

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病およびフィラデルフィア染色体様急性リンパ性
白血病の標準治療の確立

担当責任者 嶋田博之 慶應義塾大学医学部 小児科 専任講師

研究要旨 本研究の目的は小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）およびフィラデルフィア染色体様急性リンパ性白血病（Ph-like ALL）の標準的な治療法を開発することである。Ph+ ALL に関しては、2013年10月から JPLSG ALL-Ph13 研究を開始した。ALL-Ph13 研究では、小児（1 歳以上 19 歳以下）の初発未治療の Ph+ALL に対してイマチニブ併用化学療法を行い、難治例に対してはダサチニブに変更した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討することによって、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の適正使用をめざす。さらには、微小残存病変（MRD）が消失した予後良好が見込まれる群に対しては同種造血幹細胞移植（allo-SCT）を行わずに、Ph+ALL に対する移植適応の条件を検証する。Ph-like ALL に関しては、国内の臨床研究グループの過去の臨床試験に参加した小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）の患者を対象に、ABL、PDGFRB、JAK2 などのチロシンキナーゼをコードする遺伝子再構成陽性例を同定し、後方視的に疫学調査を行い予後について検討した。

A. 研究目的

小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）およびフィラデルフィア染色体様急性リンパ性白血病（Ph-like ALL）に対する標準的な治療法を開発する

B. 研究方法

1) Ph+ALL (ALL-Ph13 研究)

2013年10月から JPLSG ALL-Ph13 研究（UMIN000011946）を開始した。小児（1 歳以上 19 歳以下）の初発未治療の Ph+ALL に対して、day15 からイマチニブ併用の寛解導入療法（IA）を行い、day33 に効果判定を行う。寛解が確認された症例は、イマチニブ併用の早

期強化療法（IB）に移行し、IB 終了後（TP2）

における Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性の場合には、イマチニブ群としてイマチニブ併用の HR ブロック以降の化学療法を行う。寛解導入不能例、TP2 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例、TP2～TP4 における寛解消失/再発例は、ダサチニブ群へ移行する。イマチニブ群もダサチニブ群も HR ブロック終了後（TP5）、Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性であれば移植なし群として化学療法を継続する。イマチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例または寛解消失/再発例はダサチニブ移植あり群へ移行するが、全症例でダサチニブを併用した hyper CVAD を行った後、allo-SCT を施行する。ダ

サチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例は移植あり群として allo-SCT を施行するが、ダサチニブへ変更後の寛解消失/再発例、及びダサチニブ併用強化療法(HR1)終了後までに完全寛解に至らない治療抵抗例は試験治療中止とする。イマチニブ、またはダサチニブの内服は移植なし群では維持療法終了時まで継続し、移植あり群ではダサチニブを前処置開始前々日まで内服、移植後は、移植後 30 日(day30)程度から内服再開し、移植後 365 日(day365)まで継続する。

本試験は、未成年者を対象としている。担当医は、適用法の下で法的な資格のある代諾者から、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する指針に従い、インフォームドコンセントを取得することを要する。また、未成年患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかさらに未成年者である患者の意思を確認すること(インフォームドアセント)を必要とする。

2)Ph-like ALL (予後調査)

国内の臨床研究グループ(JACLS、TCCSG、CCLSG、KYCCSG)に登録され、検体利用に関して既に同意を得られている小児 BCP-ALL 患者を対象に、ABL1、PDGFRB、JAK2 などのキナーゼ関連遺伝子の再構成陽性例を同定し、調査票を用いて後方視的に予後を含めた臨床像の解析を行った。

C. 研究結果

1)Ph+ALL (ALL-Ph13 研究)

2014 年 11 月までの集計では、累積症例数は 23 例であり、予定集積ペースを上回っている。23 症例の診断時年齢は、中央値で 8.8 歳、男女比は、男:女=13:10、初発時骨髄での芽球比

