

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15年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成17（2005）年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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) 2003 年度後期定期モニタリングレポート ..... 7

(資料) 2004 年度後期定期モニタリングレポート .....43

(資料) LLB/ALB-NHL03 臨床試験実施手順ファイル(見本) .....77

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** 本研究における臨床研究実施チームの整備の目的は、小児白血病およびリンパ腫の臨床試験実施にあたって必要なデータ管理を円滑に遂行して臨床試験の質の向上に寄与することである。するためになどの実施手順の確立と技能の習熟を図り、質の高い臨床試験の実施に寄与することである。今回、臨床研究実施チームは、3チームで構成され、いずれも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活動した。データ管理および臨床試験実施にあたっては、日本臨床腫瘍グループ(JCOG)データセンターで研修を行い、それを参考とした。チームのメンバーは、小児白血病研究会(JACLS) ALL-02 臨床試験(576例)のデータ管理を行い、問題点の整理と対策を考案することでデータ管理の質と効率性の向上を図った。また、それを踏まえて以下の6つのJPLSG臨床試験、乳児急性リンパ性白血病(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多施設共同後期第II相検討試験(MLL03)、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)、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<sup>+</sup> ALL04)、の実実施計画書の作成支援と実施手順ファイルの作成を3つの臨床研究実施チームで分担して行った。また、共同参加した欧州小児リンパ腫研究グループの臨床試験 ALCL99 も JPLSG 臨床試験としてデータ管理した。これまでに合計 58 例が正式登録されデータ管理業務が行われた。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。今後、本研究事業で構築された臨床試験支援システムによって小児造血器腫瘍に対してより質の高い臨床試験が可能になるものと期待される。

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ことを目的としており、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し、質の高いエビデンスの創出を目指した。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の実施に必要なデータ管理手順の確立と技能の習得を行った。

また、本研究事業によって全国規模の治療研究を推進する恒常的組織として日本小児白血病リ

リンパ腫研究グループ(JPLSG)を設立し、これを受け皿として研究基盤整備を行った。JPLSG 設立により、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わが国の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った。

これをもとに以下の8つの臨床試験を計画した。

1. 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<sup>+</sup> 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)
6. 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)、
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。

また、これらの臨床試験のデータ管理手順を確立するために小児白血病研究会(JACLS)の ALL-02 臨床試験のデータ管理を担当し、その実務を通じ

て問題点の整理と対策を考案した。

## 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既存の国内小児がん研究グループ間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、マーカー解析に用いる抗体の反応性を比較検討するとともに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、検体の採取、運搬、保存等の標準化と遺伝子検査の診断必要度に応じたランク付けを行い、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名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室に設置し、ファイルサーバ1台、端末6台、FAX送信機1台、コピー機2台を配備した(図参照)。データ管理ソフトの開発は、委託したシステム会社(アルファシステム(株))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。その経験を元にJPLSGの臨床試験 MLL03、B-NHL03、B-NHL03(G-CSF)、ALB/LLB-NHL03、Ph<sup>+</sup> ALL04 を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。また、共同参加した欧州小児リンパ腫グループの臨床試験 ALCL 99 についてもデータ管理を実施した。データ管理およびプロトコル作成支援にあたっては日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)データセンターでの見学・研修を参考にして実施した。

## 1. ALL-02 臨床試験のデータ管理

臨床研究実施チームは、本研究事業で計画した臨床試験の開始に先立ち、モデルとして小児白血病研究会(JACLS)の ALL-02 臨床試験のデータ管理ソフトを開発し、データ管理の実施研修を行った。平成 17 年 3 月末現在 576 例の登録があった。これらの登録作業および症例報告書(CRF)の回収、報告内容を検証する過程でデータの品質管理について以下の問題点を明らかにした。CRF の提出率が低いこと、約 35%に何らかの記載エラーが認められ、そのうち約 85%が記載もれであったこと(有害事象の評価や、治療シエーマでの薬剤投与済チェックの欠落が多い)。月間百数十件の督促、問い合わせが必要なことなど。そして、これらの問題点の解決策を考案して本研究事業で行う臨床試験に必要な研究支援体制を構築した。また、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 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。モニタリングレポートを半年にごとに作成し、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)。

