

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
再発急性リンパ性白血病の標準治療の確立

担当責任者 神奈川県立こども医療センター 血液・再生医療科 後藤 裕明

研究要旨

小児の再発急性リンパ性白血病の予後を改善するため、標準リスク群患者に対する多剤併用化学療法による臨床試験（JPLSG ALL-R08-II 試験）を実施した。さらに同群に対しては国際共同臨床試験である IntReALL SR 2010 臨床試験が開始され、本研究ではプロトコール作成支援を行った。高リスク群患者のうち、再発 T 細胞性急性リンパ性白血病に対しては新規のレジメン開発を目的にネララビンを用いた多剤併用化学療法による第 I 相試験（JPLSG ALL-RT11）を実施した。JPLSG の臨床試験に参加しない高リスク群第一再発急性リンパ性白血病患者に対しては前方視的観察研究（JPLSG ALL-R08-I 観察研究）を行い、参加施設において症例ごとに選択された治療法による効果を観察した。

A. 研究目的

小児において急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia: ALL）は 80%以上の症例で治癒が見込まれる疾患である。しかし、10～20%の症例では再発がみられ、再発 ALL の予後は不良である。小児においては ALL がもっとも高頻度にみられる悪性疾患であるため、再発率が低いとはいえ、依然として ALL は小児のがん病死における主要な要因となっている。第一再発 ALL の予後は、再発時期（初回治療開始から再発診断までの期間）、再発部位（骨髄単独、髄外単独、骨髄・髄外混合）、免疫学的分類（B 前駆細胞型か T 細胞型か）によって異なり、これらの予後因子を組み合わせ、比較的予後良好な標準リスク群、予後不良な高リスク群に層別化される¹。第二再発以降の再発 ALL 患者、造血細胞移植後の再発 ALL 患者はいずれも予後は不良であり、高リスク群に分類される。本研究の目的は、標準リスク群再発 ALL 患者に

対する、より有効な標準的治療を開発すること、および、高リスク群再発 ALL 患者に対する新規の治療法を開発することである。

B. 研究方法

①ALL-R08-II 臨床試験；標準リスク群再発 ALL に対しては、2009 年から 2013 年まで日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG）による ALL-R08-II 臨床試験を行っており、本年度は臨床試験参加症例の予後追跡を行った。この試験はドイツを中心として行われた REZ-BFM 95/96 および 2002 臨床試験^{2,3}を一部改編して採用したもので、比較的短期間に化学療法剤を集中させたブロック型の化学療法を行い、初回寛解導入療法の効果を微小残存病変（minimal residual disease: MRD）の定量により評価するものである（図 1）。REZ-BFM 2002 では MRD が一定量以上認められた効果不良群に対しては造血細胞移植を導入し、造血細胞移

植を行わない効果良好群と同等の治療成績が得られることを報告しているが、日本においても同じ結果が得られるかを検証している。臨床試験における primary endpoint は 3 年無イベント生存率である。

②IntReALL SR 2010 国際共同臨床試験；JPLSG ALL-R08-II 臨床試験が参考にした REZ-BFM 2002 型の治療と、イギリスのグループが開発した ALL-R3 型治療⁴のうち、どちらが標準リスク群再発 ALL に対してより有効な治療かを検証するために、国際共同で企画された臨床試験である。ALL-R3 では初発 ALL に対する治療に類似した、比較的低用量の化学療法を持続的に行う方法を採用し、寛解導入療法に用いるアントラサイクリン系薬剤としてイダルビシンとミトキサントロンを比較した結果、ミトキサントロン群の成績が良好であったと報告した。両グループによる報告では、REZ-BFM 2002 による治療成績とミトキサントロンを使用した ALL-R3 の治療成績は同等であり、IntReALL SR 2010 ではこの両者を直接比較する。国立名古屋医療センターにおける臨床研究中核病院事業の支援を受けて JPLSG もこの国際共同研究に参加し、今年度から IntReALL SR 2010 臨床試験を開始した。本研究班では、臨床試験プロトコルの作成支援を行った。この臨床試験における primary endpoint はアーム A (REZ-BFM 2002) とアーム B (ALL-R3) の無イベント生存率の比較である。

