

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
小児・思春期・若年成人 T 細胞性急性リンパ性白血病の標準治療の確立

担当責任者

JPLSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名：渡辺 新

所属機関：中通総合病院小児科

JALSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名：今井 陽俊

所属機関：社会医療法人北楡会札幌北楡病院 血液内科

研究要旨 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病(BCP-ALL)とは異なる生物学的・臨床的特徴を有する T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)の治療研究を 4 グループ合同の日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group : JPLSG) 多施設共同研究とし、T-ALL は小児では比較的高年齢層に多く若年成人における発症も少なくないことから、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG) との共同研究を踏まえて対象年齢を 0 歳から 24 歳に拡大し、「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 ALL-T11」が平成 23 年 12 月 1 日に登録開始となった。ALL-T11 研究は、BFM 臨床研究を基本骨格とし、本邦独自の研究課題として、新規薬剤であるネララビンを含んだ治療計画の安全性・有用性について調べることを主目的とし、晚期合併症を伴う可能性がある予防的頭蓋照射の全廃が T-ALL において可能であるかどうかの検証と、微少残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し同種造血幹細胞移植 (SCT) の適応の縮小が、それぞれ第 2、第 3 の目的である。2014 年 5 月 31 日までの登録例 131 例に 5 回の定期モニタリングを行った。総登録ペースは予定どおりであったが、2014 年 5 月 31 日までのリスク別登録数は SR 群 : 34 例、HR 群 : 30 例、VHR 群 17 例と、SR 群/VHR 群が少なく、効果安全性評価委員会の了承を得て、患者登録終了予定日を 2014 年 11 月 30 日から 2016 年 5 月 31 日迄に、1.5 年間の延長を行った。中止例は 30 例で、診断違いによる事後不適格 5 例、再発 1 例、プロトコール治療中死亡は先行治療相で頭蓋内出血と敗血症性ショックで死亡の各 1 例、早期強化療法(1B)終了時点で非寛解 4 例、規定する期間内に治療終了できず : 4 例、著しいプロトコール違反 2 例、有害事象のため担当医が中止と判断 : 6 例、有害事象以外の理由で担当医が中止 : 3 例、有害事象以外の理由で本

人/代諾者が中止の申し出：3例であった。予期される Grade4 の非血液毒性は 145 回認めたが転帰はいずれも軽快・治癒であった。プロトコル逸脱に関してはメール・郵便による注意喚起を全参加施設に行っている。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における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(T-ALL)を対象とした臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づいた標準的治療を確立することである。

B. 研究方法

本邦で ALL に関する臨床研究を行なってきた 4 グループ (CCLSG, TCCSG, KYCCSG, JACLS) から選出された 12 名の委員およびオブザーバー参加委員により、平成 18 年度から検討してきている T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) のプロトコルコンセプト (ALL-T11) が 4 グループ全て合意した形で完成し、日本小児血液学会プロトコル審査委員会 (委員長：足立壮一) での検討を経て、平成 23 年 12 月 1 日から症例登録が開始され、平成 24 年 11 月 30 日までに 46 人が登録された。本研究は小児および若年成人 (24 歳以下) の新規発症・未治療の T-ALL に対し、新規薬剤ネララビンを含んだ治療計画の安全性および有用性について調べることを主目的とする。第二の目的は、晩期合併症を伴う可能性がある予防的頭蓋照射の全廃が T-ALL において可能であるかどうかの検証であり、(1)ネララビンを含む全体の治療強化、(2)L-asparaginase の連続集中投与、(3) 髄注療法の延長・強化、を行うことによって、予防的頭蓋照射を全廃しても BFM と同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第三の目的は SCT の適応の縮小である。(1) I_A 後に寛解が得られた群で I_B 終了後の Time Point 2 (TP2):BM3 で PCR 法に

よる微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し、 $MRD \geq 10^{-3}$ であった群と、(2) I_A 後に寛解が得られなかった群で I_B で寛解が得られた群、に対してのみ SCT を行うことで、BFM と同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第四に、SCT を行う群 (HR-high 群) において無作為割り付け試験を行い、(1)本邦で開発された dexamethasone 大量療法 (HD-DEX) を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000 のブロック治療、の評価を行うことを目的とする。

C. 研究結果

1. 小児および若年成人における T-ALL に対する設共同後期第 II 相臨床試験計画書：JPLSG ALL T-11 / JALSG T-ALL-210-U ALL T-11 (図 1)

本研究では骨格とした AIEOP-BFM ALL 2000 研究と同様に、治療反応性のみに基づいたリスク分類を行なう (図 1)。全ての症例に対し、MTX 単剤髄注と同時に 7 日間の PSL 先行単独投与を行ない、day8 に Prednisolone Good Responder : PGR / Prednisolone Poor Responder : PPR を判定した後、全例同一の寛解導入療法と早期強化療法 (I_A と I_B) を行なう。 I_B 後の骨髄 (TP2) の MRD 測定を行ない、標準危険群 (SR)、高危険群 (HR)、超高危険群 (VHR) の 3 群に層別する。なお、ALL-T11 症例登録は必ず治療開始前に行うこと (治療開始日が症例登録日以降になる) とするが、治療の緊急性が極めて高い場合は、「JPLSG 登録」が完了すれば、患者及び/又は代諾者へ説明した上で、ALL-T11 症例登録前 (3 日以内) の治療

開始を許容することとした。次期プロトコールでは ALL の施設診断後に ALL として登録する「上位 ALL プロトコール」を作成することで登録前治療開始例は無くなるものと考えている。

1.1. 標準危険群 (SR)

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数に関わらず標準危険群 (SR) とする。

- (1) day1 : CNS1 or CNS2
- (2) day8 : PGR
- (2) day33 BM:CR (M1)
- (3) TP2 BM/MRD(PCR) $< 10^{-3}$

SR 群は I_B に引き続き、protocol M5+L (MTX5g/m²×4 + intensive L-asparaginase) による強化療法を行ない、続いて protocol II + intensive L-asparaginase による再寛解導入療法後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6MP/MTX による維持療法を行ない治療終了とする。予防的頭蓋照射および同種 SCT は施行せず、また、SR 群ではネララビンは使用しない。

1.2. 高危険群 (HR)

次の条件①または②のいずれかを満たした群を高危険群 (HR) とする。

①以下の条件を全て満たす

- (1) day8 : PPR
- (2) day33 BM:CR (M1)
- (3) TP2 BM:CR かつ MRD(PCR) $< 10^{-3}$

②SR 群の条件を満たし CNS-3 である

HR 群は I_B に引き続き、ネララビン投与後、HR-3'、HR-2'、HR-1' による強化療法を 2 クール行ない、続いて protocol II + intensive L-asparaginase による再寛解導入療法後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6MP/MTX による維持療法を行ない治療終了と

する。頭蓋照射および同種 SCT は施行しない。維持療法開始時に CNS-3 例に対して 18Gy の頭蓋照射を行なう。

1.3. 超高危険群 (VHR)

次の条件を全て満たした群を超高危険群 (VHR) とする。

- (1) day33 BM:CR (M1)
- (2) TP2 BM/MRD(PCR) $\geq 10^{-3}$

また下記の条件を満たした群、すなわち I_A で寛解が得られず、I_B 後に初めて初回完全寛解が得られた群は、年齢・白血球数・PGR/PPR および TP2:BM/MRD に関わらず超高危険群 (VHR) とする。

- (1) day33 BM:non-CR (M2 or M3)
- (2) TP2 BM:CR(M1)

VHR 群は I_B に引き続き、ランダム化くじ引き試験により、ネララビン投与後、HR-3'、HR-2'、HR-1' のブロック療法による強化療法を行なう群と、同じくネララビン投与後、大量 DEX を含む consolidation C、consolidation A、consolidation B を行なう群に振り分けられ、この強化療法 1 クール終了後、2 クール目が終了するまでに許容されるドナーからの同種 SCT を行ない、治療終了とする。この群においても予防的頭蓋照射は施行しない。

