

200925048A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成22（2010）年4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 21 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」の後継研究班で平成 21 年度が 2 年目である。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。2 年目の最も大きな成果は、国内 4 グループにおいて急性リンパ性白血病(ALL)に対する全国統一の治療研究実施の合意が得られ T-ALL と BCP-ALL に対する臨床試験が立案されたことである。免疫学的マーカー、キメラ遺伝子スクリーニング、微小残存病変の検出など種々の中央診断体制の整備も進められ、来年度には ALL 研究が開始される見通しである。新研究は、BFM プロトコルをベースにしており、ほぼ全ての施設にとってこれまでと異なる治療スケジュールの臨床試験である。海外で十分な経験されているプロトコルといえども、安全性に十分配慮した計画と試験運営が求められ、今後のわが国の小児造血器腫瘍臨床研究の命運をかけた研究といっても過言ではない。

また、新たに、再発急性リンパ性白血病(ALL-R08)、慢性骨髄性白血病(CML-08)の臨床研究も開始された。次年度には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試験が開始されるほか、乳児 ALL、Ph+ ALL、B-NHL、AML などの第二世代の臨床試験の準備も進んでいる。

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、検体保存の各システムの基盤整備が必要である。中央機能としては、かなり整備されてきたと思われるが、参加施設における臨床試験の質確保とそのための支援策が課題である。さらに、小児がん全体の臨床研究基盤整備を推進するために、日本病理学会と連携して中央病理診断システムの構築を進めている。病理学的鑑別を要する造血器腫瘍と固形腫瘍のシームレスな診断基盤を確立することで、双方の診療・研究の発展に繋がることが期待される。

皆様には、引き続き本研究班の活動にご理解とご協力をいただき、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 22 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

平成21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」班名簿

(順不同、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	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼副部長
	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研究所血液腫瘍科 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科学 専任講師
	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	三重大学医学部附属病院小児科 助教
	中川温子	国立成育医療センター研究所臨床検査部 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
	大喜多 肇	国立成育医療センター研究所 室長
	中川原 章	千葉県がんセンター センター長
	藤本純一郎	国立成育医療センター研究所 副所長
	原 純一	大阪市立総合医療センター 副院長
	齋藤明子	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室 室長
	小田 慈	岡山大学大学院保健学研究科 教授

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	13
渡辺 新	
2. 乳児白血病の標準治療確立のための研究	23
康 勝好	
3. 再発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	28
小川千登世	
4. 小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	31
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	36
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	40
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	43
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	45
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化に関する研究	48
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	53
石田也寸志	
付：長期フォローアップ委員会議事録	

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ための研究	59
	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	62
	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	66
	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	71
	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	79
	堀江 弘	
16.	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	82
	大喜多 肇	
17.	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	85
	中川原 章	
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	89
	藤本純一郎	
	(資料) 余剰検体の分譲に係る手順書 ver. 1	92
19.	小児がん臨床研究の質の向上に関する研究	95
	原 純一	
20.	小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究	97
	齋藤 明子	
21.	小児がん臨床研究の監査システム確立のための研究	101
	小田 慈	

III. 会議記録

1.	堀部班・JPLSG 会議実施記録	106
2.	全体会議	113
	1) 第1回合同班会議・JPLSG 総会・研究会 (平成 21 年 6 月 19-21 日) プログラム	

資料：国際会議報告

第3回 小児・思春期・若年成人非ホジキン

リンパ腫国際シンポジウム 森 鉄也 119

第10回 Ponte di Legno meeting 堀部敬三 121

第20回 I-BFM-SG meeting ALL 大嶋宏一 123

AML 富澤大輔 129

R-D 山中純子 133

CML 遠野千佳子 137

ELTEC 山口悦子 140

SCT 矢部普正 142

2) 第2回 (合同班会議、平成21年11月6-8日) プログラム 144

IV. 研究組織関連資料 149

1. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 役員名簿 149

2. JPLSG 委員会一覧 151

3. JPLSG 施設会員一覧 157

4. JPLSG 個人会員一覧 161

5. JPLSG 規約 163

6. JPLSG 運営委員会議事録 (第28回~第31回) 172

7. JPLSG 代議員会議事録 (第12回、第13回) 199

V. 研究成果の刊行に関する一覧表 205

VI. 代表的論文 214

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

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 本研究の目的は、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を軸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、そのもとで小児がん、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である。本年度新たに再発急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験 ALL-R08 と慢性骨髄性白血病(CML)に対する観察研究 CML-08 を開始し、実施中の臨床試験は 14 となった。今年度の最大の成果は、小児がんを代表する ALL について国内 4 グループで統一治療研究を行うことが合意され、T-ALL および前駆 B 細胞性 ALL (BCP-ALL) についてそれぞれ臨床試験(ALL-T10, ALL-BCP10)が立案されたことである。T10 はフルプロトコール、BCP10 はプロトコールコンセプトが完成し、次年度に ALL の全国統一研究が開始される。臨床試験の登録ペースは、実対象症例が極めて少ない LLB-NHL03 と FM-05 と無作為割付試験である B-NHL03 G-CSF を除いて比較的順調で、2010 年 3 月末時点の登録症例数は B-NHL03 が 306 例、B-NHL03 G-CSF が 55 例、LLB-NHL03 が 15 例、ALB-NHL03 が 154 例、AML-P05 が 36 例、AML-05 が 398 例、AML-D05 が 52 例であった。MLL03、Ph⁺ALL 04、ALB-NHL03 は登録が終了し、最終解析待ちである。ALL-R08 は 19 例が登録され、微小残存病変(MRD)検査システムが稼動している。リンパ腫中央病理診断は今年度 132 例に実施され、累積症例数が 607 例となった。若年性骨髄単球性白血病、ランゲルハンス組織球症の新規臨床試験が立案され、次年度開始予定である。B-NHL, Ph⁺ ALL, 乳児 ALL についても次期臨床試験が立案された。また、造血細胞移植法の標準化のためにドナー選択指針、移植前処置法、GVHD 予防法、および早期合併症対策指針の作成に向けた後方視的解析を行った。長期フォローアップのガイドライン作成、サマリーの普及を図った。全ての小児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、システムの骨子および腫瘍検体取扱い手順書を策定し、各臨床研究グループのコンセンサスがほぼ得られた。本年度の固形腫瘍中央病理診断の実績は、神経芽腫 55 例、腎腫瘍 43 例、肝腫瘍 35 例、横紋筋肉腫 30 例の計 163 症例で、全臨床研究登録症例(179 例)の 91.1%を占めた。また、小児臨床試験の質の向上に取り組み、施設訪問監査を 14 施設で実施した。

研究分担者	森 鉄也	国立成育医療センター小児腫瘍
渡辺 新	中通総合病院小児科 統括科長	科 医長
康 勝好	東京大学大学院小児医学 助教	多和昭雄
小川千登世	聖路加国際病院小児科 医幹	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 愛媛大学医学部小児科 教授
小児科 医長

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

原 純一 大阪市立総合医療センター
副院長

齋藤明子 国立病院機構名古屋医療センタ
ー臨床研究センター 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-05)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ビン+メルファランによ

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). 治療の長期毒性の把握と対策の開発の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). 小児臨床試験の質を向上させるための研究体制、試験デザインやデータ管理手法を確立する。
 - 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 以外は比較的順調に症例登録がなされ、Ph⁺ ALL 04、MLL03、ALB-NHL03 の各臨床試験は、それぞれ 2008 年 5 月末、2009 年 1 月末、2010 年 1 月末に登録終了した。

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)との共同研究との共同研究を踏まえて対象年齢を 0 歳から 24 歳に拡大し、フルプロトコールがほぼ完成した。小児および若年成人における T-ALL に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 JPLSG ALL T-10 は、ALL BFM95 治療を基本骨格に採用して、新規薬剤であるネララビンを含んだ治療計画の安全性・有用性の検証、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、微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し同種造血幹細胞移植 (SCT) の適応の縮小、dexamethasone 大量療法を含むブロック治療の有用性の検証を目的としている。この臨床試験を全国統一で実施することでわが国の小児・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、(1)標準危険群(SR)においては、ダウノルビシンの投与回数を2回としたBFM95-SRの寛解導入療法を採用することによって安全かつ有効な寛解導入療法を確立するとともに、維持療法におけるデキサメサゾン/ビンクリスチン(DEX/VCR)パルス療法の有用性を検討し、(2)中間危険群(IR)においては、強化L-アスパラギナーゼ療法の有効性・安全性を検証し、(3)高危険群(HR)においては、強化L-アスパラギナーゼ療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃するとともに、BFM-HR型Block治療とビンクリスチンを強化したBFM治療との比較を行なうことが決定した。小児BCP-ALLに対する多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験JPLSG ALL BCP-10として現在、細部の検討を行っている。Ph⁺ALLについては、平成16年11月に開始した「小児Ph⁺ALLに対するimatinib mesylate(イマチニブ)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。次年度に最終解析を予定している。現在、次期研究Ph⁺ALL10の立案が進められており、イマチニブ併用化学療法により良好な成績を上げた米国Children's Oncology Group(COG)の治療レジメンを参考にしてSCTなし治療群(中間解析結果をもとに、初診時年齢1歳以上10歳以下、かつ、初診時末梢血白血球数5,000/mm³未満、かつ、プレドニゾン初期反応良好、かつ、BMA3(強化療法前)MRD陰性例)を設定する計画である。

3. 乳児ALLに対する臨床試験

2004年より開始したMLL03研究は63例が登録され、目標症例数に達したため2009年1月末で症例登録を終了した。最終的な治療成績の解析は1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。次期プロトコールMLL-10の作成が完了し、小児血液学会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。MLL-10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2009年6月1日から開始した。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ALL-R08-IIを実施中である。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した。2010年3月末現在、19例が登録され、全症例が治療中であり、これまでに重篤な有害事象報告はない。また、並行して、T-ALLに対するネラビンを組み込んだ多剤併用治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験のプロトコールコンセプトを作成した。さらに、他の高危険群に対するボルテゾミブを組み込んだ新規寛解導入療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験も検討中である。

5. 悪性リンパ腫に対する臨床試験

2004年11月に「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) が開始された。2010 年 3 月末時点の登録症例数は、それぞれ、306 例、55 例、15 例、154 例となっている。ALB-NHL03 は目標登録数を達成したため 2010 年 1 月に登録を終了した。B-NHL03 も間もなく登録終了予定である。未分化大細胞型リンパ腫は、2002 年から欧州グループ (EICNHL) の国際共同研究「ALCL99」に参加し、割付試験が終了した。現在、観察研究を継続しながら、EICNHL と共同で次期臨床試験を立案中である。また、B-NHL03 の次期研究は、現在 EICNHL と米国 COG との共同研究が計画中の、低リスク群に対する治療軽減、および高リスク群に対するリツキシマブの効果の評価を目的とした国際共同臨床試験 (Inter-B-NHL2010) への参加を決定し、準備を進めている。また、小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験も引き続き検討している。

6. AML に対する臨床試験

小児 AML について急性前骨髄球性白血病 (APL)、Down 症候群に発症した AML、その他の AML に分けてそれぞれに臨床試験 AML-P05、AML-05、AML-D05 を実施中である。2010 年 3 月末現在で AML-P05 に 36 例、AML-05 に 398 例、AML-D05 に 52 例が登録されている。AML-05 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しており、低リスク症例の登録が予想より少なかったため登録期間を 2 年間延長して現在も登録中である。また、再発 AML に対して「小児急性骨髄性白血病の再発例に対する Gemtuzumab Ozogamicin 併用化学療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 I / II 相臨床試験 AML-R10」を立案した。

7. CML に対する観察研究

18 歳未満の小児慢性骨髄性白血病 (CML) のイマチニブを用いた標準治療を確立するために、

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」のデータを解析して、最近 11 年間の小児 CML の臨床像、治療内容、および治療経過について検討し重要な知見を得た。その一つとして骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植 (RIST) を施行した小児 CML 15 例の後方視的解析を行い、小児慢性期 CML に対する根治療法として RIST の有用性が示唆された。また、2009 年 10 月には前方視的観察研究「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」を開始した。これによってイマチニブを用いた治療の効果と安全性、治療反応による予後予測が検証できるものと期待される。

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) に対する標準治療開発のために臨床試験を計画実施する。JPLSG に JMML 委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画した。診断は日本小児血液学会 MDS 委員会中央診断システムに委託する。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。治療は同種造血幹細胞移植を統一されたレジメンを用いて行う。現在、日本小児血液学会臨床研究審査委員会において審議中であり、次年度開始予定である。

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標準的治療の確立に努めた。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 2010 年 3 月末現在 55 例である。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-10 が立案された。

10. 小児造血器腫瘍に対する SCT の標準化
同種造血細胞移植治療の標準化のため、ドナー、前処置、GVHD 予防の選択基準の統一化を目標に、各因子別の移植成績の解析を行った。ドナーの種類別の移植成績は日本小児血液学会造血細胞移植委員会と合同で解析を行った。GVHD 予防法や前処置に関しては班会議や学会発表を通じて、移植後の合併症対策については日本小児血液学会でシンポジウムを行い、コンセンサスの形成を図った。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6例の登録があり、事後不適格の1例を除く5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
JPLSG 長期 FU 委員会に 5 つのワーキンググループ (WG) ①長期 FU ガイドライン作成 WG、②ホームページ作成 WG、③教育 WG、④治療サマリーWG、⑤長期 FU 手帳 WG を設けて活動している。特に、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、長期 FU ガイドラインの作成に取り組んだ。今後は、小児内分泌学会専門委員会、小児血液学会造血細胞移植委員会、教育関係者と連携しながら、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提供を行う計画である。

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、昨年度より取り組んできた TCR β 鎖遺伝子に加え、IgH 鎖遺伝子 DH-JH 再構成、SIL-TAL 遺伝子再構成をターゲットに加えた。また RQ-PCR による MRD 定量技術の標準化と確実な精度管理の実現のため欧州 BFM グループと連携し、その MRD 専門研究機関である ESG-ALL-MRD に正式参加し定量精度の向上を図った。

12. FCM 法を利用した MRD の検査システムの確立

小児 ALL における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、三重大学小児科の再発症例を対象にパイロット研究が行われた。各治療前に採取された骨髄について St. Jude 方式の 4 カラー FCM-MRD 測定法を用いて最大 3 種類の抗原で測定し、実施可能性と臨床の有用性が確認された。この結果を踏まえて ALL-R08 研究において前方視的に FCM-MRD 測定を開始し、これまでに 10 例で検査が実施された。

13. 悪性リンパ腫の中央病理診断

小児悪性リンパ腫の病理中央診断を 2009 年は 132 例実施した。JPLSG 悪性リンパ腫臨床試験が開始されて以来 4 年余の間に中央診断された症例は 607 例となった。病理中央診断システムは、臨床試験参加症例の適格性を確認するための Rapid Review と最終的な病理診断を決定する Group Review により構築され、H&E 染色標本だけでなく、中央診断施設で免疫組織化学染色、in situ hybridization 法による EBV 検索、FISH 法を用いた c-myc, BCL-2 遺伝子検索を行って総合的に診断されている。中央病理診断中間報告と最終報告でプロトコル変更となる診断変更例は無かった。欧州との国際共同研究 ALCL99 の成果として anaplastic large cell lymphoma の病理学的予後因子が明らかにされ

た。また、ホジキンリンパ腫の臨床研究開始に備え、診断に必要な抗体パネルが決定された。

1 4. 分子・細胞遺伝学的中央診断システムの構築

JPLSG の分子・細胞遺伝学的診断委員会として、分子診断と MRD の 2 つを大き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と *FLT3* 遺伝子の検索は順調に行われ、形態、マーカーと染色体/遺伝子解析結果の中央診断が順調に動いて診断の精度の向上に貢献している。キメラ遺伝子を用いた MRD は提出検体が少ないことが問題となっている。ALL では、再発 ALL のフローサイトメトリー (FCM) を用いた MRD と免疫グロブリン遺伝子および T 細胞受容体遺伝子を用いた MRD が実施されており、今後初発 ALL の臨床試験開始に向けて AML 同様に統一的な中央診断システムの構築が必要である。

