

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	参加 施設数
1. ALCL99(国際)	anaplastic LCL	2002.6~(2006.5割付終了)	117	400	126
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	55	139
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	128
4. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~2010.12	346	308	156
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~2010.12	60	90	95
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	21	48	155
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~2010.1	154	124	156
8. AML-P05	APL	2006.2~2011.3	46	44	137
9. FM-05	BMT (AML,CML)	2006.8~2010.7	7	34	25
10.AML-05	AML	2006.11~2010.12	484	254	152
11. HLH2004(国際)	HLH	2006.11~	74	50	122
12. AML-D05	ダウン症AML	2008.1~2010.12	74	73	122
13. ALL-R08	再発ALL	2009.6~	67	157	117
14. CML-08	CML	2009.10~	22	75	90
15. MLL-10	乳児ALL	2011.1~	2	70	29/137

(H23.3.31現在)

## II. 分担研究報告

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完成し、平成23年4月現在、日本小児血液学会プロトコール審査委員会(委員長:足立壮一)で審議中である。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-T11 potocol 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-B11 protocolとして現在、JPLSGプロトコールレビューワーキンググループのコンセプトレビューへの2回の応答を経て、フルプロトコールの検討に入っている。なお、T11/B11の2つの臨床研究の概要は2010年10月2日～4日にトルコのアンタルヤで行われた第21回国際BFM定例総会で口頭発表で報告した。

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いる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)のフルプロトコール(JPLSG ALL-T11 / JALSG T-ALL-210-U)が、現在、日本小児血液学会プロトコール審査委員会で検討に入っている。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<sub>A</sub>後に寛解が得られた群で I<sub>B</sub>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<sub>A</sub>後に寛解が得られなかった群で I<sub>B</sub>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 T11 作成に並行して、一作年度から 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と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-アスパラギナーゼ(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

行単独投与を行ない、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  $I_B$  に引き続き、protocol M5+L (MTX5g/m<sup>2</sup> × 4 + intensive L-asp) による強化療法を行ない、続いて protocol II + intensive L-asp 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  $I_B$  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-asp 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  $I_A$  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 (VHR) とする。

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

VHR 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 B-11 (図 2)

JPLSG プロトコールレビューワーキンググループの指摘を受け、以下のように治療レジメンの設定根拠を部分的に修正した (下線が修正

部分)。

## 2.1. 初期リスク分類

初期リスクを診断時の年齢および白血球数で分類することは、世界的に広く採用されている。具体的な分類方法は様々であるが、大別すれば白血球数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満かつ年齢 10 才未満 (1 才未満を除く) を標準危険群とする NCI 分類と、白血球数 20,000/mm<sup>3</sup> 未満かつ年齢 6 才未満 (1 才未満を除く) を標準危険群とする BFM95 分類がある。いずれも一長一短があるが、今回はより多くの患者に対して寛解導入療法の安全性向上を目的とした DNR の投与回数の減量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。 COG は NCI 分類で定義した標準危険群に対してはアントラサイクリンを含まない 3 剤での寛解導入療法を行っているが、良好な寛解導入率を達成している。従って、今回 BFM 95 標準危険群よりも幅広い患者に対してアントラサイクリンである DNR を 2 本に減量したとしても寛解導入率が低下する危険性は少ないと考えられる。

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。今回の研究で同定される予後因子により、次期以降の研究においてより適切な層別化が可能となることが期待される。

NCI 分類を採用する問題点として、BFM95 では中間の危険群として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 (骨髄における芽球比率 25%以上) 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。米国 COG および英国 UKALL では NCI-SR 群に対してはアントラサイクリン系薬剤を含まない 3 剤導入で良好な治療成績を達成しており、寛解導入療法後の治療を適正化することにより治療成績の低下を防ぐことが可能であると考えられる。なお、フランスの FRALLE 2000 研究では、治療骨格は BFM であるが、初期リスクは NCI 分類を採用している。そして NCI 標準危険群のうち初期反応性良好群 (day21 BM で M1) を対象として寛解導入療法の DNR 0 本 vs 2 本の無作為割付比較試験を行っている。標準危険群のうち初期反応性不良群 (day21 BM で M2/3) は全例 DNR 2 本が投与されている。この結果、NCI 標準危険群全体 1040 例の寛解導入率は 99.7% ときわめて良好であった (2010 I-BFM meeting)。すくなくとも寛解導入率については、NCI-SR 群に対する DNR は 2 本で十分と考えられる。

## 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 日間のプレドニゾン (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 (PSL Poor Responder) 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. MRD について

