

④ 投与量変更規準の不遵守 (プロトコール P39 7.3.2.1. 参照)

項目	減量規準	VCR	DXR	CPA	IFM	VP-16
開始遅延 (8日以上14日以内)		80%	80%	80%	80%	80%
麻痺性イレウス、神経障害	レベル1	50%				
	レベル2	25%				
	レベル3	スキップ				
腎障害	レベル1				75%	
	レベル2				50%	
	レベル3				中止	
血尿				休止	休止	
心血管系	レベル1		50%			
	レベル2		中止			
中枢神経系					研究事務局へ連絡	

症例番号	該当コース	理由	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S041007	II-2	開始遅延	IFM	920	1100	注意喚起
			VP-16	51	63	注意喚起
	I-3	開始遅延	VCR	0.77	0.95	注意喚起
			DXR	19	24	注意喚起
			CPA	610	760	注意喚起
	I-5	開始遅延	VCR	0.78	0.99	注意喚起
DXR			20	25	注意喚起	
CPA			620	790	注意喚起	
S041011	I-4	開始遅延	VCR	1.7	2.0	注意喚起
			DXR	43	27	注意喚起
			CPA	1400	1700	注意喚起
S041007	II-6	開始遅延	IFM	960	1200	注意喚起
			VP-16	54	66	注意喚起
S041017	II-7	開始遅延	IFM	2200	2700	注意喚起
			VP-16	120	150	注意喚起
S041024	II-4	開始遅延 (+8)	IFM	2400	3000	注意喚起
			VP-16	130	160	注意喚起

⑤ 検査と評価項目スケジュール時期の不遵守 (各検査項目についてはプロトコール参照)

- ・ 化学療法の各コースごとに評価する項目 (開始当日又は前7日の検査を許容)
- ・ 化学療法中週1回以上評価する項目
- ・ 有効性評価項目 (開始当日又は前7日の検査を許容)

化学療法の各コースごとに評価する項目を施行せず (プロトコール P45 9.2 参照)

症例No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041002	I-3	12誘導 EKG	注意喚起
S041004	I-4	好中球・Ca値・血清総蛋白・アルブミン・尿糖・尿蛋白 U-WBC・ U-RBC	注意喚起

症例 No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041005	II-1	Ca 値	注意喚起
	I-2	同上	注意喚起
	II-2	同上	注意喚起
S041006	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC (生理のため採尿できず)	事務局了承済み
	I-3	胸部 XP・12 誘導 EKG	注意喚起
S041007	I-1	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041008	II-1	Ca 値	注意喚起
	I-2	Ca 値	注意喚起
	I-3	Ca 値	注意喚起
	I-4	好中球・LDH・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-5	アルブミン・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-3	Ca 値	注意喚起
	II-4	Ca 値	注意喚起
	II-5	Ca 値	注意喚起
S041011	II-4	Ca 値	注意喚起
	I-5	Ca 値・U-WBC・U-RBC・胸部 XP・12 誘導 EKG	注意喚起
	II-5	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	好中球・Mg 値	注意喚起
S041012	I-3	12 誘導 EKG	注意喚起
	二期手術	Mg 値	注意喚起
S041014	II-1	好中球・T-Bill 値	注意喚起
	II-2	好中球・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-3	好中球・T-Bill・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC・12 誘導 EKG	注意喚起
	II-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041005	I'-1	T-Bill 値	注意喚起
S041007	II-7	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-1	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-2	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-8	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-3	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041007	I'-4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041017	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041018	II-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041018	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	Mg 値	注意喚起
S041019	二期手術	Mg 値	注意喚起
S041020	I-3	12 誘導 EKG	注意喚起
S041021	II-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	Mg 値	注意喚起

症例 No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041008	II-6	Na・K・Ca・BUN・クレアチニン・GOT・GPT・LDH・TP・アルブミン・T-Bil・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-1	Ca・アルブミン・尿蛋白・尿糖・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-7	LDH・TP・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-8	胸部 X-P・12 誘導 EKG	注意喚起
	I'-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041011	II-6	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-7	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-8	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041012	I'-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041014	II-8	12 誘導 EKG	注意喚起
S041021	II-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-5	T-Bil・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041022	II-4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-5	好中球・Ca・アルブミン・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041024	I-1	SpO ₂ ・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041025	II-1	LDH	注意喚起
S041027	II-1	好中球・Ca・CRP・尿タンパク・尿糖・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041034	I-2	アルブミン	注意喚起

有効性評価項目の未施行 (プロトコール P46 9.2.5 参照)

症例 No	該当コース	担当医コメント	事務局検討結果
S041006	11 週目の有効性評価	千葉県へ転医の時期の関係上、MRI は施行できていません	事務局了承済み
S041004	11 週目の有効性評価	腫瘍切除後の状態を、放射線照射後切除不能の B-1arm に入れています。Tumor burden がほとんど無かったため週 11-14 週に規定されている画像検査の必要性を重要視しておらず結果的に撮影し忘れてしまいました。	注意喚起

