

象は、対象とした 1351 症例に対し 2160 件となっていたが、そのうち試験継続に影響を及ぼす重大な違反と判定されたものは、僅か 34 件 (1.6%) であることが分かった。又、この重大な違反と判定された逸脱候補の内訳の主なものは、試験薬投与量不遵守、計画書に規定されていない治療 (移植/抗がん剤/放射線治療など安全性や有効性へ強い影響を及ぼすもの)、効果判定に影響を及ぼす検査未施行などであり、これらの 6 割以上で複数の逸脱候補事象が観察されているという事実が確認された。

(3) 臨床試験の安全性評価に関する検討

臨床試験登録例の安全性確保は最重要課題である。研究参加経験数が多い施設ほど、有害事象発生件数が多くなっている実情がある (図 5) が、有害事象報告までの所要日数は有害事象発現件数によらず一定であった (図 6, $P=0.4$)。この現象からは、研究参加経験が多い施設側ほど研究協力負担は増大しているが、安全性情報報告の重要性の認識が根付き、速やかな報告に繋がっている可能性が窺え、グループとしての成熟が確認された。

図 5. 研究参加経験数と有害事象発現件数の関係 ($r=0.24$, $p<0.001$)

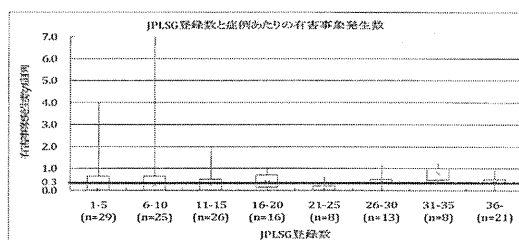
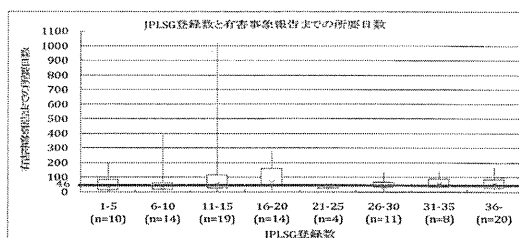


図 6. 有害事象発現より報告までの所要日数



(4) WEB 登録システムの利用状況に関する検討

これまでは、Web 登録システムは患者登録のみに限ってきたが、実施する研究数が増加したことに伴う効率的運用を目指し Web を利用した患者情報提出の為のシステム構築を行った。8810 件の Web アクセス数を詳細に分析し、15 時台のアクセスが多く (1100 件、12%)、早朝 4 時台のアクセスが少ない (0 件、0%) ことや、時間帯による誤登録発生割合の偏りがあること (4-7 時台の誤登録発生割合が多いこと、5 件、8.9%, $P<0.01$) が確認された。又、入力形式についてもテキスト値は選択形式等に比べて誤入力発生割合が高く、集計等にも利用し難いことなどがわかった。

又、誤登録は研究参加経験が約 150 程度を超えたあたりから少しずつ減り始めることも分かってきた。

2. 個人情報保護ポリシーの遵守

JPLSG 臨床研究のデータ管理、日本小児血液学会や日本小児がん学会と協力して実施中の小児造血器疾患の全数把握登録事業のデータ管理、及び疫学研究 (前向きコホート研究) のデータ管理を担当する上で、患者の個人情報及び診療情報の漏洩、混交、紛失、盗用などを防ぐ為のセキュリティ確保の方針、患者情報の不正流出の防止策、不要となった情報の取り扱い、開示の方法、研究に関わる側の情報の取り扱いなどについて具体的に方針を定め、昨年度「個人情報保護方針」を作成した。NPO OSCR データ管理部用、名古屋医療センター臨床疫学研究室用の 2 種類の個人情報保護ポリシーを別個に作成しており、関係者への周知・徹底を図ると共に、本年度もそれらの規定に従い実務を行った。

3. JPLSG の各種委員会の効率的かつ円滑な連携の為のシステム整備

JPLSG のデータ管理部門として、監査委員会への資料提供業務の支援を行うと共に、監査委員より寄せられた意見やコメントへのデータ管理へのフィードバックを行うことで業務

の円滑化に寄与してきた。

4. 臨床研究デザインの工夫及び疫学研究の開発

JPLSG 臨床研究への症例登録に先立つ、前向きコホート調査への患者登録である JPLSG 登録の仕組みを具体的な計画書として成立させ、その枠組みの中での運用を開始した。研究開始に先立つ計画書の各施設倫理審査委員会提出時に最も問題となったのは個人情報管理に関する施設による方針の違いである。我々が扱うのは小児患者であり、試験薬剤の投与量等の適切性や被験者の毒性評価に年齢を考慮することが極めて重要であることや、治療成績を評価する上で予後因子となりえる年齢の要素は無視できないものであるという事を説明しながら、各施設より生年月日情報を提出していただくことの許可を得るために働きかけを行ってきた。又長期フォローアップシステムを成立させる為には、患者の特定は必要不可欠であり、診療 ID 等の提出についても施設側への説得を続けてきた。これにより 2012 年 2 月末現在 100 施設以上の施設よりこれらの個人情報を適切に管理することへの同意が得られている。

D. 考察

稀少な小児造血器疾患領域の診療の質向上を目指した病態研究や治療開発研究は、将来ある小児の福祉向上に必要不可欠であるものの、市場が小さい上に治療に伴う毒性が強いことから、営利を目的とする企業が扱づらい領域であることも事実で、医師主導の研究に頼らざるを得ない。当該領域のデータセンターが設立して 9 年経過し、担当する臨床研究数も着実に増加してきている。企業治験と異なり限られた資源を有効活用しながら、当該領域で臨床試験を円滑に推進する為には、手順の至るところに標準化・効率化を図る為の努力が当然必要になるが、その一方で小児を対

象としているという点で、安全性の閾値を下げることに対しより慎重な姿勢をとらざるを得ないのも事実である。今年度当研究室で行ってきた各種研究の究極のテーマは、データ管理者側だけでなく研究者、参加施設側の負担をいかに軽減できるかという点であり、このことが最終的にはデータの質向上に繋がると考えている。

国内には、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) のような歴史ある臨床研究グループを支えるデータセンターが存在し、我々の良き role model となっているが、我々のグループとの決定的な違いは、“稀少疾患領域であること”、“小児という成長過程にある患者集団を対象としていることより、投薬量は時間と共に変化し、妊よう性も含めた広い毒性評価を長期的に観察する必要があること”、“固形がんのような局所治療が主となることはなく、常に全身性疾患としての長期的な全身治療が必要になる”ことなどである。調査は常に複雑化・煩雑化しており、参加施設側の臨床研究支援体制整備は重要な課題と考えている。今後も引き続き標準化・効率化のための手法を検討しながら実務を継続し、小児血液疾患の治療向上に貢献したいと考えている。

E. 結論

臨床疫学研究室は JPLSG DC と共同で JPLSG が企画・実施している各種臨床研究の質管理の実務・研究を担当している。より研究グループとして成熟できるよう、我々としてはデータ管理面から、研究の科学性の維持と安全性を確保しつつ、業務のより標準化され効率化された仕組みづくりに貢献したいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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.

British Journal of Haematology. 2011 Sep; 154(5): 612-617.

2. 学会発表

(1). 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、古川知佐子、上島裕子、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)

(2). 岡部有貴子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、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)

(3). 永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、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)

(4). 西岡絵美子、永井かおり、岡部有貴子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、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

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

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・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

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、「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」が平成 23 年 12 月 1 日に開始された。ALL-T11 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・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。なお、本研究の概要は 2010 年 10 月 2 日からトルコの Antalya で行われた第 21 回国際 BMT 会議、2011 年 11 月 4 日に名古屋市で行われた Meet the Expert on Pediatric ALL および 2012 年 4 月 20 日にチリの Santiago で行なわれた第 23 回国際 BFM 会議において、「The Strategies of JPLSG ALL T11 and B12 protocol based on BFM regimen without prophylactic CRT」の演題名で口演の形で報告した。

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)のプロトコールコンセプト

ト(ALL-T11)が 4 グループ全て合意した形で完成し、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)での検討を経て、平成 23 年 12 月 1 日から症例登録が開始され、平成 24 年 3 月までに 6 人が登録された。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-aspl 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PCR法による微小残存病変 (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。

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-11 / JALSG T-ALL-210-U ALL T-11 (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2)。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 後の骨髓(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。なお、ALL-T11症例登録は必ず治療開始前に行うこと(治療開始日が症例登録日以降になる)とするが、治療の緊急性が極めて高い場合は、「JPLSG登録」が完了すれば、患者及び/又は代諾者へ説明した上で、ALL-T11症例登録前(3日以内)の治療開始を許容することとした。次期プロトコールではALLの施設診断後にALLとして登録する「上位ALLプロトコール」を作成することで登録前治療開始例は無くなるものと考えている。

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/m²×4 + intensive L-aspl) による強化療法を行ない、続いてprotocol II + intensive L-aspl 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群ではネラビンを使用しない。

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-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 例に対して 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。

なお、SR 群および HR 群の維持療法の期間は、当初、治療開始から 104 週間としていたが、 $I_A \rightarrow I_B$ に要する時間は症例毎に大きく異なることが予想されるため、維持療法開始時点から SR 群では 74 週、HR 群では 64 週の期間の維持療法をそれぞれ行なうように変更した。

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。

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 プロトコールが完成し開始された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuto Shimomura, Reizo Baba, Arata Watanabe, et al : Assessment of Late Cardiotoxicity of Pirarubicin (THP)

in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:461-466

2) Takashi Taga, Yasuto Shimomura, Yasuo Horikoshi, Atsushi Ogawa, Masaki Ito, Masahiko Okada, Junichi Ueyama, Takeshi Higa, Arata Watanabe, et al : Continuous and High-dose Cytarabine Combined Chemotherapy in Children with Down Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Report from the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG) AML 9805 Down Study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:36-40

3) 堀越泰雄, 小林良二, 遠藤幹也, 渡辺新, 他 : 再発および難治性急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* 2010;51(2):104-113

4) M Tsurusawa, Y Shimomura, K Asami, A Kikuta, A Watanabe, et al : Long-term results of the Japanese Childhood Cancer And Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:335-344

2. 学会発表等
なし

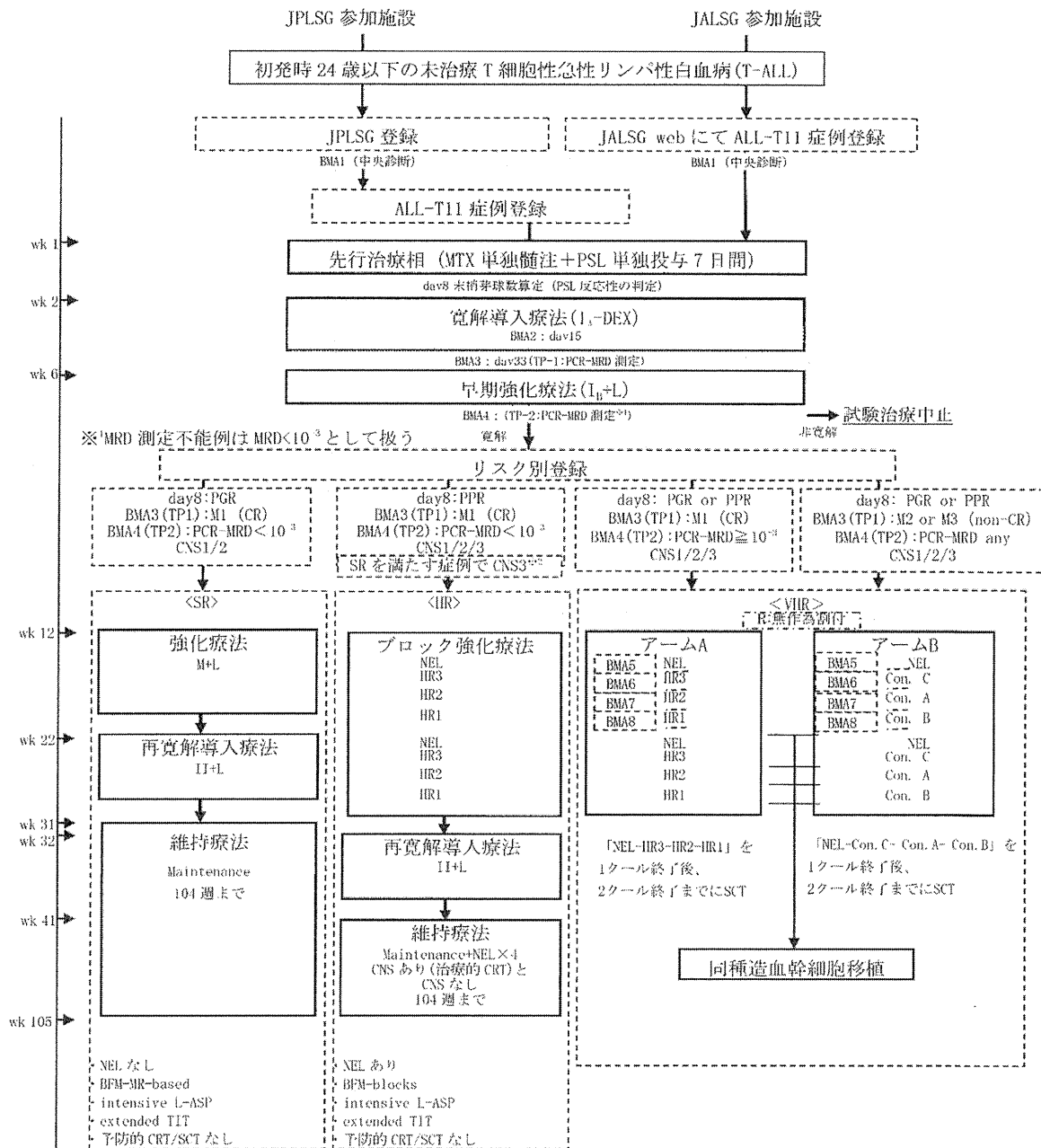
3. 書籍

渡辺 新 (2011) 第XII章 小児の造血器悪性腫瘍 4. 小児の急性リンパ性白血病
日本血液学会編集 血液専門医テキスト
南江堂、東京都 p410-415

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 概要



※²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: 末梢血スメア(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

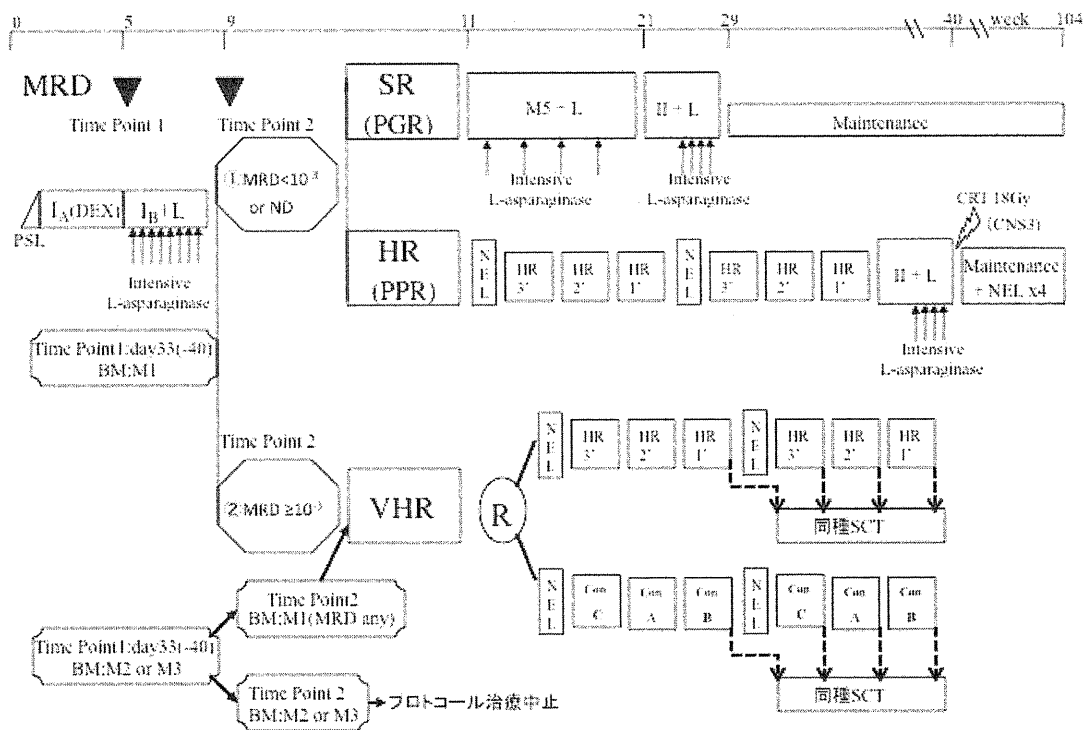


図2 JPLSG ALL-T11 プロトコール

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 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立

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 JPLSG ALL B12 研究：小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）を対象とした、初めての全国研究である。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。今年度はプロトコルコンセプトを土台として、フルプロトコル作成の作業を行ってきたが、2012 年 3 月に研究計画書を完成し、小児血液・がん学会の臨床試験審査委員会に提出した。試験開始は 2012 年 6 月頃を予定している。本研究においては小児 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り付け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 pulse 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 においてはドイツ BFM グループの Block 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。また晩期障害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計画である。

A. 研究目的

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（以下 BCP-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。

このような背景の下で、JPLSG ALL 委員会では 4 グループの代表者による数十回におよぶ会議を経て BCP-ALL に対する全国研究の必要性に合意し、試験計画書の作成を行ってきた。

B. 研究方法

これまで国内においては、4 つの研究グループが存在し、小児 ALL に対する臨床研究を行ってきた。それぞれのグループが行ってきた研究により国内の小児 ALL の治療成績は確実に向上してきた。しかし、近年の治療成績の向上に伴って、意義のあるエビデンスを創出し、世界の小児 ALL 研究の進歩に貢献するためにはこれまでよりも多数の症例を対象として無作為割り付け試験を行う必要性が出てきた。さらに近年の小児 ALL に対する生物学的研究の急速な進歩に伴って、全国的な規模で統一した治療を行った症例の検体保存を系統的に行う重要性が増大してきた。

（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。腫瘍細胞の遺伝子解析や検体保存については、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

JPLSG ALL B12 研究：小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）を対象とした、初めての全国研究である。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。今年度はプロト

コールコンセプトを土台として、フルプロトコール作成の作業を行ってきたが、2012年3月に研究計画書を完成し、小児血液・がん学会の臨床試験審査委員会に提出した。試験開始は2012年6月頃を予定している。

本研究においては小児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り付け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 pulse 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においてはドイツBFMグループのBlock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。また晩期障害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計画である。

なおB12研究については、今年度ポーランドにおいて開催された国際BFM研究グループ会議において治療概要の提示を行い、世界の小児白血病の専門家と意見交換を行った。

D. 考察

小児BCP-ALLは国内における年間発症数400-450例ともっとも頻度の高い小児がんである。この疾患の治療成績を向上させるとともに、長期生存者の晩期障害を軽減することは、小児がん治療の進歩にとってきわめて大きな重要性を有する。今回の臨床試験では晩期障害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計画であり、これに成功すれば長期生存者のQOLの向上は大である。

またそれぞれの危険群で計画されている無作為割り付け比較試験は、世界の小児ALL研究で解決すべきとされている課題に答えるものである。これらの試験が成功すれば、国内のみならず世界の小児BCP-ALLの患者の治療成績の向上に貢献することが期待される。

E. 結論

小児BCP-ALLを対象とした初めての全国研究であるJPLSG ALL B12研究の研究計画書を

完成し、小児血液学会の臨床試験審査委員会に提出した。試験開始は2012年6月頃を予定している。

F. 健康危険情報

症例登録開始前であるため、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kato M, Okoh K, Kikuchi A, Toyama D, Mochizuki S, Uchisaka N, Nagatoshi Y, Tanaka R, Oh-ishi T, Nozawa K, Oguma E, Hanada R.: Case series of pediatric acute leukemia without a peripheral blood abnormality, detected by magnetic resonance imaging. *Int J Hematol.* 2011 Jun;93:787-90.

2) Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Okoh 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.* 2012 Jan;58:23-30.

3) K Nagai, H Fujiwara, T Ochi, S Okamoto, J Mineno, H Shiku, Okoh K, K Sugita, E Ishii and M Yasukawa. Feasibility of gene-immunotherapy using WT1-specific T-cell receptor gene transfer for infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangement. *Blood Cancer Journal* (2011) 1,

e10;doi:10.1038/bcj.2011.86

4) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, OKoh K, Utano T, Kikuchi A, Komiyama T. :The activity of the inosine triphosphate pyrophosphatase affects toxicity of 6-mercaptopurine during maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia in Japanese children. *Leuk Res.* 2011 Dec 24. [Epub ahead of print]

5) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, OKoh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. :Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(3):358-365.

2. 著書

1) ○康勝好:急性リンパ性白血病. 小児がん診療ハンドブック, 堀部敬三編, pp 324-339, 医薬ジャーナル社, 東京, 2011.

2) ○康勝好: ALL(急性リンパ性白血病)の初期治療におけるプレドニゾロンとデキサメタゾンの有用性は?, *EBM 小児疾患の治療* 2011-2012. 545-550P, 五十嵐隆編, 中外医学社, 東京, 2011.

3. 学会発表

1) ○康勝好:小児急性リンパ性白血病の治療成績と今後の治療戦略. 第114回日本小児科学会学術集会. 東京. 2011年8月13日

2) ○康勝好, 小原明, 小川千登世他:小児急

性リンパ性白血病高危険群に対するBFM95-HR強化療法:TCCSG L99-1502 Study. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2012年11月27日.

3) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 叶篤浩, 小熊栄二, 花田良二:Wernicke 脳症を認め大量ビタミンB1投与を要したダウン症候群合併急性リンパ性白血病の一例. 前橋. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2011年11月26日.

4) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 花田良二:当施設における5g/m²大量メトトレキサート療法の安全性に関する検討. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2011年11月26日.

5) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 田中庸一, 花田良二:葉酸還元酵素 MTHFR の遺伝子多型解析が MTX/6MP の投与量調節に有用であった急性リンパ性白血病の一例. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋. 2011年11月26日.

6) 高橋寛吉, ○康勝好, 安井直子, 森麻希子, 秋山康介, 関正史, 加藤元博, 菊地陽, 花田良二:小児急性リンパ性白血病におけるErwiniaasparaginaseの安全性に関する検討. 第167回日本血液学会例会. 東京. 2012年3月3日.

7) 加藤元博, 高橋浩之, 清河信敬, 福島敬, ○康勝好, 真部淳, 玉田昌宏, 小原明:高2倍体(hyperdiploid)小児急性リンパ性白血病における増加染色体と予後との関連. 第53回日本小児血液・がん学会. 前橋. 2011年11月25-27日

8) 加藤元博, 堀越泰雄, 長谷川大一郎, 岡本康裕, 高橋義行, ○康勝好, 井上雅美, 滝田順子, 矢部普正, 河敬世, 坂巻壽, 鈴木律朗, 加藤剛二:同種造血幹細胞移植後の再発小児急

- 性リンパ性白血病に対する再移植の適応. 第34回日本造血細胞移植学会. 大阪. 2011年2月25-27日
- 9) 長谷川大輔, 真部淳, 小原明, 菊地陽, ○康勝好, 清河信敬, 福島敬, 石田也寸志, 斎藤友博, 花田良二, 土田昌宏, 東京小児がん研究グループ:小児急性リンパ性白血病(ALL)における低強度寛解導入療法に対する反応性 TCCSG L99-15 研究より. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
- 10) 細谷要介, 望月慎史, 加藤啓輔, 長谷川大輔, 清河信敬, 福島敬, ○康勝好, 真部淳, 土田昌宏, 小原明, 東京小児がん研究グループ(TCCSG):小児急性リンパ性白血病(ALL)症例における寛解導入不能例の検討 東京小児がん研究グループ(TCCSG)からの報告. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
- 11) 塩澤裕介, 滝田順子, 本村あい, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 加藤元博, ○康勝好, 井田孔明, 外松学, 林泰秀, 五十嵐隆:急性リンパ性白血病治療による白血球減少と無増悪生存期間との関連. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
- 12) 福島敬, 南木融, 清河信敬, 小林千恵, 福島絃子, ShazaMahmoud, ○康勝好, 菊地陽, 真部淳, 熊谷昌明, 土田昌宏, 林泰秀, 小原明, 東京小児がん研究グループ(TCCSG):小児ALL 関連キメラ遺伝子発現量の末梢血中推移と既知リスク因子との関連について. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
 - 13) 牧本敦, 小原明, 花田良二, 角南勝介, 金子隆, 熊谷昌明, 真部淳, 福島敬, 磯山恵一, ○康勝好, 井田孔明, 前田美穂, 黒澤秀光, 後藤裕明, 松井敦, 菊地陽, 土田昌宏, 東京小児がん研究グループ(TCCSG): TCCSG-L0416 臨床試験にみる完全寛解の定義が寛解割合に及ぼす影響. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
 - 14) 田中庸一, 真部淳, 中館尚也, 近藤健介, 中村こずえ, ○康勝好, 菊地陽, 歌野智之, 小宮山貴子:急性リンパ性白血病の維持療法における6-メルカプトプリン関連副作用発現への TPMT、ITPA、MTHFR 遺伝子型の影響. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
 - 15) 三春晶嗣, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 飯島一智, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, ○康勝好,真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明, 東京小児がん研究グループ TCCSG:10 カラーフローサイトメトリーを用いたB前駆細胞急性リンパ芽球性白血病のMRD検出. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.
 - 16) 小林健一郎, 福島敬, 南木融, 清河信敬, 三春晶嗣, 山田浩之, 飯島一智, 大喜多肇, 森鉄也, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 斎藤正博, ○康勝好, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明, 東京小児がん研究グループ TCCSG:TCCSG ALL 登録症例の細胞抗原とキメラ遺伝子との関連性についての検討. 第53回

日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.

17) 飯島一智, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 三春晶嗣, 森鉄也, 福島敬, 南木融, 斎藤正博, ○康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明, 東京小児がん研究グループ

TCCSG:東京小児がん研究グループ
(TCCSG)ALL 治療研究登録症例の網羅的遺伝子発現解析.

第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.

- 18) 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 清河信敬, 朴明子, 新井心, 外松学, 柴徳生, 福島敬, ○康勝好, 花田良二, 真部淳, 菊地陽, 小原明, 土田昌宏, 林泰秀:小児ALLにおけるCRLF2、IKZF1、JAK2 遺伝子の臨床的意義 TCCSG の小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病におけるCRLF2とIKZF1の解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会.前橋.2011年11月25-27日.

19) 永井功造, 藤原弘, 越智俊元, 峰野純一, 岡本幸子, 珠玖洋, 杉田莞爾, ○康勝好, 石井榮一, 安川正貴:MLL 再構成乳児急性リンパ性白血病に対するWT1 特異的 T 細胞レセプター導入 T 細胞を用いた免疫療法の開発. 第73回日本血液学会. 名古屋. 2011年10月14-16日

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

乳児急性リンパ性白血病の標準治療確立のための研究

研究分担者 富澤大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 助教

研究要旨 2004年より MLL03 臨床試験が実施され、2009年までに乳児 ALL 63 症例が登録され、中間解析時点での診断後 18 か月 EFS は 54.5%と、予後不良な MLL 遺伝子再構成陽性例に対する早期造血幹細胞移植の治療戦略が有効であることが示されつつある。現在、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た MLL-10 臨床試験が 2011 年より進行中である。更に、新たな治療戦略についての検討や、乳児 ALL の病態解明を目的とした白血病幹細胞についての共同研究も進行中である。

A. 研究目的

生後 1 歳未満に発症する急性リンパ性白血病 (ALL)、すなわち乳児 ALL に対して、

1. 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) による全国規模の前向き臨床試験を実施し、治療成績の向上および標準的治療法を確立する。
2. 再発症例の検討を行い、新規治療の開発を図る。
3. RS ウイルス感染症の実態を調査し、乳児 ALL 治療における感染症対策の改善を図る。

B. 研究方法

1. 乳児 ALL の標準的治療法の確立

1) MLL03 臨床試験

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導入後 4 か月以内の早期造血幹細胞移植の有効性と安全性について検討した。試験の主たるエンドポイントは診断後 18 か月の無イベント生存率 (EFS) とした。

2) MLL-10 臨床試験

これまでの国内外の乳児 ALL に対する臨床試験の結果を踏まえて、乳児 ALL に対する更なる治療成績の向上、および晩期合併症の軽減を含めたより安全な治療法の確立を図る。すなわち、乳児 ALL を MLL 遺伝子再構成の有無、診断時日齢、診断時中枢神経浸潤の有無により 3 群に層別化し、予後良好な MLL 遺伝子再構成陰性群に対しては、すでに良好な治療成績が得られている本邦の MLL96/MLL98 化学療法を実施する。MLL 遺伝子再構成陽性群に対しては、更なる治療成績向上のために、新規の化学療法レジメンを導入し、晩期合併症の軽減を図る目的で第一寛解期における造血幹細胞移植の適応を、予後絶対不良である高リスク群のみに限定する。予後が比較的良好と考えられる中間リスク群に対しては、化学療法を実施する。試験の主たるエンドポイントは MLL 遺伝子再構成陽性群の 3 年 EFS とした。MLL-10 試験では、診断の質を担保するために、JPLSG 乳児白血病委員会内に診断小委員会を設け、免疫診断結果、染色体検査結果、キメラ遺伝子検査結果について症例毎に

検討している。

また、将来更なる層別化治療の適正化を図る目的で、乳児 ALL 治療における微小残存病変 (MRD) の意義を、3 種の方法 (フローサイトメトリー法、免疫グロブリン/T 細胞受容体遺伝子再構成を標的とした定量 PCR 法、MLL 関連キメラ遺伝子 mRNA 定量 PCR 法) で検討する。

