

201438067A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 真部 淳

平成27（2015）年3月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、学校法人聖路加国際大学が実施した平成26年度「小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

真部 淳 ----- 1

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. a. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

b. 班会議の実施

齋藤 明子 ----- 13

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の確立

渡辺 新 ----- 19

3. 小児 B 細胞性急性リンパ性白血病の標準治療の確立

康 勝好 ----- 25

4. 乳児急性リンパ性白血病の標準治療の確立

富澤 大輔 ----- 31

5. 再発急性リンパ性白血病の標準治療の確立

後藤 裕明 ----- 35

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
診断の確立

堀 壽成 ----- 39

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
病変の診断の確立

出口 隆生 ----- 41

8. 次世代シーケンサーを用いた急性リンパ性白血病の微小残存病変
(MRD)の解析

高木 正稔 ----- 47

9. 小児悪性リンパ腫の標準治療の確立

小林 良二 ----- 49

10. 小児悪性リンパ腫治療研究における標準的診断法の確立

中澤 温子 ----- 53

11. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病およびフィラデルフィア染色体様急性リンパ性白血病の標準治療の確立		
嶋田 博之	-----	55
12. 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療の確立		
矢部 普正	-----	59
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		
前田 美穂	-----	65
14. QOL 評価等看護学的視点を含めた小児造血器腫瘍臨床試験組織構築のための研究		
上別府 圭子	-----	69
III. 学会等発表実績	-----	75
IV. 研究成果の刊行物・印刷	-----	81
V. 実施体制名簿	-----	161

I. 委託業務成果報告書（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

業務主任者 真部 淳 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

研究要旨

本研究は、小児急性リンパ性白血（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 ALL-T11、B前駆細胞性 ALL に対する臨床試験 ALL-B12 が、それぞれ、2011 年 12 月、2012 年 11 月に開始されたことで、小児 ALL すべてで診断の標準化、リスク層別法と治療の統一が達成された。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1世代の臨床試験の成果が論文化され、同時に第2世代の臨床試験が開始あるいは準備されている。

その一方で、国際共同研究への参加が重要視されてきた。いずれの国際共同研究も適応拡大や新薬承認を目的とした試験であり、ICH-GCP 準拠試験が求められるが、わが国でもようやく体制が整ってきた。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、症例集積を図って質の高いエビデンス創出には、今後ますます国際共同研究が推進されるであろう。MRD 検査法や QOL 評価法も国際標準化が進められている。細胞バンクの整備、生殖細胞系列の遺伝子の採取など、さらに研究環境を整えることにより、国内から発信される研究のさらなる発展が期待される。

担当責任者	出口隆生	三重大学医学部附属病院
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	小児科 講師
渡辺 新	中通総合病院小児科 統括科長	東京医科歯科大学発生発達病態学分野・小児科 講師
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	小林良二 札幌北楡病院小児思春期科 部長
富澤大輔	国立成育医療研究センター 血液腫瘍科 医長	中澤温子 国立成育医療研究センター 病理診断科 部長
後藤裕明	神奈川県立こども医療センター 血液・再生医療科 部長	嶋田博之 慶應義塾大学医学部小児学 専任講師
堀 壽成	愛知医科大学医学部小児科 准教授（特任）	矢部普正 東海大学医学部再生医療科学 准教授
		前田美穂 日本医科大学小児科 教授

上別府圭子 東京大学大学院医学系研究科
家族看護学 教授

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。

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-B12 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 IntReALL SR 2010 臨床試験を計画・実施する。
- 5). ホジキンリンパ腫、進行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実施する。
- 6). 小児フィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL に対する TKI の適性使用と移植適応を確立する Ph⁺ ALL13 臨床試験を実施する。新たに難治性 ALL のカテゴ

リーに分類されるようになった

Ph-like ALL への対応を決定する。

- 7). 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。
- 8). 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)の診断法を確立する。
- 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)の診断法を確立する。
- 4). ALL における次世代シーケンサーを用いた MRD の解析方法を確立する。
- 5). 小児悪性リンパ腫治療研究における標準的診断法を確立する。
- 6). 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治療骨格を基本とし、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を主目的とし、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。2014年5月31日までの登録例131例に5回の定期モニタリングを行った。総登録ペースは予定どおりであったが、2014年5月31日までのリスク別登録数はSR群:34例、HR群:30例、VHR群17例と、SR群/VHR群が少なく、効果安全性評価委員会の了承を得て、患者登録終了予定日を2014年11月30日から2016年5月31日迄に、1.5年間の延長を行った。中止例は30例で、診断違いによる事後不適格5例、再発1例、プロトコール治療中死亡

