

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/m²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とあり、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/m²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/m²x3 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/m²(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/m² 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