200715003B

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１７年度～１９年度　総合研究報告書

主任研究者　堀部　敬三

平成２０（２００８）年４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17年度～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：　　下村保人（平成17年度）、山路和孝（平成18年度～19年度）
　　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（平成17年度）、村松友佳子（平成18年度～19年度）
　　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）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：　　吉田奈央（平成17年度）、田中真己人（平成18年度）、高田　聡(平成19年度)
　　臨床研究協力者：鶴見容子（平成17年度～18年度）三和郁子（平成19年度）
　　分担研究項目：1）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
　　　　　　　　　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（平成17年度～18年度）、今釜静香（平成19年度）
　　臨床研究協力者：筒井晴子（平成17年度）、高松しのぶ（平成18年度～19年度）
　　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（平成17年度）、吉田奈央（平成18年度～19年度）
　　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に対する小児白血病研究会ALL-02治療研究
　　　　　　　　　3）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（若手医師・協力者活用等に要する研究）........ 1
　　堀部　敬三

（資料）　JPLSG B-NHL03 定期モニタリングレポート(第６回) 7
（資料）　JPLSG B-NHL03 G-CSF 定期モニタリングレポート(第５回) 25
（資料）　JPLSG HLH2004 定期モニタリングレポート(第１回、第２回) 33
（資料）　JPLSG AML-P05 臨床試験実施手順ファイル(見本) 47
（資料）　JPLSG AML-05 臨床試験実施手順ファイル(見本) 54
（資料）　FM-05 臨床試験実施手順ファイル(見本) 69
（資料）　JPLSG HLH2004 臨床試験実施手順ファイル(見本) 74
（資料）　JPLSG AML-D05 臨床試験実施手順ファイル(見本) 82

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）
総合研究報告書

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。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。この３年間に新たに５つの臨床試験が開始され、合わせて 12 の JPLSG 関連の臨床試験と JACLS の ALL-02 臨床試験の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 stage I, II に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験(LLB-NHL03)」7 例、「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)」91 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^{+} 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、「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)」 5 例、「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)」 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。再発 ALL に対する臨床試験(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^+ 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(APL)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)
12．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)

（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、順調に稼動している。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ィールを明らかにした。

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。

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例が登録された。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^{+}ALL 04臨床試験には39例が登録された。

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。。

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例が登録された。

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。

いずれの臨床試験においても定期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）。

3．臨床試験実施計画書の作成支援

この3年間に新規に開始された5つの臨床試験、AML-P05, AML-05, HLH2004, FM-05, 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）の実施計画書および手順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)、さらにモデルとして行ったALL-02臨床試験である。また、臨床試験の準備支援は、この3年間で新規に開始した5つの臨床試験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ー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。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、この 3 年間に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」2 例、「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、「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 6 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、「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」1 例の計 5 件、40 例を実施した。

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

ー定期モニタリングレポートー

第6回

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

リンパ腫委員会
研究代表者：鶴澤　正仁（愛知医科大学医学部小児科）
研究事務局：堀　壽成（愛知医科大学医学小児科）

モニタリング期間　　：2007年8月1日～2008年1月31日

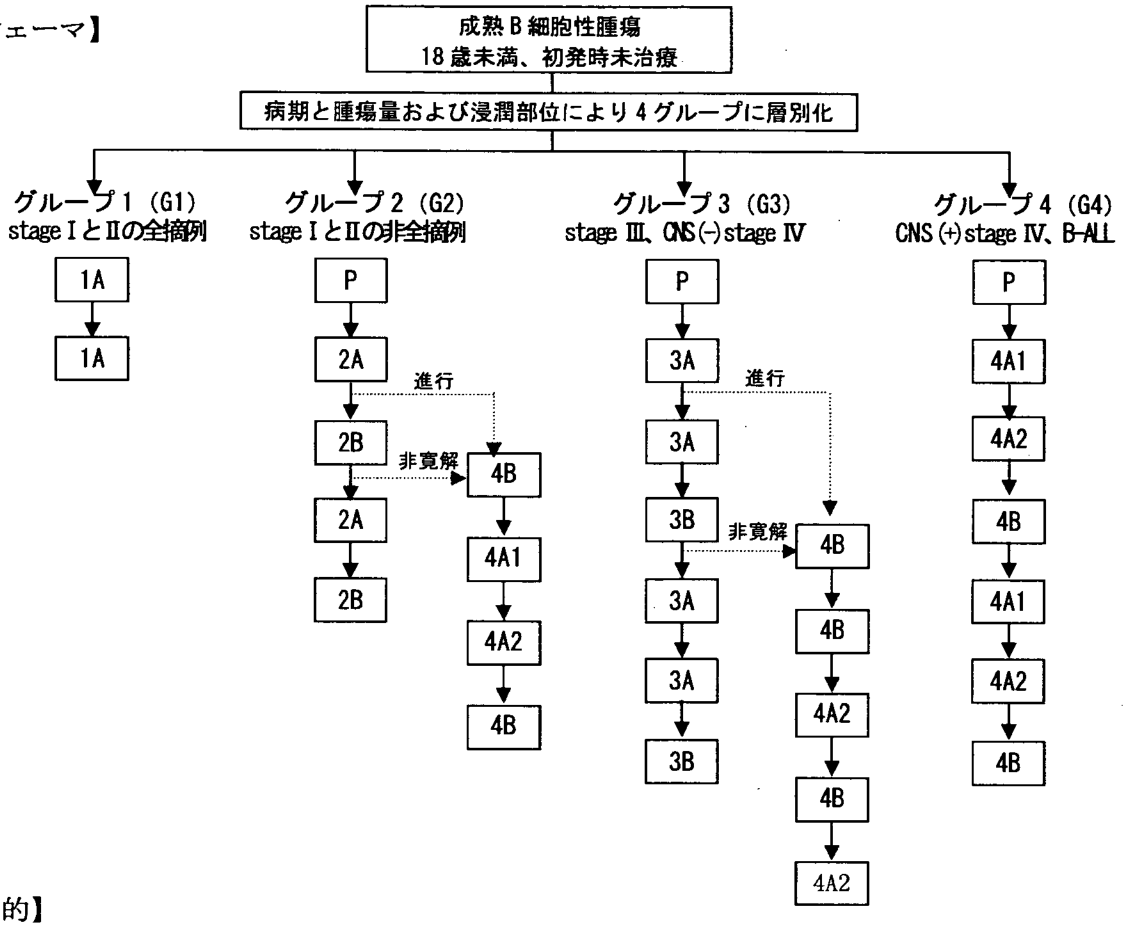
研究代表者への提出日：2008年4月3日

試験進捗　：登録中
予定登録数　：308例
登録開始日　：2004年 11月 1日
登録終了予定：2008年 10月 31日
追跡終了予定：登録期間終了後 2年

作成：JPLSG データセンター
（代表：瀧本哲也、担当：高松しのぶ）

1. 研究概要

【シェーマ】



【目的】

わが国における小児成熟B細胞性腫瘍に対する標準的治療法の確立をめざし、本疾患に対する短期集中型多剤併用化学療法の有効性と安全性の検討を目的とする。

【エンドポイント】

Primary endpoint：2年無イベント生存率

Secondary endpoint：(1) 2年生存率　(2) 有害事象発生割合　(3) 完全寛解率

【対象】

新たに診断された成熟B細胞性腫瘍で、以下の病型に該当する症例。

(1) diffuse large B-cell lymphoma

(2) mediastinal large B-cell lymphoma

(3) Burkitt lymphomaおよびBurkitt leukemia(=B-ALL,骨髄に25%以上のL3芽球陽性例)

追加対象例

(1) 新WHO分類には記載されていないが、FAB分類でL3以外(L1/L2)の表面免疫グログリン陽性のmature B-ALLの治療法は確立されていないので本プロトコールの登録対象とする。

(2) 組織診断未確定の場合は以下の症例も登録対象とする。

1) B-cellタイプの分類不能例

2) 染色体転座 t(8;14)(q24;q32)、t(2;8)(p12;q24)、t(8;22)(q24;q11)のいずれか1つが証明された症例

【治療計画概要】

登録症例は治療前に病期と体内残存腫瘍量および腫瘍の浸潤部位により4つの治療グループ(G1:stage I/IIの全摘例、G2:stage I/IIの非全摘例、G3: stageIIIと CNS 陰性の stageIV、G4:CNS陽性の stage IVと Burkitt leukemia) に層別化される。治療レジメンは2種類の治療コース (A,B) より構成され、G1はAを2コース、G2はAとBを各々2コースの計4コース、G3はAを4コースとBを2コースの計6コース、G4はA1、A2、Bを各々2コースの計6コースの治療を受ける。コースAはプレドニゾロン (PSL) (またはデキサメタゾン：DEX)、大量メトトレキサート (MTX)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)、ピラルビシン (THP) の5剤、コースBはシタラビン (Ara-C) にMTX、VCR、DEX、エトポシド(VP-16)の中から1-3剤を加えた2-4剤で構成される。

各コースの薬剤投与量と投与方法は治療グループにより異なっている。G2-G4の3グループは本コースの治療開始前に体内腫瘍量減少の目的にてPSL、CPA、VCRの3剤よりなる7日間の前治療 (コースP)を受ける。髄注はMTX、ヒドロコルチゾン(HDC)の2剤またはAra-Cも追加した3剤をコース毎に実施する。CNS 浸潤の予防および治療目的の頭蓋放射線照射は実施しない。各グループの標準治療期間は、G1は4週間、G2は12週間、G3とG4は18週間である。

2. 登録状況（2008年1月31日現在）

【施設登録数】

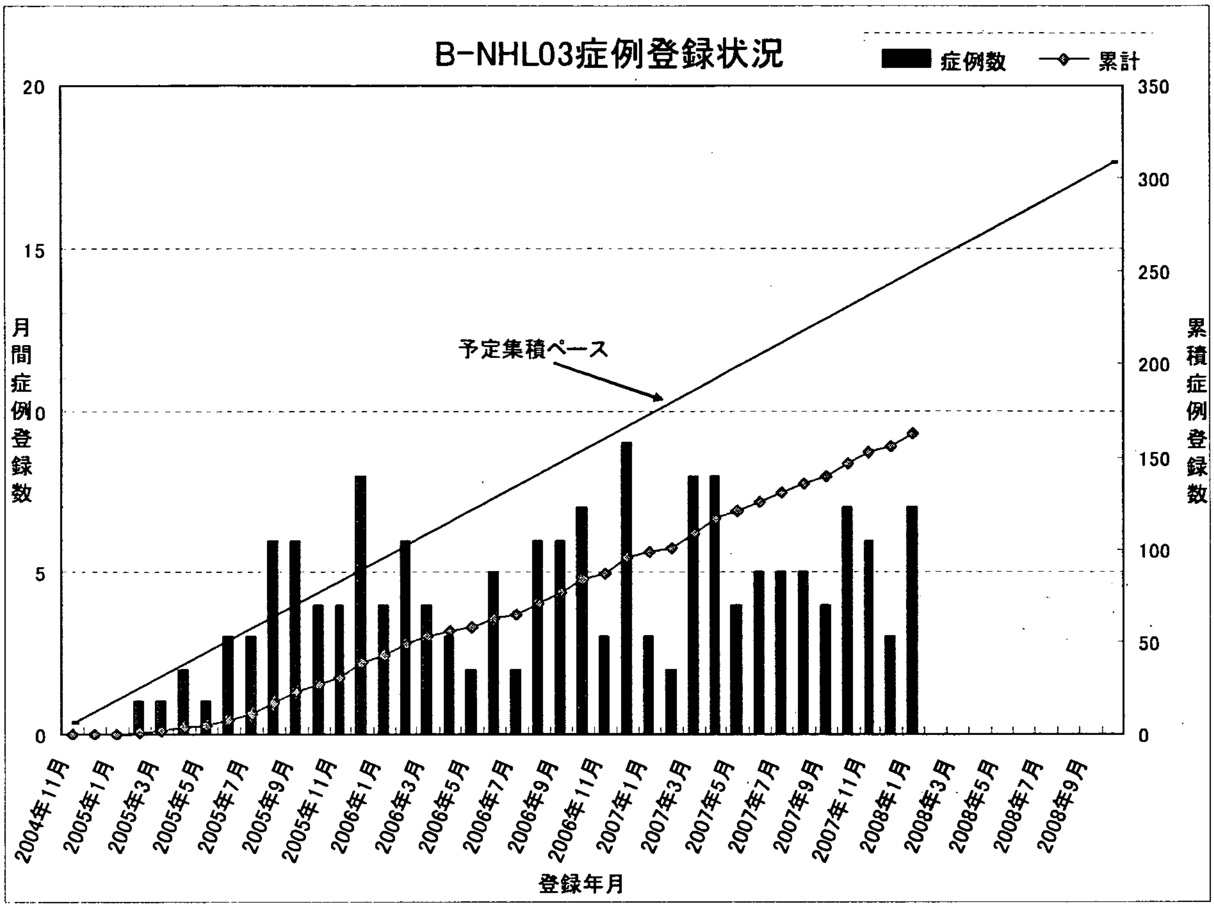
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
183施設	IRB承認書提出あり	171施設
	IRB承認書提出なし	12施設