は先行治療相で頭蓋内出血と敗血症性ショックで死亡の各1例、早期強化療法(1B)終了時点で非寛解4例、規定する期間内に治療終了できず:4例、著しいプロトコール違反2例、有害事象のため担当医が中止と判断:6例、有害事象以外の理由で担当医が中止:3例、有害事象以外の理由で本人/代諾者が中止の申し出:3例であった。予期されるGrade4の非血液毒性は145回認めたが転帰はいずれも軽快・治癒であった。

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2012年11月16日に登録開始した。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。試験開始後2年4カ月の2015年3月10日現在、142施設でIRB/倫理委員会の承認が得られ、803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。すでに一部の症例では治療が終了し、フォローアップ期間に入っている。

4. 乳児 ALL に対する臨床試験

2004~2009年に乳児ALL 63症例が登録され

た MLL03 臨床試験が実施され、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。

次いで、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 1 月より開始された。2015 年 1 月時点で、全 119 施設において IRB 承認が得られ、登録が 67/70 例と順調に症例集積が進み、当初は 2014 年 12 月 31 日をもって登録終了となる予定であった。しかしながら本試験の中間リスク群 (MLL 遺伝子再構成陽性例のうち、診断時日齢 180 日以上で中枢神経浸潤陰性例) の症例集積が 11 例と伸び悩み、1 年間の試験期間延長を行っている。

更に、次期臨床試験として国際共同研究の現にむけての立案作業が進行中である。

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 日より開始した。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た。また、低危険群 S1 に対しては修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコルを推奨治療として提示した。ALL-R08 臨床研究には 115 施設からの参加があった。

ALL-R08-I 観察研究には 82 例の症例登録があり、このうち 54 例が高リスク群 (早期再発) であった。ALL-R08-I は 2013 年 10 月に登録を終了し、今年度は登録症例の予後調査を行った。

2016 年 10 月まで予後追跡を行う予定である。

ALL-R08-II 臨床試験には 81 例の症例登録があり、3 例の不適合症例を除いた 78 例が臨床試験に参加した。臨床試験への登録は 2013 年 10 月で終了し、今年度は参加症例に対する予後追跡を行った。追跡期間は 2016 年 10 月までであり、その後、成績の最終解析を行う。

ICH-GCP に準拠した国際共同臨床試験として、国立名古屋医療センターにおける臨床研究中核病院事業の支援を受けて IntReALL SR 2010 臨床試験プロトコルを作成した。JPLSG ALL-R08-II 臨床試験が参考にした REZ-BFM 2002 型の治療と、イギリスのグループが開発した ALL-R3 型治療のうち、どちらが標準リスク群再発 ALL に対してより有効な治療かを検証するために、国際共同で企画された臨床試験である。症例登録の見込みや施設における研究体制の整備状況を参考に、日本全国で 29 施設が参加して行うこととなった。現時点で 2 例の症例登録があった。

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 相試験 ALL-RT11 を 2011 年 12 月 1 日より開始した。3+3 デザインを採用した。現在までに投与レベル 1 に 3 例の症例参加があり、用量規定毒性を認めなかった。今後、投与レベル 2 での試験が行われる。

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

成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (B-NHL03) は 2004 年 11 月に開始し、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。B-NHL03 は 321 例が登録され 4 年生存率が 92.7% で、4 年無イベント生存率が 87.4% であった。進行病期のグループ 3, 4 においても 4 年無イベント生存率は、それぞれ 84%、78% と比較的良好な成績が示された。

B-NHL については、欧州小児非ホジキンリンパ腫研究グループ (EICNHL)、米國小児がん研究グループ (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-NHL ritux 2010) への参加準備を進めている。目標症例数は 69 例である。

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) は 2004 年 11 月に開始し、2010 年 1 月に目標登録数を達成して登録を終了した。病期 III の成績が劣る傾向があり (5 年無イベント生存率病期 III: 70.6%, 病期 IV 88.9%)、本邦の T リンパ芽球性リンパ腫の性質が欧米のものと異なる可能性が考えられた。

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) は 2004 年 11 月に開始したが、2014 年 3 月の登録数は 31 例 (予定登録数 48 例) であり、研究期間を延長し登録を継続している。

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ている。

ホジキンリンパ腫、進行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や稀なリンパ腫の登録研究を計画中である。

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た点が問題である。

次いで立案された ALL-Ph13 研究では、まず全例にイマチニブ併用化学療法を行い、治療抵抗例に対してはダサチニブに変更して強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討することによって、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の適正使用をめざす。さらには、微小残存病変 (MRD) が消失した予後良好が見込まれる群に対しては同種造血幹細胞移植を行わない方針であり、Ph+ALL に対する移植適応の条件を検証する。2013 年 10 月に登録が開始され、2014

年11月までの集計では、累積症例数は23例であり、予定集積ペースを上回っている。重篤な有害事象は13症例21事象(緊急報告:2、通常報告:19)であった。緊急報告2例は、ともに治療中の死亡であり、1例がイマチニブ併用寛解導入療法(IA)中の原因が特定できない死亡、1例はイマチニブ/ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)1回目の敗血症による死亡であった。Ph+ALLの再発は、集計時点では1例もない。

近年、Ph-ALLに類似した遺伝子発現を呈するPh-like ALLという疾患概念が提唱されている。国内の臨床研究グループ(JACLS、TCCSG、CCLSG、KYCCSG)登録例を用いて後方視的に解析を行った。373例中30例にキナーゼ関連遺伝子の再構成を認め、このうちABL1再構成が4例、PDGFRB再構成が7例、JAK2再構成が3例含まれた。4例が初回治療で寛解導入不能で、12例では一旦は寛解を得たもののその後再発を認めた。30例の5年のEFS、OSはそれぞれ45.2±20.6%、62.6±14.5%と不良であった。

7. 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立

造血細胞移植後早期合併症に共通した病態である血管内皮細胞障害およびそれに続く凝固異常の治療として、リコンビナントトロンボモジュリンの有用性を検証するための前方視的観察研究を立案し、臨床研究審査を依頼した。新規臨床試験として、ハイリスクAMLと再発後AMLを対象に骨髄非破壊的前処置を用いたKIRリガンド一致同種造血細胞移植および骨髄非破壊的前処置を用いたKIRリガンド不一致臍帯血移植の臨床試験を計画中である。

8. QOL評価と長期フォローアップ体制の確立 小児リンパ性造血器腫瘍の標準治療の確立

に当たり、BCP-ALL、T-ALL、Ph+ALL治療プロトコールにおいてQOL調査を開始した。

QOL調査の回収率に関して、ALL-B12は、寛解導入療法終了後(T1)が65%、強化療法中(T2)が52%、退院時(T3)が39%である。ALL-T11は、2015年2月現在22名に質問紙を配布し、質問紙の回収率は91%である。ALL-Ph13は、寛解導入療法終了後(T1)が61%、強化療法中(T2)が25%である。またQOL研究センターの整備・拡充のため、新たに1名の人員を加え、計3名となった。

また、小児がん経験者の長期フォローアップに当たり、長期フォローアップ手帳の普及は大切な事項である。今回第二版となる手帳を完成させ、小児がん患者に配布した。この手帳は適正な長期フォローアップの一環として役立ててもらふ目的で作成されており、全ての小児がん医療に関わる医療者にもこの手帳の重要性を認識してもらふ必要がある。

9. 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。

平成26年度は終了臨床試験の論文化支援(Ph+ALL04、B-NHL03、B-NHL03 GCSF、ALB-NHL03などの臨床試験)、及び登録・追跡中の臨床研究支援(ALL-B12、ALL-T11をはじめとした8臨床試験)を行ってきた。またこれまで白血病・リンパ腫に対する前向きコホートを追跡する疫学研究を、その確定診断に必要な中央検査や中央診断のための体制整備や、MRD確立・予後因子探索を目的とした検査実施体制整備、腫瘍

試料と正常試料を合わせて収集・保存・利用できるようにするための体系的整備の要素を加えた前方視的介入研究の形(CHM-14)に改めて整備しなおした。

臨床研究における質管理の実務を担当しながら、その標準化・効率化を図るための研究活動も実施してきた。また、当該グループが実施する監査システムや有害事象報告システムについても、中央データセンターとしての経験を活かした積極的な関与を前年度に引き続いて行い、手順の見直しなど、臨床研究体制全体の有機的流れを構築する為の活動を行ってきた。尚、これらの業務を遂行する中で生じた問題点等は、班会議やメーリングリストなどを通じてグループ内へ周知し、恒常的な班研究者の質向上に努めている。