⑥ 評価時期の不遵守（プロトコール P46 9.2.5 参照）

症例 No	評価時期	実際行った評価時期	担当医コメント（原文のまま）	事務局検討結果
S041009	8 週	10 週	8 週目で評価した MRI は体動が激しく評価不能でした。その後の治療を開始した事と MRI の予約の関係で 10 週目での評価となった。	事務局了承
S041011	8 週	5 週	プロトコールの規定による画像評価の時期を十分に把握していなかった為、独自の観点から 5 週目と 14 週目に MRI による評価を行いました	注意喚起
	11 週	14 週		注意喚起
S041013	治療前(登録 14 日以内)	登録 19 日前	2005 年 8 月中旬発症。9/13 前医受診し CT で腫瘍を指摘され 14 日当院耳鼻科入院。16 日 MRI。20 日 CT。21 日生検。28 日骨シンチ。29 日病理報告より PNET 診断。30 日 PET。10/3 当科転科となり登録行い早期治療必要と考え 5 日より治療を行いました。	事務局了承
S041014	11 週	16 週	11 週目の評価時期が年末年始の時期で (12/26~1/22) 事前予約ができず、私の不注意で 1/23 からの化学療法終了後の評価になってしまいました。	注意喚起
S041008	23 週	24 週	検査日程の調整が必要ですが(予約困難)調整(事前)が十分でなく、タイミングにずれが起きました。担当医によるミスです。	注意喚起
	35 週	38 週		
S041020	8 週	5 週	主治医が退職したため詳細は不明ですが、全摘例なので有効性は評価できないと考えたからかもしれません。	事務局了承
	11 週	15 週		
S041007	プロトコール完了時	プロトコール完了日前 11 日	1300 以上病床のある病院であり、予約が入りませんでした。	事務局了承
S041011	37 週	II-7(38 週)開始後 20 日	26 週以降、担当医が入院中(望月)→外来(伊藤)になりましたが、精査時期に関する連絡が十分に伝わっておらず 37 週時点での検査がぬけてしまい、38 週に行いました。	事務局了承
S041022	23 週	I-4(21 週)開始後 11 日、II-5(24 週)開始前 15 日	当時の主治医が転勤して不在であり、詳細は不明です。当院では、MRI の予約が難しく、予測時期が外れたが変更出来なかったためであろうと思われます。	事務局了承
	35 週	I'-1(33 週)開始後 7 日、II-7(36 週)開始前 19 日	当時の主治医が転勤して不在であり、詳細は不明です。当院では、MRI の予約が難しく、予測時期が外れたが変更出来なかったためであろうと思われます。	事務局了承

⑦ 治療サイクルの不遵守 (プロトコール P23 7.1.3. 参照)

症例番号	サイクル	実際のサイクル	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041012	A-1 arm 15 週目に手術 → II-3 化学療法	初期化学療法終了 後 II-3 化学療法 →手術	2006/1/17 に第 15 週の手術を予定していたが前日の採血で炎症反応を認めたため手術を延期 (感染巣の同定はなし)。延期手術を1ヶ月後に予定せざるを得なかったため、研究事務局を相談し、本来第 17 週に予定していた治療 (II-3) を 1/24 (第 16 週に相当) から開始した。	事務局了承
S041018	15 週目に二期手術	16 週目に二期手術	初期化学療法終了後、白血球、血小板の回復に時間がかかり、8/9 に白血球 >2000/mm ³ 、血小板 >10 万/mm ³ と確認し、8/10 に手術となった。	事務局了承

6. 外科 CRF 23 症例返却あり。その内 12 症例は手術施行せず。

外科治療委員会からの詳細提示要望項目

症例番号	項目	理由(担当医コメント)
S041018	非感染ながらも創治療に 21 日を要した理由	血管損傷があり、血流障害を起こしていた。 また、創自体は問題なかったが、ドレーン挿入部が一部感染を起こした。

7. 放射線 CRF 19 症例返却あり。その内 5 症例は放射線施行せず。

問題点を以下に示す

① 総線量の不遵守

症例番号	プロトコール上	実際の総量	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041007	0 or 45 Gy	39.6 Gy	正常組織の耐容線量について、化学療法併用時には5Gy程度低く線量を上限とすることが望ましい。という記載があるため、脊髄線量を考慮し総線量39.6Gyで終了した。	事務局了承
S041008	55.8 Gy	50.4 Gy	放射線治療医との相談時に MRI 画像上質的、臨床的に CR とみなして良いとの議論から、総線量を 50.4Gy と設定し治療を行った。 RECIST による病変計測では異常信号部位が残存するため、SD と報告したため矛盾が生じた。	注意喚起
S041013	55.8 Gy	45 Gy	治療計画では 45~55.8Gy で予定されていた。放射線照射中の画像で変化を認めず副作用の点を放射線医師が考慮され45Gy 終了した時点で休止し終了となりました。プロトコールで 55.8Gy となっている事を確認してませんでした。	注意喚起

- ② 開始時期の不遵守 :A-2arm は治療開始 17 週目より IE 療法(6 コース目)と同時、B-arm は 5 コース目の VDC 療法の DXR 投与終了翌日から。(プロトコール P23 7.1.3.1.②、P24 7.1.3.2、P25 7.1.3.3 参照)

症例番号	arm	DXR 終了日	放射線開始日	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041007	B-1	2005/11/30	2006/1/4	10/12 に髄液漏に対する手術を施行しており年内は同部位への照射を回避するのが適当と考えました。	事務局了承
S041016	B-2	2006/5/14	2006/6/1	治療の方向性について検討していたため。	事務局了承
S041030	B-1	2007/5/25	2007/6/20	問合せするも返答なし。	迅速にご返事を頂ければと思います。

- ③ 総治療期間の不遵守

該当なし

- ④ 標的容積の不遵守

放射線治療委員会から別途報告

IV. 安全性の評価

1. 重篤な有害事象

- ① 治療関連死と報告された症例 :なし
- ② 治療関連死と報告された症例 :なし
- ③ 治療期間中または終了後 30 日以内の死亡 :なし
- ④ Grade4 の非血液毒性 :3 件以下に示す

