

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立
に関する研究(臨床研究実施チームの整備)」

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総括研究報告

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究（臨床研究実施チームの整備） 1
堀部 敬三

(資料)	2004 年度前期定期モニタリングレポート	5
(資料)	B-NHL03/B-NHL03 G-CSF 臨床試験実施手順ファイル(見本)	37
(資料)	Ph ⁺ ALL04 臨床試験実施手順ファイル(見本)	81

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(臨床研究実施チームの整備)

主任研究者 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 本研究の目的は、小児白血病およびリンパ腫の臨床試験を遂行するために必要なデータ管理をはじめとする実施手順の確立と必要な技能の習熟を図り、質の高い臨床試験の実施に寄与することである。各臨床研究実施チームは、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)データセンターにおいて、小児白血病研究会(JACLS) ALL-02 臨床試験のシステムを用いてデータ管理を研修し、データ管理システムの精度と効率性の向上のための問題整理を行った。また、今年度に新たに登録開始された JPLSG の臨床試験 B-NHL03、ALB/LLB-NHL03、Ph+ ALL04 についても3つの臨床研究実施チームで分担して研究実施計画書の作成支援およびデータ管理を実施した。倫理的配慮として、研究実施計画書の倫理委員会の承認、および代諾者のインフォームドコンセントの確認をもって登録可能とした。また、個人情報保護を厳守し、研究実施に対して第三者的監視を行うことで患者の人権保護に配慮した。これまでに 576 例の登録があった JACLS ALL-02 においては、長期で複雑な治療のため、治療の逸脱を余儀なくされる例が多くみられ、その取り扱いに苦慮した。そのため臨床試験の症例報告書(CRF)を、研究代表者(あるいはリスク担当者)による定期的レビューを実施して業務の円滑化を図った。また、JPLSG の臨床試験には計 58 例が正式登録されデータ管理業務が行われた。治療が複雑である小児造血器腫瘍の臨床試験においては臨床判断を的確に評価するために専門医師とデータマネージャーとの連携が重要であると考えられた。

A. 採択されたがん臨床研究事業での研究概要

本研究事業は、小児白血病およびリンパ腫に対して治療毒性の軽減と高い長期生存率が期待できる標準的治療法を確立し、EBM（根拠に基づく医療）の普及を図ることで国民の医療・福祉の向上に貢献するために必要な研究基盤を整備し、既存の小児がん研究グループ間の共同研究として全国規模の臨床試験を実施することを目的としている。そのために、臨床研究実施チームを形成して、小児白血病およびリンパ腫の臨床試験を遂行するために必要なデータ管理手順の確立と必要な技能の習得を行い、質の高い臨床試験の実施に寄与することが期待される。

また、本研究事業の支援により全国規模の治療研究を推進するための恒常的組織として日本

小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を設立し、本研究事業で構築された研究基盤の受け皿として整備を行う。これにより、日本の小児白血病・リンパ腫の90%以上の症例登録が期待され、臨床研究による治療法の標準化が直接的に小児医療の向上に寄与すると考えられる。

具体的には、臨床試験の基盤整備として、データセンターの構築、臨床試験実施計画書作成手順書及び実施手順書の作成、検体保存や研究利用に関する倫理規定およびインフォームドコンセントおよびアセントの手順など臨床試験を実施するに当たっての倫理的事項の標準化、免疫学的診断、分子・細胞遺伝学的診断、病理学的診断の標準化を行う。

これをもとに以下の8つの臨床試験を実施する。

1. MLL 遺伝子再構成陽性 乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する早期造血幹細胞移植療法の有効性に関する後期第 II 相臨床試験(MLL03)。
2. 小児フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験 (Ph⁺ ALL04)
3. 小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (B-NHL03)。
4. 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)の一次的予防投与の有用性に関する無作為割付試験、(B-NHL03 G-CSF)
5. 小児リンパ芽球性リンパ腫 stage I, II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (LLB-NHL03)
6. 小児リンパ芽球性リンパ腫 stage III, IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 (ALB-NHL03)、
7. 小児未分化大細胞型リンパ腫に対する臨床試験(ALCL99)。
8. 小児急性骨髄性白血病(AML)の標準的治療法確立のための臨床試験 AML05。

B. 採択されたがん臨床研究事業での研究実績
より多くの症例登録を可能にするために本事業で行う臨床試験を国内すべての小児がん研究グループの共同研究として位置づけ、新たな研究組織、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) を設立して組織整備を行った。倫理的問題検討ワーキンググループ(WG)では、検体の保存とその利用に関して規約を策定した。診断の標準化に向けて免疫診断WGでは診断用マーカー解析パネル (案) を決め、マーカー検査施設の精度管理研究を立案した。分子・細胞遺伝学的診断WGでは、MRD 小WGを立ち上げて MRD 検査システムの確立に向けて検討を行った。

本研究事業で行う臨床試験のデータセンターは、治験管理室とは別に臨床研究センター内に

設置し、データ管理ソフトの開発は、委託したシステム会社と共同で行った。

各臨床研究実施チームは、JACLS ALL-02 臨床試験のシステムを用いてデータ管理を研修し、データ管理システムの精度と効率性の向上のための問題整理を行った。また、欧州小児リンパ腫グループに共同参加した臨床試験 ALCL 99 のデータ管理も実施した。また、今年度に新たに登録開始された JPLSG の臨床試験 B-NHL03、ALB/LLB-NHL03、Ph⁺ ALL04 についても 3 つの臨床研究実施チームで分担して研究実施計画書の作成支援およびデータ管理を実施した。

