

201119080A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「小児造血器腫瘍に対する標準治療と
診断確立のための研究」

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成24（2012）年5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）「小児造血器腫瘍に対する標準的治療と診断確立のための研究」班の平成23年度の研究成果をまとめたものである。本研究班は、小児造血器腫瘍、とりわけリンパ系腫瘍の診断と標準治療の確立のための臨床試験の推進を行うことを目的としており、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)のもとに臨床試験を実施している。平成23年度新たに国内初の全国統一の急性リンパ性白血病(ALL)臨床試験である ALL-T11 が開始され、ALL-B12 も平成24年6月に開始される見通しである。これによりほぼすべての小児造血器腫瘍においてコンセンサスの得られた標準治療の元に全国統一の臨床試験が実施されることになる。また、平成23年1月から乳児 ALL に対する第二世代の臨床試験 MLL-10 が、12月からは再発 T-ALL に対する FLEND 試験(ALL-RT11)が開始された。リンパ腫や Ph+ALL についても NHL03 や Ph+ALL04 の成果のまとめと次期研究の準備が進んでいる。

再発 ALL やリンパ腫においては、欧州グループとの共同研究が計画されており、国際共同臨床試験に参加するには ICH(International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)-GCP(Good Clinical Practice)準拠の臨床試験が求められるため、その体制整備も必要である。微小残存病変などの新たな診断技術の開発・導入や造血幹細胞移植法の標準化、長期フォローアップ体制の整備も、より安全で質の高い臨床試験を実施する上で重要な課題である。本研究班では、これらの問題を克服しつつ、標準治療確立のためのエビデンス創出につながる研究を推進する所存である。

皆様には、本研究班の活動に対して一層のご理解とご協力をお願いするとともに、本報告書がその一助になれば幸いである。

平成24年5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23年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

「小児造血器腫瘍に対する標準治療と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 | 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 |
| | 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 |
| | 富澤大輔 | 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 助教 |
| | 小川千登世 | 聖路加国際病院輸血室 室長 |
| | 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 講師 |
| | 清河信敬 | 独立行政法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部 部長 |
| | 森 鉄也 | 国立成育医療研究センター内科系専門診療部血液腫瘍科 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 |
| | 矢部普正 | 東海大学医学部再生医療科学 准教授 |
| | 石田也寸志 | 聖路加国際病院小児科 医長 |

目 次

I. 総括研究報告

- 小児造血器腫瘍に対する標準治療と診断確立のための研究 1
堀部 敬三

II. 分担研究報告

1. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究 11
齋藤 明子
2. 小児・思春期・若年成人 T 細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立 17
渡辺 新
3. 小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立 23
康 勝好
4. 乳児急性リンパ性白血病の標準治療確立 28
富澤 大輔
5. 再発急性リンパ性白血病の標準治療確立 33
小川 千登世
6. 急性リンパ性白血病における遺伝子増幅法による微小残存病変の診断確立 36
鶴澤 正仁
7. 急性リンパ性白血病におけるフローサイトメトリー法による微小残存病変の診断確立 39
出口 隆生
8. 急性リンパ性白血病治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用 43
清河 信敬
9. 小児リンパ腫の標準治療の確立に関する研究 47
森 鉄也
10. フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立：CML 52
嶋田 博之
11. フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立：Ph+ ALL 54
真部 淳

| | | |
|------|---|----|
| 12. | 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立..... | 57 |
| | 矢部 普正 | |
| 13. | 小児造血器腫瘍患者の QOL 評価と長期フォローアップ体制の確立 | 60 |
| | 石田 也寸志 | |
| | | |
| III. | 会議記録 | |
| 1. | 第 1 回合同班会議・JPLSG 総会・研究会プログラム（平成 23 年 6 月 17-19 日） | 64 |
| 2. | 第 2 回合同班会議・JPLSG 総会プログラム（平成 23 年 11 月 4-6 日） | 71 |
| | | |
| IV. | 関連研究組織 | |
| 1. | JPLSG 役員・関連研究委員会一覧..... | 78 |
| 2. | JPLSG 施設会員一覧..... | 82 |
| | | |
| V. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 85 |
| | | |
| VI. | 代表的論文 | 96 |

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

小児造血器腫瘍に対する標準治療と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 本研究は、小児急性リンパ性白血病(ALL)等造血器腫瘍に対して晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることを目的とする。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の多施設共同臨床試験として、T細胞性ALLに対する臨床試験 T-11 が2011年12月に開始され、B前駆細胞性ALLに対する臨床試験 B-12 についても2012年6月に開始できる見通しである。これにより、ほぼすべての小児造血器腫瘍で全国統一の標準治療を提示でき、かつ研究治療への参加の機会を提供できる体制が整った。また、乳児ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、再発ALL、各リンパ腫病型については、第2世代の臨床試験の準備が進められ、国際共同研究への参加が重要視されている。また、小児ALLにおけるMRD評価法の確立や造血幹細胞移植法の標準化、さらに、晩期合併症を低減化した治療法開発には長期フォローによる情報収集やQOL評価が重要であり、これらの研究推進と体制整備が求められる。

| 研究分担者 | | 講師 |
|-------|-------------------------------|---|
| 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 | 真部 淳 聖路加国際病院小児科 医長 矢部普正 東海大学医学部再生医療学 准教授 |
| 渡辺 新 | 中通総合病院小児科 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 | 石田也寸志 聖路加国際病院小児科 医長 |
| 富澤大輔 | 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 助教 | A. 研究目的 本研究は、小児急性リンパ性白血病(ALL)等造血器腫瘍に対して晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることを目的とする。 |
| 小川千登世 | 聖路加国際病院小児科 医幹 | |
| 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講師 | |
| 清河信敬 | 国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部 部長 | |
| 森 鉄也 | 国立成育医療研究センター血液腫瘍科 医長 | 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日本小児白血病リンパ腫研 |
| 嶋田博之 | 慶應義塾大学医学部小児科 | |

究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG）の多施設共同臨床試験として計画実施する。

- 1). T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL) に対する臨床試験 ALL-T11 を日本成人白血病共同治療研究グループ（JALSG）との共同で実施する。
- 2). B 前駆細胞性(BCP-) ALL に対する臨床試験 ALL-B11 を実施する。
- 3). 乳児 ALL に対する臨床試験 MLL10 を実施する。
- 4). 再発小児 ALL に対する臨床研究 R-08 を継続実施するとともに、新規治療薬について臨床試験を計画・実施する。
- 5). 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。
- 6). 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⁺ ALL12 臨床試験を計画・実施する。
- 7). 小児慢性骨髄性白血病(CML)に対する観察研究(CML-08)を継続して実施する。
- 8). 小児造血器腫瘍における造血幹細胞移植(SCT)の標準化を目指した調査研究を行う。
- 9). ALL における QOL 調査研究を計画・実施する。

2. 小児がんの臨床研究基盤を整備する。

- 1). 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。

- 2). ALL における遺伝子増幅法による微小残存病変(PCR-MRD)の診断確立を行う。
- 3). ALL におけるフローサイトメトリー法による微小残存病変(FCM-MRD)の診断確立を行う。
- 4). ALL 治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用を行う。
- 5). 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。

(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・がん学会臨床研究審査委員会の承認の後、施設倫理審査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. 臨床研究の進捗状況

本研究班が実施・支援する臨床研究の進捗状況を表1に一覧で示す。

2. T-ALL に対する臨床試験

25歳未満のT-ALLを対象にJALSGとの共同研究として、「小児および若年成人におけるT

細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第 II 相臨床試験 JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U ALL-T11」を 2011 年 12 月 1 日に開始した。本研究は、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と有効性の検証、予防的頭蓋照射の全廃の検証、微小残存病変（minimal residual disease, MRD）を定量判定による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。

3. BCP-ALL に対する臨床試験

小児 BCP-ALL を対象とした、初めての全国研究として JPLSG ALL B12 研究を計画・実施する。対象疾患は年間 400-450 例の発症が見込まれ、小児がんを対象とした国内最大規模の研究である。現在、フルプロトコールが完成し、日本小児血液・がん学会臨床試験審査委員会で審査中である。試験開始は 2012 年 6 月頃を予定している。本研究は、小児 BCP-ALL を予後因子に基づいて標準危険群 SR、中間危険群 IR、高危険群 HR の 3 つの危険群に層別化し、それぞれの危険群で無作為割付比較試験を実施する。SR においては維持療法中のビンクリスチン/デキサメサゾンのパルス療法の意義、IR においては強化 L-アスパラギナーゼ療法の意義を第 III 相比較試験で検証する。HR においては BFM グループのブロック型強化療法とビンクリスチンを強化した治療とを無作為化第 II 相試験で比較する。また、晩期合併症の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わないこととした。

4. 乳児 ALL に対する臨床試験

2004 年より開始した MLL03 研究は 63 例が登録されて 2009 年 1 月末で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 か月無

