

2013/4004B

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23～25年度 総合研究報告書

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 23～25 年度 総合研究報告書

# 《目次》

<b>I. 研究組織</b> .....	1
<b>II. 総合研究報告書</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.....	11
薄井 紀子	
2. 急性前骨髄球性白血病の標準治療法の確立.....	13
大西 一功	
3. AML 前向きコホートスタディ.....	18
臼杵 憲祐	
4. 施設監査・施設審査.....	35
小林 幸夫	
5. 急性骨髄性白血病臨床試験.....	42
清井 仁	
6. 生物統計.....	48
熱田 由子	
7. 高齢者急性骨髄性白血病における標準的治療法の確立.....	53
伊藤 良和	
8. 第二世代TKIによるOML治療.....	57
松村 到	
9. ALL 前向きコホートスタディ.....	65
今井 陽俊	
<b>IV. 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	73
<b>V. 研究成果の刊行物・別刷</b> .....	83

# 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
	宮崎 泰司	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 (平成 23～24 年度)
	竹内 仁	日本大学大学医学部 教授 (平成 23～24 年度)
	矢ヶ崎 史治	埼玉医科大学国際医療センター 講師 (平成 23 年度)

## Ⅱ. 総 合 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究）  
平成23～25年度 総合研究報告書

「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

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ルを策定した。成人APLに対するAPL204試験については、ハイリスク者におけるタミバロテンのATRAに対する優位性が示された。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合計233例登録された。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。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  
白杵憲祐・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・札幌北楡病院 内科部長

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、分子標的療法、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。

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

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の維持量が無作為に比較する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)。ALL202-0試験は、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との無作為割り付けが目標症例数を超したため、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

(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、44種類の遺伝子に変異を認めることを明らかにした。このうち、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。更にこの層



別化システムにおいて、無病生存率、寛解導入率も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)は2014年1月末現在で、1439例の症例登録があった。登録症例において初診時白血球細胞を用いて11種類のキメラ遺伝子スクリーニング検査とFLT3/ITD遺伝子変異検索を行い、残余検体の中央保管を行った。「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)では174例の登録が得られ、KIT遺伝子変異解析を実施した。プロトコールに規定されている中間解析を実施するために臨床データの固定化を実施中である。「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35例の登録が得られた。目標症例数(1500、200、60)の達成に向けて登録継続中である。

平成23～25年の3年間に未治療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APL212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砒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APL212G試験の登録を継続し、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。この間にAPL212試験で8例、APL212G試験では5例の重篤な有害事象が発生した。早期死亡はそれぞれ1例、3例が報告され、脳出血、肺出血等の出血が主な死因であった。

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241例が登録されている。また、これら登録例の臨床データは順調に集積されつつあり、一部の症例は主要評価項目の浄化を行う18ヶ月時点を経過した。

探索的エンドポイントの1つであるCML細胞の全エクソン解析については、小川誠司教授(京都大学医学研究科血液腫瘍学)の研究室において40例の初発時のCML細胞と類粘膜DNAを用いて実施した。

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。

#### 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。

日本人成人AML症例における分子病態に基づく予後層別化システムを構築した。この結果を更に詳細に検証するための前向き分子疫学研究AML209GS試験ならびに分子層別化システムに基づく個別化治療を検証するCBF-AML209-KIT試験、AML209-FLT3-SCT試験を実施し、順調

な症例登録を得た。

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。

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行われている。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。

第二世代TKIによるCML治療に向けた世界で唯一のランダム化試験を計画し、実施した。また、これまでに報告のない、CML細胞の全エクソン解析を実施した。

高齢者AMLは予後不良であり、生存率を改善する治療法の開発は急務である。しかし、単独の方法による予後改善は困難であり、複数の方法を研究する必要がある。問題解決のためには、多くの検討と努力が必要である。

ALL213試験、Ph+ALL213試験およびALL-C S-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. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. *Cancer Sci*. 2011;102:1358-1365.
2. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for

acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117:2366-2372.

3. Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):174-6.
4. 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.
5. Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K; Japan Adult Leukemia Study Group. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk Res*. 2011 May;35(5):598-603.
6. Ishikawa Y, Kiyoi H, Naoe T. Prevalence and clinical characteristics of N-terminally truncated WT1 expression in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011;35:685-688.
7. 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 Jan;25(1):41-7.
8. 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 Feb;25(2):259-65.
9. 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.
10. Sakai K, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi M, Iriyama C, Ozawa Y, Suzuki T, Minami Y, Ishikawa K, Kaneda N, Naoe T, Kiyoi H. A novel insertion mutation of K294RGG within BCR-ABL kinase domain confers imatinib resistance: sequential analysis of the clonal evolution in a patient with chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Int J Hematol*. 2011;93:237-242.
11. Kimura H, Ito Y, Kanabec S, Goth K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikura A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012;119:673-686.
12. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blood*. 2011;118:1600-1609.
13. 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.
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. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Naoe T, Kiyoi H. Genes mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013 Feb;97(2):165-74.
20. 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.
21. Yanada M, Naoe T. Acute myeloid leukemia in older adults. *Int J Hematol*. 2012 Aug;96(2):186-93.
22. 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.
23. 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.
24. 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]
25. 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.
26. 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, Shiraishi 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.
27. 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.
28. 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
29. 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)
30. 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
31. 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.
32. 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.
2. 学会発表
- 1) Fujita H, Naoe T, et al. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation As Salvage Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia Initially Treated with All-Trans-Retinoic Acid: A Retrospective Analysis of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 Study. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 2) Ono T, Naoe T, et al. Clinical Features and Prognostic Impact of CD56 Expression in Acute Promyelocytic Leukemia: Long Term Follow up Data From the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 3) Kato T, Naoe T, et al. Correlation of Serum IL-6 Level with Exhaustion of Cytomegalovirus-specific T Cells After Hematopoietic Stem Ce

