

報道関係者 各位

T 細胞性急性リンパ性白血病治療成績の向上

成人と小児の多施設共同臨床試験の結果

日本小児がん研究グループ(JCCG)と日本成人白血病共同研究機構(JALSG)が国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業の支援を受けて共同で実施した T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対する臨床試験（臨床試験名：ALL-T11）の結果が、Lancet Haematology に5月9日にオンラインで掲載されました。本試験では小児と24歳までのAYA世代のT-ALL患者を対象にネララビン、L-アスパラギナーゼを用いて強化した小児型治療が行われ、従来治療成績が悪かった小児およびAYA世代の治療成績が共に向上しました。この結果、多くの小児とAYA世代のT-ALLが治癒することが期待されます。

プレスリリースのポイント（図1）

- 本試験は、T-ALLに対するベルリン・フランクフルト・ミュンスター（BFM）方式の小児型治療において、ネララビンの投与、L-アスパラギナーゼの集中投与による強化、長期にわたる髄腔内治療の導入により、頭蓋放射線照射(注1)と同種造血幹細胞移植（注2）の実施率を低下し、晩期合併症の低減及び予後の改善を図ることを目的としました。
- 全国125の小児科と内科の施設が参加した多施設共同臨床試験により、本試験で採用した治療法ではT-ALLに対する治療成績が従来の日本における約70%程度から86.4%まで改善することが明らかとなりました。
- 同時に、副作用の強い「放射線治療」や「造血幹細胞移植治療」を受ける患者の割合を減らすことに成功しました。
- 試験開始当時に新薬であったネララビンを用いたこと、従来からあるL-アスパラギナーゼやデキサメタゾンの投与方法を工夫したことなどが、治療成績の改善につながりました。
- これらの治療法は日本国内だけでなく、海外の小児およびAYA世代のT-ALL患者に導入されることが期待されます。

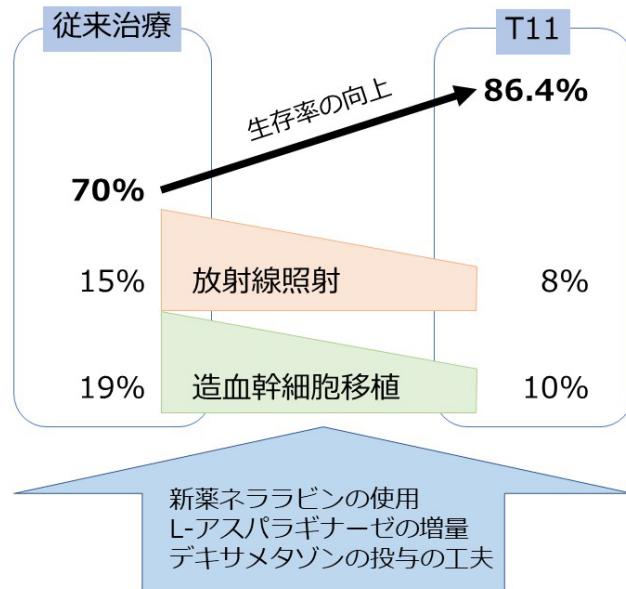


図1 結果のポイント

ALL-T11 臨床試験では、3年の無イベント生存率が向上し、頭蓋放射線照射と造血幹細胞移植を受ける患者の割合を半減できました。

背景・目的

小児および若年成人の急性リンパ性白血病は日本で年間およそ 600 例発症し、そのうち 10-15%が T 細胞性急性リンパ性白血病です。従来、日本における T 細胞性急性リンパ性白血病の治療成績は、15 歳未満の小児においては 3 年の無病生存率は約 70% (Horibe K, et al. Int J Hematol 2013;98:74-88.) であり、成人においてはさらに低率でした。本試験は、ベルリン・フランクフルト・ミュンスター (BFM) 型治療において、ネララビンの投与、L-アスパラギナーゼの投与強化、髄腔内治療の長期化により、頭蓋放射線照射治療と同種造血幹細胞移植治療の実施率を低減し、予後の改善を図ることを目的としました。



図2 小児科と内科の共同研究の成果

研究手法と成果

このT細胞性急性リンパ性白血病の生存率を改善する目的で、日本小児がん研究グループ(JCCG)が日本成人白血病共同研究機構(JALSG)と共同で、2011年からALL-T11臨床試験(臨床試験名:ALL-T11)を開始しました。本試験には全国の小児科と内科が協力し125施設が参加しました(図2)。2021年まで治療後の経過が観察され、この度その結果がまとめられました。本試験では、全国で0歳から24歳未満の349名のT-ALL患者が治療を受け、その3年の無イベント生存率(3年後までに治療不応や再発なく生存する割合)は86.4%で、従来の治療法による成績と比べて大きく改善しました(図3)。その理由として、ネララビンというこの試験開始当時の新しい薬を従来の治療に追加したこと、L-アスパラギナーゼという従来から使われてきた薬剤の投与量と回数を増やしたこと、使用するステロイドの種類をデキサメタゾンに変更したことなどがあります。さらに、治療成績が向上しただけでなく、頭蓋放射線照射治療や同種造血幹細胞移植治療を受ける患者の割合を減らすことができ、小児患者の成長に対する長期にわたる副作用を軽減できました。本試験の結果によって、小児及び成人白血病・リンパ腫のガイドラインが改訂されると考えられます。

