

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きた。

4. 臨床研究デザイン開発(疫学研究と臨床試験の融合、JCTN 活動への参画)

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、前向きコホート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きた。本研究は、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試料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り、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ってきた。一方、ここで収集された試料の余剰分は当初より二次的な試料解析研究に用いられるものとなっていたが、これに正常試料も加えたペア試料として積極的にバンキングし、試料解析研究に用いることでより一層治療開発研究等への応用や薬剤副作用の解明等に利用できる可能性が社会的に発生したことに伴い、本年度より疫学研究を新たに試料採取の要素を含めた介入研究の形で整理(改訂)した。併せて疾患発生時の試料収集の手順についても整理した。今後も当システムの継続・改善に努める予定である。

また、JCTN 活動へ積極的に参画し、本年度はモニタリング、監査、有害事象ガイドラインを作成した。

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り、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 10 年以上が経過し、担当する臨床研究数も着実に増加してきている。当研究班が国内における他の代表的ながん多施設共同研究グループと決定的に異なる点は、“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、妊育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”、“固形がんなど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. 研究発表

1. 論文発表

1. 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/pbc.24975.
2. Koh K, Tomizawa D, Saito AM, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, Takita J, Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia*. 2014 Jun
3. Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto, J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 30. doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]
4. 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 AM, 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. doi: 10.1002/cam4.383. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. CDISC SDTMデータを指標とした収集データ最適化の検討 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子
日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015.2.20 (東京)
2. 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻三子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋浩之、齋藤明子
日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015.2.20 (東京) <ポスター賞受賞>
3. 小児血液がん領域の臨床試験におけるデータ収集 生越良枝、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子
日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015.2.20 (東京)

G. 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

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
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

担当責任者

JPLSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名：渡辺 新

所属機関：中通総合病院小児科

JALSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名：今井 陽俊

所属機関：社会医療法人北楡会札幌北楡病院 血液内科

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、晚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、微小残存病変 (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。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 回認められたが転帰はいずれも軽快・治癒であった。プロトコール逸脱に関してはメール・郵便による注意喚起を全参加施設に行っている。

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た 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 1)。全ての症例に対し、MTX 単剤髄注と同時に 7 日間の PSL 先行単独投与を行ない、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-asparaginase) による強化療法を行ない、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。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-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→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 2014 年 5 月 31 日まで

に登録された 131 例を対象に 6 ヶ月毎に 5 回の定期モニタリングを行った。

2.1. 登録状況

本試験開始後 2 年 6 ヶ月経過し、登録数は 131 例であり、月々平均 4 例の登録数が得られている。これは当初予定された登録数とほぼ同数である。リスク別登録症例数は、標準リスク (SR) 34 例、高リスク (HR) 30 例、超高リスク (VHR) 17 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 131 症例のうち 101 例がプロトコール治療中である。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。

2.3. プロトコール逸脱状況と評価

今期報告されたプロトコール逸脱は 17 例 21 件であった。委員会としていずれも許容される逸脱 (一部注意喚起) 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 2 例 2 件であった。次に治療開始後の試験治療に関する逸脱は、前回までに多く見られた早期強化療法 (1B) の 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は、注意喚起が奏効し 0 例となった。次に HD-MTX 投与前検査開始基準である好中球 500 以上か

つ血小板 5 万以上が未達成 2 例 3 件あり、いずれも委員会見解としては許容される逸脱と判定した。

2.4. 重篤な有害事象の発生状況

重篤な有害事象 (累積) は 18 症例 26 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。以後は、治療中死亡例は報告されていない、通常報告の総計 145 件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：予期される grade4 の非血液毒性として、臨床検査値異常では ALT 上昇 4 件、AST 上昇 3 件、フィブリノゲン減少 41 件、敗血症 1 件、血中ビリルビン増加 2 件、高トリグリセリド血症 3 件、血清アミラーゼ増加 1 件を認めた。いずれも通常報告時点で軽快以上を確認している。症状では、頭蓋内出血 4 件、血栓塞栓症 3 件、腫瘍崩壊症候群 1 件、DIC 1 件、敗血症 1 件、肺感染 1 件、発作 1 件、皮膚感染 2 件

2.4.2. 早期強化療法 IB：予期される grade4 の非血液毒性として、臨床検査値異常では GGT 上昇 2 件、フィブリノゲン減少 6 件、ALT 上昇 2 件、血清アミラーゼ増加 2 件、高トリグリセリド血症 2 件、症状では敗血症 6 件、発熱 2 件、発熱性好中球減少症 3 件、カテーテル感染 1 件を認めた。

2.4.3. SR 強化療法 (M+L)：予期される grade4 の非血液毒性として盲腸炎 1 件、を認めた。

2.4.4. SR 再寛解導入療法 (IIA+L: IIB+L)：予

期される grade4 の非血液毒性として臨床検査値異常では、CPK 増加 1 件、AST 増加 2 件、ALT 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 4 件、症状では膵炎 1 例 1 件であった。

2.4.5. SR 維持療法：臨床検査値異常では ALT 増加 2 件、AST 増加 1 件であった。

2.4.6. HR 強化療法：臨床検査値異常では ALT 増加 2 例、AST 増加 1 例、血清アミラーゼ増加 1 件、高トリグリセリド血症 7 件、高血糖 3 件、症状では敗血症 4 件、発熱 2 件であった。

2.4.7. HR 維持療法：臨床検査値異常では AST 増加 1 例であった。

2.4.8. VHR 強化療法：臨床検査値異常では高トリグリセリド血症 3 件であった。

2.4.9. VHR 移植前処置：臨床検査値異常ではアルカローシス 1 件、血清アミラーゼ増加 1 件、低マグネシウム血症 1 件であった。

2.4.10. 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で進捗状況の報告と症例登録の問題点について討議し、SR 群が予想より少ないこと、VHR 群で MRD 測定可能例が予想より少ないことより、効果安全性評価委員会の了承を得た上で、症例登録期間の 1.5 年延長を含むプロトコル改訂を行っている。

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 2.5 年経った時点で 131 例が予定のペースで登録されたが、重篤な治療合併症が 2 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. 研究発表

1. 論文発表

1) Daisuke Asai, Toshihiko Imamura, Yuka Yamashita, So-ichi Suenobu, Akiko Moriya-Saito, Daiichiro Hasegawa, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Mikiya Endo, Naoki Hatakeyama, Hirohide Kawasaki, Hiroki Hori, Keizo Horibe, Keiko Yumura-Yagi, Junichi Hara, Arata Watanabe, Atsushi Kikuta, Megumi Oda, Atsushi Sato for the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) & Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and