症例番	コース	毒性	対応(担当医コメント)	事務局検討結果
S041018	I-3	高 CPK 血症	Day5 の VDC 投与後、血液データ上 CPK4328 IU/L と高値あり。自覚症状、身体所見に異常なし。自然に正常値に。	効果安全性委員会からのコメント 試験治療の継続には支障がないと考えます。腎障害を伴っていたか、輸液量を増やすなどといった対処は行わずに低下したのか？今度同様の事象が発生した際の対処の参考になる情報が必要。
S041026	手術	手術に関連する出血 (出血量 14860ml)	「手術に関連に関連する出血」の Grade3 と経過報告書にて報告あり。 (担当医コメント) 骨盤骨悪性腫瘍の手術であり、大量の出血がおこることは予期していた。予定した手術操作の中での出血であり、特に大血管を損傷するなどして、予期せぬ大出血が発生したわけではない。術中常に対処可能な範囲の出血であり、事実術中に適切に対応された。術後経過観察目的で ICU に収容し、特に問題なく翌朝には一般病棟に帰棟した。ICU で所謂集中管理を要したわけではない。以上より、当施設としましては、「予期されない grade4 の非血液毒性」とは考えていない。	手術に関連する出血の Grade4 (外科治療事務局コメント) 術中出血が 14860ml で、ショックに陥ったことより、grade3 ではなく生命を脅かす grade4 ではないか。「大量出血は予想していたし、適切に対処できた」ので grade4 には当たらないとの回答を得たが、ショックに陥らないように対処できた場合には予想していた範囲内と考えられるが、最終的に対処できたとはいえ、術中にショックに陥った点を考慮すると grade4 にすべきと考える。
S041005	プロトコル治療完了後 352 日	MDS	2007 年 6 月に軽度の pancytopenia あり、6 月 29 日のマルクで MDS の診断あり(7 月 2 日結果判明)。芽球 5%。CTCAE v3.0 の二次性悪性腫瘍の頁に、MDS を含めるとの記載があるため一応、急送としました。 2006 年 6 月 23 日に治療終了後、6 ヶ月での経過観察時は CBC もほぼ正常値まで回復していたが、2007 年 3 月より月に 2 度ほど発熱が出現した。当初は感冒様症状もあり、4 月 16 日の定期経過観察も明らかな異常値がなかったため、特に注目していなかったが、その後も間欠的な発熱が続き、6 月 20 日発熱時の近医での検査で Cr 1.51 mg/dl、CRP	効果安全性委員会からのコメント 本試験で用いられた抗がん剤による治療関連 MDS と考えます。このような二次がんの発症は一定の頻度で起こり得るが、今後も注意深い登録症例のフォローを要します。二次がんが他の登録症例においても続発するようなら、二次がん発症割合に基づく本研究への症例登録の stopping rule を新たに設ける方向で検討せざるを得ないと思います。以下の 2 点についてご検討下さい。 ①二次がん発症の可能性について、

		<p>10.51mg/dl と異常値であったため 6 月 27 日当科入院した。</p> <p>入院後、再発の有無、腎機能障害の有無、その他臓器の放射線障害の有無、感染巣の有無などを念頭に検索をすすめた。CT、骨シンチ、PET-CT で明らかな再発は認めなかった。腎機能は軽度低下しており Cr24 が 81.6 ml/min。回盲部の回腸末端に壁に肥厚を認め、炎症が疑われた。軽度の汎血球減少を認めたため 6 月 29 日に血液内科で骨髓穿刺を行ったところ、7 月 2 日、芽球 5% の骨髓異形性症候群と診断された。骨髓血の染色体は正常であった。</p> <p>その後の経過は別紙 1 参照。</p>	<p>参加施設に周知をお願いします。</p> <p>②観察期間 10 年以上の二次がん観察の附随研究について、ご検討下さい。</p>
--	--	--	--

* S041026「手術に関連する出血」に対し事務局コメントあり。

2. 有害反応/有害事象(化学療法中)

① 検査値からの Grading/全コースの最悪値 (対象 31 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球	0	0	1	30
白血球	0	0	1	30
血小板	5	4	6	12
ヘモグロビン	2	3	13	11
GOT	12	9	3	0
GPT	10	11	3	0
ビリルビン	5	3	0	0
低ナトリウム	17	0	1	0
クレアチニン	1	1	1	0
低 Ca 血症	0	0	2	0
低 K 血症	0	1	0	0
高 CPK 血症	0	0	0	1
低アルブミン血症	0	1	0	0

事務局検討結果
許容範囲

② 担当医判定の Grading/全コースの最悪値 (対象 31 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱性好中球減少	0	0	18	0
悪心	5	17	4	0
嘔吐	4	16	3	0
イレウス	0	0	0	0
下痢	2	2	0	0
口内炎	3	7	1	0
血尿	6	1	0	0
感覚性神経障害	4	0	0	0

事務局検討結果
許容範囲

発熱	0	1	1	0
皮下出血	1	0	0	0
急性胃粘膜病変	0	1	0	0
けいれん	0	1	0	0
深部静脈血栓	0	0	1	0
吃逆	0	1	0	0
痙攣	0	1	0	0
痔核	0	1	0	0
食道炎	0	0	1	0
蛋白尿	0	1	0	0

3. 有害反応/有害事象(放射線療法)

① 検査値からの Grading (対象 13 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球	0	0	0	2
GOT	4	1	0	0
GPT	5	1	0	0
ビリルビン	0	0	0	0
クレアチニン	0	0	0	0

事務局検討結果
許容範囲

② 担当医判定の Grading (対象 13 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
粘膜炎	1	2	0	0
神経障害(脳神経)	0	0	0	0
放射線皮膚炎	6	2	0	0
血尿	1	0	0	0
蛋白尿	1	0	0	0
嚥下障害	0	1	0	0
食道炎	0	0	1	0
疼痛	0	0	1	0

事務局検討結果
許容範囲

4. 有害反応/有害事象(二期手術)

① 担当医判断の Grading (対象 8 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
創傷-非感染症	2	0	0	0
術中損傷	0	1	0	0
褥瘡性潰瘍	0	1	0	0
イレウス	0	0	1	0
出血	0	0	0	1*
深腓骨神経麻痺	0	1	0	0

事務局検討結果
許容範囲
* 前回の研究会では Grade3 でしたが、議論の結果、Grade4 としました。

5. 有害反応/有害事象(追跡調査)

1) 0ヶ月 (対象 13 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球減少	2	0	1	2
白血球減少	2	2	3	0
血小板減少	1	0	0	0

2) 3ヶ月 (対象 12 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球減少	1	0	0	0
白血球減少	2	0	0	0
血小板減少	1	0	0	0
骨格筋-その他	0	0	1*	0

* 移植骨の癒着不全による偽関節形成

3) 6ヶ月 (対象 5 症例)

	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade4
白血球減少	2	0	0	0
骨格筋-その他	0	0	1*	0

