

72.4 and 58.5%, respectively. All cases expressed CD41 and/or CD42b. CD36 was expressed at a high frequency, but its expression was also seen in other subtypes (M4, M5, and M6). Myeloid antigens (CD13 and CD33) were expressed in most cases, but lack of MPO expression was observed. Hematopoietic progenitor-associated antigens (CD34 and CD117) were expressed in many cases, and CD7 was expressed in 69.6% of cases.

In conclusion, each subtype of AML possesses distinguishing features of antigen expression. Some antigens appear to be associated with certain subtypes, but are not necessarily specific. Uncommon expression must be interpreted in the context of the entire immunophenotyping profile for correct identification of AML subtypes.

Acknowledgment This study was supported by a grant for Clinical Cancer Research from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

References

1. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castoldi G, Doekharan D, van der Holt B, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *Br J Haematol.* 2001;113:737–45.
2. Behm FG. Diagnosis of childhood acute myeloid leukemia. *Clin Lab Med.* 1999;19:187–237. vii.
3. Kotylo PK, Seo IS, Smith FO, Heerema NA, Fineberg NS, Miller K, et al. Flow cytometric immunophenotypic characterization of pediatric and adult minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). *Am J Clin Pathol.* 2000;113:193–200.
4. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Loffler H, et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood.* 1995;86:3097–108.
5. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:42–8.
6. Chabannon C, Wood P, Torok-Storb B. Expression of CD7 on normal human myeloid progenitors. *J Immunol.* 1992; 149:2110–3.
7. Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol.* 2007;139:532–44.
8. Kita K, Nakase K, Miwa H, Masuya M, Nishii K, Morita N, et al. Phenotypical characteristics of acute myelocytic leukemia associated with the t(8;21)(q22;q22) chromosomal abnormality: frequent expression of immature B-cell antigen CD19 together with stem cell antigen CD34. *Blood.* 1992;80:470–7.
9. Hurwitz CA, Raimondi SC, Head D, Krance R, Mirro J Jr, Kalwinsky DK, et al. Distinctive immunophenotypic features of t(8;21)(q22;q22) acute myeloblastic leukemia in children. *Blood.* 1992;80:3182–8.
10. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods.* 2000;243:59–75.

特集

臨床試験グループの現状と問題点

JPLSG (日本小児白血病 リンパ腫研究グループ)*

堀部敬三**

Key Words : Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, childhood leukemia, childhood lymphoma, international cooperative study, clinical trial

背景

小児白血病リンパ腫は、小児がんの40%を占め、化学療法の感受性が高く、1970年代から化学療法で治癒可能な疾患であることが示され、がん化学療法開発の先駆けとなってきた。その代表格である急性リンパ性白血病(ALL)は、いまや80%を超える5年無イベント生存率(EFS)と90%近い5年全生存率が得られるまでになり、リスクや病型に応じた治療の適正化が今日の課題となっている¹⁾。これらの進歩は、欧米先進国の小児がん研究グループの臨床試験の成果に負うところが大きい。白血病リンパ腫の発生率は2万人に1人の希少疾患であり、病型やリスクごとに臨床試験を行うには、多施設共同臨床試験が不可避である。とりわけ、少子化が進むわが国では、15歳未満の白血病リンパ腫全体の年間発生数は900人足らずであり、1国だけでは新たな治療選択のためのエビデンス創出が困難になっている。

わが国の小児白血病リンパ腫の治療研究は、1970年代から地域ごとに自主研究グループが作られて多施設共同臨床試験が行われてきた。1980

年代に全国規模の研究グループ小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)ができ、1990年代には、4つの地域グループがまとまって小児白血病研究会(JACLS)が発足し、今世紀になり、さらに統合が進み、現在では、CCLSG, JACLS, 九州山口小児がん研究グループ(KYCCSG), 東京小児がん研究グループ(TCCSG)の4つの研究グループになっている。小児白血病リンパ腫患者を診療する施設はいずれかのグループに属しており、ほとんどすべての患者は施設が属する研究グループの治療プロトコールによって治療されている。しかし、つい10年ほど前までは、プロトコール変更が施設の判断で行われる場合が多く、臨床試験と実地診療の区別がはっきりしないままに研究が行われていた。1997年の省令GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)の施行を機に臨床研究全体のあり方が見直される中で、小児がん領域においても科学性と倫理性が十分配慮された質の高い臨床試験を目指して、2002年に厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進研究事業に「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班(主任研究者:堀部敬三)が採択された。この研究班の下にデータセンターが整備され、2003年に上記の4つの研究グループの共同研究組織として日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG)が誕生した。この

* Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG).

