

201020017B

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20年度～22年度 総合研究報告書

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治療と診断確立のための研究」班の平成 20 年度から平成 22 年度まで 3 年間の研究成果をまとめたものである。本研究班は、同研究事業で平成 14 年度から 6 年間行われた「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」の後継研究班であり、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。

この 3 年間の研究基盤整備の成果として、施設訪問監査システムが確立できたこと、微小残存病変の検出など種々の中央診断体制の整備とそれと連動して余剰検体の保存と研究利用の体制の整備ができたこと、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の構築と診断の手引きが作成されたことが挙げられる。これらにより研究基盤の中央機能の多くが概ね整備されたと考えられる。一方、参加施設側のローカルデータ管理支援は已然未整備のままであり、残された課題である。

小児造血器腫瘍の治療研究は、乳児急性リンパ性白血病(ALL)、フィラデルフィア染色体陽性 ALL、非ホジキンリンパ腫の各病型、急性骨髄性白血病 (AML) の各病型、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の全国統一の臨床試験を引き続き実施し、多く臨床試験で登録数が目標を超えて登録を終了することができた。また、この 3 年間で再発 ALL、慢性骨髄性白血病、乳児 ALL に対する各臨床試験を新たに開始した。国内初の全国統一の ALL 臨床試験は、T 細胞性と B 前駆細胞性に分けて臨床試験が計画され、中央診断体制や臨床判断について詳細な調整を経てプロトコールが完成した。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も開始の目途が付けられた。さらに、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が開始され、小児血液腫瘍の総合的な診療実態や長期成績の把握が可能になり、今後の研究に繋がるものと思われる。

最後に、この 3 年間、本研究班の活動に対してご理解とご協力をいただいたことに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

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

「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」(平成20年度～22年度)

分担研究課題	分担研究者
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	渡辺 新
2. 乳児白血病の標準治療確立のための研究	康 勝好
3. 再発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	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	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	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	嶋田博之
7. 若年型骨髄単球性白血病の標準治療確立のための研究	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	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	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の確立のための研究	石田也寸志
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の ための研究	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の ための研究	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	中澤(中川)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	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	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	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	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	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	瀧本哲也(平成20年度) 原 純一(平成21、22年度)
20. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究	齋藤明子(平成21、22年度)
21. 小児がん臨床研究の監査システム確立のための研究	小田 慈

# 目 次

I. 総合研究報告	
小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究	1
堀部 敬三	
II. 資料	
・ 第一再発小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床研究 (ALL-R08) 実施計画書 (ダイジェスト版)	18
・ 小児慢性骨髄性白血病(CML)に対する多施設共同観察研究 (CML-08) 実施計画書 (ダイジェスト版)	27
・ 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)実施計画書 (ダイジェスト版)	32
・ 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における小児血液腫瘍性疾患を 対象とした前方視的疫学研究実施計画書	41
・ MLL03 定期モニタリングレポート(第13回)	62
・ Ph+ ALL04 定期モニタリングレポート(第12回)	67
・ B-NHL03 定期モニタリングレポート(第11回)	74
・ B-NHL03 G-CSF 定期モニタリングレポート(第10回)	92
・ ALB-NHL03 定期モニタリングレポート(第11回)	98
・ LLB-NHL03 定期モニタリングレポート(第9回)	113
・ HLH2004 定期モニタリングレポート(第8回)	121
・ AML-05 定期モニタリングレポート(第10回)	130
・ AML-P05 定期モニタリングレポート(第9回)	159
・ AML-D05 定期モニタリングレポート(第6回)	172
・ ALL-R08 定期モニタリングレポート(第3回)	188
・ CML-08 定期モニタリングレポート(第1回)	206
・ 「小児固形腫瘍の診断の手引き」	217
・ 「小児固形腫瘍の分子診断の手引き」	270
III. 研究組織一覧	275
1. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 役員名簿	275
2. JPLSG 委員会一覧	277
3. JPLSG 施設会員一覧	284
4. JPLSG 個人会員一覧	289
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	290
V. 代表的論文	320

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

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、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。新たに、「第一再発小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床研究(ALL-R08)」、「小児慢性骨髄性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究 (CML-08)」、「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)」の3つの臨床試験と「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究」が開始され、合計 16 の臨床試験を実施した。そのうち、乳児 ALL に対する早期造血幹細胞移植の有効性を検証する臨床試験 MLL03、Ph+ALL に対するイマチニブの有用性に関する臨床試験 Ph+ ALL04、B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、AML-05、AML-P05、AML-D05、FM-05 の各試験が登録終了となったが、まだ経過観察を要する。国際共同研究 ALCL99 は、2 つの RCT を完遂して最終解析を論文発表し、国際共同研究の実効性が証明された。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を対象とした臨床試験 LSG-10 の準備も整えられた。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。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できた。同種造血細胞移植治療の標準化を目的として小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアルを作成した。長期フォローアップ体制整備としてガイドライン作成、治療サマリーの作成と情報提供の普及を行った。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した。余剰検体分譲手順書を策定し分譲を実施した。施設訪問監査の体制を整備し、40 施設で実施した。

研究分担者	森 鉄也	国立成育医療研究センター
渡辺 新	中通総合病院小児科 統括科長	血液腫瘍科 医長
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	国立病院機構大阪医療センター 小児科 医長
小川千登世	聖路加国際病院小児科 医幹	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（中川）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  
瀧本哲也 国立成育医療センター研究所  
（平成20年度） 室長  
原 純一 大阪市立総合医療センター  
（平成21～22年度） 副院長  
齋藤明子 国立病院機構名古屋医療センター  
（平成21～22年度） 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細胞性(T)ALLとB前駆細胞性(BCP)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<sup>+</sup>) ALL に対する imatinib mesylate の有効性を検討する Ph<sup>+</sup> 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(HL)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. この3年間で実施した臨床試験の進捗状況

平成 14 年度以来、本研究班発足までにスタートした12 の臨床試験を継続して実施した。そのうち、LLB-NHL03 と FM-05 以外は比較的順調に症例登録がなされ、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。Ph<sup>+</sup>ALL 04 は 2008 年 5 月末に登録中止した。また、データ管理モデル事業として行った小児白血病研究会(JACLS) ALL-02 臨床試験は、1252 例が登録され、平成 20 年 5 月末で登録終了した。

この3年間に新たに3つの臨床試験「第一再発小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床研究(ALL-R08)」、「小児慢性骨髄性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究 (CML-08)」、「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)」と小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫



学研究が開始され、いずれも登録継続中である。表1にこれらの臨床試験の登録状況を示した。それぞれの登録ペースについては資料として各試験のモニタリングレポートを掲載した。

## 2. 小児 ALL に対する臨床試験

国内の4つの小児白血病研究グループの合意が得られてT-ALLとBCP-ALLそれぞれに臨床試験が計画された。T-ALLについては、日本成人白血病研究グループ(Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG)との共同研究として25歳までを対象とした治療研究を計画し、ALL-T11のフルプロトコールが完成した。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・有用性を調べること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、MRDを定量判定し同種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プロトコー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、プロトコール細部が確定してフルプロトコールを作成中であり、次年度開始予定である。

Ph<sup>+</sup>ALLは、平成16年11月に開始した「小児Ph<sup>+</sup>ALLに対するimatinib mesylate第II相臨床試験」(Ph<sup>+</sup>ALL 04)が平成20年5月末に44例の登録をもって終了した。本試験のMRD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プロトコー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2月より開始した「乳児ALLに対する早期同種造血幹細胞移植療法の有効性に関する後期第II相試験」(MLL03)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して乳児ALL全体のリスク層別化治療の有効性を検証する。MLL遺伝子再構成陽性例のうち予後良好群に対しては晩期合併症の回避を目的として移植を行わない方針とした。

#### 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、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 例が登録され試験実施中である。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 に対するネララピ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で審査中である。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 of 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 月に開始された NHL に対する以下の 4 つの臨床試験、「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)、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (ALB-NHL03)、および未分化大細胞型リンパ腫を対象とした国際共同研究「ALCL99」を継続した。登録数が当初の期待を下回ったため B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03 において登録期間を 2 年間延長し、ALB-NHL03 は 2010

