

反応性から PGR 群の確定リスクを標準危険群 (SR 群)、PPR 群の確定リスクを高危険群 (HR-low 群) とする。TP2 の BM/MRD 検索で、MRD  $\geq 10^{-3}$  であった群は初期反応性に関わらず確定リスクを超高危険群 (HR-high) とする。day33 で完全寛解が得られなかった群にも引き続き  $I_B$  を行ない、後の TP2 で完全寛解が得られた群は TP2 の BM/MRD に関わらず確定リスクを超高危険群 (HR-high) とする。

### 3) 標準危険群 (SR : 全体図 2)

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数に関わらず標準危険群 (SR) とする。

- (1) day8 : PGR
- (2) day33 BM:CR (M1)
- (3) TP2 BM/MRD (PCR)  $< 10^{-3}$

SR 群は  $I_B$  に引き続き、protocol M + intensive L-aspl による強化療法を行ない、続いて protocol II + intensive L-aspl による再寛解導入療法後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6MP/MTX による維持療法を行ない治療終了とする。頭蓋照射および同種 SCT は施行せず、また、SR 群ではネララピンは使用しない。

### 4) 高危険群 (HR-low : 全体図 2)

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数に関わらず高危険群 (HR-low) とする。

- (1) day8 : PPR
- (2) day33 BM:CR (M1)
- (3) TP2 BM/MRD (PCR)  $< 10^{-3}$

HR-low 群は  $I_B$  に引き続き、ネララピン投与後、HR-3'、HR-2'、HR-1' による強化療法を 2 クール行ない、続いて protocol

II + intensive L-aspl による再寛解導入療法後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6MP/MTX による維持療法を行ない治療終了とする。頭蓋照射および同種 SCT は施行しない。

### 5) 超高危険群 (HR-high : 全体図 2)

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数および PGR/PPR に関わらず超高危険群 (HR-high) とする。

- (1) day33 BM:CR (M1)
- (2) TP2 BM/MRD (PCR)  $\geq 10^{-3}$

また下記の条件を満たした群、すなわち  $I_A$  で寛解が得られず、 $I_B$  後に初めて初回完全寛解が得られた群は、年齢・白血球数・PGR/PPR および TP2:BM/MRD に関わらず超高危険群 (HR-high) とする。

- (1) day33 BM:non-CR (M2 or M3)
- (2) TP2 BM:CR (M1)

HR-high 群は  $I_B$  に引き続き、ランダム化くじ引き試験により、ネララピン投与後、HR-3'、HR-2'、HR-1' のブロック療法による強化療法を行なう群と、同じくネララピン投与後、大量 Dexamethasone を含む consolidation C、consolidation A、consolidation B を行なう群に振り分けられ、この強化療法 1 クール終了後、2 クール目が終了するまでに許容されるドナーからの同種 SCT を行ない、治療終了とする。この群においても頭蓋照射は施行しない。

## 2. B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) の治療計画

BCP-ALL の JPLSG protocol 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において、初期反応良好群 (PGR) を NCI-SR/HR 分類に基づいたリスク分類に従って 2 群に分け、初期反応不良群 (PPR) を高危険群とした。IA-IB による寛解導入・初期強化を行った後の time point 2 の PCR-MRD の測定に関して、観察研究・治療介入の議論を行いつつ、現在、具体的なプロトコルコンセプトの作成を開始している。

### 3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) の治療研究

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<sup>+</sup> ALL) については、臨床試験 Ph<sup>+</sup> ALL04 を実施してきたが、08 年 5 月に登録を終了した。予定されていた登録期間が 2008 年 2 月末で終了したこと、イマチニブ単独投与相の前に bcr/abl が消失しているものが想定以上に多く primary endpoint の評価ができないことがその主な理由である。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<sup>+</sup> ALL04 の化学療法にメシル酸イマチニブを併用した Ph<sup>+</sup> ALL09 を計画中である。

### D. 考察

ALL-T09 protocol は PGR 群における Dexamethasone による寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化により CRT 全廃を PGR 群における研究課題としたこと、および、PPR 群においてはさらに Nelarabine という T-ALL に特異的に作用

するプリン代謝拮抗剤を加えることと、もう一つの強い予後因子である Point 2 : MRD  $\geq 10^{-3}$  群を別扱いとすることで PPR 群における CRT /SCT 全廃を研究課題とした。本邦の 4 グループが初めて取り組む共通の ALL protocol にふさわしい、重要な研究課題が盛り込まれた臨床研究であると考えられる。

BCP-ALL protocol において BFM 骨格と NCI 分類・早期ステロイド反応性による初期リスク分類の骨格が決定し、PCR-MRD の導入を含めて早急にプロトコルコンセプト作りが進んでいる。

### E. 結論

T-ALL に関して、BFM レジメンを骨格とし、CRT 全廃/SCT 対象症例の絞り込みを含み、L-asparaginase の増量と、Nelarabine 新規導入を含む ALL-T09 プロトコルコンセプトがほぼ完成した。BCP-ALL に関して BFM レジメンを骨格とし、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、寛解導入後療法において PCR-MRD をどのように使用していくかを検討しつつ、プロトコルコンセプトを作成していく。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 渡辺 新、掛江直子、坂本なほ子、加藤俊一 (2008) 同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ年齢群別 “ドナーズキット” の作成 BLOOD TOPICS 3

(9-14)

- 2) 渡辺 新 (2008) B前駆細胞型急性リンパ性白血病の治療 日本小児血液学会雑誌 22 (259-266)

## 2. 学会発表等

1) Toshinori Hori, Kazutaka Yamaji, Shouhei Yokota, Tomoko Okamoto, Arata Watanabe, Atsushi Kikuta, Keiko Asami, Susumu Iizuka, Yasuo Horikoshi, Nobuyuki Hyakuna, Takashi Taga, Keiko Nomura, Asayuki Iwai, Tsutomu Watanabe, Takuya Yanase, Yutaka Saikawa, Akira Kamitamari, Takeji Matsusita, Yasuto Shimomura and Masahito Tsurusawa □ Augmented Therapy Based on PCR-MRD Levels of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia : A Report from the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group ALL 2000 MRD Pilot Study, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 117. American Society of Hematology, Fiftieth annual meeting December 6-9, San Francisco, USA, 2008.

