

理部によるデータセンターを設置し、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してきた。NPO OSCR 雇用のデータマネージャーは臨床研究支援業務の実務を担当しながら、同時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に携わり、研究活動の推進と研究支援者の育成を図ってきている。これら一連の活動を通して、データセンターとしての標準化・効率化の向上を目指す。

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. 希少疾患としての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推進を図る。

(倫理面への配慮)

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のために必要な患者の個人情報及び診療情報の保護方針についてまとめたポリシーを遵守した活動を行い、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 のデータセンターとして、昨年度最も患者数の多い小児急性リンパ性白血病の治療研究として開始した 1 試験(ALL-B12)を加え

た、のべ 21 臨床研究および 1 疫学研究のデータ管理実務を担当した。今年度新規開始した 1 臨床研究(フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、ALL-Ph13)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、オンライン登録票、症例報告書作成、データベース構築、臨床研究開始説明会実施などの支援業務を担当した。残る 20 臨床研究のうち試験期間終了が近接している、又は終了した 6 臨床研究(乳児白血病(MLL-03)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL04)、成熟 B 細胞性リンパ腫及びその付随研究(B-NHL03, B-NHL03 G-CSF)、高悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(ALB-NHL03)、小児 血球貪食症候群(HLH-2004))について、研究終了に際しての支援実務を担当した。具体的にはあらゆる調査票の回収と最終追跡調査を実施し、データ収集とクリーニング、症例検討の為の委員会資料作成、解析用データセット作成、最終報告書や公表論文作成の全般的な支援を実施している。うち BNHL03 については、最終解析結果をまとめた論文作成支援を担当し、論文公表まで至った。当該試験に付随する研究の報告書作成支援も対応している。現在登録中の 9 臨床研究については、症例登録、進捗管理、定期的なデータクリーニング、安全性情報管理業務を継続中である。開始準備中の 5 臨床研究は、実施計画書/同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録票・症例報告書作成、データベース構築などの支援業務を実施している。

前述の実務遂行と同時並行して、質管理に関する研究を実施した。臨床研究の安全性情報管理の効率化に関する検討を以下に示す。

開発の進みにくい小児・希少・難治性疾患領域においては、効率的な臨床研究業務遂行が治療開発の成否を握る。特に医師主導治験や ICH-GCP 準拠の臨床試験では妥当なコスト

で高い品質を維持する必要がある。がん領域においては、特に重篤な有害事象(Serious Adverse Event, SAE)が発生しやすく、その対応には膨大なコストがかかる。そこで、電子的データ収集システム(EDC)に SAE 報告管理機能を搭載することにより、効率的運用に寄与するか検討した。EDC に組み込まれた SAE 報告の流れは以下の通りである(図 1)。

EDC SAE報告の流れ

※SAE報告書をCRFの1つとして任意のフォーム作成を可能にした。

参加施設よりSAE報告書がサブミットされると研究代表者(調整医師側)にサブミットされたSAE報告書(eCRF)のURL付きメールが配信される。

担当医見解書、及びSAE検討委員見解書が自動作成される

SAE検討委員による見解書作成が可能になる

SAE検討委員による見解書が固定されると参加施設への一斉周知が可能になる

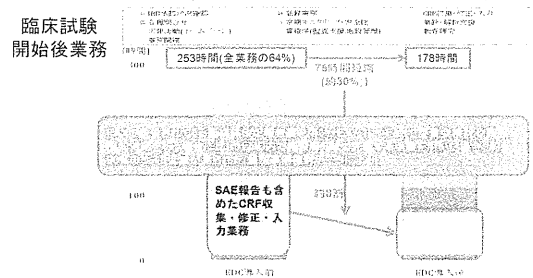
参加施設側より匿名化された有害事象報告書を常時閲覧可能となる

参加施設より SAE 報告書がサブミットされると研究代表者宛に SAE 報告書の URL 付きメールが配信される。同時に担当医の SAE に対する見解書や試験調整医師など SAE 検討委員用の見解書が自動作成される。SAE 検討委員による見解書が作成・固定された後、検討委員は、当該有害事象の SAE 内容を参加施設へ一斉周知することが可能になる。参加施設側からは匿名化された有害事象報告書を常時閲覧可能になる。

次に業務量の測定方法について示す。データマネージャー9名に対し、1週間、業務内容とその所要時間を計測させた。EDC 導入後の業務量測定時点での EDC 導入割合は、全体の約 3 割(EDC 導入前試験数は 17 試験、EDC 導入後試験数は 24 試験)となっていた。EDC 導入前に比べ、EDC 導入後はデータ管理業務を 75 時間(約 3 割相当)減少しており、そのうち約 8 割が CRF 収集、入力、管理等の業務量の低減であった。個別の事例検討データより、FAX で送付されてくる紙媒体の SAE 報告書を用いて E メールや FAX で委員会検討や施設周

知対応を行う業務に対し、EDC 内で施設周知まで完結する手順を用いた場合、約 90%の人的労力低減が図れることも分った。

- データマネージャー9名、1週間、業務内容とその所要時間を計測させた。
- EDC導入率は約3割(EDC導入前17試験, 導入後24試験)



また、紙媒体の報告書を用いて施設側から SAE 報告させる場合に比し、EDC 内で収集する場合、発生から報告までの所要時間の短縮がまだ経験が多いとはいえない状況で有るものの確認された。利便性の高い機能の追加により、迅速な AE 報告に寄与した可能性がある。

以上より、臨床試験における有害事象報告のように、定型化された重要かつ即時性の求められるような医療情報取り扱い業務においては、IT システム内に必要な機能を実装することにより大幅なコスト低減が認められた好例と考えられた。

2. 個人情報保護ポリシーの遵守

Web による臨床研究情報収集システム(Patient data organizing system, Ptosh)を利用したデータ収集を行う上で、患者情報、診療情報の漏えいや不適切利用の防止は重要な課題としている。JPLSG として定めた個人情報保護ポリシーの遵守を徹底した活動を今後も継続していく予定である。

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 臨床研究の品質を保証する目的で、監査委員会が活動しており、当該委員会への資料提供を継続対応している。また、監査委員会へのデータセンター長としての参加を行い、

現場での問題点に関する情報共有を図るとともに、今後の監査体制にあり方に関する検討を行っている。

4. 臨床研究デザイン開発(疫学研究と臨床試験の融合)

当該グループは研究活動開始当初より、臨床研究への症例登録手続きに先立ち、JPLSG登録を行ってきた。臨床研究や疫学研究に関する各種倫理指針に沿い、このJPLSG登録については、疫学研究として計画書を作成し、全参加施設からの倫理審査承認を得て実施する枠組みを確立し遂行している。疫学研究は、主に診断技術向上と標準化を目指した中央診断施設への一貫した検体搬送システムの確立や適切な診断を付けることでJPLSGの治療向上の適切なコホートの特定をすることを意図したものであるが、この疫学研究と臨床研究を融合させた枠組みは、この希少疾患領域の研究を推進する為には極めて画期的かつ有益な取り組みとなる。例えば、臨床研究に参加しない/出来ない症例についての、臨床研究不参加理由の分析を行い、これを将来の臨床研究組み入れ増加の策を練るための情報として用いたり、臨床研究結果の一般化可能性の評価に用いるなどの活用方法がある。今後も当該システムの継続・改善に努める予定である。

D. 考察

希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いつ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。当データセンターが設立して8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。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、“希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。必然的に、調査は複雑化・煩雑化する。参加施設側の臨床研究支援体制も未だ発展途上であり、少ない小児科医師が多忙な臨床業務の傍ら、複雑な研究を行っている実情がある。その為、登録、中央診断・検査、症例経過報告などの手順は、なるべく簡便で、標準化されていることが望ましい。各種委員会の円滑な業務連携を当データセンターが支援する作業も含めて、実務経験を重ね、データの質を落とすことなく、業務の簡略化・標準化を図るため、今後も引き続き地道な努力が必要であると考えている。

E. 結論

臨床疫学研究室は OSCR データセンターと共同で JPLSG が企画・実施している各種臨床研究の質管理の実務・研究を担当してきた。臨床研究支援体制整備はまだ開発途上であり、効率化・標準化を図るための地道な努力を継続して行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Asai D, Imamura T, Suenobu S, Saito AM, Hasegawa D, Hashii Y, Matsumoto

- K, Kawasaki H, Hori H, Iguchi A, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M. IKZF1 deletion is associated with a poor outcome in pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Cancer Medicine*, 2013 Jun;2(3):412-9. in press
27. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia*. 2013 Dec;27(12):2413-6. (in press).
28. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol*. 2013 Jul;98(1):74-88. doi: 10.1007/s12185-013-1364-2. Epub 2013 May 24.
29. Yoshida Y, Yoshida Y, Motoyoshi T, Saito M, Saito AM, Hayase T. Study of Perception Gaps in Pharmaceutical Terms and Related Issues between Laypeople and Medical Practitioners. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2013;68(2):126-37.
30. Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Asami K, Saito AM, Horibe K. IKZF1 and CRLF2 gene alterations correlate with poor prognosis in Japanese BCR-ABL1-negative high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1587-92. doi: 10.1002/pbc.24571. Epub 2013 Jun 27.
31. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2013 Nov;98(5):578-88.
32. Tanabe H, Sahashi K, Kitano T, Tomita Y, Saito AM, Hirose H. Effects of oral propranolol on circumscribed choroidal hemangioma: a pilot study. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Dec 1;131(12):1617-22. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5669.
33. Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, Saito AM, Sassa N, Ishida R, Hirabayashi H, Yoshino Y, Hattori R, Gotoh M. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate*. 2014 Jan 31. doi: 10.1002/pros.22786.

34. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb 13. doi: 10.1002/psc.24975.

2. 学会発表

1. 中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤明子、坂英雄、堀部敬三「臨床研究ライセンス制度の導入による研究品質のレベルアップ」2013年11月8日 第67回国立病院総合医学会(金沢)
2. 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三「オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合」2013年11月8日 第67回国立病院総合医学会(金沢)
3. 齋藤明子、傍島秀晃、竹内一美、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三「ICH-GCP 準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」2013年11月8日 第67回国立病院総合医学会(金沢)
4. 齋藤明子、西岡 絵美子、永井 かおり、齋藤俊樹、近藤修平、堀部敬三「EDCへの重篤な有害事象(SAE)の検討・施設周知機能実装によるSAE報告管理コストの削減」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会)(神戸)
5. 齋藤明子、永井 かおり、西岡 絵美子、

齋藤俊樹、近藤修平、堀部敬三「症例同定機能の実装による重複登録候補抽出と長期フォローアップを可能にした疾患登録システム」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会)(神戸)

6. 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三「DISC SDTM形式へ予めマッピングしたeCRFによるデータ収集」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会)(神戸)
7. 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三「スキーマレスデータベース採用による1サーバー複数試験の連続稼働」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会)(神戸)
8. 近藤修平、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三「スキーマレスデータベース採用による1サーバー複数試験の連続稼働」2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会(東京)
9. 永井かおり、齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三「CDISC SDTM形式へあらかじめマッピングしたeCRFによるデータ収集」2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会(東京)
10. 西岡絵美子、齋藤明子、永井かおり、近藤修平、堀部敬三、齋藤俊樹「症例同定機能等の実装により重複登録防止と長期フォローアップを可能にした疾患登録システム」2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会(東京)
11. 佐藤則子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、生越由枝、染谷こころ、丹羽奈巳、中村真知、長谷川裕子、鳥居薫、齋藤俊樹、近藤修平、齋藤明子、堀部敬三「EDCへの重篤な有害事象(SAE)の検討・施設周知機能実装によるSAE報告管理コストの削減」2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術

集会（東京）

12. 中村和美、傍島秀晃、伊藤定信、平野隆司、目黒文江、福田祐介、稲吉美由紀、近藤直樹、石山薫、小松原一雄、佐藤栄梨、麻生嶋和子、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三

「ICH-GCP 準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」 2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会（東京）

13. 齋藤明子、傍島秀晃、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三 「サンプリング SDV (Source document verification)」 2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会（東京）

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

小児および若年成人における T 細胞性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、「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 日に登録開始となった。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。2013 年 11 月 30 日までの登録例 96 例に 4 回の定期モニタリングを行った。登録ペースは予定どおりで、2013 年 11 月 30 日までのリスク別登録数は SR 群 : 27 例、HR 群 : 24 例、VHR 群 10 例であった。登録 96 例中、中止例は累計で 18 例で、診断違いによる事後不適格例が 4 例、有害事象の発生により担当医より中止が必要と判断された 5 例、寛解導入療法 (IA) 中のセレウス菌による敗血症性ショックで死亡 1 例、先行治療相で頭蓋内出血を生じ死亡 1 例、早期強化療法 (IB) 終了時点で非寛解 3 例、規定する期間内に治療を終了できなかった 2 例、有害事象以外の理由で患者本人若しくは代諾者から中止の申し入れがあった 1 例、著しいプロトコル違反などのため当該治療研究委員会より中止の指示があった 1 例、であった。予期される Grade4 の非血液毒性は 40 例に 85 事象を認めたが転帰はいずれも軽快・治癒であった。試験治療に関するプロトコル逸脱は今回の 6 ヶ月間の定期モニタリング期間では 4 例 4 件に減少しており、早期強化療法 1B 中の開始基準の非遵守などに関して、2013 年 2 月に全参加施設に対して行ったメール・郵便による注意喚起が有効であったものと考えられた。登録開始が遅れていた JALSG も 2013 年 11 月から登録が始まり、1 ヶ月に 1 人のペースで新規例が登録されてきている。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における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 (T-ALL) を対象とした臨床試験を実

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(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11月30日までに46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-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

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。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な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-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) ≥ 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→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。

2. 定期モニタリングレポート

2011 年 12 月 1 日から 2012 年 11 月 30 日までに登録された 46 例を対象に定期モニタリング (6 ヶ月毎 2 回) を行った。

2.1. 登録状況

本試験開始後 24 ヶ月経過し、調査期間中の登録数は 96 例であり、月々平均 4 例の登

録数が得られ、これは当初予定された登録数とほぼ同数である。リスク別の累積登録症例数は、標準リスク (SR) 27 例、高リスク (HR) 27 例、超高リスク (VHR) 10 例であった。

2.2. プロトコール進捗状況

今回のモニタリング対象 96 症例のうち 78 例がプロトコール治療中である。中止症例は 18 例で、診断違い (AUL:1 例、BPDCN: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasma:1 例、AML, M5:1 例、BCP-ALL:1 例) による事後不適格 4 例、その他の中止症例の詳細は、まず治療中死亡が 2 例 (寛解導入療法 IA 中の敗血症性ショックによる死亡、先行治療相で頭蓋内出血を生じ死亡)、早期強化療法 (IB) 終了時点で非寛解 3 例、有害事象の発生に対し担当医により中止が必要と判断された 5 例、規定する期間内に治療を終了できなかった 2 例、有害事象以外の理由で患者本人ないしは代諾者から中止の申し出があった 1 例であった。

2.3. プロトコール逸脱状況と評価

今期新たに報告されたプロトコール逸脱は 4 例 4 件であった。委員会としていずれも許容される逸脱 (全例注意喚起) であると判定した。まず、治療開始前の検査に関する逸脱では、頭部 MRI、頭部 CT のいずれも不検が 1 例 1 件であった。次に治療開始後の試験治療に関する逸脱は早期強化療法 (IB) に集中してみられていた傾向がなくなり、Ara-C ブロック前検査開始基準である白血球数 500 以上が達成されていない例が 1 例 1 件見られた。次に day64 CPA 投与前検査開始基準である血小板 5 万以上が未達

成 1 例 1 件、再寛解導入療法 (IIA+L) のコース開始基準である好中球絶対数が不検が 1 例 1 件であった。いずれも委員会見解として許容される逸脱と判定した。

以上の他に、問い合わせ中で評価不能例が 9 例 12 件見られた。

2.4. 重篤な有害事象の発生状況

重篤な有害事象 (累積) は 42 症例 87 事象であった。このうち緊急報告は 2 例で、1 例は day27 に生じたセレウス菌による敗血症性ショックのため同日死亡した。もう 1 例は先行治療相で day6 に DIC による頭蓋内多発性出血を認め、治療中止となった。通常報告の 42 例の報告内容は下記のとおり。

2.4.1. 先行治療相・寛解導入療法 IA: 対象件数 34 件: 予期される grade4 の非血液毒性として腫瘍崩壊症候群 1 件、ALT 上昇 1 件、AST 上昇 1 件、フィブリノゲン減少 21 件、敗血症 1 件、血清アミラーゼ上昇 1 件、高トリグリセリド血症 2 件、顔面筋脱力 1 件、血栓塞栓症 1 件、血中ビリルビン増加 1 件、頭蓋内出血 2 件、けいれん発作 1 件、皮膚感染 1 件を認めた。頭蓋内出血の 2 例の最終転帰はいずれも死亡であったが、その他の 32 件は通常報告時点で軽快以上を確認している。

2.4.2. 早期強化療法 IB: 対象件数 21 件: 予期される grade4 の非血液毒性として GGT 上昇 2 件、フィブリノゲン減少 4 件、ALT 上昇 2 例、血清アミラーゼ増加 1 件、高トリグリセリド血症 2 件、敗血症 5 件、発熱 2 件、カテーテル関連感染 1 件、血中ビリルビン増加 1 件、を認めた。

2.4.3. SR再寛解導入療法(Ⅱ+L:ⅡB+L):
対症件数1件: 予期される grade4 の非血液
毒性として肺炎1件で転帰は軽快であった。

2.4.4. SR再寛解導入療法(Ⅱ+L:ⅡA+L):
対象件数9件: 予期される grade4 の非血液
毒性として、ALT 増加2件、AST 増加3件、
フィブリノゲン減少2件、高トリグリセリ
ド血症2件であった。

2.4.5. 先行治療相: 対症件数5件: 予期さ
れる grade4 の非血液毒性としてフィブリ
ノゲン減少3件、腫瘍崩壊症候群1件、発
熱性好中球減少症1件であった。

2.4.6. SR強化療法(M+L): 対象件数1件: 予
期される grade4 の非血液毒性として虫垂
炎1件であった。

2.4.7. HR強化療法(HR1, 1回目): 対症件数4
件: 予期される grade4 の非血液毒性とし
て高トリグリセリド血症3件、高血糖1件
であった。

2.4.8. HR強化療法(HR1, 2回目): 対症件数
2件: 予期される grade4 の非血液毒性とし
て高トリグリセリド血症2件であった。

2.4.9. HR強化療法(NEL+HR3, 2回目): 対症
件数2件: 予期される grade4 の非血液毒性
として、敗血症1件、発熱1件であった。

2.4.10. HR再寛解導入療法(Ⅱ+L:ⅡA+L):
対症件数6件: 予期される grade4 の非血液
毒性として高トリグリセリド血症5件、敗
血症1件であった。

2.4.11. 治療研究の継続: 現在の小児の累
積症例登録はほぼ予定通りとなっているが、
年に数回のコアメンバーによる委員会に進
捗状況の報告と症例登録の問題点について
討議し、参加施設側の症例登録へのモチベ
ーションの向上を測る努力を開始している。
今後もこのような活動を行い症例登録促進
をはかる。

尚、これまでの経過において被験者の安
全性に関する問題はなく、試験継続は可能
と考える。

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。登録開始2年経った時点で96例が予定
のペースで登録されたが、重篤な治療合併
症が3例に生じており、このことを参加施
設に繰り返し伝え、できる限り重篤な合併
症を生じることが無いように努力していく
ことが求められている。

E. 結論

予定どおり、本研究を、予定登録症例数
を達成するまで患者登録を続けていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuji Hatakeyama, Naohisa Miyakoshi, Yuji Kasukawa, Arata Watanabe, et al : Vertebral Histochemistry in a Child with Glicocortinoid-induced Osteoporosis. Tohoku J. Exp. Med., 2012;227:263-267

- 2) Shin-ichiro Hagiwara, Arata Watanabe : A case of Scwachman-Diamond syndrome distinguished from celiac disease. Pediatric Reports 2012; volume 4:e30, 105-107

2. 学会発表等

- 1) Highlights in current studies; results and plans: JPLSG ALL T11 and B12 protocol. K.Koh 23rd Annual Meeting of the International BFM Study Group April 20-22, 2012 Santiago, Chile

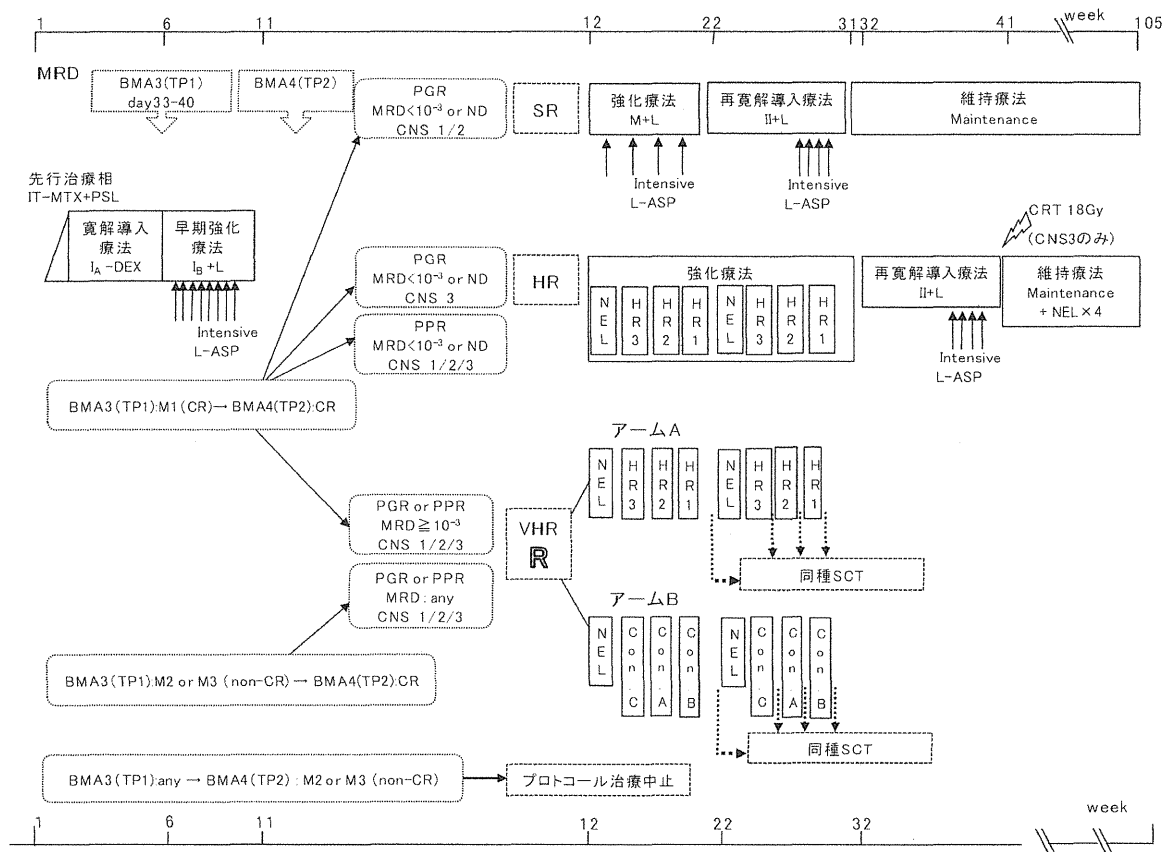
- 2) Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), JPLSG ALL-T11 and B12 protocol. Arata Watanabe The 2nd Childhood Cancer Workshop in the Central Zone of Vietnam “Improving the Quality of Pediatric Care” March 22-23, 2013 Hue, Vietnam

3. 書籍

なし

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 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。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。再審査を経て 2012 年 10 月に承認され、11 月 16 日試験登録開始となった。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。試験開始後 1 年 4 カ月の 2014 年 3 月 31 日現在、135 施設で IRB/倫理委員会の承認が得られ、432 例が登録された。非常に順調な症例集積であり、BCP-ALL の標準治療に向けて大きな成果が期待される。

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。

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

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。

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。

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審査委員会の意見を受けて研究計画書を改訂し、再審査を経て2012年10月に承認され、

11

月16日試験登録開始となった。

(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。

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。

試験開始後約 4 カ月の 2014 年 3 月 31 日現在、135 施設で IRB/倫理委員会の承認が得ら

れ、432 例が登録された。予定通りの順調な症例集積である。これまでのところ重篤な有害事象の予想を上回る発生はなく、順調に研究が進行している。

なお B12 研究については、2013 年 4 月にドイツ キール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。

これまでのところ、各施設の IRB/倫理委員会の承認状況、症例登録ペースは順調であり、想定通りの症例集積が期待できる。

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 研究を開始した。順調に試験が遂行されており、BCP-ALL の標準治療に向けて大きな成果が期待される。

F. 健康危険情報

一定の有害事象は発生しているが、想定範囲内である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koh K, Kato M, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Isoyama K, Kinoshita A, Maeda M, Okimoto Y, Kajiwara M, Kaneko T, Sugita K, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A: No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk paediatric acute lymphoblastic leukaemia: results of randomized trial TCCSG study L99-15. *Br J Haematol.* 174: 376-83, 2014
- 2) Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharuru M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A. : Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 38:42-48, 2014
- 3) Yasui N, Adachi N, Kato M, Koh K, Asanuma S, Sakata H, Hanada R: Cisplatin-induced Hearing Loss: The Need for a Long-term Evaluating System. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Sep 25 [Epub ahead of print]
- 4) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K: Comparison of Intravenous with Oral Busulfan in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Myeloablative Conditioning Regimens for Pediatric Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1690-4.
- 5) Takahashi H, Kato M, Kikuchi A, Hanada R, Koh K: Delayed short-term administration of granulocyte colony-stimulating factor is a good mobilization strategy for harvesting autologous peripheral blood stem cells in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Transplant.* 2013;17:688-93.
- 6) Akiyama K, Koh K, Mori M, Sekinaka Y, Seki M, Arakawa Y, Hayashi M, Kato M, Oguma E, Nishimoto H, Hanada R: Association between Chiari malformation and bone marrow failure/myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2013 ;163:411-2.
- 7) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Kikuchi A, Komiyama T: Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Leuk Lymphoma.* 2013 Sep 3. [Epub ahead of print]
- 8) Kato M, Koh K, Oshima K, Oguma E, Uchida H, Kishimoto H, Kikuchi A, Hanada R. : Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Pediatr Int.* 2013;55:245-8.
- 9) Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S: Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci.* 2013 ;104:856-64.
- 10) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S: PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1513-9.
- 11) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H,

- Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K : Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS due to acquired uniparental disomy. J Pediatr. 2013;162:1285-8.
- 12) Yasui N, Koh K, Kato M, Park MJ, Tomizawa D, Oshima K, Uchisaka N, Gocho Y, Arakawa A, Seki M, Oguma E, Kishimoto H, Watanabe S, Kikuchi A, Hanada R : Kasabach-Merritt phenomenon: a report of 11 cases from a single institution. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35:554-8.
- 13) Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada R: The Effect of the Order of Total Body Irradiation and Chemotherapy on Graft-Versus-Host Disease. J Pediatr Hematol Oncol. 36: e9-12, 2014
- 14) Seki M, Koh K, Inoue T, Tomita Y, Kato M, Shimizu M, Morishita E, Hanada R: Prophylactic administration of prothrombin complex concentrates for congenital prothrombin deficiency with a novel frameshift mutation, prothrombin saitama. Pediatr Blood Cancer. 2013;60:503-5.
- 15) 安井 直子, 加藤 元博, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 高橋 寛吉, 高野 忠将, 田中 理砂, 康 勝好, 大石 勉, 花田 良二: 腫瘍崩壊症候群様の経過をたどり死亡した慢性活動性 EB ウイルス感染症. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:253-257
- 16) 関 正史, 康 勝好, 外山 大輔, 牛腸 義宏, 加藤 元博, 永利 義久, 岸本 宏志, 菊地 陽, 花田 良二: 当院で経験した小児不応性血球減少症(RCC)の 5 例に関する検討. 2013;50:198-202
- 17) 加藤 元博, 康 勝好, 菊地 陽, 花田 良二: 小児期に同種造血幹細胞移植を受けた再生不良性貧血患者の成人後の健康・生活状態に関する横断的調査研究. 日本造血細胞移植学会雑誌 2013;2:70-74
- 18) 荒川 ゆうき, 康 勝好, 松野 良介, 荒川 歩, 関中 佳奈子, 加藤 元博, 花田 良二: 小児特発性発作性寒冷血色素尿症の 4 例. 日本小児科学会雑誌 2013;117:897-900
- 19) 関中 悠仁, 康 勝好, 秋山 康介, 森 麻希子, 安井 直子, 関 正史, 高橋 寛吉, 加藤 元博, 永利 義久, 花田 良二: 急性骨髄性白血病として発症し、化学療法後に寛解を得て臍帯血移植を施行したFanconi 貧血の 1 例. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:105-109
- 20) 安井 直子, 荒川 歩, 加藤 元博, 康 勝好, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 高橋 寛吉, 永利 義久, 花田 良二: AML 型の多剤併用化学療法が有効であった EB ウイルス関連血球貪死症候群の 1 例. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:100-104
- 21) 三井 千佳, 山崎 あけみ, 前田 尚子, 堀部 敬三, 浅見 恵子, 原 純一, 井田 孔明, 康 勝好, 小澤 美和, 真部 淳, 上別府 圭子: 思春期がん経験者の QOL と病気に関する自己開示. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:79-84
- 22) 加藤 元博, 康 勝好, 永利 義久, 菊地 陽, 花田 良二: 同種造血幹細胞移植後に再発した急性白血病の臨床経過. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:50-54
- 23) 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, 永利 義久, 花田 良二: 5g/m² 大量メトトレキサート療法の安全性に関する検討. 日本小児血液・がん学会雑誌 2013;50:38-42
- 24) 高橋 寛吉, 康 勝好, 加藤 元博, 磯部 清孝, 安井 直子, 森 麻希子, 秋山 康介,

菊地 陽, 花田 良二: E. coli asparaginase に過敏反応を示した小児急性リンパ性白血病に対する Erwinia asparaginase の安全性の検討. 臨床血液 2013;54:370-377

25) 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: Wernicke 脳症を発症した急性リンパ性白血病合併の 21 トリソミーの 1 例. 日本小児科学会雑誌 2013;117:113-117

2. 著書

1) 康勝好: 急性リンパ性白血病 (小児). 直江知樹、堀部敬三監修: チーム医療のための血液がんの標準的化学療法 315-326P メディカルサイエンスインターナショナル, 東京、2013

3. 学会発表

1) 康勝好、青木孝浩、花田良二: 同種造血幹細胞移植後の予防接種—小児施設での経験から. 第 75 回韓国日本血液学会学術集会. 札幌. 2013 年 10 月 11-13 日

2) Masafumi Seki, MD^{1*}, Kenichi Yoshida, MD^{2,3*}, Yusuke Sato, MD^{2,3*}, Yuichi Shiraishi, PhD^{4*}, Kenichi Chiba, PhD^{1*}, Hiroko Tanaka, BA^{5*}, Motohiro Kato, MD, PhD^{1,6*}, Mitsuteru Hiwatari, MD, PhD^{1*}, Katsuyoshi Koh, MD^{6*}, Ryoji Hanada, MD^{6*}, Masashi Sanada, MD^{2,3*}, Satoru Miyano, PhD^{1*}, Akira Oka, MD, PhD^{1*}, Yasuhide Hayashi, MD, PhD^{7*}, Seishi Ogawa, MD, PhD^{2,3} and Junko Takita, MD, PhD¹: Genetic Landscapes Of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 第 55 回米国血液学会. 2013 年 12 月 7-10 日.