## 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 で計画した 6 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、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多施設共同後期第 II 相検討試験(MLL03)、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)、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<sup>+</sup> ALL04)の 6 つである。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。

また、参加施設での IRB あるいは倫理委員会審査の利便を図るために、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)。手順書の内容は以下の書類から成る(MLL03 の場合)。

- ①施設登録の手順
- ②乳児 ALL 症例登録の手順
- ③MLL03 における提出すべき書類・検体・標本の種類と提出とその時期
- ④JPLSG 症例登録票
- ⑤マーカー検索依頼票
- ⑥細胞表面マーカー検体採取および送付方法
- ⑦(株) エスアールエル検体採取に関する注意事項
- ⑧初診時検査項目一覧
- ⑨スタディーカレンダー
- ⑩「ヒト遺伝子研究」説明資料
- ⑪治療研究参加に関する説明文書と同意書
- ⑫遺伝子検査及び検体保存に関する説明文書
- ⑬遺伝子解析への協力についての意思の確認書
- ⑭治療シエーマ
- ⑮MLL03 症例登録票
- ⑯初診時レポート
- ⑰重篤な有害事象報告書
- ⑱転院届
- ⑲フローシート見本

### 3. JPLSG 臨床試験のデータ管理

JPLSG の臨床試験には、平成 17 年 3 月 31 日現在で計 58 例が正式登録された。平成 14 年 6 月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 39 例、平成 16 年 2 月に開始された MLL03 の登録例数は 11 例で、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。

これらの臨床試験のデータ管理は、ALL-02 治療研究に準じたデータ管理ソフトおよび手順書を作成して行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究事業で行う JPLSG 臨床試験は、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) の承認を得て行われる。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、質問の自由、不同意や同意撤回の自由、個人情報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る。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

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。そのデータ管理を通じて種々の問題点が明らかにされた。

CRF の提出率に関して症例間で極端な差がみ

られたことは、施設 (主治医) サイドの認識の違いに基づくものと考えられ、今後、臨床試験に対する認識をより高めるための啓蒙活動が必要と考えられた。記載内容の不備については、書類のレイアウト等に改善の余地がある場合もあるが、治療研究委員会側で、不要なデータを採取しない、という方針を徹底する必要がある。また、データの品質向上のためには、多忙な臨床医に代わって施設でのデータ管理を行う人材を養成していく必要性が認識された。

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。その手順書においては、実施効率を考慮して、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あわせて効果安全性評価委員会に審査することとした。また、ALL-02 の経験から、プロトコールで規定された事象と、実際に提出される報告書の内容が一致していない場合が少なくないため、システム入力や効果安全性評価委員会への報告に先立って、内容が検討されるようにした。この検討は迅速性が求められるため、治療研究委員会内部に、有害事象評価の担当委員をおく等の措置が必要と考えられた。また、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な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。

また、各施設での臨床試験の審査申請を支援するために各臨床試験で実施手順ファイルを作成した。これにより参加施設での申請手続きが円滑に行われるようになり、その有用性が検証された。

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。

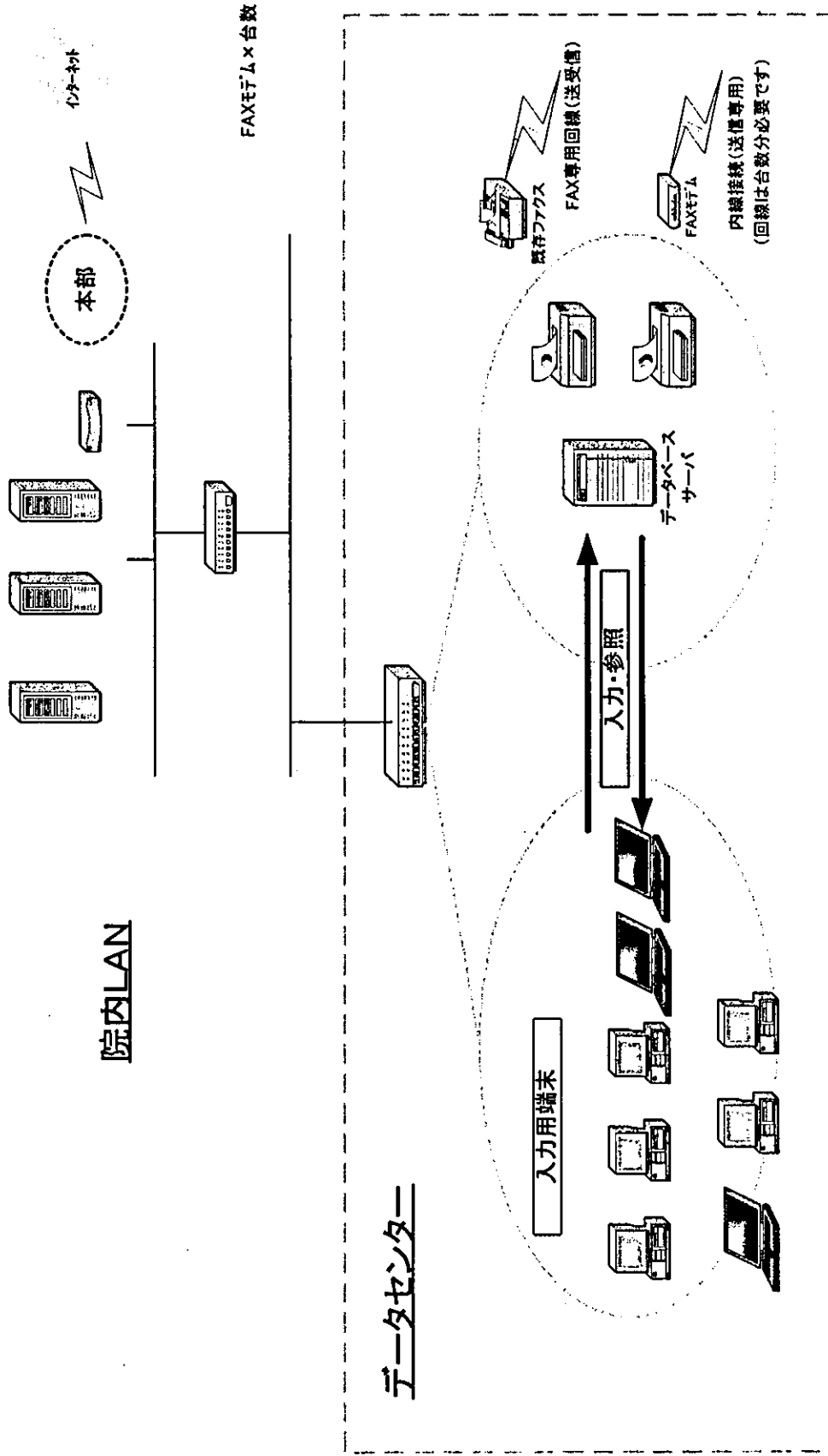
SR-02、HR-02 研究では、寛解導入後の強化療法における cytarabine 持続点滴の有用性をランダム化比較試験にて評価する。ER-02 研究では、ステロイド反応不良群、HR 群での初期治療反応不良例および混合型または分類不能型白血病において強化されたブロック治療と定期的強化療法を含んだ維持療法による化学療法と同種幹細胞移植を組み入れた治療による治療成績の向上と化学療法の安全性を評価する。

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。小児深在性真菌症に対するミカファンギンの有効性と安全性を評価するための臨床試験「FK463の小児における深在性真菌症に対する第Ⅲ相試験-多施設共同非盲検非対照試験-」も予定されたが実施例はなかった。

# JPLSGデータセンター ネットワーク構成図





小児白血病研究会 (JACLS)

## 2003 年度後期 定期モニタリングレポート

モニタリング期間：2003 年 9 月 1 日～2004 年 2 月 29 日  
(※ プロトコル逸脱症例数と内訳のみ 2002 年 4 月 1 日～2004 年 2 月 29 日)