【施設別症例登録数】（初回症例登録施設を表示）

施設名	症例数
兵庫県立こども病院	8
久留米大学医学部附属病院	7
埼玉県立小児医療センター	7
三重大学医学部附属病院	6
弘前大学医学部附属病院	5
長崎大学医学部・歯学部附属病院	5
福島県立医科大学附属病院	5
大阪府立母子保健総合医療センター	4
千葉県こども病院	4
独立行政法人国立病院機構　名古屋医療センター	4
京都府立医科大学附属病院	3
近畿大学医学部附属病院	3
九州大学病院	3
広島赤十字・原爆病院	3
神戸大学医学部附属病院	3
大阪市立総合医療センター	3
大阪大学医学部附属病院	3
大分県立病院	3
東海大学医学部附属病院	3
豊橋市民病院	3
琉球大学医学部附属病院	3
岡山済生会総合病院	2
岡山大学医学部･歯学部附属病院	2
名古屋第一赤十字病院	2
広島大学病院	2
香川大学医学部附属病院	2
国立成育医療センター	2
鹿児島大学病院小児診療センター	2
秋田大学医学部附属病院	2
新潟大学医歯学総合病院	2
成田赤十字病院	2
静岡県立こども病院	2
大阪医科大学附属病院	2
昭和大学藤が丘病院	2

施設名	症例数
帝京大学ちば総合医療センター	2
都立清瀬小児病院	2
東邦大学医療センター大森病院	2
藤田保健衛生大学附属病院	2
福井大学医学部附属病院	2
大津赤十字病院	1
宮城県立こども病院	1
愛知医科大学病院	1
愛媛大学医学部附属病院	1
安城更生病院	1
杏林大学医学部附属病院	1
茨城県立こども病院	1
横浜市立大学附属病院	1
岡崎市民病院	1
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1
宮崎大学医学部附属病院	1
熊本赤十字病院	1
前橋赤十字病院	1
慶應義塾大学病院	1
県西部浜松医療センター	1
佐賀大学医学部附属病院	1
済生会横浜市南部病院	1
埼玉医科大学病院	1
山形大学医学部附属病院	1
市立岸和田市民病院	1
小牧市民病院	1
松江赤十字病院	1
信州大学医学部附属病院	1
新潟県立がんセンター新潟病院	1
神戸市立医療センター中央市民病院	1
神奈川県立こども医療センター	1
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	1
聖マリアンナ医科大学病院	1
聖隷浜松病院	1
千葉大学医学部附属病院	1
大阪府立急性期 ・総合医療センター	1
筑波大学附属病院	1
中通総合病院	1
東京医科歯科大学医学部附属病院	1
東北大学病院	1
北海道大学医学部附属病院	1
北里大学病院	1
獨協医科大学病院	1
岐阜大学医学部附属病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



【登録症例数】

登録月	月別登録症例数	累積症例数
2004 年 11 月	0	0
2004 年 12 月	0	0
2005 年 1 月	0	0
2005 年 2 月	1	1
2005 年 3 月	1	2
2005 年 4 月	2	4
2005 年 5 月	1	5
2005 年 6 月	3	8
2005 年 7 月	3	11
2005 年 8 月	6	17
2005 年 9 月	6	23
2005 年 10 月	4	27
2005 年 11 月	4	31
2005 年 12 月	8	39
2006 年 1 月	4	43
2006 年 2 月	6	49
2006 年 3 月	4	53
2006 年 4 月	3	56
2006 年 5 月	2	58
2006 年 6 月	5	63
2006 年 7 月	2	65
2006 年 8 月	6	71
2006 年 9 月	6	77
2006 年 10 月	7	84
2006 年 11 月	3	87
2006 年 12 月	9	96
2007 年 1 月	3	99
2007 年 2 月	2	101
2007 年 3 月	8	109
2007 年 4 月	8	117
2007 年 5 月	4	121
2007 年 6 月	5	126
2007 年 7 月	5	131
2007 年 8 月	5	136
2007 年 9 月	4	140
2007 年 10 月	7	147
2007 年 11 月	6	153
2007 年 12 月	3	156
2008 年 1 月	7	163

【治療グループ別登録症例数】

治療グループ	症例数
1	11
2	52
3	57
4	43
合計	163

【病期別登録症例数】

病期（stage）	症例数
stage Ⅰ	28
stage Ⅱ	35
stage Ⅲ	46
stage Ⅳ	24
B-ALL	30
合計	163

【CNS浸潤有無別症例数】

CNS浸潤	症例数
あり	21
なし	142
合計	163

【骨髄浸潤有無別症例数】

骨髄浸潤	症例数
あり	43
なし	120
合計	163

【縦隔浸潤有無別症例数】

縦隔浸潤	症例数
あり	8
なし	155
合計	163

3. 今回のモニタリング作業

【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 集計

【フローシート回収状況】

提出状況		入力状況		
提出済み	183枚	問い合わせなし		97枚
		未記入・矛盾問い合わせ	回答あり	86枚
			回答なし	0枚
未提出	9枚			

	提出状況		入力状況		
G1	提出済み	5枚	問い合わせなし		1枚
			未記入・矛盾問い合わせ	回答あり	4枚
				回答なし	0枚
	未提出	2枚			
	提出状況		入力状況		
G2	提出済み	51枚	問い合わせなし		23枚
			未記入・矛盾問い合わせ	回答あり	28枚
				回答なし	0枚
	未提出	2枚			
	提出状況		入力状況		
G3	提出済み	60枚	問い合わせなし		35枚
			未記入・矛盾問い合わせ	回答あり	25枚
				回答なし	0枚
	未提出	0枚			
	提出状況		入力状況		
G4	提出済み	67枚	問い合わせなし		38枚
			未記入・矛盾問い合わせ	回答あり	29枚
				回答なし	0枚
	未提出	5枚			

【重篤な有害事象報告書回収状況】

発生数	提出状況		提出状況詳細		
8	提出済み	8	督促なし		2
			督促あり	提出あり	6
	未提出	0		提出なし	0

	発生数			提出状況詳細		
G1	0	提出済	－	督促なし		－
				督促あり	提出あり	－
		未提出	－		提出なし	－

	発生数			提出状況詳細		
G2	5	提出済	5	督促なし		1
				督促あり	提出あり	4
		未提出	0		提出なし	0

	発生数			提出状況詳細		
G3	0	提出済	－	督促なし		－
				督促あり	－	－
		未提出	－		－	－

	発生数			提出状況詳細		
G4	3	提出済	3	督促なし		1
				督促あり	提出あり	2
		未提出	0		提出なし	0

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】今期モニタリング対象症例数60症例

<table>
<tr><th colspan="2">進捗状況</th><th colspan="2">症例数</th><th colspan="2">累積症例数</th></tr>
<tr><td colspan="2">治療中</td><td colspan="2">25</td><td colspan="2">25</td></tr>
<tr><td colspan="2">完了</td><td colspan="2">35</td><td colspan="2">117</td></tr>
<tr><td rowspan="8">中止</td><td>再発</td><td>0</td><td rowspan="8">0</td><td>0</td><td rowspan="8">21</td></tr>
<tr><td>評価時に以下のいずれかを認めた例
・治療グループ2･3の治療変更例で、4B終了後の評価がCR/CRu以外
・治療グループ4の4A1(1回目)終了後の評価がCR/CRu/PR以外の場合、または4B(1回目)終了後の評価がCR/CRu以外
・mediastinal large B-cell lymphoma の場合で、腫瘍が再増大を認めた例</td><td>0</td><td>3</td></tr>
<tr><td>有害事象により以下に規定する期間内に治療を再開できなかった例
・コース治療中、有害事象が発生し治療を中断したが、10日以内に治療が再開できなかった。
・コース間に有害事象が発生し、次コースが前コース開始後6週間以内に開始できなかった。</td><td>0</td><td>3</td></tr>
<tr><td>患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>担当医師により中止が必要と判断された</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>登録後、不適格性が判明した</td><td>0</td><td>10</td></tr>
<tr><td>プロトコール治療中の死亡</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>著しいプロトコール逸脱のため、リンパ腫委員会より中止の指示があった</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="2">総計</td><td colspan="2">60</td><td colspan="2">163</td></tr>
</table>

中止理由症例数の変更：担当医師により中止が必要と判断された　3症例から2症例に変更
登録後、不適格性が判明された　9症例から10症例に変更
変更理由　：No. 013が第2回定期モニタリングレポート時に「担当医師により中止が必要と判断された」で中止届が提出されたが、第4回定期モニタリングレポート時に「中央病理最終報告で対象外疾患」で不適格となる。

【事後不適格症例】

今期対象症例なし

【プロトコール治療中止理由】

今期対象症例なし

【プロトコール逸脱状況】

治療開始前

今期登録症例数	逸脱症例数
32	3

グループ1：今期対象症例数4症例

治療コース＼症例数	提出症例数	逸脱症例数
1A(1回目)	3	0
1A(2回目)	2	1

グループ2：今期対象症例数19症例

治療コース＼症例数	提出症例数	逸脱症例数
P	12	2
2A(1回目)	8	1
2B(1回目)	8	0
2A(2回目)	10	1
2B(2回目)	10	0
4B(1回目)	1	0
4A1	1	0
4A2	1	0
4B(2回目)	0	0

グループ3：今期対象症例数18症例

治療コース＼症例数	提出症例数	逸脱症例数
P	6	0
3A(1回目)	7	0
3A(2回目)	7	1
3B(1回目)	7	0
3A(3回目)	9	0
3A(4回目)	12	1
3B(2回目)	12	0
4B(1回目)	0	0
4B(2回目)	0	0
4A2(1回目)	0	0
4B(3回目)	0	0
24A2(2回目)	0	0

グループ4：今期対象症例数19症例

治療コース＼症例数	提出症例数	逸脱症例数
P	9	0
4A1(1回目)	12	0
4A2(1回目)	12	1
4B(1回目)	11	0
4A1(2回目)	9	0
4A2(2回目)	7	0
4B(2回目)	7	0