イベント生存率および全生存率はそれぞれ 54.5%、80.8%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。また、後継研究として 2011 年 1 月から MLL-10 臨床試験を開始した。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に対して移植に伴う晩期合併症の軽減を含めた治療の適正化と更なる治療成績の向上を目指して、新規化学療法レジメンの導入とリスク層別化による移植適応の縮小を図っている。2012 年 1 月時点で、IRB 承認施設数が 86/130 (66%)、登録症例数が 24/70 (34%) 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 ALL-R08 を 2009 年 6 月 1 日より開始し、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 を実施しており、この試験はがん治療研究開発費の援助を受けている。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。ALL-R08 には 2012 年 2 月 29 日現在、102 例が登録され、順調に症例が集積されている。プロトコール治療に関連する重篤な有害事象報告はない。2011 年 6 月 30 日に中間解析を行い、試験継続にあたって有効性、安全性に問題がないことが確認された。また、並行して難治・再発 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 I/II 相試験 ALL-RT11 を 2011 年 12 月 1 日より開始した。2012 年 2 月 29 日現在 1 例が登録されている。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 相試験も計画中である。また、ALL-R08 終了後

の国際共同研究 IntReALL2010 への参加にむけてデータ収集システムや研究計画書の準備中である。

5. 小児リンパ腫に対する臨床試験

4つの臨床試験、「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)を2004年11月に開始し、ALB-NHL03は2010年1月に、B-NHL03は2011年1月に目標登録数を達成して登録を終了した。これに伴い、B-NHL03の付随研究B-NHL03 G-CSFの登録も終了した。LLB-NHL03の2012年3月現在の登録数は23例(予定登録数48例)であり、がん治療研究開発費の支援を得て研究期間を延長し登録を継続している。また、B-NHLについては、EICNHL、COGとの共同研究による、高リスク群成熟B細胞リンパ腫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)への参加準備を進めている。

一方、未分化大細胞型リンパ腫については2002年から欧州グループ(EICNHL)の国際共同研究「ALCL99」に参加しており、2006年に割付試験を終了し、現在、診断時生物学的検査の臨床的意義の検証を目的とした観察研究を継続しながら、EICNHLと共同でビンブラスチン単剤による効果の評価を目的とした国際共同臨床試験(ALCL2012)を準備中である。また、小児ホジキンリンパ腫、小児リンパ芽球性リンパ腫、再発・治療抵抗リンパ芽球性

リンパ腫に対する多施設共同臨床試験を計画中である。

6. Ph⁺ ALL に対する臨床試験

小児の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急性リンパ性白血病(Ph⁺ ALL)に対してPh+ALL04研究(UMIN ID C000000290)を実施した。化学療法を23週間行ったのちimatinib単独治療を2週間行い、同種造血幹細胞移植を行った。imatinib投与前後の微小残存病変(MRD)を測定し、imatinibの効果を検討した。2004年から2008年の間に42例が登録され、うち37例が完全寛解となった(88%)。31例が第1寛解で移植を受けた。全例が生着し、合併症死亡はなかった。26例が3年間第1寛解を保っている。3年の無イベント生存率(EFS)は57%、全生存率(OS)は80%と良好であった。imatinib投与前にMRDが陰性化したため、imatinibの効果を検討することはできなかった。Ph+ALL04研究は高い治癒率をもたらしたが、全例が同種移植を受けており、今後は晩期合併症を最小化させる治療開発が望まれる。現在、BFMベースの化学療法にimatinibを併用した臨床試験を計画中である。

7. CML に対する観察研究

18歳未満の小児CMLのイマチニブを用いた標準治療を確立するために多施設共同観察研究CML-08を実施中である。2011年6月までに登録された27症例について予備解析を実施した。Failure例、病期進行例、死亡例、移植例はなかった。1例がイマチニブ抵抗性(suboptimal response 2回)のため第2世代チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)に変更された。一方、4例(筋骨格痛3例、CPK高値1例)で不耐容を理由にイマチニブから第2世代TKIに変更された。

8. 小児造血器腫瘍に対する SCT の標準治療確立

造血細胞移植治療の成績向上には、ドナーの選択方法、前処置や GVHD 予防法、他の支持療法の標準化を進める必要があるため、これらの選択基準や実施方法を横断的に統一した小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアルを作成し、公開した。血管内皮細胞障害を中心とする移植後早期合併症対策として、リコンビナントトロンボモジュリンの観察研究を立案した。また、ハイリスク白血病を対象に KIR ミスマッチ移植の臨床試験の立案を開始した。

9. 小児 ALL における QOL 調査研究

JPLSG 長期フォローアップ委員会の下に QOL-WG を設置して造血器腫瘍の臨床研究に参加する患児の QOL アンケート調査を立案した。ALL-T11, -B12 臨床試験で実施する予定である。

10. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

JPLSG で行われる各種臨床研究をモデルに特定非営利活動法人臨床研究支援機構データ管理部が行う各種臨床研究のデータ管理の実務と方法について標準化・効率化に向けた研究を実施した。「臨床研究に関する倫理指針」に従い、臨床研究に関連するデータの取扱いに関する手順を個人情報保護ポリシーとして作成し整備した。臨床試験参加状況とデータの質との関連について詳細に調査し、データ管理システムの改善を図った。また、JPLSG が実施する監査や有害事象報告においても手順の見直しを行った。

稀少疾患の臨床試験を遂行する上で問題となる症例リクルート促進を図る為の情報収集と、臨床試験期間終了後の長期追跡を実現化することの2点を目的とし、前向きコホート

研究(疫学研究)も実運用を開始した。収集される情報量の膨大化に対する対策として、(1)臨床試験実績評価方法、(2)逸脱候補事象の抽出方法、(3)安全性情報管理方法、(4)Web 登録システム導入方法を検討し、臨床試験の効率化・標準化を図った。

11. ALL における PCR 法による MRD の診断確立

これまでに取り組んできた遺伝子再構成ターゲットの拡大と RQ-PCR の導入によって標準化が達成されたと考える MRD 定量法を用いて、小児 ALL 関連の治療研究において MRD 定量を行いその成果を検証した。また、欧州BFMグループの MRD 専門研究機関 EuroMRD 主催の Quality Control Round へ継続的に参加し、定量精度の維持とさらなる定量技術の改善を試みている。

12. ALL における FCM 法による MRD の診断確立

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、2009年6月より小児BCP-ALL再発例に対する臨床試験 ALL-R08 で FCM-MRD の測定を開始した。2012年3月までに43例が登録され、のべ約260ポイントで測定を行った。すべての症例で少なくともBMA3までの追跡が可能であった。42例でBMA3測定ポイントにてPCR法を用いたMRD (PCR-MRD) と比較したところ相関係数は0.8203と良好な値を示した。また、乳児ALLに対する臨床試験 MLL-10 においても2011年1月から測定を開始し、これまでに25例が登録され、のべ90ポイントあまりの測定を実施した。1例のみ途中で測定不能となった症例を認めた。また、T-ALL では4カラー法を改良した6カラー法を用いて、2012年1月よりALL-T11臨床試験においてもFCM-MRD解析を開始している。今後、小児初発BCP-ALL臨床試験ALL-B12の

開始による検体数の著増に備え、検査態勢の強化が望まれる。

1 3. ALL 治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用

小児 ALL の新規細胞分子診断法として BCR-ABL 蛋白のビーズアレイによる検出について検討した。CD66c のマーカー解析と BCR-ABL 蛋白の検出を組み合わせることによって BCP-ALL のうち Ph⁺ (*bcr-abl*/*BCR-ABL*) 陽性亜群を簡便かつ迅速に診断可能と考えられた。

1 4. 長期フォローアップ (FU) 体制の整備

JPLSG 長期フォローアップ (FU) 委員会の下に 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 を設置して小児がん治療後の長期フォローアップ (FU) 体制の構築、およびを図っている。昨年引き続き、長期 FU ガイドラインの作成、はこだて未来大学と共同した教育や啓発に役立つツールの開発、長期 FU 健康手帳の作成を行った。

D. 考察

本研究は、小児 ALL 等造血器腫瘍に対して晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることを目的とする。懸案の ALL に対する臨床試験 T-11, B-12 が、T-11 は、2011 年 12 月に開始され、B-12 についても 2012 年 6 月に開始できる見通しである。これにより、ほぼすべての小児造血器腫瘍に対して標準治療が提示でき、かつ研究治療への参加の機会を提供できる体制が整ったと言える。ALL の標準治療は、BFM 骨格がもとになっており、これまでわが国で

も同様の多剤併用療法を行ってきたとはいえ、日本における BFM 骨格治療の経験は必ずしも多くない。今後、臨床試験を進めるにあたって一層注意深い監視と適切な軌道修正を行いながら新たなエビデンス創出を図る必要がある。小児リンパ腫に対する臨床研究は、第一世代の臨床試験の症例登録が終了し、第二世代の研究が求められている。再発例に対しては、新規治療薬の導入が必要であり、欧米で開発中の薬剤への早期着手が求められている。また、小児造血器腫瘍の各疾患・病型はいずれも希少疾患であり、国内がまとまったとはいえ症例を集積するのは困難と考えられる。より質の高いエビデンス創出には国際共同研究で症例集積を図る必要があり、そのためには、臨床試験を国際水準で実施できる体制を確立する必要がある。2003 年に日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) を設立して以降、データセンター、臨床試験運営体制、病理・免疫・分子の中央診断体制等の整備を行い、臨床試験の質確保がされつつあるが、国際水準の臨床試験を行うには、モニタリング・監査体制の整備が不可欠である。研究資金の乏しい稀少疾患でも国際標準の臨床試験が可能になるようにわが国の ICH-GCP 基準の至適化・標準化が求められる。

小児 ALL における MRD 評価の有用性は確立してきており、わが国での検査法の確立と実用化が求められている。また、晩期合併症を低減化するためにも長期フォローによる情報収集や QOL 評価が重要であり、次につながる質の高い ALL 臨床試験を実施するためにはこれらの体制整備も急がれる。

E. 結論

最も高頻度の小児がんである BCP-ALL に対する全国統一の臨床試験の準備が整い、まもなく開始される。これによりほぼ全ての小児造血器腫瘍で標準治療が確立されるものと期待される。今後、より質の高い医療の提供お

よびエビデンスの創出には、国際共同臨床試験への参加が不可欠であり、国際水準の臨床試験実施に向けた体制整備が求められる。

F. 健康危険情報

本研究で実施中の臨床試験において、今年度新たな治療関連死亡はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Attarbaschi A, Mann G, Rosolen A, Williams D, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Horibe K, Wrobel G, Beishuizen A, Wössmann W, Reiter A, Mauguen A, Le Deley MC, Brugières L. Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Blood*. 2011 May 26;117(21):5616-9.
2. Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, Brugières L, Le Deley MC; on behalf of European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: Report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul 1;56(7):1071-1077.
3. Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kakee N, Horibe K. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). *Int J Hematol*. 2011 May;93(5):633-44.
4. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Muramatsu H, Watanabe A, Hotta N, Ito M, Kurosawa H, Kato K, Tsurusawa M, Horibe K, Shimada H. Distinct Impact of Imatinib on Growth at Prepubertal and Pubertal Ages of Children with Chronic Myeloid Leukemia. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):676-81.
5. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol*. 2011 Sep;154(5):612-7.
6. Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Horikoshi Y, Hama A, Muramatsu H, Yoshida N, Yagasaki H, Kudo K, Horibe K, Kato K, Kojima S. Total body irradiation and melphalan as a conditioning regimen for children with hematological malignancies undergoing transplantation with stem cells from HLA-identical related donors. *Pediatr Transplant*. 2011 Sep;15(6):642-9.
7. Iwamoto S, Deguchi T, Ohta H, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Yamada T, Takase K, Fujimoto J, Hanada R, Hori H, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute lymphoblastic leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2011 Aug;94(2):185-92.

2. 学会発表

1. 堀部敬三 JPLSG (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) の立ち上げと国際共同

- 研究への取り組み Establishment of the JPLSG and its activity for international studies 第114回日本小児科学会学術集会 2011.4.16 東京
2. 朴 明子 清河信敬 小田 慈 真部 淳 小原 明 花田良二 土田昌宏 小川誠司 堀部敬三 林 泰秀 The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子の異常と臨床像について 第 70 回日本癌学会学術総会 2011.10.4 名古屋
 3. Park MJ, Kiyokawa N, Oda M, Manabe A, Hara J, Ohara A, Hanada R, Tsuchida M, Ogawa S, Horibe K, Hayashi Y The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.15 名古屋
 4. Suenobu S, Horibe K Biology and treatment outcome of adolescent acute lymphoblastic leukemia in Japan 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.16 名古屋
 5. 山下友加 嶋田 明 堀部敬三 山田朋美 山路和孝 堀 壽成 鶴澤正仁 渡辺 新 菊田 敦 浅見恵子 小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病における IKZF1/CRLF2/JAK2 遺伝子異常の解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
 6. 浅井大介 今村俊彦 末延聡一 長谷川 大一郎 出口隆生 橋井佳子 松本公一 河崎裕英 堀 浩樹 堀部敬三 八木啓子 原 純一 小田 慈 JACLS ALL02 コホートにおける IKZF1/CRLF2 遺伝子解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
 7. 朴 明子 清河信敬 小田 慈 真部 淳 原 純一 小原 明 花田良二 土田昌宏 小川誠司 堀部敬三 林 泰秀 T 細胞型小児急性リンパ性白血病における遺伝子異常の解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
 8. 嶋田博之 黒澤秀光 伊藤正樹 堀田紀子 渡辺輝浩 村松秀城 嶋 晴子 岡田雅彦 遠野千佳子 後藤裕明 坂下一夫 齋藤明子 鶴澤正仁 堀部敬三 谷澤昭彦 小児慢性期慢性骨髄性白血病に対する多施設共同観察研究 CML-08 : 平成 23 年度予備解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
 9. Asai D, Imamura T, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Matsumoto K, Kawasaki H, Hori H, Iguchi A, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yagi K, Hara J, Oda M. IKZF1 Deletion Is Strongly Associated with Risk of Relapse in Intermediate Risk Group in JACLS ALL02 Cohort 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 10, 2011 San Diego
 10. Hasegawa D, Hara J, Suenobu S, Takahashi Y, Sato A, Suzuki N, Nishimura S, Yumura-Yagi K, Kawasaki H, Hori H, Saito AM, Kato K, Iguchi A Kudo T, Nakahata T, Oda M, Horibe K. Successful Abolition of Prophylactic Cranial Irradiation in Children with Non-T Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 10, 2011 San Diego
 11. Manabe A Kawasaki H, Chin M, Sato A, Matsumoto K, Watanabe T, Kajiwarra M, Shimada H, Kato I, Kodama Y, Sato N, Kudo K, Kikuta A, Oda M, Watanabe T, Saito MA, Tsurusawa M, Horibe K. A Brief Use of Imatinib Immediately Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph+ALL04 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 11, 2011 San Diego
 12. Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Horibe K. IKZF1 and CRLF2 Gene Alterations Correlate with Poor Prognosis in BCR-ABL1-Negative High Risk B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 12, 2011 San Diego

13. Buitenkamp T, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Nyla A, Heerema N, van den Heuvel MM, Pieters R, de Haas V, Silverman LB, Schmiegelow K, Liang DC, Horibe K, Arico M, Cazzaniga G, Basso G, Rabin KR, Schrappe M, Cario G, Mann G, Mondelaers V, Lammens T, Cavé H, Stark B, Moorman AV, Vora AJ, Hunger S, Pui CH, Mullighan CG, Manabe A, Escherich G, Kowalczyk J, Whitlock JA, Zwaan CM. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Down Syndrome: A Report From the Ponte Di Legno Study Group 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 12, 2011 San Diego
14. 岡部有貴子 永井かおり 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希 鶴澤正仁 堀部敬三 齋藤明子 安全性情報収集の最適化に関する検討 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会 2012.2.23 福岡
15. 齋藤明子 永井かおり 岡部有貴子 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希 鶴澤正仁 堀部敬三 臨床研究作業工程の標準化がもたらす臨床試験の質管理への影響に関する検討 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会 2012.2.23 福岡
16. 永井かおり 岡部有貴子 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希 堀部敬三 齋藤明子 WEB登録システムの利用状況に関する検討 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会 2012.2.23 福岡
17. 西岡絵美子 永井かおり 岡部有貴子 三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希 鶴澤正仁 堀部敬三 齋藤明子 臨床試験における逸脱情報収集方法に関する検討 日本臨床試験研究会第3回学術集会総会 2012.2.23 福岡
- 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 | 参加 施設数 |
|------------------|----------------|---------------------|-----------|------------------------|-----------|
| 1. ALCL99(国際) | anaplastic LCL | 2002.6~(2006.5割付終了) | 131 | 400 | 116 |
| 2. MLL03 | 乳児ALL | 2004.2~2009.1 | 63 | 55 | 129 |
| 3. Ph+ ALL04 | Ph+ ALL | 2004.11~2008.5 | 44 | 56 | 118 |
| 4. B-NHL03 | Burkitt/DLBCL | 2004.11~2010.12 | 346 | 308 | 140 |
| 5. B-NHL03 G-CSF | 進行期B-NHL | 2004.11~ 2010.12 | 60 | 90 | 82 |
| 6. LLB-NHL03 | local LB-NHL | 2004.11~ | 23 | 48 | 139 |
| 7. ALB-NHL03 | 進行期LB-NHL | 2004.11~ 2010.1 | 154 | 124 | 139 |
| 8. ALL-R08 | 再発ALL | 2009.6~ | 105 | 157 | 118 |
| 9. CML-08 | CML | 2009.10~ | 35 | 75 | 111 |
| 10. MLL-10 | 乳児ALL | 2011.1~ | 25 | 70 | 118 |
| 11. ALL-RT11 | 再発T-ALL | 2011.12~ | 1 | 6-8 (I相) 22-25(II相) | 10 |
| 12. ALL-T11 | T-ALL | 2011.12~ | 7 | 147 | 141 |

(H24.3.31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

小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨 小児造血器腫瘍領域の診療の質を向上させる目的で、病態解明の為の研究や、新治療法・標準的治療法開発を目的とした臨床研究は必要不可欠である。この実現を目的として日本小児白血病リンパ腫研究グループが2003年に発足し、当グループで行われる各種臨床研究の質を確保する目的で、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター疫学研究室は、特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携して、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ている。平成23年度は登録・追跡中の20臨床研究の質管理の実務を担当する傍ら、その標準化・効率化に向けた研究活動を実施した。又、稀少疾患の臨床試験を遂行する上で問題となる症例リクルート促進を図る為の情報収集と、臨床試験期間終了後の長期追跡を実現化することの2点を目的とし、前向きコホート研究(疫学研究)も実運用を開始した。収集する情報量の膨大化は同時に参加施設側、データ管理者側、研究者側全ての負担の増大に繋がるため、被験者の安全性、臨床試験で得られる科学性を維持しつつ効率化・標準化を図る目的で、データ管理実務を通して明らかになった(1)臨床試験実績評価方法、(2)逸脱候補事象の抽出方法、(3)安全性情報管理方法、(4)Web登録システム導入方法などの問題点について研究活動を行い、多施設共同臨床試験グループの一員としての向上を図った。

A. 研究目的

小児造血器腫瘍性疾患の病態解明を目的とした各種研究、新治療法・標準的治療法開発を目的とした臨床研究、及び疫学研究は、当該領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として2003年に設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループが企画・実施する各種臨床研究の質管理の担当部門として、研究協力を行う。すなわち臨床研究より得られる結果の質を確保する為、中央データセンターとして臨床研究の企画から結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を適時に行うことにより、科学的

なエビデンスの創生に努めることが我々の使命である。臨床試験のような特殊な実験環境下で得られる研究の結果を、より広い患者集団へ適用することの妥当性を評価する為には、必要な臨床研究への参加の有無によらず、当該領域の患者集団の臨床経過を網羅的に把握し、患者集団の違いによる効果・安全性の比較が必要不可欠であることから、当該領域のより広い患者集団を対象とした前向きコホート調査の為の基盤整備に努める必要性もあるため、体制整備も行う。

B. 研究方法

1. 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内に、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO OSCR)データ管理部による JPLSG のデータセンター(DC)を設置し、名古屋医療センター臨床研究センター臨床研究企画室 臨床疫学研究室と共同で、臨床研究の質確保を担当する。NPO OSCR でデータマネージャーを雇用し実務を担当させると共に、臨床疫学研究室の客員研究員として、臨床研究の質向上の為の方法論の研究を行わせることで人材育成も図る。これら一連の活動を通して、データ管理業務の標準化・効率化を図る。

2. データ管理部門として、患者の個人情報及び診療情報の保護に関するポリシーを遵守した活動を行うとともに、関係者への個人情報保護に関する啓蒙をはかる。

3. JPLSG の各種委員会(治療研究委員会、診断委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、事務局、外部検査部門)などの連携が効率的かつ円滑に行われるよう、システムの有機的整備を行う。

4. 稀少な小児造血器腫瘍領域の特殊性、急激な少子化、及び治療成績向上を目指した層別化治療の発展に伴い、少ない症例数での臨床研究を実行可能にするためのデザインの工夫が必要不可欠であることから、統計学的方法論の研究や疫学研究の開発を行う。

(倫理面への配慮)

一昨年度、臨床研究に関する倫理指針の施行に従い、データセンター業務運用に必要な患者の個人情報及び診療情報の保護方針をまとめ、ポリシーとして成文化した。本年度も継続して、倫理指針及び個人情報保護ポリシーを遵守した活動を行うことで倫理面への配慮をはかる。

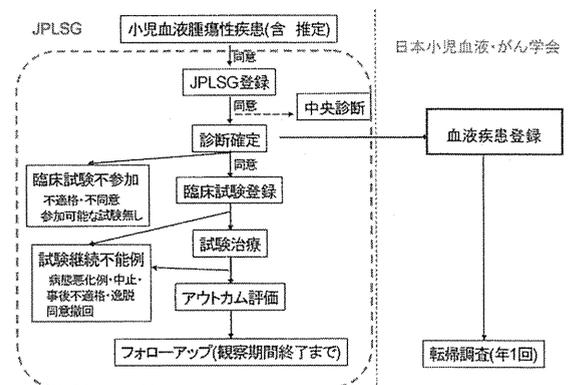
C. 研究結果

1. 臨床研究の質確保

JPLSG の DC として、本年度新規に開始した 4 つの臨床研究を加えたのべ 20 臨床研究のデータ管理実務を担当した。新規の 4 臨床研究については、研究開始に先立ち、実施計画書/同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録システム構築、臨床研究開始説明会実施によるデータ管理システム開始業務も行った。残る 16 臨床研究のうち本年度中に 2 つの臨床研究登録期間の終了に関する手続きの支援実務を担当した。登録終了後の 10 臨床研究について、引き続きデータクリーニングや追跡調査を含むモニタリング業務を中心とした支援を継続中である。現在登録中 10 臨床研究は、症例登録、進捗管理、督促や正確性確認の為のモニタリング、安全性情報管理業務など継続中である。又、今年度より再発急性白血病に対する適応外医薬品を用いた臨床試験が 2 試験開始したが、その為の各種手順を整備した。これらの業務を通じて明らかになった質管理に関する問題点について下記 4 つの研究を実施した。以下にその概略を示す。

