

AIEOP LLA2000-ALL BFM2000: preliminary results (Dr. Conter)
2nd randomization, reinduction therapy-HR



2nd randomization, Results 2

risk group	control arm	experimental arm	results
AIEOP-HR	HR block x3 + prot III x3 vs	prot II x2	N.S.
BFM-HR	HR block x3 + prot III x3 vs HR block x6 + prot II x1		N.S.

平成20年度第1回国際学術会議

AIEOP LLA2000-ALL BFM2000: preliminary results (Dr. Conter)

AIEOP vs BFM

成績の比較	AIEOP, n=1996	BFM, n=2734
3yOOR (median 3.1y)	84.8%	88.3%
SR	93.1%	(同等)
MR	77.1%	82.5%
HR	60.7%	65.2%
TEL/AML1	84.9%	91.6%
CR after induction	98.6%	98.5%
relapse	12.1%	7.5%

グループ間の違い

	AIEOP	BFM
HD-MTX	2 g/m ² (80%)	5 g/m ²
L-ASP in HR	11万単位/m ²	34万単位/m ²
SCT in HR	25% of pts	40% of pts
mean duration		
prot IA	42 days	39 days
prot IB	57 days	50 days

平成20年度第1回国際学術会議

AIEOP LLA2000-ALL BFM2000

Trial 2008 (by Dr. Schrappe)

① PCR-MRDの定義の変更

(SR=MRD negative at TP1 and TP2 with at least one sensitive marker)

② 新基準でも12%がMRD markerなし。BM-day15のFCM-MRDを取り入れる。

FCM day15: SR <0.1%, MR 0.1%-10%, HR >10%

current MRD definition	new definition
Not stratifiable	21.6% → 12%
SR	30.6% → 38%
MR	41.7% → 44%
HR	6.1% → 6%

③ new HR definition

PPR, NRd33, her/abl, MLL/AF4, hypodiploidy, MRD-HR, FCM-MRD(day15 BM) ≥ 10% (if PCR-MRD not available)

平成20年度第1回国際学術会議

AIEOP LLA2000-ALL BFM2000

Trial 2008 (by Dr. Schrappe)

④ 3 treatment groups: T/non-HR, B/pre/non-HR (SR/MR), HR

⑤ steroid in induction: DEX for non-HR, PSL for HR

⑥ reinduction: non-HR: prot II x1,

HR: (AIEOP) HR3+prot II x2, (BFM) HR6+prot II x1

⑦ lesser riskでのprot I_AでのDNR減量(DNR x4 vs x2)

対象: B-pre/non-HR with TEL/AML1 and/or FCM-MRD d15 <0.1% (=FACS-SR)

⑧ pCRT: BFM90 (観察期間16年)で3.4%に脳腫瘍発生

T/non-HR: WBC<100K no CRT+ 6 additional IT

T/non-HR: WBC>100K CRT 12Gy if age ≥ 2y

B-pre/non-HR: no CRT+ 6 additional IT

B-pre/PPR only: no CRT if MRD-SR

T/HR: CRT 12Gy *AIEOPで6pCRT 18Gy→12Gy

平成20年度第1回国際学術会議

AIEOP LLA2000-ALL BFM2000

Trial 2008 (by Dr. Schrappe)

① randomized question

1) B-pre/non-HR/MR:

biweekly PEG-ASP 2500U/m², 20wks in protocol II-maintenance

2) HR: medac-ASP 8 x 5000U/m² in protocol I_B (TP2で評価予定)

3) HR: MRD after TP2: low→SCT, high→DNX+FLA followed by SCT

ASH 2007 abstract #565 (by Dr. Schrappe)

HR patients, n=404 (10%) estimated 4y-EFS (4y-EFS 68±3%

このうち58%でTP2のMRDが陽性あり。

MRD(TP2)

≤10E-4 (n=231) 82±3%

≤10E-3 (n=84) 74±6%

≤10E-2 (n=110) 35±5%

TP2後のMRD kinostex(SCT)の成功を予測。

TP2≤10E-3 (n=84) の患者では、その後のHRプロトコル治療で85%がさらにMRDが低下。一方、

TP2≤10E-3では37%の患者でのみMRDのさらなる低下が見られた。HRプロトコル治療までMRD

10E-2に続く場合、SCT不能行群でEFS 0%、SCT能行群で33±11%と有意な差があった。

平成20年度第1回国際学術会議

AIEOP LLA2000-ALL BFM2000: British Society of Hematology Poster Presentation

(by Dr. Conter)

by PCR	pt #	events	5yEFS % (SE)
SR	1449	64	92.6 (1.0)
MR	1972	262	78.8 (1.3)
HR	286	122	45.6 (4.1)

PPR by MRD *	pt #	events	5yEFS % (SE)
SR	41	3	87.7 (7.7)
MR	211	31	80.3 (3.4)
HR	109	58	40.8 (8.1)

*PPRで6MRDレスポンスがなければEFS > 80%

NCI-SR by MRD	pt #	events	5yEFS % (SE)
SR	1048	38	83.9 (1.0)
MR	1198	131	81.3 (1.6)
HR	111	41	43.9 (7.2)

NCI-HR by MRD	pt #	events	5yEFS % (SE)
SR	403	28	89.4 (2.2)
MR	774	131	74.7 (2.3)
HR	175	81	47.8 (4.2)

平成20年度第1回国際学術会議

ALL-IC-BFM2002

- 4yEFS 全体 76%
- SR 85%, IR 77%, HR 59%
- B-pre SR/MRではHD-MTX 2 g/m² (Tでは5 g/m²)
- T+ALL : SR %, IR 74%, HR 58%
- non T+ALL : SR 96%, IR 77%, HR 59%
- B-pre ALL : PGR 78%, PPR 60%
- 2nd randomization (SR, MR, HR) → no significance

平成20年度第1回癌研総会

EORTC (by Dr. Bertrand)

EORTC-CLG 58951 (Dec1998~)

Patient entered, n=1957 (ALL, n=1863)

Patient eligible, n=1704

5yEFS 82.4% (median Du 4.3y)

➢ BFM-based

➢ no pCRT

➢ 1st randomization: PSL 60mg/m² vs DEX 6mg/m²: N.S. (毒性も同等)

➢ 2nd randomization:

• short ASP (120K) vs long (240K, x8 in IA, x8 in IB, x8 in IIA): N.S.

