

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

急性リンパ性白血病に対する層別化治療法の確立に関する研究

研究分担者 今井陽俊 札幌北榆病院内科・血液内科 部長

研究要旨

成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で、小児プロトコルを参考にしたフィラデルフィア染色体（Ph）陰性 ALL を対象として ALL213 試験が開始された。細胞表面マーカー検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。平成 25 年 7 月から開始して、47 施設、15 例登録された。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究とした。また、Ph 陽性 ALL においては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性と安全性を検証する Ph+ALL213 試験が開始された。さらに、参加施設に発生した全 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究を開始し、99 施設 198 例が登録された。

A. 研究目的

成人の急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績は、JALSG ALL-87, 90, 93 では完全寛解（CR）率が 69-84% で、5 年生存率は 16-33%であった。小児の ALL の治療成績が CR 率 90%以上、5 年 CR 率が 70~80%に達していることと比しては不良である。その理由のひとつとして L-アスパラギナーゼ（L-ASP）とメソトレキサート（MTX）などの非骨髄抑制薬の量の違いが指摘されている。欧米では小児様の治療を成人に行い、生存率が 52~83%と良好な成績が報告されている。そこで、小児での治療を参考としてフィラデルフィア染色体（Ph）陰性 ALL を対象として ALL213 試験を計画し、その安全性と有効性を検証する。また、小児では一般的とされているプレドニン（PSL）先行投与の反応性の予後に及ぼす影響を評価する。

一方、Ph 陽性 ALL を対象として従来の強力な化学療法とチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブを同時に投与する JALSG 202 試験を行ない CR 率は 96%と非常に高く、2 年生存率 58%と良好な成績が得られたが、治療開始早期の重篤な有害事象の発現の高さが指摘された。そこで、強力な寛解導入療法を避けて第二世代チ

ロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ（DA）を併用した化学療法の有効性と安全性を検証する。

また、前向き臨床観察研究により治療介入試験に登録されない症例を含めた ALL 全体の 5 年生存率、および生存に与える移植療法の影響を明らかにすること、さらに今後の JALSG ALL 治療プロトコル作成の戦略を検討するためのデータを蓄積する。

B. 研究方法

1. ALL213 試験

細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究とした。

1) Ph(-)B-ALL213 試験

対象は、未治療の成人 Ph 陰性 ALL で、年齢は 15 歳以上 65 歳未満とした。寛解導入療法は一週間の PSL 先行投与後に、ビンクリスチン（VCR）、ダウノルビシン（DNR）、シクロフォスファミド（CPM）、PSL、L-ASP の 5 剤を用い、L-ASP は 40,000KU/m<sup>2</sup> と増量し、地固め療

法での L-ASP も 90,000KU/m<sup>2</sup> と増量する小児様治療とした。主要評価項目は 3 年無イベント生存率 (Event Free Survival: EFS) で、目標症例数は、4 年間で 160 例である。

#### 2) T-ALL213-0 試験

25 歳以上 65 歳未満の未治療の T-ALL に対して、寛解導入療法は Ph(-)B-ALL213 と同様に一週間 PSL 先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASP の 5 剤を用い、L-ASP は 40,000KU/m<sup>2</sup> と増量した。地固め療法でネララピンを組み込んだ治療とした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、4 年間で 28 例である。

#### 3) T-ALL211-U 試験

15 歳以上 25 歳未満の未治療の T-ALL は、JPLSG と共同研究で、PSL 先行投与、寛解導入療法および早期強化療法の反応性により層別化して治療を行う。ネララピンを組み込み、さらに L-ASP を連続集中投与する治療法である。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、JPLSG と共同で 147 例である。

#### 4) Burkitt-ALL213 試験

15 歳以上 65 歳未満の未治療の Burkitt-ALL に対して、大量 MTX (1g/m<sup>2</sup>) と大量 (2g/m<sup>2</sup>x2) シタラピン (Ara-C) にリツキシマブを併用する R-HyperCVAD 療法とした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、7 年間で 21 例である。

#### 2. Ph+ALL213 試験

ALL213 に登録された症例の中でキメラ遺伝子スクリーニング検査により Ph 陽性の症例を対象とした。寛解導入療法は、PSL 先行治療に引き続き PSL の投与を継続し day8 より DA を 4 週間投与する。

強化地固め療法では、VCR、DNR、CPM、PSL の 4 剤に DA を併用する。54 歳以下で適切なドナーソースがあり、重篤な臓器障害、合併症がなければ骨髄破壊的移植を実施する。移植前の微小残存病変が陰性の場合には移植後の DA は投与しないこととした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、2 年半で 77 例である。

#### 3. ALL-CS-12 試験

本試験参加施設で試験開始後に WHO の定義により新たに診断された 15 歳以上のすべての未治療 ALL 症例を対象とした。エンドポイントは、(1) ALL 患者の 5 年生存率、(2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞

移植の影響、(3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響、(4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム、(5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認、(6) 化学療法の実施状況、(7) 化学療法による寛解持続期間である。目標登録症例数は、4 年間で 733 例である。

#### (倫理面への配慮)

ALL213 試験、Ph + ALL213 試験への登録は、施設倫理委員会 (または相当機関) で審査を受けて承認された後、患者へ十分な説明を行い、文書で同意を得てからとした。Ph(-)B-ALL 試験と T-ALL213-0 試験では、初期モニタリングと安全解析を行い、安全性を確保した。

ALL-CS-12 試験への登録は、「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会 (または相当機関) で審査を受けて承認されてから実施した。

#### C. 研究結果

##### 1. ALL213 試験

平成 25 年 7 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 25 年 11 月 30 日現在で、Ph(-)B-ALL213 試験の登録施設は 47 施設、登録症例は 12 例、T-ALL211-0 試験の登録施設は 44 施設、登録症例は 1 例、T-ALL211-U 試験の登録施設は 35 施設、登録症例は 2 例、Burkitt-ALL213 試験の登録施設は 43 施設、登録症例は 0 例であった。

##### 2. Ph+ALL213 試験

平成 25 年 11 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 25 年 11 月 30 日現在で、Ph+ALL213 試験の登録施設は 6 施設、登録症例は 0 例であった。

##### 3. ALL-CS-12 試験

平成 24 年 4 月から施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成 25 年 10 月 31 日現在で、ALL-CS-12 試験の登録施設は 99 施設、登録症例は 198 例であった。

#### D. 考察

成人 ALL の治療法の確立のために、細胞表面マーカーとキメラ遺伝子解析結果により層別化し、小児様治

療および新規薬剤を含めた治療の有効性と安全性を検証することは意義のあることであると考えられる。介入試験に登録されない症例を含めて、造血幹細胞移植療法の影響を明らかにすることは、移植の適応を検証するために重要な課題である。

## E. 結論

ALL213 試験、Ph+ALL213 試験および ALL-CS-12 試験が開始され、順調に施設登録、症例登録がなされている。今後、予後不良と考えられている成人 ALL の治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) H Kanamori, S Mizuta, S Kako, H Kato, S Nishiwaki, K Imai, A Shigematsu, H Nakamae, M Tanaka, K Ikegame, □T Yujiri, T Fukuda, K Minagawa, T Eto, T Nagamura-Inoue, Y Morishima, R Suzuki, H Sakamaki and J Tanaka. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: □a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1513–1518.

### 2. 学会発表

- 1) Koichiro Minauchi, Masato Obara, MD, Takahide Ara, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Masanobu Nakata, Shuichi Ota, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Yoshio Kiyama, Masahiro Ogasawara, Naoki Kobayashi, and Masahiro Imamura. Aclarubicin, Low-Dose Cytarabine Combined With G-CSF (CAG) Regimen For Patients Previously Treated Or Ineligible For Intensive Chemotherapy With Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Single Center Experience. 55th ASH Annual Meeting 2013 December 8. New Orleans, USA
- 2) Masatsugu Tanaka, Koichi Miyamura, Seitaro Terakura, Kiyotoshi imai, Naoyuki Uchida, Hiroatsu Ago, Tetsuya Eto,

Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoahiko Atsuta, Shinichiro Okamoto; Comparison of UCBT with UBMT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy: The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

3) Takahiro Kato, Rika Kihara, Norio Asou, Shigeki Ohtake, Syuichi Miyawaki, Yasushi Miyazaki, Toru Sakura, Yukiyasu Ozawa, Noriko Usui, Heiwa Kanamori, Toru Kiguchi, Kiyotoshi Imai, Nokuni Uike, Fumihiko Kimura, Kunio Kitamura, Chiaki Nakaseko, Kosuke Tsuboi, Akihiro Takeshita, Fumihiko Ishida, Hitoshi Suzushima, Yuichi Kato, Hiroshi Miwa, Norio Kaneda, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi. Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML: The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

4) Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. WT-1 expression level in BM is the great prognostic marker with Revised IPSS: The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

5) Koichiro Minauchi, Kanako Shima, Teiichi Hirano, Takahide Ara, Atsushi Yasumoto, Shuichi Ota, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Masahiro Ogasawara, Yoshio, Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Elevation of ALP is a predictor of excellent response in myeloma patients treated with bortezomib: The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

6) Takahide Ara, Shuichi Ota, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro

Imamura. Prospective randomized study of ABK vs VCM for febrile neutropenic patients in refractory to CFPM: The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

7) Akimi Akashi, Takeshi Kondo, Akio Mori, Kiyotoshi Imai, Satoshi Yamamoto, Yasutaka Kakinoki, Takuto Miyagishima, Yutaka Tsutsumi, Yoshihito Haseyama, Masahiro Imamura, Takanori Teshima. Analysis of genetic status of AML patients with both NPM1 and CEBPA mutations: The 75<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society

of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

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  
特記事項なし