TCR/IgH 再構成の PCR 法による MRD が小児 ALL において非常に強力な予後因子であることは前述したとおりである。実際に MRD を全面的に層別化に採用した AIEOP-BFM2000 研究においても、MRD の予後因子としての重要性は再確認された。本邦においても CCLSG が 2000 研究において MRD に基づく層別化を行い、治療反応不良群に対して治療を強化することで、治療成績を向上させた。従って、本来は全例を対象とした MRD の測定と層別化への利用が望ましい。しかしながら現時点では本邦において小児 ALL 全例を対象とした MRD の評価体制は未整備であり、早急な体制整備は不可能である。よって本研究においては、この研究の遂行を通じて MRD の評価体制を確立することを目的とすることとした。SR/IR においては、検体保存を行って、事後的に予後との相関を解析する。HR においては移植適応の決定が重要であることから、リアルタイムに MRD の解析を実施して移植適応の決定根拠とすることとした。HR の症例数は年間 60~70 例程度と推測され、この症例数における評価体制はこれまでの愛知医大の実績から十分に確立されている。

なお愛知医大における TCR/IgH 再構成の PCR 法による MRD 定量法については、BFM グループと同等の検査精度を有していることが認められている。また最近の愛知医大

の実績では約 90%の症例で MRD 解析に必要なプライマーの設計が可能であった。本研究では、検体提出漏れや検体量不足等も考慮して、80%の症例で MRD 評価が可能になることを目的とした。また HR においては無作為割り付け比較試験を行うが、この割り付けにおいては MRD 解析可能症例の偏りが無いように調整することでランダム化を保つ。

### 2.4. 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 の投与回数を 2 回に減量し、更に大量メトトレキサート療法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。day15 BM 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 回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。同様のリスクアップを行った ALL-IC BFM2002 研究では、初期リスク SR, IR で、day15 BM M3 のためそれぞれ IR, HR にリスクアップされた群はそれぞれ 4.5%, 3.7%であった。これらの群の 5y-EFS は 82%, 61%と、historical control である BFM95 の同様の群 (SR で day15 BM M3 群、IR で day15 BM M3 群) の成績 71%, 55%と比較して改善した (J Stary, personal communication)。

### 2.5. その他の高危険群の定義

Protocol I<sub>A</sub> 後に寛解に入らない day33 NR や *MLL-AF4* 陽性、hypodiploid (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。E2A-HLF 転座 (t(17;19)(q22;p13)) 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。

## 2.6. 造血幹細胞移植の適応

上記した day33 NR と E2A-HLF 陽性、hypodiploid 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。hypodiploid の 8y-EFS は全体で 38.5%と極めて不良であるが、染色体数 44 本の EFS は 52.2%とその他に比して良好であったためである<sup>42)</sup>。MLL-AF4 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、近年化学療法の結果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治療開始 12 週後 (タイムポイント 2) の骨髄における MRD が  $10^{-3}$  以上の群 (MRD-HR) を移植適応とした。実際に

AIEOP-BFM2000 研究において、BCP-ALL の BFM95-HR 相当群 (day15BM M3 のリスクアップを除いて本研究における HR の定義とほぼ同一) における MRD-HR 群の 5y-EFS

は 47.3%であった。なお MRD 解析不能症例においては、他の移植適応となる要因が無い限り、移植適応とはしない。

## 2.7. 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。BFM 骨格の特徴は、プレドニゾン反応性で予後不良群を抽出すること、大量メトトレキサート療法の採用によって比較的少ない髄注の回数で中枢神経再発予防を行うと共に全身治療の強化を行うこと、晩期毒性につながるアントラサイクリン系薬剤、ステロイドの総投与量が比較的少ないこと、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。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、プレドニゾン反応性を層別化に用いていること、大量メトトレキサート療法を採用していることなど、広い意味では BFM 骨格と言える。

その中でも東北グループは 1995 年から 2002 年にかけて BFM90 の追試をおこないその結果を報告している<sup>43)</sup>。観察期間は 9-64 か月 (平均 48 か月) で、NCI-SR 群 16 例の 5 年 EFS は 86.6%、NCI-HR 群 10 例の 5 年 EFS は 70.0%であった。また、同時期に東北大学病院で治療を受けた 8 例についての Protocol I の実施状況も報告しており、治療に要した期間は平均 70.7 日で半数が 65 日以内に実施でき、治療が中断されたのは 2 例 (I<sub>A</sub> で 1 例、I<sub>B</sub> で 1 例) であった。症例数は少ないもののこれらの成績は BFM の



報告とほぼ同等であり、我が国においても BFM 骨格治療が安全かつ有効に実施できる可能性を示した。

一方問題点としては、Protocol II のアントラサイクリンがドキシソルビシン (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、特に大量メトトレキサート療法については全例で  $5\text{g}/\text{m}^2$  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、B 前駆細胞性 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。

