

200721004B

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」

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3月

緒言

本報告書は、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」班の平成17年度から平成19年度まで3年間の研究成果をまとめたものである。本研究班は、第1期3年間に引き続き小児造血器腫瘍の根拠に基づく医療（EBM）を推進するための研究体制整備を行い、標準治療確立のための質の高いエビデンスを創出することを目的として大規模臨床試験を実施してきた。平成15年に全国の小児白血病研究グループの共同研究組織と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、JPLSGのもとに臨床研究基盤を整備して、現在、11の臨床試験を実施中である。この3年間で、免疫学的診断基準が策定できたこと、リンパ腫の病理中央診断に加えて急性骨髄性白血病について形態・免疫・分子診断の統合的中央診断システムが構築できたこと、倫理指針に則った検体保存とその研究利用手順が整備されたこと、長期フォローアップの必要性が周知されたこと、オンライン登録が運用開始されたことなどが研究基盤整備の大きな成果である。また、現在、乳児急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、さらにすべての急性骨髄性白血病について全国統一の臨床研究となっており、治療の標準化が急速に進展したことも評価される。

しかしながら、研究期間内に試験を終了させて成果を公表できた研究がなかったことや初発および再発の急性リンパ性白血病については試験開始すら出来なかったことは大きな問題である。原因の一つに、いずれの試験も計画のスタートから試験開始までに数年を要したことが挙げられる。計画書作成等実施に必要な実務はデータセンターの支援が得られるものの、試験デザインとコンセプトの作成に慣れておらず多くの人を納得させる臨床試験計画の作成がスムーズに出来ないためと思われる。新規研究の立案のみならず、現在進行中の臨床試験もまもなく登録終了となるため次期研究の立案は差し迫った課題である。小児血液腫瘍のそれぞれの疾患でより質の高い臨床研究ができるように臨床研究手法に精通した研究者の育成が必要である。JPLSGは、まだ、幼児期が過ぎて学童期に入る段階である。今後、無事に成人するには、参加施設や診療医の水準向上とともに臨床研究を担う若手の教育にも組織的に取り組む必要があると思われる。

最後に、この6年間、皆様には本研究班の活動に対して多大なご理解とご支援ご指導いただいたことを深く御礼申し上げます。

平成20年3月

主任研究者 堀部 敬三

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター臨床研究センター

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(平成17年度～19年度)

分担研究課題	分担研究者
1. 小児がん臨床試験の質の向上に関する研究	瀧本哲也
2. 小児造血器腫瘍臨床研究における倫理的事項に関する研究	土屋 滋
3. 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究	駒田美弘
4. 小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関する研究	林 泰秀
5. 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究	藤本純一郎
6. 小児造血器腫瘍患者の長期フォローアップシステムの確立に関する研究	石田也寸志
7. 小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	渡辺 新
8. 小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	真部 淳
9. 乳児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	石井榮一
10. 再発急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	鬼頭敏幸 (平成17, 18年度)
	小川千登世 (平成19年度)
11. 小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	多和昭雄
12. 小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	鶴澤正仁
13. 小児造血器腫瘍に対する晩期毒性を低減した造血幹細胞移植前処置法の開発に関する研究	加藤剛二

目 次

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	1
堀部 敬三	

II. 資料

「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)規約・細則・手順書」

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)規約	21
臨床試験実施計画書の記載変更手順および試験実施中の部分解析	29
プロトコールコンセプト作成マニュアル 第2版	30
プロトコールレビューワーキンググループ手順書	35
効果安全性評価委員会細則	37
腫瘍検体保管・保存と分譲に関する規約	48
研究審査委員会規約 ver. 3.4	55
研究審査委員会運営細則 ver. 3.8	58
生殖細胞系列遺伝子解析用検体の収集・保存と分譲に関する規約(案) ver.2.1... ..	60
病理委員会規約	65

「小児造血器腫瘍の診断の手引き」改訂版

IV. 免疫学的診断の実際	67
---------------------	----

「臨床試験実施計画書ダイジェスト版」

・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) 実施計画書 (ダイジェスト版)	91
・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) 実施計画書 (ダイジェスト版)	101
・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) 実施計画書 (ダイジェスト版) ...	113
・小児白血病に対する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) 実施計画書 (ダイジェスト版)	123

III. 研究組織一覧	129
-------------------	-----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	143
--------------------------	-----

V. 代表的論文	151
----------------	-----

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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

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 全国の小児がん研究グループの共同研究組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）において、質の高い臨床試験に必要な基盤整備を行い、その下で新たに3つのAML臨床試験と1つの移植前処置の臨床試験を開始して合計11の臨床試験を実施中である。研究基盤整備として、オンライン登録、プロトコールレビュー、有害事象報告および効果安全性評価の各システムを整備した。臨床試験の症例登録状況は、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）が56例、小児 Ph+ALL に対する imatinib mesylate 第II相臨床試験（Ph+ALL04）が39例、小児成熟B細胞性腫瘍に対する後期第II相臨床試験（B-NHL03）が178例、そ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）が32例、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する後期第II相臨床試験（LLB-NHL03）が7例、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IV に対する後期第II相臨床試験（ALB-NHL03）が91例、未分化大細胞型リンパ腫を対象とした国際共同研究 ALCL99 が81例、小児 APL に対する後期第II相臨床試験（AML-P05）が12例、小児 AML に対する後期第II相臨床試験（AML-05）が144例、ダウン症候群に発症した小児 AML 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）が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）が3例であり、稀少疾患のため本研究期間内に試験終了が出来なかったものの一部を除いて概ね順調に症例が集積されている。現在、再発 ALL、T-ALL の臨床試験を準備中である。結論として、小児造血器腫瘍に対して全国規模の質の高い臨床試験が実施できる基盤が構築され、難治性 ALL、NHL、AML の全国統一の臨床試験が進行中である。これらが結実することでわが国の小児造血器腫瘍の標準治療の確立が期待される。

分担研究者

瀧本哲也 国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター 室長
土屋 滋 東北大学大学院医学系研究科
小児病態学分野 教授
駒田美弘 三重大学大学院医学系研究科
小児発達医学 教授
林 泰秀 群馬県立小児医療センター院長
藤本純一郎 国立成育医療センター研究所

副所長

石田也寸志 愛媛大学医学部小児科 助教授
渡辺 新 中通総合病院小児科 統括科長
真部 淳 真部淳 聖路加国際病院小児科
医長
石井榮一 愛媛大学医学部小児科 教授
鬼頭敏幸 滋賀県立小児保健医療センター
小児科 医長
小川千登世 聖路加国際病院小児科 医幹

小児科 医長
 多和昭雄 国立病院機構大阪医療センター
 小児科 医長
 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科
 教授
 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療
 センター血液腫瘍科 部長

A. 研究目的

本研究の目的は、小児白血病およびリンパ腫の標準的治療法を確立するために質の高い臨床試験を実施してエビデンスを創出し、EBM（根拠に基づく医療）の普及を図ることである。また、質の高い臨床試験に必要な研究基盤を整備を行う。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) のもとに研究基盤の整備と臨床試験を実施する。

1. JPLSG データセンターにおいて小児白血病研究会 (JACLS) ALL-02 臨床試験のデータ管理を通じて臨床試験の実施運営手順を構築する。また、臨床試験実施計画書作成段階から教育的支援を行う。
2. トランスレーショナルリサーチを推進するための検体保存利用システムを構築する。
3. 治療の長期毒性を把握するために臨床試験参加者の長期のフォローアップ体制を確立する。
4. 免疫学的診断の標準化のために免疫学的診断の精度管理の実施および診断基準の作成を行う。
5. 分子・細胞遺伝学的診断の標準化のために遺伝子検査の中央化を図る。また、微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の検査システムを構築する。
6. 病理診断を均一化するために悪性リンパ腫の中央病理診断を実施する。

7. 小児悪性リンパ腫の標準治療の確立を目指して全国統一の臨床試験を実施する。小児未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) に対しては、欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究グループ (EICNHL) の臨床試験 ALCL99、成熟 B 細胞性腫瘍に対する臨床試験 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 を、それぞれ継続して実施する。また、G-CSF 予防投与の有用性を明らかにするために進行期小児成熟 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 についても継続して実施する。

8. MLL 遺伝子再構成陽性の乳児急性リンパ性白血病 (ALL) に対して造血幹細胞移植の早期導入の有用性を検証する臨床試験 MLL03 を継続して実施する。

9. 小児フィラデルフィア染色体陽性 (Ph⁺) ALL に対する imatinib mesylate の有効性を検証する Ph⁺ ALL04 臨床試験を継続して実施する。

10. 小児 ALL 初発例に対する臨床試験を立案する。

11. 小児 ALL における最大の難治例集団である再発例を対象とした治療研究を開始する。

12. 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する臨床試験を、Down 症に伴う AML、急性前骨髄球性白血病 (APL)、その他の de novo AML に治療層別して計画実施する。

13. 小児白血病に対して晩期毒性を低減した造血幹細胞移植前処置法を確立するための臨床試験を計画して実施する。

(倫理面への配慮)

本研究事業で行われる臨床試験は、日本小児

血液学会臨床研究審査委員会の承認後、施設倫理委員会の承認を得て実施する。患者および患者家族に対しては治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について説明する。また、研究目的の検体保存およびその解析は、別途説明文書および同意書を作成し、研究目的と保存期間を明らかにした上で、他の目的には使用しないこと、プライバシーを保護すること、研究期間を過ぎれば検体を破棄することについて説明し、その同意の上で実施する。また、検体および臨床データは、匿名化して取り扱い、また管理を厳重に行うことで個人情報保護する。

C. 研究結果

1. 臨床研究基盤の整備

2003年に全国の小児白血病研究グループの共同研究組織として設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに研究基盤の整備を行った(図1、資料「規約」参照)。

臨床試験の実施運営手順の構築の一環として、臨床試験実施計画書の記載を変更する必要が生じた場合の手順と臨床試験実施中に行われる部分解析についての取り決めを作成した(資料参照)。

臨床試験の実施運営の効率化とともに疾患発生動向を把握するために日本小児血液学会の疾患登録事業と連携を図りつつオンラインによる登録システムを開発し、平成19年3月19日より稼動を開始した。オンライン登録の実績は、JPLSG登録1159例、AML-05登録144例、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、平成20年に開始された日本小児血液学会疾患登録の転帰確認も含めて順調に稼動している。

また、JPLSG臨床試験の質の向上のためにプロトコルレビューシステムを構築し、プロトコルコンセプト作成マニュアルおよびプロト

コルレビュー手順書を作成した(資料参照)。これに従ってAML-05臨床試験実施計画書からpeer reviewを行い、プロトコル作成の迅速化と質の向上を図っている(表1)。

