

201438132A

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

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と  
小児型治療法に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 早川 文彦  
(名古屋大学)

平成27年(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人名古屋大学が実施した平成26年度「AYA世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

## 《目次》

### I. 委託業務成果報告（総括）

ALL202-0 臨床データ収集と解析 ALL202-0 遺伝子解析計画立案 研究の総括	1
早川 文彦	

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. ALL213 試験及びT-ALL211-U 試験遂行 T-ALL211-U 遺伝子解析計画立案	5
今井 陽俊	
2. ALL213 試験及びT-ALL211-U 試験の遂行	9
清井 仁	
3. 臨床試験のデータ収集・管理	13
宮崎 泰司	
4. 臨床試験の監査	16
小林 幸夫	
5. ALL213 試験及びT-ALL211-U 試験の検体保存	22
麻生 範雄	
6. ALL213 試験及びT-ALL211-U 試験の遂行	25
薄井 紀子	
7. ALL213 試験及びT-ALL211-U 試験の遂行	28
八田 善弘	
8. T-ALL211-U 試験の遂行	32
康 勝好	
9. ALL202-0 遺伝子解析	35
河津 正人	
10. ALL213 試験及びT-ALL211-U 試験統計解析	37
熱田 由子	

III. 学会等発表実績	39
--------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	53
-----------------	----

## I. 委託業務成果報告（総括）

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）  
委託業務成果報告書（総括）

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

ALL202-O 臨床データ収集と解析 ALL202-O 遺伝子解析計画立案 研究の総括  
業務主任者 早川文彦 名古屋大学 医学部附属病院 助教

**研究要旨：**小児型治療法を 65 歳までの年代に適用し思春期・若年成人（AYA）世代を含めた ALL 全体の治療成績の向上を目指し、同時にゲノムワイドな遺伝子解析を行い遺伝子異常と治療効果の関係を比較検討する臨床研究 ALL213 研究及び小児治療研究グループと共通のプロトコールで AYA T 細胞性 ALL を治療する T-ALL211-U 研究を H25 年から開始し、今年度もこれを遂行した。累積症例登録数は Ph(-)B-ALL213 試験 65 例、Ph(+)ALL213 試験 32 例、T-ALL213-O 試験 17 例、T-ALL211-U 試験 12 例となった。また ALL202-O 試験（登録期間 2002 年～2011 年 対象：25 歳～64 歳）で保存されていた患者 mRNA を用いて網羅的遺伝子解析を行うための研究計画を立案し、臨床情報の収集・解析を開始した。この研究で同定される予後因子と、先行して行われている ALL202-U 試験（登録期間 2002 年～2009 年 対象：15 歳～24 歳）の患者 mRNA を用いた網羅的遺伝子解析試験の結果を比較する事で、AYA 世代 ALL を小児型治療法で治療した際の予後因子を明らかにしていく。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属機関における職名

今井陽俊・札幌北榆病院・内科部長  
清井仁・名古屋大学大学院医学系研究科・教授  
宮崎泰司・長崎大学原爆後障害医療研究所・教授  
小林幸夫・国立がん研究センター中央病院・外来医長  
麻生範雄・埼玉医科大学国際医療センター・教授  
薄井紀子・東京慈恵会医科大学・教授  
八田善弘・日本大学医学部・教授  
康勝好・埼玉県立小児医療センター・血液腫瘍科科長兼部長  
河津正人・東京大学大学院医学系研究科・特任講師  
熱田由子・日本造血細胞移植データセンター・センター長

A.研究目的

小児 ALL（急性リンパ性白血病）は治癒率 80%以上と良好な治療成績を示すが、成人 ALL の 5 年生存率は 30%台で、AYA（思春期・若年成人）世代に限っても 40%台と十分な治療成績が得られてこなかった。AYA 世代 ALL を小児 ALL の治療法で治療することで治療成績の著明な改善が得られる事が示され、今後こうした治療法が AYA 世代 ALL 治療の主流となっていくと予想されるが、このような治療法における予後因子は明らかではない。さらに、小児 ALL の治療法は若年成人でも有害事象が強く小児と同程度に施行するのは困難であったため、これを適切に減量してより幅広い成人に適用でき ALL 全体の治療成績を改善できる治療法の開発が期待されている。本研究は小児型治療法による AYA 世代を含む ALL の治療成績の向上及びゲノム解析による新規予後因子の探索とそれに基づく層別化治療の確立を目的として行われた。

