

されるとともに、今後、国内のグループの統合の端緒となると考えられる。また堀部班のデータセンターを活用することにより、信頼性の高い臨床データが得られることが期待される。

E. 結論

症例数が少なく、予後の不良な疾患においては、従来のグループの枠を越えた臨床研究が必要であり、またそれは可能である。

F. 健康危険情報

患者の健康被害を最小限にするよう、堀部班のデータセンターを有効に活用する予定である。

G. 研究発表

臨床研究はまだ開始されたばかりで、まだ学会および論文の発表には至っていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特記すべき事項はない。

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

分担研究者 月本 一郎 東邦大学医学部小児科学第一講座 教授

研究要旨 AML99 プロトコールで治療した M3、Down 合併例を除く 240 を解析対象とした。寛解導入率は 94.2%であった。3 年生存率は 81%、DFS は 67%、EFS は 64%であった。リスク別の 3 年生存率と DFS は、LR 群 109 例では $89.5 \pm 6.4\%$ と $72.4 \pm 8.7\%$ 、IR 群 93 例では $83.3 \pm 8.2\%$ と $62.9 \pm 10.3\%$ 、HR 群 25 例では $59.7 \pm 21.1\%$ と $60.0 \pm 19.5\%$ であった。LR 群と IR 群の化学療法を行なったものの再発例の多くは、SCT により救済されており、QOL の向上を目標とした目的は果たされている。FLT3 遺伝子異常の有無は、新たな予後不良因子となることが明らかになり、次期プロトコール AML04 の層別化治療に組み入れることとなった。本年 3 月に最終報告をまとめる予定である。

A. 研究目的

小児の急性骨髄性白血病(AML)の治療成績を向上させるために、ANLL91 で明らかになった治療上の問題点をもとに、以下のことを目的として AML99 プロトコールを作成した。(1)寛解導入不能例と再発例の治癒率を向上させる。(2)予後因子による層別化を導入した前方視的治療を行う。(3)移植前処置と GVHD 予防法を統一化する。

B. 研究方法

対象は 2000.1~02.12 までの 3 年間に、0 歳から 18 歳までの AML99 プロトコール症例は 272 例登録され 240 例が解析対象となった。生存率の算定には Kaplan-Meier 法を、優位差の検定には logrank および Wilcoxon を用いた。

(倫理面への配慮)

治療開始時にはプロトコールへの参加、予後因子別治療の選択、無作為割付については、文書によるインフォームド・コンセントをえている。また、白血病細胞の保存および利用についても同意をえた。

C. 研究結果

1. 寛解導入率

240 例中 226 例(94.2%)が完全寛解となった。寛解導入療法別の寛解導入効果は、Induction A を行なった 214 例で M1 marrow となったものは 189 例(88.3%)、強化 1 後に完全寛解になったものは 204 例(95.3%)であった。白血球数 10 万/ μ l 以上かつ 2 歳以上の症例を対象とした Induction B 26 例では 19 例(73.1%)が M1 marrow となり、強化 1 後には 22 例(84.6%)が完全寛解となった。

2. 予後因子に基づく層別化と治療

Low risk(LR)群 109 例は化学療法を行う予定であるが、1 例に RSCT が行われた。High risk(HR)群 25 例では related donor があるものは全例 RSCT が、donor がいない 17 例は 15 例に USCT、2 例に化学療法が行われた。Intermediate risk(IR)群 93 例は当初は donor がいないものは Auto-SCT と化学療法を randomized することで計画したが、同意の取得が困難であり 1 年後に中止した。実際に行われた治療は化学療法 71 例、Auto-SCT 5 例、R-CST 3 例、RSCT 14 例であった。従って、IR 群は non-allo-SCT 群と allo-SCT 群に分けて検討した。

3. 生存率

240 症例の 3 年生存率(OAS)は $81.1 \pm 5.4\%$ 、無病生存率(DFS)は $67.1 \pm 6.3\%$ 、無病災生存率(EFS)は $63.5 \pm 6.3\%$ であった(図 1)。リスク群別の 3 年 OAS は、LR 群 109 例では $89.5 \pm 6.4\%$ 、IR 群 93 例では $83.3 \pm 8.2\%$ 、HR 群 25 例では $59.7 \pm 21.1\%$ であった(図 2)。3 年 DFS は、それぞれ $72.4 \pm 8.7\%$ 、 $62.9 \pm 10.3\%$ 、 $60.0 \pm 19.5\%$ であった(図 3)。

IR 群の同種移植群 71 例と非移植群 22 例の 3 年生存率は $84.3 \pm 9.3\%$ と $80.5 \pm 17.4\%$ と優位差を認めなかった。3 年 DFS は $81.8 \pm 13.7\%$ と $56.6 \pm 12.3\%$ と差がみられた。これらの結果は、化学療法を行なったものでは、再発しても造血幹細胞移植を行なうことにより救済されることを示している。

また、第 1 寛解期移植例をのぞく(移植ができないとするバイアス)リスク群別 3 年生存率と DFS は、それぞれ LR 群 $90.2 \pm 6.3\%$ と $72.8 \pm 3.7\%$ 、

IR 群 85.8±6.9%と 61.3±12.5%、HR 群 35.7±44.0%と 28.6±46.4%であった。この結果は、IR 群では LR 群と比べ化学療法のみでは DFS がやや劣るが、再発後に SCT を行なうことにより 85%以上の生存率がえられており、LR 群と IR 群の層別化を行なって治療する必要がないことを示唆している。

4. 再発後の生存率

寛解導入がえられた 226 例中 63 例 (28%) が再発した。リスク群別の内訳は HR 群 7 例、IR 群 30 例、LR 群 26 例であった。

再発例の再寛解導入例は、LR 群 25 例中 16 例 (64%)、IR 群 28 例中 12 例 (43%)、HR 群 6 例中 0 例であった。

造血幹細胞移植は第 2 完解期 24 例、非完解期 23 例に行われた。移植後の OS は LR 群 53.8±30.8%、IR 群 72.2±21.2%、HR 群 0%であり、LR 群の約半数と LR 群の約 2/3 は、再発例も SCT で rescue できた。

5. 予後予測因子の検討

a. 年齢

2 歳未満 45 例と 2 歳以上 195 例の寛解導入率と生存率を検討した。寛解導入率は 87.0%と 94.4%であった。3 年 OS は 73.9±15.0%と 82.7±5.6%、3 年 DFS は 54.1±15.9%と 69.9±6.8%であったが、両者の間に優位差はみられなかった。

b. 寛解導入療法の効果

寛解導入遅発例の 3 年 DFS は、寛解導入療法後に M1 marrow がえられた 208 例では 68.3±3.6%、M1 marrow にならなかった 32 例では 48.5±15.6%であった。また、寛解導入に至らなかった 16 例の生存率は 43±13%であった。

c. 染色体異常

新たな予後良好因子として t(9;11) があげられた。11q23 を有する症例の中で、t(9;11) の 15 例の 3 年 OS と EFS は 93.9%と 78.8%、その他の 11q23 の 26 例では 60.7%と 40.8%であった。

d. FLT3 遺伝子異常

158 例中 20 例に FLT3/ITD (12.7%) の異常がみつかった。これらの症例は初診時の白血球数が多く、寛解導入不能例に多く、高率に再発し予後が不良であった。また、染色体検査では正常核型のものに多く出現した。特に IR 群の 3 年生存率と DFS は FLT3 陰性例では 81.5±12.9%と 65.7±15.6%、FLT3 陽性例では 33.3±44.6%と 33.6±44.6%であった。

6. 有害事象

寛解導入療法を行いフローシートが回収された 136 例中敗血症 24 例、他の感染症 19 例、その他 45 例が見られた。3 例が早期死亡、1 例が敗血症により死亡している。また、VP-16 により血圧低下がみられたものが 1 例ある。

強化療法では 178 例中、強化 1 では 18.5%、強化 2 では 28.9%、強化 3 34.9%、強化 4 20.9%、強化 5H 15.7%、強化 5L 25.7%に何らかの有害事象がみられた。強化 2 で 2 例、5H と 5L に 1 例ずつ感染症死がみられている (表 1)。

7. 追跡調査

最終報告用のまとめは、2002.12.31 日までに登録された症例を対象に、2004.12.31 の時点で行う。

D. 考察

小児の AML は、わが国ではじめて行われた AML 共通治療プロトコール ANLL91 により、約 60%のものが治癒するようになってきた。これらの問題点を解決するために作られた AML99 プロトコールには、全国の約 70%の施設が参加している。2000 年 1 月から 2002 年 12 月までの 3 年間に 349 例の登録があり、319 例が解析対象となった。今回は、このうち M3、および Down 合併例をのぞく 240 例を対象に解析を行なった。この中間報告の結果では寛解導入率 94%、3 年生存率 81%、DFS 67%、EFS は 64%という、世界でもトップレベルの治療成績がえられている。しかしながら、この結果はあくまでも中間報告のための解析であり、本年 3 月に行う予定の最終報告の結果を待って結論づけるべきである。

AML99 中間解析段階における層別化は有効に機能した。この結果 2 歳未満は予後良好因子ではない可能性が大である。新たな予後良好因子として、t(9;11) の可能性が示唆された。また、白血球数 10 万/ μ l 以上は予後不良の可能性がある。

AML99 の問題点としては、ANLL91 から AML99 に改変されるにあたり、寛解導入療法・リスク分類・強化療法などさまざまなパラメーターに変更が加わっており、ANLL91 との比較が困難である。層別化が複雑である。IR 群における自家移植と化学療法の無差別化の同意率が低く中止せざるをえなかった。検体提出率の低さから MRD の指標としての WT1 の解析が十分にできなかった。他の研究グループと比較しても、化学療法の治療強度が高く、毒性の評価が十分になされていない。こ

の有害事象の調査結果はほぼ出揃っており、最終報告にまとめる予定である。

次期治療プロトコール AML04 では、治療反応性と FLT3 遺伝子異常に基づいたリスク層別を行い、それぞれに対する治療の実現性を検討する。具体的には、現在の HR 群に FLT3 陽性例を加えたものを HR 群、それ以外のものを SR 群とする治療の層別化が考えられる。SR 群では HLA 一致兄弟 donor がいても化学療法を行い、SCT は 2nd line での救済と位置づけ、QOL を重視した治療強化相の軽減を図ることを考える必要がある。HR 群に対する SCT には限界がある。FLT inhibitor や CD33 抗体の使用など、新しい治療薬の治療研究が必要となる。

E. 結論

AML99 プロトコールで治療した M3、Down 合併例を除く 240 を解析対象とした。寛解導入率は 94.2%であった。3 年生存率は 81%、DFS は 67%、EFS は 64%であった。リスク別の 3 年生存率と DFS は、LR 群 109 例では 89.5±6.4%と 72.4±8.7%、IR 群 93 例では 83.3±8.2%と 62.9±10.3%、HR 群 25 例では 59.7±21.1%と 60.0±19.5%であった。LR 群と IR 群の化学療法を行なったものの再発例の多くは、SCT により救済されており、QOL の向上を目標とした目的は果たされている。FLT3 遺伝子異常の有無は、新たな予後不良因子となることが明らかになり、次期プロトコール AML04 の層別化治療に組入れることとなった。本年 3 月に最終報告をまとめる予定である。

F. 健康危険情報

本プロトコールによる治療中の有害事象は全て中央事務局へ報告され、問題となる事例は直ちに各施設へ連絡した。有害事象の大部分は敗血症が 124 例、その他の感染症 49 例、その他肝障害、エトポシドによる血圧低下、ATRA 症候群などが 111 例にみられた。これらの有害事象は予測していたものであり、支持療法による対応が可能なのであった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kojima S, Ohara A, Tsukimoto I, et al.: Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. Blood

100: 786-790, 2002

2) Isoyama K, Eguchi M, Mizutani S, Tsukimoto I, Ishii E, et al.: Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). Br J Haematol 118:999-1010, 2002

3) Imashuku S, Hibi S, Tsukimoto I, et al.: Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. Haematologica 88(11): ECR31, 2003
<http://www.haematologica.ws/>

4) Ohga S, Mugishima H, Tsukimoto I, et al.: Diamond-Blackfan anemia in Japan:

Clinical outcome of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 79:22-30, 2004

5) 月本一郎: 小児の白血病。カレントセラピー 20: 927-932, 2002

6) 月本一郎: 小児血液腫瘍。癌の臨床 48:637-653, 2002

7) 月本一郎、岡村 純: 共同研究の在り方と学会の役割。日小血会誌、17:502, 2003

8) 多和昭雄、月本一郎: 急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療。日小血会誌、18: 200-209, 2004

9) 月本一郎、徳山美香: 小児における ondansetron, granisetron の臨床試験。小児外科、36:929-933, 2004

10) 大坂顯通、大戸 齊、月本一郎、他: 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成。日本輸血学会雑誌、50(6): 739-745, 2004

著書:

1) 月本一郎 (分担): 成分輸血、小児科学 第 2 版(白木和夫、前川喜平編)、p112-118, 医学書院、東京、2002

2) 月本一郎 (分担): 急性骨髄性白血病、小児科学 第 2 版(白木和夫、前川喜平編)、p1135-1141, 医学書院、東京、2002

3) 月本一郎 (分担): 小児血液疾患患者とインフォームド・コンセント、今日の小児治療指針 第 13 版(大関武彦、古川 漸、横田俊一郎編)、P380-382, 医学書院、東京、2003

4) 月本一郎 (分担): 急性骨髄性白血病、今日の小児治療指針 第 13 版(大関武彦、古川 漸、横田俊一郎編)、P387-388, 医学書院、東京、2003

5) 月本一郎 (分担): 急性骨髄性白血病 (AML)、

白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集、改訂版、(大野竜三編)、p78-90、医薬ジャーナル社、大阪、2003

6) 月本一郎(編著)：急性骨髄性白血病 AML 共同治療研究会 AML99 プロトコール、小児血液・腫瘍疾患治療プロトコール集、(月本一郎編)、p94-106、医薬ジャーナル社、大阪、2003

7) 月本一郎(編著)：小児白血病の疫学、小児白血病診療ハンドブック(月本一郎編)、p11-29、中外医学社、東京、2003

8) 土田昌宏、月本一郎：急性リンパ性白血病(ALL)の治療戦略：Risk 再評価と Intergroup 研究拡大への提言、小児白血病診療ハンドブック(月本一郎編)、p77-101、中外医学社、東京、2003

9) 月本一郎：小児白血病について、血液のがん—どこまで治るか—(国際診断病理センター編)、p21-45 医療タイムス社、東京、2004

10) 月本一郎：小児白血病の疫学、白血病の基礎と臨床(大野竜三、宮脇修一編)、p70-75、医薬ジャーナル社、大阪、2004

11) 月本一郎、大嶋政明(分担)：抗腫瘍薬、小児用医薬品集第2版(師 研也監修)、p224-265、薬事日報社、東京、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許所得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

表1. Complications (WHO grade ≥ 3) in each phase

| Incidence of Complication | Induction therapy | Intensification | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|-------|----------|-------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5I | 5II |
| No. of evaluated patients | 147 | 167 | 138 | 112 | 117 | 64 | 42 |
| Sepsis | 18.4%(1) | 11.4% | 22.5% | 29.5%(2) | 15.4% | 20.3%(1) | 16.7%(1) |
| Serious infection | 10.9 | 2.4 | 8.7 | 15.2 | 6.0 | 4.7 | |
| Serious bleeding | 3.4(1) | | | | | | |
| Stomatitis | 8.8 | 1.2 | 1.4 | 0.9 | | | |
| G-I tract symptom | 2.7 | | | 0.9 | | | |
| Liver dysfunction | 7.5 | 6.0 | 9.4 | 16.1 | 2.6 | 4.7 | |
| Acute respiratory distress | 1.4 | 0.6 | 0.7 | 0.9 | | 1.6 | |
| Cardiac dysfunction | 0.7 | | 0.7 | 0.9 | 0.9 | | |
| Involuntary movement/convulsion | | 0.6 | 0.7 | 1.8 | | | |
| Other serious complications | 2.7 | 0.6 | | 0.9 | | | 2.4 |
| Decreased drug dosage in each courses of treatment | 3.1 | 5.4 | 4.6 | 9.5 | 11.3 | 15.0 | 8.5 |
| Delayed consolidation phase | - | 5.6 | 0.6 | 5.8 | 5.8 | 1.6 | |

()Dead

(治療経過中の合併症)

図1. AML99(狭義)の生存率

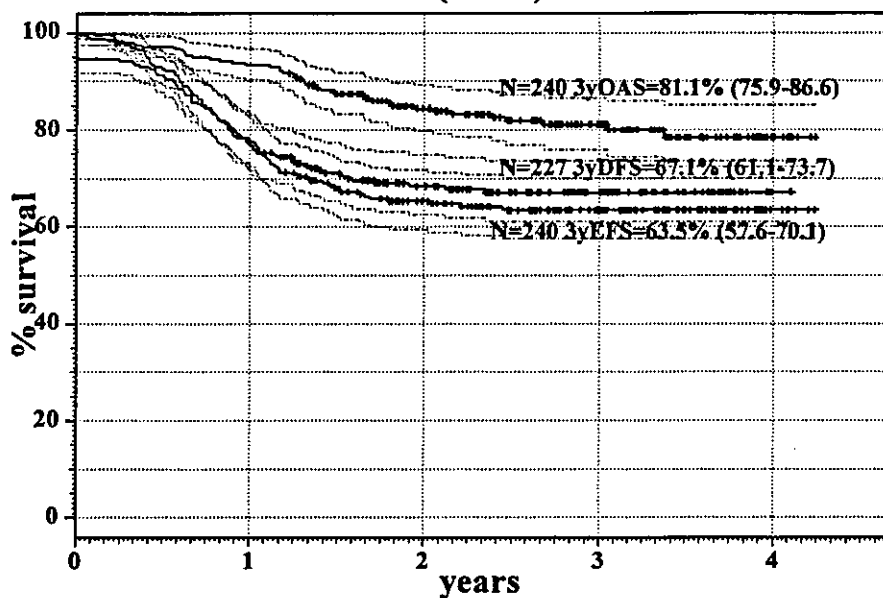


図2. OAS for by risk group of AML 99 protocol

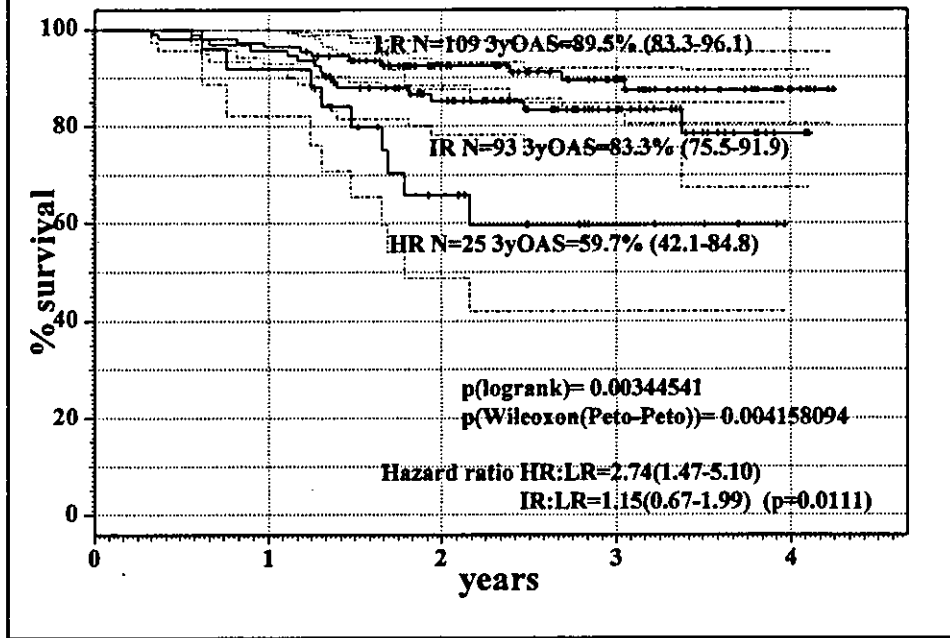
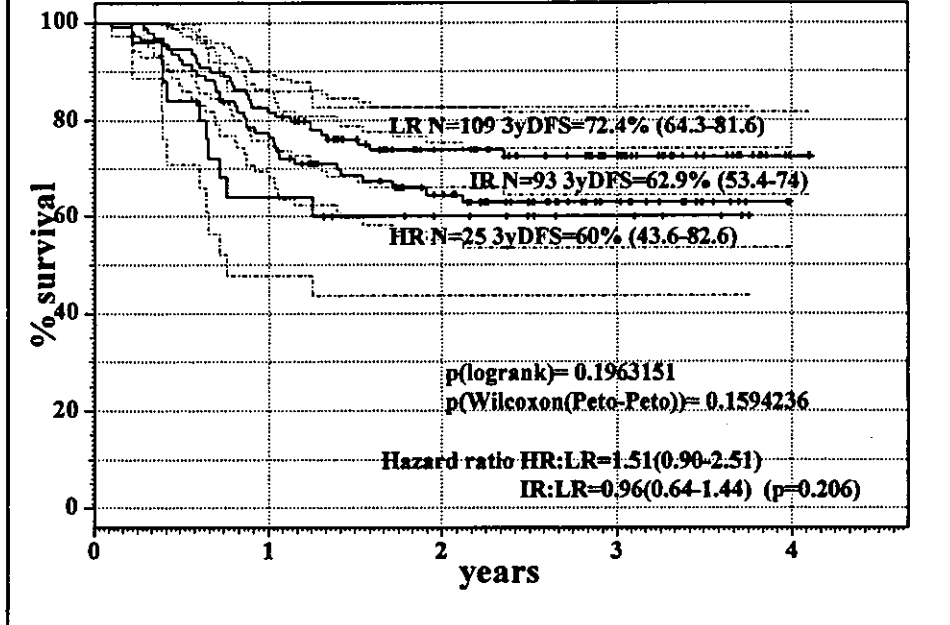


図3. Risk群別無病生存率



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児成熟B細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授

研究要旨

本年度は「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験実施計画書：B-NHL03」および付随研究の「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実施計画書：NHL G-CSF」の作成作業が終了、この2種類のプロトコル審査を日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」に依頼し、平成16年10月に最終承認された。同年11月1日より2つの臨床試験の登録を開始し、B-NHL03研究参加の181施設、G-CSF研究参加の134施設において、倫理委員会/IRBの審査終了後に症例登録治療開始予定である。また昨年度に続き、一部参加施設で実施されたB-NHL03パイロット臨床試験は寛解導入率64/66例(97%)で、予期せぬ有害事象は認められていない。来年度からは①データの収集、有害事象報告、モニタリングを中心に質の高い臨床試験の実施および②再発・難治性症例に対する治療法の確立を目指す。

A, 研究目的

昨年度と同様に、本研究の目的はわが国における小児成熟B細胞型リンパ腫を対象とした大規模臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づいた標準的治療法を確立することにある。

B, 研究方法

本年度は「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験実施計画書：B-NHL03」、およびB-NHL03付随研究「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実施計画書：NHL G-CSF」を日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」に提出して科学性と倫理性を中心に内容の審査を依頼した。また昨年度に引き続き、B-NHL03プロトコル原案に基づくパイロット試験を小児癌白血病研究グループ(CCLSG)と小児白血病研究会(JACLS)に属する施設で実施した。

C, 研究結果

①プロトコル審査状況：

「B-NHL03」および「NHL G-CSF」プロトコルは

日本小児血液学会「臨床研究審査検討委員会」の計4回の審査を受け、計画書案第5版をもって平成16年10月29日付けで、日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」から最終承認を得た。

これに伴い、11月1日より上記2つの臨床試験の登録をデータセンターにて開始し、B-NHL03研究参加の181施設、G-CSF研究参加の134施設において、倫理委員会/IRBの審査終了後に症例登録治療開始予定である。

②「B-NHL03パイロット試験」進行状況：

平成16年10月までに計68例が登録された。寛解導入率は64/66例(97%)で、治療中の再発が3例に認められた。Grade3以上の非血液毒性は口内炎が22例と最も多く、以下肝障害20例、感染16例であった。大量MTX投与後の排泄遅延は9例に認められた。腎不全は2例で1例は透析を施行した。予期されぬGrade3以上の有害事象は認めておらず、治療関連死亡例も報告されていない。

D, 考察

1990年代に国内外で実施された成熟B細胞性リ

ンパ腫の治療成績を検討し、更に治療成績を向上させる目的で「B-NHL03」プロトコールを作成した。本臨床試験に先立って実施されたパイロット試験では、その安全性と有効性が実証されており、本試験の開始により小児成熟 B 細胞性リンパ腫に対する標準的治療法確立につながるエビデンスが得られるものと期待される。

また同時に実施予定の「NHL G-CSF」研究では今後の進行期小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する G-CSF の投与方法に対し、一定の指針を提供することにより医療経済上効率の良い医療の実施に有用である。

E, 結論

本年度は小児成熟 B 細胞性リンパ腫に対する多施設共同臨床試験「B-NHL03」と付随研究「NHL G-CSF」が開始された。来年度からは①データの収集、有害事象報告、モニタリングを中心に質の高い臨床試験の実施および②再発・難治性症例に対する治療方法の確立を目指す。

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

1. 論文発表

(1) Tsurusawa M, Manabe A, Hayashi Y, Akiyama Y, Kigasawa H, Inada H, Noguchi N, Sawai N, Kobayashi R, Nagatoshi Y, Kawakami K and Nakahata T MDS committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology.

Therapy-related

myelodysplastic syndrome in childhood : A retrospective study of 36 patients in Japan. *Leukemia Research in press*

(2) Tsurusawa M Childhood Acute Leukemia :current status and future prospectives in MRD-based therapy. *Rinsho Ketsueki*. 2005 46 :109-120. Japanese

(3) Tsurusawa M, Chin M, Iwai A, Nomura K, Maeba H, Taga T, Higa T, Kuno T, Hori T, Muto

A, Yamagata M. L-Asparagine depletion levels and l-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 53;204-8, 2004

2. 学会発表

(1) 治療初期の微小残存病変(MRD)に基づく小児急性リンパ性白血病治療の多施設共同研究
横田昇平, 岡本朋美, 片野直之, 渡辺 新, 菊田 敦, 浅見恵子, 三間屋純一, 小泉晶一, 堀 壽成, 鶴澤正仁 第46回日本臨床血液学会総会 9.17-19, 2004 京都

(2) 小児血液腫瘍患者の晩期障害について : 10年以上の長期生存者 766 例の後方視的解析
松下竹次, 佐藤典子, 渡辺 新, 菊田 敦, 浅見恵子, 陳基明, 子川和宏, 岩井艶子, 岡 敏明, 田中 篤, 七野浩之, 太田 茂, 渡辺 力, 上玉利彰, 百名伸之, 片野直之, 堀越泰雄, 飯塚 進, 金子安比古, 小川 淳, 久野友子, 天野功二, 野村恵子, 柳瀬卓也, 畑江芳郎, 麦島秀雄, 三間屋純一, 倉辻忠俊, 小泉晶一, 鶴澤正仁 第46回日本臨床血液学会総会 9.17-19, 2004 京都

(3) 小児 ALL における血中 ASNase 活性と Asn 枯渇レベルの相関性の検討 鶴澤正仁, 陳基明, 岩井朝幸, 野村恵子, 前馬秀昭, 多賀 崇, 比嘉猛, 久野友子, 堀 壽成, 武藤亜紀子 第46回日本小児血液学会 11.22-23, 2004 京都

(4) 小児白血病の検査に伴う痛みに対する緩和ケア 岡 敏明, 鶴澤正仁 第46回日本小児血液学会 11.22-23, 2004 京都

(5) 再発小児 ALCL 例に対する治療戦略 : CCLSG, JACLS, TCCSG 登録例の合同後方視的解析
森 鉄也, 菊地 陽, 片野直之, 鶴澤正仁, 堀 壽成, 小林良二, 瀧本哲也 第46回日本小児血液学 11.22-23, 2004 京都

H, 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授

研究要旨

本年度は「小児リンパ芽球型リンパ腫 stageI/II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書：LLB-NHL03」および「小児リンパ芽球型リンパ腫 stageIII/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書：ALB-NHL03」の作成作業が終了。この2種類のプロトコール審査を日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」に依頼し、平成16年10月に最終承認された。同年11月1日より2つの臨床試験の登録を開始し、本研究参加の181施設において、倫理委員会/IRBの審査終了後に症例登録治療開始予定である。また昨年度に続き、一部参加施設で実施されたLLB/ALBパイロット臨床試験では予期せぬ有害事象は認められていない。来年度からは①データの収集、有害事象報告、モニタリングを中心に質の高い臨床試験の実施および②再発・難治性症例に対する治療方法の確立を目指す。

研究協力者

角南勝介 成田赤十字病院小児血液腫瘍科 部長

A, 研究目的

昨年度と同様に、本研究の目的はわが国における小児リンパ芽球型リンパ腫を対象とした大規模臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づいた標準的治療法を確立することにある。

B, 研究方法

本年度は「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 相臨床試験実施計画書：LB-NHL03」を日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」に提出して科学性と倫理性を中心に内容の審査を依頼した。また昨年度に引き続き、本プロトコール原案に基づくパイロット試験を日本小児白血病研究会（JACLS）に属する施設で実施した。

（倫理面への配慮）本研究の対象である患者は未成年者であるため、担当医はヘルシンキ宣言に従い、法的な資格のある代諾者からインフォームドコンセントを取得することを要する。また、患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかさらに未成年者である患者の意思を確認する。

C, 研究結果

①プロトコール審査状況：

本プロトコールは日本小児血液学会「臨床研究審査検討委員会」の審査の過程で、限局例(LS)と進行例(AS)の治療計画を別個のプロトコールにて作成するよう指導を受けた。その結果「小児リンパ芽球型リンパ腫 stageI/II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書：LLB-NHL03」と「小児リンパ芽球型リンパ腫 stageIII/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書：ALB-NHL03」の2種類のプロトコールを作成した。この計画書案第5版をもって平成16年10月29日付けで、日本小児血液学会の「臨床研究審査検討委員会」から最終承認を得た。

これに伴い、11月1日より上記2つの臨床試験の登録をデータセンターにて開始し、本研究参加の181施設において、倫理委員会/IRBの審査終了後に症例登録治療開始予定である。

②「LB-NHL03パイロット試験」進行状況：

平成17年3月までに42例が登録された。内訳は前駆B細胞性が15例、T細胞性が27例であった。予期されぬGrade3以上の有害事象は認めないが、可逆性の中樞神経障害を3例に認められた。また、MTX排泄遅延は7例に認められた。治療関連死亡例は報告されていない。

D, 考察

1990年代に国内外で実施された小児リンパ芽球型リンパ腫の治療成績を検討し、更に治療成績を向上させる目的で「LLB/ALB-NHL03」プロトコールを作成した。本試験の開始によりリンパ芽球型リンパ腫に対する標準的治療法確立につながるエビデンスが得られるものと期待される。

E, 結論

本年度は「小児リンパ芽球型リンパ腫 stageI/II に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験：LLB-NHL03」と「小児リンパ芽球型リンパ腫 stageIII/IV に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験：ALB-NHL03」の2種類の臨床試験が開始された。来年度からは①データの収集、有害事象報告、モニタリングを中心に質の高い臨床試験の実施および②再発・難治性症例に対する治療方法の確立を目指す。

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

1. 論文発表

(1) Tsurusawa M, Manabe A, Hayashi Y, Akiyama Y, Kigasawa H, Inada H, Noguchi N, Sawai N, Kobayashi R, Nagatoshi Y, Kawakami K and Nakahata T MDS committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology.

Therapy-related

myelodysplastic syndrome in childhood : A retrospective study of 36 patients in Japan. *Leukemia Research in press*

(2) Tsurusawa M Childhood Acute Leukemia :current status and future prospectives in MRD-based therapy. *Rinsho Ketsueki*. 2005 46 :109-120. Japanese

(3) Tsurusawa M, Chin M, Iwai A, Nomura K, Maeba H, Taga T, Higa T, Kuno T, Hori T, Muto A, Yamagata M. L-Asparagine depletion levels and l-asparaginase activity in plasma of children

with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemother*

2. 学会発表

(1) 治療初期の微小残存病変(MRD)に基づく小児急性リンパ性白血病治療の多施設共同研究 横田昇平, 岡本朋美, 片野直之, 渡辺 新, 菊田 敦, 浅見恵子, 三間屋純一, 小泉晶一, 堀 壽成, 鶴澤正仁 第46回日本臨床血液学会総会 9.17-19, 2004 京都

(2) 小児血液腫瘍患者の晩期障害について : 10年以上の長期生存者 766 例の後方視的解析 松下竹次, 佐藤典子, 渡辺 新, 菊田 敦, 浅見恵子, 陳基明, 子川和宏, 岩井艶子, 岡 敏明, 田中 篤, 七野浩之, 太田 茂, 渡辺 力, 上玉利彰, 百名伸之, 片野直之, 堀越泰雄, 飯塚 進, 金子安比古, 小川淳, 久野友子, 天野功二, 野村恵子, 柳瀬卓也, 畑江芳郎, 麦島秀雄, 三間屋純一, 倉辻忠俊, 小泉晶一, 鶴澤正仁 第46回日本臨床血液学会総会 9.17-19, 2004 京都

(3) 小児 ALL における血中 ASNase 活性と Asn 枯渇レベルの相関性の検討 鶴澤正仁, 陳基明, 岩井朝幸, 野村恵子, 前馬秀昭, 多賀 崇, 比嘉猛, 久野友子, 堀 壽成, 武藤亜紀子 第46回日本小児血液学会 11.22-23, 2004 京都

(4) 小児白血病の検査に伴う痛みに対する緩和ケア 岡 敏明, 鶴澤正仁 第46回日本小児血液学会 11.22-23, 2004 京都

(5) 再発小児 ALCL 例に対する治療戦略 : CCLSG, JACLS, TCCSG 登録例の合同後方視的解析 森 鉄也, 菊地 陽, 片野直之, 鶴澤正仁, 堀 壽成, 小林良二, 瀧本哲也 第46回日本小児血液学 11.22-23, 2004 京都

H, 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 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、わが国の小児未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）の実態を明らかにし、よりよい治療法の確立を目指した臨床試験を実施することである。平成14年6月から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に共同研究参加し、治療研究を継続中である。平成17年3月末の時点で39例が登録され、そのうち33例がプロトコール適格症例である。現在までに3例が再発し、1例が死亡しているが、肝障害と発熱以外のグレード4の有害事象はなく安全に試験が遂行されていると思われる。ALCL99全体の集計では、平成16年8月末の時点で352例が登録され、全体の3年無イベント生存率は73±5%であった。

A. 研究目的

わが国の小児未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic Large Cell Lymphoma ; ALCL）の実態を明らかにし、よりよい治療法の確立を目指した臨床試験を実施することを目的とする。本疾患が極めて稀少であることから欧州小児非ホジキンリンパ腫共同研究グループ European (Intergroup Co-operation on Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, EICNHL) の臨床試験ALCL99に参加してランダム化比較試験を行い、メソトレキサート大量療法に至適投与法およびビンブラスチンの有用性を明らかにする。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）としてALCL99に参加し、CCLSG, JACLS, TCCSG, KYCCSGの4グループに属する178施設が参加している。診断にあたっては、JPLSG病理判定委員会で中央診断を行うこととし、年1回

EICNHL全体会議でセントラルレビューが行われる。ALCL99プロトコール不適格例についても登録して調査研究の対象とする。日本の症例のデータはJPLSGデータセンターで登録およびデータクリーニングされた後、パリにあるALCL99中央データセンターに送付される。

標準リスク群と高リスク群では、「メソトレキサート（MTX）1g+髄注」と「MTX 3g、髄注なし」のランダム化比較試験が行われ、高リスク群では、さらにビンブラスチン投与の有無によるランダム化が行われる。

（倫理面への配慮）

ALCL99では、無作為割付を含む治療研究に参加しない症例であっても、全例登録を行うよう決められているため、本邦での研究もこれに従った。これに際して、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠した形で、症例登録を行うことと、治療研究に参加することの各々について、別個に説明と同意を取得するように、本邦独自のプロトコール

改訂を行った。

C. 研究結果

本邦における ALCL99 の登録は、平成 14 年 6 月に開始した。平成 17 年 3 月末の時点で 39 例が登録された。内訳は、表 1 に示すごとく、孤発性皮膚病変 1 例、低リスク群 (St.Jude 分類にて Stage I で、病変が全摘された例) 1 例、標準リスク群 (肺、肝、脾、縦隔、皮膚のいずれにも病変がない例) 11 例、高リスク群 (肺、肝、脾、縦隔、皮膚のいずれかひとつ以上に病変がある例) 20 例、中枢神経 (CNS) 浸潤陽性群 0 例、不適格例 6 例であった。不適格例のうち 2 例はホジキンリンパ腫、1 例が肉腫の診断で治療が開始された例であった。残りの 3 例はステロイド治療が先行された例であった。また、標準リスク 11 例と高リスクの 19 例で無作為割付が行われた。登録例数は、ALCL99 全体の約 7% を占めた。

現在までに 3 例が再発し、1 例が死亡しているが、肝障害と発熱以外のグレード 4 の有害事象はなく安全に試験が遂行されていると思われる(表 2)。

ALCL99 全体の集計では、平成 16 年 8 月末の時点で 352 例が登録され、全体の 3 年無イベント生存率は 73±5% であった。

D. 考察

2 年 10 ヶ月で 39 例が登録されており、年間約 14 例に相当し、当初の予想 (年間 10~15 例) どおりである。今年度中央診断された 16 例はすべて ALCL が確認されたが、これまでに 3 例が誤診断による治療が行われて不適格となっており、診断手順の

周知が必要かもしれない。現時点で、本邦の登録症例において再発・死亡例や特記すべき重篤な有害事象が少ないことから、臨床試験は安全に遂行されていると考えられる。

稀少疾患のため国際共同研究が必要である上、研究期間も長期に及び、本研究期間内に結論が出ないことは遺憾であるが、小児がん分野で本邦初の国際共同臨床試験が開始されたことは、今後の本疾患のみならず、難治性稀少疾患の標準的治療の確立に向けた大きな前進と考えられた。

E. 結論

本疾患に対する EICNHL との国際共同臨床試験は順調に経過しており、今後の症例集積により研究が完了することが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

表1.

ALCL99登録状況

(2005年3月31日)

| Arm | 1 | 2 | 3 | 4 | その他 | 合計 | EICNHL (2004.8現在) |
|--------|---|---|----|---|------|----|----------------------|
| 孤発性皮膚 | | | | | 1(無) | 1 | 15 |
| 低リスク | | | | | 1 | 1 | 7 |
| 標準リスク | 5 | | 6 | | | 11 | 112 |
| 高リスク | 4 | 5 | 4 | 5 | 2 | 20 | 203 |
| CNS陽性 | | | | | | 0 | 9 |
| 不適格例 | | | | | 6 | 6 | (不明) 6 |
| 合計 | 9 | 5 | 10 | 5 | 10 | 39 | 352 |
| CCLSG | | | | | | 6 | |
| JACLS | | | | | | 16 | |
| TCCSG | | | | | | 15 | |
| KYCCSG | | | | | | 2 | |

表2.

ALCL 99 有害事象

| | | prephase | course A | course B |
|------------|---------|----------|-----------|----------|
| 施行数 | | 22 | 50 | 47 |
| GOT/GPT | grade 3 | 4 (18.2) | 10 (20.0) | 0 |
| | grade 4 | 1 (4.5) | 2 (4.0) | 0 |
| Bilirubin | grade 3 | 0 | 3 (6.0) | 0 |
| Fever | grade 3 | 0 | 4 (8.0) | 2 (4.3) |
| | grade 4 | 0 | 0 | 2 (4.3) |
| Infection | grade 3 | 0 | 2 (4.0) | 2 (4.3) |
| Skin | grade 3 | 0 | 1 (2.0) | 2 (4.3) |
| Vomiting | grade 3 | 1 (4.5) | 1 (2.0) | 0 |
| Stomatitis | grade 3 | 0 | 0 | 1 (2.2) |

III. 会議記録

平成16年度（2004年度）堀部班会議実施記録

| 日付 | 時間 | 会議名 | 開催地 |
|----------------|-------------|--|---------------------------------------|
| 平成16年5月20日（木） | 15:00～18:00 | 第4回堀部班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会議 | 東京国際フォーラム G603 会議室 |
| 平成16年6月11日（金） | 19:00～22:00 | 第2回堀部班 ALL ワーキンググループ会議 | 国立病院機構名古屋医療センター 管理棟5階第一会議室 |
| 平成16年6月12日（土） | 9:00～14:00 | 平成16年度第1回中畑班・堀部班合同班会議 | 国立病院機構名古屋医療センター附属 名古屋看護助産学校5階合同講義室 |
| 平成16年8月26日（木） | 15:00～18:00 | 第5回堀部班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会議 | 東京国際フォーラム G607 会議室 |
| 平成16年9月18日（土） | 12:20～14:00 | 第1回 MRD 小児ワーキンググループ会議 （堀部班分子・診断ワーキンググループの分科会） | 国立京都国際会館 ROOM J 会議室 |
| 平成16年10月25日（月） | 15:00～18:00 | 第6回堀部班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会議 | 東京国際フォーラム G504 会議室 |
| 平成16年10月31日（日） | 9:00～17:00 | 平成16年度第2回中畑班・堀部班合同班会議 | 東京医科歯科大学歯学部特別講堂 |
| 平成17年3月20日（日） | 11:00～14:00 | 第2回 MRD 小児ワーキンググループ会議 （堀部班分子・診断ワーキンググループの分科会） | 東京国際フォーラム G604 会議室 |
| 平成17年3月30日（水） | 15:00～18:00 | 第7回堀部班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会議 | 東京国際フォーラム G604 会議室 |

平成16年度(2004年度)JPLSG会議実施要覧記録

| 日付 | 時間 | 会議名 | 開催地 |
|----------------|-------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 平成16年4月24日(土) | 14:00~16:00 | 第5回JPLSG運営委員会 | 京王プラザホテル4階 |
| 平成16年4月25日(日) | 10:00~16:00 | 第20回JPLSGリンパ腫委員会 | 東京国際フォーラムG401会議室 |
| 平成16年5月30日(日) | 13:30~15:30 | 第2回JPLSG代議員会 | 中外製薬株式会社名古屋支店会議室 |
| 平成16年6月12日(土) | 14:00~17:00 | 第1回JPLSG研究会 | 国立病院機構名古屋医療センター附属 名古屋看護助産学校5階合同講義室 |
| 平成16年6月13日(日) | 9:00~13:00 | 第6回JPLSG運営委員会 | 国立病院機構名古屋医療センター 管理棟5階第一会議室 |
| 平成16年7月25日(日) | 11:00~16:00 | 第7回JPLSG運営委員会 | 東京国際フォーラムG607会議室 |
| 平成16年8月1日(日) | 10:30~16:00 | 第10回JPLSGAML委員会 | ルビーホール12階羽衣の間 |
| 平成16年8月7日(土) | 11:00~16:00 | 第21回JPLSGリンパ腫委員会 | 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3階カブリルムA |
| 平成16年9月18日(土) | 10:00~12:00 | 第1回JPLSG再発ALL委員会 | 国立京都国際会館レストラン「グルメ」 |
| 平成16年10月3日(土) | 10:30~17:00 | 第11回JPLSGAML委員会 | 東京国際フォーラムG504会議室 |
| 平成16年10月17日(日) | 11:00~16:00 | 第8回JPLSG運営委員会 | 東京国際フォーラムG604会議室 |
| 平成16年10月30日(土) | 13:00~14:45 | 第3回JPLSG代議員会 | ホテルイースト21東京1階ホールB |
| 平成16年10月30日(土) | 20:00~22:00 | 第12回JPLSGAML委員会 | ホテルイースト21東京3階「東陽の間」 |
| 平成16年11月7日(日) | 11:00~16:00 | 第2回JPLSG再発ALL委員会 | 東京八重洲ホール会議室413 |
| 平成16年11月13日(土) | 13:00~18:00 | 第1回JPLSG乳児白血病委員会 | 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3階カブリルムA |
| 平成16年11月22日(月) | 9:00~10:00 | JPLSGAML委員会AML-D04拡大ワーキング グループ会議 | 国立京都国際会館ROOM J |
| 平成16年11月22日(月) | 19:00~22:00 | 第13回JPLSGAML委員会 | 国立京都国際会館673号室 |
| 平成16年11月28日(日) | 12:30~16:00 | 第1回JPLSGAML委員会 | 東京国際フォーラムG506会議室 |
| 平成16年11月27日(土) | 11:00~16:00 | 第22回JPLSGリンパ腫委員会 | 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3階カブリルムA |

| | | | | |
|----------------|-------------|------------------------|--------------------------------------|-----|
| 平成16年12月16日(木) | 20:00~22:00 | 第3回JPLSG 再発 ALL 委員会 | ホテルグランヴィア岡山4階「壘」 | 岡山 |
| 平成17年1月10日(月) | 11:00~16:00 | 第9回JPLSG 運営委員会 | 東京国際フォーラム G604 会議室 | 東京 |
| 平成17年1月23日(日) | 10:30~17:00 | 第14回JPLSG AML 委員会 | 東京国際フォーラム G610 会議室 | 東京 |
| 平成17年2月11日(金) | 11:00~15:00 | 第1回JPLSG HLH 委員会 | 国立病院機構名古屋医療センター 管理棟5階第一会議室 | 名古屋 |
| 平成17年2月13日(日) | 11:00~16:00 | 第4回JPLSG 再発 ALL 委員会 | 東京国際フォーラム G601 会議室 | 東京 |
| 平成17年2月19日(土) | 20:00~22:00 | 第15回JPLSG AML 委員会 | リーガロイヤル大阪「未広の間」 | 大阪 |
| 平成17年3月6日(日) | 11:00~16:00 | 第2回JPLSG HLH 委員会 | 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3階カンファレンス | 名古屋 |
| 平成17年3月10日(木) | 13:30~15:30 | JPLSG 病理委員会 | 愛知県がんセンター病院3階 総合診断室 | 名古屋 |
| 平成17年3月19日(土) | 13:00~17:00 | 第23回JPLSG リンパ腫委員会 | 東京八重洲ホール会議室 702 | 東京 |
| 平成17年3月20日(日) | 14:15~16:30 | 第1回JPLSG ALL 委員会 | 東京国際フォーラム G406 会議室 | 東京 |
| 平成17年3月21日(月) | 11:00~16:00 | 乳児白血病委員会/MLL minus 分科会 | 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3階カンファレンス | 名古屋 |

厚生労働省がん研究助成金「小児の難治性白血病、骨髄異形成症候群におけるゲノム異常の解析と治療法に関する研究」(中畑班)

厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(がん分野)
「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(堀部班)

平成16年度 第1回 中畑班・堀部班合同班会議 プログラム

日時: 6月12日(土) 9:00~

場所: 名古屋医療センター附属名古屋看護助産学校5階合同講義室

9:00~10:00

中畑班キックオフミーティング

(敬称略)

10:00~10:40

座長: 鶴澤正仁

倫理問題ワーキングレポート(20) 東北大学加齢医学研究所発達病態 土屋 滋
免疫学的診断ワーキングレポート(10) 三重大学医学部小児科 駒田美弘
分子・細胞遺伝学的診断ワーキングレポート(5) 群馬小児医療センター 林 泰秀
ALL(5) 名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

10:40~11:20

座長: 土田昌宏

JPLSG登録状況、臨床試験データ管理(20) 名古屋医療センター臨床研究センター 瀧本哲也
ミーティングレポート: the 15th I-BFM-SG annual meeting/Hannover Symposium(20)
1. AML(10) 東京医科歯科大学小児科 富澤大輔
2. resistant disease(5) 広島大学小児科 西村真一郎
3. ALL(5) 名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

11:20~12:20

座長: 月本一郎

AML99のまとめ(30) 東邦大学医学部第一小児科 月本一郎
神奈川県立こども医療センター血液科 田淵 健
AML04治療研究(30) 大阪医療センター小児科 多和昭雄
JPLSG AML-04の進捗状況 東京医科歯科大学小児科 富澤大輔
JPLSG AML-P04の進捗状況 横浜市立大学小児科 高橋浩之
JPLSG AML-D04の進捗状況 北海道がんセンター小児科 飯塚 進
名古屋大学小児科 工藤寿子

12:20~13:00 昼食

13:00~13:40

座長: 駒田美弘

乳児ALL(5) 佐賀大学小児科 石井榮一
Ph-ALL(5) 聖路加国際病院小児科 真部 淳
リンパ腫治療研究(10) 愛知医科大学小児科 鶴澤正仁
E1CNHL(ALCL99ほか)報告(10) 慶応大学小児科 森 鉄也
JPLSG病理委員会の活動状況(10) 愛知医科大学第二病理 中川温子
国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

13:40~17:00

JPLSG研究会(別添)



15th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
~ May 2-5, 2004, Celle ~


Report of the I-BFM AML Committee



東京医科歯科大学小児科 富澤大輔

Relapsed AML 2001/01

- ほとんどのグループが2001/2002年に開始
- 11グループ+MRC, Hong Kong
- 215名の患者がentry
(適格症例163、150がcomplete data、122がRCT)
- Daunoxome® (メーカーの生産中止問題)



Relapsed AML 2001/01

If BM blast > 20% → Study off (Mylotarg® study~)

CR → Intensive or Low intensive → SCT


Late relapse: 1.MSD /2.MUD /3. Auto

Early relapse/Refractory: 1.MSD /2.MUD / 3.Auto or Haplo

Relapsed AML 2001/01

150 study patients with data

- Randomized; 81%
- Early/Late relapse; 46/54%
- 96% involves BM (12% of total is combined)
- 8% CNS relapse
- Protocol violationは少数




Relapsed AML 2001/01

150 study patients with data: response

- BM blasts day "28" > 20% ; 25% of cases

| | Overall | early relapse | late relapse |
|-----|---------|---------------|--------------|
| CR | 65% | 52% | 75% |
| CCR | 36% | 25% | 46% |



Relapse AML 2001/02

- refractory/relapsed AMLを対象にMylotarg®を用いたPhase II試験
- AMLの80%以上がCD33陽性
- Phase I試験の結果8/15でresponse
(Zwaan, Blood 2003)
- 用量/用法: 7.5g/sqm x 2 (14日間隔で)
* Infusion related毒性予防のためmPSL 1mg/kgの予防投与
- 中間解析の結果、10/16でresponseあり
- 重篤な肝毒性なかった(1/31でVOD)
- 予定患者登録数: 50(現在22)