附随研究として、石川文彦氏 (理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター ヒト疾患モデル研究ユニット) との共同研究を行い、診断時の患者検体を用いて乳児白血病細胞のソーティングおよび免疫不全マウスへの異種移植によるマウスモデルを作成し、乳児 ALL における白血病幹細胞を同定し、その治療抵抗性の機序を明らかにする。

2. 再発症例の検討

MLL03 臨床試験の再発症例について後方視的調査を実施した。特に、KIR (killer cell inhibitory receptor) 不適合移植の有無による治療成績の違いについて、詳細に検討した。

3. RS ウイルス感染症調査

乳児において重篤な呼吸器合併症をきたす RS ウイルス感染症について、JPLSG 参加施設を対象に後方視的調査を行った。

C. 研究結果

1. 乳児 ALL の標準的治療法の確立

1) MLL03 臨床試験

2004 年 2 月～2009 年 1 月の間に計 63 例が登録され、登録終了した。2010 年 4 月時点での解析の結果、診断後 18 か月 EFS は 54.5% であった。この結果は、第 52 回米国血液学会、第 52 回日本小児血液学会において報告した。2011 年 7 月に第 14 回 (最終) 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、了承された。現在、予定の追跡期間が終了したことから、最終解析を行っており、今後学会や学術誌等において報告する予定である。

2) MLL-10 臨床試験

2011 年 1 月より試験が開始された。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。2011 年 10 月に第 1 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。

2. 再発症例の検討

MLL03 登録の新規診断 63 症例中、解析可能な移植症例は 44 例で、HLA-Cw のデータが得られたものが 28 例あった。症例数が少ないことから、統計学的に有意な差は得られていないが、KIR 不適合移植で有望な移植成績が得られている。また、MLL-10 臨床試験登録症例が再発した場合には、再発後の治療について相談を受け付けている。

3. RS ウイルス感染症調査

2006 年 4 月～2009 年 3 月の間に JPLSG 登録 180 施設において発生した生後 24 か月未満の悪性血液疾患症例を対象に調査した結果、147 施設から回答が得られ、17 例の RS ウイルス感染症例が集計された。本調査結果については、現在日本小児科学会雑誌に投稿中である。

D. 考察

本邦では、1990 年代後半から乳児白血病に対する全国規模での共同研究が行われ、乳児白血病共同研究会の MLL96 および MLL98 試験、JPLSG MLL03 試験の結果、MLL 遺伝子再構成陽性例に対しては寛解導入後早期に造血幹細胞移植を実施する治療戦略を、MLL 遺伝子再構成陰性例に対する効果的な化学療法レジメンを確立してきた。その結果、前者において約 50% の EFS を、後者に対しては 90% を超える EFS を達成した。しかしながら、MLL 遺伝子再構成陽性群の治療成績は未だ十分なものではなく、また移植に伴う晩期合併症の問題も無視できない。現在、MLL-10 臨床試験では、MLL 遺伝子再構成陽性群に対するより効果的な化学療法レジメンを確立すること、層別化によ

り同種造血幹細胞移植の適応を最小限にすること、MRD など新規予後因子についての検討、病態解明に向けた白血病幹細胞研究等を進めている。更に、今後は再発症例を中心に、KIR 不適合移植や WT1 ペプチドワクチン療法など新規の治療戦略についても検討していく予定である。

E. 結論

MLL03 臨床試験にて、MLL 遺伝子再構成陽性例に対する早期造血幹細胞移植の有用性が示されつつある。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、MLL-10 臨床試験が進行中である。更に、新たな治療戦略についての検討や病態解明についての研究も進行中である。

F. 健康危険情報

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) Coenen EA, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, Beverloo HB, Chang M, Creutzig U, Dworzak MN, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison CJ, Heerema NA, Kaspers GJ, Leszl A, Litvinko N, Lo Nigro L, Morimoto A, Perot C, Reinhardt D, Rubnitz JE, Smith FO, Stary J, Stasevich I, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D, Zemanova Z, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM
Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 de novo pediatric 11q23/*MLL*-rearranged AML patients: results of an international study. *Blood*. 2011; 117(26): 7102-11.
- 2) Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D,

Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara T, Kato S. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 363-72

- 3) 富澤大輔, 水谷修紀: 臨床医学の展望 2011 小児科学 1. 小児血液腫瘍学 4533:60-62 日本医事新報 2011
- 4) 富澤大輔: 薬剤-抗がん剤による悪心・嘔吐 小児内科 43(12): 2084-7 東京医学社 2011

2. 学会発表

- 1) Tomizawa D. AML clinical trials in Japan - AML99 and AML-05 studies. VIVA-Asia Acute Leukemia Working Group Meeting at the 5th St. Jude-VIVA Forum in Pediatric Oncology 2011, Singapore, March, 2011
- 2) Imai K, Mitsui K, Kajiwara M, Tomizawa D, Nagasawa M, Kogawa K, Morio T, Nonoyama S. Retrospective analysis of stem cell transplantations for X-linked hyper-IgM syndrome. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Paris, France, April, 2011
- 3) Shimada A, Tomizawa D, Kinoshita A, Hamamoto K, Tsukimoto I, Ogawa J, Taga T, Imamura T, Tawa A, Horibe K, Taki T, Hayashi Y, Adachi S. Heterogeneity in infants with acute myeloid leukemia: Retrospective analysis of a Japanese nationwide survey. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, December, 2011.

- 4) 森尾友宏, 寺田尚美, 大川哲平, 遠藤明史, 小野敏明, 富澤大輔, 高木正稔, 長澤正之, 大山敦, 峯岸志津子, 新井文子, 中川紀子, 今井耕輔, 野々山恵章, 水谷修紀. 造血細胞移植後のB・T細胞新生と機能の評価. 第33回日本造血細胞移植学会, 2011年3月9日, 松山
- 5) 長澤正之, 早川智広, 勝本洋一, 宮武浩子, 栗原邦子, 大森真二, 大川哲平, 遠藤明史, 満生紀子, 青木由貴, 小野敏明, 富澤大輔, 高木正稔, 梶原道子, 森尾友宏, 水谷修紀. 誘電分光法による造血幹細胞移植患者赤血球の細胞誘電率測定. 第33回日本造血細胞移植学会, 2011年3月9日, 松山
- 6) 長澤正之, 大川哲平, 遠藤明史, 満生紀子, 青木由貴, 小野敏明, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 梶原道子, 森尾友宏, 水谷修紀. 造血幹細胞移植における凝固異常と予後の解析とその対策に向けての提案. 第33回日本造血細胞移植学会, 2011年3月10日, 松山
- 7) 磯田健志, 満生紀子, 富澤大輔, 落合央, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 滝智彦, 佐治博夫, 水谷修紀. 母体の血液腫瘍は妊娠中の胎児に転移し発症しうる. 第114回日本小児科学会学術集会, 2011年8月12-14日, 東京
- 8) Nagasawa M, Okawa T, Endo A, Mitsuiki N, Aoki Y, Ono T, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Morio T, Mizutani S, Kajiwara M, Ishiwata Y, Yasuhara M. Retrospective PK/PD analysis of oral and intravenous busulfan in pediatric patients having SCT. 第73回日本血液学会総会, 2011年10月15日, 名古屋
- 9) 高橋浩之, 富澤大輔, 盛武浩, 照井君典, 井上彰子, 日野もえ子, 金井理恵, 豊田秀実, 松野良介, 塩原正明, 多賀崇, 多和昭雄, 足立壮一. 小児急性前骨髄球性白血病に対する三酸化ヒ素による治療の実態調査. 第53回日本小児血液・がん学会学術総会, 2011年11月25日, 前橋
- 10) 嶋田 明, 富澤大輔, 木下明俊, 浜本和子, 月本一郎, 小川淳, 多賀崇, 今村俊彦, 多和昭雄, 堀部敬三, 滝智彦, 林泰秀, 足立壮一. 乳児AMLの後方視的解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術総会, 2011年11月25日, 前橋
- 11) 多和昭雄, 齋藤明子, 木下明俊, 工藤寿子, 高橋浩之, 多賀崇, 富澤大輔, 中山秀樹, 盛武浩, 岩本彰太郎, 嶋田明, 照井君典, 康勝好, 気賀沢寿人, 小坂嘉之, 堀部敬三, 足立壮一. JPLSG AML-05 臨床研究において発生した有害事象の検討. 第53回日本小児血液・がん学会学術総会, 2011年11月25日, 前橋
- 12) 多賀崇, 齋藤明子, 工藤寿子, 富澤大輔, 照井君典, 盛武浩, 木下明俊, 岩本彰太郎, 中山秀樹, 高橋浩之, 多和昭雄, 嶋田明, 気賀沢寿人, 康勝好, 滝智彦, 足立壮一. ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)の寛解導入不能・再発例の多施設共同後方視的研究. 第53回日本小児血液・がん学会学術総会, 2011年11月25日, 前橋
- 13) 町田静香, 富澤大輔, 高木正稔, 金子節子, 金親あや乃, 原田浩之, 大川哲平, 遠藤明史, 梶原道子, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. 毛細血管拡張性運動失調症の女兒に発症したdiffuse large B-cell lymphomaに対するrituximab併用化学療法の実験. 第53回日本小児血液・がん学会学術総会, 2011年11月25日, 前橋
- 14) 遠藤明史, 大川哲平, 満生紀子, 青木由貴, 小野敏明, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀,

梶原道子, 石渡康芳, 安原眞人. 当施設での小児移植前処置における経口・静注ブスルファンのPK/PDの後方視的比較検討. 第53回日本小児血液・がん学会学術総会, 2011年11月25日, 前橋

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 聖路加国際病院輸血室室長・小児科副医長

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 2009 年 6 月 1 日より開始、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ている。ALL-R08 には 2012 年 2 月 29 日現在、102 例が登録され治療中である。今期は中間解析の予定登録数となったため 2011 年 6 月 30 日に安全性評価のための中間解析を行い、安全性を確認、有効性も想定範囲内であったため、現在も治療継続中である。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。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。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。

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

本邦の過去の再発 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試験 ALL-RT11 を実施する。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