

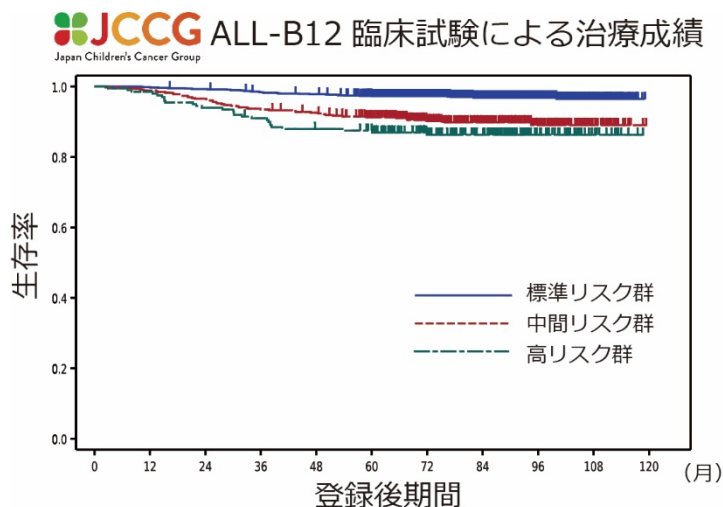
PRESS RELEASE

東京大学  
埼玉県立小児医療センター  
日本小児がん研究グループ

## 小児急性リンパ性白血病の標準治療を確立 ——全国での多施設共同臨床試験を実施——

### 発表のポイント

- ◆小児の急性リンパ性白血病に対する多施設共同臨床試験により、これまでの国内外の治療を参考にして改良した治療骨格が、合併症リスクを抑えながら最高水準の生存率を達成できることを示しました。
- ◆国内で最大規模の前方視的臨床試験であり、全国の多数の施設で実施可能な「標準治療」を確立しました。
- ◆この標準治療を基に、さらなる改善を目指す臨床試験が継続して実施されます。



JCCG ALL-B12 臨床試験による治療成績

### 概要

東京大学大学院医学系研究科小児科学の加藤元博教授と、埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科の康勝好科長らが中心となり、日本小児がん研究グループ（JCCG）により実施した ALL-B12 臨床試験により、これまでの国内外の治療を参考にして改良した治療骨格が、合併症リスクを抑えながら高い生存率を達成できることを示しました。小児の B 前駆細胞性の急性リンパ性白血病（注 1）を対象としたこの臨床試験では、これまでの国内外の臨床試験の結果を参考にして、層別化とそれぞれの治療強度を調整し、5 年無イベント生存率（注 2）85.2%、5 年全生存率（注 3）94.3%と良好な成績を達成しました。全国の 1800 名以上の患者さんにご協力いただいた大規模な臨床試験により、全国の多数の施設で実施可能な「標準治療（注 4）」を確立できました。この標準治療を基に、さらなる改善を目指した臨床試験が継続して実施されます。

本試験の成果は日本時間 11 月 13 日に米国学術雑誌「Journal of Clinical Oncology」に発表されました。

## 発表内容

急性リンパ性白血病は小児がんの中で最多の疾患であり、その中でも「B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL)」は最も頻度が高い病型です。日本では、年間に約 400 人のこどもが罹患しています。

これまでの国内外の研究グループの臨床試験により、B-ALL の治療成績は改善しました。しかし、まだ再発が一定の割合で起こるだけでなく、強力な治療により命に関わる急性期の合併症をおこしてしまうことや、生活の質に影響する晩期合併症 (注 5) のリスクが残ることが課題になっていました。そこで、日本小児がん研究グループ (JCCG) により実施した ALL-B12 臨床試験では、これまで国内外で実施された臨床試験の結果を参考にして、層別化治療 (注 6) のリスク分類を再構成し、中間リスク群と高リスク群ではアスパラギナーゼなどの薬剤で強化しつつ、標準リスク群では晩期合併症のリスクになるアントラサイクリン系抗がん剤を減らしました。さらに、同様に高リスク群では晩期合併症を引き起こしうる予防的頭蓋放射線照射を撤廃し、同種造血細胞移植の適応を厳選して治療を実施しました (図 1)。