③高リスク群第一再発 ALL に対する臨床研究；高リスク群再発 ALL の予後は不良であり、標準的とされる治療方法が存在しない。このため JPLSG では ALL-R08 臨床研究の中で、ALL-R08-II 臨床試験に参加しない第一再発症例（主に高リスク群症例）に対しては前方視的観察研究 (ALL-R08-I) を行い、施設ごと、症例ごとに選択された治療法の効果を検証的に

解析した。

④再発 T 細胞性 ALL に対するネララビンを用いた新規寛解導入療法の開発；再発 T 細胞性 ALL の予後は不良であり、晩期（初回治療終了後、6 か月以上経過）髓外単独再発以外は、すべて高リスク群再発 ALL と分類される。ネララビンは T 細胞性悪性腫瘍に対する治療薬であるが、基礎研究においてフルダラビン、エトポシドとの相乗作用があることが示されており、これらの薬剤を組み合わせた新たな寛解導入療法（FLEND 療法）を考案した。JPLSG ALL-RT11 は FLEND 療法を用いた第 I/II 相試験であるが、今年度は併用時の安全な投薬量を決定するために第 I 相試験を行った。

（倫理面への配慮）

これらの臨床試験は「疫学研究の倫理指針」に則して行われた。臨床試験に参加した施設は、臨床試験参加について施設倫理委員会での承認を得、症例ごとに文書を用いた親権者および患者に対する説明と同意書の取得を行った。

C. 研究結果

①ALL-R08 臨床研究には 115 施設からの参加があった。ALL-R08-II 臨床試験には 81 例の症例登録があり、3 例の不適格症例を除いた 78 例が臨床試験に参加した。臨床試験への登録は 2013 年 10 月で終了し、今年度は参加症例に対する予後追跡を行った。追跡期間は 2016 年 10 月までであり、その後、成績の最終解析を行う。

②ICH-GCP に準拠した国際共同臨床試験として IntReALL SR 2010 臨床試験プロトコルを作成した。症例登録の見込みや施設における研究体制の整備状況を参考に、日本全国で 29 施設が参加して行うこととなった。現時点で 2 例の症例登録があった。

③JPLSG ALL-R08-I 観察研究には 82 例の症例

登録があり、このうち 54 例が高リスク群（早期再発）であった。ALL-R08-I も 2013 年 10 月に登録を終了し、今年度は登録症例の予後調査を行った。2016 年 10 月まで予後追跡を行う予定である。

④ALL-RT11 の第 I 相試験は 3+3 デザインを採用した（図 2）。また各レベルでの投薬量設定を表 1 に示した。2014 年度まで、投与レベル 1 に 3 例の症例参加があり、用量規定毒性を認めなかった。今後、投与レベル 2 での試験が行われる。

D. 考察

日本において小児 ALL の年間発症数は 400～500 例であり、これらのうち 10～20%が再発すると予想される。すなわち小児の再発 ALL は年間 40～100 例の発症が見込まれる、希少疾患である。第一再発 ALL の予後は再発時期、再発部位、免疫学的分類によって層別化され、比較的予後良好な標準リスク群では、REZ-BFM 2002 や ALL-R3 といった現時点で標準的と考えられる治療により 70%の第二寛解生存率が期待できる。この群では、現在行われている治療を基に、より安全で長期毒性の少ない治療法を開発するために研究が進められている。一方で、第一再発 ALL の約半数と第二以降再発 ALL、造血細胞移植後再発例からなる高リスク群症例において予想される生存率は 20～30%であり、現時点で有望な標準的治療は存在しない。高リスク群に対しては、新規薬剤の導入も含めた新しい治療法の開発が必要である。このように小児の再発 ALL は、予後因子によって層別化され、それぞれ異なった方針に基づく治療法の開発が必要である。もともと希少疾患である小児の再発 ALL において、それぞれのリスクに応じた臨床試験を行うためには、必要な症例数を集積するという点で日本国内だけで完結するのは

