

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2019 - B15

課題名：フローサイトメトリーを用いた微小残存病変測定の実用化

主任研究者 (所属施設) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 小児がんセンター小児がん免疫診断科 出口 隆生

(研究成果の要約) 小児造血器腫瘍で最も強力な予後因子である微小残存病変 (MRD) は、欧米では PCR 法に加えてフローサイトメトリー (FCM) も利用されている。しかし FCM-MRD は保険診療上では MRD 測定法としては何ら評価されておらず、臨床での利用には様々な問題がある。今後、保険収載を目指すことが我が国の造血器腫瘍治療で必要である。主任研究者は現在、我が国での FCM-MRD 測定の大半を担っており、本研究により各々の臨床試験に対して系統的な介入を行うことと、最終的には保険収載による臨床検査化を目指すことができると考える。2019 年度は、再発急性リンパ性白血病 (ALL) や乳児 ALL といった先行研究の測定結果を解析して今後への問題点を明らかにするとともに、ダウン症 ALL 国際共同臨床試験 DS-ALL 2016 での測定を継続し、乳児 ALL、フラデルフィア染色体陽性 (Ph+) ALL 等の臨床試験での測定を開始した。また再発 ALL や T 細胞性 (T-) ALL 等に対しても、FCM-MRD を包括的に管理することで次期臨床試験での実施へ向けて検討を行った。さらに急性骨髄性白血病 (AML) では院内症例についての測定を開始した。次年度以降、保険診療化により検査料を徴収できる体制の構築も目指す。

### 1. 研究目的

本研究の目的 1) 我が国における FCM-MRD 測定環境を整備し、小児造血器腫瘍の治療へ MRD の適用を更に広げる。2) 欧米の FCM-MRD 測定体制を調査し、我が国での実施体制へのフィードバックを行う。3) 現在、FCM-MRD は保険診療上では何ら考慮されていない状況であるが、これまでに実施した測定結果を利用することで、PCR-MRD との相関や予後との関係を示すことで保険診療化への糸口を得る。

### 2. 研究組織

研究者 所属施設  
出口 隆生 国立成育医療研究センター  
小児がんセンター小児がん免疫診断科  
富澤 大輔 国立成育医療研究センター  
血液腫瘍科  
加藤 元博 国立成育医療研究センター  
移植・細胞治療科  
大隅 朋生 国立成育医療研究センター  
血液腫瘍科  
清河 信敬 国立成育医療研究センター  
研究所小児血液・腫瘍研究部  
大木 健太郎 国立成育医療研究センター  
一研究所小児血液・腫瘍研究部分子病理研

### 研究室

### 3. 研究成果

本年度の研究は以下のように実施した。

1) 先行研究の測定結果を用いた研究：データ固定が完了した再発 ALL 臨床試験 ALL-R08 および乳児 ALL 臨床試験 MLL-10、新生児一過性骨髄増殖症臨床試験 TAM-10 において検討を行った。MLL-10 と TAM-10 では、各測定ポイントにおける予後データや PCR-MRD との相関について検討し、各々日本小児血液・がん学会、およびアメリカ血液学会において報告を行った。また ALL-R08 では、化学療法群での検討はすでに 2018 年の国際小児がん学会で発表を行ったが、移植群における意義をさらに調査中であり、令和 2 年度での発表を目指し、解析を進めている。

2) 現在実施中の臨床試験：ダウン症 ALL 国際共同臨床試験 DS-ALL 2016 において測定を継続し、11 例でのべ 36 ポイントの測定を行った。なお、DS-ALL 2016 臨床試験は AMED 継続ができなかったため、本研究開発費で測定の支援を行った。令和 2 年 3 月の St. Jude ViVA フォーラムにおいて、アジア共同臨床試験での FCM-MRD 測定のもう一つ

の拠点であるシンガポールの Dr. Campana さんと測定結果の検討および評価を行う予定であったが、COVID-19 の影響により中止となったため次年度以降での実施計画とした。

3) 令和元年度に開始した臨床試験：乳児 ALL 臨床試験 MLL-17、および Ph+ALL 臨床試験 ALL-Ph18、新生児一過性骨髄増殖症臨床試験 TAM-18 は令和元年度中に臨床試験の登録が開始された。MLL-17 では 10 例延べ 43 ポイント、ALL-Ph18 では 3 例のべ 11 ポイント、TAM-18 の測定を行った。なお前者の MLL-17 は AMED 単独での測定継続が困難であり、本研究開発費でも測定を支援している。後者は来年度は本研究の代表者が新たに分担研究者となり、測定を支援していく予定である。

4) 今後実施予定の臨床試験での計画：  
・T-ALL 臨床試験：先行研究である ALL-T11 での検討結果から、T-ALL における PCR-MRD での測定不能割合はおおよそ 4 分の 1、年間おおよそ 20 例程度と推定され、測定可否が判明するのは、寛解導入療法終了前であることが予想される。そのため発症時のスクリーニングと day15、TP1 の測定は全例（年間 70～80 例程度）で実施する必要があると考えられた。次期臨床試験で導入することとなり、令和 2 年度より新規で AMED 早川班での分担研究者として測定に備えることとなった。

・BCP-ALL 臨床試験：先行研究である ALL-B12 の検討結果から、PCR-MRD の測定不能割合は約 5%、年間おおよそ 25 例程度と推定された。発症時のスクリーニングと day15 の測定を全例（年間 500 例程度）で実施するためには費用面や測定体制面で現状では不十分であると考えられた。実際の治療プロトコルでの導入を引き続き検討するとともに、体制整備について検討していくこととなった。

・AML 臨床試験：AML の臨床試験では京都大

学と三重大学が FCM-MRD の測定を担当してきているため、本研究ではまず成育医療研究センターの院内検査としての実施を目指した。現在、我が国で行われている AML の FCM-MRD と同様の抗体パネルを準備し、院内の AML 症例について令和元年度には 14 名・のべ 44 ポイントでの測定を行った。

・リンパ腫臨床試験：成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部で実施されている MRD (MDD) 測定の手法や結果を調査し、今後の測定方法や体制について検討した。

5) 初発時マーカー診断および分子・遺伝子診断との連携：初発時マーカー診断のパネルの改定を計画し、また検査手法を FCM-MRD と可能な限り共通化することにより、スムーズな検査の実施と連携について検討した。また観察研究 ALL-18 を通して初発時分子・遺伝子診断による病型分類と FCM-MRD 測定可否を統合したデータベースを構築した。

6) FCM-MRD の保険診療化の検討：成育衛生検査センターの認可により、保険診療下での検査と診療報酬請求が可能となった。すでに院内検査においては、保険診療での実施としての手続きを行って来たが、院外からの依頼に関しても保険診療下での実施（造血器腫瘍細胞抗原検査:1,940 点としての実施）を開始する準備を行い、令和 2 年度からの請求を目指している。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究で実施する研究は、小児造血器腫瘍における治療適正化に必要な情報を提供するものであり、患者への利益がある。検体の採取は通常の治療で実施される効果判定ポイントで同時に採取されるため、患者への負担は最小限である。また検体や臨床情報、検査結果の授受には、院内検査を除き全て匿名化 ID が用いられ、個人情報の保護が行われている。