

小残存病変の意義を検討する多施設共同シームレス第Ⅱ-Ⅲ相臨床試験: AML-12」を計画した。我々は、これまで心毒性を有するアントラサイクリン系抗がん剤の投与量は最小限に抑えつつ、強化療法を大量シタラビン(Ara-C)療法で強化してきたが、AML-12では、初回寛解導入療法において、Ara-Cの持続静注法とミトキサントロン(MIT)、VP-16を組み合わせた標準的レジメン(ECM)に対して、大量Ara-C療法とMIT、VP-16を組み合わせた試験レジメン(HD-ECM)のランダム化比較試験を実施し、小児AMLに対する初回寛解導入療法における大量Ara-C療法の意義を検証する。ただし、HD-ECMは今回初めて実施するレジメンであることから、同レジメンの安全性を施設限定で検証する第Ⅱ相試験(安全性検証相)を経てから、第Ⅲ相試験(有効性検証相)に移行する、「シームレス第Ⅱ-第Ⅲ相試験」デザインを採用した。

また、2010年にLancet Oncology誌に報告された米国St. Jude小児研究病院のAML02試験の結果、初回寛解導入療法後のフローサイトメトリー法を用いた微小残存病変(MRD)が、小児AMLにおいて最も強力な予後因子であることが明らかになった。これを受けて、AML-12臨床試験でも、MRD検査システムを整備し、その臨床的意義についても検証することにした。その他、小児AMLにおける予後不良因子であることが明らかになった、*NUP98-NSD1*および*MLL-AF6*について診断時に全例でスクリーニングを行い、陽性例については高リスク群に割付けを行い治療成績の向上を図る。AML-12の主たるエンドポイントは、3年EFSと初回寛解導入療法後のMRD陽性率である。

C. 研究結果

AML-05臨床試験の解析により得られた5つの知見、すなわち、1)Core-binding factor (CBF)群のEFSがAML99と比較して低下したが、アント

ラサイクリン系抗がん剤の過度な減量が原因と考えられたこと、2)非CBF群ではAML99と比較して治療コース数および移植適応を減らしたにも関わらず同等の治療成績が得られたこと、3)乳児例では寛解導入療法中の合併症が多く、投薬量の調節が必要であること、4)骨髄異形性症候群(MDS)関連の異常を有するAMLは予後不良であること、5) *FLT3-ITD*陽性AMLでは寛解導入例の予後は第1寛解期における同種造血幹細胞移植により良好であったが寛解導入率自体が不良であったため陽性例全体の治療成績向上は得られなかったこと、について各々1)~4)は2012年米国血液学会において、5)は2013年米国血液学科において報告を行った。更に1)および3)についてはそれぞれLeukemia誌とInternational Journal of Hematology誌に論文発表を行った。2), 4), 5)についても現在論文作成中である。

次期AML-12臨床試験について、JPLSG AML委員会においてプロトコール・コンセプトを作成し、JPLSGプロトコールレビュー・ワーキンググループの審査を経て、2012年12月17日にAML-12実施計画書第1版が完成させた。日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の審査を経て2014年1月6日に承認された。今後、各参加施設のIRB審査を経て、2014年春の試験開始を予定している。

D. 考察

現在、試験開始に向けて最終準備を行っているAML-12臨床試験は、本邦小児AMLを対象とした初めての第Ⅲ相ランダム化比較試験であり、AML治療の主要薬剤であるAra-Cの寛解導入療法における使用法について検討する重要な試験である。更に、本試験では、小児AMLにおける最も重要な予後因子となる可能性の高いフローサイトメトリー法を用いた微小残存病変(MRD)の意義についても検証が行われる。いずれも、小児AMLに対する標準的

治療法の確立および更なる治療成績向上に結び付くことが期待される。

E. 結論

AML-12臨床試験の実施により,小児 de novo AML に対する標準的治療法の確立および治療成績の向上が期待される。

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. 高橋浩之, 盛武浩, 照井君典, 井上彰子, 落合秀匡, 金井理恵, 豊田秀実, 松野良介, 塩原正明, 中尾朋平, 富澤大輔, 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. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2013; 50(1): 32-37.
2. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, 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; 27(12): 2413-6
3. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihál V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VH, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan

S, Winstanley M, Vaitekeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric Acute Myeloid Leukemia with t(8;16)(p11;p13): a distinct clinical and biological entity, a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Münster AML-study group. *Blood* 2013; 122(15): 2704-13

4. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, 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; 98(5): 578-588
5. 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(12): 1690-4

2. 学会発表

1. Shiba N, Yoshida K, Nagata Y, Kon A, Okuno Y, Shiraishi Y, Kato M, Park M-J, Ohki K, Takita J, Kanazawa T, Kudo K,

- Ito E, Sanada M, Tomizawa D, Tawa A, Adachi S, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome resequencing identifies somatic mutations of BCOR and BCORL1 transcriptional corepressor genes and major cohesin complex component genes in pediatric acute myeloid leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
2. Sano H, Ohki K, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R gene mutations in myeloid malignancy of childhood. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 3. Ohki K, Park M-J, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 4. Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, Takahashi H, Ida K, Kurosawa H, Koike K, Ota S, Iwasaki N, Fujimura J, Yuza Y, Kiyotani C, Yamamoto S, Osumi T, Ueda T, Mochizuki S, Isoyama K, Hanada R, Tawa A, Kikuchi A, Manabe A, Ohara A. Significance of minimal residual disease detected by multi-color flow cytometry in childhood acute myeloid leukemia with the intermediate-risk cytogenetics and negative FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication: A report of the Tokyo Children's Cancer Study Group. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 5. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 6. 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. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 7. Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. 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. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
8. 村松秀城, 坂口大俊, 富澤大輔, 岡本康裕, 井上雅美, 稲垣二郎, 気賀沢寿人, 加藤剛二, 矢部晋正, 河敬世, 熱田由子, 工藤寿子. t(8;21)および inv(16)を有する小児急性骨髄性白血病 175 例に対する造血幹細胞移植の成績. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会, 2013 年 3 月 8 日, 金沢
 9. 富澤大輔, 多和昭雄, 渡辺智之, 齋藤明子, 康勝好, 気賀沢寿人, 小阪嘉之, 堀部敬三, 中畑龍俊, 足立壮一. 小児急性骨髄性白血病の治療成績: JPLSG AML-05 臨床試験より. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 2013 年 4 月 20 日, 広島
 10. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Adachi S. Investigation of the clinical significance of CEBPA mutation in child AML; The JPLSG AML-05 study. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 11. Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi S. Prognostic impact of *KIT* mutations in t(8;21) childhood AML: the JPLSG AML-05 trial. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 12. Hara Y, Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Shimada A, Kudo K, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Arakawa H, Tawa T, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 13. Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, Takahashi H, Ida K, Kurosawa H, Koike K, Ota S, Yamamoto S, Kiyotani C, Yuza Y, Fujimura J, Iwasaki N, Osumi T, Ueda T, Mochizuki S, Isoyama K, Hanada R, Tawa A, Kikuchi A, Ohara A. Minimal residual disease in pediatric acute myeloid leukemia by multidimensional flow cytometry. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 14. Takahashi H, Matsushita H, Kinoshita A, Taki T, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Yabe M, Miyachi H. A diversity of cases in AML with promyelocytic differentiation; A report from JPLSG. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 15. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in transplantation for pediatric acute leukemia. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 13 日, 札幌
 16. Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical

- characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(プレナリー・セッション), 福岡
17. Ohki K, Sano H, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Saito A, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 trial. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
18. Yabe M, Matsushita H, Kinoshita A, Tokumasu M, Shimada A, Taki T, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Miyachi H. Detection of the KIT mutation and treatment response of acute myeloid leukemia associated with mastocytosis: A retrospective study of JPLSG-AML05. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
19. Kurosawa H, Sato Y, Okuya M, Fukushima K, Arisaka O, Park M-J, Matsui H, Inaba T, Inukai T, Fujimoto J, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Hayashi Y. Inhibitor of apoptosis proteins family genes expression in childhood AML. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
20. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Arakawa H, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
- 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
なし
 3. その他
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

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 多賀 崇 滋賀医科大学 小児科 講師

AML新規治療開発に関する研究

—小児急性骨髄性白血病(AML)に対する標準的治療法の確立—

研究要旨： 初発未治療de novo AMLに対する初回寛解導入療法において、ECM（標準アーム）とHD-ECM（大量Ara-C療法を含んだ試験アーム）とをランダム化比較することで、寛解導入療法における大量Ara-C療法の有効性と安全性について検証するシームレス第II-III相臨床試験（AML-12）を立案、作成した。また、ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病の微小残存病変探索の実施可能性とその有用性を探索するパイロット試験（AML D11）を継続遂行した。これらにより、小児AMLに対する標準的治療法の確立と治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発を目指す。

A. 研究目的

小児AMLに対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発を目指す。

1. 初発未治療de novo AMLに対する初回寛解導入療法において、ECM（標準アーム）とHD-ECM（大量Ara-C療法を含んだ試験アーム）とをランダム化比較することで、寛解導入療法における大量Ara-C療法の有効性と安全性について検証するシームレス第II-III相臨床試験（AML-12）を実施する。
2. 2012年から行われているダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対する治療研究（AML-D11）を継続する。これにより、小児AML治療における微小残存病変（MRD）探索の実施可能性とその有用性を探索する。

B. 研究方法

1. 日本小児白血病リンパ腫研究グループ

（JPLSG）AML委員会の立案のもと行われたDe novo AMLを対象としたAML-05研究とこれまでに国内外でおこなわれてきた治療研究を参考に、初発未治療AMLに対する初回寛解導入療法において、本邦で長年行われてきたECMを標準アームとし、HD-ECM（大量Ara-C療法を含んだ試験アーム）とランダム化し、寛解導入療法における大量Ara-C療法の有効性と安全性について検証するシームレス第II-III相臨床試験（JPLSG AML-12）を作成した。

2. JPLSG AML委員会により立案実施されているダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対する治療研究（AML-D11）を継続遂行した。

C. 研究結果

1. AML-12: プロトコール骨子の作成後、詳細についての加筆修正、説明同意文書やCRF

の作成を JPLSG AML 委員の協力のもと、おこなった。近々に日本小児血液がん学会の承認が得られる予定で、今春には試験登録が開始される予定である。

2. AML-D11: 2013 年 10 月現在、40 例余りの新規登録例があり、試験中止に至るような問題はなく、順調に遂行されている。

しかし、本研究の最大の目的である MRD の評価が検査方法の模索などから不十分であり、さらなる症例登録が必要と判断、1 年間の試験延長をすることになった。

D. 考察

1. AML-12研究: 本邦に小児の急性骨髄性白血病に対する本邦初のランダム化比較試験であり、本邦で20年余り行われてきた寛解導入療法ECMの評価が可能になり、最適な寛解導入療法確立が目指せる。さらに、FCMを用いた微小残存病変の研究を行うことで、より適切な治療層別化が可能になることも期待される。これにより、治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発が期待できる。
2. AML-D11研究: ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)に対する全国統一の前向き臨床研究であり、全例にMRD検索を行い、その有用性、治療層別化への実現可能性を模索している。この結果は、AML-DS児のみならず、非AML-DS児にも応用でき、本邦のすべての小児AMLの治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発が可能になると思われる。

E. 結論

本邦における小児の急性骨髄性白血病のさらなる治療成績の改善のため、今後も全国規模の臨床試験の継続が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 [Epub ahead of print]
- 2) Blink M, Zimmermann M, Neuhoff CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O'Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, Taga T, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E, Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study. *Haematologica*. 2013 Aug 9. [Epub ahead of print]
- 3) 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; 98(5):578-88

- 4) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K, Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec 2. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
- 1) Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, Daisuke Tomizawa, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Shotaro Iwamoto, Hideki Nakayama, Hiroyuki Takahashi, Akio Tawa, Akira Shimada, Tomohiko Taki, Hisato Kigawasa, Katsuyoshi Koh, and Souichi Adachi, Clinical Characteristics and Outcome of Refractory/Relapsed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome, 第55回日本小児血液・がん学会学術集会、平成25年11月29日—12月1日（福岡）
- 2) Yusuke Hara, Norio Shiba, Kentaro Ohki Myoung-ja Park, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Junichiro Fujimoto, Hirokazu Arakawa, Akio Tawa, Keizo Horibe, Soichi Adachi, and Yasuhide Hayashi、Comprehensive analysis of recurrent fusion genes in pediatric acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)
- 3) Kentaro Ohki, Myoung-ja Park, Hitoshi Sano, Yusuke Hara, Norio Shiba, Akiko Moriya Saito, Daisuke Tomizawa, Junichiro Fujimoto, Takashi Taga, Soichi Adachi, Akio Tawa, Keizo Horibe, and Yasuhide Hayashi, Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)
- 4) Mayu Tokumasu, Miho Nagao, Akira Shimada, Chisato Murata, Kentaro Ohki, Yasuhide Hayashi, Akiko Moriya Saito, Jun-ichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Hiroshi Itoh, Hideki Nakayama, Akitoshi Kinoshita, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Hiroki Yamaguchi, Akio Tawa, Toshio Heike, Souichi Adachi, *KIT* Exon 17 Mutations in t(8:21) Childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) are Associated with Impaired Prognosis: the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)
- 5) Akira Shimada, Yuka Yamashita, Daisuke Tomizawa, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Toshiya Yokozawa, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita,

Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hiroaki Goto, Yoshiyuki Kosaka, Akiko Saito, Junichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Kentaro Oki, Yasuhide Hayashi, Souichi Adachi, 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, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)

- 6) Hidemasa Matsuo, Mio Kajihara, Daisuke Tomizawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Junichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Mayu Tokumasu, Hiroshi Itoh, Hideki Nakayama, Akitoshi Kinoshita,

Takashi Taga, Akio Tawa, Tomohiko Taki, Souichi Adachi, Double *CEBPA* mutations are not associated with favorable clinical outcome in pediatric AML: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 工藤 寿子 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長
高橋 義行 名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 准教授

AML 新規治療開発に関する研究
-AML-12 プロトコール作成と移植プロトコールの計画・作成-

研究要旨：第1・第2寛解期小児急性骨髄性白血病、高リスク骨髄異形成症候群を対象とした骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植の安全性・有効性についての臨床試験を立案する。

A. 研究の目的

本研究では強力な前処置による晩期合併症の軽減のため、第1寛解(1CR)を維持している高リスク(HR)群の小児急性骨髄性白血病(AML)症例の低微小残存病変(MRD)群と、第2寛解(2CR)を維持しているAML症例、およびHR-骨髄異形成症候群(MDS)に対する初回移植として骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植(Reduced toxicity stem cell transplantation; RTST)を行い、その安全性と有効性を検討する。

B. 研究方法

1CR/2CR期の小児AML、HR-MDSに対してFludarabine(Flu)+melphalan(Mel)+cytarabine(AraC)+低線量全身放射線照射(total body irradiation, TBI)からなるRTSTを計画した。また、造血幹細胞移植における同種反応性NK細胞のGVL効果を期待してKIRリガンド不一致臍帯血移植を治療選択肢の一つとして、移植後の同種反応性NK細胞分画の推移を解析する。

(倫理面への配慮)

患者及び患者家族に対して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年齢に応じた説明を行う。さらに、疾患の特徴、治療内容、治療経過についてさらに理解を深めてもらうために資料を作成配布し、Web上でもそれらの情報入手を可能とする。

C. 研究結果

2013年6月23日にプロトコール・コンセプト第1版を作成して審議を重ね、9月8日にWG会議を開催し詳細に検討した。11月16日日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)合同班会議において進捗状況を報告した。現在日本小児血液・がん学会の臨床研究審査委員会に提出するフルプロトコールを作成中である。

D. 考察

これまでの骨髄破壊的前処置を用いた移植 (Myeloablative stem cell transplantation; MAST) により予後不良と言われてきた小児 AML においても無病生存率の向上が得られてきているが、長期生存者は晩期合併症の発症リスクが高く、今後の小児移植領域における大きな課題の一つとなっている。前処置軽減に伴い移植関連合併症率は減少し、長期的には成長障害・性腺障害・甲状腺機能障害などの内分泌障害、歯牙発育障害、二次がんなどの晩期合併症の軽減が期待できると考えられる。

E. 結論

臨床研究開始に向けて順調なペースでプロトコール作成が進行中である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kojima S. Correlation of CYP2C19 Phenotype With Voriconazole Plasma Concentration in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*.2013.120(9). e219-23.
- 2) Blink M, Zimmermann M, Neuhoff CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O'Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, Taga T, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E,

Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study. *Haematologica*.2013 Aug 9.

- 3) 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*. 2013.98(5).578-88.
- 4) Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013 Oct 14. doi: 10.1111/bjh.12595.
- 5) 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(12).1690-4.
- 6) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. 2013.
- 7) 竹内秀輔、鈴木涼子、福島敬、福島紘子、岩淵敦、中尾朋平、山口玲子、工藤寿子、杉田真太郎、稲留征典、佐藤豊実、櫻井英幸、金子道夫、須磨崎亮 進行期卵巣小細胞癌に対して集学的治療を施行した女児例. *小児血液・がん学会雑誌*. 50(2).269-273.2013
- 8) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H and Kojima S. Long-Term Parvovirus B19 Infections With Genetic Drift After Cord Blood Transplantation Complicated by Persistent CD4+ Lymphocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jan;36(1):e65-8.
- 9) Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook L, Ramos C, Tawab A, McCoy JP Jr, Read EJ, Khuu HM, Bolan CD, Joo J, Geller N, Leitman SF, Calandra G, Dunbar C, Kurlander R, Childs RW. Differences in the Phenotype, Cytokine Gene Expression Profiles, and In Vivo Alloreactivity of T Cells Mobilized with Plerixafor Compared with G-CSF. *J Immunol*. 2013 Dec 15 ;191(12):6241-9.
- 10) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Aug;45(8):937-941.
- 11) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S and Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2013 Jan 31;121(5):862-863.

2. 学会発表

- 1) 原 勇介、柴徳生、市川仁、滝智彦、嶋田明、工藤寿子、富澤大輔、多賀崇、足立壮一、荒川浩一、多和昭雄、林泰秀. NUP98-NSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. 第75回日本血液学会学術集会. 平成25年10月11日. さっぽろ芸文館.
- 2) 王 汝南、吉田健一、奥野友介、佐藤亜以子、土岐力、工藤寿子、金崎里香、白石友一、千葉健一、照井君典、佐藤知彦、入部雄司、大賀正一、倉光球、浜口功、

- 小原明、上牧勇、原純一、杉田完爾、松原康策、小池健一、石黒精、河野嘉文、菅野仁、小島勢二、澤田尚史、上地球代、剣持直哉、宮野悟、小川誠司、伊藤悦朗。 Identification of a novel causative gene, RPL27, in Diamond-Blackfan Anemia. 第75回日本血液学会学術集会. 平成25年10月12日. さっぽろ芸文館.
- 3) 柴徳生、吉田健一、奥野友介、白石友一、永田安伸、崑彩奈、千葉健一、田中洋子、大木健一郎、加藤元博、照井君典、朴明子、金澤崇、滝田順子、工藤寿子、荒川浩一、伊藤悦朗、真田昌、宮野悟、小川誠司、林泰秀. Whole-exome resequencing reveals novel pathogenetic gene mutations in pediatric AML. 第75回日本血液学会学術集会. 平成25年10月12日. さっぽろ芸文館.
- 4) 富井敏宏、松岡明希菜、北澤宏展、伊藤理恵子、小倉妙美、岡田雅行、堀越泰雄、土岐力、伊藤悦朗、工藤寿子. Clinical course of six cases with Diamond-Blackfan Anemia in single institute. 第75回日本血液学会学術集会. 平成25年10月12日. さっぽろ芸文館.
- 5) 加藤元博、高橋義行、富澤大輔、岡本康裕、稲垣二郎、康勝好、小川淳、岡田恵子、坂巻壽、矢部晋正、河敬世、鈴木律朗、工藤寿子、加藤剛二. Comparison of intravenous with oral busulfan in transplantation for pediatric acute leukemia.
- 6) 柴徳生、原勇介、朴明子、大木健一郎、福島啓太郎、迫正廣、工藤寿子、荒川浩一、伊藤悦朗、林泰秀. Recurrent SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. 第75回日本血液学会学術集会. 平成25年10月13日. さっぽろ芸文館.
- 7) 高橋義行、骨髓由来間葉系幹細胞、ウイルス特異的CTLを用いた造血幹細胞移植療法の改善、第21回 信州先端血液研究会、2013年2月23日.松本.
- 8) 高橋義行、移植後難治性サイトメガロウイルス感染に対するウイルス抗原特異的細胞障害性T細胞 (CTL) 療法、ワークショップ、第35回日本造血細胞移植学会、2013.3.8.金沢.
- 9) 高橋 義行、川島 希、成田 敦、坂口 大俊、土居崎 小夜子、村松 秀城、中西 康詞、濱 麻人、小島 勢二. HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月13日. 札幌.
- 10) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.
- 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 なし
 3. その他 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

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 岩本彰太郎 三重大学小児科 助教

AML 新規治療開発に関する研究

-フローサイトメトリー法による微小残存病変（MRD）検出システムの確立-

研究要旨

AML におけるフローサイトメトリー法による微小残存病変（MRD）検出システムの確立と臨床への応用が期待される。

A. 研究目的

本研究では免疫学的手法（多次元フローサイトメトリー法 FCM）を用いて従来の顕微鏡による形態学的判定では同定できないレベル（0.1%）の微小残存白血病細胞（MRD）を同定する検査方法を開発し、小児急性骨髄性白血病（AML）の臨床に応用することを目指した。

B. 研究方法

ベクトン・デッキンソン会社の測定機器を用い、FCM法で行う。8種類の標識が異なる抗体セットを駆使し、白血病細胞を正常細胞と区別できる抗体の組み合わせを症例ごとに決定し、追跡検査する。本法にてMRD結果と予後との相関を前方視的に検討するJPLSG臨床試験（AML-D11、AML-R11）を三重大学及び京都大学で開始した。（倫理面への配慮）JPLSG倫理委員会が提唱するガイドライに沿って、施設の倫理委員会で承認された臨床試験として行った。ヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報保護のため、血液検体は連結不可能匿名化を図る。

C. 研究結果

AML臨床試験（AML-D11, AML-R11）において治療反応性を検証する本邦初の試みを開始したが、後者は治療薬の課題で今年度途中で中止となった。AML-D11は現在も進行中で、解析を継続実施している。

また、診断後、追跡可能な症例は、登録例の95%以上と良好である。但し、予後との相関を評価するには2年間を必要とするため、本結果には反映できなかった。

D. 考察

世界的にもAMLの治療判定として広く用いられつつある多次元FCM法によるMRD同定システムを本邦でも立ち上げ、平成24年度から臨床試験に組み込み検討が開始された。多くの症例で、MRD同定追跡可能な抗体セットを決定できた。

E. 結論

本検出法が、本邦小児AMLの新規予後因子と成り

得るかの判定には今しばらく時間を要するが、そうした結果が得られれば治療介入臨床試験として組み込みことで、治療成績の向上、不必要な治療の削減・晩期障がいの軽減につながることを期待される。そのためには、本検出法の検出感度の向上、追跡可能な症例数の増加、費用削減を図り、継続可能な検査として普及することも重要な課題である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

該当せず

2. 学会発表

第55回日本小児血液・がん学会総会ポスター発表：福岡 平成25年12月1日FCM法でMRDモニタリングできた再発AMLの2例. 岩本彰太郎 他

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

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

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 水谷 修紀 東京医科歯科大学小児科教授

臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本を統一する小児がん研究グループ(JCCG)設立の動きが順調に進行しており、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。

A. 研究目的

小児がんの臨床研究を推進するために、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存 中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B. 研究方法

該当せず

C. 研究結果

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG 準備委員会を開催するに至った。そのためには既存の研究グループ間の協力が必要である。東京小児がんグループ(TCCSG)では、2013年2月の冬の定例会議、5月の総会、7月の夏の定例会議、10月の秋の定例会議において、JCCGの理念を説明し、質疑を行い、意見ならびに疑問点をJCCGの準備委員会に持ち上げて討論した。

また、JCCG会において委員長、3名の副委員長を選任した。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

- 1) JCCG の全体構想WG
- 2) JCCG 規約WG
- 3) 法人化WG
- 4) 事務局体制WG
- 5) 研究費調整WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11月に「JCCG 設立準備委員会説明会」を行った。これを受け、第1回JCCG全体構想WG会議が平成25年9月19日に開催され、委員長からJCCG設立に向けた暫定組織案(案)とタイムスケジュールを提示した。

準備委員会が機能するためには、中央事務局が必要との認識が確認された。2年後には正式なJCCGとして法人化を行う。準備委員会を暫定理事会体制に移行する案が議論のたたき台として提案された。また、データセンターについては、現状通り、名古屋医療センターと成育医療研究センターの両方に置くことが確認された。法人化を進めるにあたって規約の作成がまず必要であり、定款案については、現在作成中である。

D. 考察

既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E. 結論

JCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

第55回小児血液・がん学会総会シンポジウム1(口演)福岡 平成25年11月29日JCCG 発足の経緯と将来 水谷修紀

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

該当事項なし。

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

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本を統一する小児がん研究グループ(JCCG)設立の動きが順調に進行しており、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。

A. 研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B. 研究方法

該当せず

C. 研究結果

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG準備委員会を開催するに至った。本会において委員長、3名の副委員長を選任された。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

- 1) JCCG の全体構想WG
- 2) JCCG 規約WG
- 3) 法人化WG
- 4) 事務局体制WG
- 5) 研究費調整WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11月に「JCCG 設立準備委員会説明会」を行った。これを受け、第1回JCCG全体構想WG会議が平成25年9月19日に開催され、委員長からJCCG設立に向けた暫定組織案(案)とタイムスケジュールを提示した。準備委員会が機能するためには、中央事務所が必要との認識が確認された。2年後には正式なJCCGとして

法人化を行う。準備委員会を暫定理事会体制に移行する案が議論のたたき台として提案された。また、データセンターについては、現状通り、名古屋医療センターと成育医療研究センターの両方に置くことが確認された。法人化を進めるにあたって規約の作成がまず必要であり、定款案については、現在作成中である。また、定款施行細則の作成作業を開始した。

D. 考察

既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E. 結論

JCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当事項なし。
2. 実用新案登録
該当事項なし。
3. その他
該当事項なし。

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

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 河野嘉文 鹿児島大学医歯学総合研究科 教授
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本の小児がん臨床研究の統一組織である小児がん研究グループ(JCCG)設立準備が進み、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。そのためには既存の研究グループとの連携が必須である。

A. 研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B. 研究方法

該当せず

C. 研究結果

2014年10月からのJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG準備委員会を開催した。そのためには既存の研究グループ間の協力が必要である。九州山口小児がんグループ(KYCCSG)では、2013年4月、8月、11月定例会議でJCCGの理念を説明し、質疑を行い、意見ならびに疑問点をJCCGの準備委員会に持ち上げて討論した。その結果、KYCCSGとしてJCCG設立に協力することになっ

た。

D. 考察

JCCGの推進には、既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E. 結論

既存の各治療研究グループの合意によりJCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。これにより、今後の治療研究の一層の発展が期待できる。

F. 健康危険情報
該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

該当事項なし。

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 日本大学 研究所教授 麦島秀雄 教授

臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨 Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが、わが国では一定の治療法が確立されていなかった。しかし、日本ユウイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)の JESS04 研究により標準治療が確立された。今回の臨床研究では、これまでの3週間間隔治療から2週間隔へと治療間隔の短縮を図ることにより治療成績の向上を目的とした治療研究を行う。さらに次期研究では、イソメラーゼII阻害薬のエトポシドによる二次がんの発症を軽減するためイソメラーゼI阻害薬であるトポテカンを用いた臨床研究を予定している。

A. 研究目的

Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立していない。

このため、今回、日本ユウイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)を設立し、欧米で標準的治療法とされている治療法を用いて、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療による「限局性ユウイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験(JESS04)」を行い、2011年の最終解析においては、5年無増悪生存率が69.5%であり¹⁴⁾、VDC+IE療法が本邦の標準治療と位置付けられた。

一方、米国では、米国COG AEWS0031試験(第III相ランダム化比較試験)において、VDC-IE標準3週間隔治療群とVDC-IE2週間隔治療群の比較が行われ、5年無病生存率で65% vs 73%

p=0.04と有意差をもって治療間隔短縮VDC-IE群の成績が良好であることが示され、毒性の増加も認められなかった。以上から、エビデンスレベルの高い米国COG AEWS0031試験の結果を踏まえると、治療期間短縮スケジュールによりDose Densityを高めたbiweekly VDC-IE療法は、現時点で標準的治療と考えると問題ないと思われる。したがって、本研究においては、新たな試験的治療介入は行わずに、標準治療であるbiweekly VDC-IE療法の有効性を把握することを目的とした。

B. 方法

1. 目的とエンドポイント

限局性初発ユウイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して前方視的観察研究を行い、局所療法を詳細に規定したうえで限局性ESFTの標準治療であるVDC-IE療法をG-CSFサポート下で2週間隔行う治療(bi-weekly VDC-IE療法)の有効性を把握する。また、3週間隔のVDC-IEを用いたJESS04研究のヒス

トリカルコホートと治療成績を比較する。

primary endpoint : 3年無増悪生存率

secondary endpoints :

- ①寛解導入療法完遂割合、
- ②治療開始16週間以内にVDC-IEがG-support下で6コース実施できた症例割合
- ③レジメン毎(VDC、IE)の1コースの治療日数、
- ④寛解導入療法の奏効割合
- ⑤有害事象プロファイル(寛解導入療法、手術、放射線化学療法期間、維持化学療法)、
- ⑥3年全生存率
- ⑦手術例での病理学的奏効割合

2. 治療

プロトコールは寛解導入療法、局所コントロール、強化療法から構成される。すべての患者は試験登録ののち、計14サイクルの化学療法を行う。寛解導入は6サイクル(12週)からなり、局所コントロールの前に行われる。その後行われる強化療法は8サイクル(16週)である。

局所療法前にVDC(vincristine 1.5mg/m² iv d1, d7、Doxorubicin 30mg/m²/1h d1, d2、Cyclophosphamide 1200mg/m²/1-2h d1)とIE(Ifosfamide1800mg/m²/1h d1-5、Etoposide100mg/m²/1-2h d1-5)の2レジメンを予防的G-CSF連日投与(休日は休止可)を併用して、各3コース、計6コース実施する。

放射線照射時に併用する化学療法は、放射線照射開始前にdoxorubicin投与が終了する様にVDCで開始し、VDC以後の照射期間中はdoxorubicinを含まないIE、VCを行う。

C. 活動実績

現在、この臨床試験は、日本ユーイング肉腫研究グループ内で検討されており、まもなく開始予定である。

D. 考察

「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対

する集学的治療法の第II相臨床試験(JESS04)」では、53例の登録例の内3例が二次がんとして発症した。2例は、白血病で1例は骨髄異形性症候群であった。いずれも抗がん剤の影響により二次がんが発生したと考えられる。特にイソメラーゼII阻害薬のエトポシドによる事が考えられる。今回、VDC-IE療法をG-CSFサポート下で2週間隔行う治療(bi-weekly VDC-IE療法)の有効性を把握する。

今回の臨床研究から、次回の臨床研究の予定としては、イソメラーゼI阻害薬であるトポテカンとエトポシドの比較研究を予定している。つまり、「VDC-TI」と「VDC-IE」のランダム化比較試験を行いトポテカンの有効性を検討する予定である。これら臨床研究により抗がん剤による二次がんの発症を出来るだけ少なくするというような新規治療計画を予定している。

E. 結論

Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立されていなかった。しかし、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)のJESS04研究により標準治療が確立された。今回の臨床研究では、これまでの3週間間隔治療から2週間隔へと治療間隔の短縮を図ることにより治療成績の向上を目的とした治療研究を行う。

さらに次期研究では、イソメラーゼII阻害薬のエトポシドによる二次がんの発症を軽減するためイソメラーゼI阻害薬であるトポテカンを用いた臨床研究を予定している。

F. 健康被害管理

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし