

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 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
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/m²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、プロトコールを策定した。

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/m²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/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。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/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. 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 アブローチ. 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