困難である。今後、このような希少疾患に対する治療開発を行う上で国際共同研究が重要になると考えられる。IntReALL SR 2010 臨床試験は JPLSG が参加するはじめての国際共同 ICH-GCP 準拠試験であり、この臨床試験を通じて、国際共同研究の基盤整備が期待される。

E. 結論

小児の再発 ALL に対し、そのリスクに応じた臨床試験、臨床研究を実施した。ALL-R08 研究は現在、追跡期間中であり、今後、成績の最終解析が行われる。ALL-RT11 は再発 T 細胞性 ALL に対する第 I/II 相臨床試験であり、現在、第 I 相試験の途中である。標準リスク群患者に対する国際共同研究である IntReALL SR 2010 臨床試験が開始された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

JPLSG ALL-R08-I 観察研究高リスク群 (S3/4) における中間解析結果
植木英亮、小川千登世、西眞範、望月慎史、後藤裕明 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014 年 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

引用文献

1. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 14:e205-17, 2013
2. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TW, Peters C, Klingebiel T,

Borkhardt A, Schrappe M, Escherich G, Henze G. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer. 49:1346-55, 2013

3. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, Klingebiel T, Borkhardt A, Schrappe M, Schrauder A, Escherich G, Sramkova L, Niggli F, Hitzler J, von Stackelberg A. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol. 31:2736-42, 2013

4. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, Ancliff P, Morgan M, Masurekar A, Goulden N, Green N, Révész T, Darbyshire P, Love S, Saha V. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 376:2009-17, 2010

図 1

ALL-R08-II 臨床試験の概略

PROTOCOL OUTLINE:

R08-II

- Patients with non-T, intermediate risk of first relapse ALL

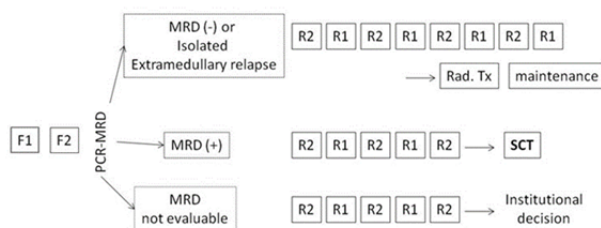
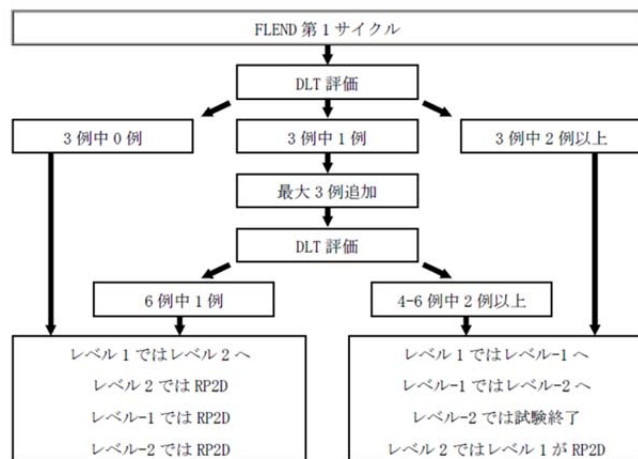


図 2

ALL-RT08 臨床試験における用量決定方法



※RP2D: recommended phase2 dose (推奨用量)

表 1

ALL-RT11 における投薬量

投与レベル	症例数	ネララビン	フルダラビン	エトポシド
第 I 相				
-2	3-6	650	20	50
-1	3-6	650	20	75
1	3-6	650	30	75
2	3-6	650	30	100
第 II 相				
	22-25	650	RP2D	RP2D