提出日：2004 年 6 月 30 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

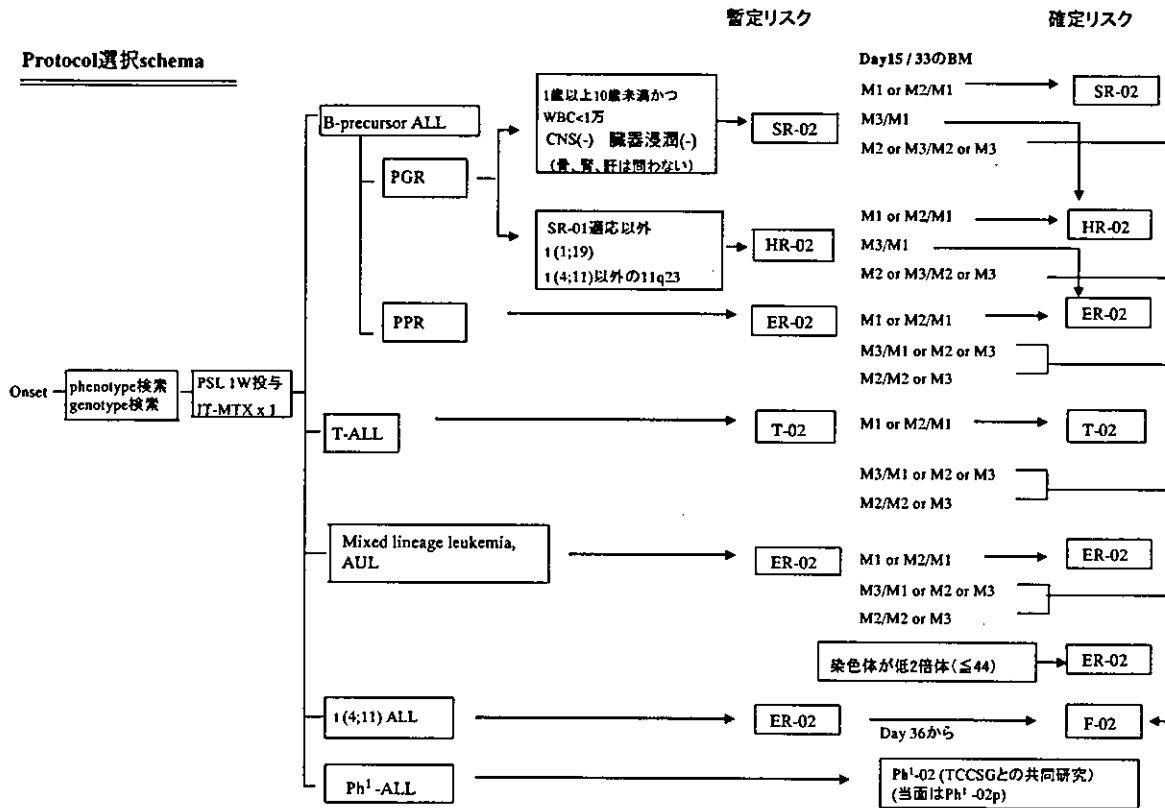
1. 作業内容
2. フローシート回収状況

### 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	1687 枚	入力済み	1651 枚
		問い合わせ中	36 枚
未提出	1033 枚	/	

### Ⅲ. モニタリングの項目

#### (1) 登録数集積達成状況

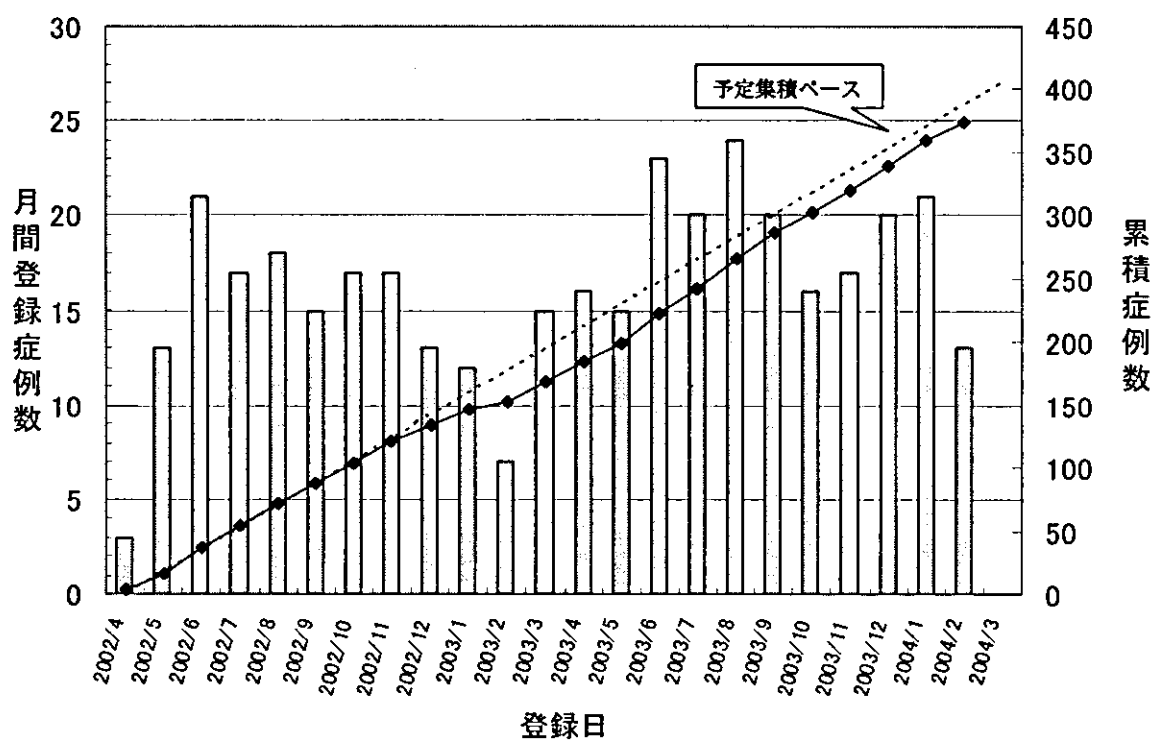
##### <施設登録数>

参加施設数	症例登録	施設数
106 施設	あり	76 施設
	なし	30 施設

##### <全症例登録集積ペース>

### ALL02登録症例数

2004年2月29日現在

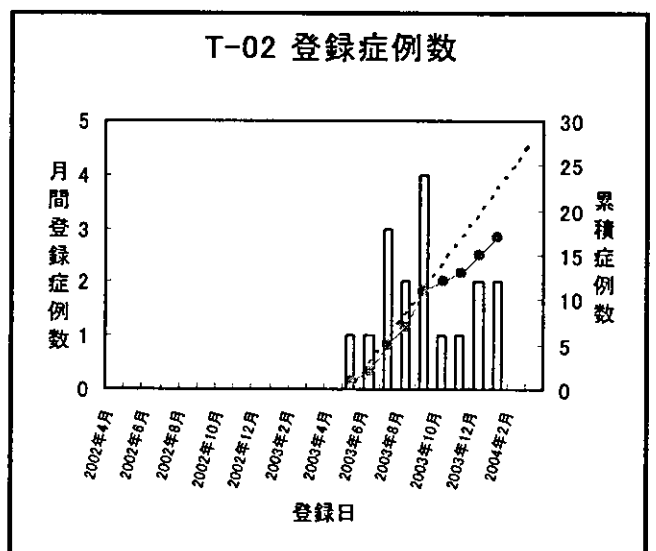
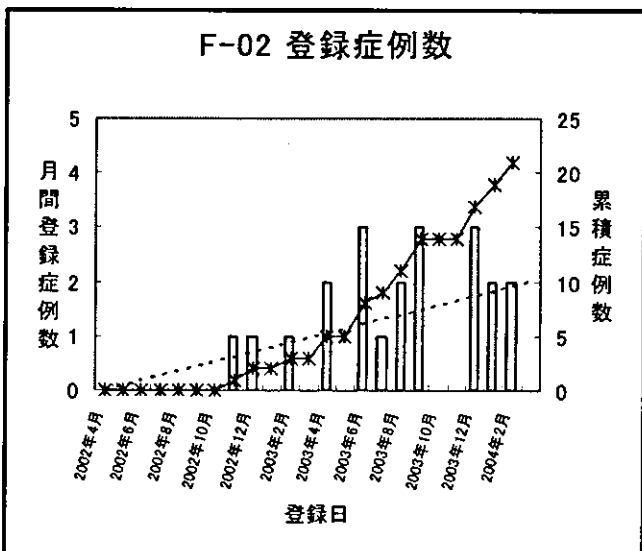
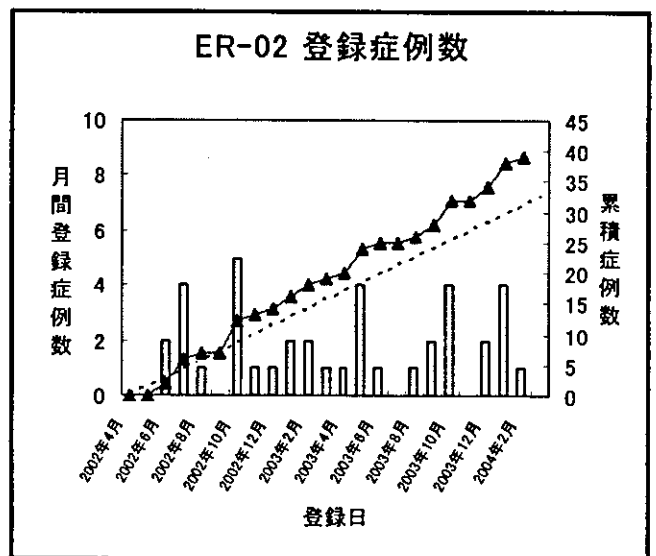