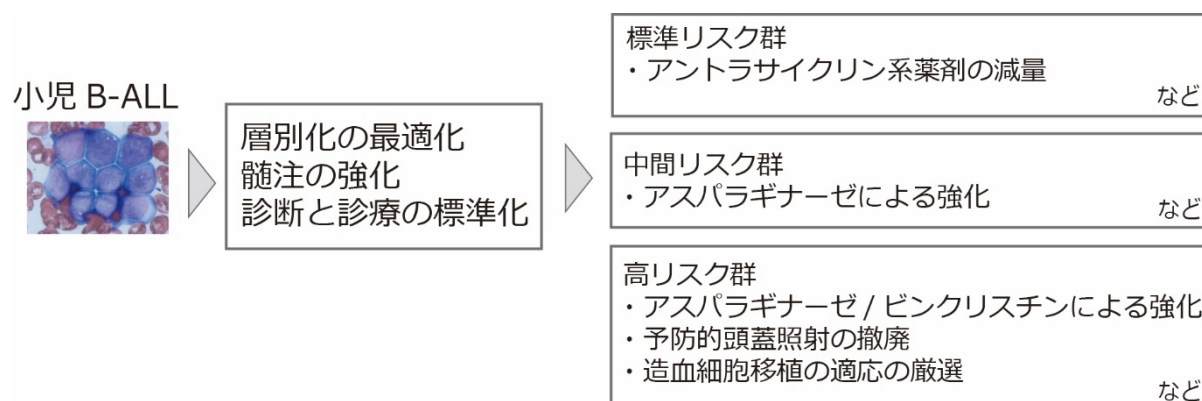


図 1 : ALL-B12 治療のコンセプト

これらの結果、98.9%の B-ALL の患者さんが寛解 (注 7) を達成し、寛解導入療法中の死亡率は 0.6%でした。寛解後の合併症死亡率も 0.6%と抑えることができ、5年無イベント生存率 85.2%、5年全生存率 94.3%と国際的にみても最高水準の治療成績を得ることができました (図 2)。さらに、それぞれのリスク群ごとのランダム化比較試験により、標準リスク群での維持療法中の強化の意義や中間リスク群でのアスパラギナーゼの強化の意義を確認し、高リスク群でのブロック型治療と強化大量メトトレキサート療法の比較を行い、これまで実施されていた治療相のそれぞれの意義を評価しました。

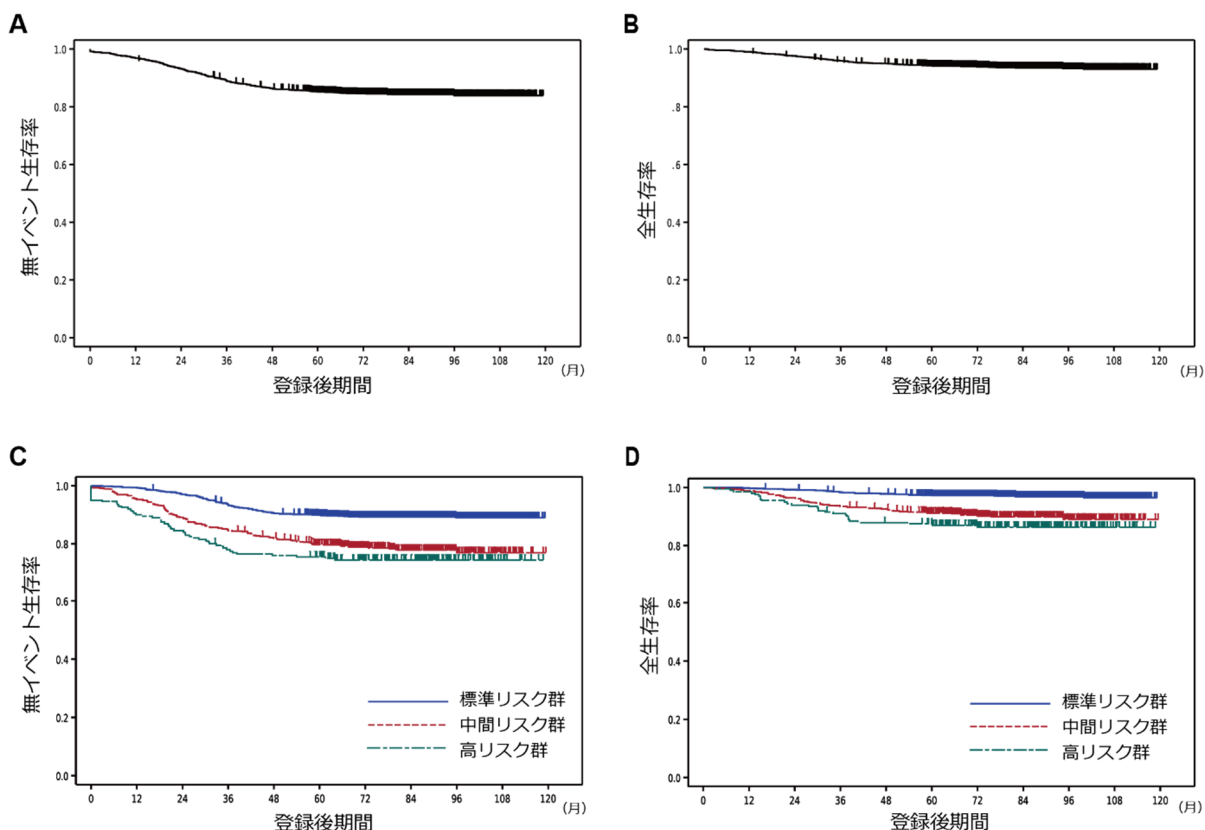


図 2：ALL-B12 臨床試験の結果

A) 全体の無イベント生存率、B) 全体の全生存率、C) リスク群ごとの無イベント生存率、D) リスク群ごとの全生存率

ALL-B12 臨床試験では、全国の 144 の小児白血病治療施設の協力を得て、1936 人の患者さん（うち、1804 人が臨床試験としての解析対象）にご登録をいただきました。臨床試験を通じた診断と診療の標準化により、日本全国の多数の施設で実施可能な「標準治療」を確立することができました。希少な小児がんの臨床試験では、このように全国規模で連携した取り組みが必要であり、JCCG によるオールジャパンの体制により実施できた臨床研究です。

この「標準治療」を基に、さらなる改善を目指すために継続的な臨床試験が行われており、現在は ALL-B19 臨床試験が実施されています。また、この ALL-B12 臨床試験を通じた臨床情報と検体の収集により、病態の解明や新たな治療開発につながることも期待されます。

### 発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座 小児科学

加藤 元博 教授

兼：東京大学医学部附属病院 小児科 科長

(JCCG ALL 委員会：ALL-B12 試験 研究事務局)

埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

康 勝好 科長

兼：埼玉県立小児医療センター 小児がんセンター センター長

(JCCG ALL 委員会：ALL-B12 試験 研究代表者)

## 論文情報

雑誌名 : Journal of Clinical Oncology

題名 : JCCG ALL-B12: Evaluation of Intensified Therapies with vincristine/dexamethasone pulses and asparaginase, and augmented high-dose methotrexate for Pediatric B-ALL

