

### 研究事業3．小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法

研究分担者 井口 晶裕 北海道大学病院 小児科 助教

#### 研究要旨

寛解導入不能あるいは第一再発以降の小児難治性急性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性を検証し薬事承認に繋げることを目的とした医師主導治験を計画した。

治療レジメンは米国の Therapeutic Advances in Childhood Leukemia(TACL)の試験に加えて UK の R3 試験のレジメンを追加した。いずれも従来型の寛解導入療法であるピンクリスチン、デキサメサゾン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼの骨格にボルテゾミブの4回投与を併用する内容とした。

治験を開始する前にボルテゾミブ併用化学療法の安全性評価のための探索的臨床試験を先行して開始しており既に2症例に投与した。この臨床試験により小児急性白血病におけるボルテゾミブの安全性を評価するとともに小児における薬物動態を確認することとしている。

治験及び探索的臨床試験の実施と併行して、ボルテゾミブの白血病に対する作用機序を明らかにするために今後ユビキチン化タンパク、プロテアソームタンパク、及びアポトーシス関連遺伝子などの遺伝子解析を行う。

#### A．研究目的

寛解導入不能あるいは第一再発以降の小児難治性急性リンパ性白血病(ALL)に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性を検証し薬事承認に繋げることを目的に、日本小児白血病/リンパ腫研究グループ(JPLSG)と協力し、医師主導治験、探索的臨床試験、及びプロテアソームタンパクに関連する遺伝子解析を行う。

#### B．研究方法

治験は JPLSG にて行う。それに先立って安全性探索試験及びプロテアソームタンパクに関連する遺伝子解析については北大で行う。

#### 安全性探索試験

##### (1)研究の種類・デザイン

非対照、非盲検の探索的臨床試験

##### (2)対象

既存の治療では有効率が低いと考えられる寛解導入不能例(初回寛解導入不能例は2回以上の異なる治療を施行した症例のみ)、早期再発例、造血細胞移植後再発例、頻回再発例などの小児難治性 ALL を対象に以下の選択基準及び除外基準を満たす小児患者を対象とする。

##### (3)選択基準

初回寛解導入不能(2回以上の異なる治療を施行した症例、あるいは第1再発以降の髄外単独再発を除いた小児ALL (B前駆細胞型及びT細胞性) の患者。

骨髄に25%以上の白血病細胞浸潤を認める患者。  
初発診断時の年齢が1歳以上18歳未満かつ本試験登録時の年齢が20歳未満である患者。

登録時に米国 Eastern Cooperative Oncology Score (ECOG) performance status(PS)スコアが0-2である患者。

登録時にステロイドを除いた前回治療より2週間以上経過しており、骨髄抑制を除き、前回治療の有害事象が解決している患者。

造血幹細胞移植後の症例では移植後6ヶ月以上経過しており、その時点で活動性のあるGVHDを認めていない患者。ただし免疫抑制剤は投与中であっても減量中であること。

十分な肝・腎・心機能を有し、下記の基準を全て満たしている患者。検査値は症例登録日より14日以内の値とする。

- ・血清総ビリルビン値 2.0mg/dl 以下
- ・クレアチンクリアランス 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上

・心電図にて治療を要するような異常を認めない  
本臨床試験への参加について本人又は代諾者  
(被験者が16歳以上の未成年者である場合には、  
本人及び代諾者)から文書で同意が得られている  
患者。

#### (4)除外基準

tyrosine kinase inhibitor (TKI) による治療  
を一度も受けていないPh1陽性ALLの患者。

ダウン症候群の患者。

治療遂行に支障を来すCTCAE ver4.0 Grade3以上  
の中樞神経出血や白質脳症を伴う患者。

過去にてんかん、ギランバレー症候群、脳炎、  
脳症の既往がある。難治性てんかんである患者。

コントロール困難な感染症(活動性の結核、HIV  
感染症を含む)を伴う患者。

妊娠中、又は妊娠している可能性がある患者。

先天性、あるいは後天性免疫不全症群の既往が  
ある患者。

過去の治療などにより、本治療計画に含まれる  
薬剤の1つ以上が全く使用できない患者。

末梢神経障害CTCAE ver4.0 Grade2以上の既往が  
ある患者。

マンニトール及びホウ素にアレルギーがある患  
者。

過去にアンスラサイクリン系薬剤がドキソルビ  
シン換算で350mg/m<sup>2</sup>以上投与されている患者。

過去の治療経過中に間質性肺炎の既往がある、  
あるいは治療開始時にCTで間質性の異常陰影が  
ある患者。

再発ALL以外に二次がんを合併している患者。

その他、担当医が本臨床試験に参加することが  
不相当と判断する場合。

#### (5)治療スケジュール

##### TACL レジメン

BZM: day1、4、8、11 に 1.3mg/m<sup>2</sup>をゆっ  
くり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m<sup>2</sup>をゆっ  
くり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1~14 に 10mg/m<sup>2</sup>を分2で経口投  
与し、その後 1 週間以上かけて漸減  
し中止する。腫瘍崩壊症候群が懸念  
される症例については 最大 5 日間  
の DEX の先行投与を許容する。経口  
投与が困難な場合は注射剤に変更し