1. ALL-02 臨床試験のデータ管理

引き続き小児白血病研究会(JACLS)の ALL-02 臨床試験のデータ管理を実施した。平成 17 年 3 月末現在 576 例の登録があった。モニタリングレポートを半年ごとにごとに作成し、治療研究委員会および効果安全性評価委員会に報告した (資料参照)。JACLS ALL-02 は、長期で複雑な治療のため、治療の逸脱を余儀なくされる例が多くみられ、その取り扱いに苦慮したため、全ての臨床試験の症例報告書(CRF)を、研究代表者 (あるいはリスク担当者)による定期的レビューを実施して業務の円滑化を図った。また、有害事象報告の処理については、研究代表者 (および治療研究委員会)、データセンター、効果安全性評価委員会との有機的な連携が必要であることから、効果安全性評価委員会手順書を作成し、緊急性の高い場合と、定期的な報告の二段階に分け、各々について治療研究委員会の見解と合わせて効果安全性評価委員会で審査することとした。

2. 臨床試験実施計画書の作成支援

ALL-02 治療研究で作成したデータ管理手順を参考にして、JPLSG で新たに計画した 5 つの臨床試験の実施計画書の作成支援を行った。実施計画書が完成した臨床試験は、小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験(B-NHL03)、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)の一次的予防投与の有用性に関する無作為割付試験、

(B-NHL03 G-CSF)、小児リンパ芽球性リンパ腫 stage I, II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験(LLB-NHL03)、小児リンパ芽球性リンパ腫 stage III, IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験(ALB-NHL03)、小児フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験(Ph⁺ ALL04)の 5 つである。試験開始にあたっては、MLL03 臨床試験に準じて承認申請から症例登録までの手順を記した実施手順ファイルを作成して全参加施設に配布した(資料参照)。これらの試験は、いずれも平成 16 年 11 月に開始された。

また、小児 AML に対する臨床試験は、現在、Down 症候群に伴う AML(AML-D05)、急性前骨髄球性白血病(AML-P05)、およびその他の de novo AML(AML-05)に分けてプロトコールを作成中である。

3. JPLSG 臨床試験のデータ管理

JPLSG の臨床試験には計 58 例が登録され、データ管理業務が行われた。平成 14 年度に開始された未分化大細胞型リンパ腫に対する ALCL 99 治療研究の登録例数は、平成 17 年 3 月 31 日現在で 39 例であった。平成 16 年 2 月に開始された MLL03 の登録例数は 11 例であった。平成 16 年 11 月に登録開始となった 5 つの臨床試験については、倫理審査が完了した施設が未だ少なく、登録症例数は、B-NHL03 が 1 例、ALB-NHL03 が 3 例、Ph⁺ ALL04 が 4 例であった。

(倫理面への配慮)

本研究事業で行う臨床試験は、全てヘルシンキ宣言に則り、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会、および各登録施設の倫理委員会または機関審査委員会 (IRB) の承認を必要とする。臨床試験実施計画書には病名あるいは病態、予後、臨床研究であること、研究計画の根拠、プロトコール治療の内容、予期される有害事象や合併症、代替治療法、研究参加に伴う利益及び不利益、病歴の閲覧、質問及び同意拒否、同意撤回の自由、個人情報の守秘等に関する説明

を明記し、これに基づいた説明を受けた代諾者の同意がなければ研究に参加することはできない。臨床研究実施チームはこれらを十分に認識して臨床試験の遂行にあたった。また、登録に際して患者名を匿名化して個人情報の保護に留意し、試験実施中も効果安全性評価委員会による第三者的監視を行うことで患者の人権保護に配慮した。

C. 考察

臨床研究実施チームは、昨年に引き続き、小児白血病研究会の ALL-02 臨床試験のデータ管理を実践するとともに、本研究事業で計画、実施された 8 つの臨床試験(計画中を含む)を分担して研究計画書作成の支援およびデータ管理業務を行った。

データ管理およびプロトコール作成支援にあたっては今年も日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) データセンターでの見学・研修を行い、参考とした。

ALL-02 治療研究は、小児 ALL の後期第 II 相臨床試験および第 III 相無作為割付比較試験から成り、年間 200 例の登録実績がある国内最大の小児白血病臨床研究である。これまで、ALL-02 臨床試験のデータ管理の経験を通じて明らかとなった種々な問題点の解決策の一つとして研究代表者(あるいはリスク担当者)による臨床試験の CRF の定期的にレビューを実施した。これにより早期の問題解決とともに治療研究委員会への定期的に問題点のフィードバックが可能となり、より円滑なデータ管理が行えるようになったと思われる。治療が複雑である小児造血器腫瘍の臨床試験においては、こうした専門医師とデータマネージャーとの連携が極めて重要であると考えられた。

本研究で構築されたデータ管理システムにより、複雑なプロトコール治療を要する小児造血器腫瘍臨床試験においてもデータの品質管理が可能となり質の高い臨床試験の実施に寄与するものと期待される。

D. 健康危険情報

これまで特に重篤な副作用は報告されていない。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要および実績

小児急性リンパ性白血病患者の治療成績向上と晩期障害も含めた安全性の高い治療法を疾患リスク別に確立するための多施設共同臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験である小児白血病研究会の ALL-02 治療研究を引き続き実施した。これは、SR-02、HR-02、ER-02、T-02、F-02 から成り、これらの研究目的は以下の通りである。

SR-02、HR-02 研究では、寛解導入後の強化療法における cytarabine 持続点滴の有用性をランダム化比較試験にて評価する。ER-02 研究では、ステロイド反応不良群、HR 群での初期治療反応不良例および混合型または分類不能型白血病において強化されたブロック治療と定期的強化療法を含んだ維持療法による化学療法と同種幹細胞移植を組み入れた治療による治療成績の向上と化学療法の安全性を評価する。T-02 研究では、T-ALL において L-asparaginase の多用を軸とした強化された治療の有効性と安全性を評価する。F-02 研究では、寛解導入不能例および ER と T 群での初期治療反応不良例に対し同種幹細胞移植までの寛解維持可能な救済治療法を確立する。

また、治験として、小児急性リンパ性白血病の早期再発例に対するキロサイド大量療法の有用性を検討するための市販後臨床試験である「キロサイドN注の市販後臨床試験」を1例に実施した。

小児白血病研究会 (JACLS)

2004 年度前期 定期モニタリングレポート

モニタリング期間：2004 年 3 月 1 日～2004 年 8 月 31 日

提出日：2004 年 11 月 1 日

臨床試験名

小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する小児白血病研究会
ALL-02 治療研究 (研究略称：JACLS ALL-02 治療研究)

治療研究委員会

JACLS ALL 小委員会

研究代表者

堀部敬三 (国立病院機構 名古屋医療センター)

研究事務局

堀部敬三 (国立病院機構 名古屋医療センター)

[目次]

I. 研究概要

1. シェーマ
2. 目的
3. エンドポイント
4. 対象
5. 治療
6. 予定登録数と研究期間

II. モニタリング作業

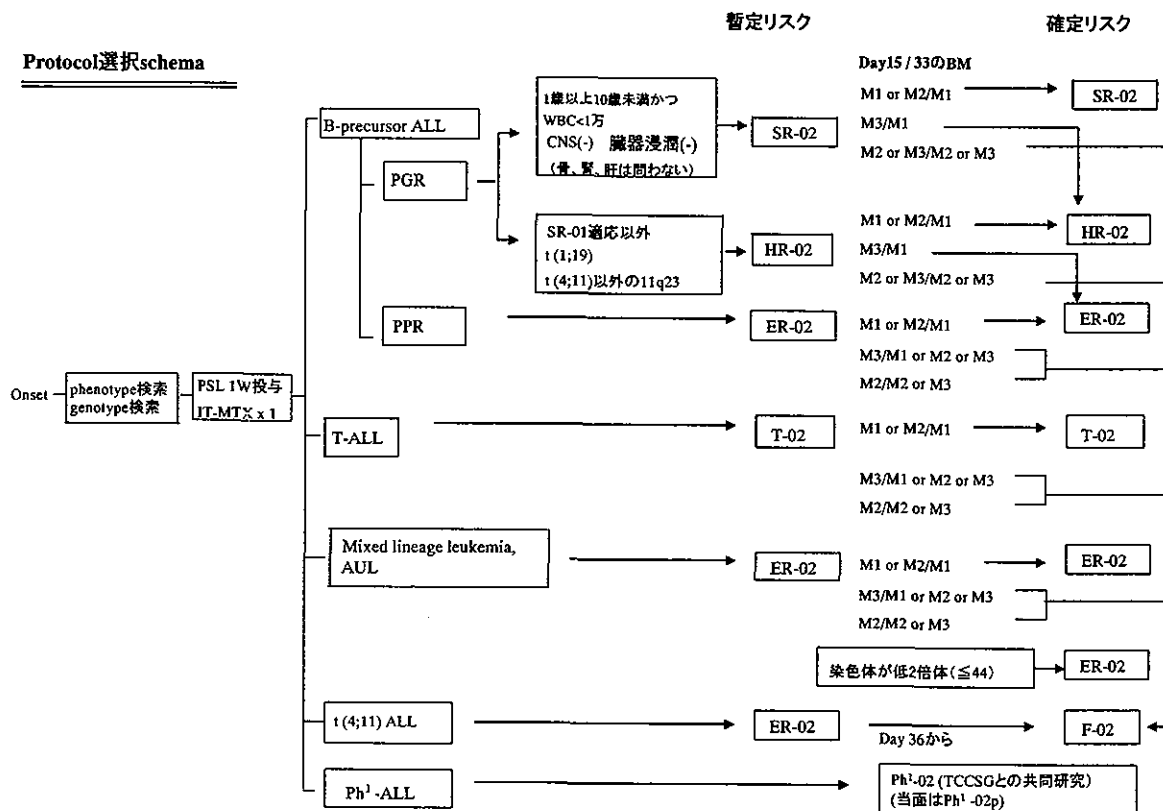
1. 作業内容
2. フローシート回収状況

III. モニタリングの項目

- (1) 登録数集積達成状況
 - ・施設登録数
 - ・全症例登録集積ペース
 - ・確定リスク別症例登録集積ペース
- (2) プロトコール進捗状況
 - ・リスク別進捗状況
 - ・登録時患者背景因子；適格判定
 - ・重篤な有害事象発生状況
- (3) 不適格例とその理由
- (4) プロトコール治療中止理由
- (5) プロトコール逸脱症例
 - ・逸脱症例（リスク別）
- (6) 重篤な有害事象と予期せぬ有害事象の集積
 - ・重篤な有害事象概要

I. 研究概要

1. シェーマ



2. 目的

小児急性リンパ性白血病患者の治療成績向上と晩期障害も含めた安全性の高い治療法を疾患リスク別に確立する。多施設共同臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験。

SR-02、HR-02 研究

寛解導入後の強化療法における cytarabine 持続点滴の有用性をランダム化比較試験にて評価する。

ER-02 研究

ステロイド反応不良群、HR 群での初期治療反応不良例および混合型または分類不能型白血病において強化されたブロック治療と定期的強化療法を含んだ維持療法による化学療法と同種幹細胞移植を組み入れた治療による治療成績の向上と化学療法の安全性を評価する。

T-02 研究

T-ALL において L-asparaginase の多用を軸とした強化された治療の有効性と安全性を評価する。

F-02 研究

寛解導入不能例および ER と T 群での初期治療反応不良例に対し同種幹細胞移植までの寛解維持可能な救済治療法を確立する。

3. エンドポイント

Primary endpoint

- ・SR-02、HR-02：研究 4 年無イベント生存率
- ・ER-02 研究：2 年無イベント生存率
- ・T-02 研究：2 年無イベント生存率
- ・F-02 研究：27 週での第一寛解維持率

Secondary endpoint

- ・SR-02、HR-02 研究：全生存率、寛解導入率、有害事象発生割合。
- ・ER-02 研究：全生存率、寛解導入率、有害事象発生割合。
- ・T-02 研究：全生存率、寛解導入率、有害事象発生割合。
- ・F-02 研究：2 年無イベント生存率、全生存率、寛解導入率、有害事象発生割合。

4. 対象

適格基準

- 1) 診断時年齢は 1 歳以上 19 歳未満
- 2) 治療研究に支障をきたす臓器障害をもたない。

原則として、

- T-Bil が 2.0 mg/dl 未満
- Cr が 2.0 mg/dl 未満
- 心電図にて重篤な異常を認めない
- PS スコアが 0~2 である (ECOG 基準による)

* ただし、検査結果異常、PS 低下が白血病に起因すると考えられる場合は除外対象としない。

- 3) 研究参加の同意が文書で患者本人または代諾者から取得できている。

除外基準

- 1) 肝硬変症例
- 2) コントロールされていない心不全症例
- 3) 透析を必要とする腎不全症例
- 4) コントロールされていない感染症を有する症例
- 5) コントロールされていない糖尿病症例
- 6) 妊娠中の症例
- 7) その他主治医が不相当と判断する症例

* ただし、Down 症はそれのみでは除外の対象とならない。Down 症については薬剤投与量算定基準を参照すること。

5. 治療

ALL-97 を土台に、その中間解析での問題点を検討し、かつ国内外の最新情報を加味して、本研究の治療レジメンを作成した。ALL-97 の中間解析結果から EFS がまだ満足のいくものでないことから、EFS の向上を第 1 目標として、治療強化を前提とした。次にリスク分類にもっとも強い因子として認められている BFM のステロイド反応性を導入した。B 前駆細胞型 ALL において、ステロイド反応良好群では成績向上のために、良好な成績で特に晩期再発が少ないと報告されている OCLSG の cytarabine 持続点滴による強化療法に注目し、その有用性を検証する目的で、ALL-97 方式の強化療法とのランダム化比較試験を計画した。

治療期間は F 群を除き約 2 年間であり、初期相と維持相からなる。

SR : 14 週間の初期相と 88 週の維持相

HR : 19 週の初期相と 79 週の維持相

ER : 29 週の初期相と 79 週の維持相

T : 18 週の初期相と 86 週の維持相

F : 26 週の初期相と 79 週の維持相

6. 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 1217 例

症例登録期間 : 2002 年 4 月～2008 年 3 月

追跡期間 : 登録終了後から 2015 年 3 月まで

総研究期間 : 登録期間と観察期間を合わせた期間

Ⅱ. モニタリング作業

1. 作業内容

- ① フローシート回収状況チェック
- ② 未回収フローシートについての督促
- ③ フローシート不明点・未記入の問い合わせ
- ④ データ入力
- ⑤ 入力データとフローシートの整合性
- ⑥ 集計