10. ALLにおけるPCR法によるMRDの診断確立

本研究では小児再発ALLおよびリンパ腫患者を対象として、初発時と再発時における腫瘍細胞のクロナリティの解析、およびサルベージ治療後の骨髄MRD量をIg/TCR遺伝子再構成を利用したRQ-PCR法で定量的に測定した。

平成26年4月から27年1月において、当施設では合計86例のJPLSG治療研究登録症例の骨髄・末血検体についてRQ-PCRによるIg/TCR遺伝子再構成を用いたMRD定量を施行した。その内訳は、T-ALL (T-11) 69例(若年成人11例を含む)、乳児白血病(MLL) 16例、再発ALL (IntReALL) 1例で、その解析状況は、定量完了36例、定量不能27例(再構成検出不能23例、定量感度不足4例)、定量用検体待ち(再構成スクリーニング完了)23例であった。検出された再構成は計118で、その内訳はIgH 17、TCR γ 39、TCR δ 21、TCR β 35、Si1-TAL 6で

あった。また定量完了例において、その定量感度は全例で10の-4乗以下を示し、10の-4乗14例、10の-5乗22例であった。

11. 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。平成27年1月までに再発B前駆細胞性(BCP)ALL全国共同臨床試験ALL-R08では80例、のべ約400ポイントで、乳児ALL臨床試験MLL-10では68例、のべ約230ポイントの測定を実施し、1例のみ途中で測定不能となった症例を認めた。T細胞性(T-)ALLおよびBCP-ALLの初発例に対する臨床試験ALL-T11・ALL-B12では4カラー法を改良した6カラー法を用いて解析を行い、平成27年1月までに各々49例・171例、各々約190検体・約680検体の解析を行った。

12. ALLにおける次世代シーケンサーを用いたMRDの解析

次世代シーケンサーを用いたMRD解析がどの程度の感度で白血病細胞を検出できるか、正常骨髄と希釈系列を作成し混和し、最小検出限界を測定する。研究計画に同意の得られた検体を用いて、初診時に得られたB前駆細胞型急性リンパ性白血病細胞を正常骨髄と表2の割合で混和し、そこからゲノムDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いた解析を開始した。

13. 小児悪性リンパ腫治療研究における標準的診断法の確立

臨床研究登録症例の診断の確認、

eligibility の評価を行うため、JPLSG 疫学研究に一次登録された症例について、中央病理診断施設(国立成育医療研究センター病理診断部)において必要な免疫組織化学染色、遺伝子解析を施行後、病理診断報告書を作成し、各施設に送付した。余剰検体は国立成育医療研究センターにて保存した。2014 年は臨床的にリンパ腫を疑われた症例 112 例について中央病理診断を行った。

1.4. 国際共同研究の推進

上記のように各疾患における臨床試験の作成にあたって国際共同研究を視野に入れる必要性が年ごとに高くなってきている。

I-BFM (International BFM) は主に中欧諸国を中心に世界から約 30 国が参加し、1987 年から 1 年に 1 回総会を行っている。日本も公式に参加する重要なメンバーであり、昨年 4 月に行われた総会の参加者は 26 名でドイツ、イタリアに次いで多い。各委員会における活動が国内の臨床試験の立案に結びついている。

St. Jude viva forum は東南アジアを中心に 8 年前に発足した小児がんの討議の場であり、毎年シンガポールで会議が行われる。日本からの参加者は多く、白血病および骨髄移植のワーキンググループにおいて国際研究の計画をリードしている。

JPLSG の研究の多くは世界最大の血液学会であるアメリカ血液学会 (ASH) の年次総会で発表・討論されている (G. 研究発表を参照)。

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。

長年懸案であった ALL に対する臨床試験である ALL-T11 と ALL-B12 が、それぞれ、2011 年 12 月、2012 年 11 月に開始されたことで、小児 ALL すべてで診断の標準化、リスク層別法と治療の統一が達成された。これらの臨床試験の治療骨格は、BFM プロトコールがもとになっており、既存の研究グループのそれと異なる。よって、臨床試験の遂行にあたっては、迅速な情報共有のもとに安全性管理が特に求められるところであるが、今年度は緊急報告を要する重篤な有害事象の発生はなく、各研究が順調に進行している。

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、第二世代の研究が準備されている。なかでも B-NHL については、EICNHL、COG との共同研究によるリツキシマブの小児での有用性の確立を目的とした国際共同臨床試験 (Inter-B-NHL ritux 2010) が計画され、また、再発 ALL においても I-BFM-SG のプロジェクトで新薬承認申請を目指した国際共同臨床試験 IntReALL2010 が計画され、JPLSG としても参加することが可能になった。いずれも適応拡大や新薬承認を目的とした試験であり、ICH-GCP 準拠試験が求められる。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、症例集積を図ってより質の高いエビデンス創出には、今後ますます国際共同研究が推進されると思われる。それに対応するためにも国際水準の臨床試験を実施できる体制がわが国においても整備されてきたのはよろこばしい。

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長期の経過・QOL に関する情報収集が重要である。これらについて国際標準化が進めら

れている。

2003年にJPLSGが誕生して12年がたち、第1世代の臨床試験が行われた乳児 ALL、Ph 陽性 ALL、非ホジキンリンパ腫などの治療成績が論文化された。今後はこのように整備された基盤の上に、国際的に発進力の高い質の高いエビデンスが得られる臨床研究が陸続と呈示されていくことが期待される。実際、研究者の世代交代も進んでいる。また新たな難治性 ALL の型として Ph-like ALL が注目され、それは新たな研究手法を要求するものであるが、国内における研究の進展はそれに十分応える水準に至っている。今後は細胞バンクの整備、生殖細胞系列の遺伝子の採取など、さらに研究環境を整えることにより、さらなる発展が期待できる。結局のところ、世界とともに治療研究を推進することが、翻ってわが国の患者に最高の医療を提供できる体制に繋がるものと考えられる。

E. 結論

最も高頻度の小児がんである ALL に対する全国統一の臨床試験が開始され、ほぼ全ての小児造血器腫瘍で標準治療が確立されることが期待される。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なおいっそう急がれる。

F. 健康危険情報

今年度は緊急報告を要する重篤な有害事象の発生はなく、各研究が順調に進行している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 55(5):1126-31, 2014

- 2) Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Br J Haematol* 166(2):295-8, 2014
- 3) Takei Y, Ogata A, Ozawa M, Moritake H, Hirai K, Manabe A, Suzuki S. Psychosocial difficulties in adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Int* 2014 Sep 9. [Epub ahead of print]
- 4) Tanaka Y, Manabe A, Fukushima H, Suzuki R, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Komiyama T. Multidrug Resistance Protein 4 (MRP4) polymorphisms impact the 6-mercaptopurine dose tolerance during maintenance therapy in Japanese childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]
- 5) Manabe A, Kawasaki H, Shimada H, Kato I, Kodama Y, Sato A, Matsumoto K, Kato K, Yabe H, Kudo K, Kato M, Saito T, Saito

A, Tsurusawa M, Horibe K. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph+ALL04. Cancer Med 2015 Jan 31. [Epub ahead of print]

- 6) Kato M, Manabe A, Saito AM, Koh K, Inukai T, Ogawa C, Goto H, Tsuchida M, Ohara A. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis of the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Int J Hematol 101(1):52-7, 2015

2. 学会発表

- 1) Kato M, Manabe A, Ishimaru S, Tomizawa D, Hasegawa D, Inukai T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Yaneyama Y, Koh K, Tsuchida M, Ohara A. Long-term Outcome of Six Months Maintenance Chemotherapy for ALL in Children: an Extended Follow up Study of TCCSG L92-13. 56th ASH Annual Meeting & Exposition 2014年12月、サンフランシスコ
- 2) Ohki K, Park M, Hara Y, Shiba N, Kiyokawa N, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Hayashi Y. Genetic Abnormalities and Prognosis in Pediatric B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated On Tokyo Children's Cancer Study Group Protocol. 56th ASH Annual Meeting & Exposition 2014年12月、サンフランシ

スコ

- 3) Ogawa C, Manabe A, Goto H, Koh K, Tomizawa D, Fukushima K, Watanabe K, Horibe K, Kikuta A, Ohara A, Hamada M. Phase I/II clinical trial of Erwinia asparaginase (ErwinaseR) in combination with prednisolone, vincristine and pirarubicin in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia(ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL). 56th ASH Annual Meeting & Exposition 2014年12月、サンフランシスコ

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

表1. 臨床試験の進捗状況

JPLSG 臨床試験登録及び施設の倫理審査委員会 (IRB) 承認書受領状況 (2014/12/31 現在)

臨床試験名	登録期間	予定症例数	登録数	IRB 承認 施設数 (参加施設数)	参加施設数 (IRB 承認施設数 +IRB 未承認参加 予定施設数)
MLL03*1	2004/2/1~2009/1/31	70	63	126	126
B-NHL03*1	2004/11/1~2010/12/31	308	346	139	139
B-NHL03 G-CSF*1	2004/11/1~2010/12/31	90	60	83	83
ALB-NHL03*1	2004/11/1~2010/1/31	124	154	138	138
Ph+ ALL04*1	2004/11/1~2008/5/31	56	44	115	115
AML-P05*1	2006/4/1~2011/3/31	44	46	125	125
HLH-2004*1	2006/12/1~2011/11/30	50	90	108	108
AML-05*1	2006/11/1~2010/12/31	254	484	136	136
AML-D05*1	2008/1/1~2010/12/31	73	74	111	111
ALL-R08 (I, II)*1	2009/6/1~2013/10/31	157	163 (I:82, II:81)	115	115
AML-R11*1	2012/3/1~2014/2/28	50	8	37	44
TAM-10*1	2011/3/1~2014/2/28	150	168	115	115
CML-08*1	2009/10/1~2014/9/30	75	79	111	114
ALCL99 (登録時不適格)	2002/6/1~	-	190 (40)	115	116
LLB-NHL03	2004/11/1~2016/10/31	48	32	137	137
MLL-10	2011/1/1~2014/12/31	70	69	118	121
JMML-11	2011/7/1~2015/6/30	43	20	82	82
ALL-RT11	2011/12/1~2017/11/30	6-18(I) 22-25(II)	3	20	20
ALL-T11	2011/12/1~2014/11/30	147	180	133	133
AML-D11	2012/3/1~2015/2/28	75	76	109	109
LCH-12	2012/6/1~2016/5/31	130	95	125	125
ALL-B12	2012/11/16~2017/11/30	1560	724	141	141
ALL-Ph13	2013/10/1~2017/9/30	44	24	98	98
AML-12	2014/3/1~2018/2/28	50(II) 250(III)	45 39	107	107
IntReALL SR 2010	2012/8/1~2016/7/31	612 (日本60例)	0	3	3
AML-P13	2014/12/1~2017/11/30	30	0	3	3
JPLSG 疫学研究	2010/10/28~	-	6880	148	149
臨床試験登録総数	-	-	3237	-	-

*1 臨床試験登録中止・終了

II. 委託業務成果報告書（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

a. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

b. 班会議の実施

担当責任者 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 本研究は、小児リンパ系腫瘍に対し、晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準的治療法の確立を目的とし、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している。この実現化を目指し、日本小児白血病リンパ腫研究グループが 2002 年に発足し、当グループで行われる各種臨床研究の質確保を目的としたデータ管理を行うため、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が特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携し、その実務を行いつつ質管理に関する方法論の研究を行ってきた。平成 26 年度は終了臨床試験の論文化支援(リンパ腫に対する標準治療確立のための B-NHL03、B-NHL03 GCSF、ALB-NHL03 などの臨床試験、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する標準治療確立のための Ph+ALL04 臨床試験)、及び登録・追跡中の臨床研究支援(B 前駆細胞性急性リンパ性白血病(ALL)に対する標準治療確立のための ALL-B12 臨床試験,T 細胞性 ALL に対する標準治療確立のための ALL-T11 臨床試験をはじめとした 8 臨床試験)を行ってきた。また、再発難治リンパ腫に対する治療法開発のための臨床試験(ALB-R13)を新たに開始し、またこれまで白血病・リンパ腫に対する前向きコホートを追跡する疫学研究所、その確定診断に必要な中央検査や中央診断のための体制整備や、MRD 確立・予後因子探索を目的とした検査実施体制整備、腫瘍試料と正常試料を合わせて収集・保存・利用できるようにするための体系的整備の要素を加えた前方視的介入研究の形(CHM-14)に改めて整備しなおした。臨床研究における質管理の実務を担当しながら、その標準化・効率化を図るための研究活動も実施してきた。また、当該グループが実施する監査システムや有害事象報告システムについても、中央データセンターとしての経験を活かした積極的な関与を前年度に引き続いて行い、手順の見直しなど、臨床研究体制全体の有機的な流れを構築する為の活動を行ってきた。尚、これらの業務を遂行する中で生じた問題点等は、班会議やメーリングリストなどを通じてグループ内へ周知し、恒常的な班研究者の質向上に努めてきた。今後も継続して当該領域のデータ管理の基盤整備に努める。

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は、当該領域の診療の質を向上させるうえで必要不可欠である。この実現を目的として2002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、研究協力を行ってきた。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過程の品質管理を担当し、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創出に努めることが我々の使命である。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究成果を、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り、当該領域のより広い患者集団を対象としたコホートを定め、前向きに情報や試料を収集し、これらを二次的に利用可能とするような研究基盤の整備も行い、研究の活性化による社会還元を目指した研究実施基盤の整備も本研究目的の1つとしてきた。

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 臨床試験研究部 臨床疫学研究室が支援する形で、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データセンターを設置し、臨床研究の質管理を担当してきた。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研究生として、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・効率化を図り研究の質向上を目指す。

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。また、国内におけるがん多施設共同研究グループのデータセンター6拠点より構成される日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Cancer Trial Network, JCTN)の活動に参画し、臨床研究の標準化に関わるガイドライン作成等を行う。

(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

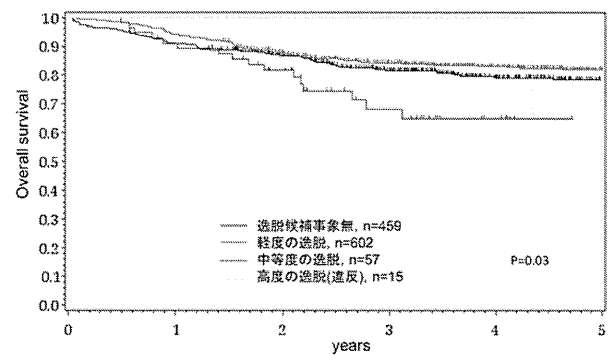
JPLSGのデータセンターとして、昨年度最も患者数の多い小児急性リンパ性白血病の治療研究としてALL-B12を開始し、これまでのべ36臨床研究のデータ管理実務を担当した。このうち、リンパ系腫瘍に関する臨床試験は15

研究(乳児白血病(MLL-03, MLL-10)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL04, ALL-Ph13)、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)、再発難治白血病(ALL-R08, ALL-RT11)、未分化大細胞性リンパ腫(ALCL99)、低悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(LLB-NHL03)、T細胞性ALL(ALL-T11)、B前駆細胞性ALL(ALL-B12)、再発難治高悪性度小児リンパ芽球型リンパ腫(ALB-R13)、リンパ系腫瘍と骨髄系腫瘍に対する前方視的研究(JPLSG-CHM-14))である。今年度新規開始した1臨床研究(ALB-R13)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14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5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))について、研究終了に際しての支援実務として、全調査票の回収と最終追跡調査の実施、収集されたデータのクリーニング、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に至る全般的な支援を実施してきた。ALB-NHL03を除く全ての試験について、最終解析結果をまとめた論文の公表まで完了した。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2臨床研究(再発ALL(ALL-R14)、移植合併症に対する治療研究(SCT-11rTMA))は、実施計画書/

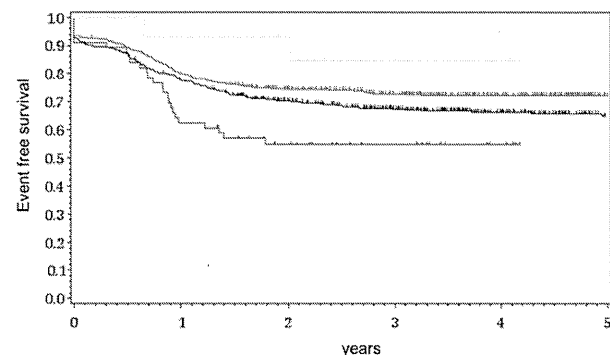
同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録票・症例報告書作成、データベース構築などの支援業務を実施した。

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。臨床研究の逸脱情報管理に関する検討を行い、特に逸脱の程度が重度である場合には、臨床試験のアウトカムに負の影響を及ぼす可能性を示した。

【逸脱重度の全生存率への影響】



【逸脱重度の無イベント生存率への影響】



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