率は、平均で 89.9%であった。重篤な有害事象は 13 症例 21 事象(緊急報告:2、通常報告:19)であった。緊急報告 2 例は、ともに治療中の死亡であり、1 例がイマチニブ併用寛解導入療法(IA)中の原因が特定できない死亡、1 例はイマチニブ/ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)1 回目の敗血症による死亡であった。いずれも効果安全性審査委員会に報告し、試験継続可能との委員会判断が認められている。通常報告は、19 事象であり、内容は、GPT 増加 1 事象、フィブリノゲン減少 8 事象、可逆性後白質脳症症候群 1 事象、血清アミラーゼ増加 1 事象、血中ビリルビン増加 1 事象、腎結石 1 事象、髄膜炎 1 事象、低ナトリウム血症 1 事象、敗血症 1 事象であった。Ph+ALL の再発は、集計時点では 1 例もない。

2)Ph-like ALL (予後調査)

解析が可能であった 373 例中 30 例にキナーゼ関連遺伝子の再構成を認め、このうち ABL1 再構成が 4 例、PDGFRB 再構成が 7 例、JAK2 再構成が 3 例含まれた。4 例が初回治療で寛解導入不能で、12 例では一旦は寛解を得たもののその後再発を認めた。30 例の 5 年の EFS、OS はそれぞれ 45.2±20.6%、62.6±14.5%と不良であった。

D. 考察

1)Ph+ALL (ALL-Ph13 研究)

これまで国内では、小児 Ph+ALL に対し全症例に allo-SCT が実施されてきたのだが、ALL-Ph13 研究を遂行することによって、allo-SCT が実施しなくても、治癒する症例が少なからず存在することが証明されるだろう。allo-SCT を回避するための、イマチニブおよびダサチニブの使用法、併用する化学療法の強度、allo-SCT の適応に関する重要なエビデ

ンスが ALL-Ph13 研究から得られることが期待される。

2)Ph-like ALL (予後調査)

ABL1、PDGFRB、JAK2 などのキナーゼ関連遺伝子の再構成陽性 ALL の予後は比較的不良であることが分かった。これらの ALL には、イマチニブ、ダサチニブ、ルキソリチニブといった TKI の効果が期待されるため、初発例を対象とした前方視的な臨床試験を行い、TKI 併用化学療法が予後の改善につながるのかを検証することが必要である。まずは、ABL1/PDGFRB 再構成陽性 ALL に対するダサチニブの保険適応拡大も目指し、再発 ABL1/PDGFRB 再構成陽性 ALL を対象としたダサチニブ併用化学療法の臨床試験を進めていく。

E. 結論

ALL-Ph13 研究は観察期間がまだ短く、まとまった結果が得られていないが、症例集積状況は順調であり、TKI 使用および移植適応の適正化につながる重要な結果が得られることが期待される。また、TKI が併用される化学療法の強度についても、有害事象の種類、有害事象が起こった治療の組み合わせを検証することにより、改善されることが期待される。

Ph-like ALL については、ABL1、PDGFRB、JAK2 などのキナーゼ関連遺伝子の再構成陽性 ALL の解析では、比較的予後不良の結果が得られた。今後は、Ph+ALL に対する治療と同様に、TKI を併用した化学療法の開発を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsushi Manabe, Hirohide Kawasaki,

Hiroyuki Shimada, Itaru Kato, Yuichi Kodama, Atsushi Sato, Kimikazu Matsumoto, Keisuke Kato, Hiromasa Yabe, Kazuko Kudo, Motohiro Kato, Tomohiro Saito, Akiko M. Saito, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph+ALL04. Cancer Med. Article first published online: 31 JAN 2015.

2. 学会発表

1. Yuichi Kodama, Atsushi Manabe, Hirohide Kawasaki, Itaru Kato, Keisuke Kato, Atsushi Sato, Kimikazu Matsumoto, Atsushi Kikuta, Takashi Kaneko, Megumi Oda, Akiko Saito, Souichi Adachi, Keizo Horibe, Shuki Mizutani, Hiroyuki Shimada. Salvage therapy for children with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Oct.2014. Osaka.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

