

厚生労働科学研究費補助金（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

高齢者急性骨髄性白血病における標準的治療法の確立

研究分担者 伊藤 良和（東京医科大学医学部 准教授）

研究要旨

急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)の予後は、高齢者で極めて不良であり治療成績向上が急がれる。生存率改善のためには、寛解導入療法と寛解後療法のいずれも改善する必要がある。欧米で見解の分かれる gemtuzumab ozogamicin (GO)併用化学療法の安全性を、本邦でも明確にするために GML208 試験を行った。次期高齢者試験の準備としてアンケート調査を行い、また進行中の試験データを活用した AML に対する薬剤使用の実態把握を試みた。

A. 研究目的

成人の急性骨髄性白血病(AML)に対する治療は、多剤併用化学療法が一般的である。約 40 年をかけて様々な研究が行われたが、治療成績は十分に向上していない。その中でも、高齢者は非高齢成人に比べ予後が一層不良で、長期生存は 10～25%程度とされ、新しい治療法の開発が望まれる。欧米における最近の研究では、既存の抗腫瘍薬増量、新規治療薬による初期治療や地固め療法が検討されたが、十分な成績改善に至っていない。単独の方法による予後改善は難しく、複数の試みを積み重ねていく必要がある。AML の治療は、寛解導入療法と寛解後療法からなるが、いずれの段階でも改善が求められる。

まず寛解導入療法では、抗腫瘍薬による多剤化学療法と分子標的治療薬 gemtuzumab ozogamicin (GO)の併用療法による成績の改善が期待される。しかし欧米の複数の研究結果で見解が分かれており、本邦独自の検討が必要である。そこで、GO と多剤化学療法の併用療法で、安全性と有効性を評価する臨床第 I 相試験として Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) GML208 試験を行った。

次に、再発の抑制のために、寛解後療法の成績を改善することが求められる。そこで、DNA 脱メチル化薬を組み込んだ

治療を検討した。DNA 脱メチル化薬は骨髄異形成症候群の治療薬として知られているが、AML に対しても一定の効果が報告されている。欧州では既に寛解後療法として第 III 相試験が行われたが、その成果はまだ発表されていない。本邦の高齢者治療の現状を改善するためには、この薬剤を組み込んだ治療の開発が必要と考えられ、検討と立案を行った。

B. 研究方法

GML208 試験

65 歳以上 80 歳未満の AML に対して行われた GML200 試験では、enocitabine (BH-AC)と daunorubicin (DNR)の併用化学療法に関して検討した。本試験ではこの方法に GO を併用する用量探索試験を行った。主要評価項目は、用量制限毒性(dose limiting toxicity; DLT)による最大耐容量 (maximum tolerated dose; MTD) の推定と推奨投与量 (recommended dose; RD)の決定とした。

レジメン

BH-AC 200 mg/m² div day 1-8
DNR 30 mg/m² div day 1-3
GO 1.5~5 mg/m² div day 4
化学療法 1 コースで評価し、GO 投与量を設定した。

用量 level 1 GO 1.5 mg/m²

用量 level 2 GO 3 mg/m²

用量 level 3 GO 5 mg/m²

後に level 3 はプロトコールを変更し削除した。

- 1) 3 名中 DLT 0 名なら増量、
3 名中 1-2 名なら 3 名追加 (計 6 名)、
3 名なら中止
- 2) 追加の 3 名で DLT 1-2 名なら増量、
3 名なら中止

次期 GML 試験の準備

高齢者の問題点は低い生存率である。GML200 試験の 4 年全生存率は 17~18% であった。この中で寛解後 1 年以内の再発が低い生存率の原因と考えられる。よって、寛解後療法の改善による再発防止策も高齢者の課題と言える。再発に至る原因を検討すると、初期治療強度の減弱、有害事象による治療継続困難、高齢者に対する造血幹細胞移植(SCT)が標準的でないことが挙げられる。したがって成績改善には、初期治療強度を保つこと、SCT に代わる再発防止策の開発が必要である。