## B.研究方法

小児型治療法を65歳までの年代に適用しAYAを含めたALL全体の治療成績の向上を目指し、かつゲノムワイドな遺伝子解析を同時に行い遺伝子異常と治療効果の関係を比較検討する臨床研究ALL213研究、及び小児治療研究グループと共通のプロトコールでAYA T細胞性ALLを治療するT-ALL211-U研究をH25年から開始した。実施にあたっては高い症例集積能力を持つJALSG（日本成人白血病治療共同研究グループ）の全面的な協力を得て行われた。

また、以前にALLに対して行われていた臨床研究ALL202-U試験（登録期間：2002年～2009年 対象：15歳～24歳）で保存されていたmRNA検体を用いて網羅的な遺伝子解析を行い、臨床情報と統合して新たな予後因子を同定する研究（ALL202U-EWS研究）が先行して行われており、予後因子となりうる新規融合癌遺伝子が複数発見されている。この融合遺伝子の予後因子としての妥当性を、別コホートの解析を行う事で比較検証するために、同時期に行われたALL202-O試験（登録期間2002年～2011年 対象：25歳～64歳）の臨床情報の解析と患者検体の網羅的遺伝子解析（ALL202O-EWS研究）を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ世界医師会総会にて修正）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成20年12月1日一部改正）に従って本研究を実施する。

JALSGで実施される臨床試験に際しては患者の安全性を確保するために、適格基準・除外基準を厳密に定義するとともに、効果・安全性評価委員会を設置する。また、重篤な有害事象が発生した場合の手順書などを作成し、その情

報の共有化と連絡を円滑に行う。臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で匿名化を行うことにより、個々の研究・検査実施機関およびデータセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保する。患者同意を得るにあたっては、担当医は患者本人に施設の倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。患者が20歳未満の場合には代諾者も同席の上説明を行い、同意を得る。

ALL202O-EWS研究に関しては網羅的遺伝子解析に対する患者同意が得られていない（研究当時遺伝子解析に対する同意は取得していたが、網羅的であるとは明言していなかった）ことに配慮して連結不可能匿名化して解析を行う。

## C.研究結果

精力的に症例登録が進められ、累積症例登録数はPh(-)B-ALL213試験65例（目標160例）、Ph(+)ALL213試験32例（目標80例）、T-ALL213-O試験17例（目標28例）、T-ALL211-U試験12例（目標18例）となった。ALL202O-EWS試験計画が立案されJALSG付随研究委員会の審査に提出された。

## D.考察

遺伝情報、細胞表面形質、患者年齢により層別化された今回の臨床研究によりALLの治療成績は更に向上する事が期待できる。また、治療法の大きな変更により従来の予後因子の適用が難しくなったAYA世代ALLに対し新たな予後因子の発見が期待される。

## E.結論

小児型治療法による AYA 世代を含む ALL の治療成績の向上及びゲノム解析による新規予後因子の探索とそれに基づく層別化治療の確立を目的とする臨床研究を遂行した。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shinohara H, Taniguchi K, Kumazaki M, Yamada N, Ito Y, Otsuki Y, Uno B, Hayakawa F, Minami Y, Naoe T, Akao Y. Anti-cancer fatty-acid derivative induces autophagic cell death through modulation of PKM isoforms expression profile mediated by bcr-abl in chronic myeloid leukemia. **Cancer Letters** in press.

2. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. **Blood Cancer J.** 2014 17;4:e252.

3. 早川文彦 富田章弘 直江知樹 デフェラシロクス投与後に急性型赤芽球癆を発症した骨髄異形成症候群の 2 症例 **臨床血液** 2014;55:445-9.

### 2. 学会発表

1. Imoto N, Kurahashi S, Hayakawa F, Yasuda T, Sugimoto K, Tsuzuki S, Naoe T, Kiyoi H. PAX5-PML induces pro B acute lymphoblastic leukemia in mice. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2014, San Francisco USA.

2. Inagaki Y, Hayakawa F, Imoto N, Morishita T, Naoe T, Kiyoi H. PAX5 tyrosine phosphorylation by Syk co-operatively works with its serine phosphorylation by ERK1/2 and cancels PAX5-dependent repression of BLIMP1: a mechanism of antigen-triggering plasma cell differentiation through B cell receptor signal. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2014, San Francisco USA.

3. 早川文彦 AYA ALL に対する小児プロトコルの有効性と認容の検討: JALSG ALL202-U 研究より 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会シンポジウム 2014 年 11 月 岡山市

4. 稲垣祐一郎 早川文彦 清井仁 B 細胞受容体シグナルによるチロシンリン酸化を介した PAX5 の機能調節 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月 大阪市

5. 井本直人 倉橋信悟 早川文彦 安田貴彦 杉本慶樹 都築忍 直江知樹 清井仁 PAX5-PML induces pro B acute lymphoblastic leukemia in mice. 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月 大阪市

6. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia

following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. The 5<sup>th</sup> JSH International Symposium May 2014, Hamamatsu Japan.

7. Imoto N, Kurahashi S, Hayakawa F, Yasuda T, Sugimoto K, Tsuzuki S, Naoe T, Kiyoi H. PAX5-PML induces pro B acute lymphoblastic leukemia in mice. The 5<sup>th</sup> JSH International Symposium May 2014, Hamamatsu Japan.

#### H.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

2. その他.

なし



## II . 委 託 業 務 成 果 報 告 (業 務 項 目)

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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究  
ALL213 試験及び TALL211-U 試験遂行 T-ALL211-U 遺伝子解析計画立案

業務分担者 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ALL213研究が開始された。フィラデルフィア染色体（Ph）陰性ALLでは、細胞表面マーカー検査を用いて、B-、T-、Burkitt-ALLに分類して、それぞれに最適な治療を計画した。Ph陰性B-ALLには小児プロトコールを参考にした小児型治療が行われる。平成25年から開始され、平成27年1月31日現在でPh(-)B-ALL213試験の登録症例は65例であった。またPh陽性ALLに対しては第二世代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。25歳未満のT-ALLに対しては、JPLSG（小児白血病研究会）と共同研究として小児と共通プロトコールで治療するT-ALL211-U研究が平成25年に開始された。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、515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。欧米では小児型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Ph(-)B-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、2002年から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、今回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治療プロトコー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 研究

ALLをキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いてPh陽性と陰性に分け、Ph陰性ALLを細胞表面マーカー検査によりB-、T-、Burkitt-ALLに層別化し、それぞれに最適な治療を計画した。

#### 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7日間の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> と増量する小児型治療とした。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

対象は 25 歳以上 65 歳未満の未治療の Ph 陰性 T-ALL。寛解導入療法は Ph(-)B-ALL213 と同様に 7 日間の 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ビ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) Burkitt-ALL213 試験

15 歳以上 65 歳未満の未治療の Burkitt-ALL に対して、大量メトトレキサート (1g/m<sup>2</sup>) と大量シタラビン (2g/m<sup>2</sup>x2) にリツキシマブを併用する R-HyperCVAD 療法を行う。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。

#### 4) Ph(+)ALL213 試験

Ph 陽性の症例を対象とする。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 ダサチニブ を 4 週間投与する。強化地固め療法では、VCR、DNR、CPM、PSL の 4 剤にダサチニブを併用する。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髓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ダサチニブ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。

#### 2. T-ALL211-U 研究

15 歳以上 25 歳未満の未治療の T-ALL は、JPLSG (小児白病研究会) と共同研究で小児と共通のプロトコルで治療することとした。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。ネララビンを組み込み、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 (JALSG としては 18 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 研究

