

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グループ合同の日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group : JPLSG)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 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 に対する設共同後期第 II 相臨床試験計画書:JPLSG ALL T-10 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、新規薬剤であるネララビン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、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と、微少残存病変(minimal residual disease, MRD)を定量判定し同種造血幹細胞移植(SCT)の適応の縮小が、それぞれ第 2、第 3 の目的である。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という委員会決議を踏まえて、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 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する設共同第 II 相および第 III 相臨床試験計画書:JPLSG ALL BCP-10 として現在、コンセプトの細部の検討に入っている。

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ている 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-T10)が 4 グループ全て合意した形でまとめ、現在、フルプロトコールの細部の検

討に入っている。本研究は小児および若年成人(24歳以下)の新規発症・未治療の T-ALL に対し、新規薬剤ネララビ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)ネララビ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。

次に T-10 作成に並行して、作年度から 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、BFM 骨格に基づく全国統一研究を実施し、本邦における小児 BCP-ALL の治療成績を改善することを第一の目的とする。

第二の目的として、MRD の評価体制を確立することとした。全国レベルでの検体搬送システムを整備し、また約 80%の症例で MRD の評価が可能となることを目標とする。第三の目的は、次期以降の研究における層別化を展望して、MRD や白血病細胞の特性と予後の相関を明らかにすることである。第四の目的として、標準危険群(SR)においては、ダウノルビシン(以下 DNR)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より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証することとした。第五の目的は、中間危険群(IR)において、強化 L-asparaginase(以下 L-asparaginase)療法の有効性・安全性を検証することである。第六の目的として、高危険群(HR)においては、強化 L-asparaginase 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 VCR を強化した BFM 治療との比較を行うことである。

### C. 研究結果

1. 小児および若年成人における T-ALL に対する設共同後期第 II 相臨床試験計画書: JPLSG ALL T-10 protocol (図1)

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)。全ての症例に対し、MTX 単剤髄注と同時に7日間の PSL 先行単剤投与を行ない、day8 に Prednisolone Good Responder : PGR / Prednisolone Poor Responder : PPR を判定した後、全例同一の寛解導入療法と早期強化療法( $I_A$ と  $I_B$ )を行なう。 $I_B$ 後の骨髄(TP2)の MRD 測定を行ない、

標準危険群(SR)、高危険群(HR)、超高危険群(VHR)の3群に層別する。

#### 1.1. 標準危険群(SR)

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) day1 : CNS1 or CNS2
- (2) day8 : PGR
- (2) day33 BM:CR(M1)
- (3) TP2 BM/MRD(PCR) <  $10^{-3}$

SR群は I<sub>B</sub> に引き続き、protocol M5+L (MTX5g/m<sup>2</sup> × 4 + intensive L-asparaginase) による強化療法を行ない、続いて protocol II + intensive L-asparaginase 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。予防的頭蓋照射および同種SCTは施行せず、また、SR群ではネララビンは使用しない。

#### 1.2. 高危険群(HR)

次の条件①または②のいずれかを満たした群を高危険群(HR)とする。

①以下の条件を全て満たす

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

②SR群の条件を満たしCNS-3である

HR群は I<sub>B</sub> に引き続き、ネララビン投与後、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-asparaginase 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。維持療法開始時にCNS-3例に18Gyの頭蓋照射を行なう。

#### 1.3. 超高危険群(VHR)

次の条件を全て満たした群を超高危険群(VHR)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<sub>A</sub> で寛解が得られず、I<sub>B</sub> 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(VHR)とする。

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

VHR群は I<sub>B</sub> に引き続き、ランダム化くじ引き試験により、ネララビン投与後、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、同じくネララビン投与後、大量 DEX 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。この群においても予防的頭蓋照射は施行しない。

2. 小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する設共同第 II 相および第 III 相臨床試験計画書:JPLSG ALL BCP-10(図 2)

#### 2.1. リスク分類の設定根拠

初期リスク分類は、より多くの患者に対してDNRを2本とした安全な寛解導入療法を行うことを重視してNCI分類を採用した。BFM95研究では標準危険群の寛解導入療法中の死亡はなく、また寛解導入率も100%ときわめて良好であった。この安全で有効な治療をより

多くの患者に行う意義は大きいと考えられる。また、NCI-SR 群は不均一な集団であり、MRD や遺伝子・染色体などの白血病細胞の特性によって予後が分かれ、至適な治療が決定されてくると考えられる。今回の研究では、SR 群の対象を広くとることによって、予後因子を明らかにし、次期以降の研究に活かして行く。

NCI 分類を採用する問題点として、BFM95 では中間危険群で治療されていた患者の一部が標準危険群に入ることにより、治療成績が低下するおそれがある。このため、プレドニゾン反応性不良群を HR にリスクアップすることに加えて、day15 BM M3 の群を IR にリスクアップすることで、SR を予後良好群に絞り込むことにした。Protocol M における大量メトレキセート(HD-MTX)の投与量が  $5\text{g}/\text{m}^2(\text{M5})$  から  $2\text{g}/\text{m}^2(\text{M2})$  に減量されているが、B 前駆細胞型 ALL においては T 細胞型と比較して細胞内 MTX-polyglutamate の蓄積が良好であるため、MTX の減量により治療成績が低下する危険性は少ないと考えられる。以上より、初期リスク分類として NCI 分類を採用することとした。

## 2.2. プレドニゾン反応性によるリスク変更

治療開始後の治療反応性により、予後不良群を抽出してリスク変更を行うことも世界的に広く採用されている。今回の研究で骨格としている BFM グループの治療研究において、7日間の PSL と1回の MTX 髄注を行った後の8日目の末梢血芽球数で判定する PSL 反応性が強力な予後因子となることは十分に確立しており、国内においても TCCSG の治療研究 L89-12 および L92-13 研究において確認されている。8日目の末梢血芽球数  $1,000/\text{mm}^3$  以上の PPR を高危険群として治療強化を図るこ