** Keizo HORIBE, M.D.: 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター〔〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1〕; National Hospital Organization Nagoya Medical Center Clinical Research Center, Nagoya 460-0001, JAPAN

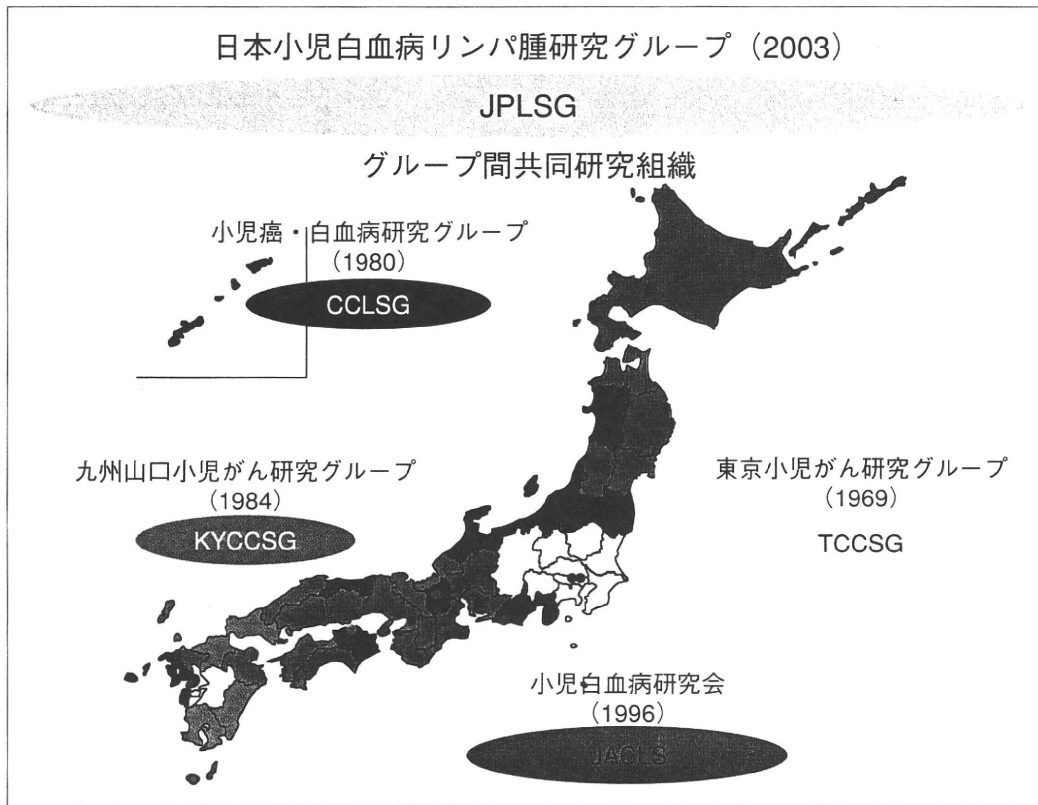


図1 グループ図

グループは、既存の研究グループの枠組みを残しつつ全国統一の臨床研究を推進し、それを通じて診断および治療の標準化、難治性疾患の治療開発を目的としており、さらに国際共同研究の推進を図っている²⁾(図1)。

組織運営

JPLSGは、設立当初、財団法人がんの子どもを守る会の特別事業として支援を受けていたが、公益法人関連3法の施行を受けて、2010年4月に特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループとして独立した。

グループの運営および意思決定は、4グループから選出された運営委員と代議員で構成される運営委員会(運営委員長：鶴澤正仁(愛知医科大学))および代議員会(代表：堀部敬三)で行われ(図2)、それぞれ年5回、年2回開催される。臨床試験の立案と運営は、グループ推薦および公募の委員で構成される治療研究委員会においてなされ、現在、13の治療研究委員会が活動している(表1)。