まず治療の強度について検討した。加齢に伴う薬物の忍容性低下を懸念し、強度を減弱した化学療法を本邦では用いることが多い。一方海外の研究で高用量 DNR の効果が検討され 65 歳以上では高い生存率が得られなかった。日本人の平均寿命は比較的長いことも考慮すると、これまでの用量よりは多く高用量とは言えない量、すなわち非高齢成人に近い用量への増量がより深い寛解につながる可能性がある。そこで、寛解導入時および地固め療法時の治療強度を GML200 試験より増加することを立案した。

次に、薬剤の種類の違いについて検討した。GML200 試験では BH-AC を用いているが、非高齢成人では、Ara-C が標準である。しかし、高齢者における Ara-C の優越性は不明であり、JALSG 参加施設にアンケートを実施し実態を調査した。

次に、高齢者の再発防止策についても検討した。非高齢成人では寛解後同種 SCT が用いられることが多い。高齢者に対する同種 SCT の現状について、アンケート調査を行い、同種 SCT の適用年齢上限について尋ねた。

SCT 以外の再発防止策についても検討を行った。DNA 脱メチル化薬である

azacitidine (AZA)を、地固め療法後の維持療法に用いることで、再発を遅らせることができるかどうかを検討した。また AZA の AML に対する使用実態を調査する目的で、現在進行中の JALSG CS-11 試験で集積中のデータから、エンドポイントに影響しない範囲で AZA の使用状況を調査することを決定した。

さらに将来の第 III 相試験に用いる試験治療の候補としてどの方法が適切であるかを模索するために、ランダム化第 II 相試験の是非を検討した。治療として、治療強度の増加と AZA の維持療法を考慮している。

倫理面への配慮として GML208 試験では以下の点に留意した。

患者の保護

ヘルシンキ宣言の精神に基づき、厚生労働省の臨床研究の倫理指針、疫学研究的倫理指針にも則り行われた。

説明と同意

登録前に、患者本人に施設の倫理委員会あるいは IRB で承認された説明文書を患者に渡し説明した。翌日以降に、患者の理解を確認し、研究参加を依頼した。

プライバシーの保護と患者識別

患者の同定や照会は、登録番号、年齢、性別、施設匿名化番号を用いて行われた。

施設の倫理審査委員会の承認

研究参加に際し、実施計画書および説明文書の施設倫理審査委員会または IRB(機関審査委員会)での承認を前提とした。

プロトコール変更

本研究立案以降、2009 年 12 月に米国で行われた SWOG S0106 試験の成果が発表された。未治療 AML の寛解導入療法で DNR + Ara-C への GO 6mg/m² の併用効果、及び、Ara-C 大量療法による地固め療法後の本剤の追加効果が検討された。寛解導入期に治療との関連性を否定できない致死有害事象発現率は、本剤併用群で有意に高いという結果であった。これに基づき、米国では本剤の承認が製造・販売会社により自主的に取下げられた。GML208 試験の継続にあたって、SWOG S0106 試験では GO 6mg/m² で致

死的毒性が多かったことを考慮し、level 2 (3mg/m²)までで終了と変更した。

以後に検討・立案中の研究でも倫理面への配慮は同様である。また、有効性と安全性の検討に加え、健康保険診療としての適否も検討する必要がある。計画の段階で JALSG における独自のプロトコール審査を行う。各施設における倫理審査も実施前に必須とし、承認を得た上で所定の手続を行う。