とは妥当である。

## 2.3. day15 BM M3 のリスクアップ

BFM95 研究において day15 BM M3 の群の 6y-EFS は 50%前後と不良であり、治療強化が必要である。特に SR 群においては寛解導入における DNR を2本に減量し、更に HD-MTX も減量することを計画しているため、予後不良群を除外することが必要である。Day15BM M3 をリスクアップすることにより、SR のうち予後不良群は寛解導入における DNR を4本投与されることになる。また IR のうち、day15 BM M3 群も HR にリスクアップして強化した治療をうけることにより、予後が改善することが期待される。

## 2.4. その他の高危険群の定義

Protocol IA 後に寛解に入らない day33 NR や t(4;11)、hypodyploid (染色体本数 44 本以下)の予後が不良であることは多くの報告があり、高危険群とすることは妥当である。t(17;19)についても、数は少ないものの報告されている例ではきわめて予後不良であり、高危険群として治療すべきである。CNS-3 については、BFM95 における 6y-EFS が 57.7%とやや不良であるため、高危険群として治療強化を図ることは妥当であると考えられる。

## 2.5. 造血幹細胞移植の適応

上記した day33 NR と t(17;19)、hypodyploid のうち染色体数 43 本以下(染色体数 44 本は移植適応としない)については予後絶対不良であり、適切なドナーがいれば第一寛解期に造血幹細胞移植の適応とすべきである。t(4;11)については、特に予後不良と考えられる PPR のみ移植適応とした。

これらを除く PPR については、近年化学療法の成績が向上しているため、必ずしもすべてが移植適応ではなく、PPR のうち特に予後不良群を同定することが必要である。このため、BFM グループの治療研究において予後不良であると報告されている I<sub>B</sub> 終了後の Time Point 2 の骨髄における微小残存病変が 10<sup>-3</sup> 以上の群を移植適応とした。

## 2.6. 治療骨格として BFM 骨格を採用する根拠

BFM グループの治療骨格は、Protocol I, Protocol M, Protocol II, 維持療法と極めて分かりやすく、治療成績も良好であるため、世界的な標準治療の1つとして多くの国で採用されている。国内の多くのプロトコールも細部は大きく異なるものの、広い意味では BFM 骨格と言える。東北グループは BFM90 を追試し、症例数は少ないが BFM と同等の有効性・安全性を確認した。BFM 骨格の特徴は、晩期毒性につながるアントラサイクリン系薬剤、シクロフォスファミド、ステロイドの総投与量が比較的少ないこと、it の回数が 11 回と少ないこと、維持療法が経口薬のみで負担が少ないこと等が挙げられる。

一方問題点としては、Protocol II のアントラサイクリンがドキソルビシン(DOX)であり、再発例などにおいては心毒性が懸念されること、標準危険群の治療強度が中間危険群とあまり変わらずやや強すぎる可能性があること、特に大量 MTX については全例で 5g/m<sup>2</sup>が必要かどうか疑問があること、高危険群では全例が予防的頭蓋照射の対象となっていること、等が挙げられる。

今回の研究は、BCP-ALL における初めての全国統一研究であり、国内外において追試

が比較的容易であることが確認されている BFM 骨格を採用した。これにより、我々の治療研究において得られた成果を諸外国にアピールしやすくなり、世界の小児 ALL 研究の進歩に貢献できる。更に、日進月歩をとげつつある様々な biology 研究の意義を評価しやすくなる、今後不可欠となる新薬の導入が行いやすくなる、などの利点がある。

## 2.7. 予防的頭蓋照射撤廃の妥当性

予防的頭蓋照射は、中枢神経再発予防において有用な治療であるが、成長障害、内分泌障害、2次がんなど重篤な晩期合併症があり、世界の小児 ALL 研究は頭蓋照射の縮小に向けて、進歩してきた。これまで予防的頭蓋照射を撤廃したいくつかの報告があるが、従来までに論文発表されている限りでは、その治療成績は満足できるレベルではなかった。しかし、その後 DEX の採用、髄注の強化、L-asparaginase など全身治療の強化などにより予防的頭蓋照射を全廃した治療研究において良好な治療成績が報告されつつある。特に St.Jude total XV 研究では、予防的頭蓋照射を全廃して全体の 5y-EFS 86%と極めて良好な成績を報告している。その他、同じく予防的頭蓋照射を全廃した研究として DCOG-ALL9 (5y-EFS 81%) UKALL2003 (4y-EFS 88%)、EORTC58951 (5y-EFS 84%) などが挙げられる。

本研究では BFM 2000 HR 治療を骨格として、髄注の強化、L-asparaginase の強化、DEX の強化を採用することにより、予防的頭蓋照射の全廃に成功する可能性は十分にある。

## 2.8. 大量メトトレキサート療法におけるロイコボリン救済について

これまで国内で行われてきた臨床試験においては、大量メトトレキサート(以下 MTX)療法時のロイコボリン(以下 LCV)救済は6回ないし7回が標準的であった。一方、BFM95 研究においては大量 MTX 療法時の LCV 救済は MTX の排泄遅延が無い限り MTX 開始後 42,48,54 時間後の3回のみである。大量 MTX 療法は中枢神経、精巣などの薬理学的聖域への治療効果とともに全身的な抗白血病効果を有するが、過剰な LCV 救済は全身治療の効果を減弱させると考えられる。可能な限り LCV 救済を最小限にすることが大量 MTX の抗白血病効果を増強するために必要であると考えられる。

LCV 救済を3回にとどめることは大量 MTX 療法の有害事象を増加させる恐れがあるが、実際には中進国を主体とする IC-BFM2002 研究でも大きな問題なく施行されている。また少数例ではあるが、国内においても LCV 救済3回の 5g/m<sup>2</sup> 大量 MTX 療法は安全に施行できたと報告された。十分な注意は必要であるが、タイムリーな MTX 血中濃度の測定とこれに基づく LCV 救済の調整を行えば、国内においても LCV 救済3回の大量 MTX 療法は十分に施行可能であると考えられる。