なお、SR 群および HR 群の維持療法の期間は、当初、治療開始から 104 週間としていたが、I_A→I_B に要する時間は症例毎に大きく異なることが予想されるため、維持療法開始時点から SR 群では 74 週、HR 群では 64 週の期間の維持療法をそれぞれ行なうように変更した。

2. 定期モニタリングレポート

2011 年 12 月 1 日から 2014 年 5 月 31 日まで

に登録された 131 例を対象に 6 ヶ月毎に 5 回の定期モニタリングを行った。

2.1. 登録状況

本試験開始後 2 年 6 ヶ月経過し、登録数は 131 例であり、月々平均 4 例の登録数が得られている。これは当初予定された登録数とほぼ同数である。リスク別登録症例数は、標準リスク (SR) 34 例、高リスク (HR) 30 例、超高リスク (VHR) 17 例であった。

2.2. プロトコル進捗状況

今回のモニタリング対象 131 症例のうち 101 例がプロトコル治療中である。中止例は 30 例で、診断違いによる事後不適格 5 例、再発 1 例、プロトコル治療中死亡は先行治療相で頭蓋内出血と敗血症性ショックで死亡の各 1 例、早期強化療法 (1B) 終了時点で非寛解 4 例、規定する期間内に治療終了できず：4 例、著しいプロトコル違反 2 例、有害事象のため担当医が中止と判断：6 例、有害事象以外の理由で担当医が中止：3 例、有害事象以外の理由で本人/代諾者が中止の申し出：3 例であった。

2.3. プロトコル逸脱状況と評価

今期報告されたプロトコル逸脱は 17 例 21 件であった。委員会としていずれも許容される逸脱 (一部注意喚起) であると判定した。まず、治療開始前の検査に関する逸脱では、頭部 MRI、頭部 CT のいずれも不検が 2 例 2 件であった。次に治療開始後の試験治療に関する逸脱は、前回までに多く見られた早期強化療法 (1B) の Ara-C ブロック前検査開始基準である白血球数 500 以上が達成されていない例は、注意喚起が奏効し 0 例となった。次に HD-MTX 投与前検査開始基準である好中球 500 以上か

つ血小板 5 万以上が未達成 2 例 3 件あり、いずれも委員会見解としては許容される逸脱と判定した。

2.4. 重篤な有害事象の発生状況

重篤な有害事象 (累積) は 18 症例 26 事象であった。このうち緊急報告は 2 例で、1 例は day27 に生じたセレウス菌による敗血症性ショックのため同日死亡した。もう 1 例は先行治療相で day6 に DIC による頭蓋内多発性出血を認め、治療中止となった。以後は、治療中死亡例は報告されていない、通常報告の総計 145 件の報告内容は下記のとおり。

2.4.1. 先行治療相・寛解導入療法 IA：予期される grade4 の非血液毒性として、臨床検査値異常では ALT 上昇 4 件、AST 上昇 3 件、フィブリノゲン減少 41 件、敗血症 1 件、血中ビリルビン増加 2 件、高トリグリセリド血症 3 件、血清アミラーゼ増加 1 件を認めた。いずれも通常報告時点で軽快以上を確認している。症状では、頭蓋内出血 4 件、血栓塞栓症 3 件、腫瘍崩壊症候群 1 件、DIC 1 件、敗血症 1 件、肺感染 1 件、発作 1 件、皮膚感染 2 件

2.4.2. 早期強化療法 IB：予期される grade4 の非血液毒性として、臨床検査値異常では GGT 上昇 2 件、フィブリノゲン減少 6 件、ALT 上昇 2 件、血清アミラーゼ増加 2 件、高トリグリセリド血症 2 件、症状では敗血症 6 件、発熱 2 件、発熱性好中球減少症 3 件、カテーテル感染 1 件を認めた。

2.4.3. SR 強化療法 (M+L)：予期される grade4 の非血液毒性として盲腸炎 1 件、を認めた。

2.4.4. SR 再寛解導入療法 (IIA+L: IIB+L)：予

期される grade4 の非血液毒性として臨床検査値異常では、CPK 増加 1 件、AST 増加 2 件、ALT 増加 3 件、フィブリノゲン減少 2 件、高トリグリセリド血症 4 件、症状では肺炎 1 例 1 件であった。