臨床試験は、各3名の外部委員による効果安全性評価委員会の監視のもとに細則に則って実施され(資料参照)、これまでに合計62件の審査を受けた(表2)。

余剰腫瘍検体の保存とその研究利用については、規約(資料参照)、付随する保存手順書、および余剰腫瘍検体の研究用提供の説明文と同意文書を作成した。これによりAML-05臨床試験から余剰腫瘍検体の保存が可能となった(図2)。また、検体使用の研究を審査する研究審査委員会の規約および運営細則を作成した(資料参照)。これに基づいて8件の附随研究について審査が行われた(表3)。さらに、寛解期患者検体を保存し、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規約および研究計画書を作成した(資料参照)。この事業については、JPLSG運営委員会および日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得た後に実施する予定である。

長期フォローアップ(FU)体制の整備については、JPLSG参加施設に対してアンケート調査を行い、全国的な長期FUの現状を把握し、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。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・治療総括フォーマットの作成と普及、晩期合併症に関する翻訳本の出版、長期FU外来の必要条件の検討および普及、長期FUに関する専門家のネットワーク強化を図った。今後は、短期的な目標としてフォローアップ健康手帳の開発、小児外科・脳外科・整形外科など外科系との連携強化を、長期的な目標として個人情報保護を配慮した情報基地としての長期FUセンターまたはFU拠点施設の設定を掲げて活動する予定である。

2. 診断の標準化に関する研究

2-1. 免疫学的診断の標準化

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、外部精度管理を行った。方法としては、CD45 Gating 法による3カラー解析パネルを作成し、統一された標識抗体クローンを用い、8症例の白血病患児末梢血を検体とした。検体処理方法および解析方法を検討したところ施設によって異なっていた。解析結果については、検討したCD3、CD10、CD13、CD19、細胞質内CD79各抗原の陽性率のうち、CD3、CD19の陽性率は、施設間に大きな差異は認められなかったが、CD10、CD13、細胞質内CD79陽性率には、明らかな差異が認められた。さらに、各施設のデータ(リストモードデータ)を集積し、小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化ワーキンググループ委員により統一した方法での解析を行い、各施設での解析結果と比較検討した。その結果、検査機器(フローサイトメーター)の施設間の差は僅かであり、各抗原の発現プロフィールの比較検討においても、抗原の発現量の多い場合には、施設間の検査結果の差はごく僅かであった。しかし、抗原の発現量の少ない場合には、検査結果に差異を認める場合があった。また、検体の処理方法、溶血の手順、あるいは抗体を反応させるタイミングが、検査結果に影響を与える場合が認められた。これらの結果より、わが国における小児造血器腫瘍の免疫学的診断(マーカー解析)の標準化には、解析パネル、抗体クローンの統一だけでなく、検査手技、溶血方法等の統一も必要と考えられた。

次に、免疫学的診断のための標準的解析パネルを検討し、小児急性白血病のマーカー解析パネルを作成した。また、中央診断施設において診断された症例のマーカー解析データを用いて、B-precursor ALL、成熟B細胞ALL、T細胞ALLの免疫学的診断基準を作成した(資料「診断の手引き」改訂版参照)。AMLに関しては、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。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細胞ALL、リンパ系抗原を発現するAML)、およびMixed-lineage leukemiaについても検討し、各々の免疫学的診断基準を作成した(資料「診断の手引き」改訂版参照)。

2-2. 分子・細胞遺伝学的診断の標準化

AML-05臨床試験において初診時のキメラ遺伝子とFLT3遺伝子の中央診断とキメラ遺伝子を用いたMRDの検討を行った。また、形態、マーカーと染色体/遺伝子解析結果の中央診断を開始した。再発ALLとT-ALLのプロトコール開始に向けて表面マーカーを用いたMRDと免疫受容体遺伝子を用いたMRDの検討を行った。

2-3. 病理学的診断の標準化

血液病理医9名で構成される病理判定委員会により小児リンパ腫の病理中央診断を行った(資料「規約」参照)。平成20年2月末の集計では、中央診断された症例数は総数で313例であり、中央診断率が96%であった。凍結組織や細胞など新鮮検体を保存できた症例数は93例で全体の30%に留まった。診断の確認としての中央診断は十分に機能していると考えられた。

3. 臨床試験の進捗状況

現在、11の臨床試験を実施中である(表4)。

3-1. 乳児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

乳児共同治療研究会によるMLL96, MLL98研究を引き継いで、平成16年2月から「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)を開始した。登録数は、平成20年3月末現在56例である。中間解析による2年の無イベント生存率および全生存率はそれぞれ52.9%, 72.8%であり、月齢(3か月未満または6か月未満)および中枢

神経浸潤陽性例の予後が不良であった。今年度中に当初の目標症例数に到達するが、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。

3-2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph⁺ ALL) の標準的治療法の確立に関する研究

極めて難治性である Ph⁺ ALL に対して慢性骨髄性白血病において有用性が確認されている分子標的薬 imatinib mesylate (イマチニブ) の有効性と安全性を評価する臨床試験 (Ph⁺ ALL 04) を平成 16 年 11 月に開始した。予定登録期間は平成 20 年 2 月末で終了したが、目標症例数の 56 例には達しておらず、平成 20 年 3 月末の時点の登録数は 39 例である。主要評価項目は、移植前処置に先立って投与するイマチニブの分子生物学的効果であるが、イマチニブ単独投与の前に bcr/abl が消失している例が予想以上に多いため主要評価項目の評価には大幅な症例数の上乘せが必要と考えられた。また、昨年、イマチニブの Ph⁺ ALL への保険適応が認められたこととイマチニブの早期からの継続的投与の有用性が海外から示されたことより、イマチニブの限定的使用の効果の検証が課題である本試験において、試験完遂のための登録期間延長には困難な状況がうかがわれた。