C. 研究結果

GML208 試験

Level 1 の 3 例では、好中球最低値は 0 ~ 16/μl (すべて grade 4) grade 2 への回復は 22 ~ 36 日、血小板最低値は 0.5 ~ 1.8 × 10⁴/μl (すべて grade 4) grade 2 への回復は 22 ~ 30 日、血小板輸血は 50 ~ 80 単位、赤血球輸血は 8 ~ 16 単位を必要とした。Grade 3 の有害事象として全例に感染症があったが、DLT 相当の毒性はみられなかった。Level 2 (3 例) では、好中球最低値 0 ~ 67/μl (すべて grade 4) grade 2 までの回復は 22 ~ 35 日、血小板最低値は 1.3 ~ 1.6 × 10⁴/μl (すべて grade 4) grade 2 への回復はそれぞれ 27、29、未回復であり、血小板輸血は 60 ~ 110 単位、赤血球輸血は 4 ~ 8 単位であった。Grade 3 の有害事象として、感染症 3 例、食欲不振 1 例がみられた。DLT に相当する毒性はなく、改訂プロトコールに基づき試験を終了した。GO の RD は 3mg/m² とした。

なお、全 6 例中 3 例において完全寛解を得た。

次期 GML 試験の準備

次に、JALSG 参加施設のアンケート調査では、寛解導入療法で約 35%、地固め療法で約 58% の施設で、非高齢成人に近い強度の化学療法が行われていた。これより、用量増量 (非高齢成人に近い用量) がより深い寛解につながる可能性があると結論づけた。薬剤の種類の違いについては、Ara-C 使用施設が BH-AC 使用施設より多かった (79% vs 12%)。使用実態を反映した治療計画が望ましいことから、非高齢成人と同様に Ara-C を用いた治療が良いと思われ、登録推進につながると

結論した。高齢者の再発防止策については、同種 SCT の適用年齢上限を 65 歳としている施設が約 61% であった。したがって、SCT を含んだプロトコールは時期尚早と結論づけた。

一方、AML に対して保険外使用となる AZA を、先のアンケート調査で 60% 以上の施設が使用経験ありとしていた。今進行中の CS-11 試験の解析による実態把握が期待される。そして AZA による維持療法の計画は意義あるものと考えた。

D. 考察

海外では、GO と化学療法併用の研究が複数行われ、多くは GO 3 mg/m² を用いているが、SWOG S0106 試験では GO 6mg/m² が化学療法と併用された。GML208 試験計画当初の level 3 (GO 5mg/m²) はこれに近い用量であり、SWOG S0106 試験で有意に毒性が高いことが示された後では、level 3 の施行を中止すべきと判断しプロトコールを変更した。

その後、ALFA-0701 試験では、50 ~ 70 歳の新規 AML に、標準的な化学療法群と寛解導入療法の day 1, 4, 7 と地固め療法の day 1 に GO 3mg/m² を併用する群の無作為化する第 III 相試験を行い、2 年 EFS、OS とともに GO 併用群が優れていたとされた。一方、MRC AML15 試験では、51 ~ 84 歳の 1115 例 (98.2% は 60 歳以上) に対して、化学療法治療群に day 1 に GO 3 mg/m² を加える GO 併用群を比較した。3 年累積再発率は GO 併用群で低く、3 年生存率は GO 併用群で高かったと報告された。このように、GO 併用化学療法に関しては、一定の見解を得られていない。GML208 試験を本邦で行った意義は大きく、今後の GO 研究の進展が望まれる。

一方他の治療方法の研究として、化学療法の増量と維持療法の工夫は、いずれも既存の化学療法の成績を上回る可能性がある。どちらか一方を試験治療群として、既存の化学療法との比較をする第 III 相試験は時期尚早と考えられ、これら 2 つの治療群によるランダム化第 II 相試験により、将来の第 III 相試験における試験治療群決定に貢献すると思われた。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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; 96: 485-91.

伊藤良和：高齢者急性骨髄性白血病治療としての gemtuzumab ozogamicin 併用化学療法 臨床血液（印刷中）

2. 学会発表

Ito Y, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, for the Japan Adult Leukemia Study Group: Gemtuzumab ozogamicin as a phase I trial in combination with daunorubicin plus enocitabine for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study 第 74 回日本血液学会学術集会（2012/10/21、京都）臨床血液 2012; 53: 1176.

Ito Y: GO combined chemotherapy for elderly adults with AML (Symposium 10: Elderly AML). 第 75 回日本血液学会学術集会（2013/10/13、札幌）臨床血液 2013; 54(9): 1030.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。