2.4.5. SR 維持療法：臨床検査値異常では ALT 増加 2 件、AST 増加 1 件であった。

2.4.6. HR 強化療法：臨床検査値異常では ALT 増加 2 例、AST 増加 1 例、血清アミラーゼ増加 1 件、高トリグリセリド血症 7 件、高血糖 3 件、症状では敗血症 4 件、発熱 2 件であった。

2.4.7. HR 維持療法：臨床検査値異常では AST 増加 1 例であった。

2.4.8. VHR 強化療法：臨床検査値異常では高トリグリセリド血症 3 件であった。

2.4.9. VHR 移植前処置：臨床検査値異常ではアルカローシス 1 件、血清アミラーゼ増加 1 件、低マグネシウム血症 1 件であった。

2.4.10. 治療研究の継続：現在の小児の累積症例登録はほぼ予定通りとなっているが、年に数回のコアメンバーによる委員会では進捗状況の報告と症例登録の問題点について討議し、SR 群が予想より少ないこと、VHR 群で MRD 測定可能例が予想より少ないことより、効果安全性評価委員会の下承を得た上で、症例登録期間の 1.5 年延長を含むプロトコル改訂を行っている。

尚、これまでの経過において被験者の安全性に関する問題はなく、試験継続は可能と考

える。

D. 考察

ALL-T11 protocol は PGR 群における DEX による寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化により予防的頭蓋照射全廃を PGR 群における研究課題としたこと、および、PPR 群においてはさらに Nelarabine という T-ALL に特異的に作用するプリン代謝拮抗剤を加えることと、もう一つの強い予後因子である Point 2:MRD $\geq 10^{-3}$ 群を別扱いとすることで PPR 群における頭蓋照射/SCT 全廃を研究課題とした。登録開始 2.5 年経った時点で 131 例が予定のペースで登録されたが、重篤な治療合併症が 2 例に生じており、このことを参加施設に繰り返し伝え、できる限り重篤な合併症を生じることが無いように努力していくことが求められている。

E. 結論

予定どおり、本研究を予定登録症例数を達成するまで患者登録を続けていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Daisuke Asai, Toshihiko Imamura, Yuka Yamashita, So-ichi Suenobu, Akiko Moriya-Saito, Daiichiro Hasegawa, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Mikiya Endo, Naoki Hatakeyama, Hirohide Kawasaki, Hiroki Hori, Keizo Horibe, Keiko Yumura-Yagi, Junichi Hara, Arata Watanabe, Atsushi Kikuta, Megumi Oda, Atsushi Sato for the Japan

Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) & Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and

Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). Cancer Medicine 2014; 3(3): 623-631

2. 学会発表等

- 1) Yoshiko Hashii, Yoshihiro Oka, Takako Miyamura, Yusuke Oji, Akihiro Tsuboi, Naoki Hosen, Arata Watanabe, et al : Clinical study of WT1 peptide vaccination for pediatric leukemia after stem cell transplantation. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日, 大阪
- 2) 山中純子, 佐藤典子, 松井基浩, 柏直之, 瓜生英子, 七野浩之, 渡辺新, 齋藤正博, 松下竹次 : 国立国際医療研究センター小児科での小児血液がん領域における国際医療支援の取り組み; The approach of international collaboration in national center for global health and medicine for childhood malignancy. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014年11月29日, 岡山
- 3) 渡辺新 : 小児科悪性腫瘍(白血病)の臨床

と治療成績～患児に向き合う姿勢と治療の戦略

～ : 日本臨床衛生検査技師会九州支部主催, 第27回博多シンポジウム, 教育講演, 2014年11月16日, 博多

4) 渡辺新: 急性リンパ性白血病の非侵襲的治療を目指して: CCLSG～JPLSGの33年間の流れ. 日本血液学会北陸地方会, 特別講演, 2014年7月26日, 金沢

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

図1 JPLSG ALL-T11 protocol の概略

