

201314012B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「小児造血器腫瘍に対する標準治療と
診断確立のための研究」

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成26（2014）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）「小児造血器腫瘍に対する標準治療と診断確立のための研究」班の平成 23 年度から平成 25 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 9 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」および「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」の後継研究班であり、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとにわが国の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その基盤整備を行ってきた。

この 3 年間に、T 細胞性急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験 ALL-T11、および B 前駆細胞性 ALL に対する臨床試験(ALL-B12)、第二世代のフィラデルフィア染色体陽性 ALL に対する臨床試験(ALL-Ph13)を開始することができ、初発小児 ALL すべてに対して臨床試験を全国統一で実施できた。乳児 ALL に対する第二世代の臨床試験 MLL-10 と合わせて症例登録も順調に進んでおり、参加施設各位のご協力に感謝申し上げます。そのほか、再発 ALL については、ALL-R08 の登録が終了になり、次期研究として国際共同研究 IntReALL2010 が準備されている。また、T-ALL に対する FLEND 試験(ALL-RT11)、慢性骨髄性白血病に対する臨床研究 CML-08、ALCL に対する観察研究 ALCL99、限局型リンパ芽球性リンパ腫に対する臨床試験 LLB-NHL03 の登録も継続され、地道な研究が続けられている。

一方、リンパ腫や移植関連研究については、この 3 年間で新たな試験を開始することができなかった。また、新規医薬品が次々と開発される中でどのように小児適応を取得して標準治療に取り入れていくかが重要な課題である。今後、希少疾患での新規治療開発やエビデンス創出において国際共同研究が不可欠であり、それに対応するための国際水準の臨床試験実施体制の整備が急務である。折りしも、国主導で臨床研究中核病院整備事業が始まり、平成 25 年度に名古屋医療センターがその対象に選定された。それにより、小児造血器腫瘍の国際共同研究が一層推進されるものと期待される。また、微小残存病変や遺伝子異常に関する新たな診断技術の開発・導入、造血幹細胞移植法の標準化、QOL 評価に基づいた治療開発、長期フォローアップ体制の整備など、より安全で質の高い治療を確立する上で重要な課題が多くあり、一層の研究の進展が望まれる。

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、小児造血器腫瘍の臨床研究とその体制整備への一層の理解と発展に繋がれば幸いです。

平成 26 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

「小児造血器腫瘍に対する標準治療と診断確立のための研究」(平成23年度～25年度)

分担研究課題	研究分担者
1. 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
2. 小児および若年成人T細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立	渡辺 新
3. 小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病の標準治療確立	康 勝好
4. 乳児急性リンパ性白血病の標準治療確立	富澤大輔
5. 再発急性リンパ性白血病の標準治療確立	小川千登世
6. 急性リンパ性白血病における遺伝子増幅法による微小残存病変の診断確立	鶴澤正仁
7. 急性リンパ性白血病におけるフローサイトメトリー法による微小残存病変の診断確立	出口隆生
8. 急性リンパ性白血病治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用	清河信敬
9. 小児リンパ腫の標準治療の確立に関する研究	森 鉄也
10. フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立：CML	嶋田博之
11. フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立：Ph+ ALL	真部 淳
12. 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立	矢部普正
13. 小児造血器腫瘍患者のQOL評価と長期フォローアップ体制の確立	

石田也寸志(平成23年度、24年度)

前田美穂(平成25年度)

目 次

I. 総合研究報告

小児造血器腫瘍に対する標準治療と診断確立のための研究	3
堀部 敬三	

II. 資料

・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) (概要)	21
・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-B12) (概要)	31
・小児難治性 T 細胞性急性リンパ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-RT11) (概要)	35
・小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第 II 相臨床試験 (ALL-Ph13) (概要)	43
・MLL03 定期モニタリングレポート(第 15 回)	51
・MLL-10 定期モニタリングレポート(第 6 回)	60
・ALL-T11 定期モニタリングレポート(第 4 回)	83
・ALL-B12 定期モニタリングレポート(第 2 回)	118
・ALL-RT11 定期モニタリングレポート(第 4 回)	157
・Ph+ ALL04 定期モニタリングレポート(第 15 回)	169
・B-NHL03 定期モニタリングレポート(第 15 回)	177
・B-NHL03 G-CSF 定期モニタリングレポート(第 14 回)	196
・ALB-NHL03 定期モニタリングレポート(第 16 回)	201
・LLB-NHL03 定期モニタリングレポート(第 15 回)	212
・CML-08 定期モニタリングレポート(第 4 回)	226

III. 研究組織一覧 247

1. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) 役員名簿	249
2. JPLSG 関連委員会一覧	250
3. JPLSG 施設会員一覧	255

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 259

V. 代表的論文 283

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

小児造血器腫瘍に対する標準治療と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 本研究は、小児急性リンパ性白血病(ALL)等造血器腫瘍に対して晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることを目的とする。日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の多施設共同臨床試験として、新たに、T細胞性ALLに対する臨床試験 ALL-T11、B前駆細胞性ALLに対する臨床試験 ALL-B12、フィラデルフィア染色体陽性ALLに対する臨床試験 ALL-Ph13が開始されたことで小児ALLすべてにおいて診断の標準化、リスク層別法と治療の統一が達成されたことになる。また、本研究班開始前に登録が開始された乳児ALLに対する臨床試験 MLL-10、再発ALLに対する臨床試験 ALL-R08、ALL-RT11、慢性骨髄性白血病に対する観察研究 CML-08も順調に実施中である。一方、臨床研究の基盤整備として、臨床試験データ管理体制に加えて、免疫関連遺伝子再構成を標的としたRQ-PCRによるMRD定量解析、免疫学的手法での微小残存病変検出システム(FCM-MRD)の確立のための体制整備、小児ALLの新規細胞分子診断法の開発も行った。また、造血細胞移植治療の標準化に向けた臨床研究の企画、長期フォローアップガイドラインを策定、長期フォローアップ手帳の改変、小児がん経験者に対する教育ツールの作成、QOL研究の実施を図り、小児造血器腫瘍の総合的な臨床研究体制が整備されたといえる。今後の課題として、再発ALL、B-NHL、ALCL等で計画されている国際共同研究への参加がある。いずれの研究もエビデンス創出に加えて適応拡大や新薬承認を目的としたICH-GCP準拠の臨床試験であり、わが国の国際水準の臨床試験の実施体制の整備が急がれる。

研究分担者

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	ター 学長付き参与 出口隆生 三重大学医学部附属病院小児科 講師
渡辺 新	中通総合病院小児科 統括科長	清河信敬 国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部 部長
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	森 鉄也 国立成育医療研究センター 血液腫瘍科 医長
富澤大輔	東京医科歯科大学医学部附属病院 小児科 助教	嶋田博之 慶應義塾大学医学部小児科 専任講師
小川千登世	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医長	真部 淳 聖路加国際病院小児科 医長
鶴澤正仁	愛知医科大学先端医学研究セン	

矢部普正 東海大学医学部再生医療学
准教授

石田也寸志 愛媛県立中央病院小児科 部長
(平成 23 年度、24 年度)

前田美穂 日本医科大学小児科 教授
(平成 25 年度)

A. 研究目的

本研究は、小児急性リンパ性白血病(ALL)等造血器腫瘍に対して晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出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日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG) の多施設共同臨床試験として計画実施する。

- 1). T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL) に対する臨床試験 ALL-T11 を日本成人白血病共同治療研究グループ (JALSG)と共同で計画・実施する。
- 2). B 前駆細胞性(BCP-)ALL に対する臨床試験 ALL-B12 を計画・実施する。
- 3). 乳児 ALL に対する臨床試験 MLL10 を実施する。
- 4). 再発小児 ALL に対する臨床研究 R-08 を継続実施するとともに、新規治療薬について臨床試験を計画・実施する。
- 5). 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、B-NHL03 G-CSF、LLB-NHL03、ALB-NHL03) を実施終了し、次期試験を立案する。また、ホジ

キンリンパ腫に対する臨床試験を計画実施する。

- 6). 小児フィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺) ALL に対するチロシンキナーゼ阻害薬の有用性を検討する ALL-Ph13 臨床試験を計画・実施する。
 - 7). 小児慢性骨髄性白血病(CML)に対する観察研究(CML-08)を継続して実施する。
 - 8). 小児造血器腫瘍における造血幹細胞移植(SCT)の標準化を目指した調査研究を行う。
 - 9). ALL における QOL 調査研究を実施する。
2. 小児がんの臨床研究基盤を整備する。
- 1). 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。
 - 2). ALL における遺伝子増幅法による微小残存病変(PCR-MRD)の診断確立を行う。
 - 3). ALL におけるフローサイトメトリー法による微小残存病変(FCM-MRD)の診断確立を行う。
 - 4). ALL 治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用を行う。
 - 5). 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。

(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・がん学会臨床研究倫理審査委員会の承認の後、施設倫理審査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. 臨床研究の進捗状況

本研究班が実施・支援する臨床研究の進捗状況を表1に一覧で示す。

2. T-ALL に対する臨床試験

25歳未満のT-ALLを対象にJALSGとの共同研究として、「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」を2011年12月1日に開始した。本研究は、BFM治療骨格を基本とし、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と有効性の検証を主目的とし、予防的頭蓋照射の全廃の検証、微小残存病変(minimal residual disease, MRD)を定量判定による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。2013年11月30日までの登録例96例で、リスク別登録数はSR群：27例、HR群：24例、VHR群10例であり、登録ペースは計画どおりだが、中止例は累計で18例あり、内訳は、診断違いによる事後不適格例が4例、有害事象の発生により担当医より中止が必要と判断された5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、先行治療相で頭蓋内出血を生じ死亡1例、早期強化療法(1B)終了時点で非寛解3例、規定する期間内に治療を終了できなかった2例、有害事象以外の理由で患者本人若しくは代諾

者から中止の申し入れがあった1例、著しいプロトコール違反などのため当該治療研究委員会より中止の指示があった1例、であった。予期されるGrade4の非血液毒性は40例に85事象を認めたが転帰はいずれも軽快・治癒であった。登録開始が遅れていたJALSGも2013年11月から登録が始まり、1ヵ月に1人のペースで新規例が登録されてきている。

3. BCP-ALL に対する臨床試験

小児BCP-ALLを対象とした、初めての全国研究としてJPLSG ALL-B12研究を2012年11月16日に登録開始した。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/デキサメサゾンパルス療法の意義、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BFMグループのブロック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、晩期合併症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こととした。試験開始後1年4か月の2014年3月末現在、135施設でIRB/倫理委員会の承認が得られ、432例が登録され、順調に症例集積されている。

4. 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。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か月無イベント生存率(EFS)が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。また、3年EFSは46.7%であったが、3年全生存率(OS)は72.5%であり、過去の臨床試験に比較して良好であった。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。

次に、MLL03研究の後継研究として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に対して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。2014年3月末現在で118施設においてIRB承認が得られ、登録が58/70例と順調に症例集積が進んでいる。

5. Ph⁺ ALL に対する臨床試験

小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph⁺ ALL)に対してPh+ALL04研究(UMIN ID C000000290)を実施した。化学療法を23週間行ったのちimatinib単独治療を2週間行い、同種造血幹細胞移植を行った。imatinib投与前後の微小残存病変(MRD)を測定し、imatinibの効果を検討した。2004年から2008年間に42例が登録され、うち37例が完全寛解となった(88%)。31例が第1寛解で移植を受けた。全例が生着し、合併症死亡はなかった。26例が3年間第1寛解を保っている。3年の無イベント生存率(EFS)は57%、全生存率(OS)は80%と良好であった。imatinib投与前にMRDが陰性化したため、imatinibの効果を検討することはできなかった。Ph+ALL04研究は高い治癒率をもたらしたが、全例が同種移植を受けており、次期研究では晩期合併症を最小化させる治療開発が望まれた。