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、小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書を作成した。また、診断担当医の整備を行い、各種の臨床研究グループにその概要を提示し、ほぼコンセンサスを得る段階に至った。さらに、診断の手引の作成にも取り組んでいる。本年度の中央病理診断の実績は、神経芽腫 55 例、腎腫瘍 43 例、肝腫瘍 35 例、横紋筋肉腫 30 例の計 163 症例で、全臨床研究登録症例 (179 例) の 91.1% を占めている。臨床研究グループ非参加症例は現在専門施設へのコンサルテーション扱いであり、年間 50 例ほどに及ぶと推測される。

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モデルとして、神経芽腫組織バンクおよび遺伝子診断システムが千葉県がんセンター研究所に構築された。現在、検体数は 2800 に達しており、国際的にも最も多数の精度の高い保存検体となっている。現在の通常検査は、DNA ploidy (FACScan) と MYCN 増幅有無の FISH 法と定量的 PCR 法による測定であるが、on-line system でその結果を主治医に返送する体制が整備され問題なく運用されている。日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) 登録検体数も徐々に増え、160 件に達した。また、国立成育医療センター研究所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した。RT-PCR を用いて腫瘍特異的融合遺伝子を検出する際の内部精度管理手順書 (案) を作成した。検体送付施設側に起因する問題点については、検体処理法を周知・徹底する必要があると考えられた。

1 7. 検体保存と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、これに基づいて余剰検体の収集を行っている。また、昨年度作成した余剰検体の分譲に係る手順書を改訂し、この手順に基づいて現在、2 件の研究用分譲を進めている。余剰検体の保存と分譲にはそれなりの経費が必要であり、財源確保が今後の課題である。係る経費確保について、米国 COG での基準が調査された。

1 8. 小児がん臨床研究の質の向上のための研究

小児がんの臨床研究の質の向上には、診療の質の向上が基本的な要件となる。そのためには、小児がん専門医制度の創設と小児がん診療拠点病院の整備が不可欠である。それぞれの要件について、英国の小児がん診療のためのガ

イドライン(NICE ガイドライン)とわが国のがん診療連携拠点病院の指定要件について検討し、必要な要件を抽出した。専門医制度については、統合が予定されている日本小児がん学会・日本小児血液学会において創設される。小児がん拠点病院の指定については、現行のがん診療連携拠点病院の要件を一部修正、追加することでがん対策基本法に基づいた指定が可能である。

19. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上

特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携して、JPLSG の各種臨床研究のデータ管理の実務と方法論の研究を実施した。今年度は新規2試験を加えた延べ14試験の質管理実務を担当しながら、個人情報保護ポリシーの策定、中央モニタリングシステムの分析、定期モニタリングシステムの改良、監査システムや有害事象報告システムの検討を行い、手順を見直すなど臨床研究体制全体の有機的流れを構築するために中央データセンターとしての経験を生かした研究活動を実施した。また、稀少疾患領域におけるエビデンスの創生に必要な“網羅的把握による疫学研究の発展”を実現する為の実施計画書を作成したに JPLSG 疫学研究実施計画書を作成した。

20. 施設訪問監査システムの構築

JPLSG監査委員会として、昨年度に引き続き、新たに JPLSG 参加施設 14 施設の訪問監査を実施した。監査システムの確立は、小児がん治療施設における小児がん治療の実態調査となるばかりでなく、臨床試験実施計画書の見直しや改善、個々の医師の資質の向上、教育的指導効果にも繋がり臨床研究、小児がん医療の質の向上に果たす役割は多大なものがあると考えら、継続的に実施していく計画である。