## 2.9. 再寛解導入療法として THP-アドリアマイシンを含む Protocol III を採用する根拠

THP-アドリアマイシン(以下 THP)は日本において開発されたアントラサイクリン系薬剤であり、国内では多くの小児癌の治療に採用されている。ALL においても、国内の各グループが THP を使用してきている。THP は vitro の data において、リンパ系腫瘍の細胞内に速やかに取り込まれることや、リンパ組織への移行性が高いこと、P 糖蛋白耐性細胞に対する

感受性が高いことなどが報告されており、DOX と比較して、抗腫瘍効果に優れる可能性がある。毒性については、THP は DOX と比較して骨髄抑制が強い一方、心毒性が低いことが報告されている。晩期障害の軽減のためには治療成績を落とさずに心毒性を軽減することが強く求められており、今回の研究では再寛解導入療法におけるアントラサイクリンとして、DOX ではなく THP を採用した。THP25mg/m<sup>2</sup> とダウノルビシン (DNR) 30mg/m<sup>2</sup> を比較した JACLS-97 研究の無作為割付試験において THP 群の成績は DNR 群と同等であったと報告されている。

THP は DOX と比較して骨髄抑制が強いため、再寛解導入療法として Protocol II を採用した場合には、THP が4週連続して入ることにより重篤な骨髄抑制とそれによる感染症が危惧される。そこで今回の研究においてはアントラサイクリンが2回入る Protocol III を採用した。

## 2.10. 標準危険群 (SR) における試験治療の根拠

SR においては、まず寛解導入療法として DNR を2本に減らした BFM95-SR を採用した。COG/UKALL では NCI-SR 群の寛解導入療法はアントラサイクリンを含まない3剤導入であるが良好な寛解導入率を報告しており、今回 DNR を減らすことにより寛解導入率が低下する危険性は少ないと考えられる。BFM95 研究では SR の寛解導入療法中の死亡はなく、この安全な治療をより多くの患者に行う意義は大きいと考えられる。

以上の骨格を採用した上で、SR においては維持療法中の VCR/DEX パルス療法の有無による無作為割付試験を計画した。VCR/ス

ステロイドパルス療法は、1980年代までに行われた治療研究のメタアナリシスにおいては再発を減少させ、治療成績を向上させたと報告されている。しかし1990年代後半にInternational BFMグループが中間危険群を対象として行った大規模な無作為割付試験ではVCR/ステロイドパルス療法の有用性は証明されなかった。これらの結果は、維持療法前の治療が比較的弱い場合には維持療法の強化が有用であるが、維持療法前の治療が十分に強い場合には維持療法の強化が有用でない可能性を示唆している。現在の強化された治療において標準危険群におけるVCR/ステロイドパルス療法の有用性は比較試験で証明されたことがないため、今回無作為割付試験による評価を計画した。

#### 2.11. 中間危険群(IR)における試験治療の根拠

L-asparaginase (L-asparaginase) が小児 ALL における key drug の1つであることは広く知られており、L-asparaginase の強化を採用したDFCIやCCG/COGのaugmented BFM、UKALL 2003などは良好な治療成績を挙げている。BFM 中間危険群の治療はきわめて完成度の高い治療であるが、L-asparaginase の総投与量は比較的少なく、L-asparaginase の強化により治療成績を更に向上させられる可能性がある。一方、L-asparaginase の毒性や早期の有害事象でL-asparaginase が使用不能となることにより治療成績が低下する可能性も否定できない。そこでIRにおいて、L-asparaginase強化の有無で無作為割付試験を行い有用性を検証する。なおL-asparaginaseの強化については、I<sub>B</sub>とII<sub>B</sub>での強化についてはEORTC 58951研究において、Protocol Mでの強化についてはBFM90研究において、それぞれ無作為割付試験が実施されており、

L-asparaginaseの強化による重篤な有害事象の増加は報告されていない。試験群(強化L-asparaginase群)のL-asparaginaseの総投与量は29万U/m<sup>2</sup>であり、標準群の8万U/m<sup>2</sup>と比較すると大幅に増加しているが、L-asparaginaseを強化している他の研究、たとえばaugmented BFMの36.6万U/m<sup>2</sup>と比較して特別に多くはない。

次にBFM95では中間危険群のCNS再発率は4.9%とやや高かった。そこで、標準群、試験群ともに1回目と2回目のProtocol IIIの間のInterim maintenanceの期間にitを強化し、Protocol III 髄注が増えることと合わせて、BFM95よりも髄注を合計4本増やすこととした。これにより、CNS再発率を減少させることが期待される。

#### 2.12. 高危険群(HR)における試験治療の根拠

BFM-2000HR regimenは、95HRと比較して、IBを復活させたことおよびBlock治療のL-asparaginaseを強化したことによって、PPR(他のHR因子のない、PPRのみのHR)のEFSを95の65%から73%まで向上させた。これはProt IIを2回行ったAIEOP-95HRの成績も上回っており、論文発表はされていないものの、現時点でBFM骨格regimenの中ではPPRに対するもっとも優れた治療である。しかしながら、BFM-90以来HRで採用されてきたBlock治療の有用性については、かつて一度も検証されたことが無く、その必要性については疑問が残る。一方、BFM以外で初期治療反応性不良群に対してもっとも良好な治療成績を挙げている治療regimenとしてCCG/COGのAugmented BFM regimen(以下ABFM)がある。ABFMの特徴は、BFMの治療骨格を採用しつつ、ALLの基本薬剤であるステロイド

/VCR/L-asparaginase を強化したこと、LCV 救済を行わない cappizzi MTX を採用したこと、DI を2 回行ったこと(DDI)等にある。確かに BFM の治療 regimen は他のグループと比較して VCR/L-asparaginase の総投与量が比較的少なく、これらの強化によって治療成績の向上を図ることは合理的であると考えられる。

以上より、標準治療が確立しているとは言えない治療成績不良群である HR に対して、BFM-HR 型 Block 治療(HR-ブロック群)と VCR、L-asparaginase を強化した BFM 治療(HR-VCR 群)との比較試験(randomized phase II)を計画した。HR-ブロック群についても、今回の治療計画では予防的頭蓋照射を全廃する目的があることから、L-asparaginase の強化と髄注の強化を盛り込んだ。HR-VCR 群については、cappizzi MTX について国内の経験がほとんどないことを考慮して、BFM 研究の HD-MTX を採用し、更に L-asparaginase で強化した。再寛解導入療法については、Prot. III ×3 を採用した上で VCR と L-asparaginase を強化した。Prot. III の DEX については、骨髄壊死のリスクを考慮して 10 歳以上は中抜きとした。また最初の1年間に十分なステロイドと VCR が投与されていると判断し、大腿骨髄壊死のリスクを考慮して維持療法中の steroid/VCR pulse は採用しなかった。

### 3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph<sup>+</sup> 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、44 例が登録をされた。登録は 2008 年5月末で終了しており、次年度に解析結果を報告する予定である。また、次期研究 Ph<sup>+</sup> ALL10 を立案中であり、造血幹細胞移植な

しで好成績が得られている米国 COG のイマチニブ併用化学療法を採用して移植無し群を設定する計画である。

### D. 考察

ALL-T10 protocol は PGR 群における DEX による寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化により予防的頭蓋照射全廃を 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 群における頭蓋照射 /SCT 全廃を研究課題とした。

ALL-BCP10 protocol は NCI 分類と初期治療反応性(PGR/PPR および day15 BM blast)による層別化により、SR 群では寛解導入の DNR 減量、MTX 大量療法の減量と維持療法における DEX/VCRパルスの有用性の検討、IR 群においては強化 L-asparaginase 療法の有効性・安全性の検討、HR 群においては強化 L-asparaginase 療法と髄注の強化による予防的頭蓋照射の全廃と BFM 型 block 治療の有効性の検討を行うことを検討課題とした。いずれも、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。

### E. 結論

T-ALL に関して、BFM レジメンを骨格とし、予防的頭蓋照射全廃/SCT 対象症例の絞り込みを含み、L-asparaginase の増量と、ネララビン新規導入を含む ALL-T10 フルプロトコールがほぼ完成し実施の運びとなっている。BCP-ALL に関しても BFM レジメンを骨格とし、



NCI-SR/HR 分類および早期治療反応性に基  
づいたリスク分類に従って、SR 群では  
DEX/VCR パルスの有用性の検討、IR 群にお  
いては強化 L-asparaginase 療法の有効性・安全性の検  
討、HR 群においては強化 L-asparaginase 療法と髄注  
の強化による予防的頭蓋照射の全廃と BFM  
型 block 治療の有効性の検討をそれぞれ無  
作為割り付け試験で検討するというプロトコ  
ールコンセプトがほぼ完成した。

#### 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 (2009) 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パンフレットの  
作成 日本小児血液学会雑誌 23  
(155-160)
- 2) Masahito TSURUSAWA, Takashi TAGA,  
Yasuo HORIKOSHI, Atsushi OGAWA,  
Atushi KIKUTA, Hirokazu KANEGANE,  
Masahiko OKADA, Nobuyuki HYAKUNA,  
Motoaki CHIN, Asayuki IWAI, Arata  
WATANABE, et al (2009) Outcomes of  
59 Children with Lymphoblastic Lymphoma  
Receiving an Intensive ALL-Therapy  
without Prophylactic Cranial Irradiation.

A Report from Japanese Children's Cancer  
and Leukemia Study Group NHL 960 Trial  
日本小児血液学会雑誌 23 (244-250)

##### 2. 学会発表等

- 1) 渡辺 新: T細胞型急性リンパ性白血病の  
治療戦略 第 51 回日本小児血液学会 ラン  
チョンセミナー 2009 年 11 月, 浦安市

##### 3. 書籍

渡辺 新 (2009) 6. 細胞治療 1) 骨髄移  
植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植 小児輸  
血マニュアル(星順隆、長田広司、堀越泰雄、  
小原明、監修)、宇宙堂八木書店、東京都  
p54-57

#### 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

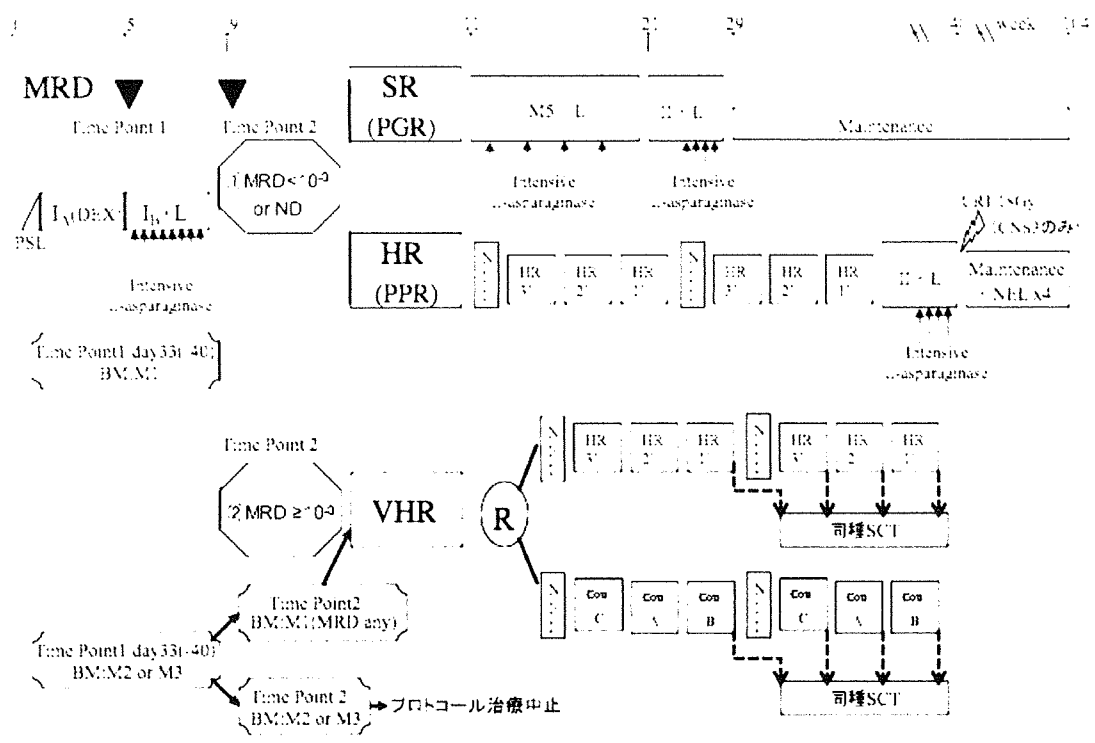


図1 JPLSG ALL-T10 Protocol

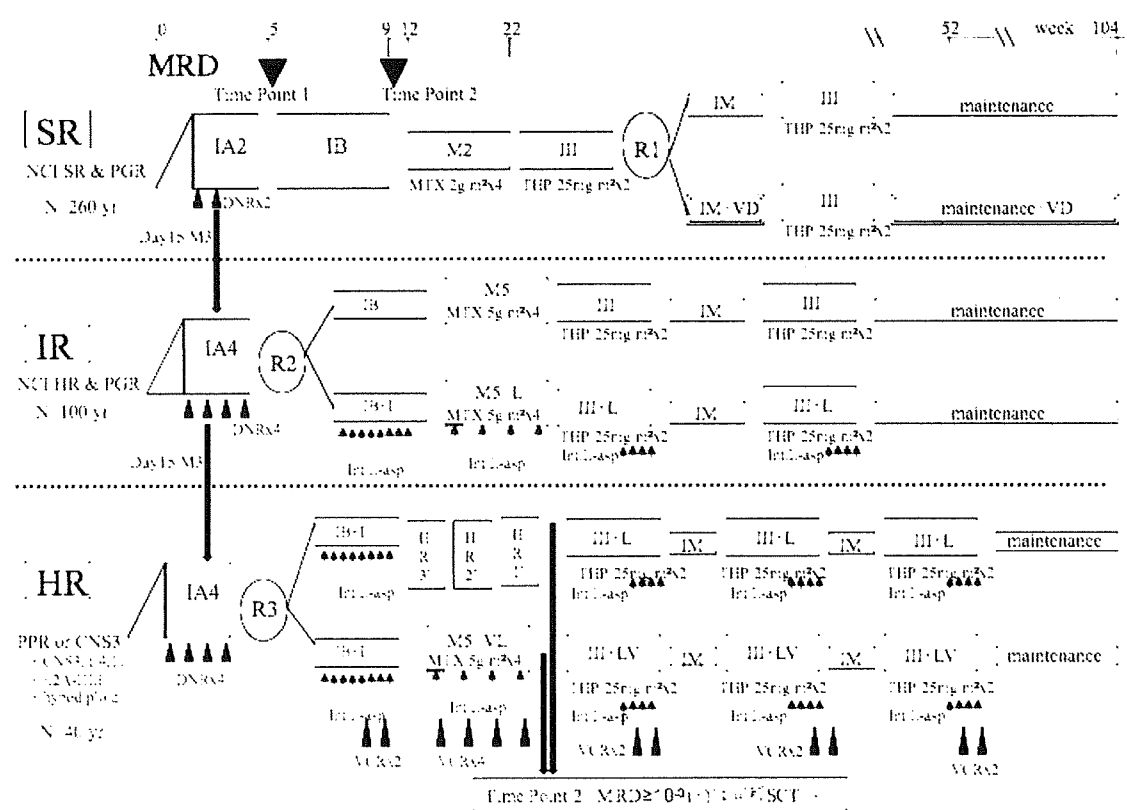


図2 JPLSG ALL-BCP10 Protocol

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

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。63 例が登録され、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 MLL-10 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。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。

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非血縁臍帯血移植に限定し、移植前処置は BU/VP/CPA、GVHD 予防は CSA/MTX または FK/MTX とした。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・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

C.研究結果

新規症例は 2004 年 2 月より随時データセンターに登録され、治療が開始された。MLL03 研究は 63 例の登録があり、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 MLL-10 を作成中であり、既にプロトコール

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。現在フルプロトコールがほぼ完成しており、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。MLL-10 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 MLL-10 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) Okamoto T, Koh K, Takita J, Furuya A, Kato M, Ida K.: Voriconazole-micafungin combination therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2010 Feb;52(1):137-41.
- 2) Kato M, Takita J, Takahashi K, Mimaki M, Chen Y, Koh K, Ida K, Oka A, Mizuguchi M, Ogawa S, Igarashi T.: Hepatoblastoma in a patient with sotos syndrome. *J Pediatr.* 2009 Dec;155(6):937-9.
- 3) Takita J, Motomura A, Koh K, Ida K, Taki T, Hayashi Y, Igarashi T.: Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. *Eur J Haematol.* 2009 Aug;83(2):149-53.
- 4) 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 Jul;52(7):808-13
- 5) M Tsuchida, A Ohara, A Manabe, M Kumagai, H Shimada, A Kikuchi, T Mori, M Saito, M Akiyama, T Fukushima, K Koike, M Shiobara, C Ogawa, T Kanazawa, Y Noguchi, S Oota, Y Okimoto, H Yabe, M Kajiwara, D Tomizawa, K Ko, K Sugita, T Kaneko, M Maeda, T Inukai, H Goto, H Takahashi, K Isoyama, Y Hayashi, R Hosoya and R Hanada on behalf of Tokyo Children's Cancer Study Group, Tokyo, Japan: Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 2009 Feb;24(2): 383-396

6) 康勝好:【医療事故とリスクマネジメント】感染対策 カルバペネム、薬剤耐性.

