

60歳以上の高齢者の急性骨髄性白血病および芽球増加を伴う不応性貧血に対するアザシチジン維持療法:多施設ランダム化第Ⅲ相試験 (HOVON97試験) 結果

Randomized Maintenance Therapy with Azacitidine (Vidaza) in Older Patients (≥ 60 years of age) with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Refractory Anemia with Excess of Blasts (RAEB, RAEB-t). Results of the HOVON97 Phase III Randomized Multicentre Study (EudraCT 2008-001290-15)



Gerwin Huls, et al., Department of Hematology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands

Quick Review

高齢の急性骨髄性白血病 (AML) 患者において、大量化学療法によるCR/CRi到達後の再発は治療上の課題である。今回、大量化学療法後にCR/CRiが得られた60歳以上のAMLおよび芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) /移行期の芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB-t) 患者を対象に、アザシチジンによる維持療法が無再発生存期間 (DFS) を改善するかを検討した多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験 (HOVON97試験) の結果が報告された。

- 大量化学療法2コース後に骨髄中芽球が5%未満となった60歳以上のAML、またはRAEB/RAEB-t患者116例が適格症例として登録され、アザシチジン群 (55例) と経過観察群 (60例) にランダム化された (図1、表1)。プライマリーエンドポイントはDFSであった。
- アザシチジン群において、血小板および赤血球輸血を行わなかった患者、入院を必要としなかった患者は各86%で、経過観察群のそれは93%、92%、92%であった (表2)。
- DFSは、経過観察群に比べて、アザシチジン群で有意な改善が認められた (図2:p=0.03, Cox尤度比検定)。なお、診断時の細胞遺伝学的

Poorリスクおよびランダム化時点の血小板数で調整したCox回帰分析でも同様の結果が示された [HR=0.61 (95%CI:0.4-0.92)、p=0.019]。

- 全生存期間 (OS) は、アザシチジン群と経過観察群で有意差は認められず (図2:p=0.38, Cox尤度比検定)、Cox回帰分析でも同様の結果が示された [HR=0.84 (95%CI:0.32-1.35)、p=0.46]。

結論

本試験では、高齢のAMLまたはRAEB/RAEB-t患者に対するアザシチジンの維持療法でのGrade3以上の有害事象発現例は1例のみであり、また、経過観察に比べてDFSを有意に改善した。OSでは両群に有意差は認められなかった。

表1 患者背景

	経過観察群 (n=60)	アザシチジン群 (n=56)
性別:男性	33 (55%)	35 (63%)
年齢中央値 (範囲)	69 (60-79)	69 (64-81)
WHO PS 0-1	57 (95%)	46 (82%)
細胞遺伝学的Poorリスク	14 (23%)	9 (16%)
血小板数<100×10 ⁹ /L*	15 (25%)	18 (32%)
多血球系異形成を伴うAML	9 (15%)	9 (16%)

*CRiのサロゲートマーカー

● 患者背景は両群で同様であり、細胞遺伝学的Poorリスクおよび血小板数<100×10⁹/Lはアザシチジン群で16%および32%、経過観察群で23%および25%に認められた。

表2 忍容性

	経過観察群	アザシチジン群
血小板輸血を行わなかった患者割合	93%	86%
赤血球輸血を行わなかった患者割合	92%	86%
入院を必要としなかった患者割合	92%	86%
重篤な有害事象の発現総数:Grade 1/2/3	4/0/0	11/2/1

● 血小板および赤血球輸血を行わなかった患者、入院を必要としなかった患者は、アザシチジン群で各86%、経過観察群で93%、92%および92%であった。

図1 試験デザインおよびエンドポイント

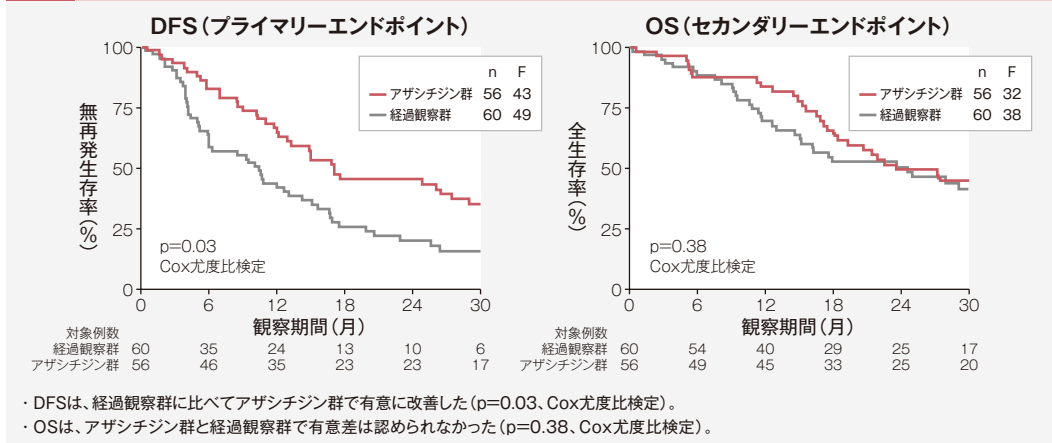
・ FAB分類M3、t(15;17)転座を除くAML
・ RAEBまたはIPSSスコア≥1.5のRAEB-t
・ ≥60歳
・ 大量化学療法2コース施行後の骨髄中芽球<5%



- プライマリーエンドポイント DFS
- セカンダリーエンドポイント OS、登録後の再発および死亡率、入院および輸血 (赤血球および血小板) を要した患者数および期間、有害事象

● 解析対象は、大量化学療法2コース後に骨髄中芽球が5%未満となった60歳以上のAMLまたはRAEB/RAEB-t患者116例であり、アザシチジン群と経過観察群にランダム化された。
● プライマリーエンドポイントはDFSであった。

図2 DFSおよびOS



- DFSは、経過観察群に比べてアザシチジン群で有意に改善した (p=0.03, Cox尤度比検定)。
- OSは、アザシチジン群と経過観察群で有意差は認められなかった (p=0.38, Cox尤度比検定)。