• long ASP ⇨ infection増加 (12.6% vs 25.3%), 特 にIA-DEXで,

➢ 3rd randomization:

• pulses with VCR+corticosteroids in maintenance: pulse+で10%弱向上

平成20年度第1回癌研総会

St. Jude (by Dr. Jeha)

➢ Total therapy XV: 5yEFS 86.8%

➢ no pCRT

➢ isolated CNS relapse 3.2% (2.1% in BCP, 9.1% in T)

➢ CNS relapse in T-ALL: WBC>100K 12.7%, WBC>100K and CNS+ 27%

➢ Risk for CNS relapse: WBC>100K, T-ALL, t(1:19), TLP w/blast, CNS2/3

次期プロトコールTotal XVI:

• infants and Ph1+ included

• intensified early IT in T-ALL, t(1:19), CNS+ (最初の2週間 Triple IT 4 doses/2wks)

• PEG-ASP 3500 U/m²

• Dasatinib in Ph1+

• Clofarabine for infant ALL

平成20年度第1回癌研総会

UKALL2003 (by Dr. Vora)

4yEFS: 88% (open 2003)

1-25 years of age, excluding Ph1+, infants, mature B

Patient entered/included n=1620/1584, CR rate 97.0%, induction death 1.7%

No pCRT (CRT <2%), No HD-MTX, IT-MTX 18-29 doses, CCG-based regimens

SR: NCI-SR, BM day15 RER, BM day28/week 11 MRD-negative

IR: NCI-IR, PB day8 RER, BM day28/week 11 MRD-negative

HR: slow early responder (SER), hypodiploidy, MLL

Regimen A: 3-drug induction, CCG-modified BFM+double DI+PEG-ASP x4

Regimen B: 4 drug induction, standard BFM + double DI + PEG-ASP x4

Regimen C: 4 drug induction, augmented BFM + double DI + PEG-ASP x12

*DEX as steroid of choice, 6mg/m²-28 days well tolerated

PEG-ASP (1000 U/m²): hypersensitivity 1.5%, pancreatitis 1%, thrombosis(CNS)1%

3yEFS total 91.6% (0.9), high 87.6% (2.0), low 98.9% (0.6), other 89.9% (1.5);

median 23 months

平成20年度第1回癌研総会

DCOG/ANZSG (by Dr. Pieters)

ALL-10 protocol

n=304, MRD 84% classified, 2yEFS 92.1%

SR: prot 1 + prot M + protocol IV (no anthracycline, PEG-ASP) + maintenance

MR: prot 1 + prot M + modified DFCI + maintenance

HR: prot 1 + HR blocks 1, 2, 3, 4, 5 + maintenance

FRALLE 2000 (by Dr. Baruch)

Excellent results for standard BCP-ALL and TEL-AML1+ ALL

Very good results for BCP-ALL, T-ALL with early resistance criteria, and adolescents

Disappointing for sensitive T-ALL*

TCCSG (by Dr. Koh)

120-15

4yEFS 78%, CNS relapse 3.3%

4yEFS 90% in very good PSL responders (day 8 blast 0)

4yEFS 50% in PPR treated with chemotherapy

HD-AraC: not superior to BFM protocol IB in IR

平成20年度第1回癌研総会

NOPHO

ALL-2008, 1.0-17.9 y.o

Induction-A: PSL for B-pre WBC<100K

Induction-B: DEX for B-pre WBC>100K or T-ALL

SR: 55% of pts, Group-A at Dx and MRD<10⁻³

MR: 35%, Group-A at Dx and MRD<10⁻³

(Group-B at Dx and MRD<10⁻³, t(1:19) dic(9:20), in2lamp

HR: 10%, Group-B at Dx and MRD<10⁻³, hypodiploidy <45, MLL

Randomization:

-SR/IR +/- individualized 6MP during HDMTX

-/- inPEG-ASP 1000 U/m², 3w-33w, 2 vs 6wks intervals

-HR: 6w(12wks intervals) IT Depocyte/PSL during maintenance vs IT

COG

Russian ALL-MB

Turkish BFM

平成20年度第1回癌研総会

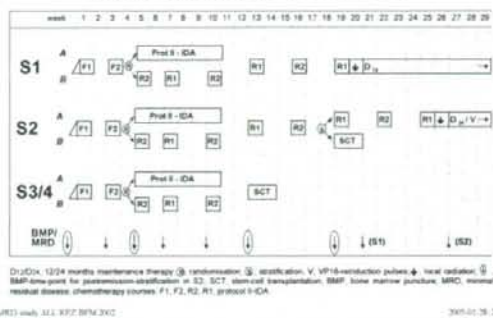
Resistant Disease Committee
19th annual I-BFM-SG meeting

C. Ogawa

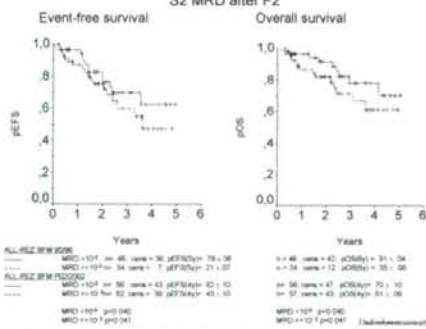
Clinical trials

- Presentation of phase III results of national groups: AIEOP, ALL-BFM HR, ALL-REZ BFM, COPRALL, NOPHO, Japan, Poland, UK/R3
- Results: Poor CR2-rates and outcome in S3/4 patients and small patient numbers in all groups
- Conclusion: Need for a common co-operative strategy for HR-patients allowing to include/prospective test new agents. 1st candidate: Clofarabine

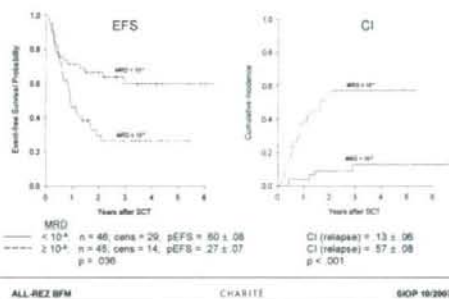
Therapy Schedule ALL - REZ BFM 2002



Comparison ALL-REZ BFM 95/96 and ALL-REZ P02/2002 S2 MRD after F2



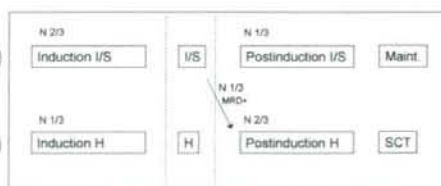
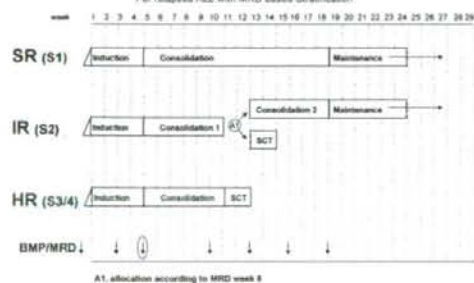
MRD Groups Prior to Allogeneic SCT in ALL CR2 and 3: EFS / CI Relapse; Cut-off 10^{-4}

