

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17年度 総括研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成18(2006)年3月

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 18 年度臨床研究実施チームメンバー

1. 指導者： 永井宏和  
若手医師： 下村保人  
臨床研究協力者：岡部有貴子  
分担研究項目：1) 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  
2) ALCL99 治療研究
2. 指導者： 前田尚子  
若手医師： 野崎千佳  
臨床研究協力者：永井かおり  
分担研究項目：1) 乳児急性リンパ性白血病に対する早期同種造血幹細胞移植療法の有効性に関する後期第 II 相臨床試験
3. 指導者： 瀧本哲也  
若手医師： 吉田奈央  
臨床研究協力者：鶴見容子  
分担研究項目：1) 小児リンパ芽球性リンパ腫に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験  
2) 小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験
4. 指導者： 堀部敬三  
若手医師： 日高啓量  
臨床研究協力者：筒井晴子  
分担研究項目：1) 小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験  
2) 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験
5. 指導者： 横澤敏也  
若手医師： 田中真己人  
臨床研究協力者：西岡絵美子  
分担研究項目：1) 小児白血病に対して fludarabine+melfalan を前処置として用いた同種骨髄移植に関する有効性と安全性の検討

# 目 次

## 臨床研究実施チームメンバー

### 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) 2005 年度前期 JACLS ALL-02 定期モニタリングレポート .....	7
(資料) JPLSG MLL03 定期モニタリングレポート(第1回～第3回) .....	35
(資料) JPLSG Ph <sup>+</sup> ALL04 定期モニタリングレポート(第1回、第2回) .....	57
(資料) JPLSG B-NHL03 定期モニタリングレポート(第1回) .....	73
(資料) JPLSG JACLS ALB03 定期モニタリングレポート(第1回) .....	85
(資料) JPLSG AML-P05 臨床試験実施手順ファイル(見本) .....	97

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。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)の臨床試験のデータ管理を実施する過程で構築したデータ管理ソフト開発やデータ管理手順をモデルとして、JPLSGの7つの臨床試験:未分化大細胞型リンパ腫に対するALCL 99治療研究、MLL遺伝子再構成陽性乳児急性白血病例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第II相臨床試験(MLL03)、成熟B細胞性腫瘍に対する第II相臨床試験(B-NHL03)および付随研究として顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の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)、リンパ芽球性リンパ腫に対する第II相臨床試験(ALB-NHL03、LLB-NHL03)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対するimatinib mesylate第II相臨床試験(Ph<sup>+</sup> ALL04)について5つの臨床研究実施チームでデータ管理を実践した。本研究で扱う臨床試験の登録には、研究実施計画書の倫理委員会の承認、および患者あるいは代諾者のインフォームドコンセントを必要とし、データ管理上においては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。現在までにALCL 99 50例、MLL03 28例、B-NHL03 53例 (B-NHL03 G-CSF 9例)、ALB-NHL03 26例、LB-NHL03 1例、Ph<sup>+</sup> ALL04 16例の合計174例が登録された。また、急性前骨髄球性白血病(APL)に対する第II相臨床試験(AML-P05)の試験開始の準備を行った。さらに、急性骨髄性白血病(AML)に対する第II相臨床試験と小児白血病に対してフルダラビンとメルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する第II相臨床試験の実実施計画書作成を支援した。進行の早い小児腫瘍にあつては適時の治療開始が必要であり、自動登録システムが望ましいと考えられた。試験の進行は順調であり、本研究によるデータ管理チームの整備により小児造血器腫瘍に関して質の高い臨床試験の遂行が期待される。

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するために必要な研究基盤を整備し、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。

これらの研究は、既存の小児がん研究グループ間の共同研究として行なわれ、そのために本研究事業の支援のもとに日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を設立し、その研究基

盤整備を行ってきた。これにより、国内においては、計画した臨床試験対象と考えられる症例の90%以上に登録の機会が与えられ、臨床研究による治療法の標準化が可能となり、本研究が直接的に小児医療の向上に寄与するものと期待される。臨床試験の基盤整備としては、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ている。また、本事業の臨床試験では、被験者の長期生存が予測されるため、そのフォローアップ体制の確立を目指す。

臨床試験としては、現在以下の7つを実施している。

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<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)。

さらに、急性前骨髄球性白血病(APL)に対する第 II 相臨床試験(AML-P05)、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)、ダウン症候群に伴う AML の標準的治療法確立のための臨床試験(AML-D05)、小児白血病に対してフルダラビンとメルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する第 II 相臨床試験(FM-05)を計画している。

(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。

B. 採択されたがん臨床研究事業での研究実績

#### 1. 臨床研究基盤の整備

今年度に行われた主な基盤整備は、以下のごとくである。検体保存利用システムの構築として腫瘍検体の保存利用規約に加えて、寛解期患者末梢血検体を保存して生殖系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。免疫学的診断の標準化の一環として、マーカー解析を実施している中央診断施設4施設と臨床検査会社3社を対象に外部精度管理を開始した。また、JPLSG 参加施設に対して長期フォローアップ (FU) に関するアンケート調査を行い、その結果に基づいて小児がん経験者の長期 FU のあり方を提言した。

## 2. 臨床試験のデータ管理の手順

臨床研究実施チームは、モデルとして構築した小児白血病研究会の ALL-02 臨床試験のデータ管理システムを参考にして、小児造血器腫瘍に対する全国規模の7つの臨床試験を5つのチームで分担して以下の研究支援を実施した。

- 1) 登録施設からの該当症例発生の連絡を受けて、臨床試験実施計画書に従った方法で症例の登録と適格性の判定を行った。これ以後は、登録施設から送付される初診時の臨床あるいは検査所見の記録用紙（初診時所見レポート）、及び治療の進行とともに治療経過報告書（フローシート）、治療中止や脱落の報告書等を受領した。これらが所定の時期に提出されない場合には督促して全登録例のデータの収集に努めた。提出された用紙や報告書に記載の誤りや不整合、空欄がないかチェックし、あれば当該施設に問い合わせで修正した。修正された登録データをコンピュータ入力して管理し、この際に入力ミス等についてコンピュータの論理チェックだけでなく、複数名での目視確認を行った。
- 2) 症例の集積の状況と適格性、症例別のプロトコール治療進捗状況、プロトコール遵守状況、治療終了後の転帰などのモニタリングを行うとともに、有害事象の発生状況を把握することによってプロトコール治療の安全性の評価材料を収集した。これらに基づいてモニタリングレポートを作成し、定期的に当該の臨床試験を実施している治療研究委員会に報告した。
- 3) 治療研究実施計画書に定められた基準を超える有害事象がみられた場合には、治療研究委員会での検討を受けて有害事象に関する報告書を作成し、効果安全性評価委員会に提出した。
- 4) 治療研究実施計画書に定められた時期には、定められた方法に従って中間解析を行い、結果を中間解析レポートとしてまとめ、効

果安全性評価委員会に報告した。

また、これらの過程を通じて、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。

## 3. 臨床試験のデータ管理の実際

昨年度に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 18 年 3 月末現在 801 例の登録があった。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）。

JPLSG の臨床試験には合計 174 例が登録され（JPLSG 登録 226 例）、データ管理業務が行われた。

平成 16 年 2 月より開始した「乳児 ALL に対する早期同種造血幹細胞移植療法の有効性に関する後期第 II 相試験」(MLL03)は、平成 18 年 3 月末現在 JPLSG 登録が 42 例で、そのうち 28 例が MLL03 に登録されている。これまでに 3 回のモニタリングレポートを報告した（資料参照）。

平成 16 年 11 月に開始した「小児 Ph<sup>+</sup>ALL に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験」(Ph<sup>+</sup>ALL 04) は、平成 18 年 3 月末の時点で 16 例が登録されている。これまでに 2 回のモニタリングレポートを報告した（資料参照）。

非ホジキンリンパ腫に対しては 4 つの臨床試験が進行している。平成 16 年 11 月に開始した「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)、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) の登録状況は、平成 18 年 3 月末の時点でそれぞれ、53 例、1 例、26 例が登録されており、患者登録ペースは参加施設の倫理委員会承認率の増加と共に予定集積ペースに近づきつつある。これまでに B-NHL03 と ALB-NHL03 についてそれぞれ 1 回のモニタリングレポートを報告した（資料参照）。

また、未分化大細胞型リンパ腫を対象とした

国際共同研究「ALCL99」は本年度で4年目を迎えるが登録は順調で53例に達しており、欧州グループと合わせた登録総数487例の10.9%を占め、第4位の登録数となっている。パリにある中央データセンターへ定期的報告も行っている。また、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)には、9例が登録されている。

## 2. 臨床試験実施計画書の作成支援

JPLSGで新たに計画した3つの臨床試験の実実施計画書の作成支援を行った。新規臨床試験の「小児急性前骨髄球性白血病(AML)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書AML-P05」の作成作業が完了、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会において平成17年11月に承認された。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が完了し(資料参照)、平成18年4月に試験開始予定である。