- ll Transplantation. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 4) Hayakawa F, Naoe T, et al. A Novel STAT3 Inhibitor OPB-31121 Induces Tumor-Specific Growth Inhibition in a Wide Range of Hematopoietic Malignancies without Growth Suppression of Normal Hematopoietic Cells. The American Society of Hematology 53th Annual Meeting. Dec 2011, San Diego USA.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 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 Does 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)
- 11) 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.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Nobuaki Fukushima, Yosuke Minami, Fumihiko Hayakawa, Hitoshi Kiyoi, Anil Sadarangani, PhD<sup>3\*</sup>, 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
- 15) 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 Coordinated 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

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  
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、GO3mg/m<sup>2</sup>の低用量の併用は、安全に施行が可能で、臨床第 II 相試験において有効性の検討が必要とされた。

A. 研究目的

2012 年 6 月に出された「がん対策推進基本計画の見直し」で掲げられた「1. がんによる死亡者の減少」および「2. 全てのがん患者とその家族の苦痛の軽減と QOL の向上」の実践のため、血液がんの多くを占める急性骨髄性白血病(AML)の有効な治療法開発を目的とする。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。

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 相試験で安全性を検討し、その結果を基

に第 II 相試験における推奨治療法を決定し、プロトコルを策定した。

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。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ついては適切な対応を取ることとした。

C. 研究結果

平成 23 年度：成人 RRAML 患者を対象に gemtuzumab ozogamicin(GO)を、I と A あるいは D と A の併用に加えた IAG と DAG の併用療法の第 I 相試験の結果を解析した。IAG は I と GO の、DAG は D と GO の用量・スケジュールを変えて検討したところ、標準的な IA と DA に GO 3mg/m<sup>2</sup>の低用量を加えた IAG と DAG 療法は、grade 3/4 の骨

髄抑制の管理を要するものの安全に施行可能であった。19人の登録患者で10人にCR/CRp(52.6%)が得られた。

平成24年度：既存の抗白血病薬に併用する新規薬剤として、GO以外に代謝拮抗薬 clofarabine(CLF)、cladribine (CLD)、fludarabine(FLD)を含む併用療法を検討した。FLD、CLD は保険適応外使用、CLF は未承認薬であり、これらを含む臨床第 I/II 相試験の遂行には、高度医療評価制度等を利用する必要があり、厚生労働省医政局研究開発振興課(PMDA)で事前相談を行った。その結果、CLF,CLD,FLD を含む治療法の開発に必要な産-学連携が困難であることが判明した。

平成25年度：IAG および DAG の第 I 相試験結果に基づく臨床第 II 相試験を、医師主導臨床試験として施行できるよう産-学連携の可能性を得た。

#### D. 考察

AMLの初回寛解導入療法でGO併用療法の有用性が示されず(SWOG-S0106試験)、米国における販売を中止したGOは、フランスのALFA0701試験の結果(Lancet 2012)や、英国UK MRC/NCRAML試験の解析(ASH2013)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。本研究の第I相パートで得られたRRAMLに対するIAGおよびDAGの成績も、低用量GO併用化学療法の有用である可能性を指示するものと考えられる。第II相パートで有効性を確認し、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と考える。

#### 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. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia(AML):Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. Cancer Science. 2011;102(7):1358-1365.

2. Dobashi N, Usui N, Yano S, Yahagi Y, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Saito T, Yokoyama H, Aiba K. Administration schedule of daunorubicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single-institute experience. Jpn J Clin Oncol. 2011;41:820-824.

3. 薄井紀子. Gemtuzumab/ozogamicin. 弦間昭彦編, 分子標的治療薬の副作用マネジメント. 南江堂、東京 2011 ; pp110-117.

4. 薄井紀子. 再発・治療抵抗性成人AMLに対するアプローチ. 血液内科 2011;63:513-519.

5. 薄井紀子. AMLに対する高用量daunorubicin. 腫瘍内科 2012;9:163-70.

6. 薄井紀子. 急性骨髄性白血病(AML)に対するgemtuzumab ozogamicinの臨床的有用性に関する最近の考え方. 血液内科. 2012 ; 65 : 245-253.

7. 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. 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 該当無し

##### 2. 実用新案登録 該当無し

##### 3. その他 該当なし



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  
急性前骨髄球性白血病の標準治療法の確立

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

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、および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2試験を平成23年度に策定し登録を開始した。平成23～25年の3年間にAPL212試験では81例、APL212G試験では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ので、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は「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23～25年の3年間にAPL212試験において81例、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。この間にAPL212試験で8例、APL212G試験では5例の重篤な有害事象が発生した。早期死亡はそれぞれ1例、3例が報告され、脳出血、肺出血等の出血が主な死因であった。

#### 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の発症や病態に關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關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える。

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。

APLは現在ではAMLの中で最も良い治療成績が期待される病型となったが、治療初期の早期死亡は依然として残り、DICの管理は容易にはなったものの出血が寛解導入時の死因の大半を占めている。特に高齢者ではより高頻度に生じている。従って本試験においても従来同様、治療初期の出血を中心とした合併症の管理には十分な注意が必要である。

#### E. 結論

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行われている。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. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ono T, Takeshita A, Naoe T, et al. 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.
2. 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.
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.

4. 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 14. [Epub ahead of print]
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.