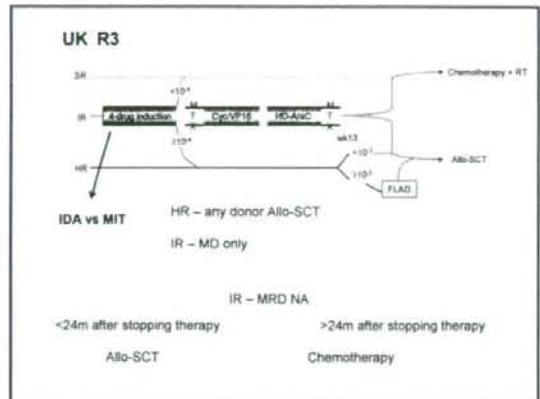
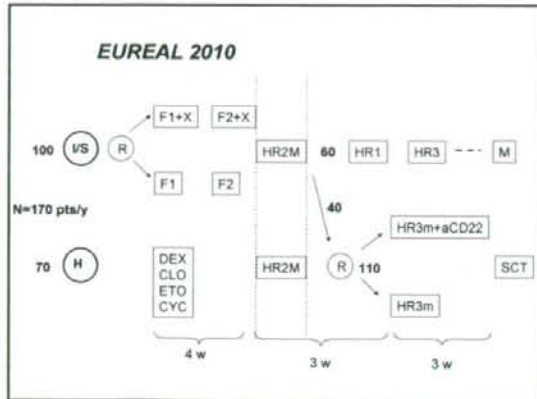


Resistant Disease Committee

Proposal of Co-operative Study Design

For relapsed ALL with MRD based Stratification





UK R3 IDA vs MIT randomization

- ランダム化終了し、R3のサブグループ解析を行った。
- 結果はMIT群のほうが良好
- S3 SCT前再発 IDA;2, MIT; 1
- S4 SCT前再発 IDA;6, MIT; 0
- SR/IR 群でも同様の傾向
- Chemo群はあまり差はないもののSCT群は 40Mo-EFSでIDA 40%vs MIT 90%
- IDA群ではSCTがchemoよりも悪く、inductionでの IDA群はpost SCT TRMを増加させる結果。

Depocyte by Toporski

- Bomgaarts 2004 JCO
- Benesch J Ped Haematol Oncol 2007
これらからは少なくともAraCと同等の効果はあり
Side effectは12歳以下では15%,年長では35%
- ステロイド内服あるいはITしつつdose escalation 35-50mgまで
- HD-Ara Cと同時に使用でいれんあり
- REZ BFM2002でiso or comb CNSIに対して導入
- F1の後1に1回目、以後CNS(-)まで2週毎、陰性化後は6週毎に1年まで投与。
- 量は1, 2歳はD/PSL; 25mg /12.5mg, 3-11歳35/ 16, 12歳以上 50/ 20
- HD-Ara C、HD-MTXと重なるのを防ぐため間欠期に行う。
- 問題は高いこと!! 1/バイアル 1500Euro!

Bortezomib by Kaspers G

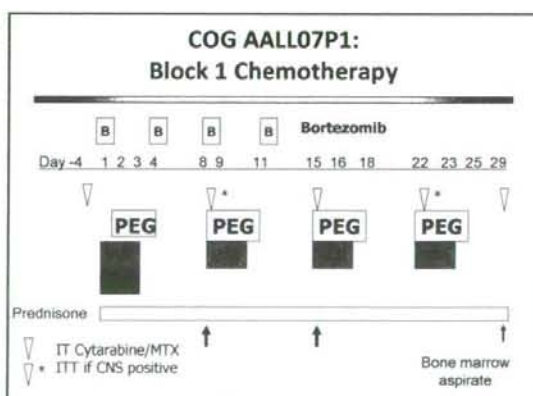
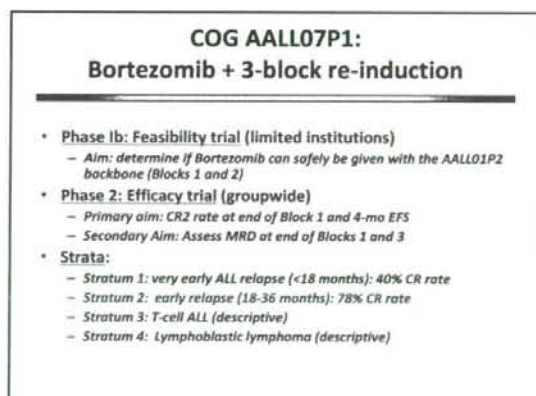
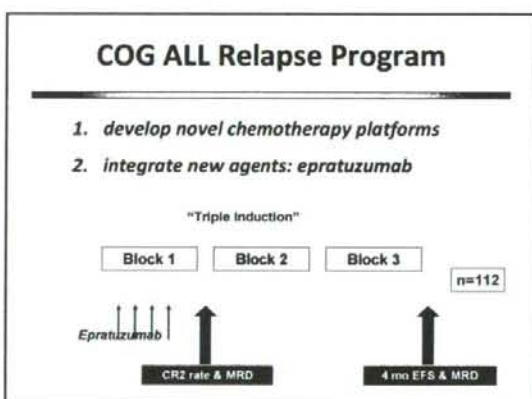
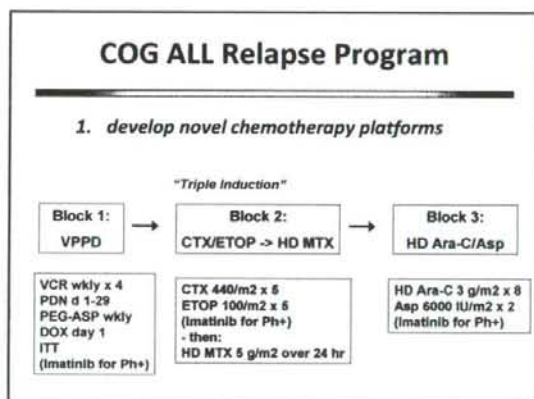
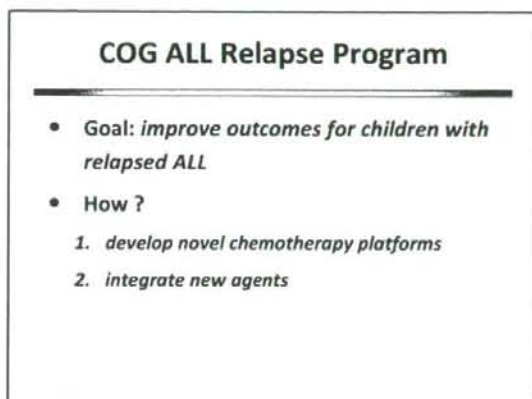
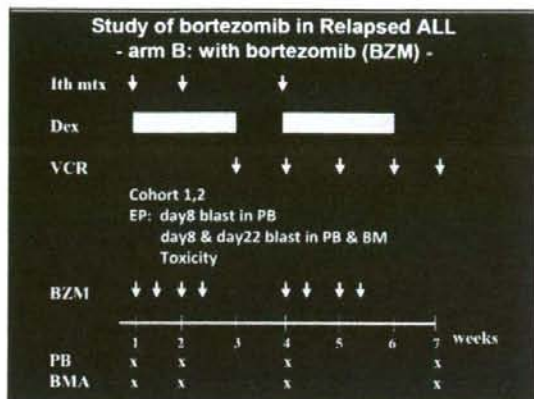
Bortezomib - pediatric clinical studies -

- pediatric phase I study in solid tumors (COG #ADVL0015)
 - DLT = thrombopenia
 - MTD = 1.2 mg/m²/dose twice weekly i.v. push for 2 weeks, cycle 3-weekly
 - grade 3/4 toxicity at MTD: neutropenia (3/18), thrombopenia (1/9), ALT (1/9)
 - dose-dependent proteasome inhibition, at MTD 67%
 - no responses (n=15)
 - recommended phase II dose: 1.2 mg/m²/dose twice weekly for 2 weeks, cycle every 3 weeks

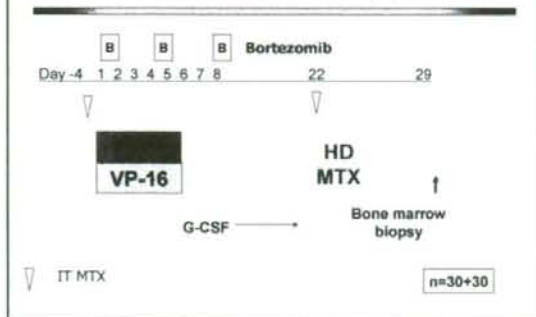
Proposal clinical study on bortezomib - pediatric relapsed ALL -

- 2 stages
 - 1st stage 12 patients/arm. stop if similar or even higher number of circulating blasts in arm B with bortezomib
 - 2nd stage: another 16 patients/arm
- Randomised phase II
- Open label
- Conventional combination reinduction chemotherapy +/- bortezomib
- Relapsed ALL: early first, second, any T-cell
- Multi-center, multi-national

For AML: Bortezomib + IDA + Ara C 2008, Apr 14 open!



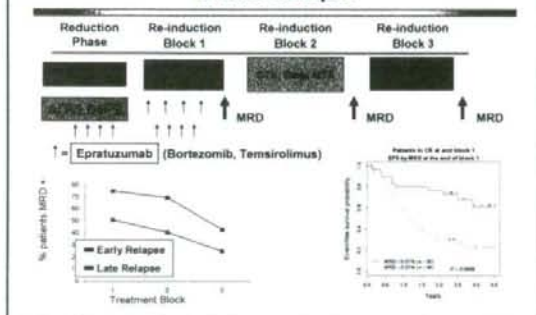
COG AALL07P1: Block 2 Chemotherapy



COG AALL07P1: Phase 2 Study Design & Statistics

- **Statistical approach:**
 - Compare response of platform + experimental agent to response of platform alone = historical control (non-direct comparison)
- **2 stage design:**
 - Enroll 30 patients (variable number in strata 1 and 2) and determine CR rate;
 - If meets decision boundary, continue to enroll up to 60 patients
- **Expected outcomes:**
 - Early relapse: 10% increase in CR2 (78% to ≥88%)
 - Very early relapse (<18 months): 20% increase in CR2 (40% to ≥60%)

Introduction of New Agents at First Relapse

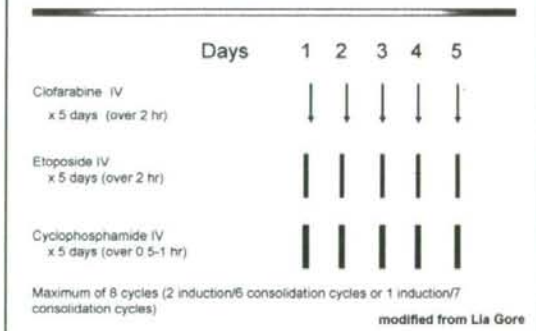


Rationale for clofarabine combinations

- Enhance accumulation of ara-CTP (cytarabine)
 - adult study (Faderl, Blood 2005)
 - COG AAML0523 (Razouk, on-going)
- Inhibit DNA repair generated by DNA-damaging agents (topo inhibitors, alkylating agents)
 - CLO21800205 (Hijiya, enrolling to Part 2)
 - Cyclophosphamide (Arceci/Karp, enrolling)

modified from Lia Gore

CLO21800205



modified from Lia Gore

CLO21800205: Current Status

Dose-Escalation Phase				
Cohort	n	Etoposide	Cyclophosphamide	Clofarabine
1	3	75 mg/m ²	340 mg/m ²	20 mg/m ²
2	3	75 mg/m ²	440 mg/m ²	20 mg/m ²
3	3	100 mg/m ²	440 mg/m ²	20 mg/m ²
4	10	100 mg/m ²	440 mg/m ²	30 mg/m ²
5	6	100 mg/m ²	440 mg/m ²	40 mg/m ²

Phase 2: Expand to 25 patients; currently suspended
 DLTs: cohort 4: grade 3 reversible lipase and abdominal pain (n=1)
 one additional elevated lipase not meeting DLT criteria, cohort expanded.
 cohort 5: prolonged marrow aplasia (n=1)
 cohort expansion: severe VOD in post-SCT pts (2)

modified from Lia Gore

CLO21800205: Preliminary Results

- by investigator's assessment on 25 patients (20 ALL/ 5 AML)
 - 59% overall response rate: 10 CR / 6 CRp for ALL/AML
 - 9 CR / 2 CRp for ALL (55%)
 - 1 CR / 4 CRp for AML (100%)
 - 10/25 death; 5 PD, 2 meningitis, 3 hemorrhage
 - Grade4 toxicity; pancreatitis? VOD? 3/4 ; post-SCT(4-12Mo)
- modified from Lia Gore 小川メモで数値変更

CLO combination in AIEOP by Locatelli F

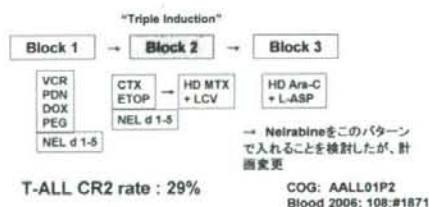
- CLO/ VP-16/ CY : 40mg/ 150mg/ 400mg
- USでの結果を参考に1dose での実施
- 7/13 CR, 1/13 PR, 5/13 NR
- T-ALLには効かない? 4/5 NR, 1/5 PR
- BCP は7/8 CR, 1/8 NR

VANDA + CLO = VANDEVOL by COPRALL

- VANDAにCLO20mg/m²/day 5日間、AraCを導入したレジメン。
- VANDA: DEX 10mg/m² × 12、AraC 2g/m² × 4、MIT 8mg/m² × 2、VP-16 150mg/m² × 2、L-aspar 10000KU/m² × 2、TIT
- VANDAのCR率はBCP18ヶ月以内56%、18-36ヶ月90%、T18ヶ月以内64%、18-36ヶ月83%
- Genzymeへ治験の提案中

COG ALL Relapse Program

- AALL02P1: 3 block reinduction as a platform for adding new agents



Phase I/II NECTAR Trial (Nelrabine, Etoposide and Cyclophosphamide in T-ALL Relapse) Phase I Primary Objective

- To determine the *maximum tolerated dose* (MTD) and *dose-limiting toxicities* (DLT) of the combination of nelrabine, cyclophosphamide and etoposide in children with T-cell ALL in 1st marrow relapse

Phase I/II NECTAR

Phase II Primary Objective

To determine the *second complete remission (CR2) rate* following 1 course of therapy in children with T-cell ALL in 1st marrow relapse

Phase II Secondary Objectives

- *MRD levels* at the end of course 1 and course 2
- *EFS* at 4 months
- the *percentage of enrolled patients that proceed to HSCT in CR2 within 20 weeks of beginning therapy*

Phase I/II NECTAR

	Days	1	2	3	4	5
Nelarabine IV x 5 days (over 1 hr)		↓	↓	↓	↓	↓
Etoposide IV x 5 days (over 2 hr)						
Cyclophosphamide IV x 5 days (over 0.5-1 hr)						

• Maximum of 4 cycles (2 induction/4 consolidation cycles or 1 induction/3 consolidation cycles)

• Post-remission therapy: investigator's preference

Phase I/II NECTAR Dose Escalation

Dose level	No. Pts	Nelarabine	Cyclophosphamide	Etoposide
(-1)	3-6	325 mg/m ² /d	220 mg/m ² /d	50 mg/m ² /d
1	3-6	480 mg/m ² /d	220 mg/m ² /d	50 mg/m ² /d
2	3-6	650 mg/m ² /d	220 mg/m ² /d	50 mg/m ² /d
3	3-6	650 mg/m ² /d	330 mg/m ² /d	75 mg/m ² /d
4	3-6	650 mg/m ² /d	440 mg/m ² /d	75 mg/m ² /d
5	3-6	650 mg/m ² /d	440 mg/m ² /d	100 mg/m ² /d
Phase II	up to 24	TBD	TBD	TBD

Late relapse of T-ALL by van Dongen

- LateのT-ALLは初発時とは別のクローンかもしれない？ (TEL-AML1のように)
- Subcloneのoutgrowth?
- Rearrangement ↑ ↑ ?
- たとえばNotchを見てみても、新しいinsertionが入ったりしている。
- 現在世界中の検体で共同研究中。6月まで検体受付中とのこと。



第5回 JPLSG 研究会プログラム

6月14日(土) 15:30~18:00

(敬称略)

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合同講義室(5階)

15:30~16:18 一般演題 1.

座長:杉田完爾

1. 小児臍帯血移植におけるシクロスポリン至適使用法の検討(2時間点滴のTDM)
京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
足立壮一, 松原 央, 中畑龍俊
2. 再発ALLに対する同種造血幹細胞移植の治療成績におけるTRAIL感受性の意義
山梨大学医学部小児科 犬飼岳史, 杉田完爾
国立成育医療センター 清河信敬
3. 小児急性リンパ性白血病再発症例における白血病細胞のin vitro細胞毒性試験に関する研究
群馬大学大学院医学系研究科 小児科学
田村一志, 柴 徳生, 塚田昌大, 金澤 崇, 荒川浩一
4. 再発ALLの網羅的ゲノム、発現遺伝子(マイクロアレイ)、発現糖鎖(LC/MS)解析研究
国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 清河信敬

16:18~17:06 一般演題 2.

座長:伊藤悦朗

5. ETV6特異的転座検出プローブを用いたFISH法による12p13異常を示す急性リンパ性白血病症例3例の解析
茨城県立こども病院 小児血液腫瘍科
加藤啓輔, 柳瀬健太郎, 櫻井彩子, 小林千恵, 小池和俊, 土田昌宏
筑波大学小児科 工藤寿子, 福島敬
6. T-ALL/NHL におけるPTEN遺伝子等の解析
群馬県立小児医療センター 朴明子, 林 泰秀
京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態検査医学 滝 智彦
7. 小児 AML のマイクロアレイ診断の可能性
城 青衣¹, 高橋広夫², 嶋田 明³, 月本一郎⁴, 石井榮一⁵, 林 泰秀³, 市川 仁¹
¹国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析情報研究部,
²中部大学応用生物学部³群馬県立小児医療センター,⁴東邦大学小児科,
⁵愛媛大学小児科
8. 若年性骨髄単球性白血病(JMML)の遺伝子診断と新たなスクリーニング法の開発
名古屋大学小児科 谷々崎博, 西尾信博, 村松秀城, 高橋義行, 小島勢二

17:10~18:00 特別講演

座長:林 泰秀

「白血病・MDS・MPD発症の分子メカニズム」

北村俊雄 先生

東京大学医科学研究所先端医療研究センター細胞療法分野 教授

平成 20 年度石井班・水谷班・堀部班合同班会議プログラム

(敬称略)

11月1日(土)

場所:国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来棟5階)