* 脛骨と移植した腓骨の癒合不全で骨移植追加と際接合術施行

4) 9ヶ月 (対象 5 症例)

なし

5) 12ヶ月 (対象 6 症例)

	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade4
骨折	0	1*	0	0
好中球減少	0	0	1	0
白血球減少	0	0	1	0
血小板減少	0	1	0	0
二次性悪性腫瘍	0	0	0	1
不登校	Grade なし			

*再建のため用いた腓骨が骨折

6) 18ヶ月 (対象 1 症例)

なし

事務局検討結果

許容範囲

V. その他

データセンターからのお願い

- ① 先生の異動等があった場合には、必ずデータセンターに連絡して下さい。
- ② 症例登録時の体表面積が違う場合があります。正しい値をデータセンターで計算し、「登録確認書」に記載しますので、化学療法投与前に再度ご確認の上、投薬量の計算を行って下さい。
- ③ 放射線 CRF と外科 CRF はそれぞれ、放射線記録のコピーと照準写真・手術記録のコピーも一緒にデータセンターに郵送して下さい。これは、データセンターから放射線治療研究事務局・外科治療研究事務局へ CRF のコピーと共に転送し、評価の為に使用されます。ご協力をお願い致します。
- ④ 「追跡調査報告書」は、プロトコル治療終了後 0 ヶ月と 3 ヶ月を一緒に回収し、また 6 ヶ月と 9 ヶ月を一緒に回収するようになっております。追跡報告書の時期に合わせての評価をお願いいたします。
- ⑤ 3 年前のデータセンターの FAX 番号で送信されてくる場合があります。症例登録の時等、迅速に対応出来ないことがございますのでご確認の上、FAX 送信ください。現在の FAX 番号は、03-3542-1007 です。
よろしくお願い致します。
- ⑥ 中央診断、付随研究の検体送付先及び輸送会社の変更とプロトコル記載の不備がありましたので、別紙をお配り致します。今後は、お配りしました送付先と輸送会社への連絡をお願い致します。

別紙 1.

登録番号 S041005

【診断】①傍脊椎 PNET、②治療関連 MDS/AML

【経過】6/29の骨髄穿刺で NCC23.8万 MgK31 G系 59.6% E系 27.2% blast5.0%(一部 Auer body 陽性) ProM 7.2% My18.8% など幼若顆粒球の増多があり、mono5.4%、E系では megaloblastic change、karyorrhexis、G系では pseudo-Pelger anomaly、Meg系では hypolobulated micromegakaryocyte、multiple, widely-separated nuclei など3系統の異形成が認められ、治療関連 MDS/AMLと診断した。染色体は正常核型であった。予後不良な病型であることから治療として造血幹細胞移植を行う方針としたが妹とHLAは一致せず、骨髄バンク(迅速コース)に登録し、北大病院第三内科で非血縁骨髄移植を行うことになった。その後病状の悪化を認め、8/3再度骨髄穿刺を行ったところ、NCC25.3万 MgK44 G系 70.8% E系 8.4% blast20.4% ProM22.2% My21.8% など幼若顆粒球の増多があり、染色体検査ではトポイソメラーゼ II 阻害剤による MDS/AML でよくみられる 46,XY,t(11;19)(q23;p13.1)の転座が認められた。血清 lysozyme も 39 μ g/ml と高値で FAB 分類であれば AML-M4 への移行期と考えられ、治療目的に 8/15 血液内科に転科した。8/22 より AraC 180mg civ day1-7+DNR90mg day1-5 の予定で寛解導入療法を開始した。8/27(day6)WBC70 に著減したため、AraC は同日で中止した。9/10WBC8180(mono90%)に増加したが、その後減少していった。9/12 骨髄穿刺では NCC0.8万 MgK6 G系 24.6% E系 20.7% blast3.6% ProM8.7% Promono4.8% mono48.6% と単球系細胞の増加が顕著であり、FISH(11q23 転座)では 92.4%陽性であった。10/3 の骨髄穿刺では NCC2.3万 MgK13 G系 36.3% E系 13.2% blast4.5% ProM5.4% monoblast5.7% Promono12.6% mono15.6% と幼若な単球系細胞が増加しており、FISH(11q23 転座)では 78.7%陽性で、induction failure と考えられた。その後、

Hb9~10、WBC1000~2000、PLT10~13万で比較的落ち着いていたが、発熱は続いた。10/22MRI、10/23 骨シンチでは異常所見みられず、Ewing 肉腫の再発は認められなかった。11/21 の骨髄穿刺では NCC2.25万、blast30.0%と芽球が増加し、11/23 頃から再び高熱がみられるようになり AML の悪化に伴う腫瘍熱と考えた。移植日は H20 年 2/5 に決まったがまだ期間があるため、再度化学療法を行うこととした。但し、強い骨髄抑制や腸炎などで移植に悪影響がでる危険性を考慮し、MEC 変法・減量療法 (MIT8mg day1+ETP100mg day1-3+AraC100mg day1-3)を 11/28 より開始した。12/6WBC130(nadir)になり、その後徐々に回復したが、WBC 回復とともに芽球や単球の増加がみられ、治療効果は得られなかった。12/25 の骨髄穿刺では NCC2.4万 blast10.5%と芽球はやや減少していたが、前単球~単球が増加しており、FISH(11q23 転座)では 93.9%陽性であった。12/28WBC3220(mono61% blast7%)、12/31WBC10060と単球を主とした増加がみられ、12/31 から3日間の予定で AraC100mg/日 civ を開始したが、H20 年 1/2WBC1210 に減少したため、AraC は同日で中止した。1/7 北大病院第3内科に移植目的で転院した。

小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法
の有効性・安全性に関する検討試験

厚生科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究
総合研究報告書

臨床試験 3. 東京小児がん研究グループ Tokyo Children's Cancer Study Group
小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験
TCCSG ALL L04-16 解析結果

