

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30-1

課題名：小児希少難治性白血病に対する新規治療の国際共同臨床試験実施に向けた早期相開発

主任研究者 (所属施設) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 小児がんセンター 血液腫瘍科・診療部長

(研究成果の要約) 小児希少難治性白血病のひとつである、生後2歳未満発症のKMT2A 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病に対して、DNAメチル化阻害薬アザシチジンと既存化学療法との併用治療について安全性を検証するための臨床試験を、臨床研究法に基づく特定臨床研究として、継続実施した。被験者の免疫診断・遺伝子診断・フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変(MRD)解析や、網羅的ウイルス感染症モニタリング、治療前後の免疫能評価等本試験遂行に必要な検査体制の整備も行なった。また、将来的な国際共同臨床試験を実施するための国際会議を重ね、実施計画の具体化が決定した。

1. 研究目的

本研究は、小児の難治性白血病の中で、特にKMT2A 遺伝子再構成(KMT2A-r)陽性白血病に焦点をあてて、同疾患に対する新規治療法の早期相試験を実施してその安全性と一定の有効性を評価し、将来的な国際共同第III相試験実施につなげることを目的とする。小児の難治性白血病はいずれも希少疾患であり、本邦での年間発症数は20~30例以下である。このような疾患に対する新規治療法の確立には最終的に国際共同臨床試験が必要となるが、そこにつなぐためには試験治療について国内で早期相試験を実施し、一定の安全性および有効性を検証する必要がある。しかしながら、希少疾患に対する製薬企業主導の治療開発はほとんど行われていない現状がある。今年度は、再発・難治2歳未満発症KMT2A-r急性リンパ性白血病に対するDNAメチル化阻害薬(DNMTi)アザシチジンと既存化学療法の併用治療の安全性と有効性を検証する第I相試験を実施する。

2. 研究組織

研究者	所属施設
富澤大輔	国立成育医療研究センター
清河信敬	国立成育医療研究センター
今留謙一	国立成育医療研究センター
内山 徹	国立成育医療研究センター
瀧本哲也	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

前記目標を達成するため、「再発の乳児期発症 MLL 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病に対するアザシチジンの第I相試験(AZA-MLL-P16)」を計画、実施した。本試験計画は2017年8月31日に国立成育医療研究センター倫理審査委員会で承認を受け(受付番号1535)、10月1日に試験開始となった(臨床試験登録番号UMIN000029275)。しかし、2018年4月1日の臨床研究法施行に伴い、適応外薬(アザシチジン:ビダーザ®注射用100mg(日本新薬))を含む本試験は特定臨床研究への移行が必要となり、実施計画書の改訂(第3版)を含む移行手続きを進め、11月29日に当センターの認定IRB(臨床研究審査委員会)において審議・承認された(CT201850)。12月11日に特定臨床研究等管理委員会において試験実施の許可を得たため、jRCT(臨床研究実施計画・研究概要公開システム)への登録、厚生労働大臣への届出を行ない、12月27日にjRCTに研究概要が公開された(jRCTs031180063)。本試験の実施にあたって症例報告書、データ管理などの支援を当センターデータ管理部疾患登録管理室(瀧本哲也)に委託している。

(1) AZA-MLL-P16 試験の実施

本試験では被験者保護の観点から研究実施前(症例登録前)の監査の実施を義務付けたが、当センターにおける監査実施体制の整備を待って、2019年5月28日に初回監

査が実施され、総合評価 A の報告を 6 月 4 日に受領した。これまで 2 症例のスクリーニングが行われたものの登録に至らず、症例登録が得られていないこと被験者登録期間を 1 年間延長 (2021 年 3 月 31 日まで) の実施計画書改訂を行ない、2020 年 1 月 30 日に認定 IRB の承認を得た。

(2) 試験実施に必要な検査体制の整備

各分担研究者によって以下の通り、試験実施に必要な検査体制の整備が行われた。それぞれの検査項目を当センター小児がんセンターで診療を受けた患者検体で検討を行い、試験における実装の準備を行った。

(イ) 被験者の免疫診断、遺伝子診断、フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変 (MRD) 解析 (清河信敬)

(ロ) 被験者の網羅的ウイルス感染症モニタリング (今留謙一)

(ハ) 被験者の免疫能評価 (内山徹)

(3) 次期国際共同臨床試験に向けての準備

欧米の小児白血病研究者・患者団体・製薬企業・規制当局 (EMA、FDA) の関係者による新規治療開発会議 (ACCELERATE: 4th Paediatric Strategy Forum、2019 年 4 月 11 日~12 日、ロッテルダム)、欧州小児がん学会 (5 月 20 日~22 日、プラハ)、国際小児がん学会 (10 月 23 日~26 日、リヨン) にて、日米欧の代表者会議に参加し、それぞれに臨床試験の進捗状況の共有、次期国際共同臨床試験計画に向けた話し合いを行った。KMT2A-r 急性リンパ性白血病に対して共通の化学療法骨格を用いてアザシチジンと CD19/CD3 二重特異抗体製剤ブリナツモマブの比較試験案を軸に、計画を具体的することで合意が得られた。

(4) その他症例解析研究や病態解析研究など

上記臨床試験の遂行と同時に、別途症例解析研究や病態解析研究を実施した。

(イ) 本邦の造血幹細胞移植全国データベースを用いて、KMT2A-r 陽性白血病を含む予後不良遺伝子染色体異常を有する急性骨髄性白血病 (AML) の移植成績の解析を行い、新たに FUS-ERG 陽性 AML の予後が非常に不良であることを見出し、Bone Marrow Transplant 誌に発表した。

(ロ) 自験例 2 例の乳児 KMT2A-r 陽性白血病 (ALL 1 例、AML 1 例) について、既知の KMT2A 融合キメラ遺伝子が見出されなかったことから検討を行なった結果、AML の 1 例については KMT2A-USP2 を、ALL の 1 例については KMT2A-ACTN2 の新規融合キメラ遺伝子を見出し、それぞれ Genes Chromosome Cancer 誌、Pediatric Blood Cancer 誌に発表した。

(ハ) 本邦で実施された全国規模の乳児 KMT2A-r ALL を対象とした JPLSG MLL03 臨床試験の登録例のデータを用いて、造血幹細胞移植における移植前処置薬ブスルファンの薬物動態を解析し、International Journal of Hematology 誌に発表した。

(ニ) 本邦で実施された全国規模の KMT2A-r ALL を含む乳児 ALL を対象とした JPLSG MLL-10 臨床試験の解析を行い、その治療成績および MRD 解析の意義を日本小児血液・がん学会および米国血液学会にて発表した。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究で実施する臨床試験「再発・難治 KMT2A-r 急性リンパ性白血病に対する DNA メチル化阻害薬 (DNMTi) アザシチジンと既存化学療法の併用治療の安全性と有効性を検証する第 I 相試験」は 2018 年 4 月 1 日に施行された臨床研究法の定める「特定臨床研究」に該当し、同法を遵守して試験を遂行する。すなわち、同法の定める認定臨床試験審査委員会の承認を得て試験を実施し、試験参加者には臨床試験に参加登録することの利益および不利益を十分に説明し、参加の同意撤回は治療が開始されるまではいつでも可能なこと、また、参加しなくても診療上の不利益はないことを理解していただいたうえで、書面での同意を取得する。

また、本研究で実施する症例解析研究および病態解析研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日制定)」を順守して行う。病態解析のために検体を解析する際、臨床情報を解析する際、さらに研究成果を発表する際には個人を識別できる情報の取り扱いには十分な対策を行い、プライバシーの保護に対して配慮する。