てもよい。ただし注射剤に変更する  
場合の用量は経口剤×0.825とする。  
DOX: day1、2 に 60mg/m<sup>2</sup>を 1 時間以上か  
けて点滴静注する。

L-ASP: day2、5、8、11、15、18、22、25  
に 10000U/m<sup>2</sup>を 6 時間かけて点滴静  
注又は筋注する。5%ブドウ糖に溶解  
する。Day15、18、22、25 投与時は  
投与前にステロイドホルモン、抗ヒ  
スタミン剤を使用する。

IT MTX: day1 に MTX を髄注する。1 歳 8mg、  
2 歳 10mg、3 歳以上 12mg。但しこの  
治療研究開始前 1 週間に髄注を施行  
している患者は省略する。

IT Triple<sup>1</sup>: 全例 day15 に MTX、Ara-C、  
HDC を髄注する。

Ara-C 1 歳 20mg、2 歳 26mg、3 歳以  
上 30mg

HDC 1 歳 6mg、2 歳 8mg、3 歳以上 10mg

IT Triple<sup>2</sup>: 研究開始時 CNS 陽性患者の  
み day8、15、21 に MTX、Ara-C、HDC  
を髄注する。用量は上記と同様。

##### R3 レジメン

BZM: day1、4、15、18 に 1.3mg/m<sup>2</sup>をゆっ  
くり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m<sup>2</sup>をゆっ  
くり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1~5、15~19 に 10mg/m<sup>2</sup>を分 2  
で経口投与し、その後漸減し中止す  
る。腫瘍崩壊症候群が懸念される症  
例については 最大5日間の DEX の先  
行投与を許容する。経口投与が困難  
な場合は注射剤に変更してもよい。  
ただし注射剤に変更する場合の用量  
は経口剤×0.825とする。

MIT: day1、2 に 10mg/m<sup>2</sup>を 1 時間かけて  
点滴静注する。

L-ASP: day2、5、9、12、16、19、23、26  
に 10000U/m<sup>2</sup>を 6 時間かけて点滴静  
注又は筋注する。5%ブドウ糖に溶解  
する。Day9、12、23、26 投与時は投  
与前にステロイドホルモン、抗ヒス  
タミン剤を使用する。

IT MTX: day1 に MTX を髄注する。1 歳 8mg、

2歳 10mg、3歳以上 12mg。但しこの治療研究開始前1週間に髄注を施行している患者は省略する。

IT Triple<sup>1</sup>: 全例 day15 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。

Ara-C 1歳 20mg、2歳 26mg、3歳以上 30mg

HDC 1歳 6mg、2歳 8mg、3歳以上 10mg

IT Triple<sup>2</sup>: 研究開始時 CNS 陽性患者のみ day8、15、21 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。用量は上記と同様。

#### (6) エンドポイント

##### 探索的臨床試験

##### プライマリーエンドポイント

有害事象（用量制限毒性：dose limiting toxicity、DLT）の発生の有無

##### セカンダリーエンドポイント

治療反応率（完全寛解と部分寛解の和）

完全寛解率

DLT 以外の有害事象発生率

4か月無イベント生存率

#### C. 研究結果

治験については JPLSG を中心とした多施設共同試験で行う。治療内容は R3 レジメンを骨格とし、ボルテゾミブの有無によるランダム化試験とするデザインとすることに決定し、治験開始に向けて PMDA と協議している。

探索的臨床試験は多施設共同の臨床試験として、北海道大学、福島県立医科大学、及び神奈川県立こども医療センターにて患者のエントリーを行う。治療レジメンは米国で報告された TACL レジメンに加えて、今後治験で行う予定の UK の R3 レジメンの2つのレジメンで行い安全性を評価する。

これまで TACL レジメンに2例がエントリーされ予定の治療を終了している。この2例に DLT は生じていない。

VCR 及び DOX などの薬剤耐性細胞株を作成し、薬剤非耐性細胞株に比べて NF-κB が恒常的に活性化されていること、及び薬剤耐性細胞株では MDR1 の蛋白発現を確認した。今後ボルテゾミブ使用例でプロテアソームタンパク遺伝子解析を含む検討を進める予定である。

#### D. 考察

小児難治性 ALL に対して効果があると考えられ、かつ作用機序の異なる抗腫瘍効果を有するボルテゾミブをデキサメサゾン、ビンクリスチン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼの4剤と併用する治療の安全性と有効性を確認することで、小児難治性 ALL の治療成績向上と新規治療の導入に繋がるものと考えられる。

#### E. 結論

小児難治性 ALL に対するボルテゾミブの有効性と安全性を確立することで、ボルテゾミブ併用化学療法が本疾患に対する新たな治療戦略となることが期待される。またプロテアソームタンパク遺伝子解析によりボルテゾミブの小児難治性 ALL に対する作用機序が明らかとなることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet.* 92:431-8, 2013
- (2) Sarashina T, Yoshida M, Iguchi A, Okubo H, Toriumi N, Suzuki D, Sano H, Kobayashi R. Risk factor analysis of bloodstream infection in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 35:76-80, 2013
- (3) Toriumi N, Kobayashi R, Yoshida M, Iguchi A, Sarashina T, Okubo H, Suzuki D, Sano H, Ogata M, Azuma H. Risk Factors for Human Herpesvirus 6 Reactivation and its Relationship With Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion After Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013, in press
- (4) Asai D, Imamura T, Suenobu S, Saito A,

Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Matsumoto K, Kawasaki H, Hori H, Iguchi A, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M; Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). IKZF1 deletion is associated with a poor outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Cancer Med.* 2:412-9, 2013

(5) Noris P, Favier R, Alessi MC, Geddis AE, Kunishima S, Heller PG, Giordano P, Niederhoffer KY, Bussel JB, Podda GM, Vianelli N, Kersseboom R, Pecci A, Gnan C, Marconi C, Auvrignon A, Cohen W, Yu JC, Iguchi A, Miller Imahiyerobo A, Boehlen F, Ghalloussi D, De Rocco D, Magini P, Civaschi E, Biino G, Seri M, Savoia A, Balduini CL. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood.* 122:1987-9, 2013

(6) Shimizu Y, Tha KK, Iguchi A, Cho Y, Yoshida A, Fujima N, Tsukahara A, Shirato H, Terae S. Isolated posterior fossa involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiol J.* 26:514-9, 2013

## 2. 学会発表

(1) Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Ariga T. Neurological complications in stem cell transplantation of childhood.

39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), April, 2013 (London, UK)

(2) Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T. Sterilization of catheters using povidone-iodine decreases the incidence of catheter-associated bloodstream infection.

55th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, December, 2013 (New Orleans, USA)

(3) Ohshima J, Sugiyama M, Terashita Y, Sato T,

Cho Y, Iguchi A, Ariga T. Clinical presentation and complication of children with hyperleukocytosis at onset of acute leukemia. 第75回日本血液学会学術集会, 2013年10月、札幌

(4) 佐藤篤、井口晶裕、出口隆生、橋井佳子、松本公一、河崎裕英、斎藤明子、遠藤幹也、堀浩樹、原純一、八木啓子、堀部敬三、小田慈  
JACLS ALL02 プロトコール治療における再発症例の検討.

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、2013年11月、福岡

(5) 仁平寛子、杉山未奈子、寺下友佳代、大島淳二郎、佐藤智信、長祐子、井口晶裕、有賀正、高桑恵美、松野吉宏.

左上腕部腫瘍で発症した芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)の3歳女児例.

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、2013年11月、福岡

(6) 望月慎史、小川千登世、佐野秀樹、木下明俊、篠田邦大、宮下恵実子、今村俊彦、吉岡宏樹、井口晶裕、吉田咲子、西川拓朗、西真範、豊田秀実、熊本忠史、中村和洋、西内律雄、菊田敦、後藤裕明、足立壮一、水谷修紀.

本邦におけるボルテゾミブ併用化学療法を行った小児再発難治性急性リンパ性白血病24例の後方視的検討.

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、2013年11月、福岡

(7) 井口晶裕、杉山未奈子、寺下友佳代、大島淳二郎、佐藤智信、長祐子、植木将弘、山崎康博、竹崎俊一郎、山田雅文、小林一郎、小林良二、有賀正. 原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植の臨床的検討

第36回日本造血細胞移植学会総会、2014年3月、沖縄

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし