

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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

臨床試験の監査

業務分担者 小林幸夫（国立がん研究センター中央病院 外来医長）

研究要旨：多施設共同臨床研究の質を向上させるために11施設に対して監査を行った。倫理委員会でのやりとりを聴取し、前向き研究では同意書の存在を確認し、抽出された症例報告書(CRF)の記載事項が原資料で確認されるかどうかを確認した。倫理委員会の書類、同意書は確認され、報告書の記載も一定の質は保たれていると考えられたが、改善すべきこともあり、各施設に指摘した。あらたな倫理指針への対応準備を行った。

A. 研究目的

JALSG のプロトコールが、科学的かつ倫理的となるよう論議を深め、エビデンスが得られる臨床研究が円滑に遂行できるように計る。プロトコール研究既参加施設ではデータの質が保たれていることを保証するために、監査体制を確立し、また、新規参加施設ではその審査をする。施設訪問監査で発見されたプロトコールの不具合は改良を図るために、フィードバックを行う。

B. 研究方法

JALSG 内に監査委員会を設置し、監査手順書を作成し、監査体制を整え、監査を行う。平成16年1月から監査を開始し手順書を作成。それにしたがって引き続き、訪問施設監査を行った。

JALSG に参加するすべての施設は、JALSG 監査委員会による原資料直接閲覧による監査を受け入れることを前提とし、JALSG の臨床試験プロトコールには資料閲覧による監査が実施されることが記載することを求められていた。したがって、現在施行中のプロトコールには、「診療録が関係者に閲覧され正しくデータが記載されているかどうかを調査される可能性があります」などの説明文書が記載されており、これらの

プロトコールでの直接閲覧の可能性を含めて参加同意を得ることになっていた。

今年度から全例の説明同意書を確認することとした。CRF 確認の監査対象症例は治療プロトコール例では全症例を対象とはせず、抽出して行い、監査対象試験および症例の選定はデータマネージメントセンターが作成する対象施設の登録症例一覧をもとに監査委員会が行った。

監査受入施設では、あらかじめ施設長に了解を取り、通知された診療録、IRB、説明同意文書そのほかの資料を準備する。監査時の不明点に答えられる医師あるいは CRC が監査に立ち会うこととした。

監査実施者は、JALSG 監査委員会および事務局、施設医師から1名の監査実施責任者および1-2名の監査担当者を監査委員会で選定し監査を実施した。

報告は、施設長、データマネージメント委員会、JALSG 運営委員会へ行なうこととした。監査で確認する個別データは監査前に各施設へ連絡してデータの整合性を確認したものであり、固定されたものを用いた。

現参加施設に対しては、以上のような監査体制で質の保証を得ることが可能であるが、新規参加

希望施設に関しては、施設審査小委員会への自己申告書類審査だけで受け入れていたのを改め、比較的早期に監査体制に組み込むことを行った。

班会議の時に監査委員会からの報告を行い、共通して認められる漏れ、誤りに関して注意喚起を行った。

(倫理面への配慮)

JALSG の臨床研究プロトコルは国立がん研究センターの倫理委員会で承認され、他の施設でも当該委員会へ諮ることを要求し、最終的に施設への監査を行ない、GCP 対応の状況を確認した。

### C. 研究結果

平成 26 年度は、平成 27 年 2 月 6 日、7 日、14 日、20 日、27 日、3 月 6 日、13 日、14 日、20 日、21 日の計 9 日間に、10 施設の監査を行った。順に東京女子医科大学附属病院、済生会横浜市南部病院、大阪市立総合医療センター、九州大学附属病院、大分県立病院、神戸中央病院、川崎医科大学付属病院、愛育病院、国保大網病院、浜の町病院（福岡市）、久留米大学附属病院であった。

6 施設の監査では 3 人の監査委員が監査を行った。4 施設では監査委員は 2 名のみで行った。今回の施設のうち 4 施設が九州地区であり、中央(主に、東京、関西)の施設の委員が主体として行った。

今回は、周辺施設への監査の依頼は行わなかったが、手順上は、監査を最初に参加する委員は、次に監査される側に回り、さらにその次には、監査経験者として、中心メンバーとなって新たな施設の監査を行う立場に回るようになっていた。

施設選択は試験参加施設のうち、CS11 (AML, MDS の新規発症例でのコホート研究)、AML209 (治療に対するゲノム変化を前方指摘に検討する研究) CML212 (慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの比較試験) の登録症例の多い施設を選んだ。前向き研究では説明同意書を

すべて確認し、全体で 3-4 例の抽出を行い、記録データとの照合を行った。後方指摘研究ではそれぞれ計 30 例までの抽出を行った上で症例の記録データの確認を行った。

時間的には、電子カルテの操作法を施設の運営委員あるいは、施設の担当者に教わり、同時進行的あるいは、順番に症例の記録データとの突き合わせを行ったが、委員の慣れもあり、すべて 2 時間半以内には終了した。

