

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。その後計画の妥当性（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たが、04年10月に承認が得られた。各施設の審査委員会での審議の後に症例登録が開始された。08年1月の時点で39例が登録されている。現在のところ有害事象のために治療の継続が不可能になった症例はない。

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っぱ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

1. 論文発表

1. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, Ogawa A, Watanabe A, Yajima S, Iizuka S, Koike K-t, Yanai F, Kawasaki K, Yanagimachi M, Kikuchi A, Ohtsuka Y, Hidaka E, Yamauchi K, Tanaka M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Shiohara M, Manabe A, Kojima S, Koike K: Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood* 109:5477-5480, 2007

2. Adachi S, Manabe A, Imaizumi M, Taga T, Tawa A, Tsurusawa M, Kikuchi A, Masunaga A, Tsuchida M, Nakahata T: Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children. *Int J Hematol* 86:358-363, 2007

3. Takahashi H, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Kato I, Takusagawa A, Ogawa C, Ozawa M, Hosoya R, Yokoyama K: Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine therapy with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in recurrent neuroblastoma. *Pediatric Blood Cancer* 50:676-680, 2008

2. 学会発表

1. Manabe A: Myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative diseases (MPD) in childhood: Recent progress. The 28th Spring Meeting of the Korean Society of Pediatric

Hematology-Oncology. Clin Pediatr
Hematol Oncol 14:110, 2007

2. 眞部淳、土田昌宏、在家裕司、ほか.小児 MDS のセントラルレビュー : 453 例の解析。第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 2007.
3. Yoshida N, Yagasaki H, Yoshimi A, Takahashi Y, Xu Y, Tanaka M, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe A, Kojima S: Correlation of clinical features with mutational status of GM-CSF signaling

pathway-related genes in children with juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 110:1528, 2007 (アメリカ血液学会)

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。

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

分担研究者 石井榮一 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 教授

研究要旨 2004年より MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対して、強力な化学療法と早期の造血幹細胞移植を併用した MLL03 治療研究を開始した。2007年度9月末で JPLSG 登録が90例で、そのうち45例が MLL03 に登録された。治療完了28例、治療中3例、治療中止が全体で14例であった。中間解析による2年の無イベント生存率および全生存率は52.9%、72.8%であり、予後因子としては月齢(3か月未満または6か月未満)および中枢神経浸潤陽性例の予後が不良であった。以上を参考に次期プロトコール作成を開始し、基本的には年齢と MLL 遺伝子再構成で層別化し移植を用いない治療研究を行う予定である。

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ヵ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髄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

新規症例は2004年2月より随時データセンターに登録され治療が開始されている。MLL03 登録は2007年9月末で45例であり、そのうち治療完了28例、治療中3例、治療中止が全体で14例であった。症例の登録やデータ報告を含めて本治療研究はすべての症例で問題なく遂行されている。

中間解析による2年の無イベント生存率および全生存率は52.9%、72.8%であり、これまでの治療研究(MLL96/MLL98)より予後の改善を認めている、また予後因子としては月齢(3か月未満または6か月未満)および中枢神経浸潤陽

性例の予後が不良であった。

一方次期治療研究に向けての話し合いが定期的に行われており、現時点では晩期障害を軽減するために MLL 再構成陰性群、MLL 再構成陽性低年齢群 (90 生日未満)、MLL 再構成陽性高年齢群 (90 生日以上) の 3 群に層別化し、MLL 再構成陽性低年齢群 (90 生日未満) では造血幹細胞移植、それ以外では化学療法を中心とした治療研究を行う予定である。

D. 考察

MLL03 治療研究は開始後 3 年が経過した。倫理委員会での承認施設も増加し、現在登録は目標症例数を維持している。治療結果も予想通りで、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と考えられる。一方、MLL 再構成陽性低年齢群 (90 生日未満) の予後は依然不良であり、次期治療研究では MLL 再構成陽性低年齢群を除く MLL 再構成陽性群に対して化学療法を中心とした治療を導入する予定である。

E. 結論

乳児 ALL の MLL03 治療研究は MLL 再構成陽性乳児 ALL の予後を改善させると考えられる。また移植を含まない治療法の作成が重要と考えられる。

F. 健康危険情報

これまで特に重篤な副作用は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ichikawa H, Tanabe K, Mizushima H, Hayashi Y, Mizutani S, Ishii E, Hongo T, Kikuchi A, Satake M (2007) Common gene expression signatures in t(8;21)- and inv(16)-acute

myeloid leukemia. *Br J Haematol* 135; 336-347.

