

2013/4004A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 直江 知樹

(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター)

平成26年(2014)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 25 年度 総括・分担研究報告書

## 《目 次》

<b>I. 研究組織</b> .....	1
<b>II. 総括研究報告書</b>	
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	
<b>III. 分担研究報告書</b>	
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に関する研究.....	11
大西 一功	
3. AML 前向きコホートスタディ.....	15
臼杵 憲祐	
4. 施設監査・施設審査.....	24
小林 幸夫	
5. 急性骨髄性白血病臨床試験に関する研究.....	28
清井 仁	
6. 生物統計.....	32
熱田 由子	
7. 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.....	35
伊藤 良和	
8. 第二世代TKIによるAML治療.....	38
松村 到	
9. 急性リンパ性白血病に対する層別化治療法の確立に関する研究.....	42
今井 陽俊	
<b>IV. 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	47
<b>V. 研究成果の刊行物・別刷</b> .....	51

# 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】

	氏 名	所 属 ・ 職 名
主任研究者	直江 知樹	国立病院機構名古屋医療センター 院長
分担研究者	薄井 紀子	東京慈恵会医科大学 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
	臼杵 憲祐	東京医療保健大学 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
	清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
	熱田 由子	名古屋大学大学院医学系研究科 招聘教員
	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 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 院長

研究要旨

AMLに対する観察研究AML209試験では目的症例数1500例を上回る1547例が登録された。また再発・難治AML に対するgemtuzumab ozogamicin(GO)と化学療法との併用療法のプロトコールを作成した。成人未治療APLに対する次期プロトコール、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ール、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合計233例登録された。。新たに成人ALLを細胞表現系、Ph染色体の有無、年齢のアルゴリズムに基づき層別化したPh(-)B-ALL213、Ph(+)ALL213、T-ALL213試験を開始した。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 教授  
大西一功・浜松医科大学附属病院 教授  
臼杵憲祐・東京医療保健大学 臨床教授  
小林幸夫・国立がん研究センター 外来医長  
清井 仁・名古屋大学大学院医学系研究科  
准教授  
熱田由子・名古屋大学大学院医学系研究科  
招聘教員  
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・札幌北榆病院 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の併用、同種造血幹細胞移植（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、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

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)、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)、コホート研究CS-11(UMIN-CTR: 000008371)とALL-CS-12(UMIN-CTR:000007653)の症例登録を継続・推進するとともに、平成25年7月から、新たに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、小児プロトコールを参考にしたフィラデルフィア染色体（Ph）陰性ALLを対象としてALL213試験を開始した。細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph陰性ALLをB-、T-、Burkitt-ALLに分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25歳未満のT-ALLは、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究とした。また、Ph陽性ALLにおいては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性

と安全性を検証するPh+ALL213試験の3つを開始した。

目標症例数に到達した第II相試験ALL202-U(UMIN-CTR:C00000064)、第III相試験ALL202-O(UMIN-CTR:C00000064)、第II相試験Ph-ALL208-IMA(UMIN-CTR:000001226)、第III相試験CML207(UMIN-CTR:000000823)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、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、個人が同定されう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、2808例が登録された。目標症例数は4980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、データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成25年10月31日現在で、症例は202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(*J Clin Oncol* 2014 in press)。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(論文投稿中)。

(3) 登録中の臨床試験ならびに新たな試験の立案・計画

AMLにおいて新たなバイオマーカー探索を行う後方視的および前方視的試験を実施した。JALSG-AML201登録症例197例において、網羅的遺伝子変異解析を実施し、8種類の遺伝子変異状態により、成人AML症例の寛解導入率、全生存率、無病生存率を3群に層別化可能であることを明らかにした。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1433例、174例、35例の登録を得た。

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・オズ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継続し、81例が登録された。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相臨床試験の登録を継続し、27例が登録された。

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を平成24年5月よ

り開始し、目標450例中237例が登録されている。また、40例の類粘膜DNAと初発時のCML細胞を用いて探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析を京都大学の小川誠司教授の研究室で実施中である。

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-D R1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、患者登録が開始し46例登録された。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。

