

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

乳児急性リンパ性白血病の標準治療の確立

担当責任者 富澤大輔 国立成育医療研究センター 小児がんセンター血液腫瘍科

研究要旨 2004～2009年に乳児 ALL 63 症例が登録された MLL03 臨床試験が実施され、予後不良な MLL 遺伝子再構成陽性例に対する早期造血幹細胞移植の治療戦略が有効であることが示された。現在、移植に伴う晩期合併症の軽減を含めた治療の適正化と更なる治療成績の向上を目指して、新規化学療法レジメンの導入とリスク層別化による移植適応の縮小を図った MLL-10 臨床試験が 2011 年より進行中である。更に、次期臨床試験として国際共同研究の実現にむけての立案作業が進行中である。

A. 研究目的

生後 1 歳未満に発症する急性リンパ性白血病 (ALL)、すなわち乳児 ALL に対して、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) による全国規模の前向き臨床試験を実施し、治療成績の向上および標準的治療法を確立する。

B. 研究方法

1. MLL03 臨床試験

乳児 ALL のうち、予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性例に対して短期の強力な化学療法と寛解導入後 4 か月以内の早期造血幹細胞移植の有効性と安全性について検討した。試験の主たるエンドポイントは診断後 18 か月の無イベント生存率 (EFS) とした。

2. MLL-10 臨床試験

これまでの国内外の乳児 ALL に対する臨床試験の結果を踏まえて、乳児 ALL に対する更なる治療成績の向上、および晩期合併症の軽減を含めたより安全な治療法の確立を図る。すなわち、乳児 ALL を MLL 遺伝子再構成の有無、診断時日齢、診断時中枢神経浸潤の有無により 3

群に層別化し、予後良好な MLL 遺伝子再構成陰性群に対しては、すでに良好な治療成績が得られている本邦の MLL96/MLL98 化学療法を実施する。MLL 遺伝子再構成陽性群に対しては、更なる治療成績向上のために、新規の化学療法レジメンを導入し、晩期合併症の軽減を図る目的で第一寛解期における造血幹細胞移植の適応を、予後絶対不良である高リスク群のみに限定する。予後が比較的良好と考えられる中間リスク群に対しては、化学療法を実施する。試験の主たるエンドポイントは MLL 遺伝子再構成陽性群の 3 年 EFS とした。MLL-10 試験では、診断の質を担保するために、JPLSG 乳児白血病委員会内に診断小委員会を設け、免疫診断結果、染色体検査結果、キメラ遺伝子検査結果について症例毎に検討している。

また、将来更なる層別化治療の適正化を図る目的で、乳児 ALL 治療における微小残存病変 (MRD) の意義を、3 種の方法 (フローサイトメトリー法、免疫グロブリン/T 細胞受容体遺伝子再構成を標的とした定量 PCR 法、MLL 関連キメラ遺伝子 mRNA 定量 PCR 法) で検討する。

附随研究として、石川文彦氏(理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター ヒト疾患モデル研究ユニット)との共同研究を行い、診断時の患者検体を用いて乳児白血病細胞のソーティングおよび免疫不全マウスへの異種移植によるマウスモデルを作成し、乳児ALLにおける白血病幹細胞を同定し、その治療抵抗性の機序を明らかにする。

3. 次期臨床試験計画の立案 (国際共同研究)

乳児 ALL の予後改善には将来的な新規薬剤の導入が必要不可欠であるが、希少疾患であることから、新規治療の有効性と安全性を検証するには国際共同研究を実施する必要がある。2012年12月以降、日本(JPLSG)、米国(Children's Oncology Group: COG)、欧州(Interfant)の3臨床研究グループによる国際共同研究実現に向けて協議を継続している。

なお、本研究に関わる臨床試験や附随研究については「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究計画の倫理審査(日本小児血液・がん学会における研究審査、JPLSG研究審査委員会における審査、研究参加施設における施設倫理審査)を経て、患者代諾者の書面によるインフォームドコンセントを取得して行われている。

C. 研究結果

1. MLL03 臨床試験

2004年2月～2009年1月の間に計63例(適格62例)が登録された。2012年5月にデータの固定を行い、最終解析を実施した。プライマリーエンドポイントの18か月EFS 53.2%(95%CI, 40.1% - 64.6%)と、実施計画書で規定された閾値奏功割合(40%)を上回り、本試験治療の有効性が証明された。3年EFS 46.7%、3

年OS 72.5%と、特にOSについて、過去の臨床試験と比較して良好な成績が得られた。本結果についてLeukemia誌に報告した。

2. MLL-10 臨床試験

2011年1月より試験が開始された。2015年1月時点で、全119施設においてIRB承認が得られ、登録が67/70例と順調に症例集積が進んでいる。2014年9月に第7回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し、研究継続可能と判定された。ただし、当初は2014年12月31日をもって登録終了となる予定であったが、本試験において中間リスク群(MLL遺伝子再構成陽性例のうち、診断時日齢180日以上で中枢神経浸潤陰性例)の症例集積が11例と伸び悩んでいることから、1年間の試験期間延長を行った。

また、附随研究として実施している白血病幹細胞研究についても乳児ALLの白血病幹細胞の階層性について新たな知見が得られ、Blood誌に報告した。

3. 次期臨床試験計画の立案 (国際共同研究)

日本(JPLSG)、米国(Children's Oncology Group: COG)、欧州(Interfant)の3臨床研究グループが共同することにより、年間約160例の乳児ALL症例が、MLL遺伝子再構成陽性例については約120例の集積を見込むことができ、ランダム化比較試験による新規治療の有効性について評価できる。検証する新規薬剤としては、脱メチル化剤(azacitidine)とヒストン脱アセチル化阻害剤(vorinostat)の併用療法が第1候補となっている。今後、試験計画の細部を詰めていくと同時に、薬剤入手方法や国際共同研究実現のためのICH-GCP準拠による臨床試験実施体制の整備等を進めていく。

D. 考察

本邦では、1990年代後半から乳児白血病に

対する全国規模での共同研究が行われ、乳児白血病共同研究会の MLL96 および MLL98 試験、JPLSG MLL03 試験の結果、MLL 遺伝子再構成陽性例に対しては寛解導入後早期に造血幹細胞移植を実施する治療戦略を、MLL 遺伝子再構成陰性例に対する効果的な化学療法レジメンを確立してきた。その結果、前者において 40% の EFS を、後者に対しては 90% を超える EFS を達成した。しかしながら、MLL 遺伝子再構成陽性群の治療成績は未だ十分なものではなく、また移植に伴う晩期合併症の問題も無視できない。現在、MLL-10 臨床試験では、MLL 遺伝子再構成陽性群に対するより効果的な化学療法レジメンを確立すること、層別化により同種造血幹細胞移植の適応を最小限にすること、MRD など新規予後因子についての検討、病態解明に向けた白血病幹細胞研究等を進めている。更に、予後不良な MLL 遺伝子再構成陽性例の治療成績改善には新規薬剤の導入が必要不可欠であり、米国や欧州との国際共同研究の実現により、新規治療法の有効性を明らかにし、乳児 ALL の更なる予後改善を目指す必要がある。

E. 結論

MLL03 臨床試験にて、MLL 遺伝子再構成陽性例に対する早期造血幹細胞移植の一定の有用性が示された。一方、移植に伴う晩期合併症の軽減を含めた治療の適正化と更なる治療成績の向上を目指して、MLL-10 臨床試験が進行中である。更に、新規薬剤を導入した国際共同臨床試験の計画が進行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki Y, Watanabe T, Saito Y, Kuroki Y, Hijikata A, Takagi M, Tomizawa D, Eguchi M, Ono R, Suzuki N, Fujiki S, Kaneko A,

Sato K, Koh K, Ishii E, Schultz L, Ohara O, Mizutani S, Eguchi-Ishimae M, Ishikawa F. Identification of CD34+ and CD34- leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(6): 967-80

2. Koh K, Tomizawa D, Saito AM, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, Takita J, Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29(2): 290-6

2. 学会発表

1. Miyamura T, Hirayama M, Sugita K, Watanabe T, Ishii E, Koh K, Kato K, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, **Tomizawa D**. Effect of KIR Ligand Mismatched SCT for Infantile ALL with MLL gene Rearrangement: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 9th Biennial Childhood Leukemia Symposium, Prague, Czech Republic, April 28-29, 2014
2. **Tomizawa D**. Role of hematopoietic stem cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia: Japanese experience. Symposium 7 Infantile leukemia -The first national study in pediatric hematology in Japan and

international collaboration- 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. 出口隆生，**富澤大輔**，清河信敬，堀部敬三，駒田美弘．乳児白血病における免疫表現型と臨床像の関係．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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