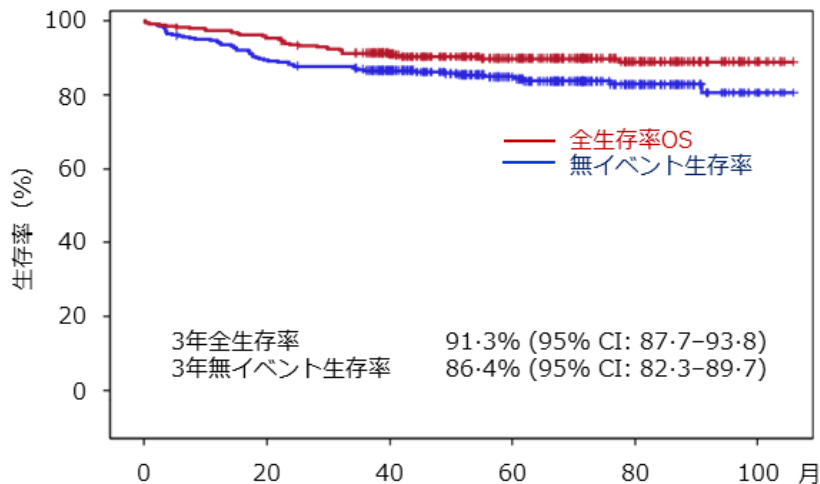


図3 治療成績（3年全生存率、3年無イベント生存率）

今後の展望

現在、ALL-T11 臨床試験の後継試験である ALL-T19 臨床試験が実施中されています。この ALL-T19 臨床試験では、ALL-T11 臨床試験の治療戦略を用いつつ、さらに年齢層を広げて 0 歳から 64 歳までの患者に対して各年齢層に適切な強度の治療を提供する工夫が施されており、全年齢層における標準治療につながることを期待されています。

本研究への支援

この研究は平成 23 年度～平成 25 年度厚生労働省『がん臨床研究事業』、平成 26 年度厚生労働省『革新的がん医療実用化研究事業』、平成 27 年度～令和 4 年度日本医療研究開発機構『革新的がん医療実用化研究事業』の支援のもとで行われました。

発表論文情報

本研究成果は、2023 年 5 月 8 日（英国時間）、科学誌「Lancet Haematology」に掲載されました。

論文タイトル : Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy on newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a nationwide, multicenter, phase II trial including randomization in the very high-risk group

著者 : Atsushi Sato, M.D., Yoshihiro Hatta, M.D., Chihaya Imai, M.D., Koichi Oshima, M.D., Yasuhiro Okamoto, M.D., Takao Deguchi, M.D., Yoshiko Hashii, M.D.,

Takashi Fukushima, M.D., Toshinori Hori, M.D., Nobutaka Kiyokawa, M.D., Motohiro Kato, M.D., Shoji Saito, M.D., Kenichi Anami, M.T., Tatsuhiro Sakamoto, M.D., Yoshiyuki Kosaka, M.D., Souichi Suenobu, M.D., Toshihiko Imamura, M.D., Akiko Kada, MPH., Akiko M. Saito, Ph.D., Atsushi Manabe, M.D., Hitoshi Kiyoi, M.D., Itaru Matsumura, M.D., Katsuyoshi Koh, M.D., Arata Watanabe, M.D., Yasushi Miyazaki, M.D., Keizo Horibe, M.D.

(下線は共同筆頭著者)

掲載誌 : Lancet Haematology

(<https://www.thelancet.com/journals/lanhae/home>) impact factor (2023):
30.153

共同研究者名および参加施設名

本研究は、日本小児がん研究グループ(JCCG)と日本成人白血病共同研究機構(JALSG)の共同研究で、北海道大学 眞部淳、宮城県立こども病院 佐藤篤、日本大学 八田善弘、新潟大学 今井千速、埼玉県立小児医療センター 大嶋宏一、鹿児島大学 岡本康裕らを中心とするチームで行われた成果です。

用語集

(注 1) 頭蓋放射線照射：白血病細胞は脳脊髄のなかに潜みやすい性質を持っているため、適切な治療を行わないと脳脊髄液のなかで白血病細胞が再発することが頻繁に起こることが知られています。これを防ぐために、脳に放射線を照射する予防治療が従来行われてきました。予防として大変有効であることが示されていますが、こどもの脳への放射線治療は脳の発達やホルモン分泌への悪影響、稀には二次性脳腫瘍の発生が問題となっています。

(注 2) 同種造血幹細胞移植：白血球の型が一致した健康成人から骨髄を採取し、全身放射線照射や大量抗がん剤治療を受けた直後の患者に輸注する治療のことを指します(骨髄移植)。骨髄のかわりに、末梢血から採取した造血細胞(末梢血幹細胞移植)や赤ちゃんのへその緒に含まれる血液(臍帯血移植)を移植する治療も行われています。小児や若年成人においては、抗がん剤による治療に比べてより高い治療効果が期待される一方で、移植前処置として行われる全身放射線照射や大量抗がん剤投与による身体への負担が高

いことや、移植した細胞による臓器障害（移植片対宿主病：GVHD）が長期の合併症として問題となっているため、移植を行わずに治癒を目指す治療法には高い意義があります。

お問い合わせ先

北海道大学病院 小児科 真部 淳

TEL 011-706-5954 FAX 011-706-7898 メール atmanabe@med.hokudai.ac.jp

URL <http://www.pediatrics-hokudai.jp/>

配信元

北海道大学病院 総務課 総務係（〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目）

TEL 011-706-7631 FAX 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp