

201221046A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

成人難治性白血病における
バイオマーカーに基づく層別化治療法の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 直江 知樹

(名古屋大学大学院医学系研究科)

平成25年(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

(がん臨床研究事業)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

《目次》

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立	3
研究代表者 直江知樹	
III. 分担研究報告書	
1. 再発・難治性急性骨髄性白血病	9
薄井 紀子	
2. 急性前骨髄球性白血病に対する治癒を目指した層別化治療戦略の確立	11
大西 一功	
3. 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	15
竹内 仁	
4. AML 前向きコホートスタディ	18
臼杵 憲祐	
5. 施設監査・施設審査	25
小林 幸夫	
6. 骨髄異形成症候群の研究ならびにデータセンターの運営	30
宮崎 泰司	
7. 生物統計	35
熱田 由子	
8. 成人難治性白血病としての高齢者白血病に対する治療法の確立	37
伊藤 良和	
9. 第二世代 TKI による CML 治療	42
松村 到	
10. 成人急性リンパ性白血病症例を対象とした前向き臨床観察研究	46
今井 陽俊	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
V. 研究成果の刊行物・別刷	55

I. 研 究 組 織

【成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立】 平成24年度名簿

	氏 名	所 属 ・ 職 名
主任研究者	直江 知樹	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
分担研究者	薄井 紀子	東京慈恵会医科大学医学部 准教授
	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
	竹内 仁	日本大学医学部 教授
	臼杵 憲祐	東京医療保健大学（N T T東日本関東病院）臨床教授
	小林 幸夫	国立がん研究センター中央病院 外来医長
	宮崎 泰司	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
	熱田 由子	名古屋大学大学院医学系研究科 寄附講座講師
	伊藤 良和	東京医科大学内科学第一講座・准教授
	松村 到	近畿大学医学部 教授
	今井 陽俊	社会医療法人北楡会札幌北楡病院・内科部長

Ⅱ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究）
総括研究報告書

「成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立」
研究代表者 直江 知樹 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

研究要旨

本研究では、成人白血病に対して新たな分子診断による治療層別化を行い、化学療法、分子標的療法、同種造血幹細胞移植を含んだ新しい標準的治療法の確立を行うこと、ならびに白血病における包括的な前向き登録を実施し、我が国の白血病に関する診断と治療・アウトカムに関する実態を明らかにすることを目的とした。AMLに対する観察研究AML209試験では目的症例数1500例の2/3が既に登録された。また再発・難治AML に対する、抗CD33モノクローナル抗体薬-gemtuzumab ozogamicin(GO)と化学療法との併用療法の第I相試験について、GOの安全性と有効性を発表した。成人APLに対するAPL204試験については353例が既に登録され、現在追跡期間中であるが、成果の一部を発表した。成人未治療APLに対する次期プロトコル、ハイリスクMDSに対するアザシチジンによる臨床試験のプロトコル、初発慢性期のCMLに対するニロチニブとダサチニブのランダム化比較試験は、いずれも2012年より登録を開始した。ALL202の登録が2010年中に終了し、安全性や副作用に関してはその一部を発表した。BCR-ABL陽性成人急性リンパ性白血病(Ph+ALL)を対象としたimatinib併用化学療法による第II相臨床試験については69例の登録があり試験登録を終了した。次期ALL臨床試験を3つ計画した。参加施設に新たに発生する全AML、高リスクMDS症例を対象とした生存に関する観察研究(前向きコホートスタディー) JALSG-CS-07は3329例の登録を得て終了し、全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究(JALSG-CS-11)」を継続して実施中である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における所属

薄井紀子・東京慈恵会医科大学 准教授
大西一功・浜松医科大学附属病院 教授
竹内 仁・日本大学医学部 教授
臼杵憲祐・NTT東日本関東病院 部長
小林幸夫・国立がん研究センター 外来医長
宮崎泰司・長崎大学医歯薬学総合研究科 教授
熱田由子・名古屋大学大学院医学系研究科講師
伊藤良和・東京医科大学医学部 准教授
松村 到・近畿大学医学部 教授
今井陽俊・札幌北楡病院 内科部長

A. 研究目的

急性白血病においては生物学的に不均一であり、これまでの「白血病班」(大西班長)においては、急性白血病を層別化し、強度を強めた化学療法、チロシンキナーゼ阻害剤TKIの併用、HSCTなどを使い分けることで治療成績の向上を図ってきた。最近新たな分子異常も続々見いだされており、バイオマーカーに基づく分子層別と新たな分子標的治療薬(第二世代ABL チロシンキナーゼ阻害薬、DNAメチル化酵素阻害薬など)を用いた併用療法の開発も求められている。

本研究では、成人白血病に対して新たな分子診断による治療層別化を行い、化学療法、分子標的治療、同種造血幹細胞移植(HSCT)を含んだ新しい標準的治療法の確立を目的とする。また白血病における包括的な前向き登録も実施し、我が国の白血病に関する診断と治療・アウトカムに関する疫学研究を同時に行う。これらの実施に当たっては、高い症例集積能力を有するJALSG(日本成人白血病治療共同研究グループ)の全面的な協力を得る。

B. 研究方法

実施に当たっては、高い症例集積能力を有するJALSG(日本成人白血病治療共同研究グループ)の全面的な協力を得て下記の検討を行った。観察研究AML209-GS(UMIN-CTR:000003432)、第II相試験AML209-FLT3-SCT(UMIN-CTR:000003433)、第IV相試験CBF-AML209KIT(UMIN-CTR:000003434)の登録を継続・推進するとともに、新たに第II相試験APL212(UMIN-CTR:000008470)、APL212G(UMIN-CTR:000008471)、第III相試験CML212(UMIN-CTR:000007909)、MDS212(UMIN-CTR:000009633)を開始した。目標症例数に到達した第II相試験ALL202-U(UMIN-CTR:C0000064)、第III相試験ALL202-O(UMIN-CTR:C0000064)、第II相試験Ph-ALL208-IMA(UMIN-CTR

:000001226)、第Ⅲ相試験CML207(UMIN-CTR:00000823)は新規登録を終了し、臨床経過の観察と情報収集を継続するとともに、ALL202-Uについては解析を開始した。JALSG参加施設における全ての初診AMLとMDS、CMMLを登録し5年間追跡するコホート研究(CS-07)は目標症例数に到達したため、新規登録を終了し、経過観察を継続するとともに、新たなコホート研究CS-11(UMIN-CTR: 000008371)とALLを対象としたコホート研究ALL-CS-12(UMIN-CTR:000007653)を開始した。第Ⅲ相試験APL204(UMIN-CTR:C000000154)は臨床情報の固定化と解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたっては、厚生労働省による臨床研究、疫学研究、ゲノム研究などそれぞれ該当する倫理指針を順守した。臨床情報・検体の収集では連結可能匿名化により個人情報の保護に留意した。すべての臨床試験は研究実施計画書・同意説明書・同意書等を策定し、各施設の倫理審査委員会の承認を得た上でスタートした。また臨床試験への患者登録には十分な説明と文書による同意を必須とした。参加施設で新たに診断された対象疾患患者を連続的に登録し予後を調査する疫学研究(CS-11およびALL-CS12)については、診断・治療に関する介入や試験のための試料採取はなく、個人が同定される情報を収集しない。これについては参加施設の倫理審査委員会の承認と施設の長の許可のみで症例登録を行った。また、すべての臨床研究の概要ならびに参加施設名は適宜JALSGホームページで公開している(<http://www.jalsg.jp/index.html>)。

C. 研究結果

(1) JALSG全参加施設を対象とした成人白血病の疫学研究の実施

「参加施設に新たに発生する全AML(急性骨髄性白血病)、全MDS(骨髄異形成症候群)、全CMML(慢性骨髄単球性白血病)症例を対象とした5年生存率に関する観察研究」JALSG-CS-11の登録を行っている。これまでに、2062例が登録された。目標症例数は2670である。また「研究参加施設に新たに発生する全ての成人ALL症例を対象とした5年生存率に関する前向き臨床観察研究」ALL-CS-12が2012年4月に開始され、これまでに、症例は130例登録された。目標症例数は733である。

(2)すでに登録の終了した臨床試験成績の解析
APL(急性前骨髄球性白血病)症例の分子寛解

例を対象としたATRA(オールトランスレチノイン酸)と新規レチノイドのAm80の維持量を無作為に比較するAPL204試験の解析を行い、344例中93.9%のCR(完全寛解)が得られ、5年生存率は87.5%であった。無再発生存率はAm80群90.9%、ATRA群83.2%と差を認めなかったが、初診時WBC高値群で有意にAm80群が優れていた(2012年米国血液学会口演)。また未治療BCR-ABL陰性若年ALLに対する小児化学療法のパ-II試験ALL202-Uでは139例のCR率は94%であり、ALL97試験の84%に比し有意に優れていた($p < 0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は4例(2.9%)であり、ALL97試験の11.5%より低率であった。5年無病生存率および5年全生存率は、それぞれ69%、79%とALL97試験の52%、64%より有意に良好であった(2012年米国血液学会ポスター)。

(3)登録中の臨床試験ならびに新たな試験の立案・計画

AMLにおける「染色体・遺伝子変異が成人AMLの予後に及ぼす影響に関する観察研究」(AML209-GS)、「成人core binding factor AML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」(CBF-AML209-KIT)、「FLT3/ITD変異陽性成人AML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」(AML209-FLT3-SCT)は目標症例数がそれぞれ1500、200、60のところ、これまでに1196例、137例、26例の登録は済んでいる。

未治療APLにおいては、地固め療法として亜砒酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンを用いた3年無イベント生存を主要評価項目とする治療を行い、過去のJALSG成績と比較する第Ⅱ相臨床試験の登録を開始した。また高齢者(65歳以上)に対しては、地固め療法として亜ヒ酸を用いた治療を行い、地固め療法が化学療法で施行された過去のJALSG成績と比較する第Ⅱ相臨床試験を策定し登録を開始した。

CML(慢性骨髄性白血病)については「初発慢性期の成人CMLに対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験」CML212を開始した。また、遺伝子解析のための検体収集も実施した。ABLキナーゼ阻害剤薬剤中止試験についてはCML-DR1の患者登録が進まないため一旦中断し、既にComplete Molecular Remission(CMR)を達成しているCML患者を対象とする新たな試験を立案中である。

MDSに対するアザシチジン臨床試験MDS212のプロトコールが策定され、患者登録が開始された。

再発・難治性AML、高齢者白血病、急性ALLについては、治療戦略を検討し、コンセプト立案・作成を行った

D. 考察

ALL202-U試験の解析により、若年成人AMLにおいては、小児ALLに対する治療レジメンを用いた本試験の治療成績は、従来JALSGで実施されてきた治療成績を上回るものであり、有害事象の増加を認めなかった。次年度より開始予定の新規臨床試験においても更なる検証が予定されている。

APL204試験の解析により、新規レチノイドであるAm80による維持療法は、高リスク群において従来のATRAによる維持療法よりも優れていることが示され、更に長期経過観察による検証を予定している。

AML209GS、AML209-FLT3-SCT、CBF-AML209-KIT試験の登録は順調に推移しており、CBF-AML209-KIT試験については次年度に中間解析を予定している。新規に開始した、APL212、APL212G、CML212、MDS212試験においても施設IRBの承認は順調に得られており、更なる登録促進を行っている。

E. 結論

本研究では、JALSGの協力を得て数多くの臨床研究を行うと共に、最先端の白血病遺伝子研究の礎となる検体収集を行った。

計画された臨床試験の登録は順調に経過し、ALL202-U試験、APL204試験については新規治療戦略の有用性が示された。

APL、CML、MDSに対する新たな試験も開始され、当初計画の通りに研究の進捗が認められている。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kajiguchi T, Katsumi A, Tanizaki R, Kiyoi H, Naoe T. Y654 of β -catenin is essential for FLT3/ITD-related tyrosine phosphorylation and nuclear localization of β -catenin. *Eur J Haematol*. 2012 Apr;88(4):314-20.
2. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia*. 2012 Jun;26(6):1416-9
3. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Sugimoto K, Saito S, Kato T, Mizuno H, Imahashi N, Seto A, Ozawa Y, Goto T, Koyama D, Yokohata E, Kubota N, Kamoshita S, Miyamura K, Matsumoto K, Ito M, Naoe T. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol*. 2012 Apr;95(4):428-33.
4. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol*. 2012 Apr;95(4):409-19.
5. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci*. 2012 Jun;103(6):1071-8.
6. Iriyama C, Tomita A, Hoshino H, Adachi-Shirahata M, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kiyoi H, Naoe T. Using peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation status and genetic mutations in patients with myelodysplastic syndrome. *Biochem*

Biophys Res Commun. 2012 Mar 23;419(4):662-9.

7. Minami Y, Abe A, Minami M, Kitamura K, Hiraga J, Mizuno S, Yamamoto K, Sawa M, Inagaki Y, Miyamura K, Naoe T. Retention of CD34+ CML stem/progenitor cells during imatinib treatment and rapid decline after treatment with second-generation BCR-ABL inhibitors. *Leukemia.* 2012 Sep;26(9):2142-3.
8. Sugimoto T, Tomita A, Abe A, Iriyama C, Kiyoi H, Naoe T. Chimeric antisense RNA derived from chromosomal translocation modulates target gene expression. *Haematologica.* 2012 Aug;97(8):1278-80.
9. Kato T, Terakura S, Murata M, Sugimoto K, Murase M, Iriyama C, Tomita A, Abe A, Suzuki M, Nishida T, Naoe T. Escape of leukemia blasts from HLA-specific CTL pressure in a recipient of HLA one locus-mismatched bone marrow transplantation. *Cell Immunol.* 2012 Mar-Apr;276(1-2):75-82.
10. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I mutation in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia is associated with a highly aggressive disease phenotype: three case reports. *Anticancer Res.* 2012 May;32(5):1779-83.
11. Yasuda T, Hayakawa F, Kurahashi S, Sugimoto K, Minami Y, Tomita A, Naoe T. B cell receptor-ERK1/2 signal cancels PAX5-dependent repression of BLIMP1 through PAX5 phosphorylation: a mechanism of antigen-triggering plasma cell differentiation. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12):6127-34.
12. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci.* 2012 Sep;103(9):1688-94.
13. Shimada K, Tomita A, Minami Y, Abe A, Hind CK, Kiyoi H, Cragg MS, Naoe T. CML cells expressing the TEL/MDS1/EVI1 fusion are resistant to imatinib-induced apoptosis through inhibition of BAD, but are resensitized with ABT-737. *Exp Hematol.* 2012 Sep;40(9):724-737.
14. Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. *Int J Hematol.* 2012 Jul;96(1):84-93.
15. Ogata K, Kakumoto K, Matsuda A, Tohyama K, Tamura H, Ueda Y, Kurokawa M, Takeuchi J, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Miyazaki Y, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Differences in blast immunophenotypes among disease types in myelodysplastic syndromes: a multicenter validation study. *Leuk Res.* 2012 Oct;36(10):1229-36.
16. Nishiwaki S, Nakayama T, Saito S, Mizuno H, Ozaki T, Takahashi Y, Maruyama S, Nishida T, Murata M, Kojima S, Naoe T. Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis. *Int J Hematol.* 2012 Sep;96(3):295-300.
17. Yanada M, Naoe T. Acute myeloid leukemia in older adults. *Int J Hematol.* 2012 Aug;96(2):186-93.
18. Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H,

- Usui N, Akiyama H, Takada S, Yokota A, Takatsuka Y, Tamaki S, Imai K, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Ohtake S, Ohnishi K, Naoe T. Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL. *Blood Cancer J*. 2012 May;2(5):e72.
19. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Tsuzuki M, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; the Japan Adult Leukemia Study Group. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci*. 2012 Nov;103(11):1974-1978.
20. Ito Y, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T. Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with enocitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study. *Int J Hematol*. 2012 Oct;96(4):485-91.
21. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2012 Nov 26. (in press)
22. Naoe T, Kiyoi H. Genen mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013 Feb;97(2):165-74.
23. Katagiri S, Tauchi T, Okabe S, Minami Y, Kimura S, Maekawa T, Naoe T, Ohyashiki K. Combination of ponatinib with Hedgehog antagonist vismodegib for therapy-resistant BCR-ABL1-positive leukemia. *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 15;19(6):1422-32.
24. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Feb 4. (in press)
25. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013 Feb 14. (in press)
26. Niimi K, Kiyoi H, Ishikawa Y, Hayakawa F, Kurahashi S, Kihara R, Tomita A and Naoe T. GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. *Leukemia Research Reports* 2013; 2: 21-25.
2. 学会発表
- 1) Murata M, Naoe T, et al. Leukaemia escape from HLA-specific T-lymphocyte pressure in a recipient of HLA one locus-mismatched BMT. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 2) Nishida T, Naoe T, et al. Correlation of IL-6 with exhausted CMV-specific T

cells after allogeneic stem cell transplantation. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.

- 3) Sakura T, Naoe T, et al. Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 4) Tomita A, Naoe T, et al. Rituximab Sensitivity to De Novo DLBCL Cells Showing the Specific Phenotype of CD20 Protein Immunohistochemistry-Positive / Flow Cytometry-Negative: Analyses of Its Clinical Significances and the Molecular Mechanisms. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 5) Iriyama C, Tomita A, Naoe T, et al. Usefulness of Peripheral Blood Circulating DNAs As an Alternative to DNA From Bone Marrow Cells to Detect CpG Global Methylation Status and Genetic Mutations in Patients with Myelodysplastic Syndromes. American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA. American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 6) Sugimoto k, Hayakawa F, Yasuda T, Naoe T. Drug Development Targeting Microenvironment for Malignant Lymphoma. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting.

Dec 2012, Atlanta USA.

- 7) Taki T, Kiyoi H, Naoe T, et al. Incidence and Clinical Features of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Collaborative Study of the Japan Adult Leukemia Study Group and the Korean Society of Hematology The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
- 8) Iriyama C, Tomita A, Y, Naoe T, et al. Peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation and genetic mutations in MDS. 第72回日本血液学会総会、2012年10月、京都
- 9) Tokunaga T, Tomita A, Naoe T, et al. CD20 IHC+/FCM- DLBCL - the molecular mechanisms and the clinical significances. 第72回日本血液学会総会、2012年10月、京都
- 10) Kihara R, Kiyoi H, Naoe T, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation at the Primary Induction Failure or after the 1st Relapse Dose not Conquer Poor Prognosis of AML with FLT3-ITD. 第3回日本血液学会国際シンポジウム 2012年5月 川越プリンスホテル (川崎市)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
なし。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

再発・難治性急性骨髄性白血病

研究分担者 薄井紀子 東京慈恵会医科大学 准教授

研究要旨

成人急性骨髄性白血病(AML)の治療成績の向上を目的に、初回再発および治療抵抗性成人 AML に対して、cytarabine(A)に idarubicin(I)あるいは daunorubicin(D)の IA or DA 併用療法に新規薬剤の併用療法を検討した。

AML 表面に表出される CD33 抗原を標的とする gemtuzumab・ozogamicin(GO)を加えた IAG or DAG 療法の臨床第 I 相試験を基に、その有効性を第 II 相試験で検討する必要がある。

A. 研究目的

成人急性骨髄性白血病(AML)の再発・治療抵抗性患者に対する有効な治療法を開発目的に、既存の抗白血病薬と新規薬剤との併用療法を検討する。

B. 研究方法

初回再発・治療抵抗性の成人(20-64 歳)AML に対して、既存の抗白血病薬の cytarabine(Ara-C)と idarubicin(IDR)あるいは daunorubicin(DNR)の併用を軸にした寛解導入療法に、新規薬剤を加えた併用療法を立案。安全性と有効性を多施設共同臨床第 II 相試験で検証する。プライマリーエンドポイントは完全寛解率、セカンダリーエンドポイントは、生存率、副作用発現率、同種造血幹細胞移植療法施行率などとして、プロトコールに則った治療研究を遂行する。

(倫理面への配慮)

厚生労働省研究の遂行にあたっては、厚生労働省臨床研究の倫理指針に従い、患者の利益を最優先し、研究実施計画書・同意説明書・同意書等を策定し、倫理審査委員会の承認を得る。

C. 研究結果

新規薬剤として、抗 CD33 モノクローナル抗体薬

の gemtuzumab ozogamicin(GO)、代謝拮抗薬 clofarabine(CLF)、cladribine (CLD)、fludarabine(FLD)の併用を立案した。GO,CLD,FLD は本邦では AML への投与は保険適応外、CLD は未承認のため、高度医療評価制度を利用することとし、厚生労働省医政局研究開発振興課で事前相談を行った。これら新規薬剤を取り扱う製薬企業はいずれも海外企業のため、GO 以外は協力を得ることが出来なかった。

D. 考察

GO は米国では販売中止となり、本邦では再発・難治性 AML へ単独療法のみ適応があるが、Ara-C+DNR に $3\text{mg}/\text{m}^2$ -3 日間(少量分割)投与の併用療法の有用性は、50-70 歳 AML を対象とした ALFA0701 試験(フランス)で証明された。昨年度の本研究でも $\text{GO}3\text{mg}/\text{m}^2$ を加えた Ara-C+DNR+GO の安全性は検証されており、成人 de novo AML に対する DNR+Ara-C+GO(少量分割投与)併用療法は本邦においても検討する必要がある。

