

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ビンクリスチン/デキサメサゾン pulse 療法の意義、IR においては強化 L-アスパラギナーゼ療法の意義を第 III 相比較試験で検証する。HR においてはドイツ BFM グループの Block 型強化療法とビンクリスチンを強化した治療とを無作為化第 II 相試験で比較する。また晩期障害の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わない計画である。試験開始後 1 年 4 カ月の 2014 年 3 月 31 日現在、135 施設で IRB/倫理委員会の承認が得られ、432 例が登録された。非常に順調な症例集積であり、BCP-ALL の標準治療に向けて大きな成果が期待される。

#### A. 研究目的

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（以下 BCP-ALL）の治療成績を改善するための標準的治療法を確立する。

#### B. 研究方法

これまで国内においては、4 つの研究グループが存在し、小児 ALL に対する臨床研究を行ってきた。それぞれのグループが行ってきた研究により国内の小児 ALL の治療成績は確実に向上してきた。しかし、近年の治療成績の向上に伴って、意義のあるエビデンスを創出し、世界の小児 ALL 研究の進歩に貢献するためにはこれまでよりも多数の症例を対象として無作為割り付け試験を行う必要性が出てきた。さらに近年の小児 ALL に対する生物学的研究の急速な

進歩に伴って、全国的な規模で統一した治療を行った症例の検体保存を系統的に行う重要性が増大してきた。

このような背景の下で、JPLSG ALL 委員会では 4 グループの代表者による数十回におよぶ会議を経て BCP-ALL に対する全国研究の必要性に合意し、試験計画書の作成を行ってきた。2012 年 3 月に研究計画書を完成し、小児血液・がん学会の臨床試験審査委員会に提出した審査委員会の意見を受けて研究計画書を改訂し、再審査を経て 2012 年 10 月に承認され、11 月 16 日試験登録開始となった。

JPLSG ALL B12 研究：小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）を対象とした、初めての全国研究である。対象疾患は年間 400–450 例の発症が見込まれ、小児がんを対象とした国内最大規模の研究である。

本研究においては小児 BCP-ALL を予後因子に基づいて標準危険群 SR、中間危険群 IR、高危険群 HR の3つの危険群に層別化し、それぞれの危険群で無作為割り付け比較試験を実施する。SRにおいては維持療法中のビンクリスチン/デキサメサゾン pulse 療法の意義、IRにおいては強化 L-アスパラギナーゼ療法の意義を第 III 相比較試験で検証する。HRにおいてはドイツ BFM グループの Block 型強化療法とビンクリスチンを強化した治療とを無作為化第 II 相試験で比較する。また晩期障害の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わない計画である。

#### (倫理面への配慮)

これまで行われた治療研究の結果と今回の治療との違いについて十分に説明し、参加の同意を得る。不参加の場合にも不利益を被らないように配慮する。患者さんは連結可能匿名化を行い、プライバシーの保護など人権にも配慮する。腫瘍細胞の遺伝子解析や検体保存については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

#### C. 研究結果

試験開始後 2 年 4 カ月の 2015 年 3 月 10 日現在、142 施設で IRB/倫理委員会の承認が得られ、803 例が登録された。予定通りの順調な症例集積である。これまでのところ重篤な有害事象の予想を上回る発生はなく、順調に研究が進行している。すでに一部の症例では治療が終了し、フォローアップ期間に入っている。

なお B12 研究については、2014 年 4 月にチェコのプラハにおいて開催された国際 BFM 研究グループ会議において試験概要の提示を行い、世界の小児白血病の専門家と意見交換を行った。

#### D. 考察

小児 BCP-ALL は国内における年間発症数 400-450 例ともっとも頻度の高い小児がんで

ある。この疾患の治療成績を向上させるとともに、長期生存者の晩期障害を軽減することは、小児がん治療の進歩にとってきわめて大きな重要性を有する。今回の臨床試験では晩期障害の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わない計画であり、これに成功すれば長期生存者の QOL の向上は大である。

またそれぞれの危険群で計画されている無作為割り付け比較試験は、世界の小児 ALL 研究で解決すべきとされている課題に答えるものである。これらの試験が成功すれば、国内のみならず世界の小児 BCP-ALL の患者の治療成績の向上に貢献することが期待される。

これまでのところ、各施設の IRB/倫理委員会の承認状況、症例登録ペースは順調であり、想定通りの症例集積が期待できる。

#### E. 結論

小児 BCP-ALL を対象とした初めての全国研究である JPLSG ALL B12 研究を開始した。順調に試験が遂行されており、BCP-ALL の標準治療に向けて大きな成果が期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