小児科診療 72巻10号Page1807-1812(2009.10)

7) 青木良則, 康勝好, 滝田順子, 堀江豪, 関正史, 古屋彩夏, 井田孔明, 五十嵐隆: 最近当科で経験した1歳以上の神経芽腫stage 4の10例. 小児がん46巻2 Page184-189(2009.05)

8) 田村美沙, 滝田順子, 古屋彩夏, 康勝好, 井田孔明, 滝智彦, 大西宏明, 別所文雄, 五十嵐隆: 治療関連白血病(二次性白血病)の3例. 日本小児血液学会雑誌23巻3号 Page199-203

## 2. 著書

1) 康勝好 31. 抗血栓薬. 新小児薬用量改訂第5版. 五十嵐隆, 渡辺博, 木津純子編.pp224-235, 診断と治療社, 東京, 2009

2) 康勝好 32. 止血薬. 新小児薬用量改訂第5版. 五十嵐隆, 渡辺博, 木津純子編.pp236-241, 診断と治療社, 東京, 2009

3) 康勝好 33. 造血薬. 新小児薬用量改訂第5版. 五十嵐隆, 渡辺博, 木津純子編.pp242-249, 診断と治療社, 東京, 2009

4) 康勝好 乳児ALLの診断と治療. 小児科臨床ピクシス10 小児白血病診療. 菊地陽編.pp58-63, 中山書店, 東京, 2009

5) 康勝好: 血液・腫瘍性疾患 急性リンパ性白血病. 小児内科41巻増刊【小児疾患診療のための病態生理】Page1147-1153, 東京医学社, 東京, 2009

## 3. 学会発表

1) 恩田恵子, 清河信敬, 齋藤正博, 森鉄也, 藤本純一郎, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: TCCSG-L1602治療研究/Day8末梢血 芽球数のフローサイトメリー測定. 第19回 日本サイトメリー学会 学術集会. 2009年6月20-21日(松江), Cytometry Research 19巻抄録集 Page57(2009.06)

2) 清河信敬, 恩田恵子, 高野邦彦, 藤本純一

郎, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 9 colorフローサイトメリーによる小児白血病のマーカー解析. 第19回 日本サイトメリー学会 学術集会. 2009年6月20-21日(松江), Cytometry Research 19巻抄録集 Page58(2009.06)

3) 荒川歩, 山西未穂, 康勝好, 内坂直樹, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 三井佳奈子, 望月慎史, 花田良二: 脊椎圧迫による神経症状を伴った成熟B細胞型急性リンパ性白血病の2例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん(0389-4525)46巻 プログラム・総会号 Page448(2009.11)

4) 本村あい, 滝田順子, 大久保淳, 井田孔明, 菊地陽, 五十嵐隆, 康勝好: 治療中再発を来たした細胞表面免疫グロブリン陰性成熟B細胞型急性リンパ性白血病の乳児例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page447(2009.11)

5) 牛腸義宏, 康勝好, 松野良介, 三井佳奈子, 荒川歩, 小倉友美, 内坂直樹, 望月慎史, 栗原淳, 西本博, 岸本宏志, 花田良二: 最近10年間で当センターにおいて経験したテント上PNETの6例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page426 (2009.11)

6) 荒川歩, 康勝好, 内坂直樹, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 三井佳奈子, 望月慎史, 花田良二: 腎外原発ラブドイド腫瘍の3例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page386 (2009.11)

7) 小倉友美, 康勝好, 荒川歩, 三井佳奈子, 牛腸義宏, 松野良介, 内坂直樹, 望月慎史, 内田広夫, 野澤久美子, 小熊英二, 岸本宏志, 花田良二: Olfactory Neuroblastomaの4歳男児例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん

学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page384 (2009.11)

8) 三井佳奈子, 康勝好, 内坂直樹, 松野良介, 牛腸義宏, 小倉友美, 荒川歩, 望月慎史, 花田良二: 難治性の先天性多発横紋筋肉腫に対するirinotecan、vincristine併用療法の有用性について. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page368 (2009.11)

9) 三井佳奈子, 康勝好, 内坂直樹, 荒川歩, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 望月慎史, 花田良二: 寛解導入不能のCD33陽性急性骨髄性白血病に対してFLAG/GO療法を施行した1例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page343 (2009.11)

10) 松野良介, 康勝好, 荒川歩, 三井佳奈子, 小倉友美, 牛腸義宏, 内坂直樹, 望月慎史, 花田良二: 小児再発APLに対して亜硫酸単独療法を行った一例. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page331 (2009.11)

11) 内田広夫, 康勝好, 川嶋寛, 五藤周, 佐藤かおり, 吉田真理子, 高澤慎也, 花田良二: Stage 3の神経芽腫に対して集学的な治療は必要か. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page312 (2009.11)

12) 大久保淳, 井田孔明, 本村あい, 康勝好, 滝田順子, 菊地陽: 臍帯血移植後の生着不全と血球貪食症候群の関連について. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page350 (2009.11)

13) 内坂直樹, 康勝好, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 三井佳奈子, 荒川歩, 望月慎史, 花田良二: プレドニンおよびオンコビンの治療により第4寛解を得たT315I変異を有する小児Ph陽性

ALLの女兒例の報告. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page230 (2009.11)

14) 大隅朋生, 小川千登世, 康勝好, 嶋晴子, 三春晶嗣, 大久保淳, 真部淳, 嶋田博之: 日本人小児ALLにおけるBFM95 protocol Mに基づいた5g/m<sup>2</sup> MTX投与の安全性に関する検討. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page229 (2009.11)

15) 恩田恵子, 平林真介, 清河信敬, 齊藤正博, 森鉄也, 福島敬, 藤本純一郎, 真部淳, 康勝好, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: TCCSG-L1602治療研究におけるDay8末梢血-芽球数のフローサイトメトリー測定についての評価. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page328(2009.11)

16) 清河信敬, 恩田恵子, 平林真介, 飯島一智, 福島敬, 齊藤正博, 藤本純一郎, 真部淳, 康勝好, 熊谷昌明, 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急性リンパ性白血病第16次治療研究におけるマーカー中央診断. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page226(2009.11)

17) 大嶋宏一, 康勝好, 小川千登世, 富澤大輔, 嶋田博之, 福島啓太郎, 藤村純也, 徳山美香, 長谷川大輔, 太田節雄, 高橋浩之, 真部淳, 熊谷昌明, 菊地陽, 小原明, 花田良二, 土田昌宏: 東京小児がん研究グループ急性リンパ性白血病治療12から15次研究におけるBCP-ALL-NCI-SR群治療成績の検討. 第51回日本小児血液学会/第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page226(2009.11)

18) 望月慎史, 康勝好, 内坂直樹, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 三井佳奈子, 荒川歩, 花

田良二：難治性白血病の治療戦略 ネララビンを中心とした多剤併用療法により寛解を得た T-ALL 移植後再発の1例. 第51回日本小児血液学会／第25回小児がん学会. 2009年11月27-29日(浦安). 小児がん46巻プログラム・総会号 Page145(2009.11)

19) 土田昌宏, 小原明, 花田良二, 真部淳, 熊谷昌明, 高橋浩之, 金沢崇, 藤村純也, 富澤大輔, 康勝好, 嶋田博之, 森鉄也, 後藤裕明, 福島敬, 小池和俊, 野口靖, 小川千登世, 犬飼岳史, 福島啓太郎, 塩原正明, 加藤陽子, 前田美穂, 菊地陽, 梶原道子, 矢部晋正, 外松学, 太田節雄, 磯山恵一, 金子隆, 林泰秀, 東京小児がん研究グループALL委員会: 東京小児がん研究グループにて1981年から1999年の5つの研究に登録された小児急性リンパ性白血病2035例の長期追跡結果. 第71回日本血液学会学術集会. 2009年10月23-25日(京都). 臨床血液50巻9号 Page904(2009.09)

20) 清河信敬, 恩田恵子, 飯島一智, 長谷川大輔, 加藤元博, 大喜多肇, 齋藤正博, 森鉄也, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 中川温子, 小川誠司, 藤本純一郎: 小児B細胞性リンパ腫のマイクロアレイを用いた molecular karyotyping と網羅的発現遺伝子解析. 第71回日本血液学会学術集会. 2009年10月23-25日(京都). 臨床血液50巻9号 Page1268(2009.09)

21) 井上毅信, 小川敦, 本村あい, 滝田順子, 康勝好, 井田孔明, 五十嵐隆: 周期的な血小板減少を認める6歳男児. 第112回日本小児科学会学術集会(奈良). 日本小児科学会雑誌113巻4号 Page768(2009.04)

22) 望月慎史, 康勝好, 内坂直樹, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 三井佳奈子, 荒川歩, 花田良二: KIRリガンド不一致HLA 2座不一致母よりネララビンおよびATGを併用しRISTを施行した T-ALL 移植後再発の1例. 第32回日本造血細胞移植学会総会2010年2月19-20日(浜松).

23) 内坂直樹, 康勝好, 小倉友美, 牛腸義宏, 松野良介, 三井佳奈子, 荒川歩, 望月慎史, 花田良二: 臍帯血移植後に肺合併症で死亡した小児4例の検討. 第32回日本造血細胞移植学会総会2010年2月19-20日(浜松).

#### 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 ALL-R08 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 ALL-R08-II 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。臨床研究 ALL-R08 は JPLSG プロトコールレビューワーキング (PRWG) でのプロトコールコンセプトおよびフルプロトコール審査、承認、2008年8月小児血液学会研究審査委員会の承認後、2009年6月1日より登録開始となった。2010年2月28日現在、18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 に対するネララビンを組み込んだ多剤併用治療の第1/2 相試験のプロトコールコンセプトを作成し、PRWGにて審査中である。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1/2 相試験も検討中である。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 ALL-R08-II 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 ALL-R08-I 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 ALL-R08 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. ALL-R08 は 2009 年 6 月 1 日より患者登録を開始した。2010 年 2 月 28 日現在、参加予定施設数 156 施設、IRB 承認施設 72 施設、登録患者数 18 例である。
2. non-T-ALL の中間危険群 S2 に対する臨床試験 ALL-R-08-II を開始した。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して TBI, VP-16, CY にて行うこととした。試験は進行中であり、2010 年 2 月 28 日現在、ALL-R08-II 登録症例数は 10 例である。中間解析は時期が未到来である。第 1 回定期モニタリングおよび 2010 年 3 月 31 日現在までに報告された重篤な有害事象はない。
2. 前方視的観察研究 ALL-R-08-I も進行中であり、2010 年 2 月 28 日現在の登録症例数は 8 例である。このうち、低危険群 S1 に対しては 8y-EFS が 79%であり、安全性は担保され効果も十分であると判断した ALL-REZ BFM95/96 を、一部修正の上、推奨治療として提示し、1 例が前方視的観察研究 ALL-R-08-I の中で予後を追跡中である。また、高危険群 S3/4 に対しても ALL-R-08-I 中で治療内容を含めた前方視的観察を行う。
3. また、高危険群のうち、T-ALL に対してはネラビン、フルダラビン、エトポシドの 3 剤併用第二寛解導入療法の第 I / II 相試験を計画中であり、プロトコールコンセプトを PRWG に提出した。その他の高危険群に対しても新薬導入の検討を行った。
4. 昨年に引き続き、第9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 ALL-R-08 および臨床試験 ALL-R08-II の開始である。