Sadakane Y, Zaitzu M, Nishi M, Sugita K, Mizutani S, Matsuzaki A, Sueoka E, Hamasaki Y, Ishii E (2007) Expression and production of aberrant Pax5 with deletion of exon 8 in B-lineage acute lymphoblastic leukemia of children. *Br J Haematol* 136; 297-300

Suminoe A, Matsuzaki A, Hottori H, Koga Y, Ishii E, Hara T (2007) Expression of matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of MMP (TIMP) genes in blasts of infant acute lymphoblastic leukemia with organ involvement. *Leukemia Res* 31:1437-1440

Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E (2007) Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: A final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 21(11):2258-63

2. 著書

石井榮一 (2007) 乳児白血病の発症機序とその治療. 日本臨床増刊「造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新の研究動向—」65; 686-694

西眞範、石井榮一 (2007). 小児急性リンパ性白血病に対する治療指針. *血液・腫瘍科* 54: 467-474.

3. 学会・シンポジウム

石井榮一 (2007) 特別講演. 乳児白血病の治療とその病態. 第13回九州山口小児血液腫瘍研究会、7月、大分

石井榮一 (2007) 特別講演. 乳児白血病の治療とその病態. 日本小児科学会中国四国地方会、10月、高松

武市京子、大籾佳子、末田美里、寺岡いずみ、手塚優子、田内久道、徳田桐子、石田也寸志、石井榮一 (2007) 乳児急性リンパ性白血病を発症した Diamond-Blackfan 貧血の姉妹例. 第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会、10月、横浜

富澤大輔、康勝好、佐藤貴、宮村能子、高橋良博、石井睦夫、高橋博信、堀部敬三、石井榮一 (2007) 化学療法のみで長期生存が得られた MLL 遺伝子再構成陽性の乳児急性リンパ性白血病4症例. 第49回日本小児血液学会、第23回日本小児がん学会、12月、仙台

石井榮一、貞包雄次郎、杉田莞爾 (2007) microRNA を用いた乳児白血病の病態解析. 平成19年度石井班班会議、10月、2007、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

再発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 小川千登世 聖路加国際病院 小児科 医幹

研究要旨 本研究の目的は、再発急性リンパ性白血病(ALL)に対する化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を含む標準的治療法の開発である。小児再発 ALL 治療の実態を把握するため、全再発 ALL の前方視的観察を行う臨床研究 R-06 を行う。この中で、non-T-ALL の中間危険群 S2 に対しては ALL-REZ BFM95/96 を基本骨格とし、微小残存病変 (MRD) による治療選択を組み込んだ臨床試験を実施する。また、低危険群 S1 に対しては修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコルを推奨治療として提示する。本臨床研究 R-06 は 2007 年 7 月のプロトコルレビューワーキングでのプロトコルコンセプトの承認を受け、現在フルプロトコルの審議中である。2008 年には開始予定である。高危険群に対しては新薬導入や国際研究を含めたあらゆる治療戦略を視野に入れ、次年度も更なる検討を重ねていく。

研究協力者：再発 ALL 委員 2006 年 6 月選出

井口 晶裕 旭川医科大学小児科助教
岡田 恵子 大阪市立総合医療センター
小児血液腫瘍科医員
太田 節雄 帝京大学ちば総合医療センター
小児科教授
菊田 敦 福島県立医科大学小児科講師
鬼頭 敏幸 滋賀県立小児保健医療センター
小児科医長、検査科部長
康 勝好 東京大学医学部小児科助手
後藤 裕明 横浜市立大学附属病院小児科准
教授
熊本 忠史 三重大学小児科助手
松下 竹次 国立国際医療センター
小児科医長
永利 義久 国立病院機構九州がんセンター
小児科医長
小川千登世 聖路加国際病院小児科医幹

A. 研究目的

再発小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法を開発する。

B. 研究方法

昨年までの研究で本邦の白血病研究グループの過去の再発 ALL 治療成績の解析から導き出された、①移植比率が高いにもかかわらず危険度の低い群 (BFM-S1,S2) の予後が不良である、②特に中枢神経 (CNS) 再発の予後が不良である、③危険度の高い群 (BFM-S3/4) の予後は諸外国同様不良である、等の課題のうち、①、②を解決するため、本邦の再発 ALL 中間危険群 S2 を対象とした臨床試験を計画し、実施する。これ以外の群に対しては前方視的観察研究を行い、③の背景となる治療実態を正確に把握する。また、低危険群 S1 に対しては推奨治療を提示する。これらを全体として全再発 ALL に対する一つの臨床研究として計画、実施する。

C. 研究結果

1. 中間危険群 S2 に対する臨床試験を計画した。本試験は ALL-REZ BFM95/96 の治療を修正して適用し、寛解導入療法後も MRD が残存する例については、同種移植を行うことにより S2 の無イベント生存率

(EFS) を過去の日本の治療による EFS より改善させ得るか、有効性と安全性を検証する。

MRD 陽性群の造血幹細胞移植においては前処置は統一で TBI, VP-16, CY にて行うこととした。

本臨床試験は当初は S2 群全体を対象とした試験を計画したが、再発難治の T-ALL に対する新薬である Nelarabine の 2007 年 12 月の薬価収載を受け、試験参加によって該当症例がこの薬剤の使用制限を受けるべきではないと判断し、本試験対象から除外した。