10:00 - 12:30 石井班 班会議

10:00 - 10:05

あいさつ

愛媛大学大学院小児医学 石井榮一

10:05 - 10:40

セッション 1

座長: 金兼 弘和

1. 先天性血小板異常症の分子遺伝学的解析 - 微小管異常による新規先天性巨大血小板症 -
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部 國島伸治
2. 再生不良性貧血に対するテロメア長スクリーニングの有用性
名古屋大学小児科
西尾信博, 高橋義行, 村松秀城, 濱 麻人, 永田俊人, 小島勢二
3. X連鎖リンパ増殖症候群の分子遺伝学的解析
富山大学大学院医学薬学研究部小児科学
金兼弘和, 趙 美那, 宮脇利男

10:40 - 11:15

セッション 2

座長: 伊藤 悦朗

4. 一過性骨髄異常増殖症 (TAM)の分子遺伝学的解析
弘前大学大学院医学研究科小児科
伊藤悦朗, 土岐 力
5. 小児リンパ腫の分子遺伝学的解析
国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 清河信敬
6. 白血病関連転写因子 TEL の機能解析
愛媛大学小児医学 江口真理子

11:15 - 11:50

セッション 3

座長: 清河 信敬

7. 急性リンパ性白血病増殖機構に於ける、ERK(extracellular signal-regulated kinase)シグナル伝達系の役割
三重大学大学院医学系研究科小児発達医学, 三重大学大学院医学系研究科機能プロテオミクス
岩尾 篤, 出口隆生, 駒田美弘, 緒方正人
8. 小児血液腫瘍発症におけるゲノム不安定性の関与に関する研究
東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 高木正稔
9. 母親白血病由来 BCR-ABL 融合遺伝子陽性クローンより悪性リンパ腫を発症した一乳児例の検討
東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野¹⁾
京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態検査医学²⁾
富澤大輔¹⁾, 磯田健志¹⁾, 滝 智彦²⁾, 水谷修紀¹⁾

11:50 - 12:25

セッション 4

座長: 杉田 完爾

10. 11q23 転座型急性リンパ性白血病における LMO2 遺伝子の過剰発現

山梨大学医学部小児科

犬飼岳史, 黒田 格, 広瀬衣子, 合井久美子, 杉田完爾

11. 乳児白血病における網羅的ゲノム・エピゲノム解析

東京大学小児科¹⁾, 東京大学がんゲノミクス²⁾, 京都府立医科大学³⁾,

埼玉県立小児医療センター⁴⁾, 群馬県立小児医療センター⁵⁾

加藤元博¹⁾, 滝田順子¹⁾, 陳 玉彦¹⁾, 真田 昌²⁾, 五十嵐隆¹⁾, 滝 智彦³⁾, 菊地 陽⁴⁾

小川誠司²⁾, 林 泰秀⁵⁾

12. 乳児白血病発症に関わる miRNA の解析

愛媛大学小児医学¹⁾, 佐賀大学医学部小児科²⁾, 山梨大学医学部小児科³⁾

石井榮一¹⁾, 貞包雄次郎²⁾, 杉田完爾³⁾

12:25 - 13:15 昼食

13:15 - 15:30 堀部班 班会議(1)

あいさつ

国立病院機構名古屋医療センター 堀部 敬三

13:15 - 14:05 基盤整備

座長: 藤本 純一郎

1. 固形腫瘍の病理中央診断システム(10分)

千葉県こども病院病理科 堀江 弘

2. 固形腫瘍の分子中央診断システム(10分)

国立成育医療センター研究所 大喜多 肇

千葉県がんセンター研究所 中川原 章

3. 検体保存と研究利用システム(10分)

国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

4. 監査システム(10分)

岡山大学大学院保健学研究科 小田 慈

5. 長期フォローアップ委員会(含環境調査アンケート結果報告)(10分)

聖路加国際病院小児科 石田也寸志

日本医科大学小児科 前田美徳

14:05 - 15:15 HLH/NHL 臨床試験

座長: 森 鉄也

6. 組織球症(15分)

6-1 HLH 委員会報告

愛媛大学医学部小児科 石井榮一

6-2 LCH 委員会: JPLSG-09 の方向性について

自治医科大学小児科 森本 哲

7. 病理中央診断(15分)

国立成育医療センター臨床検査部 中川温子

8. リンパ腫臨床試験(30分)

8-1 B-NHL03

愛知医科大学医学部小児科 鶴澤正仁

8-2 B-NHL03 G-CSF

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 菊地 陽

8-3 LLB/ALB NHL03

成田赤十字病院小児血液腫瘍科 角南勝介

8-4 ALCL99

名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

8-5 連絡事項

国立成育医療センター小児腫瘍科 森 鉄也

11月2日(日)

場所:国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来棟5階)

8:00 - 9:15 JPLSG代議員会

9:30 - 12:15 堀部班 班会議(2)

9:30 - 10:50 ALL 臨床試験

座長: 石井 榮一

9. ALL 委員会報告(30分)

中通総合病院小児科 渡辺 新

10. 乳児ALL臨床試験(15分)

10-1 MLL03研究

愛媛大学医学部小児科 石井榮一

10-2 MLL09研究

東京大学医学部小児科 康 勝好

11. 再発ALL臨床試験(20分)

聖路加国際病院小児科 小川千登世

12. 造血幹細胞移植の標準化(10分)

12-1 GVHD予防法の提案とドナー選択順位について

東海大学医学部小児科 矢部普正

12-2 AML/1CRのGVHD予防の比較について

名古屋医療センター小児科 渡邊修大

12-3 FM-05研究

名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科 加藤剛二

10:50 - 12:15 Myeloid 系臨床試験

座長: 多和 昭雄

13. CML 研究:CML08 キックオフ(30分)

慶應義塾大学医学部小児科 嶋田博之

14. JMML 臨床試験(10分)

聖路加国際病院小児科 真部 淳

15. AML 臨床試験(30分)

15-1 AML-05 進捗状況

国立病院機構大阪医療センター小児科 多和昭雄

15-2 診断小委員会の活動報告

聖マリアンナ医科大学小児科 木下明俊

15-3 有害事象報告(ARDS 症例)

東京医科歯科大学小児科 富澤大輔

16. 分子診断(10分)

名古屋医療センター血液内科 横澤敏也

12:15 - 13:00 昼食

13:00 - 16:00 水谷班 班会議

13:00 - 13:05

あいさつ

東京医科歯科大学小児科 水谷 修紀

13:05 - 13:35 水谷班・堀部班合同セッション

座長: 鶴澤 正仁

1. PCR-based MRD 研究(10分)

愛知医科大学医学部小児科 堀 壽成

2. FCM-based MRD 研究(10分)

三重大学医学部小児科 出口隆生

3. 同種NK細胞の難治性ALLに対する細胞傷害活性の検討(10分)