著者名 : Motohiro Kato, Yasuhiro Okamoto, Toshihiko Imamura, Akiko Kada, Akiko M Saito, Yuka Iijima-Yamashita, Takao Deguchi, Kentaro Ohki, Takashi Fukushima, Kenichi Anami, Masashi Sanada, Tomohiko Taki, Yoshiko Hashii, Takeshi Inukai, Nobutaka Kiyokawa, Yoshiyuki Kosaka, Nao Yoshida, Yuki Yuza, Masakatsu Yanagimachi, Kenichiro Watanabe, Atsushi Sato, Chihaya Imai, Takashi Taga, Souichi Adachi, Keizo Horibe, Atsushi Manabe, Katsuyoshi Koh\*  
(\*責任著者)

DOI : 10.1200/JCO.24.00811

URL : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00811>

## 研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業「小児から成人をシームレスに対象としたB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する前方視的臨床試験による標準治療の開発研究（代表：康勝好）」、「小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法の確立：フォローアップ課題（代表：真部淳）」、ゲノム創薬基盤推進研究事業「小児がんに対する個別化医療を可能にするゲノム基盤情報の構築（代表：加藤元博）」および厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究（代表：堀部敬三）」の支援により実施されました。

## 用語解説

(注1) 急性リンパ性白血病

白血病は血液のがんです。白血病は表面マーカー検査などによりいくつかの病型に分かれ、それぞれの病型ごとに治療が異なります。白血病は小児でも成人でも見られる疾患ですが、小児では急性リンパ性白血病が最も多くを占め、その約80%が「B前駆細胞性」です。

(注2) 無イベント生存率

全体の患者さんのうち、再発などがなく生存している割合です。具体的には、寛解を達成できなかった、寛解後に再発した、合併症などで死亡した、をこの臨床試験ではイベントとして定義し、それらが生じていない割合です。

(注3) 全生存率

全体の患者さんのうち、(再発などの有無にかかわらず) 生存している割合です。

#### (注4) 標準治療

これまでに行われた治療の実績などから、専門家の多くがその選択に賛成する「もっとも推奨される治療」が標準治療です。

#### (注5) 晩期合併症

白血病などのがんに対する治療によって生じる長期的な影響を晩期合併症といいます。治療中から生じて長期に残るものも、成長にともなって新たに生じるものもあります。晩期合併症は、内分泌障害や成長障害、神経合併症や心機能障害、二次がんなど多岐にわたります。特に、アントラサイクリン系抗がん剤は心機能障害の、頭蓋放射線照射は神経合併症や二次がんの発症のリスク因子となります。

#### (注6) 層別化治療

同じ「急性リンパ性白血病」であっても再発のしやすさが異なるため、予後因子（再発しやすさ）を用いて再発リスク（手ごわさ）を予測して、再発リスクに応じて治療の強度を変えることを「層別化治療」と言います。ALL-B12 臨床試験では、全体を3つの群（標準リスク群、中間リスク群、高リスク群）に分けて治療を実施しました。

#### (注7) 寛解

診断時には白血病細胞は骨髄中の大部分を占めますが、治療により白血病細胞が減り、正常な血液細胞が回復すると、通常の骨髄検査（顕微鏡による確認）では白血病細胞が確認できなくなり、白血病による症状も消失します。この状態を「寛解」と言い、まずはこの状態を目指して治療を行います。ただし、「寛解」になることはとても大事ですが、寛解を達成しただけで治療を終了すると、骨髄検査では見えないだけでまだたくさん残っている白血病細胞がまた増えてきてしまい、高い確率で白血病が再発しますので、寛解後にも治療を続けて残っている白血病細胞を根絶させることが必要です。

## 問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座 小児科学

教授 加藤 元博（かとう もとひろ）

（兼 東京大学医学部附属病院 小児科 科長）

埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

科長 康 勝好（こう かつよし）

（兼 埼玉県立小児医療センター 小児がんセンター センター長）

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

埼玉県立小児医療センター 医事部

担当：岡戸

Tel：048-601-2232 E-mail：okado.yutaka@saitama-pho.jp

日本小児がん研究グループ 広報室

担当：加藤 希

Tel：070-1345-1014 E-mail：office-tokyo@jccg.jp