

1. 試験デザイン

多施設共同臨床後期第Ⅱ相試験

2. 本試験の意義

MLL 再構成陽性乳児 ALL における化学療法と HSCT の有効性が確認されるのみでなく、HSCT（特に UCBT）の有効性を評価することができ、難治性白血病に対する治療法の確立に寄与することができる。

3. 患者選択基準

3.1. 適格基準

3.1.1. 疾患

対象は以下の基準を満たす急性リンパ性白血病（ALL）症例。

- (1) 骨髓標本の形態学的診断とリンパ球表面マーカー解析により、ALL の診断が確定しているもの。ALL の定義については「3.1. 急性リンパ性白血病（ALL）の診断」を参照すること。
- (2) MLL 遺伝子再構成がサザン解析にて陽性であるもの。
- (3) MLL や AUL 等、表面マーカー解析の結果で ALL の診断に疑問がある場合は、研究代表者の判断により登録の可否を決定し、後に中央診断で AML M0 等、ALL でないことが判明した場合は不適格症例とする。

3.1.2. 年齢

診断時、1歳未満の乳児。

3.1.3. PS : Performance Status

PSスコア3以下であるもの。

初診時の全身状態評価の指標として、米国 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status を乳児に合わせて改変した乳児白血病委員会の PS（付表3参照）を用いる。

3.1.4. 前治療の規定

- (1) 他の悪性腫瘍に対する治療も含めて化学療法、放射線療法いずれの既往もないこと。
- (2) 診断から登録までに本プロトコールに定められた PSLの先行投与および薬剤投与に限り行うことは許される。
- (3) 輸血時のアナフィラキシー等、やむを得ない場合のステロイド投与についても許容する。

3.1.5. 臓器機能（臨床検査値）

- (1) 治療研究に支障を来たす臓器障害を持たないこと。
- (2) 治療研究に支障を来たす先天性疾患や合併症を持たないこと。
- (3) 診断から7日以内に全例頭部 CT あるいは MRI、エコーを施行し、治療に支障をきたすような頭蓋内出血がないこと。

3.1.6. 試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

3.2. 除外基準

以下の場合には対象から除外される。

- (1) 出生時 37 週未満の早産児。
- (2) 活動性の重複がんをもつもの。
- (3) ダウン症候群（21 trisomy）に合併した白血病。
- (4) 診断時頭部 CT あるいは MRI、エコーで頭蓋内出血を認め、かつ治療研究遂行に支障を来たす例。
- (5) コントロールされていない心不全症例。
- (6) コントロールされていない腎不全症例。
- (7) 人工呼吸管理を要する呼吸器疾患合併例。
- (8) 治療反応性評価のための PSL が登録後7日以内に投与開始できなかった症例。
- (9) B-ALL（定義については 3.3.3. 免疫学的診断基準参照）。

その他、治療研究遂行に支障を来たす場合、担当医が事務局と相談して除外の可否を決定

4 治療計画

4.1. プロトコール治療

治療プロトコールは、1 arm で、すべての症例に対して以下 (1)-(4) の phase を施行する。

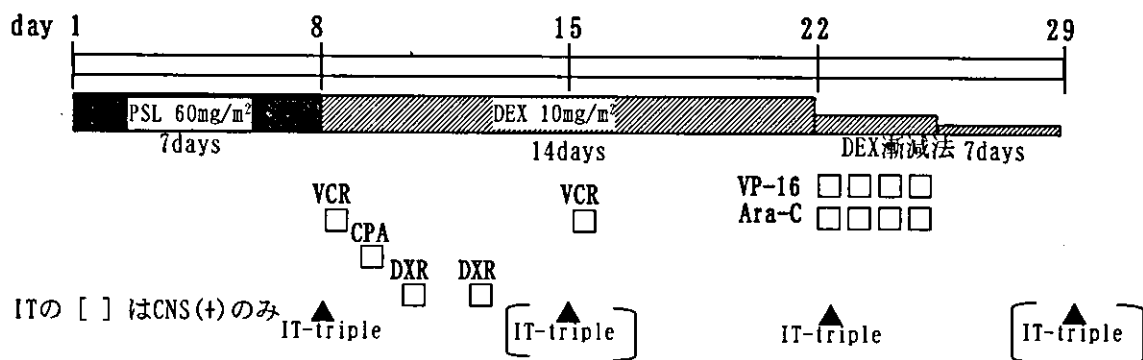
- (1) PSL 先行投与を含む寛解導入療法
- (2) 強化療法 1
- (3) 強化療法 2
- (4) 同種造血幹細胞移植 (HSCT)

・ JPLSG 登録後できるだけ速やかに PSL 先行投与を開始する。

ただし、hyperleukocytosis に対する交換輸血や、感染症治療、臓器障害の回復等のために登録後 7 日までの開始の延期は可能である。

4.2. 治療スケジュール

寛解導入療法



PSL : 60 mg/m²、静注、分3、day1~7

DEX : 1 日量 10 mg/m²、静注、分2、day8-21 の14日間。その後 day22-28 の7日間で漸減。

VCR : 0.05 mg/kg、静注、day8、day15

CPA : 1,200 mg/m²、2時間点滴静注、day9

DXR : 25 mg/m²、1時間点滴静注、day10、day12

VP-16 : 100 mg/m²、2時間点滴静注、day22-25

Ara-C : 500 mg/m²、4時間点滴静注、day22-25 VP-16 終了後4時間後より開始する

髄注 : 日齢90以下 : MTX 3 mg, HDC 10 mg, Ara-C 6 mg

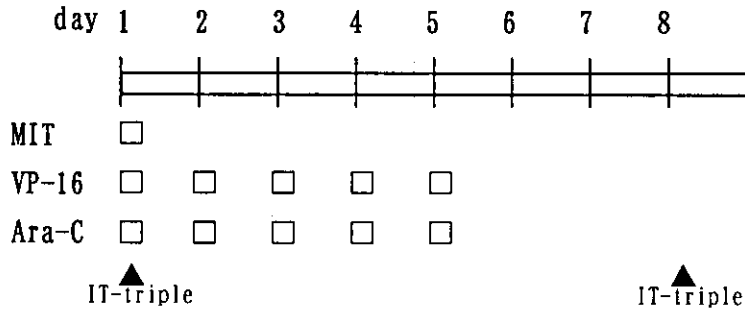
日齢91以上1歳未満 : MTX 6 mg, HDC 10 mg, Ara-C 15 mg

年齢1歳以上 : MTX 8 mg, HDC 15 mg, Ara-C 20 mg

CNS 陰性例 : day8、day22 (Ara-C、VP-16 開始日)

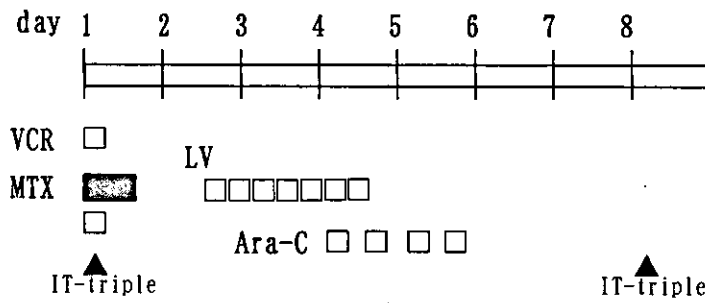
CNS 陽性 : day8、day15、day22、day29

強化療法1



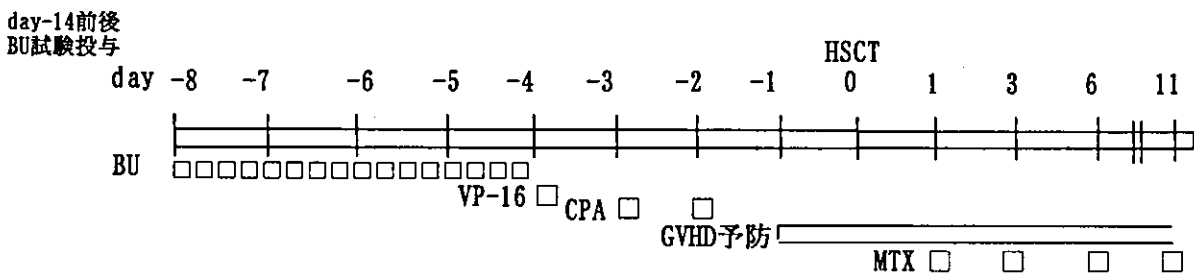
MIT : 10 mg/m², 1時間点滴静注、day1
VP-16 : 100 mg/m², 時間点滴静注、day1-5
Ara-C : 3 g/m², 4時間点滴静注、day1-5
髓注 : day1、day8

強化療法2



VCR : 0.05 mg/kg、静注、day1
MTX : 3 g/m², 12時間点滴静注、day1 LV rescue を MTX 開始後 36 時間後より 6 時間毎に 7 回
Ara-C : 3 g/m², 3時間点滴静注、1日 2回 12時間毎 例: 11時、23時、day4、day5 の 2日間
髓注 : day1、day8

移植前処置



BU 試験投与 (0.7 mg/kg)、 day-14 前後
BU : 経口、分 4 、(6 時間毎, 例: 8、14、20、2時) day-8、-7、-6、-5
VP-16 : 60 mg/kg、12時間点滴静注 day-4
CPA : 60 mg/kg、2時間点滴静注 day-3、-2
造血幹細胞移植 : day0
GVHD 予防 : CSA + short-term MTX または FK506 + short-term MTX

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)
日本小児白血病リンパ腫研究グループ
Ph1-ALL 委員会

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
(Ph⁺ ALL) に対する imatinib mesylate
第Ⅱ相臨床試験 実施計画書