3-3. 小児悪性リンパ腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

小児非ホジキンリンパ腫に対して4つの臨床試験と1つの付随研究が進行中である。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)、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)、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 20 年 3 月末の時点でそれぞれ、178 例、32 例、7 例、91 例である。B-NHL03 G-CSF と LLB-NHL03 を除いて患者登録ペースは比較的順調である。また、平成 14 年 6 月から EICNHL に正式参加して日本で開始し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、平成 18 年 5 月末に予定症例数に達したため割付登録を終了した。日本からは 53 例が登録され、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 位の登録数である。第一の比較試験の中間解析で MTX 1g/m² 24 時間投与で髄注あり群が MTX 3g/m² 3 時間投与で髄注なし群に比べて有意に有害事象が多く、生存率には差が見られないことが明らかとなり、「MTX 3g/m² 3 時間投与で髄注なし」を割付登録終了後の標準治療として採用した。

3-4. 小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

我が国の小児急性骨髄性白血病 (AML) の標準的治療法を確立するために、AML 共同治療研究会の AML99 研究、CCLSG AML 研究の解析結果に基づいて、3 つの臨床試験を計画実施した。Down 症候群に発症した AML と急性前骨髄球性白血病 (APL) は「AML-D05」、「AML-P05」としてそれぞれ独立した臨床試験を計画し (資料「ダイジェスト版」参照)、その他の AML については遺伝子染色体異常と初期治療反応性に基づいたリスク因子で層別化治療を行う臨床試験「AML-05」を計画した。「AML-P05」は平成 18 年 2 月から、「AML-05」は平成 18 年 11 月から、「AML-D05」は平成 20 年 1 月から、それぞれ試験を開始した。平成 20 年 3 月末現在の登録状況は、AML-05 144 例、AML-P05 12 例、AML-D05 5 例であり、順調に予定通りの症例集積が達成されている。

3-5. 小児 ALL の標準的治療法の確立に関する研究

我が国における小児 ALL の新たな共同治療研究の方向性を検討した結果、B-precursor ALL とは異なる生物学的・臨床的特徴を有することや特異性の高い治療薬 Nelarabine が登場したことから、T 細胞 ALL (T-ALL) について全国共同治療研究を行なうことで合意した。90 年代に行なわれた我が国の各小児白血病研究グループの ALL 治療研究結果の合同解析において、T-ALL の治療成績は、高用量の L-asparaginase を使用した JACLS ALL-97 研究が好成績であったことから、最初はこれを土台としたプロトコール作成を行う方向性が示された。しかしながら、肺炎が高頻度に合併したことから全国研究に採用するのは難しいと判断されたため、海外で広く用いられ、かつ同等もしくはそれ以上の成績が期待できる BFM プロトコールを基本骨格とすることになった。その上で、予防的頭蓋照射の全廃と MRD を指標とした移植適応例の絞込みを目標として、MTX 髄注回数の増加、L-asparaginase 連続集中投与、高危険群への Nelarabine の導入の検証を目的とした臨床試験を計画した。次年度には試験を開始できる見込みである。

3-6. 小児再発 ALL の標準的治療法の確立に関する研究

再発 ALL に対する標準的治療法の開発を目的に、全再発 ALL の前方視的観察研究と一部症例に対する臨床試験からなる ALL-R06 を計画した。臨床試験は、ALL-REZ BFM95/96 プロトコールを基本骨格として、non-T-ALL の中間危険群 S2 を対象に MRD を指標とした移植適応例の絞込みを目的としたものである。また、低危険群 S1 に対しては修正 ALL-REZ BFM95/96 プロトコールを推奨治療として提示することとした。ALL-R06 は、次年度に試験開始できる見通しである。

3-7. 小児白血病に対する晩期毒性を低減した造血幹細胞移植前処置法の開発に関する研究

難治性の小児白血病に対してはこれまで骨髄破壊的前処置を用いた造血細胞移植が実施され

てきたが移植後の短期的及び長期的合併症の頻度が高いため非再発死亡率に影響するのみならず生存例においても患者の肉体的及び精神的負担が大きいことから、これらの問題点を改善すべく従来の骨髄破壊的前処置よりも強度を減弱した移植前処置にて同種骨髄移植を行う前向き臨床試験 FM-05 を計画した（資料「ダイジェスト版」参照）。対象は小児の急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病で、フルダラビンとメルファランによる同種骨髄移植前処置の有効性と安全性を検証するもので、参加施設を限定した探索的研究として実施した。成20年3月末現在の登録数は、まだ3例に留まっており、症例集積の対策が求められる。

D. 考察

全国の小児白血病研究グループの共同研究組織として2003年に設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を軸に、臨床研究体制の構築と全国規模の質の高い臨床試験を行うことで小児造血器腫瘍の標準治療の確立を目指してきた。これまで、臨床研究に必要な中央機能、すなわち、データセンター、検体保存システム、研究審査システム、中央診断システムを整備し、新たに3つのAML臨床試験と1つの移植前処置の臨床試験を開始することができ、現在11の臨床試験が進行中である。症例登録は、一部の稀少対象疾患を除き順調に進んでいる。それと平行して治療中死亡例が報告されているが、これらは、すべて治療研究委員会で検討した上で効果安全性評価委員会の審査を受け、臨床試験の継続が承認されている。

臨床試験実施にあたっては、データ管理のみならず、プロトコールレビュー、有害事象報告および効果安全性評価のシステムも整備し、質の高い臨床試験の実施に努めてきた。これらにより小児造血器腫瘍の効率的で科学的かつ倫理的な臨床研究が実施できる基盤が構築できたと考える。今後は、中央機能の体制整備に加えて、参加施設における診療研究体制の整備が必要で

ある。そのため JPLSG の参加施設要件の見直しやデータ管理支援を計画中である。

小児造血器腫瘍の診断の標準化に関しては、免疫学的診断、分子・細胞遺伝学的診断、病理診断の標準化に取り組んできた。免疫学的診断に関しては、診断基準の統一を図るためにマーカー解析パネルの統一、検査施設の診断精度の比較分析、さらに各疾患の免疫学的診断基準の策定を行った。これにより均一化された診断での診療および臨床研究の実施が可能となり、研究の質の向上が期待される。分子・細胞遺伝学的診断については、AML 臨床試験において中央診断システムの構築を図った。現在、治療介入に向けた MRD 中央診断システムの構築に取り組んでいる。小児リンパ腫における病理中央診断システムは、順調に機能しており、臨床試験に参加したリンパ腫症例の 96% で中央診断が実施され、診断の均てん化と臨床試験の質の向上に寄与していると考えられる。

問題点としては、一つに、実施した臨床試験が 3 年間の研究期間に終了できた臨床試験がなかったことがある。その原因として、小児造血器腫瘍が稀少疾患であり、症例の集積が困難であること、治療成績が向上したことで治療法の評価には長期観察が必要であること、グループ間の合意形成に時間がかかり研究計画の立案が遅れたことが挙げられる。また、予定していた再発 ALL と T-ALL の臨床試験が期間内に試験を開始することが出来なかった原因も同じ理由が考えられる。今後、研究の立案から開始までを迅速に行うための手順の見直しが必要である。

もう一つの問題点は、参加施設における診療研究体制が十分とは言えないことである。この 3 年間で、施設基準を強化したことで参加施設数は 186 に減少したが、やはり、年間 1~2 例の新規患者を診療する施設が過半数を占める状況は変わらず、いずれの試験にも登録例のない施設が多数存在する。今後、コンセンサスを得て施設基準を見直しながら、小児造血器腫瘍の診療研究体制のソフトおよびハードの両面におけ

る改善を図る必要がある。また、このことは、日本の小児医療の抱える問題そのものであることから、今後、国、自治体、学会等の指導のもとに抜本的に小児医療体制の整備が進められることを期待したい。

E. 結論

小児造血器腫瘍に対して全国規模の質の高い臨床試験が実施できる基盤が構築され、難治性 ALL、NHL、AML の全国統一の臨床試験が進行中である。これらが結実することでわが国の小児造血器腫瘍の標準治療の確立が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表 (主なもの)

1. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):264-9.
2. Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Nishio N, Muramatsu H, Yoshida N, Tanaka M, Hidaka H, Watanabe N, Yoshimi A, Matsumoto K, Kudo K, Kato K, Horibe K, Kojima S. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome. *Br J Haematol*. 2008 Mar;140(5):552-61.
3. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I; Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down

- syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5442-7.
4. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia.* 2007 Nov;21(11):2258-63.
 5. Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group. *Leukemia.* 2007 Oct;21(10):2218-9.
 6. Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia.* 2007 Jun;21(6):1307.
 7. Tsuzuki S, Karnan S, Horibe K, Matsumoto K, Kato K, Inukai T, Goi K, Sugita K, Nakazawa S, Kasugai Y, Ueda R, Seto M. Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: Analysis by means of array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci.* 2007 May;98(5):698-706.
 8. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 48: 393-398, 2007.
 9. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T, Kato K, Ogawa A, Nakahata T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood.* 107(12) : 4663-5, 2006.
 10. Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kumagai MA, Horibe K, Tsurusawa M. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol.* 132(5) :594-7, 2006.
 11. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood.* 107 : 1806-1809, 2006.
 12. Ishii E, Oda M, Kinugawa N, Oda T, Takimoto T, Suzuki N, Kosaka Y, Ohara A, Ogawa A, Ishii M, Sakata N, Okamura T, Koike K, Kojima S, Horibe K, Mizutani S. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: Experience of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 47 : 268-72, 2006.
 13. Arico M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T, Gadner H, Gaynon P, Horibe K, Hunger SP, Janka-Schaub G, Masera

- G, Nachman J, Pieters R, Schrappe M, Schmiegelow K, Valsecchi MG, Pui CH. The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29–30, 2005. *Leukemia*. 2005 Jul;19(7):1145–52.
14. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Mar 20; [Epub ahead of print]
2. 学会発表 (主なもの)
1. Horibe K. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) Experience 2007. 5. 4–6 18th Annual Meeting of the International BFM Study Group, Brugge
2. Horibe K. Invited Lecture: Treatment Outcome of Childhood AML in Japan 2007. 5. 24–26 Annual Spring Meeting of the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology, Hwasun, Korea.
3. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Uyttebroeck A, Appel I, Mann G, Mellgren K, Reiter A, on behalf of the EICNHL group. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in children : no difference of efficacy but more toxicity of chemotherapy including methotrexate (MTX) 1g/m² in 24 hour infusion with intra-thecal injection (IT) than chemotherapy with MTX 3g/m² in 3 hours infusion without IT; Results of the ALCL99-R1 randomised trial. 2007. 11. 1 Second International Society of Pediatric Oncology, Mumbai.
4. Myoung-ja Park, Tomohiko Taki, Nobuhiro Suzuki, Megumi Oda, Keiko Yagi, Ryoji Kobayashi, Junichi Hara, Keizo Horibe, Yasuhide Hayashi. CDC4 and NOTCH1 mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell Non-Hodgkin's Lymphoma. 2007. 12. 9 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta.
5. 堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊 わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態 第 110 回日本小児科学会学術集会 2007. 4. 22、京都
6. 堀部敬三 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における組織、臨床試験、およびデータセンターの運営の実際と今後 第 23 回日本小児がん学会 第 49 回日本小児血液学会シンポジウム 4 2007. 12. 15、仙台
7. Horibe K. Results of the Japanese Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 Trial. 2007. 3. 10 St. Jude-Asia Forum in Pediatric Oncology. Singapore
8. Brugieres L, Horibe K, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in children : no difference of efficacy but more toxicity of chemotherapy including methotrexate (MTX) 1g/m² in 24 hour infusion with intra-thecal injection (IT) than chemotherapy with MTX 3g/m² in 3 hours infusion without IT; Results of the ALCL99-R1 randomised trial. 2006. 12. 11 48th Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando
9. Horibe K, et al. Effective risk-adapted therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 protocol. 2006. 12. 10 48th Annual Meeting of

American Society of Hematology, Orlando

10. 堀部敬三 小児造血器腫瘍における国際共同研究の動向 第22回日本小児がん学会・第48回日本小児血液学会 合同シンポジウム I. 「International Group Study の必要性と在り方」2006年11月、大阪
11. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同臨床研究の現況 第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会 学会シンポジウム「EBMの確立、多施設臨床共同研究の現状」2005年9月、横浜
12. 堀部敬三 わが国の小児急性リンパ性白血病治療研究の現状 第43回日本癌治療学会総会ワークショップ「小児急性リンパ性白血病の標準的治療-現状と課題-」2005年10月、名古屋
13. 堀部敬三 小児造血器腫瘍の多施設共同研究の現況と展望 第21回日本小児がん学会・第47回日本小児血液学会イブニングセッション走り始めた小児がんの臨床試験：現状と将来」2005年11月、宇都宮

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

図 1. JPLSGの組織図

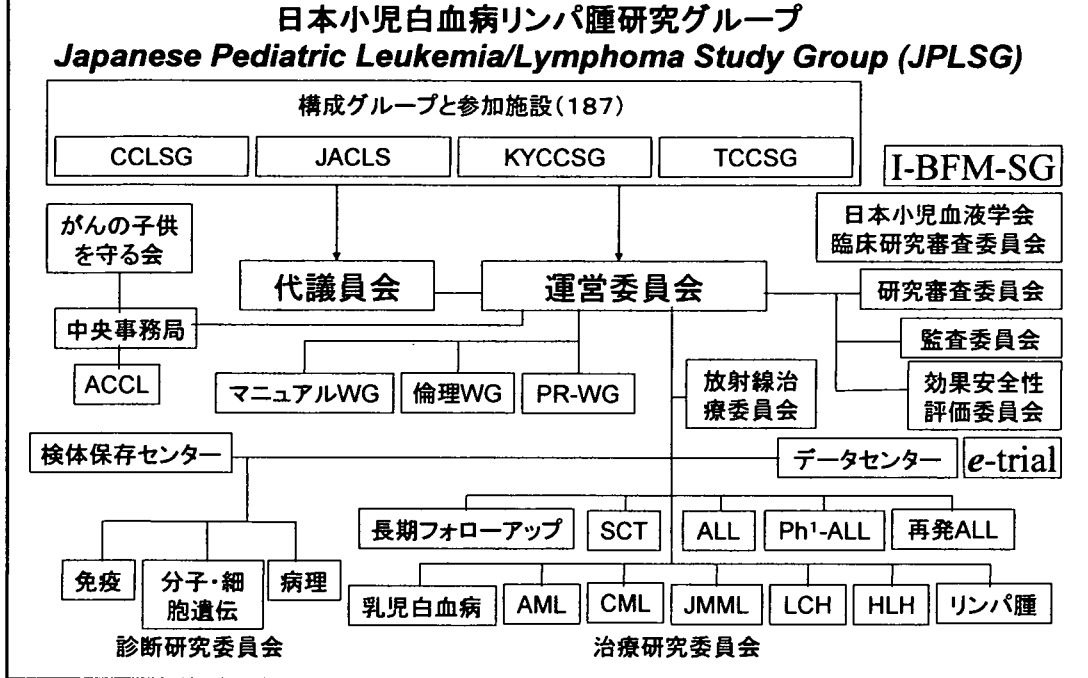


図2. JPLSGにおける余剰検体の収集・保管から検体提供までの流れ

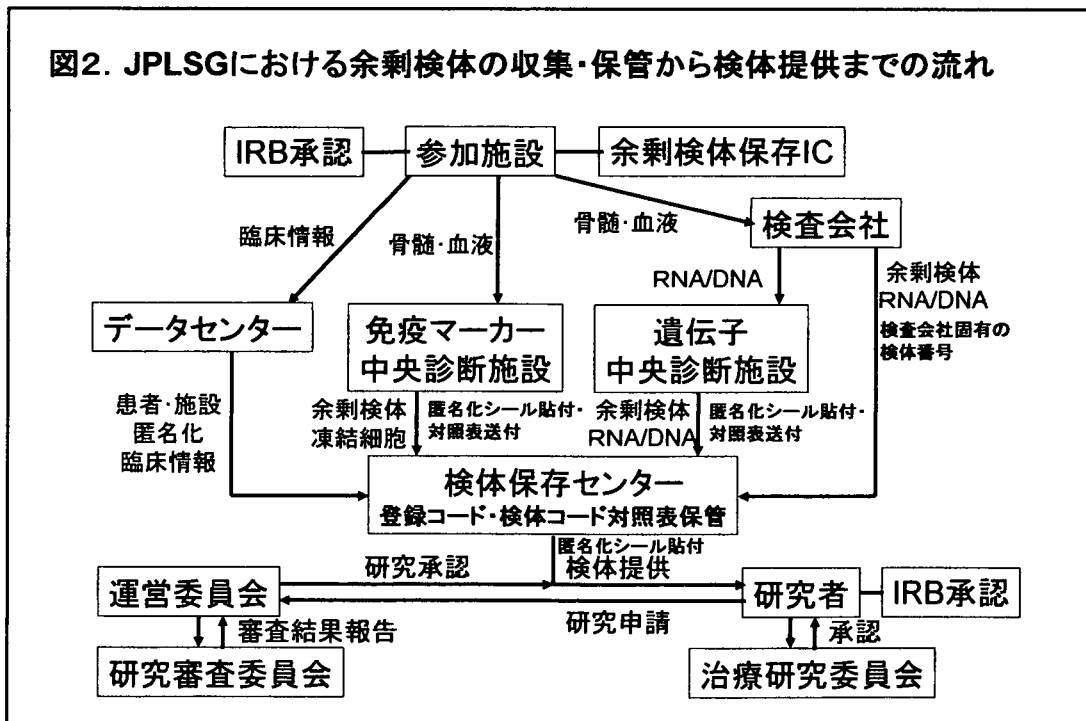


表1. JPLSG プロトコールレビュー記録 (PRWG 委員長: 原 純一)

(敬称略)

	レビュープロトコール名	申請者	事務局 受付日	PRWG 回答日	備考
1	AML-P04 プロトコールコンセプト Ver1.3	AML 委員会 多和昭雄	2004/10/30		
	” Ver2.0	”	2005/1/24		
	” 回答書	”	2005/1/26		終了
2	AML-05 プロトコールコンセプト Ver.1	AML 委員会 多和昭雄	2005/2/9		
3	AML-P05 フルプロトコール	AML 委員会 多和昭雄	2005/4/14		終了
4	HLH2004 研究実施計画書 1回目	HLH 委員会 石井榮一	2005/4/25		
	” 2回目	”	2005/10/11	2005/11/7	
	” 3回目	”	2006/1/10	2006/2/1	
	” 4回目	”	2006/2/5	2006/2/16	終了
5	(堀部班) FM-05 コンセプト 1回目	堀部敬三/ 加藤剛二	2005/5/24	2005/6/13	
	” 2回目	”	2005/9/22	2005/10/24	
	” 3回目	”	2006/5/17	(不明)	
	” 4回目	”	2006/6/14	2006/7/12	終了
6	AML05 コンセプト (Ver. 2) 1回目	AML 委員会 多和昭雄	2005/8/19	2005/9/10	
	” 2回目	”	2005/10/11	2005/10/31	終了
	” (フルプロトコール) 3回目	”	2005/12/2	2005/12/27	
	” (”) 4回目	”	2006/1/13		終了
7	AML-D05 プロトコールコンセプト 1回目	AML 委員会 飯塚進	2005/11/1	2005/11/23	
	” 2回目	AML 委員会 多賀崇	2006/4/11	2006/5/14	
	” 3回目	”	2006/6/20	2006/7/15	
	” 4回目	”	2006/8/16		終了
8	ALL-R05 プロトコールコンセプト	再発 ALL 委員会 鬼頭敏幸	2006/4/25	2006/5/14	
9	再発 Ph+ALL プロトコールコンセプト	Ph1ALL 委員会 足立壮一	2007/1/15	(2005/2/5)	(1回のみ)
10	ALL-R06 プロトコールコンセプト	再発 ALL 委員会 小川千登世	2007/1/17	2007/2/23	終了
11	MLL09 プロトコールコンセプト	乳児白血病委員会 康 勝好	2008/2/20		
12	ALL-R06 フルプロトコール	再発 ALL 委員会 小川千登世	2008/2/22		

表2. JPLSG 効果安全性評価委員会審査記録および委員リスト

担当運営委員:花田良二
(敬称略)

審番号	項目	審査名	申請者	審査開始日	審査終了日
001	定期 モニタリング	MLL03 治療研究定期モニタリングレポート (2004 年度後期)	石井榮一	2004/12/20	2005/1/24
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		このまま継続する			
002	定期 モニタリング	MLL03 治療研究定期モニタリングレポート (2005 年度前期)	石井榮一	2005/8/4	2005/9/7
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		妥当			
003	有害事象	MLL03 緊急報告症例発生報告書	石井榮一	2005/8/8	2005/9/5
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		妥当			
004	定期 モニタリング	ALB-NHL03 臨床試験 定期モニタリングレポート	角南勝介	2005/12/7	2006/2/6
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		適切かつ研究継続可			
005	定期 モニタリング	Ph+ALL04 臨床試験 定期モニタリングレポート	真部 淳	2005/12/8	2006/1/11
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		妥当かつ研究継続可			
006	定期 モニタリング	B-NHL03 臨床試験 定期モニタリングレポート	鶴澤正仁	2005/12/20	2006/2/6
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		適切かつ試験継続可			
007	定期 モニタリング	JPLSG MLL03 治療研究 第 3 回定期モニタリングレポート	石井榮一	2006/3/29	2006/5/8
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		妥当かつ研究継続可			
008	定期 モニタリング	JPLSG Ph+ALL04 臨床試験 定期モニタリングレポート(第 2 回)	真部 淳	2006/3/31	2006/5/6
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	研究計画の修正を要する(再審査:不要)		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		妥当かつプロトコル修正後の研究継続可			
009	プロトコル 改訂申請	JPLSG Ph+ALL04 臨床試験 プロトコル改訂申請	真部 淳	2006/4/3	2006/4/13
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	審査責任者決裁/改訂を承認する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		合理的			
010	定期 モニタリング	JPLSG B-NHL03 臨床研究 定期モニタリングレポート(第 2 回)	鶴澤正仁	2006/4/25	2006/5/16
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		研究継続可			
011	定期 モニタリング	JPLSG B-NHL03 G-CSF 治療研究 第 1 回定期モニタリングレポート	菊地 陽	2006/4/26	2006/5/16
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者	このまま継続する		
JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員		治療研究継続可			

012	有害事象	MLL03 臨床試験 有害事象報告	石井榮一	2006/4/26	2006/5/15
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
013	定期 モニタリング	JPLSG ALB-NHL03 臨床試験 第2回定期モニタリングレポート	角南勝介	2006/5/9	2006/5/22
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
014	定期 モニタリング	JPLSG MLL03 治療研究 第4回定期モニタリングレポート	石井榮一	2006/6/12	2006/6/26
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 治療研究継続可		
015	中間解析	JPLSG ALB-NHL03 中間解析	角南勝介	2006/6/27	2006/7/10
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 適正かつ研究継続可		
016	定期 モニタリング	JPLSG B-NHL03 G-CSF 治療研究 第2回定期モニタリングレポート	菊地 陽	2006/10/13	2006/11/14
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
017	定期 モニタリング	JPLSG ALB-NHL03 臨床試験 第3回定期モニタリングレポート	角南勝介	2006/10/13	2006/11/14
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
018	定期 モニタリング	JPLSG LLB-NHL03 臨床試験 第1回定期モニタリングレポート	角南勝介	2006/10/13	2006/11/14
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
019	有害事象	JPLSG B-NHL03 有害事象報告	鶴澤正仁	2006/10/18	2006/11/14
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 報告は妥当		
020	有害事象	JPLSG B-NHL03 有害事象報告	鶴澤正仁	2006/11/15	2006/12/18
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
021	定期 モニタリング	JPLSG B-NHL03 臨床研究 定期モニタリングレポート(第3回)	鶴澤正仁	2006/11/21	2006/12/4
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
022	有害事象	JPLSG ALB-NHL03 有害事象報告	角南勝介	2006/11/22	2007/1/5
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員			
023	中間解析	JPLSG B-NHL03 中間解析	鶴澤正仁	2006/11/28	2006/12/15
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		

024	プロトコル改訂申請	JPLSG ALB-NHL03 臨床試験 プロトコル改訂申請	角南勝介	2006/12/4	2006/12/18
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	審査責任者決裁/改訂を承認する 改訂は適切である		
025	定期モニタリング	JPLSG AML-P05 臨床試験 定期モニタリングレポート(第1回目)	高橋浩之	2006/12/27	2007/1/16
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	審査責任者決裁:改訂を承認する 改訂を承認する		
026	定期モニタリング	JPLSG MLL03 治療研究 定期モニタリングレポート(第5回)	石井榮一	2007/1/15	2007/1/24
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 妥当		
027	プロトコル改訂申請	JPLSG MLL03 治療研究 プロトコル改訂申請	石井榮一	2007/1/15	2007/1/25
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	審査責任者決裁/改訂を承認する 改訂を承認		
028	有害事象	JPLSG AML-05 臨床研究 有害事象報告	多和昭雄	2007/2/14	2007/3/1
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
029	プロトコル改訂申請	JPLSG AML-05 臨床試験 プロトコル改訂申請 「4.1 急性骨髄性白血病の定義」および「5.1 適格基準」に関する改訂	多和昭雄	2007/3/28	2007/4/17
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	審査責任者決裁:改訂を承認する 改訂を承認する		
030	定期モニタリング	JPLSG B-NHL03 G-CSF 治療研究 第3回定期モニタリングレポート	菊地 陽	2007/4/6	2007/8/28
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
031	定期モニタリング	JPLSG B-NHL03 臨床試験 第4回定期モニタリングレポート	鶴澤正仁	2007/4/9	2008/5/11
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
032	定期モニタリング	JPLSG AML-05 臨床試験 第1回定期モニタリングレポート	多和昭雄	2007/4/11	2008/4/23
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
033	定期モニタリング	JPLSG Ph+ALL04 治療研究 定期モニタリングレポート(2006年度前期)	真部 淳	2007/4/13	2007/5/15
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
034	定期モニタリング	JPLSG Ph+ALL04 治療研究 定期モニタリングレポート(2006年度後期)	真部 淳	2007/4/13	2007/5/15
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究継続可		
035	中間解析	JPLSG MLL03 臨床試験 中間解析	石井榮一	2007/4/17	2007/5/7
	審査結果	効果安全性評価委員 審査責任者 JPLSG 効果安全性評価委員会 担当運営委員	このまま継続する 研究の継続は妥当		