2. 低危険群 S1 に対しては症例数の上で臨床試験の設定は困難であった。一方、ALL-REZ BFM95/96 の成績は 8-EFS で 79%であることから、安全性は担保され効果も十分であると判断し、一部修正の上、推奨治療として提示する。これらの治療実施例は前方視的観察研究の中で予後を追跡する。
3. 高危険群 S3/4 に対しては、現状では満足な成績が得られる治療レジメンの候補がなく、新薬を含めた新規治療の検討が必要であるため、治療内容は各施設一任とし、治療内容を含めた前方視的観察のみを行うこととした。
4. 1 の臨床試験および 2, 3 の各群および移植後再発を含む全再発 ALL (MLL, Ph1 除く) を対象とした前方視的観察研究を合わせて一つの臨床研究 R-06 として行い、全体像の把握を行う。
5. 昨年に引き続き、第 7 回 Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG では希少疾患群や予後不良群に対する国際共同研究や国際協力、また、新規薬剤、治療に関する情報収集・提供を行った。

D. 考察

今年度の主な成果は、日本の再発 ALL 治療の全体像を把握するための臨床研究 R-06 の骨

子が固まったことである。

R-06 では小児再発 ALL 治療の実態を把握するため、全再発 ALL の前方視的観察を行う。この中で、non-T の中間危険群 S2 に対しては ALL-REZ BFM95/96 を基本骨格とし、MRD による治療選択を組み込んだ臨床試験を実施する。これにより過去には 70%を超えていたこの群の移植症例の比率は 40%程度まで減少すると予想される。さらに、過去の日本の治療成績は 3y-EFS 約 40%であったが、本試験での治療成績は 3y-EFS 60%が見込まれる。また、本邦での低危険群 S1 群の CNS 単独再発群の成績は再発後の SCT 実施率が高いにもかかわらず諸外国の報告と比較して不良であった。この群の成績の向上のために、S1 に対しては化学療法と放射線治療のみで約 80%の長期無病生存が期待できる修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコールを推奨治療として提示する。

問題点として、特に予後不良である早期再発 ALL に対しては新規薬剤を導入した寛解導入療法の確立が必要と考えられるが、諸外国で既に使用可能となっている薬剤の多くが国内ではまだ使用できない状態にある。ヨーロッパでの ITCC などのような新規薬剤の治験の早期開始、早期承認のための体制の整備などが必要と考えられる。また、異なる特性を持ちながら症例数の少ない群に対しては国際共同研究も必要であろう。2008 年 1 月のプラハでの第 7 回 Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG では COG からの参加もあり、T-ALL の再発例に対し、ヨーロッパやアメリカを含めた全世界での共同研究の可能性も検討された。

E. 結論

小児再発 ALL 治療の実態を把握するため、全再発 ALL の前方視的観察を行う臨床研究 R-06 を行う。この中で、non-T の中間危険群 S2 に対しては ALL-REZ BFM95/96 を基本骨格とし、MRD による治療選択を組み込んだ臨

床試験を実施する。また、低危険群 S1 に対しては修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコルを推奨治療として提示する。臨床研究 R-06 のプロトコルコンセプトは 2007 年 7 月にプロトコルレビューワーキングにて承認され、現在フルプロトコルの審議中である。2008 年には開始予定である。

予後不良群に対しては新薬導入や国際研究を含めたあらゆる治療戦略を視野に入れ、次年度も更なる検討を重ねていく。

F. 健康危険情報

本研究での臨床試験はまだ実施されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi H, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Kato I, Takusagawa A, Ogawa C, Ozawa M, Hosoya R, Yokoyama K. Iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in recurrent neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ;50:676-8
2. Koitabashi M, Kanazawa T, Tamura K, Tsukada S, Suzuki M, Morikawa A, Ogawa C, Hirado J. A novel mutation of the SMARCB1 gene in a case of extrarenal malignant rhabdoid tumor. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008 ; 181: 67- 8
3. 小川千登世. 急性リンパ性白血病の中樞神経再発予防のEBMは？ EBM小児疾患の治療. p460-465 中外医学社,2007
4. 小川千登世、真部淳. L-アスパラギナーゼ治療の最近の進歩. *血液・腫瘍科* 2008;56: 382-388

2. 学会発表

1. Ogawa C, Gotoh H, Iguchi A, Kikuta A, Kitoh T, Koh K, Kumamoto T, Matsushita T, Ota S, C, Okada K, Nagatoshi Y, Horibe K Relapsed childhood ALL in Japan, Up-to-date. The resistant Disease Committee of JPLSG and JPLSG: Japanese Pediatric Leukemia /Lymphoma Study Group. 7th

Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG January 26, 2008 (Prague, Czech Republic)

2. Watanabe S, Manabe A, Miyake K, Ogawa C, Hasegawa D, Inoue T, Kizu J, Hosoya R. The *ex vivo* production of ammonia predicts biologic activity of L-asparaginase in children with ALL. St.Jude Asia-Forum on children's acute lymphoblastic leukemia. March 7, 2008 (Singapore)
3. Hirabayashi S, Arima K, Hasegawa D, Ogawa C, Manabe A, Hosoya R. Transient abnormal myelopoiesis of non-Down syndrome with GATA-1 mutation. St. Jude Asia-Forum on children's acute lymphoblastic leukemia. March 7, 2008 (Singapore)
4. 小川千登世、康勝好、金子隆、後藤裕明、太田節雄、真部淳、小原明、花田良二、土田昌宏. TCCSG L95-14 および L99-15 にて治療後に再発した小児急性リンパ性白血病の予後。第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会。2007 年 10 月、横浜
5. 中島健太郎、有馬慶太郎、長谷川大輔、小川千登世、真部淳、細谷亮太. 再発 T-ALL に対し、pre-conditioning として Nelarabine を用いた同胞間 CBT の一例. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会。2008 年 2 月、大阪

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
該当なし
3. その他
該当なし

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 多和昭雄 国立病院機構大阪医療センター小児科 医長

研究要旨 小児急性骨髄性白血病（AML）の標準的治療法を確立すべく、急性前骨髄球性白血病（APL）については「AML-P05 研究」、Down 症候群に発症した AML については「AML-D05 研究」を行い、その他の AML に対しては遺伝子染色体異常と初期治療反応性に基いたリスク因子で層別化治療を行う臨床試験「AML-05 研究」を行うこととした。「小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-P05」の登録は平成 18 年 4 月 1 日から、「小児急性骨髄性白血病（AML）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-05」の登録は平成 18 年 11 月 1 日から開始している。本年度は「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-D05」の登録を平成 19 年 12 月 19 日から開始した。

A. 研究目的

小児 AML の治療成績をさらに向上させ、治療毒性の軽減をはかるために本邦の小児がん研究グループ間の共同研究として全国規模の臨床試験を計画し標準的治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）AML 委員会を中心に AML 共同治療研究会の AML99 研究、CCLSG AML 研究の解析結果および諸外国の小児 AML の臨床成績に基づき本邦の主要な白血病研究グループが参加する以下の 3 つの臨床試験を計画した。

1. 急性前骨髄球性白血病を対象とした「小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-P05」を作成、平成 17 年 11 月 29 日、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を得た。平成 18 年 4 月 1 日から各施設の IRB/倫理委員会の承認を得た上で症例の登録が開始された。

2. APL および Down 症候群に発症した AML を除く残りの de novo AML を対象とした「小児急性骨髄性白血病（AML）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-05」を作成、平成 18 年 6 月 29 日、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を得た。平成 18 年 11 月 1 日から各施設の IRB/倫理委員会の承認を得た上で症例の登録が開始された。

3. Down 症候群に発症した AML を対象とした「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-D05」を作成、平成 19 年 11 月 29 日、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を得た。平成 19 年 12 月 19 日から各施設の IRB/倫理委員会の承認を得た上で症例の登録が開始された。

C. 研究結果

1. 「小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-P05」

平成 19 年 9 月 30 日現在の進捗状況について以下に述べる。

参加施設 167 施設中、施設 IRB の承認書が提出された施設は 121 施設 (72.5%) で、累積登録症例数は 9 例であった。9 例中 7 例でデータクリーニングが終了しており、7 例全例生存中で 1 例は寛解導入第 2 相終了後完全寛解が得られず中止、1 例は敗血症、ARDS の有害事象のため担当医師の判断で中止となっている。平成 19 年 9 月 30 日現在のモニタリングについては効果安全性評価委員会が開催され、研究の遂行に関しては問題なしとの判断がされている。

2. 「小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書 AML-05」

平成 19 年 11 月 1 日現在の進捗状況について以下に述べる。

参加施設 179 施設中施設 IRB の承認書が提出された施設は 130 施設 (72.6%) で、この間の登録症例数は 90 例であった。中止例は 18 例で非寛解例が 6 例、再発例が 2 例、登録後の不適格例が 3 例、担当医師による中止が 3 例、grade4 の有害事象による中止が 1 例であった。1 例が寛解導入療法中に早期死亡、2 例が強化療法中に ARDS で死亡している。

死亡は緊急報告の対象であり、3 例すべて施設研究責任者から速やかに「AML-05」研究代表者に報告された。研究代表者から効果安全性評価委員会における審査の要請がなされ、委員会からはいずれの場合も研究継続可との報告を受けている。

3. 「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第 II 相臨床試験実施計画書 AML-D05」