Ph⁺ ALL04 ダイジェスト版

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

研究代表者

聖路加国際病院小児科
真部 淳

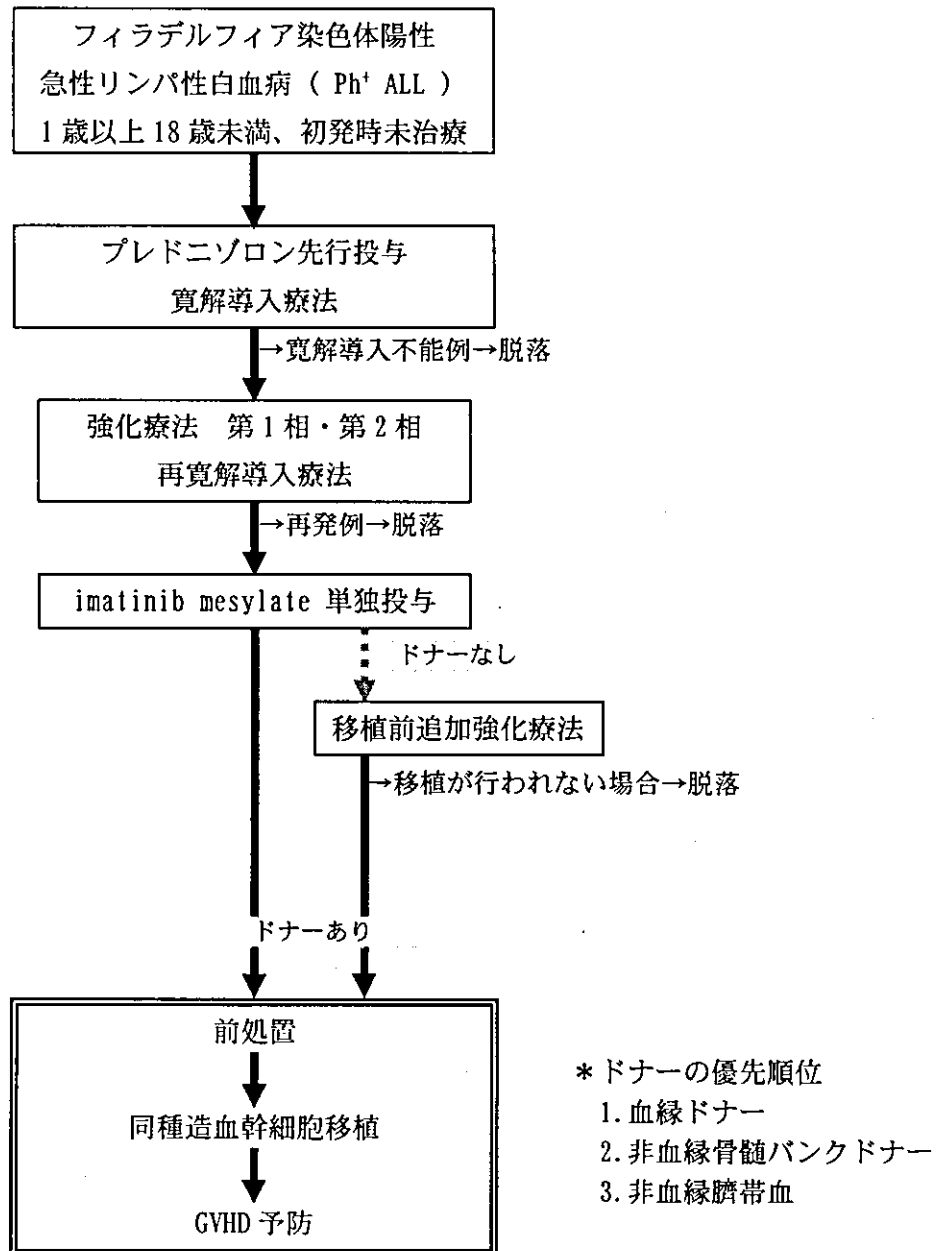
研究事務局

東京大学医科学研究所病院小児細胞移植科
河崎 裕英

2004年 3月 1日 計画書案第1版作成
2004年 6月 30日 第5回日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会審査
2004年 7月 1日 計画書案第2版作成
2004年 9月 13日 第6回日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会審査
2004年 9月 14日 計画書案第3版作成

本ダイジェスト版による治療は行わないようにお願いいたします。
また、IRB(または倫理審査委員会)提出用ではございませんので、ご注意ください。

0. シェーマ



1. 目的

小児（1歳以上18歳未満）の初発未治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph⁺ ALL）を対象として、第1寛解期における imatinib mesylate の分子生物学的効果を明らかにすることを目的とする。imatinib mesylate 投与前後の治療を統一することにより、imatinib mesylate 投与が長期予後に与える意義をあわせて検討する。

2. 試験デザイン

2.1. 臨床試験タイプ

多施設共同臨床第II相試験

2.2. エンドポイント

Primary endpoint

メシル酸イマチニブ（imatinib mesylate）2週間投与後の微少残存病変（MRD, bcr/abl 融合シグナル量）の減少率

Secondary endpoints

4年全生存率（overall survival）

4年無病生存率（disease-free survival）

4年無イベント生存率（event-free survival）

完全寛解導入率

第1寛解期での同種造血幹細胞移植の遂行率

移植前のMRDと長期予後との関係

有害事象発生割合

2.3. 治療計画概要

本試験は寛解に入った症例が第1寛解のままSCTを受けられることを目指しており、初期から効果的な化学療法を行うことが重要である。寛解導入療法は、世界的にも最も寛解導入率が高い（94%）TCCSGのL95-14-HEXの治療を採用する（abstract, ASH 2000）²⁴⁾。この治療はすでにL95-14において250例以上に行われ、合併症等大きな問題はないと判断されているものである。さらに寛解導入後の強力な化学療法が必須である。今回は、寛解導入療法と同様に高い寛解維持率が期待できるTCCSGのL95-14-HEXの治療を採用する。L95-14-HEXでは、再発は診断後30週までは起こらなかった。

以上の化学療法を終了し第1寛解を維持できた症例は、次のimatinib mesylate臨床試験に入る。imatinib mesylateは、340 mg/m²/day経口を単独投与で2-5週間用いる。imatinib mesylateは、ノバルティスファーマ（株）から無償提供を受ける。imatinib mesylateの使用方法は慢性骨髄性白血病の成人に対して適応とされているものと同じであり、使用量は成人量を小児に換算して定めた。この使用方法や使用量は慢性骨髄性白血病の治療において標準的に用いられているものであり、安全性の面でも大きな問題は生じないものと考えられる。imatinib mesylate治療開始時と開始後14日の骨髄におけるbcr-abl transcriptを測定して同薬剤の効

果を判定する。bcr-abl 量が 1/10 以下に減少したものを有効と定義する。なお、imatinib mesylate 投与前に MRD が消失した症例も imatinib mesylate の投与を行う。

imatinib mesylate 単独投与相を終了した後は、ただちに同種 SCT を行う。ドナーの優先順位は① 血縁ドナー、② 非血縁骨髄バンクドナー、③ 非血縁臍帯血である。自家移植は採用しない。ただちに同種 SCT が行えない場合は下記に従う。2 週間の imatinib mesylate 投与終了時点で、SCT が 3 週以内に決定している、あるいは行える可能性が高い場合は、前処置開始前日まで最大 3 週間の imatinib mesylate の延長投与を行い同種 SCT に入る。3 週以内に同種 SCT が行える見込みがない場合は、imatinib mesylate 単独投与相終了後ただちに移植前追加強化療法を行う。同種 SCT が 3 週以内に行える見込みで imatinib mesylate の延長投与を行ったが、同種 SCT に進めないことが判明した場合には、その時点で移植前追加強化療法を行う。よって最長 5 週間の imatinib mesylate の投与と移植前追加強化療法までは許容される。移植レジメンおよび GVHD 予防法は定めたものを用いる。

寛解導入療法にて寛解に入らなかった症例、第 1 寛解後に再発した症例および移植前追加強化療法終了後に移植が行われなかった症例は脱落とし、以後の治療法は規定しないが、フォローアップは行う。

2.4. 参加施設

このプロトコールに参加する患児は、寛解導入療法開始時には Ph⁺ ALL との診断がついておらず、診断確定時はすでに PSL の先行投与が始まっている。そのため診断確定時点ですみやかに移植施設に転送する事は患児の安全を考慮すると難しい。そこで、参加施設を下記の 2 種類に分類し、治療を行う。

移植施設：化学療法から移植までの治療を行う。

協力施設からの転院後から移植までの治療を行う。

協力施設：化学療法は自施設で開始し、再寛解導入療法開始時まで患児の安全を考慮しながら移植施設へ転院させる。

なお、imatinib mesylate 投与相は移植施設のみで行う。

2.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数 : 56 例

総試験期間 : 計 7.3 年間

登録期間 : 2004 年 11 月 1 日～ 2008 年 2 月 20 日 (3.3 年間)

追跡期間 : 2012 年 2 月 20 日 (登録期間終了後 4 年間)

2.6. 本試験の意義

Ph⁺ ALL 小児に対し、全体の治療スケジュールを統一 (移植療法を含む強力なプロトコール) したうえで imatinib mesylate を投与することによって、imatinib mesylate の分子生物学的レベルの有効性と長期予後に与える意義を正確に評価することが可能となり、さらに Ph⁺ ALL の性質がより詳細に解析・検討されることで、新たなる治療プロトコールの設定の evidence となる結果が蓄積される。このことは将来の Ph⁺ ALL 小児の予後の改善に繋がるものと考えられる。

3. 患者選択基準

3.1. 適格基準

3.1.1. 疾患

フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病 (Ph⁺ ALL)

3.1.2. 年齢

診断時の年齢が1歳以上、18歳未満

3.1.3. PS : performance status

登録時の ECOG performance status スコア (付表4) が0-2である。

* ただし、PS スコア 3以上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。

3.1.4. 前治療

他のがん種に対する治療も含め、化学療法、放射線照射いずれの既往もない。ただし、ステロイド剤と髄注は化学療法に含めない。

3.1.5. 臓器機能 (臨床検査値)

登録時に十分な肝・腎・心機能を有していること (ただし、白血病に起因すると考えられる場合を除く)。

具体的には、血清ビリルビン値 ≤ 2.0 mg/dL

血清クレアチニン値 ≤ 2.0 mg/dL

心電図にて重篤な異常を認めない。

なお、これらは登録前の直近の値 (14日以内) とする。

3.1.6. 説明と同意

代諾者への十分な説明と文書による同意が得られること。また、患者本人が年齢に応じた説明を理解していること。

* 被験者が16歳以上の場合には、代諾者とともに、被験者からのインフォームド・コンセントも得なければならない。

3.2. 除外基準

以下の項目のいずれかを有する症例は除外する。

- ・ 頭蓋内出血
- ・ 治療を必要とした心不全の既往
- ・ 腎不全の既往
- ・ コントロール不能な感染症 (活動性の結核を含む)
- ・ コントロール不良の糖尿病
- ・ 肝硬変
- ・ 重症の精神障害
- ・ 妊娠中、または妊娠の可能性がある

4. 治療計画

4.1 プロトコール治療概要

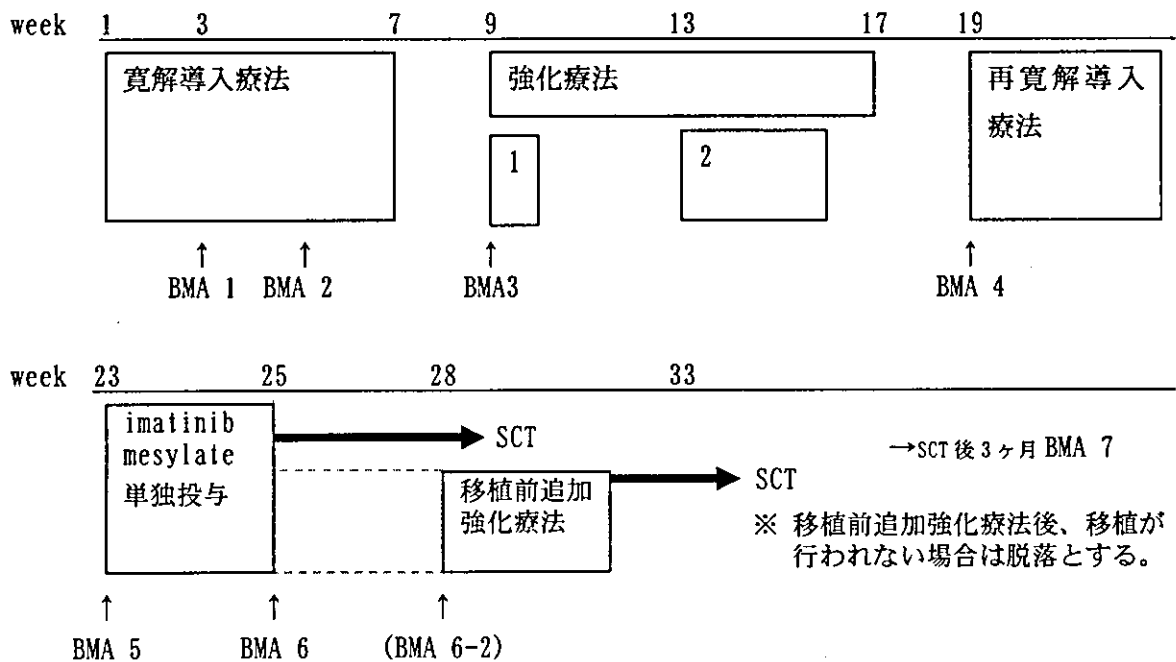
day 8までにreal-time PCR法でbcr-abl陽性が判明した症例を対象とする。ただし、その後、染色体検査とFISH法とのいずれにおいてもt(9;22)(q34;q11)の染色体転座が確認できなかったものは、事後不適格症例とする。real-time PCR法でbcr-abl陽性を確認次第、血縁ドナーを検索し、血縁ドナーがない場合には骨髄バンクへの登録を行う。

寛解導入療法、強化療法第1相・第2相、再寛解導入療法は、TCCSGのL95-14-HEXに基づいている。imatinib mesylateは2週間単独で投与し、MRDの評価を行う。imatinib mesylate投与終了後、移植ドナーが得られている症例は、直ちに移植前処置を行う。

骨髄バンクドナーが見つからない、またはコーディネートに時間を要する、あるいは中止の場合は臍帯血移植を行う。2週間のimatinib mesylate投与終了後、3週間以内にSCTが行えない場合には、移植前追加強化療法を行い、その後SCTを行う。移植前追加強化療法後にSCTが行われない場合には、脱落となる。

real-time PCRを用いた骨髄検査(BMA)の時期は、BMA 1: day 15、BMA 2: day 29、BMA 3: 強化療法第1相開始前、BMA 4: 再寛解導入療法開始前、BMA 5: imatinib mesylate単独投与相開始前、BMA 6: imatinib mesylate単独投与相開始14日後、BMA 7: 移植後3ヵ月とする。移植レジメンおよびGVHD予防は、治療スケジュール参照。

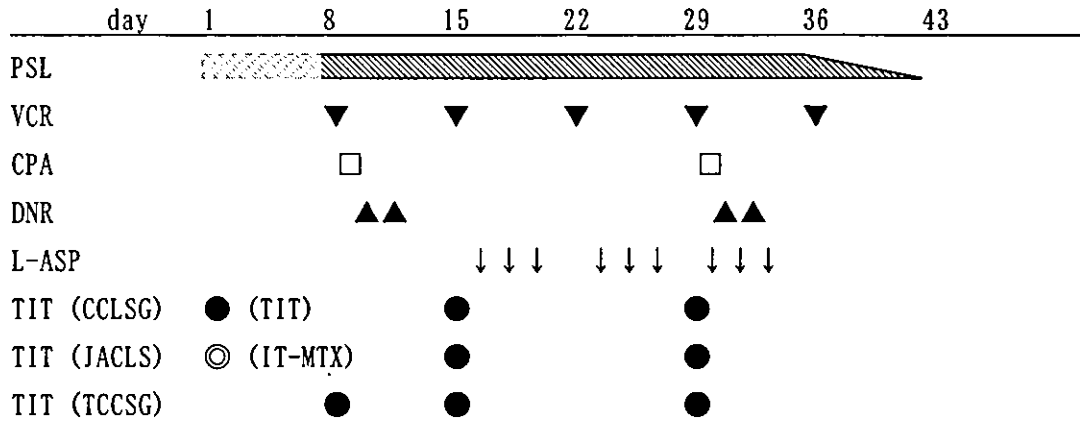
4.2. 治療概要図



4.3. 治療のスケジュール

化学療法

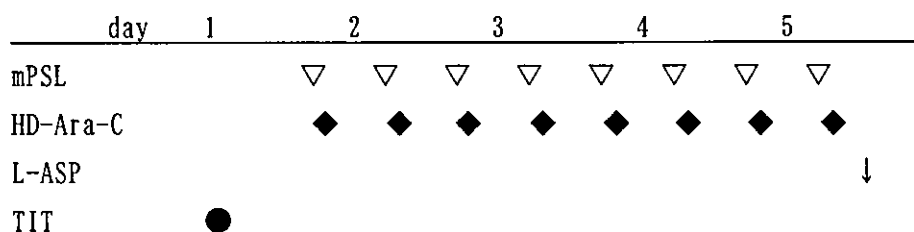
<寛解導入療法>



PSL	各研究グループの ALL 研究に従う(下記参照)			day 1-7
PSL	60 mg/m ² /day (max 80 mg)	po 分3	day 8-35, day36-42 で漸減中止	
VCR	1.5 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv	day 8, 15, 22, 29, 36	
CPA	1.2 g/m ²	2hr div	day 9, 30 (or 37*)	
DNR	25 mg/m ²	1hr div	day 10, 11, 31(or 38*), 32(or 39*)	
L-ASP	6000 U/m ²	1hr div or im	day 16, 18, 20, 23, 25, 27 30, 32, 34	
TIT (triple IT)	CCLSG	day 1, 15, 29		
	JACLS	day 1(単独 MTX), 15, 29		
	TCCSG	day 8, 15, 29		
PSL ; day1-7				
CCLSG	> 60 mg/m ² /day (max 80 mg)	po 分3		
JACLS	> 15, 15, 30, 45, 60, 60, 60 mg/m ² /day	15mg/m ² は分1, 30mg/m ² から分2 1hr div (漸増方式で総投与量210mg/m ² 以上)		
TCCSG	> 60 mg/m ² /day (max 80 mg)	po 分3		
※ day 29において白血球数<500 /μlまたは好中球数<100 /μlの場合はday 29のVCRとday30, 32, 34のL-ASPは投与し、day 30のCPA、day 31, 32のDNRの投与は1週間延期する。 day 36においても白血球数<500 /μlまたは好中球数<100 /μlの場合は、CPAとDNRはそれぞれ半量にして、CPAはday 37に、DNRはday 38, 39に投与する。				

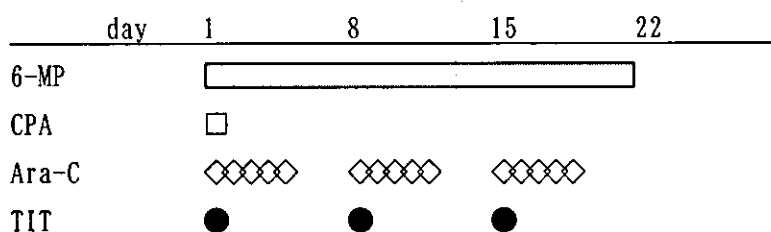
小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph⁺ ALL)に対する
 imatinib mesylate 第II相臨床試験

<強化療法 第1相>



mPSL	125 mg/m ² /回	1hr div q12hr	day 1-5, 各 Ara-C 投与の1時間前
HD-Ara-C	2.0 g/m ² /回	3hr div q12hr	day 1-5, day 1 の夜から開始
L-ASP	10,000 U/m ²	im	day 5, 最後の Ara-C 終了3時間後
TIT (triple IT)			day 1

<強化療法 第2相>



6-MP	60 mg/m ² /day	po 分1	day 1-21(就寝前1回)
CPA	1.2 g/m ²	2hr div	day 1
Ara-C	75 mg/m ²	iv	day 1-5, 8-12, 15-19
TIT (triple IT)			day 1, 8, 15

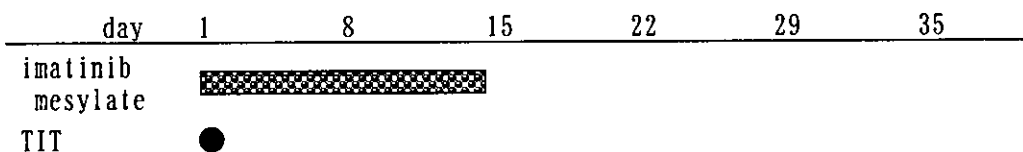
<再寛解導入療法>

	day 1	8	15	22
DEX				
VCR	▼	▼	▼	▼
DXR (ADR)	△	△	△	△
L-ASP		↓ ↓	↓ ↓	
TIT	●			

DEX	6.0 mg/m ² /day (max 8.0 mg) po 分3	day 1-14, day 15-21 で漸減中止
VCR	1.5 mg/m ² (max 2.0 mg) iv	day 1, 8, 15, 22
DXR (ADM)	25 mg/m ² 1hr div	day 1, 8, 15, 22
L-ASP	10,000 U/m ² im	day 8, 11, 15, 18
TIT (triple IT)		day 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(Ph⁺ ALL)に対する
imatinib mesylate 第II相臨床試験

<imatinib mesylate 単独投与>



imatinib mesylate	340 mg/m ² /day	po 分1	day 1-14, 以後 day 35 まで延長可能
TIT (triple IT)			day 1

imatinib mesylate は 340 mg/m²を 1 日 1 回(朝食後)で経口投与する。imatinib mesylate は、錠剤(100 mg)で供給されるので、下記の表に従い処方する。錠剤には割線がついており半割は可能であるので、1.5 錠、2.5 錠の時は半割して投与する。錠剤が飲めない患児については、院内で粉碎し内服させてもよい。14 日間の治療を継続し、投与終了後すみやかに SCT の前処置を開始する。2 週間の imatinib mesylate 投与終了時点で、SCT が 3 週以内に決定している、あるいは行える可能性が高い場合は、前処置開始前日まで最大 3 週間の imatinib mesylate の延長投与を行い SCT に入る。3 週以内に SCT が行える見込みがない場合は、ただちに移植前追加強化療法を行う。SCT が 3 週以内に行える見込みで imatinib mesylate の延長投与を行ったが、SCT に進めないことが判明した場合には、その時点で移植前追加強化療法を行う。よって最長 5 週間の imatinib mesylate の投与と移植前追加強化療法を行うことまでは許される。

体表面積	1 日投与量 (100mg 錠)	(実際の投与量の範囲)
< 0.37	100 mg/日 (1 錠)	(xxx - 278 mg/m ²)
0.37 - 0.51	150 mg/日 (1.5 錠)	(405 - 294 mg/m ²)
0.52 - 0.66	200 mg/日 (2 錠)	(385 - 303 mg/m ²)
0.67 - 0.80	250 mg/日 (2.5 錠)	(373 - 313 mg/m ²)
0.81 - 1.02	300 mg/日 (3 錠)	(370 - 300 mg/m ²)
1.03 - 1.32	400 mg/日 (4 錠)	(388 - 303 mg/m ²)
1.33 - 1.61	500 mg/日 (5 錠)	(376 - 311 mg/m ²)
1.62 - 1.91	600 mg/日 (6 錠)	(370 - 314 mg/m ²)
1.92 - 2.20	700 mg/日 (7 錠)	(365 - 318 mg/m ²)
2.21 - 2.50	800 mg/日 (8 錠)	(362 - 320 mg/m ²)

<移植前追加強化療法>

	day 1	2	3	4	5
mPSL	▽	▽	▽	▽	▽
HD-Ara-C	◆	◆	◆	◆	◆
VP-16	■	■	■		
TIT	●				

mPSL	125 mg/m ² /回	1hr div q12hr	day 1-4、各 Ara-C 投与の 1 時間前
Ara-C	2.0 g/m ² /回	3hr div q12hr	day 1-4、1 日 2 回
VP-16	100 mg/m ² /day	2hr div	day 1-3
TIT (triple IT)			day 1

造血細胞移植

<前処置>

	day -8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	SCT
TBI	**	**	**						
VP-16				■					
CPA						◆	◆		

TBI	12 Gy	6 分割	day -8, -7, -6
VP-16	60 mg/kg/day (体重 30 kg 未満)		
	1,800 mg/m ² /day (体重 30 kg 以上) (max 3,000 mg)	12hr div	day -5
CPA	60 mg/kg/day	2hr div	day -3, -2

<GVHD 予防>

(1) HLA 一致同胞間移植 (10 歳未満)

MTX	15 mg/m ²	iv	day 1
MTX	10 mg/m ²	iv	day 3, 6, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 53, 60

(2) HLA 一致同胞間移植 (10 歳以上)

MTX	15 mg/m ²	iv	day 1
MTX	10 mg/m ²	iv	day 3, 6, 11
Cy A		24hr div	day -1 (continuous infusion)
→ 3 mg/kg/day で開始し、血中濃度が 200-300 ng/mL になるように増減する。			

(3) HLA 一致同胞以外のドナーあるいは非血縁ドナーからの移植

MTX	15 mg/m ²	iv	day 1
MTX	10 mg/m ²	iv	day 3, 6, 11
FK 506		24hr div	day -1 (continuous infusion)
→ 0.02 mg/kg/day で開始し、血中濃度が 5-15 ng/mL になるように増減する。			

寛解導入療法、強化療法、再寛解導入療法、imatinib mesylate 単独投与に続いて、同種 SCT を行う。ドナーの優先順位は、① 血縁ドナー、② 非血縁骨髄バンクドナー、③ 非血縁臍帯血である。自家移植は採用しない。なお非血縁臍帯血移植に際しての GVHD 予防法は特に定めない。

4.4. プロトコール治療完了の定義

第1寛解期での SCT を行った日を治療の完了日と定義する。

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ
リンパ腫委員会

小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する 多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書

B-NHL03

ダイジェスト版

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

研究代表者

愛知医科大学医学部小児科
鶴澤 正仁

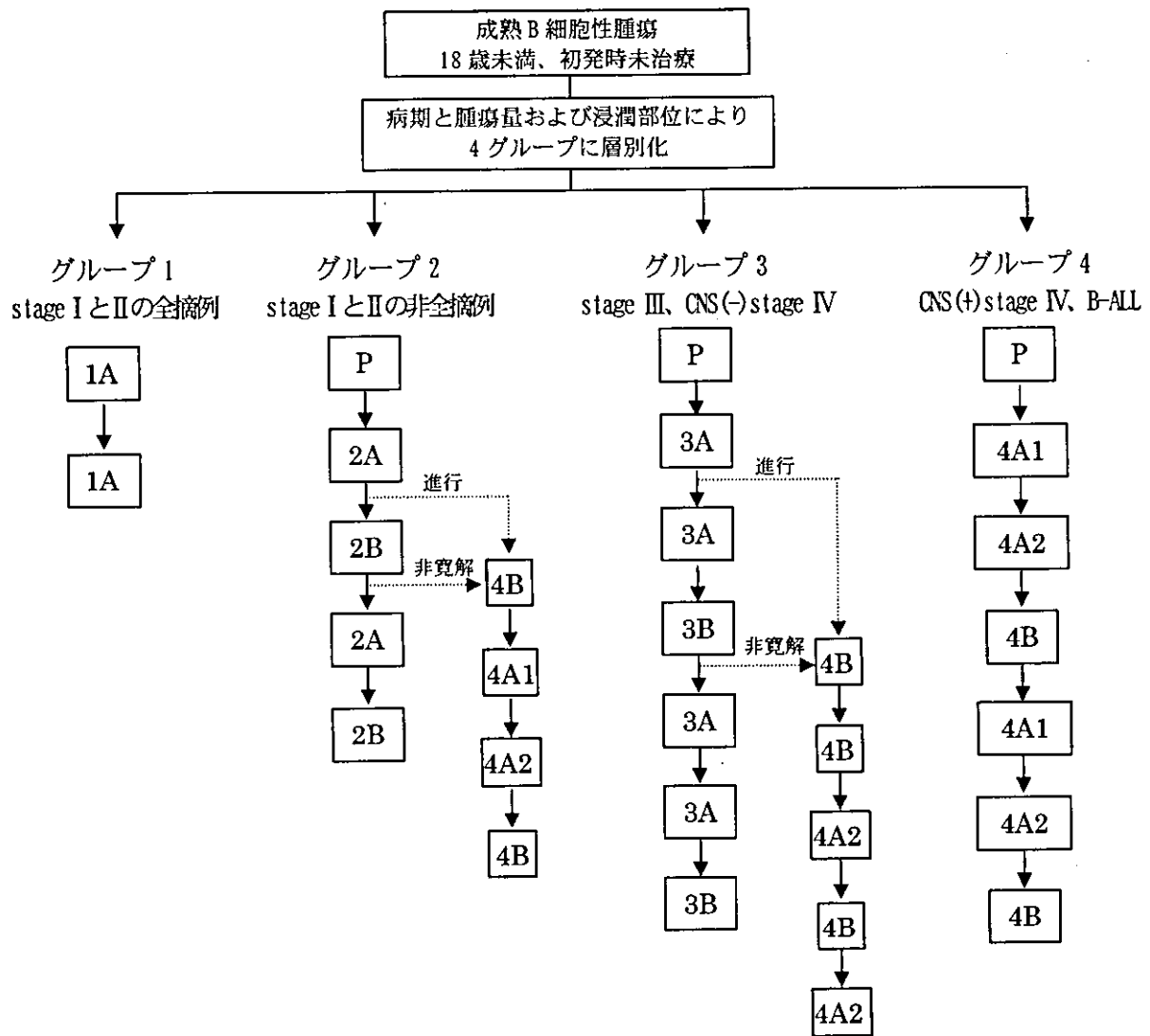
研究事務局

愛知医科大学医学部小児科
堀 壽成

2003年10月29日	計画書案第1版作成
2003年12月26日	日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第一次審査
2004年02月12日	計画書案第2版作成
2004年03月29日	日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第二次審査
2004年05月19日	計画書案第3版作成
2004年07月12日	日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第三次審査
2004年08月16日	計画書案第4版作成
2004年09月17日	日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第四次審査
2004年09月21日	計画書案第5版作成
2004年10月29日	日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会承認

本ダイジェスト版による治療は行われたいようにお願いいたします。
また、IRB(または倫理委員会)提出用ではございませんのでご注意ください。

0. シェーマ



1. 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を検討する。

2. 試験デザイン

2.1. 試験のタイプ

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

2.2. 試験の目的

本試験の主要目的である「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」のために、本試験では対象群を以下の 4 つの治療グループに分けて個別に目的が設定されている（「2.2.2. 治療レジメン」参照）。

- グループ 1 (G1) : BFM90 や LMB89 と同様に 2 コースに短縮した治療で 2 年無イベント生存率 95% 以上の治療成績を達成できるか否かを検討する。
- グループ 2 (G2) : 従来に比べて治療の強度と期間を減弱・短縮することにより治療毒性の低下を図ると共に、初期治療反応不良例には強度の高い治療をサルベージとして用いることにより、2 年無イベント生存率 95% 以上の治療成績を達成できるか否かを検討する。
- グループ 3 (G3) : 治療強度の増強と初期治療反応不良例に対するサルベージ療法により、2 年無イベント生存率 85% 以上の治療成績を達成できるか否かを検討する。
- グループ 4 (G4) : BFM90 や FAB96 と同様に CNS 浸潤例への頭蓋照射を削除し、大量 MTX と髄注を強化した治療で、B-ALL を含むグループ 4 全体の 2 年無イベント生存率 80% 以上の治療成績を達成できるか否かを検討する。

2.3. 試験のエンドポイント

Primary endpoint

2 年無イベント生存率 (Event-Free Survival ; EFS)

Secondary endpoint

2 年生存率 (Overall Survival ; OS)

有害事象発現割合

完全寛解率 (Complete Remission Rate ; CRR)

2.4. 予定登録数と試験期間

予定登録数 : 計 308 例

総試験期間 : 6 年間

登録期間 : 2004 年 11 月 1 日より 2008 年 10 月 31 日 (4 年間)

追跡期間 : 2010 年 10 月 31 日まで (登録期間終了後 2 年)

2.5. 本試験の意義

本試験の実施により、わが国における小児成熟 B 細胞性腫瘍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が確認されるのみではなく、将来より毒性の少ない標準的治療法を確立するための第Ⅲ相試験の実施に寄与することができる。

2.6. 付随研究

本試験に関連して下記の付随研究が実施される。

研究題目 : 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比較試験

研究対象 : 本臨床試験の治療グループ 3 および 4 に属し、同意が得られた症例

研究方法 : 無作為割付により G-CSF 一次的予防投与群、非投与群の発熱の頻度を比較する。

研究責任者 : 菊地 陽 (埼玉県立小児医療センター)

3. 患者選択基準

3.1. 対象疾患

新たに診断された成熟 B 細胞性腫瘍で新 WHO 分類¹⁾または小児腫瘍組織カラーアトラス「悪性リンパ腫、白血病および関連病変」³⁹⁾の mature B-cell neoplasms のうち、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 (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) の表面免疫グロブリン陽性の 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

3.2. 適格基準

以下の全てを満たしているものを適格とする。

1. 本試験における対象疾患であること。(「4.1. 対象疾患」参照)

注) 中央診断への検体提出は必須であるが、中央診断の結果が待てない、あるいは検体提出が不可能など、やむを得ない場合には、自施設病理診断の結果のみでもプロトコール治療参加可とする。

2. 診断時年齢が 18 歳未満であること。
3. 本試験登録時に未治療の症例であること。

注) 以下は可とする。

- ・プロトコール治療開始前の生検または外科的切除術
- ・プロトコール治療開始日の前 7 日間 (day -7 ~ -1) 以内の緊急放射線治療
- ・プロトコール治療開始日の前 7 日間 (day -7 ~ -1) 以内のプレドニゾン投与

4. 治療開始後、最低 3 年間は経過観察ができること。
5. 本試験参加の同意書が代諾者から取得されること。

注) 被験者が 16 歳以上の場合には、被験者からのインフォームド・コンセントも得なければならない。

3.3. 除外基準

以下のいずれかにあてはまるものは不適格とする。

1. Down 症候群
2. 悪性腫瘍または造血幹細胞移植・臓器移植の既往あり
3. 先天性あるいは後天性免疫不全症の既往あり
4. その他担当医師が不適当と判断する場合

4. 治療計画

4.1. プロトコール治療概要

本試験の登録患者は4グループに層別化され、下記の治療概要図に従ってプロトコール治療を実施する。

<治療概要図>

グループ 1: 1A ⇒ 1A

グループ 2: P 2A ⇒ 2B ⇒ 2A ⇒ 2B

グループ 3: P 3A ⇒ 3A ⇒ 3B ⇒ 3A ⇒ 3A ⇒ 3B

グループ 4: P 4A1 ⇒ 4A2 ⇒ 4B ⇒ 4A1 ⇒ 4A2 ⇒ 4B

4.2. 層別化(グループ分け)

「4.3. 小児 NHL の病期分類」に従い、以下の4グループに層別化して治療を実施する。

グループ 1 stage I の全摘例と stage II の全摘例

グループ 2 stage I の非全摘例と stage II の非全摘例

グループ 3 stage III、CNS 陰性の stage IV

グループ 4 CNS 陽性の stage IV、骨髄に腫瘍細胞が25%以上認められる症例

4.3. 小児 NHL の病期分類

本臨床試験では、下記に従い病期分類を行うものとする。

stage I 1) 単一の節外性病変または単一のリンパ節領域内に局在した病変
(ただし縦隔と腹部病変は除く)

stage II 1) 単一の節外性病変で領域リンパ節の浸潤を伴うもの
2) 横隔膜の同一側にある
(2a) 2箇所以上のリンパ節領域の病変
(2b) 2箇所の節外性病変(所属リンパ節浸潤の有無は問わない)*²
3) 肉眼的に全摘された消化管原発病変(通常回盲部)*¹
(隣接する腸間膜リンパ節への浸潤の有無は問わない)

stage III 1) 横隔膜の両側にある2箇所の節外性病変*²
2) 横隔膜の両側にある2箇所以上のリンパ節領域の病変
3) 胸郭内(縦隔、胸膜、胸腺)の病変
4) 腹部原発の広範囲におよぶ病変で、全摘不能であったもの
5) 傍脊髄または硬膜外の病変(他の病変部位の有無は問わない)

stage IV 1) 発症時に CNS または骨髄(腫瘍細胞が25%未満)に浸潤があるもの
(原発巣は上記のいずれでもよい)

*¹: stage II-3)の治療: 腹部原発の腫瘍の完全摘出例で、周辺リンパ節が病的に腫瘍細胞陰性であることが証明されている場合のみ全摘例としてグループ1で治療する。この証明がない場合は非全摘例としてグループ2で治療することとする。

*²: 3箇所以上の節外性病変が存在する場合は stage III に分類する。(例: 多発性の骨病変や皮膚病変を有する場合)