

研究課題名：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

課題番号：H23-がん臨床一般-004

研究代表者：名古屋医療センター 院長 直江 知樹

1. 本年度の研究成果（登録患者数は平成 25 年 10 月現在）

**#JALSG による前向き登録** 「参加施設に新たに発生する全 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」では 119 施設より 2808 例が登録された。登録例の約 8 割は“de novo 症例”、1 割は“治療関連”、1 割は“造血異常の先行あり”であった。AML と MDS はほぼ同数であり、MDS のうちの高リスクと低リスク MDS がほぼ同数であった。これらのデータは前向き試験のデザイン作成にも有効であった。同じく、「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 JALSG-ALL-CS-12」では 202 例の登録があった。

**#PML-RARA をバイオマーカーとする急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する臨床試験** 65 歳未満「APL に対する亜ヒ酸、ゲムツズマブオゾガミシンを用いた寛解後治療：第 II 相臨床試験 JALSG-APL212」では 57 例、また 65 歳以上の APL に対する亜ヒ酸による地固め療法：第 II 相臨床試験 JALSG-APL212G」では 20 例が登録された。PML-RARA 遺伝子コピー数は診断確定、残存白血病評価、寛解後治療法の選択に使用された。

**#BCR-ABL をバイオマーカーとする初発慢性骨髄性白血病 (CM) に対する試験** 「初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病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 JALSG-CML212」を開始し 188 例が登録された。登録症例では全エクソン解析を実施中で、さらに引き続き実施する薬剤中止試験のコンセプト、臨床試験デザインおよび症例数算定を検討中である。

**#急性骨髄性白血病 (AML) において新たなバイオマーカー探索を行う後ろ向きおよび前向き試験** 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、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。この結果を検証するために「染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究 AML209-GS」試験を実施し、1398 例の検体と臨床情報の集積を行った。

**#バイオマーカーでの層別化による前向き試験** 染色体転座 t(8;21) あるいは inv(16)(p13.1q22) / t(16;16) を有する AML (CBF 白血病) では寛解後療法としてシタラビン大量療法が用いられるが、KIT 遺伝子変異の有無による治療反応性の違いを解析するため、「成人 core binding factor 急性骨髄性白血病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」試験を行い、159 例の症例が登録された。また FLT3/ITD 変異は AML の予後不良因子であることが明らかなので、「FLT3/ITD 変異陽性成人急性骨髄性白血病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」試験を行い、34 例の登録を行った。

**#成人の未治療急性リンパ性白血病 (ALL) を対象とした臨床試験** 未治療 ALL を細胞表面マーカーおよび BCR-ABL 遺伝子 (Ph 染色体) によって層別化し、それぞれを異なったプロト

コールで治療する試験を今年より開始した。「小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第 II 相臨床試験 JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U」、「成人 precursor T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第 II 相臨床試験 JALSG T-ALL213-0」、「成人 Burkitt 白血病に対する多剤併用化学療法による第 II 相臨床試験 JALSG Burkitt-ALL213」、「成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第 II 相臨床試験 JALSG Ph(-)B-ALL213」などが含まれる。

**#高齢者や難治性白血病に対する治療法の開発の検討** 高齢者 AML の標準治療確立が目的である。生存率を上昇させる方策として、若年者並みの強度を持つ寛解導入療法、として DNA 脱メチル化薬を組み込んだ維持療法寛解による再発防止対策について検討し立案した。成人急性骨髄性白血病 (AML) の再発・治療抵抗性患者に対し、IAG 療法 および DAG 療法の有効性を明らかにするため、臨床第 II 相試験の実現に向け実施体制も含め検討した。また研究の質を高めるため、本年は 14 施設の監査を行った。九州地区 1、四国地区 4、中部地区 2、京阪神地区 1、関東甲信越地区 5、東北地区 1 施設である。CRF 記載は記載率・質とも改善していた。

## 2. 前年度までの研究成果

JALSG-APL212 試験、JALSG-APL212G 試験が平成 24 年 7 月より開始され、それぞれ 29 例、7 例が登録された。

JALSG-CS-11 を計画し、平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録を開始した。

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するとともに、前方視的な検体集積を実施した。

造血幹細胞移植の研究グループやデータベースの紹介を行い、連携やデータの移行など研究を合理的に行う方法についての検討を行った。

ニロチニブとダサチニブのどちらが治癒への必要条件となる分子遺伝学的完全寛解で優るのかを明らかにするためのランダム化比較試験を開始した。

「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」を開始した。

Gemtuzumab ozogamicin (GO) 併用化学療法の第 1 相試験を行い、第 2 相試験の実現について検討した。

九州地区の 7 施設、京都地区の 14 施設の新規参加希望の施設の審査を行った。監査は 20 施設で行われた。1 施設で翌年に再度監査を行い、改善を確認した。

IAG 療法では、JALSG201 の IDR+Ara-C に GO3mg/m<sup>2</sup>-D4 の併用が、DAG 療法では JALSG201 の DA 療法に GO3mg/m<sup>2</sup>-D4 の併用が、安全に施行可能できることが確認された。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本臨床研究では JALSG を臨床研究グループの基盤とし、白血病患者の登録、前向き試験への組入、さらには後ろ向き解析などを行っている。過去試験で集積した検体を用いて網羅的なゲノム変異を解析し、予後と関連する新たな遺伝子異常が明らかとなった。10%以上の変異頻度は (欧米からの報告通り) 数個の遺伝子に限られており、多くの検体からは 1-2%の低頻度の

変異が複数見出されている。今後は別コホートでの実証成果が待たれる。APL に関しては昨年  
から新プロトコールがスタートしたところであるが、国際的には亜ヒ酸と ATRA 併用が注目され  
ており、我が国でも独自のレチノイド Am80 を組み込んだ次世代治療を開発することが期待され  
ている。ALL に関しては新しい試験が開始された。ALL をマーカー、遺伝子変異、年齢のアルゴ  
リズムによって5つのプロトコールへ導く試験である。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よう。

#### 4. 倫理面への配慮

計画・遂行に関わった臨床試験は、各参加施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得て、  
厚生労働省の臨床研究・疫学研究の倫理指針に従って実施されている。臨床情報および検体の  
収集・保存においては、患者の同意を文書で得て、連結可能匿名化により個人情報の保護を行  
っている。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>)。

#### 5. 発表論文

1. 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* 104:1339-45. 2013
2. Yanada M, Usuki K, Fukuda T, et al. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48:390-39. 2013
3. Kako S, Usuki K, Kanda Y, et al. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Brit J Haematol* 161: 95-103. 2013
4. Yasuda T, Kiyoi H, Naoe T, Mano H, et al. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* Sep 26. 2013 [Epub ahead of print]
5. Yanada M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Kobayashi Y, Naoe T, et al. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer* 119:3326-33. 2013
6. Kai S, Atsuta Y, Kato S, et al. Double-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning for Patients with Hematologic Malignancies: A Multicenter Phase II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:812-9. 2013
7. Atsuta Y, Kanda Y, et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica* 98:814-22. 2013
8. Nishiwaki S, Imai K, et al. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the

Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncol* 24:1594-602. 2013

9. Ono T, Kiyoi H, Naoe T, et al. CD56 expression is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci* Nov 10. 2013 [Epub ahead of print]
10. Iriyama N, Naoe T, et al. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res* 37:1021-6. 2013
11. Yanada M, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121:3095-102. 2013
12. Kawazu M, Naoe T, Mano H, et al. Transforming mutations of RAC guanosine triphosphatases in human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:3029-34. 2013
13. Yamamoto K, Naoe T, et al. Functionally Deregulated AML1/RUNX1 Cooperates with BCR-ABL to Induce a Blastic Phase-Like Phenotype of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice. *PLoS One* 8:e74864. 2013

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
直江 知樹	多施設共同研究の推進、成人難治性白血病の標準的治療法の確立と研究の総括	名古屋医療センター 血液内科	院長
薄井 紀子	再発・難治性急性骨髄性白血病	東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科学	教授
大西 一功	急性前骨髄球性白血病の標準治療法の確立	浜松医科大学医学部附属病院 血液学、内科学、腫瘍内科学	教授
臼杵 憲祐	AML前向きコホートスタディ	東京医療保健大学血液内科	臨床教授
小林 幸夫	施設監査・施設審査	国立がん研究センター血液腫瘍科	外来医長
清井 仁	急性骨髄性白血病臨床試験	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	准教授
熱田 由子	生物統計	名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理・生物統計学 データ管理 臨床試験デザイン 生存解析	寄附講座 講師
伊藤 良和	高齢者急性骨髄性白血病における標準的治療法の確立	東京医科大学内科学第一講座	准教授
松村 到	第二世代TKIによるCML治療	近畿大学医学部 血液・膠原病内科	教授
今井 陽俊	ALL前向きコホートスタディ	札幌北楡病院 内科・血液内科	内科部長