2. フローシート回収状況

提出状況		入力状況	
提出済み	1133 枚	入力済み	991 枚
		問い合わせ中	142 枚
未提出	1228 枚	/	

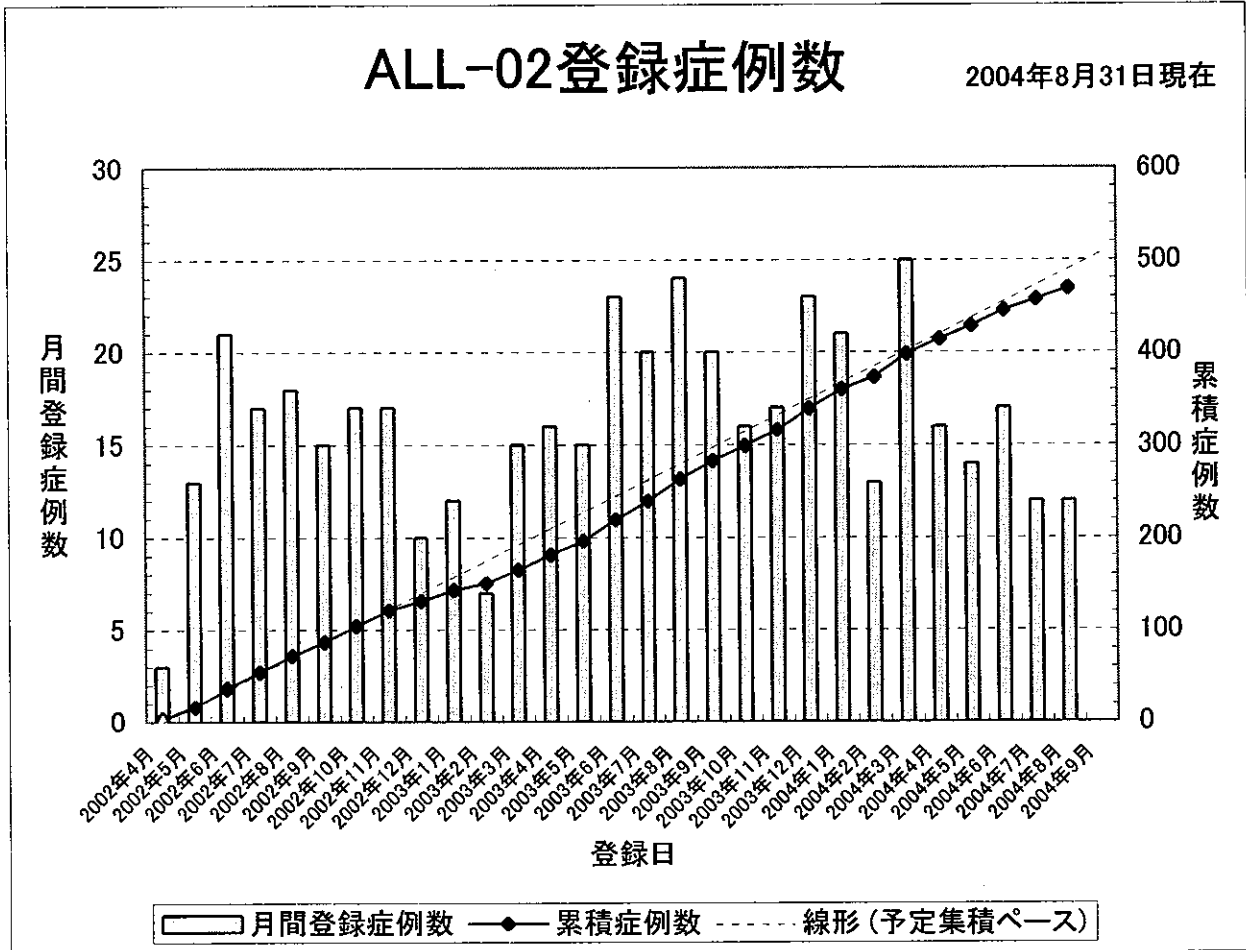
Ⅲ. モニタリングの項目

(1) 登録数集積達成状況

<施設登録数>

参加施設数	症例登録	施設数
109 施設	あり	81 施設
	なし	28 施設

<全症例登録集積ペース>

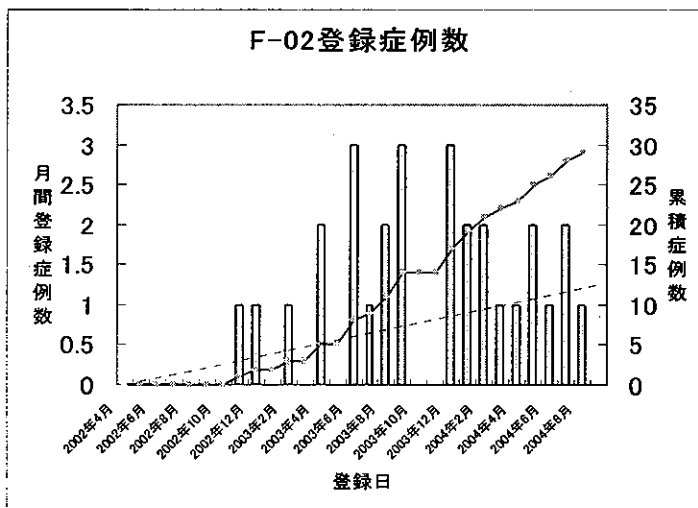
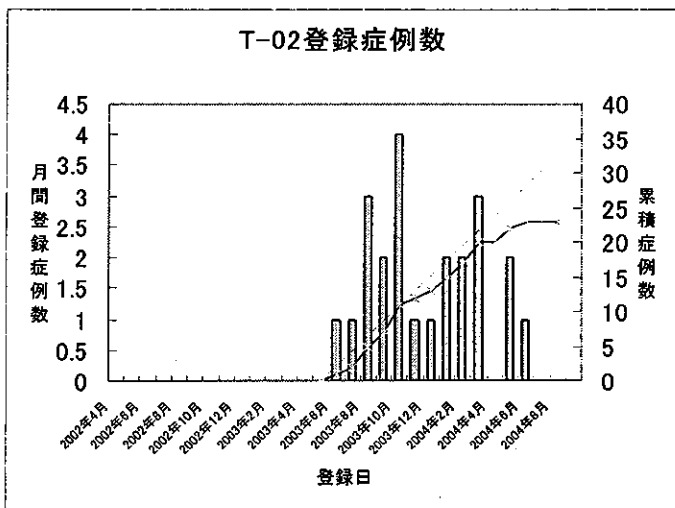
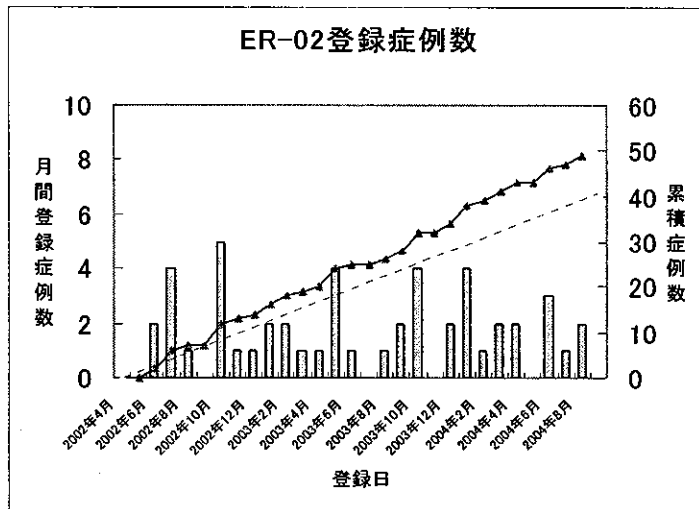
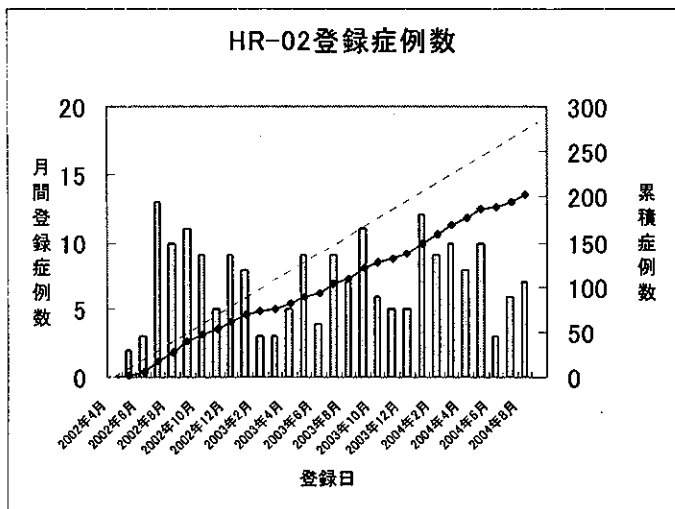
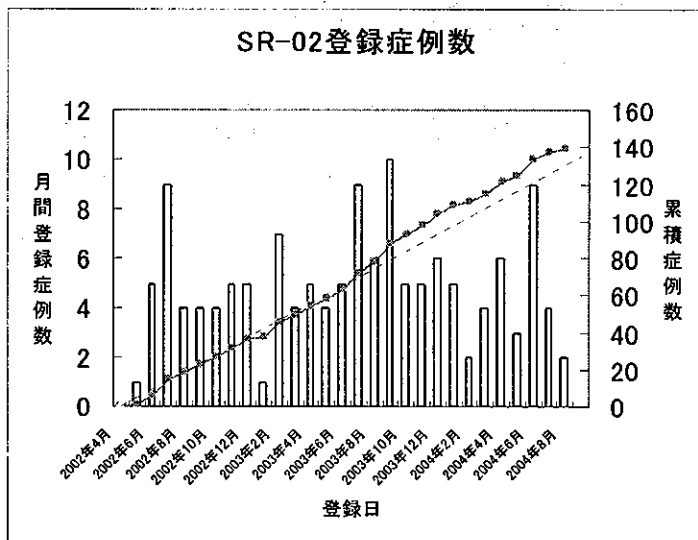


登録月	月別登録症例数	累積症例数
~2004年2月	-	373
2004年3月	25	398
2004年4月	16	414
2004年5月	14	428
2004年6月	17	445
2004年7月	12	457
2004年8月	12	469

<確定リスク別症例登録集積ペース>

2004年8月31日現在

登録日	SR	HR	ER	T	F	確定リスク 累積症例数
~2004年2月	111	158	39	17	21	346
2004年3月	115	168	41	20	22	366
2004年4月	121	176	43	20	23	383
2004年5月	124	186	43	22	25	400
2004年6月	133	189	46	23	26	417
2004年7月	137	195	47	23	28	430
2004年8月	139	202	49	23	29	442



(2) プロトコール進捗状況

<リスク別進捗状況>

2004年8月31日現在

暫定リスク		SR	HR	ER	T	合計	
登録症例		166	220	51	32	469	
induction therapy治療中		4	5	2	1	12	
確定リスク決定前の中止症例		5 (0)	6 (2)	3 (1)	1 (0)	15 (3)	
再発		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した		4 (0)	4 (1)	1 (0)	0 (0)	9 (1)	
有害事象のため治療中止希望		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
有害事象以外の理由で治療中止希望		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
死亡		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
不適格性が判明		1 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	4 (2)	
治療リスクF群におけるreinduction therapy終了後において非寛解		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
プロトコール違反		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
担当医により中止が必要と判断された		0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	
その他		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	
リスク変更症例		18	24	19	7	68	
変更リスク	確定HRへ	17	/	/	/	17	
	確定ERへ	0	22	/	/	22	
	確定Fへ	1	2	19	7	29	
確定リスク		SR	HR	ER	T	F	合計
登録症例		139	202	49	23	29	442
割付不適格症例		0	2	/	/	/	/
割付有	A	65	92	/	/	/	/
	B	63	91	/	/	/	/
任意	A	7	9	/	/	/	/
	B	4	8	/	/	/	/
確定リスク決定後の中止症例		7 (4)	18 (6)	9 (4)	3 (2)	6 (3)	43 (19)
再発		1 (1)	5 (3)	2 (0)	1 (1)	3 (1)	12 (6)
有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した		3 (1)	6 (2)	5 (3)	1 (0)	1 (1)	16 (7)
有害事象のため治療中止希望		1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
有害事象以外の理由で治療中止希望		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
死亡		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不適格性が判明		0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)
治療リスクF群におけるreinduction therapy終了後において非寛解		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
プロトコール違反		0 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (1)
担当医により中止が必要と判断された		2 (2)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	5 (4)
その他		0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
治療完了症例		15 (15)	23 (23)	12 (7)	0 (0)	13 (5)	63 (50)
化学療法が完了		15 (15)	23 (23)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	41 (41)
移植により完了		0 (0)	0 (0)	9 (4)	0 (0)	13 (7)	22 (11)

※ () 内は2004年3月1日～2004年8月31日 報告症例数

<登録時患者背景因子；適格判定>

2004年8月31日現在

暫定リスク	SR		HR		ER		T		合計	
	166	(%)	220	(%)	51	(%)	32	(%)	469	(%)
事後不適格症例	1	0.6%	1	0.5%	2	3.9%	0	0.0%	4	0.9%
白血球数	165	99.4%	76	34.5%	16	31.5%	3	9.4%	260	55.4%
<1万	—	—	108	49.1%	20	39.2%	14	43.8%	142	30.3%
1万~5万	—	—	25	11.4%	3	5.9%	5	15.6%	33	7.0%
5万~10万	—	—	10	4.5%	10	19.6%	10	31.3%	30	6.4%
>10万	—	—	109	49.5%	20	39.2%	9	28.1%	270	57.6%
診断時年齢	33	19.9%	38	17.3%	11	21.6%	10	31.3%	93	19.9%
6~9	—	—	66	30.0%	18	35.3%	11	34.4%	95	20.5%
10~14	—	—	5	2.3%	0	0.0%	2	6.3%	7	1.5%
15~18	—	—	205	93.2%	20	39.2%	—	—	386	82.8%
CD10+B-pre	4	2.4%	14	6.4%	7	13.7%	—	—	25	5.3%
CD10-B-pre	—	—	—	—	—	—	32	100.0%	32	6.8%
T	—	—	—	—	18	35.0%	—	—	18	3.8%
Mixed	—	—	—	—	4	7.8%	—	—	4	0.9%
AUL	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PSL	—	—	—	—	32	62.7%	16	50.0%	48	10.2%
全て陰性	118	71.1%	147	66.8%	40	78.4%	26	81.3%	331	70.6%
キメラ遺伝子	59	35.8%	98	44.5%	4	7.8%	0	0.0%	81	17.3%
TEL/AML1	—	—	27	12.8%	2	3.9%	0	0.0%	29	6.2%
E2A/PBX1	—	—	0	0.0%	2	3.9%	0	0.0%	2	0.4%
MLL/AF4	—	—	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.2%
MLL/ENL	—	—	0	0.0%	0	0.0%	4	12.5%	4	0.9%
SIL/TAL1	—	—	6	2.7%	1	2.0%	2	6.3%	17	3.6%
未実施	8	4.8%	6	2.7%	1	2.0%	—	—	15	3.2%
異常なし	79	47.6%	85	38.6%	26	51.0%	19	59.4%	213	45.4%
(1:19)	0	0.0%	19	8.6%	1	2.0%	0	0.0%	20	4.3%
(4:11)	0	0.0%	0	0.0%	2	3.9%	0	0.0%	2	0.4%
11q23異常	2	1.2%	1	0.5%	0	0.0%	1	3.1%	4	0.9%
その他の構造異常	27	16.3%	71	32.0%	11	21.6%	9	28.1%	117	24.9%
核的異常	37	22.5%	21	9.5%	3	5.9%	0	0.0%	61	13.0%
核型決定不能	1	0.6%	5	2.3%	1	2.0%	0	0.0%	7	1.5%
分析不能	12	7.2%	9	4.1%	1	2.0%	1	3.1%	20	4.3%
不検	2	1.2%	1	0.5%	2	3.9%	0	0.0%	5	1.1%
不明	5	3.0%	7	3.2%	2	3.9%	2	6.3%	16	3.4%
>50	43	25.9%	45	20.5%	1	2.0%	0	0.0%	87	18.6%
47-50	6	3.6%	13	5.9%	3	5.9%	3	9.4%	25	5.3%
46	12	7.2%	41	18.6%	12	23.5%	6	18.8%	72	15.4%
45	5	3.0%	16	7.3%	2	3.9%	1	3.1%	24	5.1%
≤44	0	0.0%	2	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.4%
本数決定不能	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.2%
浸潤有り	—	—	60	27.0%	10	19.6%	28	87.5%	98	20.9%
CNS	—	—	7	3.2%	2	3.9%	1	3.1%	10	2.1%
リンパ腫大	—	—	27	12.3%	4	7.8%	14	43.8%	45	9.6%
脾腫(脾下)	—	—	32	14.5%	5	9.8%	6	18.8%	43	9.2%
腎腫	—	—	1	0.5%	0	0.0%	16	50.0%	17	3.6%
その他	—	—	5	2.3%	0	0.0%	0	0.0%	5	1.1%

音定リスク	SR		HR		ER		T		合計	
	166	220	51	32	469					
登録症例	15	21	6	4	48	(10)	(1)	(10)		
発生事象数	0	0	0	0	2	(1)	0	(0)	2	(1)
出血	7	7	(1)	0	5	(2)	0	(0)	19	(3)
感染症	6	9	(3)	1	0	(0)	1	(0)	16	(3)
肝	0	0	(0)	1	0	(0)	1	(0)	1	(0)
腎	1	1	(0)	0	0	(0)	0	(0)	2	(0)
代謝	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
循環器	0	0	(0)	1	0	(0)	0	(0)	1	(0)
神経	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
アレルギー	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
骨	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
腱	0	2	(2)	0	0	(0)	0	(0)	2	(2)
肺	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
凝固異常	0	0	(0)	1	0	(0)	1	(1)	1	(1)
SIADH	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
その他	1	1	(0)	0	0	(0)	0	(0)	2	(0)
音定リスク	SR	HR	ER	T	F	合計				
登録症例数	139	202	49	23	29	442				
発生事象数	21	21	5	9	2	52	(21)	(1)	52	(21)
出血	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
感染症	2	1	(0)	0	1	(0)	0	(0)	2	(1)
肝	16	13	(5)	2	0	(0)	2	(1)	33	(13)
腎	0	0	(0)	1	0	(0)	0	(0)	1	(0)
代謝	0	3	(0)	0	0	(0)	0	(0)	3	(0)
循環器	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経	1	2	(1)	0	0	(0)	0	(0)	3	(1)
アレルギー	0	1	(1)	0	0	(0)	0	(0)	1	(1)
骨	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
腱	0	1	(0)	1	0	(0)	1	(0)	2	(0)
肺	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
凝固異常	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
SIADH	0	0	(0)	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)
その他	2	3	(3)	1	0	(1)	0	(0)	6	(5)

※ () 内は 2004 年 3 月 1 日～2004 年 8 月 31 日 報告事象数

(3) 不適格例とその理由

新規不適格症例 2 例

2004年3月1日～2004年8月31日

02 No	施設名	中止日	査定 リスク	確定 リスク	中止時期		中止理由	
					induction therapy	day	不適格性が判明	染色体結果でPh1+のため
424	大阪府立急性性期	2004/05/24	HR	-	induction therapy	day: 18	不適格性が判明	染色体結果でPh1+のため
389	天理よろづ	2004/04/13	ER	-	induction therapy	day: 29	不適格性が判明	卵巣のGerm cell tumorの治療を受けた既往があり、二次癌としてmixed lineage leukemiaが発症