年 1 月に、B-NHL03、B-NHL03 G-CSF は 2010 年 12 月に登録を終了した。LLB-NHL03 は、対象症例そのものが少なく、登録数が目標に達しないためさらに登録期間を延長した。一方、ALCL99 は、2006 年 5 月に割付試験登録が終了し、529 例の登録例が得られた。2 つの比較試験について解析を行い、学会および論文発表を行った。第一の比較試験では、375 例で割り付けが行われ、MTX 1g/m<sup>2</sup> 24 時間投与で髄注あり群と MTX 3g/m<sup>2</sup> 3 時間投与で髄注なし群との間に 2 年無イベント生存率(EFS)に差が見られなかった(73.6%, 74.5%)ものの前者で有意に有害事象(grade 4 血液毒性、感染症、口内炎)が多いことが明らかとなった。第二の比較試験では、217 例が Vinblastine(VLB)有無で割り付けられ、1 年間の VLB 治療有りでは有意に 1 年 EFS は良かった(90.9%, 73.8%)ものの 2 年 EFS には差がみられなかった(72.5%, 70.1%)。これにより、VLB の寛解導入療法および 1 年間の維持療法での投与は、再発を遅らせることはできたが最終的な無病生存率の改善は得られないことが明らかとなった。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。

#### 6. AML に対する臨床試験

小児 AML に対し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 に分けて臨床試験を実施した。小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 AML-P05 は、46 例の登録を得て 2011 年 3 月に登録終了した。ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第 II 相臨床試験 AML-D05 は、74 例が登録されて 2010 年 12 月に登録終了した。

小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-05 は、2 年間登録を延長し、484 例の登録を得て 2010 年 12 月に登録終了となった。AML-05 では、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡が 10 例あり、内 8 例が 2 歳未満で感染症との関連性が考えられたため登録の一時中断とプロトコルの一部改定を行った。また、支持療法の補足を全施設に通知した。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

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も示された。また、2009 年 10 月に「小児慢性骨髄性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究 CML-08」を開始した。2009 年末に European LeukemiaNet から成人 CML に対する診療方針が発表されたためそれに準じて観察方法を修正する改訂を行った。

#### 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

わが国における小児の同種造血細胞移植の治療要因の選択におけるコンセンサスを形成し、移植治療の標準化を図るために学会の移植委員会とデータ利用に関する取り決めを行って日本小児血液学会の登録データの解析を行った。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。

#### 1 1. 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を設けて活動した。また、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。今後さらに、小児内分泌学会、小児血液学会造血細胞移植委員会、教育関係者との連携を進展させ、教育や広報に関して、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。

#### 1 1. 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、TCR $\beta$ 鎖遺伝子、IgH鎖遺伝子DH-JH再構成新たにスクリーニングし、定量法の世界標準化を目指してRQ-PCRを導入した。さらに、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。

#### 1 2. 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月まで小児ALL再発症例7例と、B前駆細胞性小児ALL初発症例7例、合計14例を用いて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の改良を試みる予定である。

### 1 3. 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 2008 年から 3 年間に 473 例実施し、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、不適格(診断ちがい)例が 4% 余り認められるものの、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 lymphoma** 14 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ている。

### 1 4. 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 **BCP-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** 利用を立案す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こと、**MRD** に関すること、検体保存に関すること、付随研究の立案に関すること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。

### 1 5. 小児固形がんの中央病理診断システムの構築

希少腫瘍、あるいは臨床研究非登録例を含む全ての固形腫瘍を対象とした新しい中央病理診断システムの確立に向けて、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た。病理診断の標準化に関しては、新システムに備えての診断手順の作成、診断担当医の追加などのインフラ整備を行った。また、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(資料参照)。なお、各種小児固形腫瘍(横紋筋肉腫、**Ewing** 腫瘍、神経芽腫、腎腫瘍、肝腫瘍)の中央病理診断を実施し、3 年間で、神経芽腫 165 例、腎腫瘍 130 例、肝腫瘍 96 例、横紋筋肉腫 95 例の計 486 症例で、全臨床研究登録症例の約 90% を占めた。

## 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が図られた。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。肝芽腫に関しては、JPLT-IIまでの検体220個がすでに凍結保存されており、第2検体センターとしての位置付けが必要と思われた。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。新たに先天性間葉芽腎腫、富細胞型にてETV6-NTRK3融合遺伝子が組織型特異的に検出され、分子診断として機能しうることも確認された。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

JPLSGにおける余剰検体の保存に係る手順書を作成し、これに基づいて余剰検体を収集するとともに、これら保存検体の分譲に係る手順書を作成した。その流れ図を図1に示す。最終年度は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った。また、保存検体の分譲の依頼があったため、標準手順書に従って、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

国立成育医療研究センター内にデータセンターを設立し、インフラストラクチャーを整備した。また、データマネージャーとして人員を確保し、オンザジョブトレーニングやデータ管理の実務を経験させ、小児固形腫瘍の臨床試験のデータ管理を行う体制を整備するとともに、個人情報保護のポリシーも作成した。また、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会によって国立成育医療研究センター内に設置された小児腫瘍中央診断委員会事務局と連携して、中央診断の依頼用紙や依頼手順について、腫瘍の種類にかかわらず共通の方式(案)を作成した。この成果をふまえて病理中央診断や、小児がん登録と連動させて臨床試験登録につなげる有機的な流れを構築していくために、腫瘍ごとの研究グループとの協力体

制の整備が図られた。

また、小児がんの臨床研究の質の向上に必要な診療の質の要件について検討した。それには、小児がん専門医制度の創設と小児がん診療拠点病院の整備が不可欠であり、それぞれの要件について、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。専門医制度については、統合が予定されている日本小児がん学会・日本小児血液学会において創設される。小児がん拠点病院の指定については、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た指定が可能であると考えられた。

#### 19. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上

特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携して、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、JPLSGの各種臨床研究のデータ管理の実務と方法論の研究を実施した。「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。また、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、JPLSG疫学研究を開始した(資料参照)。

#### 20. 施設訪問監査システムの構築

JPLSGに監査委員会を設置、整備し、3年間

で40施設の訪問監査を実施した。その間、監査委員の評価基準の統一、監査結果報告書書式不備の修正など監査方法の一部改善修正を行った。監査した施設からは、臨床研究に対する若手医師への教育、啓蒙効果が期待されていた。監査の結果、臨床試験遂行上の施設側の改善点として、①各種同意書の管理(特に余剰検体保存に関して)、②同意書の同意日時と臨床試験登録日、治療開始日との整合性の確保、③CRF原本の管理、CRFのデータセンター提出、CRF記載とカルテ記載の相違、④中央診断と施設診断の記載混同、⑤不適切なプロトコル変更(投与量、投与日時)などが挙げられた。また臨床試験実施計画上改善点として、①同意書の日付の関する規定、②Ph1ALL臨床試験プロトコルなどにおける登録方法、③中央診断と施設診断の取り扱い、などが挙げられた。

#### D. 考察

小児がんは、稀少かつ多種の疾患からなり、生存率の向上とともに個々の疾患でリスク別治療法が行われるため、各臨床試験の対象症例発生数は全国で年間30例以下が多い。そのため、臨床試験には長い年月を要する。平成14年度以来の12の臨床試験をこの3年間も継続実施した。そのうち、乳児ALLに対する早期造血幹細胞移植の有効性を検証する臨床試験MLL03は、予定通り2009年1月に登録終了した。Ph+ALLに対するイマチニブの有用性に関する臨床試験Ph+ALL04は、海外からのイマチニブ連用の有用性の報告や予想以上の初期化学療法の奏効により主要評価項目が評価困難なため試験中止となり、試験デザインを決める際の教訓となった。NHL-03およびAML-05については、登録期間を2年間延長し、2010年12月で登録終了となったが、まだ経過観察を要する。また、B-NHL03 G-CSFは、唯一の無作為割付試験(RCT)であったが、参加施設が限られている上に同意率が高くない

ため目標症例数に達しなかった。今後のわが国で小児がんの臨床試験を推進する上で RCT の施行に工夫を要すると思われた。国際共同研究である ALCL99 は、2 つの RCT を完遂して最終解析を終えることができた。これにより小児 NHL の国際共同研究の実効性が証明されたことで、今後も欧米と共同して稀少な小児 NHL の治療開発を進めていくことになると思われる。

この3年間で新たに、「第一再発小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床研究 (ALL-R08)」、「小児慢性骨髄性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究 (CML-08)」、「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)」の3つの臨床試験と「日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究」が開始できた。ALL-T11, ALL-B11, JMML-11 も実施計画書がほぼ完成したが、細部の調整が遅れたため次年度試験開始となった。

成果報告として、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。しかし、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り、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。

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。

本研究班の最も大きな目標の一つとして小児 ALL 全体の治療研究を全国統一で実施してわが国の ALL の標準治療を確立することであった。T-ALL および BCP-ALL の治療戦略は、ともに ALL BFM95 を基本骨格にすることで全体の合意が得られ、T-ALL については、若年成人をも対象とした JALSG との共同研究として研究を立案できたことは意義が大きい。しかし、研究の立案から実施までに長期間を要し、T-ALL、BCP-ALL、さらに、JMML や 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。

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、これと並行して同種造血細胞移植治療の標準化を目的として、臨床研究で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。これにより治療の標準化のみならず、臨床試験の質の向上も期待される。

小児臨床試験の質を向上させるため施設訪問監査を40施設で実施した。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。

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了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が実施および計画が進み、ほぼ全ての疾患での標準治療の確立できる見通しができた。第一世代の臨床試験については、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たことで質の高い臨床試験の効率的実施が可能となったばかりでなく、わが国の小児がん医療の質の標準化と向上が図られた。

## F. 健康危険情報

本研究で実施中の臨床試験において、3年間の累積治療関連死亡数は、17例となった。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。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。特に、AML-05において2歳未満で多発して感染症との関連性が考えられたため、支持療法の補足を全施設に通知し、JPLSG ホームページにも掲載して周知を図った。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表（主なもの）

1. Fujita N, Mori T, Mitsui T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):188-92.
2. Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Koh K, Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, Hayashi Y, Horibe K, Ishii E. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities

- other than 11q23 translocation. *Leuk Res.* 2008 Oct;32(10):1523-9.
3. Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A. 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 Feb 20;27(6):897-903. Epub 2009 Jan 12.
  4. 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 113 : 105-111, 2009.
  5. Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; on behalf of the Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May;52(5):591-5.
  6. Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2009 Apr;145(2):198-206.
  7. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. 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 Aug 20;27(24):4007-13.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
11. 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.
  12. 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.
2. 学会発表 (主なもの)
1. Marie Cecile Le Deley, Angelo Rosolen, Alfred Reiter, Denise Williams, Keizo Horibe, Grazyna Wrobel, Georg Mann, Jozsef Zsiros, Anne Uyttebroeck, Ildiko Marky, Wolfgang Klapper, and Laurence Brugieres. The Impact of the Association of Vinblastine during Induction Chemotherapy and as Maintenance Treatment in Children and Adolescents with High-Risk Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group. 50<sup>th</sup> ASH Annual Meeting. San Francisco, Dec 6-9, 2008
  2. Takako Miyamura, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Kanji Sugita, Koji Kato, Takashi Sato, Yoshihiro Takahashi, Atsushi Ogawa, Masahiro Hirayama, Akira Kikuchi, Megumi Oda, Daiichiro Hasegawa, Kazutoshi Koike, Yutaka Saikawa, Michiki Hatanaka, Keizo Horibe, and Eiichi Ishii. Nation-Wide Survey of Infant Leukemia in Japan: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 50<sup>th</sup> ASH Annual Meeting. San Francisco, Dec 6-9, 2008
  3. 出口隆生、清河信敬、太田秀明、鶴澤正仁、堀部敬三、駒田美弘 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化のための外部精度管理 第 50 回日本小児血液学会総会 2008.11.14-16 (千葉)
  4. 山下友加 堀部敬三 中川温子 瀧本哲也 鶴澤正仁 Mussolin Lara Rosolen Angelo 森鉄也 小児未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)における血液・骨髄中の NPM-ALK 発現の解析とその臨床的意義 第 51 回日本小児血液学会 2009.11.27 舞浜
  5. 徳山美香 谷澤昭彦 遠野千佳子 渡辺輝浩 浜本和子 黒澤秀光 堀田紀子 伊藤正樹 村松秀城 前田美穂 加藤剛二 鶴澤正仁 堀部敬三 小児 CML 患者におけるイマチニブ継続内服が成長に与える影響・日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG) 第 71 回日本血液学会学術集会 2009.10.25 京都
  6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
- 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
9. Reiji Fukano, Tetsuya Mori, Tetsuya Takimoto, Masahiro Sekimizu, Atsuko Nakazawa, Masahito Tsurusawa,