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 27 年 1 月 31 日時点の Ph(-)B-ALL213 試験の登録施設は 95 施設、登録症例は 65 例、T-ALL211-0 試験の登録施設は 88 施設、登録症例は 17 例、Burkitt-ALL213 試験の登録施設は 82 施設、登録症例は 1 例であった。

Ph(+)ALL213 試験は平成 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 27 年 1 月 31 日

時点で、Ph+ALL213 試験の登録施設は 76 施設、登録症例は 32 例であった。

## 2. T-ALL211-U 研究

平成 25 年 6 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 27 年 1 月 31 日時点の登録施設は 61 施設、登録症例は 12 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。平成 27 年 1 月 31 日時点で、ALL-CS-12 試験の登録施設は 127 施設、登録症例は 515 例であった。

## D. 考察

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、小児型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で、AYA 世代を含む成人 ALL 全体の治療成績向上が期待できる。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 研究、T-ALL211-U 研究および 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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Edahiro Y, Morishita S, Takahashi K, Hironaka Y, Yahata Y, Sunami Y, Shirane S, Tsutsui M, Noguchi M, Koike M, Imai K, Kirito K, Noda N, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N. JAK2V617F mutation status and allele burden in classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms in Japan. *Int J Hematol*. 2014 May;99(5):625-34.
2. Takahashi N, Miura M, Kuroki J, Mitani K,

Kitabayashi A, Sasaki O, Kimura H, Imai K, Tsukamoto N, Noji H, Kondo T, Motegi M, Kato Y, Mita M, Saito H, Yoshida C, Torimoto Y, Kimura T, Wano Y, Nomura J, Yamamoto S, Mayama K, Honma R, Sugawara T, Sato S, Shinagawa A, Abumiya M, Niioka T, Harigae H, Sawada K. Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and the efficacy and safety of nilotinib. *Biomark Res*. 2014 Mar 20;2(1):6.

3. Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, Imai K, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Onishi Y, Miyamura K, Takahashi S, Onizuka M, Atsuta Y, Suzuki R, Morishima Y, Kato K, Sakamaki H, Tanaka J. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Apr 10;123(15):2325-32.

4. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1586-95.

5. 今井陽俊 Ph 陰性 ALL の治療 *Rinsho Ketsueki*. 2014 Oct;55(10):1962-71.

6. 今井陽俊 急性リンパ性白血病 血液疾患 最新の治療 2014-2016 南江堂 157-160, 2014

7. 今井陽俊 再発・難治 ALL の治療方針 EBM 血液

疾患の治療 2015・2016 中外医学社 131-136, 2014

## 2. 学会発表

1. 今井陽俊 Ph 陰性 ALL の治療 第 76 回日本血液学会学術集会教育講演 2014 年 10 月
2. Satoshi Nishiwaki, Kiyotoshi Imai, Syuichhi Mizuta, Kazuteru Ohashi, Heiwa Kanamori, Takahiro Hukuda, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Jyunji Tanaka. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL. 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月
3. Takahide Ara, Shuichi Ota, Junichi Hashiguchi, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Teichi Hirano, Yoshio Kiyama, Masahiro Ogasawara, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Immunosuppressive therapy for bone marrow failure patients with minor population of PNH-type cells. 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月
4. Masahiro Ogasawara, Takahide Ara, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Shuichi Ota, Kiyotoshi Imai, Teichi Hirano, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Association of gene profile in NK cell receptors and molecular response to dasatinib in CML patients 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月

## 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

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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

ALL213 試験及び T-ALL211-U 試験の遂行

業務分担者 清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨：**小児型治療法を65歳までの年代に適用し思春期・若年成人（AYA）世代を含めたALL全体の治療成績の向上を目指し、同時にゲノムワイドな遺伝子解析を行い遺伝子異常と治療効果の関係を比較検討する臨床研究ALL213研究、および小児治療研究グループと共通のプロトコールでAYA T細胞性ALLを治療するT-ALL211-U研究をH25年から開始し、今年度もこれを遂行した。累積症例登録数はPh(-)B-ALL213試験65例、Ph(+)ALL213試験32例、T-ALL213-O試験17例、T-ALL211-U試験12例となった。

