

201026017A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「小児がんに対する標準治療・診断確立の
ための研究」

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成23（2011）年5月

緒言

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児がんに対する標準的治療・診断確立のための研究」班の平成 22 年度の研究成果をまとめたものである。本研究班は、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の標準治療確立のための臨床試験の推進と、小児固形腫瘍を含む小児がん全体の臨床研究基盤の整備を行ってきた。今年度は最終年度であり、これまで実施してきた臨床試験のうち、ALCL99 および MLL03 の研究成果が論文や学会で報告され、第一世代のリンパ腫と急性骨髄性白血病については臨床試験の登録数が目標を超えて登録を終了することができた。昨年度開始された再発急性リンパ性白血病(ALL-R08)、慢性骨髄性白血病(CML-08)の臨床研究も順調に症例集積されている。乳児急性リンパ性白血病(ALL)では第二世代の臨床試験 MLL-10 が開始された。国内初の全国統一の ALL 臨床試験である ALL-T11 と ALL-B11 は中央診断体制や臨床判断の詳細なコンセンサス形成に時間を要したが、ついにフルプロトコール完成にこぎつけた。さらに、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、再発難治性 ALL および AML に対する早期臨床試験の研究計画書作成も徐々に完成しつつある。また、臨床試験不参加例も含めた小児血液腫瘍症例全体を網羅的に把握して長期に追跡する前向きコホート研究を開始した。診断確立のため、免疫学的マーカー、キメラ遺伝子スクリーニング、微小残存病変の検出など種々の中央診断体制、および、それに伴う余剰検体の保存と研究利用の体制の整備も進められた。小児造血器腫瘍の臨床研究基盤のうち中央機能はほぼ整備されたと思われるが、参加施設側のデータ管理支援が残された課題である。

一方、小児固形腫瘍については、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の協力を得て網羅的な中央病理診断システムを構築した。病理学的鑑別を要する造血器腫瘍と固形腫瘍のシームレスな診断基盤を確立することで双方の診療・研究の発展に繋がることが期待される。

皆様には、これまで本研究班の活動にご理解とご協力をいただき、深く感謝申し上げます。本報告書が、小児がん臨床研究とその体制整備への一層のご理解に繋がれば幸いです。

平成 23 年 5 月

研究代表者 堀部 敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」班名簿

(順不同、敬称略)

	氏名	所属・職名
研究代表者	堀部敬三	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長
研究分担者	渡辺 新	明和会中通総合病院小児科 小児科統括科長
	康 勝好	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼副部長
	小川千登世	聖路加国際病院小児科 医幹
	森 鉄也	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 医長
	多和昭雄	国立病院機構大阪医療センター小児科 医長
	嶋田博之	慶應義塾大学医学部小児科学 専任講師
	真部 淳	聖路加国際病院小児科 医長
	石井榮一	愛媛大学大学院医学系研究科小児医学分野 教授
	矢部普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療学 准教授
	石田也寸志	聖路加国際病院小児科 医長
	鶴澤正仁	愛知医科大学医学部小児科 教授
	出口隆生	三重大学医学部附属病院小児科 講師
	中澤温子	国立成育医療研究センター病理診断部 部長
	林 泰秀	群馬県立小児医療センター 院長
	堀江 弘	千葉県こども病院検査部病理科
	大喜多 肇	国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部 室長
	中川原 章	千葉県がんセンター センター長
	藤本純一郎	国立成育医療研究センター臨床研究センター センター長
	原 純一	大阪市立総合医療センター 副院長
	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臨床疫学研究室 室長
	小田 慈	岡山大学大学院保健学研究科 教授

目 次

I. 総括研究報告

- 小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究 ----- 7
堀部 敬三

II. 分担研究報告

1. 小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究 ----- 21
渡辺 新
2. 乳児白血病の標準治療確立のための研究 ----- 33
康 勝好
3. 再発小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究 ----- 38
小川千登世
4. 小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究 ----- 42
森 鉄也
5. 小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究 ----- 46
多和 昭雄
6. 小児慢性骨髄性白血病の標準治療確立のための研究 ----- 50
嶋田 博之
7. 若年性骨髄単球性白血病の標準治療確立のための研究 ----- 53
真部 淳
8. 小児組織球性疾患の標準治療確立のための研究 ----- 55
石井 榮一
9. 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準化に関する研究 ----- 58
矢部 普正
10. 小児がん患者の長期フォローアップシステム確立のための研究 ----- 63
石田也寸志
付：長期フォローアップ委員会議事録

11.	小児造血器腫瘍微小残存病変の分子診断システム確立ための研究	70
	鶴澤 正仁	
12.	小児造血器腫瘍微小残存病変の免疫学的診断システム確立ための研究	73
	出口 隆生	
13.	小児造血器腫瘍の病理中央診断システム確立のための研究	77
	中澤 温子	
14.	小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的中央診断システム確立のための研究	82
	林 泰秀	
15.	小児固形腫瘍の病理中央診断システムの確立と病理診断の標準化に関する研究 ----	91
	堀江 弘	
16.	小児固形腫瘍の分子・細胞遺伝学的中央診断システム確立のための研究	94
	大喜多 肇	
17.	小児固形腫瘍の中央診断システムに基づく分子遺伝学的予後因子の探索と生物学的 リスク分類に関する研究	97
	中川原 章	
18.	小児がん患者の臨床検体の保存と研究利用システム確立のための研究	101
	藤本純一郎	
19.	小児がん臨床研究の質の向上に関する研究	110
	原 純一	
20.	小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究	113
	齋藤 明子	
21.	小児がん臨床研究の監査システム確立のための研究	119
	小田 慈	