平成 19 年 12 月 19 日から登録を開始している。現在参加予定施設 167 施設中各施設 IRB で承認が得られたのは 24 施設 (14.4%) で平成 20 年 2 月 29 日現在までに 3 例の登録があった。

D. 考察

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) AML 委員会を中心に本邦の主要な白血病研究グループが参加する「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」の 3 つの臨床試験を計画し、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会で検討・承認され、各施設の IRB/倫理委員会の承認を得た上での症例登録が開始されている。

「AML-05」に関しては特に大きな問題もなく順調に進捗している。「AML-P05」の登録症例数は 9 例と予測を下まわっており、当初 APL と診断できなかった症例の存在が明らかになったことから班会議のうちに診断の要点を解説するなど対策を講じている。「AML-D05」に関しては、今後の症例の集積が待たれる。

これらの臨床試験計画は JPLSG プロトコールレビューワーキンググループ、JPLSG データセンター等の全面的な協力を得て作成されたものである。「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」の試験実施にあたっては有害事象、症例集積のモニタリングなど JPLSG データセンターが中心的役割を担っている。

「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」の試験実施により、小児 AML に対するより安全でかつ有効な標準的治療法の確立に貢献するエビデンスが得られると考えている。次の段階として、再発例・難治例の治療研究を具体化する予定である。

E. 結論

「小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 AML-P05」、「小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 AML-05」、「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第 II 相臨床試験実施計画書 AML-D05」の症例登録が進行中である。再発例・難治例の治療研究も計画中である。今後の成果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y: Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 50: 264-269, 2008
2. Adachi S, Manabe A, Imaizumi M, Taga T, Tawa A, Tsurusawa M, Kikuchi A, Masunaga A, Tsuchida M, Nakahata T: Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children. *Int J Hematol* 86: 358-363, 2007
3. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I: Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 25: 5442-5447, 2007
4. Shimada A, Ichikawa H, Taki T, Kubota C, Hongo T, Sako M, Morimoto A, Tawa A, Tsukimoto I, Hayashi Y: Low frequency of KIT gene mutation in pediatric acute myeloid leukemia with inv(16)(p13q22): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 86: 289-290, 2007
5. Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y; Japanese Childhood AML Cooperative Study Group: N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group. *Leukemia* 21: 2218-2219, 2007
6. Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y; Japanese Childhood AML Cooperative Study Group: No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia* 21: 1307, 2007
7. 多和昭雄:
急性骨髄性白血病
小児科 特集:小児疾患における治療法の進歩 48/7:987-996, 2007
8. 多和昭雄
小児急性骨髄性白血病における治療の現況と展望
Kyo. NO. 152:i-xii, 2007
9. 多和昭雄
<急性骨髄性白血病> 第1寛解期同種血液幹細胞移植は化学療法に優っているのですか?
小児内科 特集:小児白血病リンパ腫治療の背景とエビデンス 39/12:2212-2215, 2007
10. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン

2007年版

日本小児血液学会 編 金原出版 62頁
2007

編集委員：堀部敬三、花田良二、多和昭雄、
鶴澤正仁

2. 学会発表

1. 嶋田明、滝智彦、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀

急性骨髄性白血病の化学療法後の WT1 mRNA の高発現は FLT3 遺伝子変異および予後と 相関する. 第 49 回日本小児血液学会 2007 年 12 月 仙台

2. 多和昭雄

小児急性骨髄性白血病に対する治療戦略. 第 49 回日本小児血液学会 2007 年 12 月 仙台

3. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y

Mutations of *MLL*, *KIT*, *RAS* and *NPM* genes in pediatric acute myeloid leukemia and their clinical implication, A report from Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.

2nd St. Jude-VIVA Forum in Pediatric Oncology. March, 2008. Singapore

4. Kudo k, Kojima S, Taga T, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I

Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose of cytarabine and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: The Japanese Childhood AML Cooperative Study

Group.

2nd St. Jude-VIVA Forum in Pediatric Oncology. March, 2008. Singapore

5. Adachi S, Tawa A, Hanada R, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A Tsuchiya S, Tsukimoto I, Horibe K

Outcome of the Japanese Clinical Trial-AML99 for Childhood Acute Myelogenous Leukemia: A report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.

2nd St. Jude-VIVA Forum in Pediatric Oncology. March, 2008. Singapore

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
該当なし
3. その他
該当なし

小児悪性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

研究趣旨 2007年度は「成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同臨床試験」(B-NHL03)、「リンパ芽球型リンパ腫に対する多施設共同臨床試験(LLB/ALB-NHL03)の5/6回目およびB-NHL03付随研究(B-NHL03 G-CSF)の3回目の定期モニタリングを実施した。B-NHL03とALB-NHL03は重篤な有害事象は認めず、登録症例数も順調に増加している。LLB-NHL03とG-CSF研究の患者登録数は予定を大幅に下回っており、引き続き登録症例数の増加に向けて努力する必要がある。昨年来の課題であった「ホジキンリンパ腫」の治療プロトコール、および新規研究題目として「PET/CTのリンパ腫残存病変評価に関する研究」の計画書を完成させ、共に2008年度に研究開始予定である。また2008年には現行のNHL臨床試験が終了に近づくため、欧米との共同研究も視野にいれ次期治療戦略を検討するNHL新プロトコール作成ワーキンググループを立ち上げた。

研究協力者氏名

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
角南勝介 成田赤十字病院小児血液腫瘍科
部長
菊地 陽 埼玉県立小児医療センター血液
腫瘍科 副部長
熊谷昌明 国立成育医療センター血液科医長
森 鉄也 国立成育医療センター小児腫瘍科
医長

上を占める4大腫瘍(バーキットリンパ腫と大細胞型リンパ腫、リンパ芽球型リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫)を対象とした臨床試験を日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)リンパ腫委員会のもとで実施している。具体的な研究活動方法を以下に示す。

A. 研究目的

本研究の目的はわが国における小児悪性リンパ腫に対して毒性を軽減した治癒率の高い標準的治療法を確立し、全国の小児がん治療施設に根拠に基づいた医療(EBM)を普及させることにある。

B. 研究方法

上記目的達成のためには明確な目標を持った質の高い大規模臨床試験の実施が必要である。このために小児悪性リンパ腫の90%以

- (1) JPLSGの「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：B-NHL03」、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)およびB-NHL03付随研究(B-NHL03 G-CSF)の定期モニタリングを実施する。
- (2) 欧州との国際共同研究として進行中の未分化大細胞型リンパ腫の臨床試験「ALCL99」を実施する。
- (3) 「再発NHL」の過去10年間のわが国での治療方法と予後の全国調査アンケートの

解析を行い、再発症例の治療法を新に開発する。

- (4) 「ホジキンリンパ腫」の治療予後の後方視的全国調査の解析に基づき、大規模臨床試験を目指した治療プロトコルを開発する。

C. 研究結果

進行中の研究

下記の(1)~(4)の臨床試験は2003年11月から開始されたが、多くの参加施設の倫理委員会/IRBの承認が得られるまでに約1年以上の期間を要したため、本格的な症例登録が開始されたのは2005年度からである。

(1) B-NHL03 研究

2008年1月31日現在で累積登録症例数は163例で治療完了が117例、治療中が25例、プロトコル治療中止が21例である。本年度の登録数は64例(5.3例/月)で予定集積ペースをやや下回っている。治療関連死は2例(1.2%)でいずれも平成18年度の症例であり、本年度は認めていない。

(2) B-NHL03 G-CSF 研究

B-NHL03の付随研究で進行例を対象としたG-CSF研究の登録状況は、2008年1月31日現在で登録症例数31例/登録対象進行例100例(登録率31%)である。

(3) ALB-NHL03 研究

2008年1月31日現在で累積登録症例数は85例で、本年度の登録数は35例(3例/月)とほぼ予定集積ペースである。治療関連死は昨年度の1例(1.2%)のみであり本年度は認めていない。

(4) LLB-NHL03 研究

2008年1月31日現在で累積登録症例数は3例で、治療中が1例、プロトコル治療中止が2例である。

(5) ALCL99 研究

2007年9月にケンブリッジでEICNHL会議が開催され研究協力者の森鉄也が参加した。ALCL99は既に最終解析準備をしており、日本も2つの関連論文で責任者に

なる予定である。今後の治療開発のために骨髄細胞中のNPM-ALKの定量PCR測定が重要であることが判明したので、我が国でも欧州と同様の標準的測定方法の確立が可能か否かを検討する。

計画中の研究

(1) 再発 B-NHL 研究

NHL再発例のアンケート調査の解析結果を国際学会で報告した。B-NHL再発例を対象とする臨床試験は症例数が少なく実施困難であるため、JPLSGリンパ腫委員会からリツキサンを組み込んだ化学療法レジメン案を提案するにとどめることとする。

(2) ホジキンリンパ腫研究

ホジキンリンパ腫WGにて治療プロトコル原案が作成されたので、来年度には日本小児血液学会審査委員会に原案提出・承認後に臨床試験開始予定である。

- (3) 「FDG-PET/CTのリンパ腫残存病変評価に関する研究」の計画書を完成させ、JPLSGの研究審査委員会に提出した。来年度にはB-NHL03およびALB-NHL03の付随研究として実施予定である。

D. 考察

(1) 進行中の研究

現在、「B-NHL03」、「B-NHL03付随G-CSF」、「LLB-NHL03」、「ALB-NHL03」の4つの臨床試験がオープン中である。B-NHL03とALB-NHL03の2大臨床試験の登録数は予定ペースで推移しているが、「LLB-NHL03」と「B-NHL03付随G-CSF」の登録数は極めて少なく、予想発生症例数を大きく下回っているため登録率を更に押し上げる努力が必要である。臨床試験の安全性に関しては昨年度に3例報告された「B-NHL03」と「ALB-NHL03」研究の治療関連死が本年度は1例も認められず、参加施設の感染予防対策を含めた治療水準向上を示唆する結果と思われる。

(2) 新規研究計画

「FDG-PET/CT のリンパ腫残存病変評価に関する研究」は近年の FDG-PET の普及に伴い、新しいリンパ腫の浸潤部位検査の有用性を評価する研究として期待される。またホジキンリンパ腫では世界的に FDG-PET による病変評価が必須とされているので、新に実施する「ホジキンリンパ腫の臨床試験」においても FDG-PET の評価研究成果が期待される。

E. 結論、

本年度は小児成熟 B 細胞性リンパ腫に対する臨床試験「B-NHL03」および小児リンパ芽球型リンパ腫に対する臨床試験「LLB/ALB-NHL03」が開始 4 年目を迎え、2 回の定期モニタリングが実施された。試験の安全性に問題はなかったが、一部の研究では症例登録数の増加を図る対策が必要である。新規研究課題である「FDG-PET/CT のリンパ腫残存病変評価に関する研究計画」と「ホジキンリンパ腫の治療研究計画」は順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1、原著論文

- ① Tsurusawa M, Taga T, Horikoshi Y, Ogawa A, Kikuta A, Kanegane H, Matsushita T, Hyakuna N, Shimomura Y, Ohshima K. Favorable outcomes in children with diffuse large B-cell lymphoma treated by a short-term ALL-like regimen: a report on the NHL 960 study from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG). *Leuk Lymphoma* in press
- ② Adachi S, Manabe A, Imaizumi M, Taga T, Tawa A, Tsurusawa M, Kikuchi A, Masunaga A, Tsuchida M, Nakahata T; MDS Committee

of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children. *Int J Hematol.* 2007;86:358-63.

- ③ Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M; Japanese Study Groups. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol.* 2007;85:36-40.
- ④ Kato I, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Morimoto T, Matsufuji H, Suzuki K, Kitagawa Y, Hori T, Tsurusawa M, Kiyokawa N, Junichiro F, Hosoya R. Development of diffuse large B cell lymphoma during the maintenance therapy for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48:230-2.

2、学会報告

- ① Fujita N, Mori T, Mitsui T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M. Relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia. : A retrospective analysis of registered cases in Japan. 18th Annual Meeting of the International BFM study Group. 2007. 5. 4-6. Bruges, Belgium
- ② Taga T, Asami K, Kikuta A, Mimaya J, Chin M, Watanabe A, Nomura K, Iwai A, Shimomura Y, Tsurusawa M. Favorable outcome of children with B-cell non-Hodgkin' s lymphoma : A report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group NHL960 non-LB protocol study. 18th Annual Meeting of the International BFM study Group. 2007. 5. 4-6. Bruges, Belgium
- ③ Hori T, Yokota S, Okamoto T, Watanabe A,

Kikuta A, Asami K, Mimaya J, Hyakuna N, Shimomura Y, Tsurusawa M : The ALL committee of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. Clinical trial of PCR-based MRD assay for risk stratification in childhood ALL therapy : A report from the JCCLSG ALL 2000 MRD study. 18th Annual Meeting of the International BFM Study Group. 2007. 5. 4-6. Bruges, Belgium

- ④堀 壽成, 岩田敦子, 柴田敦子, 下村保人, 北川好郎, 石澤 恵, 山路和孝, 鶴澤正仁. 再発ALL 4例におけるPCR法によるMRD定量の結果と臨床経過の検討. 第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会. 2007. 10. 11-13. 横浜
- ⑤鶴澤正仁, 陳 基明, 小川 淳, 渡辺 新, 渡辺 力, 菊田 敦, 長 祐子, 岡田雅彦, 川上哲夫, 多賀 崇, 堀越泰雄, 岩井朝幸, 市原 強, 百名伸之, 下村保人, 大島孝一. 小児リンパ芽球性リンパ腫の治療研究 : NHL960 LBプロトコールの長期予後. 第49回日本小児血液学会. 2007. 12-14-16. 仙台
- ⑥多賀 崇, 堀越泰雄, 小川 淳, 伊藤正樹, 岡田雅彦, 上山潤一, 比嘉 猛, 渡辺 新, 金兼弘和, 岩井朝幸, 犀川 太, 山中純子, 子川和宏, 下村保人, 鶴澤正仁. CCLSG AML05 Down研究の治療成績. 第49回日本小児血液学会. 2007. 12-14-16. 仙台