E. 結論

成人難治性 AML に対する Ara-C+DNR or IDR の既存の寛解導入療法に少量 GO の併用は AML 治療成績

の向上に寄与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 本研究に関する今年度の論文は未発表

2. 学会発表

未発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他：

急性前骨髄球性白血病に対する治療を目指した層別化治療戦略の確立

研究分担者 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

平成 24 年度は、成人の未治療急性前骨髄球性白血病(APL)において、16 歳以上 65 歳未満の患者に対しては、地固め療法として亜砒酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンを用い、3 年無イベント生存を主要評価項目とする第 II 相臨床試験 APL212 の登録を開始し、29 例が登録された。また、65 歳以上の患者に対しては、地固め療法として亜ヒ酸を用いた治療を行い、これを地固め療法が化学療法で施行された過去の JALSG 成績と比較する第 II 相臨床試験 APL212G を策定し、登録を開始した。

A. 研究目的

1) 急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸とゲムツズマブ・オゾガマイシンを用いた寛解後治療・第 II 相臨床試験・JALSG APL212

急性前骨髄球性白血病(APL)では完全寛解(CR)率、全生存率(OS) はかなり満足できるレベルに到達したが、無イベント生存率(EFS)や無病生存率(DFS)は 60-70% 程度であり、寛解後療法を中心に改善が必要である。

しかし、化学療法の強化は治療成績悪化の可能性があるため、寛解後療法として、APL に対して特異性が高く毒性が軽度と考えられる亜ヒ酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンおよび合成レチノイド(タミバロテン)を使用し、再発率と化学療法関連有害事象を減らすことにより、予後を向上できるか否かを検討する。

2) 65 歳以上の急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸による地固め療法・第 II 相臨床試験・JALSG APL212G

65 歳以上の高齢者の急性前骨髄球性白血病(APL)に対し、寛解後治療において、従来の化学療法ではなく、アジアや欧米で優れた成績が報告されている亜ヒ酸や再発例に有効であるタミバロテンにて治療することで、化学療法関連有害事象を減らし、予後を向上できるか否かを検討する。

3) APL212 および APL212G 登録症例の検体を用い、日本人の APL 症例におけるゲノムワイドな分子異常解析を行い、APL の発症、進展、治療反応性、治療薬剤に起因する副作用発症に関与する分子機構を解明する。

B. 研究方法

1) APL212 試験

1. 研究デザイン

多施設共同の中央登録による前方向の第 II 相臨床研究。EFS を主要評価項目とする。

2. 対象

・未治療の PML-RARA 陽性の APL (FAB: M3 あるいは M3v)。

・年齢は 16 歳以上 65 歳未満。

・Performance status (ECOG の基準) : 0-2

・十分な心、肺、肝、腎機能を有すること。

・APL であることを告知され、本プロトコルによる治療に関し、文書により同意が得られた症例。

3. 治療法

初発未治療 APL に対して、寛解導入療法として層別化療法を導入し、全トランス・レチノイン酸 (ATRA) と化学療法を行う。その後の地固め療法は単アームと

し、ダウノルビシン(DNR)とシタラビン(AraC)の併用療法 1 コースに加え、分子標的療法として、亜ヒ酸単剤 2 コース、ゲムツズマブ・オゾガマイシン単剤 1 コースを行う。維持療法は ATRA 耐性 APL にも有用なタミバロテンを採用する。

4. エンドポイント

(1) 主要評価項目

- ・3年無イベント生存率 (EFS)

(2) 副次的評価項目

- ・完全寛解 (CR)率、無病生存率(DFS)、全生存率 (OS) 、5年EFS
- ・有害事象発現頻度
- ・PML-RAR、FLT3などの遺伝子、付加的染色体、CD56、凝固線溶関連因子の予後への影響

5. 登録予定症例数と予定登録期間

- ・222例
- ・症例登録期間は2012年4月より4年間

2) APL212G 試験

1. 研究デザイン

多施設共同の中央登録による前方向の第II相臨床研究。無イベント生存率(EFS)を主要評価項目とする。

2. 対象

・未治療のPML-RARA陽性のAPL(FAB:M3あるいはM3v)。

- ・年齢は65歳以上
- ・Performance status (ECOGの基準) : 0~2
- ・十分な心、肺、肝、腎機能を有すること。
- ・APLであることを告知され、本プロトコールによる治療法に関し、文書により同意が得られた症例。

3. 治療内容

初発未治療 APL に対して、寛解導入療法として白血球数と APL 細胞数による層別化療法を導入し、ATRA と化学療法を行う。その後の地固め療法は単アームとし、亜ヒ酸単剤にて 2 コースを行う。維持療法は ATRA 耐性 APL にも有用なタミバロテンを採用する。

4. エンドポイント

(1) 主要評価項目

- ・3年無イベント生存率 (EFS) 。非寛解、血液学的または分子生物学的再発、およびあらゆる原因による死亡をイベントとする。

(2) 副次的評価項目

- ・完全寛解 (CR)率、無病生存率(DFS)、全生存率 (OS) 、5年EFS
- ・有害事象発現頻度
- ・PML-RAR、FLT3などの遺伝子、付加的染色体、CD56、凝固線溶関連因子の予後への影響
- ・Quality of life (QOL)の改善

5. 登録予定症例数

- ・63例

3) 付随研究

本研究では APL212 および APL212G 登録症例において検体を収集し、PML-RARA 亜型をはじめとする網羅的遺伝子解析と予後解析をあわせて行う。方法は、成人 APL 患者初診時検体より抽出された DNA および RNA を用いて、APL の発症と病態に関与する既知の遺伝子変異を網羅的に解析するとともに、初診時と正常細胞の比較によるゲノムワイドな分子異常の同定を行う。あわせて、分子異常と治療反応性、治療薬剤に起因する副作用発症などの臨床病態との相関を解析する。

(倫理面への配慮)

上記のプロトコールは、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施する。実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施する。登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を口頭で詳しく説明し、文書による同意を得る。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い、収集された臨床情報の取り扱い「臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子に関する倫理指針」の定めるところにより行う。

C. 研究結果

平成 24 年度は APL212 プロトコールを開始し、29 例が登録された。また、65 歳以上の患者に対しては、地固め療法として亜ヒ酸を用いた治療を行い、これを地固め療法が化学療法で施行された過去の JALSG 成

績と比較する第II相臨床試験 APL212G を策定し登録を開始し、7例が登録された。

D. 考察

APLではCR率、OSは改善されたが、EFSやDFSは70%程度であり、寛解後療法をさらに改善させる必要がある。しかし、JALSGによる前試験APL97でも観察されたように、これ以上の化学療法の強化は治療成績をむしろ悪化させる可能性がある。即ち、本試験では寛解後治療として、APLに対し特異性の高い治療法である亜ヒ酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンとタミバロテンを使用し、再発率を低下させ、さらに化学療法関連有害事象を減らすことにより、予後の向上を図る事ができるか否かを検討する。一方、SNP array法や次世代シーケンサーなどのゲノムワイドな遺伝子変異解析を可能とする技術が進歩し、世界的にAPLをはじめとしたAMLの発症や病態に関与する遺伝子変異の解析が急速に進められている。このような状況において、同一プロトコールで治療された多数例での日本人APL症例におけるゲノムワイドな遺伝子変異解析と臨床病態との関連性を評価した研究は未だ行われていない。また、日本人APLにおける遺伝子変異と臨床像との関連に関する解析結果は、必ずしも欧米人における結果と同一ではないことが、これまでのJALSG臨床試験登録症例における解析から明らかにされている。さらに、これまでの研究では次世代シーケンサーなどを用いたゲノム解析が十分に行われていない。以上より、本試験は分子標的療法が最も進んだ白血病であるAPLに対し、今後の治療方向性を考えていく上で有意義であると考えられる。

一方、高齢者 APL では、JALSG-APL97 で観察されたように、化学療法のこれ以上の強化は治療成績をむしろ悪化させる可能性がある。高齢者群ではさらにその傾向が強くなる。欧州の APL 研究でも、対象症例は少なく、十分な解析がされているとは言えないが、同様の結果が得られている。APL は急性白血病の中で、分子標的療法が有効であり、その種類も多い。化学療法を軽減し、特異性の高い治療法である亜ヒ酸とタミバロテンを使用し、再発率を低下させ、さらには化学療法関連有害事象を減らすことにより、高齢者の

APL の予後を改善できると考えられる。これらの薬剤を効率よく使用した単アームの第II相試験で、高齢者の APL で、現在考えられる最高水準の治療成績を求めることは、今後の治療方針や次の臨床研究を考えていく上で重要と考えられる。本邦では高齢者の増加にともない、対象となる患者群が増加することが予想され、アジア諸国も同様の歩みをしていくと予想される。高齢者に質の高い QOL に配慮した治療を行うことは APL のみならず、今後のがん治療を考えていく上でも重要である。本研究はその礎になるものと期待される。

E. 結論

平成 24 年度は、成人の未治療急性前骨髄球性白血病(APL)において、16 歳以上 65 歳未満の患者に対しては、APL212 試験の登録を開始し、29 例が登録された。また、65 歳以上の患者に対しては、地固め療法として亜ヒ酸を用いた治療を行い、これを地固め療法が化学療法で施行された過去の JALSG 成績と比較する第II相臨床試験 APL212G を策定し、これまで7例が登録された。同時に登録症例の検体の収集・保存を開始した。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Ono T, Takeshita A, Naoe T, et al. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci.* 2012 Nov;103(11):1974-8.
2. Yanada M, Naoe T, Emi N, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2013 Feb [Epub ahead of print]
3. Ohnishi K, Naoe T, et al. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci.* 2012 Jun;103(6):1071-8.

2) 学会発表

1. Shinagawa K, Ohnishi K, Naoe T, et al. A Phase III Study of New Synthetic Retinoid Tamibarotene(Am80) Compared with ATRA in Maintenance Therapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL204 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 410.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 教授

研究要旨

成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で計画された、小児と共通の治療法である ALL 202-U 試験の中間解析を行った。2002年9月～2009年10月まで136例が登録され評価可能な134例の完全寛解率は94%(126/134)であり、ALL97での84%に比し有意に優れていた($p < 0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は3例(2.2%)であり、ALL97での10例(9.6%)より低率であった。5年生存率は79%、5年寛解持続率も69%と同年代のALL97に比して有意に良好であった。また、小児プロトコルを参考にした ALL213 試験を計画し、JALSG 運営委員会で承認された。

A. 研究目的

急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績向上のため、強力化学療法が試みられてきたが、成人の成績は寛解率90%、長期生存率30-40%が限界である。一方、小児では、寛解率が90%以上、長期生存率も80%に達しようとしており、小児と成人との差は、L-アスパラギナーゼ (L-ASP) やメソトレキサート (MTX) などの非骨髄抑制薬剤の量の違いであると指摘されている。欧米では、小児の治療法とほぼ同じ治療 (小児様治療) を行い、長期生存率は60-63%と報告されている。そこで、小児と全く同じ治療を行った ALL202-U 試験の中間解析を行い、その安全性と有効性を検証する。また、小児での治療法を参考にした、ALL 213 試験を計画し、その安全性と有効性を検証しようとする。

B. 研究方法

1. 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) との共通プロトコルで治療するが、一週間のプレドニン (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。寛解導入療法はビンクリスチン (VCR)、ピラルビシン (THP-ADR)、シクロフォスファミド (CPM)、デキサメタゾン (DEX) の4剤で開始し、day 8からL-ASP 6,000 KU/m²を8回投与する。地固め療法では、CPM、THP-ADRにシタラビン (Ara-C)、6メルカプトプリン (6MP) を加え、次の聖域治療 (sanctuary therapy) では、大量 (3g/m²) MTXを用いた。その後再寛解導入療法と再地固め療法を行い、2年間の維持療法とした。中枢神経系 (CNS) への治療は、初診時CNS病変陽性であれば12Gyの頭蓋放射線照射を行い、陰性の場合は化学療法剤の髄注を第64週まで行った。

2. JALSG ALL-213 試験

Philadelphia 染色体陰性 ALL を B-、T-および Burkitt-ALL に分類し、それぞれに最適な治療を計画した。

B-ALL に対する治療 (Ph(-)B-ALL213 試験) は、寛解導入療法に VCR、ダウノルビシン (DNR)、CPM、プレドニン (PSL)、L-ASP の5剤を用い、L-ASP は 40,000 KU/m² と増量し、地固め療法での L-ASP も 90,000 KU/m² と増量する小児様治療とした。

25歳以上の T-ALL に対して (T-ALL213-0 試験)