

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

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 札幌北榆病院小児思春期科 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の保護に努める。

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ピ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上承を得て、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ピンクリスチン/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ピ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実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 例の不適格症例を除いた 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 に対するネララピンを組み込んだ多剤併用治療の第 2 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 2 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 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 2 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)、米国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 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 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 $45.2 \pm 20.6\%$ 、 $62.6 \pm 14.5\%$ 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イの解析、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 39、TCR 21、TCR 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 3 0 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+ ALLO4 ^{*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

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

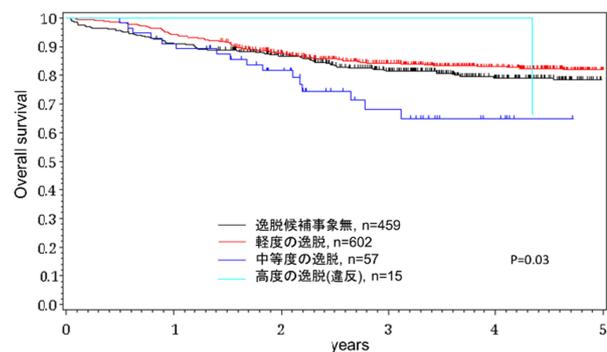
JPLSG のデータセンターとして、昨年度最も患者数の多い小児急性リンパ性白血病の治療研究として ALL-B12 を開始し、これまでのべ 36 臨床研究のデータ管理実務を担当した。このうち、リンパ系腫瘍に関する臨床試験は 15

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)、未分化大細胞型リンパ腫(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、症例検討の為に委員会資料作成、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/

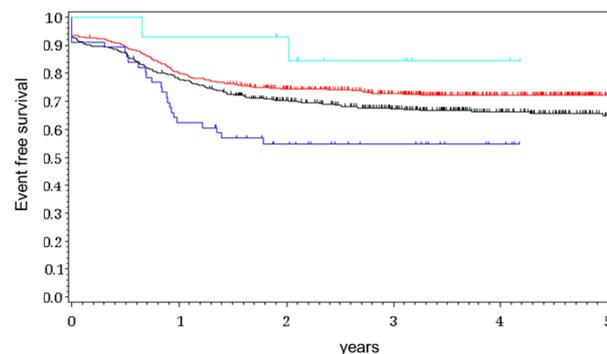
同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録票・症例報告書作成、データベース構築などの支援業務を実施した。

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にシステム整備

JPLSG 臨床研究の品質を保証する目的で、監査委員会が活動しており、当該委員会への資料提供を継続対応している。また、監査委員会へ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づらい領域であり、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.
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、米島麻美子、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：社会医療法人北榆会札幌北榆病院 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ピンを含んだ治療計画の安全性・有用性について調べることを主目的とし、晩期合併症を伴う可能性がある予防的頭蓋照射の全廃が T-ALL において可能であるかどうかの検証と、微少残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し同種造血幹細胞移植 (SCT) の適応の縮小が、それぞれ第 2、第 3 の目的である。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、新規薬剤ネララピ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)ネララピ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 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 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。次期プロトコールでは ALL の施設診断後に ALL として登録する「上位 ALL プロトコール」を作成することで登録前治療開始例は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 群ではネララピンは使用しない。

1.2. 高危険群 (HR)

次の条件 または のいずれかを満たした群を高危険群 (HR) とする。

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}

SR 群の条件を満たし CNS-3 である

HR 群は I_B に引き続き、ネララピン投与後、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) 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、ネララピン投与後、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、同じくネララピン投与後、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. プロトコル逸脱状況と評価

今期報告されたプロトコル逸脱は 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 以上が

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 (A+L: B+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、症状では肺炎 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の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、髄注療法の強化により予防的頭蓋照射全廃を PGR 群における研究課題としたこと、および、PPR 群においてはさらに Nelarabine という T-ALL に特異的に作用するプリン代謝拮抗剤を加えることと、もう一つの強い予後因子である Point 2:MRD $\geq 10^{-3}$ 群を別扱いとすることで PPR 群における頭蓋照射/SCT 全廃を研究課題とした。登録開始 2.5 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

Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). Cancer Medicine 2014; 3(3): 623-631

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

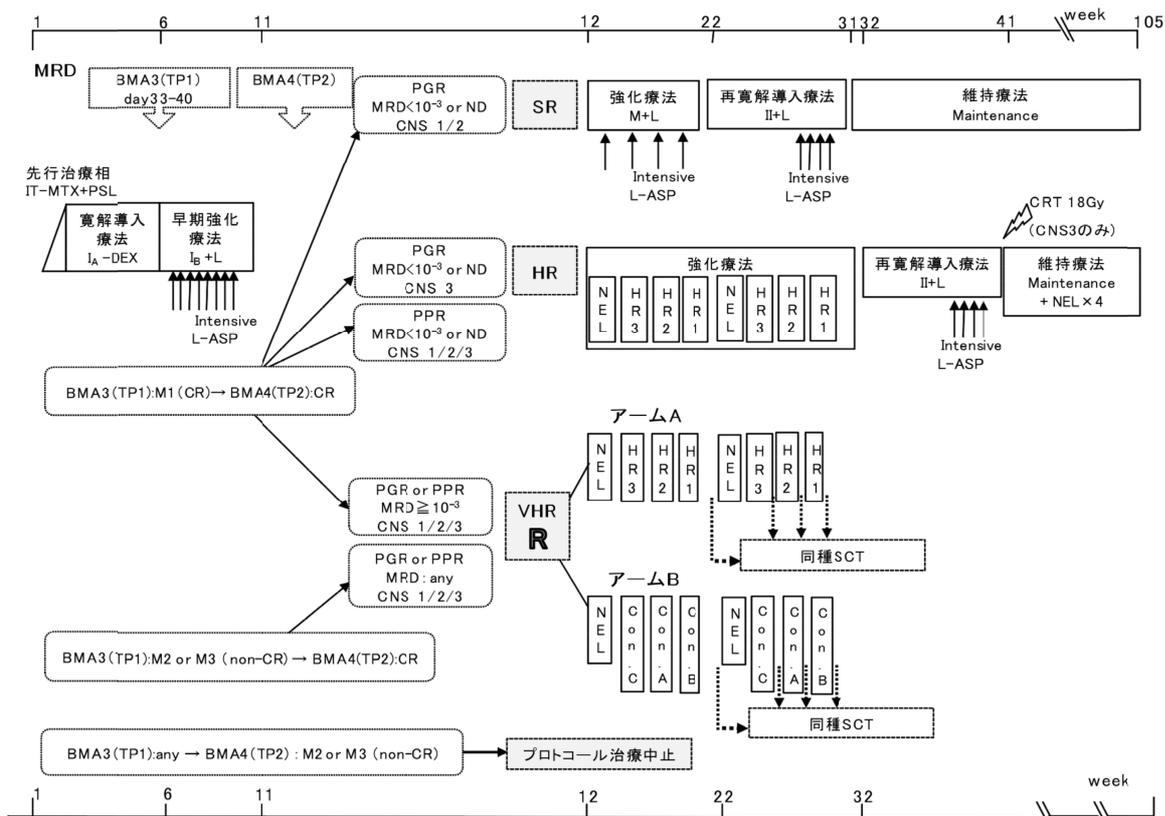
3) 渡辺新 : 小児科悪性腫瘍(白血病)の臨床と治療成績～患児に向き合う姿勢と治療の戦略～ : 日本臨床衛生検査技師会九州支部主催, 第27回博多シンポジウム, 教育講演, 2014年11月16日, 博多

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



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 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ピンクリスチン/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 型強化療法とピ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ピンクリスチン/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型強化療法とピ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, Horii 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, Miharuru M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 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

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

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ピ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

ALL-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。

IntReALL 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、比較的低用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。

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。

再発 T 細胞性 ALL に対するネララピ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）髄外単独再発以外は、すべて高リスク群再発 ALL と分類される。ネララピンは 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ピン、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

ALL-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。

ICH-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。

JPLSG 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 も 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-RT11 の第 I 相試験は 3+3 デザインを採用した（図 2）。また各レベルでの投薬量設定を表 1 に示した。2014 年度まで、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。

D．考察

日本において小児 ALL の年間発症数は 400～500 例であり、これらのうち 10～20%が再発すると予想される。すなわち小児の再発 ALL は年間 40～100 例の発症が見込まれる、希少疾患である。第一再発 ALL の予後は再発時期、再発部位、免疫学的分類によって層別化され、比較的予後良好な標準リスク群では、REZ-BFM 2002 や ALL-R3 といった現時点で標準的と考えられる治療により 70%の第二寛解生存率が期待できる。この群では、現在行われている治療を基に、より安全で長期毒性の少ない治療法を開発するために研究が進められている。一方で、第一再発 ALL の約半数と第二以降再発 ALL、造血細胞移植後再発例からなる高リスク群症例において予想される生存率は 20～30%であり、現時点で有望な標準的治療は存在しない。高リスク群に対しては、新規薬剤の導入も含めた新しい治療法の開発が必要である。このように小児の再発 ALL は、予後因子によって層別化され、それぞれ異なった方針に基づく治療法の開発が必要である。もともと希少疾患である小児の再発 ALL において、それぞれのリスクに応じた臨床試験を行うためには、必要な症例数を集積するという点で日本国内だけで完結するのは

困難である。今後、このような希少疾患に対する治療開発を行う上で国際共同研究が重要になると考えられる。IntReALL SR 2010 臨床試験は JPLSG が参加するはじめての国際共同 ICH-GCP 準拠試験であり、この臨床試験を通じて、国際共同研究の基盤整備が期待される。

E．結論

小児の再発 ALL に対し、そのリスクに応じた臨床試験、臨床研究を実施した。ALL-R08 研究は現在、追跡期間中であり、今後、成績の最終解析が行われる。ALL-RT11 は再発 T 細胞性 ALL に対する第 I/II 相臨床試験であり、現在、第 I 相試験の途中である。標準リスク群患者に対する国際共同研究である IntReALL SR 2010 臨床試験が開始された。

F．研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

JPLSG ALL-R08-I 観察研究高リスク群(S3/4)における中間解析結果
植木英亮、小川千登世、西眞範、望月慎史、後藤裕明 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014 年 岡山

G．知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

引用文献

1. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 14:e205-17, 2013
2. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TW, Peters C, Klingebiel T,

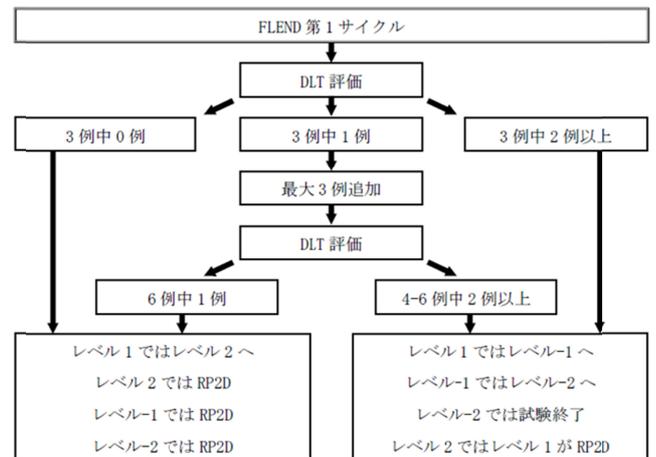
Borkhardt A, Schrappe M, Escherich G, Henze G. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer. 49:1346-55, 2013

3. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, Klingebiel T, Borkhardt A, Schrappe M, Schrauder A, Escherich G, Sramkova L, Niggli F, Hitzler J, von Stackelberg A. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol. 31:2736-42, 2013

4. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, Ancliff P, Morgan M, Masurekar A, Goulden N, Green N, Révész T, Darbyshire P, Love S, Saha V. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 376:2009-17, 2010

図 2

ALL-RT08 臨床試験における用量決定方法



※RP2D : recommended phase2 dose (推奨用量)

表 1

ALL-RT11 における投薬量

投与レベル	症例数	ネララビン	フルダラビン	エトポシド
第 I 相				
-2	3-6	650	20	50
-1	3-6	650	20	75
1	3-6	650	30	75
2	3-6	650	30	100
第 II 相				
	22-25	650	RP2D	RP2D

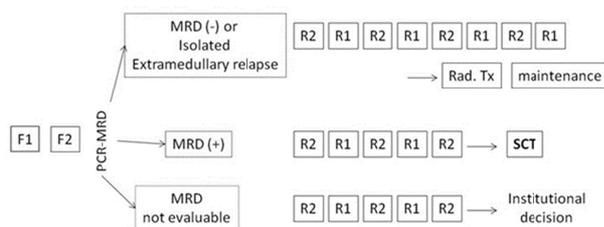
図 1

ALL-R08-II 臨床試験の概略

PROTOCOL OUTLINE:

R08-II

- Patients with non-T, intermediate risk of first relapse ALL



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
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

担当責任者 堀 壽成 愛知医科大学小児科 准教授（特任）

研究要旨

小児急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績は近年めざましい向上を遂げ、長期無イベント生存率が約 80%まで達したが、その主たる要因に微小残存病変（Minimal Residual Disease: MRD）の定量値による治療層別化が挙げられる。本研究は、わが国の本疾患における診断・治療に必要な、質の高い MRD に関する情報を供給し得る分子生物学的診断システムを確立するため、遺伝子増幅法による免疫受容体遺伝子再構成を用いた MRD 定量を世界標準レベルの精度で行い、その際検出される遺伝子再構成の検出率および RQ-PCR への適応性に関する評価を行うものである。

A．研究目的

本研究は、わが国の小児における急性リンパ性白血病における、免疫受容体遺伝子再構成を用いた遺伝子増幅法による微小残存病変(MRD)定量により、本疾患の各サブタイプの治療研究における診断・治療に必要な質の高い情報を供給し得る分子生物学的診断システムを確立することを目的とする。

B．研究方法

小児急性リンパ性白血病の初診時白血病細胞より DNA を抽出し、Ig/TCR 遺伝子の既知の遺伝子再構成について PCR を用いて増幅、得られた産物のクロナリティを heteroduplex analysis にて確認後、モノクローナルと判断された産物のシークエンス解析を行い、データベースとの比較により特異的と確認できた配列を元に症例特異的プライマーを設計する。これを用いて、治療後寛解と判断された骨髄検体の DNA を

RQ-PCR にて増幅し、MRD を定量する。また、本法については欧州 BFM グループの専門研究機関(EuroMRD)の Quality Control Round に毎年参加して、定量精度の維持とさらなる定量技術の改善を試みる。

（倫理面への配慮）

本研究で行った臨床検体を用いた実験は、関連法規を遵守し、倫理委員会ならびに実施機関長の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

C．研究結果

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 39、TCR 21、TCR 35、SiI-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^{-4} 乗以下を示し、 10^{-4} 乗 14例、 10^{-5} 乗 22例であった。

D. 考察

本年度われわれは JPLSG における ALL の治療研究に基づいて、T-ALL、乳児白血病、再発 ALL のそれぞれについて MRD 定量を行った。定量用検体が提出された症例では、全例で定められた期間内に結果を得ることが可能で、プロトコルの運用に支障ないことが確認できた。また、必要とされる 10^{-3} 乗以下の定量感度を全例でクリアし、その定量精度にも問題ないものと考えられた。しかしながら再構成の検出頻度は全体で 73.3%で、その内訳は T-ALL で 77.0%で従来のレベル、MLL では 64.7%と低い傾向がみられ、研究全体でのより詳細な検討が必要と考えられた。今後の解析症例の蓄積と EuroMRD への参加による、定量水準の維持と改善の必要性が示唆された。

E. 結論

本年度われわれは JPLSG における ALL の治療研究に基づいて MRD 定量を行い、治療研究計画の遂行に必要な水準の MRD 情報を遅滞なく供給でき得ることを確認した。しかし、特に乳児白血病における遺伝子再構成検出頻度の低値が課題と考えられ、精度管理とともにその改善が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) ALL の微小残存病変の評価と活用法
堀壽成.血液内科 68:210-219.2014

2. 学会発表

- 1) Applicability of Ig/TCR gene rearrangements for RQ-PCR based MRD quantification in adult ALL.
堀壽成、山田朋美、横田昇平、鶴澤正仁、渡辺新、菊田敦.第76回日本血液学会学術集会.
- 2) Analysis of MRD time-point in the CCLSG ALL2004 study. 堀壽成、山田朋美、横田昇平、鶴澤正仁、渡辺新、菊田敦.
第56回日本小児血液・がん学会学術集会.

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
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

担当責任者 出口隆生 三重大学医学部附属病院小児科 講師

研究要旨 小児急性リンパ性白血病（ALL）におけるフローサイトメトリー法を用いた微小残存病変（FCM-MRD）検出システムを確立するため、小児白血病治療研究において FCM-MRD の測定を行った。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。現在、順次解析中であり、今後 PCR とのデータ比較を行うことで相関を確認し、PCR 法が適用出来ない症例やポイントでの実施可能性を検討する。

A．研究目的

小児 ALL 治療における最も強力な予後因子のひとつが微小残存病変（MRD）であることは、ドイツの BFM グループやアメリカの St. Jude 小児病院、イギリスの UKALL 等、欧米の治療研究により初発例・再発例で共に有用性が示されている。しかし我が国における小児 ALL 全国共同臨床試験では、未だ ALL 症例のごく一部で臨床応用が開始されたのみであった。

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）を母体とした全国的規模での臨床研究・診断検討の普及により、平成 22 年度から JPLSG が主体となって小児白血病の包括的診断・検体保存に関する臨床研究が開始され、初期診断は体制がかなり整いつつあるものの、MRD 測定システムの確立は未だ十分ではなく、切迫した課題であった。

平成 21 年 6 月の小児再発 BCP-ALL 治療研究 ALL-R08 に引き続き、平成 23 年 3 月には乳児

ALL 臨床試験 MLL-10 が、平成 24 年 1 月には小児・若年 T-ALL 臨床試験 ALL-T11 が、平成 24 年 11 月から小児 BCP-ALL 全国共同治療研究 ALL-B12 が、平成 25 年から小児 Ph 染色体陽性 ALL 臨床試験 ALL-Ph13 が開始されてきた。これらの臨床試験では MRD を積極的に測定し、我が国のデータを蓄積させることで将来の臨床応用に備える目的がある。

MRD 測定にはフローサイトメトリー（FCM）と PCR による 2 つの方法があり、我々は FCM を用いた免疫学的手法の確立を目的としている。すでに平成 14 年度から FCM-MRD 研究の先駆者である St. Jude 小児病院の Dr. Campana らと協力し、予備的検討を行ってきた。これまで BCP および T 細胞性（T-）ALL の初発例・再発例を中心に基礎的検討を行った上で、平成 21 年度以降、前述の全国規模の小児白血病臨床試験の中で前向き研究を開始している。この分担研究は、我が国において全国規模での

FCM-MRD 測定を永続的な体制として確立するために必要な条件を明らかにすることが目的である。小児 ALL の大部分を占める BCP-ALL の臨床試験開始後は検体数が飛躍的に増加し、費用面、運用面での問題点が明らかになりつつあるが、今後、臨床成績との関連を明らかにして我が国における実施可能性を検討する。

B．研究方法

平成21年6月から平成27年1月までの間に、三重大学医学部小児科・JPLSG/日本小児白血病研究会（JACLS）マーカー解析センターにて再発診断を行った ALL-R08 登録例 80 例と、平成23年1月から平成25年3月までに MLL-10 に登録された 68 例、ALL-T11 に登録された 49 例、ALL-B12 に登録された 171 例において、発症時（BMA1）day 8 末梢血（PB）day15 骨髄（BMA2）、寛解導入療法後（BMA3）、早期強化療法後（BMA4）の各ポイントについて FCM-MRD の測定を行った。

1. 検体送付施設はプロトコールに指定された検体依頼書を三重大学に事前に送付した上で、ヘパリン加骨髄（BM）もしくは PB を宅配便で送付した。

2. 送付された BM・PB は洗浄の後、細胞濃度を調整した上で全血法を用いた手法で JPLSG 診断パネルに基づいて白血病の病型診断を受けた。また同時に MRD 診断パネルに従って FCM-MRD 用検体を調製した。

3. 各々のプロトコールで規定された採取ポイントの BM・PB を用いて MRD を測定した。フォローアップ検体は単核球分離を行った後、細胞濃度を調整し、検体を調整した。

4. MRD 測定はセントジュード小児病院から報告された 4 カラー FCM-MRD 測定法を基にカスタマイズしたパネルを用い、最大 3 種類のサンプルで測定した。ALL-T11・B12 において

は 6 カラーによる改変法を用いて最大 2 種類のサンプルを用いて測定した。

6. 調整されたサンプルは BD Bioscience 社の FACS Calibur もしくは FACS Canto II FCM にてデータ収集を行い、MRD を解析した。

7. 解析された MRD の結果はデータベースに保存され、後の予後解析のために用いる予定である。ALL-R08 においてはすでに解析が終了した PCR-MRD との間で相関を検討された。

（倫理面への配慮）

すべての検体は各々の臨床試験によって番号化され、連結可能匿名化された状態で解析センターに送付された。臨床情報はデータセンターにて管理されている。

C．研究結果

（1）PCR-MRD と結果を比較検討した ALL-R08 症例は 42 例であった。FCM-MRD は 0.00%～63.02%、PCR-MRD が 0.00%～88.00%（ 8.8×10^{-1} ）であった。BMA3 における移植適応判定に用いるカットオフ 0.1%（ 1.0×10^{-3} ）未満の症例数は、FCM-MRD で 19 例、PCR-MRD で 19 例であった。カットオフ値を挟んで判定が異なったうちの 1 例は FCM が 0.08%、PCR が 0.10%（ 1.0×10^{-3} ）であり、値は非常に近かった。もう一例は FCM-MRD が 19.3%であるにも関わらず、PCR-MRD は陰性を示した。BMA3 での診断一致率は約 89.5%、42 例全体での相関係数は 0.8203 であった。なお、PCR で陰性であった症例のうち 2 例で FCM 陽性を示す症例があり、今後予後解析により、それらの臨床的意義が検討される。

（2）FCM-MRD の測定上問題となった症例は、正常細胞と発現が近く、immunophenotypic shift を来した症例が 1 例、およびもともと正常と発現のほとんど変わらなかった 9 例