データセンターは、名古屋医療センター臨床研究センターに整備されたが、データマネジャー

の身分保障のために2008年4月に設立された特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO-OSCR)のデータ管理部となった。NPO-OSCRの運営費確保がJPLSGだけでは困難なことから、NPO-OSCRの事業内容は、小児造血器腫瘍のデータ管理にとどまらず、成人血液疾患の臨床試験データ管理や種々の研究支援業務の請負も行っている。スタッフは、現在、名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室の齋藤明子室長の下にデータマネジャー10名、クラーク2名、システムエンジニア1名がおり、さらに、医学専門アドバイザーとして小児血液医4名が支援している。登録方法は、当初、FAXを採用していたが、2006年に開始された急性骨髄性白血病(AML)臨床試験AML-05からweb登録システムを導入した。これは、同時期に開始された日本小児血液学会疾患登録事業の登録システムと連動しており、それにより参加施設の利便性が図られて登録率の向上が期待された。また、学会の疾患登録事業データベースとJPLSGの登録データベースが一元化されたことで、日本の小児造血器腫瘍の臨床疫学情報とアウトカムの把握が容

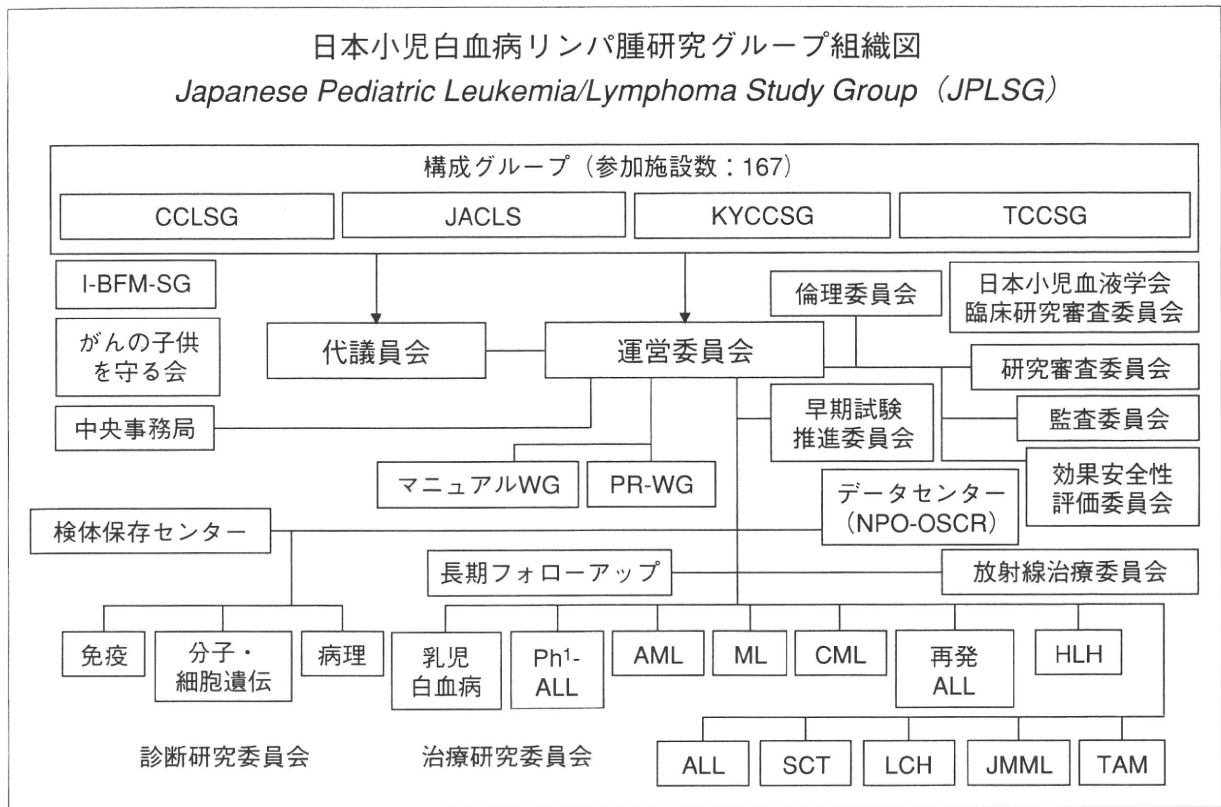


図2 組織図

表1 治療研究委員会

委員会名	委員長(所属施設)
乳児白血病委員会	康 勝好(埼玉県立小児医療センター)
Ph1-ALL委員会	河崎裕英(関西医科大学)
リンパ腫委員会	森 鉄也(国立成育医療研究センター)
AML委員会	足立壮一(京都大学)
CML委員会	嶋田博之(慶應義塾大学)
再発ALL委員会	小川千登世(聖路加国際病院)
HLH委員会	石井榮一(愛媛大学)
ALL委員会	渡辺 新(中通総合病院)
長期フォローアップ委員会	石田也寸志(聖路加国際病院)
JMML委員会	真部 淳(聖路加国際病院)
LCH委員会	森本 哲(自治医科大学)
SCT委員会	矢部普正(東海大学)
TAM委員会	菊地 陽(帝京大学)

(設置順)

易になっており、その有効活用が期待される。

参加施設の要件

希少疾患である小児白血病リンパ腫を対象に治療研究を行うには、いかに症例登録を確保するかが根本的課題である。わが国の小児血液腫瘍の診療は、地域ごとに大学およびその関連施設や小児病院で広く行われており、希少疾患に

もかかわらず集約化されておらず、年間5例未満の新規症例を扱っている施設が過半数を占める³⁾。また、小児がんでは、未来ある小児であるがゆえに、また、親権者が意思決定を担っていることから、治療志向が強く、最善の治療を期待して臨床研究への参加意識が高く、最後まであきらめず新たな治療の受け入れに積極的である。実際、新規診断例の90%以上は臨床試験に

表2 施設基準

1. 包括医療ができる小児がん治療チームを有する.
2. 施設内に倫理審査委員会がある.
3. 日本小児血液学会会員がいる.
4. 日本血液学会血液専門医がいる(2010年4月から適用).
5. 施設のモニタリング・監査の受け入れが可能である.

参加して治療を受けていると考えられる. そのため, すべての患者にとって臨床試験にアクセスしやすい医療連携体制の整備が必要である.

JPLSG参加施設の選定にあたっては, 当初, できるだけ広く症例を集めるため4グループを構成するすべての病院をリストアップした. その中で, 診療の質と臨床試験の質を確保するために, 表2に掲げる基準を設け, 大学関連施設も独立施設としての参加を求めた結果, 205施設が正式参加することになった. その後, 臨床試験の倫理審査が行われない施設や症例登録のない施設が退会となり, さらに, 2010年4月から日本血液学会血液専門医が常勤で診療に携わっていることを要件に加えた結果, 現在は167施設になっている. 都道府県別の参加施設数では, 1自治体に10施設以上存在する都府県がある一方で, 1施設のみが9県, 2施設が22県存在する(表3). 前駆型リンパ系腫瘍の治療では, 通常長期の外來維持療法があり, 全治療期間が2年以上に及ぶことから, 患者家族の利便性を確保するために参加施設以外に研究協力病院を設けて診療と研究の連携システムを構築していく予定である.

臨床試験の実施運営

臨床試験では, JPLSGプロトコルマニュアル⁴⁾に従って標準化された実施計画書, 同意説明文書, 症例報告書などの文書・書類が作成される. 最初にプロトコルコンセプトが作成され, プロトコルレビューワーキンググループにおいて若手医師も参加して教育的なレビューが行われる. 続いてフルプロトコルが作成され, 日本小児血液学会臨床研究審査委員会が審査承認されて完成する. その後, 臨床試験登録を行い, 参加施設の倫理審査承認を得て試験が開始される. 一方, 付随研究および保存検体を利用した研究は, 当該の治療研究委員会の承認を得て別に設けられたJPLSG研究審査委員会が審査し, 運

表3 参加施設数別の都道府県数

1施設	9県
2施設	22県
3施設	4県
5施設	3県
6施設	3道府県
7施設	1県
8施設	2県
12施設	1県
14施設	1府
20施設	1都

営委員会の承認後に実施される. 効果安全性評価委員会は臨床試験ごとに設けており, 委員は主に血液内科医に依頼している. また, 臨床試験の品質管理・保証と参加施設の研究者教育を目的に施設訪問監査を実施している.

多くの多施設共同臨床試験を運営するには, 施設間のみならず臨床試験間の診断, 効果判定などの取り扱い基準の統一が効率的であり, 臨床試験の質確保にも重要である. 全国統一のリンパ腫臨床試験の開始にあたり, 国立成育医療研究センター病理診断部の中澤温子部長を中心に7名の血液病理医の協力で病理中央診断システムが構築された. また, AML臨床試験では診断時および寛解判定時の骨髓塗沫標本のセントラルレビューを東海大学医学部臨床検査医学講座(責任者:宮地勇人)で行っている. 免疫学的マーカー診断についても検査機器, 試薬や手技によるばらつきを回避するため解析パネルを統一して三重大学小児科(責任者:駒田美弘), 大阪大学小児科(責任者:太田秀明), 国立成育医療研究センター(責任者:清河信敬)において中央検査を実施している. さらに, 分子診断についても臨床試験ごとに病型診断や予後因子となる遺伝子解析の中央診断を実施している. これらの中央診断時に生じる余剰検体は, 橋渡し研究にきわめて有用な試料となる. それゆえに, これらを公正に有効利用するために保存と研究

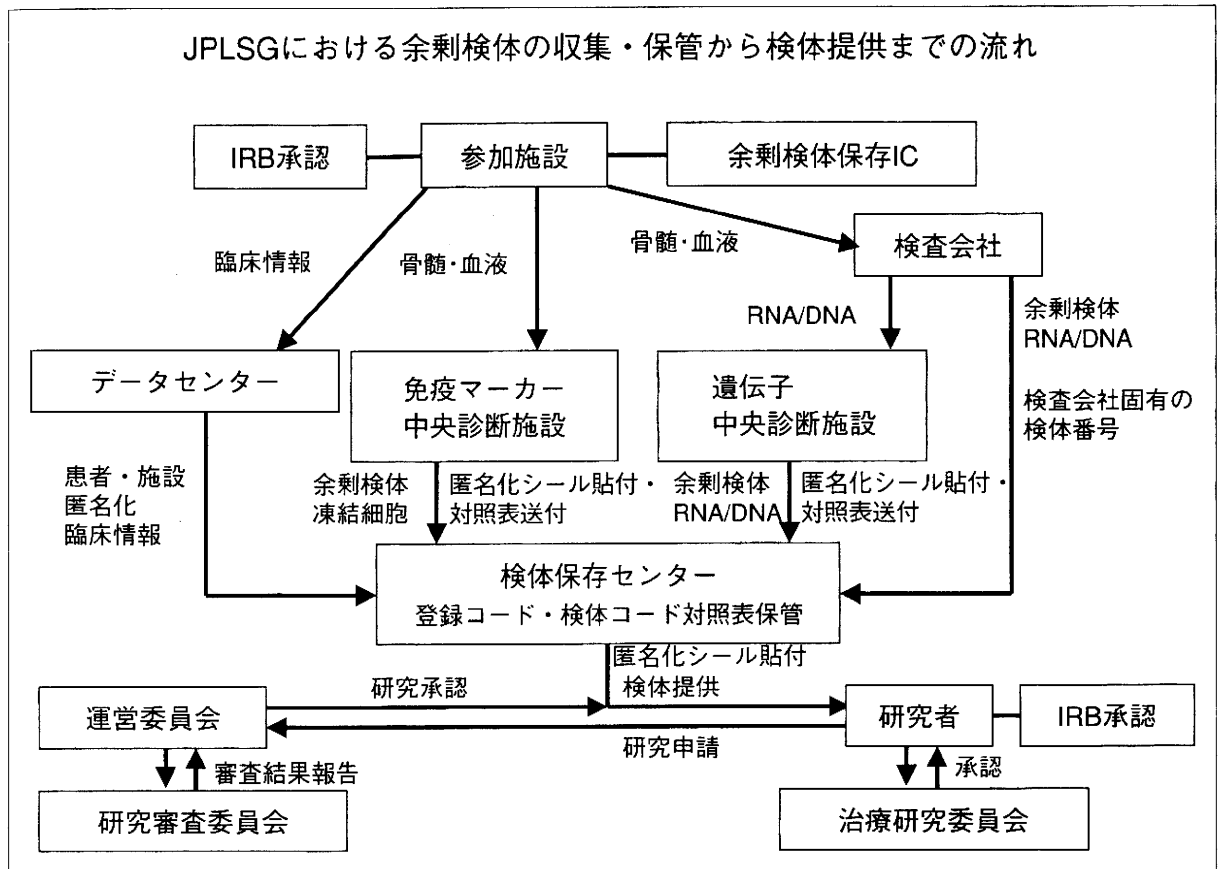


図3 検体管理と研究利用

利用手順を確立してJPLSG検体保存センターを国立成育医療研究センター（責任者：藤本純一郎）で検体の中央管理を行っている⁵⁾(図3)。

これまで行われた臨床試験と 計画中の臨床試験

JPLSGでは、付随研究を合わせて13の臨床試験が進行中である(表4)。2004年にスタートしたMLL陽性の乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験MLL03とフィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺)ALLに対する造血幹細胞移植を前提としたイマチニブの有用性を検証する臨床試験Ph⁺ALL04は2009年に登録終了し、2011年に最終解析が行われる。MLL03は、乳児白血病共同研究会で行われたMLL96, MLL98⁶⁾治療研究の成果を踏まえて臍帯血移植を積極的に導入して早期の造血幹細胞移植を行うことで治療成績の向上を目指したもので、小児白血病においてはじめての全国統一の臨床試験である。現在、すべての乳児ALLを対象に層別化治療を行う臨床試験MLL-

10が計画されている。

非ホジキンリンパ腫(NHL)に対する臨床試験は、小児成熟B細胞性腫瘍に対するB-NHL03, および小児リンパ芽球型リンパ腫限局型に対するLLB-NHL03, 進行型に対するALB-NHL03が実施された。いずれも単一アームによる臨床試験であるが、わが国の統一研究として行われた最初の試験であり、標準治療の確立にすることで意義が大きい。また、B-NHL03付随研究として、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の予防的投与の有用性に関するランダム化比較試験B-NHL03 G-CSFが行われている。

未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)は、予後因子が特異であることから独立した治療戦略が取られるが、小児例は全国合わせても20例未満にすぎない。その希少性は欧米においても同じである。欧州では、12か国が集まって欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究ループ(EICNHL)を形成してALCL99臨床試験が開始されていた。ALCL99は2つのランダム化比較試験を含む臨床試験で

表4 進行中の臨床試験

臨床試験名	対象疾患	登録期間(年月)	登録症例数	予定症例数	IRB承認施設数
1. ALCL99(国際)	anaplastic LCL	2002.6~(2006.5 割付終了)	125(53)	400	127
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	70	143
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	131
4. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~	312	308	159
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	56	90	98
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	15	48	158
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~2010.1	154	124	159
8. AML-P05	小児APL	2006.4~	38	44	138
9. AML-05	小児AML	2006.11~	420	254	154
10. HLH2004(国際)	HLH	2006.12~	59	50	121
11. AML-D05	ダウン症AML	2008.1~	59	73	120
12. ALL-R08	再発ALL	2009.6~	25	157	82
13. CML-08	CML	2009.10~	6	75	47

(2010年5月31日現在)

あると同時に遺伝子解析研究、割付試験に参加しない症例や対象外の症例を含んだ全例登録の観察研究を行う総合研究である。症例集積に年月を要するため日本にも参加要請があり、2002年6月から日本として正式参加した。JPLSG設立前であり、病理中央診断、割付、データ管理を含めて、臨床試験の手続きすべてモデルケースとして取り組まれた。2006年4月までに487例が登録されて目標症例数を超えたため割付登録を終了した。日本の登録数は53例で、4番目に多い登録数であった。2つのランダム化比較試験の結果は、それぞれすでに論文化されている⁷⁸⁾。この欧州と日本の共同研究の成功により、次期ALCL研究でも共同研究が行われるほか、B-NHLでは、米国を含めた三極共同の臨床試験が計画されている。

2006年には、小児AMLもはじめて全国統一の臨床試験が実施され、現在3つの臨床試験、すなわち、急性前骨髄球性白血病に対する臨床試験AML-P05、ダウン症AMLに対する臨床試験AML-D05、non-Down/non-M3のAMLに対する臨床試験AML-05が行われている。これらは、小児AML共同治療研究会で行われたAML99治療研究^{9)~11)}の後継研究である。

血球貪食性リンパ組織球症(HLH)は、年間50例あまりの希少疾患であり、1990年代から国際組織球症学会において国際共同研究が実施されてきた。HLH2004ではJPLSG研究として遺伝子

診断体制の整備とともに臨床試験が行われている。また、2009年には慢性骨髄性白血病の前向きコホート研究および再発ALLの臨床試験が開始された。

現在、新たに10の臨床研究が準備中であり(表5)、これでほぼすべての小児造血器腫瘍について全国共同研究が実施されることになる。その中で最も大規模なものは、これまで既存のグループがばらばらのリスク分類で独自の研究が行われていたALLの臨床試験である。はじめての全国研究であり、BFM(Berlin-Frankfurt-Munster)方式の治療をもとに各リスク群およびその治療法の適正化を目指した割付試験が計画され、微小残存病変(MRD)や遺伝子型を含めたリスク分類の適正化のための検査体制の整備も合わせて行われる。また、晩期合併症のない治療を目指した治療法の開発には、長期フォローによるアウトカム評価が不可欠であり、臨床試験不参加例を含めた疫学研究が計画されている。これにより、背景因子、疾患名、治療内容、臨床的効果、安全性情報、および転帰に関する調査が前向きかつ継続的に実施され、新たな臨床研究に生かされることが期待される。

国際共同研究への参加

先に述べたように、小児白血病リンパ腫は希少疾患である上に治療成績の向上と治療の層別化が進んでおり、臨床試験に必要な症例数の確

表 5 準備中の臨床研究

1. 乳児期発症の急性リンパ性白血病に対するリスク層別化治療の有効性に関する多施設共同第II相臨床試験 (MLL-10)
2. 若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する静注用Bu+Flu+L-PAM前処置法による同種造血幹細胞移植第II相臨床試験(JMML10)
3. 小児および若年成人におけるT細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第II相臨床試験(ALL-T10)
4. 小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第II相および第III相臨床試験(ALL-BCP10)
5. 小児難治性T細胞性白血病に対するネララビン, フルダラビン, エトポシドを用いた寛解導入療法第I/II相臨床試験(ALL-RT10)
6. ランゲルハンス組織球症に対する臨床試験(LSG10)
7. 一過性骨髄異常増殖症(TAM)に対する多施設共同観察研究(TAM-10)
8. フィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺)急性リンパ性白血病に対する臨床試験(Ph+ ALL10)
9. 小児急性骨髄性白血病(AML)早期再発例および寛解導入不能例に対するGemtuzumab ozogamicin (GO)とFludarabineを含む寛解導入化学療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同早期第II相臨床試験(AML-R9)
10. 小児ホジキンリンパ腫に対する臨床試験(HL-09)

保が困難になってきている。これは、わが国だけでなく、欧米においても同じ状況であり、これを打開するために国際共同研究による治療開発が進んでいる。JPLSGでは、国際共同研究を推進する上で情報交換や人的交流を深めることが重要であると考えて、2006年にInternational BFM Study Group (I-BFM-SG)に正式加盟した。I-BFM-SGは、1993年に、それまでBFM familyと呼ばれていたBFM方式のALL治療を行っているグループのネットワークを改称してできたグループである。その目的は、BFM方式の治療研究に限定せず、欧州の内外を問わず、前向き共同研究が行える、国を代表する小児がん研究グループが集まって、情報交流と共同臨床研究を推進することである。ALL, AML, NHL, 再発ALLの疾患委員会のほか、移植(SCT)、診断と生物研究(B&D)、情報管理と統計手法(IMMC)、早期および晩期合併症と教育(ELTEC)を合わせた8つの委員会があり、相互に連携しながら活発に活動している。毎年参加国(グループ)が増えて、現在では、ドイツ・オーストリア・スイス(BFM)、イタリア(AIEOP)、ベルギー・フランス(EORTC)、オランダ(DCOG)のいわゆるBFM familyのほか、英国(UK-CCSG)、フランス(FRALLE)、北欧5か国(NOPHO)、ハンガリー、チェコ、クロアチア、ポーランド、アルゼンチン、チリ、イスラエル、トルコ、香港、そして、日本(JPLSG)の23か国、17グループが正式参加している。年1回の年次総会には米国のChildren's Oncology Group, St.Jude Children's Research Hospital, Dana

Farber Cancer Instituteの代表的研究者が招待され、情報交換だけでなく共同研究の模索が行われている。一方、アジアにおいてもシンガポールが中心となって国際共同研究の枠組みが作られようとしており、JPLSGもそれに参加している。

疾患別では、ALLに関しては欧米の主要な小児白血病研究グループの代表者が集まって国際小児ALLワーキンググループ'Ponte di Legno' Working Groupを作り、超高リスク群の病態解明と治療研究の推進のために各グループの登録情報を集めて合同解析を進めている。また、血球貪食リンパ組織球症(HLH)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)などの希少疾患でも国際共同研究の枠組みが構築されており、JPLSGの各治療研究委員会が日本における臨床試験運営の受け皿として活動している。

今後の課題

2011年に、小児ALL全体ではじめて全国統一のランダム化比較試験を含む臨床試験が実施される。目標症例数は5年間で1,700例に及び、これまでのJPLSG臨床試験の登録症例数すべてを合わせたよりも多い症例数である。この臨床試験では、塗抹標本による細胞診断、免疫学的マーカー検査、キメラ遺伝子やMRDなどの遺伝子検査が中央化される。これらは、いまや世界標準の研究検査であり、標準治療確立には不可欠の検査であるが、わが国では保険適応が不十分であるため、これら検査を含めた臨床試験の運営には多額の研究費が必要である。

また、質の高い臨床試験の運営には、それに見合った施設の体制整備が必要である。小児造血器腫瘍の臨床試験では、限られた人員で診療しながら研究に参加している施設が多く、臨床試験の精度を求めることが過重な負担になっている。今後、臨床試験の数が増えることが予想されるため、臨床試験の質確保および臨床医の負担軽減のために参加施設の臨床試験支援員の確保が大きな課題である。

これらの課題を解決するためには財政基盤の確立が急務である。多くの施設で小児血液医は小児固形腫瘍医を兼ねていることから、小児固形腫瘍研究グループとの研究基盤や人材を共有して支援体制の整備を進めることが、財政的にも効率的と考えられる。

小児がんの治療成績の向上に伴い、思春期・若年成人のがん治療が問われている。欧米のデータによれば、思春期・若年成人のALLは、成人のレジメンよりも小児レジメンの方が優れていることが示されている。2011年に開始されるT細胞性ALLの臨床試験は、JPLSGと成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)との共同研究として行われ、データを一元化して管理・解析されるはじめての試験となる。この年齢層の治療開発には小児と成人の研究グループの連携が不可欠であり、この臨床試験はその試金石として期待される。

文 献

- 1) Pui C-H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5121-3.
- 2) 堀部敬三. 厚生労働科学研究費補助金(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」平成17年度～19年度総合研究報告書. 2008.
- 3) 堀部敬三, 土田昌宏, 鶴澤正仁, 中畑龍俊. わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態. *日本小児科学会雑誌* 2009 ; 113 : 105-11.
- 4) 堀部敬三. 厚生労働科学研究費補助金(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」平成14年度～16年度総合研究報告書. 2005.
- 5) 藤本純一郎. 分担研究報告書「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」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」(研究代表者:堀部敬三)平成20年度総括・分担研究報告書. 2009. p. 79-83.
- 6) Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects : a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007 ; 21 : 2258-63.
- 7) Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma : results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 897-903.
- 8) Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al. Vinblastine in Children and Adolescents With High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma : Results of the Randomized ALCL99-Vinblastine Trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3987-93.
- 9) Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia : the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5442-7.
- 10) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4007-13.
- 11) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al. 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* 2010 Aug 5[Epub ahead of print].

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

平成 23 年 5 月発行

発行者：堀部敬三（研究代表者）

事務局：独立行政法人国立病院機構

名古屋医療センター臨床研究センター内

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4丁目1番1号

TEL:052-951-1111 FAX:052-963-5503

印刷所：サカイ印刷株式会社

