

(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

主任研究者名 富澤 大輔

(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) 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遂行した。本試験は臨床研究法に基づく特定臨床研究に該当することから、必要な手続きを実施した。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、そこにつながる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)」(国立成育医療研究センター倫理審査委員会受付番号1535、臨床試験登録番号UMIN000029275)を遂行した。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。これまでに2例の患者がスクリーニング対象となったが、最終的に適格基準を満たさなかったことから登録には至らず、試験対象患者の拡大目的で実施計画書の改訂(第2版)を行って2018年6月8日に倫理審査委員会で承認・研究開始許可を得た。

(1) 臨床研究法に基づく特定臨床研究への移行

2018年4月1日に臨床研究法が施行されたことに伴い、必要な対応を行った。本試験は試験薬として適応外薬(アザシチジン:ビダーザ®注射用100mg(日本新薬))を含むこと、さらに試験実施期間が2019年3月31日以降に及ぶことから、特定臨床研究への移行手続きを行った。2018年6月に当センターにおける臨床研究法対応への方針が固まり、7月より認定IRBでの審査が開始されたことを受けて、再度の実施計画書の

改訂（第3版）を行い、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（受付番号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12月24日に行なった。本試験は12月27日にjRCTで公開された（jRCTs031180063）。このように、特定臨床研究として実施する諸手続きを終えたことから、試験を継続実施し、2019年度中の症例集積を目指す。なお、本試験は国立成育医療研究センターの厚生労働省革新的医療技術創出拠点事業におけるシーズに登録され、当センター臨床研究開発センターの支援を受けている。

（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を行われた。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

欧州の小児白血病研究グループ会議（2018年5月19日～15日、ヘルシンキ）、北米小児がん研究グループ会議（10月2日～5日、ダラス）、米国血液学会（12月1日～4日、サンディエゴ）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を立

案し、2021年からの開始を目指すことで合意し、今後具体的な計画書作成に着手することになった。

（4）その他病態解析研究など

上記臨床試験の遂行と同時に、データベース等を用いた小児難治性白血病の後方視的検討も進めている。今年度は、高リスク急性骨髄性白血病の造血幹細胞移植成績について検討を行い（国立成育医療研究センター倫理審査委員会受付番号1534）、KMT2A-r白血病のみならず、FUS-ERG陽性白血病も予後不良であることを見出した。本成果について、国際小児がん学会（2018年11月17日、京都）で発表し、論文発表も行った。

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、本研究で実施する病態解析研究および後方視的解析研究は、「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。