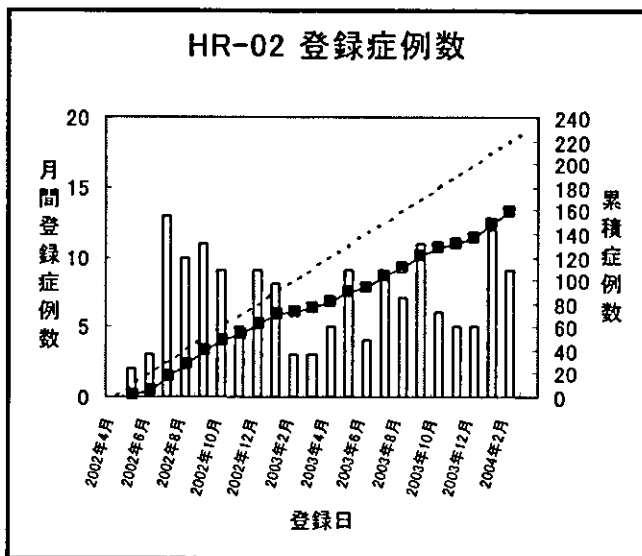
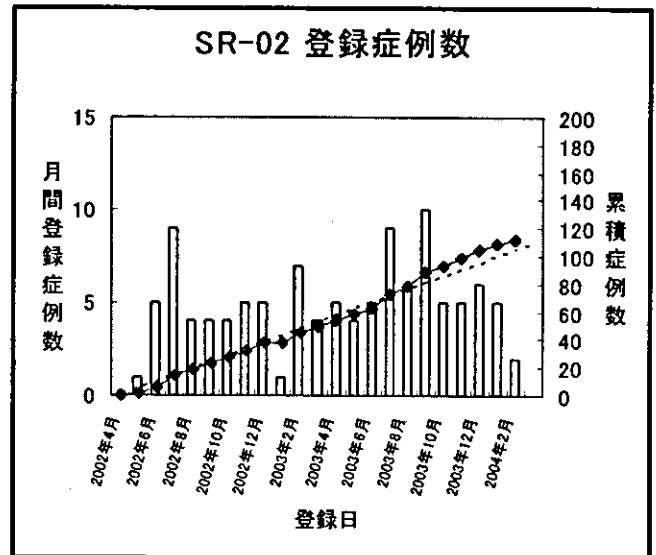


登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2003年8月	—	266
2003年9月	20	286
2003年10月	16	302
2003年11月	17	319
2003年12月	20	339
2004年1月	21	360
2004年2月	13	373

＜確定リスク別症例登録集積ペース＞

2004年2月29日現在

登録月	SR	HR	ER	T	F	確定リスク 累積症例数
～2003年7月	78	110	26	5	11	230
2003年8月	88	121	28	7	14	258
2003年9月	93	127	32	11	14	277
2003年10月	98	132	32	12	14	288
2003年11月	104	137	34	13	17	305
2003年12月	109	149	38	15	19	330
2004年1月	111	158	39	17	21	346





## (2) プロトコール進捗状況

## &lt;リスク別進捗状況&gt;

2004年2月29日現在

暫定リスク		SR	HR	ER	T	合計	
登録症例		132	176	41	24	373	
induction therapy治療中		3	9	0	3	15	
確定リスク決定前の中止症例		5 (0)	4 (1)	2 (0)	1 (1)	12 (2)	
不適格性が判明		1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	2 (0)	
有害事象(4週以内に再開不可)		4 (0)	3 (1)	1 (0)	0 (0)	8 (1)	
担当医により中止が必要と判断		0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1)	
リスク変更症例		13	17	16	3	49	
変更リスク	確定HRへ	12			0	12	
	確定ERへ		16		0	16	
	確定Fへ	1	1	16	3	21	
確定リスク		SR	HR	ER	T	F	合計
登録症例		111	158	39	17	21	346
割付不適格症例		0	2				
割付有	A	53	70				
	B	50	73				
任意	A	5	8				
	B	3	5				
確定リスク決定後の中止症例		3 (0)	12 (7)	5 (2)	1 (1)	3 (1)	24 (11)
有害事象(4週以内に再開不可)		2 (0)	4 (2)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	9 (4)
有害事象により中止希望		1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
担当医により中止が必要と判断		0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)
再発		0 (0)	2 (1)	2 (0)	0 (0)	2 (0)	6 (1)
プロトコール違反		0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (3)
治療完了症例		0 (0)	0 (0)	5 (1)	0 (0)	6 (5)	11 (6)
化学療法が完了		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
移植により完了		0 (0)	0 (0)	5 (1)	0 (0)	6 (5)	11 (6)

※ ( ) 内は 2003年9月1日～2004年2月29日 報告症例数

確定リスク	SR				HR				ER (%)	T (%)	F (%)	合計	
	A		B		A		B						
	5B (%)	5A (%)	5B (%)	5A (%)	7B (%)	7A (%)	7B (%)	7A (%)					
白血球数	58	100%	53	100%	33	42%	26	33%	13	33%	5	24%	346 (6%)
	58	-	53	-	33	42%	43	55%	17	44%	10	48%	192 (55%)
	-	-	-	-	8	10%	8	10%	4	10%	1	5%	111 (32%)
	-	-	-	-	4	5%	1	1%	5	13%	5	24%	24 (7%)
	43	74%	43	81%	43	55%	43	55%	23	59%	6	29%	19 (5%)
	15	26%	10	19%	14	18%	16	21%	6	15%	5	24%	74 (21%)
	-	-	-	-	19	24%	19	24%	10	26%	8	38%	64 (18%)
	-	-	-	-	2	3%	0	-	0	-	2	10%	4 (1%)
CD10+B-pre	57	98%	51	96%	71	91%	76	97%	26	67%	7	33%	290 (84%)
CD10-B-pre	1	2%	2	4%	7	9%	2	3%	2	5%	4	19%	18 (5%)
T	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	17	100%	20 (6%)
Mixed	-	-	-	-	-	-	-	-	8	21%	7	33%	15 (4%)
AUL	-	-	-	-	-	-	-	-	3	8%	0	-	3 (1%)
psL	-	-	-	-	-	-	-	-	12	31%	15	(ER:12) (T:3)	32 (9%)
すべて陰性	46	79%	35	66%	54	69%	44	56%	28	72%	11	55%	236 (68%)
TEL/AML1	11	19%	17	32%	15	19%	12	15%	6	15%	0	-	63 (18%)
E2A/PBX1	-	-	-	-	7	9%	18	23%	3	8%	0	-	28 (8%)
MLL/AF4	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0	-	2 (1%)
MLL/ENL	-	-	-	-	1	1%	0	-	0	-	0	-	1 (0.3%)
SIL/TAL1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	3	18%	3 (1%)
未実施	1	2%	1	2%	1	1%	4	5%	2	5%	3	18%	13 (4%)
異常なし	34	59%	31	58%	35	45%	25	32%	22	56%	13	76%	172 (50%)
t (1;18)	-	-	-	-	4	5%	13	17%	2	5%	0	-	19 (5%)
t (4;11)	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0	-	2 (1%)
11q23異常	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	1	6%	1 (0.3%)
上記以外の構造異常+致的異常	21	36%	16	34%	36	46%	38	49%	14	36%	7	33%	138 (40%)
未実施-分析不可等	3	5%	4	8%	3	4%	2	3%	1	3%	0	-	14 (4%)
浸潤あり	0	0%	0	0%	20	26%	18	23%	8	21%	13	76%	68 (20%)
CNS	-	-	-	-	2	3%	2	3%	0	-	1	5%	8 (2%)
リンパ腫大	-	-	-	-	10	13%	8	10%	2	5%	7	41%	30 (9%)
脾腫(顕下)	-	-	-	-	9	12%	11	14%	6	15%	3	14%	31 (9%)
その他の髄外浸潤 (ただし、骨・肝・腎を除く)	-	-	-	-	1	1%	4	5%	0	-	7	41%	14 (4%)

＜重篤な有害事象発生状況＞

2004年2月29日現在

暫定リスク	SR	HR	ER	T	合計
	登録症例	132	176	41	24
発生事象数	15 (3)	15 (2)	5 (1)	3 (1)	38 (7)
感染症	7 (1)	6 (2)	4 (1)	0 (0)	17 (4)
肝	6 (2)	6 (0)	0 (0)	1 (0)	13 (2)
腎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
神経	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
代謝	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
出血	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
その他	1 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0)
確定リスク	SR	HR	ER	T	F
登録症例	111	158	39	17	21
発生事象数	13 (6)	11 (5)	4 (1)	2 (1)	1 (1)
感染症	2 (1)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (1)
肝	9 (4)	6 (4)	2 (1)	1 (0)	0 (0)
腎	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
神経	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腓	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
その他	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	346	31 (14)			

※ ( ) 内は2003年9月1日～2004年2月29日 報告事象数

(3) 不適格例とその理由  
新規不適格症例なし

2003年9月1日～2004年2月29日

(4) プロトコル治療中止理由 新規 13例

2003年9月1日～2004年2月29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
					中止時期		
325	名古屋二赤	2004/01/09	HR		induction therapy	day : 14	有害事象のため治療中断し、 4週間以上経過した
268	京都大	2003/09/04	T		induction therapy	day : 16	担当医により中止が必要と判断された
263	産業医大	2003/09/24	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
24	大阪医療セ	2003/09/10	HR	HR	maintenance phase	week : 60	有害事象のため治療中止希望
242	愛媛県中	2003/09/12	HR	HR	consolidation therapy	day : 36	担当医により中止が必要と判断された
83	国立名古屋	2003/11/01	HR	HR	maintenance phase	week : 40	担当医により中止が必要と判断された
44	北海道大	2003/01/20	HR	HR	reconsolidation therapy	day : 120	有害事象のため治療中断し、 4週間以上経過した
50	大阪医療セ	2003/01/08	HR	HR	reconsolidation therapy	day : 134	有害事象のため治療中断し、 4週間以上経過した
184	一宮市民	2003/09/18	HR	HR	early intensification	day : 36	プロトコル違反
172	名古屋二赤	2004/01/20	HR	HR	maintenance phase	week : 32	再発
163	旭川医大	2003/05/02	ER	ER	early intensification	day : 36	プロトコル違反
260	和歌山医大	2003/09/27	ER	F	early intensification	day : 36	プロトコル違反
236	旭川医大	2004/01/17	T	T	early maintenance	day : 155	有害事象のため治療中断し、 4週間以上経過した

induction therapy

Post-induction therapy