

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

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、寛解後治療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關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砒酸、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の発症や病態に関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砒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.
9. Ono T, Takeshita A, Naoe T, et al. 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].
10. 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 A, Asou N, Ohnishi K, 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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 3608. San Diego.

2. Fujita H, Asou N, Ohnishi K, 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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 2036. San Diego.

3. Takeshita A, Ono T, Naoe T, et al. Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) monotherapy on relapsed/refractory acute promyelocytic leukemia (APL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 1532. San Diego.

4. Ono T, Takeshita A, Asou N, Naoe T, et al. Clinical impact of CD56 expression in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): Results from the Japan Adult Leukemia Study Group APL97. 日本血液学会総会 2011年10月14日、名古屋

5. 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): JALSG APL204 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 410. Atlanta.

6. 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.

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