

200618017A

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成19(2007)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： 山路和孝
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： 村松友佳子
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
2) 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する国際共同臨床試験
3. 指導者： 瀧本哲也
若手医師： 田中真己人
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：高松しのぶ
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： 吉田奈央
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+melphalan 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
2) 小児急性リンパ性白血病に対する小児白血病研究会 ALL-02 治療研究

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 年度後期 JACLS ALL-02 定期モニタリングレポート、訂正箇所報告	7
（資料） 2006 年度前期 JACLS ALL-02 定期モニタリングレポート	39
（資料） JPLSG MLL03 定期モニタリングレポート(第 4 回)	65
（資料） JPLSG Ph ⁺ ALL04 定期モニタリングレポート(第 3 回)	73
（資料） JPLSG B-NHL03 定期モニタリングレポート(第 2 回、第 3 回)	83
（資料） JPLSG ALB-NHL03 定期モニタリングレポート(第 2 回、第 3 回)	119
（資料） JPLSG LLB-NHL03 定期モニタリングレポート(第 1 回)	149
（資料） JPLSG FM-05 臨床試験実施手順ファイル(見本)	159
（資料） JPLSG AML-05 臨床試験実施手順ファイル(見本)	173
（資料） JPLSG HLH-2004 臨床試験実施手順ファイル(見本)	201

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

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 ALL-02 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や手順をモデルとして、今年度新たに開始された「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早期第Ⅱ相臨床試験（FM-05）」、「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（AML-05）」、「血球貪食性リンパ組織球症（HLH）に対する国際共同臨床試験（HLH-2004）」を加えた 11 の臨床試験について 5 つの臨床研究実施チームで分担してデータ管理業務を行った。平成 14 年から参加した国際共同研究の「未分化大細胞型リンパ腫に対する ALCL 99 治療研究」は、平成 18 年 4 月の中間解析を踏まえて目標症例数に達したため無作為割付を終了し、以後推奨アームによる治療研究を継続し、これまでに日本から 70 例が登録された。JPLSG として実施中の「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多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験（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に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験（ALB-NHL03、LLB-NHL03）」、「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（Ph⁺ ALL04）」、「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（AML-P05）」、AML-05、HLH-2004 には、それぞれ、41 例、109 例、23 例、3 例、52 例、29 例、8 例、28 例、2 例が登録された。施設限定で実施中の FM-05 は未だ登録例はゼロである。また、2002 年に開始された JACLS ALL-02 臨床試験には、合計 995 例が登録されている。データ管理は紙ベースで行っているが、AML-05 において Web ベースの登録システムを構築し、データ管理の効率化を図った。試験の進行は概ね順調であり、データ管理チームの整備により小児造血器腫瘍の臨床試験の質の向上が期待される。

- A. 採択されたがん臨床研究事業での研究概要 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
本研究事業は、小児白血病およびリンパ腫に

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いる。そのために質の高い全国規模の臨床試験を実施する必要があり、その基盤整備としてデータ管理システムの構築と円滑な運用が求められる。

2003年に全国の既存の小児白血病研究グループが参加して日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立され、本研究事業は、その研究基盤整備を支援することで全国規模の治療研究を推進する。具体的には、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際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。

これらの研究基盤の下に以下の10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) に対する多施設共同後期第II相臨床試験 (AML-05)
9. 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 (AML-P05)
10. 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早期第II相臨床試験 (FM-05)
(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、および各参加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を適格基準の条件とした。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するとともに、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
JPLSG のもとに研究基盤の整備と臨床試験を計画実施した。

1. 臨床研究基盤の整備

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細胞系列の遺伝子解析研究を行うための規約を整備した。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。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。

2. 臨床試験のデータ管理の手順

本研究事業で行う臨床試験のデータセンターは、名古屋医療センター臨床研究センター内に治験管理室とは別に設置し、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。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(JACLS)の ALL-02 臨床試験のデータ管理システムを参考にして、本研究事業の小児造血器腫瘍に対する 10 つの臨床試験に JPLSG が行う血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する国際共同臨床試験 (HLH-2004) を加えた 11 の臨床試験を 5 チームで分担して以下の研究支援を実施した。データ管理は紙ベースで行ってきたが、データ管理の効率化を図るため AML-05 から一部 Web ベースの登録システムを導入した。

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。その後、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と解決に努めた。

3. 臨床試験データ管理の実際

昨年度に引き続き JACLS の ALL-02 臨床試験のデータ管理を実施した。平成 19 年 3 月末までに 995 例が登録された。モニタリングレポートを半年ごとに作成し、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 の臨床試験には計 342 例が登録され、データ管理業務が行われた。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 19 年 3 月 31 日現在で 70 例であった。

平成 16 年 2 月より開始した MLL03 臨床試験には、平成 19 年 3 月末現在 41 例が登録されており、今年度 4 回目のモニタリングレポートを作成した (資料参照)。

平成 16 年 11 月に開始した Ph⁺ALL 04 臨床試験には、平成 18 年 3 月末の時点で 29 例が

登録され、第3回のモニタリングレポートを行った（資料参照）。

平成16年11月に開始した非ホジキンリンパ腫に対する臨床試験では、B-NHL03に109例、B-NHL03 G-CSFに23例、LLB-NHL03に3例、ALB-NHL03に52例が登録されている。患者登録ペースはB-NHL03とALB-NHL03について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り、それぞれ、2回ずつモニタリングレポートを行った（資料参照）。また、LLB-NHL03についても第1回のモニタリングレポートを行った（資料参照）。

また、昨年新規に開始された「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」（AML-P05）に8例、「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」（AML-05）に28例、「血球貪食性リンパ組織球症（HLH）に対する国際共同臨床試験（HLH-2004）」に2例が、それぞれ登録された。しかし、「フルダラビンとメルファランによる移植前処置の有用性を検討する臨床試験」（FM-05）は、まだ登録例がない。

4. 臨床試験実施計画書の作成支援

今年度新規に開始した3つの臨床試験AML-05、FM-05、HLH-2004の実実施計画書の作成支援を行い、実施手順書を作成した（資料参照）。また、次年度開始に向けてダウン症に伴うAMLに対する臨床試験（AML-D05）および再発ALLに対する臨床試験（ALL-R06）の実実施計画書の作成支援を行った。これらの計画書は、現在プロトコルレビューワーキンググループによって検討中である。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。

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10つの臨床試験とJPLSGが行う血球貪食性リンパ組織球症（HLH）に対する国際共同臨床試験（HLH-2004）のデータ管理を実施した。また、今年度新規に開始された3つの新たな臨床試験と次年度開始予定の2つの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230例の登録がある国内最大の小児白血病臨床研究である。この臨床試験のデータ管理の経験を活かしてJPLSG臨床試験のデータ管理システムを構築し、現在11の臨床試験が進行中である。プロトコルレビューを実施することで試験デザインの質の向上が図られており、また、研究代表者（あるいはリスク担当者）による症例報告書レビューシステム、処理類提出の督促手順、有害事象報告手順など臨床試験の円滑な運営方法が確立されてきた。

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、AML-05臨床試験でWebベースでの登録システムを導入した。

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Web化することは、業務の効率化等の長所がある半面で、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、症例報告書などの書類については当面は引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検討していく予定である。

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

本研究で実施中の臨床試験において、治療中死亡例が、MLL03 で 2 例、B-NHL03 で 2 例、ALB-NHL03 で 1 例、AML-05 で 1 例、認められた。いずれも効果安全性評価委員会に緊急報告され、有害事象に対して一層の注意を払うことで臨床試験の継続が認められている。

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、「再発・難治性の T 細胞急性リンパ芽球性白血病および T 細胞リンパ芽球性リンパ腫に対する 506U78 の臨床評価 <臨床薬理試験>」を 3 例、医師主導治験「沈降不活化インフルエンザワクチン KIB-PIA の健康成人を対象とした検証的試験」30 例の計 3 件、34 例の治験を実施した。

小児白血病研究会 (JACLS)

2005 年度後期 定期モニタリングレポート

モニタリング期間：2005 年 9 月 1 日～2006 年 2 月 28 日

提出日：2006 年 5 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

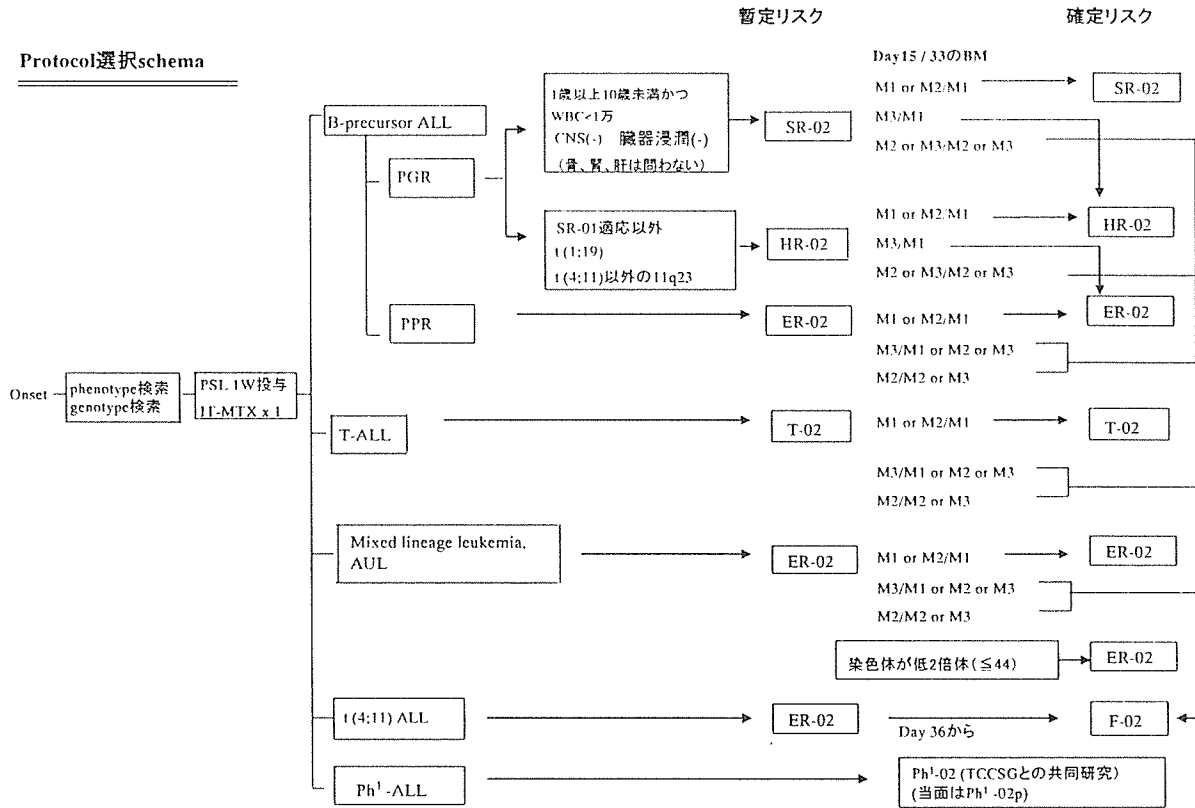
1. 作業内容
2. フローシート回収状況

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) プロトコル治療中止理由
- (5) プロトコル逸脱症例
 - ・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 を上台に、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 がまだ満足のものではないことから、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	1470 枚	入力済み	1165 枚 (6118 枚)
	(6584 枚)	問い合わせ中	305 枚 (466 枚)
未提出	2347 枚*		

(1 枚:1therapy)

※市立吹田市民病院、国立病院機構岩国医療センター、松山赤十字病院の 3 施設からは定期調査未提出のため、未提出フローシート集計に含めず。

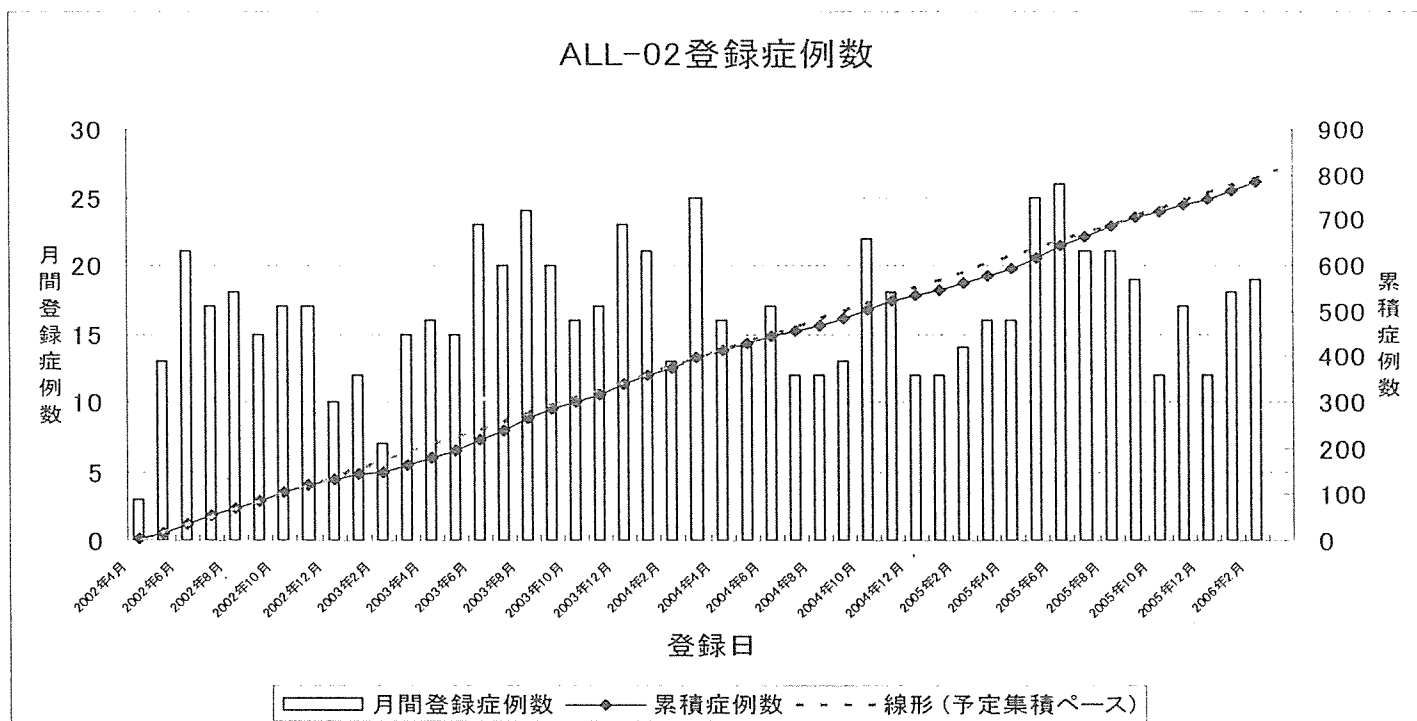
Ⅲ. モニタリングの項目

(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
111 施設	あり	89 施設
	なし	22 施設

<全症例登録集積ペース>

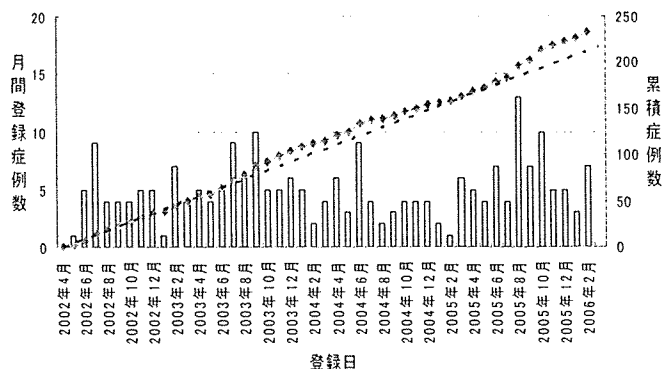


登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2005年8月	-	685
2005年9月	19	704
2005年10月	12	716
2005年11月	17	733
2005年12月	12	745
2006年1月	18	763
2006年2月	19	782

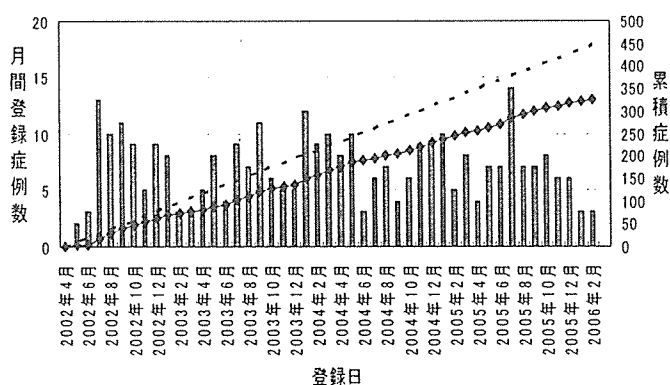
<確定リスク別症例登録集積ペース>

登録月	SR	HR	ER	T	F	確定 リスク 累積 症例数
～2005年8月	196	291	69	37	44	637
2005年9月	203	298	72	37	45	655
2005年10月	213	306	74	39	45	677
2005年11月	218	312	75	40	47	692
2005年12月	223	318	76	40	47	704
2006年1月	226	321	80	42	47	716
2006年2月	233	324	81	44	49	731

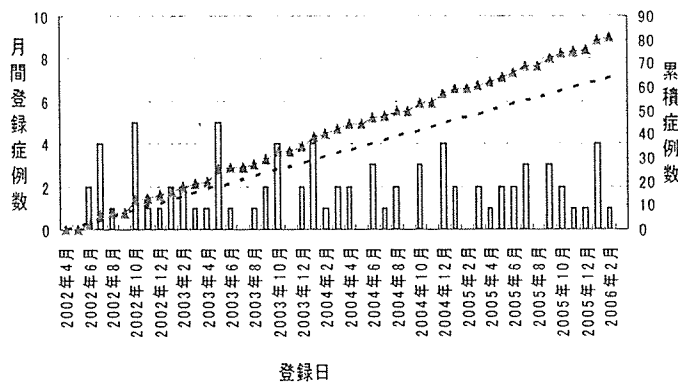
確定リスクSR登録症例数



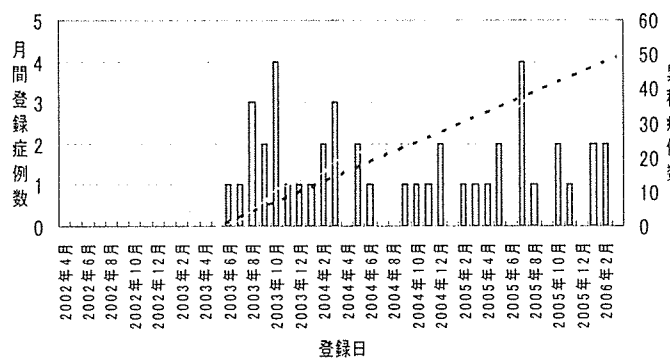
確定リスクHR登録症例数



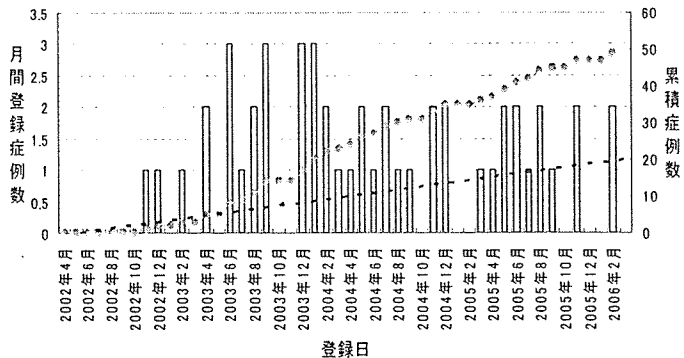
確定リスクER登録症例数



確定リスクT登録症例数



確定リスクF登録症例数



(2) プロトコル進捗状況

< リスク別進捗状況 >

※()内は2005年9月1日～2006年2月28日までの報告症例数

暫定リスク		SR	HR	ER	T	合計		
登録症例		285	345	89	63	782		
induction therapy治療中		9	7	2	3	21		
確定リスク決定前の中止症例		7 (0)	15 (3)	7 (2)	2 (0)	31 (5)		
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)	8 (2)	3 (2)	1 (0)	16 (4)		
	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 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0)		
	不適格性が判明	1 (0)	2 (0)	2 (0)	0 (0)	5 (0)		
	プロトコル違反	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)	3 (1)	1 (0)	1 (0)	5 (1)		
その他	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)			
リスク変更症例		36	34	30	14	114		
変更リスク	確定HRへ	35				35		
	確定ERへ		30			30		
	確定Fへ	1	4	30	14	49		
確定リスク		SR	HR	ER	T	F	合計	
登録症例		233	324	81	44	49	731	
割付不適格症例		0	4					
割付有	A	110	145					
	B	107	150					
任意	A	10	13					
	B	6	12					
確定リスク決定後の中止症例		14 (1)	36 (6)	17 (3)	6 (2)	15 (1)	88 (13)	
中止理由	再発	2 (0)	14 (4)	4 (1)	5 (2)	6 (1)	31 (8)	
	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した	7 (0)	12 (2)	7 (1)	1 (0)	3 (0)	30 (3)	
	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 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0)	3 (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 (0)	1 (0)	
	プロトコル違反	0 (0)	1 (0)	2 (0)	0 (0)	3 (0)	6 (0)	
担当医により中止が必要と判断された	3 (0)	7 (0)	3 (0)	0 (0)	1 (0)	14 (0)		
その他	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)		
治療完了症例		98 (42)	131 (53)	34 (16)	11 (11)	25 (6)	299 (128)	
化学療法が完了		98 (42)	131 (53)	18 (12)	11 (11)	1 (1)	259 (119)	
移植により完了		0 (0)	0 (0)	16 (4)	0 (0)	24 (5)	40 (9)	

<登録時患者背景因子：適格判定>

暫定リスク		SR		HR		ER		T		合計	
		285	(%)	345	(%)	89	(%)	63	(%)	782	(%)
事後不適格症例		1	0.4%	2	0.6%	2	2.2%	0	0.0%	5	0.6%
対象症例数		284	99.6%	343	99.4%	87	97.8%	63	100%	777	99.4%
白血球数	<1万	284	100.0%	112	32.7%	23	26.4%	15	23.8%	434	55.9%
	1万～5万	-	-	170	49.6%	38	43.7%	17	27.0%	225	29.0%
	5万～10万	-	-	42	12.2%	7	8.0%	11	17.5%	60	7.7%
	>10万	-	-	19	5.5%	19	21.8%	20	31.7%	58	7.5%
診断時年齢	1～5	224	78.9%	168	49.0%	31	35.6%	13	20.6%	436	56.1%
	6～9	60	21.1%	65	19.0%	26	29.9%	28	44.4%	179	23.0%
	10～14	-	-	100	29.2%	29	33.3%	20	31.7%	149	19.2%
	15～18	-	-	10	2.9%	1	1.1%	2	3.2%	13	1.7%
マーカー	CD10+B-pre	278	97.9%	324	94.5%	39	44.8%	0	0.0%	560	72.1%
	CD10-B-pre	6	2.1%	19	5.5%	12	13.8%	0	0.0%	35	4.5%
	T	-	-	-	-	-	-	63	100.0%	53	6.8%
	Mixed	-	-	-	-	28	32.2%	-	-	25	3.2%
PSL	AUL	-	-	-	-	8	9.2%	-	-	7	0.9%
	PPR	-	-	-	-	54	62.1%	-	-	-	-
染色体	異常なし	127	44.7%	130	37.9%	36	41.4%	33	52.4%	287	36.9%
	t(1;19)	2	0.7%	30	8.7%	2	2.3%	0	0.0%	29	3.7%
	t(4;11)	-	-	-	-	4	4.6%	0	0.0%	3	0.4%
	t(12;21)	2	0.7%	0	0.0%	1	1.1%	0	0.0%	3	0.4%
	11q23異常	2	0.7%	1	0.3%	1	1.1%	1	1.6%	4	0.5%
	その他の構造異常	45	15.8%	107	31.2%	21	24.1%	17	27.0%	171	22.0%
	数的異常のみ	49	17.3%	33	9.6%	8	9.2%	2	3.2%	81	10.4%
	核型決定不能	12	4.2%	8	2.3%	1	1.1%	0	0.0%	10	1.3%
	分析不能	28	9.9%	20	5.8%	8	9.2%	2	3.2%	50	6.4%
	不検	5	1.8%	3	0.9%	3	3.4%	2	3.2%	9	1.2%
数染色 体よる 異常 分類の	未提出	3	1.1%	4	1.2%	2	2.3%	3	4.8%	11	1.4%
	induction中で結果待ち	9	3.2%	7	2.0%	1	1.1%	3	4.8%	22	2.8%
	>50	68	60.7%	70	39.1%	4	10.5%	1	5.0%	124	41.2%
	47-50	10	8.9%	18	10.1%	5	13.2%	6	30.0%	33	11.0%
	46	25	22.3%	62	34.6%	25	65.8%	11	55.0%	106	35.2%
	45	7	6.3%	25	14.0%	3	7.9%	2	10.0%	33	11.0%
	≤44	0	0.0%	2	1.1%	1	2.6%	0	0.0%	3	1.0%
本数決定不能	2	1.8%	2	1.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.7%	
浸潤	浸潤有り	-	-	98	28.6%	23	26.4%	49	77.8%	170	21.9%
	CNS	-	-	10	2.9%	4	4.6%	0	0.0%	14	1.8%
	リンパ腫大	-	-	40	11.7%	10	11.5%	28	44.4%	78	10.0%
	脾腫(臍下)	-	-	54	15.7%	13	14.9%	11	17.5%	78	10.0%
	縦隔	-	-	1	0.3%	0	0.0%	24	38.1%	25	3.2%
	その他	-	-	12	3.5%	2	2.3%	7	11.1%	21	2.7%

＜重篤な有害事象発生状況＞ リスク別累積数と()内は 2005 年 9 月 1 日～2006 年 2 月 28 日までの報告事象数。
 但し、終了後の死亡は 2005 年度追跡調査時の報告数(事後不適格症例 5 症例は除く)

暫定リスク		SR	HR	ER	T	合計
登録症例		285	345	89	63	782
事後不適格症例		1	2	2	0	5
発生事象数						
有 害 事 象 項 目 名 別 内 訳		23	40	10	7	80
出血		0	1	2	0	3
感染症		9	16	5	1	31
肝		11	13	0	1	25
腎		0	0	1	1	2
代謝		1	2	0	1	4
循環器		0	0	0	0	0
神経		1	1	0	1	3
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
消化管		0	0	1	0	1
その他		1	2	1	0	4
その他の死亡		2	2	0	0	4
30日以内		0	0	1	0	1
31日以降		0	2	0	0	2
終了後の死亡	因果関係あり	0	0	0	0	0
	因果関係なし	1	0	0	0	1
確定リスク						
登録症例数		233	324	81	44	49
除外症例数		2	4	3	0	2
発生事象数						
有 害 事 象 項 目 名 別 内 訳		45	54	13	6	123
出血		0	0	0	0	0
感染症		3	2	1	0	6
肝		36	29	4	4	73
腎		0	0	1	0	1
代謝		0	11	2	1	14
循環器		0	1	0	0	1
神経		1	1	2	0	4
アレルギー		0	3	1	0	4
骨		0	0	0	0	0
膝		2	2	1	1	6
肺		0	0	0	0	0
凝固異常		0	0	0	0	0
消化管		0	0	0	0	0
その他		3	5	1	0	9
30日以内		0	1	1	0	2
31日以降		0	0	0	0	0
終了後の死亡	因果関係あり	0	0	0	0	0
	因果関係なし	3	8	3	2	16
合計		731				731
						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 18 例 [累積数 : 123 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
					中止時期	中止時期	
induction therapy							
658	岐阜大	2005/08/29	HR	/	induction therapy	day:24	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
733	島根大	2005/12/06	HR	/	induction therapy	day:15	担当医により中止が必要と判断された
726	山形大	2006/01/13	HR	/	induction therapy	day:20	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
698	奈良県医大	2005/10/09	ER	/	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
727	札幌医大	2006/01/18	ER	ER	induction therapy	day:35	重度の脂肪肝、胆石、閉塞性黄疸、肝障害のため early intensificationを4週以内に開始できなかったためです。
587	倉敷中央	2005/10/11	SR	SR	maintenance phase	week:22	JACLS参加施設ではない日本大学附属板橋病院に転院のため(転居により)
635	名古屋一赤	2005/09/26	HR	HR	consolidation therapy	day:48	consolidation Tx開始直後の7/30にアミラーゼ818↑と肺炎発症した。休薬、各種治療により対応するも改善が得られず。アミラーゼがやや低下したところでも consolidation Tx再開、徐々にアミラーゼ値上昇。治療終了後もアミラーゼ高値が続く。1ヶ月間の休薬にもかかわらず、治療再開できず。HD-MTXは不可能であり、再発を防ぐため強度の弱い治療を計画するため中止が必要であると判断した。
259	東北大	2005/04/19	HR	HR	maintenance phase	week:78	再発
147	兵庫こども	2005/05/18	HR	ER	maintenance phase	week:92	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
444	大阪府立	2005/12/09	HR	HR	maintenance phase	week:73	再発
362	京都大	2005/12/30	HR	HR	maintenance phase	week:94	再発
332	大阪市総医	2004/06/23	HR	HR	reconsolidation therapy	day:133	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
700	奈良県医大	2006/01/04	HR	HR	reinduction therapy	day:94	担当医により中止が必要と判断された
282	高知大	2005/03/03	T	T	maintenance phase	week:64	再発
380	大阪大	2006/01/10	T	T	maintenance phase	week:92	再発
422	聖隷浜松	2005/09/12	ER	ER	maintenance phase	week:53	再発
494	弘前大	2005/04/24	ER	ER	reinduction therapy	day:192	有害事象以外の理由で治療中止希望
597	大阪市総医	2005/06/07	ER	F	reinduction therapy	day:36	再発
post-induction therapy							
							再発
							急性肺炎 grade3
							再発
							CNS再発
							再発
							骨髄抑制
							re-induction day1のマルクでblast14% (blast<25%ではありませんが)と再発。終了後骨髄立ち上がった時点でのマルクはblast1%であったが、ご家族と相談の上治療変更することにした。染色体検査未実施、ヘビーターン再構成は検体不足でできず、再発と確定できなかった。
							再発
							CNS再発
							再発
							再発
							代諾者より化学療法拒否
							再発