(MLL-10 4 例、 T-ALL 2 例、 BCP-ALL 3 例) を除いた 358 例で MRD の評価可能であった。なお、検体作成不可能であった症例がのべ 10 検体以上存在し、それらは凍結や高温などの要因によって検体到着時、すでにダメージのあった症例のみであった。

(3) 臨床経過との関係 : ALL-R08 で MRD の Serial な解析結果を症例毎に検討した。臨床上最も重要と考えられる BMA3 の測定を行った 59 例中、BMA 3 で MRD が陰性となった症例は 17 例あり、その中で BMA5 の測定を行った 12 例全てが MRD 陰性を維持していた。BMA3 で移植適応とならない 0.1%未満の MRD を検出した 13 例では、BMA5 を測定した 11 例中 10 例が BMA5 で MRD が陰性化した。しかしながら BMA3 で 0.1% から 1%の MRD を検出した 12 例では、BMA5 を測定した 11 例中 4 例のみが MRD 陰性化したのみであった。また BMA3 で 1%以上の MRD を検出した 17 例では、BMA5 を測定した 11 例中 MRD が陰性化したのは 2 例のみであった。

(4) BCP-ALL, T-ALL においては現在解析が進行中であり、平成 27 年度中には解析を終了した上で、PCR-MRD との比較検討が行われる予定である。

D . 考察

ALL-R08 臨床試験において平成 25 年 3 月までに BMA3 までの解析が終了している 55 例では、引き続き再発診断時の表現型が、正常 B リンパ球前駆細胞に近い白血病も含まれていたものの、治療早期 (BMA2 ~ BMA3) では免疫学的表現型が正常に近くても比較的容易に検出され、パイロット研究と同様の結果であった。MRD 量が多めの 1 例で判定が難しかったが、PCR 法の結果と比較することで、実際にはほとんど全てが MRD 細胞であると確認できた。

臨床経過との関係では、化学療法群となる低

MRD 症例は継続的に MRD が陰性化していることが確認できた。さらには BMA3 で MRD が陽性でも、その後 MRD が陰性化する症例を認めた。これらの症例が造血細胞移植でレスキューされる症例 (およそ 20 ~ 30%) と一致するかどうかは非常に興味深く、最終的な予後との相関の解析が待たれる。

ALL-R08 では PCR-MRD との相関を検討してきているが、一貫して良好であると考えられた。若干 FCM-MRD が低い値を示す傾向があり、また 2 例において、PCR では陰性、FCM では陽性となる値を示した症例が存在したが、結果が全く乖離していることから、TCR/IgH 再構成バンドがポリクローナルであり、PCR プライマーとして不適切なクローンを選択してしまった可能性が高いと考えられた。MLL-10 臨床試験では、MLL 遺伝子再構成を有する乳児白血病特有の表現型に合わせて、7.1 (NG2) や CD133 などの検査項目を加えて検討を行ったが、平成 27 年 1 月までに検討を行った 42 例のうち 4 例で正常 BCP と同様の抗原発現パターンのため、MRD の評価が困難であった。核型の分析ではこれら 4 例はすべて t (9 ; 11) 転座を有した CD34 陰性 ALL であり、この疾病亜群における MRD 測定の改良が必要と考えられた。

T-ALL では、TdT 陰性化による測定不能を避けるため、6-color 化および CD99 による検討を追加して解析を開始した。この 2 種の抗原解析でほとんどの症例は MRD フォローが可能であったが、2 例においてターゲットの設定が困難でありフォロー不可能と判断した。この 2 例はともに 型 T 細胞受容体が陽性である特殊なタイプで、乳児における t (9 ; 11) 転座同様、この疾病群における測定系の改良が必要と考えられた。

BCP-ALL では、4 カラーで検討していた CD38 と CD58 などの抗原を複数組み合わせることで、

検討項目数を減らす試みを行ったが、正常と表現型が似た症例の 3 例で継続的フォローが困難であった。

現在、T-ALL/BCP-ALL では、PCR-MRD との相関や他の検査施設との相関など QC 的な検討を行った上、予後との検討を行っていく予定である。

FCM-MRD の測定機器は年々改良が重ねられ、マルチカラー化が進んできたが、ここ数年は St. Jude 小児病院では ALL は 7 カラー、AML は 8 カラーでの検討が主体となっている。また I-BFM では EuroFlow コンソーシアムによって定められた 8 カラーパネルによって診断と MRD 評価を一体化させている。現在、三重大学小児科では BCP-ALL では 7 カラー、T-ALL では 8 カラーの St. Jude 小児病院と同一のパネルを使用した解析の準備を終え、平成 27 年度中には移行予定である。

2014 年中に三重大学では診断検体も含め、年間 1,400 検体余りの FCM 解析を行っているが、今後、我が国の FCM-MRD 評価体系をどのように進めていくかは、医療を取り巻くインフラや診療報酬体系の改革も必要である。多次元フローサイトメトリーによる小児白血病診断や、FCM-MRD を保険収載された一般的な検査とまでするにはいまだいくつかの課題があるが、本研究によって確実に進捗を得られたと考える。

E . 結論

1. FCM を用いた MRD は、再発 ALL 臨床試験 ALL-R08 で、治療選択への評価ポイントである BMA3 では臨床試験に用いられている PCR-MRD と非常に高い相関を示した。

2. 従って再発 ALL における FCM-MRD 測定は PCR-MRD と同様に有用であることが我が国の再発例においても示唆された。

3. R08 臨床試験では、BMA3 で高い MRD を示しても、その後陰性化する症例を認め、それら

が移植によって救済された例であることを臨床的予後と検討する必要がある。

4. T-ALL・BCP-ALL における 6 color 解析の有用性が示され、全国規模で実施中である。

5. 平成 25 年度に ALL の FCM-MRD を 7/8 カラーパネル化への準備を終え、27 年度から変更予定である。4/6 カラーで追跡が困難であった症例での改善が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Yano M, Imamura T, Asai D, Moriya-Saito A, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Kawasaki H, Horie H, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Matsumoto K, Kiyokawa N, Oda M, Sato A; Japan Association of Childhood Leukemia Study. An overall characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia with 2 overexpression. Genes Chromosomes Cancer. 2014, 53(10): 815-823.

2. Kobayashi R, Takimoto T, Nakazawa A, Fujita N, Akazai A, Yamato K, Yazaki M, Deguchi T, Hashii Y, Kato K, Hatakeyama N, Horibe K, Horie H, Oda M; Lymphoma Committee, Japanese Association of Childhood Leukemia Study.

Inferior outcomes of stage III T lymphoblastic lymphoma relative to stage IV lymphoma and T-acute lymphoblastic leukemia: long-term comparison of outcomes in the JACLS NHL T-98 and ALL T-97 protocols. Int J Hematol. 2014, 99(6): 743-749.

3. Asai D, Imamura T, Yamashita Y, Suenobu

S, Moriya-Saito A, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Endo M, Hatakeyama N, Kawasaki H, Horii H, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Watanabe A, Kikuta A, Oda M, Sato A; 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 Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG).

Cancer Med. 2014, 3(3): 623-631.

2. 学会発表

1. Relationship between Immunophenotype and Clinical Manifestations in Infant.

Takao Deguchi, Daisuke Tomizawa, Nobutaka Kiyokawa, Keizo Horibe, Yoshihiro Komada
第56回日本小児血液・がん学会学術集会(岡山), 2014年11月29日

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
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

担当責任者 東京医科歯科大学 発生発達病態学分野 高木正稔

研究要旨

白血病微小残存病変 MRD は治療法を選択するうえで非常に重要な情報となる、現在までフローサイトメトリーや PCR を用いた方法が行われてきたが、現在の解析方法は検出感度、手技の煩雑さから、満足すべき検査方法とはなっていない。本研究では次世代シーケンサーを用いた MRD 測定方法を確立する。

A．研究目的

白血病微小残存病変 MRD は治療法を選択するうえで非常に重要な情報となる、現在までフローサイトメトリーや PCR を用いた方法が行われてきたが、現在の解析方法は検出感度、手技の煩雑さから、満足すべき検査方法とはなっていない。表 1 にこれまで行われている MRD 解析方法の比較をまとめる。

表 1

方法	感度	利点	弱点
Flow cytometry	10^{-4} ~ 10^{-5}	簡単、早い	発現している抗原によりできないことがある、スタンダードがない
RQ-PCR Ig/TCR	10^{-4} ~ 10^{-5}	豊富な経験があるQCのスタンダードがある	手間がかかる
RQ-PCR Fusion mRNA	10^{-4} ~ 10^{-5}	簡単	mRNA の判断なので、本当に MRD を反映しているのか？

PCR and NGS	10^{-5} ~ 10^{-6} ??	比較的簡単	コストパフォーマンスが悪い？
-------------	-----------------------------------	-------	----------------

本研究では次世代シーケンサーを用いた MRD 測定方法を確立し、その有用性を臨床検体を用いて解析する。

B．研究方法

- 1、骨髄サンプルより、ゲノム DNA を調整し、IGH および TCR の遺伝子領域を次世代シーケンス様にアダプター配列を付加した共通および領域特異的プライマーを用いて増幅し、次世代シーケンサーを用いて解析する。
- 2、白血病細胞を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。
- 3、臨床検体を用い、初発時、寛解導入療法中、寛解導入療法終了後の検体を解析する。

（倫理面への配慮）

ヒト検体を扱う研究であり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、研究計画「課題番号：194 次世代シーケンサーを用いた微小残存病変

(MRD)解析技術の確立」として学内倫理委員会承認を得た。

C . 研究結果

臨床研究計画を策定し、研究計画「課題番号：194 次世代シーケンサーを用いた微小残存病変(MRD)解析技術の確立」として学内倫理委員会承認を得た。

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。

表 2

leukemic cell (number)	WT cell (number)
1x10e7	0
1x10e6	9x10e6
1x10e5	9.9x10e6
1x10e4	1x10e7
1000	1x10e7
100	1x10e7
10	1x10e7
1	1x10e7
0	1x10e7

研究計画に同意の得られた 3 症例での初診時、および、寛解導入療法中、寛解導入療法終了後の骨髄単核球からゲノム 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。

D . 考察

次世代シーケンサーを用いた MRD 解析は比較的簡単に行えると考えられるまた、しかし解析にかかる費用が高額なことが問題点と考え

られる。今後の研究で、コストに見合う有用性、利便性であるか検討していく。

E . 結論

次世代シーケンサーを用いた MRD 解析開始した。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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
小児悪性リンパ腫の標準治療の確立

担当責任者 札幌北榆病院小児思春期科 小林良二

研究要旨 小児リンパ腫の本邦における標準治療を確立するために小児白血病研究会、さらに発展して小児白血病リンパ腫研究グループとして治療研究を行いリンパ芽球性リンパ腫においては欧米の報告と異なり病期 III が予後不良であることが明確となった。一方、成熟 B 細胞性リンパ腫においては海外の標準的な治療にて治療成績の向上を望めることが明らかとなった。両者の結果より、今後の我が国の現状に即した治療研究開発を推進する予定である。

A．研究目的

小児のリンパ腫は小児がん全体の 10%前後と必ずしも多くなく、非ホジキンリンパ腫(NHL)が多くを占め、海外の小児の疫学データとは大きく異なっている。また成人においては、様々な病型があるのに対して小児 NHL ではリンパ芽球性リンパ腫・びまん性 B 細胞性大細胞リンパ腫・バーキットリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫の 4 型で 90%をしめており大きく異なる。このため、本邦の小児悪性リンパ腫の標準的治療の確立が強く求められている。従来の研究で欧米小児との類似点・相違点が明らかとなりつつあり新たな治療研究で予後因子を明らかにすることによりさらなる治療成績の向上、予後良好の症例においては医療費軽減が見込まれる。本研究は小児悪性リンパ腫に対して晩期合併症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

従来行われた小児白血病研究会(JACLS)および日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)におけるリンパ腫治療研究(NHL-T98、ALB03、B-NHL03)において治療成績の解析に加え予後因子や治療の安全性を確保するための解析を加えた。

（倫理面への配慮）

本治療研究は研究代表者施設での IRB 審査を受けた後、参加各施設の IRB 審査を行い、さらに患者家族(可能であれば患者本人)の文書での同意の下に行われた。

C．研究結果

B-NHL03 においては 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。

一方、JACLS NHL-T98 研究では、T リンパ芽球性リンパ腫の病期 III の成績が病期 IV や急性リンパ性白血病に劣ることが示された。すなわち、5 年無イベント生存率が前者は 44.4%であるのに対して後者はそれぞれ 70.0%、70.7%で

あった。このことから本邦の T リンパ芽球性リンパ腫の性質が欧米のものとは異なる可能性も考えられた。

ALB03 研究においてもやはり JACLS NHL-T98 研究と同様に病期 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%)、前述の可能性が示唆された。

D . 考察

小児リンパ腫は本邦における成人あるいは海外の小児と全く同じ病気とは言い切れない部分がある。同様の治療を行っても T リンパ芽球性リンパ腫の病期 III の群は治療成績が改善していない。今後、分子生物学的にもこれらの違いを明確にしていくことが必要である。

E . 結論

治療研究により成熟 B 細胞性リンパ腫においては治療成績の向上を認めた。一方で T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫においては十分とはいえない治療成績である。この海外と本邦との違いを明確にしていくことが治療成績の向上、ひいては国民の福祉の改善につながるものと考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

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. Improved Treatment Results of Children with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study. *Pediatric Blood & Cancer* 61: 1215-1221, 2014

Kobayashi R, Takimoto T, Nakazawa A, Fujita N, Akazai A, Yamato K, Yazaki M, Deguchi T, Hashii Y, Kato K, Hatakeyama N, Horibe K, Hori H, Oda M. Inferior outcomes of stage III T lymphoblastic lymphoma relative to stage IV lymphoma and T-

acute lymphoblastic leukemia: Long-term comparison of outcomes in the JACLS NHL T-98 and ALL T-97 protocols. *Int J Hematol* 99: 743-749, 2014

Tsurusawa M, Gosho 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* in press

2. 学会発表

Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Fukano R, Mori T, Kikuta A, Koh K, Imamura T, Saito A, Watanabe t, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsurusawa M. Outcome of 136 Children with Advanced Lymphoblastic lymphoma Receiving an BFM-Type Therapy with Intensified Maintenance: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study. 56th Annual meeting of American Society of Hematology

Fukano R, Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Mori T, Mitusi T, MORI T, SaitoMA, Watanabe T, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kiyokjawa N, Kobayashi R, Horibe K, Tsurusawa M. The Clinical Features and Prognosis of Early T-Cell Precursor Subtype of Lymphoblastic Lymphoma in the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study. 56th Annual meeting of American Society of Hematology

Osumi T, Sekimizu M, Mori T, Fukano R, Koga Y,

Ueyama J, Tanaka F, Ohki K, Mitsui T, Mori T,
Sunami S, Kada A, Saito MA, Horibe K, Koh K,
Komada Y, Kosaka Y, Ohshima K, Nakazawa A,
Tsurusawa m, Kobayashi R, Adachi S.
Differentiating Burkitt Lymphoma from Burkitt
like Lymphoma in Pediatrics: Report from the
Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study
Group B NHL03 Study. 56th Annual meeting of
American Society of Hematology

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
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

担当責任者 中澤 温子 国立成育医療研究センター病理診断部 部長

研究要旨

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。

A．研究目的

免疫組織化学染色、遺伝子解析を含めた中央病理診断により、臨床研究登録症例の診断の確認、eligibilityの評価を行う。

B．研究方法

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）に検体を送付する。送付検体は、HE 染色標本 1 枚、ホルマリン固定パラフィン切片未染標本 20 枚、新鮮凍結組織、捺印標本である。中央病理診断施設で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、各施設に送付する。余剰検体は国立成育医療研究センターにて保存する。

（倫理面への配慮）

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

C．研究結果

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。

D．考察

小児リンパ腫では、迅速な治療開始が望まれるため、自施設での確定診断がつく前に中央病理診断施設に検体を送付される場合がある。疑い症例も含めて、中央病理診断を行うことにより、臨床研究への登録促進にも有益と考えられた。

E．結論

免疫組織化学染色、遺伝子解析を含めた中央病理診断により、臨床研究登録症例の診断の確認、eligibilityの評価を行った。

F．研究発表

なし

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
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

担当責任者 嶋田博之 慶應義塾大学医学部 小児科 専任講師

研究要旨 本研究の目的は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）およびフィラデルフィア染色体様急性リンパ性白血病（Ph-like ALL）の標準的な治療法を開発することである。Ph+ ALL に関しては、2013年10月から JPLSG ALL-Ph13 研究を開始した。ALL-Ph13 研究では、小児（1歳以上19歳以下）の初発未治療の Ph+ALL に対してイマチニブ併用化学療法を行い、難治例に対してはダサチニブに変更した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（allo-SCT）を行わないで、Ph+ALL に対する移植適応の条件を検証する。Ph-like ALL に関しては、国内の臨床研究グループの過去の臨床試験に参加した小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）の患者を対象に、ABL、PDGFRB、JAK2 などのチロシンキナーゼをコードする遺伝子再構成陽性例を同定し、後方視的に疫学調査を行い予後について検討した。

A．研究目的

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）およびフィラデルフィア染色体様急性リンパ性白血病（Ph-like ALL）に対する標準的な治療法を開発する

B．研究方法

1)Ph+ALL（ALL-Ph13 研究）

2013年10月から JPLSG ALL-Ph13 研究（UMIN000011946）を開始した。小児（1歳以上19歳以下）の初発未治療の Ph+ALL に対して、day15 からイマチニブ併用の寛解導入療法（IA）を行い、day33 に効果判定を行う。寛解が確認された症例は、イマチニブ併用の早

期強化療法（IB）に移行し、IB 終了後（TP2）における Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性の場合には、イマチニブ群としてイマチニブ併用の HR ブロック以降の化学療法を行う。寛解導入不能例、TP2 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例、TP2～TP4 における寛解消失/再発例は、ダサチニブ群へ移行する。イマチニブ群もダサチニブ群も HR ブロック終了後（TP5）Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性であれば移植なし群として化学療法を継続する。イマチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例または寛解消失/再発例はダサチニブ移植あり群へ移行するが、全症例でダサチニブを併用した hyper CVAD を行った後、allo-SCT を施行する。ダ

サチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例は移植あり群として allo-SCT を施行するが、ダサチニブへ変更後の寛解消失/再発例、及びダサチニブ併用強化療法(HR1)終了後までに完全寛解に至らない治療抵抗例は試験治療中止とする。イマチニブ、またはダサチニブの内服は移植なし群では維持療法終了時まで継続し、移植あり群ではダサチニブを前処置開始前々日まで内服、移植後は、移植後 30 日(day30)程度から内服再開し、移植後 365 日(day365)まで継続する。

本試験は、未成年者を対象としている。担当医は、適用法の下で法的な資格のある代諾者から、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する指針に従い、インフォームドコンセントを取得することを要する。また、未成年患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかにさらに未成年者である患者の意思を確認すること(インフォームドアセント)を必要とする。

2)Ph-like ALL (予後調査)

国内の臨床研究グループ(JACLS、TCCSG、CCLSG、KYCCSG)に登録され、検体利用に関して既に同意を得られている小児 BCP-ALL 患者を対象に、ABL1、PDGFRB、JAK2 などのキナーゼ関連遺伝子の再構成陽性例を同定し、調査票を用いて後方視的に予後を含めた臨床像の解析を行った。

C . 研究結果

1)Ph+ALL (ALL-Ph13 研究)

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。23 症例の診断時年齢は、中央値で 8.8 歳、男女比は、男:女 = 13:10、初発時骨髄での芽球比

率は、平均で 89.9%であった。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。いずれも効果安全性審査委員会に報告し、試験継続可能との委員会判断が認められている。通常報告は、19 事象であり、内容は、GPT 増加 1 事象、フィブリノゲン減少 8 事象、可逆性後白質脳症症候群 1 事象、血清アミラーゼ増加 1 事象、血中ビリルビン増加 1 事象、腎結石 1 事象、髄膜炎 1 事象、低ナトリウム血症 1 事象、敗血症 1 事象であった。Ph+ALL の再発は、集計時点では 1 例もない。

2)Ph-like ALL (予後調査)

解析が可能であった 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。

D . 考察

1)Ph+ALL (ALL-Ph13 研究)

これまで国内では、小児 Ph+ALL に対し全症例に allo-SCT が実施されてきたのだが、ALL-Ph13 研究を遂行することによって、allo-SCT が実施しなくても、治癒する症例が少なからず存在することが証明されるだろう。allo-SCT を回避するための、イマチニブおよびダサチニブの使用法、併用する化学療法の強度、allo-SCT の適応に関する重要なエビデ

ンスが ALL-Ph13 研究から得られることが期待される。

2) Ph-like ALL (予後調査)

ABL1、PDGFRB、JAK2 などのキナーゼ関連遺伝子の再構成陽性 ALL の予後は比較的不良であることが分かった。これらの ALL には、イマチニブ、ダサチニブ、ルキソリチニブといった TKI の効果が期待されるため、初発例を対象とした前方視的な臨床試験を行い、TKI 併用化学療法が予後の改善につながるのかを検証することが必要である。まずは、ABL1/PDGFRB 再構成陽性 ALL に対するダサチニブの保険適応拡大も目指し、再発 ABL1/PDGFRB 再構成陽性 ALL を対象としたダサチニブ併用化学療法の臨床試験を進めていく。

E . 結論

ALL-Ph13 研究は観察期間がまだ短く、まとまった結果が得られていないが、症例集積状況は順調であり、TKI 使用および移植適応の適正化につながる重要な結果が得られることが期待される。また、TKI が併用される化学療法の強度についても、有害事象の種類、有害事象が起こった治療の組み合わせを検証することにより、改善されることが期待される。

Ph-like ALL については、ABL1、PDGFRB、JAK2 などのキナーゼ関連遺伝子の再構成陽性 ALL の解析では、比較的予後不良の結果が得られた。今後は、Ph+ALL に対する治療と同様に、TKI を併用した化学療法の開発を行っていく。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Atsushi Manabe, Hirohide Kawasaki,

Hiroyuki Shimada, Itaru Kato, Yuichi Kodama, Atsushi Sato, Kimikazu Matsumoto, Keisuke Kato, Hiromasa Yabe, Kazuko Kudo, Motohiro Kato, Tomohiro Saito, Akiko M. Saito, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe. 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. Article first published online: 31 JAN 2015.

2. 学会発表

1. Yuichi Kodama, Atsushi Manabe, Hirohide Kawasaki, Itaru Kato, Keisuke Kato, Atsushi Sato, Kimikazu Matsumoto, Atsushi Kikuta, Takashi Kaneko, Megumi Oda, Akiko Saito, Souichi Adachi, Keizo Horibe, Shuki Mizutani, Hiroyuki Shimada. Salvage therapy for children with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Oct.2014. Osaka.

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

小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療の確立

担当責任者 矢部 普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・准教授）

研究要旨

同種造血細胞移植は化学療法で治癒困難なハイリスク白血病に対して根治を期待しうる治療として広く行われているが、前処置毒性や graft-versus-host disease (GVHD) を始めとする様々な合併症による死亡のリスクも比較的高い。加えてドナー探しに要する時間は、最適な移植タイミングを逃してしまう可能性もある。本研究ではこれらの課題への具体的な対策を立案し、小児リンパ系腫瘍に対する標準的な造血細胞移植療法を確立する。

A．研究目的

小児のハイリスク白血病の治療において、造血細胞移植は不可欠の治療法であるが、様々な合併症に悩まされることも少なくない。また、特に非血縁ドナーではコーディネートに 4 ヶ月以上を要することが多く、最適な移植のタイミングを逸する心配もある。

本研究では毒性の少ない移植前処置や、合併症対策を確立し、また生着不全の頻度が高いが移植時期の選択が容易な非血縁臍帯血移植の成績安定を目指すことで、標準的な造血細胞移植療法を確立する。

B．研究方法

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Group (JPLSG)登録された症例においてはプロトコルによる移植適応を遵守し、移植療法の詳細は基本的に JPLSG-SCT 委員会による「小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」に準じて行う。移植時期を最適化するために、早期にドナー候補を検索し、適切な臍帯血があれば、ピックアップしておく。

JPLSG 非登録例においては過去の文献や JPLSG-SCT 委員会による「小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」を参考に、最適と考えられる移植法を選択し、移植結果をヒストリカルコントロールと比較検討する。移植後早期合併症に共通する血管内皮障害や凝固障害に対しては、リコンビナントトロンボモジュリンを用いた前方視的観察研究を行う。

（倫理面への配慮）

JPLSG のプロトコル対象における造血細胞移植は、東海大学臨床研究審査委員会の承認を得ており、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて、文書による同意を得た。

C．研究結果

本研究は着手されたばかりのため、独自の臨床研究は開始されていないが、移植後早期合併症対策として、リコンビナントトロンボモジュリンを用いた前方視的観察研究の計画書が完成し、プロトコルレビューを経て、小児血液・がん学会倫理委員会に提出する段階となっ

ている。また、今までに JPLSG-SCT 委員会として「小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」を作成し、造血細胞移植の臨床研究を進めるための基盤整備を進めている。また、臨床研究を遂行するための検査体制の整備として、まず対象症例数の少ない骨髓系腫瘍を対象に、移植後ウイルス感染症のモニタリングとしての real-time PCR や生着判定に必要な short-tandem repeat (STR)法について検討した。

非血縁臍帯血移植については、東海大学小児科での急性リンパ性白血病(ALL)に対する移植例を見ると、寛解導入療法後早期再発例、Ph陽性ALLの再発例、二次性ALLの成人例、移植後再発のALL例などにおいても長期寛解が得られていた。

D . 考察

造血細胞移植は治療に伴うリスクが問題とされてきたが、近年の移植治療の進歩や支持療法の発達により、移植後早期死亡の減少が得られている。しかしながら、重症の血管内皮障害や凝固障害を呈した例では、治療が困難になることも稀ではない。わが国で開発されたリコンビナントトロンボモジュリンは、移植後早期合併症として肝中心静脈閉塞症に対する有効例の報告など、血管内皮障害や凝固障害に対する有用な薬剤となり得る。今後、前方視的観察研究によって、小児造血細胞移植での有用性を検討し、造血細胞移植の標準治療を確立する。

非血縁臍帯血移植は、当初生着不全や感染症の頻度が高いことが問題となり、また GVHDの合併が少ないとされる分、抗白血病効果も弱い可能性が指摘されていた。しかし、今回の東海大学の症例を見ると、再発非寛解例や移植後再発例など、骨髓移植でも治癒困難な例での長期寛解が確認されており、ハイリスクリンパ性

腫瘍に対する治療法として十分期待できるものと考えられた。

E . 結論

同種造血細胞移植は合併症対策を進めることでさらに安全性を高めることができ、非血縁臍帯血移植は十分な治療効果を保ちつつ、速やかな移植を可能にする。

F . 研究発表

1. 論文発表

原著論文；英文

1. Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, Kakuda H, Yabe H, Kurosawa H, Kudo K, Manabe A; Japanese Pediatric Myelodysplastic Syndrome Study Group. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol.* 2014 Dec 11. [Epub ahead of print]
2. Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, Yabe H, Mason RW, Montañó AM, Orii KE, Orii KO, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2014 Nov 8. pii: S1096-7192(14)00347-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.002. [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. Goto H, Kaneko T, Shioda Y, Kajiwara M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, Yabe H, Suzuki R, Kato K. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Sep 27. doi: 10.1002/pbc.25245. [Epub ahead of print]
 5. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014 Sep 5. pii: haematol.2014.109355. [Epub ahead of print]
 6. Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Yabe H, Arisaka O. Necessary stem cell transplantation using myeloablative therapy for myelodysplastic syndrome with progression of genotypic abnormalities and TP53 dysfunction in a young adult. *Pediatr Transplant*. 2014 Nov;18(7):E255-7. doi: 10.1111/ptr.12334. Epub 2014 Aug 7.
 7. Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:184-196.
 8. Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K. Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct;61(10):1860-6. doi: 10.1002/pbc.25121. Epub 2014 Jun 29.
 9. Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol*. 2014 Aug;100(2):171-9. doi:10.1007/s12185-014-1616-9. Epub 2014 Jun 25.
 10. Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2014 Aug;99(8):1312-6. doi: 10.3324/haematol.2013.091165. Epub 2014 May 9.
 11. Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H,

- Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Aug;20(8):1145-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13.
12. Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, Yabe H. Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jul;49(7):921-6.
2. Yabe H, Tabuchi K, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Sakamaki H, Kaea K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Murata M, Suzuki R, Kanda Y. Evaluation of cell dose to achieve engraftment in unrelated cord blood transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.
3. Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Itosu M, Muroi K, Koh K, Kato S, Yabe H. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Japanese Fanconi anemia patients with myeloid malignancies. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.

総説

1. 矢部 普正 Fanconi 貧血 小児科
2014 ; 55(11): 1559-1564.

ガイドライン

1. 矢部 普正 小児造血細胞移植患者への予防接種 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 日本小児感染症学会 2014.

2. 学会発表

1. Yabe H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Kasai K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Kato K, Murata M, Suzuki R, Atsuta Y. Comparison of two doses of antithymocyte globulin in pediatric patients with aplastic anemia who received allogeneic bone marrow transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.
4. Yabe M, Hira A, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Miyashita M, Ohtsubo K, Matsuo K, Takata M. Infant Japanese Fanconi anemia patients with the ALDH2-AA Genotype. 26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. September, 2014, Bethesda, USA.
5. Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Yabe M. Persistent parvovirus B19 infection resulting in donor cell leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Fanconi anemia. 26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. September 2014, Bethesda, USA.
6. Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizawa H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Identification of novel UBE2T mutations in Japanese

Fanconi anemia patients. 37th Annual
meeting of the molecular biology society of
Japan 2014年 11月 横浜

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

担当責任者 前田 美穂 日本医科大学医学部 小児科 教授

研究要旨

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。現在はまだ回収率に問題があるが、今後良好な QOL を保った小児リンパ性造血器腫瘍の標準治療を目指し、適正な調査研究を行っていくことが必要である。

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おう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う必要がある。

研究協力者

石田也寸志（愛媛県立中央病院小児医療センター）

岩井艶子（四国こどもとおとなの医療センター血液腫瘍科）

大園秀一（久留米大学医学部小児科）

川口浩史（広島大学医学部小児科）

清谷知賀子（成育医療研究センター血液腫瘍科）

早川 晶（神戸大学医学部小児科）

前田尚子（名古屋医療センター小児科）

森 尚子（新座志木総合病院緩和ケア科）

山口悦子（大阪市立大学医療安全管理部）

力石 健（東北大学医学部小児科）

A．研究目的

近年小児リンパ性造血器腫瘍の予後は非常に改善したが、より良い QOL を維持した小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療

を確立するために、小児造血器腫瘍患者の QOL 評価のための調査研究を行うことおよび小児リンパ性造血器腫瘍の長期フォローアップ体制の確立のための研究を行うことを目的とする。

B．研究方法

JPLSG 内の長期フォローアップ委員会では、東京大学医学部看護学科家族看護 上別府圭子教授の研究室内に設置された JPLSG QOL 研究センターと協力し、JPLSG BCP-ALL、T-ALL、Ph+ALL のプロトコールにおける QOL 研究を行っている。これらの臨床研究プロトコールの評価として治療成果の向上がよりよい QOL を伴うか否かを調査するものである。とくに BCP-ALL と Ph+ ALL においては QOL 調査を臨床研究のセカンダリーエンドポイントとしてプロトコール研究の評価の一つとしている。また T-ALL プロトコールでは付随研究として行われ、QOL

調査は1回のみになっている。

もうひとつの目的である小児がん経験者の長期フォローアップ体制の整備としては、治療終了後の小児造血器腫瘍経験者の長期フォローアップの重要性という観点から、小児がん患者、家族が長期フォローアップの際にその過程を記録できる長期フォローアップ手帳の開発を進めており、今年は5年前に作成した第一版を改良した第二版を作成し、JPLSG 施設へ配布した。またその使用感についてのアンケート調査を開始した。

これらの研究の広報活動に、JPLSG ホームページを活用すべく、ホームページの改良を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守しておこなっている。QOL 調査研究の際には、受け持ち医師より、本調査研究の重要性をご家族または本人に説明し、同意をいただいている。また、本調査研究は、QOL 研究センターのある東京大学医学部の倫理委員会の審査を受け、承認を得た上で行われている。さらに各施設の事情に合わせてプロトコル研究に対しての倫理審査を受け、承認を得た上で行っている。調査研究の同意を得てもその後の撤回や、その際の治療への影響のないことなども合わせて説明を行っている。

C . 研究結果

JPLSG BCP-ALL、Ph+ ALL プロトコルでは数回のタイムポイントを置き、プロトコルがそのポイントまで進んだ際に QOL 調査を行っている。BCP-ALL プロトコルである B12 プロトコルでは 2015 年 2 月 4 日現在 time point (TP) 1 で 65%、TP2 で 52%、TP3 で 39% の回収率と回収率に問題がある。Ph+ALL のプロ

トコルである ALL-Ph13 は、TP1 で 61%、TP2 で 25% の回収率である。一方 T-ALL のプロトコルである T11 は対象者 22 名中 20 名で回収が完了しその回収率は 91% である。

二つ目の小児がん経験者の長期フォローアップ体制の整備にかかわる課題として、長期フォローアップ手帳の改訂を行った。今回は A6 判で、厚さも前回の手帳の 1/3 程度である現在 4000 部印刷し、その一部では使用感調査を開始している。結果は、しばらく使用した後でないと判明しないため今年は結論は出ない。

広報活動として JPLSG ホームページの一般向けページに長期フォローアップに関する情報が会員以外にも広報できるように、治療サマリーや長期フォローアップガイドライン、日小児内分泌学会 CCS 委員会作成の内分泌フォローアップガイド、COG の長期フォローアップガイドラインの和訳などを許可を得てホームページに掲載した。

D . 考察

白血病をはじめとする造血器腫瘍の治療プロトコルにおいて QOL 調査を行うことの意義は非常に高いと考えられる。昨今小児造血器腫瘍の治療成績はかなり向上し、治療成績だけでは、その治療プロトコルの適正さは判断できないと考えられている。今回、実際に QOL 調査を開始したが、治療が計画どおり進まない場合や、QOL の重要性が家族や患児に理解されない場合、調査への協力が今ひとつうまくいかない。今後どのようにしたら、調査回収率が上昇するかなどを考察していく必要がある。

長期フォローアップ手帳に関しては、小児内科医は JPLSG を通じてこの手帳の存在及び存在意義を理解していると思われるが、小児がん診療に携わる小児内科医以外たとえば小児外科医などの医師は、まだ知らないことも多いよ

うであるため、今後小児内科医以外にも普及活動を行っていく必要がある。

E . 結論

造血器腫瘍の治療プロトコールにおいて QOL 調査を開始した。回収率をどのようにしてあげるかが今後の問題である。それには、患者家族や、患児、担当医師他の医療者に対し、QOL 研究の意義や重要性をきちんと示す必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoko Kato, Miho Maeda, Yuki Aoki, Eizaburo Ishii, Yasushi Ishida, Chikako Kiyotani, Shoko Goto, Sachi Sakaguchi Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate , Akira Kikuchi, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara. Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. *Pediat Int.* 56:354-9, 2014
- 2) Motohiro Kato, Katsuyoshi Koh, Atsushi Manabe, Tomohiro Saito, Daisuke Hasegawa, Keiichi Isoyama, Akitoshi Kinoshita, Miho Maeda, Yuri Okimoto, Michiko Kajiwara, Takashi Kaneko, Kanji Sugita, Akira Kikuchi, Masahiro Tsuchida, and Akira Ohara. No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results of Randomized Trial TCCSG study L99-15 *Br J Haematol* 164(3):376-83, 2014

- 3) Yasushi Ishida, Miho Maeda, Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko Kato, Shoko Goto, Sachi Sakaguchi, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara. Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 164:101-112, 2014

2. 学会発表

- 1) Shoko Goto, Miho Maeda, Yuki Aoki, Eizaburo Ishii, Yasushi Ishida, Yoko Kato, Chikako Kiyotani, Sachi Sakaguchi, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Naoya Nakadate, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara, Keiko Asami. Marriage and fertility in the survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. A retrospective study of two cohorts: TCCSG and Niigata Cancer Center Hospital. 8th SIOP Asia Korea April 17-19, 2014
- 2) Kiyohiko Kaizu, Ryoich Uchimura, Yusuke Terada, Takeshi Asano, Miho Maeda, Yasuhiko Ito, Tomoko Ohmura, Shiro Kobayashi, Takashi Yanagisawa, Toshihide Kaizu, Susumu Okada. A case of recurrent medulloblastoma with TMZ salvage therapy. 8th SIOP Asia Korea April 17-19, 2014
- 3) Miho Maeda, Hiroki Hori, Naoko Maeda, Akira Hayakawa, Chikako Kiyotani, Yasushi Ishida, Member of Long-term

follow-up committee, JPLSG Japan.
Establishment of Japanese guideline of
long-term follow-up care for survivors of
childhood cancer. 10th ASPR, Vancouver
May 2-6, 2014

- 4) Y.Ishida, D.Qiu, M. Maeda, J Fujimoto,
H.Kigasawa, R.Kobayashi, M Sato, J
Okamura, S.Yoshinaga, T.Rikiishi,
H.Shichino, C.Kiyotani, K.Kudo,
K.Asami, H.Hori,

H.Kawaguchi, H.Inada, B.ådachi,
A.Manabe, T.Kuroda. Secondary cancers
after cancer diagnosis in childhood: A
hospital-based retrospective cohort study
in Japan. 46th Congress of the
International Society of Paediatric
Oncology. Toronto Oct 22-25, 2014

- 5) Soejima, I.Sato, J.Takita, K.Koh,
M.Maeda,

K.Ida, K.Kamibeppu. The influences of
school reentry support on relationships
that adolescents with cancer share with
peers and teachers. 46th Congress of the
International Society of Paediatric
Oncology. Toronto Oct
22-25, 2014

- 6) 川村眞智子、前田美穂、足立壮一。入院中
の高校生学習支援に関する現状調査。第
56 回日本小 6) 川村眞智子、前田美穂、足
立壮一。入院中の高校生学習支援に関す
る現状調査。第 56 回日本小児血液・がん
学会。2014 年 11 月 28 日～30 日、岡山

- 7) 板橋寿和、前田美穂、内村僚一、牛腸義宏、
山西未穂、小林史子、海津聖彦、早川潤、
植田高弘、右田真、浅野健、伊藤保彦。当
院で経験した二次がん 11 例。第 56 回日
本小児血液・がん学会。2014 年 11 月 28

日～30 日、岡山

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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
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

担当責任者 上別府圭子 東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

目的：本研究の目的は、1) 2012 年より実施されている B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（ALL-B12）、T 細胞性急性リンパ性白血病（ALL-T11）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（ALL-Ph13）の治療プロトコルにおける QOL 調査票の回収状況を検討すること、2) 今後の調査に対応できる QOL 研究センターの組織体制を構築することである。

方法：現在実施されている QOL 調査に関しては、各調査時点の回収率を算出した。また QOL 研究センターの構築に関しては、QOL 調査の経験を有する人員を確保することとした。結果：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。

結論：QOL 調査における更なる回収率の向上のため、患者・家族・医療機関へのアプローチを検討する必要がある。また QOL 研究センターでは、QOL 調査に関わる人員の確保を行ったが、今後は継続的な運営資金を得る方策が必要である。

研究協力者

佐藤伊織 東京大学大学院医学系研究科健康
科学・看護学専攻家族看護学分野
助教

られている。しかし、小児急性リンパ性白血病等の治療成績が良好な疾患においては、各治療プロトコルを評価・比較する上で、現状用いられているアウトカムでは不十分と考えられる [3-5]。

A . 研究目的

近年、診断技術・集学的治療・支持療法の進歩により、小児白血病の生存率は大幅に向上し、特に小児期の急性リンパ性白血病の 5 年無イベント生存割合は 80%に達する [1, 2]。これまで患者に提供された医療を評価する上で、完全寛解割合、全生存割合、無イベント生存割合といった再現性・信頼性が高いアウトカムが用い

臨床において、生存率等の客観的な臨床上のアウトカムだけでなく、患者立脚型のアウトカムを導入すべきことは、医療者・研究者において受け入れられている。このような患者立脚型のアウトカムとして、疾患やその治療によって影響される側面を評価する、健康関連 Quality of Life (QOL) が注目される [6-8]。しかし、小児がん領域では、患者が子どもであり自己評価

が困難であること、治療プロトコルが複雑で治療期間が長いこと、症例数が少ないこと等が、QOL 評価の導入を困難にしてきた。

また、患者の QOL 評価を診療従事者が行うことでバイアスが生じる可能性があるため、欧州がん研究治療機関や日本臨床腫瘍グループ等の国内外の成人がん治療研究グループでは、治療グループから独立した QOL 事務局が組織され、治療グループに対して研究デザインの助言、QOL 評価の実施・解析を行なっている。

担当責任者（上別府圭子）は、2012 年に小児がん領域において QOL 調査を独立して行う QOL 研究センターを東京大学内に設置している。QOL 研究センターでは、小児がん領域の QOL 評価における課題をクリアするため、子どもの QOL 尺度を開発してきた。また、日本小児白血病・リンパ腫研究グループにおいて、B 前駆細胞性急性リンパ性白血病、T 細胞性急性リンパ性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の臨床試験において、患児の QOL を縦断的に追跡する調査を実施している。今後、再発急性リンパ性白血病、小児成熟 B 細胞性腫瘍、小児リンパ芽球型リンパ腫、乳児白血病、小児慢性骨髄性白血病等の複数の臨床試験で、QOL 調査が導入されるため、QOL 研究センターの更なる拡充・整備が必要とされている。

このように小児がん領域において多くの臨床試験で QOL がアウトカムとして導入され、独立した組織である QOL 研究センターが主体となり QOL 調査を行うことが必要である。今後、様々な QOL 調査を受け入れる組織体制の確立が喫緊の課題である。そこで本研究では、以下の 2 点を目的とする。

1. 2012 年より実施されている B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (ALL-B12)、T 細胞性急性リンパ性白血病 (ALL-T11)、フィラデ

ルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (ALL-Ph13) の治療プロトコルにおける QOL 調査票の回収状況を検討する。

2. QOL 研究センターにおいて、今後実施される QOL 調査に対応可能な組織を構築する

B . 研究方法

1. ALL-B12、T11、Ph13 の QOL 調査

ALL-B12 の QOL 調査は、ランダム化比較臨床試験における前向きコホート研究であり、寛解導入療法終了後（診断後 11 週前後, T1）、強化療法中（診断後 21 週前後, T2）、退院時（診断後 1 年前後, T3）、維持療法終了時（診断後 2 年前後, T4）、治療終了後 1 年（診断後 3 年前後, T5）の 5 時点で、患児の QOL 評価を行う。臨床試験登録後に QOL 研究センターより、T1-5 の質問紙を患者が入院している医療機関に送付し、担当医より質問紙を配布する。

ALL-T11 の QOL 調査は、横断的研究であり、寛解導入療法終了時（診断後 5 週前後）に患児の QOL を評価する。臨床試験登録後に QOL 研究センターより、T1-5 の質問紙を患者が入院している医療機関に送付し、担当医より質問紙を配布する。

ALL-Ph13 の QOL 調査は、ALL-B12 と同様にランダム化比較臨床試験における前向きコホート研究であり、寛解導入療法終了後（診断後 6 週前後, T1）、強化療法中（診断後 17 週前後, T2）、退院時（診断後 1 年前後, T3）、維持療法終了時（診断後 2 年前後, T4）、治療終了後 1 年（診断後 3 年前後, T5）の 5 時点で、患児の QOL 評価を行う。臨床試験登録後に QOL 研究センターより、T1-5 の質問紙を患者が入院している医療機関に送付し、担当医より質問紙を配布する。

2. QOL 研究センターの拡充・整備

2014年4月時点で、ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13のQOL調査に関する実務を2名の担当者が行っている。しかし、再発ALL、小児成熟B細胞性腫瘍、小児リンパ芽球型リンパ腫、乳児白血病の治療プロトコル、および小児慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害剤中止試験といった多くのQOL調査が今後実施される予定である。

