

Session III-1 Secondary AML after ALL therapy

・NOPHO ALL-92の経験(K.Schmiegelow)

- TPMT hetero vs wild typeでは、secondary AMLは9% vs 1%
- Risk毎の発症率は以下のとおり

	SR	IR	HR	VHR
6MP/MTX期間	112w	79w	29w	38w
CRT	-	-	-	+
Anthracyclin(mg/m ²)	120	240	300	330
EFS	81%	78%	62%	58%
2 nd AML	11/595	2/608	2/300	0/166

- SRの2nd AMLが多い！ Why?
- 考えられる原因は維持療法期間のみ。6 MPがAMLの直接の原因となるとは思えないが、他の薬剤で起きたDNA damageのrepairを妨害する??
- P Gaynon (COG)からは、pharmacogenomicsが重要だとの指摘あり。
- St. Judeから以前 (Cancer Cell)、初診時のALL Blastのgene profileを用いて二次性AML発症を予測できるというデータが出たが、本当はそのようなことはなさそうであるとのこと (Pui)。

Session III-2 Compassionate treatment (G.Tognoni)

Compassionateであってもevidenceの1つとして重要。Publication biasを減らしたい。

再発etcでentryできるようなプロトコルがなく、phase I/IIのようなresearch protocolがない患者を対象にすべてのcompassionate treatmentをprospectiveにregistryしようとの提案。

国毎で事情が異なるとの指摘あり。例えば、COGならほとんどすべての患者に提案できるphase I/IIがあるが、イタリアでは再発したら1つも乗れるPhase I/IIはない。

国際協力の前に、まずはそれぞれの国内で取り組むべき？

このような統計はselection biasがあるから危険であるとの意見がある一方、phase I-II studyにeligibility criteriaで入れない症例のデータは重要との指摘もあり。

結論: Individual doctor must be intelligent.

III-3 すべての小児ALLの患者がessential treatmentへの full accessを持つ権利 (T. Eden, G Tognoni)

- 発展途上国の患者であっても、治療を受ける権利を保証されるべきだとの観点での、WHOや各国政府との交渉の報告
- 国際機関への働きかけだけでなく、各国内での取り組みが重要。
- 例えば、日本では小児がん学会から政府への要望？

Session IV-1. Hypodiploidy (J Nachman, CCGのdataから)

- 45本は予後に影響しない。
- 44本の予後はいい。
- 43本以下の予後はdismalで、一様に悪い。性差はない。他の予後因子(治療への初期反応も含め)とはindependentな予後不良因子。
- BMTは139例中9例で行われたが、有用性は不明。
- Hypodiploid cloneが元になってdisomyあるいはtetrasomyに見える症例はhypodiploidの特質を有すること。
- Bloodに送る予定だが日本のデータは入っていない
→TCCSGのデータをNachmanに送ることになった。

IV-2. AML1 amplification

- (1) UKのdata (C. Harrison)
 - 頻度はALL97の中で1.5%(24/1913)。
 - CRには入るが、再発多く、3y-EFSは51%で予後不良。
 - Ageはmedian 9.4yと年長児に多く、WBCは3600と少ない。
 - 全例で21番染色体の異常があり、他にも二次的染色体異常多い。
 - International studyの提案。
- (2) BFM/CoALLのdata (J. Harbott)
 - TEL/AML1の検出を目的にFISHをやったところ、AML1 amplificationが見つかった。492例中 11例(1.4%)。
 - 性差はない。Age 9y, WBC 11000, pre-Bまたはcommon ALL
 - 11例中6例再発で予後不良。
- (3) Austriaのdata (O. Haas)
 - 11例中、性差はない。MedianでAge 12y, WBC 5600。
 - pre-B3例, common ALL 8例
 - 5/11再発し、予後不良。PGR 9例, PPR 2例。

IV-3. Ph1 update (M. Arico)

- 前回のNEJMのpaperは1980-1996のPtが対象。
- 1995-2000の患者を対象にupdateをしよう。
- テーマは、
 - overallの治療成績は向上したか？
 - MUD-BMTは依然としてNSD-BMTに劣るか？
 - Chemoの成績は向上したか？
- ⇨Ponte di Legnoの今後の取り組みで第2位の優先順位で取り組むことで合意された。
- 今回は日本の症例も含める。
- 今回はGlivec使用例は含めない。

Session V-1. t(1;19) Ch Pui /M Schrappe

- 最近のSt.Judeの成績 (XIIIA/XIIB)では、EFS 88.9%
- アメリカでは黒人に多い(Pui)
- BFM90の15例のEFSは93%で、その後53症例になったがEFS 90%で、カプランマイアーは早くplateauになり、維持療法以降の再発はない!
- 共同研究の提案/テーマ:
- 本当に予後はいいのか?
- balanced translocation vs unbalanced translocation
- MTX polyglutamateは少ない→HD-MTXがkey drugか?

Session V-2. Genetic subgroup in T-ALL

(1) EORTCのdataから (H. Cave)

- T-ALL 149例、T-NHL 13例を調べた。
- HOX11: T-ALL、T-NHLのいずれも7%。Intermediate-Tに多い。予後いい。
- SIL-TAL1: T-ALLの13%、T-NHLの15%。年長児に多い。HOX11の次ぎに予後いい。
- CALM-AF10: T-ALLの3%
- HOX11L2: T-ALLの23%、T-NHLの7%。Intermediate-T多い。10才未満に多い。
- 以上の4つは互いにoverlapすることはない。
- NUP214-ABL: これのみ他の異常とoverlapする。HOX11の中で、NUP214-ABL合併例は予後が悪い。Early-T多い。Imatinib効くかも??
- T-ALLのabl involvementを調べる共同研究の提案。

Session V-2. Genetic subgroup in T-ALL

(1) UKのdataから (C.Harrison)

- FISHが診断に有効。
- 通常の染色体分析でつかまる異常は6.8%だが、FISHを併用すると77%でつかまる。内訳は以下のとおり(overlapあり)。
- MLL: 5%
- TAL1: 17%
- t(1;14): 2%
- TLX3: 13%
- TCR rearrangement: 13%
- p16 deletion: 45%
- CALM-AF10: 4%
- Abl増幅: 3%

Session V-3. Down syndrome

(1) S. Izraeli

- Downは、ALLのリスクが20倍、AMKLのリスクが600倍。
- 逆に固形腫瘍は少ない。
- ALLの場合、ほとんどがcommonで、10才未満。
- CCG-1952の59例のdata (Pediatr Blood and cancer 2005, 44:21-28)
- Dx時のCNS, testisはない。T-ALLない。
- +X単独以上はこの病型でしかみられない。
- 予後はless good。RRTが原因、特にMTX。
- 提案として
 - 1.1990年代半ば以降のprospective studyからDown syndのdataを集めよう。特にimmunophenotypeや染色体にfocusを。
 - 2.Down ALLのIntegrated genomic study(gene expression, etc)をやろう。

Session V-3. Down syndrome

(2) I-BFMのdatabaseから (E. Forestier)

- Down leukemiaは10-30例/year
 - 248例のうち、
 - ALL: 122例。3-4yにpeak
 - AML: 126例。ほとんど5y以下。
 - G-bandingでは、1/3は+21のみ、2/3はaberrant
 - hyperdiploidも少ないがある(3例)。
 - Hypoはない。
 - 転座も少ないがある。t(8;14) 4例、t(12;21) 12例。
 - t(8;14)では、14はIgHだが、8はc-mycではない。
 - Ph1, 11q23, t(1;19)、それぞれ1例。
 - Tはない。Mature-Bもない。
- Down-ALLについてもretrospective studyを行うことで合意された。

Session V-3. Down syndrome

- 今後のPonte di Legnoで行うmajor projectの優先順位は以下のとおり。

1. Induction failure
2. Ph1 updatae
3. Down-ALL

Session VI. Future Plans (G. Masera)

- 次回は2006/09、SIOPの時にジュネーブで。
- そのうち日本でも??
- 2次がんと取り上げよう。
- Junior memberやStatisticianの参加も。
- 教育プログラムは?
- SIOPとの役割分担は?

最後に

皆さん、特に若い人たち、
どんどん海外の学会に出かけましょう!

Publishされたpaperを読んでものを考えるだけ
では、いつまでたっても欧米の後追いです。

上の先生方をお願いします。
1年に1回、1人は海外の学会へ行かせて下さい。

2005 I-BFM報告

真部淳、康勝好、堀部敬三、
鶴澤正仁、横田昇平の5氏が参加
全体では約280名が出席、
しかしClosed

Plenary sessionから<Remissionの定義についての議論>

van Dongen: FCMあるいはPCRで寛解あるいは再発を定義するというのはおかしい。再発が疑われたら、"FCMでそれをconfirmする"、という言い方が正しい

Rosolen: NHLのt(8;14)におけるBM involvement: 形態学的にnegativeでもPCRでは35%で陽性。(23/64): 治療をしていくとMRD(?)は減少する。しかし治療終了時に+の症例あり。でもその後無治療で再発しないのが大部分。

B-ALL t(8;14): やはり治療終了時PCR+例が30%ある。これも追加治療なしで見てゆくしかないだろうとのこと。

ELTEC session (Jankovich)

new chairmanはHaupt (Genova)

Early and late toxicity evaluation committee

Bookletを作った。

"Cure"ということばをいつ患者にいうか?というアンケート:

80%はcureということばを使っている; 発症後7年、治療終了後5年が多い。(ただし脳腫瘍は例外でもっと長い。) その際、再発と二次がんについての説明も同時に行う。

Severe CNS toxicityについてのペーパーが今年出る。

IMMC session: data monitoringについて (Zimmermann)

ヨーロッパはお金がないので、データ提出が遅く不正確な施設のみsite visitしている。

一方、COGではどの施設も3年に1回auditが行われる。

200施設あるので1年に100施設行う。1年に700,000ドルかかるらしい。

Biology & Diagnosis Committee (Haas)

van Dongenがロッテルダムに会社を作って、FlowでPh1のMRDをみる画期的な方法を開発した: ablに対する新しい抗体を作った。これにビーズをつけて反応させる。次に蛍光色素をつけたbcrに対する新しい抗体を反応させ、フローで蛍光陽性のビーズ数を算定する。PCRより結果が速くなるとのこと。

次回I-BFMは2006年4月末から5月2日にNetherlandsで。直前(4月24-26日)にFreiburgで小児MDSシンポジウムがある。

その次のI-BFMは2007年5月4-6日Brugge。2008年にUKの予定。

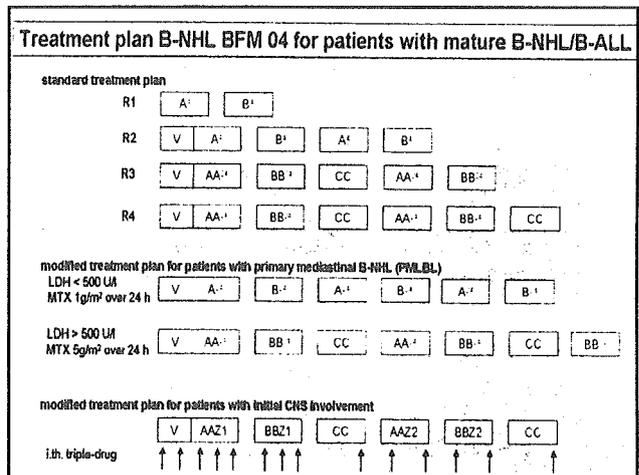
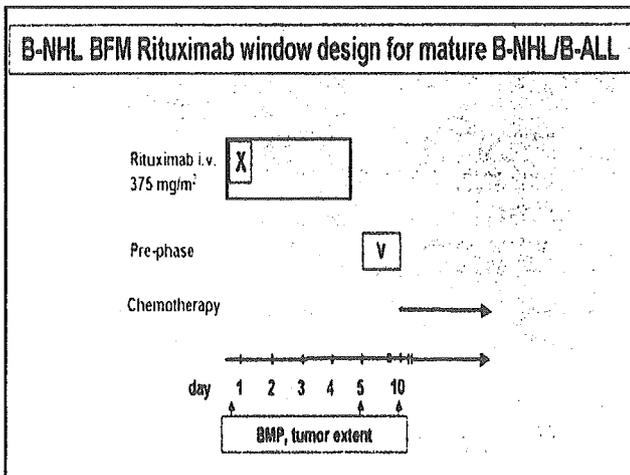
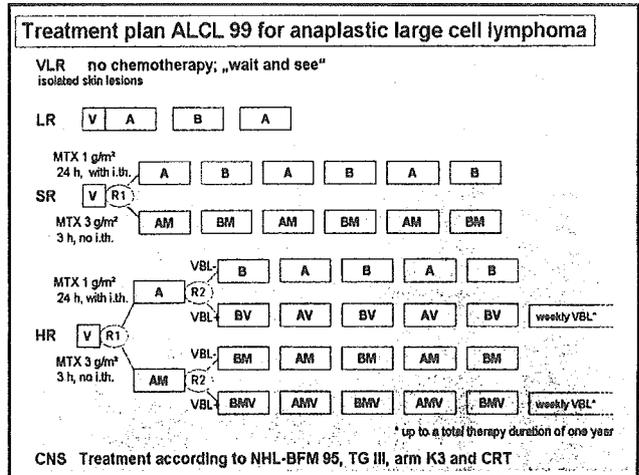
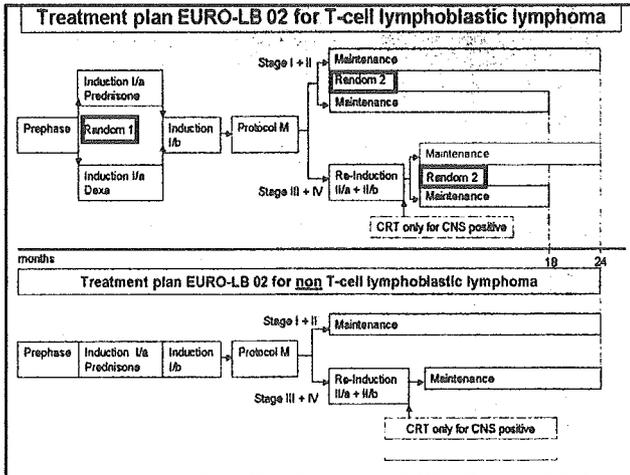
Schrappé会長から日本も正式メンバーになるよう提案あり。そうすると日本全体で30人くらい参加可能になる(若手、ALL以外の専門家も参加可能になる)。義務はほとんどない(臨床研究に参加する必要はない。Preliminary dataを提出する義務=権利はある)。この件は昨日代議員会で承認された。

16th annual meeting of I-BFM:NHL committee

- 1 Update of the EICNHL activity (Rosolen)
- 2 Rationale and outline of EURO-LB02(Reiter)
- 3 Update on MRD in LB studies(Mann)
- 4 Mediastinal large B in Hungary
- 5 Rituximab treatment in the B-NHL BFM (Reiter)
- 6 Leukemia-like therapy of pediatric ALCL:the AIEOP experience
- 7 New drugs for the treatment of NHL (Kearns)
- 8 Update on NHL therapy protocols in Slovakia
- 9 Homocystein and MTX levels in NHL (Sterba)
- 10 Expression of co-stimulatory molecules and their legends (Infant NHL in BFM studies ?)
- 11 Treatment of NHL in countries with limited sources: the Nicaragua experience
- 12 Pediatric NHL in Europe

BFM-Germany

- EURO-LB-02(start : 2003/03/01)
 - ALCL99(start: 2000/02/01)
 - B-NHL BFM Rituximab (start: 2004/03/15)
 - B-NHL BFM04(start: 2004/04/01)
- protocol coordinators:
 chairman:A Reiter
 vice chairman :M Schrappe



ERURO-LB02 trial for LB

- 治療アーム
 - T-LB
 - non T-LB(reference arm)
- 目的
 - (1) Induction phase :PRD vs DEXのランダムマイズ
 - (2) maintenance phase: 18m vs 24m のランダムマイズ
 - (3) lack of preventive CRT (MTX 5g/m2+11 i.t.)
- 中間解析結果
 - 156 eligible patients
 - 2-y EFS=86%
 - early death 3, toxic death 2, failure 17
 - second malignancy 5
 - 全てT-LBより発生 very early s-malignancy NO reason?

Infant in NHL

- 頻度 1% n=20 in BFM86+90+95
- 平均年齢 7.6mo (2.6-11.3)
- 病理組織
 - ALCL 5 ; B-NHL(Burkitt) 2 ; PTCL 1;
 - LB 12
- LBの成績:ALL-like treatment EFS=50%
 - B-LB : I-1, III-3, IV-3 2 relapse
 - T-LB: I-1, III-4 1 death

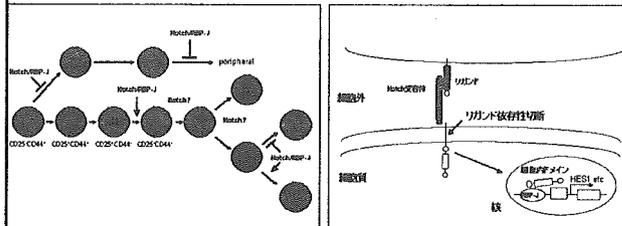
New drugs for the treatment of NHL

Pamera Kearns(UK)

- NOTCH-1 inhibitor: new target:T-LBL
- NOTCH-1 inhibitor: cytostatic action
- NOTCH-1: early T-cell differentiation
- t(7;9) 1% in T-ALL
- NOTCH-1 induces t-ALL in mice.
- 5/30 in T-ALL lines shows growth arrest by NOTCH-1 inhibitor treatment.
- NOTCH-1 mutation : 56% in T-ALL(96pts)
0% in B-ALL(89pts)
- phase I T-ALL/T-lymphoma in USA
phase II Euro 140 cases /y

Cancer Lett. 2005 Feb 28;219(1):113-20.
A wide role for NOTCH1 signaling in acute leukemia.
Chiaramonte R,

NOTCH1 pathway activation represents a common feature of T-ALL when compared to AML and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.

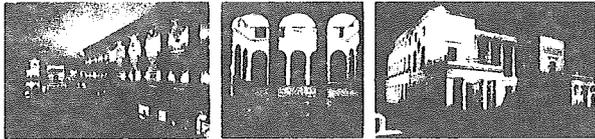


Homocystein and MTX levels in NHL patients

- Homocystein levels (peak values) reflect the MTX folate levels in blood.
- s-CD137 Leukemia (2005) 19, 883-885.
- Levels of soluble CD137 are enhanced in sera of leukemia and lymphoma patients and are strongly associated with chronic lymphocytic leukemia

Pediatric NHL in Europe

- I-BFM とEICHNLは統一せずに現状のまま
で協力体制を強化していく
- I-BFMでのchairmanはイタリアのA Rosolen
で暫定継続



EICNHL annual Meeting 2005

January 17-18, 2005
 Hotel Plaza, Corso Milano 40, Padova
 Aula Archivio Antico (University of Padova)

慶應義塾大学小児科 森 鉄也

平成17年度第1回堀部班会議

2005.06.19 名古屋

European Inter-group Co-operation on Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) Meeting in Padova

Monday January 17, 2005
Anaplastic Large Cell Lymphoma Chair
 ALCL99 L. Brugières
 ALCL relapse Protocol
Mediastinal Large B-cell Lymphoma C. Patte

Tuesday January 18, 2005
Lymphoblastic Lymphoma A. Reiter
 EURO 02
 Other open questions
 Hotel Plaza, Corso Milano 40, Padova

NHL symposium chairman: Luigi Zanesco
 Aula Archivio Antico (University of Padova)

Summary

Summary

ALCL99

登録・安全性・治療成績はおおむね期待通り
 現時点で新たなResearch Questionなし
 → 登録延長の可能性

ALCL-Relapse Study

各国の参加意思などの確認；JPLSGリンパ腫委員会検討中

MLBCL

稀少であるがdistinct criteria
 → adolescent lymphomaの取り込み, biologyに関するresearch

EURO 02

70例の登録中toxic deathが3例
 初期治療反応性評価目的のCT撮影が実行されていない

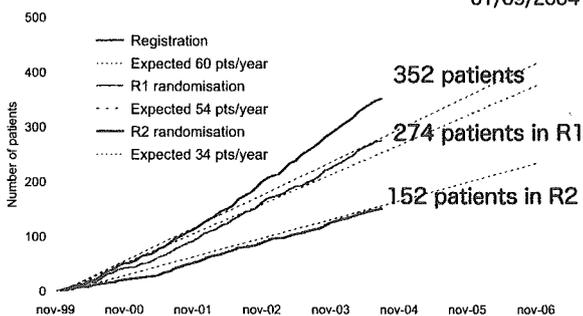
Padova

ALCL99

ALCL99

Registration and Randomizations

ALCL99 - Accrual rate 01/09/2004



ALCL99

Patient Safety

Toxic Deaths on Protocol Treatment

Four toxic deaths on protocol treatment

- 1) Septic shock after first course A
- 2) Pulmonary and gastro-intestinal bleeding on day-4 of prephase
- 3) Aspergillus infection after first course AM
- 4) Macrophage activation syndrome occurring 1 month after the end of protocol treatment

Patient Safety

Three toxic deaths not related to protocol treatment

- 1) Gastro-intestinal bleeding after chemotherapy for a 3rd relapse
- 2) acute GVHD and aspergillose infection in 3rd complete remission
- 3) GVHD, treatment-related death after UBMT for early relapse

25 non-lethal SAE have been reported

5 enterocolitis, 5 seizures, 6 sepsis,
4 thrombosis, 6 other problems

Events

Follow-up: median 20.0 months (0 to 54 months)

Over all	352
All events	67
Progression/relapse	62
Second malignancy	0
Death	24
Cause of death	
- due to progression/relapse	17
- toxic death	7
Time of death	
- early death (≤ 1 year)	16
- death > 1 year after	8

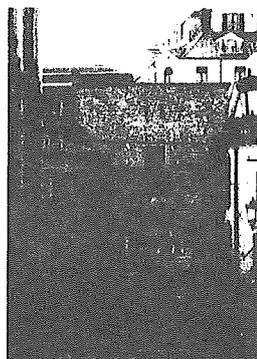
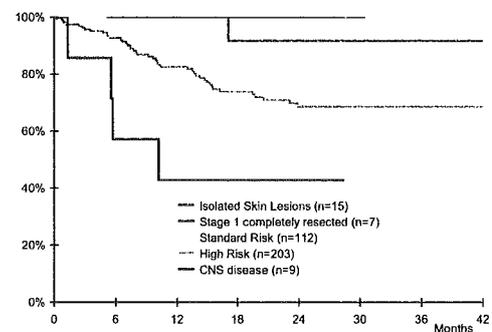
Survival rates

It is clear that such follow-up is still too short to draw any conclusion.

	At 1 year	At 2 year	At 3 year
Overall survival	94% 91 to 96%	91% 87 to 91%	89% 84 to 93%
Event-free survival	83% 78 to 87%	74% 68 to 79%	73% 67 to 78%

Survival Curve

Event-Free Survival according to Risk Group

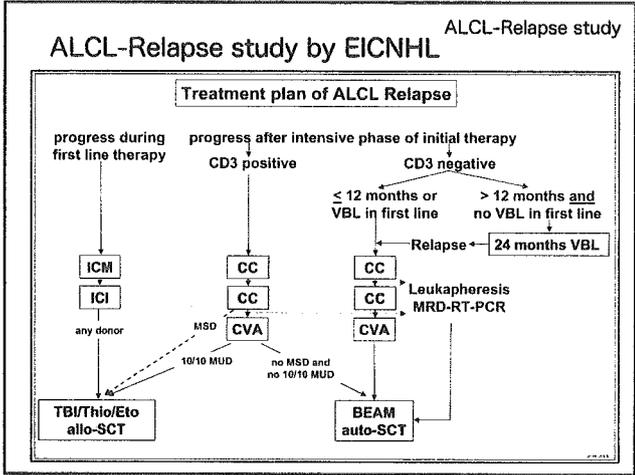


ALCL-Relapse study

Outcome after a first relapse of an ALCL

Relapse diagnosis 10/86-2/03: BFM

Patients	80
Survival	43 (53%)
DOD	31 (39%)
TRM	6 (8%)
2nd CCR after autologous SCT	20/42
TRM	2
Progress	20
2nd CCR after allogeneic SCT	10/15
TRM	3
Progress	2



NON HODGKIN LYMPHOMA SYMPOSIUM
Padova (Italy)
 18th January 2005
Palazzo Bo,
Auta Archivio Antico
 1st SESSION:
 Chairman R. Dalla Favera


 2nd SESSION:
 Chairman L. Chieco Bianchi

14.30 - Greetings

15.00 - C. Patte (France):
 Results of EPOCH treatment in the 2nd European experience

15.30 - A. Reiter (Germany):
 Strategy for the treatment of Philadelphia lymphoma

16.00 - B. Falini (Italy):
 Diagnosis and Prognosis of ALL

16.30 - COFFEE-BREAK

I. Magrath (Belgium) - 16.45:
 HL: the European experience

M. Cairo (USA) - 17.15:
 The clinical and biological approach: Therapy in Philadelphia-ILK

A. Rosolen (Italy) - 17.45:
 Results of ALENP (HL) protocol

R. Dalla Favera (USA) - 18.15:
 Relapse and second line therapy in aggressive BCLL

SPEAKERS

C. Patte, France

A. Reiter, Germany

B. Falini, Italy

I. Magrath, Belgium

M. Cairo, USA

A. Rosolen, Italy

R. Dalla Favera, USA

第2回 JPLSG 研究会プログラム

日時：平成17年6月18日（土）13：30～17：00

場所：国立病院機構名古屋医療センター附属名古屋看護助産学校5階合同講義室

13:30～14:10

座長 土田昌宏

1. JPLSG 活動報告 (10)
2. CML 委員会報告 (10)
3. HLH2004 研究について (20)

堀部敬三
本郷輝明
石井榮一

14:10～14:46

座長 多和昭雄

一般演題1. (発表8分、質疑4分)

1. AML99 登録の t(8;21)-急性骨髄性白血病における *KIT* と *FLT3* 遺伝子異常の解析

嶋田 明¹、林 泰秀¹、滝 智彦¹、足立壮一¹、田淵 健¹、花田良二¹、多和昭雄¹、
土田昌宏¹、堀部敬三¹、月本一郎¹
群馬県立小児医療センター血液腫瘍科¹、小児 AML 共同治療研究会

2. 染色体分析とキメラ遺伝子解析の重要性について

～染色体分析結果からキメラ遺伝子が正確に予測できなかった事例の検討～
滝 智彦¹、林 泰秀²
京都府立医科大学分子病態検査医学¹、群馬県立小児医療センター²

3. キメラ遺伝子スクリーニングと微小残存病変の解析

横澤敏也¹、内藤裕子¹、永井宏和¹、堀部敬三¹
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

14:46～15:22

座長 伊藤悦朗

一般演題2. (発表8分、質疑4分)