平成25年7月からALL213試験の施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph(-)B-ALL213試験の登録施設は47施設、登録症例は12例、T-ALL211-0試験の登録施設は44施設、登録症例は1例、T-ALL211-U試験の登録施設は35施設、登録症例は2例、Burkitt-ALL213試験の登録施設は43施設、登録症例は0例であった。

平成25年11月からPh+ALL213試験の施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph+ALL213試験の登録施設は6施設、登録症例は0例であった。

平成24年4月からALL-CS-12試験の施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成25年10月31日現在で、ALL-CS-12試験の登録施設は99施設、登録症例は198例であった。

#### D. 考察

ALLに対しては、細胞表現系、Ph染色体、年齢に基づく層別化を行ったうえで、小児プロトコールや第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブの導入などによる治療成績の向上と安全性を評価するALL213試験を開始した。現在ALLではトランスクリプトーム解析も行われており、次期研究事業ではそれらを取り込んでいくことも期待される。

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。

ALL213試験、Ph+ALL213試験およびALL-CS-12試験が開始され、順調に施設登録、症例登録がなされている。今後、予後不良と考えられている成人ALLの治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。、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. Naoe T, Kiyoi H. Genen mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. **Int J Hematol**. 2013 Feb;97(2):165-74
2. 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 Aug;48(8):1077-83.
3. 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 Apr 18;121(16):3095-102.
4. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in acute promyelocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2013 Jun; 97(6):717-25.
5. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki

- H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; for the Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer*. 2013 Jun 24. doi: 10.1002/cncr.28212. [Epub ahead of print]
6. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res*. 2013 Sep;37(9):1021-6.
  7. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci*. 2013 Jul 10. doi: 10.1111/cas.12230.
  8. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, 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. CD56 expression is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci*. 2014 Jan;105(1):97-104.
  9. Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol*. 2014 Jan 19.
  10. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014 Feb 3.
  11. Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S, Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T, for the Japan Adult Leukemia Study Group : Tamibarotene as Maintenance Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2014 (in press)
2. 学会発表
    1. 直江知樹 「AMLにおけるゲノム・臨床情報の統合」 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム (仙台市) 2013年8月
    2. 直江知樹 「白血病ゲノム研究の臨床への応用」 第72回日本癌学会学術集会モーニングレクチャー (横浜市) 2013年10月
    3. 木原里香、鈴木弘太郎、陳昉里、清井仁、直江知樹 他 「急性骨髄性白血病の病勢進行におけるクローン多様性および進化」 第75回日本血液学会学術集会 (札幌市) 2013年10月
    4. 陳昉里、中谷俊幸、木原里香、清井仁、直江知樹 「正常及び変異FLT3共発現細胞の細胞増殖及びFLT3阻害剤効果に対するFLの抑制効果」 第75回日本血液学会学術集会 (札幌市) 2013年10月
    5. Nobuaki Fukushima, Yosuke Minami, Fumihiko Hayakawa, Hitoshi Kiyoi, Anil Sadarangani, PhD3\*, Catriona HM Jamieson, Tomoki Naoe. Treatment with Hedgehog inhibitor, PF-04449913, attenuates leukemia-initiation potential in acute myeloid leukemia cells. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology (New Orleans, USA) 2013年12月
    6. Ryo Hanajiri, Makoto Murata, Kyoko Sugimoto, Miho Murase, Haruhiko Ohashi, Tatsunori Goto, Keisuke Watanabe, Nobuhiko Imahashi, Seitaro Terakura, Tetsuya Nishida, Tomoki Naoe. Cold Blood Allograft Rejection Mediated By Coordinate

d Donor-Specific Cellular and Humoral Immune Processes. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology (New Orleans,USA)  
2013年12月

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

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

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 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、再発および初回治療抵抗性成人 AML に対して、cytarabine(A)に idarubicin(I)あるいは daunorubicin(D)の IA or DA 併用療法に加える新規薬剤の併用療法を検討した。AML 細胞に表出される CD33 抗原を標的とする抗体薬 [gemtuzumab・ozogamicin(GO)]を加えた IAG および DAG 療法の臨床第 I 相試験の結果、低用量 GO3mg/m<sup>2</sup>の併用療法は、安全に施行が可能であることが示された。IAG および DAG の有効性は臨床第 II 相試験で検討する必要がある、わが国の制度に則した形で、その可能性について検討した。

A. 研究目的

成人の血液がんの多くを占める急性骨髄性白血病(AML)の治療成績の向上は、がんによる死亡者の減少とがん患者とその家族の苦痛軽減と QOL の向上に寄与する。再発・治療抵抗性 AML に対し有用なセカンドライン治療の探索を目的に、既存の抗白血病薬と新規薬剤との併用療法を検討する。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(以下成人 RRAML)に対して、既存の抗白血病薬の cytarabine(A)と idarubicin(I)あるいは daunorubicin (D)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た。

臨床第 I 相試験の結果を基に第 II 相試験における推奨治療法を決定しプロトコールを作成した。保険適応範囲外の薬剤の使用を使用するため、国の定める諸制度の利用を検討した。

(倫理面への配慮)

研究の実施・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、各施設の倫理審査委員会の承認を得ることとした。保険適応外薬品の使用を含むため、研究に参加した被験者の健康被害に対しては適切な対応を取ることとした。

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)の併用を検討した。このうち GO については臨床第 I 相試験で、単独使用の 3 分の 1 用量の 3mg/m<sup>2</sup>が IA あるいは DA と安全

に併用できることが示され(IAG 療法および DAG 療法)、詳細を報告した(Cancer Science 2011)。臨床第II相試験として、IAG 療法と DAG 療法の無作為化比較試験あるいは、フランスの ALFA-0701 試験の DA+GO3mg/m<sup>2</sup>x3 療法と IAG/IAG の比較試験のいずれかを選択することとした。

#### D. 考察

GO は米国における販売が中止されたが、フランスの ALFA0701 試験結果 (Lancet 2012)、英国 UK MRC/NCRAML 試験の解析結果(ASH2013)、systemic review& meta-analysis(Br J Haematol2013)を受けて再評価がなされている。低用量の GO3mg/m<sup>2</sup>(単回あるいは 3 回)投与は寛解導入療法で既存の併用化学療法に加えることで、CR 率の向上(特に Favorable および Intermediate risk において)を望むことができる。臨床第I相試験で得られた RRAML に対する IAG 療法/DAG 療法の成績も、低用量 GO 併用化学療法の有用である可能性を支持するものと考えられる。第II相試験で有効性を確認し、わが国においても RRAML のみならず初発 AML の治療法として有用であるかの検討が必要である。

#### E. 結論

再発・治療抵抗性 AML に対する併用化学療法に GO3mg/m<sup>2</sup> を加えた分子標的化学療法は、適切な支持療法の基に安全に施行でき、高い有効性が得られる可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 薄井紀子. 成人急性骨髄性白血病の治療. 日本内科学会雑誌 2013 ; 102(7)1687-1695.
- 2) 薄井紀子. 成人再発・治療抵抗性急性白血病への治療方針 臨床腫瘍プラクティス 2014 ; 10(1)37-42.

##### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 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

該当なし

##### 3. その他

該当なし

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に関する研究

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 25 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 APL212 の登録を継続し、81 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、これを地固め療法として化学療法のみが施行された過去の JALSG 成績と比較する第 II 相臨床試験 APL212G の登録を継続し、27 例が登録された。

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、寛解後治療として、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 症例における網羅的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。無イベント生存率(EFS)を主要評価項目とする前方向的試験。

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保存を行い、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網羅的な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関係を解析する。

### (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・遺伝子研究に関する倫理指針」の定めるところにより行う。

#### C. 研究結果

平成 25 年度は APL212 試験において 81 例が登録された。また、65 歳以上の患者に対する APL212G 試験では 27 例が登録された。同時に登録症例の検体の保存を継続している。

#### 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硫酸、ゲムツズマブ・オゾガマイシンとタミパロテンを使用し、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網羅的な遺伝子変異解析を可能とする技術が進歩し、全世界的に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症例における網羅的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相関関係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る訳ではない。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、分子標的薬の種類も多い。化学療法を軽減し、特異性の高い治療法である亜硫酸とタミパロテンを使用し、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 25 年度は、成人の未治療急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する APL212 および APL212G の 2 試験の登録はほぼ予定通り推移している。また付随研究の検体収集も順調に行われている。重篤な有害事象も生じているが想定範囲内であり、注意を喚起しつつ慎重に研究を進めている。