ALL-R-08-II においては、BMA3における MRD を TCR/IgH による qRT-PCR にて定量し、造血細胞移植を行うかあるいは化学療法と放射線治療のみの治療とするかの治療選択を行っている。2010 年 3 月 31 日現在、適応症例全例のプライマー設計が可能で、MRD による治療選択が実施されている。これにより過去には 70%を超えていたこの S2 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 が約 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。

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 TAEL、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。2010 年3月の Besancon での第 9 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、ヨーロッパ以外を含めた世界各国との共同研究での臨床試験 IntReALL2010 の実施に関しても検討された。

### 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 ALL-R-08 を開始した。合わせて、この中で、non-T の中間危険群 S2 に対する 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 ALL-R08-IIも開始となった。また、T-ALL に対する第 I / II 相臨床試験もコンセプトは完成し、フルプロトコール準備が進められている。この他、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

本研究の臨床試験での重篤な有害事象は発生していない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Arima K, Hasegawa D, Ogawa C, Kato I, Imamura T, Takusagawa A, Takahashi H, Kitagawa Y, Hori T, Tsurusawa M, Manabe A, Hosoya R. Detection of submicroscopic disease in the bone marrow and unaffected testis of a child with T-cell acute lymphoblastic leukemia who experienced "isolated" testicular relapse. *Int J Hematol.* 2009 ;90:370-3.

2) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R; Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia.* 2010 ;24:383-96.

3) Watanabe S, Miyake K, Ogawa C, Matsumoto H, Yoshida K, Hirabayashi S, Hasegawa D, Inoue T, Kizu J, Machida R, Ohara A, Hosoya R, Manabe A. The ex vivo production of ammonia predicts L-asparaginase biological activity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009 ;90:347-52

4) 小川千登世. L-asparaginase 治療の問題点と対策. *日小血会誌* 2010; 24: 14-24.

##### 2. 学会発表

1). Ogawa C, Kikuta A, Nagatoshi Y et.al. Nelarabine in childhood relapsed T-ALL. The resistant Disease Committee of JPLSG: Japanese Pediatric Leukemia /Lymphoma Study Group. 19th Annual Meeting of the I-BFM-SG May8-10, 2009 (Bergamo, Italy)

2). Kumamoto K, Ogawa C, Yamamoto S et.al. Therapeutic strategy of children with refractory T-ALL in Japan. 9th Annual Meeting of the I-BFM-SG Feb 5-7, 2010 (Besancon, France)

3) Ogawa C, Manabe A, Kamiya T et.al. Incorporation of Nelarabine into the BFM-HR3' block for T-ALL in Children. 第71回日本血液学会総会、2009年10月京都

4) 小川千登世、渡辺静、三宅久美子他. 急性リンパ性白血病に対するアスパラギナーゼ製剤変更の妥当性に関する後方視的検討. 第51回日本小児血液学会・第25回日本小児がん学会合同総会. 2009年11月、舞浜

#### 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2)

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

【研究要旨】 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 7-9 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。登録期間を2年間延長した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。

EICNHL、COG との共同研究による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成熟 B 細胞リンパ腫に対する国際共同臨床試験(Inter-B-NHL2010)への参加を決定し、準備を進めている。小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験の検討を継続している。

5月にフランクフルトで開催された Third International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma において JPLSG リンパ腫登録例病理組織型の集計など3演題の発表を行った。末梢 T 細胞性リンパ腫に関する集計、治療抵抗・再発リンパ芽球性リンパ腫に関する集計が Pediatric Blood and Cancer に掲載された。

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 東京大学

小児科 准教授

熊谷昌明 国立成育医療センター

固形腫瘍科 医長

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(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(研究代表者:鶴澤正仁)

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(研究代表者:菊地 陽)

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(研究代表者:角南勝介)

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(研究代表者:角南勝介)

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(研究代表者:堀部敬三)

1)-6. 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(研究代表者:鶴澤正仁)

(2) JPLSGリンパ腫委員会、EICNHL、COG(Children Oncology Group)による以下の臨床研究を開始する。

2)-1. Intergroup trial for children or adolescents with B-cell NHL or B-AL (L3-AL): evaluation of therapy reduction in low risk patients and RITUXIMAB efficacy in high risk patients. (Inter-B-NHL 2010)

(3) JPLSGリンパ腫委員会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

(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

2009年7月31日時点の累積登録症例数は266例。治療グループ2,3,4群は目標症例数に到達した。本研究の登録期間は2010年10月31日まで延長されている。2009年10月に第9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

2009年7月31日時点の累積登録症例数は45例。B-NHL-3研究と同様に、本研究の登録期間は2010年10月31日まで延長されている。2009年10月に第8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

2009年7月31日時点の累積登録症例数は136例。2009年10月に第9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。本研究は登録期間を2年間延長したが、2010年1月に目標登録数を達成したため登録を終了した。

1)-4. LLB-NHL03 研究

2009年7月31日時点の累積登録症例数は13例。2009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。本研究への登録は予測を下回り、当初設定した登録期間(2010年10月31日まで)に目標登録数の達成は困難と考えられたことから、効果安全性評価委員会に登録期間の延長(目標登録数達成まで;2016年10月頃まで)を申請し承認された(プロトコール改定)。

1)-5. ALCL99 研究

2006年6月に解析に必要な登録数に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)。ビンブラスチンによる維持療法の割り付け試験(R2)の結果が2008年米国血液学会、2009年小児思春期非ホジキンリンパ腫国際シンポジウムなどで発表された(投稿中)。

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)-1. 2008年2月から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の登録を開始した。

(2) 新たな臨床試験の開始

JPLSG、EICNHL、COGによる国際共同研究であるInter-B-NHL 2010への参加をJPLSGリ