

200715003A

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究)

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する  
研究(若手医師・協力者活用等に要する研究)」

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 堀部 敬三

平成20(2008)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（若手医師・協力者活用等に要する研究）

平成 19 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) ダウン症に伴う急性骨髄性白血病に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験
3. 指導者： 瀧本哲也  
若手医師： 高田 聡  
臨床研究協力者：鶴見容子→三和郁子  
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： 今釜静香  
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有効性と安全性の検討  
2) 小児急性リンパ性白血病再発例に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験

# 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（若手医師・協力者活用等に要する研究） .....	1
堀部 敬三	
（資料） 2006 年度後期 JACLS ALL-02 定期モニタリングレポート .....	7
（資料） 2007 年度前期 JACLS ALL-02 定期モニタリングレポート .....	35
（資料） JPLSG MLL03 定期モニタリングレポート(第5回、第6回、第7回) .....	61
（資料） JPLSG Ph <sup>+</sup> ALL04 定期モニタリングレポート(第4回、第5回、第6回) .....	87
（資料） JPLSG B-NHL03 定期モニタリングレポート(第4回、第5回) .....	117
（資料） JPLSG B-NHL03 G-CSF 定期モニタリングレポート(第3回、第4回) .....	157
（資料） JPLSG LLB-NHL03 定期モニタリングレポート(第2回、第3回) .....	173
（資料） JPLSG ALB-NHL03 定期モニタリングレポート(第4回、第5回) .....	193
（資料） JPLSG AML-P05 定期モニタリングレポート(第1回、第2回、第3回) .....	227
（資料） JPLSG AML-05 定期モニタリングレポート(第1回、第2回) .....	259
（資料） JPLSG AML-D05 臨床試験実施手順ファイル(見本) .....	283

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究）  
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（若手医師・協力者活用等に要する研究）

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 小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験を遂行するために必要なデータ管理の手法の確立と技能の習熟を図り、円滑に臨床試験を実施支援した。實際上、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、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)で行われる臨床試験の作成支援およびデータ管理を行った。進行中の JPLSG 臨床試験は今年度新たに開始された「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験」(AML-D05)を加えて11となり、それに加えて、施設限定の「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)の臨床試験、および JACLS の ALL-02 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20年3月末までに「未分化大細胞型リンパ腫に対する ALCL 99 治療研究」81例、「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)」56例、「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)」178例、「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)」32例、「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)」各々91例、7例、「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<sup>+</sup> ALL04)」39例、「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)」12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」144例、AML-D05 5例、FM-05 3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)」19例の合計667例が登録された。また、JACLS ALL-02には1206例が登録された。ALL-R06は、本研究期間内の試験開始が出来なかったが、実施計画書がほぼ完成しており、まもなく開始予定である。また、AML-05、AML-P05、およびAML-D05においてオンライン登録システムを構築し、Web登録を開始した。試験の進行はおおむね順調であり、本研究によるデータ管理システ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実施を支援でき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、その研究基盤整備の支援と全国規模の治療研究を推進してきた。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、プロトコールレビューシステムの構築、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い、これらの研究基盤のもとに以下の臨床試験を実施中である。

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)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(AML)に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験(AML-P05)
10. ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験(AML-D05)
11. 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)の承認を得て実施した。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

#### 1. 臨床研究基盤の整備

平成19年3月から運用を開始しているオンライン登録(JPLSG登録、JPLSG臨床試験登録、日本小児血液学会の疾患登録事業と連動)の登録実績は、JPLSG登録1159例、AML-05登録144例、また2006年診断例の日本小児血液学会疾患登録は血液腫瘍性疾患860例、非腫瘍性血液疾患1041例であり、順調に稼働している。さらに本システムには、転院処理機能、削除機能、

ダウンロード機能、修正履歴表示機能等が新たに加わり、利便性の向上が図られた。

生殖細胞系列変異などのヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うための体制整備として、寛解期患者末梢血の保存と利用に関する規約および研究計画書案を完成させた。

長期フォローアップ (FU) 体制整備に向けて、欧米の長期 FU システムの情報収集と共有化、治療終了時の診断・治療のまとめフォーマット案の完成と普及、晩期合併症に関する翻訳本の出版、長期 FU 外来の普及、長期 FU に関する専門家のネットワーク強化を行った。

小児急性白血病のマ免疫学的診断基準を作成した。B-precursor ALL、成熟 B 細胞 ALL、T-ALL、さらに、異なる細胞系統の抗原を発現する白血病 (骨髄系抗原を発現する B 細胞系 ALL、骨髄系抗原を発現する T-ALL、リンパ系抗原を発現する AML)、および Mixed-lineage leukemia の免疫学的診断基準の作成に加えて、AML に関して細胞形態学的分類 (FAB 分類) 別に種々の骨髄系抗原の発現パターンを解析し、それぞれの分類に特徴的な抗原発現プロファイルを明らかにした。

AML-05 臨床試験において初診時のキメラ遺伝子と *FLT3* 遺伝子の中央診断結果と形態、マーカー、染色体分析結果を合わせて中央診断するシステムを構築した。

小児悪性リンパ腫の病理中央診断を引き続き実施し、平成 20 年 2 月末の集計で、中央診断された症例総数が 313 例、中央診断率が 96% であった。

## 2. 臨床試験の進捗とデータ管理の実際

5 つの臨床研究実施チームが、小児白血病研究会 (JACLS) 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 11 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。

JACLS の ALL-02 臨床試験は、平成 20 年 3 月末までに 1206 例が登録された。定期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)。

JPLSG の臨床試験には、平成 20 年 3 月末までに合計 667 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 治療研究の登録数は 81 例になった。

平成 16 年 2 月より開始した MLL03 臨床試験には 56 例が登録され、第 5 回、第 6 回、第 7 回の定期モニタリングレポートを作成した (資料参照)。今年度に当初の目標症例数に到達したが、6 か月以上の症例数が少ないことから 1 年間の登録期間延長を決定した。

平成 16 年 11 月に開始した Ph<sup>+</sup>ALL 04 臨床試験には 39 例が登録され、第 4 回、第 5 回、第 6 回の定期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 178 例、B-NHL03 G-CSF に 32 例、LLB-NHL03 に 7 例、ALB-NHL03 に 91 例が登録されている。それぞれ、2 回ずつ定期モニタリングレポートを行った (資料参照)。

AML 臨床試験の登録数は、平成 18 年 4 月に開始した AML-P05 に 12 例、平成 18 年 4 月に開始した AML-05 に 144 例、平成 20 年 2 月に開始した AML-D05 に 5 例が登録されており、定期モニタリングレポートを AML-P05 で 3 回、AML-05 で 2 回行った (資料参照)。

施設限定の臨床試験 FM-05 には、3 例で登録された。また、国際共同研究の HLH-2004 には、19 例が登録されている。

## 3. 臨床試験実施計画書の作成支援

今年度新規に開始した臨床試験 AML-D05 の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、再発 ALL に対する臨床試験（ALL-R06）の実施計画書について作成支援中である。ALL-R06 は、本研究期間内の試験開始が出来なかったが、実施計画書がほぼ完成しており、まもなく開始される見込みである。

### C. 考察

本研究は、小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験を遂行するために必要なデータ管理の手法の確立と技能の習熟を図り、臨床試験が円滑に実施されるように支援することを目的としている。そのために、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、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）で行われる臨床試験の作成支援およびデータ管理システムを構築し、具体的作業については5つの臨床研究実施チームで分担して行った。現在のデータ管理の対象は、本研究事業で実施されている11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）がある。また、臨床試験の準備支援は、今年度新規に開始した臨床試験 AML-D05 と次年度早々に開始が予定されている再発 ALL に対する臨床試験（ALL-R06）について実施計画書等書類の作成支援を行った。

小児造血器腫瘍の標準治療は、ALL に代表されるように複雑な多剤併用化学療法を長期に渡るものである。JACLS の 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をモデルに JPLSG 臨床試験のデータ管理システムを構築したことで、今後予定されている全国規模の ALL 臨床試験のシステム開発やデータ管理が容易になるものと期待される。

また、これまでにプロトコルレビューによる試験計画の改良および若手の教育システム、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。さらに、日本小児血液学会の疾患登録事業と連動して Web ベースの登録システムを構築したことで、参加施設の利便性が高まり、臨床試験コーディネーターのサポートが得られない現状においてより確実な臨床試験登録や手続きの遂行が期待できるものと思われる。しかし、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になる。今後一層の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。これにより小児造血器腫瘍の質の高い臨床試験実施を支援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、これまでに MLL03 で2例、B-NHL03 で2例、ALB-NHL03 で1例、AML-05 で5例が報告された。いずれも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 ALL 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、「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、「SM26000 の小児深在性真菌症患者を対象とした製造販売後臨床試験」を 1 例、の計 2 件、4 例の治験を実施した。



小児白血病研究会 (JACLS)

## 2006 年度後期 定期モニタリングレポート

モニタリング期間：2006 年 9 月 1 日～2007 年 2 月 28 日

提出日：2007 年 5 月 11 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

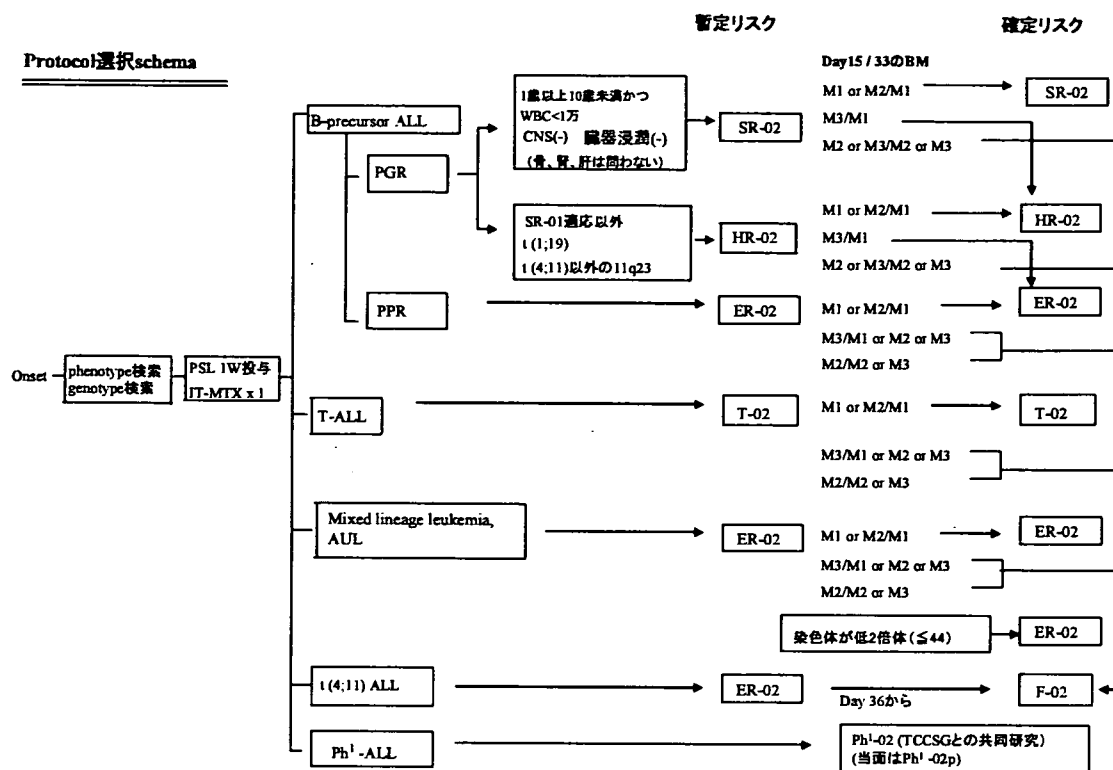
1. 作業内容
2. フローシート回収状況

### 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	1346 枚	入力済み	1273 枚 (9129 枚)
	(9473 枚)	問い合わせ中	73 枚 (344 枚)
未提出	2353 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、名古屋第二赤十字病院の4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。

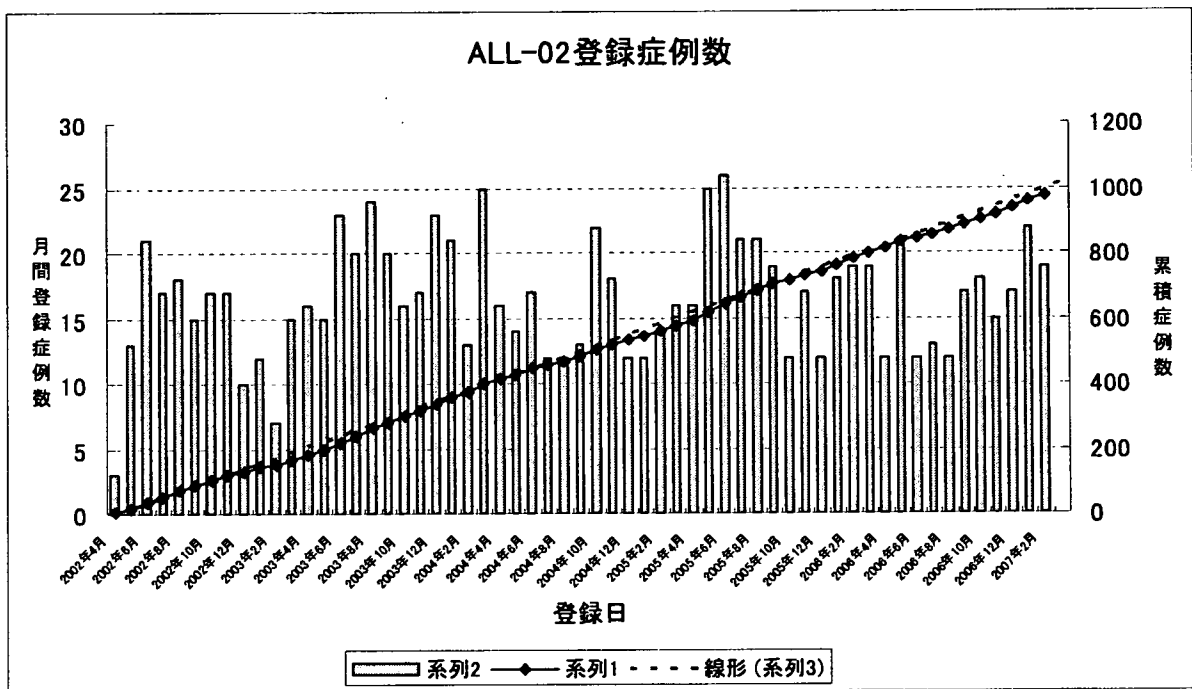
### Ⅲ. モニタリングの項目

#### (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
108 施設	あり	95 施設
	なし	13 施設

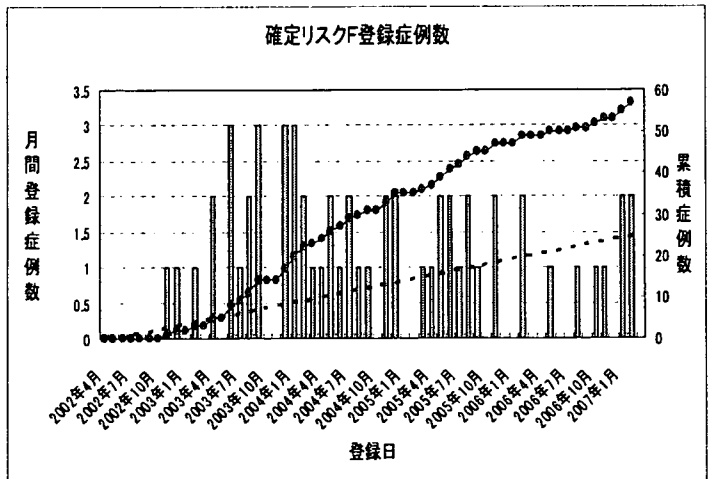
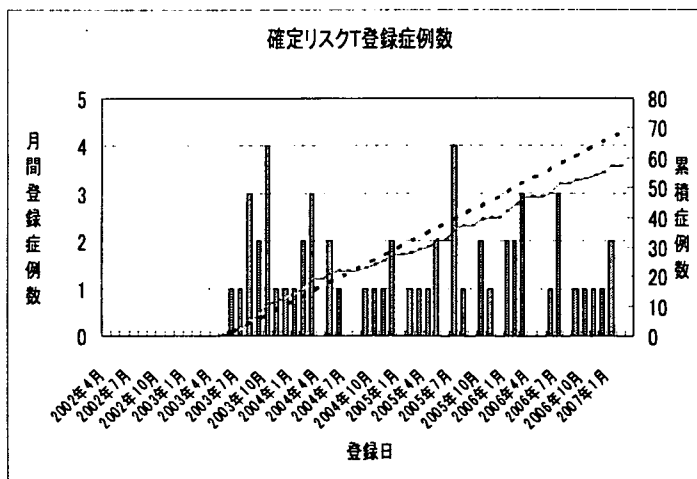
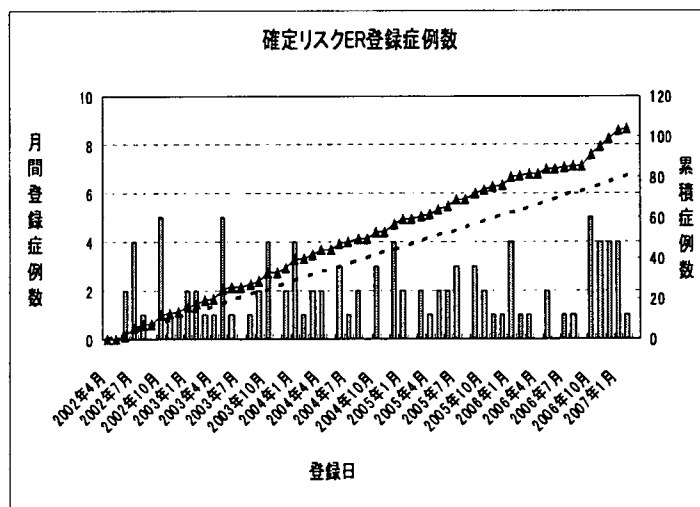
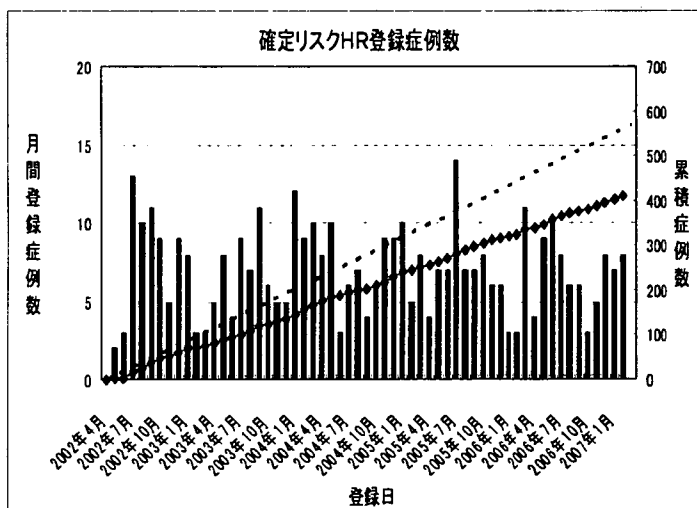
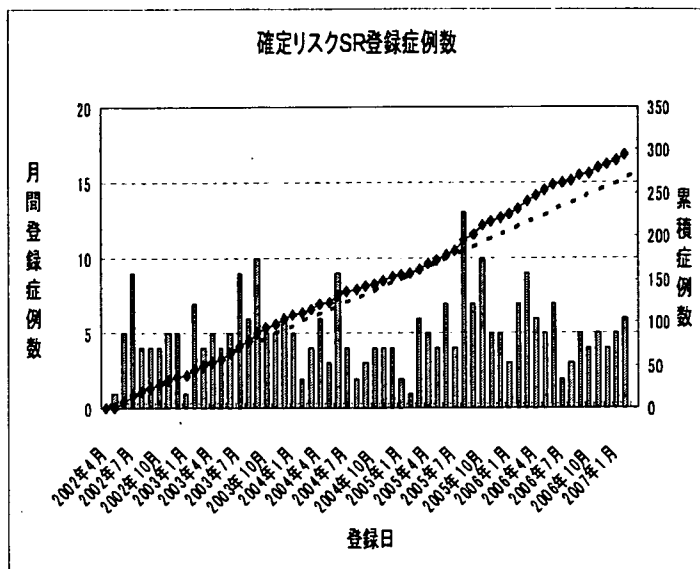
##### <全症例登録集積ペース>



登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2006年8月	-	871
2006年9月	17	888
2006年10月	18	906
2006年11月	15	921
2006年12月	17	938
2007年1月	22	960
2007年2月	19	979

<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
～2006年8月	265	372	86	51	51	825
2006年9月	270	378	86	52	51	837
2006年10月	274	381	91	53	52	851
2006年11月	279	386	95	54	53	867
2006年12月	283	394	99	55	53	884
2007年1月	288	401	103	57	55	904
2007年2月	294	409	104	57	57	921





(2) プロトコール進捗状況

< リスク別進捗状況 >

※( )内は2006年9月1日～2007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		360	434	108	77	979							
induction therapy治療中		6	8	4	3	21							
確定リスク決定前の中止症例		10	(1)	18	(1)	7	(0)	2	(0)	37	(2)		
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	5	(1)	9	(1)	2	(0)	1	(0)	17	(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	3	(0)	3	(0)	0	(0)	0	(0)	6	(0)		
	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	1	(0)	3	(0)	2	(0)	1	(0)	7	(0)		
	その他	0	(0)	1	(0)	1	(0)	0	(0)	2	(0)		
リスク変更症例		50	46	34	15	145							
変更リスク	確定HRへ	47				47							
	確定ERへ	1	40			41							
	確定Fへ	2	6	34	15	57							
確定リスク		SR	HR	ER	T	F	合計						
登録症例		294	409	104	57	57	921						
割付不適格症例		0	5										
割付有	A	141	186										
	B	133	187										
任意	A	11	14										
	B	9	17										
確定リスク決定後の中止症例		22	(4)	53	(7)	21	(1)	13	(2)	18	(1)	127	(15)
中止理由	再発	4	(1)	18	(4)	4	(0)	11	(2)	6	(0)	43	(7)
	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した	12	(2)	18	(1)	10	(0)	2	(0)	3	(0)	45	(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	(0)	0	(0)	1	(0)	3	(0)
	死亡	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0)	1	(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)
	プロトコール違反	0	(0)	3	(1)	2	(0)	0	(0)	3	(0)	8	(1)
	担当医により中止が必要と判断された	3	(0)	11	(1)	4	(1)	0	(0)	3	(1)	21	(3)
	その他	2	(1)	1	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(1)
治療完了症例		144	(25)	194	(40)	44	(4)	20	(4)	32	(4)	434	(77)
化学療法が完了		144	(25)	194	(40)	25	(3)	20	(4)	3	(1)	386	(73)
移植により完了		0	(0)	0	(0)	19	(1)	0	(0)	29	(3)	48	(4)

※中止理由の変更により前期からの累積に変動あり

<登録時患者背景因子：適格判定>

暫定リスク		SR		HR		ER		T		合計	
		360	(%)	434	(%)	108	(%)	77	(%)	979	(%)
事後不適格症例		1	0.3%	2	0.5%	2	1.9%	0	0.0%	5	0.5%
対象症例数		359	99.7%	432	99.5%	106	98.1%	77	100.0%	974	99.5%
白血球数	<1万	359	100.0%	139	32.2%	27	25.5%	17	22.1%	542	55.6%
	1万～5万	-	-	222	51.4%	45	42.5%	20	26.0%	287	29.5%
	5万～10万	-	-	46	10.6%	8	7.5%	13	16.9%	67	6.9%
	>10万	-	-	25	5.8%	26	24.5%	27	35.1%	78	8.0%
診断時年齢	1～5	284	79.1%	214	49.5%	38	35.8%	18	23.4%	554	56.9%
	6～9	75	20.9%	84	19.4%	30	28.3%	34	44.2%	223	22.9%
	10～14	-	-	119	27.5%	36	34.0%	22	28.6%	177	18.2%
	15～18	-	-	15	3.5%	2	1.9%	3	3.9%	20	2.1%
マーカー	CD10+B-pre	352	98.1%	409	94.7%	48	45.3%	-	-	809	83.1%
	CD10-B-pre	7	1.9%	23	5.3%	16	15.1%	-	-	46	4.7%
	T	-	-	-	-	-	-	77	100.0%	77	7.9%
	Mixed	-	-	-	-	34	32.1%	-	-	34	3.5%
	AUL	-	-	-	-	8	7.5%	-	-	8	0.8%
PSL	PPR	-	0.0%	-	0.0%	73	68.9%	30	39.0%	103	10.6%
染色体	異常なし	167	46.5%	165	38.2%	44	41.5%	41	53.2%	417	42.8%
	t(1;19)	3	0.8%	39	9.0%	3	2.8%	0	0.0%	45	4.6%
	t(4;11)	-	-	0	0.0%	4	3.8%	0	0.0%	4	0.4%
	t(12;21)	2	0.6%	0	0.0%	1	0.9%	0	0.0%	3	0.3%
	11q23異常	2	0.6%	2	0.5%	0	0.0%	2	2.6%	6	0.6%
	その他の構造異常	57	15.9%	125	28.9%	25	23.6%	22	28.6%	229	23.5%
	数的異常のみ	65	18.1%	43	10.0%	9	8.5%	2	2.6%	119	12.2%
	核型決定不能	15	4.2%	13	3.0%	1	0.9%	0	0.0%	29	3.0%
	分析不能	33	9.2%	27	6.3%	12	11.3%	3	3.9%	75	7.7%
	不検	5	1.4%	4	0.9%	2	1.9%	2	2.6%	13	1.3%
	未提出	4	1.1%	6	1.4%	1	0.9%	2	2.6%	13	1.3%
induction中で結果待ち	6	1.7%	8	1.9%	4	3.8%	3	3.9%	21	2.2%	
染色体による異常分類の	>50	93	25.9%	80	18.5%	6	5.7%	1	1.3%	180	18.5%
	47-50	12	3.3%	23	5.3%	8	7.5%	6	7.8%	49	5.0%
	46	32	8.9%	85	19.7%	26	24.5%	17	22.1%	160	16.4%
	45	8	2.2%	31	7.2%	3	2.8%	2	2.6%	44	4.5%
	≤44	1	0.3%	6	1.4%	1	0.9%	0	0.0%	8	0.8%
	本数決定不能	36	10.0%	28	6.5%	13	12.3%	5	6.5%	82	8.4%
浸潤	浸潤有り	-	-	106	24.5%	29	27.4%	61	79.2%	196	20.1%
	CNS	-	-	17	3.9%	5	4.7%	4	5.2%	26	2.7%
	リンパ腫大	-	-	42	9.7%	11	10.4%	29	37.7%	82	8.4%
	脾腫(臍下)	-	-	45	10.4%	15	14.2%	12	15.6%	72	7.4%
	縦隔	-	-	1	0.2%	2	1.9%	32	41.6%	35	3.6%
	その他	-	-	15	3.5%	4	3.8%	11	14.3%	30	3.1%

<重篤な有害事象発生状況> リスク別累積数と( )内は2006年9月1日～2007年2月28日までの報告事象数。(事後不適格症例5症例は除く)

有害事象項目名別内訳	SR		HR		ER		T		合計	
	発生事象数	360	434	2	108	2	77	0	979	5
出血	0	(0)	1	(0)	2	(0)	0	(0)	3	(0)
感染症	11	(1)	18	(1)	5	(0)	1	(0)	35	(2)
肝	13	(2)	15	(1)	1	(0)	2	(1)	31	(4)
腎	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0)	1	(0)
代謝	1	(0)	4	(0)	0	(0)	1	(0)	6	(0)
循環器	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経	2	(0)	1	(0)	1	(1)	1	(0)	5	(1)
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)
膈	0	(0)	5	(0)	0	(0)	0	(0)	5	(0)
肺	0	(0)	0	(0)	1	(0)	0	(0)	1	(0)
凝固異常	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(1)	3	(1)
消化管	0	(0)	1	(0)	2	(1)	0	(0)	3	(2)
その他	1	(0)	2	(0)	1	(0)	1	(1)	5	(1)
治療中の死亡	3	(0)	3	(0)	0	(0)	0	(0)	6	(0)
30日以内	0	(0)	0	(0)	1	(0)	0	(0)	1	(0)
31日以降	0	(0)	2	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(0)
因果関係あり	1	(0)	2	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(0)
因果関係なし	2	(0)	1	(0)	2	(2)	0	(0)	5	(2)
確定リスク	SR	294	HR	409	ER	104	T	57	F	57
登録症例数	2	2	6	4	4	4	0	0	5	5
除外症例数*	62	(11)	89	(17)	16	(1)	12	(0)	6	(0)
発生事象数	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
出血	5	(1)	2	(0)	3	(0)	0	(0)	2	(0)
感染症	47	(7)	37	(6)	5	(1)	8	(0)	0	(0)
肝	0	(0)	0	(0)	1	(0)	0	(0)	0	(0)
腎	1	(0)	26	(6)	2	(0)	2	(0)	0	(0)
代謝	0	(0)	1	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
循環器	1	(0)	2	(0)	2	(0)	0	(0)	0	(0)
神経	0	(0)	4	(1)	1	(0)	0	(0)	0	(0)
アレルギー	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
骨	2	(0)	3	(0)	1	(0)	1	(0)	2	(0)
膈	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肺	0	(0)	1	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
凝固異常	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
消化管	1	(1)	13	(3)	1	(0)	1	(0)	2	(0)
その他	5	(2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0)
治療中の死亡	0	(0)	0	(0)	1	(0)	0	(0)	1	(0)
30日以内	0	(0)	1	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
31日以降	0	(0)	0	(0)	1	(0)	0	(0)	1	(0)
因果関係あり	3	(0)	13	(5)	5	(2)	4	(2)	15	(5)
因果関係なし	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
合計	921	17	921	17	921	17	921	17	921	17

\*除外症例数：確定リスク決定後、day36開始前に中止した症例

\*終了後の死亡については2007年4月3日までの報告分

(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 17 例 [累積数：164 例]

ALLO2 No	施設名	中止日	中止理由	中止時期		中止理由
				確定リスク	確定リスク	
858	大阪赤十字	2006/08/24	SR	induction therapy	day:21	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
910	名古屋市大	2006/12/19	HR	induction therapy	day:21	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
830	宮城こども	2006/08/10	SR	consolidation therapy	day:57	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
522	宮城こども	2006/07/21	SR	maintenance phase	week:76	その他
588	宮城こども	2006/12/26	SR	maintenance phase	week:74	再発
547	三重大	2007/01/17	SR	maintenance phase	week:72	有害事象のため治療中断し、4週間以上経過した
839	名古屋大	2006/08/03	HR	consolidation therapy	day:49	担当医により中止が必要と判断された
504	北海道大	2006/09/07	HR	maintenance phase	week:84	再発
563	広島赤十字	2006/11/27	HR	maintenance phase	week:84	再発
652	名古屋一赤	2006/11/28	HR	maintenance phase	week:66	再発
806	三重大	2006/10/17	HR	maintenance phase	week:23	プロトコール違反
540	岩手医大	2006/07/24	HR	maintenance phase	week:66	再発
848	東北大	2006/11/07	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
860	大阪母子総	2006/09/01	HR	reinduction therapy	day:35	担当医により中止が必要と判断された
851	岐阜市民	2006/11/15	ER	consolidation therapy	day:96	担当医により中止が必要と判断された
701	岩手医大	2006/10/06	T	maintenance phase	week:41	再発
610	北九州八幡	2006/10/12	T	maintenance phase	week:73	再発