#### A. 研究目的

小児ALL(急性リンパ性白血病)は治癒率80%以上と良好な治療成績を示すが、成人ALLの5年生存率は30%台で、AYA(思春期・若年成人)世代に限っても40%台と十分な治療成績が得られてこなかった。AYA世代ALLを小児ALLの治療法で治療することで治療成績の著明な改善が得られる事が示され、今後こうした治療法がAYA世代ALL治療の主流となっていくと予想されるが、このような治療法における予後因子は明らかではない。さらに、小児ALLの治療法は若年成人でも有害事象が強く小児と同程度に施行するのは困難であったため、これを適切に減量してより幅広い成人に適用できALL全体の治療成績を改善できる治療法の開発が期待されている。本研究は小児型治療法によるAYA世代を含むALLの治療成績の向上及びゲノム解析による新規予後因子の探索とそれに基づく層別化治療の確立を目的として行われた。

#### B. 研究方法

C. 小児型治療法を65歳までの年代に適用しAYAを含めたALL全体の治療成績の向上を目

指し、かつゲノムワイドな遺伝子解析を同時に行い遺伝子異常と治療効果の関係を比較検討する臨床研究ALL213研究、および小児治療研究グループと共通のプロトコールでAYA T細胞性ALLを治療するT-ALL211-U研究をH25年から開始した。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言(2013年フォルタレザ世界医師会総会にて修正)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省・経済産業省:平成20年12月1日一部改正)に従って本研究を実施する。

JALSGで実施される臨床試験に際しては患者の安全性を確保するために、適格基準・除外基準を厳密に定義するとともに、効果・安全性評価委員会を設置する。また、重篤な有害事象が発生した場合の手順書などを作成し、その情報の共有化と連絡を円滑に行う。臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で匿名化を行うことにより、個々の研究・検査

実施機関およびデータセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保する。患者同意を得るにあたっては、担当医は患者本人に施設の倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。患者が20歳未満の場合には代諾者も同席の上説明を行い、同意を得る。

#### D. 研究結果

精力的に症例登録が進められ、累積症例登録数は Ph(-)B-ALL213 試験 65 例 (目標 160 例)、Ph(+)ALL213 試験 32 例 (目標 80 例)、T-ALL213-O 試験 17 例 (目標 28 例)、T-ALL211-U 試験 12 例 (目標 18 例) となった。

#### E. 考察

遺伝情報、細胞表面形質、患者年齢により層別化された今回の臨床研究により ALL の治療成績は更に向上する事が期待できる。

#### F. 結論

小児型治療法による AYA 世代を含む ALL の治療成績の向上及びゲノム解析による新規予後因子の探索とそれに基づく層別化治療の確立を目的とする臨床研究を遂行した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Imahashi N, Ohashi H, Terakura S, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Sawa M, Yokohata E, Kurahashi S, Ozawa Y, Nishida T, Kiyoi H, Watamoto K, Kohno A, Kasai M, Kato C, Iida H, Naoe T, Miyamura K, Murata M; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.

Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. **Ann Hematol.** 2015 Feb 15. [Epub ahead of print]

2. Imahashi N, Nishida T, Goto T, Terakura S, Watanabe K, Hanajiri R, Sakemura R, Imai M, Kiyoi H, Naoe T, Murata M. Simple and Efficient Generation of Virus-specific T Cells for Adoptive Therapy Using Anti-4-1BB Antibody. **J Immunother.** 2015 Feb-Mar;38(2):62-70.
3. Watanabe K, Terakura S, Martens AC, van Meerten T, Uchiyama S, Imai M, Sakemura R, Goto T, Hanajiri R, Imahashi N, Shimada K, Tomita A, Kiyoi H, Nishida T, Naoe T, Murata M. Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti-CD20-CD28-CD3 ζ Chimeric Antigen Receptor-Modified Effector CD8+ T Cells. **J Immunol.** 2015; Feb 1;194(3):911-920.
4. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. **Blood Cancer J.** 2014 Oct 17;4:e252.
5. Shimada K, Tomita A, Saito S, Kiyoi H. Efficacy of ofatumumab against rituximab-resistant B-CLL/SLL cells with low CD20 protein expression. **Br J Haematol.** 2014 Aug;166(3):455-7.
6. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto

- E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. **Leukemia**. 2014; 28: 1586-1595.
7. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. **Cancer Sci**. 2014; 105: 97-104.
  8. Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. **Cancer Sci**. 2014; 105: 35-43.
- ## 2. 学会発表
1. Kiyoi H, Kihara R, Nagata Y, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive Analysis of Genetic Alterations and Their Prognostic Impacts in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Treated with the Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)AML201 Study. The 5<sup>th</sup> JSH International Symposium. May 2014, Hamamatsu Japan.
  2. Chen F, Ishikawa Y, Nakatani T, Kihara R, Naoe T, Kiyoi H. Inhibitory effects of FL on proliferation and FLT3 inhibitors in Wt- and ITD-FLT3-co-expressing cells. The 5<sup>th</sup> JSH International Symposium. May 2014, Hamamatsu Japan.
  3. 鈴木弘太郎、石川裕一、清井仁「共発現する正常受容体型チロシンキナーゼ (RTK) のリガンド依存性シグナルを介した阻害剤の効果減弱機構」第73回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014年9月
  4. Chen F, Ishikawa Y, Nakatani T, Kihara R, Naoe T, Kiyoi H. Mechanism of FLT3 Ligand dependent resistance to FLT3 inhibitors. The 35<sup>th</sup> XXXV World Congress International Society of Hematology. Sep 2014, Beijing.
  5. 陳昉里、石川裕一、木原里香、直江知樹、清井仁. Mechanism of FLT3 Ligand dependent resistance to FLT3 inhibitors. 第76回日本血液学会学術集会 (大阪市) 2014年10月31日-11月2日
  6. Chen F, Ishikawa Y, Akashi A, Naoe T, Kiyoi H. Mechanism of FLT3 Ligand Dependent Resistance to FLT3 Inhibitors. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2014, San Francisco USA.
  7. Suzuki Y, Tomita A, Yoshida K, Shimada K, Iriyama C, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kiyoi H. Clinical and Molecular Significance of Peripheral Blood Cell-Free DNA in B-Cell Lymphomas for Detection of Genetic Mutations and Correlation with Disease Status. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2014, San Francisco USA.
- ## H. 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。

2. その他.

なし。

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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

臨床試験のデータ収集・管理

業務分担者 宮崎 泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所 教授）

**研究要旨：** AYA世代の急性リンパ性白血病（ALL）における小児科プロトコールに準じた治療法の導入は、治療成績の向上をもたらす可能性がある。こうしたコンセプトを実証するためにJALSGではALL213, T-ALL211-Uという試験を実施している。こうした臨床試験においては、試験の質の担保のために確実なデータ収集とモニタリングが欠かせない。本試験を対象に、JALSGデータセンターとしてモニタリングなど、質の保証作業のために手順の検討などの準備を実施した。

#### A. 研究目的

成人 ALL の治療成績は、5 年生存率 30%程度であり、若年に当たる AYA 世代においても 40%台と、小児 ALL の 80%を超える治癒率と比較すると予後不良である。そうした中で、小児科治療プロトコールの AYA 世代への適応が治療成績を向上させるという報告が、本邦の結果を含めてなされている。それらを検証するために JALSG では臨床試験を実施している。臨床試験から得られる情報の質の担保には試験プロトコール作製から解析に至る様々な段階での対応が必要であるが、試験進行中にはモニタリングが必須となる。試験の質の担保のため、JALSG データセンターとして T-ALL211-U の登録システムの管理、ALL213 試験に対する臨床データ収集と中央モニタリング体制の確立を実施した。

#### B. 研究方法

臨床試験の登録システム、臨床情報収集システムを、インターネットを利用して作成した。プロトコール委員長との会議を経て、モニタリングに必要な内容の選定、モニタリング方法を議論した。（倫理面への配慮）

JALSG 施設は、JALSG が実施する該当プロト

コールについて施設の倫理委員会で審査を受け、施設長の許可のもので臨床試験に参加している。また、収集される情報には個人情報が含まれていない。

#### C. 研究結果

T-ALL211-U 試験については小児研究グループである JPLSG との共同研究としてデータの一括管理が出来るよう、JALSG 側のシステム対応をおこなった。ALL213 試験については登録及び臨床情報の収集を、インターネットを通じて出来るようプログラムを作成し稼働させている。モニタリングに関しては、ALL213 試験の研究事務局とデータセンターの話し合いの結果、データセンターは年に二回、入力されたデータを用いて中央モニタリングを実施し、モニタリングレポートとして報告することが決められた。これに基づいてモニタリングに係わるマニュアルの作製を開始した。

#### D. 考察

登録が開始されている臨床試験であり、2015 年から定期モニタリングが開始されることになった。こうした臨床試験の質の保証活動は、正し

い試験結果を得るためには必須の活動であり、試験進捗に合わせて継続することが重要である。

## E. 結論

T-ALL211 および ALL213 臨床試験の登録システム、臨床情報収集システムを作製した。中央モニタリング実施のための準備を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, Lai MS, Yang YW, Miyazaki Y, Matsuo K, Matsuda T, Sobue T. : Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/waldenström's macroglobulinaemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. *Int J Cancer*. 134(1) : 174-180, 2014.
2. Itonaga H, Tsushima H, Imanishi D, Hata T, Doi Y, Mori S, Sasaki D, Hasegawa H, Matsuo E, Nakashima J, Kato T, Horai M, Taguchi M, Matsuo M, Taniguchi H, Makiyama J, Sato S, Horio K, Ando K, Moriwaki Y, Sawayama Y, Ogawa D, Yamasaki R, Takasaki Y, Imaizumi Y, Taguchi J, Kawaguchi Y, Yoshida S, Joh T, Moriuchi Y, Nonaka H, Soda H, Fukushima T, Nagai K, Kamihira S, Tomonaga M, Yanagihara K, Miyazaki Y. : Molecular analysis of the BCR-ABL1 kinase domain in chronic-phase chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors in practice: Study by the Nagasaki CML Study Group. *Leuk Res*. 38(1):76-83.2014.
3. Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. : Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol* 93(6):957-963, 2014.
4. Itonaga H, Imanishi D, Wong YF, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Sasaki D, Tsuruda K, Hasegawa H, Imaizumi Y, Taguchi J, Tsushima H, Yoshida S, Fukushima T, Hata T, Moriuchi Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. : Expression of myeloperoxidase in acute myeloid leukemia blasts mirrors the distinct DNA methylation pattern involving the downregulation of DNA methyltransferase DNMT3B. *Leukemia* 28(7):1459-1466, 2014.
5. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T: Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 28(8):1586- 1595, 2014.
6. Wong YF, Micklem CN, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Imanishi D, Nishikawa S, Miyazaki Y, Jakt LM. : Longitudinal Analysis of DNA Methylation in CD34+ Hematopoietic Progenitors in Myelodysplastic Syndrome. *Stem Cells Transl Med* 3(10) : 1188-1198, 2014.
7. Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S,

Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T: Tamibarotene As Maintenance Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: Results From a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 32(33):3729-3735, 2014.

8. Hata T, Imanishi D, Miyazaki Y.: Lessons from the Atomic Bomb About Secondary MDS. Curr Hematol Malig Rep 9(4):407-411, 2014.

9. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). : Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. Blood Cancer J. 2014 Oct 17;4:e252.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

2. その他.

該当無し