#### F. 健康危機情報

APL212 試験では、これまでに 8 例の有害事象報告があり、うち治療との因果関係が否定できない 6 例の内訳は、頭蓋内出血による早期死亡 1 例、脳出血 2 例、急性膵炎 1 例、敗血症 1 例、帯状疱疹 1 例であった。ALP212G 試験では、5 例の有害事象報告があり、頭蓋内出血、肺出血、レチノイン酸症候群によ

る早期死亡 3 例の他、肺出血、TQC 延長が報告された。上記に対し、出血傾向の十分な管理と、高齢者では特に併存症の把握の注意を喚起した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Experts in Chronic Myeloid Leukemia (Ohnishi K, Matsumura I, Ohno R, et al). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013 May 30;121(22):4439-42.

2. Fujita H, Ohnishi K, Naoe T, et al. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci*. 2013 Oct;104(10):1339-45.

3. Kako S, Ohnishi K, Naoe T, et al. 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 Aug;48(8):1077-83.

4. Nakamura S, Tan L, Ohnishi K, et al. JmjC-domain containing histone demethylase 1B-mediated p15(Ink4b) suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia. *Mol Carcinog*. 2013 Jan;52(1):57-69.

5. Ono T, Takeshita A, Naoe T. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci*. 2013 Nov 10 [Epub].

6. Iriyama N, Ohnishi K, Naoe T, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+

CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol*. 2014 Jan 19 [Epub].

2. 学会発表

1. Ono T, Takeshita H, Naoe T, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) with lower initial leukocyte counts by using all-trans retinoic acid (ATRA) alone for remission induction therapy: JALSG APL97 Study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2013; 122:3950. New Orleans.

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

該当なし

3. その他

該当なし

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

AML 前向きコホートスタディ

研究分担者 臼杵 憲祐 東京医療保健大学 血液内科 臨床教授

研究要旨

JALSG 参加施設に発生した全 AML、全 MDS、全 CMML 症例を対象とした観察研究で、平成 23 年 8 月から症例登録を開始し、平成 25 年 10 月末現在、JALSG の 122 施設が施設登録し、2753 例が登録された。de novo の症例が 2282 例（83%）、治療関連 AML/MDS 248 例（9%）、造血異常が先行するものが 223 例（8%）であった。AML が MDS よりも 1.4 倍多く、従来の報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40%を占め、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 で AML の 8 割を占めた。MDS では、RA/RARS と RAEB-1/2 がほぼ同数であり、従来の報告にくらべて高リスクが多かった。登録開始 2 年 3 ヶ月の時点で生存について記入のあった例の中で 35%は死亡し、生存例のうち 52%は非寛解であった。予想を上回る登録の進捗状況を鑑み、副次的評価項目として低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を新たに加えて、目標症例数は 4980 例に、登録期間は 3 年 7 ヶ月に変更し、登録締め切りは 2015 年 3 月末日の予定とした。今後、観察を続けることで、国内 AML、MDS、CMML の 5 年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになる。

A. 研究目的

日本では白血病など造血器腫瘍の治癒率、治療の質の向上を目指してさまざまな臨床研究が実施されているが、それらの臨床試験の参加施設に発生した症例には、それらの臨床試験に参加できなかった症例が多数あることも知られており、そうした症例の予後は不良であると考えられている。こうした症例の実態を明らかにするべく、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) では治療に関して化学療法と造血幹細胞移植に焦点をあてた CS-07 研究が実施され、これまでの JALSG 臨床研究では得られなかった急性骨髄性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia, AML)、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) の高リスク症例の実態が示されつつある。例えば、登録患者

の 20%以上が二次性 AML もしくは先行する造血異常に伴う AML であること、年齢中央値が AML201 試験では 47 歳であったのに対して CS-07 中間解析では 62 歳であることなどが指摘されている。その後、これまでの化学療法とは全く異なる作用機序のレナリドミドや脱メチル化薬などの新規治療薬が導入され、これらの症例の実態が大きく変化していると考えられる。それに対応して、CS-07 では対象が AML とその類縁である MDS の高リスク群に限られていたが、新規治療薬の治療対象となる MDS の低リスク群と慢性骨髄単球性白血病 (Chronic myelomonocytic leukemia; CMML) をも包含した AML と MDS 全体の実態を把握して研究を拡張することが必要と考えられる。本研究の目的は国内の AML、MDS、CMML、特に高齢者