また、「小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書AML-05」の作成作業も完了しており、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会において審査中である。「AML-D05」に関しては現在コンセプト作成中で完成後JPLSGプロトコールレビューワーキンググループに提出予定である。

フルダラビンとメルファランを使用した移植前処置にて同種骨髄移植を行う臨床試験(FM-05)が計画されている。対象は小児の急性白血病及び慢性骨髄性白血病で2年間の登録期間を含む計4年間を研究期間として参加施設を限定した探索的研究として行なわれる。次年度早期の試験開始を目指して実施計画書の作成支援を行った。

## 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、本研究事業で実施されている7つの臨床試験のデータ管理と3つの新たな臨床試験の研究計画書作成支援を行った。

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の実施、有害事象報告システムの確立を行ってきた。

また、小児の白血病リンパ腫症例においては、合併症等のため初診時の状態が不良で、緊急に治療を開始しなければならないことはまれではない。適格性が確認されればいつでも登録可能にすることや有害事象報告の迅速化が求められる。これらを主な目的として、データ管理の一部にオンライン化を導入することとした。これまで紙ベースで行ってきた臨床試験参加施設とデータセンターとのデータのやりとりをオンライン化することは、業務の効率化等の長所がある一方で、コストやセキュリティの問題がある。また、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、Case Report Formなど他の書類についてはひき続き紙ベースで行うこととし、より効率的かつ適正なデータ管理方法を確立する予定である。

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の小児造血器腫瘍の臨床試験においてもデータの品質管理が可能となった。今後、他の小児腫瘍の臨床試験のデータ管理に応用することにより、わが国の小児がんの標準的治療の確立のためのエビデンスの創出に貢献できるものと期待される。

## D. 健康危険情報

これまで特に緊急報告を要する重篤な有害事象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例と「腫瘍崩壊症候群を起こす可能性の高い初発の悪性血液腫瘍患者（小児）における高尿酸血症に対する SR29142 の有効性および安全性を検討する多施設共同試験」1例の計2件を実施した。



小児白血病研究会 (JACLS)

# 2005 年度前期 定期モニタリングレポート

モニタリング期間：2005 年 3 月 1 日～2005 年 8 月 31 日

提出日：2005 年 10 月 31 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

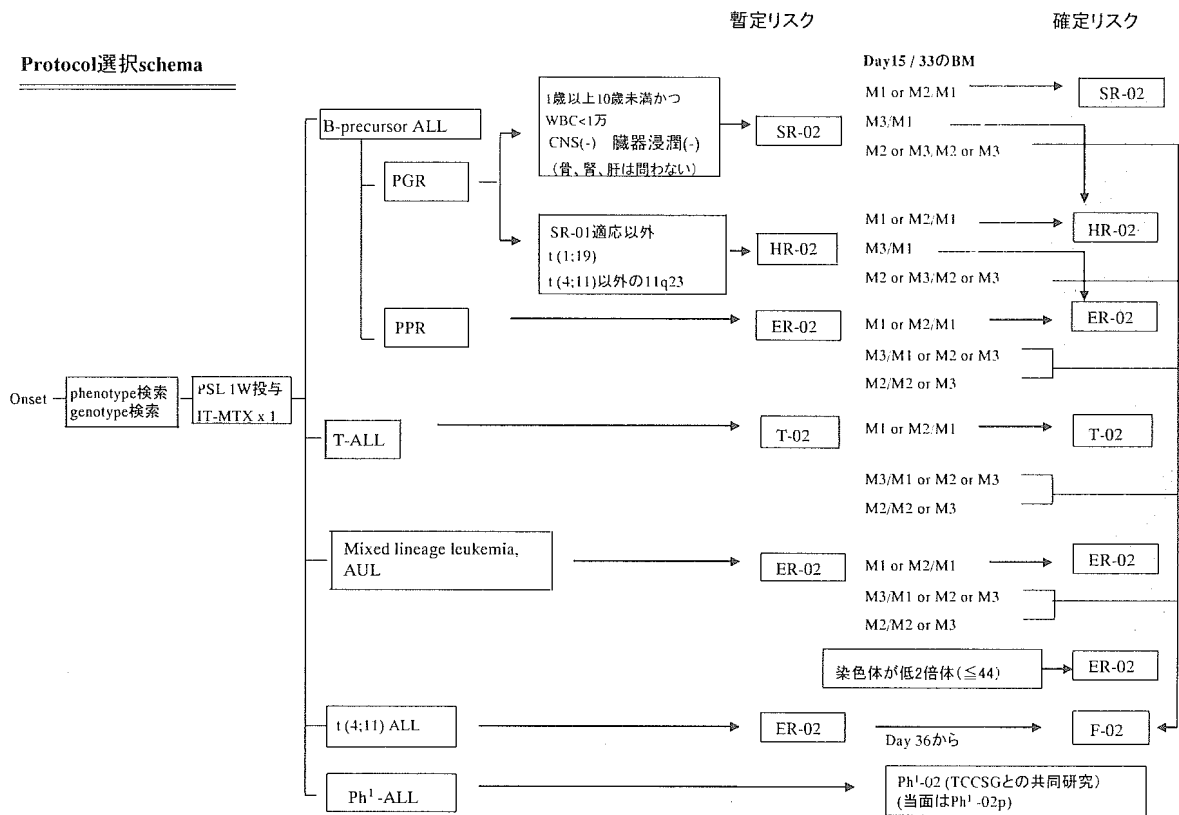
1. 作業内容
2. フローシート回収状況

### 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

( ) は累積枚数

提出状況		入力状況	
提出済み	1147 枚 (5114 枚)	入力済み	1056 枚 (4919 枚)
		問い合わせ中	91 枚 (195 枚)
未提出	(2378 枚)	/	

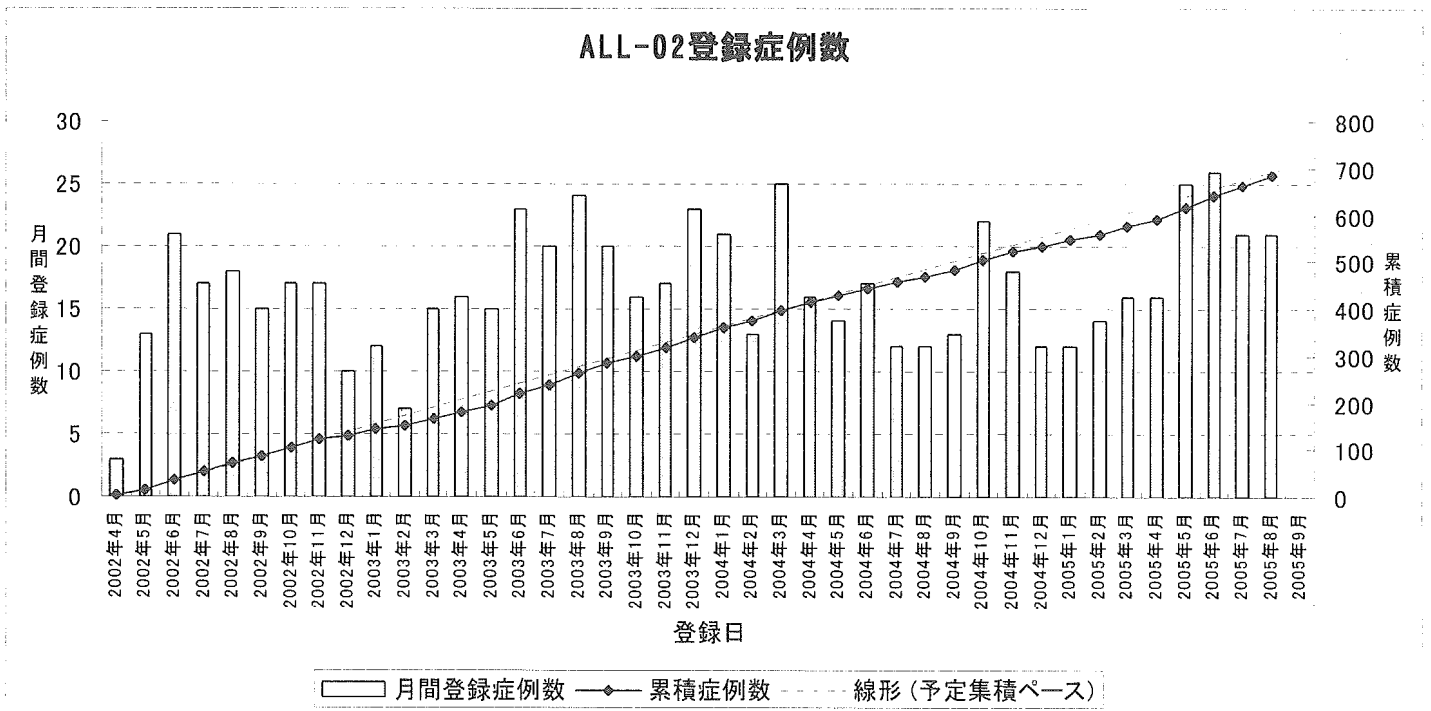
### Ⅲ. モニタリングの項目

#### (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
115 施設	あり	87 施設
	なし	28 施設

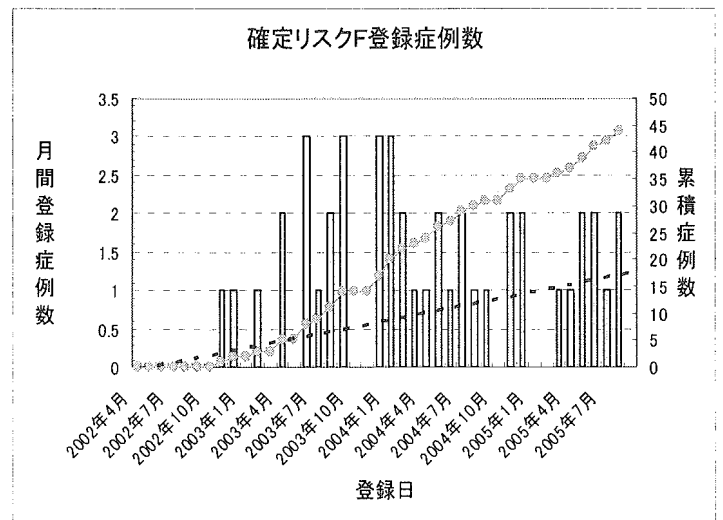
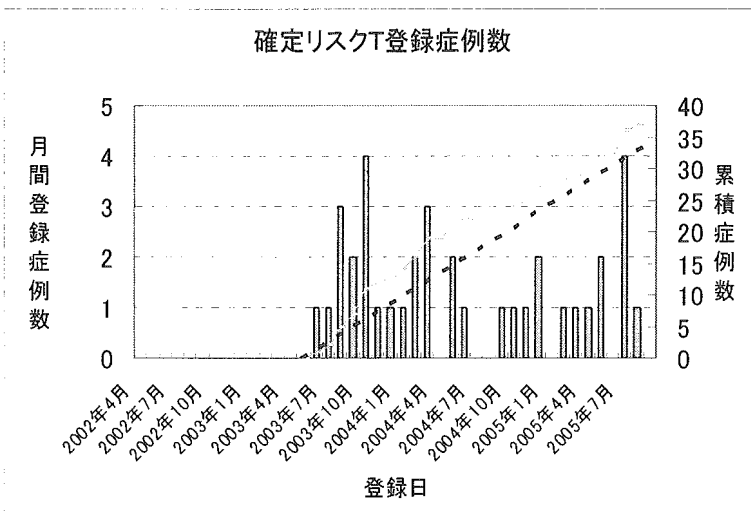
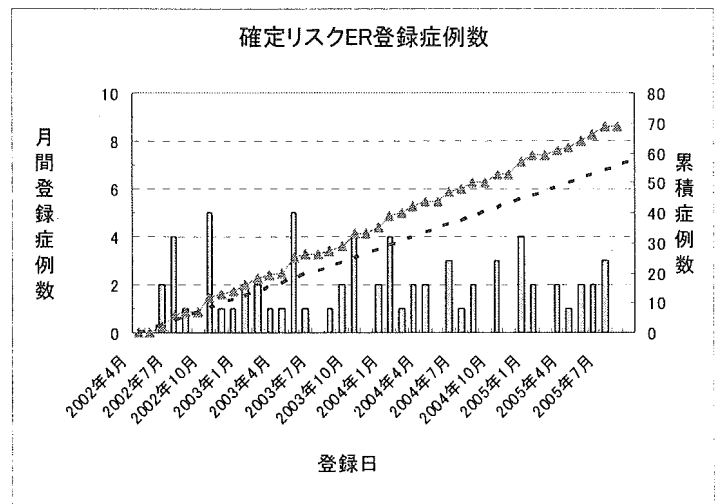
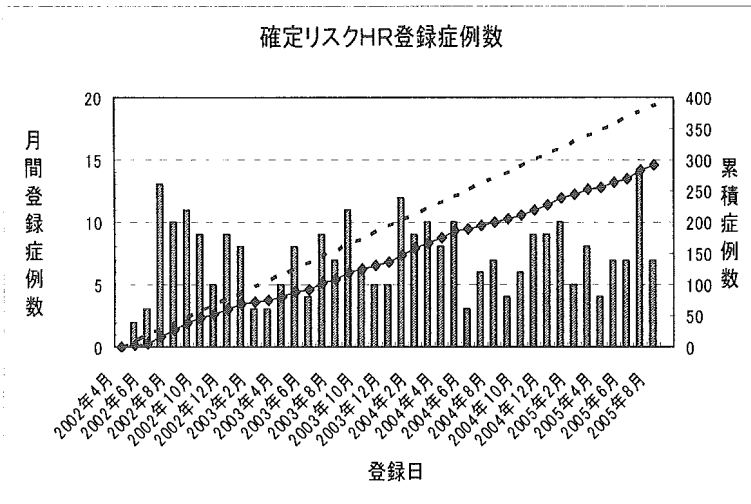
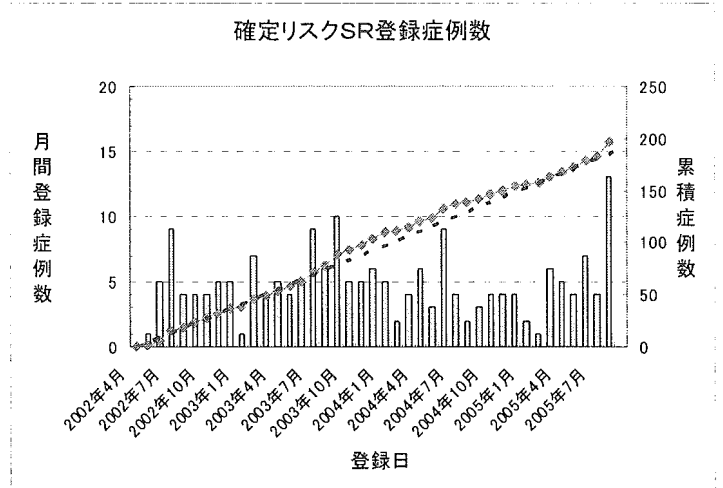
##### <全症例登録集積ペース>



登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2005年2月	-	560
2005年3月	16	576
2005年4月	16	592
2005年5月	25	617
2005年6月	26	643
2005年7月	21	664
2005年8月	21	685

<確定リスク別症例登録集積ペース>

登録月	SR	HR	ER	T	F	確定リスク 累積 症例数
～2005年2月	157	244	59	28	35	523
2005年3月	163	252	61	29	36	541
2005年4月	168	256	62	30	37	553
2005年5月	172	263	64	32	39	570
2005年6月	179	270	66	32	41	588
2005年7月	183	284	69	36	42	614
2005年8月	196	291	69	37	44	637





(2) プロトコール進捗状況

< リスク別進捗状況 >

暫定リスク		SR	HR	ER	T	合計	
登録症例		242	311	79	53	685	
induction therapy治療中		7	9	4	2	22	
確定リスク決定前の中止症例		7 (2)	12 (2)	5 (1)	2 (1)	26 (6)	
中止理由	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)	6 (1)	1 (0)	1 (1)	12 (2)	
	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	2 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	
	不適格性が判明	1 (0)	2 (0)	2 (0)	0 (0)	5 (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)	
	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)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	4 (0)	
その他	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)		
リスク変更症例		32	30	28	12	102	
変更リスク	確定HRへ	31				31	
	確定ERへ		27			27	
	確定Fへ	1	3	28	12	44	
確定リスク		SR	HR	ER	T	F	合計
登録症例		196	291	69	37	44	637
割付不適格症例		0	4				
割付有	A	94	131				
	B	89	132				
任意	A	9	13				
	B	4	11				
確定リスク決定後の中止症例		13 (3)	30 (7)	14 (2)	5 (1)	13 (5)	75 (18)
中止理由	再発	2 (1)	10 (3)	3 (1)	3 (1)	5 (1)	23 (7)
	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した	7 (2)	10 (1)	6 (0)	1 (0)	3 (1)	27 (4)
	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)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (1)
	死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	不適格性が判明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (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)	1 (1)	1 (1)
	プロトコール違反	0 (0)	1 (0)	2 (0)	0 (0)	3 (1)	6 (1)
	担当医により中止が必要と判断された	3 (0)	7 (2)	3 (1)	0 (0)	1 (1)	14 (4)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
治療完了症例		56 (19)	78 (19)	18 (0)	0 (0)	19 (2)	171 (40)
化学療法が完了		56 (19)	78 (19)	6 (0)	0 (0)	0 (0)	140 (38)
移植により完了		0 (0)	0 (0)	12 (0)	0 (0)	19 (2)	31 (2)

※( ) 内は 2005 年 3 月 1 日～2005 年 8 月 31 日までの報告症例数

<登録時患者背景因子：適格判定>

暫定リスク		SR		HR		ER		T		合計	
		242	(%)	311	(%)	79	(%)	53	(%)	685	(%)
事後不適格症例		1	0.4%	2	0.6%	2	2.6%	0	0.0%	5	0.7%
白血球数	<1万	241	100.0%	99	32.0%	22	28.6%	11	20.8%	373	54.9%
	1万～5万	-	-	159	51.5%	34	44.2%	15	28.3%	208	30.6%
	5万～10万	-	-	36	11.7%	6	7.8%	8	15.1%	50	7.4%
	>10万	-	-	15	4.9%	15	19.5%	19	35.8%	49	7.2%
診断時年齢	1～5	193	80.1%	156	50.5%	27	35.1%	12	22.6%	388	57.1%
	6～9	48	19.9%	56	18.1%	24	31.2%	21	39.6%	149	21.9%
	10～14	-	-	88	28.5%	26	33.8%	18	34.0%	132	19.4%
	15～18	-	-	9	2.9%	0	0.0%	2	3.8%	11	1.6%
マーカー	CD10+B-pre	236	97.9%	290	93.9%	34	44.2%	0	0.0%	560	82.4%
	CD10-B-pre	5	2.1%	19	6.1%	11	14.3%	0	0.0%	35	5.1%
	T	-	-	-	-	-	-	53	100.0%	53	7.8%
	Mixed	-	-	-	-	25	32.5%	-	-	25	3.7%
	AUL	-	-	-	-	7	9.1%	-	-	7	1.0%
PSL	PPR	-	0.0%	-	0.0%	54	70.1%	21	39.6%	75	11.0%
染色体	異常なし	108	44.8%	117	37.9%	35	45.5%	27	50.9%	287	42.2%
	t(1;19)	2	0.8%	25	8.1%	2	2.6%	0	0.0%	29	4.3%
	t(4;11)	-	-	0	0.0%	3	3.9%	0	0.0%	3	0.4%
	t(12;21)	2	0.8%	0	0.0%	1	1.3%	0	0.0%	3	0.4%
	11q23異常	2	0.8%	1	0.3%	0	0.0%	1	1.9%	4	0.6%
	その他の構造異状	38	15.8%	99	32.0%	16	20.8%	18	34.0%	171	25.1%
	数的異常のみ	44	18.3%	29	9.4%	6	7.8%	2	3.8%	81	11.9%
	核型決定不能	6	2.5%	4	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	10	1.5%
	分析不能	25	10.4%	19	6.1%	5	6.5%	1	1.9%	50	7.4%
	不検	4	1.7%	2	0.6%	3	3.9%	0	0.0%	9	1.3%
	未提出	3	1.2%	4	1.3%	2	2.6%	2	3.8%	11	1.6%
induction中で結果待ち	7	2.9%	9	2.9%	4	5.2%	2	3.8%	22	3.2%	
数染色 による 異常 分類の	>50	57	23.7%	63	20.4%	3	3.9%	1	1.9%	124	18.2%
	47-50	9	3.7%	14	4.5%	4	5.2%	6	11.3%	33	4.9%
	46	21	8.7%	55	17.8%	18	23.4%	12	22.6%	106	15.6%
	45	6	2.5%	23	7.4%	2	2.6%	2	3.8%	33	4.9%
	≤44	0	0.0%	2	0.6%	1	1.3%	0	0.0%	3	0.4%
	本数決定不能	1	0.4%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.3%
浸潤	浸潤有り	-	-	85	27.5%	18	23.4%	39	73.6%	142	20.9%
	CNS	-	-	8	2.6%	3	3.9%	0	0.0%	11	1.6%
	リンパ腫大 脾腫(臍下)	-	-	36	11.7%	8	10.4%	22	41.5%	66	9.7%
	縦隔	-	-	49	15.9%	10	13.0%	7	13.2%	66	9.7%
	その他	-	-	1	0.3%	0	0.0%	22	41.5%	23	3.4%
		-	-	9	2.9%	1	1.3%	2	3.8%	12	1.8%

＜重篤な有害事象発生状況＞ リスク別累積数と( )内は2005年3月1日～2005年8月31日までの報告事象数

暫定リスク		SR	HR	ER	T	合計
登録症例		242	311	79	53	685
発生事象数		22	35	7	6	70
出血		0	1	2	0	3
感染症		9	13	5	1	28
肝		11	12	0	1	24
腎		0	0	0	1	1
代謝		0	2	0	0	2
循環器		0	0	0	0	0
神経		1	0	0	1	2
アレルギー		0	0	0	0	0
骨		0	0	0	0	0
膝		0	5	0	0	5
肺		0	0	0	0	0
凝固異常		0	0	0	2	2
その他		1	2	0	0	3
治療中の死亡		2	2	0	0	4
終了後の死亡		0	0	1	0	1
30日以内		0	0	0	0	0
因果関係あり		0	2	0	0	2
因果関係なし		1	0	0	0	1
確定リスク		SR	HR	ER	T	F
登録症例数		196	291	69	37	44
除外症例数		2	4	3	0	2
発生事象数		40	39	11	4	3
出血		0	0	0	0	0
感染症		3	2	1	0	2
肝		31	19	4	2	0
腎		0	0	1	0	0
代謝		0	8	2	1	0
循環器		0	1	0	0	0
神経		1	1	1	0	0
アレルギー		0	2	1	0	0
骨		0	0	0	0	0
膝		2	1	0	1	0
肺		0	0	0	0	0
凝固異常		0	0	0	0	0
その他		3	5	1	0	0
30日以内		0	0	0	0	0
因果関係あり		0	0	0	0	0
因果関係なし		1	4	1	0	2
因果関係確認中		0	0	0	2	0
終了後の死亡		0	0	0	0	1
31日以内		0	0	0	0	0
合計		637	44	2	97	11

※除外症例数：確定リスク決定後、day36開始前に中止した症例

(3) 不適格例とその理由  
該当症例なし

(4) プロトコール治療中止理由 新規 24 例

ALL02 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
571	旭川医大	2005/03/20	SR	SR	induction therapy day:13	Septic. choc 死亡
639	大阪市総医	2005/07/03	SR	SR	induction therapy day:19	死亡
600	兵庫医大	2005/07/06	SR	SR	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
568	高知大	2005/04/13	SR	HR	induction therapy day:36	担当医により中止が必要と判断された
573	中野こども	2005/04/13	HR	HR	induction therapy day:26	死亡
545	大阪市大	2005/03/17	HR	HR	induction therapy day:36	担当医により中止が必要と判断された
579	広島大	2005/05/24	HR	F	induction therapy day:31	担当医により中止が必要と判断された
642	大阪医療セ	2005/08/09	HR	HR	induction therapy day:19	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
638	名古屋医大	2005/07/08	ER	ER	induction therapy day:21	寛解導入不能。 末梢血WBC著増。7/8BMIにてmonoblast著増。lineage switchと診断し、7/8よりAML99のinductionに切りかえた。
602	兵庫こども	2005/07/02	T	SR	induction therapy day:25	敗血症、肝臓病、髄膜炎、髄膜炎後水頭症
312	釧路総合	2005/03/29	SR	SR	maintenance phase week:61	骨髄再発
555	大阪市大	2005/06/07	SR	SR	reinduction therapy day:81	L-ASPによる肺炎発症
369	岩手医大	2005/03/03	HR	HR	maintenance phase week:45	骨髄再発
341	兵庫こども	2005/02/15	HR	HR	maintenance phase week:54	骨髄再発
266	藤田保健大	2005/05/13	HR	HR	maintenance phase week:89	骨髄再発
560	名古屋大	2005/07/12	HR	HR	reconsolidation therapy day:133	有害事象以外の理由で治療中止希望
541	岩手県北上	2005/05/21	HR	HR	reinduction therapy day:94	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
153	名古屋一赤	2005/03/01	HR	ER	maintenance phase week:97	再発
472	広島大	2005/05/02	HR	ER	reinduction therapy day:192	担当医により中止が必要と判断された
195	兵庫こども	2005/04/05	T	T	maintenance phase week:84	骨髄再発
498	高知大	2005/01/31	ER	F	consolidation therapy day:99	治療リスクF群におけるreinduction therapy終了後寛解。
298	高知大	2004/08/09	ER	F	maintenance phase week:30	敗血症、骨髄抑制
554	大阪市大	2005/05/11	ER	F	reinduction therapy day:71	骨髄再発
575	日赤和歌山	2005/06/10	T	F	consolidation therapy day:36	Fに移行すべきところをT-02で継続中。