分担研究者 小原 明（東邦大学医学部教授・東京小児がん研究グループ ALL 委員会委員長）

研究要旨

【目的】小児期に発症する急性リンパ性白血病 ALL に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性と安全性の証明。【対象】1歳から18歳未満の未治療 ALL 症例【試験期間】2004年11月から2006年1月【評価項目】Primary endpoint：早期強化療法終了後の寛解症例割合、secondary endpoints：寛解導入率、有害事象発生割合。【試験方法】後期第二相臨床試験。電子 CRF を採用。被験者は未成年であるが、アセント取得に努めた。【結果】試験期間1年3か月で目標症例数150例が参加。1.早期強化療法終了後の寛解症例割合97.0%。2.寛解導入率97.3%。3.有害事象発生はいずれも想定内の事例であった。【評価】本研究で実施した寛解導入療法、早期強化療法は有効かつ安全な治療であることが示された。問題点として endpoint 評価に関する事項と、プロトコル記載に関する事項が挙げられたが、いずれも今後克服可能な課題であった。

I. 研究概要

研究グループ：東京小児がん研究グループ
研究代表者：小原 明
（東邦大学医学部）
グループ代表：土田昌宏
（茨城県立こども病院）
データセンター：牧本 敦
小児がんデータセンター
（国立がんセンター中央病院）
統計担当：大橋靖雄
データマネージャー：木原美和・川上貴弘
試験開始：2004年11月6日
プロトコル改訂：2005年3月14日
登録終了：2006年1月23日
追跡終了：2006年5月31日
主たる解析：2007年11月24日

○ 研究目的

小児急性リンパ性白血病（ALL）に対する標準的治療確立のための第一歩として、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法および

早期強化療法の有効性と安全性を評価する。

○ 対象症例

TCCSG 適格性基準

- (1) 急性リンパ性と診断されている。
- (2) 登録時年齢が1歳以上、18歳未満。
- (3) 抗がん剤投与・放射線治療の既往、TCCSG 登録前30日以内のステロイド剤の既往がない。
- (4) プレドニゾン単独先行投与が施行可能な全身状態である。
- (5) TCCSG 登録、プレドニゾン投与開始、および中央診断用検体送付について代諾者の同意が得られている。

Day8 登録時の適格基準

- (1) 臨床試験参加について代諾者の同意が得られている。なお、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するように努力する。
- (2) 本試験のプロトコル治療の支障となる臓器障害がない。
- (3) 7日間のプレドニゾン単独先行投与が

プロトコルの計画投与量に従って行われている。

○ エンドポイント

Primary endpoint: 早期強化療法終了時における完全寛解割合

Secondary endpoints:

- 1) 寛解導入終了時における完全寛解割合。
- 2) 寛解導入療法および早期強化療法の有害事象発現割合。

○ 予定症例数、登録期間、追跡期間、総研究期間

予定症例数 150 例、登録期間 1.5 年、追跡期間：登録終了後 3 か月、総研究期間：1 年 9 か月。

○ 中間解析

本試験治療が、すでに TCCSG 内で標準治療のプラクティスとして広く行われており、本試験がその再評価の意味の強い Phase IV 的な試験であること、および、全試験期間が 2 年未満と比較的短いことから、本試験においては、中間解析は行わない。

○ 最終解析

最終症例の登録から 1 年 9 か月をもって最終解析を実施する。

II. 研究結果

1. Primary endpoint:

第 III-8 項解析対象 PPS1, PPS2 を参照の事。

■ 早期強化療法終了時における完全寛解割合

- 1) プロトコル定義による寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	10	125	135
(%)	7.41	92.59	PPS1*
95%CI: 86.62 - 96.21			

- 2) プラクティカルな寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	4	131	135
(%)	2.96	97.04	PPS1*
95%CI: 92.14 - 99.33			

2. Secondary endpoints

第 III-8 項解析対象 PPS1, PPS2 を参照の事。

■ 寛解導入終了時における完全寛解割合

- 1) プロトコル定義による寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	14	96	110
(%)	12.73	87.27	PPS2*
95%CI: 79.53-92.50			

- 2) プラクティカルな寛解判定による割合

	非寛解	寛解	合計
頻度	3	107	110
(%)	2.73	97.27	PPS2*
95%CI: 91.64-99.72			

■ プレドニゾン単独先行投与の有害事象
安全性解析対象 149 例。同意撤回による 1 例の除外。

(NCI-CTC Grade3, Grade4)非血液毒性。

便秘 (2.86%, 0%)、AST 値 (5.71%, 2.86%)、ALT 値 (4.29%, 2.86%)、血清 Amylase 値 (1.43%, 0%)、高血糖 (2.14%, 0%)、呼吸困難 (0.71%, 0%)、発熱性好中球減少 (7.14%, 0%)、好中球減少なし感染 (2.14%, 0%)、アレルギー反応 (0.71%, 0%)、腫瘍融解症候群 (0.71%, 0%)。

■ 寛解導入療法の有害事象発現割合

安全性解析対象 136 例。中止・同意撤回 13 例を除外。

(NCI-CTC Grade3, Grade4)非血液毒性。頻度順。発熱性好中球減少 (39.71%, 0%)*1、ALT 値 (35.29%, 8.82%)、AST 値 (21.32%, 2.94%)、便秘 (13.97%, 0%)、総ビリルビン値 (10.29%, 0%)、口内炎・咽頭炎 (4.41%, 0%)、嘔吐 (2.21%, 0%)、疼痛 (1.47%, 0.74%)、神経障害運動性 (0.74%, 0.74%)*2、下痢 (1.47%, 0%)、呼吸困難 (1.47%, 0%)、低酸素血症 (1.47%, 0%)、アレルギー反応・過敏症 (1.47%, 0%)、SIADH (1.47%, 0%)、血清 Amylase 値 (0.74%, 0%)、高血糖 (0%, 0.74%)、中枢神経系の出血 (0%, 0.74%)*2、痙攣発作 (0.74%, 0%)。

*1: 寛解導入療法 B 実施中の肺真菌感染症、肺葉部分切除。

*2: 寛解導入療法 B 実施中の VCR による嘔声。

*3: 寛解導入療法 B 実施中の出血性梗塞、治療再開可能であった。

■ 早期強化療法の有害事象発現割合

安全性解析対象 134 症例、寛解導入療法中の 2 症例を除外。

(NCI-CTC Grade3, Grade4)非血液毒性。頻度順。ALT 値 (30.6%, 2.99%)、AST 値 (28.36%, 0.75%)、発熱性好中球減少 (19.4%, 0.75%)、好中球減少

なしの感染(5.22%, 0%)、総ビリルビン値(2.99%, 0%)、便秘(2.99%, 0%)、アレルギー反応・過敏症(0.75%, 1.49%)*1、高血糖(1.49%, 0%)、血清 Amylase 値(0.75%, 0.75%)、口内炎・咽頭炎(1.49%, 0%)、嘔吐、下痢(1.49%, 0%)、低酸素血症(0.75%, 0%)、気分変動(0.75%, 0%)、痙攣発作(0.75%, 0%)、疼痛(0.75%, 0%)。

*1：早期強化療法 A 実施中の血小板輸血によるアナフィラキシー症状。

III. 研究方法

1. 電子的 CRF (e-CRF) によるデータ管理。

本臨床研究は、小児がんデータセンター(国立がんセンター内)のコントロールの下に実施した。本研究のデータマネジメントの問題点は、1) 多施設共同研究であり、参加する医師が多数に及ぶ。2) 参加医師は本格的臨床試験には不慣れである。3) 造血器腫瘍の臨床試験では、層別化治療が多剤で実施され、収集すべき変数が膨大である。4) 限られた予算と人員で、短期間に確実なデータ収集を必要とすること。等が挙げられた。これらの問題点を克服する目的で、本臨床研究では電子的 CFR を導入した。

参加症例 1 例に対して電子的 CRF を格納した 1 個の USB メモリーチップをあてがい、これに入力された値を臨床試験記録の原簿とした。この電子的 CRF では登録時の適格性チェック、リスク判定が実施され、規定された各ポイントの臨床情報を現場の医師が入力し、規定された時期に暗号化されてインターネットでデータセンターのサーバーに収集された。試験終了後、各々の USB メモリーチップは回収された。

2. アセントの取得

本研究では被験者からアセントを取得した。本研究の被験者は 1 歳以上 18 歳未満の未成年者である。試験参加同意は、親権を有する代諾者から得た。しかしながら試験企画当初から、臨床試験の目的を説明して理解が得られるであろう年齢(概ね 10 歳以上)からは、試験参加のアセントを取得することとした。

3. 二段階登録

小児期に発症する造血器腫瘍は、成人のそれと比べて低頻度である。従って発生するほとんどの症例が臨床試験参加対象となる事が予想される。このような背景で臨床試験を実施するためには、倫理的に十分な配慮を行いながら、なおかつ症例のセレクションバイア

スを可能な限り排除する必要がある。この問題を克服する目的で、本研究では二段階登録を実施した。

第 1 段階登録：TCCSG 登録

研究実施期間に参加施設で発生した、全ての白血病症例(1 歳から 18 歳未満)に対して、急性リンパ性白血病と診断され、プレドニゾン単独治療開始可能と判断されれば、症例登録の説明を実施し、同意を取得した。本試験では 150 症例登録を目標症例数とした。

第 2 段階登録：day 8 登録

TCCSG 登録が実施された後に、プレドニゾン単独先行投与 7 日間が施行され、この間に白血病細胞の免疫細胞学的診断、キメラ遺伝子検索が行われる(診断精度の確保)。被験者(被験者家族)に対して、この間に十分な時間をかけて、本臨床試験に関する説明を実施して試験参加同意を取得する(倫理性的の確保)。臨床試験参加不同意、臓器障害などによる試験参加不適格、診断の誤り・対象外病型などがこの間に除外される(対象症例の適格性の担保)。

4. 参加施設・症例登録

TCCSG63 施設中、IRB 承認の得られた施設は 51 施設である。試験開始から 6 ヶ月間で 41 施設(約 80%)の施設の倫理審査承認が得られ、審査申請からみた承認率は 100%であった。

研究期間中 39 施設から 150 症例の試験参加が得られた(表 1)。1 施設 5 症例以上の試験参加は 10 施設であった。試験参加症例の集積は、従来の TCCSG 臨床研究からの予測値よりも良好であり、試験登録期間 1 年 6 か月よりも早く、1 年 3 か月で目標症例数に到達した。150 症例中 14 症例で、day8 までに試験参加中止(評価対象外)となった。この理由は次項で示す。

5. 患者背景

1) 登録時年齢

1 歳から 6 歳	97 例
7 歳から 9 歳	23 例
10 歳から 18 歳	29 例

2) 性別

男児	85 例	女児	64 例
----	------	----	------

3) 層別化リスク分類別症例数

リスク	SR	HR	HEX	HEX/SCT	中止
初期	55	68	13	0	14
Day8	51	55	19	11	14

4) 白血球細胞キメラ遺伝子検索

E2A/PBX1	10 例
ETV6/AML1	31 例
MLL/AF4	2 例
MLL/AF9	2 例
BCR/ABL	本試験不適格 3 例

6. プロトコール治療参加中止症例 14 例

1) 試験対象外病型と最終診断された 7 症例。

Ph+ ALL	3 例
AML	1 例
成熟 B 細胞白血病	1 例
Myeloid/NK leukemia	2 例

2) 試験参加前の感染症 1 例

3) IRB 未承認施設への転院 1 例

4) プロトコール違反 1 例*

5) 同意撤回・公開拒否 1 例

6) 治療拒否 2 例

*: 規定された 7 日間のプレドニゾン単独先行投与をせずに、プロトコール治療を開始した。

寛解導入療法中の中止症例 2 症例

1) 重症感染症による中止 1 例*

2) 治療拒否 1 例

*: candida による肝膿瘍・腎膿瘍・皮下膿瘍・無気肺

7. 効果安全性評価委員会審査

3 名のグループ外委員による効果安全性評価委員会審査を受審した。

1) 安全性評価について指摘を受けず、研究継続が認められた。

2) プロトコール内容の変更は求められなかった。

3) primary endpoint 評価に必要な早期強化療法終了後の骨髄検査未実施の症例が有ることが指摘され、注意喚起を指示された。

4) 薬物投与実投与量に対する、研究責任者の判定が「許容範囲」としている事が多いことが指摘された。

5) IRB 審査未提出の施設に対して指導するよう指摘された。

8. 解析対象

endpoints 評価に当たり、解析対象を以下のように定義した。

1) Full Analysis Set (FAS)