(4) プロトコール治療中止理由 新規 22 例

2003 年 3 月 1 日～2004 年 8 月 31 日

02 No	施設名	中止日	暫定リスク	確定リスク	中止時期	中止理由
424	大阪府立急性期	2004/05/24	HR	-	induction therapy day:18	不適合性が判明
437	名古屋一赤	2004/08/03	HR	-	induction therapy day:31	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
389	天理よろづ	2004/04/13	ER	-	induction therapy day:29	不適合性が判明
336	北海道大	2004/02/16	ER	ER	induction therapy day:35	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
392	北海道大	2004/04/30	ER	ER	induction therapy day:35	担当医により中止が必要と判断された
397	京都大	2004/04/30	T	F	induction therapy day:35	本人が軽度精神発達遅延があり、苦しい治療を受けさせたくないとの両親の希望。感染のリスクが高いおおよび移植はしたくないとのこと。T-02を続行希望です。
28	中野こども	2004/03/09	SR	SR	maintenance phase week:74	担当医により中止が必要と判断された
280	大阪市総医	2003/03/06	SR	SR	maintenance phase week:22	再発
149	大阪大	2004/06/03	SR	SR	maintenance phase week:49	担当医により中止が必要と判断された
348	東北大	2004/08/06	SR	SR	maintenance phase week:19	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
347	広島大	2004/04/19	HR	HR	reinduction therapy day:78	再発
7	大阪市大	2002/10/08	HR	HR	reconsolidation therapy day:118	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
139	聖隷浜松	2003/08/11	HR	HR	reconsolidation therapy day:119	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
235	大阪医療セ	2004/03/29	HR	HR	maintenance phase week:31	再発
20	大阪市大	2004/07/26	HR	HR	maintenance phase week:92	再発
360	大阪市大	2004/08/27	HR	HR	maintenance phase week:26	担当医により中止が必要と判断された
23	香川大	2002/11/12	HR	ER	consolidation therapy B1 day:119	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
85	三重大	2003/06/10	HR	ER	reinduction therapy day:192	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
328	岩手医大	2004/08/26	T	T	early intensification day:36	プロトコール違反
351	国立呉	2004/08/10	T	T	early maintenance therapy week:28	再発
383	山形大	2004/07/02	ER	F	reinduction therapy day:70	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
342	天理よろづ	2004/06/07	HR	F	consolidation therapy B1 day:105	再発

induction therapy

post-induction therapy

(5) プロトコル逸脱症例

＜逸脱症例＞ 許容範囲を超えるもの

SR-02

2004年3月1日～2004年8月31日

ALL 02 No.	施設名	治療 プロト コル	治療 相	内容			担当コメント	データセンターコメント	委員会コメント
				発症 回数 (%)	投 与 量 (%)	分 類			
6	聖隷浜松	SR-02	mainte:95	PSL	100	83.3	量	PSL 40mg/m ² × 0.75 = 30mgのところ、25mg/day投与。 VCR 1.5mg/m ² × 0.75 = 1.12mgのところ、1.00mg/day投与。	許容される逸脱
				VCR	100	88.9	量		
8	北海道大	SR-02	mainte:87	MTX	100	87.7	量	87wk(1/22)～:6MP 25mg/day (WBCが低値のため)	許容される逸脱
				MTX	100	87.7	量		
12	高知県中	SR-02	mainte:39	MTX	75.0	72.9	回数	45wk(3/24):MTX skip(肝機能障害) 46wk(3/31):MTX、VCR skip(気管炎(CRP高値)と白血球減少、異常眼球運動出現のため)	許容される逸脱
				VCR	50.0	50.9	回数		
			mainte:47	MTX	87.5	85.1	回数	47wk(4/7)～:6MP 75%に減量して投与(46wkで骨髄抑制あったため) 47wk(4/7):IT-triple skip(異常眼球運動出現のため)	許容される逸脱
				6MP	100	83.3	量		
			mainte:55	VCR	50.0	50.9	回数	49wk(4/21):MTX skip(発熱のため) 50wk(4/28):VCR skip(異常眼球運動持続するため)	許容される逸脱
				MTX	0.0	0.0	回数		
			mainte:63	Ara-C	0.0	0.0	回数	担当医コメント参照。 6MP規定量投与。(増量なし) (WBC = grade 0; > 4000/μl)	許容される逸脱
				HDC	0.0	0.0	回数		
			mainte:63	6MP	112.5	95.5	量 回数	担当医コメント参照。57wk開始延期中も6MP継続投与。 6MP規定量投与。(増量なし) WBC 66wk:6700/μl、62wk:4900/μl (WBC = grade 0; > 4000/μl)	許容される逸脱
				6MP	100	93.3	量		
			mainte:71	6MP	100	93.3	量	担当医コメント参照。 6MP規定量投与。(増量なし) WBC 74wk:4000/μl、78wk:3100/μl (WBC = grade 1; 3900-3000/μl)	許容される逸脱
				VCR	100	73.3	量		
			mainte:79	MTX	100	87.5	量	MTX 25mg/m ² × 0.8 = 20mgのところ、17.5mg/day投与。 6MP規定量投与。(増量なし) WBC 82wk:4300/μl、86wk:5700/μl (WBC = grade 0; > 4000/μl)	許容される逸脱
				6MP	100	87.5	量		
			mainte:87	VCR	50.0	45.8	回数	担当医コメント参照。 6MP 90mg/m ² × 0.8 = 40mgのところ、35mg/day投与。(増量なし) WBC 90wk:5200/μl、94wk:5200/μl (WBC = grade 0; > 4000/μl)	許容される逸脱
				6MP	100	87.5	量		
			mainte:95	6MP	100	84.3	量	担当医コメント参照。 6MP 投与量は規定量より少量です。 WBCに従って増量していません。 これまでの経過から主治医判断です。 (WBC = grade 0; > 4000/μl)	許容される逸脱