D. 考察

今年度の最大の成果は、小児がんを代表する ALL について国内4グループで統一治療研究を行うことが合意され、T-ALL および BCP-ALL についてそれぞれ臨床試験が立案されたことである。ともに BFM プロトコルを基本として、日本独自に放射線照射の回避と MRD 検査を導入した移植適応の限定化を組み入れた標準治療の確立を目指している。T10 臨床試験はフルプロトコルが、BCP10 はプロトコルコンセプトが完成し、次年度に ALL の全国統一研究の開始が可能となった。また、本年度新たに再発 ALL に対する臨床試験 ALL-R08 と CML に対する観察研究 CML-08 を開始することができた。これまでに行われた14の臨床試験は、実対象症例が極めて少ない LLB-NHL03 と FM-05 と無作為割付試験の B-NHL03 G-CSF を除いて登録ペースは比較的順調である。登録期間が延長された B-NHL03 , AML-05 や HLH2004 は次年度に登録終了が期待され、それぞれに次期研究が計画されている。昨年度登録終了と MLL03 と Ph+ ALL04 は次年度には成績が開示される見込みであり、成果が期待される。それとともに次期研究の開始も予定されている。NHL の次期臨床試験は、国際共同研究を推進する予定であり、B-NHL は EICNHL と COG との3極共同臨床試験を、ALCL は引き続き EICNHL との共同研究を計画中である。また、JMML と LCH の新規臨床試験の立案も進んでおり、次年度に開始できる見込みである。さらに、造血細胞移植法の標準化にも取り組んでいる。これらにより、わが国の小児造血器腫瘍の標準治療の確立が期待される。

これらの臨床研究の質を確保するために、これまで 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。

リンパ腫病理中央診断は、すでに5年の実績を上げ、391例を中央診断した。中央診断率は95%に達し、診断精度向上に貢献している。さらに、再発 ALL、初発 ALL の治療研究の開始にあたってマーカー検査および MRD の免疫学的・分子生物学的手法による検出系が確立されつつある。また、今年度も施設訪問監査を14施設で実施し、参加施設での臨床試験実施上の問題点が明らかとなってきた。個々の問題について地道に改善していくことで臨床研究のそのものの質のみならず、臨床研究支援体制の整備に繋がりたいと考えている。

小児がんの生存率が80%を超える時代となり、質の高い治癒を目指した治療法の開発が求められている。そのためにも長期フォローアップ体制を整備し、治療の長期影響に関する情報収集が不可欠である。本研究班に参加された患者さんの長期の情報収集を可能とするためにガイドライン作成、治療サマリーの作成と患者さんへの情報提供の普及が重要である。

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。また、わが国では小児造血器腫瘍と同じ医療チームで診療される場合が多く、それゆえに双方が共通の研究基盤と理念のもとに臨床研究が推進されるのが望ましい。そこで、本研究班において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、分子診断と合わせた中央診断システムの構築に取り組んでいる。これまでに中央病理診断システムの骨子を策定し、小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書を作成し、各臨床研究グループのコンセンサスも得られつつある。全臨床研究登録症例の90%以上が中央病理診断されており、システムの定着化が進んでいると思われる。

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、今年度新たに AML-05 で2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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 May;52(5):591-5.
2. 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 Apr;145(2):198-206.
3. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML

- Cooperative Study Group. J Clin Oncol. 2009 Aug 20;27(24):4007-13.
4. Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, Kawa K, Kikuta A, Tsuchida M, Nagatoshi Y, Asami K, Horibe K, Makimoto A, Tsukimoto I. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. Int J Hematol. 2009 Nov;90(4):492-500.
 5. Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, Tawa A, Usami I, Tanizawa A, Hori H, Ito Y, Miyaji R, Oda M, Kato K, Hamamoto K, Osugi Y, Hashii Y, Nakahata T, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010 Jan;54(1):71-8.
 6. Watanabe N, Matsumoto K, Muramatsu H, Horibe K, Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2009 Nov 16. [Epub ahead of print]
 7. 関水匡大、堀部敬三 前駆 T 細胞腫瘍治療への新規プリン誘導体ネララビンの臨床導入と今後の展望 血液・腫瘍科 59: 388-392, 2009.
 8. 堀部敬三 日本小児血液学会疾患登録委員会 平成 20 年度日本小児血液学会疾患登録集計報告 日本小児血液学会雑誌 23: 213-219, 2009
 9. 堀部敬三、小児の造血器腫瘍 がん診療 update 日本医師会雑誌 138・特別号(1): 289-291, 2009
 10. 堀部敬三 小児の白血病 造血器腫瘍取扱い規約 日本血液学会 日本リンパ網内系学会／編 金原出版 2010 年 3 月
2. 学会発表
 1. 堀部敬三 学会が取り組む小児がん全数把握登録システム 第 112 回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム「小児がん全数登録と長期フォローアップ」2009 年 4 月 奈良
 2. 堀部敬三 平成 21 年度日本小児血液学会疾患登録事業報告 2009.11.27 舞浜 第 51 回日本小児血液学会総会
 3. 堀部敬三 小児白血病・リンパ腫治療研究の現状と課題 09.10.17 岡山 第 61 回中国四国小児科学会 特別講演
 4. 堀部敬三 ワークショップ(小児がん登録) 日本小児がん学会の取り組み(小児がん全数把握登録) 第 25 回日本小児がん学会 2009.11.27 舞浜
 5. Keizo Horibe アジアンセッション(小児がんの疫学と登録について) Registration system and epidemiological studies for childhood cancer in Japan 第 25 回日本小児がん学会 2009.11.27 舞浜
 6. 朴明子 滝智彦 小田慈 八木啓子 小林良二 鈴木信寛 原純一 堀部敬三 林泰秀 T 細胞性急性リンパ性白血病における PTEN と P13K-AKT 経路の遺伝子解析 第 51 回日本小児血液学会 2009.11.27 舞浜
 7. 山下友加 堀部敬三 中川温子 瀧本哲也 鶴澤正仁 Mussolin Lara Rosolen Angelo 森鉄也 小児未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)における血液・骨髄中の NPM-ALK 発現の解析とその臨床的意義 第 51 回日本小児血液学会 2009.11.27 舞浜
 8. 大園秀一 石田也寸志 稲田浩子 本田美里 岩井艶子 坂本なほ子 掛江直子 前田美穂 上別府圭子 前田尚子 堀部敬三 小児がん経験者の身体的晩期合併症に関する多施設共同横断的調査の解析 第 25 回日本小児がん学会 2009.11.27 舞浜
 9. 末延聡一 堀部敬三 佐藤篤 西村真一郎 八木啓子 原純一 堀部敬三 工藤亨 JACLS ALL-02 高リスク protocol におけるリスク分けの妥当性と予後因子の解析 第 71 回日本血液学会学術集会 2009.10.25 京都
 10. 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 堀部敬三

伊藤正樹 村松秀城 前田美穂 加藤剛二
鶴澤正仁 堀部敬三 小児 CML 患者における
イマチニブ継続内服が成長に与える影響-
日本小児白血病リンパ腫研究グループ
(JPLSG) 第 71 回日本血液学会学術集会
2009.10.25 京都

11. 佐野弘純 久保田知里 朴明子 嶋田
明 外松学 滝智彦 田淵健 多和昭雄 堀
部敬三 土田昌宏 花田良二 月本一郎
林泰秀 小児急性骨髄性白血病における
WT1 遺伝子変異と臨床像 第 71 回日本血
液学会学術集会 2009.10.25 京都
12. Takashi Hamajima, Naoko Maeda,
Nobuhiko Suganuma, Keizo Horibe Glucose
and lipid metabolic disturbances in
non-obese cancer survivors of bone marrow
transplantation (BMT) in childhood 14th
International congress of endocrinology
(ICE2010) 2010. 3. 26-30 (Kyoto)
13. Takashi Hamajima, Naoko Maeda,
Nobuhiko Suganuma, Keizo Horibe Non
-obese childhood cancer survivors of bone
marrow transplantation present metabolic
syndrome like disorders in their youth
without visceral fat accumulation, growth
hormone deficiency, and irradiation therapy
International symposium on pediatric
endocrinology (official ICE2010 satellite
symposium) 2010.3.31-4.1 (Tokyo)

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	2002.6~(2006.5割付終了)	102	400	131
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	70	147
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	134
4. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~	306	308	165
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	55	90	100
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	15	48	164
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~2010.1	154	124	164
8. AML-P05	小児APL	2006.4~	36	44	138
9. AML-05	小児AML	2006.11~	398	254	156
10. FM-05	AML, CML(BMT)	2006.8~	6	34	25
11. HLH2004(国際)	HLH	2006.12~	55	50	122
12. AML-D05	ダウン症AML	2008.1~	52	73	119
13. ALL-R08	再発ALL	2009.6~	19	157	77
14. CML-08	CML	2009.10~	2	75	43

(H22.3.31現在)

Ⅱ. 分担研究報告