全治療症例から不適格例および何らかの理由でデータ使用不可例を除いた集団。本臨床試験では、登録 150 症例のうち、公開拒否の 1 例 (day 8 までの中止症例) を除く 149 例を FAS とした。

2) Per Protocol Set (PPS)

FAS から観察不備によって効果判定が行えなかった例、および重大なプロトコール違反を除いた集団。本臨床試験では、寛解導入療法後に効果判定を行い得た 135 例を PPS1 とし、強化療法後に効果判定を行い得た 110 例を PPS2 とした。

3) Safety Analysis Set (SAS)

FAS から観察不備や中止により安全性判定が行えなかった例を除いた集団。本臨床試験では、プレドニゾン単独先行投与を行った 149 例を SAS1、寛解導入療法に進んだ 136 例を SAS2、強化療法に進んだ 134 例を SAS3 とした。

なお、プレドニゾン単独先行投与においてプロトコール治療を中止した症例のうち、9 症例で安全性データが欠測となったため、これらは SAS1 と定義したものの、有害事象の過小評価につながるため、実際の計算上は分母に含めなかった。

4) プラクティカルな完全寛解

骨髄塗抹標本で、芽球は全有核細胞の 5% 未満であり、明らかな白血球細胞を認めない事が確認できれば、プラクティカルな完全寛解として、endpoints 評価に用いた。

IV. 実施結果の問題点個別評価

1. endpoints 評価に関する事項

2 つの問題点が指摘される。1) 規定された 12 週における骨髄検査が不実施で、endpoint が評価できない症例が発生した事。2) プロトコールで定義した完全寛解の条件を満たさず、しかしプラクティカルには血液学的寛解と考えられる症例の存在。

いずれの問題も臨床試験の endpoints 評価に関わる重大事項である。問題 1) の原因は、臨床試験参加医師が試験目的を十分に理解していなかったという初歩的な過ちによる所が大きい。また従来骨髄検査を実施していなかった 12 週というタイミングでの骨髄検査を指示し、この実施タイミングを強調して記載していないプロトコール記載不備も原因である。試験開始後のモニタリングで、未実施例が複数確認された為、参加施設に注意喚起を行い、

その後は未実施例が減少した。Primary endpoint 解析では、解析対象を FAS ではなく PPS2 にしたことにより対応したが、本来評価されるべき 24 症例が判定された無かった。

問題 2) は、複合的な要因に起因する。白血病の完全寛解は通常、末梢血液所見の正常化、芽球の消失、骨髓塗抹標本における芽球の消失 (5%未満) により定義される。骨髓検査実施のタイミングは主治医の判断により実施されるが、本臨床試験のプロトコールでは実施タイミングを規定する必要性から、末梢血液所見の正常化を定義し、芽球の消失を適正に評価しうる観察に適した骨髓塗抹標本を得られていることを担保する目的で、「骨髓細胞密度の正形成」を定義に盛り込んだ。その結果、プロトコールに記載した定義は以下のようになった。

プロトコールによる完全寛解の定義 (プロトコール 4.3.1 項)

以下の(1)-(4)をすべて満たした状態を「完全寛解」と定義する。

- (1)末梢血液所見で次の1-4を全て満たしている。
1.G-CSFの影響なしに好中球数が 500/mm³以上。
2.輸血に依存せず、血小板数 80,000/mm³以上。
3.輸血に依存せず、ヘモグロビン 8g/dl 以上。
4.末梢血スメアの観察で白血病細胞を認めない。
- (2)白血病による臨床症状の消失。
- (3)白血病細胞の臓器または髄外浸潤の消失。
- (4)正形成骨髓に近い骨髓密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は全有核細胞の 5%未満であり、その芽球は明らかな白血病細胞の有しない。

その結果、このプロトコールに定義した完全寛解の条件を満足しないが、しかし臨床的には血液学的寛解と判定される症例が発生した (寛解導入療法終了時 6 例、早期強化療法終了時 11 例)。

条件を満足しない理由は以下であった。

	寛解導入療法終了時	早期強化療法終了時
症例数	6	11
末梢血所見		
好中球<500	4	7
血小板<8 万	1	0
Hb<8	5	5
骨髓所見		
細胞密度	2	1
3 系統の増殖	1	0
その他	0	1

いずれの症例も従来の判断からすれば、血液学的寛解と判定されることから、解析では「プ

ラクティカルな寛解」として表現した。

今後、白血病プロトコールの寛解判定基準の記載は、従来の定義「末梢血液所見の改善、かつ骨髓中の芽球割合 5%未満」を採用しながら、実施運用可能な規定にする必要がある。

2. 症例登録適格性に関する事項

2つの問題点が指摘される。1) day8 登録までのプロトコール違反治療。2) 電子 CRF 不慣れによる登録送信ミス。

day8 登録までに 2 例のプロトコール違反が発生した。1 例は無理解による事例で、day8 に実施を規定した髄注治療が実施されなかった症例、1 例は週末対応の為に day8 末梢血評価の前 day 7 に、初回 VCR を投与した事例。後者は day 8 リスク判定ができないために、不適格中止となった。

本試験では電子 CRF を初めて採用した。試験開始直後、複数の施設で初期設定に手間取り、また操作ミスの為にデータセンターのサーバーにデータ (登録情報) が送信されないまま試験開始された症例が発生した。またデータ送信の遅れ (怠慢による) が 3 例あり、嚴重注意した。

3. プロトコール逸脱に関する事項

規定された治療から逸脱した症例が、寛解導入療法 A で 11 例、寛解導入療法 B で 28 例、早期強化療法 A で 11 例、早期強化療法 B で 1 例報告された。いずれも感染症、肝機能障害、総ビリルビン値の異常、頭蓋内出血 (1 例) による治療タイミングの遅れであり、許容範囲であった。

総ビリルビン値の異常に対する VCR 投与変更に関して、プロトコール記載不備があり複数施設から問い合わせを受け、途中でプロトコール改訂を行った。(後述)

4. 治療開始規準不遵守に関する事項

プレドニゾン単独先行投与開始は遵守された。day 8 以後 VCR 投与開始に関して、1 例の逸脱があった (既述)。

早期強化療法開始規準不遵守が、9 症例発生した。開始基準好中球数 500/mm³ 以上を満たさずに開始したプロトコール違反が 6 例、規定した day50 以前に開始したプロトコール逸脱が 3 例であった。いずれも寛解が確認され、血小板数は十分に回復している状態での早期強化療法開始であった。好中球数 500/mm³ 未満の開始症例に関しては、感染症などの危険性、並びに早期強化療法中止規準

との不整合が生じることからプロトコール違反とした。

早期強化療法の適切な開始時期、即ち治療強度を下げることなく、治療安全性を担保できる開始時期をプロトコールで規定することは難しく、寛解導入療法終了後からの血液回復状態のデータを多数例収集し、適切な規準を作る必要がある。

5. 投与量・投与変更に関する事項

投与量不遵守はステロイド投与量で報告され、そのほとんどは5週以後の漸減投与の投与量設定であった。いずれも許容範囲の不遵守であった。

投与変更は、VCRで総ビリルビン値高値に対して実施された。プロトコール記載が不適切であったために、必要以上の減量が14例で実施された。試験途中でVCR投与変更規準を改訂し、その後逸脱症例は発生しなかった。

6. プロトコール記載不備に関する事項

投与量変更に関して、プロトコール記載不備があった。総ビリルビン値 T-Bil 上昇に伴うVCRの減量とスキップについて、プロトコールの記載不備と15次研究までの減量規準との違いによって、規定外の減量が行われた症例が生じた。

(誤解) T-Bil 1.5-2.0mg/dl は半量に減量して投与。15次研究まではこの規定で行っていた。

(正) T-Bil 2mg/dl 以上でスキップ、「スキップ後の再開」は1.5以上-2.0mg/dl 未満では半量にて再開、1.5mg/dl 未満では減量せず再開。また、寛解導入療法中にT-Bil値異常・末梢神経障害・けいれん・SIADHにより規定通り治療変更した場合、VCR投与は第6週 day36(通常の5回目VCR投与時期)を越えて再開しない。中止する。

V. 総合評価

東京小児がん研究グループ TCCSG はこれまで30数年に渡り小児期に発症する急性リンパ性白血病ALLに対して臨床研究を実施してきたが、今回初めて本格的なデータセンターコントロールの下に臨床試験を実施した。1年3ヶ月間の登録期間に順調にALL症例が登録され、12週間のプロトコール研究が計画通り実施された。

本臨床試験で実施した12週間の寛解導入療法、早期強化療法は、従来からTCCSGで行われていた治療であり実験的な要素はない。しかしながら、詳細な有害事象の把握、厳格

な寛解確認など、本研究が初めての試みであることも多く、その治療の有効性と安全性試験は本研究により初めて実証された。

有効性は、primary endpointとして早期強化療法終了時点の寛解症例割合で評価した。プロトコール理解不足と寛解定義の困難さにより、primary endpoint評価症例数が当初の予定よりも減少したことは大きな反省点であったが、寛解症例割合は予想と相違なく、治療の有効性が証明された。

治療の安全性は、NCI-CTC評価基準により有害事象がリアルタイムに把握され、評価された。Grade3,4の非血液毒性は想定内の事例であり、重篤な例は1例の頭蓋内出血、1例の重症真菌感染症であった。L-Asparaginase有害事象の把握は今後の課題として残った。

本臨床試験を通じた反省点・課題は既に前項の「問題点個別評価」に詳しく述べた。参加施設医師が臨床試験に慣れることにより克服される問題と、プロトコール設計と記載の最適化により解決すべき問題があることが明らかとなった。

以上から、04-16研究で実施した小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法、早期強化療法は有効かつ安全な治療であることが、本臨床試験により示された。

VI. 定期モニタリングレポート (本報告の末尾参照)

表1 参加150症例（2006年1月23日登録終了時点）

施設名	登録症例数（中止症例）
茨城県立こども病院	4
熊本大学医学部附属病院	2
慶応義塾大学病院	3(2)
群馬県立小児医療センター	2
群馬大学医学部附属病院	2(1)
国立病院機構 熊本医療センター	2(1)
国立成育医療センター	7(2)
済生会横浜市南部病院	1
埼玉医科大学病院	4
埼玉医科大学総合医療センター	2(1)
埼玉県立小児医療センター	17(1)
さいたま市立病院	1
埼玉社会保険病院	2
順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
昭和大学藤ヶ丘病院	5(2)
信州大学医学部附属病院	7
聖マリアンナ医科大学附属病院	3
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	1
聖路加国際病院	6(1)
千葉県こども病院	4
千葉大学医学部附属病院	2
筑波大学医学部附属病院	6(2)
帝京大学医学部附属市原病院	4(1)
帝京大学医学部附属溝口病院	1
東海大学医学部附属病院	3
東京医科歯科大学医学部附属病院	2
東京慈恵会医科大学附属病院	1
東京大学医学部附属病院	5
東京都立駒込病院	1
東邦大学医学部附属大森病院	6(1)
獨協医科大学病院	5
都立清瀬小児病院	7(1)
長野県立こども病院	2
成田赤十字病院	10
日本医科大学付属病院	5
前橋赤十字病院	5
武蔵野赤十字病院	1
山梨大学医学部附属病院	1
横浜市立大学医学部附属病院	5(1)