4. 難治・再発急性骨髄性白血病における l-asparaginase を含んだ salvage 療法

～芽球 asparagine synthetase 発現量に基づく選択、CCLSG での経験～
鬼頭敏幸¹
滋賀県立小児保健医療センター小児科

5. Normal karyotype AML における新規予後因子探索-BAALC (brain and acute leukemia, cytoplasmic)

足立壮一¹、水嶋康浩¹、松原央¹、渡部基信¹、梅田雄嗣¹、平松英文¹、小林道弘¹、
中畑龍俊¹、滝 智彦²
京都大学小児科¹、京都府立医科大学分子病態検査医学²

6. 小児AMLにおけるSURVIVIN発現量の解析—予後との関連—

黒澤 秀光、奥谷 真由子、松永 貴之、江口 光興
獨協医科大学小児科

15:22~15:35

休憩

15:35~16:20

座長 足立壮一

一般演題3. (発表8分、質疑4分)

7. 小児AMLのマイクロアレイ遺伝子発現解析によるリスク分類の研究(発表15分)

市川 仁

国立がんセンター研究所・腫瘍発現解析プロジェクト

8. AMLの網羅的遺伝子プロファイリングデータベースの構築と、新規予後予測因子の探索に関する研究の提案

清河 信敬

国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部

9. MTX, 6MPによる効果・毒性の個体差と薬剤運搬・代謝遺伝子多型の関連

島崎紀子 森 鉄也 嶋田博之 吉原宏樹 小崎健次郎

慶應義塾大学小児科

16:20~17:00

座長 林 泰秀

特別講演(発表30分、質疑10分)

「NOTCH遺伝子と造血器腫瘍」

千葉 滋 先生 (東京大学医学部附属病院無菌治療部)

厚生労働省がん研究助成金「小児の難治性白血病、骨髄異形成症候群における
ゲノム異常の解析と治療法に関する研究」(中畑班)
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」(堀部班)
平成17年度中畑班・堀部班合同班会議
平成17年12月18日(日)、於：芝蘭会館(京都大学医学部)

中畑班プログラム

座長；水谷修紀(東京医科歯科大学小児科) 8:30-9:22(発表10分、討論3分)

1. Topoisomerase II (Topo II) 阻害剤により発生する染色体転座の分子機構
東京医科歯科大学小児科 中田慎一郎、勝木陽子、水谷修紀
2. 小児白血病の遺伝的素因とApoptosis経路の異常
国立がんセンター研究所分子腫瘍学部
清水喜美子
3. 乳児白血病における *Pax5* 遺伝子異常とその病態
佐賀大学小児科 石井榮一、貞包雄治郎
九州大学保健学科 松崎彰信、
東京医科歯科大学小児科 水谷修紀
4. FLT3 リガンド刺激は MLL 遺伝子再構成陽性 ALL 細胞に細胞回転停止と薬剤抵抗性を誘導する。
山梨大学医学部小児科 杉田完爾、古市嘉行、中澤眞平

座長；小池健一(信州大学小児科) 9:22-10:14(発表10分、討論3分)

5. 小児 ALL の微小残存病変定量における遺伝子再構成検出法の改良
堀 寿成、鶴澤正仁(愛知医科大学小児科)
横田昇平 (京都府立医科大学消化器・血液内科)
6. 6-MP治療後に染色体異常が出現した若年性骨髄単球性白血病症例の解析
信州大学医学部小児医学講座、中央検査部 小池健一、松田和之
7. 若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する治療戦略
真部淳(聖路加国際病院小児科)
大塚欣敏(兵庫医大小児科)
長谷川大輔(東京医大小児科)
河崎裕英(東大医科研小児細胞移植科)
辻浩一郎(東大医科研小児細胞移植科)
8. 小児MDS/JMMLに対する造血幹細胞移植：単一施設の経験から
九州がんセンター小児科
永山 淳、永利義久、新小田雄一、稲垣二郎、高橋大二郎、齋藤祐介、岡村 純

(休憩 ; 10 : 14 - 10 : 30)

座長 ; 林泰秀 (群馬県立小児医療センター) (10 : 30 - 12 : 00)

9. 小児急性骨髄性白血病に対する AML99 プロトコールの治療成績 (発表 25 分、討論 10 分)

班員 : 月本一郎

研究協力者 : 多和昭雄、花田良二、田渕 健、気賀沢寿人、堀部敬三、
土田昌宏、矢部善正、中山秀樹、工藤寿子、小林良二、
浜本和子、今泉益栄、土屋 滋

1) AML99 (M3, Down) をのぞく症例の治療成績 月本一郎

2) AML99-M3 の治療成績 今泉益栄

3) AML99-Down の治療成績 工藤寿子

(以下の演題は発表 10 分、討論 3 分)

10. FLT3 遺伝子と MLL 遺伝子の tandem duplication は小児急性骨髄性白血病の独立した
予後因子である

群馬県立小児医療センター血液腫瘍科 嶋田 明、林 泰秀
京都府立医科大学分子病態検査医学 滝 智彦
東邦大学第一小児科 月本一郎
小児 AML 共同治療研究会

11. 小児 AML (normal karyotype) における新規予後因子の同定

京都大学医学研究科発達小児科学
水島康浩、足立壮一、松原央、渡部基信、梅田雄嗣、平松英文、渡邊健一郎、
中畑龍俊
京都府立医科大学分子病態検査医学 滝 智彦
群馬県立小児医療センター血液腫瘍科 嶋田 明、林 泰秀
東邦大学第一小児科 月本一郎
小児 AML 共同治療研究会

12. ダウン症候群関連 AMKL で発現する GATA1 変異体と AML1 との会合

弘前大学医学部小児科 伊藤悦朗、金崎里香、土岐力、徐剛、高橋良博、照井君典

13. 小児急性巨核芽急性白血病の細分類-46 例の検討から

名古屋大学小児科 : 濱麻人、谷ヶ崎博、小島勢二
名古屋第 1 赤十字病院 小児医療センター : 松本公一、加藤剛二
名古屋医療センター小児科 : 堀部敬三
茨城こども病院小児科 : 工藤寿子

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」（堀部班）

平成17年度 第2回班会議プログラム

日時：平成17年12月18日（日）13：00～16：15

場所：芝蘭会館（京都大学医学部）

13：00～13：05

1. 班研究の総括 (5)

堀部敬三

13：05～13：35

座長：石井榮一

2. 免疫学的診断の標準化に関する研究 (6) 三重大学医学部小児科 駒田美弘
3. 分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関する研究 (6) 群馬県立小児医療センター 林 泰秀
4. 病理組織診断の標準化に関する研究 (6) 国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

13：35～14：30

座長：藤本純一郎

5. 倫理的事項に関する検討 (10) 東北大学加齢医学研究所発達病態 土屋 滋
6. 長期フォローアップ体制の確立 (15) 愛媛大学医学部小児科 石田也寸志
7. 登録・データ管理について (15) 名古屋医療センター臨床研究センター 瀧本哲也

14：30～14：40

(休憩)

14：40～15：20

座長：鶴澤正仁

8. 乳児 ALL (10) 佐賀大学医学部小児科 石井榮一
9. Ph+ ALL (6) 聖路加国際病院小児科 真部 淳
10. ALL 共同研究 (6) 中通総合病院小児科 渡辺 新
11. 再発 ALL 治療研究 (10) 滋賀県立小児保健医療センター小児科 鬼頭敏幸

15：20～16：15

座長：駒田美弘

12. AML 治療研究 (15) 大阪医療センター小児科 多和昭雄
13. 晩期障害の低減を目指した移植前処置法の開発 (10) 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科 加藤剛二
14. リンパ腫治療研究 (10) 愛知医科大学小児科 鶴澤正仁

第 10 回 JPLSG 運営委員会議事録

日時:平成 17 年 4 月 17 日(日)11:00~16:30

場所東京国際フォーラム G410 会議室

出席者(敬称略・順不同): 浅見恵子、石田也寸志、伊藤悦朗、岡村純、鬼頭敏幸、小阪嘉之、小林良二、駒田美弘、瀧本哲也、多和昭雄、月本一郎、土屋滋、鶴澤正仁、中畑龍俊、西村真一郎(代理出席)、花田良二、林泰秀、原純一、藤本純一郎、堀部敬三、水谷修紀、三間屋純一、渡辺新、中島晶子(事務局)

欠席者(敬称略・順不同): 石井榮一、小田慈(代理出席有)、小原明、土田昌宏、別所文雄、本郷輝明、真部淳、森本哲

【議題1:議事録の確認】

前回(第9回)運営委員会議事録の再確認を行った。前回の委員会で最終調整の行われた「検体保存と分譲に関する規約」と「研究審査委員会規約 3.3」の最終版、および「研究審査委員会運営細則 3.6」の訂正最終版が土屋 Dr より提示され承認された。

「研究審査委員会運営細則 3.6」の変更箇所

＜変更内容 1＞第 3 条:「審査委員会は、運営委員長から諮問のあった研究申請書は随時受け付ける。」で一回切る。「審査期間は 3 ヶ月を目安とし」を追加し、その後は同じで、「提出は運営委員会の開催の一週間前までにを行う」という文章を加える。

(修正後本文) 第 3 条 審査委員会は、運営委員長から諮問のあった研究申請書は随時受け付ける。審査期間は 3 ヶ月を目安し、提出は運営委員会の開催の一週間前までにを行う

＜変更内容 2＞第 3 条 3 項:三分の二以上の判定ではなく、全員の一致の判定の内容に変更。

(修正後本文) 第 3 条 3 項 審査の判定は、審議に参加した委員全員合意によるものとする。

＜変更内容 3＞ 第 3 条 4 項:削除。

＜変更内容 4＞「JPLSG 研究審査委員会への審査申請について」(申請書)

(修正後本文)「保存検体は別途定める余剰検体分譲規約に従い分譲されますが、在庫に限りある検体を使用する申請や審査後一定の水準に達していないと判断された申請は・・・」

以上、※2005 年 4 月 17 日の日付で制定した。

【議題2:委員会委員、委員長の承認】

堀部 Dr より ALL 委員会、長期フォローアップ委員会が発足し、長期フォローアップ委員長には愛媛大学の石田也志先生、ALL 委員長には中通総合病院の渡辺新先生が選出されたこと、また委員長推薦で堀部 Dr が ALL 委員になったとのが報告された。

役員・委員名簿の更新・訂正がなされた。委員長の前にグループ名が付いている人と付いていない人の違いはグループ推薦で運営委員になった人と委員長になって運営委員になった人との区別であるとの説明があった。

【議題3:庶務報告、会計報告】

堀部 Dr から平成 16 年度(2004 年度)の会計報告案の提示があった。現在、JPLSG 監事によって監査中であるため、次回代議員会には同じ内容のもので監査承認後の正式報告書が提示される予定とのことであった。

また、平成 16 年度の堀部班会計についての資料が配布され JPLSG を 1 年間運営していく上での人件費など全体の運営費の説明が行われた。平成 16 年度までは研究費 2 本(本研究とチームの整備の研究費)でまかなわれてきたが、今年度は特にチームの整備に関する研究費の申請の見通しが今の時点では立たないため、その分の人件費の確保(約 3,000 万)や今後プロトコルが増え続けると班研究費ではまかなえ

ないこと等、今後の問題点が示された。また、平成16年度はJPLSG初年度であり支出を少額で調整したが、今後JPLSGと班会計とのバランスや線引きが問題となることも指摘された。班研究は継続性が保証されていないことから、今後JPLSG独自に寄付だけでまかなえるようなシステムを確立しなければならないことや節約が必要であることが認識された。

人件費についてはJPLSGから支出できないのか、という意見があったが、JPLSGは事務所登録をしているわけではなく、源泉徴収票が発行できないなど、税務関係、社会労使(身分保証)関係での手続きが不可能である。JPLSGをNPO法人化する方法があることも意見されたが、現在NPO法人が増え続け国が見直しを行っている状況であり慎重にしなければならないという意見や、守る会の傘下であることのメリットもあり、もうすこし見極めが必要であろうということになった。ただし、守る会の傘下でも事務所登録が出来る可能性があるので税務署に確認することになった。また事務所登録が出来たとしても「謝金」などの少額でとどめるべきであり人件費支出については慎重に対応するべきとの意見が出された。以上の状況より昨年度の外部協力者への謝金の支払いが滞っていることが報告された。

【議題4:組織図について】

年度初めの施設、組織図の確認が行われた。2005年4月に済生会横浜市南部病院が加わり206登録施設となり、京都府立医大グループがJACLSに合流になったことが報告された。組織図としては2004年度に新たに加わったCML、再発ALL、HLH、ALL、長期フォローアップの各委員会を追加したものが提示され承認された。ALL委員会と長期フォローアップ委員会も治療研究委員会と同じ高さで並べるようになった。

【議題5:規約の改正】

堀部 Dr より前回の運営委員会での議事を踏まえた規約の改正案が提示され、若干の変更を加えて承認された。

第2章細則

(委員会)

第1条 第1項:昨年度委員会が増設されたことで委員会名を追加した。

(改正後)

1)治療研究委員会として……AML委員会、CML委員会、再発ALL委員会、HLH委員会の各委員会

4)研究審査委員会 を追加

7)本文の一部を削除

(改正後)

「7)なお、臨床試験審査については、日本小児血液学会臨床……」

第3項の修正

(改正後)

1)グループから症例数に応じて選出するか、委員を公募する。後者では決定にあたって地域性を考慮する。

2)治療研究委員会の委員は下記の条件を満たすものとする。

1. その専門領域の臨床お呼び研究に携わっていること

2. 日本小児血液学会会員であること

3. JPLSG 会員(施設または個人)であること

5)委員の定数は原則として10名以内として、任期は3年で、再任は妨げないものとする

→「原則として」を追加して承認。

第4項の修正

(改正後)

委員会の委員長は委員会が推薦し、運営委員会が決定し、代議員会で承認する。任期は3年、再任は1回までとする。

第5項の修正

(改正後)

委員会は1～2名の副委員長をおくことができる。

第5条の追加

第5条に検体保存センターの設置を謳う。これにともない以下条項も変更。

(改正後)

(検体保存センター)

第5条 検体保存センターは、国立成育医療センター研究所に置く。

第10条の追加

第10条で、会計年度を謳う。

(改正後)

(会計年度・任期)

第10条 JPLSGの会計年度は、当該年の4月1日から翌年の3月31日までとする。任期もこれに準じる。

第3章付則

第1条(修正)

京都府医科大学グループを削除。

(会員の条件及び義務)

第3条第2項2)

HLHのような国際共同研究のJPLSGでの実施における、該当箇所にて文言の訂正。

(改正後)

「2)……小児白血病・悪性リンパ腫および治療研究の対象疾患と診断された場合……」

(論文・学会発表)

第1条(修正後)

「……国際学会ないしは全国レベルの学会とする。発表者は原則としてJPLSGの報告であることを……」

第3条(改正案)

「……治療研究委員会代表者の順とする。ただし国際共同研究の場合の発表者、執筆者は各国から選出された委員で構成される委員会で決定される」

第4条(改正案)

「国際共同研究を除く論文発表の共著者……」

→国際共同研究との整合性の取り方は、規約での「国際共同研究」を特定する表現を避け、「原則として」や「運営委員会で決定する」などの表現で対応する方がよいとのことで、条文を再検討することになった。

【議題6:広報活動について】

堀部 Dr から、製薬会社のみならず一般企業へも情報を発信して寄付を募るために、昨年度より JPLSG 事業アドバイザーとして日本アジア証券の山下さんに活動をしていただいているが、HP の不備が指摘されている。実際、現在一般向けページのほとんどが「工事中」であり、HP 運営が十分には稼動していないことが問題点として挙げられた。改善策として一般向けの HP ページ作成を外部に委託してはどうかとの提案がなされた。これに関して NPO 法人アジアチャイルドケアリーグ (ACCL) の渡辺和代さんが調整役をお引き受けいただけるとのことであり、お願いすることになった。また、JPLSG 内部に広報委員会か広報担当を設けてほしいとの提案がなされ、HP の編集責任者として運営委員会に広報担当を設けることになった。この任

は、JPLSG 副運営委員長が担うのがよいとの意見が出された。また HP 内容を常時チェックする必要があることから、JPLSG の若手医師や患者さんの OB の方にモニターになってもらうのがよいとの意見が出され、そのような人材を募集することになった。現在の「工事中」の部分については早急に ACCL と詳細を話し合って対応することになった。委託料についても今後協議する。

【議題7: データセンター報告・検討事項】

瀧本 Dr より 3/31 時点の登録状況の報告があった。倫理審査の通過状況があまり良くないことから、治療研究委員会で倫理審査が通過出来ない施設や通過状況を把握すべきではないかという意見がだされた。

プロトコル記載内容の変更についての手順と連絡方法について再度確認された。治療に影響のない修正箇所、訂正部分の対応については、緊急性がない場合については研究代表者がその時期や対応を決定し、臨機応変に対応することで確認された。

データセンターでのデータ解析については、指定された時期以外は原則的に行わない、データマネージャーは行わない、解析内容についてはすべて各治療研究委員会で決定することで確認された。また、解析用の生データは、原則としてデータセンター外には出さないことが確認された。

また、確認事項として、前治療ありなどの理由でプロトコル不参加だが治療レジメンを施行している症例はフォローしないことが再度確認された。

Ph+ ALL のアセント文書について倫理委員会から不適切な部分があるとの指摘があったと報告があり、文章を訂正することになった。

【議題8: 検体移管・破棄の手順について】

保存検体の破棄は検体保存センターで実施され、その時期と破棄実施の通知についても、すべて検体保存センター主導で行われることが確認された。

検体保存センターが正式に稼動することになり、他の施設に保存されている余剰検体の検体保存センター(国立成育医療センター)への移管手順について討議した。付随研究の検査終了後の検体の取り扱いが問題となったが、JPLSG の臨床試験として集めて検体保存する以上は、検体は JPLSG の管理下に置かれるべきであるとの認識で一致した。検体は国立成育医療センターに集約することが再確認された。なお、移管の方法については、追って検討することになった。

また、駒田 Dr よりマーカー等解析後の残余検体も同様に、保存の方法や送付の事前通知について規定してほしいという意見が出され、これについて藤本 Dr、瀧本 Dr を中心に関係者で手順書を作成することになった。

【議題9: 付随研究運営の手順について】

堀部 Dr より付随研究の参加施設での倫理審査の必要性について検討してほしいと提案があった。先般の MLL03 付随研究については、全参加施設に倫理審査を依頼したが、今後の付随研究の倫理審査の取り扱いについて研究責任者の施設が通過することで参加施設の倫理審査は必要なしとするか、参加施設全部通過させるべきかで意見が交わされた。「付随研究」といってもそのために検体採取が必要であり、本研究とは別に解析される研究であるため、各参加施設の倫理審査を必ず受けることが確認された。

【議題10: 研究用末梢血保存について】

土屋 Dr より、研究用末梢血保存について、東京医科歯科大学で承認されている水谷 Dr の案を基に議論を始めたいとの提案がなされた。計画書には具体的な解析候補遺伝子が示される方が望ましいことから、研究テーマ、研究施設的具体性と処理の方法、分離の方法、検体の保存形態などを記載した計画書を作成し、小児の特殊性を強調して倫理委員会を説得する形を想定しているとのことであった。小児では晩期障害が問題となることから長期に保存できるシステムにすることが必要である。テーマについては広く会員から募集することになった。

【議題11: 長期フォローアップ委員会】

石田 Dr より第1回委員会の報告が行われた。現状の問題としてまだ病名告知が進んでいないこと、晩期

障害のフォローを希望しない人もいること、固形腫瘍との連携の必要性などが指摘された。今後の課題として、まずは現状調査を行うための調査項目案を作成することになった。また、今後血液腫瘍をモデルとした長期フォローアップシステムの構築を進めるため、委員会で長期フォローアップ体制の青写真を作成し、治療終了後の患者さん・家族用のハンドブックを作成し、同意をとり、プロスペクティブに研究を進めていく方向を考えているとのことであった。