山梨大学医学部小児科

合井久美子, 本名浩子, 犬飼岳史, 杉田完爾

13:35 - 14:35 (発表 15 分, 討論 5 分)

座長: 市川 仁

4. 小児単球系 AML の発症年齢依存的な多様性に関する研究
国立がんセンター・研究所 腫瘍発現解析プロジェクト 市川 仁
5. 先天奇形症候群に合併する腫瘍の発生メカニズムの解明
東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野 青木洋子
6. 白血病幹細胞の動態解析
理化学研究所, 免疫アレルギー科学総合研究センター
ヒト疾患モデル研究ユニット 石川文彦

14:35 - 15:35 (発表 15 分, 討論 5 分)

座長: 小池 健一

7. 胎児期 DNA 損傷応答の解析 - 小児白血病モデルマウス作製へ向けて -
東京医科歯科大学小児科
佐藤正樹, 高木正稔, 水谷修紀
8. 小児 AML t(8;21)における isoform (ETO - exon 9a)タイプと予後との相関性に関する検討
京都桂病院小児科
水嶋康浩
京都大学小児科
足立壮一, 才田 聡, 森嶋達也, 藤野寿典, 松原 央, 渡邊健一郎, 中畑龍俊
9. 小児白血病における PTEN 遺伝子の解析
群馬県立小児医療センター血液腫瘍科
朴 明子, 林 泰秀

15:35 - 15:55 (発表 7 分, 討論 3 分)

座長: 足立 壮一

10. 遺伝子点変異特異的定量 PCR 法による移植後微小残存病変の評価
信州大学小児科
小池健一
11. 小児急性巨核芽球性白血病の細分類: 芽球形態と巨核球/赤血球関連転写因子の発現との関連について
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
濱 麻人, 村松秀城, 西尾信博, 永田俊人, 高橋義行, 小島勢二

IV. 研究組織・関連資料

平成20年度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」班構成メンバー

(敬称略)

	氏名	所属・職名
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
研究分担者	渡辺 新	明和会中通総合病院小児科 小児科統括科長
	康 勝好	東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座 助教
	小川千登世	聖路加国際病院小児科 医幹
	森 鉄也	国立成育医療センター特殊診療部小児腫瘍科 医長
	多和昭雄	国立病院機構大阪医療センター小児科 医長
	嶋田博之	慶應義塾大学医学部小児腫瘍学 講師
	真部 淳	聖路加国際病院小児科 医長
	石井榮一	愛媛大学大学院医学系研究科小児医学分野 教授
	矢部普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療学 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 教授
	出口隆生	三重大学医学部付属病院小児科 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ラジオアイソトープ管理室 室長
	小田 慈	岡山大学大学院保健学研究科 教授

堀部班ワーキンググループ

※委員長

2009年3月

移植前処置プロトコール 検討委員	加藤剛二※	名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科
	菊地 陽	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
	久間木悟	東北大学加齢医学研究所発達病態学
	小池和俊	茨城県立こども病院小児科
	中山秀樹	国立病院機構福岡東医療センター小児科
	浜本和子	広島赤十字原爆病院小児血液疾患対策室
	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
	吉原隆夫	松下記念病院小児科

日本小児白血病リンパ腫研究グループ規約

第1章 総則

(名称)

第1条 本会の名称は、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG) とする。

(目的)

第2条 JPLSG は、小児白血病および悪性リンパ腫の臨床研究を行い、その治療成績の向上をはかり患者の健康と福祉および生活の質の向上に貢献することを目的とする。

(事業)

第3条

1. JPLSG は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
 - 1) 本邦における質の高い臨床研究を行うための基盤整備。
 - 2) 本邦の各小児白血病研究グループ(各研究グループ)間の共同治療研究。
 - 3) 小児白血病および悪性リンパ腫の診断、病態解明に関する研究。
 - 4) その他、目的を達成するために必要な事業。
2. JPLSG は、財団法人がんと子供を守る会の支援事業として位置づけられる。

(参加施設)

第4条

JPLSG は JPLSG の目的に賛同し、各研究グループに属し、研究を希望する施設(施設会員)、研究者(個人会員)、要件を満たす団体または個人(賛助会員)によって構成される。会員の要件は第8条及び細則で定める。

(組織構成)

第5条

1. JPLSG には運営委員会、代議員会、中央事務局、データセンターおよび細則によって定める各種の委員会をおく。
2. JPLSG には以下の役員をおく。役員は細則第2条に従って選出する。

1) 代表	1名
2) 運営委員長	1名
3) 副運営委員長	若干名
4) 運営委員	若干名(定数を細則で定める)
5) 監事	2名
6) 代議員	若干名(定数を細則で定める)
7) データセンター長	1名

- 8) 検体保存センター長 1名
 9) 事務局長 1名
3. 運営委員会は、代表、運営委員長、副運営委員長、運営委員、事務局長、データセンター長、検体保存センター長、監事の役員によって構成され、JPLSG の運営にあたる。議決権は代表、運営委員に限る。
 4. 代議員会は運営委員会構成メンバーと代議員によって構成され、運営委員会の提示する案件について審議する。議決権は運営委員と代議員に限る。
 5. JPLSG の目的を達成するために、細則で定める委員会を設置する。委員会は運営委員会のもとに設ける。
 6. JPLSG の登録および臨床試験のデータの管理、モニタリング、解析等を行うためにデータセンターを設置する。
 7. JPLSG の運営に関する事務処理を行う中央事務局をおく。

(役員の職務)

第6条

1. 代表は、JPLSG を代表する。代議員会を召集し、議長を務める。
2. 運営委員長は、JPLSG の実務運営を総括する。運営委員会、研究会を召集する。
3. 副運営委員長は、運営委員長を補佐する。
4. 運営委員は、運営委員会を構成し、JPLSG の重要事項を審議・執行する。
5. 監事は、JPLSG の会計を監査する。
6. 代議員は、運営委員会構成メンバーとともに代議員会を構成し、運営委員会が提示する JPLSG の重要事項を審議・承認(最終決定)する。必要に応じ代議員会に議案を提出し、審議を求めることができる。
7. データセンター長は、データセンターを統括する。
8. 検体保存センター長は、検体保存センターを統括する。
9. 事務局長は、中央事務局を統括する。年に1回総会にて会計報告を行う。

(運営委員会、代議員会、および研究会の召集と議決法)

第7条

1. 運営委員会は、年に2回以上、運営委員長が召集して行う。運営委員会の成立には議決権を有する構成員の過半数の出席を要し、案件の議決には議決権を有する出席者の過半数の賛成を要する。
2. 代議員会は年に1回以上、代表が召集して行う。代議員会の成立には、議決権を有する構成員の過半数の出席(委任状を認める)を要する。議長は代表が務める。運営委員会での議決事項は議決権を有する出席者(委任状を認める)の 2/3 以上の承認を得て最終決定される。
3. JPLSG の目的を達成するために、研究会を年に1回以上、運営委員長が召集して行う。

(入会および退会)

第8条

1. JPLSG に入会を希望する施設、研究者、団体、個人は運営委員長に申請し、運営委員会および代議員会の承認を必要とする。
2. 施設会員は、細則に定める施設会員基準および条件を満たさなければならない。個人会員の資格は医師に限らない。賛助会員を希望する団体、個人は入会時に年会費5万円を納めなければならない。
3. 運営委員および代議員は施設会員ないし個人会員を運営委員長に推薦することができる。
4. 退会を希望する会員は運営委員長に申し出る。運営委員長は運営委員会および代議員会に報告し、その了解を得て退会を許可する。ただし、第5項に該当する場合にはこの限りではない。
5. 本規約に反した会員、反社会的行為を行った会員、あるいは JPLSG の運営に支障を与えたとと思われる会員に対しては運営委員会で検討され、運営委員長が注意を促す。運営委員長は会員の除名を発議し、代議員会の承認を得て除名を命ずることができる。

(規約の変更)

第9条 本規約は運営委員会および代議員会の議決を経て変更することができる。運営委員および代議員は規約の変更を発議することができる。

(細則)

第10条 総則を施行するために細則を設ける。細則は運営委員会および代議員会の議事を経て変更することができる。

(規約の発効・改定)

本規約は平成 15 年 11 月 1 日より発効する。
本規約は平成 16 年 10 月 30 日より改定する。
本規約は平成 17 年 6 月 18 日より改定する。
本規約は平成 17 年 12 月 17 日より改定する。
本規約は平成 18 年 1 月 31 日より改定する。
本規約は平成 18 年 6 月 17 日より改定する。
本規約は平成 19 年 6 月 16 日より改定する。
本規約は平成 19 年 11 月 4 日より改定する。
本規約は平成 20 年 1 月 25 日より改定する。

第2章 細則

(委員会)

第1条

1. JPLSG は以下に定める委員会を設置する。
 - 1) 治療研究委員会として、乳児白血病委員会、Ph1-ALL 委員会、リンパ腫委員会、AML 委員会、CML 委員会、再発 ALL 委員会、HLH 委員会、ALL 委員会、JMML 委員会、LCH 委員会、SCT 委員会、長期フォローアップ委員会の各委員会
 - 2) 診断研究委員会として、病理委員会、免疫診断委員会、分子・細胞遺伝学的診断委員会
 - 3) 効果安全性評価委員会
 - 4) 研究審査委員会
 - 5) 監査委員会
 - 6) 倫理委員会
 - 7) その他運営委員会および代議員会で必要と認めた委員会
 - 8) なお、臨床試験審査については、日本小児血液学会臨床研究審査委員会に委託するものとする。
2. 委員会の設置は運営委員会で決定し、代議員会で承認されなければならない。
3. 委員会の委員は下記の方法で選出または推薦し、運営委員会で決定し、代議員会で承認する。
 - 1) 治療研究委員会委員は各研究グループからの選出と公募による選出を併用する。公募による委員は、新規の委員会の場合にはグループ推薦の委員の互選で選出された委員長が、改選の場合には現委員長が応募者の中から選出する。ただし、データセンター、検体保存センター、統計、病理、診断等の共同研究者は委員とはせず、必要に応じて委員会に出席できるものとする。
 - 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。
 - (ア)その専門領域の臨床及び研究に携わっていること
 - (イ)日本小児血液学会会員であること
 - (ウ)JPLSG 会員(施設または個人)であること
 - 3) 治療研究委員会委員長は、必要に応じて委員を推薦することができる。
 - 4) 委員の定数は、原則として12名以内とする。任期は2年で、再任は妨げないものとする。委員は任期の全うが可能と考えられる者に限る。途中交代の場合は、残り任期を一期として数える。
 - 5) 委員の定年は満65歳の3月末とする。
 - 6) 診断研究委員会、効果安全性評価委員会、研究審査委員会、監査委員会の委員は別途定める委員会規定により選出する。
4. 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2年、再任は2回までとする。
5. 委員会は、1～2名の副委員長をおくことができる。

6. 委員会は、それを構成する委員の半数以上の出席をもって成立し、議案は出席者の過半数の賛成をもって議決するものとする。
7. 委員会の委員長は、運営委員長の求めに応じて運営委員会に出席して活動報告を行わなければならない。

(役員)

第2条

1. 代表は代議員会で運営委員と代議員の中から選出する。任期は2年、再任は1回までとする。
2. 運営委員長は運営委員の互選により選出する。任期は2年、再任は1回までとする。
3. 運営委員は、各研究グループ選出委員からなる。ただし、各研究グループから選出される運営委員数は合計20名程度とし、グループの登録患者数を考慮して決定するものとする。任期は2年で再任を妨げない。
4. 副運営委員長は運営委員長が運営委員の中から指名する。任期は2年、再任は3回までとする。
5. 監事は、代議員会で運営委員と代議員の中から選出する。監事の任期は2年とし、再任を認めない。
6. 代議員数は80名程度とし、各研究グループによって、グループ内から選出される。ただし各研究グループから選出される代議員数は、改選前年10月1日現在のJPLSG登録数を考慮して決定される。代議員の任期は2年とし再任を妨げない。
7. 本細則第1条の1に示す委員会の委員長は運営委員会で承認され、代議員会で報告する。
8. データセンター長、検体保存センター長、および事務局長は、運営委員会で推薦決定し、代議員会で承認する。データセンター長および事務局長の任期は2年とし再任を妨げない。

(会員の条件および義務)

第3条

1. 施設会員の条件

施設会員は以下の4項目を満たしてなければならない。

- 1) 包括医療ができる小児がん治療チームを有する、大学病院、専門病院またはそれに準じた施設である。
- 2) 施設内に機関審査委員会(IRB)あるいは倫理委員会がある。
- 3) 日本小児血液学会員がいる。
- 4) 施設モニタリングおよび監査の受け入れが可能である。

2. 施設会員の義務

- 1) 施設会員は研究責任者および実務担当者各1名(兼任可)を届け出る。ただし、研究責任者および実務担当者は、その施設の常勤医でなければならない。また、どちらかは日本小児血液学会員でなければならない。
- 2) 施設会員は治療研究への参加の有無に関わらず、小児白血病・悪性リンパ腫と診断さ