におけるこれらの全体像を明らかにし、新たな治療戦略を立案し、病態研究の基盤を確立することである。

## B. 研究方法

試験参加施設において新たに発生する全AML (WHO分類による定義) と全MDS (WHO分類による定義)、全CMML (WHO分類による定義) 症例を対象とし、症例を登録して5年間観察する。主要評価項目は、(1) MDS患者の5年生存率、(2) MDS患者に対する新規治療(レナリドミドおよび脱メチル化薬)の実施状況、(3) 国内AML、MDS、CMMLの年齢、性別、病型スペクトラム、(4) 既知のAMLとMDS、CMML予後因子による症例層別化の可能性の確認、(5) AML患者の5年生存率、(6) AML209登録例と非登録例の生存の比較、(7) CMML患者の5年生存率、(8) CMML患者に対する新規治療(脱メチル化薬)の実施状況である。(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会(又は相当機関)の承認を得て実施することとしている。

## C. 研究結果

本観察研究は、本研究の委員会委員長の施設の倫理委員会で平成23年7月12日に承認され、インターネット上で登録、データ入力できる環境を調えた上で、平成23年8月23日から症例の登録を開始し、平成25年10月31日現在でJALSGの122施設が施設登録し、2753例が登録された。

この時点でのモニタリングレポートでは、*de novo*の症例が2282例(83%)、化学療法や放射線療法の既往のある二次性248例(9%)、MDS・再生不良性貧血・PNHなどの造血異常が先行するものが223例(8%)であった。AML1444例(52%)、MDS1041例(38%)であり、AMLの方が1.4倍多かった。CMMLは69例であり、MDSの6.4%であった。なお、分類不能例などが194例あった。

AMLの中では、M0; 105例、M1; 196例、M2; 574例、M3; 184例、M4; 195例、M5; 107例、

M6; 64例、M7; 19例であり、M2が最も多く40%を占めた。次いでM1(14%)、M3(13%)、M4(14%)がほぼ同数で多く、M1~M4でAMLの81%を占めた。M7が最も少なく1.3%であった。

MDSのなかでは、RA 469例、RARS 64例、RAEB-1; 240例、RAEB-2; 268例であり、RAとRARSを低リスク、RAEB-1/2を高リスクとすると、低リスク563例、高リスク508例であり、低リスクと高リスクがほぼ同数であった。

化学療法の施行について記入のあった例は全体の53%(1448例)であり、その中で化学療法実施例は739例、未実施例709例であり、化学療法は739例(51%)で実施されていた。造血幹細胞移植の施行について記入のあった例は1448例(53%)であり、その中で移植実施例158例(11%)、未実施例1290例(89%)であり、造血幹細胞移植は158例(11%)で実施されていた。

登録開始2年3ヶ月の時点で生存について記入のあった例は全体の50%(1364例)であり、その中で生存例は819例(60%)、死亡472例(35%)、不明73例(5%)で、生存例819例のうち寛解生存325例(40%)、非寛解生存427例(52%)、不明生存67例(8%)であり、死亡例472例のうち寛解期死亡26例(5.5%)、非寛解中の死亡419例(89%)、不明27例(5.7%)であった。

当初、主要評価項目の解析に必要な症例数として目標症例数は2670例(うち、AML症例1250例、MDSおよびMDS由来AML症例1250症例、CMML170例)で、3年間の登録期間で達成する予定で研究を開始した。しかし、登録開始2年3ヶ月の時点で既に2753例が登録され、予想を上回る進捗状況を鑑み、副次的評価項目として、低リスクMDSにおける脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を新たに加えた。低リスクMDSにおける脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を調べるために、それぞれの症例のIPSSからOSの予測値を算出し、それらの平均値を脱メチル化薬投与例では5%上回っていると仮定して、その差を有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力95%で検出するには、各群470例が必要である。日本で入手可能な唯一の脱メチ