これに対し、現在は治療終了後の検査が施設間でばらばらであることから、まずはガイドラインを作成してほしいとの意見があった。また、治療研究本体では治療終了後の検査データの採取について同意を得ておらず、また、治療中の検査データも必要であるため、予め長期フォローアップ研究の同意を取得しておく必要があることが認識された。さらに、今年度から小児慢性特定疾患研究事業規定の改定されたことから治療終了後の医療費についても検討の必要性が指摘された。なお、アンケート調査の内容について6月の代議員会時に提示できるように委員会を開催する予定であると報告された。

【議題 12: ALL 委員会】

渡辺 Dr より第1回、第2回の会議の報告が行われた。第1回では、1月の国際小児 ALL ワークショップの報告が堀部 Dr からなされ、欧米では、8つのテーマが臨床試験の研究課題として挙がっているとのことであった。次に、国内のグループ間でリスク分類の統一が可能かどうかを検討し、T-ALL を一つの疾患単位として後方視的解析を行い、今後の共同研究を模索することになった。その結果、12月の小児白血病フォーラムのテーマに T-ALL を取り上げることをフォーラム世話人会に提案することになった。次に、前駆 B 細胞性 ALL について、まず標準危険群に対する治療戦略について意見交換がなされ、低リスク群を設定して治療軽減を図る共同研究が提案された。

第2回委員会では委員長が決定し、第1回目目の議論を踏まえて T-ALL について引き続き議論された。さらに、高危険群の治療戦略について各グループの現状報告がなされたが、治療戦略に大きな開きがあることから、まずは最低リスク群に対する治療戦略を共同研究のテーマにするのがよいとの認識で一致した。次回は、6月4日に第3回を開催することになった。

【議題 13: AML 委員会】

多和 Dr より第3回委員会の報告が行われた。APL については現在最終案を PRWG に提出中で、本来は PRWG 後に運営委員会で承認されて学会の臨床研究審査検討委員会に提出するところだが、時間がないので PRWG 後には直接審査検討委員会へ提出する予定であるので認めてほしいとのことであった。また Down-AML については、薬剤の設定の根拠、プロトコル設定の根拠を添えて PRWG に早々に提出する予定。また AML05 本体については、今回の委員会での議論の結果、やはり、SR、HR の両リスク群を合わせて一本化した AML 治療研究計画書を書き、その中でサブプロトコル化して書き直すのがよいとの結論になり、もう一度コンセプトを PRWG に提出する予定。また前回の運営委員会の意見から、HR 群は、移植方法について一致することが難しいため、別冊で治療ガイドラインをつくり、選択肢を残した形でプロトコルに盛り込んでいく予定であることも報告された。JPLSG 代議員会である程度の形を示す予定であるとのことであった。

【議題 14: リンパ腫委員会・病理委員会】

鶴澤 Dr より第23回委員会の報告が行われた。今後のテーマとしては再発 NHL とホジキンリンパ腫の治療研究で、両方ともに WG を立ち上げて検討を進めている。特に再発 NHL については、ガイドライン作成のための根拠づくりと移植に関する基礎情報収集のためにアンケート調査を行いたいとのことであった。これまで世界的にも再発リンパ腫の報告が少ないため、調査成績については学会発表、論文化を行っていくとのことであった。また、中央診断施設の愛知医大の中川温子先生が4月に国立成育医療センターに、福岡大学の犬島孝一先生が6月から久留米大学に移られるに伴い、検体送付先の周知を図ることが確認された。また藤本 Dr より、全体として中央診断の例数が減っている現状が報告され、倫理審査の通過状況が悪い点を指摘、各施設で早急に倫理委員会への申請を行って欲しいとの依頼があった。

【議題 15: 再発 ALL 委員会】

鬼頭 Dr より第 4 回委員会の報告が行われた。1 月に実施された再発 ALL のアンケートの集計結果が報告された。また、アンケート結果と BFM-REZ95/96 の成績などを検討し、SCT を含めた形での臨床試験を計画していく予定であることが報告された。これについて、目的がはっきりしないとの意見が出されたが、BFM のリスク分類を用いて BFM ベースの化学療法を行い、移植をより適切に統一を行うことで化学療法移も移植の両方の成績向上を目指しており、ガイドラインか臨床試験かは未定であるが、班会議にはある程度提示できるようにしたいとのことであった。

【議題 16:HLH 委員会】

石井 Dr に代わって石田 Dr より委員会報告が行われた。HLH2004 プロトコールは前回の HLH 94 とほとんど内容の変更はないが、初期治療相の間に遺伝子異常を把握して、遺伝子異常がある症例や家族性の症例には早期に移植をするという治療戦略であるとの報告があった。登録についても適格基準に合致した症例を如何にきっちり把握するかを検討している。5 月には PRWG に提出して JPLSG の研究として進めていくことが報告された。

【議題 17:平成 17 年度堀部班および RIST の臨床試験について】

堀部 Dr より平成 17 年度堀部班の分担研究課題一覧が提示され、今年度から新たに晩期障害を軽減できるような前処置の開発に関する研究が追加されたことが報告された。また、先般実施した再発 ALL、AML、CML 委員会共同の RIST のアンケート結果でも、やはり晩期障害を軽減できるような前処置の開発が求められていることから、今回施設限定で RIST 臨床試験が計画したので、この研究の JPLSG での取り扱いについて検討してほしいと提案があった。

今回の試験は、対象が初回寛解例も含むことから JPLSG で予定されている臨床試験の治療方針と競合する内容である。その意味で現段階ではグループ全体のコンセンサスが得られにくい治療法の臨床試験であり、また、未承認薬の確保が必要であり限られた施設での試験であることから、今回は JPLSG ではなく班研究として行う方がよいとの意見が多く出された。一方で、JPLSG で扱う疾患の将来の治療方針に関わる臨床試験なので JPLSG として行う方がよいとの意見もあったが、最終的に班研究として行うことが確認された。また、JPLSG PRWG でのプロトコールコンセプトの検討や、JPLSG データセンターでのデータ管理など JPLSG 組織の利用は JPLSG 運営委員会の承認の下に可能であることが確認された。今回も、PRWG にプロトコールコンセプトの検討をお願いすることが了承された。また、このような試験は JPLSG にとって有益と考えられるので、運営委員会で経過報告される必要があるとの意見が出された。また、今後、JPLSG として新規治療法の開発のための第 I / II 相試験をどのように扱うかが重要な課題であることが確認された。

【議題 18:その他】

林 Dr より MRD 小委員会の報告が行われた。MRD の全国統一は今のところ難しいが、今後どのように統一して、安価に解析するかが問題なので意見を寄せて欲しいとのことであった。また、現時点のガイドラインを堀部班班会議までにまとめる方向であることが報告された。

堀部 Dr より今後の予定が報告された。6/18(土)の JPLSG 研究会の演題募集を近々行う予定であるが、特別講演の講師を含め演者の推薦をして欲しいとのことであった。

以上

(文責:堀部敬三)