2) 渡辺 新, 掛江直子, 坂本なほ子, 加藤俊一: 同胞小児ドナーに関する学会倫理指針の遵守状況、及び同胞小児ドナー選出のための「ドナーズキット」完成版配布 第50回日本小児血液学会 委員会セッション 2008年11月, 千葉市

## 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

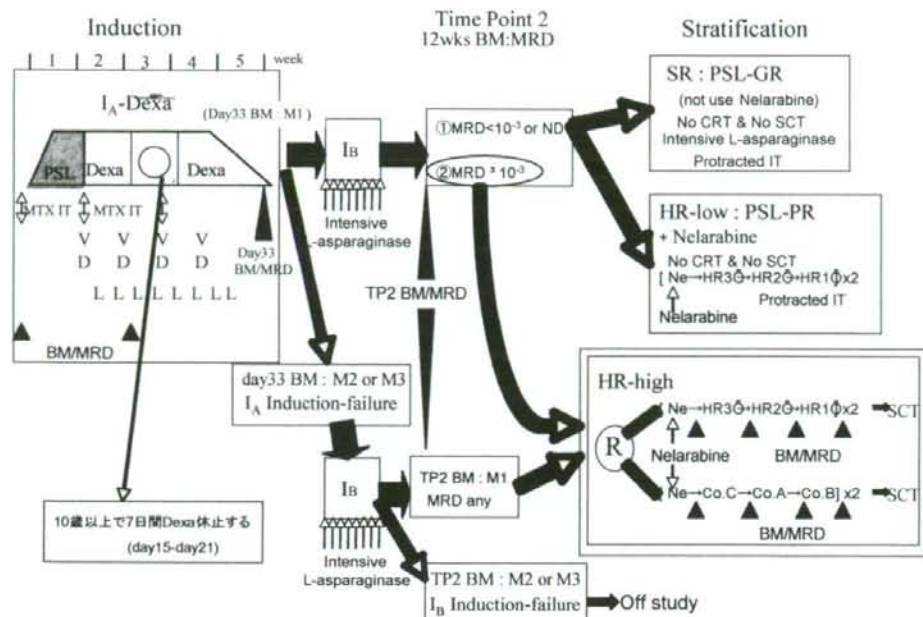


図1 JPLSG ALL-T09 Protocol (全体図 1)

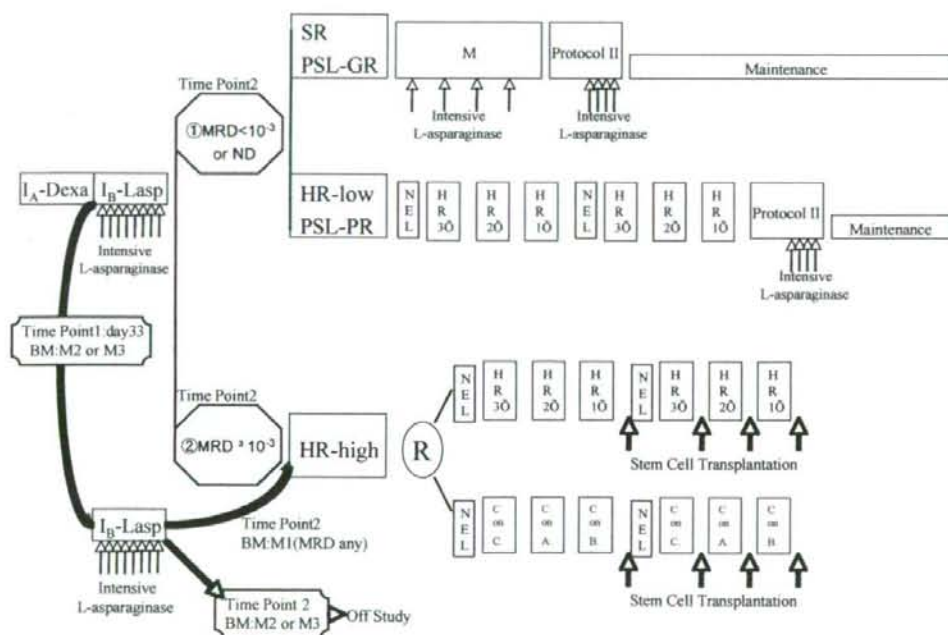


図2 JPLSG ALL-T09 Protocol (全体図 2)



乳児白血病の標準治療確立のための研究

研究分担者 康勝好 東京大学医学部附属病院 小児科 助教

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 研究を開始した。2008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2009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ヶ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。現在次期プロトコール MLL09 を作成中であり、既に JPLSG プロトコールレビューワーキンググループの承認を得た。今後、小児血液学会の臨床研究審査委員会の承認を得て、症例登録を開始する予定である。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。

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

これまでの研究結果を基に、乳児 ALL のうち予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性例に対して短期の強力な化学療法と寛解4ヶ月以内の早期造血幹細胞移植を実施する。研究の主たる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秘訣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。すべ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 遺伝子再構成陽性乳児 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、プライバシーの保護など人権にも配慮する。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 研究登録は2008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2009年1月末で予定通り症例登録を終了した。症例の登録やデータ報告も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。

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。予後因子としては、月齢 6 ヶ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。

MLL03 研究の登録終了に伴い、現在次期臨床研究 MLL09 を作成中であり、既にプロトコールコンセプトについて JPLSG プロトコールレビューワーキンググループの承認を得た。今後、日本小児血液学会の臨床研究審査委員会の承認を得て、症例登録を開始する予定である。MLL09 研究では、(1) 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して従来の良好な治療成績を検証する、(2) 化学療法の regimen として現在までのところ最も良好な成績を達成している米国 COG グループの regimen を採用し、その有用性を検証する、(3) 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。

#### D. 考察

MLL03 治療研究は開始後 5 年で目標症例数に達し、予定通り症例登録を終了した。この間、倫理委員会での承認施設も着実に増加し、データセンターを通じたプロトコール治療の品質管理も順調に行うことができるなど、質の高い臨床研究を実施することができた。治療成績も中間解析の段階ではあるが期待通りの改善が達成され、MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対しては寛解後早期の造血幹細胞移植を行うことにより、予後が改善すると考えられる。ただし、月齢 6 ヶ月未満や中枢神経浸潤陽性例の予後の改善は十分でなく、化学療法の更なる改善が必要とされている。一方、予後良好群では晩期障害を回避するために移植を行わない治療開発も求められている。これらの課題に答えるべく、現在次期臨床研究 MLL09 を準備中である。

#### E. 結論

MLL03 治療研究は、MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL の予後を改善させると考えられる。今後は移植を含まない治療開発が必要である。

#### 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

1) Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, Ishii E.

Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan infant leukemia study group.

Pediatr Blood Cancer. 2009 Feb 19.

2) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, Kikuchi A, Takahashi H, Ikuta K, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M; Tokyo Children's Cancer Study Group.

Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15.

Haematologica. 2008 Aug;93(8):1155-60. Epub 2008 Jun 2.

3) 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. Epub 2008 Apr 29.

##### 2. 著書

1) 康勝好 I, 症候からみた診断の進め方 15. 貧血 目でみる小児救急. 五十嵐隆編.pp34-35, 文光堂,東京,2009

2) 康勝好 III, 疾患のメカニズムと治療 17. 顆



粒球減少症 目でみる小児救急. 五十嵐隆編, pp102-103, 文光堂, 東京, 2009

- 3) 康勝好 5章 特殊な状況下での予防接種  
血液腫瘍患児の予防接種. 小児科臨床ピクシス  
4. 予防接種. 渡辺博編. Pp52-54, 中山書店, 東京, 2008

### 3. 学会発表

- 1) K. Koh, A. Manabe, A. Ohara, K. Ikuta, M. Kumagai, R. Hanada, Y. Hayashi, T. Saito, M. Tsuchida. Tokyo Children's Cancer Study Group (Japan). Results of TCCSG L99-15.

19<sup>th</sup> Annual Meeting of the International BFM Study Group. Glasgow, April 5-6, 2008

- 2) Daisuke Hasegawa, Atsushi Manabe, Akira Ohara, Katsuyoshi Koh, Chitose Ogawa, Ryoji Hanada, Masahiro Tsuchida. Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG), Benefit and feasibility of initial lumbar puncture and intrathecal chemotherapy on day 8 of remission induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL); the results from the Tokyo Children's Cancer Study Group L99-15 protocol.

British Society for Haematology 48th Annual Scientific Meeting incorporating the 6<sup>th</sup> Bi-Annual I-BFM Leukaemia Symposium. Glasgow, April 7-9, 2008 Br J Haematol 41 Suppl 1 pp94, 2008

- 3) 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).

50<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of

Hematology, San Francisco, December 6-9, 2008. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 896.

- 4) Chitose Ogawa, Akira Ohara, Atsushi Manabe, Akira Kikuchi, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Junya Fujimura, Hiroyasu Inoue, Syosuke Sunami, Eizaburo Ishii, Masaaki Shiohara, Tetsuya Mori, Hiroyuki Takahashi, Yasuhide Hayashi, Ryoji Hanada, and Masahiro Tsuchida  
Successful Reduction of Cranial Irradiation in Children with B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL) through Four Consecutive ALL Studies: Long-Term Follow-up of ALL in Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) L89-12, 92-13, 95-14 and 99-15 Studies.

50<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, December 6-9, 2008. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 913.

- 5) Daisuke Hasegawa, Atsushi Manabe, Akira Ohara, Katsuyoshi Koh, Chitose Ogawa, Ryoji Hanada, and Masahiro Tsuchida  
Significance of Initial Lumbar Puncture on Day8 of Remission Induction Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The Results from the Tokyo Children's Cancer Study Group L99-15 Protocol.

50<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, December 6-9, 2008. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 914.

- 6) 康勝好 シンポジウム 妊婦・胎児・新生児のがん 新生児のがん 白血病と神経芽腫を中心に 第18回日本産婦人科・新生児血液学会 2008年6月28-29日(福岡)

日本産婦人科・新生児血液学会誌18巻1号 PageS-35-S-36(2008.06)

- 7) 康勝好, 小原明, 磯山恵一, 梶原道子, 小

- 池和俊, 金澤崇, 嶋田博之, 田中竜平, 熊谷昌明, 木下明俊, 杉田完爾, 杉田憲一, 真部淳, 林泰秀, 前田美穂, 花田良二, 土田昌宏 ALL標準危険群に対するTCCSG治療戦略の変遷 TCCSG ALL L-89-12,92-13,95-14,99-15研究 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page189(2008.11)
- 8) 小川敦, 本村あい, 大木健太郎, 康勝好, 滝田順子, 井田孔明. EWS-FEVキメラ遺伝子を認めた治療抵抗性Ewing肉腫の1例. 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page400(2008.11)
- 9) 塩澤亮輔, 本村あい, 大木健太郎, 康勝好, 滝田順子, 井田孔明 特異な表面形質を有する急性骨髄性白血病(M5a)を発症したDown症候群の16歳男児例. 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page303(2008.11)
- 10) 本村あい, 滝田順子, 康勝好, 井田孔明, 五十嵐隆 治療経過中にimatinib耐性遺伝子変異を認めたPh1陽性ALLの6歳男児例 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page275(2008.11)
- 11) 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 真田昌, 康勝好, 井田孔明, 本村あい, 菊地陽, 滝智彦, 五十嵐隆, 小川誠司, MLL遺伝子再構成陽性白血病における網羅的ゲノム解析 林泰秀第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page221(2008.11)
- 12) 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 真田昌, 大木健太郎, 本村あい, 康勝好, 井田孔明, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司 高密度SNPアレイを用いた横紋筋肉腫におけるMolecular allelo-karyotyping 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page220(2008.11)
- 13) 小嶋靖子, 太田節雄, 牧本敦, 小原明, 福島啓太郎, 福島敬, 犬飼岳史, 秋山政晴, 子川和宏, 矢部普正, 康勝好, 清河信敬, 真部淳, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 東京小児がん研究グループALL委員会・支持療法委員会 小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法・早期強化療法の安全性に関する検討 TCCSG L04-16研究. 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page194(2008.11)
- 14) 宮村能子, 石井栄一, 加藤剛二, 佐藤貴, 富澤大輔, 高橋良博, 平山雅浩, 小川淳, 杉田完爾, 若園吉裕, 小田慈, 畠中道己, 犀川太, 堀部敬三, 康勝好, JPLSG乳児白血病委員会 乳児期発症の白血病について 後方視的全国調査 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page192(2008.11)
- 15) 小川千登世, 小原明, 真部淳, 菊地陽, 康勝好, 富澤大輔, 藤村純也, 井上裕裕, 角南勝介, 石井栄三郎, 塩原正明, 森鉄也, 高橋裕之, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏 B precursor-ALLに対する中枢神経白血病予防治療の変遷と成績 TCCSG ALL L89-12, 92-13,95-14,99-15研究 第50回日本小児血液学会/第24回小児がん学会. 2008年11月14-16日(千葉) 小児がん45巻プログラム・総会号 Page190(2008.11)
- 16) 恩田恵子, 清河信敬, 藤本純一郎, 齋藤正博, 大喜多肇, 梶原道子, 福島敬, 犬飼岳史, 牧本敦, 真部淳, 康勝好, 中川温子, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 東京小児がん研究グループ(TCCSG) 急性リンパ性白血病(ALL)マーカー中央診断におけるT-ALLのマーカー解析



第50回日本小児血液学会／第24回小児がん学会。2008年11月14-16日(千葉)小児がん45巻プログラム・総会号 Page190(2008.11)

17) 犬飼岳史, 滝智彦, 小野厚, 西村真一郎, 渡辺輝浩, 小川淳, 塩崎順子, 康勝好, 黒澤秀光, 稲葉俊哉, 廣瀬衣子, 黒田格, 合井久美子, 加賀美恵子, 杉田完爾

高カルシウム(Ca)血症を合併した急性リンパ性白血病(ALL)における17;19転座のスクリーニング  
第50回日本小児血液学会／第24回小児がん学会。2008年11月14-16日(千葉)小児がん45巻プログラム・総会号 Page189(2008.11)

18) 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 大平美紀, 真田昌, 菊地陽, 本村あい, 康勝好, 井田孔明, 五十嵐隆, 中川原章, 林泰秀, 小川誠司  
高密度SNPアレイを用いた神経芽腫における網羅的ゲノム解析

第50回日本小児血液学会／第24回小児がん学会。2008年11月14-16日(千葉)小児がん45巻プログラム・総会号Page184(2008.11)

19) 清河信敬, 加藤元博, 藤本純一郎, 宮川世志幸, 恩田恵子, 大喜多肇, 齋藤正博, 牧本敦, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司  
高密度SNPマイクロアレイを用いた本邦の小児急性リンパ芽球性白血病のmolecular karyotyping 第70回日本血液学会総会 2008年10月10-12日(京都)

臨床血液49巻9号Page1203(2008.09)

20) 小原明, 真部淳, 牧本敦, 康勝好, 小川千登世, 磯山恵一, 杉田憲一, 杉田完爾, 野口靖, 太田節雄, 前田美穂, 矢部普正, 金子隆, 熊谷昌明, 梶原道子, 高橋浩之, 菊地陽, 嶋田博之, 外松学, 福島敬, 齋藤正博, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏  
小児ALLに対する化学療法早期の有効性と安全性の検討 TCCSG ALL L04-16研究  
第70回日本血液学会総会 2008年10月10-12日(京都)臨床血液49巻9号Page921(2008.09)

21) 長谷川大輔, 真部淳, 小原明, 富澤大輔, 康勝好, 小川千登世, 花田良二, 土田昌宏

小児急性リンパ性白血病におけるDay8ITの意義  
東京小児がん研究グループ(TCCSG)L99-15研究より 第70回日本血液学会総会 2008年10月10-12日(京都)臨床血液49巻9号  
Page921(2008.09)

22) 田内久道, 富澤大輔, 江口真理子, 石前峰齊, 康勝好, 平山雅浩, 宮村能子, 絹川直子, 林泰秀, 堀部敬三, 石井榮一  
11q23転座以外の付加的染色体異常を認めたMLL再構成乳児急性リンパ性白血病の臨床的特徴及び予後 第70回日本血液学会総会 2008年10月10-12日(京都)臨床血液49巻9号  
Page899(2008.09)

23) 井田孔明, 古屋彩夏, 康勝好, 滝田順子, 小太刀康夫, 狩野博嗣, 高見澤勝, 五十嵐隆  
特発性血小板減少性紫斑病の2例 重症例に対する急性期の治療について 第111回日本小児科学会学術集会 2008年4月25-27日(東京)  
日本小児科学会雑誌112巻2号  
Page386(2008.02)

24) 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 康勝好, 井田孔明, 菊地陽, 滝智彦, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆  
マイクロアレイを用いた乳児白血病の網羅的ゲノム・エピゲノム解析 第111回日本小児科学会学術集会 2008年4月25-27日(東京)  
日本小児科学会雑誌112巻2号  
Page234(2008.02)

#### 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

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

研究分担者 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-08 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 プロトコールを推奨治療として提示する。本臨床研究 R-08 は 2007 年 7 月のプロトコールレビューワーキングでのプロトコールコンセプトの承認、2008 年 5 月 23 日フルプロトコール承認を経て、2008 年 8 月小児血液学会研究審査委員会へ提出した。2009 年 2 月現在、審議中である。承認が得られ次第、開始予定である。また、並行して、T-ALL に対してはネララピンを組み込んだ多剤併用治療の検討に入った。その他の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 2008 年 4 月選出

浅野 健 日本医科大学小児科 准教授

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 福島県立医科大学附属病院臨床

腫瘍センター小児腫瘍部門  
病院教授、小児腫瘍部門長

鬼頭 敏幸 愛知医科大学小児科学 講師

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 助教

永利 義久 国立病院機構九州がんセンター  
小児科 医長

山中純子 国立国際医療センター小児科

山本将平 昭和大学藤が丘病院小児科

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

2006 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。



さらに、③群のうち、T-ALL に対してはネララビンを組み込んだ多剤併用治療の検討を行う。その他の高危険群に対しては新薬導入の検討を行う。

### C. 研究結果

1. Non-T-ALL のうち、中間危険群 S2 に対する臨床試験 R-08 - II 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。

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 R-08 - I の中で予後を追跡する。

3. 高危険群 S3/4 に対しても、R-08 - I 中で治療内容を含めた前方視的観察を行う。

さらに、この群のうち、T-ALL に対してはネララビンを組み込んだ多剤併用治療の検討を行い、薬理的相互作用を踏まえた治療計画案の作成を行った。その他の高危険群に対しては新薬導入の検討を行った。

4. 臨床試験 R-08 - II 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 R-08 - I を合わせて一つの臨床研究 R-08 としてを行い、全体像の把握を行う。

5. 昨年に引き続き、第 8 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-08 の完成である。

R-08 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。米国 TACL、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である。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。2009 年 1 月のポツダムでの第 8 回 Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG ではヨーロッパ各国に加え、米国 COG の参加もあり、T-ALL の再発例および、その他の高危険群再発例に対し、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-08 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-08 のプロトコルは 2008 年 5 月にプロトコルレビューワーキングでの審議を経て、2009 年 3 月に小児血液学会研究審査委員会にて承認されまもなく開始予定である。

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. Yabe M, Sako M, Yabe H, Ogawa C, et.al.; Japanese Childhood MDS Study Group. A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Transplant*. 2008 ;12: 862-7.
2. 小川千登世. 再発急性リンパ性白血病治療戦略と最近の話題. *日小血会誌* 2008; 22: 275-285.

### 2. 学会発表

1. Ogawa C, Kikuta A, Nagatoshi Y et.al. Relapsed childhood ALL in Japan, Up-to-date. The resistant Disease Committee of JPLSG: Japanese Pediatric Leukemia /Lymphoma Study Group. 19th Annual Meeting of the I-BFM-SG April 5-6, 2008 (Glasgow, UK)
2. Ogawa C, Watanabe S, Miyake K et.al. *Ex vivo* production of ammonia predicts biologic activity of L-asparaginase in children with ALL. British society for

Haematology 49<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, April 7-9, 2008 (Glasgow, UK)

3. Ogawa C, Ohara A, Manabe A et.al. Successful Reduction of Cranial Irradiation in Children with B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia through Four Consecutive ALL Studies: Long-Term Follow-up of ALL in Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) L89-12, 92-13, 95-14 and 99-15 Studies. :American Society of Hematology, 2008 Annual meeting. December 6 - 9, 2008 (San Francisco, USA)
4. Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Ogawa C et.al. Significance of initial lumbar puncture on day8 of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia; The results from the Tokyo Children's Cancer Study Group L99-15 protocol. :American Society of Hematology, 2008 Annual meeting. December 6 - 9, 2008. (San Francisco, USA)
5. Kamiya T, Ogawa C, Hasegawa D, et.al. Incorporation of Nelarabine into the BFM HR3' block for T cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) in Children: A Single Institutional Experience. St. Jude Asia-Forum on children's acute lymphoblastic leukemia. March 5-6, 2009 (Singapore)
6. 小川千登世、小原明、真部淳他. B precursor-ALL に対する中枢神経白血病予防の変遷と成績: TCCSG L89-12, 02-13, 95-14, 99-15 研究. 第 50 回日本小児血液学会・第 24 回日本小児がん学会合同総会. 2008 年 11 月、幕張

## 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

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

小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 森 鉄也 国立成育医療センター血液腫瘍科 医長

【研究趣旨】 JPLSG リンパ腫委員会により登録継続中の臨床試験（B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、LLB-NHL03、ALCL99）は、研究登録開始から5-7回の効果安全性評価委員会による定期モニタリングを通過し、安全に研究を進行している。一方、臨床試験への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。

2008年2月に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。2008年12月に小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験プロトコールコンセプトを完成した。EICNHLによる進行期成熟B細胞リンパ腫に対する国際共同臨床試験（EICNHL-COG RITUX phase III、EICNHL PMLBL2009）への参加を検討している。

2006年に開始した治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫に関する調査・集計により本年度は2編の論文発表を行った。稀な非ホジキンリンパ腫に関する調査を開始した。

研究協力者氏名

鶴澤正仁 愛知医科大学  
小児科 教授  
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  
固形腫瘍科 医長

（JPLSG）リンパ腫委員会、European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) による以下の臨床試験を継続する。

1)-1. 小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験：B-NHL03

1)-2. 進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の一次的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

1)-3. 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2相臨床試験：LLB-NHL03

1)-4. 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2相臨床試験：ALB-NHL03

1)-5. ALCL99：小児未分化大細胞リンパ腫に対する多施設共同無作為化群間比較第3相臨床試験

(2) JPLSG リンパ腫委員会による以下の臨床研究を開始する。

2)-1. 小児非ホジキンリンパ腫における

A. 研究目的

- (1) 日本における小児悪性リンパ腫に対する標準治療の確立
- (2) 小児悪性リンパ腫に対する診断、あるいは治療の開発
- (3) 国内の小児悪性リンパ腫診療施設への根拠に基づいた医療（EBM）の普及

B. 研究方法

- (1) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ



FDG-PET/CT 検査の有用性に関する研究

(3) JPLSG リンパ腫委員会、EICNHL による以下の臨床試験を計画、参加を検討する。

3)-1. 小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験

3)-2. Randomised Intergroup Trial of First Line Treatment for Patients with advanced stage childhood B-cell NHL or L3ALL with a BFM or LMB Chemotherapy Regimen with or without the anti-CD20 Antibody Rituximab (EICNHL-COG RITUX phase 111)

3)-3. Non Interventional study for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) in children and adolescents (EICNHL PMLBL2009)

(4) 2006 年に開始した JPLSG リンパ腫委員会による治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫調査結果を論文発表する。

(5) JPLSG リンパ腫委員会による稀な非ホジキンリンパ腫 (主要病型以外で、登録、治療が整備されていない非ホジキンリンパ腫) 調査を行う。

(6) JPLSG リンパ腫委員会による臨床試験により収集された研究利用可能な腫瘍検体を用いた生物学的研究 (biology research) 計画を立案し実行する。

## C. 研究結果

(1) 登録を継続している臨床試験

1)-1. B-NHL03 研究

2008 年 7 月 31 日時点の累積登録症例数は 198 例。本研究の登録期間は研究開始時に 2008 年 10 月 31 日までと設定したが、グループ 1,4 において必要登録数を達成していないことから、2010 年 10 月 31 日まで延長することを効果安全性評価委員会に申請し承認された (プロトコル改訂)。2008 年 10 月に第 7 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

1)-2. B-NHL03 G-CSF 研究

2008 年 7 月 31 日時点の累積登録症例数は 37 例。B-NHL-3 研究と同様に、本研究の登録

期間を 2010 年 10 月 31 日まで延長することを効果安全性評価委員会に申請し承認された (プロトコル改訂)。2008 年 10 月に第 6 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

1)-3. ALB-NHL03 研究

2008 年 7 月 31 日時点の累積登録症例数は 100 例。本研究の登録期間は研究開始時に 2008 年 10 月 31 日までと設定したが、必要登録数を達成していないことから、2010 年 10 月 31 日まで延長することを効果安全性評価委員会に申請し承認された (プロトコル改訂)。2008 年 10 月に第 7 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

1)-4. LLB-NHL03 研究

2008 年 7 月 31 日時点の累積登録症例数は 7 例。2008 年 10 月に第 5 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

1)-5. ALCL99 研究

2006 年 6 月に解析に必要な登録数に達し達したため割り付け試験は終了し、reference arm による治療登録を継続している。メソトレキセート投与量・投与時間、髄注の有無に関連する割り付け試験 (R1) の結果が J Clin Oncol に掲載された (J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):897-903)。

診断時の微小骨髄病変の検出を目的とした NPM-ALK PCR 解析を名古屋医療センターに整備した。診断時の微小骨髄病変は、ALCL99 研究に関連しドイツ、イタリアグループなどが予後に関連する因子と指摘している。

(2) 新たな臨床試験の開始

2)-1. B-NHL03/ALB-NHL03 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が JPLSG 運営委員会承認され、2008 年 2 月から登録を開始した。

(3) 新たな臨床試験の計画

3)-1. 小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験プロトコル (研究代表者: 熊谷昌明) コンセプトを完成し、JPLSG プロ



トコールレビューワーキンググループに提出した。プロトコルの完成、臨床試験開始を目指す。

3)-2. EICNHL (2008年6月 Lugano, 2009年1月 Budapest で会議)により提案された国際共同臨床試験 EICNHL-COG RITUX phase III への参加について JPLSG リンパ腫委員会で議論を開始した。

3)-3. EICNHL (2008年6月 Lugano, 2009年1月 Budapest で会議)により提案された国際共同臨床試験 EICNHL PMLBL2009 への参加について JPLSG リンパ腫委員会で議論を開始した。

(4) 治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫調査  
既に論文発表された、未分化大細胞リンパ腫に続き、成熟B細胞リンパ腫 (Pediatr Blood Cancer. 2008 Aug;51(2):188-92)、リンパ芽球性リンパ腫 (Pediatr Blood Cancer. 2009 Jan 20/Epub) に関する調査結果が Pediatr Blood Cancer に掲載された。

(5) 稀な非ホジキンリンパ腫調査

JPLSG リンパ腫委員会による稀な非ホジキンリンパ腫 (主要病型以外で、登録、治療が整備されていない非ホジキンリンパ腫) 調査 (研究代表者: 小林良二) を開始した。研究代表者施設における研究計画の倫理審査承認を得て (2009年2月)、既に集計が行われている CCLSG, JACLS, KYCCSG, TCCSG リンパ腫登録をもとに後方視的調査を行う。

(6) Biology research の推進

JPLSG リンパ腫委員会による臨床試験により収集された研究利用可能な腫瘍検体を用いた生物学的研究 (biology research) 計画を推進するために、JPLSG リンパ腫委員会に biology research ワーキンググループを設置した。

D. 考察

JPLSG リンパ腫委員会により、頻度の高い小児非ホジキンリンパ腫に対する疾患登録 (中央診断を含む)、臨床試験が整備された。登録継続中の臨床試験は既に5-7回の効果安全性評価委員会による定期モニタリングを通

過し、安全に研究を進行していると考えられる。一方、臨床試験への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。登録期間に目標登録数を達成しなかった主な原因は、試験開始当初の施設 (倫理) 審査承認手続きに時間を要し、実質的な試験開始時期が遅れたことによると考えられる。また、JPLSG リンパ腫委員会による臨床試験開始後に欧米の研究グループから新たに報告された臨床研究成果などにより、治療選択に幅が生じている可能性も推測される。

小児非ホジキンリンパ腫診療における FDG-PET による評価の位置づけは未だ未確立であり、2008年2月に登録を開始した「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」の成果が期待される。

小児未分化大細胞リンパ腫に対する最大規模の国際共同臨床研究となった ALCL99 に続き、EICNHL-COG RITUX phase III、EICNHL PMLBL2009 など新たな国際共同研究の提案が続いている。稀少な頻度であり、既に一定の治療成績を達成している小児リンパ腫領域において、国際共同臨床試験への協力、推進は今後の重要な課題と考えられる。

極めて稀少な頻度から、治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫、稀な非ホジキンリンパ腫に関する情報は未整理であった。2006年に開始した治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫に関する調査・集計により、これまでに3編の論文発表を行った。2008年に開始した稀な非ホジキンリンパ腫に関する調査でも有用な情報が整理されることが期待される。

E. 結論

JPLSG リンパ腫委員会により登録継続中の臨床試験 (B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、LLB-NHL03、ALCL99) は、研究登録開始から5-7回の効果安全性評価委員会による定期モニタリングを通過し、安全に研究を進行している。一方、臨床試験への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。

2008 年 2 月に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。2008 年 12 月に小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験プロトコールコンセプトを完成した。EICNHL による進行期成熟 B 細胞リンパ腫に対する国際共同臨床試験 (EICNHL-COG RITUX phase III、EICNHL PMLBL2009) への参加を検討している。

2006 年に開始した治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫に関する調査・集計により本年度は 2 編の論文発表を行った。稀な非ホジキンリンパ腫に関する調査を開始した。

## F. 健康危険情報

なし

## 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; 51: 188-92.

2) Kikuchi A, Mori T, Fujimoto J, Kumagai M, Sunami S, Okimoto Y, Tsuchida M. Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with the Tokyo Children's Cancer Study Group NHL B9604 protocol. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49: 757-62.

3) Shimasaki N, Mori T, Torii C, Sato R, Shimada H, Tanigawara Y, Kosaki K, Takahashi T. Influence of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute

lymphoblastic leukemia or lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30: 347-52.

4) 森 鉄也:MD アンダーソン癌センターに学ぶ癌診療「小児がん」森 鉄也監訳、シュプリンガー・ジャパン、2008

## 2. 学会発表

1) Williams D, Mori T, Reiter T, Le Deley MC, Brugieres L, on behalf of EICNHL. Central nervous system disease (CNS) in anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in children, EICNHL experience. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, June 4-8, 2008, Lugano, Switzerland.

2) 野中裕子, 木澤洋恵, 二宮佑美, 吉村稔, 山下敦, 塩田曜子, 森鉄也, 中川温子:小児ランゲルハンス細胞組織球症の骨髄評価. *臨床病理* 56 巻補冊 Page182, 2008

3) 森鉄也, 熊谷昌明, 中川温子, 黒田達夫, 森川信行, 大喜多肇, 清河信敬, 清谷知賀子, 塩田曜子, 正木英一, 藤本純一郎:守る会助成課題 国立成育医療センターにおける公開小児がん系統講義の試み. *小児がん* 45 巻プログラム・総会号 Page426, 2008

4) 船木聡美, 清谷知賀子, 森鉄也, 熊谷昌明:小児がん病棟に常勤する臨床心理士の役割. *小児がん* 45 巻プログラム・総会号 Page387, 2008

5) 細谷要介, 塩田曜子, 清谷知賀子, 宇野光昭, 満生紀子, 亀井宏一, 熊谷昌明, 森鉄也:小児リンパ系腫瘍に合併する腫瘍崩壊症候群の解析 国立成育医療センターにおける経験. *小児がん* 45 巻プログラム・総会号 Page377, 2008

6) 満生紀子, 宇野光昭, 細谷要介, 塩田曜子, 清谷知賀子, 森鉄也, 熊谷昌明:国立成育医療センターで経験した眼窩腫瘍 5 例の検討. *小児がん* 45 巻プログラム・総会号 Page373, 2008

7) 武藤充, 黒田達夫, 本名敏郎, 森川信行, 田中秀明, 高安肇, 藤野明浩, 種村比呂子, 熊谷昌明, 森鉄也, 正木英一, 中川温子: Image Defined Risk Factor 陽性の中間リスク群と考えられる神経芽細胞腫症例の治療経験. *小児がん* 45 巻プログラム・総会号 Page340, 2008

8) 宇野光昭, 清谷知賀子, 塩田曜子, 細谷要介, 満生紀子, 宮崎治, 熊谷昌明, 森鉄

也：小児リンパ系腫瘍に対する治療経過中の中枢神経画像検査と所見 国立成育医療センターの経験，小児がん 45 巻プログラム・総会号 Page335, 2008

9) 清谷知賀子，塩田曜子，満生紀子，宇野光昭，細谷要介，阪井裕一，久保田雅也，堀川玲子，師田信人，森鉄也，熊谷昌明：頭蓋内胚細胞腫瘍 13 例の検討，小児がん 45 巻プログラム・総会号 Page292, 2008

10) 森鉄也，熊谷昌明，清谷知賀子，塩田曜子，藤本純一郎：国立成育医療センターにおける小児がん・重篤な血液疾患患者フォローアップの現状，小児がん 45 巻プログラム・総会号 Page253, 2008

11) 黒田達夫，松岡健太郎，本名敏郎，森川信行，田中秀明，高安肇，藤野明浩，種村比呂子，武藤充，中川温子，熊谷昌明，森鉄也，野坂俊介，正木英一：進行神経芽腫における微小転移の臨床的意義，小児がん 45 巻プログラム・総会号 Page226, 2008

12) 矢部普正，菊地陽，小池和俊，松本正栄，柳町昌克，角田治美，海老原康博，森鉄也，牧本敦，秋山政晴，小川千登世，梶原道子，滝田順子，小原明，嶋田博之，東京小児がん研究グループ(TCCSG)SCT 委員会：造血細胞移植の具体的方法についての施設間差違の検討，小児がん 45 巻プログラム・総会号 Page208, 2008

13) 小川千登世，小原明，真部淳，菊地陽，康勝好，富澤大輔，藤村純也，井上裕靖，角南勝介，石井栄三郎，塩原正明，森鉄也，高橋裕之，林泰秀，花田良二，土田昌宏：B precursor-ALL に対する中枢神経白血病予防治療の変遷と成績 TCCSG ALL L89-12,92-13,95-14,99-15 研究，小児がん 45 巻プログラム・総会号 Page190, 2008

14) 恩田恵子，清河信敬，藤本純一郎，宮川世志幸，大喜多肇，森鉄也，齋藤正博，牧本敦，真部淳，康勝好，小原明，林泰秀，花田良二，土田昌宏：標準粒子を用いた小児急性白血病の末梢血残存白血病細胞数絶対値直接算定法，Cytometry Research, 18 巻 Suppl. Page69, 2008

なし

3. その他

なし

## II. 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



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

研究分担者 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づ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、「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」の登録は平成 20 年 1 月 1 日から開始している。

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 20 年 1 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。

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 20 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 164 施設中、施設 IRB の承認書が提

出された施設は129施設(78.7%)で、累積登録症例数は18例であった。18例中8例が治療中、5例が治療完了している。中止例は5例で2例は寛解導入第2相終了後完全寛解が得られず中止、1例は登録後診断名が異なっていたため中止、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、1例は寛解導入中にDICを来し死亡したため中止となっている。

2009年1月末現在の登録数が25例と症例数が予定より不足しているため、登録期間の向こう2年間の延長を効果安全性評価委員会に申請し受理された。2011年3月31日まで登録を続行する。

## 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21年1月31日現在の進捗状況について以下に述べる。

参加施設175施設中施設IRBの承認書が提出された施設は151施設(86.3%)で、この間の登録症例数は256例でこの内リスクが確定した144例の内訳は低リスク群47例、中間リスク68例、高リスク29例であった。中止届けは46例で出ており、非寛解例が12例、再発例が5例、登録後の不適格例が11例、担当医師による中止が9例、有害事象による中止が3例であった。6例が治療中に死亡し中止となっている。

死亡は緊急報告の対象であり、中止届けの出ている6例を含む12例のすべてが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、委員会からは現在審議中の4例を除く8例では研究継続可の報告を受けている。プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡は10例で内8例が2歳未満であり、感染症との関連性が考えられたため、2008年12月12日付けで支持療法の補足を全施設に発送した。また、緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合はそのつど郵送、メール

で参加施設に対応策も含め周知し、JPLSGのホームページにも掲載している。

2008年9月30日の時点で解析対象症例数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、登録期間の向こう2年間の延長を効果安全性評価委員会に申請し受理された。2010年10月31日まで登録を続行する。

## 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20年1月1日から登録を開始している。現在参加予定施設166施設中各施設IRBで承認が得られたのは87施設(52.4%)で平成21年1月31日現在までに21例の登録がある。データクリーニングの終了している9例中止例は事後不適格となった1例のみであった。

## 4. 診断小委員会について

本研究では形態中央診断を行っており、それに遺伝子染色体検査の結果、表面マーカーの結果もあわせWHO分類に基づいて最終診断をおこなう診断小委員会を2007年11月6日に発足させた。2009年2月7日現在186例を検討し以下の結果を得た。AML with t(8;21) 49例、AML with inv(16) 12例、APL with t(15;17) 21例、AML with 11q23 確定15例 疑診9例、AML with multilineage dysplasia 12例、AML, not otherwise categorized 48例。

## 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2歳未満の治療関連死の頻度がAML99研究に比較し頻度が高くなって

いるが、AML99 と AML-05 では寛解導入療法を始めとしてほぼ同様のレジメンを仕様していることからその理由は明らかでなく、現時点では感染症対策を徹底することで研究を続行している。また、低リスク群の症例集積が悪いため2年間の登録延長を行うこととなった。「AML-P05」の登録症例数は予測を下まわっており、こちらも2年間の登録延長を行うこととなった。「AML-D05」に関しては、順調に症例の集積がなされている。小児AMLの形態を含む系統だった中央診断のシステムは本邦初であり、新知見が得られつつある。

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、「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。現在、再発例・難治例の治療研究を企画中であり、平成21年末までには試験を開始する予定である。

#### 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」の研究が進行中である。AML-05、AML-P05 に関してはともに2年間登録を延長した。再発例・難治例の治療研究も平成21年度内には開始予定である。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. Ichiro Tsukimoto, Akio Tawa, Keizo Horibe, Ken Tabuchi, Hisato Kigasawa, Masahiro Tsuchida, Hiromasa Yabe, Hideki Nakayama, Kazuko Kudo, Ryoji Kobayashi, Kazuko Hamamoto, Masue Imaizumi, Akira Morimoto, Shigeru Tsuchiya, and Ryoji Hanada: Intensive Regimens with an Increasing Dose Density of Cytarabine Improves the Outcome in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *JCO* in press

##### 2. 学会発表

1. 多和昭雄: 小児AMLの治療研究. 第12回小児血液セミナー 2008年4月 福岡
2. 多和昭雄: 急性骨髄性白血病のより良い治療. NPO 法人つばさ・フォーラム in 大阪 2008年6月 大阪
3. 城 青衣、高橋広夫、嶋田 明、月本一郎、堀部敬三、多和昭雄、石井榮一、五十嵐 隆、林 泰秀、市川 仁: DNA マイクロアレイによる小児急性骨髄性白血病の診断. 第50回日本小児血液学会 2008年11月 千葉
4. 木下明俊、宮地勇人、滝 智彦、高橋浩之、林 泰秀、多和昭雄: JPLSG AML05 臨床試験における新WHO分類を用いた横断的中央診断. 第50回日本小児血液学会 2008年11月 千葉