3) Nobutaka Kiyokawa, MD, PhD^{1*}, Kazutoshi Iijima, PhD^{2*}, Hiroki Yoshihara, MD, PhD^{3*}, Kentaro Ohki, MD, PhD^{4*}, Motohiro Kato, MD, PhD^{5*}, Takashi Fukushima, MD, PhD^{6*}, Akira Kikuchi, MD, PhD^{7*}, Junichiro

Fujimoto, MD, PhD⁸, Yasuhide Hayashi, MD, PhD^{1*}, Katsuyoshi Koh, MD, PhD^{9*}, Atsushi Manabe, MD, PhD³ and Akira Ohara, MD, PhD¹⁰: An Analysis Of Ph-Like ALL In Japanese Patients. 第 55 回米国血液学会. 2013 年 12 月 7-10 日.

4) Motohiro Kato^{1*}, Yoshiyuki Takahashi, MD, PhD^{2*}, Daisuke Tomizawa, MD, PhD³, Yasuhiro Okamoto, MD⁴, Jiro Inagaki, MD, PhD^{5*}, Katsuyoshi Koh, MD^{6*}, Atsushi Ogawa, MD^{7*}, Keiko Okada^{8*}, Yuko Cho, MD, PhD^{9*}, Junko Takita, MD^{10*}, Hiroaki Goto, MD., PhD^{11*}, Hisashi Sakamaki, MD, PhD¹², Hiromasa Yabe^{13*}, Keisei Kawa, MD^{14*}, Ritsuro Suzuki, MD¹⁵, Kazuko Kudo, MD, PhD^{16*} and Koji Kato, MD, PhD¹⁷: Comparison Of Intravenous With Oral Busulfan In Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimens For Pediatric Acute Leukemia. 第 55 回米国血液学会. 2013 年 12 月 7-10 日.

5) Akira Shimada, MD., PhD¹, Yuka Yamashita, MS^{2*}, Daisuke Tomizawa, MD, PhD³, Akio Tawa, MD, PhD^{4*}, Tomoyuki Watanabe, PhD^{5*}, Toshiya Yokozawa, MD, PhD⁶, Kazuko Kudo, MD, PhD^{7*}, Takashi Taga, MD, PhD^{8*}, Shotaro Iwamoto, MD, PhD^{9*}, Kiminori Terui, MD, PhD¹⁰, Hiroshi Moritake, MD, PhD¹¹, Akitoshi Kinoshita, MD, PhD^{12*}, Hiroyuki Takahashi, MD, PhD^{13*}, Hideki Nakayama, MD., PhD^{14*}, Katsuyoshi Koh, MD^{15*}, Hiroaki Goto, MD., PhD^{16*}, Yoshiyuki Kosaka, MD, PhD^{17*}, Akiko Moriya Saito, MD, PhD^{18*}, Junichiro Fujimoto, MD, PhD¹⁹, Keizo Horibe, MD, PhD^{18*}, Kentaro Oki, MD, PhD^{20*}, Yasuhide Hayashi, MD, PhD²¹ and Souichi Adachi, MD, PhD²²: Poor Prognosis With Different Induction Rate Was Observed In Children With Acute Myeloid Leukemia and FLT3-ITD

According To The ITD/WT Allelic Ratio: A Result From The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 第55回米国血液学会. 2013年12月7-10日.

6) Haruko Shima, MD, PhD^{1*}, Akihiko Tanizawa^{2*}, Chikako Tono^{3*}, Akihiro Watanabe, MD^{4*}, Hidemitsu Kurosawa, MD⁵, Masaki Ito, MD, PhD^{6*}, Yuki Yuza, MD^{7*}, Noriko Hotta^{8*}, Hideki Muramatsu, MD, PhD⁹, Masahiko Okada^{10*}, Mika Tokuyama^{11*}, Koji Kato, MD^{12*}, Katsuyoshi Koh, MD, PhD^{13*}, Akiko M. Saito, MD, PhD^{14*}, Souichi Adachi, MD, PhD¹⁵, Keizo Horibe, MD, PhD^{16*}, Shuki Mizutani, MD, PhD^{17*} and Hiroyuki Shimada, MD, PhD^{1*}: Spontaneous Alleviation Of Growth Impairment In Tyrosine Kinase Inhibitor-Treated Chronic Myeloid Leukemia Children . 第55回米国血液学会. 2013年12月7-10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、診断後 18 か月 EFS は 53.2%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た。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、次期臨床試験として国際共同研究の実現にむけての立案作業も進行中である。

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、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。

B. 研究方法

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、診断時年齢、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