#### 【倫理委員会対応状況】

昨年度までは、2009 年以前のプロトコル参加施設がほとんどであったので、各施設では、いずれも、AML201 以降倫理委員会の承諾を得ることとされていた。しかしながら今回の施設では、倫理委員会の承認書類の確認後でないと登録サイトが開かないようにしたため、書類の確認は不要であった。

一昨年までの監査で複数の施設で指摘されていたのは個人情報扱いについて匿名連結不可能化を要求されることであったが、ゲノム倫理指針の改正により、指摘施設は少なくなり、1 施設でのみ匿名連結化の操作がされていた。匿名化部分の連結も確実な方法がとられていた。問題とされやすい遺伝子情報の取り扱いが遺伝子と遺伝病との混同がなく、承認は速やかであった施設が大部分であった。

#### 【症例監査結果】

##### 1. 診療録、説明同意書の保管

同意の確認できなかった症例が 1 施設の 2 例で見つかった。説明がされた証拠はあるのであるが、臨床試験の同意とは確認されなかった。複数症例であったので系統的な逸脱と判断し、事情を聞いたところ、複数医局の融合期であり、混乱していたときの症例であったとのことであった。確かに特定の時期に集中していたので、説明の通りの

であろう。

説明文書の保管が確認されないことは重大である。同意なしに、通常の検査を装って骨髄採取、採血がされたことを否定できなくなるためこの施設は改善計画を提出してもらったところであるが、最近の説明同意書は、電子カルテにスキャンされていたため、すでに改善されていることと判断した。

検体同意日の確認できない同意書が複数施設で見つかったが、説明日が抜けたダウンロードファイルが使用されていた。

匿名化を要求されていた1施設があったが、匿名化対応表は保管されており、正しくカルテ照合ができた。

## 2. エンドポイントに関する記載

AML209, CS11 では EFS, OAS がそれぞれ主たる観察項目である。診断日、再発日、生存あるいは死亡確認日が重要であるが、各施設により、記載が不正確な部分を確認されている。

診断日に関しては不正確になる要因は少ないが、それでも、骨髄穿刺を行った日を記載するのか、結果がわかった日を記載するかで数日のずれが生じ得る。事実、今回の監査でも骨髄を鏡検した日に診断されたとして、登録された施設があった。当日に診断すれば、このような例はなかったはずであるが、グループ内でコンセンサスを得ておく必要がある。

再発日は、すべての施設で骨髄施行日となっていたが一部、他施設での再発を伝聞で聞いたと思われる、確認不可能な日付が記載されていた。

再発有無を確認する骨髄検査は、当日直ちに鏡検され、再発有無が確認されているものと考えられる。

施設が患者および病院の都合で移動することは十分あり得ることであるが、CS11 のコホート研究での症例監査の結果、複数施設で経過観察のために他施設へ移動している複数症例があり、入

力データに反映されていなかったり、カルテ記載がなかったりした。CS11 は予後を移植の有無と合わせて追跡することが目的の試験なので、結果の精度に影響を及ぼす。以上2点は、各施設に重大事象として改善を促した。

## 3. CRF の記載

治療方法、量、回数は正確に記載されており、また、各症例の検査結果の数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものはほとんどなかった。

昨年までの治療研究での治療中の今までの計92施設の結果で、

1. 数字の誤記載（白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い）。
2. いくつかの定義が明らかでない数字を記載するようになっている（診断確定日、白血球回復日）。
3. カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない（リゾチーム値の低値、高値）
4. 治療適格性が監査される項目と一致していない（pO<sub>2</sub>の適格性がCRFに反映されておらず、監査で確認できない）。
5. CRFの形式不備（移植後の再発と再発期の移植とが区別できないことおよび、自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明）。
6. 定義が明らかでない数字の記載として単位の記載のないFDP値。
7. 登録システムの改善が必要な点（一方の報告書で誤入力を取り消されていない点）。
8. 薬剤の使用量を報告するところで/m<sup>2</sup>と/Bと混合しやすいことが判明していたが、これらの治療中の数字の記載を要求しなかったこともあり、誤記は殆ど見られなくなった。

CRFにある記載のうちカルテでは確認できない数字は、多くはないが、PS記載はされていない施設が多かった。すなわち今回の監査を行った10施設中、全症例でPSの数字そのものが記載確認出来たのはむしろ少数施設であり、PS記載がされていないことが判明した。転帰確認日のずれは1施設で見つかった。

#### 【プロトコール委員会、事務局などへの対応】

カルテに PS の記載がない例が多いこと、コホートスタディでは、予後追跡が施設によって、不十分となっている実態を現行のコホート研究事務局に伝えた。自由にダウンロードできるひな形の説明同意書の一部に、不備があることがわかり、事務局に伝えた。他施設への症例移動の際の手続きを再度アナウンスした。

#### 【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は 4 施設の新規希望があり、すべて承認された。

各施設の活動度を確認し、参加動機付けとするために、施設毎に登録総例数を公表することを行った。症例数が著しく少ない施設をそのまま留まらせるか否かは、講習会の参加状況などで確認し、あまりに、活動度が低い 3 施設は、inactive 施設とした。

現行の登録症例が多い施設の監査を行う方法では、活動度が低い施設の実態が分からない。何らかの方法でそのような施設を取り上げ、実情を把握する必要がある。その意味で今回の監査は 2010 年に参加した九州地区を意図的に取り上げた。

#### D. 考察

監査を行うことにより、CRF 記載の実態を調べることができ、よりよい CRF 作成をすることに反映させることが可能であった。年間の経費、時間的負担の概略が計算可能である。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。今回は九州地区の監査施設が多かったため各地区の監査委員に依存する部分が少なかった。メンバーの入れ替わりもあるため、そのため、この地区の監査委員の人数を増強する必要がある。航空路しか利用できない施設が多か

ったが、交通の便の良い、空港に近い施設の委員を増やすことが必要である。

プライマリーエンドポイントにも関連してくる生死確認に関しては、ルールはできているので、施設内外での移動に際して、記載を徹底するように再度アナウンスする予定である。

現状ではこの監査は教育的な観点からの監査であり、懲罰的なものではない。しかし、来年度以降のあらたな臨床指針に対応することを考えると、施設長へのタイムリーな報告など、監査の方法も改善する必要がある。

#### E. 結論

臨床試験の質の保証を行うために JALSG 参加施設に対する施設監査を実施した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。来年度も引き続き各地域での監査を既存被監査施設を中心に全施設に広げる予定である。来年度の臨床研究の指針の改定に対応した適切な監査が必要と考える。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, Kobayashi Y, Ohashi K, Nakagawa Y, Yamamoto K, Miyamura K, Taniwaki M, Okada M, Kawaguchi T, Shibata A, Fujii Y, Ono C, Ohnishi K. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome - positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 101:154-164. 2015
- 2) Tatsuno M, Maeshima AM, Kim SW, Maruyama D, Taniguchi H, Miyamoto K, ukuhara S, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Intrafollicular classical Hodgkin lymphoma mimicking nodular lymphocyte predominant

- Hodgkin lymphoma: A report of two cases. *Pathol Int.* 64(12):613-7.2014
- 3) Maeshima AM, Taniguchi H, Tanioka K, Kitahara H, Miyamoto KI, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Clinicopathological characteristics of follicular lymphoma with peripheral blood involvement. *Leuk Lymphoma.* 2014 [Epub ahead of print]
  - 4) Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J.* 4:e252. 2014
  - 5) Kamiyama Y, Kobayashi Y, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Miyagi Maeshima A, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Terauchi T, Muramatsu Y, Tobinai K. Incidental detection of malignant lymphoma in subjects in a cancer surveillance programme. *Br J Haematol.* 2014 [Epub ahead of print]
  - 6) Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S, Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Tamibarotene As Maintenance Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 32:3729-3735. 2014
  - 7) Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Sci.* 105:1435-1341. 2014
  - 8) Maeshima AM, Taniguchi H, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Prognostic significance of immunophenotypes and a nodular pattern in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Pathol Int.*64:382-387. 2014
  - 9) Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.* 166:739-748. 2014
  - 10) Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T: Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol.* 92:137-146. 2014

11) Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K., Kobayashi Y, Naoe T. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+CD15+CD34+HLA-DR+immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. Ann Hematol. 93:957-963. 2014

G. 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

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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

ALL213 試験及び T-ALL211-U 試験の検体保存

業務分担者 麻生範雄（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科 教授）

**研究要旨：** 小児型治療法による思春期・若年成人（AYA）世代および成人急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績の向上および網羅的遺伝子解析による新たな予後因子の探索と層別化治療の確立を行うために、臨床研究登録例の検体保存管理を行っている。今後の網羅的遺伝子解析へ供給するために保存管理の基盤整備を行う。自験例の成人ALLの遺伝子解析ではヒストン修飾に関連する分子の遺伝子変異を高頻度に認め、予後不良の傾向を認めた。

#### A. 研究目的

本研究の目的は小児型治療法による思春期・若年成人（AYA）世代および成人の急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績の向上およびゲノム解析による新たな予後因子の探索とそれに基づく層別化治療を確立することである。網羅的遺伝子解析へ供給するために臨床研究登録例の検体保存管理を行う。

#### B. 研究方法

日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の臨床研究 ALL213 試験では、小児型治療法を 65 歳までの年代に適用し、AYA を含めた ALL 全体の治療成績の向上を目指し、同時にゲノムワイドな遺伝子解析を行い、遺伝子異常と治療効果の関係を比較検討している。さらに、小児治療研究グループ（JPSLG）と共通のプロトコールで AYA 世代の T 細胞性 ALL を治療する T-ALL211-U を既に開始している。両研究を遂行し、ALL 治療成績の更なる向上と予後に対するリスク因子の解明を目指す。

現有の設備で上記臨床試験登録例の検体保存は開始されているが、検体保存基盤をさらに整備し、連結可能匿名化した上で JALSG 検体保存センターにて検体保存を行う。ALL213 研究におい

ては検体を使用して網羅的遺伝子解析を行い、治療効果と遺伝子異常の関係を検討することが既に臨床試験の中に組み込まれている。検体採取は治療担当施設の倫理委員会による承認と網羅的なゲノム解析に対する患者同意の得られた症例に対して行う。白血病細胞検体として、初診時骨髄、又は末梢血から RNA 及び DNA を抽出し保存する。また正常細胞検体として寛解到達例では寛解時末梢血、非到達例では頬粘膜細胞より DNA 及び RNA を抽出し保存する。検体には匿名化症例番号とは別個の遺伝子検査番号を付与し、管理する。網羅的遺伝子解析は、研究事務局ならびに次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チームを中心に行われる。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（1964年、2013年フォルタレザ各世界医師会総会にて修正）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成13年3月29日作成、平成25年2月8日全面改正）に従って実施する。本研究で実施される試験計画書はJALSGプロトコール審査委員会にて審査され、実施施設は「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学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」に則り倫理委員会の審議と施設長の承認を得て実施する。

### C. 研究結果

JALSG の臨床研究への登録例は 2015 年 1 月現在、Ph(-)B-ALL213 研究 86 例、Ph(+)-B-ALL213 研究 32 例、T-ALL213-0 研究 17 例、T-ALL211-U 研究 12 例と、いずれの研究においても目標症例の約半数に達している。それぞれの臨床試験登録症例のキメラ遺伝子スクリーニングおよび微小残存細胞検査後の残余検体の集積・保存も順調に進められている。本研究では網羅的遺伝子解析のために寛解時および再発時の検体の収集も行っている。

自施設の検体を用いた成人 ALL82 例の遺伝子異常の解析において、ヒストンアセチル化酵素活性を有する CREBBP の変異を 8 例(10%)、ヒストンメチル化酵素活性を有する EED の変異を 3 例(4%) に認めた。また、TP53 変異を 6 例(7%) に認めた。3 遺伝子変異のいずれかを認める症例の全生存率は変異を認めない症例に比較して不良の傾向を認めた。

### D. 考察

ALL213 および T-ALL211-U 試験の登録例の初診時と寛解時の検体収集・保存は順調に進んでいる。再発時の検体保存については、再発の臨床情報の確認が現時点では困難なため評価不能である。JALSG 運営会議等において検体収集への協力の呼びかけを十分に行いたい。ALL213 および T-ALL211-U 試験ともに今後、全ゲノムあるいは全エクソンシーケンズなどの網羅的遺伝子解析を予定されているので解析施設へ速やかに検体を供与することが可能なように検体保存の基盤整備を充実させる。

自験例の成人 ALL の遺伝子異常解析では、

小児 ALL において予後不良と報告されている遺伝子変異を高頻度に認め、予後不良の傾向を認めた。とくにヒストン修飾に関連する分子の異常が成人 ALL において小児例よりも高頻度に認められた。

### E. 結論

JALSG 臨床研究、Ph(-)B-ALL213 研究、Ph(+)-B-ALL 研究、T-ALL213-0 研究および T-ALL211-U 研究の登録症例の検体保存を行い、今後予定されている網羅的遺伝子解析への供給体制を整備した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2014;28(8):1586-1595.

2) Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S, Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Tamibarotene as maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3729-35.

#### 2. 学会発表

1) Tokunaga K, Yamaguchi S, Shimomura T,



Suzushima H, Mitsuya H, Asou N. Alterations of TP53, CREBBP and EED genes in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 1.11.2014 大阪国際会議場、大阪

2) Adachi M, Takeshita A, Taki T, Ohtake S, Shinagawa K, Kiyoi H, Matsuda M, Takahashi M, Emi N, Kobayashi Y, Miyamura K, Fujita H, Sakura T, Iwanaga M, Usui N, Miyawaki S, Asou N, Ohnishi K, Miyazaki Y, Naoe T. Prognostic Impact of Chromosomal Variation in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL); Analysis of 775 Cases Enrolled in the Japan Adult Leukemia Study Group APL Studies. 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition. Moscone Center, San Francisco, CA, U. S. A. 6-9 Dec 2014

G. 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

2. 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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

ALL213 試験および ALL211-U 試験の遂行

業務分担者 薄井紀子（東京慈恵会医科大学 教授）

**研究要旨：** プロトコールの規定に則り適格基準を満たす患者を連続的に登録した。重篤な有害事象の発生は認められなかった。

#### A. 研究目的

成人急性リンパ性白血病(ALL)に対する治療成績の向上を目的とし、病型、年齢により層別化した多剤併用化学療法を開発し、その有用性を検討する。

#### B. 研究方法

成人 ALL 全体を対象とした ALL213 研究 [Ph(-)ALL213 試験、Ph(+)-ALL213 試験、T-ALL213-O 試験] および T-ALL211-U 研究 [思春期・若年成人 (AYA) 世代で Ph(-)-T-ALL を対象とした T-ALL211-U 試験] において、適格症例を連続的に登録し、これらのプロトコールスタディを遂行する。

(倫理面への配慮)

臨床研究倫理指針を遵守し、本学倫理委員会の承認を得て研究を遂行する。

#### C. 研究結果

2016 年 12 月末までに Ph(+)-ALL213 プロトコールに 1 人、T-ALL211-U プロトコールに 2 人の患者を登録した。これまでに重篤な有害事象の発生はない。

#### D. 考察

多施設共同試験であり、本治療研究の有用性に

ついては、全体の解析に委ねられる。しかし、これら 3 人の ALL 患者においては、プロトコールが安全に施行可能であることが示された。

#### E. 結論

未解析。

#### F. 研究発表

急性リンパ性白血病を含む造血器腫瘍に関する研究発表は以下の通りである。

##### 1. 論文発表

##### 1) 原著論文

1. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014 ; 10 : 1038.

2. Yano S, Mori S, Saito T, Yokoyama H, Machishima T, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama

K, Ogasawara Y, Takahara S, Kasama K, Katsube A, Kamiyama Y, Suzuki K, Inui Y, Usui N, Aiba K, Yamashita T. Pharmacokinetics for once-daily modified release formulation of tacrolimus hydrate in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2015 Mar;94(3):491-6.

3. Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Sci.* 2014 Nov;105(11):1435-41.

4. 宮村 耕一, 岡本 真一郎, 薄井 紀子, 日野 雅之, 赤司 浩一, 中世古 知昭, 高橋 直人, 中谷 中, 高橋 啓太, 登 勉, 直江 知樹. キャリブレーターによる国際標準値変換を可能とする Major BCR-ABLmRNA 測定キットの臨床性能評価. *臨床血液* 2014;55 : 534-540.

## 2) 総説

1. 南 次郎, 薄井 紀子. 急性リンパ性白血病の薬物療法の最新知見. IV 臓器別がんの薬物療法. *日本臨床.* 2014 ; 78 : 460-4.

2. 大場理恵, 薄井 紀子. 心毒性. V 抗悪性腫瘍薬の副作用とその対策. *日本臨床.* 2014;72 : 540-4.

3. 薄井 紀子. 6) 成人再発・治療抵抗性急性白血病への治療方針. 2. 急性白血病に対する薬物治療の実際. 特集 成人白血病に対する治療-治療を目指して. *臨床腫瘍プラクティス.* 2014 ; 10 : 37-42.

4. 薄井 紀子. 慢性骨髄性白血病. III. 治療研究 疾患からみた分子標的薬 慢性骨髄増殖

性腫瘍. 特集:血液疾患の分子標的薬. *日本臨床.* 2014 ; 72 : 1068-72.

5. 薄井 紀子. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 造血器腫瘍診療におけるガイドラインの利用と展望. *癌と化学療法* 2014;41:558-9.

6. 薄井 紀子. I. 急性白血病. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 造血器腫瘍診療におけるガイドラインの利用と展望. *癌と化学療法* 2014;41:560-6.

7. 薄井 紀子. 急性リンパ芽球性白血病に対して臨床試験実施中の抗体薬: 抗 CD22ADC と blinatumomab. *血液内科.* 2014 ; 68 : 434-40.

8. 薄井 紀子. 成人急性骨髄性白血病の治療 (急性前骨髄性白血病を除く). *臨床血液.* 2014 ; 55 : 1808-16.

9. 薄井 紀子. 造血器腫瘍における G-CSF の適正使用. *癌と化学療法.* 2014 ; 41 : 694-701.

10. 薄井 紀子. 本邦におけるチロシンキナーゼ阻害薬時代の慢性骨髄性白血病の治療方針. *臨床血液.* 2014 ; 55 : 497-507.

## 2. 学会発表

1. Ohba R, Shiota Y, Takei Y, Hirota N, Yamauchi H, Mizoroki F, Dobashi N, Aiba K, Usui N. Planned pregnancy of female patients with chronic myeloid leukemia in our institute. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Osaka. Oct.2014.

2. Shiota Y, Dobashi N, Takei Y, Ohba R, Minami J, Mizoroki F, Yokoyama H, Yano S, Usui N, Aiba K. Pulmonary mucormycosis in a patient with AML successfully treated with LAmB and surgical treatment. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Osaka. Oct.2014.

3. 薄井 紀子. 教育講演 16 成人急性骨髄性

白血病の治療(急性前骨髄球性白血病を除く) The  
76th Annual Meeting of the Japanese Society  
of Hematology. Osaka. Oct.2014.

G. 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.

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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

ALL213 試験及び T-ALL211-U 試験の遂行

業務分担者 八田善弘（日本大学血液膠原病内科 教授）

**研究要旨：** 日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の多施設共同研究で、若年成人T細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）の予後の改善を目指す。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）が作成した、従来治療よりも化学療法が強化されているプロトコールを若年成人症例にも行う。同時に微小残存病変（MRD）の評価と予後解析を行い、将来の治療の開発へ発展させる。

#### A. 研究目的

成人急性リンパ性白血病（ALL）では寛解導入率も低く、本邦での5年生存率は40%を下回っている。さらに、T細胞性ALL（T-ALL）は特異な生物学的・臨床的特徴を有するが、その稀少性のためにT-ALLの標準的治療は確立していない。本試験は、小児（0歳から17歳）および若年成人（18歳から24歳）の初発・未治療のT-ALLに対し（1）新規薬剤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・強化によって、治療成績を向上させることを目的とする。超高危険群の強化療法については、本邦で開発されたDexamethasone大量療法を含むブロック治療とドイツで組み立てられたBFM ALL 2000のブロック治療の無作為割付試験比較を行い今後の強化療法候補を決定する。

また、小児と若年成人における有害事象発生割合と治療成績を比較し、両群で差が見られた場合はその原因を検討する。

さらにPCR法により微小残存病変（minimal residual disease, MRD）を定量判定して同種造血幹細胞移植の適応の縮小を試みる。MRDについてはフローサイトメトリーとPCRの相関を検討する

ことにより、PCR-MRDが他の簡便な指標によって代替可能かも調べる。

#### B. 研究方法

上記目的に沿って作られたJPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-Uプロトコールを用いた日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）による多施設共同第II相臨床試験である。研究期間は2019年5月31日までを予定している。

（倫理面への配慮）

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（2008年10月ソウル総会、2013年10月フォルタレザ総会で修正、日本医師会：

<http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html>）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）（厚生労働省：

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>）に従って本試験を実施する。

#### C. 研究結果

現在までに若年成人症例12例が登録されている。試験の遂行上で問題になるような有害事象は

報告されていない。

#### D. 考察

現在、症例集積中であり考察すべきことはない。

#### E. 結論

現在、症例集積中であり結論は得られていない。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iriyama N, Yuan B, Yoshino Y, Hatta Y, Horikoshi A, Aizawa S, Takei M, Takeuchi J, Takagi N, Toyoda H.: Enhancement of differentiation induction and upregulation of CCAAT/enhancer-binding proteins and PU.1 in NB4 cells treated with combination of ATRA and valproic acid. *International Journal of Oncology* 44(3) :865-873, 2014.
2. Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T.: Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Annals of Hematology* 93 (6) :957-963, 2014
3. Kobayashi Y, Hatta Y, Sugitani M, Hojo A, Nakagawa M, Kusuda M, Uchino Y, Takahashi H, Kiso S, Hirabayashi Y, Yagi M, Kodaira H, Kurita D, Miura K, Iriyama N, Kobayashi S, Kura Y, Horikoshi A, Sawada U, Takeuchi J, Takei M.: Safety and efficacy of high-dose cyclophosphamide, etoposide and ranimustine regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplant for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 55 (11) :2514-2519, 2014
4. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, Kodaira H, Inoue M, Takei M.: The European Treatment and Outcome Study score is associated with clinical outcomes and treatment response following European LeukemiaNet 2013 recommendations in chronic-phase chronic myeloid leukemia. *International Journal of Hematology* 100 (4) :379-385, 2014
5. Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S, Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T.: Tamibarotene As Maintenance Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 22. pii: JCO.2013.53.3570. [Epub ahead of print]
6. Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M. : Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature. *BMC Research Notes*. 7:137-139, 2014.
7. Iriyama N, Hatta Y, Takei M.: ETV6/ARG oncoprotein confers autonomous cell growth by enhancing c-Myc expression via STAT5 activation in the acute promyelocytic cell line HT93A. *Leuk Lymphoma*. 2014 Nov 5:1-26. [Epub ahead of print]
8. 高峰裕介、井汲菜摘、小野江 元、早瀬未紗、長澤洋介、阪上雅史、杉山海太、中川 優、内野慶人、高橋宏通、平林幸生、野崎高正、三浦勝浩、猪股弘武、入山規良、白岩秀隆、小林寿美子、北村 登、八田善弘、松川吉博、武井正美 : 進行性多巣性白質脳症との鑑別に脳生検

が診断に有用であった血管内大細胞型B細胞リンパ腫の1例. *日本臨床免疫学会雑誌* 37 (2) :111-115, 2014

9. 八田善弘： 急性リンパ性白血病. *臨床プラクティス* Vol.10 NO.1 2014
10. 八田善弘： 成人ALLの予後因子. *血液内科*,68(2):14-153,2014
11. 八田善弘： 急性リンパ性白血病. *臨床血液* 55 : 2

## 2. 学会発表

1. 木曾里美、小林寿美子、平林幸生、八田善弘、武井正美： ポリコナゾール1日100mgの一次予防内服は抗真菌効果が期待できる. *第36回日本造血細胞移植学会 (沖縄)*
2. Ken Ishiyama, Shuichi Miyawaki, Kunio Kitamura, Kenshi Suzuki, Jun Ishikawa, Hiroyasu Ogawa, Kiyotoshi Imai, Tomoki Naoe, Shigeru Chiba, Yasushi Miyazaki, Yoshihiro Hatta, Mineo Kurokawa, Yasunori Ueda, Daisuke Koga, Haruo Sugiyama, Fumimaro Takaku： CLINICAL USEFULNESS OF WT1 MRNA EXPRESSION IN BONE MARROW DETECTED USING A NEW WT1 MRNA ASSAY KIT FOR MONITORING ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A COMPARISON WITH PERIPHERAL BLOOD WT1 MRNA EXPRESSIONS. 19<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association (EHA)
3. 中川 優、三浦 勝浩、高橋 宏通、内野 慶人、木曾 里美、小平 陽東美、入山 規良、小林 寿美子、八田 善弘、武井 正美： 高ヒリルヒン血症を有する化学療法高感受性腫瘍患者に対する治療経験. *第12回日本臨床腫瘍学会学術総会 (福岡)*
4. Takasaki H, Sakai R, Kshimoto K, Niitsu N, Ohamchi K, Maeda Y, Tomita N, Masaki Y, Yamazaki H, Kosugi N, Fujii, S, Kitazume K, Hatta Y, Nakamura N, Kannno M.: Clinical review of 30 cases of enteropathy-associated T-cell lymphoma. *第76回日本血液学会総会 (大阪)*
5. Uchino Y, Iriyama N, Hatta Y, Takei M.: G-CSF potentiates ATRA-induced granulocytic differentiation through the JAK-STAT pathway in HT93A. *第76回日本血液学会総会 (大阪)*
6. 小平 陽東美、小林 寿美子、中川 優、内野 慶人、阪上雅史、高橋 宏通、平林幸生、八田 善弘、武井 正美： 移植後キメリズムと再発予測としてのWT1との関連性. *第76回日本血液学会総会 (大阪)*
7. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, Kodaira H, Inoue M, Takei M.: The EUTOS score is associated with clinical outcomes and treatment response in CP-CML. *第76回日本血液学会総会 (大阪)*
8. Miura K, Kiso S, Nakagawa S, Takahashi H, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, Sakagami M, Ohtake S, Kobayashi S, Hojo A, Yagi M, Kurita D, Kobayashi Y, Kusuda M, Hirabayashi Y, Hatta Y, Masami Takei M : Clinical Significance of Arbekacin Sulfate for High-Risk Infections Among Patients with Hematological Malignancies. *ASH 56th annual meeting (San Francisco)*
9. Fujisawa S, Matsuo K, Mizuta S, Akiyama H, Ueda Y, Aoyama Y, Hatta Y, Kakihana K, Dobashi N, Sugiura I, Onishi Y, Maeda T, Imai K, Ohtake S, MD, Miyazaki Y, Ohnishi K, Naoe T : Imatinib-Based Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) Ph+ALL208 Study. *ASH 56th annual meeting (San Francisco)*

10. 高橋宏通、三浦勝浩、中川優、内野慶人、木曾里美、小平陽東美、入山規良、小林寿美子、八田善弘 : Transient paraplegia following intrathecal injection of methotrexate. 第12回日本臨床腫瘍学会学術総会 (福岡)
11. Kobayashi Y, Hatta Y, Sugitani M, Shiraiwa H, Takei M.: Two different B-cell lymphomas occurred in a patient with high serum level of IgG4. 第76回日本血液学会総会 (大阪)
12. Nakagawa M, Kobayashi S, Kodaira H, Uchino Y, Sakgamai M, Takahashi H, Hirabayashi Y, Miura K, Iriyama N, Hatta Y, Kamei K, Takei M.: Successful diagnosis of the pathogenic organism of cryptococcal meningitis by PCR in AITL. 第76回日本血液学会総会 (大阪)
13. Kurita D, Hatta Y, Kiso S, Uchino Y, A, Hojo, Miura K, Iriyama N, Kobayashi S, Sugitani M, Takeuchi K, Ohshima K, Takei M.: Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma with SOX-11 expression and IGL-CCDN2 rearrangement. 第76回日本血液学会総会 (大阪)

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

2. 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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究  
T-ALL211-U 試験の遂行

業務分担者 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：思春期・若年成人（AYA）世代急性リンパ性白血病（ALL）を小児型治療法で治療する事により ALL 全体の治療成績の向上を目指して、小児グループとの共同臨床試験 T-ALL211-U を遂行している。症例登録は順調であり、臨床試験遂行にあたって支障となる重大な問題は生じていない。MRD の評価可能な高危険群の症例数増加を目的として症例登録期間を 1 年間延長し、来年度も研究を継続する。

#### A. 研究目的

思春期・若年成人（AYA）世代急性リンパ性白血病（ALL）を小児型治療法で治療する事、あるいは成人 ALL を病型に合わせた治療法または小児型治療法で治療する事により ALL 全体の治療成績の向上を目指す。

#### B. 研究方法

5歳から24歳のPh陰性T細胞性ALLを対象として小児臨床研究グループであるJPLSGとの共同研究で臨床試験を遂行する。データはALL-T11（JPLSGが行うT細胞性ALLの臨床研究）のデータを管理する特定非営利法人OSCRデータセンターが一括して管理する。JPLSG ALL-T11における小児患者の臨床データとの比較を行う。

（倫理面への配慮）

臨床試験はすべてヘルシンキ宣言に則って行われる。臨床試験の説明は文書を用いて行い、同意は本人または代諾者から文書で取得する。

#### C. 研究結果

JPLSG からの小児例の登録も含めて臨床試験全体で平成 27 年度 2 月末現在 187 例の症例登録

があった。一定の割合で重篤な有害事象は発生しているが、事前の想定範囲内であり、臨床試験を遂行する上で重大な問題は生じていない。なお全体としての症例登録は順調であるが、高危険群において微小残存病変（MRD）の評価可能な症例数が予想よりも少なかったため、症例登録機関を 1 年間延長した。

#### C. 考察

症例登録は順調であり、臨床試験遂行上大きな問題は生じていない。AYA 世代 ALL に対する小児型治療法の有効性・安全性の評価が可能となると予想される。

#### D. 結論

臨床試験は全体として順調に進行している。来年度も引き続き研究を継続する。

#### E. 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*. 2015 Jan;101(1):52-7.
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. [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*. 2015 Feb;168(4):564-70. 4.
  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*. 2015 Feb;29(2):290-6.
  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 May;20(5):662-7.
  10. 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.
  11. 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 May;55(5):1126-31.

12. 康 勝好 急性リンパ性白血病 小児科 2014 ; 55(11) : 1717-1722
13. 康 勝好 : 小児 ALL の治療の現状 : 臨床血液 2014 ; 55(10) : 2225-2232
14. 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
15. 康 勝好, 荒川 ゆうき : 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 高橋 寛吉, 康 勝好, 加藤 元博, 岸本 宏志, 小熊 栄二, 花田 良二 : Imatinib により改善した強皮症型皮膚慢性移植片対宿主病の小児症例. 日本造血細胞移植学会雑誌 2014;3:27-31

## 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

## F. 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
2. 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）  
委託業務成果報告書

AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

ALL202-O 遺伝子解析

業務分担者 河津 正人（東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座）

**研究要旨：** ALL202-U研究において同定された新規遺伝子異常は、その有無により5年無病生存率に差が見られ予後因子としての有用性が強く示唆された。また、遺伝子発現解析によるクラスター解析においても予後予測が可能であった。遺伝子異常の検出と遺伝子発現解析の統合による精度の高い予後予測の可能性が示され、ALL202-O研究の網羅的遺伝子解析による予後予測のための基礎的知見が得られた。

A. 研究目的

ALL202-U 研究の mRNA 検体に対する網羅的遺伝子解析により AYA ALL の予後因子となり得る新規遺伝子異常が同定された。この新規遺伝子異常の予後因子としての妥当性を検証するために、成人 ALL372 例を対象として行われた臨床研究 ALL202-O 研究の初診時 mRNA 検体を用いて網羅的遺伝子解析を行う予定である。本年度は新規遺伝子異常および既知の予後因子を用いた予備的検証を目的として、ALL202-U 研究のデータを解析した。

B. 研究方法

ALL202-U 研究の mRNA 検体について次世代シーケンサーによる網羅的配列決定 (RNA-seq) を行い、得られたデータを解析した。ALL202-U 研究の網羅的遺伝子解析の研究計画については既に各施設倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

ALL202-U 研究の症例のうち、保存状態の良い mRNA の得られた男性 37 例、女性 37 例について遺伝子解析を行った。予後不良な ALL の原因

となるフィラデルフィア染色体 (Ph) を有する症例は除外した。RNA-seq のリード数情報から各遺伝子の発現量を算出し (遺伝子発現解析)、さらに RNA-seq の配列情報に基づき点変異、融合遺伝子などの遺伝子異常を検出した。遺伝子発現解析の結果から症例をクラスタリングしたところ予後不良の Ph 陽性症例と類似した遺伝子発現様式を示す Ph 類似群が同定された。Ph 類似群の 5 年無病生存率が 2 割を切る一方で、非 Ph 類似群の 5 年無病生存率は 8 割近くであった。この観察結果は既報の通りであり、一連の解析の妥当性を示すものである。

さらに非 Ph 類似群症例中に見られた新規遺伝子異常と予後の関連を検証した。新規遺伝子異常を有する群の 5 年無病生存率が 9 割程度であったのに対し、それ以外の症例では 5 年無病生存率は 5 割程度であり、新規遺伝子異常の予後因子としての有用性を示唆する結果であった。

D. 考察

遺伝子発現解析により最も予後の悪い Ph 類似群が同定された。Ph 類似群は Ph がないにも関わらず Ph 陽性症例と類似した遺伝子発現様式を示