世界的な標準治療としては、もう 1 つ COG/UKALL の治療骨格が挙げられる。COG の治療成績は、前述のとおりトータルでは BFM グループの成績とほぼ同等である。有害事象についての詳細な比較は困難であるが、少なくとも治療中死亡については BFM と同等である。今回の研究では、前述した BFM 骨格の優位性に加え、COG 骨格の治療については国内における経験がほとんどないこと、特に augmented BFM regimen で採用されている cappizzi MTX の経験が無いこと、ステロイドの総投与量が多く大腿骨頭壊死

が危惧されることから、採用しなかった。

## 2.8. 予防的頭蓋照射撤廃の根拠

予防的頭蓋照射 (CRT) 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 CRT の縮小に向けて、進歩してきた。これまで予防的 CRT 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-アスパラギナーゼなど全身治療の強化などにより予防的 CRT 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 CRT 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 CRT 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。St. Jude total XV 研究での髄注の回数は中間・高危険群で 16-25 回、L-アスパラギナーゼの総投与量は 30 万-33 万  $\text{U}/\text{m}^2$ 、大量メトトレキサート療法は  $5\text{g}/\text{m}^2$  が 4 回である。EORTC 58951 研究では BFM 骨格を採用した上で、髄注の回数は中間危険群 17 回、高危険群 21 回に強化、L-アスパラギナーゼの総投与量は中間危険群で 8 万または 16 万  $\text{U}/\text{m}^2$ 、高危険群で 19 万  $\text{U}/\text{m}^2$  に強化、大量メトトレキサート療法は BFM 同様に  $5\text{g}/\text{m}^2$  が中間危険群で 4 回、高危険群で 3 回である。

本研究では BFM 2000 HR 治療を骨格として、髄注の強化 (HR で 19 回)、L-アスパラギナーゼの強化 (HR で 37-47 万  $\text{u}/\text{m}^2$ )、DEX

の強化を採用することにより、予防的 CRT の全廃に成功する可能性は十分にある。

## 2.9. 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 (MTX) 療法時のロイコボリン (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。

UKALL XI 研究では白血球数  $50,000/\text{mm}^3$  以下の群を対象に大量 MTX 療法と長期 MTX 髄注の無作為割付試験が行われた。大量 MTX 群は長期 MTX 髄注群と比較して中枢神経再発が有意に減少した一方、有意差はないものの骨髄再発が増加し、最終的な EFS には差がなかった。この一因は LCV 救済が過剰であったことにある可能性がある。国内においても TCCSG L89-12 研究において高危険群を対象として寛解導入療法直後に大量 MTX 療法を行ったところ、先行する L84-11 研究と比較して予後が悪化した。この要因も寛解導入療法後の重要な時期に大量 MTX 療法で LCV 救済を行ったことにある可能性があると考えられている。明確な証明は困難であるが、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 ALLIC-BFM2002 研究でも大きな問題なく施行されている。その他、ヨーロッパでは EORTC, FRALLE, NOPHO など、米国では St. Jude が LCV 3回救済法を採用している。最近終了した米国 COG の HR における HD-MTX  $5\text{g}/\text{m}^2$  と Cappizzi MTX の無作為割付試験においても LCV 救済は3回である。また少数例ではあるが、国内においても LCV 救済3回の  $5\text{g}/\text{m}^2$  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。

## 2.10. 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 (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。臨床報告でも、高齢者の T 細胞性リンパ腫において、THP-COP 群は DOX を含む通常の CHOP 群よりも寛解率が高かったと報告されている。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。DOX と DNR の差はあるものの、DOX を THP に変更すること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。

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。

AIEOP-BFM2000 研究においては、中間危険群において Protocol II 1 回と Protocol III 2 回の比較試験、高危険群において Protocol II 1 回または 2 回と Protocol III 3 回の比較試験を実施し、EFS に差は無かったと報告されている。ALL-IC-BFM2002 研究においても、標準危険群において Protocol II 1 回と Protocol III 2 回の比較試験、中間危険群において Protocol II 1 回と Protocol III 3 回の比較試験、高危険群において Protocol II 1 回または 2 回と Protocol III 3 回の比較試験を実施し、いずれも EFS に差を認めなかったと報告されている。以上より、標準危険群/中間危険群においては Protocol III 2 回は Protocol II 1 回と、高危険群においては Protocol III 3 回は Protocol II 1 回と同等の治療強度であると考えら

れる。また Protocol III では Protocol II と比較して 1 回の治療におけるアントラサイクリンの投与量が少ないため、重症感染症を減らすことが期待できる。

以上より、今回の研究においては THP の採用による心毒性の軽減を重視して、再寛解導入療法として THP を含む Protocol III を採用した。

#### D. 考察

ALL-T11 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-B11 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-T11フルプロトコールが完成し実施の運びとなっている。BCP-ALL についても 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 療法と随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完成し、現在フルプロトコール作成中である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 渡辺 新 (2010) 特集 小児白血病・リンパ腫のアップデート III. 病態と治療 急性リンパ性白血病 小児科診療 73(1309-1317)
- 2) M Tsurusawa, Y Shimomura, K Anami, A Watanabe, et al (2010) EDUCATIONAL REPORT Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 24(104-114)
- 3) 堀越泰雄, 小林良二, 遠藤幹也, 渡辺新, 他(2010) 再発および難治性白血病患児を対象としたシタラビン大量療法の寛解導入効果 臨床血液 51(104-113)

#### 2. 学会発表等

- 1) A Watanabe (2010) The strategies of JPLSG ALL T10 and BCP10 protocol based on BFM regimen without prophylactic CRT Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), ALL committee. 21th Annual Meeting of the International BFM Study Group, October 2-4, 2010, Antalya, Turkey

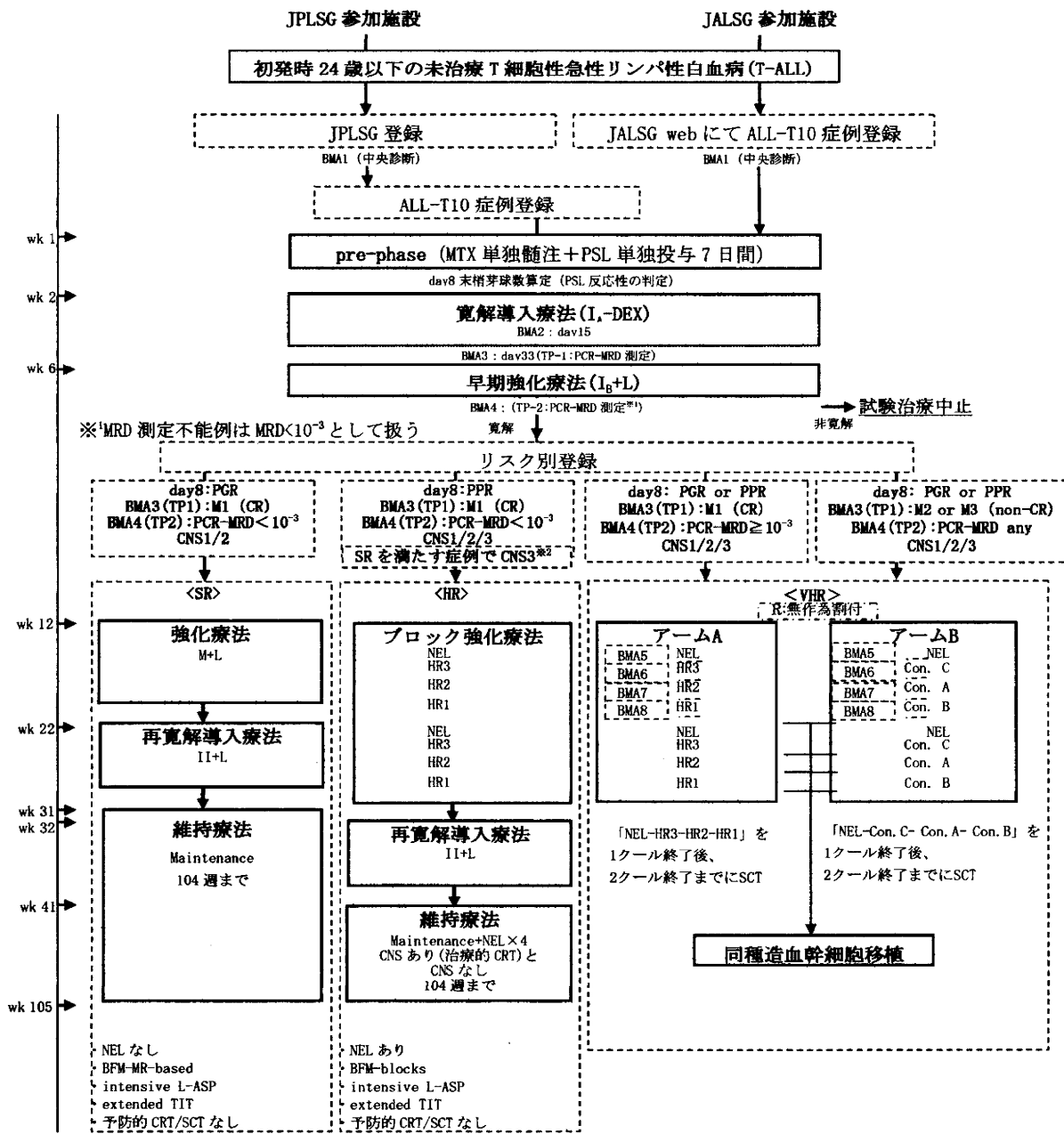
#### 3. 書籍

- 渡辺 新 (2009) 小児科臨床ピクシス10 小児白血病診療 第1章 急性リンパ性白血病治療 寛解導入療法の標準的治療 (五十嵐隆:総編集、菊地陽:専門編集) 中山書店、東京都 p33-37

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

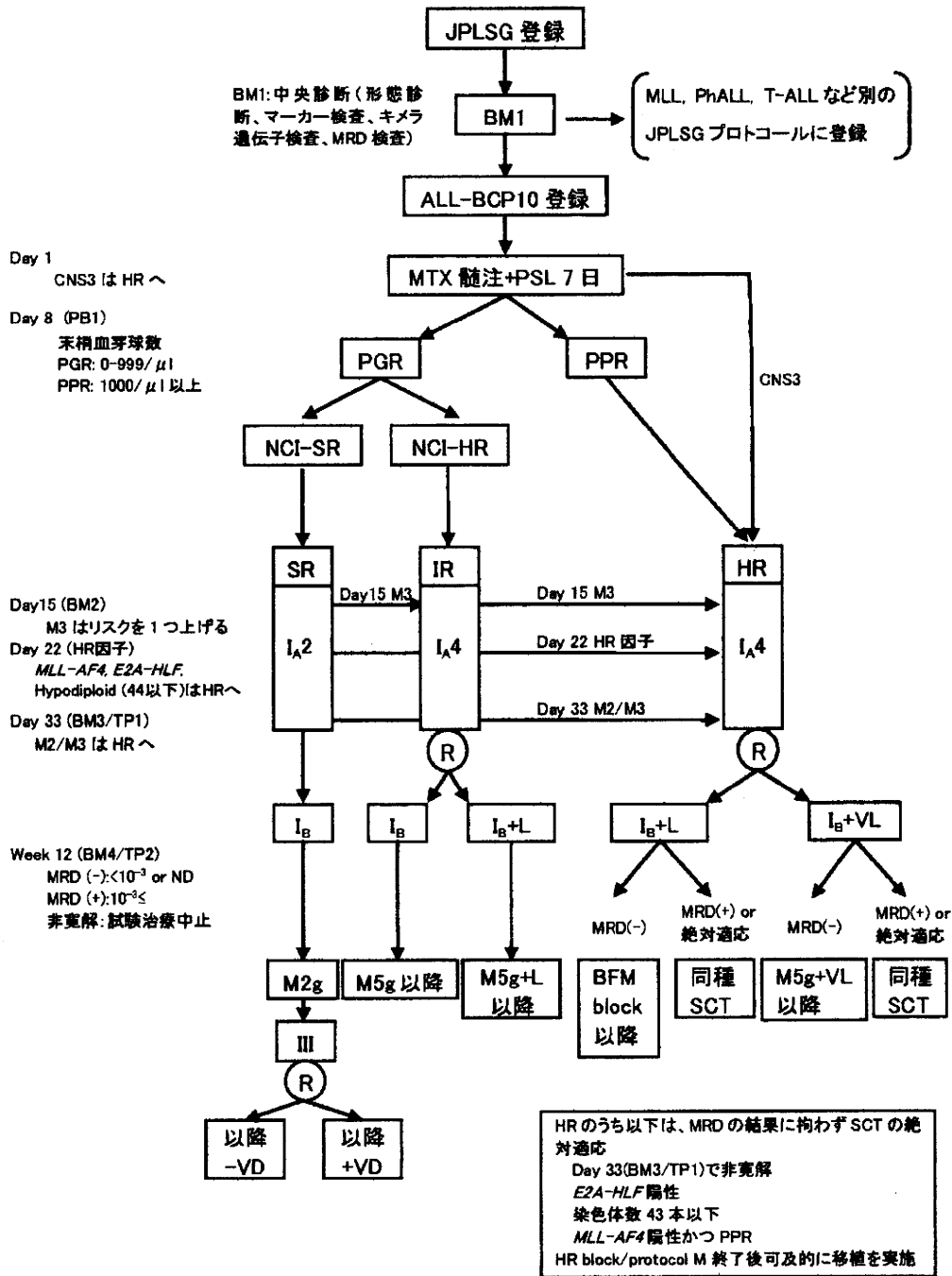
1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案  
該当なし
3. その他  
該当なし

図1 T11 protocol



※<sup>2</sup>初診時中枢神経浸潤の取扱い: SR/CNS3はHRへリスクアップしたうえで髄注追加および治療的CRT(18Gy)を行う。HR/CNS3はリスク変更なしで髄注追加および治療的CRTを行う。VHR/CNS3は髄注追加のみ。CNS2(全リスク)は髄注追加のみでリスク変更なし。  
 BMA1:骨髄穿刺1(治療開始前, 形態中央診断あり), PB1:末梢血スミア(day8, 形態中央診断あり), BMA2:骨髄穿刺2(day15, 形態中央診断あり), BMA3:骨髄穿刺3(Time point 1:寛解判定, 形態中央診断あり), BMA4:骨髄穿刺4(Time point 2:寛解判定, MRD判定, 形態中央診断あり), MRD: minimal residual disease, FCM: flow cytometry, PSL: prednisolone, DEX: Dexamethasone, TP: time point, PGR: PSL-good response, PPR: PSL-poor response, SR: standard risk, HR: high risk, VHR: very high risk, BFM: Berlin-Frankfurt-Münster, 予防的CRT: cranial radiotherapy, SCT:stem cell transplantation, M1: 芽球5%未満, M2: 芽球5%以上25%以下, M3: 芽球25%超

図2 B11 protocol



BM1: bone marrow 1、CNS: central nervous system、JPLSG: Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group、HR: high risk、IR: intermediate risk、MRD: minimal residual disease、MTX: methotrexate、PB1: peripheral blood 1、NCI: national cancer institute、PGR: prednisolone good responder、PPR: prednisolone poor responder、PSL: prednisolone、SR: standard risk、TP: time point

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 埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科 科長兼副部長

**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。現在最終的な治療成績の解析を準備中であるが、中間解析の時点での移植後18カ月無イベント生存率および全生存率は54.5%、80.8%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。これらの成績はアメリカ血液学会および日本小児血液学会で発表した。2011年1月より、新規プロトコールMLL-10を開始した。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。

現在最終的な治療成績の解析を準備中であるが、中間解析の時点での移植後18カ月無イベント生存率および全生存率は54.5%、80.8%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。これらの成績は2010年のアメリカ血液学会および日本小児血液学会で発表した。

MLL03研究の登録終了に伴い、2011年1月より次期臨床研究 MLL-10 を開始した。既に症例登録が出ている。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、化学療法の変更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、次期臨床研究 MLL-10 が開始された。

#### 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り、時期研究 MLL-10 研究が開始された。

#### 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) 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 Cytometry Research 2010; 20 巻: 27-33

2) 康勝好: 乳児急性リンパ性白血病 小児科診療 2010; 73 巻: 1327-1332

3) 康勝好: 18.造血薬 小児内科 2010; 42 巻増刊号: 193-196

4) 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, 永利義久, 花田良二: 小児再発急性前骨髄性白血病に対して亜ヒ酸単独療法が有効であった 1 例 日小血会誌 2010; 24 巻: 297-300

5) Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, Fukushima T, Ishida Y, Saito T, Hanada R, Tsuchida M; The Tokyo Children's Cancer Study Group.: The utility of performing the initial lumbar puncture on day 8 in remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L99-15 study. Pediatr Blood Cancer. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

6) Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, An J, Ochi T, Suemori K, Yasumi T, Tauchi H, Koh K, Sato M, Morimoto A, Heike T, Ishii E, Yasukawa M.: Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T



lymphocytes. PLoS One. 2010 Nov  
30;5(11):e14173.

## 2. 著書

1) 康勝好: X.7.ALL(急性リンパ性白血病)の初期治療におけるプレドニゾンとデキサメタゾンの有用性は? EBM小児疾患の治療2011-2012. 五十嵐隆監修 .pp545-550, 中外医学社, 東京,2011

2) 康勝好: III 各疾患における移植法の実際 M. 小児悪性腫瘍. チーム医療で行う造血幹細胞移植プラクティカルガイド. 神田善伸編. pp156-161, 南光堂, 東京, 2010

## 3. 学会発表

1) 清河信敬, 恩田恵子, 橋本互, 山田浩之, 高野邦彦, 飯島一智, 福島敬, 藤本純一郎, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 土田昌宏: 5カラーおよび10カラーによる小児白血病のマーカー中央診断. 第20回 日本サイトメリー学会 学術集会. 2010年6月26-27日(東京).

2) 山田浩之, 清河信敬, 恩田恵子, 橋本互, 飯島一智, 福島敬, 齋藤正博, 藤本純一郎, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 土田昌宏: 小児白血病におけるCD244の発現. 第20回 日本サイトメリー学会 学術集会. 2010年6月26-27日(東京).

3) 荒川歩, 菊地陽, 康勝好, 花田良二: マスクリーニングで発見され、無治療経過観察を行った神経芽腫45例のその後の経過. 第113回日本小児科学会総会. 2010年4月23日-25日(盛岡).

4) 清河信敬, 恩田恵子, 橋本互, 長谷川大輔, 飯島一智, 福島敬, 齋藤正博, 藤本純一郎, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 土田昌宏: 小児白血病のマーカー中央診断に対する10カラーフローサイトメリー解析の有用性. 第72回日本血液学会総会学術集会. 2010年9月24日-26日(横浜)

5) 田中竜平, 渡辺温子, 中山博文, 正田絵里子,

松田博志, 久慈一秀, 今林悦子, 牛腸義宏, 康勝好: 小児悪性腫瘍疾患でのPET/CT画像の特性-成人肉腫例との比較と骨髄浸潤検出感度について-.第52回日本小児血液学会/第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

6) 加藤元博, 康勝好, 関正志, 荒川歩, 牛腸義宏, 松野良介, 高橋寛吉, 永利義久, 内田広夫, 岸本宏志, 野澤久美子, 小熊栄二, 菊地陽, 花田良二: 進行神経芽腫に対する初回化学療法的安全性の検討. 第52回日本小児血液学会/第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

7) 荒川歩, 康勝好, 加藤元博, 関正志, 牛腸義宏, 松野良介, 高橋寛吉, 永利義久, 内田広夫, 岸本宏志, 野澤久美子, 小熊栄二, 花田良二: Triple tandemの大量化学療法を施行して奏功した標準的化学療法抵抗性の stage IV 卵黄嚢癌の1例. 第52回日本小児血液学会/第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

8) 関正志, 荒川歩, 加藤元博, 牛腸義宏, 松野良介, 高橋寛吉, 永利義久, 康勝好, 花田良二, 内田広夫, 岸本宏志, 野澤久美子, 小熊栄二, 清水健司, 大橋博文: Noonan 症候群に合併した卵黄嚢がん. 第52回日本小児血液学会/第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

9) 高橋寛吉, 康勝好, 関正志, 荒川歩, 牛腸義宏, 松野良介, 加藤元博, 永利義久, 花田良二: ダウン症候群に合併した頭蓋内胚細胞腫の1例. 第52回日本小児血液学会/第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

10) 松野良介, 康勝好, 関正志, 荒川歩, 牛腸義宏, 高橋寛吉, 加藤元博, 永利義久, 内田広夫, 岸本宏志, 野澤久美子, 小熊栄二, 花田良二: 下大静脈から右心房腫瘍塞栓を伴ったWilms腫瘍の1症例. 第52回日本小児血液学会/第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

11) 犬飼岳史, 清河信敬, 康勝好, 真部淳, 熊谷昌明, 小原明, Campana Dario, 杉田完爾:

Early T-cell precursor ALL同定のための汎用抗原を用いたスコアリング・システム. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

12) 宮村能子, 康勝好, 富澤大輔, 佐藤貴, 加藤剛二, 杉田完爾, 平山雅浩, 高橋良博, 鶴澤正仁, 堀部敬三, 石井榮一: 乳児急性リンパ性白血病再発症例の後方視的検討 JPLSG MLL03臨床試験より. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

13) 康勝好, 小原明, 小川千登世, 加藤元博, 清河信敬, 福島敬, 嶋田博之, 高橋浩之, 梶原道子, 菊地陽, 真部淳, 熊谷昌明, 生田孝一郎, 花田良二, 林泰秀, 土田昌宏: 小児急性リンパ性白血病中間危険群に対する大量Cytarabine療法の意義: TCCSG L99-15研究. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

14) 康勝好, 富澤大輔, 齋藤明子, 渡辺智之, 小川淳, 佐藤貴, 平山雅浩, 高橋良博, 宮村能子, 加藤剛二, 杉田完爾, 鶴澤正仁, 堀部敬三, 石井榮一: MLL遺伝子再構成陽性乳児ALLに対する早期同種造血幹細胞移植の有効性に関する検討 JPLSG MLL03研究. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

15) 松野良介, 康勝好, 関正志, 荒川歩, 牛腸義宏, 高橋寛吉, 加藤元博, 永利義久, 岩間達, 鍵本聖一, 内田広夫, 岸本宏志, 野澤久美子, 小熊栄二, 花田良二: 胃原発バーキットリンパ腫の1症例. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

16) 清河信敬, 犬飼岳史, 高橋浩之, 康勝好, 杉田完爾, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 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中央診断におけるEarly T-cell precursor ALL のマーカーの特徴. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会.

2010年12月17-19日(大阪).

17) 藤村純也, 高橋浩之, 菊地陽, 清河信敬, 康勝好, 福島敬, 真部淳, 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研究におけるBCP-ALL-NCI-HR群の治療成績: 特に年齢因子の検討. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

18) 小川千登世, 太田節雄, 熊谷昌明, 牧本敦, 清河信敬, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 花田良二, 小原明, 土田昌宏: 東京小児がん研究グループ(TCCSG) ALL L07-1602の寛解導入におけるL-アスパラギナーゼの有害事象. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

19) 加藤元博, 康勝好, 関正志, 荒川歩, 牛腸義宏, 高橋寛吉, 松野良介, 永利義久, 野澤久美子, 小熊栄二, 花田良二: 画像所見を契機に発見された小児白血病の臨床的検討. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

20) 山田浩之, 清河信敬, 橋本瓦, 恩田恵子, 飯島一智, 福島敬, 康勝好, 杉田完爾, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明: MLL関連キメラ遺伝子陽性小児急性白血病におけるMCSP抗原発現. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

21) 永井功造, 藤原弘, 越智俊元, 峰野純一, 岡本幸子, 珠玖洋, 杉田完爾, 康勝好, 石井榮一, 安川正貴: MLL遺伝子再構成陽性乳児急性リンパ性白血病に対するWT1特異的T細胞レセプター遺伝子導入による細胞免疫療法の開発. 第52回日本小児血液学会／第26回小児がん学会. 2010年12月17-19日(大阪).

22) Takako Miyamura, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Takashi Sato, Koji Kato, Kanji Sugita, Masahiro Hirayama, Atsushi Ogawa, Yoshihiro Takahashi, Ryosei Nishimura, Hidemasa Ochiai, Yuko Nomura, Akiko Saito, Masahito Tsurusawa,

Keizo Horibe, and Eiichi Ishii : Nation-Wide Survey of Relapsed Infantile Acute Lymphoblastic Leukemia In Japan: Treatment and Outcome From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) MLL03 Study. 第52回アメリカ血液学会. 2010年12月3日-8日(米国, オランダ).

23) Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Akiko Moriya Saito, Tomoyuki Watanabe, Atsushi Ogawa, Takashi Sato, Masahiro Hirayama, Yoshihiro Takahashi, Yutaka Saikawa, Takako Miyamura, Koji Kato, Kanji Sugita, Takeyuki Sato, Tomohiko Taki, Shuki Mizutani, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, and Eiichi Ishii  
Early Phase Administration of Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Prevent Early Relapse for Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia and MLL Gene Rearrangement; a Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Trial MLL03. 第52回アメリカ血液学会. 2010年12月3日-8日(米国, オランダ).

24) 牛腸義宏, 康勝好, 加藤元博, 関正志, 荒川歩, 高橋寛吉, 松野良介, 永利義久, 花田良二: HomozygousのHLA座を有する子に対して親からhetero to homo骨髄移植を施行した6症例の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会 2011年3月9-10日(松山).

25) 松野良介, 康勝好, 加藤元博, 関正志, 荒川歩, 牛腸義宏, 高橋寛吉, 望月慎史, 永利義久, 高野忠将, 大石勉, 今井耕輔, 中川紀子, 釜江智佳子, 野々山恵章, 花田良二: HLA一致同胞から前処置なしで同種骨髄移植を施行したX-SCIDの1症例移植後の免疫再構築についての考察. 第33回日本造血細胞移植学会総会 2011年3月9-10日(松山).

25) 荒川歩, 康勝好, 加藤元博, 牛腸義宏, 関正志, 高橋寛吉, 松野良介, 永利義久, 関根広, 小熊栄二, 花田良二: 全身放射線照射時

の年少児への鎮静剤使用を減らす取り組みについての検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会2011年3月9-10日(松山).

26) 三井佳奈子, 康勝好, 荒川歩, 加藤元博, 牛腸義宏, 関正志, 高橋寛吉, 松野良介, 永利義久, 花田良二: 同種骨髄移植後にリンパ腫様肉芽腫症が疑われる脳・肺病変を合併した重症再生不良性貧血の1例. 第33回日本造血細胞移植学会総会2011年3月9-10日(松山).

#### 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 プロトコルレビューワーキング(PRWG)および小児血液学会研究審査委員会の審査・承認後、2009年6月1日より登録開始となった。2011年2月28日現在、62例が登録され治療中である。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 に対するネトラビンを組み込んだ多剤併用治療の第 I / II 相試験のプロトコルコンセプトを作成し、PRWG 審査を終了、小児血液学会研究審査委員会での審査中である。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 I / II 相試験も PRWG での審査中である。また、ALL-R08 終了後に国際共同研究 IntReALL2010 への参加にむけて準備中である。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 2010年4月選出

井口 晶裕 旭川医科大学小児科 助教

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

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 埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科 副部長

西 眞範 佐賀大学小児科

西内律雄 高知医療センター 小児科

西川拓朗 鹿児島大学小児科

望月 慎史 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞プロセッシング分野

山本将平 昭和大学藤が丘病院小児科

吉田咲子 新潟大学医学部 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。