III. 会議記録

1.	堀部班・JPLSG 会議実施記録	125
2.	全体会議	
	1) 第1回班会議・JPLSG 総会・研究会プログラム (平成22年6月18-20日)	131
	2) 第2回合同班会議・JPLSG 総会プログラム (平成22年11月12-14日)	133

資料：国際会議報告

第 21 回 I-BFM-SG 会議報告	Board Meeting	足立壮一
	ALL	大嶋宏一
	再発ALL	望月慎史
	AML	富澤大輔
	CML	嶋田博之
	ELTEC	山口悦子
	SCT	嶋晴子
	B/D	嶋田明
Ponte di Legno Group 会議報告		堀部敬三 康 勝好

3) 第 3 回班会議プログラム (平成 22 年 12 月 3 日) ----- 176

IV. 関連研究組織資料

1. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 役員名簿	-----	177
2. JPLSG 委員会一覧	-----	179
3. JPLSG 施設会員一覧	-----	186
4. JPLSG 個人会員一覧	-----	191
5. NPO 法人 JPLSG 定款	-----	192
6. NPO 法人 JPLSG 運営内規	-----	202

V. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 211

VI. 代表的論文 ----- 225

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究

研究代表者 堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

研究要旨 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) のもとに小児がんの中央診断システムと臨床研究基盤の整備を行い、そのもとで造血器腫瘍の標準治療の確立を目指した臨床試験を実施した。本年度、2004 年から開始した MLL 遺伝子再構成陽性乳児急性リンパ性白血病(ALL) に対する早期の造血幹細胞移植の有用性を検証する MLL03 研究の生存解析を行った。63 例が登録され、全体の 18 か月無イベント生存率および全生存率は、それぞれ 54.5%、80.8%であった。月齢 6 か月未満と中枢神経浸潤陽性が有意な予後不良因子であった。これらの結果と欧米の成果を踏まえて 2011 年 1 月から MLL-10 臨床試験が開始された。Ph+ ALL04 については微小残存病変(MRD)の意義を検討した。ALB-NHL03、B-NHL03、AML-05、AML-D05、AML-P05 は予定登録数を達成して登録終了となった。FM-05 は症例集積が見込めず登録終了した。実対象症例が極めて少ない LLB-NHL03、昨年開始した再発 ALL に対する臨床試験 ALL-R08 と慢性骨髄性白血病(CML)に対する観察研究 CML-08、および国際共同研究の ALCL99 および HLH2004 は、登録継続中である。また、今年度小児血液腫瘍性疾患すべてを対象とした前向きコホート研究をスタートさせた。日本初の小児 ALL 全国研究となる T 細胞性 ALL に対する臨床試験 ALL-T11 と前駆 B 細胞性 ALL に対する臨床試験 ALL-B11 は、試験デザインが完成し、次年度に試験開始予定である。若年性骨髄単球性白血病(JMML)を対象とした臨床試験 JMML11、多臓器型および多発骨型ランゲルハンス組織球症(LCH)を対象とした臨床試験 LSG-10 の準備も整えられた。また、リンパ腫の次期臨床試験として、未分化大細胞型リンパ腫のみならず、B 細胞性リンパ腫について欧州小児リンパ腫グループ(EICNHL)との共同研究を計画中である。リンパ腫中央病理診断はこれまでの累積症例数が 742 例で、中央診断率は 95%に達し、中央診断システムが定着した。小児固形腫瘍の中央診断を今年度新たに 163 例で実施するとともに小児固形腫瘍の診断の手引きを作成した。ALL-R08 において PCR 法を用いた MRD とフリーサイトメトリ法を用いた MRD を比較検討し、良好な相関が示した。余剰検体分譲手順書を策定し MLL03 および AML-05 臨床試験の余剰検体の分譲を実施した。長期フォローアップのためのガイドライン作成を行った。施設訪問監査を新たに 15 施設で実施した。

研究分担者

渡辺 新 中通総合病院小児科 統括科長
康 勝好 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼副部長

小川千登世 聖路加国際病院小児科 医幹
森 鉄也 国立成育医療研究センター血液腫瘍科 医長
多和昭雄 国立病院機構大阪医療センター

	小児科 医長
嶋田博之	慶應義塾大学医学部小児科 講師
真部 淳	聖路加国際病院小児科 医長
石井榮一	愛媛大学医学部小児科 教授
矢部普正	東海大学医学部再生医療学 准教授
石田也寸志	聖路加国際病院小児科 医長
鶴澤正仁	愛知医科大学医学部小児科 教授
出口隆生	三重大学医学部附属病院小児科 講師
中澤温子	国立成育医療研究センター 病理診断部 部長
林 泰秀	群馬県立小児医療センター 院長
堀江 弘	千葉県こども病院検査部病理科
中川原 章	千葉県がんセンター センター長
大喜多 肇	国立成育医療研究センター 室長
藤本純一郎	国立成育医療研究センター 臨床研究センター長
原 純一	大阪市立総合医療センター 副院長
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
小田 慈	岡山大学大学院保健学研究科 教授

A. 研究目的

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) のもとに小児がんの中央診断システムと臨床研究基盤の整備を行い、その下で小児がん、特に造血器腫瘍の標準治療の確立を目指した質の高い臨床試験を実施してエビデンスを創出し、根拠に基づいた医療の普及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計画実施する。
 - 1). 小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験を T-ALL と B 前駆細胞性 ALL に分けて立案実施する。また、小児フィラデルフィア染色体陽性 (Ph⁺) ALL に対する imatinib mesylate の有効性を検討する Ph⁺ ALL04 臨床試験を終了し、次期試験を立案する。
 - 2). 乳児 ALL に対する臨床試験 MLL03 を終了して次期研究を計画実施する。
 - 3). 再発小児 ALL に対する臨床研究 R-08 を実施する。
 - 4). 小児非ホジキンリンパ腫 (NHL) の 3 つの病型について臨床試験 (ALCL99、B-NHL03、LLB-NHL03、ALB-NHL03) を実施終了し、次期試験を立案する。また、G-CSF 予防投与の有用性を明らかにするために B-NHL03 G-CSF 臨床試験を実施する。さらに、ホジキンリンパ腫に対する臨床試験を計画実施する。
 - 5). 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する臨床試験、Down 症に伴う AML (AML-D05)、急性前骨髄球性白血病 (AML-P05)、その他の de novo AML (AML-05) を実施する。再発難治 AML に対する臨床試験を立案する。
 - 6). 小児慢性骨髄性白血病 (CML) に対する観察研究 (CML-08) を計画実施する。
 - 7). 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) に対する臨床試験を計画実施する。
 - 8). 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する国際共同研究 HLH2004 を実施する。ランゲルハンス組織球症 (LCH) に対する臨床試験を計画実施する。
 - 9). 小児造血器腫瘍における造血器細胞移植 (SCT) の標準化を目指した調査研

究を行う。また、骨髄性白血病に対してフルダラビン+メルファランによる同種骨髄移植前処置法の有用性を検証する臨床試験 FM-05 を継続する。

2. 小児がんの臨床研究基盤を整備する。

- 1). 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。
- 2). 遺伝子増幅(PCR)法を利用した微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の検査システムを確立する。
- 3). フローサイトメトリー(FCM)法を利用したMRDの検査システムを確立する。
- 4). 悪性リンパ腫の中央病理診断を継続実施する。
- 5). 小児造血器腫瘍の臨床試験における分子・細胞遺伝学的中央診断システムを構築する。
- 6). 小児固形がんの中央病理診断システムを構築する。
- 7). 小児固形がんの分子・細胞遺伝学的中央診断システムを構築する。
- 8). トランスレーショナルリサーチを推進するための検体保存とその研究利用システムを構築する。
- 9). 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。
- 10). 臨床試験の品質保証と教育効果を目的として施設訪問監査システムを構築する。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認の後、施設倫理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. 実施中の臨床試験の進捗状況

現在進行中の臨床試験の登録状況を表1に示す。LLB-NHL03、FM-05 以外は比較的順調に症例登録がなされ、Ph⁺ALL 04 は2008年5月末、MLL03 は2009年1月末、ALB-NHL03 は2010年1月末、B-NHL03、AML05、AML-D05 は2010年12月末、AML-P05 は2011年3月末でそれぞれ登録終了した。

2. 小児 ALL に対する臨床試験

B 前駆細胞型(BCP-)ALL とは異なる生物学的・臨床的特徴を有する T-ALL の治療研究を日本成人白血病治療共同研究グループ(Japan Adult Leukemia Study Group; JALSG)との共同研究として計画し、フルプロトコールが完成した。現在、日本小児血液学会臨床研究審査委員会で審議中である。臨床試験の略称を JPLSG ALL-T11 に変更した。研究の主目的は、BFM プロトコールを基本骨格とし、新規薬剤であるネララビンを含んだ治療の安全性・有用性を調べるのが第一の目的であり、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、微小残存病変 (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。この臨床試験を全国統一

で実施することでわが国の小児・若年成人 T-ALL の標準治療の確立を目指す。一方、BCP-ALL においても BFM プロトコルを基本骨格とするという委員会決議を踏まえて、ステロイド早期反応性および NCI-SR/HR 分類に基づいたリスク分類に従って、(1) 標準危険群 (SR) においては、ダウノルビシンの投与回数を2回とした BFM95-SR の寛解導入療法を採用することによって安全かつ有効な寛解導入療法を確立するとともに、維持療法におけるデキサメサゾン/ビンクリスチン (DEX/VCR) パルス療法の有用性を検討し、(2) 中間危険群 (IR) においては、強化 L-アスパラギナーゼ療法の有効性・安全性を検証し、(3) 高危険群 (HR) においては、強化 L-アスパラギナーゼ療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃するとともに、BFM-HR 型 Block 治療とビンクリスチンを強化した BFM 治療との比較を行なうことが決定した。臨床試験の略称を JPLSG ALL-B11 に変更した。現在、プロトコル細部が確定し、フルプロトコルを作成中である。Ph⁺ ALL については、一昨登録終了した「小児 Ph⁺ALL に対する imatinib mesylate (イマチニブ) 第 II 相臨床試験」(Ph⁺ALL 04) について解析を行い、診断時の BCR-ABL 転写産物の発現量、および寛解導入療法後の MRD と予後が相関することが示された。また、次期研究の立案が進められており、イマチニブ併用化学療法で良好な成績を上げた米国 Children's Oncology Group (COG) の治療レジメンを参考にして BFM プロトコルを基本骨格にイマチニブを併用した治療が計画されている。

3. 乳児 ALL に対する臨床試験

2004 年より開始した MLL03 研究は 63 例が登録されて 2009 年 1 月末で症例登録を終了した。現在最終的な治療成績の解析を準備中であるが、中間解析の時点での移植後 18 か月無

イベント生存率および全生存率はそれぞれ 54.5%、80.8%であった。予後因子としては、月齢 6 か月未満および中枢神経浸潤陽性例の予後が不良であった。また、後継研究として 2011 年 1 月から MLL-10 臨床試験を開始した。MLL-10 研究では、MLL03 で対象としていなかった MLL 遺伝子再構成陰性例も対象とするとともに、MLL 遺伝子再構成陽性例のうち予後良好群に対しては晚期合併症の回避を目的として移植を行わない方針である。

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 R-08 を 2009 年 6 月 1 日から開始した。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 を実施中である。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。2011 年 2 月末現在、62 例が登録され治療中である。これまでに重篤な有害事象報告はない。また、並行して、T-ALL に対するネララビンを組み込んだ多剤併用治療の第 I / II 相試験のプロトコルコンセプトを作成し、日本小児血液学会臨床研究審査委員会にて審査中である。さらに、non-T ALL を対象とした高危険群に対するボルテゾミブを組み込んだ新規寛解導入療法の第 I / II 相試験を計画した。

5. 悪性リンパ腫に対する臨床試験

2004 年 11 月に「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 II 相臨床試験 (LLB-NHL03)、小児リンパ芽球性リンパ腫 stage III/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (ALB-NHL03) が開始された。ALB-NHL03 は目標登録数を達成したため 2010 年 1 月に登録を終了した。登録期間を 2 年間延長した B-NHL03 は目標登録数を達成し 2010 年 12 月に登録を終了した。これに合わせて、B-NHL03 の付随研究である B-NHL03 G-CSF の登録も終了した。未分化大細胞性リンパ腫は、2002 年から欧州グループ (EICNHL) の国際共同研究「ALCL99」に参加し、2006 年に割付試験を終了し、MTX 大量療法の投与方法とビンブラスチンの維持療法の意義について成果を論文発表した。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ながら、EICNHL と共同で次期臨床試験を立案中である。また、B-NHL03 の次期研究は、EICNHL、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) への参加準備を進めている。また、小児ホジキンリンパ腫、小児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中である。

6. AML に対する臨床試験

小児 AML について急性前骨髄球性白血病 (APL)、Down 症候群に発症した AML、その他の AML に分けてそれぞれに臨床試験 AML-P05、AML-05、AML-D05 を実施し、いずれも登録終了し、それぞれ 46 例、484 例、74 例が登録された。現在、治療経過を観察中である。また、再発 AML および寛解導入不能例に対して「小児急性骨髄性白血病の再発例に対する Gemtuzumab Ozogamicin 併用化学療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 I / II 相臨床試験 AML-R10」を計画したが、米国 FDA

による承認取り消しを受けて計画を断念し、新たに Fludarabine を含む寛解導入療法の有効性と安全性を検討する第 II 相臨床試験 AML-R11 を立案中である。

7. CML に対する観察研究

本年度は 2007 年に実施した「小児慢性骨髄性白血病の臨床像に関する疫学調査」のデータを解析し、イマチニブによる成長障害が明らかとなった。特にイマチニブ投与開始時年齢が思春期前の児ほど成長障害が重篤である一方、思春期以降の児では成長障害は軽度または認めないことが示された。また、2009 年 10 月に開始した「小児慢性骨髄性白血病に対する多施設共同観察研究 CML-08」において、2009 年末に European LeukemiaNet から公表された成人 CML に対する標準的な診療方針に準じて観察方法を修正する改訂を行った。本観察研究では、イマチニブおよび第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬を用いた治療の効果と安全性、治療反応による予後予測の検証を毎年実施していく。

8. JMML に対する臨床試験

小児特有の稀な骨髄増殖性疾患である若年性骨髄単球性白血病 (JMML) に対する標準治療開発のために臨床試験を計画した。JPLSG に JMML 委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画した。診断は日本小児血液学会 MDS 委員会中央診断システムに委託する。治療は Busulfan、Melphalan、Fludarabine から成る非照射レジメンを用いた同種造血幹細胞移植とした。現在、日本小児血液学会臨床研究審査委員会で審議中であり、次年度前半から症例登録を開始する予定である。

9. 組織球症に対する臨床試験

小児期発症の組織球系疾患のうち血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の標準的治療の確立を

目的に国際共同研究 HLH-2004 治療研究を継続した。治療研究の内容はシクロスポリン A、デキサメタゾン、エトポシドによる初期治療を行い、家族性・遺伝性 HLH ではできるだけ早期の造血幹細胞移植を併用する。日本における HLH-2004 登録症例数は 2011 年 3 月末現在 74 例である。ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) については JLSG-02 の結果を参考に新たな臨床試験 JLSG-10 が立案された。

10. 小児造血器腫瘍に対する SCT の標準化

同種造血細胞移植治療の標準化を目的として、ドナー別、移植前処置別、および GVHD 予防法別の移植成績を基に、それぞれの選択基準を提言してきた。しかし、同じ前処置や GVHD 予防法を用いても、実際に投与する上では施設間で差違が存在することが明らかとなり、薬剤投与量の計算方法や投与時間、投与間隔などを統一する必要性が考えられた。同種造血細胞移植は様々な臨床研究に組み入れられているものの、従来はそれぞれの臨床研究ごとに上記の取り決めが行われてきたため、これらの選択基準や実施方法を横断的に統一する目的で小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル (案) を作成した。移植後合併症対策としては、移植後早期の重症合併症の多くが、血管内皮障害と凝固障害に基づく症候群であることから、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を用いた臨床研究の立案を進めている。

また、強度を低減した前処置の開発を目的に実施中の「小児白血病に対してフルダラビン+メルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する第Ⅱ相臨床試験 (FM-05)」は、症例集積が見込めないことから、2010 年 7 月で登録中止とした。これまでに 7 例の登録があり、事後不適格の 1 例を除いた 6 例が治療を完了した。

11. 長期フォローアップ (FU) 体制の整備

JPLSG 長期 FU 委員会に 5 つのワーキンググループ (WG) ①長期 FU ガイドライン作成 WG、②ホームページ作成 WG、③教育 WG、④治療サマリーWG、⑤長期 FU 手帳 WG を設けて活動している。昨年に引き続き、欧米ネットワークとの情報交換と連携、長期 FU 健康手帳のアンケート調査に取り組んだ。また、標準化されたケアを行うため本邦の実情に合った長期 FU ガイドラインおよび各エビデンスの構造化抄録の作成を行った。今後はこのような教育や啓発につとめ、小児がん経験者の晩期合併症や長期 FU 上での問題点に関する情報を提供する計画である。

11. PCR 法を利用した MRD の検査システムの確立

今年度は、免疫受容体遺伝子再構成を用いた MRD 定量において、その検出率向上のため、これまで取り組んできた TCR β 鎖遺伝子に加え、IgH 鎖遺伝子 DH-JH 再構成、SIL-TAL 遺伝子再構成をターゲットに加えた。また RQ-PCR による MRD 定量技術の標準化と確実な精度管理の実現のため欧州 BFM グループと連携し、その MRD 専門研究グループである ESG-ALL-MRD の正式参加施設の資格を獲得し、同会議で愛知医科大学での解析症例も検討して定量精度の向上を図った。その結果、MRD ターゲット検出率と MRD 定量感度の双方に良好な成績が得られた。

12. FCM 法を利用した MRD の検査システムの確立

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、平成 20-21 年 6 月までパイロット研究を実施した後、平成 21 年 6 月より小児 B 前駆細胞性 (BCP) ALL 再発例に対する全国共同治療研究 ALL-R08 臨床試験で FCM-MRD の測定を開始し

た。平成23年3月の時点で42例が登録され、うち29例の有効症例すべてでFCM-MRDの追跡が可能であった。また、プロトコールの振り分けに利用されるBMA3におけるPCR法を用いたMRD (PCR-MRD) と比較では、17例(平成22年11月現在)における検討で、相関係数は0.9472と非常に良好な値を示した。また、T-ALLにおいては、すでに報告のあった4カラー法を改良した6カラー法の検討を行い、2例のパイロット症例で検討を行った。また乳児ALLにおいても平成23年1月のMLL10臨床試験開始により、登録のあった1例についてフォローを開始した。今後、小児BCP-ALLにおける臨床試験の開始に備え、さらに検査態勢の強化と測定改良を試みる予定である。

13. 悪性リンパ腫の中央病理診断

小児悪性リンパ腫の臨床研究推進の基盤となる病理中央診断を2010年は135例実施した。JPLSG 悪性リンパ腫臨床試験が開始されて以来6年余の間に中央診断された症例は742例となった。病理中央診断システムは、臨床試験参加症例の適格性を確認するためのRapid Reviewと最終的な病理診断を決定するGroup Reviewにより構築され、H&E染色標本だけでなく、中央診断施設で免疫組織化学染色、in situ hybridization法によるEBV検索、FISH法を用いたc-myc, BCL-2遺伝子検索を行う、総合的な診断システムである。中央病理診断中間報告と最終報告で、プロトコール変更となる診断変更例は無かった。c-myc, BCL-2遺伝子検索は診断精度の向上に有用であるだけでなく、小児悪性リンパ腫の生物学的特性を明らかにする上でも重要と考えられた。Nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma14例の臨床病理学的検討を行い、鑑別診断、とくにT-cell/histiocyte-rich diffuse large B-cell lymphomaとの鑑別に有用な病理所見を抽出した。ヨーロッパとの

国際共同研究ALCL99の成果としてanaplastic large cell lymphomaの病理学的予後因子が明らかとなり、論文報告の準備を進めた。

14. 分子・細胞遺伝学的中央診断システムの構築

JPLSGに分子・細胞遺伝学的診断委員会を組織し、中央診断システムを整備した。AML-05臨床試験において、初診時のキメラ遺伝子とFLT3遺伝子の検索を行い、その結果と形態、マーカーと染色体解析結果を用いた中央診断を行ない、診断の精度の向上に貢献した。AML-05臨床試験は平成22年12月で終了し、その後は診断困難例のみ中央診断を行っている。ALLでは、再発ALLのフローサイトメトリー(FCM)を用いたMRDと免疫グロブリン遺伝子およびT細胞受容体遺伝子を用いたPCR-MRDは順調に施行されており、検出率も9割に高まった。T-ALLとB前駆型-ALLはプロトコール開始に向けて準備中である。今後、各臨床試験のプロトコール立案段階、しかもできるだけ早期の段階から、適切な分子診断、MRD利用を立案できるためのチェック機関のような委員会を目指す予定である。これからは中央診断に関する事、MRDに関する事、検体保存に関する事、付随研究の立案に関する事などに本委員会が関与していくことが望ましいと思われる。

15. 小児固形がんの中央病理診断システムの構築

中央病理診断システムの骨子となる小児固形腫瘍観察研究実施計画書を策定し、日本小児がん学会研究審査委員会の承認を得て、その実施に向けた最終段階に入っている。本年度の中央病理診断の実績については、神経芽腫55例、腎腫瘍43例、肝腫瘍35例、横紋筋肉腫30例の計163症例で、全臨床研究登録

症例（179例）の91.1%を占めている。懸案であった各種の固形腫瘍の中央診断の基準となる「小児固形腫瘍の診断の手引き」を刊行した。

16. 小児固形がんの分子・細胞遺伝学的中央診断システムの構築

わが国に小児固形腫瘍の中央組織保存および標準化された遺伝子診断のモデルを構築するために、千葉県がんセンターにおいて全国規模の神経芽腫組織バンクおよび遺伝子診断システムの確立を図って来た。平成7年の開始以来、検体数は2900を越しており、国際的にも最も多数の精度の高い保存検体となっている。現在、DNA ploidy (FACScan)とMYCN増幅有無のFISH法と定量的PCR法による測定が通常検査として行われ、on-line systemでその結果を主治医に返送する体制が完全に定常化した。日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）登録検体数も徐々に増え、200件に達した。個々の症例について問い合わせや要望がある検体については、必要に応じて、アレイCGH検査、発現ミニチップ検査、Alk等遺伝子変異解析を行った。また、国立成育医療センター研究所において腫瘍に特徴的な融合遺伝子を検出するシステムを整備した。小児固形腫瘍の分子・細胞遺伝学的診断システム確立、標準化の一環として、小児固形腫瘍の分子診断の手引きを作成した。昨年度検討した分子診断の問題点および精度管理から、検体処理及び送付法を各施設、担当者に周知・徹底する必要があると考えられたため、凍結検体からのRT-PCR、パラフィン切片からのFISH法、その他の核酸解析に対応する検体処理・保存、送付方法を含む内容とした。特に普段、検体を取り扱うことの少ない臨床医でも検体処理できるように配慮した。診断手順を周知することにより、遺伝子解析に対する信頼性を担保し、さらなる診断の精度向上

が期待される。

17. 検体保存と研究利用システムの構築

本年度も余剰検体の保存を継続した。特に、JPLSGにおける現行の余剰検体保存システムを本格的に作動させたAML05臨床試験の症例登録が終了し、数百例のまとまった検体を扱う貴重な年度となった。また、本年度は、保存検体の分譲の要望が出されたため、分譲作業を開始するにあたって必要となる書式を作成し標準手順書を作成した。その手順に従って、MLL03臨床試験で保存された凍結細胞、AML05臨床試験で保存されたDNAおよびcDNAの分譲を行った。なお、分譲作業を進めるにあたり、同意・非同意確認作業や分譲番号発行と検体保存番号やJPLSG登録番号との確認作業等で個人情報管理者の作業を含め相当の作業量であることが判明した。

18. 小児がん臨床研究の質の向上のための研究

今年度は小児がん拠点病院の要件について、英国の小児がん診療のためのガイドライン（NICEガイドライン）とわが国のがん診療連携拠点病院の指定要件について検討し、必要な要件を抽出した。その結果、現行のがん診療連携拠点病院の要件を一部修正、追加することでがん対策基本法に基づいて指定することが可能と考えられた。

19. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上

今年度は登録・追跡中の16臨床試験の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を実施した。「臨床研究に関する倫理指針」に従い、臨床研究に関連するデータの取扱いに関する手順を個人情報保護ポリシーとして作成し整備した。臨床試験参加状況とデータの質との関連について詳細に調査し、データ管理システムの改善に

役立てるよう努めている。又、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行い、手順を見直す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た。また、当該稀少疾患領域におけるエビデンスの創生に必要な“網羅的把握による疫学研究の発展”を実現する為の実施計画書を作成し、開始した。

20. 施設訪問監査システムの構築

今年度も JPLSG 監査委員会において 15 の JPLSG 参加施設の訪問監査を実施した。これより、訪問監査の実績は、計 40 施設となった。施設訪問監査は、臨床試験実施計画書の見直し等により臨床試験そのものの質の改善につながるだけでなく、小児がん治療施設における小児がん治療の実態調査としての意義や個々の医師の資質の向上、教育的指導効果にもつながり、臨床研究、小児がん医療の質の向上に果たす役割は多大なものがあると考えられた。今後も適切な小児がん臨床研究の遂行、小児がん治療の質向上、の為に監査システムのより一層の充実が必要と考えられる。

D. 考察

今年度に、ALCL99 のランダム化比較試験結果を論文発表、MLL-03 臨床試験の中間解析結果、Ph+ALL04 臨床試験の MRD 解析結果、および CML の調査研究結果を学会発表した。いずれも研究開始から学会発表まで 6~7 年、論文発表まで 10 年を要したことになる。希少疾患で質の高いエビデンスを創出するために時間を要することは避けられず、長期の研究支援とその基盤の必要性が改めて認識された。非ホジキンリンパ腫 NHL-03 および AML-05 の各臨床試験は、昨年 12 月で登録終了となり、まだ経過観察を要する。希少疾患の臨床研究

においては、可能な限り多くの患者の臨床情報を収集することが信頼性の高いエビデンス創出につながるため、臨床試験間の症例や試験不参加症例についても情報収集を可能とする前向き観察研究の枠組みの構築が望まれてきた。これを受けて今年度小児血液腫瘍性疾患すべてを対象とした前向きコホート研究をスタートさせた。一方、研究の立案から実施までに未だ長期間を要し、統一治療研究が合意された T-ALL および BCP-ALL の臨床試験、さらに、JMML および LCH の新規臨床試験が研究期間内に実施できなかったことは遺憾である。次年度に速やかに開始できるように調整する予定である。

小児血液腫瘍の臨床研究の質を確保するために、これまでに JPLSG の研究基盤としてデータセンター、効果安全性評価委員会、研究審査システム、病理及び分子・細胞遺伝の中央診断システム、検体保存と研究利用システムを整備してきた。リンパ腫病理中央診断は、すでに 6 年の実績を上げ、742 例を中央診断した。中央診断率は 95% に達し、中央診断システムが定着したと言える。さらに、ALL のマーカー検査および MRD の免疫学的・分子生物学的手法による検査体制が確立されつつある。また、今年度も施設訪問監査を 15 施設で実施した。データの品質保証のみならず、参加施設の教育的意義が大きいと考えられた。

小児がんの生存率が 80% を超える時代となり、質の高い治癒を目指した治療法の開発が求められている。そのためにも長期フォローアップ体制を整備し、治療の長期的影響に関する情報収集が不可欠である。本研究班に参加された患者さんの長期の情報収集を可能とするためにガイドライン作成、治療サマリーの作成と患者さんへの情報提供の普及が重要である。また、前述の前向きコホート研究の開始により、長期の経過観察を可能としたことで治療の長期的影響の把握が進むものと期

待される。

小児固形腫瘍には小円形細胞腫瘍が多く含まれており、リンパ腫との鑑別が困難な場合も少なくない。また、わが国では小児造血器腫瘍と同じ医療チームで診療される場合が多く、それゆえに双方が共通の研究基盤と理念のもとに臨床研究が推進されるのが望ましい。そこで、本研究班において小児固形腫瘍の病理中央診断システムを既存の固形腫瘍研究グループと連携して日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が主体となって構築することとし、分子診断と合わせた中央診断システムの構築に取り組んできた。これまでに中央病理診断システムの骨子を策定し、小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書を作成し、今年度に「小児固形腫瘍の診断の手引き」としてまとめられた。各臨床研究グループの理解を得て中央病理診断体制が構築されてきている。

E. 結論

本研究により、小児造血器腫瘍の全国統一の臨床研究の実施が可能となり、ほぼ全ての疾患での標準治療の確立できるとともに、第一世代の臨床試験の成果が公表できる段階となった。また、小児がん全体で臨床研究の基盤整備が進められることで質の高い臨床試験が効率的に実施されるばかりでなく、医療の質の向上への直接的な貢献が期待される。

F. 健康危険情報

本研究で実施中の臨床試験において、治療関連死亡が、今年度新たに AML-D05 で 1 例認められ、3 年間の累積治療関連死亡数は、17 例となった。いずれも効果安全性評価委員会で審査の結果、研究継続に支障がないと判断された。試験別では、AML-05 が 10 例、ALL-P05 が 2 例、AML-D05, MLL03, ALB-NHL03, B-NHL03, HLH2004 が各 1 例であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky IM, Lamant L, Woessmann W, Pillon M, Hobson R, Mauguen A, Reiter A, Brugières L. Vinblastine in Children and Adolescents With High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the Randomized ALCL99-Vinblastine Trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 1;28(25):3987-93.
2. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, Manabe A, Saha V, Baruchel A, Vettenranta K, Horibe K, Benoit Y, Pieters R, Escherich G, Silverman LB, Pui CH, Valsecchi MG. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4755-61.
3. Ishida Y, Honda M, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kamibeppu K, Kakee N, Horibe K. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 1. Impact of stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2010 Jun;91(5):865-76.
4. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe K, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.

- Int J Hematol. 2010 Jun;91(5):831-7.
5. Ishida Y, Sakamoto N, Kamibeppu K, Kakee N, Iwai T, Ozono S, Maeda N, Okamura J, Asami K, Inada H, Honda M, Horibe K. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 2. Impact of radiotherapy. Int J Hematol. 2010 Jul;92(1):95-104.
 6. Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. Br J Haematol. 2011 Jan;152:89-98.
 7. Ishida Y, Ozono S, Maeda N, Okamura J, Asami K, Iwai T, Kamibeppu K, Sakamoto N, Kakee N, Horibe K. Medical Visits of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-sectional Survey. Pediatr Int. 2010 Nov 16.
 8. Ohta H, Iwamoto S, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Deguchi T, Takase K, Fujimoto J, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute myeloid leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Int J Hematol. 2011 Jan;93(1):135-7.
 9. Fujita N, Kobayashi R, Takimoto T, Nakagawa A, Ueda K, Horibe K. Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. Leuk Lymphoma. 2011;52(2):223-229.
 10. Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Hama A, Muramatsu H, Doisaki S, Horibe K, Kato K, Kojima S. Prognostic factors for outcomes of pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. _Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]
 11. Haruko Shima, Mika Tokuyama, Akihiko Tanizawa, Chikako Tono, Kazuko Hamamoto, Hideki Muramatsu, Akihiro Watanabe, Noriko Hotta, Masaki Ito, Hidemitsu Kurosawa, Koji Kato, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, Hiroyuki Shimada. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. J Pediatr. In press.
 12. 大園秀一、石田也寸志、栗山貴久子、浅見恵子、前田美穂、有瀧健太郎、堀 浩樹、山口悦子、力石 健、徳山美香、前田尚子、沖本由理、堀部敬三 小児がん長期フォローアップにおける「治療のまとめ」の意義と活用法 小児がん 47 : 471-476, 2010.
 13. 堀部敬三 JPLSG (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) 特集：臨床試験グループの現状と問題点 腫瘍内科 6 (4) : 369-376, 2010
2. 学会発表
 1. Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Akiko Moriya Saito, Tomoyuki Watanabe, Atsushi Ogawa, Takashi Sato, Masahiro Hirayama, Yoshihiro Takahashi, Yutaka Saikawa, Takako Miyamura, Koji Kato,

- Kanji Sugita, Takeyuki Sato, Tomohiko Taki, Shuki Mizutani, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, and Eiichi Ishii. Early Phase Administration of Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Prevent Early Relapse for Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia and MLL Gene Rearrangement; a Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Trial MLL03. 52th ASH Annual Meeting. December 4-8, 2010. Orlando, FL, USA.
2. Takako Miyamura, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Takashi Sato, Koji Kato, Kanji Sugita, Masahiro Hirayama, Atsushi Ogawa, Yoshihiro Takahashi, Ryosei Nishimura, Hidemasa Ochiai, Yuko Nomura, Akiko Saito, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, and Eiichi Ishii : Nation-Wide Survey of Relapsed Infantile Acute Lymphoblastic Leukemia In Japan: Treatment and Outcome From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) MLL03 Study. 52th ASH Annual Meeting. December 4-8, 2010. Orlando, FL, USA.
 3. Haruko Shima, Mika Tokuyama, Akihiko Tanizawa, Chikako Tono, Kazuko Hamamoto, Hideki Muramatsu, Akihiro Watanabe, Noriko Hotta, Masaki Ito, Hidemitsu Kurosawa, Koji Kato, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, Hiroyuki Shimada. Distinct impact of imatinib on growth in prepubertal and pubertal children with chronic myeloid leukemia. 52th ASH Annual Meeting. December 4-8, 2010. Orlando, FL, USA.
 4. Reiji Fukano, Tetsuya Mori, Tetsuya Takimoto, Masahiro Sekimizu, Atsuko Nakazawa, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe Clinical characteristics and outcome of the Japanese children in the international trial for ALCL 第72回日本血液学会学術集会 2010.9.25 横浜
 5. Yasushi Ishida, Misato Honda, Shuichi Ozono, Jun Okamura, Keiko Asami, Naoko Maeda, Naoko Sakamoto, Hiroko Inada, Tsuyako Iwai, Kiyoko Kamibeppu, Naoko Kakee, Keizo Horibe Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Impact of the transplantation 第72回日本血液学会学術集会 2010.9.24 横浜
 6. Hideki Muramatsu, Nobuhiro Watanabe, Yoshiyuki Takahashi, Akira Shimada, Nobuhiro Nishio, Asahito Hama, Sayoko Doisaki, Hiroshi Yagasaki, Kimikazu Matsumoto, Koji Kato, Keizo Horibe, Seiji Kojima Imatinib and HSCT improves the outcome of pediatric patients with Ph ALL 第72回日本血液学会学術集会 2010.9.25 横浜
 7. Junichi Hara, Daiichiro Hasegawa, Souiti Suenobu, Yoshihiro Takahashi, Nobuhiro Suzuki, Keiko Yagi, Hirohide Kawasaki, Keizo Horibe, Hiroki Hori, Shinichiro Nishimura, Tooru Kudoh, Makoto Yoshida, Tatutoshi Nakahata, Megumi Oda JACLS ALL-02 study for childhood B-precursor ALL in comparison with ALL-97 第72回日本血液学会学術集会 2010.9.26 横浜
 8. Hirohide Kawasaki, Atsushi Manabe, Souichi Adachi, Akira Ohara, Atsushi Kikuchi, Masahiro Tsuchida, Kazuko Hamamoto, Kouichi Matsumoto, Keiko

- Yagi, Hiromasa Yabe, Makoto Yoshida, Arata Watanabe, Akiko Saito, Tomohiro Saito, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe MRD monitoring in childhood Ph+ALL: Preliminary results of JPLSG Ph+ALL04 第 72 回日本血液学会学術集会 2010.9.26 横浜
9. 富澤大輔 齋藤明子 多賀 崇 足立壮一 中山秀樹 盛武 浩 木下明俊 高橋浩之 工藤寿子 堀部敬三 多和昭雄 乳児急性骨髄性白血病における早期死亡例の検討: JPLSG AML-05 臨床試験からの報告 第 52 回日本小児血液学会総会 2010.12.18 大阪
10. 大園秀一 石田也寸志 清谷知賀子 有瀧健太郎 堀部敬三 長期フォローアップ診療における「治療のまとめ」の意義と活用 2010.12.18 第 26 回日本小児がん学会学術集会 大阪
11. 宮村能子 康 勝好 富澤大輔 佐藤貴 加藤剛二 杉田完爾 平山雅浩 高橋良博 鶴澤正仁 堀部敬三 石井榮一 乳児急性リンパ性白血病再発症例の後方視的検討 JPLSG MLL03 臨床試験より 第 52 回日本小児血液学会総会 2010.12.19 大阪
12. 康 勝好 富澤大輔 齋藤明子 渡辺智之 小川 淳 佐藤 貴 平山雅浩 高橋良博 宮村能子 加藤剛二 杉田完爾 鶴澤正仁 堀部敬三 石井榮一 MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対する早期同種造血幹細胞移植の有効性に関する検討: JPLSG MLL03 研究 第 52 回日本小児血液学会総会 2010.12.19 大阪
13. 渡邊修大 高橋義行 松本公一 濱 麻人 村松秀城 工藤寿子 堀部敬三 加藤剛二 小島勢二 小児急性骨髄性白血病第一寛解期に対する造血幹細胞移植の予後因子の解析 第 52 回日本小児血液学会総会 2010.12.19 大阪
14. 渡辺修大 高橋義行 松本公一 工藤寿子 加藤剛二 堀部敬三 小島勢二 高リスク小児血液腫瘍性疾患に対する同種骨髄移植-MEL+TBI vs BU+MEL+TBI の比較 BU+MEL+TBI compared with MEL+TBI before allogeneic stem cell transplantation for advanced hematological malignancies 第 33 回日本造血細胞移植学会総会 2011.3.9 愛媛
- 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
該当なし
 3. その他
該当なし