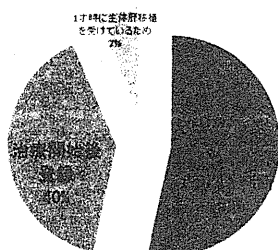


(図 9) リンパ腫臨床研究における選択除外基準抵触の内訳

B-NHL03適格・除外基準に抵触(n=15/20)



対応する臨床試験があるにも関わらず不参加とされた場合の不参加理由に、患者・代諾者からの非同意(2%)や倫理審査委員会(IRB)未承認によるもの(3.5%)が極めて少ない特徴が見られた。血液腫瘍性疾患の国内全数把握調査に対する JPLSG 参加施設からの捕捉率は9割以上であることから、当該疾患領域における疫学研究参加例は、国内全数の7割は確保できているものと推測され、臨床試験への依存度が高い疾患領域の特性が示された。一方、病理診断、細胞表面マーカー、細胞遺伝学的検査等の特殊検査により確定診断が登録時の推定診断から変更される症例が多く、希少疾患領域においては、可能な限りとり漏らしなく患者をリクルートできる仕組みを作ることによって症例登録推進を図れる可能性が示された。

2. 個人情報保護ポリシーの遵守

Web による臨床研究情報収集システム (Patient data organizing system, Ptosh) を利用したデータ収集を行う上で、患者情報、

診療情報の漏えいや不適切利用の防止は重要な課題としている。JPLSG として定めた個人情報保護ポリシーの遵守を徹底した活動を今後も継続していく予定である。

3. JPLSG の各種委員会の効率的かつ円滑な連携の為のシステム整備

JPLSG 臨床研究の品質を保証する目的で、監査委員会が活動しており、当該委員会への資料提供を継続中である。必要時は同行支援へも対応する。

4. 臨床研究デザインの工夫及び疫学研究の開発

当該グループは研究開始当初より、臨床研究への症例登録手続きに先立ち、JPLSG 登録を行ってきた。臨床研究や疫学研究に関する各種倫理指針に沿い、この JPLSG 登録については、疫学研究として計画書を作成し、全参加施設からの倫理審査承認を得て実施する枠組みを確立し、遂行している。疫学研究では、主に診断技術向上と標準化を目指した中央診断施設への一貫した検体搬送システムの確立や適切な診断を付けることで JPLSG の治療向上の適切なコホートの特定をすることを意図してきたものであるが、この疫学研究と臨床研究を融合させた枠組みは、この希少疾患領域の研究を推進する為には非常に有用な仕組みであると考えている。たとえば、JPLSG 登録症例の中には、臨床研究の候補者であっても細かい患者選択基準への抵触などの理由で臨床研究に参加しない/出来ない症例が存在する。臨床研究不参加症例の不参加理由をこの度分析したが、臨床研究参加例の比率を増加させるための患者リクルート策を練る為に有用な情報となる。また、本仕組みを利用し、今後最終解析結果の一般化妥当性を評価する際、有用な情報となる。今後は定期的に追跡報告できるシステムの構築・整備を併せて検討していく方針である。

D. 考察

稀少な小児造血器疾患領域の診療の質向上を目指した病態研究や治療開発研究は、将来ある小児の福祉向上に必要な不可欠であるものの、市場が小さい上に治療に伴う毒性が強いことから、営利を目的とする企業が扱いつらい領域であることも事実で、医師主導の研究に頼らざるを得ない。当該領域のデータセンターが設立して8年が経過し、担当する臨床研究数も着実に増加してきている。国内には、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group; JCOG)のような歴史ある臨床研究グループを支えるデータセンターが存在し、我々の良き role model となっているが、我々のグループとの決定的な違いは、“稀少疾患領域であること”、“小児という成長過程にある患者集団を対象としていることより、投薬量は時間と共に変化し、妊よう性も含めた広い毒性評価を長期的に観察する必要があること”、“固形がんのような局所治療が主となることはなく、常に全身性疾患としての長期的な全身治療が必要になる”ことなどである。必然的に、調査は複雑化・煩雑化する。参加施設側の臨床研究支援体制も未だ発展途上であり、少ない小児科医師が多忙な臨床業務の傍ら、複雑な研究を行っている実情がある。その為、登録、中央診断・検査、症例経過報告などの手順は、なるべく簡便で、標準化されていることが望ましい。JPLSG 疫学研究の開始により、臨床研究のリクルートの問題や長期フォローアップとの連携が整理できる可能性がある。各種委員会の業務を中央データセンターとしてサポートする作業も含めて、実務経験を重ね、データの質を落とすことなく、業務の簡略化・標準化が図れるよう、今後も引き続き地道な努力が必要であると考えている。

E. 結論

臨床疫学研究室は OSCR データセンターと共同で JPLSG が企画・実施している各種臨床研究の質管理の実務・研究を担当している。臨床研究支援体制整備はまだ開発途上であり、効率化・標準化を図るための地道な努力を継続して行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood*. 2012 Aug 30; 120(9): 1810-5.
- (2) Shinoda K, Moriguchi N, Saito AM, Kobayashi R, Suenobu S, Hatakeyama N, Imai T, Osone S, Ito T, Okada K, Imai T, Tauchi H. A survey of severe infections or blood culture-positive cases: JACLS ALL-02 study. *The journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 49(1), (2): 73-78, 2012.
- (3) Schüz J, Grell K, Kinsey S, Linet MS, Link MP, Mezei G, Pollock BH, Roman E, Zhang Y, McBride ML, Johansen C, Spix C, Hagihara J, Saito AM, Simpson J, Robison LL, Dockerty JD, Feychting M, Kheifets L, Frederiksen Extremely low-frequency magnetic fields and survival from childhood acute lymphoblastic leukemia: an international follow-up study. K.

Blood Cancer J. 2012 Dec 21;2:e98. doi:
10.1038/bcj.2012.43.