このように多くの臨床試験でQOL調査が導入される予定であり、調査にかかるQOL研究センターの負担が増大することは明らかである。このため、現在の人員では新たなQOL調査を受け入れることが困難となっており、QOL研究センターで調査に関わる人員として1名を補充し、計3名がQOL調査の実務を担当できるようにする。

(倫理面への配慮)

1. ALL-B12、T11、Ph13のQOL調査

文部科学省・厚生労働省告示第1号「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年8月16日全部改正)、厚生労働省告示第415号「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を遵守し、患者の人権保護を徹底し、十分な倫理的配慮を行う。

QOL調査への参加は自由意志であり、調査参加の有無により治療上の不利益を受けることがないことを保証する。患者は未成年であるため、研究説明は文書および口頭で患者・保護者に説明し、調査参加への同意を得た。また独立した組織であるQOL研究センターが調査を行うことにより、調査票の回収の有無および回答内容が診療従事者に知ることがないことを保証した。

C. 研究結果

1. ALL-B12、T11、Ph13のQOL調査

ALL-B12は、2015年2月現在766名に質問紙セットを配布している。質問紙の回収率は、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(表1)。

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、2015年2月現在26名に質問紙セットを配布している。質問紙の回収率は、寛解導入療法終了後(T1)が61%、強化療法中(T2)が25%である。

表1. 各臨床試験の回収率(2015/02/01現在)

	対象者	回収数	回収率(%)
ALL-B12			
T1	636	411	64.6
T2	545	285	52.3
T3	308	121	39.3
ALL-T11	22	20	90.9
ALL-Ph13			
T1	23	14	60.9
T2	20	5	25.0

2. QOL研究センターの拡充・整備

今後の調査に伴うQOL研究センターにおける負担の増大に対応するため、小児臓器移植児のQOL調査の経験を有する者を新たに1名確保した。このため、2014年4月より、ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13のQOL調査の実務を計3名で担当している。

D. 考察

1. ALL-B12、T11、Ph13のQOL調査

ALL-T11のQOL調査における質問紙の回収率は91%と高い。しかし、ALL-B12、ALL-Ph13のQOL調査における質問紙の回収率は、T1で

60%台と最も高く、その後 T2、T3 にかけて回収率が低下している。Johnston et al. は、Children's Oncology Group のプロトコル AAML 1031 における QOL 調査の経験から、QOL 調査票が回収されない原因を報告している[9]。QOL 調査票が回収されない理由として、患者の重篤な状態、患者・家族の能動的・受動的な不同意、発達の遅滞（2 歳未満相当）、調査票の配布事情、施設・患者・家族における調査への知識欠如が挙げられている。調査参加への決定を患者・家族の自由意志としているため、患者の重篤な状態や患者・家族の能動的・受動的な不同意により、調査票がある程度返却されないことは許容される。しかし、調査票の配布事情や施設・患者・家族における調査への知識欠如により調査票が未回収となっている場合、調査票の回収率を向上する何らかの対策が必要となる。

調査票の配布事情に関しては、ウェブ上で QOL 調査票の配布の有無を各調査時期でチェックするシステムを考案し、適切な時期に調査票が患者・家族に配布されるようになっていく必要がある。また、調査票の配布時期を分かりやすく示した担当医向けへの説明文書を新たに作成している。今後実施する小児慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害剤中止試験では、各施設で特定の医師が QOL 調査を担当し、QOL 研究センターとタイムリーに連絡を取り合うことで、QOL 調査票の適切な配布を保証するシステムを構築する予定である。一方で、患者・家族に関しては、QOL 調査の必要性や重要性を啓発する目的で、患者・家族の知識に応じたリーフレットを作成し、質問紙と共に配布する予定である。

2. QOL 研究センターの拡充・整備

2014 年 4 月より、QOL 調査の経験を有する

1 名が新たに確保され、ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13 の QOL 調査の実務に関わる担当者は計 3 名となった。今年度は、QOL 研究センターにおいて、様々な臨床試験の調査を受け入れる人員の確保を行ったが、今後とも QOL 研究センターを安定的に運営するためには、運営資金の確保が必要である。

E . 結論

2012 年より行われている ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13 の QOL 調査を引き続き実施してきたが、回収率の向上が課題として残った。回収率の向上に関しては、先行研究や本研究の結果を基に対策を講じていく。

QOL 研究センターでは、QOL 調査の実務を担当する人員を新たに確保したが、QOL 研究センターを安定的に運営するためには、運営資金の確保が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

Kamibeppu K, Murayama S, Ozono S, Sakamoto N, Iwai T, Asami K, Maeda N, Inada H, Kakee N, Okamura J, Horibe K, Ishida Y. Predictors of posttraumatic stress symptoms among adolescent and young adult survivors of childhood cancer: importance of monitoring survivors' experiences of family functioning. *Journal of Family Nursing*. 2014; in press.

Kamibeppu K, Sato I, Hoshi Y. The experience of Japanese adolescents and young adults after losing siblings to childhood cancer; three types of narrative. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2014; Epub ahead of print.

Ozono S, Ishida Y, Honda M, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kamibeppu K, Kakee N, Horibe K. General health status and late effects among adolescent

- and young adult survivors of childhood cancer in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2014; 44(10): 932-40.
- Taguchi R, Sakamoto N, Sato I, Kamibeppu K. A study of posttraumatic stress symptoms among young adults in Japan: correlates and effects on mental health and quality of life. *Journal of Health and Human Ecology*. 2014; 80(6): 245-259.
- Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Quality of Life Research*. 2014; 23(4): 1059-68.
- Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Impact of late effects on health-related quality of life in survivors from pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nursing: An International Journal for Cancer Care*. 2014; 37(6): E1-E14.
- Kaneko M, Sato I, Soejima T, Kamibeppu K. Health-related quality of life in young adults in education, employment, or training: development of the Japanese version of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales Young Adult Version. *Quality of Life Research*. 2014; 23(7): 2121-31.
2. 学会発表
- 副島堯史, 佐藤伊織, 上別府圭子. QOL 研究センターからの報告. 平成 26 年度第 1 回 JPLSG 全体会議・合同班会議. 名古屋. 2014 年 6 月 20-22 日.
- 佐藤伊織, 副島堯史, 上別府圭子. QOL 研究ミニレクチャー. 平成 26 年度第 1 回 JPLSG 全体会議・合同班会議. 名古屋. 2014 年 6 月 20-22 日.
- 上別府圭子. 小児がん経験者の PTSS - 心理的問題. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡. 2014 年 7 月 17-19 日.
- Kamibeppu K, Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Sibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y. Impact of posttraumatic growth on self-esteem among survivors of childhood brain tumors. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Toronto, Canada. October 22-25, 2014.
- Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Maeda M, Ida K, Kamibeppu K. The influences of school reentry support on relationships that adolescents with cancer share with peers and teachers. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Toronto, Canada. October 22-25, 2014.
- 副島堯史, 佐藤伊織, 上別府圭子. QOL 研究センターからの報告. 平成 26 年度第 2 回 JPLSG 全体会議・合同班会議. 名古屋. 2014 年 11 月 7-9 日.
- 佐藤伊織, 樋口明子, 柳澤隆昭, 武笠晃丈, 井田孔明, 澤村豊, 杉山一彦, 齋藤延人, 隅部俊宏, 寺崎瑞彦, 西川亮, 石田也寸志, 上別府圭子. 脳腫瘍をも

つ子どもに対する病気についての説明の程度. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 千葉. 2014 年 11 月 30 日-12 月 2 日.

田中將太, 佐藤伊織, 武笠晃丈, 成田善孝, 上別府圭子, 齋藤延人. 脳腫瘍患者を対象とした MDASI-BT 日本語版の信頼性・妥当性の評価研究. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 千葉. 2014 年 11 月 30 日-12 月 2 日.

佐藤伊織, 上別府圭子. 複数の評価者(親子)・複数の尺度(年代毎)による QOL の評価と解析. 第 2 回 QOL/PRO 研究会学術集会. 東京. 2015 年 2 月 28 日.

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

引用文献

- 1 Pui, C. H., Robison, L. L., & Look, A. T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 371(9617), 1030-1043.
- 2 Tsuchida, M., Ohara, A., Manabe, A., Kumagai, M., Shimada, H., Kikuchi, A., et al. (2010). Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*, 24(2), 383-396.
- 3 Eiser, C. (2004). Use of quality of life measures in clinical trials. *Ambulatory Pediatrics*, 4(4), 395-399.
- 4 Clarke, S. A., & Eiser, C. (2004). The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*, 2(1), 66.
- 5 McDougall, J., & Tsonis, M. (2009). Quality of life in survivors of childhood cancer: a systematic review of the literature (2001-2008). *Supportive Care in Cancer*, 17(10), 1231-1246.
- 6 Matza, L. S., Swensen, A. R., Flood, E. M., Secnik, K., & Leidy, N. K. (2004). Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value in health*, 7(1), 79-92.
- 7 Palermo, T. M., Long, A. C., Lewandowski, A. S., Drotar, D., Quittner, A. L., & Walker, L. S. (2008). Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(9), 983-996.
- 8 Varni, J. W., Burwinkle, T. M., & Lane, M. M. (2005). Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: an appraisal and precept for future research and application. *Health Qual life outcomes*, 3(1), 34.
- 9 Johnston DL, Nagarajan R, Caparas M, Schulte F, Cullen P, Aplenc R, Sung L. Reasons for non-completion of health-related quality of life evaluation in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *PLOS ONE*. 2013; 8(9): e74549

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名 学校法人聖路加国際大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Long-term Outcome of Six Months Maintenance Chemotherapy for ALL in Children: an Extended Follow up Study of TCCSG L92-13.	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	56th ASH Annual Meeting & Exposition	2014/12	国外
Genetic Abnormalities and Prognosis in Pediatric B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated On Tokyo Children's Cancer Study Group Protocol.	Ohki K, Park M, Hara Y, Shiba N, Kiyokawa N, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Hayashi Y	56th ASH Annual Meeting & Exposition	2014/12	国外
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).	Ogawa C, Manabe A, Goto H, Koh K, Tomizawa D, Fukushima K, Watanabe K, Horibe K, Kikuta A, Ohara A, Hamada M	56th ASH Annual Meeting & Exposition	2014/12	国外
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、ポスター(ポスター受賞)	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	第6回日本臨床試験学会 学術集会総会	2015/2	国内
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	第6回日本臨床試験学会 学術集会総会	2015/2	国内
小児 ALL の治療の現状	康 勝好	第76回日本血液学会 学術集会	2014/10	国内

Role of hematopoietic stem cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia: Japanese experience. 口演	<u>富澤大輔</u>	第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会	2014/11	国内
乳児白血病における免疫表現型と臨床像の関係	出口隆生, <u>富澤大輔</u> , 清河信敬, 堀部敬三, 駒田美弘	第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会	2014/11	国内
JPLSG ALL-R08-I 観察研究高リスク群 (S3/4) における中間解析結果 (ポスター)	植木英亮, 小川千登世, 西真範, 望月慎史, <u>後藤裕明</u>	第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会	2014/11	国内
Applicability of Ig/TCR gene rearrangements for RQ-PCR based MRD quantification in adult ALL. ポスター	<u>堀壽成</u> , 山田朋美, 横田昇平, 鶴澤正仁, <u>渡辺新</u> , 菊田敦	第 76 回日本血液学会学術集会	2014/11	国内
Analysis of MRD time-point in the CCLSG ALL2004 study. 口頭	<u>堀壽成</u> , 山田朋美, 横田昇平, 鶴澤正仁, <u>渡辺新</u> , 菊田敦	第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会	2014/11	国内
Relationship between Immunophenotype and Clinical Manifestations in Infant. 口演	<u>Deguchi T, Tomizawa D, Kiyokawa N, Horibe K, Komada Y.</u>	第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山)	2014/11	国内
Differentiating Burkitt Lymphoma from Burkitt-like Lymphoma in Pediatrics: Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study	Osumi T, Sekimizu M, Mori T, Fukano R, Koga Y, Ueyama J, Tanaka F, Ohki K, Mitsui T, Mori T, Sunami S, Kada A, Saito MA, Horibe K, <u>Koh K</u> , Komada Y, Kosaka Y, Ohshima K, Nakazawa A, Tsurusawa m, <u>Kobayashi R, Adachi S</u>	56th ASH annual meeting and exposition	2014/12	国外
The Clinical Features and Prognosis of Early T-Cell Precursor Subtype of Lymphoblastic Lymphoma in the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study	Fukano R, Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Mori T, Mitusi T, Mori T, <u>Saito MA</u> , Watanabe T, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kiyokjawa N, <u>Kobayashi R</u> , Horibe K, Tsurusawa M	56th ASH annual meeting and exposition	2014/12	国外
Outcome of 136 Children with Advanced Lymphoblastic Lymphoma Receiving an BFM-Type Therapy with Intensified Maintenance: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study	Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Fukano R, Mori T, Kikuta A, <u>Koh K</u> , Imamura T, Saito MA, Watanabe T, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, <u>Kobayashi R</u> , Horibe K, Tsurusawa M	56th ASH annual meeting and exposition	2014/12	国外

Salvage therapy for children with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (口頭)	<u>Kodama Y</u> , <u>Manabe A</u> , <u>Kawasaki H</u> , <u>Kato I</u> , <u>Kato K</u> , <u>Sato A</u> , <u>Matsumoto K</u> , <u>Kikuta A</u> , <u>Kaneko T</u> , <u>Oda M</u> , <u>Saito A</u> , <u>Adachi S</u> , <u>Horibe K</u> , <u>Mizutani S</u> , <u>Shimada H</u> .	Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology	2014/10	国内
Establishment of Japanese guideline of long-term follow-up care for survivors of childhood cancer.	<u>Maeda M</u> , <u>Hori H</u> , <u>Maeda N</u> , <u>Hayakawa A</u> , <u>Kiyotani C</u> , <u>Ishida Y</u> , Member of Long-term follow-up committee, JPLSG	10th ASPR, Vancouver	2014/5	国外
Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood: A hospital-based retrospective cohort study in Japan.	<u>Ishida Y</u> , <u>Qiu D</u> , <u>Maeda M</u> , <u>Fujimoto J</u> , <u>Kigasawa H</u> , <u>Kobayashi R</u> , <u>Sato M</u> , <u>Okamura J</u> , <u>Yoshinaga S</u> , <u>Rikiishi T</u> , <u>Shichino H</u> , <u>Kiyotani C</u> , <u>Kudo K</u> , <u>Asami K</u> , <u>Hori H</u> , <u>Kawaguchi H</u> , <u>Inaba H</u> , <u>Adachi S</u> , <u>Manabe A</u> , <u>Kuroda T</u> .	46t Congress of the International Society of Paediatric Oncology	2014/10	国外
The influences of school reentry support on relationships that adolescents with cancer share with peers and teachers.	<u>Soejima T</u> , <u>Sato I</u> , <u>Takita J</u> , <u>Koh K</u> , <u>Maeda M</u> , <u>Ida K</u> , <u>Kamibeppu K</u> .	46t Congress of the International Society of Paediatric Oncology	2014/10	国外
入院中の高校生学習支援に関する現状調査.	<u>川村眞智子</u> , <u>前田美穂</u> , <u>足立壮一</u>	第56回日本小児血液・がん学会. 岡山	2014/11	国内
小児がん経験者のPTSS - 心理的問題	<u>上別府圭子</u>	第12回日本臨床腫瘍学会 学術集会	2014/7	国内
Impact of posttraumatic growth on self-esteem among survivors of childhood brain tumors	<u>Kamibeppu K</u> , <u>Sato I</u> , <u>Higuchi A</u> , <u>Yanagisawa T</u> , <u>Murayama S</u> , <u>Kumabe T</u> , <u>Sugiyama K</u> , <u>Mukasa A</u> , <u>Saito N</u> , <u>Sawamura Y</u> , <u>Terasaki M</u> , <u>Sibui S</u> , <u>Takahashi J</u> , <u>Nishikawa R</u> , <u>Ishida Y</u>	46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology	2014/10	国外
複数の評価者(親子)・複数の尺度(年代毎)によるQOLの評価と解析	<u>佐藤伊織</u> , <u>上別府圭子</u>	第2回QOL/PRO研究会 学術集会	2015/2	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients.	Tanaka Y, <u>Manabe A</u> , Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Kikuchi A, Komiyama T	Leuk Lymphoma 55(5):1126-31, 2014	2014/5	国外
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.	Kato M, Imamura T, <u>Manabe A</u> , Hashii Y, <u>Koh K</u> , Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A	Br J Haematol 166(2):295-8, 2014	2014/7	国外
Psychosocial difficulties in adolescent and young adult survivors of childhood cancer.	Takei Y, Ogata A, Ozawa M, Moritake H, Hirai K, <u>Manabe A</u> , Suzuki S	Pediatr Int	2014 Sep 9. [Epub ahead of print]	国外
Multidrug Resistance Protein 4 (MRP4) polymorphisms impact the 6-mercaptopurine dose tolerance during maintenance therapy in Japanese childhood acute lymphoblastic leukemia.	Tanaka Y, <u>Manabe A</u> , Fukushima H, Suzuki R, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, <u>Koh K</u> , Komiyama T	Pharmacogenomics J	2014 Nov 18. [Epub ahead of print]	国外
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.	<u>Manabe A</u> , Kawasaki H, <u>Shimada H</u> , Kato I, Kodama Y, Sato A, Matsumoto K, Kato K, <u>Yabe H</u> , Kudo K, Kato M, Saito T, <u>Saito A</u> , Tsurusawa M, Horibe K	Cancer Med	2015 Jan 31. [Epub ahead of print]	国外
Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis of the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG).	Kato M, <u>Manabe A</u> , <u>Saito AM</u> , <u>Koh K</u> , Inukai T, Ogawa C, <u>Goto H</u> , Tsuchida M, Ohara A	Int J Hematol 101(1):52-7, 2015	2015/1	国外

Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia,	<u>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.</u>	Leukemia 29:290-296, 2015	2015	国外
急性リンパ性白血病 (小児) 第2版	<u>康 勝好</u>	造血細胞移植学会ガイドライン第3巻	2014/7	国内
Identification of CD34+ and CD34- leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia.	Aoki Y, Watanabe T, Saito Y, Kuroki Y, Hijikata A, Takagi M, <u>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</u>	Blood 125(6): 967-80, 2015	2015/2	国外
Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG).	Asai D, Imamura T, Yamashita Y, Suenobu S, <u>Moriya-Saito A, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Endo M, Hatakeyama N, Kawasaki H, Hori H, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Watanabe A, Kikuta A, Oda M, Sato A</u>	Cancer Med 3(3): 623-31, 2014	2014/6	国外
Inferior outcomes of stage III T lymphoblastic lymphoma relative to stage IV lymphoma and T-acute lymphoblastic leukemia: long-term comparison of outcomes in the JACLS NHL T-98 and ALL T-97 protocols	<u>Kobayashi R, Takimoto T, Nakazawa A, Fujita N, Akazai A, Yamato K, Yazaki M, Deguchi T, Hashii Y, Kato K, Hatakeyama N, Horibe K, Hori H, Oda M</u>	Int J Hematol 99(6): 743-9, 2014	2014/6	国外
An overall characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia with 2 overexpression	Yano M, Imamura T, Asai D, <u>Moriya-Saito A, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Kawasaki H, Hori H, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Matsumoto K, Kiyokawa N, Oda M, Sato A</u>	Genes Chromosomes Cancer 53(10): 815-23, 2014	2014/10	国外

Improved Treatment Results of Children with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study	Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, <u>Kobayashi R</u> , Takimoto T, <u>Saito A</u> , Watanabe T, Fujimoto J, <u>Nakazawa A</u> , Ohshima K, Horibe K	Pediatric Blood & Cancer 61: 1215-1221, 2014	2014/7	国外
Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma	Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, <u>Kobayashi R</u> , Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, <u>Koh K</u> , Takimoto T, <u>Saito A</u> , Fujimoto J, <u>Nakazawa A</u> , Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Pediatric Blood & Cancer	2014 Oct 30. [Epub ahead of print]	国外
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.	Kato M, Hasegawa D, <u>Koh K</u> , Kato K, Takita J, Inagaki J, <u>Yabe H</u> , <u>Goto H</u> , Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K.	Br J Haematol 168(4): 564-70, 2015	2015/2	国外
Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome.	<u>Goto H</u> , Kaneko T, Shioda Y, Kajiwara M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, <u>Yabe H</u> , Suzuki R, Kato K.	Pediatr Blood Cancer 62(1): 148-52, 2015	2015/1	国外
Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion.	Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, <u>Yabe H</u> .	Bone Marrow Transplant 49(7): 921-6, 2014	2014/8	国外
Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients	Kato Y, <u>Maeda M</u> , Aoki Y, Ishii E, Ishida Y, Kiyotani C, Goto S, Sakaguchi S, Sugita K, Tokuyama M, Nakadate H, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A.	Pediatr International 56: 354-359, 2014	2014/6	国内

Predictors of posttraumatic stress symptoms among adolescent and young adult survivors of childhood cancer: importance of monitoring survivors' experiences of family functioning.	<u>Kamibeppu K</u> , Murayama S, Ozono S, Sakamoto N, Iwai T, Asami K, Maeda N, Inada H, Kakee N, Okamura J, Horibe K, Ishida Y	J Fam Nurs	2014, in press	国外
The experience of Japanese adolescents and young adults after losing siblings to childhood cancer; three types of narrative	<u>Kamibeppu K</u> , Sato I, Hoshi Y	J Pediatr Oncol Nurs	2014 Nov 20. [Epub ahead of print]	国外
General health status and late effects among adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Japan	Ozono S, Ishida Y, Honda M, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, <u>Kamibeppu K</u> , Kakee N, Horibe K	Jpn J Clin Oncol 44(10): 932-40, 2014	2014/10	国外
A study of posttraumatic stress symptoms among young adults in Japan: correlates and effects on mental health and quality of life	Taguchi R, Sakamoto N, Sato I, <u>Kamibeppu K</u>	Jpn J Health & Human Ecology 80(6): 245-259, 2014	2015/1	国外
Health-related quality of life in young adults in education, employment, or training: development of the Japanese version of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales Young Adult Version.	Kaneko M, Sato I, Soejima T, <u>Kamibeppu K</u>	Qual Life Res 23(7): 2121-31, 2014	2014/9	国外