

200400474B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立  
に関する研究」

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成17（2005）年3月

## 緒言

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班の平成14年度から平成16年度まで3年間の研究成果をまとめたものである。本研究班は、小児造血器腫瘍の根拠に基づく医療（EBM）を推進するための研究体制整備を行い、大規模臨床試験を実施することを目的としてきた。

わが国の小児白血病リンパ腫の治療研究は、これまで自主研究グループを中心に行われ、1991年からは厚生省がん研究助成金による研究班（主任研究者 長尾 大、月本一郎、水谷修紀）により急性骨髄性白血病および乳児白血病のグループ間共同研究が推進されてきた。しかしながら、臨床試験に対する十分な認識および研究基盤が乏しく、必ずしも、科学的倫理的に質の高い臨床研究が行われてきたとは言いがたかった。これらを打開するために平成15年に既存の小児白血病研究グループの共同研究組織として日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）が設立された。これにより本研究事業による臨床研究基盤が加速され、また、全国規模の多施設共同臨床試験の実施が容易になったものとする。

本研究班では、データセンターを設立してプロトコール作成手順、データ管理手順、臨床試験審査手順など臨床試験実施に必要な基盤整備を行った。また、免疫学的診断、病理学的診断、分子・細胞遺伝学的診断の標準化に向けたシステム作りや倫理指針に則った検体の研究利用手順の確立も行ってきた。そして、これらの基盤の上に乳児急性リンパ性白血病、小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、および悪性リンパ腫に対する7つの臨床試験を計画実施することができた。今後、これらの試験の症例集積が図られ、研究成果が期待される。

本報告書は、これまでの経過と成果が記録されており、皆様のお役に立てれば幸いである。

最後に、関係各位には、この3年間、本研究班の活動に対してご理解とご支援ご指導を賜りましたことを深く感謝いたします。

平成17年3月

主任研究者 堀部 敬三

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター臨床研究センター

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(平成 14 年度～16 年度)

分担研究課題	分担研究者
1. 乳児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	石井榮一
2. 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	土田昌宏
3. 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	月本一郎
4. 小児B細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	鶴澤正仁
5. 小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	豊田恭徳(逝去) 鶴澤正仁
6. 小児未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	堀部敬三
7. 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究	藤本純一郎
8. 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究	駒田美弘
9. 小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関する研究	林 泰秀
10. 小児急性リンパ性白血病治療層別化の標準化に関する研究	堀部敬三
11. 臨床データ管理システムの確立に関する研究	瀧本哲也
12. 小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究	土屋 滋

# 目 次

## I. 総合研究報告

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究 .....	1
-------------------------------	---

堀部 敬三

## II. 資料

「臨床試験実施計画書作成の手引き」 .....	11
-------------------------	----

「小児造血器腫瘍の診断の手引き」 .....	85
------------------------	----

### 「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」

・ 乳児急性リンパ性白血病に対する早期同種造血幹細胞移植療法の 有効性に関する後期第Ⅱ相試験(MLL-03)実施計画書(ダイジェスト版) .....	151
---	-----

・ 小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph <sup>+</sup> ALL)に対する imatinib mesylate 第Ⅱ相臨床試験(Ph <sup>+</sup> ALL 04)実施計画書(ダイジェスト版) .....	157
--	-----

・ 小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (B-NHL03)実施計画書(ダイジェスト版) .....	169
---	-----

・ 進行小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の 一次予防投与の有用性に関する無作為割付比較試験(B-NHL03 G-CSF) 実施計画書(ダイジェスト版) .....	179
---	-----

・ 小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (LLB-NHL03)実施計画書(ダイジェスト版) .....	186
---	-----

・ 小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IV に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (ALB-NHL03)実施計画書(ダイジェスト版) .....	195
---	-----

・ 小児未分化大細胞型リンパ腫に対する治療研究(ALCL99) 実施計画書(ダイジェスト版) .....	206
---	-----

III. 研究組織一覧 .....	219
-------------------	-----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	233
--------------------------	-----

V. 代表的論文 .....	241
----------------	-----

# I. 総合研究報告

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

研究要旨 小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験を実施するための基盤整備とそれを基に計画された試験を実施した。より多くの症例登録を可能にするために本事業で行う臨床試験を国内すべての小児がん研究グループの共同研究として位置づけ、新たな研究組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）を設立して組織整備を行った。その結果、臨床研究に必要な中央機能、すなわち、データセンターによるデータ管理システム、検体保存システム、研究審査システム、中央診断システムが整備され、小児造血器腫瘍に関して効率的で科学的かつ倫理的な臨床研究が実施できる基盤が構築された。また、診断の標準化に向けてプロトコルマニュアル、小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化、分子・細胞遺伝学的診断の標準化、病理診断の標準化の4つのワーキンググループにより「小児造血器腫瘍の診断の手引き」が作成され、わが国で初めて診断手順の標準化が図られた。この3年間に国際共同研究を含む7つのJPLSG臨床試験が計画され実施された。欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究グループの未分化大細胞型リンパ腫に対する臨床試験ALCL99、および、乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験MLL03において、それぞれ39例、11例が登録された。重大な有害事象はなく順調に試験が遂行されている。また、フィラデルフィア染色体陽性ALL、成熟B細胞性腫瘍、リンパ芽球型リンパ腫に対する臨床試験も最終年度に開始され、症例の集積が待たれる。また、急性骨髄性白血病に対しても全国統一の臨床試験が計画されており、小児造血器腫瘍の標準治療の確立が期待される。

分担研究者

石井榮一 佐賀大学医学部小児科 助教授  
駒田美弘 三重大学医学部小児科 教授  
瀧本哲也 国立病院機構名古屋医療センター  
臨床研究センター 室長  
月本一郎 東邦大学医学部第一小児科 教授  
土田昌宏 茨城県立こども病院 副院長  
土屋 滋 東北大学加齢医学研究所発達病態  
研究分野 教授  
鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授  
林 泰秀 群馬県立小児医療センター 副  
院長  
藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副  
所長

A. 研究目的

本研究の目的は、小児白血病およびリンパ腫の標準的治療法を確立するために質の高い臨床試験を実施してエビデンスを創出し、EBM（根拠に基づく医療）の普及を図ることである。また、そのために必要な研究基盤を整備して全国規模での質の高い臨床試験を可能にすることを目標とする。

B. 研究方法

1. わが国のすべての小児がん研究グループの参加施設の診療・臨床研究実態についてアンケート調査を行い、それに基づい

て参加施設基準を設定した。全国規模の小児造血器腫瘍の共同研究組織を構築し、質の高い臨床試験に必要な組織整備を行った。

2. 臨床試験の手順を確立するためにワーキンググループを立ち上げて現状の問題点を整理・検討してプロトコルマニュアルを作成した。さらに、実際のプロトコル立案と計画書の作成支援と若手教育を目的としてプロトコルレビューワーキンググループを立ち上げた。
3. 臨床試験のデータ品質管理と実行支援をするためにデータセンターを設立した。また、データ管理マニュアルを作成し、それに基づいてデータ管理ソフトを開発し、小児白血病研究会 (JACLS) の ALL-02 臨床試験をモデルとして実務的なデータ管理手順を確立した。
4. 診断後の余剰検体の保存と研究利用に関する問題点と小児への説明と同意の方法に関して倫理面から検討するためにワーキンググループを立ち上げた。
5. 免疫学的診断、分子・細胞遺伝学的診断を標準化するために各々にワーキンググループを作り、標準化に向けた検討を行った。
6. 悪性リンパ腫の病理組織診断の標準化を目的に血液病理医によるワーキンググループを作り、中央診断システムを構築した。
7. MLL 遺伝子再構成陽性の乳児急性リンパ性白血病 (ALL) に対して造血幹細胞移植の早期導入の有用性を検証する臨床試験 MLL03 を計画し、実施した。
8. フィラデルフィア染色体 (Ph<sup>+</sup>) 陽性 ALL に対して imatinib mesylate 第 II 相臨床試験 Ph<sup>+</sup> ALL04 を計画し、実施した。
9. わが国の小児悪性リンパ腫の標準治療を確立するために全国共通の臨床試験、成熟 B 細胞性腫瘍に対する臨床試験

B-NHL03、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) の一次的予防的投与の有用性に関する無作為割付比較試験 B-NHL03 G-CSF、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 LLB-NHL03、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 ALB-NHL03 を計画し、実施した。さらに、小児未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) に対しては、欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究グループ (EICNHL) の臨床試験 ALCL99 に参加して実施した。

10. 小児急性骨髄性白血病 (AML) の治療研究における課題と臨床試験の計画を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認の後、施設倫理委員会の承認を得て実施する。患者および家族に対しては治療開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について説明する。また、研究目的の検体保存およびその解析は、別途説明文書および同意書を作成し、研究目的と保存期間を明らかにした上で、他の目的には使用しないこと、プライバシーを保護すること、研究期間を過ぎれば検体を破棄することについて説明し、その同意の上で実施する。また、検体および臨床データは、個人情報情報を匿名化して取り扱う。

## C. 研究結果

### 1. 臨床研究基盤の整備

#### 1-1. 組織整備

国内の小児がん研究グループ、小児癌白血病研究グループ (CCLSG)、小児白血病研究会 (JACLS)、東京小児がん研究グループ (TCCSG)、九州山口小児がん研究グループ (KYCCSG)、京

都府立医科大学グループ(KPUM)すべてが参加する共同研究組織として日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を設立した(図1)。各グループ選出の委員により、運営委員会、代議員会の議決機関、診断研究委員会、各種臨床試験の立案と実施に携わる治療研究委員会、そして、組織整備に必要なワーキンググループを設置した。また、中央部門として中央事務局、データセンター、および検体保存センター、外部委員による効果安全性評価委員会、研究審査委員会、および監査委員会を設置した。さらに、財政基盤確立のために財団法人がんの子どもを守る会の特別支援事業としてJPLSGを位置づけていただいた。

#### 1-2. 臨床試験の計画と実施の手順

臨床試験の計画書作成と実施手順を標準化するために日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)のプロトコルマニュアルを参考に現在の治療研究の方法と問題点の検討結果を考慮して小児造血器腫瘍臨床試験のためにプロトコルマニュアルを作成した(資料参照)。また、プロトコルレビューワーキンググループを立ち上げて臨床試験デザインおよび実施計画書の作成に関して実務支援を行った。また、JPLSGが行う臨床試験は、その実施計画書についてすべて日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会で審査承認後に施設の機関審査委員会(IRB)または倫理審査委員会の承認を得て試験開始することとした。

#### 1-3. データセンター

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内にデータセンターを設置した。このJPLSGデータセンターは、専用ファイルサーバと端末6台が配備され、医師2名、生物統計家1名、データマネジャー6名、クラーク1名、システム担当1名による運営体制を確立した。JACLSのALL-02治療研究のデータ管理をモデルとして、この3年間に520例の登録業務と

3,000枚を超える症例報告書のデータクリーニングを実施し、小児造血器腫瘍の臨床試験のデータ管理手順を考案した。データクリーニングの一環として研究代表者等による症例報告書(CRF)のレビューを企画実施した。

#### 1-4. 検体保存とその研究利用の基準

多施設共同臨床研究におけるトランスレーショナルリサーチを行うための倫理的基盤を整備した。診断後の余剰腫瘍検体は、腫瘍の生物学解析のみに使用し、生殖細胞系列の遺伝子解析研究には、末梢血を別途保存することとした。まずは、余剰腫瘍検体の検体保存とその研究利用に関する規約および研究審査手順を策定した。検体保存センターを国立成育医療センター研究所内に設置した。また、JPLSG内部に研究審査委員会を設置し、共同研究参加症例の検体を利用した研究について審査体制と手順を確立した。これに基づいてMLL03臨床試験に関連した2件の附随研究について審査が行われた。

#### 1-5. JPLSG登録

臨床試験非参加例を把握して臨床試験の結果の外部妥当性を保証し、参加施設の診療実態の把握することを目的として臨床試験登録に先立って疾患登録を行うこととした(JPLSG登録)。これに伴って交付されるJPLSG登録コードを利用して悪性リンパ腫など臨床試験開始前に中央診断用の検体を提出する場合の連結可能匿名化番号の管理が容易となる。現在までに74例のJPLSG登録がなされている。

#### 2. 診断の標準化作業

全国規模で質の高い多施設共同臨床試験を実施するために、これまで研究グループもしくは施設単位で決められていた各種診断基準を統一し、診断手順を標準化した(資料「小児造血器腫瘍の診断の手引き」参照)。



## 2-1. 免疫学的診断の標準化

最終目標は初発時の治療法選択に必要な造血器腫瘍免疫学的診断の標準化である。この3年間に小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネルを作成し、抗体クローンや標識間の比較検討や臨床検査会社における解析の現状の検討を行った後、外部精度管理の具体的実施方法を策定した。

### 1) 抗体のチェックについて

免疫学的診断の標準化ワーキンググループの推奨する小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネルに含まれるいくつかのCD抗原 (CD10、CD14、CD22、CD61、CD64) に関して、現在市販され、マーカー解析に使用されている標識モノクロナール抗体の反応性を、造血器腫瘍マーカー中央診断施設 (愛知医科大学小児科、大阪大学小児科、国立成育医療センター研究所発生・分化研究部、三重大学小児科) において検討した。CD10・CD22 抗体については、抗原の認識パターンに抗体クローン間で大きな差は認めず、陽性陰性の判定が異なることはなかった。CD10 では FITC 標識抗体と PE 標識抗体の間に蛍光強度において大きな差を認めた。細胞質内 CD22 については、抗体クローンによって認識部位が異なり、適切な抗体を選ぶ必要があると思われた。CD14 と CD64 の比較では、CD64 の方が陽性比率は高く、単球系抗原としては CD14 より適切ではないかと考えられた。CD61 は巨核芽球系のマーカーとして使用したが、抗体クローン、標識色素の違いによる反応性の差は認められなかった。

### 2) 臨床検査会社におけるマーカー解析の現状と標準化の可能性について

臨床検査会社 (エスアールエル/SRL、ビー・エム・エル/BML、三菱化学ビーシーエル) の造血器腫瘍のマーカー解析担当部門におけるマーカー解析方法を比較し、標準化の可能