小児造血器腫瘍に対する晩期毒性を軽減した造血幹細胞移植前処置法の開発に関する研究

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 部長

研究要旨:同種造血細胞移植は化学療法不応性の血液腫瘍性疾患に対して有効な治療手段として確立されているがその方法は通常いわゆる骨髄破壊的前処置を施行する。しかしながらその実施に伴う短期的および長期的合併症とりわけ不妊等の晩期障害の問題は生存率が向上するにつれて顕在化している。我々は小児の急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病に対して骨髄非破壊的前処置を用いた前向き臨床試験を施行し、その中間解析結果を報告する。

A. 研究目的

これまで小児急性白血病に対する造血細胞移植はそのほとんどの症例において骨髄破壊的前処置が実施されている。それは移植前に致死量の化学療法剤単独もしくはそれと致死線量の全身放射線照射を行って患者骨髄中の白血病細胞を根絶し、無形成となった骨髄の造血の再建のためにドナーから造血細胞を移植するものであった。しかしながらその強力な前処置によって種々の短期的および長期的合併症を併発し、とりわけ長期生存が得られた患者においてはそれがQOL低下の大きな原因となっていることは否定できない。この合併症は短期的には感染症、粘膜障害、間質性肺炎、肝中心静脈閉塞症、等であり、長期的には不妊、成長障害、歯牙発育障害を生じる場合が多い。それに対して骨髄非破壊的前処置にて施行した造血細胞移植においてはそれらの合併症発症率を低減させることが期待される。そのため本研究班において小児の急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病に対して骨髄非破壊的前処置を用いた前向き臨床

試験を施行した。本臨床試験では、移植後の合併症の軽減が期待できる fludarabine と melphalan を前処置に用いた骨髄移植の有効性と安全性を前方視的に検証することを目的とし、これにより短期的合併症の軽減とともに標準的前処置による骨髄移植と同等の生着率、及び生存率が得られることを示すことができれば、これまでの造血幹細胞移植に代わりうる安全かつ有効な移植法として期待できると考えられる。

B. 方法

1. 症例:対象は1歳から15歳までの急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病患者であり、移植時寛解期は第一及び第二寛解期とした。
2. ドナー:血清学的 HLA 一致の血縁者もしくは非血縁者で移植細胞源は骨髄とした。
3. 移植前処置:Fludarabine 25mg/m²/dx5d, Melphalan 60mg/m²/dx3d,
4. GVHD 予防:血縁者間骨髄移植は短期

methotrexate および ciclosporine とし、非血縁者間骨髄移植は短期 Methotrexate および tacrolimus とした。

5. プライマリーエンドポイント:2 年無病生存率

6. セカンダリーエンドポイント:

1) 生着に関する評価

a) ANC \geq 500/mm³、Plt \geq 5 \times 10⁴/mm³、Ret. \geq 10% の到達日数

b) 完全キメラの割合 (day 30 及び day 100 の骨髄)

2) day 100 での評価

a) 急性 GVHD 発生割合

b) 非血液毒性 grade 4 有害事象発生割合

c) 非再発死亡率

3) 移植後1年での評価

a) 全生存率

b) 無イベント生存率

c) 慢性 GVHD の発生割合

d) 再発

4) 移植後2年での評価

a) 全生存率

b) 再発

7. 親権者の同意:移植に際しては親権者の同意が文書で得られた。

8. 倫理面:本移植症例の経過につき公表される際には匿名化されるため倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 登録症例数:2006 年 8 月から登録を開始して2007年末までに3例登録された。

2 例は急性骨髄性白血病、1 例は慢性骨髄性白血病であった。なお予定登録症例数は4年間で34例である。

2. 生着:急性骨髄性白血病の2例に生着が得られたが慢性骨髄性白血病の1例は生着が得られなかった。

3. 急性 GVHD:生着の得られた2例において急性 GVHD は認められなかった。

4. 再発:移植後の再発は現在認められていない。

5. 有害事象:移植後の非血液毒性としては1例において grade4 の口内炎および下痢が生じたが対象療法にて回復した。

6. 生存:現在3例共寛解生存中である。

D. 考察

本移植においては通常骨髄破壊的前処置で用いられる busulfan の投与や全身放射線照射を行わず骨髄移植を実施した。その結果、生着に関しては1例で生着不全となったが前処置薬剤の減量がなされているため評価が困難である。生着が得られた2例においては1例ではほとんど移植関連合併症がなく極めて経過良好であり、他の1例にみられた grade 4 の非血液毒性も対象療法で回復している。まだ症例数が3例と少ないため全体の評価が困難であるが今後症例数を重ねて検討を継続していく予定である。

E. 結論

本研究での移植前処置強度を減じた造血細胞移植によって短期的合併症の低減が期待できるため今後は症例を増やして検討すべきと考えられる。

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表

1. 論文発表

加藤剛二 骨髓非破壊的前処置による造血幹細胞移植 小児内科 39:904-907、2007

2. 学会発表

加藤剛二 第29回日本造血細胞移植学会総会 小児造血細胞移植における慢性GVHDの臨床、2007.2.16、福岡

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

Ⅲ. 会議記録