

200824076A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「小児がんに対する標準治療・診断確立の
ための研究」

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成21(2009)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）「小児がんに対する標準的治療・診断確立のための研究」班の平成20年度の研究成果をまとめたものである。本研究班は、同研究事業で平成14年度から6年間行われた「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」の後継研究であり、全国共同研究組織として設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに小児造血器腫瘍の臨床試験を推進するとともに、小児固形腫瘍を含む小児がん全体の臨床研究基盤のマスタープランを提示することを目的としている。小児造血器腫瘍の治療研究は、すでに乳児急性リンパ性白血病(ALL)、小児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、未分化大細胞型リンパ腫、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病(AML)、ダウン症候群に伴うAML、そして血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の各々に対して全国統一の臨床試験を実施しており、標準治療が確立しつつある。本研究班では、さらに再発ALL、慢性骨髄性白血病(CML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の各稀少疾患に対する臨床研究に取り組むほか、小児ALL全体の治療研究を全国統一で実施してわが国の標準治療を確立することを大きな目標に掲げている。

また、質の高い臨床研究体制を構築するためには、十分な倫理的な配慮がなされた登録、中央診断、データ管理、検体保存と利用の各システムの基盤整備が必要である。小児造血器腫瘍においては、既に病理中央診断システムが稼働しているが、免疫学的診断と分子細胞遺伝学的診断、とりわけ、微小残存病変の質の高い診断システムの構築が求められている。また、臨床試験の質の検証と同時に質の向上を図るために監査システムの構築も重要である。さらに、小児がん全体の臨床研究基盤の基軸として、国立成育医療センターを軸とした中央病理診断システムを日本病理学会と連携して構築することで、造血器腫瘍と固形腫瘍のシームレスな臨床研究基盤の共有が可能となり、境界領域の診療・研究の発展にも繋がるのが期待される。

皆様には、今後とも本研究班の活動にご理解とご協力をお願い申し上げるとともに、引き続きわが国の小児がん臨床研究体制と標準治療の確立のために一層のご指導ご鞭撻を賜れば幸甚である。

平成21年4月

研究代表者 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

目次

I. 総括研究報告	
小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究	1
堀部 敬三	
II. 分担研究報告	
1. 小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	12
渡辺 新	
2. 乳児白血病の標準治療確立のための研究	18
康 勝好	
3. 小児急性リンパ性白血病再発例の標準治療確立のための研究	23
小川千登世	
4. 小児悪性リンパ腫の標準治療確立のための研究	26
森 鉄也	
5. 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	31
多和 昭雄	
6. 小児慢性骨髄性白血病の標準治療確立のための研究	35
嶋田 博之	
7. 若年性骨髄単球性白血病の標準治療確立のための研究	39
真部 淳	
8. 小児組織球性疾患の標準治療確立のための研究	41
石井 榮一	
9. 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立のための研究	43
矢部 普正	
10. 小児がん患者の長期フォローアップシステム確立のための研究	47
石田也寸志	
11. 小児造血器腫瘍微小残存病変の分子診断システム確立のための研究	50
鶴澤 正仁	

12.	小児造血器腫瘍微小残存病変の免疫学的診断システム確立ための研究	53
	出口 隆生	
13.	小児造血器腫瘍の病理中央診断システム確立のための研究	56
	中川 温子	
14.	小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的中央診断システム確立のための研究	60
	林 泰秀	
15.	小児固形腫瘍の病理中央診断システムの確立と病理診断の標準化に関する研究	68
	堀江 弘	
16.	小児固形腫瘍の中央診断システムに基づく分子遺伝学的予後因子の探索と生物学的 リスク分類に関する研究	72
	中川原 章	
17.	小児固形腫瘍の分子・細胞遺伝学的中央診断システム確立のための研究	76
	大喜多 肇	
18.	小児がん患者の臨床検体の保存と研究利用システム確立のための研究	79
	藤本純一郎	
	(資料) 余剰検体の分譲に係る手順書 ver. 1	82
19.	小児がん臨床研究の質の向上に関する研究	84
	瀧本 哲也	
20.	小児がん臨床研究の監査システム確立のための研究	87
	小田 慈	

III. 会議記録

1. 堀部班・JPLSG 会議実施記録

2. 全体会議

1) 第1回(合同班会議、平成19年6月13-15日)プログラム	98
--	----

資料: 国際会議報告

EICNHL meeting		森 鉄也	102
第19回 I-BFM-SG meeting	NHL	三井哲夫	102
	CML	村松秀城、嶋田博之	106
	AML	多賀 崇	109
	ALL	今井千速	112
	R/D	小川千登世	119

資料：第5回 JPLSG 研究会プログラム

2) 第2回(合同班会議、平成19年11月1-2日)プログラム	121
IV. 研究組織・関連資料	126
1. 堀部班構成メンバー	126
2. 日本小児白血病リンパ腫グループ(JPLSG)規約	127
3. JPLSG 役員名簿	135
4. JPLSG 委員会一覧	137
5. JPLSG 施設会員・個人会員一覧	143
6. JPLSG 運営委員会議事録(第23回~第27回)	147
7. JPLSG 代議員会議事録(第10回、第11回)	175
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	182
VI. 代表的論文	194

I. 総括研究報告

小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究

研究代表者 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 小児がんは、稀少かつ多種の疾患からなり、生存率の向上とともに個々の疾患でリスク別治療法が行われるため、各臨床試験の対象症例発生数は全国で年間30例以下が多い。そのため、臨床試験には長い年月を要する。平成14年度以来、昨年度までに12の臨床試験を実施し、今年度もそれらを継続した。乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する早期造血幹細胞移植の有効性を検証する臨床試験 MLL03 は、予定通り2009年1月に登録終了した。フィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺)ALL に対するイマチニブの有用性に関する臨床試験 Ph⁻ ALL04 は、海外からのイマチニブ連用の有用性の報告や予想以上の初期化学療法の奏効により主要評価項目が評価困難なため試験中止となった。平成21年2月末時点の登録状況は、登録数では、ALCL99 87例、MLL03 63例、B-NHL03 239例、B-NHL03 G-CSF 43例、LLB-NHL03 11例、ALB-NHL03 125例、Ph⁺ ALL04 44例、FM-05 6例、AML-P05 27例、AML-05 275例、AML-D05 25例、HLH2004 36例であり、LLB-NHL03、FM-05の他は比較的順調に症例登録がなされている。また、JACLS ALL-02 臨床試験は、1252例が登録され、平成20年5月末で登録終了した。リンパ腫病理中央診断を457例中392例(85.7%)に実施した。新たに再発 ALL および T-ALL に対する各臨床試験、慢性骨髄性白血病(CML)に対する臨床研究の計画書を作成し、次年度に開始予定である。これと並行して ALL の微小残存病変(MRD)の免疫学的・分子生物学的手法による検出系の確立を図った。新たに前駆 B-ALL、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、ランゲルハンス組織球症(LCH)の臨床試験の検討を開始した。造血細胞移植法の標準化を目的に施設間較差に繋がる要因分析を開始した。長期フォローアップガイドライン作成の基礎資料として診療体制の実態把握のための調査を行った。小児固形腫瘍の病理中央診断システムを既存の固形腫瘍研究グループと連携して日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が主体となって構築することとし、分子中央診断と合わせて現状把握に取り組んだ。小児臨床試験の質を向上させるため施設訪問監査を今年度は登録数の多い11施設に対して実施した。

研究分担者氏名

		小児科 医長
渡辺 新	中通総合病院小児科 統括科長	嶋田博之
康 勝好	東京大学大学院小児医学 助教	講師
小川千登世	聖路加国際病院小児科 医幹	真部 淳
森 鉄也	国立成育医療センター小児腫瘍科 医長	石井榮一
		愛媛大学医学部小児科 教授
		小児科 医長
多和昭雄	国立病院機構大阪医療センター	矢部普正
		東海大学医学部再生医療学

准教授

- 石田也寸志 聖路加国際病院小児科 医長
鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科
出口隆生 三重大学医学部附属病院小児科
助教
中川温子 国立成育医療センター臨床検査
部 医長
林 泰秀 群馬県立小児医療センター院長
堀江 弘 千葉県こども病院検査部 部長
中川原 章 千葉県がんセンター研究局
研究局長
大喜多 肇 国立成育医療センター研究所
室長
藤本純一郎 国立成育医療センター研究所
副所長
瀧本哲也 国立成育医療センター研究所
室長
小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科
教授

A. 研究目的

本研究は、全国共同研究組織として設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに小児がんの中央診断システムと臨床研究基盤の整備を行い、その下で小児がん、特に造血器腫瘍の標準治療の確立を目指した質の高い臨床試験を実施してエビデンスを創出し、根拠に基づいた医療の普及を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 小児造血器腫瘍の標準治療の確立のための臨床試験を計画実施する。

- 1). 小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験を T-ALL と B 前駆細胞性 ALL に分けて立案実施する。また、小児フィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺) ALL に対する imatinib mesylate の有効性を検討する Ph⁺ ALL04 臨床試

験を実施終了し、次期試験を立案する。

- 2). 乳児 ALL に対する臨床試験 MLL03 を終了して次期研究を立案する。
 - 3). 再発小児 ALL に対する臨床研究 R-08 を計画実施する。
 - 4). 小児非ホジキンリンパ腫(NHL)の3つの病型について臨床試験 (ALCL99、B-NHL03、LLB-NHL03、ALB-NHL03) を実施終了し、次期試験を立案する。また、G-CSF 予防投与の有用性を明らかにするために B-NHL03 G-CSF 臨床試験を実施する。さらに、ホジキンリンパ腫に対する臨床試験を計画実施する。
 - 5). 小児急性骨髄性白血病(AML)に対する臨床試験、Down 症に伴う AML (AML-D05)、急性前骨髄球性白血病 (AML-P05)、その他の de novo AML (AML-O5) を実施する。再発難治 AML に対する臨床試験を立案する。
 - 6). 小児慢性骨髄性白血病(CML)に対する観察研究(CML-08)を計画実施する。
 - 7). 若年性骨髄単球性白血病(JMML) に対する臨床試験を計画実施する。
 - 8). 血球貪食性リンパ組織球症(HLH) に対する国際共同研究 HLH2004 を実施する。ランゲルハンス組織球症(LCH) に対する臨床試験を計画実施する。
 - 9). 小児造血器腫瘍における造血器細胞移植(SCT)の標準化を目指した調査研究を行う。また、骨髄性白血病に対してフルダラピン+メルフェランによる同種骨髄移植前処置法の有用性を検証する臨床試験 FM-05 を継続して実施する。
- ##### 2. 小児がんの臨床研究基盤を整備する。
- 1). 治療の長期毒性を把握するために臨床試験参加者の長期のフォローアップ体制を確立する。
 - 2). 遺伝子増幅(PCR)法を利用した微小残

存病変 (minimal residual disease, MRD) の検査システムを確立する。

- 3). フローサイトメトリー (FCM) 法を利用した MRD の検査システムを確立する。
- 4). 悪性リンパ腫の中央病理診断を継続実施する。
- 5). 小児造血器腫瘍の臨床試験における分子・細胞遺伝学的中央診断システムを構築する。
- 6). 小児固形がんの中央病理診断システムを構築する。
- 7). 小児固形がんの分子・細胞遺伝学的中央診断システムを構築する。
- 8). トランスレーショナルリサーチを推進するための検体保存とその研究利用システムを構築する。
- 9). 小児がんの臨床研究デザイン・登録・データ管理に関して統合的な開発を行う。
- 10). 臨床試験の品質保証と教育効果を目的として施設訪問監査システムを構築する。

(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。患者および患者家族に対しては治療開始時に統一した治療研究の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、匿名化して取り扱い、管理を厳

重に行うことで個人情報の保護に努める。

C. 研究結果

1. 実施中の臨床試験の進捗状況

現在進行中の臨床試験の登録状況を表 1 に示す。LLB-NHL03、FM-05 の他は比較的順調に症例登録がなされている。Ph⁺ALL 04、および、MLL03 臨床試験は、それぞれ平成 20 年 5 月末、平成 21 年 1 月末に登録終了した。また、JACLS ALL-02 臨床試験は、1252 例が登録され、平成 20 年 5 月末で登録終了した。

2. 小児 ALL に対する臨床試験

T-ALL については、日本成人白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG) との共同研究として 25 歳までに治療研究を計画した。ALL BFM95 治療を基本骨格に採用して Nelarabine の安全性・有用性の検証、予防的頭蓋照射の全廃の検証、造血細胞移植の適応の厳格化、dexamethasone 大量療法を含むブロック治療の有用性の検証を課題として臨床試験を実施してわが国の小児・若年成人 T-ALL の標準治療の確立を目指す。一方、B 前駆細胞性 ALL (BCP-ALL) についても ALL BFM95 基本骨格とすることが合意され、ステロイド早期反応性および NCI-SR/HR 分類に基づいたリスク分類に従って、まず IA-IB による寛解導入・初期強化を行うこととなった。次年度早々にプロトコールの完成を図る予定である。Ph⁺ALL は、平成 16 年 11 月に開始した「小児 Ph⁺ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験」(Ph⁺ALL 04) が平成 20 年 5 月末に 44 例の登録をもって終了した。現在、中間解析結果をもとに、次期研究を計画中である。

3. 乳児 ALL に対する臨床試験

平成 16 年 2 月より開始した「乳児 ALL 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」(MLL03)は、平成20年9月末の時点で60例が登録され、治療完了41例、治療中3例、治療中止16例であった。その後3例の登録追加があり、目標症例数に達したため平成21年1月末で予定通り症例登録を終了した。最終的な治療成績の解析は2年後に行う予定であるが、中間解析の時点での2年無イベント生存率および全生存率は52.9%、72.8%であった。予後因子としては、月齢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。現在次期プロトコル MLL09 を作成中である。MLL09 研究では、MLL03 で対象としていなかった MLL 遺伝子再構成陰性例も対象とするとともに、MLL 遺伝子再構成陽性例のうち予後良好群に対しては晩期障害の回避を目的として移植を行わない方針である。

4. 再発 ALL に対する臨床研究

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-08 を計画した。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-08 は、現在審議中の小児血液学会研究審査委員会での承認が得られ次第、開始予定である。

5. 悪性リンパ腫に対する臨床試験

NHL に対しては4つの臨床試験と1つの付随研究が進行している。平成16年11月に開始した「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)、B-NHL03の付随研究である「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)の登録数は、平成21年2月末時点でそれぞれ、239例、43例、11例、125例であった。登録数は当初の期待を下回り、B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03 において登録期間を2年間延長した。また、未分化大細胞型リンパ腫を対象とした国際共同研究「ALCL99」は、観察研究が継続中で87例が登録されている。割付試験については最終登録例の観察期間が2年を超えたので、R2 割付試験の解析が行われた。2006年5月までに全体で529例が登録され、そのうち217例が Vinblastine (VLB) 有無の割付試験に参加した。1年間の VLB 治療は、有意に再発時期を遅らすことはできたが、2年以上の無イベント生存率の改善には至らなかった。この結果は12月の米国血液学会で報告された。

また、新たに付随研究として小児非ホジキンリンパ腫における FDG-PET/CT 検査の有用性に関する研究を開始した。一方、小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験は、研究計画が固まり、試験開始に向けて準備中である。

6. AML に対する臨床試験

すべての小児 AML について全国統一の臨床研究が進行中であり、平成21年2月末現在で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 に275例、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 に27例、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 AML-D05 に25例が登録されている。AML-05 において、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡が10例あり、

内8例が2歳未満で感染症との関連性が考えられたため支持療法の補足を全施設に通知した。AML-05は、平成20年10月末で登録終了予定であったが、登録期間内に必要症例数に達しないことが明らかとなったため、登録期間の2年間延長することになった。

7. CMLに対する観察研究

18歳未満の小児CML標準治療確立のために2007年に実施した「小児慢性骨髄性白血病の臨床像に関する疫学調査」のデータ解析で得た知見を元に、「小児慢性期慢性骨髄性白血病(CML)に対する多施設共同観察研究CML-08」を立案し、2009年に開始する予定である。

8. JMMLに対する臨床試験

小児特有の稀な骨髄増殖性疾患である若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する治療開発のために臨床試験を計画実施する。診断は小児血液学会MDS委員会中央診断システムに委託し、治療はBusulfan、Melphalan、Fludarabineから成る非照射レジメンを用いた同種造血幹細胞移植とする予定である。

9. 組織球症に対する臨床試験

小児期発症の組織球系疾患のうち血球貪食性リンパ組織球症(HLH)に関しては国際共同研究HLH-2004治療研究を継続している。治療研究の内容はシクロスポリンA、デキサメタゾン、エトポシドによる初期治療を行い、家族性・遺伝性HLHではできるだけ早期の造血幹細胞移植を併用する。日本におけるHLH-2004登録症例数は2009年1月末現在36例である。登録は月平均2例であり累積登録数は予定登録数を上回っている。一方、国際研究による集積では2008年6月末までに136例が登録され、そのうち生存は96例(70%)で3年の全生存率は65%であった。

ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)についてはJLSG-02の結果を参考に新たな臨床試験JLSG-09を計画中である。

10. 小児造血器腫瘍に対するSCTの標準化

わが国における小児の同種造血細胞移植の治療要因の選択におけるコンセンサスを形成し、移植治療の標準化を図ることを目的に日本小児血液学会の登録データの解析を計画した。まずは、学会の移植委員会とデータ利用に関する取り決めを行い、その上でGVHD予防法に関する検討を開始した。また、強度を低減した前処置の開発を目的に実施中の「小児白血病に対してフルダラビン+メルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する第II相臨床試験(FM-05)」は、現在までに5例の登録があり、事後不適格の1例を除いた4例が治療を完了した。

11. 長期フォローアップ(FU)体制の整備

今年度最も重点的に取り組んだのは、構造化抄録によるevidenceの蓄積と標準化されたケアを行うためのevidenceに基づいた長期FUガイドライン作成である。また、欧米のネットワークを通じた情報交換と連携、治療サマリー作成のフォーマットのホームページ公開、その普及と活用のための支援、長期FU健康手帳の開発にも取り組んだ。さらに、小児内分泌学会、小児血液学会造血細胞移植委員会、教育関係者との連携を進展させ、今後は教育や広報に関して、小児がん経験者の晩期合併症や長期FU上での問題点に関する情報を提供する計画である。

11. PCR法を利用したMRDの検査システムの確立

今年度は、免疫受容体遺伝子再構成を用いたMRD定量において、その検出率向上のためTCRβ鎖遺伝子再構成を新たにスクリーニングし、定量法の世界標準化を目指してRQ-PCR

を導入した。今後は BIOMED-2 を経て標準化された欧州 BFM グループと連携し、わが国の実情に則した形で MRD 測定体制の整備を目指す。

1 2. FCM 法を利用した MRD の検査システムの確立

小児 ALL の免疫学的微小残存病変 (FCM-MRD) 検出システムを確立するため、小児 ALL 再発症例 7 例と、B 前駆細胞性小児 ALL 初発症例 7 例、合計 14 例を用いて FCM-MRD の予備的検討を行った。すべての症例で FCM-MRD は検出可能であった。また、細胞数が少ない場合や赤血球混入が多い場合の対処法の検討の他、JACLS ALL-02 プロトコールにおける day 15, day 33 臨床検体における結果とその問題点などを検討した。また、新の測定機器の FACS Canto II を用いた新規抗原による解析、細胞質内抗原染色用試薬の供給体制などについても検討を行った。

1 3. 悪性リンパ腫の中央病理診断

小児悪性リンパ腫の臨床研究推進の基盤となる病理中央診断を実施した。平成 20 年 4 月から平成 21 年 2 月までの 12 か月間に 123 例の中央診断を実施し、JPLSG 悪性リンパ腫臨床試験が開始されて以来 3 年余の間に中央診断された症例は 392 例となった。Group Review によるコンセンサス診断(最終報告)が終了した症例は 271 例で、そのうち不適格(診断ちがいがい)例は 12 例(4.4%)であった。中央病理診断中間報告と最終報告で、プロトコール変更となる診断変更例は無かった。

1 4. 分子・細胞遺伝学的中央診断システムの構築

小児造血器腫瘍の大規模治療研究では標準的分子・細胞遺伝学的診断の確立は重要であり、これまでに診断基準の作成を行い、今後、各臨床試験における MRD 解析を含む分子中央診

断システムの構築を主な課題として取り組んでいる。現在、AML-05 臨床試験において、初診時のキメラ遺伝子、FLT3 遺伝子の統一の実施とともに、形態、マーカーと染色体/遺伝子解析結果の中央診断を実施しており、診断の精度の向上に貢献している。

1 5. 小児固形がんの中央病理診断システムの構築

希少腫瘍、あるいは臨床研究非登録例を含む全ての固形腫瘍を対象とした新しい中央病理診断システムの確立に向けて、中央病理診断システムの骨子を策定し、各種の臨床研究グループにその趣旨を示しコンセンサスを得る段階にある。病理診断の標準化に関しては、新システムに備えての診断手順の作成、診断担当医の追加などのインフラ整備を行った。なお、2008 年度の各種小児固形腫瘍(横紋筋肉腫、Ewing 腫瘍、神経芽腫、腎腫瘍、肝腫瘍)の中央病理診断実施例は約 170 例であった。

1 6. 小児固形がんの分子・細胞遺伝学的中央診断システムの構築

わが国における小児固形腫瘍の中央組織保存および標準化された遺伝子診断のあり方とその基盤整備について、神経芽腫および肝芽腫について検討された。神経芽腫に関しては、これまでに、DNA ploidy と MYCN 増幅を測定し、on-line system でその結果を主治医に返送する体制を確立した。しかし、検体に日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 登録検体と非登録検体が存在しており、登録体制の整備が必要である。肝芽腫に関しては、JPLT-II までの検体 220 個がすでに凍結保存されており、第 2 検体センターとしての位置付けが必要と思われた。また、国立成育医療センターにおいて腫瘍に特徴的な融合遺伝子を検出するシステムを整備中であり、新たに先天性間葉芽腎腫、富細胞型にて ETV6-NTRK3 融合遺伝

子が組織型特異的に検出され、分子診断として機能しうることが確認された。

17. 検体保存とその研究利用システムの構築

JPLSGにおける余剰検体の保存に係る手順書を作成し、これに基づいてすでに340症例以上の余剰検体が収集されている。今年度は、さらに、これら保存検体の分譲に係る手順書を作成した。

18. 小児がんの臨床研究デザイン・登録・データ管理に関して統合的な開発

国立成育医療センター内にデータセンターを設立し、インフラストラクチャーを整備した。また、データマネージャーとして人員を確保し、オンザジョブトレーニングやデータ管理の実務を経験させ、小児固形腫瘍の臨床試験のデータ管理を行う体制を整備するとともに、個人情報保護のポリシーも作成した。また、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会によって国立成育医療センター内に設置された小児腫瘍中央診断委員会事務局と連携して、中央診断の依頼用紙や依頼手順について、腫瘍の種類にかかわらず共通の方式(案)を作成した。この成果をふまえて病理中央診断や、小児がん登録と連動させて臨床試験登録につなげる有機的な流れを構築していくためには、今後、腫瘍ごとの研究グループとの協力体制の整備が期待される。

19. 施設訪問監査システムの構築

JPLSGに監査委員会を設置、整備したのち、11施設の訪問監査を実施した。初年度として大きな混乱なく実施できたが、監査委員の評価基準の統一、監査結果報告書書式不備の修正など監査方法の一部改善が求められた。監査した施設からは、臨床研究に対する若手医師への教育、啓蒙効果が期待されていた。監査の結果、

臨床試験遂行上の施設側の改善点として、①各種同意書の管理(特に余剰検体保存に関して)、②同意書の同意日時と臨床試験登録日、治療開始日との整合性の確保、③CRF原本の管理、CRFのデータセンター提出、CRF記載とカルテ記載の相違、④中央診断と施設診断の記載混同、⑤不適切なプロトコール変更(投与量、投与日時)などが挙げられた。また臨床試験実施計画改善点として、①同意書の日付の関する規定、②Ph1ALL臨床試験プロトコールなどにおける登録方法、③中央診断と施設診断の取り扱い、などが挙げられた。

D. 考察

小児がんは、稀少かつ多種の疾患からなり、生存率の向上とともに個々の疾患でリスク別治療が行われるため、各臨床試験の対象症例発生数は全国で年間30例以下が多い。そのため、臨床試験には長い年月を要する。平成14年度以来、昨年度までに12の臨床試験を実施し、今年度もそれらを継続した。一部の試験を除いて概ね順調に症例登録が進んでいる。しかし、Ph⁺ALLに対するイマチニブの有用性に関する臨床試験Ph⁺ALL04は、海外からのイマチニブ連用の有用性の報告や予想以上の初期化学療法の奏効により主要評価項目が評価困難なため試験中止となり、試験デザインを決める際の教訓となった。乳児ALLに対する早期造血幹細胞移植の有効性を検証する臨床試験MLL03は、予定通り2009年1月に登録終了し、解析結果が待たれる。今後は、MLL遺伝子再構成陽性例に対して如何により安全な治療法を開発するかが課題である。

NHLについては、登録期間を2年間延長したことで、B-NHL03とALB-NHL03は予定の登録数が達成できる見通しである。LLB-NHL03は極めて稀少なためか登録数が伸びていない。また、B-NHL03 G-CSFは、唯一の無作為割付試験(RCT)であるが、参加施設が限られている上

に同意率が高くないため目標症例数と隔たりが大きい。今後のわが国で小児がんの臨床試験を推進する上で RCT の施行には熟慮を要すると思われる。国際共同研究である ALCL99 は、2つの RCT を完遂して最終解析を終えることができた。これにより小児 NHL の国際共同研究の実効性が証明されたことで、今後も欧米と共同して稀少な小児 NHL の治療開発を進めていくことになると思われる。

AML については、3つの臨床試験が進行中であり、AML-05 はまもなく目標症例に到達する。乳児例の死亡例が目立っており、注意深い監視が必要である。

本研究班の最も大きな目標の一つに小児 ALL 全体の治療研究を全国統一で実施してわが国の標準治療の確立を目指すことがある。T-ALL については、JALSG との共同研究として若年成人までを対象とした治療研究を計画中である。T-ALL および B 前駆細胞性 ALL (BCP-ALL) の治療戦略は、ともに ALL BFM95 を基本骨格にすることで全体の合意が得られており、統一研究は 1~2 年で実施できるものと期待される。

さらに再発 ALL、CML、JMML、HLH、LCH の各稀少疾患に対する臨床研究に取り組んでおり、HLH はすでに国際共同研究 HLH2004 に参加して症例集積が進んでいる。再発 ALL と CML は次年度に研究開始が予定されている。JMML と LCH についても既存の研究会で治療研究が進められてきており、JPLSG を基盤とした全国研究にスムーズに移行できるものと思われる。

これらの臨床研究の質を確保するためには、中央診断システム、データ管理システム、検体保存利用システム等の研究体制の整備が必要である。これまでも JPLSG の研究基盤としてデータセンター、効果安全性評価委員会、検体保存センター、研究審査システム、病理及び分子・細胞遺伝の中央診断システムを整

備してきたが、ALL 研究の開始にあたってマーカー検査および微小残存病変(MRD)の免疫学的・分子生物学的手法による検出系の確立を図る。これと並行して ALL の造血細胞移植法の標準化を行うため施設間較差に繋がる要因分析を開始した。また、小児臨床試験の質を向上させるため施設訪問監査を 11 施設に実施した。これにより、臨床試験の実施上の問題点を明確化して改善に繋げたい。

小児がんの生存率が 80%を超える時代となり、晩期合併症への対応とそれに関する情報は初期治療の開発のためにも不可欠である。がん臨床研究事業藤本班、および、がん研究助成金石田班と連携して引き続き長期フォローアップ体制の確立を目指していきたい。

わが国の小児固形腫瘍診療の多くは、小児造血器腫瘍診療施設の同一スタッフで行われている。また、小児固形腫瘍には小円形細胞腫瘍が多く含まれており、リンパ腫との鑑別が困難な場合も少なくない。それゆえに小児固形腫瘍と造血器腫瘍の臨床研究を推進する上で共通の体制もしくは理念で研究基盤を構築するのが望ましいと考えられる。そこで、小児固形腫瘍の病理中央診断システムを既存の固形腫瘍研究グループと連携して日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が主体となって構築することとし、分子中央診断と合わせて現状把握を開始した。今後、蓄積された症例をデータベース化し、そのアウトカムあるいは生物学的特性の研究に資する基盤を構築し、併せて病理診断業務を標準化することで、小児固形腫瘍の質の高い臨床研究の推進が期待される。

E. 結論

本研究により、小児造血器腫瘍の全国統一の臨床研究の実施が可能となり、ほぼ全ての疾患での標準治療の確立が期待される。また、小児がん全体で臨床研究の基盤整備が進められることで質の高い臨床試験が効率的に実施されるば

かりでなく、医療の質の向上への直接的な貢献が期待される。

F. 健康危険情報

本研究で実施中の臨床試験において、治療関連死亡例が、これまでに MLL03 で 3 例、B-NHL03 で 2 例、ALB-NHL03 で 1 例、AML-05 で 10 例、AML-P05 で 1 例に認められた。いずれも効果安全性評価委員会で審査され、研究継続可能の報告を受けている。特に、AML-05 において 2 歳未満で多発して感染症との関連性が考えられたため、支持療法の補足を全施設に通知し、JPLSG ホームページにも掲載して周知を図った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujita N, Mori T, Mitsui T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):188-92.
2. Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Koh K, Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, Hayashi Y, Horibe K, Ishii E. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. *Leuk Res*. 2008 Oct;32(10):1523-9.
3. Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):897-903. Epub 2009 Jan 12.
4. Watanabe N, Matsumoto K, Yoshimi A, Horibe K, Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Outcome of bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor in children with hematological malignancies using methotrexate alone as prophylaxis for graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2008 Dec;88(5):575-82. Epub 2008 Dec 2.
5. Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; on behalf of the Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan 20. [Epub ahead of print]
6. Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]

7. 堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊
わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態
日本小児科学会雑誌 113:105-111, 2009.

2. 学会発表

1. Marie Cecile Le Deley, Angelo Rosolen, Alfred Reiter, Denise Williams, Keizo Horibe, Grazyna Wrobel, Georg Mann, Jozsef Zsiros, Anne Uyttebroeck, Ildiko Marky, Wolfgang Klapper, and Laurence Brugieres. The Impact of the Association of Vinblastine during Induction Chemotherapy and as Maintenance Treatment in Children and Adolescents with High-Risk Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group. 50th Annual Meeting of American Society of Hematology. San Francisco, Dec 6-9, 2008
2. Takako Miyamura, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Kanji Sugita, Koji Kato, Takashi Sato, Yoshihiro Takahashi, Atsushi Ogawa, Masahiro Hirayama, Akira Kikuchi, Megumi Oda, Daiichiro Hasegawa, Kazutoshi Koike, Yutaka Saikawa, Michiki Hatanaka, Keizo Horibe, and Eiichi Ishii. Nation-Wide Survey of Infant Leukemia in Japan: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 50th Annual Meeting of American Society of Hematology. San Francisco, Dec 6-9, 2008
3. Masahito Tsurusawa, Tetsuya Mori, Akira Kikuchi, Naoto Fujita, Ryoji Kobayashi, Keizo Horibe. Results of BFM/LMB-Based Protocols in Childhood

NHL: A Report from Three Japanese Study Groups 2009. 3.4-6 Singapore Third ST. JUDE-ASIA FORUM in Pediatric Oncology.

4. 谷澤昭彦、遠野千佳子、浜本和子、渡辺輝浩、黒澤秀光、堀田紀子、伊藤正樹、村松秀樹、加藤剛二、井上雅美、鶴澤正仁、堀部敬三、嶋田博之 イマチニブによる初期治療を開始した小児慢性期 CML の後方視的解析: JPLSG 参加施設へのアンケート調査報告 第 50 回日本小児血液学会総会 2008. 11. 14-16 (千葉)
5. 徳山美香、谷澤昭彦、遠野千佳子、渡辺輝浩、浜本和子、黒澤秀光、堀田紀子、伊藤正樹、村松秀樹、前田美穂、鶴澤正仁、堀部敬三、嶋田博之 CML 患者におけるイマチニブ継続内服が身長増加に与える影響の検討—日本小児白血病リンパ腫研究グループ 第 50 回日本小児血液学会総会 2008. 11. 14-16 (千葉)
6. 出口隆生、清河信敬、太田秀明、鶴澤正仁、堀部敬三、駒田美弘 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化のための外部精度管理 第 50 回日本小児血液学会総会 2008. 11. 14-16 (千葉)

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

表1. 臨床試験の進捗状況

臨床試験名	対象疾患	登録期間 (年月)	登録 症例数	予定 症例数	IRB承認 施設数
1. ALCL99(国際)	anaplastic LCL	2002.5~(2006. 5)	87	454	132
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	70	153
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	138
4. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~	239	308	170
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	43	90	106
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	11	48	170
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~	125	124	170
8. AML-P05	小児APL	2006.2~	27	44	136
9. AML-05	小児AML	2006.11~	275	254	155
10. AML-D05	ダウン症AML	2008.1~	25	73	101
11.HLH2004(国際)	HLH	2006.11~	36	50	116
12. FM-05	AML, CML(BMT)	2006.12~	6	34	24

(H21.2.28現在)

Ⅱ. 分担研究報告

小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

研究分担者 渡辺 新 中通総合病院小児科 統括科長

研究要旨 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) とは異なる生物学的・臨床的特徴を有する T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) の治療研究を 4 グループ合同の多施設共同研究とし、T-ALL は小児では比較的高年齢層に多く若年成人における発症も少なくないことから、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG) との共同研究を踏まえて対象年齢を 0 歳から 25 歳に拡大し、現在プロトコールコンセプトがほぼ完成し、本プロトコール作成に入っている。小児および若年成人 T-ALL に対する設共同後期第 II 相臨床試験計画書 T-ALL09 protocol は、BFM 臨床研究を基本骨格とし、本邦独自の研究課題として、新規薬剤である Nelarabine (アラノン G®) を含んだ治療計画の安全性・有用性について調べることを主目的としている。第二の目的は、晩期合併症を伴う可能性がある予防的頭蓋照射の全廃が T-ALL において可能であるかどうかの検証である。第三の目的は SCT の適応の縮小であり、微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し SCT 症例を絞り込むことで、BFM と同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第四に、SCT を行う群 (HR-high 群) において無作為割り付け試験を行い、(1) 本邦で開発された dexamethasone 大量療法 (HD-DEX) を含むブロック治療と、(2) BFM ALL2000 のブロック治療、の評価を行うことを目的とする。一方、BCP-ALL の統一プロトコール作成に関しては、JACLS ALL02 研究の中間解析結果から、BCP-ALL においても BFM 臨床研究を基本骨格とする委員会決議が行われ、ステロイド早期反応性および NCI-SR/HR 分類に基づいたリスク分類に従って、まず IA-IB による寛解導入・初期強化を行った後、寛解導入後療法として PCR-MRD をどのように使用していくかを検討しつつ、現在、プロトコールコンセプトを作成中である。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 ALL (Ph⁺ ALL) については、臨床試験 Ph⁺ ALL04 を実施してきたが、08 年 5 月に登録を終了し、最終的に 44 例が登録された。現在、中間解析結果をもとに、Ph⁺ ALL04 の化学療法にメシル酸イマチニブを併用した Ph⁺ ALL09 を計画中である。

研究協力者 (Ph⁺ ALL 担当)

河崎裕英 関西医科大学 小児科 講師

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における小児急性リンパ性白血病 (ALL) 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を確立することである。

B. 研究方法

本邦で ALL に関する臨床研究を行なってきた 4 グループ (CCLSG, TCCSG, KYCCSG, JACLS) から選出された 12 名の委員およびオブザーバー参加委員により、平成 18 年度から検討してきた T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) のプロトコールコンセプト (ALL-T09) が 4 グループが全て合意した

形でまとめ、現在細部の検討に入っている。本研究は小児および若年成人（25歳以下）の新規発症・未治療のT-ALLに対し、新規薬剤ネララピンを含んだ治療計画の安全性および有用性について調べることを主目的とする。第二の目的は、晩期合併症を伴う可能性がある予防的頭蓋照射の全廃がT-ALLにおいて可能であるかどうかの検証であり、(1)ネララピンを含む全体の治療強化、(2)L-asparaginaseの連続集中投与、(3)髄注療法の延長・強化、を行うことによって、予防的頭蓋照射を全廃してもBFMと同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第三の目的はSCTの適応の縮小である。(1) I_A 後に寛解が得られた群で I_B 終了後のTime Point 2 (TP2):BM3で微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し、 $MRD \geq 10^{-3}$ であった群と、(2) I_A

後に寛解が得られなかった群で I_B で寛解が得られた群、に対してのみSCTを行うことで、BFMと同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第四に、SCTを行う群 (HR-high群)において無作為割り付け試験を行い、(1)本邦で開発されたdexamethasone大量療法 (HD-DEX)を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000のブロック治療、の評価を行うことを目的とする。

また、本年度からB前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL)の治療計画に関する具体的な検討が開始された。JACLS ALL02研究の中間解析結果から、BCP-ALLにおいてもBFM臨床研究を基本骨格とする旨の委員会決議 (平成21年1月18日)が行われ、ステロイド早期反応性およびNCI-SR/HR分類に基づいたリスク分類に従って、まず

I_A - I_B による寛解導入・初期強化を行った後のtime point 2のPCR-MRD測定に関する討議を進めつつ、具体的なプロトコールコンセプトの作成を開始している。

C. 研究結果

1. 小児および若年成人T細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同後期第II相臨床試験計画書：ALL-T09 プロトコールコンセプト

本研究では骨格としたAIEOP-BFM ALL 2000研究と同様に、治療反応性のみに基づいたリスク分類を行なう (図1)。

1) 全ての症例でday1にMTX単剤髄注を行なうとともに $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ のプレドニン経口投与 (静注同量投与も可)を開始し、 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ まで漸増して7日間投与する。day8の末梢血芽球数が $0 \sim 999/\text{mm}^3$ の群を年齢・白血球数によらずPSL-good-response=PGRとし、day8の末梢血芽球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上の群をPSL-poor-response=PPRとする。寛解導入 I_A - I_B 中はPGR/PPRの治療は同一である。

2) 全ての症例でday8より I_A 、day36より I_B +intensive L-asparaginaseを行なう。この間、day15、day33 (Time Point 1 : TP1)および I_B による骨髄抑制からの回復後の第12週前後 (Time Point 2 : TP2)に骨髄穿刺及びMRD検索 (BM/MRD:FCMおよびPCR)を行なう。なお、 I_A のDexaによる感染症・骨髄壊死等の副反応軽減を目的として、10歳以上の症例ではday15～day21の7日間、Dexaを休薬する。TP2のreal-time PCR法によるBM/MRD検索で、 $MRD < 10^{-3}$ であった群において、初期治療