性を検討した。

その結果、解析細胞処理方法、細胞 Gating の方法、解析細胞数、使用する抗体クローンは臨床検査会社ごとに異なっていた。しかし、カスタム解析項目への対応によりマーカー解析パネルを統一化すること、および細胞質内抗原の解析パネルに加えることはいずれも可能であると思われた。ただし、いずれの臨床検査会社においても、マーカー解析の陽性陰性の判定と解析結果に基づく免疫学的診断は行っておらず、また検査コストに関しても今後の検討が必要であった。臨床検査会社における外部精度管理は、米国臨床病理医学会 (CAP)、あるいは秀峰会 FCM 技術部会サーベイにより実施されているが、造血器腫瘍のマーカー解析に関する精度管理は不十分であった。しかし、解析パネルが統一されれば外部精度管理の実施は可能であるとされた。

### 3) 造血器腫瘍のマーカー解析の外部精度管理の実施計画

ワーキンググループでは、CD45 Gating 法による3カラー解析パネルを作成し、統一された標識抗体クローン (ロット番号) を用いて、外部精度管理を実施することとした。対象施設は、造血器腫瘍マーカー中央診断施設4施設と臨床検査会社3社の計7施設とし、解析検体には白血病患児末梢血を用いることとした。染色方法、および解析方法は各施設の通常の方法を用いるが、その詳細を資料として提出していただき、比較検討する。また、各施設のデータ (リストモードデータ) を集積し、統一した方法での解析も同時に行い、各施設での解析結果との比較検討も実施することとした。

## 2-2. 分子・細胞遺伝学的診断標準化

染色体・遺伝子解析を専門とする小児血液専門家9名によるワーキンググループを編成し、分子・細胞遺伝学的診断の基準の作成を行った。実際の検体の採取、保存、運搬等の標準化と、診断に必要な遺伝子解析を必要度に応じたランク付けを行った。さらに、実際に微小残存病変 (minimal

residual disease, MRD)の仕事に携わっている専門家により MRD 小ワーキンググループを編成し、MRD の造血器腫瘍の診療と治療への応用について検討を行った。

### 2-3. 病理学的診断の標準化に関する研究

血液病理医 8 名で構成される病理判定委員会を組織し、小児リンパ腫に対する病理中央診断体制を確立した。これによりわが国の小児リンパ腫症例の 90%以上がコンセンサス診断を受ける機会ができたことになる。平成 14 年度より開始した臨床試験 ALCL99 において 3 年間で 39 例の病理中央診断を実施した。欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究グループ(EICNHL)のセントラルレビューにも参加した。

## 3. 臨床試験の計画と実施

本研究班では、国際共同研究を含む 7 つの臨床試験が計画され実施された。

### 3-1. 乳児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

乳児共同治療研究会による MLL96, MLL98 の臨床試験を引き継いで MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対して臍帯血移植を軸に同種造血幹細胞移植の早期導入の有効性を評価するための MLL03 臨床第 II 相試験を計画した(資料「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」参照)。これが国内の全研究グループが参加する初めての小児白血病臨床試験となった。試験は 2004 年 2 月に開始され、これまでに 19 例の JPLSG 登録と 11 例のプロトコール登録があった。それらは、早期再発 1 例、寛解導入不能 1 例の他は順調に経過している。また、今のところ治療遂行に支障のある有害事象は認めていない。問題点としては、未だに施設倫理委員会での承認割合が 70%に留まっていることである。

### 3-2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph<sup>+</sup> ALL) の標準的治療法の確立

に関する研究

極めて難治性である Ph<sup>+</sup> ALL に対して慢性骨髄性白血病において有用性が確認されている分子標的薬 imatinib mesylate の有効性と安全性を評価する臨床試験 (Ph<sup>+</sup>ALL 04) を計画した(資料「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」参照)。同種造血幹細胞移植を前提に移植前処置を含めて統一的な治療を用いた。また、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<sup>+</sup> ALL の診断を確定することとした。imatinib mesylate は移植前処置に先立って投与し、その効果を分子生物学的診断法で判定することとした。国内の 3 つの主な研究グループの参加を得て、平成 16 年 11 月に試験が開始され、現在までに 4 例が登録されている。

### 3-3. 小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

これまで国内 5 グループが別々に治療研究を行ってきた小児成熟 B 細胞性腫瘍に対して全国統一の多施設共同後期第 II 相臨床試験 (B-NHL03) を計画した(資料「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」参照)。また、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)の一次的予防的投与の有効性に関する無作為割付比較試験 (B-NHL03 G-CSF) も計画し(資料「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」参照)、これらは平成 16 年 11 月より臨床試験を開始された。まだ IRB/倫理審査委員会の承認が得られた施設が少なく、現在までに 1 例が登録されたのみである。

### 3-4. 小児リンパ芽球型リンパ腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

小児成熟 B 細胞性腫瘍と同様、これまで国内 5 グループが別々に治療研究を行ってきた小児リンパ芽球型リンパ腫に対して全国統一の多施設共同後期第 II 相臨床試験を計画した(資料「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」参照)。

stage I/II に対する臨床試験 (LLB-NHL03) と stage III/IV に対する臨床試験 (ALB-NHL03) の2つの臨床試験を計画し、平成16年11月に試験を開始した。現在までに ALB-NHL03 に3例が登録された。

### 3-5. 小児未分化大細胞型リンパ腫に対する臨床試験

全国統一グループとして平成14年6月から EICNHL の臨床試験 ALCL99 に正式参加し、日本での臨床試験を開始した。現在までに39例が登録され、重大な有害事象はなく順調に試験が遂行されている。ALCL99 全体の登録症例数は、平成16年8月末現在で352例である。

### 3-6. 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

小児の急性骨髄性白血病 (AML) の治療研究は、これまでがん研究助成金による班研究 ANLL91、AML99 と CCLSG による独自の治療研究が別々に行われてきた。本研究班では、班研究を継続発展させ、さらに全国統一の治療研究とするために、これらの研究成果を踏まえた次期臨床試験の立案に取り組んだ。AML99 は、ANLL91 の成果を踏まえてさらに寛解導入率を向上させるために新しい寛解導入療法の導入し、また、移植前処置と GVHD 予防法を統一化して、予後因子による層別化を導入した前方視的治療研究を行った。

<AML99 の成果>

解析対象は 2000.1~02.12 までの3年間に AML99 治療研究に登録された0歳から18歳までの272例のうち、AML-M3 と Down 症を除く240例である。強化1後の寛解導入率は94.2% (226/240) で、Induction A が95.3% (204/214)、寛解導入ハイリスク (白血球数  $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上かつ2歳以上) 用の Induction B が84.6% (22/26) であった。240 症例の3年生存率 (OAS) は  $81.1 \pm 5.4\%$ 、無病生存率 (DFS) は  $67.1 \pm 6.3\%$ 、無イベント生存率 (EFS) は  $63.5 \pm 6.3\%$  であった。リスク群別の3年 OAS は、LR 群109例では  $89.5 \pm 6.4\%$ 、

IR 群93例では  $83.3 \pm 8.2\%$ 、HR 群25例では  $59.7 \pm 21.1\%$  であった。3年 DFS は、それぞれ  $72.4 \pm 8.7\%$ 、 $62.9 \pm 10.3\%$ 、 $60.0 \pm 19.5\%$  であった。

年齢別の寛解導入率と生存率での間に有意差はみられなかった。

寛解導入遅延例の3年 DFS は、32例では  $48.5 \pm 15.6\%$ 、寛解導入に至らなかった16例の生存率は  $43 \pm 13\%$  と有意に低かった。

染色体異常別の解析では、11q23 を有する症例の中で、t(9;11) の15例の3年 OS と EFS が  $93.9\%$  と  $78.8\%$ 、その他の11q23 の26例では  $60.7\%$  と  $40.8\%$  であり、t(9;11) が新たな予後良好因子となる可能性が示唆された。

初発時白血病細胞で FLT3 遺伝子の Internal tandem duplication (FLT3/ITD) を検索できた158例中20例に FLT3/ITD (12.7%) の異常がみつかった。IR 群での3年生存率と DFS は、FLT3/ITD 陰性例では  $81.5 \pm 12.9\%$  と  $65.7 \pm 15.6\%$ 、FLT3/ITD 陽性例では  $33.3 \pm 44.6\%$  と  $33.6 \pm 44.6\%$  であった。

この中間解析の結果では、寛解導入率94%、3年生存率81%、DFS67%、EFS64%という世界的にみてもトップレベルの治療成績が得られている。LR 群と IR 群の化学療法を行ったものの再発例の多くは、SCT により救済されており、目標に掲げた QOL の向上は果たされたと考えられる。FLT3 遺伝子異常の有無は、新たな予後不良因子となることが明らかになり、次期プロトコールの治療層別基準に組入れることとなった。

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、強化療法など多くのパラメーターに変更が加わっており、ANLL91 との比較が困難となったこと、層別化が複雑であること、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得なかったことが挙げられる。

これらの結果を踏まえて次期プロトコール AML04 を計画した。引き続き Down 症に伴う AML と急性前骨髄球性白血病はそれぞれ独立した治療研究を行うこととし、AML04 は新たに FLT3 遺

伝子異常を層別化因子に加えてリスク層別を行うこととした。非HR群ではHLA一致同胞ドナーの有無に関わらず初回は化学療法のみ治療戦略とし、強化治療の適正化を図る。一方、HR群では、造血幹細胞移植を前提として再寛解導入療法および強化療法の有効性を検討する臨床試験を計画中である。

### 3-7. 小児ALLの治療層別法の標準化に関する研究

小児ALLについては、既存のグループで臨床試験が行われているが、リスク分類や治療法治療層別法は各グループ独自に定められている。これまで、日本におけるリスク分類の統一とグループ間共同研究の推進について本研究班の治療層別法の標準化ワーキンググループで検討されてきた。その結果、現在の日本の小児ALLの多施設共同研究として現在の4プロトコールは多過ぎであり、1または2プロトコールが適正規模であるとの認識で一致した。今後、前向きグループ間共同研究を推進するために、必要な後方視的研究を行って研究課題と方向性を明らかにし、リスク分類の統一や関連共同研究の推進を図ることになった。

### D. 考察

本研究班の主導のもとに2003年に全国の小児白血病研究グループの共同研究組織として日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立された。このグループにおいて小児造血器腫瘍の臨床研究体制の構築を推進することで既存の小児がん研究グループの活動を引き継ぎつつ全国規模の質の高い臨床試験を行うことを目指してきた。全国の小児造血器腫瘍研究者の総意のもとに臨床研究に必要な中央機能、すなわち、データセンター、検体保存システム、研究審査システム、中央診断システムが整備され、小児造血器腫瘍の効率的で科学的かつ倫理的な臨床研究が実施できる基盤が構築できたと考える。また、プロトコールマニュアル、小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化、

分子・細胞遺伝学的診断の標準化、病理診断の標準化の4つのワーキンググループにより「小児造血器腫瘍の診断の手引き」(資料参照)が作成され、わが国で初めて診断手順の標準化が図られた。これにより小児造血器腫瘍の診断精度が向上し、正確な診断に基づいた効果的な治療法の選択・施行が可能になるものと期待される。

本研究班で確立された病理中央診断システムは、リンパ腫に関する新しい知見を速やかに現場に反映させ、最先端の診断を実施するためのシステムとしても重要である。小児リンパ腫は稀少疾患であるため一般病理医は経験が少ないと考えられることから、診断法、診断基準の均てん化が必要であると考えられた。

現在、1つの付随研究を含む7つの臨床試験が実施されているが、登録症例数はまだ不十分であり、今後の成果が期待される。また、AMLに対しても全国統一の臨床試験が計画されており、小児造血器腫瘍の標準治療の確立が期待される。

問題点として、3年間の研究期間に終了できた臨床試験がなかったことである。これは、小児造血器腫瘍が稀少疾患であり、症例の集積が困難であること、治療成績が向上したことで治療法の評価には長期観察が必要であることもさることながら、試験の開始に多大な時間を要したことも大きな原因である。その理由として、これまで違った治療戦略で研究してきたグループが合同で新たな試験を立案することになったため合意に時間を要したことと質の高い臨床試験デザインや計画書の作成の経験が乏しく、また、その評価の経験が乏しく効率的な審査ができなかったことなどが挙げられる。今後、合理的効率的な手順の確立が求められる。

もう一つの問題点は、参加施設における診療研究体制が十分とは言えないことである。参加施設数が200を越え、年間1~2例の新規患者を診療する施設が過半数を占める状況ですべての施設に体制整備を行うことは、困難かつ非効率的である。小児造血器腫瘍の診療

研究体制のソフトおよびハードの両面における脆弱性は、日本の小児医療の抱える問題そのものである。今後、国や自治体の指導のもとにある程度のセンター化が図られることが望まれる。

#### E. 結論

本研究班の主導のもとに日本小児白血病研究グループ(JPLSG)が設立され、わが国の小児造血器腫瘍の質の高い大規模臨床試験に必要な基盤整備を行った。この基盤の上に7つの臨床試験が進行中であり、また、AMLに対しても全国統一の臨床試験が計画されており、小児造血器腫瘍の標準治療の確立が期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表 (主なもの)

1. 堀部敬三 多施設共同研究の基盤整備について 日本小児臨床薬理学会雑誌 2004;17:42-46.
2. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, Hayashi Y, Ohta S, Moritake H, Oda M, Nagatoshi Y, Kigasawa H, Ishida Y, Ohara A, Hanada R, Sako M, Sato T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104:3527-34.
3. Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H, Yoshino T, Takimoto T, Horibe K, Ueda K. Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan; a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer*. 2004 40:725-33.
4. Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, Tsuchida M, Sugita K, Ida K, Hayashi Y. FLT3 mutations in

the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) with MLL rearrangement and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 2004;103:1085-1088.

5. Tsurusawa M, Chin M, Iwai A, Nomura K, Maeba H, Taga T, Higa T, Kuno T, Hori T, Muto A, Yamagata M. L-Asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 53:204-208.
6. Tsutsumi S, Taketani T, Nishimura K, Ge X, Taki T, Sugita K, Ishii E, Hanada R, Ohki M, Aburatani M, Hayashi Y. Two distinct gene expression signatures in pediatric acute lymphoblastic leukemia with MLL rearrangements. *Cancer Res* 2003; 63: 4882-7.
7. Taketani T, Taki T, Takita J, Tsuchida M, Hanada R, Hongo T, Kaneko T, Manabe A, Ida K, Hayashi Y. AML1/RUNX1 mutations are infrequent, but related to AML-M0, acquired trisomy 21, and leukemic transformation in pediatric hematologic malignancies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003; 38: 1-7.
8. Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, Kinukawa N, Ohkawa H, Kawasaki H, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Okamura T, Nishimura S, Hayashi Y, Mori T, Imaizumi M, Mizutani S, Tsukimoto I, Kamada N, Ishii E. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukemia based on early assessment of MLL gene status: Results of the Japan Infant Leukemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 2002; 118:

999-1010.

9. Yumura-Yagi K, Hara J, Horibe K, Tawa A, Komada Y, Oda M, Nishimura S, Yoshida M, Kudo T, Ueda K, the Japan Association of Childhood Leukemia Study. Outcome after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 76 : 61-68, 2002
10. Okamoto T, Yokota S, Katano N, Seriu T, Nakao M, Taniwaki M, Watanabe A, Asami K, Kikuta A, Koizumi S, Kawakami T, Ohta S, Miyake M, Watanabe T, Iwai A, Kamitamari A, Ijichi O, Hyakuna N, Mimaya J, Fujimoto T, Tsurusawa M. Minimal Residual Disease in Early Phase of Chemotherapy Reflects Poor Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia-A Retrospective Study by the Children's Cancer and Leukemia Study Group in Japan. Leukemia and Lymphoma. 2002; 43: 1001-1006.

## 2. 学会発表 (主なもの)

1. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究の基盤整備 2004. 11. 22 京都 第 20 回日本小児がん学会・第 46 回日本小児血液学会 合同シンポジウム
2. 堀部敬三、多和昭雄、鶴澤正仁、花田良二 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインの考え方 2004. 10. 27 京都 第 42 回日本癌治療学会 シンポジウム
3. 堀部敬三 小児がん研究の新展開：  
(2) 小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究の基盤整備 2004. 9. 29 福岡 第 63 回日本癌学会学術総会 シンポジウム
4. 堀部敬三 悪性リンパ腫の中央診断の現況と展開 (1) 小児リンパ腫：多施設共同研究における中央診断の現況 2004. 7. 15 京都 第 44 回日本リンパ網内系学会 ワークショップ
5. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同研究の基盤整備 2003. 10. 23 札幌 第 41 回日本癌治療学会 シンポジウム
6. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同研究の基盤整備 2003. 10. 16 金沢 第 45 回日本小児血液学会 ワークショップ

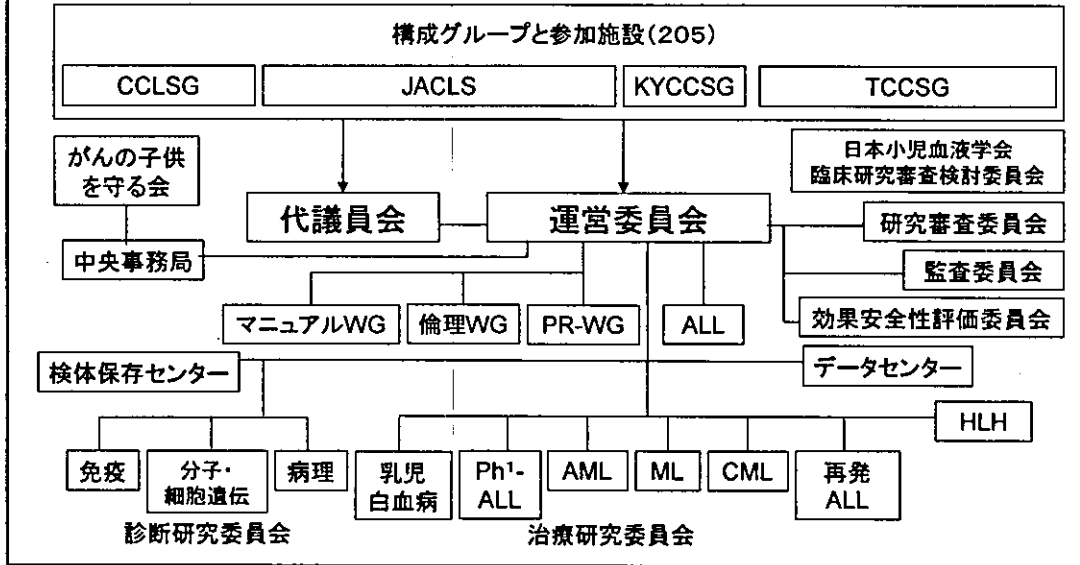
7. 堀部敬三 多施設共同研究の基盤整備について 2003. 9. 26 高槻 第 30 回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム
8. 堀部敬三 小児急性リンパ性白血病の治療戦略 2003. 8. 30 大阪 第 65 回日本血液学会・第 45 回日本臨床血液学会 教育講演
9. 堀部敬三 思春期急性リンパ性白血病における造血幹細胞移植の適応 2002. 10. 26 大阪 第 25 回造血細胞移植学会 シンポジウム
10. 堀部敬三 小児白血病・リンパ腫の多施設共同研究と今後の方向 2002. 10. 18 東京 第 44 回日本小児血液学会総会 特別シンポジウム

## G. 知的所有権の取得状況

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

図1.

日本小児白血病リンパ腫研究グループ  
Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)



## II. 資料



# 「臨床試験実施計画書作成の手引き」

臨床試験実施計画書作成の手引き  
(JPLSGプロトコールマニュアル第2版)

目次

I.	はじめに	13
II.	臨床試験実施計画書の構成	13
	1. 章番号の付け方	
	2. プロトコール作成時の注意事項	
	3. カバーページ	
	4. 目次の書き方	
	5. 略語一覧	
III.	各項目の作成手順	24
	0. 概要	
	1. 目的	
	2. 背景と試験計画	
	3. 診断に用いる基準・定義	
	4. 患者選択基準	
	5. 症例登録および中央診断の手順	
	6. 治療計画	
	7. 薬剤情報	
	8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール	
	9. データの収集	
	10. 有害事象	
	11. 定期モニタリング	
	12. 統計学的事項	
	13. 倫理的事項	
	14. 研究組織	
	15. 研究結果の発表	
	16. 参考文献	
	17. 付表	
	18. 説明・同意文書	

## I. はじめに

本マニュアルは、小児造血器腫瘍の臨床試験の実施計画書（プロトコル）を作成するにあたって、予め決めて記載しておくべき事項を示し、わが国の小児造血器腫瘍プロトコル作成の標準化を図る事を目的に作成された。今後、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG）が行う臨床試験プロトコルは、原則として本マニュアルに準拠して作成するものとする。ただし、正当な理由により、プロトコル固有の異なる記載を行うことを妨げるものではない。また、各研究グループで行われる臨床試験のプロトコルも本マニュアルに準拠することが望ましい。

本マニュアルは、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)のプロトコルマニュアルを参考にして、国内外の文献およびこれまでの各研究グループの経験を考慮して小児造血器腫瘍の臨床試験に適用できるように作成されている。しかしながら、内容の不備や合意が十分されていない事項もないとはいえず、また、実際に臨床試験の経験を重ねることによって変更すべき点も生じてくると思われる。したがって、さらに改訂を重ねて各種基準の標準化を図る予定である。

なお、本マニュアルは、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班（主任研究者 堀部敬三）の研究事業の一環として作成されたものである。

## II. 臨床試験実施計画書の構成

### 1. 章番号の付け方

臨床試験実施計画書は、以下の章立てに従って記載することとする。本マニュアルにおいても、この章立てに準じて記載する。

(章番号なし) 本臨床試験で使用される略語

#### 0. 概要

#### 1. 目的

#### 2. 背景と試験計画

標準治療、あるいはこれまでの治療法とその予後  
治療計画設定の根拠  
試験デザイン  
治療計画概要  
試験参加に伴って予想される利益と不利益  
本臨床試験の意義  
附随研究

#### 3. 診断に用いる基準・定義

診断基準  
臓器浸潤の評価基準  
診断に用いる方法

#### 4. 患者選択基準

適格基準  
除外基準

#### 5. 症例登録および中央診断・割付

#### 6. 治療計画

プロトコル治療概要

効果判定基準  
 治療スケジュール  
 治療変更基準  
 プロトコール終了  
 併用療法・支持療法  
 プロトコール治療完了・中止後の治療  
 随注・MTX 大量療法の方法

## 7. 薬剤情報

## 8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

治療開始前の検査と評価  
 治療期間中の検査と評価  
 治療終了後の検査と評価

## 9. データの収集

症例報告書の種類と提出方法  
 その他の提出書類  
 データクリーニング

## 10. 有害事象

予想される有害事象  
 フローシートによる有害事象の評価  
 有害事象の報告  
 報告後の対応

## 11. 定期モニタリング

定期モニタリングの定義  
 定期モニタリング項目  
 プロトコール逸脱・違反について

## 12. 統計学的事項

解析対象症例  
 エンドポイントの定義  
 プロトコール治療中止症例の取扱い  
 プライマリーエンドポイントに関する解析  
 背景因子の均質性の検討  
 セカンダリーエンドポイントの解析  
 症例数と試験期間の設計  
 中間解析と試験早期中止  
 最終解析

## 13. 倫理的事項

代諾者  
 被験者の保護  
 インフォームドコンセント  
 プライバシーの保護と患者識別  
 遺伝子解析および検体保存について  
 プロトコールの遵守  
 施設倫理委員会/IRB の承認  
 プロトコールの内容変更  
 施設訪問監査

## 14. 研究組織

JPLSG/研究グループ/中央診断事務局/ JPLSG 効果安全性評価委員会/