

研究課題名：小児造血器腫瘍に対する標準治療と診断確立のための研究

課題番号：H23 — がん臨床 — 一般 — 014

研究代表者：名古屋医療センター 臨床研究センター長 堀部 敬三

1. 本年度の研究成果

本研究は、全国共同研究組織として設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに小児造血器腫瘍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。特に急性リンパ性白血病(ALL)に対する全国統一の臨床試験の実施とそれに必要な基盤の整備が主な課題である。また、前研究班の臨床試験の実施継続と成果発表、および次期研究を立案し実施する。本研究で新規に開始した5試験を含め登録中の臨床試験9件、最終解析中・終了が6件である。それらの登録状況を表1に示す。

表1. 臨床試験の登録状況

臨床試験名	対象疾患	登録期間 (年月)	登録数	予定登録数	IRB承認/ 参加施設数
1. ALCL99(国際)	ALCL	2002.6~(2006.5割付終了)	180	-	114/115
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	70	126/126
3. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~2010.10	346	308	139/139
4. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~2010.10	60	90	81/81
5. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~2016.10	29	48	137/137
6. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~2010.10	154	124	138/138
7. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	116/116
8. ALL-R08	再発ALL	2009.6~2013.10	163	157	115/117
9. CML-08	CML	2009.10~2014.9	64	75	112/112
10. MLL-10	乳児ALL	2011.1~2014.12	52	70	115/119
11. JMML-11	JMML	2011.7~2015.6	16	43	82/82
12. ALL-RT11	再発T-ALL	2011.12~2016.11	3	6-8 (I相) 22-25(II相)	14 /16
13. ALL-T11	T-ALL	2011.12~2014.11	90	147	129/129
14. ALL-B12	BCP-ALL	2012.11~2017.10	278	1560	138/143
15. ALL-Ph13	Ph+ ALL	2013.10~2017.9	1	44	7/145

(H25.10.31現在)

<B 前駆細胞性(BCP-)ALL に対する第 II/III 相臨床試験 ALL-B12>

ALL-B12 は、20 歳未満の初発 BCP-ALL を対象とした臨床試験で、2012 年 11 月に登録が開始された。主な目的は、BFM 治療骨格に基づく全国統一研究による本邦の小児 BCP-ALL の治療成績向上、MRD の評価体制の確立、標準危険群 (SR) 維持療法における DEX/VCR パルス療法の有用性を検証する比較試験、中間危険群 (IR) における強化 L-ASP 療法の有効性・安全性を検証する比較試験、高危険群 (HR) における強化 L-ASP 療法と髄注の強化による CRT の全廃と BFM-HR 型ブロック治療と VCR を強化した BFM 治療との比較試験、各リスクおよびアームにおける患者 Quality of life (QOL) に影響する臨床的な要因の探索である。2013 年 10 月末現在、138 施設で倫理審査承認が得られ、278 例が登録された。

<T 細胞性 ALL に対する第 II 相臨床試験 ALL-T11>

ALL-T11 は、25 歳未満の初発 T-ALL を対象とした臨床試験で、日本成人白血病共同研究グループ (JALSG) との共同研究である。主な目的は、治療反応性による治療層別と BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 治療骨格のもとにネララビンおよび L-アスパラギナーゼ (L-ASP) 頻回投与による治療強化の有用性の検証、髄注療法の延長・強化による頭蓋放射線照射 (CRT) を行わない中枢神経白血病 (CNS-L) 予防法の確立、超

高リスク群におけるデキサメタゾン大量療法を含むブロック治療の有用性を検証する比較試験、小児科と血液内科による治療成績と合併症の比較である。2011年12月に登録を開始し、2013年10月末現在で90例が登録された。

<乳児 ALL に対する臨床試験、MLL-10>

MLL-10 は、リスク層別化治療による標準治療確立を目指した臨床試験で、2013年10月末現在で52症例が登録された。本試験では、SCT の適応を高リスク群のみに限定して晩期合併症の軽減を図り、予後不良な MLL 遺伝子再構成陽性例に対し強力な化学療法を導入して治療成績の向上を目指す。また、より適切な治療層別化のために PCR-MRD およびフローサイトリーによる MRD (FCM-MRD) の意義を評価する。

<Ph 白血病に対する臨床試験>

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第 II 相臨床試験 Ph+ALL13 が本年10月に登録開始された。本試験では、イマチニブを併用した強化化学療法を行い、また、寛解導入不能例や治療反応不良例など難治性症例ではイマチニブからダサチニブへ変更した強化化学療法を行い、それぞれ有効性と安全性を検討する。HR ブロック終了時 PCR-MRD 陽性例のみ同種造血幹細胞移植を行う。また、慢性骨髄性白血病 (CML) に対しては、CML-08 の登録を継続し 64 例が登録された。小児慢性骨髄性白血病の臨床像に関する疫学調査 (CML11) に登録された 258 例の解析を行い、イマチニブによる成長障害は一過性であることを世界で初めて明らかにした。

<小児再発 ALL に対する臨床試験>

第一再発 ALL に対する臨床試験 ALL-R08 は、2013年10月31日時点で、目標症例数を超える 163 例 (ALL-R08-I : 82 例、R08-II : 81 例) が登録され、予定通り登録を終了した。

<小児リンパ腫に対する臨床試験>

B-NHL03, B-NHL03 G-CSF, ALB-NHL03 の臨床試験が終了し、論文作成・投稿中である。限局型リンパ芽球性非ホジキンリンパ腫 (LLB-NHL03) および未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL99) は今なお登録継続中である。ALCL99 における骨髄・末梢血中の NPM-ALK 発現および血漿抗 ALK 抗体の予後因子としての意義を検証し日本血液学会で発表した。次期研究は、高リスク群成熟 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブの効果の評価を目的とした国際共同臨床試験 Inter-B-NHL2010 と同じ内容の試験を行い、国際共同臨床試験の結果とメタ解析を行う方針とした。次期 ALCL 臨床試験は、EICNHL との国際共同臨床試験 ALCL13 を準備中である。

<小児造血器腫瘍における造血幹細胞移植の臨床研究>

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と、抗腫瘍効果を維持しつつ長期毒性の軽減を図った Reduced-toxicity conditioning transplant の臨床試験を準備中である。

<長期フォローアップ体制の確立>

長期フォローアップの標準化のために医療者向けのガイドラインを出版した。

2. 前年度までの研究成果

T 細胞性 ALL (ALL-T11)、難治性 T 細胞性 ALL (ALL-RT11)、限局型リンパ芽球性非ホジキンリンパ腫 (LLB-NHL03)、未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL99)、再発 ALL (ALL-R08)、慢性骨髄性白血病 (CML-08)、乳児 ALL (MLL-10) に対する各臨床研究を継続した。2012年11月に B 前駆細胞性 ALL に対する第 II/III 相臨床試験 ALL-B12 を開始した。乳児 ALL に対する臨床試験 MLL03 および Ph+ ALL に対する臨床試験 Ph+ ALL-04 の研究成果を米国血液学会で発表した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究には国内の大多数の小児造血器腫瘍診療施設および当該患者が参加しており、わが国の小児造

血器腫瘍医療の標準化および均てん化に貢献できる。とりわけ、最も高頻度のBCP-ALLに対する臨床試験が開始されたことで全小児造血器腫瘍に対して標準治療候補が提示されたことになる。また、治療層別に必要な精密検査について中央診断システム、および長期フォローアップの手順とQOLの評価体制を確立することで、臨床試験のみならず稀少な小児造血器腫瘍の診療の質の向上が期待できる。質の高い臨床試験体制の構築により国際評価に耐えうるエビデンスの創出が可能となり、さらに、国際共同研究の推進も期待される。予後を含む小児造血器腫瘍の登録データベースを確立することで小児造血器腫瘍医療の実態把握と政策提言に寄与できると考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究で行う臨床試験は、ヘルシンキ宣言に則り、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。個人情報保護を厳重に行い、被験者保護のために独立した効果安全性評価委員会を設けて第三者的監視を行う。患者及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書を用いて文書により同意を得る。同意説明文書に検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について年齢に応じた説明を記載する。本研究を通じて得られた残余検体の保存と研究利用は、文書による同意を得た上で匿名化番号を付して厳重な個人情報管理のもとに行う。

5. 主な発表論文

- 1) Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, Korbijn CM, Silverman LB, Schmiegelow K, Liang DC, **Horibe K**, Arico M, Biondi A, Basso G, Rabin KR, Schrappe M, Cario G, Mann G, Morak M, Panzer-Grümayer R, Mondelaers V, Lammens T, Cavé H, Stark B, Ganmore I, Moorman AV, Vora A, Hunger SP, Pui CH, Mullighan CG, Manabe A, Escherich G, Kowalczyk JR, Whitlock JA, Zwaan CM. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. **Blood**. 2013 Nov 12.
- 2) Sekimizu M, Yamashita Y, Ueki H, Akita N, Hattori H, Maeda N, **Horibe K**. Nilotinib monotherapy induced complete remission in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to imatinib and dasatinib. **Leuk Lymphoma**. 2013 Nov 1.
- 3) Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Asami K, Saito AM, **Horibe K**. IKZF1 and CRLF2 gene alterations correlate with poor prognosis in Japanese BCR-ABL1-negative high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2013 Oct;60(10):1587-92.
- 4) **Horibe K**, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. **Int J Hematol**. 2013 Jul;98(1):74-88.
- 5) Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich, Gibson B, Heydrich C, **Horibe K**, Ishida Y, Liang DC, Locatelli F, Michel G, Pieters R, Piette C, Pui C-H, Raimondi S, Silverman L, Stanulla M, Stark B, Winick N, and Valsecchi MG. Second Malignant Neoplasms after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Clin Oncol**. 2013 Jul 1;31(19):2469-76.
- 6) Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, Rosolen A, Mori T, Uyttebroeck A, Niggli F, Csoka M, Krenova Z, Mellgren K, Kabickova E, Chiang AK, Reiter A, Williams D, Burkhardt B; on behalf of the European

Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Study Group. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "watch and wait" strategy after complete resection. **Annals of Hematology** 2013; 92: 1537-41.

7) Williams D, Mori T, Reiter A, Woessman W, Rosolen A, Wrobel G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Le Deley MC, Brugières L; for the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: Results from a multicentre European and Japanese study. **Pediatr Blood Cancer** 2013; 60: E118-21.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関における職名
堀部敬三 齋藤明子	研究の統括 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究	名古屋医療センター・血液腫瘍学 名古屋医療センター臨床研究センター・臨床試験の方法論/アウトカムズ・ヘルスサービスリサーチ	臨床研究センター長 室長
渡辺 新	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確立	中通総合病院小児科・小児血液悪性腫瘍学	統括科長
康 勝好	小児 B 細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科・小児血液学/小児腫瘍学	科長兼副部長
富澤大輔	乳児急性リンパ性白血病の標準治療確立	東京医科歯科大学医学部附属病院小児科・小児科学/血液腫瘍学	助教
小川千登世	再発急性リンパ性白血病の標準治療確立	国立がん研究センター中央病院・小児血液腫瘍学	医長
鶴澤正仁	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確立	愛知医科大学医学部小児科・小児血液・腫瘍学	教授
出口隆生	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確立	三重大学医学部附属病院小児科・小児血液腫瘍学	講師
清河信敬	急性リンパ性白血病治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用	国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部・小児腫瘍学	部長
森 鉄也	小児リンパ腫の標準治療確立	国立成育医療研究センター内科系専門診療部血液腫瘍科・小児血液腫瘍学	医長
嶋田博之	フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立	慶應義塾大学医学部・小児腫瘍学	専任講師
真部 淳	フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立	聖路加国際病院小児科・小児血液腫瘍学	医長
矢部普正	小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立	東海大学医学部再生医療科学・小児血液学/小児腫瘍学/造血細胞移植	准教授
前田美穂	小児造血器腫瘍患者の QOL 評価と長期フ	日本医科大学小児科・小児血液腫瘍学	教授

	オローアップ体制の確立		
--	-------------	--	--