それを受けて、2013年10月からBFMベースの化学療法にチロシンキナーゼ阻害剤を併用し

て治療反応性に基づいて移植の有無を決定するALL-Ph13臨床試験を開始した。2014年3月末現在で68施設においてIRB承認が得られ、5例の登録が得られている。

6. 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 ALL-R08 を2009年6月1日より開始した。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 を実施した。この試験はがん治療研究開発費の援助を受けた。また、低危険群 S1 に対しては修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコールを推奨治療として提示した。ALL-R08 は163例が登録され2013年10月31日をもって予定通り登録終了となった。引き続き治療および観察継続中である。観察研究 ALL-R08-I においては2013年6月30日時点での登録データをもとに、高危険群 S3/4 群における治療および予後について探索的中間解析を実施した。プロトコール治療自体に関連する重篤な有害事象報告はない。

並行して難治・再発 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 ALL-RT11 を2011年12月1日より開始した。2014年2月28日現在 Phase I のレベル 1 に3例が登録され、DLT なくレベル 2 へ進んだ。

また、ALL-R08 終了後の国際共同研究 IntReALL2010 への参加にむけて研究計画書のプロトコール審査を終え、参加施設選定、およびデータ集積システム、国際共同試験としての有害事象報告体制の協議も終了した。

5. 小児リンパ腫に対する臨床試験

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)を2004年11月に開始し、ALB-NHL03は2010年1月に、B-NHL03は2011年1月に目標登録数を達成して登録を終了した。これに伴い、B-NHL03の付随研究B-NHL03 G-CSFの登録も終了した。このうち、B-NHL03は最終解析を終了し、論文発表した。欧米と同等の治療成績が得られた。進行期リンパ芽球性リンパ腫に対するALB-NHL03は最終解析を終了し論文作成中である。限局病期リンパ芽球性リンパ腫に対するLLB-NHL03は、がん治療研究開発費の支援を得て研究期間を延長し登録を継続しており、2014年3月現在の登録数は31例(予定登録数48例)となった。

一方、未分化大細胞型リンパ腫については2002年から欧州グループ(EICNHL)の国際共同研究「ALCL99」に参加しており、2006年に割付試験を終了し、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ている(2014年3月現在登録数184例)。これまでに、2つの割付試験結果、寛解導入中の安全性評価、I期症例の解析、皮膚限局症例の解析、ALCL99の中樞神経病変例の集計結果、および国内集計結果を論文発表した。

高リスク群成熟 B 細胞リンパ腫に対する次期研究について、当初、リツキシマブ追加標準化学療法の有効性の評価を目的とした欧州小児非ホジキンリンパ腫研究グループ(EICNHL)と米国小児がん研究グループ(COG)の共同研究である Inter-B-NHL2010 への参加を検討していたが、2013年7月に企業の承諾が得られず試験参加が困難であることが判明し、国内

において同じ目的の臨床試験を行う方針を決定した。

ALCL に対する次期研究は、ビンブラスチン単剤の有効性、およびクリゾチニブによる維持療法の有効性の評価を目的とした EICNHL との国際共同臨床試験 (ALCL2013) を計画準備中である。また、小児ホジキンリンパ腫、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、進行期リンパ芽球性リンパ腫に対する観察研究、稀なリンパ腫の登録研究を計画したが、本研究班の期間中に開始できなかった。

8. CML に対する観察研究

18歳未満の小児 CML のイマチニブを用いた標準治療を確立するために多施設共同観察研究 CML-08 を実施中である。2014年3月末までに70例が登録されている。2013年6月30日までに登録された57例では、男37例、女20例で、診断時年齢 中央値10歳6か月(1歳2か月~16歳6か月)、白血球数 中央値25.9万/ μ l(8,100~765,000)、血小板数 中央値56.4万/ μ l(9.0万~287.5万)、脾腫あり44例(77%)。診断時リスクでは、Sokal スコアは low 32例(56%)、intermediate 12例(21%)、high 13例(23%)であり、Ph+細胞のクローン性染色体異常を1例に認めた。第1治療薬は57例中56例がイマチニブで、1例がダサチニブであった。イマチニブ開始量は中央値279mg/m²(63~329mg/m²)で、全体の12か月のCHR達成率は100%、CCyR達成率は72.7%、MMR達成率は21.8%であった。第1選択イマチニブの56例中24例(43%)がイマチニブを中止され、その理由は反応不良が13例、不耐容が8例、その他が3例であった。死亡は1例にみられ、急性転化後にダサチニブによりCCyR再達成後の移植関連死が原因であった。変異解析は21症例に24回の中央検査が実施され、E255Kが1回(Failure例)、Exon8/9 35bp

Insertion が 6 回検出された。治療効果の検討では、第 2 世代 TKI への変更および移植をセンサーとした解析で、末梢血 BCR-ABL/ABL 比（国際標準法）30%超と 30%以下（day29）、10%超と 10%以下（3 か月）の間で有意に MMR 達成率に差があることが示された。イマチニブによる Gr3/4 の有害事象は、好中球減少（45%）、貧血（37%）、筋骨格痛（関節）（14%）、白血球減少（12%）、血小板減少（8%）、筋骨格痛（筋肉）（8%）悪心（4%）、疲労（4%）、食欲不振（2%）、不眠（2%）、CPK 上昇（2%）、ALT 上昇（2%）、AST 上昇（2%）であった。ダサチニブによる Gr3/4 の有害事象は、好中球減少（27%）、CPK 上昇（9%）であった。ニロチニブによる Gr3/4 の有害事象は、好中球減少（20%）、CPK 上昇（20%）、高ビリルビン血症（20%）であった。

9. 小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立

造血細胞移植治療の成績向上には、ドナーの選択方法、前処置や GVHD 予防法、他の支持療法の標準化を進める必要があるため、これらの選択基準や実施方法を横断的に統一した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、公開した。

造血細胞移植後早期合併症に共通した病態である血管内皮細胞障害およびそれに続く凝固異常の治療として、リコンビナントロンボモジュリンの有用性を検証するための前方視的観察研究を準備中である。新規臨床試験として、第 1、第 2 寛解期 AML とハイリスク MDS を対象に治療強度を保ちながら長期毒性の減弱を図った移植前処置を用いて、KIR リガンド不一致臍帯血移植の臨床試験を計画中である。

10. 長期フォローアップ体制の整備と QOL 調査研究

JPLSG 長期フォローアップ（FU）委員会の

下に 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 を設置して小児がん治療後の長期フォローアップ（FU）体制の構築を図った。はこだて未来大学と共同した教育や啓発に役立つツールの開発、長期 FU 健康手帳の作成を行った。また、長期フォローアップ手帳の改変、小児がん経験者に対する教育ツールの作成・普及も行った。平成 25 年度には、小児造血器腫瘍の治療終了後に起こりうる様々な問題に対処するための長期フォローアップガイドラインを完成させて公開した。

QOL 調査研究は、JPLSG 長期フォローアップ委員会の下に QOL-WG を設置して造血器腫瘍の臨床研究に参加する患児の QOL アンケート調査を実施した。ALL-B12 臨床試験の一部としてランダム化されたアームにおいて、QOL をリスク別、治療相別に比較する。アンケート調査は、東京大学家族看護分野内に OOL 研究センターを設置し、OSCR データセンターと連携して実施中である。

11. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

JPLSG で行われる各種臨床研究をモデルに特定非営利活動法人臨床研究支援機構データ管理部が行う各種臨床研究のデータ管理の実務と方法について登録・追跡中の 21 臨床研究および 1 疫学研究の質管理の実務を担当しながら、標準化・効率化に向けた研究を実施した。

「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を図った。また、JPLSG が実施する有害事象報告システムの Web 化による効率的な安全性情報管理体制を構築した。

稀少疾患の臨床試験を遂行する上で問題となる症例リクルート促進を図る為の情報収集と、臨床試験期間終了後の長期追跡を実現化することの2点を目的とし、前向きコホート研究(疫学研究)の実運用を開始した。

12. ALLにおけるPCR法によるMRDの診断確立

本研究では小児再発ALLおよびリンパ腫患者を対象として、初発時と再発時における腫瘍細胞のクロナリテイの解析、およびサルベージ治療後の骨髄MRD量をIg/TCR遺伝子再構成を利用したRQ-PCR法で定量的に測定した。平成24～25年度にALL169例、再発ALL53例、乳児白血病39例、その他の疾患6例の計267例の骨髄・末血検体について解析した。また、欧州BFMグループのMRD専門研究機関EuroMRD主催のQuality Control Roundへ継続的に参加し、定量精度の維持とさらなる定量技術の改善を試みている。

13. ALLにおけるFCM法によるMRDの診断確立

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、2009年6月より小児BCP-ALL再発例に対する臨床試験ALL-R08でFCM-MRDの測定を行ってきた。平成26年3月までに再発B前駆細胞性(BCP)ALL全国共同臨床試験ALL-R08の80例、のべ約400ポイントで測定を行った。すべての症例で少なくともBMA3までの追跡が可能であった。乳児ALL臨床試験MLL-10では58例、のべ約200ポイントの測定を実施し、1例のみ途中で測定不能となった症例を認めた。ALL-R08臨床試験でのPCR法を用いたMRD(PCR-MRD)との相関係数は良好な値が持続した。T細胞性(T-)ALLおよびBCP-ALLの初発例に対する臨床試験ALL-T11・ALL-B12では4カラー法を改良した6カラー法を用いて解析

を行い、現在までに各々32例・112例、および121検体・511検体の解析を行った。

14. ALL治療研究における新規細胞分子診断法の臨床研究への応用

小児ALLの新規細胞分子診断法としてフローサイトメトリー検査のみでPh1(*bcr-abl*/*BCR-ABL*)陽性症例を診断する方法について検討した。CD66cおよびCRLF2やCD33,CD13等の骨髄系抗原のマーカー解析とBCR-ABL蛋白のビーズアレイによる検出を組み合わせることによってB前駆細胞性ALLのうちPh+(*bcr-abl*/*BCR-ABL*)陽性亜群をを簡便かつ迅速に診断可能と考えられた。さらに、B前駆細胞性ALLの治療抵抗性亜群であるPh-like ALLの細胞マーカーの特徴について検討した。網羅的発現遺伝子解析情報のあるBCP-ALL症例696例のうち、Ph-like ALLと判定された症例は47例(6.8%)について検討した結果、CD10+のcommon-ALL型で、35例(74.5%)がCD66c陽性であり、13例(27.7%)がCRLF2陽性であった。9例(19.1%)でCD13あるいはCD33の発現を認め、またCD27陽性17例(36.1%)、CD7陽性2例(4.3%)を含んでいた。この結果、Ph-like ALLは、CD66cが陽性である頻度が高いことが明らかとなった。既知のキメラ陰性の症例に関して、CD66c+で、Near-diploidの場合には、Ph-like ALLである可能性が、3～4倍高くなり、骨髄単球系抗原あるいはT細胞抗原陽性であれば、さらにその可能性は高くなると考えられる。しかし、この所見のみでの鑑別は困難であり、さらに他のマーカーや遺伝子検査との組み合わせが必要と考えられる。

D. 考察

本研究の目的は、小児ALL等造血器腫瘍に対して晩期合併症の軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別

化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることである。ALL に対する臨床試験 ALL-T11, ALL-B12 が、それぞれ、2011 年 12 月、2012 年 11 月に開始されたことで、小児 ALL すべてで診断の標準化、リスク層別法と治療の統一が達成された。また、今年度に Ph+ALL に対する第 2 世代の臨床試験 ALL-Ph13 も開始された。これらにより、ほぼすべての小児造血器腫瘍に対して標準治療が提示でき、かつ研究治療への参加の機会を提供できる体制が整ったと言える。ALL の標準治療は、BFM 骨格がもとになっており、これまでわが国でも同様の多剤併用療法を行ってきたとはいえ、日本における BFM 骨格治療の経験は必ずしも多くない。今後、臨床試験を進めるにあたって一層注意深い監視と適切な軌道修正を行いながら新たなエビデンス創出を図る必要がある。安全性情報の共有を迅速かつ効率的に行うため Web システムによる管理体制を整備した。また、ALL-T11 において、当初、プロトコル不遵守が散見されたが、2013 年 2 月に全参加施設に対して行ったメール・郵便による注意喚起を機に、プロトコル逸脱が大幅に減少しており、全国統一の大規模臨床試験が適正に遂行されていることが伺えた。

小児リンパ腫に対する臨床研究は、B-NHL03 試験結果が論文化され、欧米と同等の成績が達成された。次期研究では、国際標準のより安全性の高い治療法の確立が求められる。それに向けて、EICNHL、COG との共同研究によるリツキシマブの小児での有用性の確立を目的とした国際共同臨床試験 (Inter-B-NHL2010) に参加予定であったが、企業の実験が得られず、断念することになり、アカデミア主導で同一プロトコルの臨床試験を国内で実施し、国際比較することで標準治療の確立をめざすことになった。また、再発 ALL においても I-BFM-SG のプロジェクトで新薬承認申請を目指した国際共同臨床試験

IntReALL2010 がほぼ完成し、平成 26 年度に開始予定である。これら国際共同試験では新薬開発も同時に行われ、ICH-GCP 準拠が標準となっている。

小児造血器腫瘍の各疾患・病型はいずれも希少疾患であり、症例集積を図ってより質の高いエビデンス創出には、今後ますます国際共同研究が推進されると思われる。それに対応するためにも国際水準の臨床試験を実施できる体制整備が必要である。2003 年に日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) を設立して以降、データセンター、臨床試験運営体制、病理・免疫・分子の中央診断体制等の整備を行い、臨床試験の質確保がされつつあるが、国際水準の ICH-GCP 準拠臨床試験を行うには、モニタリング・監査体制の整備が不可欠である。今年度、名古屋医療センターが臨床研究中核病院に選定されたことで、JPLSG と連携して小児造血器腫瘍に対する新薬開発および国際共同臨床試験の体制整備が加速されることが期待される。

E. 結論

最も高頻度の小児がんである ALL に対する全国統一の臨床試験が開始され、順調に遂行されている。これによりほぼ全ての小児造血器腫瘍で標準治療の確立が期待される。今後、より質の高いエビデンスの創出や新薬開発には、国際共同臨床試験への参加が不可欠であり、国際水準の臨床試験実施に向けた体制整備が急がれる。

F. 健康危険情報

ALL-T11 において、緊急報告を要する重篤な有害事象を 2 件認めた。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。感染予防・治療について参加施設に周知を図った。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。いずれも予期される事象であるため効

果安全性評価委員会の指示により臨床試験は計画通り進められている。一方、ALL-B12 においても、寛解導入中に 2 例の死亡例が発生した。1 例は、治療反応不良例で day 8 に急速に意識障害が進行し 2 時間の経過で死亡した。効果安全性評価委員会から予期されない重篤な有害事象との指摘を受け、全参加施設の倫理審査委員会の意見を取りまとめて厚生労働大臣に報告した。もう一例は、肝障害の進行により day21 に肝性脳症で死亡した。いずれも試験の継続に問題がないと判断された。その他の試験においては、重篤な有害事象の発生は認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asai D, Imamura T, Yamashita Y, Suenobu SI, Moriya-Saito A, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Endo M, Hatakeyama N, Kawasaki H, Hori H, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Watanabe A, Kikuta A, Oda M, Sato A; the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) & Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). *Cancer Medicine* 2014 Feb 28
2. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood*
3. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, Rosolen A, Mori T, Uyttebroeck A, Niggli F, Csoka M, Krenova Z, Mellgren K, Kabickova E, Chiang AK, Reiter A, Williams D, Burkhardt B; on behalf of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Study Group. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "watch and wait" strategy after complete resection. *Annals of Hematology* 2013; 92: 1537-41.
4. Williams D, Mori T, Reiter A, Woessman W, Rosolen A, Wrobel G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Le Deley MC, Brugières L; for the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: Results from a multicentre European and Japanese study. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: E118-21.
5. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, Korbijn CM, Silverman LB, Schmiegelow K, Liang DC, Horibe K, Arico M, Biondi A, Basso G, Rabin KR, Schrappe M, Cario G, Mann G, Morak M, Panzer-Grümayer R, Mondelaers V, Lammens T, Cavé H, Stark B, Ganmore I, Moorman AV, Vora A, Hunger SP, Pui CH, Mullighan CG, Manabe A, Escherich G, Kowalczyk JR, Whitlock JA, Zwaan CM. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the

- Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014 Jan 2;123(1):70-7.
6. Sekimizu M, Yamashita Y, Ueki H, Akita N, Hattori H, Maeda N, Horibe K. Nilotinib monotherapy induced complete remission in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to imatinib and dasatinib. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov 1. [Epub ahead of print]
 7. Asai D, Imamura T, Suenobu S, Saito A, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Matsumoto K, Kawasaki H, Hori H, Iguchi A, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M; Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). IKZF1 deletion is associated with a poor outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Cancer Med*. 2013 Jun;2(3):412-9..
 8. Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Asami K, Saito AM, Horibe K. IKZF1 and CRLF2 gene alterations correlate with poor prognosis in Japanese BCR-ABL1-negative high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 Oct;60(10):1587-92.
 9. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol*. 2013 Jul;98(1):74-88.
 10. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich, Gibson B, Heydrich C, Horibe K, Ishida Y, Liang DC, Locatelli F, Michel G, Pieters R, Piette C, Pui C-H, Raimondi S, Silverman L, Stanulla M, Stark B, Winick N, and Valsecchi MG. Second Malignant Neoplasms after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2469-76..
 11. 堀部敬三、服部浩佳 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見— VI 臓器別がんの薬物療法 小児白血病 日本臨牀 72 巻増刊号 2 484-489 2014.2
 12. 市川瑞穂、堀部敬三 特集:急性リンパ性白血病(ALL) ALL に対するネララビン 血液内科 68(2):183-188 2014.2
 13. 前田尚子、堀部敬三、加藤剛二、小島勢二 受診が途絶えた小児がん経験者の晩期合併症(第2報) 日本小児科学会雑誌 117(9):1428-1435 2013.9
 14. 石田也寸志、有瀧健太郎、浅見恵子、大園秀一、前田美穂、山口悦子、堀部敬三、加藤俊一、藤本純一郎、黒田達夫 小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査 日本小児血液・がん学会雑誌 50(2): 220-226 2013.7
 15. 三井千佳, 山崎あけみ, 前田尚子, 堀部敬三, 浅見恵子, 原 純一, 井田孔明, 康 勝好, 小澤美和, 真部 淳, 上別府圭子. 思春期がん経験者の QOL と病気に関する自己開示 日本小児血液・がん学会雑誌 2013.4; 50(1): 79-84
 16. Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, Nakazawa A, d'Amore ES, Hansson U, Hebeda K, Simonitsch-Klupp I, Maldyk J, Müllauer L, Tinguely M, Stücker M, Ledeley MC, Siebert R, Reiter A, Brugières L, Klapper W, Woessmann W. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica*. 2013 Jan;98(1):50-6.
 17. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J,

- Ohara A, Versluys AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H, Richards S, Devidas M, Zimmermann M. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12; 366(15):1371-81.
18. 前田尚子、濱島 崇、山家由子、関水匡大、堀部敬三 小児期の造血幹細胞移植後の甲状腺病変についての検討 *臨床血液* 54(3):263-268 2013.3
19. 堀部敬三 特集:血液の悪性造血腫瘍 治療最新のポイント 小児白血病 現代医学 60(2): 251-255 2012.12
20. 堀部敬三 小児 ALL の治療方針 第 74 回日本血液学会学術集会、教育講演 EL-7、ALL-2 急性リンパ白血病 *臨床血液* 53(10) 1538-1548 2012.10
21. 末延聡一, 堀部敬三 思春期および若年成人の急性リンパ性白血病:その特徴と治療方針 *臨床血液* 53(8):740-746,2012.8
22. 古賀友紀, 熊谷昌明, 瀧本哲也, 三間屋純一, 中澤温子, 堀部敬三, 小林良二, 鶴澤正仁, 稲田浩子, 森鉄也 本邦における小児 Hodgkin リンパ腫 157 例の後方視的検討 -小児がん研究 4 グループによる調査- *臨床血液* 53(4):443-449,2012.4
23. Attarbaschi A, Mann G, Rosolen A, Williams D, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Horibe K, Wrobel G, Beishuizen A, Wössmann W, Reiter A, Mauguen A, Le Deley MC, Brugières L. Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Blood.* 2011 May 26;117(21):5616-9.
24. Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, Brugières L, Le Deley MC; on behalf of European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: Report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jul 1;56(7):1071-1077.
25. Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kakee N, Horibe K. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). *Int J Hematol.* 2011 May;93(5):633-44.
26. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Muramatsu H, Watanabe A, Hotta N, Ito M, Kurosawa H, Kato K, Tsurusawa M, Horibe K, Shimada H. Distinct Impact of Imatinib on Growth at Prepubertal and Pubertal Ages of Children with Chronic Myeloid Leukemia. *J Pediatr.* 2011 Oct;159(4):676-81.
27. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol.* 2011 Sep;154(5):612-7.
28. Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Horikoshi Y, Hama A, Muramatsu H, Yoshida N, Yagasaki H, Kudo K, Horibe K, Kato K, Kojima S. Total body irradiation and melphalan as a conditioning regimen for

- children with hematological malignancies undergoing transplantation with stem cells from HLA-identical related donors. *Pediatr Transplant*. 2011 Sep;15(6):642-9.
29. Iwamoto S, Deguchi T, Ohta H, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Yamada T, Takase K, Fujimoto J, Hanada R, Hori H, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute lymphoblastic leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2011 Aug;94(2):185-92.
2. 学会発表
1. 近藤修平、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「スキーマレスデータベース採用による1サーバー複数試験の連続稼働」 2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会（東京）
 2. 西岡絵美子、齋藤明子、永井かおり、近藤修平、堀部敬三、齋藤俊樹 「症例同定機能等の実装により重複登録防止と長期フォローアップを可能にした疾患登録システム」 2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会（東京）
 3. 佐藤則子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、生越由枝、染谷こころ、丹羽奈巳、中村真知、長谷川裕子、鳥居薫、齋藤俊樹、近藤修平、齋藤明子、堀部敬三 「EDCへの重篤な有害事象(SAE)の検討・施設周知機能実装によるSAE報告管理コストの削減」 2014年3月14日 日本臨床試験研究会第5回学術集会（東京）
 4. Yano M, Imamura T, Asai D, Saito AM, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Kawasaki H, Hori H, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yagi K, Hara J, Matsumoto K, Kiyokawa N, Oda M, Sato A Prognostic Significance Of CRLF2 Over-Expression In Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 55th ASH Annual Meeting, New Orleans 2013 Annual Meeting Abstracts Poster Sessions Blood 2013 122:1368 Dec.7
 5. Passerini CG, Horibe K, Braiteh F, Huang HQ, Shi Y, Matthew H Taylor, Brega N, Paolini J, Selaru P, Kim TM Safety and Clinical Activity Of Crizotinib In Patients With ALK-Rearranged Hematologic Malignancies 55th ASH Annual Meeting, New Orleans 2013 Annual Meeting Abstracts Poster Sessions Blood 2013 122:4342 Dec.9
 6. Shima H, Tanizawa A, Tono C Watanabe A, Kurosawa H, Ito M, Yuza Y, Hotta N, Muramatsu H, Okada M Tokuyama M Kato K, Koh K, Saito AM, Adachi S, Horibe K, Mizutani S, Shimada H Spontaneous Alleviation Of Growth Impairment In Tyrosine Kinase Inhibitor-Treated Chronic Myeloid Leukemia Children 55th ASH Annual Meeting, New Orleans 2013 Annual Meeting Abstracts Poster Sessions Blood 2013 122:3999 Dec.9
 7. 湯坐有希、谷澤昭彦、渡辺輝浩、遠野千佳子、黒澤秀光、嶋 晴子、伊藤正樹、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、加藤剛二、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之 イマチニブ内服に伴う有害事象の検討:JPLSG CML11 疫学調査報告 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
 8. 遠野千佳子、谷澤昭彦、伊藤正樹、黒澤秀光、渡辺輝浩、湯坐有希、嶋 晴子、村松秀城、堀田紀子、岡田雅彦、長澤正之、瓜生英子、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、井口晶裕、安井昌博、嶋田博之 小児CMLに対する同種造血幹細胞移植一

- JPLSG 参加施設症例の後方視的解析:
JPLSG CML11 疫学調査報告 第 55 回日本
小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1
福岡
9. 伊藤正樹、谷澤昭彦、遠野千佳子、黒澤秀光、渡辺輝浩、嶋 晴子、湯坐有希、村松秀城、岡田雅彦、堀田紀子、長澤正之、瓜生英子、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、安井昌博、稲垣二郎、嶋田博之 RIST を施行した小児 CML32 例の後方視的解析: JPLSG CML11 疫学調査報告 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
 10. 村松秀城、湯坐有希、谷澤昭彦、渡辺輝浩、遠野千佳子、黒澤秀光、嶋 晴子、伊藤正樹、堀田紀子、岡田雅彦、加藤剛二、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之 小児慢性骨髄性白血病に対する第二世代チロシンキナーゼ阻害剤投与 32 例の解析: JPLSG CML11 疫学調査報告 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
 11. 谷澤昭彦、遠野千佳子、伊藤正樹、嶋 晴子、渡辺輝浩、黒澤秀光、湯坐有希、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、加藤剛二、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之 小児慢性期 CML におけるイマチニブによる治療成績: JPLSG CML11 疫学調査報告 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
 12. 嶋田博之、黒澤秀光、渡辺輝浩、伊藤正樹、遠野千佳子、嶋 晴子、湯坐有希、村松秀城、堀田紀子、岡田雅彦、梶原良介、後藤裕明、今井千速、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、谷澤昭彦 小児慢性期慢性骨髄性白血病(CML)に対する多施設共同観察研究 CML-08: 平成 25 年度予備解析 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
 13. 嶋 晴子、清河信敬、谷澤昭彦、三春晶嗣、黒澤秀光、渡辺輝浩、伊藤正樹、遠野千佳子、湯坐有希、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、梶原良介、後藤裕明、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之 小児慢性期 CML におけるフローサイトメトリーを用いた細胞表面マーカー解析の意義 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
 14. 出口隆生、櫻井直人、清河信敬、堀部敬三、駒田美弘 小児急性白血病における 7.1 発現の意義 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.11.29 福岡
 15. 佐藤 篤、井口晶裕、出口隆生、橋井佳子、松本公一、河崎裕英、齋藤明子、遠藤幹也、堀 浩樹、原 純一、八木啓子、堀部敬三、小田 慈 JACLS ALL02 プロトコール治療における再発症例の検討 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.11.29 福岡
 16. 山下友加、山田美穂、佐藤 篤、河崎裕英、八木啓子、堀 浩樹、小田 慈、堀部敬三 小児 B 細胞性急性リンパ性白血病におけるキメラ遺伝子 MRD と免疫関連遺伝子 MRD の比較 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.11.29 福岡
 17. 松本公一、佐藤 篤、鈴木信寛、加藤剛二、原 純一、橋井佳子、八木啓子、河崎裕英、齋藤明子、堀 浩樹、堀部敬三、小田 慈 JACLS における 1 歳以上の 11q23/MLL 陽性急性リンパ性白血病の検討 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.11.29 福岡
 18. 齋藤 明子、西岡 絵美子、永井 かおり、齋藤 俊樹、近藤 修平、堀部 敬三 「EDC への重篤な有害事象(SAE)の検討・施設周知機能実装による SAE 報告管理コストの削減」 2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会(第 14 回日本医療情

- 報学会学術大会) (神戸)
19. 齋藤 明子、永井 かおり、西岡 絵美子、齋藤 俊樹、近藤 修平、堀部 敬三「症例同定機能の実装による重複登録候補抽出と長期フォローアップを可能にした疾患登録システム」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会) (神戸)
 20. 齋藤 俊樹、齋藤 明子、近藤 修平、堀部 敬三「スキーマレスデータベース採用による1サーバー複数試験の連続稼働」2013年11月22日 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会) (神戸)
 21. Yamashita Y, Horibe K, Mori T, Fukano R, Nakazawa A, Takimoto T, Tsurusawa M, Kobayashi R Clinical significance of marrow NPM-ALK expression and plasma ALK antibody at diagnosis in ALK+ ALCL 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.13 札幌
 22. Kurosawa H, Tanizawa A, Tono C, Watanabe A, Shima H, Ito M, Yuza Y, Hotta N, Muramatsu H, Okada M, Kajiwara R, Saito A, Adachi S, Horibe K, Shimada H Leukostasis in children and adolescents with CML: Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.13 札幌
 23. Yano M, Asai D, Imamura T, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Saito A, Kawasaki H, Hori H, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yagi K, Hara J; Oda M, Sato A Prognostic significance of CRLF2 over-expression in pediatric acute lymphoblastic leukemia 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.12 札幌
 24. Narita A, Muramatsu H, Yoshida N, Kawashima N, Sakaguchi H, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Matsumoto K, Kato K, Horibe K, Kojima S Genetic events in the Ikaros gene family in pediatric T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.12 札幌
 25. Kato K, Yamashita Y, Yoshimi A, Nakao T, Kobayashi C, Koike K, Fukushima T, Horibe K, Tsuchida M Molecular analysis of paired samples in recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.12 札幌
 26. Shima H, Tanizawa A, Tono C, Watanabe A, Kurosawa H, Ito M, Yuza Y, Hotta N, Muramatsu H, Okada M, Kato K, Koh K, Saito A, Adachi S, Horibe K, Shimada H Spontaneous alleviation of growth impairment in CML children treated with tyrosine kinase inhibitor 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.12 札幌
 27. Saito A, Hasegawa D, Noguchi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Mori T, Miyata K, Ochi S, Kozaki A, Ishida T, Kawasaki K, Horibe K, Yoshida N, Tsuzuki S, Seto M, Kosaka Y Genomic aberrations identified using array-CGH in monozygotic twins with t(12;21) ALL 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11 札幌
 28. Ishida Y, Yamaguchi E, Hori H, Hongo T, Koudera U, Hisakawa H, Yoshinari-Ouchi M, Kuriyama K, Okada S, Ohta H, Yagi K, Horibe K, Hara J, on behalf of QOL Committee of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) Assessment of QOL during Treatment of Children with Acute lymphoblastic Leukemia-Prospective cohort study of the Japan Association of Childhood Leukemia Study Group 45th Congress of the

International Society of Paediatric Oncology
(第 45 回国際小児腫瘍学会)2013.9.25-28
香港

29. 堀部敬三 小児造血器腫瘍治療の変遷と今後の展開 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012.10.26 横浜
30. 堀部敬三 教育講演 ALL-2 小児 ALL の治療方針 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19 京都
31. 矢部普正 長澤正之 谷ヶ崎 博 堀部敬三 長谷川大一郎 富澤大輔 菊田 敦 長 祐子 後藤裕明 矢部みはる 小児造血細胞移植後早期合併におけるリコンビナントトロンボモジュリンの有用性 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 2013.3.8 金沢
32. 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 日本臨床試験研究会第 4 回学術集会 2013.2.7 札幌
33. 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 日本臨床試験研究会第 4 回学術集会 2013.2.7 札幌
34. 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 日本臨床試験研究会第 4 回学術集会 2013.2.7 札幌
35. 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 日本臨床試験研究会第 4 回学術集会 2013.2.7 札幌
36. 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 2012.11.30 横浜
37. 山下友加、堀部敬三、森 鉄也、深野玲司、中澤温子、瀧本哲也、鶴澤正仁、小林良二 小児未分化大細胞型リンパ腫における診断時血液・骨髄の NPM-ALK 発現と血漿中抗 ALK 抗体の臨床的意義 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30 横浜
38. 深野玲司、関水匡大、田中文子、藤田直人、稲田浩子、矢崎 信、浅見恵子、渡辺 新、倭 和美、瀧本哲也、三井哲夫、菊地 陽、齋藤明子、小林良二、中澤温子、清河信敬、森 鉄也、堀部敬三、鶴澤正仁、角南勝介 ALB-NHL03 臨床試験に登録された小児リンパ芽球性リンパ腫症例の免疫表現型分析 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30 横浜
39. 鶴澤正仁、上島裕子、森 鉄也、菊地 陽、小林良二、堀部敬三、角南勝介、三井哲夫、稲田浩子、田中文子、藤田直人、深野玲司、齋藤明子、浅見恵子、倭 和美、瀧本哲也、沖本由理、矢崎 信、伊藤 剛、渡辺 新、堀 壽成 JPLSG 成熟 B 細胞リンパ腫研究 (B-NHL03) における有害事象解析 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30 横浜
40. 関水匡大、角南勝介、中澤温子、林 泰秀、沖本由理、齋藤明子、堀部敬三、鶴澤正仁、森 鉄也 進行期 T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫の染色体異常解析 —JPLSG からの報告 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30 横浜
41. 朴 明子、大木健太郎、新井 心、外松 学、清河信敬、小田 慈、堀部敬三、林 泰秀 MLPA 法を用いた T-ALL 遺伝子異常についての解析 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30 横浜
42. 嶋 晴子、三春晶嗣、清河信敬、黒澤秀光、渡辺輝浩、伊藤正樹、堀田紀子、遠野千佳子、村松秀城、岡田雅彦、鶴澤正仁、堀部敬三、谷澤昭彦、嶋田博之 小児慢性期慢性骨髄性白血病(CML)におけるフローサイトメトリーを用いたマーカー解析の有用性の検討 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30 横浜
43. 嶋田博之、黒澤秀光、渡辺輝浩、伊藤正樹、堀田紀子、遠野千佳子、嶋 晴子、村松秀城、岡田雅彦、梶原良介、今井千速、齋藤明子、鶴澤正仁、堀部敬三、谷澤昭彦 小児慢性期慢性骨髄性白血病(CML)に対する多施設共同観察研究 CML-08:平成 24 年度予備解析 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.12.2 横浜
44. 浅井大介、今村俊彦、矢野未央、長谷川大一郎、出口隆生、橋井佳子、畠山直樹、大