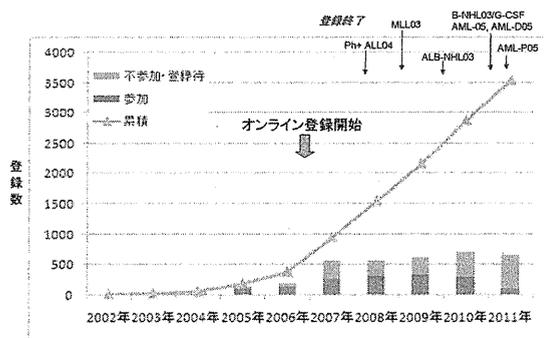
(1) 臨床研究作業工程の標準化に関する検討
 稀少疾患領域の臨床研究を円滑に推進する為、迅速な症例リクルートは極めて重要であり、JPLSG では臨床試験と前向きコホート調査としての疫学調査の両側面から情報収集を行っている(図 1)。

図 1. JPLSG における研究の枠組み



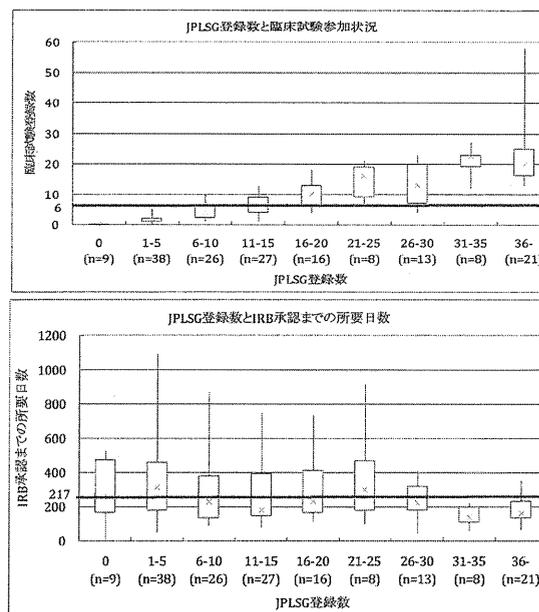
JPLSG 参加施設内で白血病・リンパ腫の診断が
ついた症例について、JPLSG 前向きコホ
ート調査(JPLSG 疫学研究)へ登録させると中央
診断システムサービスが受けられるため、こ
こでより標準化された質の高い確定診断を得
た後、参加可能な臨床試験へ参加させる仕組
みである。中央診断システムの利用が患者リ
クルートのインセンティブにも繋がり、効率
性を生み出している。臨床試験参加症例はプ
ロトコル治療が行われ、試験の追跡期間中
の観察が行われる。一方不参加例の不参加理
由を明らかにし、また JPLSG 登録例の長期的
転帰情報が追跡されることにより、臨床試験
参加例の外挿性を評価する為の重要な情報源
となる。図 2 に示す JPLSG 登録数は年々増加
しており、当グループ研究の枠組みが効率的
な運用、症例リクルートに繋がっていること
が分かる。

図 2. JPLSG 登録数の推移



一方、JPLSG 登録数や臨床試験症例登録数が
年々増加していることは、施設倫理審査委員
会への書類申請等の手続きや登録症例情報の
提出など施設側への負担が無視できない問題
になっていることも事実であり、これらの作
業をどのように効率化、標準化していくかは
重要な課題となっている。試験の型によらず
各種書式を標準化する試みを導入すること
により、施設倫理審査委員会承認までの日数
を短縮する効果が確認できた(図 3)。

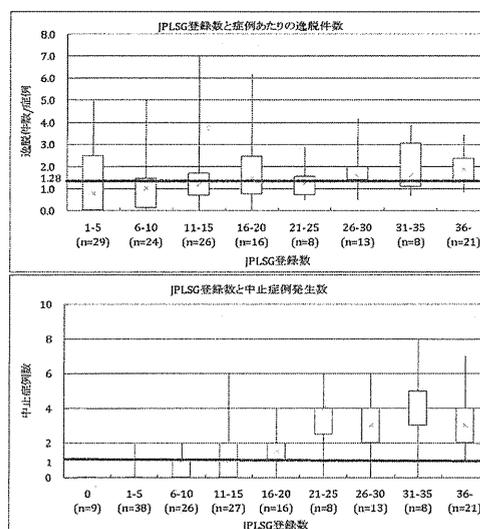
図 3. 研究参加経験数と倫理審査委員会承認
臨床試験数(上図 3a)又は倫理審査委員会承
認短縮(下図 3b)の関係



(2) 臨床試験の逸脱評価に関する検討

臨床試験計画書からの逸脱をいかに減らすか
ということは質を確保する上で重要な課題で
ある。臨床試験参加症例数が多い施設ほど、
臨床試験逸脱候補や中止の発生数が多くなっ
ている実情がある(図 4)。

図 4. 研究参加経験数と逸脱候補(上図 4a)や
中止(下図 4b)発生数との関係



一方、我々が逸脱候補として抽出してきた事