

乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 石井榮一 佐賀大学医学部 小児科 助教授

研究要旨

予後不良の MLL 再構成陽性の乳児 ALL に対して、強力な化学療法と造血幹細胞移植を併用した治療研究 MLL03 を作成し 2004 年より開始した。これにより前治療研究 MLL98 による無イベント生存率 43% と比較して、さらに治療成績の向上が期待される。また全例同一治療が行われるため、MLL 再構成陽性の乳児 ALL の予後因子が明らかとなり次期プロトコールで副作用の少ない治療研究の導入が可能となるものと考えられる。

A. 研究目的

1 歳未満で発症する乳児白血病のうち、予後不良の乳児急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績を改善するための標準的治療法を確立する。

B. 研究方法

これまでの研究成果を基に、乳児 ALL のうち予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性例に対して短期の強力な化学療法と寛解 4 ヶ月以内の早期造血幹細胞移植を行う治療法を実施する。研究の主エンドポイントは診断後 18 ヶ月の無イベント生存率に設定する。化学療法は寛解導入療法と強化療法 1、強化療法 2、造血幹細胞移植は血縁骨髓移植または非血縁臍帯血移植に限定し移植前処置は Bu/VP/CPA、GVHD 予防は CSA/MTX または FK/MTX とした。全ての症例を同一のプロトコールで治療することにより、MLL 再構成陽性乳児 ALL の予後因子が明らかになると考えられる。

（倫理面への配慮）これまで行われた治療研究の結果と今回の治療との違いについて十分に説明し、参加の同意を得る。不参加の場合にも不利益を被らないように配慮す

る。患者さんは連結可能匿名化を行い、人権にも配慮する。MLL を含めた遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

新プロトコール MLL03 が作成され、2004 年に各参加施設に配布された。施設内の倫理委員会の承認を得た上で、新規症例は随時データセンターに登録され治療が開始される予定である。前プロトコール MLL98 の治療成績は、無イベント生存率 43% であり、MLL03 による無イベント生存率 60% が予測されている。なおプロトコール開始に先立って行われたパイロット研究では数例が登録され治療が行われたが、予期されない重篤な副作用は見られていない。

D. 考察

新プロトコール MLL03 は、乳児 ALL における早期の造血幹細胞移植により寛解後の再発を減少させ、無イベント生存率を改善させることが可能と考えられる。また副作用の少ない移植前処置を用いることによ

り、晩期障害の軽減を目指している。本治療研究により乳児 ALL の予後因子が明らかになれば、次期治療研究では化学療法単独による治療群を設定できるものと考えられる。

E. 結論

乳児 ALL の新プロトコール MLL03 は MLL 再構成陽性乳児 ALL の予後を改善させ、副作用の少ない治療法の確立に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

パイロット治療研究からは特に重篤な副作

用は報告されていない。

G. 研究発表

MLL98 研究については現在論文作成中

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 特になし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 土田昌宏 茨城県立こども病院 副院長

研究協力者 真部 淳 東京大学医科学研究所 小児細胞移植科 助手

研究要旨

本研究の目的は 小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph⁺ ALL）の標準的な治療法を開発することである。国内の代表的な3つの研究グループ（国内全症例の8割をカバーする）の代表者により委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画した。ALLの疑われる全症例において分子生物学的診断法を用いて化学療法開始後1週間以内にPh⁺ ALLの診断を確定する。化学療法は高い寛解導入率および高い寛解維持率を有する東京小児がん研究グループ（TCCSG）の治療法を採用する。また、全例に対して非血縁骨髄および臍帯血をも含めた同種造血幹細胞移植を統一した前処置により行う。また移植前にすべての症例において未だにPh⁺ ALLに対して承認の得られていない薬剤である *imatinib mesylate* を用い、その効果を分子生物学的診断法により判定する。委員会において以上の研究計画が立案・承認された。科学的に意味のある臨床研究が計画されたと考えられる。現在、その計画の妥当性（科学的側面および倫理的側面）が小児血液学会の審査委員会により審議されている。承認が得られ次第、全国の医療機関により臨床試験を開始する予定である。

A. 研究目的

小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph⁺ ALL）に対する標準的な治療法を開発する。

B. 研究方法

我が国における3つの研究グループ（国内全症例の8割をカバーする）の代表者により委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床研究を行う。また、未だにPh⁺ ALLに対して承認の得られていない薬剤である *imatinib mesylate* を製薬会社から無償で提供してもらい、プロトコールに組み込む。なお、本疾患はいまだに化学療法による無イベント生存率が10%程度ときわめて低いため、全例において同種移植が行われることに倫理的な問題はない。成人および小

児の慢性骨髄性白血病における使用経験によると、新薬である *imatinib mesylate* の使用による重篤な有害事象は考えにくい、データセンターによる組織的な監視を行い、患者の健康被害を最小限に止める方針である。また臨床研究の途中でも研究を中止することができるような措置を取る予定である（効果安全性評価委員会の設置）。

C. 研究結果

ALLの疑われる全症例において分子生物学的診断法を用いて化学療法開始後1週間以内にPh⁺ ALLの診断を確定する。化学療法は高い寛解導入率および高い寛解維持率を有する東京小児がん研究グループ（TCCSG）の治療法を採用する。また、全例に対してドナーとして非血縁骨髄および臍帯血を含めた同種造血幹細胞移植を、統

一した前処置により行う。以上に加えて、すべての症例において移植直前に imatinib mesylate を用い、その効果を分子生物学的診断法により判定する。当該委員会において研究計画が立案・承認された。科学的に意味のある臨床研究が計画されたと考えられる。現在、その計画の妥当性（科学的側面および倫理的側面）が小児血液学会の審査委員会により審議されている。承認が得られ次第、各医療機関の施設内倫理委員会の審査を経た後、臨床試験を開始する予定である。

D. 考察

国内における小児 ALL に対する臨床試験は今までもつばら各研究グループにより個別に行われていたが、本臨床試験の立案は従来のグループを越えた、いわゆるインターグループ研究である。科学的根拠を有する結果が得られることが期待されるとともに、今後、国内のグループの統合の端緒となると考えられる。また堀部班のデータセンターを活用することにより、信頼性の高い臨床データが得られることが期待される。

E. 結論

症例数が少なく、予後の不良な疾患においては、従来のグループの枠を越えた臨床研究が必要であり、またそれは可能である。

F. 健康危険情報

患者の健康被害を最小限にするよう、堀部班のデータセンターを有効に活用する予定である。

G. 研究発表

臨床研究はまだ開始されておらず、まだ学会および論文の発表には至っていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|-------------|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | 特記すべき事項はない。 |

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 月本 一郎 東邦大学医学部・小児科学第一講座 教授

研究要旨

小児 AML に対する治療プロトコール AML99 は過去 3 年間に 343 例が登録され、319 例を解析対象例とした。寛解導入率は AML99 (狭義) 93.8%, M3 90%, Down 97.8% であった。AML 99 (狭義) 243 症例の 3 年生存率は 81.4%, EFS は 63.4% であった。リスク別の 3 年生存率と EFS は、LR 群 109 例では $87.8 \pm 3.5\%$ と $72.8 \pm 11.0\%$ 、IR 群 93 例では $82.0 \pm 9.5\%$ と $60.1 \pm 14.3\%$ 、HR 群 25 例では $68.1 \pm 22.4\%$ と $67.2 \pm 20.6\%$ であった。EFS が低い再発例の多くは SCT により救済されている。

次期治療プロトコール AML04 では、染色体と治療反応性に基づいたリスク送別を行い、それぞれに対する治療の実現性を検討する。具体的には、 $t(8;21)$ 、 $inv(16)$ 、 $t(9;11)$ の予後良好群を LR 群にまとめ、同一治療を行うことで更なる予後因子の検討を行い、かつこの群の治療の軽減最適化を図る。特定の予後良好および不良染色体を除いた群に対し、統一した寛解導入療法による治療反応性に基づく HR 群と IR 群に層別化する。IR 群に対しては移植を 2nd line の救済と位置づけ、化学療法のみによる治療の有効性と安全性を前向きに検証することとした。

A. 研究目的

小児の急性骨髄性白血病 (AML) に対する共通治療プロトコール AML99 は、ANLL91 で明らかになった治療上の問題点をもとに作成された。本研究は AML99 治療プロトコールの中間解析をもとに、次期治療プロトコール AML04 の作成を行うことにある。

AML99 の検討課題は以下のものである。

- 1) 寛解導入不能例と再発例の治癒率向上。
- 2) 予後因子による層別化を導入した前方視的治療。
- 3) M3 症例に ATRA の使用。
- 4) Down-AML に、使用薬剤の減量と THP-adriamycin を用いる。
- 5) MRD の臨床的意義の検討。

B. 研究方法

2000.1~02.12 までの 3 年間に、0 歳から

18 歳までの初発 AML 349 例が登録され、319 例が解析対象となった。これらの症例は AML99 protocol 243 例、M3 protocol 30 例、Down protocol 46 例で治療を行った。これらの症例の治療成績は 2003.11 月の時点で中間解析を行った。

治療開始時にはプロトコールへの参加、予後因子別治療の選択、無作為割付について、文書によりインフォームド・コンセントをえている。また、白血病細胞の保存および利用についても同意をえた。

C. 研究結果

1. AML99 (狭義)

1) 寛解導入率

243 例中 228 例 (93.8%) が完全完解となった。寛解導入療法別の寛解導入効果は、Induction A は 209 例 (96.3%)、白血球数 10

万/ μ l以上の症例を対象とした Induction B 26例では21例(84.6%)であった。寛解導入A,Bを行った後の年齢別・白血球数別完全完解率には優位差がみられなかった。

2) 予後因子に基づく層別化と治療

Low risk 群 109例は化学療法を行う予定であるが、1例に RSCT が行われた。High risk 群 25例では related donor があるものは全例 RSCT が、donor がいない17例は13例に USCT、5例に化学療法が行われた。Intermediate risk 群 93例は化学療法 62例、Auto-SCT 5例、R-CST 3例が行われた。

3) 生存率 (OS) および無病生存率 (EFS)

AML 99(狭義) 243 症例の 3 年生存率は $81.4 \pm 6.2\%$ 、EFS は $63.4 \pm 7.9\%$ であった。リスク別の 3 年 OS と EFS は、LR 群では $87.8 \pm 3.5\%$ と $72.8 \pm 11.0\%$ 、IR 群では $82.0 \pm 9.5\%$ と $60.1 \pm 14.3\%$ 、HR 群では $68.1 \pm 22.4\%$ と $67.2 \pm 20.6\%$ であった。これらの結果は、再発しても造血幹細胞移植で救済されることを示している。

4) 予後予測因子の検討

a. 年齢

2歳未満 46例と2歳以上 197例の寛解導入率と生存率を検討した。寛解導入率は 87.0%と 94.4%であった。3年 OS は $83.4 \pm 12.7\%$ と $87.3 \pm 6.6\%$ 、3年 EFS は $55.4 \pm 17.5\%$ と $65.1 \pm 9.0\%$ であり、両者の間に優位差はみられなかった。

b. 白血球数

白血球数 10 万/ μ l 以上 35例と 10 万/ μ l 未満 208例の 3 年 OS は、 $88.1 \pm 12.8\%$ と $90.4 \pm 9.7\%$ 、3 年 EFS は $56.3 \pm 8.6\%$ と $64.6 \pm 8.6\%$ であった。優位差はみられないが白血球数 10 万/ μ l 以上は予後不良因子の可能性が大である。

c. 寛解導入療法の効果

寛解療法導入後 M1 marrow になった 209 例の 3 年 OS と DFS は $88.1 \pm 6.3\%$ と $67.2 \pm 8.6\%$ であった。M2 または M3 marrow の 29 例では $87.9 \pm 12.1\%$ と $60.5 \pm 23.7\%$ であった。また、寛解導入不能 11 例の OS は 52.3%、寛解導入遅延 18 例の OS は 72.5% であった。

d. 染色体異常

新たな予後良好因子として t(9;11) があげられた。11q23 を有する症例の中で、t(9;11) 13 例の 3 年 OS と EFS は 92.3% と 92.3%、その他の 11q23 の 27 例では 77.3% と 58.4% であった。

5) 再発例

229 例中 48 例(21%)が再発した。リスク群別の内訳は HR 群 7 例、IR 群 23 例、LR 群 18 例であり、HR 群に多い傾向がみられた。

再発例の再寛解導入率と生存率は、LR 群では 61%と 67%、IR 群では 45%と 55%、HR 群では 0%と 20%であった。

造血幹細胞移植は第 2 完解期 20 例、非完解期 21 例に行われ、移植後の OS は各々 92% と 81% であり、再発例も SCT で救済できた。

6) MRD (WT-1) の検討

検体提出率 52% であった。減衰率や経過中の MRD の推移から再発予知を行うのは困難であった。

2. AML-M3

M3 30 例中 27 例(90%)が寛解導入された。3 年 OS と EFS は $93.3 \pm 7.6\%$ 、 $85.6 \pm 14.8\%$ であった。

3. AML-Down

Down 症を合併した 46 例中 45 例(97.38%)が寛解導入された。3 年 OS は $80.0 \pm 14.4\%$ 、EFS は $79.8 \pm 12.8\%$ であった。再発例は全例救済できなかった。

D. 考察

AML99 プロトコールは、全国の約70%の施設が参加し、2000年1月からの3年間に349例の登録があり、319例が解析対象となった。中間報告の結果ではAML99(狭義)での生存率は約81%、EFSは63.4%という世界でも高いレベルの治療成績がえられている。しかしながら、この結果はあくまでも中間報告のための解析であり、本年3月に行う予定の追跡調査を待って結論づけるべきである。現在のところ生存率は80%以上であるが、high risk 症例を中心に再発症例もみられることから、注意深く観察し結論を導く必要がある。

AML99 中間解析段階における層別化は有効に機能した。この結果2歳未満は予後良好因子ではない可能性が大である。新たな予後良好因子として、t(9;11)の可能性が示唆された。また、白血球数10万/ μ l以上は予後不良の可能性がある。

AML99の問題点としては、ANLL91からAML99に改変されるにあたり、寛解導入療法・リスク分類・強化療法などさまざまなパラメーターに変更が加わっており、ANLL91との比較が困難である。層別化が複雑である。IR群における自家移植と化学療法の無差別化の同意率が低く中止せざるをえなかった。検体提出率の低さからMRDの指標としてのWT1の解析が十分にできなかった。他の研究グループと比較しても、化学療法の治療強度が高く、毒性の評価が十分にされていない。

次期治療プロトコールAML04では、染色体と治療反応性に基づいたリスク送別を行い、それぞれに対する治療の実現性を検討する。具体的には、t(8;21)、inv(16)、

t(9;11)の予後良好群をLR群にまとめ、同一治療を行うことで更なる予後因子の検討を行い、かつこの群の治療の軽減最適化を図る。特定の予後良好および不良染色体を除いた群に対し、統一した寛解導入療法による治療反応性に基づくHR群とIR軍に層別化する。IR群に対しては移植を2nd lineでの救済と位置づけ、化学療法のみによる治療の有効性と安全性を前向きに検証することとした。

E. 結論

AML99では過去3年間に343例が登録され、319例が解析対象例となった。強化療法1終了後の寛解導入率はAML99(狭義)93.8%、M3 90%、Down 97.8%であった。

ML 99(狭義) 243症例の3年生存率は81.4%、EFSは63.4%であった。リスク別の3年OSとEFSは、LR群109例では87.8 \pm 3.5%と72.8 \pm 11.0%、IR群93例では82.0 \pm 9.5%と60.1 \pm 14.3%、HR群25例では68.1 \pm 22.4%と67.2 \pm 20.6%であった。EFSが低い再発例の多くはSCTにより救済されており、QOLの向上を目標とした目的は果たされている。2004.3月に最終報告を行う準備を進めるとともに、次期プロトコールAML04を作成中である。

F. 健康危険情報

本プロトコールによる治療中の有害事象は全て中央事務局へ報告され、問題となる事例は直ちに各施設へ連絡した。有害事象の大部分は敗血症が124例、その他の感染症49例、その他肝障害、エトポシドによる血圧低下、ATRA症候群などが111例にみられた。これらの有害事象は予測していたも

のであり、支持療法による対応が可能なものであった。

G. 研究発表(平成 15 年度)

1)Kojima S, Ohara A, Tsukimoto I, et al:Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immuno-suppressive therapy in children. Blood 100: 786-790, 2002

2)Isoyama K, Eguchi M, Mizutani S, Tsukimoto I, Ishii E, et al : Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). Br J Haematol 118:999-1010, 2002

3)月本一郎：小児の白血病。カレントセラピー20：927-932, 2002

4)月本一郎：小児血液腫瘍。癌の臨床48:637-653, 2002

書籍：

1)月本一郎(分担)：小児血液疾患患者とインフォームド・コンセント、今日の小児治療指針 第 13 版(大関武彦、古川 漸、横田俊一郎編), P380-382, 医学書院, 東京, 2003

作成上の留意事項

2)月本一郎(分担)：急性骨髄性白血病、今日の小児治療指針 第 13 版(大関武彦、古川 漸、横田俊一郎編), P387-388, 医学書院, 東京, 2003

3)月本一郎(分担)：急性骨髄性白血病(AML)、白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集、改訂版、(大野竜三編)、p78-90、医薬ジャーナル社、大阪、2003

4)月本一郎(編著)：急性骨髄性白血病 AML 共同治療研究会 AML99 プロトコール、小児血液・腫瘍疾患治療プロトコール集、(月本一郎編)、p94-106、医薬ジャーナル社、大阪、2003

5)月本一郎(編著)：小児白血病の疫学、小児白血病診療ハンドブック(月本一郎編)、p11-29、南江堂、東京、2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児成熟B細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究
分担研究者 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授

研究要旨

昨年度に引き続き「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験実施計画書：B-NHL03」作成作業を続け、原案を完成させた。またこの作業と並行してB-NHL03付随研究「進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の予防的投与の有用性に関する無作為割付比較試験実施計画書：NHL G-CSF」を作成した。この2種類のプロトコル原案を日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」に提出して科学性と倫理性を中心に内容の審査を依頼した。またB-NHL03プロトコル原案に基づくパイロット臨床試験を複数の参加施設で開始した。来年度から開始予定の本試験ではデータの収集、有害事象の報告、モニタリングを中心に質の高い臨床試験の実施を目指す。

A. 研究目的

昨年度と同様に、本研究の目的はわが国における小児成熟B細胞型リンパ腫を対象とした大規模臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づいた標準的治療法を確立することにある。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、国内の主要な小児がん研究グループ（CCLSG, 小児癌白血病研究グループ; TCCSG, 東京小児がん研究グループ; JACLS, 小児白血病研究会; KYCCSG, 九州山口小児癌研究グループ）に属する小児科医と病理医から構成されるリンパ腫委員会において「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験実施計画書：B-NHL03」作成作業を続け、平成15年10月に原案を完成させた。また本年度はこの作業と並行してB-NHL03の付随研究として「進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の予防的投与の有用性に関する無作為割付比較試験実施計画書：NHL G-CSF」を作成した。この2種類のプロトコル原案を日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」に提出して科学性と倫理性を中心に内容の審査を依頼した。またB-NHL03プロトコル原案に基づくパイロット試験をCCLSGとJACLSに属する施設で開始した。

C. 研究結果

①「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験実施計画書 B-NHL03」の概要を以下に示

す。

<エンドポイント>

Primary endpoint

2年無イベント生存率

Secondary endpoint

2年生存率および有害事象発現割合

<対象>

新たに診断された成熟B細胞性腫瘍で以下の病型に該当する症例。

- (1) diffuse large B-cell lymphoma
- (2) mediastinal large B-cell lymphoma
- (3) Burkitt lymphoma および Burkitt leukemia

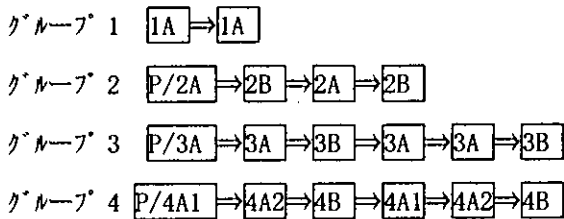
<治療計画概要>

登録症例は治療前に病期と体内残存腫瘍量および腫瘍の浸潤部位により4つの治療グループ

(G1: I期とII期の全摘例、G2: I期とII期の非全摘例、G3: III期とCNS陰性IV期、G4: CNS陽性のIV期とBurkitt leukemia)に層別化される。治療レジメンは2種類の治療コース(A, B)より構成され、G1はAを2コース、G2はAとBを各々2コースの計4コース、G3はAを4コースとBを2コースの計6コース、G4はA1、A2、Bを各々2コースの計6コースの治療を受ける。コースAはプレドニゾン(またはデキサメタゾン)、大量メソトレキサート、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルピシンの5剤、コースBはシタラビンにメソトレキサート、エトポシド、オンコピン、デキサメタゾンの中から1-3剤を加えた2-4剤で構成される。各コースでは薬剤の投与量と投与方法は

治療グループにより異なっている。G2-G4 の 3 グループは本コースの治療開始前に体内腫瘍量減少の目的にてプレドニゾン、シクロホスファミド、オンコピンの 3 剤よりなる 7 日間の前治療（コース P）を受ける。髄注はメソトレキサート単独またはメソトレキサート+シタラピンをコース毎に実施する。中枢神経浸潤の予防および治療目的の頭蓋放射線照射は実施しない。各グループの標準治療期間は、G1 は 4 週間、G2 は 12 週間、G3 と G4 は 18 週間である。

<治療概要図>



<予定登録数と研究期間>

目標登録数 : 計 230 例
 研究期間 : 計 6 年間
 登録期間 : 2004 年より 2007 年 (3 年間)
 追跡期間 : 2010 年まで (登録終了後 3 年)

②「進行期小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の予防的投与の有用性に関する無作為割付比較試験実施計画書 NHL G-CSF」の概要を以下に示す。

<対象>

B-NHL03において、治療グループ3, 4群の治療施行例

<試験デザイン>

試験タイプ: 多施設共同無作為化比較試験
 試験薬剤: ノイトロジン (Lenograstim)
 目標登録数: 80 例 (各群 40 例)
 研究期間: 計 6 年間
 登録期間: 2004 年より 2007 年 (3 年間)
 追跡期間: 2010 年まで (登録終了後 3 年)

<試験の意義>

本臨床試験により導き出された結果は、今後の進行期小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する G-CSF の投与方法に対し、一定の指針を提供するものとなる。

<エンドポイント>

Primary endpoint
 発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia) の発生割合
 Secondary endpoints

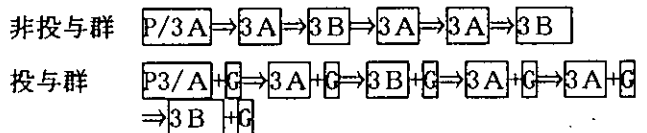
重症感染症発生割合
 好中球減少症の期間
 有熱期間
 治療期間

Grade3, 4 の口内炎・血小板減少症・間質性肺炎・急性呼吸窮迫症候群・筋・骨格痛の発生割合
 赤血球・血小板輸血の回数
 寛解導入率
 1 年および 2 年無イベント生存率
 治療期間中に要した総医療費

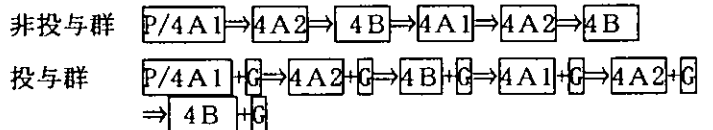
<治療グループ分け>

データセンターにより行なわれる無作為割付の結果に従い、投与群・非投与群に分けられる。

<グループ 3>



<グループ 4>



\boxed{G} は G-CSF 投与を示す。

③日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」審査検討結果を以下に示す。

科学性と倫理性を中心に内容の審査がなされ、検体保存などの倫理面で若干の変更指導を受け、現在改定作業中である。治療方法などの科学面は全面的に承認された。

④「小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第 2 相臨床試験実施計画書 B-NHL03」にもとづくパイロット試験進行状況を以下に示す。

平成 15 年度末までに約 30 症例がパイロット試験に参加し治療を受けた。平成 15 年度末までのデータ集計結果では、全体の治療反応性は良好で、予期されぬ有害事象は認めていない。

D. 考察

1990 年代に国内外で実施された成熟 B 細胞性リンパ腫の治療成績を検討し、更に治療成績を向上させる目的で「B-NHL03」プロトコールを作成した。本臨床試験の開始により、小児成熟 B 細胞性リンパ腫の治療成績および参加施設の治療水準の向上と共に、今後の本疾患に対する標準的治療法確立につながるエビデンスが得られるものと期待される。

また同時に実施予定の「NHL G-CSF」研究では今後

の進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対するG-CSFの投与方法に対し、一定の指針を提供することにより医療経済上効率の良い医療の実施に有用である。

E. 結論、

本年度は小児成熟B細胞性リンパ腫の治療プロトコール「B-NHL03」と付随研究の「NHL G-CSF」プロトコールを完成させた。来年度は本臨床試験が全国の参加施設で開始されるので、データの収集、有害事象の報告、モニタリングを中心に質の高い臨床試験の実施を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 豊田恭徳 神奈川県立こども医療センター 腫瘍科 科長

研究要旨 昨年度に引き続き「小児リンパ芽球型リンパ腫に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書：LB-NHL03」の作成作業を行い完了した。本プロトコール原案は、現在、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会において審査中である。本試験ではデータの収集、モニタリング、および有害事象の報告について厳格な品質管理を行い、質の高い臨床試験の実施を目指す。

A. 研究目的

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正BFM型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）参加施設において多施設共同後期第 II 相臨床試験として行う。

<対象症例>

対象症例は、新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新WHO分類のPrecursor T cell lymphoblastic lymphomaまたはPrecursor B cell lymphoblastic lymphomaと診断された症例で、Murphyの病期分類 I / II のグループ LS、III / IV のグループ AS に層別化される。

<エンドポイント>

Primary endpoint

- (1) グループ LS：有害事象発生割合
- (2) グループ AS：3年無イベント生存率

Secondary endpoint

- (1) 細胞系統別の3年無イベント生存率
- (2) グループ LS：3年無イベント生存率お

および3年生存率

- (3) グループ AS：3年生存率（Overall Survival）および有害事象発生割合
- (4) グループ AS：stage IIIの寛解導入率（complete remission rate）
- (5) 中枢神経再発率

<治療計画>

グループ LS においてはプレドニゾロン（PSL）、ビンクリスチン（VCR）、シクロホスファミド（CPA）、ダウノルビシン（DNR）、L-アスパラギナーゼ（L-ASP）よりなる5週間の寛解導入療法、6-メルカプトプリン（6-MP）、シクロホスファミド（CPA）、シタラビン（Ara-C）よりなる強化療法、大量メトトレキサート（MTX）（3 g/m²）による中枢神経予防療法、さらに2週間の再寛解導入療法を行った後、6-MPとMTXの経口による維持療法を行う。治療期間は2年間、髄注は4回行われる。

グループ AS では腫瘍崩壊症候群予防のためPSL単剤投与を漸増しながら1週間先行させた後、グループ LS と同様の薬剤の組み合わせによる寛解導入療法および早期強化療法を行う。中枢神経予防療法は5 g/m²の大量MTX 3回であり、その後再導入療法、

再強化療法を行い維持療法へ移行する。再寛解導入療法ではPSLのかわりにデキサメサゾン(DEX)を用いる。維持療法は早期維持療法と後期維持療法とに分ける。治療期間は2年間、髄注は15回(初診時中枢神経浸潤例では17回)である。

グループLS、グループASとも中枢神経系への放射線予防照射は行わない。初診時中枢神経浸潤のある例のみ中枢神経放射線治療照射を行う。

腫瘍に対する治療照射は行わない。但し縦隔腫瘍の圧迫による生命の危険がある時の緊急照射は除く。

<目標登録数>

グループLS 15例、グループAS 130例

<試験期間>

7年間

(倫理面への配慮)

本研究の対象である患者は未成年者であるため、担当医はヘルシンキ宣言に従い、法的な資格のある代諾者からインフォームドコンセントを取得することを要する。また、患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかにさらに未成年者である患者の意思を確認する。

C. 研究結果

JPLSGに参加する小児がん研究ループの小児科医と病理医から構成されるリンパ腫委員会においてプロトコール作成作業を続け、平成15年10月に原案を完成させた。現在、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会において科学性と倫理性の審査が行われている。

D. 考察

1990年代に国内外で実施された小児リンパ芽球型リンパ腫の治療成績を検討し、更に治療成績を向上させる目的で「LB-NHL03」プロトコールを作成した。本臨床試験の開始により、小児リンパ芽球型リンパ腫の治療成績および参加施設の治療水準の向上と共に、今後の本疾患に対する標準的治療法確立につながるエビデンスが得られるものと期待される。

E. 結論、

本年度は「小児リンパ芽球型リンパ腫に対する多施設共同後期第II相臨床試験実施計画書：LB-NHL03」を完成させた。本試験ではデータの収集、モニタリング、および有害事象の報告について厳格な品質管理を行い、質の高い臨床試験の実施を目指す。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 堀部敬三 国立名古屋病院臨床研究センター センター長

研究要旨 きわめて稀な未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）を対象とした、ヨーロッパグループとの共同研究 ALCL99 は、平成 14 年 6 月から登録が開始され、平成 16 年 3 月の時点で 21 例が登録されている。このうちプロトコールに従った治療が行われているのは 17 例、残る 4 例は不適格症例である。中央病理診断で ALCL の診断が否定された 1 例を除けば、年間 10.9 例の登録ペースであり、予想と合致していた。登録症例のデータは JPLSG データセンターでデータクリーニングが行われた後、ヨーロッパの中央データセンターに送付されている。この過程においても特記すべき問題は生じていない。また、本邦の登録症例については、現時点で再発・死亡例はなく、重篤な有害事象も報告されていない。共同研究は順調に進行していると考えられる。

A. 研究目的

きわめて稀であるため本邦単独での研究が難しいと考えられる未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic Large Cell Lymphoma ; ALCL）について、生物学的特性の解明と適切な治療法の確立を目的として、ヨーロッパの研究グループ European Intergroup Co-operation on Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) との共同研究を進めている。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）参加施設で診断・治療された ALCL 症例は、JPLSG データセンターに全て登録され、所定の書類の提出を受ける。データセンターでは、データクリーニングを行ったうえで、ヨーロッパの中央データセンター（在パリ）にデータを送付する。

（倫理面への配慮）

プロトコールでは、無作為割付を含む治療研究に参加しない症例であっても、全例登録を行うよう指定されているため、本邦での研究もこれに従っているが、これに際しては、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠した形で、症例登録を行うことと、治療研究に参加することの各々について、別個に説明と同意を取得するように、本邦独自のプロトコール改訂を行った。

C. 研究結果

本邦における ALCL99 の登録は、平成 14 年 6 月に開始された。平成 16 年 3 月の時点での登録数は 21 例である。

プロトコールでは、診断時の状況によって、孤発性皮膚病変、低リスク群（St.Jude 分類にて Stage I で、病変が全摘された例）、標準リスク群（肺、肝、脾、縦隔、皮膚のいずれにも病変がない例）、高リスク群（肺、肝、脾、縦隔、皮膚のいずれかひとつ以上に病変がある例）、中枢神経（CNS）浸潤

陽性群の5つの群に分けることとなっている。これらには表1に示すとおり、各々1、1、6、9、0例が該当した。このうち標準リスクの6例と高リスクの9例については、プロトコールに従って無作為割付（標準リスク群では「メソトレキセート（MTX）1g＋髄注」対「MTX 3g、髄注なし」、高リスク群ではこれに加えてビンブラスチン投与の有無）が行われている。

なお、以上の17例以外に4例の不適合例が登録されている。このうち3例はALCLと診断されているが、いずれも登録前治療があるため、治療研究には参加していない。他の1例は、自施設でALCLと診断され、アーム1に割付されたが、後に中央病理診断でALCLの診断が否定されたため、事後不適合となっている。

平成16年3月の時点で再発、死亡例はなく、報告されている有害事象も昨年記載したMTX投与に伴う一過性の呼吸困難例のみである。

全ての登録症例のデータは、case report form(CRF)の不備（記載漏れや内容矛盾等）について、JPLSG データセンターから施設に問い合わせを行い、必要な修正を行った後、ヨーロッパの中央データセンターに送付されている。また、これに対する中央データセンターからの質問についても、JPLSG データセンターから、施設に問い合わせた結果に基づいて回答している。

D. 考察

登録された21例中20例がALCLと診断されている。これは年間10.9例に該当し、当初の予想（年間10～15例）どおりの結果となっている。JPLSGとしては最初の

海外の研究グループとの共同研究であるが、登録などの過程において大きな問題は生じていない。現在の時点で、本邦の登録症例のみについての解析を行うことには意味がないと考えられるが、再発・死亡例や特記すべき重篤な有害事象は報告されておらず、順調な経過と考えられる。

EICNHLでは、2004年2月の時点で299例が登録されており（私信）、現在のペースであれば、目標症例数（400例）には約1年余で到達するものと期待される。

E. 結論

EICNHLとの共同研究ALCL99に対する本邦からの登録は順調であり、現在のところ治療成績や有害事象についても、特記すべき問題はないものと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1. ALCL99登録症例

(2004年3月)

	Arm1	Arm2	Arm3	Arm4	その他	合計
孤発性皮膚					1	1
低リスク					1	1
標準リスク	2		4			6
高リスク	2	2	2	3		9
CNS陽性						0
不適格例					4	4
合計	4	2	6	3	6	21

III. 会議記録

平成15年度 第1回 堀部班 班会議
プログラム

日時:6月21日(土)10:00~18:00
場所:国立名古屋病院講堂(外来棟5階)

(敬称略)

10:00~11:15

座長:駒田美弘

免疫学的診断ワーキングレポート、診断の考え方(30)

三重大学医学部小児科 駒田美弘

病理学的診断ワーキングレポート、診断の考え方(30)

国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

分子・細胞遺伝学的診断ワーキングレポート(15)

東京大学医学部小児科 林 泰秀

11:15~12:05

座長:堀部敬三

ミーティングレポート:the 14th I-BFM-SG annual meeting(50)

4-1. ALL(10)

茨城県立こども病院 土田昌宏

4-2. resistant disease (10)

東邦大学医学部第一小児科 小原 明

4-3. Interfant99(10)

佐賀医科大学小児科 石井榮一

4-4. Biology and diagnosis(10)

佐賀医科大学小児科 石井榮一

4-5. AML他(10)

国立名古屋病院臨床研究センター 堀部敬三

12:05~13:00 昼食 (会場:講堂)

13:00~14:00

座長:石井榮一

わが国の小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究体制の方向性(10)

国立名古屋病院臨床研究センター 堀部敬三

臨床試験の倫理的諸問題(10)

東北大学加齢医学研究所発達病態 土屋 滋

システム化によるデータ管理の経験(30)

国立名古屋病院臨床研究センター 瀧本哲也

JPLSGデータセンター 市野真弓

ALCL99の進捗状況(10)

国立名古屋病院臨床研究センター 瀧本哲也

14:00～15:00

座長:土田昌宏

MLL03治療研究(20)

佐賀医科大学小児科 石井榮一

Ph1-ALLの臨床試験(40)

茨城県立こども病院 土田昌宏
東京大学医科学研究所小児細胞移植科 真部 淳

15:00～15:20 休憩

15:20～16:40

座長:月本一郎

AML治療研究の方向性(20)

東邦大学医学部第一小児科 月本一郎

LBL治療研究(15)

神奈川県立こども医療センター腫瘍科 豊田恭徳

B-NHL治療研究(15)

愛知医科大学小児科 鶴澤正仁

G-CSF臨床試験(30)

埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 菊地 陽

連絡事項(5)

国立名古屋病院臨床研究センター 堀部敬三

16:45～17:00 休憩

17:00～18:00

特別講演:

座長:鶴澤正仁

Prof. Alfred Reiter (Giessen, Germany)

"Current Diagnosis and Treatment of Non-Hodgkin`s Lymphoma"

18:00

班会議終了

**The 14th Annual Meeting of the
International BFM Study Group (I-BFM SG)**
参加報告: ALLを中心に 土田昌宏

May 2,3,4, 2003. Hotel SOFITEL Paris
Porte de Sevres
EORTC-France: Etienne Vilmer
Helene Cave

I-BFM SG
Executive Board Members

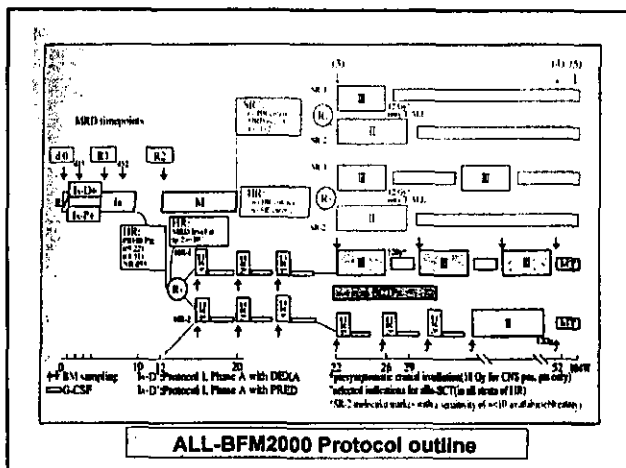
- AIEOP-Italy (Masera)
- BFM-Austria (Gadner)
- BFM-Germany (Schrappe :Chairman)
- CLCG-EORTC, Belgium (Benoit)
- CLCG-EORTC, France, Portugal (Betrand)
- DCOG (Egeler)
- Hungary (Magyarosy)
- GATLA-Argentina (Dibar)
- Chili:PINDA (Campbell)
- Czech Republic (Stary)
- Honkong (Li)
- Switzerland
- INS-Israel (ALL only)
- Poland
- Croatia

I-BFM SG : Committees

- **ALL Strategy:** Masera G (Monza, Italy)
- **AML:** Kaspers G (Amsterdam, NL)
- **NHL:** Rosolen (Padova, Italy)
- **Resistant Disease:** Henze G (Berlin) >Stackelberg A.v
- **BMT:** Peters C (Wiena)
- **Biology and Diagnosis:** Haas O (Wiena)
- **ELTEC (Early and Late Toxicity-Education):** Jacovicz M (Monza, Italy)
- **IMMC (Information management and Methodology)** Zimmermann M (Hanover, Germany)

**I-BFM-SG Protocol Progress Report
AIEOP LLA2000/ALL BFM 2000**

- **Protocol Coordinators**
 - Prof. Giuseppe Massera
 - Prof. Helmuth Gadner
 - Prof. Martin Schrappe
- **Data Center**
 - Centro Operativo e di Ricerca Statistica (CORS)
 - Clinical Pediatrica dell' Universita di Milano-Bicocca, Monza
 - Hannover, Medical School
- **Statistician**
 - M.G. Valsecchi, D.Silvestin, M.Zimmermann



Preliminary Results of AIEOP LLA2000/ALL BFM 2000

Risk group	INDUCTION RESULTS							
	Total		SR		MR		HR	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients eligible	1774	100	532	30	957	53.9	285	16.1
Lost to follow-up	1	-	-	-	-	-	1	-
CCR	1742	98.2	532	100	940	98.2	270	94.7
Death in induction	23	1.3	-	-	17	1.8	6	2.1
Non-responders	8	0.5	-	-	-	-	8	2.8

Risk group	STATUS OF CRs							
	Total		SR		MR		HR	
	N	%	N	%	N	%	N	%
patients eligible	1742	100	532	31	940	54	270	18
CCR	1642	94	520	86	860	96	223	83
BM relapse	50	2.9	3	0.6	25	2.7	22	8.1
CNS relapse	8	0.5	2	0.4	2	0.2	4	1.5
BM+other relapse	5	0.4	1	0.2	3	0.3	1	0.4
other	1	0.1	-	-	-	-	1	0.4
Death in CCR	30	1.7	3	0.6	8	1.0	19	6.7
Lost to follow up	2	0.1	-	-	1	0.1	1	0.1
second malignancy	4	0.2	3	0.6	1	0.1	-	-