, Chan LL, Haipeng L, Tan PL, Hwang WY, Chiou TJ, Chen PM, Van Binh T, Minh NN, Min CK, Hwang TJ, Kodera Y. Hematopoietic SCT activity in Asia: a report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1682-91.

Imahashi N, Inamoto Y, Seto A, Watanabe K,

Nishiwaki S, Yanagisawa M, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Koderu Y, Miyamura K. Impact on relapse of corticosteroid therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Clin Transplant. 2010;24:772-7.

Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Kato K, Nagatoshi Y, Inoue M, Koike K, Kawase T, Ito M, Kurosawa H, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Hotta N, Watanabe A, Morishima Y, Kawa K, Shimada H. Outcome of 125 children with CML who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program (JMDP). Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:231-8

## 2. 学会発表

Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Shuichi Taniguchi, Hiroatsu Iida, Masanobu Kasai, Hiroyasu Ogawa, Satoshi Takahashi, Koji Kato, Keisei Kawa, Tokiko Nagamura, Yasuo Morishima, Hisashi Sakamaki, and Yoshihisa Koderu.

Risk and risk factors of secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult recipients.

BMT Tandem Meetings 2011, Oral Presentation Session K: Late Effects / Quality

of Life, February 21, 2011 (口演)

Yoshiko Atsuta, Seitaro Terakura, Masashi Sawa, Haruhiko Ohashi, Tomonori Kato, Satoshi Nishiwaki, Nobuhiko Imahashi, Takahiko Yasuda, Makoto Murata, Koichi Miyamura, Ritsuro Suzuki, Tomoki Naoe, Tatsuya Ito, and Yoshihisa Morishita, for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.

Optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method.

APBMT2010 Phuket, Thailand, Poster session 1-3-4, October 29, 2010 (口演)

Yoshiko Atsuta, Takahiko Yasuda, Yuichi Ishikawa, Seitaro Terakura, Yoshihiro Inamoto, Toshiya Yokozawa, Yukiyasu Ozawa, Kazutaka Ozeki, Ritsuro Suzuki, Nobuhiko Emi, and Tomoki Naoe. Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenia. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oral Session 30, Infection, September 24th, 2010

H. 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 22 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
<u>Ohtake S, Miyawaki S, Shinagawa K, Usui N, Miyazaki Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. et al.</u>	Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study.	Blood.	117	2358-65	2011
<u>Miyawaki S, Ohtake S, Shinagawa K, Usui N, Miyazaki Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. et al.</u>	A randomized comparison of four courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus three courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study.	Blood.	117	2366-72	2011
<u>Mizuta S, Usui N, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. et al.</u>	Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Leukemia.	25	41-7.	2011
<u>Ono T, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. et al.</u>	Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study.	Haematologica.	96	174-6	2011
<u>Ono T, Miyawaki S, Ohtake S, Naoe T, Ohno R, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group. et al.</u>	BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay.	Leuk Res.		[Epub ahead of print]	
<u>Yoshida M, Ohtake S, Ohnishi K, Miyawaki S, Ohno R, Naoe T. et al.</u>	Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group.	Int J Hematol.	93	66-73.	2011
<u>Kako S, Atsuta Y, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, et al.</u>	A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor.	Leukemia	25	259-65	2011

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terakura S, <u>Atsuta Y</u> , <u>Naoe T</u> , et al.	A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies.	Ann Oncol		in press.	
Sakamaki H, <u>Miyawaki S</u> , <u>Ohtake S</u> , <u>Miyazaki Y</u> , <u>Ohno R</u> . et al.	Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study.	Int J Hematol.	91	284-92.	2010
<u>Ohtake S</u> , <u>Miyawaki S</u> , <u>Miyazaki Y</u> , <u>Takeuchi J</u> , <u>Ohnishi K</u> , <u>Naoe T</u> , <u>Ohno R</u> . et al.	Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study.	Int J Hematol.	91	276-83.	2010
Jinnai I, <u>Usui N</u> , <u>Takeuchi J</u> , <u>Miyazaki Y</u> , <u>Miyawaki S</u> , <u>Ohnishi K</u> , <u>Naoe T</u> , <u>Ohno R</u> . et al.	Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study.	Int J Hematol.	92	490-502	2010
Morita Y, <u>Miyazaki Y</u> , <u>Ohnishi K</u> , <u>Naoe T</u> , <u>Ohno R</u> , et al.	Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group	Int J Hematol	91	97-103	2010
<u>Miyawaki S</u> , et al.	Prognostic potential of detection of WT1 mRNA level in peripheral blood in adult acute myeloid leukemia.	Leuk Lymphoma.	51	1855-61	2010
Kurosawa S, <u>Miyawaki S</u> , et al.	Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse.	Haematologica.	95	1857-64	2010
Ishikawa Y, <u>Ohnishi K</u> , <u>Naoe T</u> , et al.	Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study.	Cancer Sci.	101	2186-92	2010
Yamashita Y, <u>Miyazaki Y</u> , <u>Naoe T</u> , et al.	Array-based genomic resequencing of human leukemia.	Oncogene.	29	3723-31	2010