2. 学会発表等

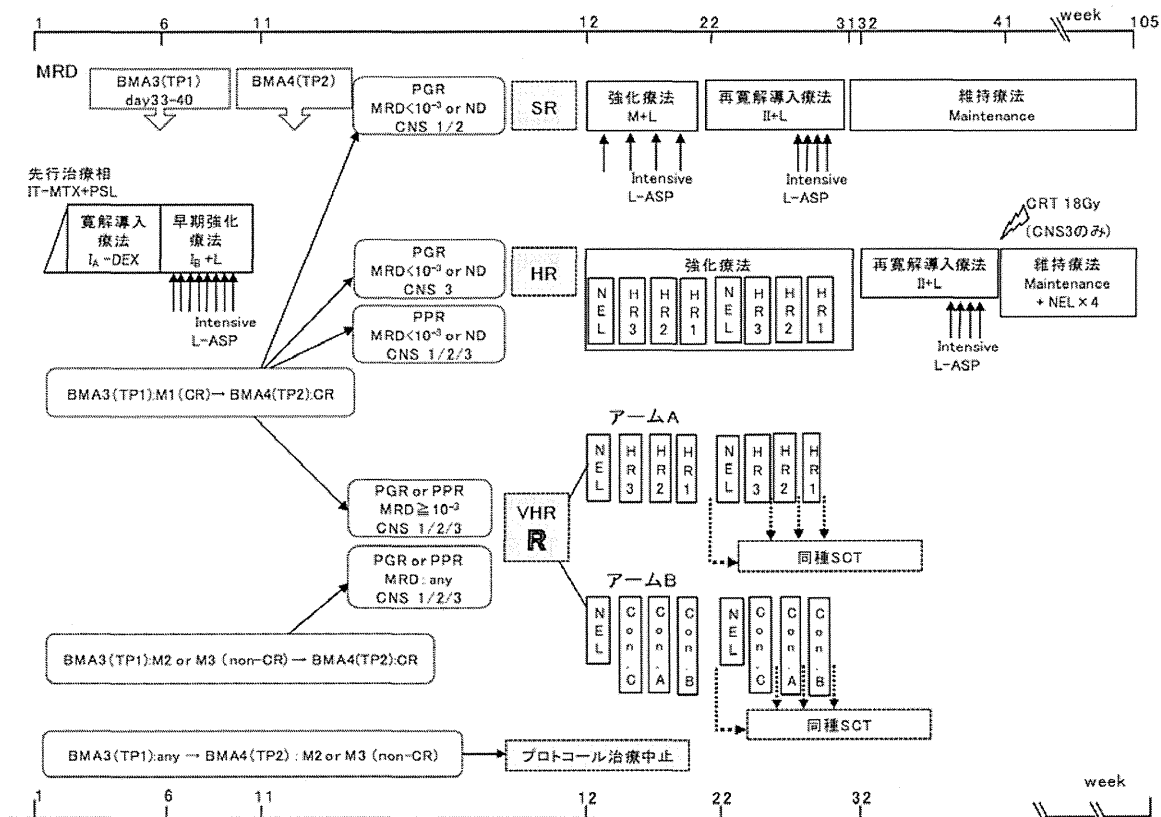
- 1) Yoshiko Hashii, Yoshihiro Oka, Takako Miyamura, Yusuke Oji, Akihiro Tsuboi, Naoki Hosen, Arata Watanabe, et al : Clinical study of WT1 peptide vaccination for pediatric leukemia after stem cell transplantation. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日, 大阪
- 2) 山中純子, 佐藤典子, 松井基浩, 柏直之, 瓜生英子, 七野浩之, 渡辺新, 齋藤正博, 松下竹次 : 国立国際医療研究センター小児科での小児血液がん領域における国際医療支援の取り組み; The approach of international collaboration in national center for global health and medicine for childhood malignancy. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014年11月29日, 岡山
- 3) 渡辺新 : 小児科悪性腫瘍(白血病)の臨床

と治療成績～患児に向き合う姿勢と治療の戦略
 ～ : 日本臨床衛生検査技師会九州支部主催, 第27回博多シンポジウム, 教育講演, 2014年11月16日, 博多
 4) 渡辺新: 急性リンパ性白血病の非侵襲的治療を目指して: CCLSG～JPLSGの33年間の流れ. 日本血液学会北陸地方会, 特別講演, 2014年7月26日, 金沢

G. 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

図1 JPLSG ALL-T11 protocol の概略



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

小児 B 細胞性急性リンパ性白血病の標準治療の確立

担当責任者 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 康勝好

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。

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。

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。

(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

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。

なお B12 研究については、2014 年 4 月にチェコのプラハにおいて開催された国際 BFM 研究グループ会議において試験概要の提示を行い、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. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 by the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG).

Int J Hematol. 2014 Nov 29. [Epub ahead of print]

2. Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata

- M; on behalf of the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 12. doi: 10.1002/pbc.25243. [Epub ahead of print]
3. Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol*. 2014 Oct 10. doi: 10.1111/bjh.13174. [Epub ahead of print]
 4. Arakawa Y, Kato M, Koh K, Hanada R : Unrelated cord blood and bone marrow transplantation in pediatric leukemia. *Pediatr Int*. 2014;56(4):647-50
 5. K Koh, D Tomizawa, A Moriya Saito, T Watanabe, T Miyamura, M Hirayama, Y Takahashi, A Ogawa, K Kato, K Sugita, T Sato, T Deguchi, Y Hayashi, J Takita, Y Takeshita, M Tsurusawa, K Horibe, S Mizutani and E Ishii: Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acutelymphoblastic leukemia. *Leukemia* advance online publication, 24 June 2014;doi:10.1038/leu.2014.172.
 6. Shiozawa Y, Takita J, Kato M, Sotomatsu M, Koh K, Ida K, Hayashi Y. : Prognostic significance of leukopenia in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett*. 2014 7:1169-1174.
 7. Kato M, Manabe A, Koh K, Inukai T, Kiyokawa N, Fukushima T, Goto H, Hasegawa D, Ogawa C, Koike K, Ota S, Noguchi Y, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A. : Treatment outcomes of adolescent acute lymphoblastic leukemia treated on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) clinical trials. *Int J Hematol*. 2014;100(2):180-7
 8. 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 leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol*. 2014;166:295-8.
 9. Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Horowitz MM, Inagaki J, Kanda J, Kato K, Koh K, Zhang MJ, Eapen M; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), and Donor/Source and GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). : Graft-versus-host disease and survival after cord blood transplantation for acute leukemia: a comparison of

- Japanese versus White populations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:662-7.
10. 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. 2014;164:376-83.
 11. 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. 2014;36:e9-12.
 12. Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu 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. 2014;38:42-8.
 13. 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. 2014; 55: 1126-31.
 14. 康 勝好 急性リンパ性白血病 小児科 2014 ; 55(11) : 1717-1722
 15. 康 勝好 : 小児 ALL の治療の現状 : 臨床血液 2014 ; 55(10) : 2225-2232
 16. 飯島 一智, 清河 信敬, 吉原 宏樹, 富田 理, 小林 健一郎, 福島 敬, 林 泰秀, 菊地 陽, 康 勝好, 真部 淳, 小原 明 : 小児 Ph-like ALL 症例の表面マーカー、遺伝子発現解析 日本小児血液・がん学会雑誌 2014 ; 51 : 200-205
 17. 荒川 ゆうき, 康 勝好, : 再発・難治性急性リンパ性白血病に対するクロファラビンの有効性と安全性 血液内科 2014 ; 69(5) : 631-636
 18. 加藤 元博, 康 勝好 : 小児急性リンパ性白血病の分子病態解析の進歩(解説) 日本小児血液・がん学会雑誌 2014;51(2):109-113
 19. 康 勝好, 青木 孝浩 : 造血幹細胞移植後の生ワクチン接種. 臨床血液. 2014;55:802-807
 20. 青木 孝浩, 康 勝好, 川野 豊, 久保田 泰央, 大山 亮, 森 麻希子, 荒川 ゆうき, 林 真由美, 花田 良二 : 小児同種造血細胞移植経験者に対する弱毒性生ワクチン接種の安全性と有効性の検討. 日本造血細胞移植学会雑誌 2014;3(3):86-92
- 著書
1. 康 勝好 : 急性リンパ性白血病 (小児) 第 2 版, 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編, 造血細胞移植学会ガイドライン第 3 巻, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2014 : 57-74
 2. 学会発表
 1. 康 勝好: 小児 ALL の治療の現状 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日, 大阪

G. 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

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

乳児急性リンパ性白血病の標準治療の確立

担当責任者 富澤大輔 国立成育医療研究センター 小児がんセンター血液腫瘍科

研究要旨 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。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が進行中である。

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。

3. 次期臨床試験計画の立案(国際共同研究)

乳児 ALL の予後改善には将来的な新規薬剤の導入が必要不可欠であるが、希少疾患であることから、新規治療の有効性と安全性を検証するには国際共同研究を実施する必要がある。2012年12月以降、日本(JPLSG)、米国(Children's Oncology Group: COG)、欧州(Interfant)の3臨床研究グループによる国際共同研究実現に向けて協議を継続している。

なお、本研究に関わる臨床試験や附随研究については「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究計画の倫理審査(日本小児血液・がん学会における研究審査、JPLSG研究審査委員会における審査、研究参加施設における施設倫理審査)を経て、患者代諾者の書面によるインフォームドコンセントを取得して行われている。

C. 研究結果

1. MLL03 臨床試験

2004年2月～2009年1月の間に計63例(適格62例)が登録された。2012年5月にデータの固定を行い、最終解析を実施した。プライマリーエンドポイントの18か月EFS 53.2%(95%CI, 40.1% - 64.6%)と、実施計画書で規定された閾値奏功割合(40%)を上回り、本試験治療の有効性が証明された。3年EFS 46.7%、3

年OS 72.5%と、特にOSについて、過去の臨床試験と比較して良好な成績が得られた。本結果についてLeukemia誌に報告した。

2. MLL-10 臨床試験

2011年1月より試験が開始された。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んでいる。2014年9月に第7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。ただし、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が、本試験において中間リスク群(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例と伸び悩んでいることから、1年間の試験期間延長を行った。

また、附随研究として実施している白血病幹細胞研究についても乳児 ALL の白血病幹細胞の階層性について新たな知見が得られ、Blood誌に報告した。

3. 次期臨床試験計画の立案(国際共同研究)

日本(JPLSG)、米国(Children's Oncology Group: COG)、欧州(Interfant)の3臨床研究グループが共同することにより、年間約160例の乳児ALL症例が、MLL遺伝子再構成陽性例については約120例の集積を見込むことができ、ランダム化比較試験による新規治療の有効性について評価できる。検証する新規薬剤としては、脱メチル化剤(azacitidine)とヒストン脱アセチル化阻害剤(vorinostat)の併用療法が第1候補となっている。今後、試験計画の細部を詰めていくと同時に、薬剤入手方法や国際共同研究実現のためのICH-GCP準拠による臨床試験実施体制の整備等を進めていく。

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 40% 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、予後不良な MLL 遺伝子再構成陽性例の治療成績改善には新規薬剤の導入が必要不可欠であり、米国や欧州との国際共同研究の実現により、新規治療法の有効性を明らかにし、乳児 ALL の更なる予後改善を目指す必要がある。

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一定の有用性が示された。一方、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、新規薬剤を導入した国際共同臨床試験の計画が進行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki Y, Watanabe T, Saito Y, Kuroki Y, Hijikata A, Takagi M, Tomizawa D, Eguchi M, Ono R, Suzuki N, Fujiki S, Kaneko A,

Sato K, Koh K, Ishii E, Schultz L, Ohara O, Mizutani S, Eguchi-Ishimae M, Ishikawa F. Identification of CD34+ and CD34- leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(6): 967-80

2. Koh K, Tomizawa D, Saito AM, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, Takita J, Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29(2): 290-6

2. 学会発表

1. Miyamura T, Hirayama M, Sugita K, Watanabe T, Ishii E, Koh K, Kato K, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Tomizawa D. Effect of KIR Ligand Mismatched SCT for Infantile ALL with MLL gene Rearrangement: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 9th Biennial Childhood Leukemia Symposium, Prague, Czech Republic, April 28-29, 2014
2. Tomizawa D. Role of hematopoietic stem cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia: Japanese experience. Symposium 7 Infantile leukemia -The first national study in pediatric hematology in Japan and

international collaboration- 第56回
日本小児血液・がん学会学術集会, 2014
年11月29日, 岡山

3. 出口隆生, 富澤大輔, 清河信敬, 堀部敬
三, 駒田美弘. 乳児白血病における免疫
表現型と臨床像の関係. 第56回日本小児
血液・がん学会学術集会, 2014年11月
29日, 岡山

G. 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

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
再発急性リンパ性白血病の標準治療の確立

担当責任者 神奈川県立こども医療センター 血液・再生医療科 後藤 裕明

研究要旨

小児の再発急性リンパ性白血病の予後を改善するため、標準リスク群患者に対する多剤併用化学療法による臨床試験（JPLSG ALL-R08-II 試験）を実施した。さらに同群に対しては国際共同臨床試験である IntReALL SR 2010 臨床試験が開始され、本研究ではプロトコール作成支援を行った。高リスク群患者のうち、再発 T 細胞性急性リンパ性白血病に対しては新規のレジメン開発を目的にネララビンを用いた多剤併用化学療法による第 I 相試験（JPLSG ALL-RT11）を実施した。JPLSG の臨床試験に参加しない高リスク群第一再発急性リンパ性白血病患者に対しては前方視的観察研究（JPLSG ALL-R08-I 観察研究）を行い、参加施設において症例ごとに選択された治療法による効果を観察した。

A. 研究目的

小児において急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia: ALL）は 80%以上の症例で治癒が見込まれる疾患である。しかし、10～20%の症例では再発がみられ、再発 ALL の予後は不良である。小児においては ALL がもっとも高頻度にみられる悪性疾患であるため、再発率が低いとはいえ、依然として ALL は小児のがん病死における主要な要因となっている。第一再発 ALL の予後は、再発時期（初回治療開始から再発診断までの期間）、再発部位（骨髄単独、髄外単独、骨髄・髄外混合）、免疫学的分類（B 前駆細胞型か T 細胞型か）によって異なり、これらの予後因子を組み合わせ、比較的予後良好な標準リスク群、予後不良な高リスク群に層別化される¹。第二再発以降の再発 ALL 患者、造血細胞移植後の再発 ALL 患者はいずれも予後は不良であり、高リスク群に分類される。本研究の目的は、標準リスク群再発 ALL 患者に

対する、より有効な標準的治療を開発すること、および、高リスク群再発 ALL 患者に対する新規の治療法を開発することである。

B. 研究方法

①ALL-R08-II 臨床試験；標準リスク群再発 ALL に対しては、2009 年から 2013 年まで日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG）による ALL-R08-II 臨床試験を行っており、本年度は臨床試験参加症例の予後追跡を行った。この試験はドイツを中心として行われた REZ-BFM 95/96 および 2002 臨床試験^{2,3}を一部改編して採用したもので、比較的短期間に化学療法剤を集中させたブロック型の化学療法を行い、初回寛解導入療法の効果を微小残存病変（minimal residual disease: MRD）の定量により評価するものである（図 1）。REZ-BFM 2002 では MRD が一定量以上認められた効果不良群に対しては造血細胞移植を導入し、造血細胞移

植を行わない効果良好群と同等の治療成績が得られることを報告しているが、日本においても同じ結果が得られるかを検証している。臨床試験における primary endpoint は 3 年無イベント生存率である。

②IntReALL SR 2010 国際共同臨床試験；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⁴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。ALL-R3 では初発 ALL に対する治療に類似した、比較的少量の化学療法を持続的に行う方法を採用し、寛解導入療法に用いるアントラサイクリン系薬剤としてイダルビシンとミトキサントロンを比較した結果、ミトキサントロン群の成績が良好であったと報告した。両グループによる報告では、REZ-BFM 2002 による治療成績とミトキサントロンを使用した ALL-R3 の治療成績は同等であり、IntReALL SR 2010 ではこの両者を直接比較する。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 JPLSG もこの国際共同研究に参加し、今年度から IntReALL SR 2010 臨床試験を開始した。本研究班では、臨床試験プロトコルの作成支援を行った。この臨床試験における primary endpoint はアーム A (REZ-BFM 2002) とアーム B (ALL-R3) の無イベント生存率の比較である。

③高リスク群第一再発 ALL に対する臨床研究；高リスク群再発 ALL の予後は不良であり、標準的とされる治療方法が存在しない。このため JPLSG では ALL-R08 臨床研究の中で、ALL-R08-II 臨床試験に参加しない第一再発症例（主に高リスク群症例）に対しては前方視的観察研究 (ALL-R08-I) を行い、施設ごと、症例ごとに選択された治療法の効果を検証的に

解析した。

④再発 T 細胞性 ALL に対するネララビンを用いた新規寛解導入療法の開発；再発 T 細胞性 ALL の予後は不良であり、晩期（初回治療終了後、6 か月以上経過）髓外単独再発以外は、すべて高リスク群再発 ALL と分類される。ネララビンは T 細胞性悪性腫瘍に対する治療薬であるが、基礎研究においてフルダラビン、エトポシドとの相乗作用があることが示されており、これらの薬剤を組み合わせた新たな寛解導入療法 (FLEND 療法) を考案した。JPLSG ALL-RT11 は FLEND 療法を用いた第 I/II 相試験であるが、今年度は併用時の安全な投薬量を決定するために第 I 相試験を行った。

（倫理面への配慮）

これらの臨床試験は「疫学研究の倫理指針」に則して行われた。臨床試験に参加した施設は、臨床試験参加について施設倫理委員会での承認を得、症例ごとに文書を用いた親権者および患者に対する説明と同意書の取得を行った。

C. 研究結果

- ①ALL-R08 臨床研究には 115 施設からの参加があった。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。
- ②ICH-GCP に準拠した国際共同臨床試験として IntReALL SR 2010 臨床試験プロトコルを作成した。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。
- ③JPLSG ALL-R08-I 観察研究には 82 例の症例