2. 学会発表

- (1) 永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、垣内七海、堀部敬三、齋藤明子 「WEB登録システムの利用状況に関する検討」 2012年10月20日 第74回日本血液学会学術集会(京都)
 - (2) 岡部有貴子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、垣内七海、鶴澤正仁、堀部敬三、齋藤明子 「安全性情報収集の最適化」 2012年10月20日 第74回日本血液学会学術集会(京都)
 - (3) 西岡絵美子、永井かおり、岡部有貴子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、垣内七海、鶴澤正仁、堀部敬三、齋藤明子 「臨床試験の逸脱情報収集の検討」 2012年10月20日 第74回日本血液学会学術集会(京都)
 - (4) 齋藤明子、永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、垣内七海、堀部敬三 「希少疾患領域における多施設共同臨床研究法の検討」 2012年10月20日 第74回日本血液学会学術集会(京都)
 - (5) 齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合」 2012年10月20日 第74回日本血液学会学術集会(京都)
 - (6) 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、生越由枝、西村真希、竹内一美、垣内七海、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、水谷修紀、齋藤明子 「臨床研究の安全性情報管理の検討」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会(札幌)
 - (7) 永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、垣内七海、鶴澤正仁、堀部敬三、藤本純一郎、中澤温子、清河敬、林泰秀、足立壮一、水谷修紀、齋藤明子 「臨床研究症例登録推進を目的とした不参加例の検討」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会(札幌)
 - (8) 齋藤明子、齋藤俊樹、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、生越由枝、西村真希、竹内一美、垣内七海、鶴澤正仁、足立壮一、水谷修紀、堀部敬三 「電子的データ収集システム導入にみるデータ管理業務効率化の検討」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会(札幌)
 - (9) 齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「疫学研究データと臨床研究データの電子的収集システムによる統合」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会(札幌)
- 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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 渡辺 新 中通総合病院小児科 統括科長

研究要旨 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病(BCP-ALL)とは異なる生物学的・臨床的特徴を有する T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)の治療研究を 4 グループ合同の日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group : JPLSG) 多施設共同研究とし、T-ALL は小児では比較的高年齢層に多く若年成人における発症も少なくないことから、日本成人白血病治療共同研究グループ(Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG)との共同研究を踏まえて対象年齢を 0 歳から 24 歳に拡大し、「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 JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U ALL-T11」が平成 23 年 12 月 1 日に登録開始となった。ALL-T11 研究は、BFM 臨床研究を基本骨格とし、本邦独自の研究課題として、新規薬剤であるネララビンを含んだ治療計画の安全性・有用性について調べることを主目的とし、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。2012 年 11 月 30 日までの登録例 46 例に 2 回の定期モニタリングを行った。倫理委員会承認施設数は 118 施設で、登録ペースは予定どおりで、2012 年 12 月 31 日までのリスク別登録数は SR 群 : 11 例、HR 群 : 7 例、VHR 群 4 例であった。登録 46 例中、中止例は 7 例で、診断違いによる事後不適格例が 2 例、先行治療相で頭蓋内出血を生じ中止 1 例、早期強化療法(1B)終了時点で非寛解 2 例、寛解導入療法(1A)中のセレウス菌による敗血症性ショックで死亡 1 例、早期強化療法(1B)を 16 週までに終了できなかった 1 例、であった。予期される Grade4 の非血液毒性は 24 例に認めたが転帰はいずれも軽快・治癒であった。試験治療に関するプロトコル逸脱は 16 例 24 件に認め、早期強化療法 1B 中に開始基準の非遵守が目立ったため、メール・郵便による注意喚起を全参加施設に行っている。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における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(T-ALL)を対象とした臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づいた標準的治療を確立することである。

B. 研究方法

本邦で ALL に関する臨床研究を行なっ

ている 4 グループ(CCLSG, TCCSG, KYCCSG, JACLS) から選出された 12 名の委員およびオブザーバー参加委員により、平成 18 年度から検討してきている T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)のプロトコルコンセプト(ALL-T11)が 4 グループ全て合意した形で完成し、日本小児血液学会プロトコル審査委員会(委員長:足立壮一)での検討を経て、平成 23 年 12 月 1 日から症例登録

が開始され、平成 24 年 11 月 30 日までに 46 人が登録された。本研究は小児および若年成人（24 歳以下）の新規発症・未治療の T-ALL に対し、新規薬剤ネララビンを含んだ治療計画の安全性および有用性について調べることを主目的とする。第二の目的は、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であり、(1)ネララビンを含む全体の治療強化、(2)L-aspl の連続集中投与、(3)髄注療法の延長・強化、を行うことによって、予防的頭蓋照射を全廃しても BFM と同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第三の目的は SCT の適応の縮小である。(1) I_A 後に寛解が得られた群で I_B 終了後の Time Point 2 (TP2):BM3 で PCR 法による微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) を定量判定し、 $MRD \geq 10^{-3}$ であった群と、(2) I_A 後に寛解が得られなかった群で I_B で寛解が得られた群、に対してのみ SCT を行うことで、BFM と同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。第四に、SCT を行う群 (HR-high 群) において無作為割り付け試験を行い、(1)本邦で開発された dexamethasone 大量療法 (HD-DEX) を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000 のブロック治療、の評価を行うことを目的とする。

C. 研究結果

1. 小児および若年成人における T-ALL に対する設共同後期第 II 相臨床試験計画書：JPLSG ALL T-11 / JALSG T-ALL-210-U ALL T-11 (図 1)
本研究では骨格とした AIEOP-BFM ALL 2000

研究と同様に、治療反応性のみに基づいたリスク分類を行なう(図 1)。全ての症例に対し、MTX 単剤髄注と同時に 7 日間の PSL 先行単独投与を行ない、day8 に Prednisolone Good Responder : PGR / Prednisolone Poor Responder : PPR を判定した後、全例同一の寛解導入療法と早期強化療法 (I_A と I_B)を行なう。 I_B 後の骨髄 (TP2) の MRD 測定を行ない、標準危険群 (SR)、高危険群 (HR)、超高危険群 (VHR) の 3 群に層別する。なお、ALL-T11 症例登録は必ず治療開始前に行うこと(治療開始日が症例登録日以降になる)とするが、治療の緊急性が極めて高い場合は、「JPLSG 登録」が完了すれば、患者及び/又は代諾者へ説明した上で、ALL-T11 症例登録前(3 日以内)の治療開始を許容することとした。次期プロトコールでは ALL の施設診断後に ALL として登録する「上位 ALL プロトコール」を作成することで登録前治療開始例はなくなるものと考えている。

1.1. 標準危険群 (SR)

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数に関わらず標準危険群 (SR) とする。

- (1) day1 : CNS1 or CNS2
- (2) day8 : PGR
- (2) day33 BM:CR (M1)
- (3) TP2 BM/MRD(PCR) $< 10^{-3}$

SR 群は I_B に引き続き、protocol M5+L (MTX5g/m²×4 + intensive L-aspl) による強化療法を行ない、続いて protocol II + intensive L-aspl による再寛解導入療法後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6MP/MTX による維持療法を行

ない治療終了とする。予防的頭蓋照射および同種 SCT は施行せず、また、SR 群ではネララビンは使用しない。

1.2. 高危険群 (HR)

次の条件①または②のいずれかを満たした群を高危険群 (HR) とする。

①以下の条件を全て満たす

- (1) day8 : PPR
- (2) day33 BM:CR (M1)
- (3) TP2 BM:CR かつ MRD (PCR) $< 10^{-3}$

②SR 群の条件を満たし CNS-3 である

HR 群は I_B に引き続き、ネララビン投与後、HR-3'、HR-2'、HR-1' による強化療法を 2 クール行ない、続いて protocol II + intensive L-asparaginase による再寛解導入療法後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6MP/MTX による維持療法を行ない治療終了とする。頭蓋照射および同種 SCT は施行しない。維持療法開始時に CNS-3 例に対して 18Gy の頭蓋照射を行なう。

1.3. 超高危険群 (VHR)

次の条件を全て満たした群を超高危険群 (VHR) とする。

- (1) day33 BM:CR (M1)
- (2) TP2 BM/MRD (PCR) $\geq 10^{-3}$

また下記の条件を満たした群、すなわち I_A で寛解が得られず、 I_B 後に初めて初回完全寛解が得られた群は、年齢・白血球数・PGR/PPR および TP2:BM/MRD に関わらず超高危険群 (VHR) とする。

- (1) day33 BM:non-CR (M2 or M3)
- (2) TP2 BM:CR (M1)

VHR 群は I_B に引き続き、ランダム化く

じ引き試験により、ネララビン投与後、HR-3'、HR-2'、HR-1' のブロック療法による強化療法を行なう群と、同じくネララビン投与後、大量 DEX を含む consolidation C、consolidation A、consolidation B を行なう群に振り分けられ、この強化療法 1 クール終了後、2 クール目が終了するまでに許容されるドナーからの同種 SCT を行ない、治療終了とする。この群においても予防的頭蓋照射は施行しない。

なお、SR 群および HR 群の維持療法の期間は、当初、治療開始から 104 週間としていたが、 $I_A \rightarrow I_B$ に要する時間は症例毎に大きく異なることが予想されるため、維持療法開始時点から SR 群では 74 週、HR 群では 64 週の期間の維持療法をそれぞれ行なうように変更した。

2. 定期モニタリングレポート

2011 年 12 月 1 日から 2012 年 11 月 30 日までに登録された 46 例を対象に定期モニタリング (6 ヶ月毎 2 回) を行った。

2.1. 登録状況

本試験開始後 12 ヶ月経過し、IRB 承認 118 施設、未承認 23 施設である。調査期間中の登録数は 46 例であり、月々平均 4 例の登録数が得られている。これは当初予定された登録数とほぼ同数である。リスク別登録症例数は、標準リスク (SR) 11 例、高リスク (HR) 7 例、超高リスク (VHR) 3 (累積 4) 例であった。

2.2. プロトコール進捗状況

今回のモニタリング対象 46 症例のうち

39例がプロトコール治療中である。中止症例は7例で、診断違い（AUL：1例、BPDCN：Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasma：1例）による事後不適格2例、その他の中止症例の詳細は、先行治療相で頭蓋内出血を生じ中止となった1例、早期強化療法(1B)終了時点で非寛解2例、寛解導入療法(1A)中の敗血症性ショックによる死亡1例、早期強化療法(1B)を16週までに終了できなかった1例、であった。

2.3. プロトコール逸脱状況と評価

今期報告されたプロトコール逸脱は16例24件であった。委員会としていずれも許容される逸脱（一部注意喚起）であると判定した。まず、治療開始前の検査に関する逸脱では、頭部MRI、頭部CTのいずれも不検が3例3件であった。次に治療開始後の試験治療に関する逸脱は早期強化療法(1B)に集中してみられ、Ara-Cブロック前検査開始基準である白血球数500以上が達成されていない例が3例5件見られた。次にday64 CPA投与前検査開始基準である好中球500以上が未達成5例5件、同じくday64 CPA投与前に血小板5万以上の未達成が6例6件あった。この1Bの逸脱はネット及び郵便で全施設に注意喚起を促したが、いずれも委員会見解としては許容される逸脱と判定した。

2.4. 重篤な有害事象の発生状況

重篤な有害事象（累積）は18症例26事象であった。このうち緊急報告は2例で、1例はday27に生じたセレウス菌による敗血症性ショックのため同日死亡した。もう1例は先行治療相でday6にDICによる頭蓋内

多発性出血を認め、治療中止となった。通常報告の24例の報告内容は下記のとおり。

2.4.1. 先行治療相・寛解導入療法 IA：対象症例数14例：予期されるgrade4の非血液毒性として腫瘍崩壊症候群1例1件、ALT上昇1例1件、AST上昇1例1件、フィブリノゲン減少8例8件、敗血症1例1件、血清アミラーゼ上昇1例1件、高トリグリセリド血症1例1件、を認めた。いずれも通常報告時点で軽快以上を確認している。

2.4.2. 早期強化療法 IB：対症症例数9例：予期されるgrade4の非血液毒性としてGGT上昇1例1件、フィブリノゲン減少3例3件、ALT上昇1例1件、血清アミラーゼ増加1例1件、高トリグリセリド血症1例1件、敗血症1例1件、発熱1例1件、を認めた。9例中8例が通常報告時点で軽快以上を確認している。GGT上昇の1例が通常報告時点（発症日）で不変であった。

2.4.3. SR再寛解導入療法（II+L：IIB+L）：対症症例数1例：予期されるgrade4の非血液毒性として肺炎1例1件で転帰は軽快であった。

2.4.4. 治療研究の継続：現在の小児の累積症例登録はほぼ予定通りとなっているが、年に数回のコアメンバーによる委員会での進捗状況の報告と症例登録の問題点について討議し、参加施設側の症例登録へのモチベーションの向上を測る努力を開始している。今後もこのような活動を行い症例登録促進をはかる。JALSG参加施設登録は、近日中の開始を予定している。

尚、これまでの経過において被験者の安全性に関する問題はなく、試験継続は可能と考える。

D. 考察

ALL-T11 protocol は PGR 群における DEX による寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化により予防的頭蓋照射全廃を PGR 群における研究課題としたこと、および、PPR 群においてはさらに Nelarabine という T-ALL に特異的に作用するプリン代謝拮抗剤を加えることと、もう一つの強い予後因子である Point 2: MRD $\geq 10^{-3}$ 群を別扱いとすることで PPR 群における頭蓋照射/SCT 全廃を研究課題とした。登録開始 1 年経った時点で 46 例が予定のペースで登録されたが、重篤な治療合併症が 2 例に生じており、このことを参加施設に繰り返し伝え、できる限り重篤な合併症を生じることが無いように努力していくことが求められている。

E. 結論

予定どおり、本研究を予定登録症例数を達成するまで患者登録を続けていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuji Hatakeyama, Naohisa Miyakoshi, Yuji Kasukawa, Arata Watanabe, et al : Vertebral Histochemistry in a Child with Glicocorticoid-induced Osteoporosis. Tohoku J. Exp. Med.,

2012;227:263-267

- 2) Shin-ichiro Hagiwara, Arata Watanabe : A case of Scwachman-Diamond syndrome distinguished from celiac disease. Pediatric Reports 2012; volume 4:e30, 105-107

2. 学会発表等

- 1) Highlights in current studies; results and plans: JPLSG ALL T11 and B12 protocol. K.Koh 23rd Annual Meeting of the International BFM Study Group April 20-22, 2012 Santiago, Chile
- 2) Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), JPLSG ALL-T11 and B12 protocol. Arata Watanabe The 2nd Childhood Cancer Workshop in the Central Zone of Vietnam "Improving the Quality of Pediatric Care" March 22-23, 2013 Hue, Vietnam

3. 書籍

なし

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

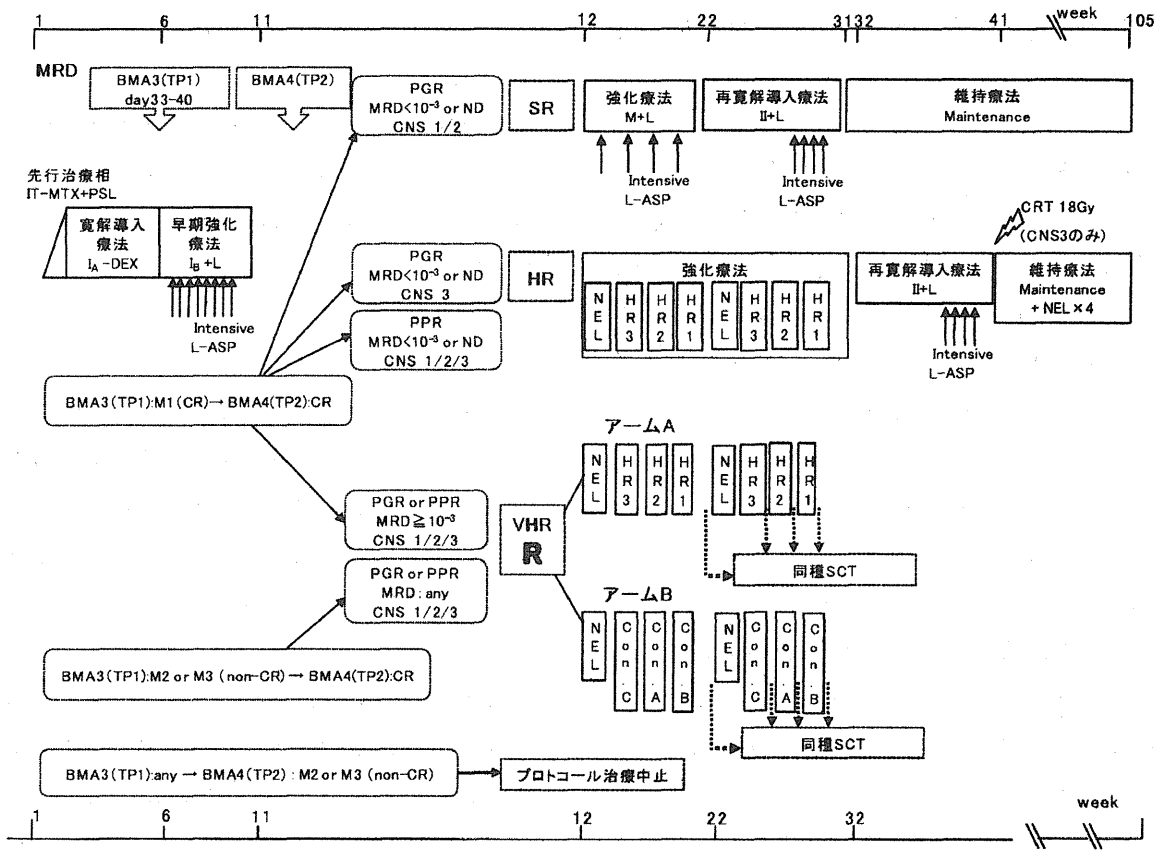


図1 JPLSG ALL-T11 protocol の概略

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立

研究分担者 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

研究要旨 JPLSG ALL B12 研究:小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病(BCP-ALL)を対象とした、初めての全国研究である。対象疾患は年間 400-450 例の発症が見込まれ、小児がんを対象とした国内最大規模の研究である。2012 年 3 月に研究計画書を完成し、小児血液・がん学会の臨床試験審査委員会に提出した。審査委員会の意見を受けて研究計画書を改訂し、再審査を経て 2012 年 10 月に承認され、11 月 16 日試験登録開始となった。本研究においては小児 BCP-ALL を予後因子に基づいて標準危険群 SR、中間危険群 IR、高危険群 HR の3つの危険群に層別化し、それぞれの危険群で無作為割り付け比較試験を実施する。SR においては維持療法中のピンクリスチン/デキサメサゾン pulse 療法の意義、IR においては強化 L-アスパラギナーゼ療法の意義を第 III 相比較試験で検証する。HR においてはドイツ BFM グループの Block 型強化療法とピンクリスチンを強化した治療とを無作為化第 II 相試験で比較する。また晩期障害の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わない計画である。試験開始後約 4 カ月の 2013 年 3 月 15 日現在、96 施設で IRB/倫理委員会の承認が得られ、58 例が登録された。

A.研究目的

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病(以下 BCP-ALL)の治療成績を改善するための標準的治療法を確立する。

B.研究方法

これまで国内においては、4つの研究グループが存在し、小児 ALL に対する臨床研究を行ってきた。それぞれのグループが行ってきた研究により国内の小児 ALL の治療成績は確実に向上してきた。しかし、近年の治療成績の向上に伴って、意義のあるエビデンスを創出し、世界の小児 ALL 研究の進歩に貢献するためにはこれまでよりも多数の症例を対象として無作為割り付け試験を行う必要性が出てきた。さらに近年の小児 ALL に対する生物学的研究の急速な進歩に伴って、全国的な規模で統一した治療を行った症例の検体保存を系統的に行う重要性が増大して

きた。

このような背景の下で、JPLSG ALL 委員会では 4 グループの代表者による数十回におよぶ会議を経て BCP-ALL に対する全国研究の必要性に合意し、試験計画書の作成を行ってきた。2012 年 3 月に研究計画書を完成し、小児血液・がん学会の臨床試験審査委員会に提出した審査委員会の意見を受けて研究計画書を改訂し、再審査を経て 2012 年 10 月に承認され、11 月 16 日試験登録開始となった。

(倫理面への配慮)これまで行われた治療研究の結果と今回の治療との違いについて十分に説明し、参加の同意を得る。不参加の場合にも不利益を被らないように配慮する。患者さんは連結可能匿名化を行い、プライバシーの保護など人権にも配慮する。腫瘍細胞の遺伝子解析や検体保存については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

JPLSG ALL B12 研究: 小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) を対象とした、初めての全国研究である。対象疾患は年間 400-450 例の発症が見込まれ、小児がんを対象とした国内最大規模の研究である。

本研究においては小児 BCP-ALL を予後因子に基づいて標準危険群 SR、中間危険群 IR、高危険群 HR の3つの危険群に層別化し、それぞれの危険群で無作為割り付け比較試験を実施する。SR においては維持療法中のビンクリスチン/デキサメサゾン pulse 療法の意義、IR においては強化 L-アスパラギナーゼ療法の意義を第 III 相比較試験で検証する。HR においてはドイツ BFM グループの Block 型強化療法とビンクリスチンを強化した治療とを無作為化第 II 相試験で比較する。また晩期障害の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わない計画である。

試験開始後約 4 カ月の 2013 年 3 月 15 日現在、96 施設で IRB/倫理委員会の承認が得られ、58 例が登録された。これまでのところ重篤な有害事象の予想を上回る発生はなく、順調に研究が進行している。

なお B12 研究については、2012 年 4 月にチリにおいて開催された国際 BFM 研究グループ会議において治療概要の提示を行い、世界の小児白血病の専門家と意見交換を行った。また 10 月には韓国小児血液がん学会秋季シンポジウム、11 月には国内の小児血液がん学会総会でも発表を行った。

D. 考察

小児 BCP-ALL は国内における年間発症数 400-450 例ともっとも頻度の高い小児がんである。この疾患の治療成績を向上させるとともに、長期生存者の晩期障害を軽減することは、小児がん治療の進歩にとってきわめて大きな重要性を有する。今回の臨床試験では晩期障害の軽減を目的として、すべての危険群で予防的頭蓋照射を行わない計画であり、これに成功すれば長期生存者の QOL の向上は大である。

またそれぞれの危険群で計画されている無作為割り付け比較試験は、世界の小児 ALL 研究で解決すべきとされている課題に答えるものである。これらの試験が成功すれば、国内のみならず世界の小児 BCP-ALL の患者の治療成績の向上に貢献することが期待される。

これまでのところ、各施設の IRB/倫理委員会の承認状況、症例登録ペースは順調であり、想定通りの症例集積が期待できる。

E. 結論

小児 BCP-ALL を対象とした初めての全国研究である JPLSG ALL B12 研究を開始した。順調に試験が遂行されている。

F. 健康危険情報

一定の有害事象は発生しているが、想定範囲内である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seki M, Koh K, Inoue T, Tomita Y, Kato M, Shimizu M, Morishita E, Hanada R.: Prophylactic administration of prothrombin complex concentrates for congenital prothrombin deficiency with a novel frameshift mutation, prothrombin saitama. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, 60: 503-5.
- 2) Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K: Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Oct;47(10):1307-11.
- 3) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S: Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down

- syndrome. *Blood* 2012,120,1810-5.
- 4) Takahashi H, Koh K, Kato M, Kishimoto H, Oguma E, Hanada R: Acute myeloid leukemia with mediastinal myeloid sarcoma refractory to acute myeloid leukemia therapy but responsive to L-asparaginase. *Int J Hematol* 2012,96,136-40.
- 5) Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, Saito M, Koh K, Kikuchi A, Hanada R, Shimizu T: L-asparaginase-induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid levels. *Drugs R D* 2012,12,49-55.
- 6) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Utano T, Kikuchi A, Komiyama T: The activity of the inosine triphosphate pyrophosphatase affects toxicity of 6-mercaptopurine during maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia in Japanese children. *Leuk Res* 2012,36,560-4.
- 7) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A: Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012,156,358-65.
- 8) Takahashi H, Nagatoshi Y, Kato M, Koh K, Kishimoto H, Kawai M, Fukuzawa R, Hanada R: Multifocal skin lesions and melena with thrombocytopenia in an infant. *J pediatr* 2012,160,524-524.
- 9) Kato M, K Koh, A Kikuchi, R Hanada: Spontaneous improvement of chronic immune thrombocytopenia in children: experience of 56 patients at a single institute. *Int J Hematol* 2013, 96: 729-732
- 10) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K: Aggressive Transformation of Juvenile Myelomonocytic Leukemia Associated with Duplication of Oncogenic KRAS due to Acquired Uniparental Disomy. *J Pediatr* 2013, [Epub ahead of print]
- 11) Yasui N, Koh K, Kato M, Park MJ, Tomizawa D, Oshima K, Uchisaka N, Gocho Y, Arakawa A, Seki M, Oguma E, Kishimoto H, Watanabe S, Kikuchi A, Hanada R: Kasabach-Merritt Phenomenon: A Report of 11 Cases From a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013, [Epub ahead of print]
- 12) Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada .: The Effect of the Order of Total Body Irradiation and Chemotherapy on Graft-Versus-Host Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 [Epub ahead of print]
- 13) 康勝好:B/T 急性リンパ性白血病 小児科 2012年, 53巻, 1679-87
- 14) 康勝好:予防接種の基礎知識 血液腫瘍疾患、臓器移植と予防接種 小児科学レクチャー 2012年、2巻、285-90
- 15) 康勝好:急性リンパ性白血病 小児内科 2012年, 44巻増刊号, 558-9
- 16) 松野良介、康勝好他:乳児血管腫および Kasabach-Merritt 症候群に対するプロプラノロール治療の検討 日本小児科学会雑誌2012年, 116巻, 1351-56
- 17) 安井直子, 康勝好他:非血縁者間臍帯血移植を施行した小児再重症再生不良性貧血 臨床血液 2012年, 53巻,1997-2002
- 18) 高橋寛吉, 康勝好他:劇症肝炎のため生体肝移植を施行した5年後に発症した重症再生不良性貧血 臨床血液 2012年, 53巻, 1926-31

2. 著書

- 1) 康勝好: 小児固形腫瘍に対する移植 みんなに役立つ造血細胞移植の基礎と臨床改訂版、医薬ジャーナル社、大阪 2012 年, 663-69
- 2) 康勝好: 小児急性リンパ性白血病の治療 最新医学別冊: 急性白血病第 2 版 2012 年, 125-31

3. 学会発表

- 1) Katsuyoshi Koh: Treatment of high risk ALL in Japan. 第 34 回韓国小児血液がん学会秋季シンポジウム. ソウル. 2012 年 10 月 26 日
- 2) Katsuyoshi Koh: Treatment strategy for pediatric acute lymphoblastic leukemia in Japan. 第 54 回日本小児血液・がん学会総会. 横浜. 2012 年 11 月 30 日.
- 3) Naoko Yasui , Motohiro Kato, Masafumi Seki , Hiroshi Kishimoto , Aiko Sato-Otsubo, Daisuke Hasegawa , Nobutaka Kiyokawa , Ryoji Hanada , Seishi Ogawa , Atsushi Manabe , Junko Takita, Katsuyoshi Koh: Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. 第 6 回国際小児 MDS・骨髄不全シンポジウム. プラハ. 2012 年 11 月 7-9 日
- 4) Daiichiro Hasegawa, , Akio Tawa, Daisuke Tomizawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Saito, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Akira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, Souichi Adachi: Attempts to Optimize Post-Induction Treatment in Childhood Acute Myeloid Leukemia without Core Binding Factors: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 第 54 回米国血液学会. 2012

年 12 月 8-11 日.

- 5) Daisuke Tomizawa, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo^{5*}, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, MAkira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, and Souichi Adachi: Excess Reduction of Anthracyclines Results in Inferior Event-Free Survival in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia in Children; A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 第 54 回米国血液学会. 2012 年 12 月 8-11 日.
- 6) Daisuke Tomizawa¹, Akio Tawa, , Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Akira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, and Souichi Adachi: Appropriate Dose Modification in Induction Therapy Is Essential for the Treatment of Infants with Acute Myeloid Leukemia; A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) . 第 54 回米国血液学会. 2012 年 12 月 8-11 日.
- 7) Tatsuo Ichinohe, Junya Kanda, Jiro Inagaki, Masami Inoue, Katsuyoshi Koh, Atsushi Kikuta, Hiromasa Yabe, Junji Tanaka, Yoshiko Atsuta, and Yoshinobu Kanda: Impact of Parental Donor Type On Outcomes After HLA-Matched and HLA-Mismatched T-Cell-Replete Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Leukemia: A Retrospective Cohort Study. 第 54 回米国血液学会. 2012 年 12 月 8-11 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

乳児急性リンパ性白血病の標準治療確立のための研究

研究分担者 富澤大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 助教

研究要旨 2004年より MLL03 臨床試験が実施され、2009年までに乳児 ALL 63 症例が登録され、診断後 18 か月 EFS は 53.2%と、予後不良な MLL 遺伝子再構成陽性例に対する早期造血幹細胞移植の治療戦略が有効であることが示された。現在、移植に伴う晩期合併症の軽減を含めた治療の適正化と更なる治療成績の向上を目指して、新規化学療法レジメンの導入とリスク層別化による移植適応の縮小を図った MLL-10 臨床試験が 2011 年より進行中である。更に、新たな治療戦略についての検討や、乳児 ALL の病態解明を目的とした白血病幹細胞についての共同研究も進行中である。

A. 研究目的

生後 1 歳未満に発症する急性リンパ性白血病 (ALL)、すなわち乳児 ALL に対して、

1. 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) による全国規模の前向き臨床試験を実施し、治療成績の向上および標準的治療法を確立する。
2. 再発症例の検討を行い、新規治療の開発を図る。

B. 研究方法

1. 乳児 ALL の標準的治療法の確立

1) MLL03 臨床試験

乳児 ALL のうち、予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性例に対して短期の強力な化学療法と寛解導入後 4 か月以内の早期造血幹細胞移植の有効性と安全性について検討した。試験の主たるエンドポイントは診断後 18 か月の無イベント生存率(EFS)とした。

2) MLL-10 臨床試験

これまでの国内外の乳児 ALL に対する臨床試験の結果を踏まえて、乳児 ALL に対する更なる治療成績の向上、および晩期合併症の軽

減を含めたより安全な治療法の確立を図る。

すなわち、乳児 ALL を MLL 遺伝子再構成の有無、診断時年齢、診断時中枢神経浸潤の有無により 3 群に層別化し、予後良好な MLL 遺伝子再構成陰性群に対しては、すでに良好な治療成績が得られている本邦の MLL96/MLL98 化学療法を実施する。MLL 遺伝子再構成陽性群に対しては、更なる治療成績向上のために、新規の化学療法レジメンを導入し、晩期合併症の軽減を図る目的で第一寛解期における造血幹細胞移植の適応を、予後絶対不良である高リスク群のみに限定する。予後が比較的良好と考えられる中間リスク群に対しては、化学療法を実施する。試験の主たるエンドポイントは MLL 遺伝子再構成陽性群の 3 年 EFS とした。MLL-10 試験では、診断の質を担保するために、JPLSG 乳児白血病委員会内に診断小委員会を設け、免疫診断結果、染色体検査結果、キメラ遺伝子検査結果について症例毎に検討している。

また、将来更なる層別化治療の適正化を図る目的で、乳児 ALL 治療における微小残存病変(MRD)の意義を、3 種の方法(フローサイト

メトリー法, 免疫グロブリン/T細胞受容体遺伝子再構成を標的とした定量PCR法, MLL関連キメラ遺伝子mRNA定量PCR法)で検討する。

附随研究として, 石川文彦氏(理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター ヒト疾患モデル研究ユニット)との共同研究を行い, 診断時の患者検体を用いて乳児白血病細胞のソーティングおよび免疫不全マウスへの異種移植によるマウスモデルを作成し, 乳児ALLにおける白血病幹細胞を同定し, その治療抵抗性の機序を明らかにする。

2. 再発症例の検討

MLL03臨床試験の再発症例について後方視的調査を実施した。特に, KIR (killer cell inhibitory receptor) 不適合移植の有無による治療成績の違いについて, 詳細に検討した。

C. 研究結果

1. 乳児 ALL の標準的治療法の確立

1) MLL03 臨床試験

2004年2月～2009年1月の間に計63例(適格62例)が登録された。2012年5月にデータの固定を行い, 最終解析を実施した。プライマリーエンドポイントの18か月EFS 53.2% (95%CI, 40.1% - 64.6%)と, 実施計画書で規定された閾値奏功割合(40%)を上回り, 本試験治療の有効性が証明された。3年EFS 46.7%, 3年OS 72.5%と, 特にOSについて, 過去の臨床試験と比較して良好な成績が得られた。現在, 本結果について論文作成中である。

2) MLL-10 臨床試験

2011年1月より試験が開始された。2013年2月時点で, 114施設においてIRB承認が得られ, 登録が40/70例(57%)と順調に症例集積が進んでいる。2012年11月に第3回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し, 研究継続可能と判定された。

また, 附随研究として実施している白血病幹細胞研究についても乳児ALLの白血病幹細胞

の階層性について新たな知見が得られ, 現在論文投稿中である。

2. 再発症例の検討

MLL03登録の新規診断63症例中, 解析可能な移植症例は44例で, HLA-Cwのデータが得られたものが23例あった。症例数が少ないことから, 統計学的に有意な差は得られていないが, KIRリガンド不一致ドナーからの移植を行った5症例のEFSが80.0% (95%CI, 20.3-96.9%), OSが100%と有望な移植成績が得られ, 第54回日本小児血液・がん学会学術集会において発表した。また, MLL-10臨床試験登録症例が再発した場合には, 再発後の治療について相談を受け付けている。

D. 考察

本邦では, 1990年代後半から乳児白血病に対する全国規模での共同研究が行われ, 乳児白血病共同研究会のMLL96およびMLL98試験, JPLSG MLL03試験の結果, MLL遺伝子再構成陽性例に対しては寛解導入後早期に造血幹細胞移植を実施する治療戦略を, MLL遺伝子再構成陰性例に対する効果的な化学療法レジメンを確立してきた。その結果, 前者において40%のEFSを, 後者に対しては90%を超えるEFSを達成した。しかしながら, MLL遺伝子再構成陽性群の治療成績は未だ十分なものではなく, また移植に伴う晩期合併症の問題も無視できない。現在, MLL-10臨床試験では, MLL遺伝子再構成陽性群に対するより効果的な化学療法レジメンを確立すること, 層別化により同種造血幹細胞移植の適応を最小限にすること, MRDなど新規予後因子についての検討, 病態解明に向けた白血病幹細胞研究等を進めている。更に, 今後は再発症例を中心に, KIR不適合移植やWT1ペプチドワクチン療法など新規の治療戦略についても検討していく予定である。

E. 結論

MLL03 臨床試験にて, MLL 遺伝子再構成陽性例に対する早期造血幹細胞移植の有用性が示されつつある。移植に伴う晩期合併症の軽減を含めた治療の適正化と更なる治療成績の向上を目指して, MLL-10 臨床試験が進行中である。更に, 新たな治療戦略についての検討や病態解明についての研究も進行中である。

F. 健康危険情報

特に重篤な副作用は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, Koss CS, Marada S, Ta HQ, Chen SC, Su X, Ogden SK, Dang J, Wu G, Gupta V, Andersson AK, Pounds S, Shi L, Easton J, Barbato MI, Mulder HL, Manne J, Wang J, Rusch M, Ranade S, Ganti R, Parker M, Ma J, Radtke I, Ding L, Cazzaniga G, Biondi A, Kornblau SM, Ravandi F, Kantarjian H, Nimer SD, Döhner K, Döhner H, Ley TJ, Ballerini P, Shurtleff S, Tomizawa D, Adachi S, Hayashi Y, Tawa A, Shih LY, Liang DC, Rubnitz JE, Pui CH, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR. An inv(16)(p13.3;q24.3)-encoded *CBFA2T3-GLIS2* fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22:683-97
- 2) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down

syndrome. *Blood* 2012; 120(9): 1810-5

- 3) 富澤大輔: 乳児白血病. 小児内科 44 (増刊号): 566-567 東京医学者 2012
 - 4) 富澤大輔: 乳児白血病. 小児科 53(12): 1653-61 金原出版 2012
- ### 2. 学会発表
- 1) Yabe H, Nagasawa M, Yagasaki H, Horibe K, Tomizawa D, Kikuta A, Cho Y, Goto H, Yabe M on behalf of the Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). Recombinant human soluble thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Geneva, Switzerland, April 1-4, 2012
 - 2) Taga T, Moriya Saito A, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigawasa H, Koh K, Adachi S. Prognosis of refractory/relapsed myeloid leukemia with Down syndrome: A retrospective study by the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 8th Bi-annual Childhood Leukemia Symposium, Santiago, Chile, April 22-24, 2012.
 - 3) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess reduction of anthracyclines

- results in inferior event-free survival in core binding factor acute myeloid leukemia in children; a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.
- 4) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia; a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.
- 5) Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize post-induction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core binding factors: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.
- 6) Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Yabe M, Taki T, Watanabe T, Saito AM, Tomizawa D, Kiyokawa N, Taga T, Deguchi T, Hashii Y, Terui K, Takahashi H, Hayashi Y, Tawa A, Horibe K, Adachi S. Myelodysplasia-related changes have adverse prognostic significance in children with acute myeloid leukemia; a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.
- 7) Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, Chilton L, de Haas V, Harrison C, Inaba H, Kaspers G, Liang DC, Lin KS, Massetti R, Perot C, Pession A, Raimondi SC, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H. DEK-NUP214 t(6;9) (p23;q34) rearranged pediatric AML: a retrospective international study. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.
- 8) Coenen EA, Zwaan CM, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihal V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz J, Tomizawa D, Johnston D, MD, Alonzo TA, Hasle H, Reinhardt D, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VHJ, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan S, Winstanley M, Vaitkeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den

- Heuvel-Eibrink MM. Pediatric Acute Myeloid Leukemia with t(8;16)(p11;p13): A distinct clinical and biological entity. Results of a collaborative study by the International Berlin-Frankfurt-Münster AML Study Group. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.
- 9) 大川哲平, 遠藤明史, 富澤大輔, 今井耕輔, 高木正稔, 梶原道子, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. IKBA 遺伝子異常 (外胚葉形成不全免疫不全症) に対し非血縁者間骨髄移植を施行した 1 例. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012 年 2 月 24 日, 大阪
- 10) 岡本康裕, 石田宏之, 田渕健, 富澤大輔, 多賀崇, 工藤寿子, 井上雅美, 稲垣二郎, 加藤剛二, 康勝好, 矢部普正, 坂巻壽, 河敬世, 熱田由子. 小児急性骨髄性白血病の非寛解期の造血細胞移植術の成績と予後因子の検討. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012 年 2 月 24 日, 大阪
- 11) Taga T, Murakami Y, Tabuchi K, Adachi S, Tomizawa D, Kojima Y, Kato K, Goto H, Koike K, Yabe H, Kawa K, Atsuta Y, Kudo K. Role of second transplantation in childhood acute myeloid leukemia in second remission. 第 74 回日本血液学会総会, 2012 年 10 月 19 日, 京都
- 12) Aoki Y, Suzuki N, Takagi M, Tomizawa D, Koh K, Ishii E, Tomizawa M, Saito Y, Ohara O, Mizutani S, Ishikawa F. Distinct pathogenesis of infant mixed-lineage leukemia with MLL-AF4 and MLL-AF9 translocations. 第 74 回日本血液学会総会, 2012 年 10 月 19 日, 京都
- 13) Nagasawa M, Ookawa T, Endo A, Mitsuiki N, Ono T, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, Imai K, Takagi M, Kajiwara M, Morio T, Mizutani S. Thrombomodulin-alpha improves the coagulation disorder associated TRM after allogeneic SCT. 第 74 回日本血液学会総会, 2012 年 10 月 21 日, 京都
- 14) Endou A, Ookawa T, Tomizawa D, Imai K, Takagi M, Nagasawa M, Morio T, Mizutani S. Acute myeloid leukemia with ESWR1 split signal. 第 74 回日本血液学会総会, 2012 年 10 月 19 日, 京都
- 15) 大川哲平, 長島彩子, 佐塚真帆, 杉江学, 富澤大輔, 滝敦子, 西山光則, 水谷修紀. 先天性白血病が疑われた新生児の一例. 第 57 回日本未熟児新生児学会, 2012 年 11 月 27 日, 熊本
- 16) 長澤正之, 大川哲平, 遠藤明史, 満生紀子, 小野敏明, 青木由貴, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 森尾友宏, 水谷修紀. トロンボモジュリン- α は早期の凝固関連移植合併症死を改善する. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2012 年 11 月 30 日, 横浜
- 17) 宮村能子, 平山雅浩, 渡邊智之, 杉田完爾, 石井榮一, 康勝好, 加藤剛二, 齋藤明子, 堀部敬三, 鶴澤正仁, 富澤大輔. MLL 陽性乳児 ALL に対する KIR リガンド不一致移植の有効性について: JPLSG MLL03 臨床試験より. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2012 年 11 月 30 日, 横浜
- 18) 遠藤明史, 渡邊健, 大川哲平, 富澤大輔, 今井耕輔, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. Chromosomally integrated HHV-6 の病原性の解析. 第 54 回日本小児

血液・がん学会学術集会, 2012年12月1日, 横浜

- 19) 湯坐有希, 高橋浩之, 盛武浩, 照井君典, 長谷川大一郎, 小池和俊, 小川淳, 井上雅美, 富澤大輔, 多賀崇, 多和昭雄, 足立壮一. APLに伴うDICに対するトロンボモジュリン製剤(rTM)の安全性~JPLSG AML-P05研究. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 2012年12月1日, 横浜
- 20) 手束真理, 大川哲平, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀, 今留謙一. EBウイルス関連血球貪食症候群の治療終了後早期再燃に対し, 同胞間骨髄移植を施行した一例. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 2012年11月30日, 横浜
- 21) 林真由美, 康勝好, 磯部清孝, 森麻希子, 安井直子, 秋山康介, 荒川ゆうき, 加藤元博, 長谷川大輔, 大川哲平, 富澤大輔,

花田良二. L-アスパラギナーゼ (25,000単位/m²) 筋肉内注射の経験. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 2012年12月1日, 横浜

- 22) 山内健, 磯田健志, 大川哲平, 手束真理, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. 高IgM症候群の臍帯血移植後に遷延する骨髄球系分化障害に対してリメタゾン投与が奏功した一例. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 2012年12月1日, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし