

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ている。

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5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。

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

治験は国立がんセンターおよびJPLSGにて行う。
それに先立って安全性探索試験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
 - ・クレアチニンクリアランス 70 ml/min/1.73m²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ン換算で350mg/m²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適当と判断する場合。

(5)治療スケジュール

TACL レジメン

BZM: day1、4、8、11 に 1.3mg/m²をゆっくり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m²をゆっくり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1～14 に 10mg/m²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/m²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/m²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 Triple¹: 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 Triple²: 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/m²をゆっくり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m²をゆっくり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1～5、15～19 に 10mg/m²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/m²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/m²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 Triple¹: 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 Triple²: 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

治験については国立がんセンターおよび JPLSG を中心とした多施設共同試験で行う。治療内容は TCCSG の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、神奈川県立こども医療センターおよび新たに聖路加国際病院を加えた 4 施設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(3 例エントリー予定)に加えて、今後汎用されると考えられる UK の R3 レジメン(3 例エントリー予定)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 3 例、R3 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。R3 レジメンで行われた 1 例が重症肺障害にて死亡した。その他の 4 例中 3 例が寛解となり、この 4 例には DLI は生じていない。

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。

一方で肺障害による死亡例が発生しており、効果安全委員会に報告書を提出し試験の継続につき検討いただきその判断が出るまで症例登録を一時中断した。その結果安全性に十分配慮して継続可との判断をいただき、それを受けて現在も症例登録募集中である。

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。まだ試験は終了となっていないが、重篤な合併症を引き起こす可能性があることが明らかとなり、今後薬物動態の検討と合わせて安全性を詳細に検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Risk factor analysis of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2014 49:38-41
- (2) Sato T, Takahashi H, Hatakeyama S, Iguchi A, Ariga T. The TRIM-FLMN protein TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway. Oncogene. 2014 Mar 31;0. doi: 10.1038/onc.2014.68.
- (3) Suzuki D, Kobayashi R, Iguchi A, Sano H, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Tumor lysis syndrome as a risk factor for posterior reversible encephalopathy syndrome in children with hematological malignancies. Int J Hematol. 2014 ;100:485-9.
- (4) Kishimoto K, Kobayashi R, Ichikawa M, Sano H, Suzuki D, Yasuda K, Iguchi A, Kobayashi K. Risk factors for tumor lysis syndrome in childhood acute myeloid leukemia treated with a uniform protocol without rasburicase prophylaxis. Leuk Lymphoma. 2014 Nov 26:1-11

(5) Hayasaka I, Cho K, Morioka K, Kaneshi Y, Akimoto T, Furuse Y, Moriichi A, Iguchi A, Cho Y, Minakami H, Ariga T. Exchange transfusion in patients with Down syndrome and severe transient leukemia. *Pediatr Int*. 2015 Jan 23. doi: 10.1111/ped.12586.

2. 学会発表

(1) Ohshima J, Sugiyama M, Terashita Y, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T.

Risk factors and outcome of pulmonary complication of pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), April, 2014 (Milan, Italy)

(2) Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Ariga T.

GVHD prophylaxis using MTX decreases pre-engraftment syndrome and accelerates engraftment after cord blood transplantation (CBT) 41th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), March, 2015 (Istanbul, Turkey)

(3) Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T.

The efficacy of tandem stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma. 41th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), March, 2015 (Istanbul, Turkey)

(4) Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Kobayashi R, and Ariga T. GVHD prophylaxis using MTX decreases pre-engraftment syndrome and accelerates engraftment after CBT.

第 76 回日本血液学会学術集会, 2014 年 10 月、大阪

(5) Cho Y, Iguchi A, Sato T, Ohshima J, Terashita Y, Sugiyama M, Ariga T. EFFECTS OF STRONG OPIOIDS ON INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN HE CHILDREN.

46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Oct., 2014 (Toronto, Canada)

(6) 長 祐子、杉山未奈子、寺下友佳代、大島淳二郎、佐藤智信、井口晶裕、有賀 正、安田慶子、清水 力

急性リンパ性白血病寛解導入中の二次性高脂血症による偽性低 Na 血症の経験

第 117 回日本小児科学会学術集会 2014 年 4 月、名古屋

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