

平成 28 年 2 月 26 日

研究公開用文書

研究名：成人急性前骨髄球性白血病を対象とした第 III 相臨床試験、

APL204、の長期予後調査（観察研究）

研究の概要：

1988 年の *all-trans* retinoic acid (ATRA) の登場とともに APL の治療成績は飛躍的に向上し、約 50% に長期の無イベント生存 (EFS) が得られるようになった。JALSG-APL92 では、寛解導入療法に ATRA と化学療法を取り入れた。初診時の白血球数および APL 細胞数により、寛解導入療法を A 群、B 群、C 群、D 群の 4 群に層別化し、A 群は $WBC < 3,000/\mu l$ で APL 細胞 $< 1,000/\mu l$ の場合、ATRA の内服。B 群は $3,000/\mu l \leq WBC < 10,000/\mu l$ または APL 細胞 $\geq 1,000/\mu l$ の場合、ATRA の内服と IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の併用。C 群は $WBC \geq 10,000/\mu l$ の場合、ATRA の内服と IDA 3 日間、Ara-C 5 日間の併用。D 群は A、B、C 群で治療中に APL $\geq 1,000/\mu l$ となった場合、IDA、Ara-C の化学療法を追加する。結果は、CR 率 90%、6 年全生存 (OS) 率 65%、無病生存 (DFS) 率 59%、EFS 52% と、従前の化学療法中心の治療に比較し、予後が明らかに改善した。続く APL97 研究では、化学療法を用いた維持療法の必要性が検討され、全体として 6 年 OS 率 84%、DFS 率 69%、EFS 率 66% であった。維持化学療法の有無による比較試験の結果は、無治療経過観察群 86 例、従来の化学療法からなる強化維持療法群 89 例に割付され、無治療観察群の 20% (17 例) が再発し、3% (3 例) が死亡したのに比較して、強化維持療法群は 28% (25 例) が再発し、15% (13 例) が死亡した。割付け後の 6 年 DFS を見ると無治療観察群が 80%、強化維持療法群が 63% であった ($p=0.20$)。割付け後の 6 年 OS は 99% と 86% で無治療観察群が良好であった ($p=0.014$)。これにより、従来の化学療法の併用による維持・強化療法は、反って治療成績を悪くすることが判明し、APL の標準治療を変えるきっかけとなった。この後行われた、長期予後解析 (中央値 7.3 年) では、年齢 (≥ 60 歳)、CD56 発現が予後不良因子として抽出された。欧米のグループの長期予後の検討結果でも同様の報告がされ、予後因子としての重要性が指摘されている。さらに、APL97 試験のリスク別寛解導入療法の群間比較では、A 群の長期予後が想定外に不良 (EFS 率 71%) であった。Low risk 群の寛解導入療法を ATRA 単独で施行している JALSG の重要な検討項目であり、以後のプロトコールでも観察する必要がある。

続く APL204 では、維持療法において、ATRA 投与群 と合成レチノイド tamibarotene 投与群が比較検討された。全体の解析では、CR 率 92%、4 年 OS 率 89%、RFS 率 83%、EFS 率 77% であった。ATRA 投与群 と tamibarotene 投与群の RFS 率を検討したところ、全体の予後には有意差は認めなかったが、C 群では、それぞれ 58% と 87% と、tamibarotene 投与群の RFS 率が優れていた。

しかし、長期観察における tamibarotene の優越性、APL97 研究で抽出された年齢、CD-phenotype 等の再現性、ATRA 単独投与群の晩期再発、二次発癌の頻度等、長期観

察結果として検討すべき項目が未解析である。海外の APL 研究では、PETHEMA (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas) 研究の LPA96,99,201 において、治療関連性骨髄系腫瘍の発症、European APL 研究の APL93 では、cytarabine の APL 治療における有用性や、維持療法としての ATRA, ATRA と化学療法の併用、化学療法、経過観察の 4 群の予後を、長期間 (10 年) 観察後に再検討している。これらの長期観察から得られる結果は、初回の報告とは異なった、あるいは有益な追加情報をしばしば提供する。それらは臨床研究を計画する上で、または治療成績の向上に伴い、長期予後が注目される APL の日常臨床に大切な情報を与えてくれる。

以上、JALSG-APL204 でも、長期の予後調査から得られる情報は貴重であり、今後の APL の治療上、有益な資料になりうると考える。

研究対象：

当診療科で JALSG-APL204 に登録された 7 名の患者さんを対象とする。

研究責任者：

(市民総合医療センター)

所属：血液内科 藤澤 信

研究実施期間：

平成 28 年 3 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

連絡先：

横浜市立大学附属市民総合医療センター

所属：血液内科 氏名：藤澤 信

〒：232-0024 住所：横浜市南区浦舟町 4-57

電話：045-261-5656 (代表)