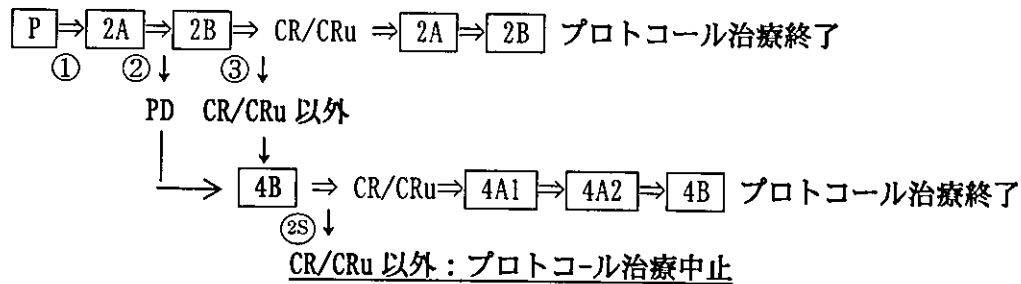


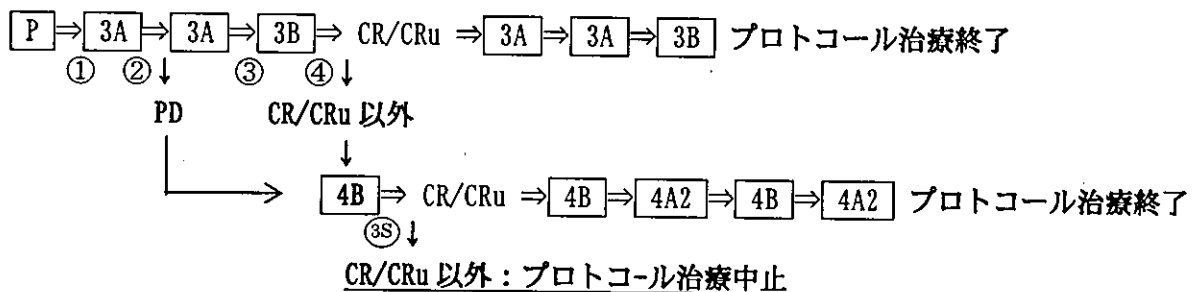
4.4. 効果判定結果に基づく治療方針の変更

治療グループと治療変更内容

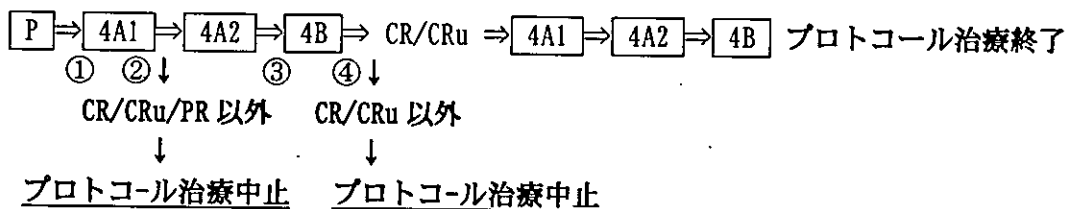
グループ 2：効果判定②で PD の場合、および効果判定③で CR/CRu 以外の場合は以下の図に従いサルベージ療法（コース 4B）を実施する。4B 終了後 CR/CRu が得られた場合はこの結果を最終判定として 4A1、4A2、4B を各 1 回実施して治療終了。4B 終了後に CR/CRu が得られなかった場合は、プロトコル治療中止とする。



グループ 3：効果判定②で PD の場合、および効果判定④で CR/CRu 以外の場合は以下の図に従いコース 4B を実施する。4B 終了後、CR/CRu が得られた場合はこの結果を最終判定として 4B、4A2 を各 2 回実施して治療終了。4B 終了後に CR/CRu が得られなかった場合は、プロトコル治療中止とする。



グループ 4：効果判定②で CR/CRu/PR 以外の場合、および効果判定④で CR/CRu が得られなかった場合はプロトコル治療中止とする。



4.5. プロトコール治療中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- (1) 再発を認めた場合
- (2) 評価時に以下の項目のいずれかを認めた場合（「7.2. 効果判定基準」参照）
 - ・治療グループ2、3の治療変更例において、1回目の4B終了後（2S, 3S）がCR/CRu以外の場合
 - ・治療グループ4において、評価ポイント②にてCR/CRu/PR以外の場合または評価ポイント④にてCR/CRu以外の場合
 - ・mediastinal large B-cell lymphomaの場合で、腫瘍が再増大を認めた場合
- (3) 有害事象により、以下に規定する期間内に治療を再開できなかった場合
 - ・コース治療中、有害事象が発生し治療を中断したが、10日以内に治療再開ができなかった場合
 - ・コース間に有害事象が発生し、次コースが前コース開始後6週間以内に開始できなかった場合
- (4) 患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合
- (5) 担当医師により中止が必要と判断された場合
- (6) 登録後、診断名が異なり不適格性が判明した場合
- (7) プロトコール治療中の死亡
- (8) 著しいプロトコール違反のためリンパ腫委員会により中止の指示があった場合
プロトコール中止日は(7)の場合は死亡日、それ以外は中止と判断した日とする。

4.6. 治療スケジュール

コース 1A

	day	1	2	3	4	5
PSL		[Bar]				
HDMTX		◆				
VCR			▼			
CPA			□	□	□	□
THP				■	■	
DIT		○				

PSL	60 mg/m ² /d (最大 90 mg)	経口分 3 投与、経口不可なら静注、	day 1-5
HDMTX	1g/m ² (上限無し)	、6h 点滴静注、36 時間後より LV 救助開始	day 1
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg)	静注	day 2
CPA	250 mg/m ² (上限無し)	、1h 点滴静注、1 日 2 回	day 2-4
THP	30 mg/m ² (最大 45 mg)	、1h 点滴静注、	day 3, 4
DIT	HDC+MTX 髄注 (投与量は年齢別基準参照)		day 1

Prephase P (グループ 2、3、4 共通) (●) グループ 4 の CNS 陽性例のみ

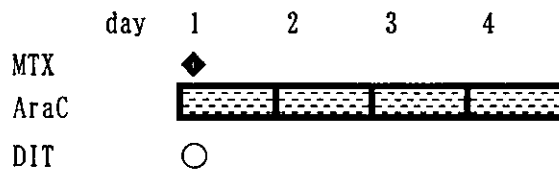
	day	1	2	3	4	5	6	7
PSL		[Bar]						
VCR				▼				
CPA					□	□	□	
DIT		○			(●)			

PSL	30 mg/m ² /d (最大 45 mg)、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 1-3
	60 mg/m ² /d (最大 90 mg)、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 4-7
VCR	1 mg/m ² (最大 2 mg)、静注、	day 3
CPA	150 mg/m ² (上限無し)、1h 点滴静注	day 4-6
DIT	HDC+MTX 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1
TIT	HDC+MTX+Ara-C 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 4 (CNS 陽性例のみ)

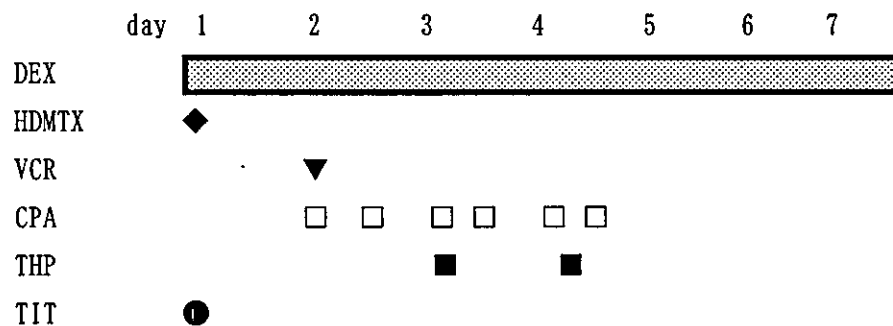
コース 2A

	day	1	2	3	4	5	6	7
DEX		[Bar]						
HDMTX		◆						
VCR			▼					
CPA			□	□	□	□	□	
THP				■	■			
DIT		○						

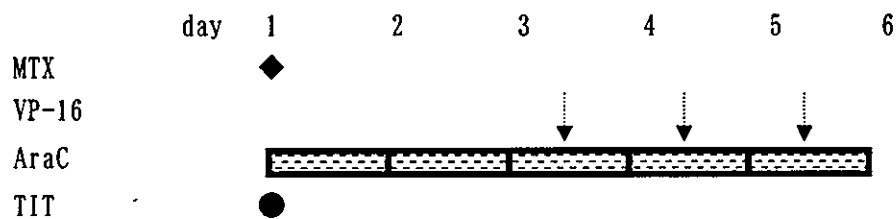
DEX	10 mg/m ² /d (最大 15 mg)	、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 1-7 (day 8-11 で漸減中止)
HDMTX	3 g/m ² (上限無し)	24h 点滴静注、36 時間後より LV 救助開始	day 1
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg)	、静注	day 2
CPA	250 mg/m ² (上限無し)	、1h 点滴静注、1 日 2 回	day 2-4
THP	30 mg/m ² (最大 45 mg)	、1h 点滴静注	day 3, 4
DIT	HDC+MTX 髄注 (投与量は年齢別基準参照)		day 1

コース 2B

MTX	500 mg/m ² (上限なし)、6h 点滴静注、LV 救助なし	day 1
AraC	150 mg/m ² /24h (上限無し)、点滴静注、MTX 終了直後より 96 時間持続	day 1(午後)-5(午後)
DIT	HDC+MTX 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1

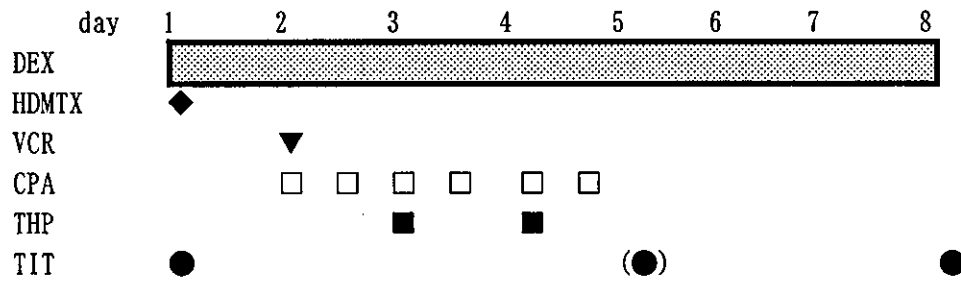
コース 3A

DEX	10 mg/m ² /d (最大 15 mg)、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 1-7 (day 8-11 で漸減中止)
HDMTX	3 g/m ² (上限無し)、24h 点滴静注、36 時間後より LV 救助開始	day 1
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg)、静注	day 2
CPA	250 mg/m ² (上限無し)、1h 点滴静注、1 日 2 回	day 2-4
THP	30 mg/m ² (最大 45 mg)、1h 点滴静注	day 3, 4
TIT	HDC+MTX+Ara-C 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1

コース 3B

MTX	500 mg/m ² (上限なし)、6h 点滴静注、LV 救助なし	day 1
AraC	150 mg/m ² /24h (上限無し)、点滴静注、MTX 終了直後より 120 時間持続	day 1(午後)-6(午後)
VP-16	100 mg/m ² (上限なし)、2h 点滴静注	day 3-5
TIT	HDC+MTX+Ara-C 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1

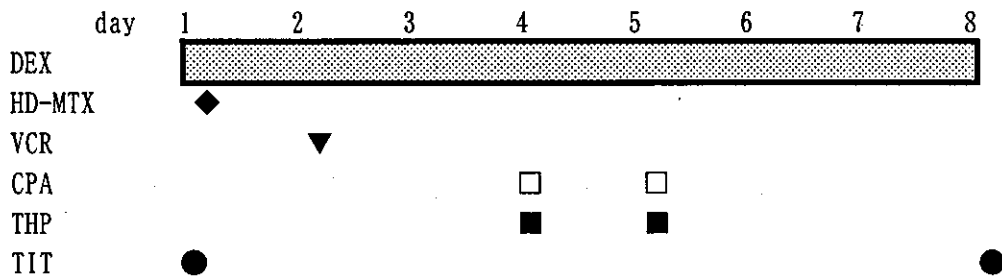
コース 4A1 () は CNS 陽性例のみ。ただし 2 コース目の髄注は全例 CNS 陰性例に従う。



DEX	10 mg/m ² /d (最大 15 mg)、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 1-7(day 8-11 で漸減中止)
HD-MTX	5 g/m ² (上限無し)、24h 点滴静注、36 時間後より L V 救助開始	day 1
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg) 静注	day 2
CPA	250 mg/m ² (上限無し)、1h 点滴静注、1 日 2 回	day 2-4
THP	30 mg/m ² (最大 45 mg)、1h 点滴静注	day 3, 4
TIT	HDC+MTX+Ara-C 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1, 8

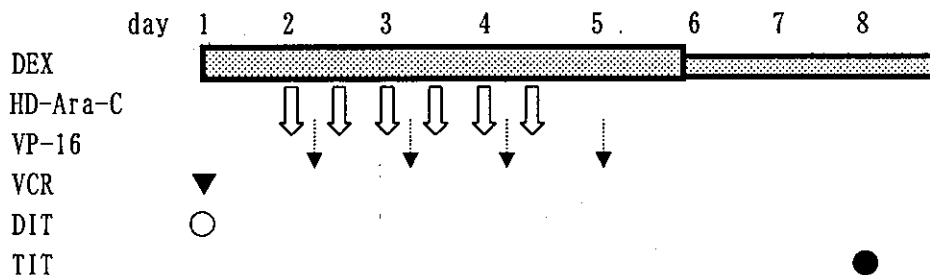
(CNS 陽性例は day 5 に追加投与)

コース 4A2



DEX	10 mg/m ² /d(最大 15 mg)、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 1-7(day 8-11 で漸減中止)
HD-MTX	5 g/m ² (上限無し)、24h 点滴静注、36 時間後より LV 救助開始	day 1
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg) 静注	day 2
CPA	1 g/m ² (上限無し)、1h 点滴静注、	day 4, 5
THP	30 mg/m ² (最大 45 mg)、1h 点滴静注	day 4, 5
TIT	HDC+MTX+Ara-C 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1, 8

コース 4B



DEX	10 mg/m ² /d (最大 15 mg)、経口分 3 投与、経口不可なら静注	day 1-5(day 6-8 で漸減中止)
HD-AraC	2 g/m ² (上限無し)、3h 点滴静注 1 日 2 回 12hr ごと	day 2-4
VP-16	150 mg/m ² (上限無し)、1 回目の Ara-C 終了 3hr 後から 2h 点滴静注	day 2-5
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg)、静注	day 1
DIT	HDC+MTX 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 1
TIT	HDC+MTX+Ara-C 髄注 (投与量は年齢別基準参照)	day 8

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

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) の一次的予防投与の
有用性に関する無作為割付比較試験**

B-NHL G-CSF 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

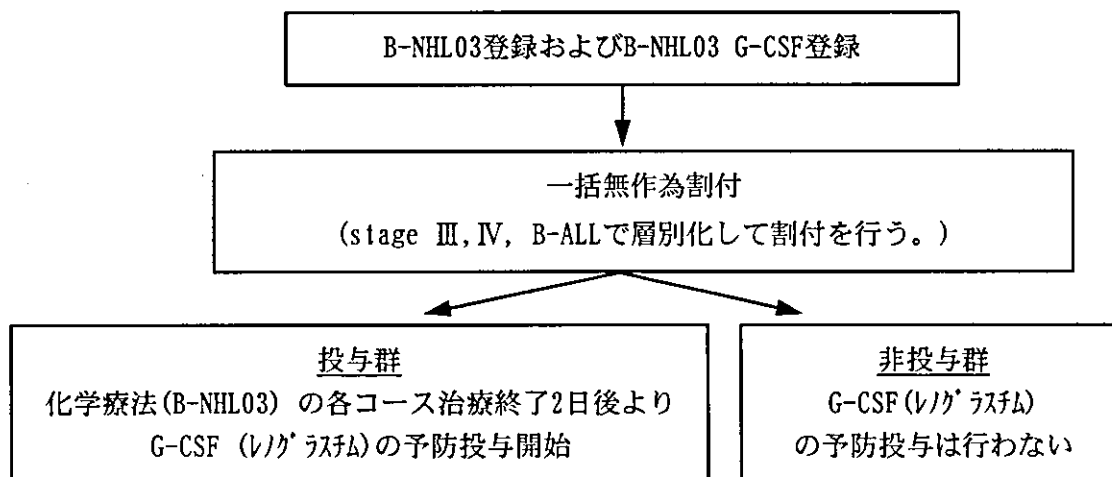
研究代表者/研究事務局

埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科
菊地 陽

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をお願いいたします。
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. 治療シエーマ



1. 目的

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;レノグラスチム)の一次的予防投与の有用性および安全性を評価、検証する。

G-CSFの一次的予防投与とは、化学療法後に予想される好中球減少期の発熱を予防する目的で、化学療法終了直後から行うG-CSFの投与をいう。

2. 背景

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は、化学療法後の好中球減少期間の短縮という点で有用性が認められており、成人・小児のがん化学療法後の好中球減少時に広く予防的に用いられている。しかし、実際の治療上問題となるのは好中球減少そのものではなく、好中球減少下での感染症の発症の有無であり、アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)の造血因子の使用に関するガイドラインでも、好中球絶対数の変化よりもG-CSFの使用による化学療法の延命効果・感染症の合併率・入院期間の短縮・薬物有害反応等を重視して、使用基準が定められている^{1,2)}。このガイドラインでは、感染予防の観点からみると、G-CSFの一次的予防投与は、発熱性好中球減少症(Febrile Neutropenia: FN)の発症率が40%以上と予想されるような強い化学療法のスケジュールで治療される患者でのみ使用すべきであるとしている。実際、成人の小細胞肺癌^{3,4)}や非ホジキンリンパ腫⁵⁾でFNの発症率が40%を超えるような治療においては、G-CSFの一次的予防投与によりFNの発症率が半減することが報告されている。また、本邦の成人急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法後のG-CSF投与に関する検討では、FNの発症率に差は認められないものの、FNの持続期間がG-CSF投与群で有意に短縮したと報告されている⁶⁾。

小児の血液悪性疾患におけるG-CSFの有用性に関する無作為割付試験は急性リンパ性白血病(ALL)において多くの報告がある⁷⁻¹²⁾。これらの報告では、好中球減少期間の短縮という点においてはすべて一致してその有用性が認められているが、FNの発症頻度の減少に関しては否定的なものが多い^{8,10-12)}。そのなかでWelleらのBFMからの報告⁷⁾では、G-CSF非使用群ではFNの発症頻度が40%であったものがG-CSF使用群では17%に低下したとし(p=0.007)、G-CSFの使用がFNの発症頻度の減少に有用であったと結論している。また、MichelらのFranceからの報告⁹⁾では前治療の内容により、G-CSFの使用が治療後のFNの発症率を減少させるのに有用であったとしている。さらに、日本

からの報告では、無作為割付比較試験ではないが、小児悪性疾患において櫻井ら¹³⁾が同一症例に同内容の治療を2回続けて施行する際に、G-CSFの一次的予防投与を行うコースと行わないコースを設けて比較した場合、G-CSFの一次的予防投与を静注で行った群で発熱期間が有意に短縮したとしている。

小児のB-NHL(成熟B細胞型非ホジキンリンパ腫)に対する治療はMethotrexate(MTX)大量療法、Cyclophosphamide(CPA)大量療法などの治療を3-4週毎に繰り返して行う短期集中型の治療が世界的にも標準的治療となっている。このような治療の後に起こる骨髄抑制は強いが、比較的短期間であり、その際のFNの発症率は40%以上と予想される。実際、過去に本邦で施行された進行期の成熟B細胞性腫瘍に対する治療をみると、TCCSG NHL B 9604 プロトコールでは71例においてFNの発症頻度は72.4%に達しており、JACLSのNHL98プロトコールにおいても32例において寛解導入療法後のFNの発症頻度が40.6%と高い値を呈していた。今回のJPLSG NHL03プロトコールについてもその治療強度はこれらのプロトコールに匹敵するものであり、FNの発症頻度もこれらのプロトコールとほぼ同等と考えられ、ASCOのガイドラインの基準に照らしてもG-CSFの一時的予防投与を考慮することは十分妥当なことであると考えられる。しかし、こういった治療に際して、G-CSFの一次的予防投与がFNの発症率を減少させるかどうかについては定かではない。

小児NHL治療時におけるG-CSFの一次的予防投与に関する検討は、現在まで3報¹⁴⁻¹⁶⁾が報告されている。アメリカのPOGからのLaverらによる報告¹⁴⁾では、T細胞型のALL及び進行期NHLに対してG-CSFの一次的予防投与の無作為割付試験を行い、好中球減少期間の短縮効果に関して寛解導入療法終了後では有意差はなかったが、その後の強化療法後では有意差がみられたとされている。FNの発症頻度の減少に対するG-CSFの効果に関しては記載がない。フランスのSFOPグループからは二つの報告がでていいる。一つは、Rubinoらによるもので¹⁵⁾、NHL治療におけるG-CSFの一次的予防投与の経済的効果を検討したものであるが、G-CSFの使用によって有意な経費削減効果は得られなかったとしており、やはり、FNの発症頻度の減少に対するG-CSFの効果に関しては記載がない。もう一つがPatteらによるもので¹⁶⁾、B-NHL, T-NHL, 未分化大細胞リンパ腫(ALCL)のすべてに対して共通骨格をもった2コースの寛解導入療法後にG-CSFの一次的予防投与を行い、FNの発症頻度の減少に対するG-CSFの効果を検討したものである。その結果は下表に示すとおりであるが、寛解導入後のFN発症予防にG-CSFの一次的予防投与は有用でなかったと報告している。

	第1コース		第2コース	
	G-CSF (n=75)	control (n=73)	G-CSF (n=75)	control (n=72)
FN 発症頻度	89 %	93 %	88 %	88 %

(Patte C et al. J Clin Oncol 20:441-448, 2002 一部改変)

この報告は寛解導入療法終了後のみを観察したものであるが、NHLは骨髄浸潤を有する症例においても発症当初は造血能が比較的保たれており、寛解導入療法終了後では造血能の回復が良好なため、FNの発症予防にG-CSFの一次的予防投与が寄与しない可能性がある。一方、ALLにおいてG-CSFの一次的予防投与の有用性を報告しているBFMのWelteらは後の報告¹⁷⁾でG-CSFによるFNの発症予防効果は造血細胞のダメージが強くなる治療の後期でより顕著であったと述べており、G-CSFの一次的予防投与の有用性に関しては、小児のリンパ性腫瘍の中でも、対象疾患、治療レジメン、観察時期によって異なる報告があり、見解は一致していない。このような考察から今回、寛解導入療法終

了後だけでなく全治療期間を通じての G-CSF の一次的予防投与に関する無作為割付比較試験を行うこととした。

一方、2003 年には Relling らにより ALL の治療において etoposide と G-CSF を併用した場合、二次性の骨髄性白血病の頻度が有意に増加することが報告された¹⁸⁾。これは小児のリンパ性腫瘍の治療において G-CSF の使用と二次性悪性腫瘍の関係を指摘した初めての論文であり、こういった観点からもリンパ性腫瘍の治療における G-CSF の使用に関しては、その適応につき慎重に検討されなければならない。

現在、日本の小児の血液悪性疾患の領域において、化学療法時の G-CSF の使用は各施設の経験に基づいてそれぞれの治療医の判断で行われているのが現状であり、統一的な基準やガイドラインは存在しない。今回 B-NHL03 プロトコールが全国統一プロトコールとして実施されるにあたり、NHL 治療の支持療法としての G-CSF の使用に関して一定のエビデンスが得られることを期待して本臨床試験を計画した。

なお、病期 I, II の小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する化学療法は進行期の症例に対する化学療法に比べ強度が低く、FN の発症頻度が 40%を超えることはないと推測されるため、今回の対象からは除外した。本試験は B-NHL03 の付随研究として実施される。

3. 試験デザイン

試験タイプ 多施設共同無作為化比較試験

試験薬剤 レノグラスチム (Lenograstim)

試験薬剤については製薬会社からの無償提供ではなく、通常の保険診療の範囲内で、有償で使用される。

研究期間 予定登録数：計 90 例 (各群 45 例)

総研究期間：計 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)

エンドポイント

Primary endpoint

発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia: FN) の発生割合

Secondary endpoints

- ・ 重症感染症発生割合
- ・ 好中球減少症の期間
- ・ 有熱期間
- ・ 治療期間
- ・ Grade3,4 の口内炎・血小板減少症・間質性肺炎・急性呼吸窮迫症候群・筋肉痛・骨痛の発生割合
- ・ 赤血球・血小板輸血の回数
- ・ 寛解導入率
- ・ 1 年および 2 年無イベント生存率

- ・ 治療期間中に要した総医療費

なお、二次がんについては今回 endpoint として取り上げないこととしたが、大変重要な問題であるので、親試験である B-NHL03 において行われる予後追跡調査の中で検討することとする。

4. 患者選択基準

対象

JPLSG 小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (B-NHL03) において、進行情 (治療グループ3, 4) の治療施行例

適格基準

- 1) JPLSG 小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (B-NHL03) の治療グループ 3, 4 登録例である。
 - 2) 本付随研究参加の同意が代諾者から取得されていること。
- * 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。

除外基準

- 1) 肝機能、腎機能、心肺機能に重篤な障害を有する症例
- 2) コントロール困難な合併症 (重度の感染症、糖尿病、心筋梗塞 等) に罹患している症例
- 3) レノグラスチム又は他の G-CSF 製剤に過敏症を有する症例

5. 臨床試験の方法

治療グループ分け

データセンターにより行なわれる無作為割付の結果に従い、投与群・非投与群に分けられる。

<グループ 3>

非投与群 $\boxed{P} \rightarrow \boxed{3A} \Rightarrow \boxed{3A} \Rightarrow \boxed{3B} \Rightarrow \boxed{3A} \Rightarrow \boxed{3A} \Rightarrow \boxed{3B}$

投与群 $\boxed{P} \rightarrow \boxed{3A} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{3A} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{3B} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{3A} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{3A} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{3B} + \boxed{G}$

<グループ 4>

非投与群 $\boxed{P} \rightarrow \boxed{4A1} \Rightarrow \boxed{4A2} \Rightarrow \boxed{4B} \Rightarrow \boxed{4A1} \Rightarrow \boxed{4A2} \Rightarrow \boxed{4B}$

投与群 $\boxed{P} \rightarrow \boxed{4A1} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{4A2} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{4B} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{4A1} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{4A2} + \boxed{G} \Rightarrow \boxed{4B} + \boxed{G}$

\boxed{G} は G-CSF 投与を示す

※ 各 phase の化学療法は、JPLSG B-NHL03 プロトコールに準じる。

G-CSF 製剤（レノグラスチム）投与方法

レノグラスチムの投与については、無作為割付結果に従い、以下のいずれかを行う。

投与群：

原則 1日1回 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1時間点滴静注にて投与する。

各コースの化学療法投与終了 2 日後より連日投与する。化学療法はステロイド・髄注を含む。好中球数が最低値を示す時期を経過後 500/ μL 以上を 48 時間以上持続するか、1,000/ μL に達した場合、G-CSF の投与を中止する。

なお、G-CSF 終了後 48 時間は次の化学療法には入らないこと。

非投与群：

G-CSF 製剤の予防的投与はしない。発熱がみられた場合の G-CSF 投与については、担当医師の判断で実施してもよい。 ※ 次コースについては、再び(最初の)割付通りを行う

本臨床試験における「発熱」の定義

1日2検の腋窩温の検温で、一度でも 38℃以上の体温認めるか、24時間のうちに3回連続して 37.5℃以上の体温を認めた場合とする。但し、薬剤投与や輸血などに起因するアレルギー反応によると考えられる発熱は除外する。

6. 試験中止基準

下記の場合には本付随研究を中止する。また、中止の際には適切な処置を講じると共に、「B-NHL03 G-CSF 中止届」を提出する。

- 1) B-NHL03 臨床試験のプロトコル治療が中止となった場合
- 2) B-NHL03 臨床試験にてプロトコルに従い治療変更となった場合
- 3) 重篤な他の疾患が併発した場合
- 4) G-CSF による明らかなアレルギー症状が出現した場合
- 5) 原疾患が増悪し、本試験の継続が困難と判断された場合
- 6) 各観察・検査項目に異常が認められ(有害事象も含む)、本試験の継続が困難と判断された場合
- 7) 患者本人ないしは代諾者が、その自由意思により本試験参加続行を拒否した場合
- 8) 上記以外で試験参加医師がやむを得ず中止が必要と判断した場合（研究代表者の承認を要する）

7. 支持療法・併用療法

支持療法

- 1) 支持療法のうち、発熱の頻度に関係すると考えられる抗生物質、抗真菌剤の投与については、以下に規定する。
 - ・ 腸管滅菌のための硫酸ポリミキシンB及びアムホテリシンBシロップ(ファンギゾンシロップ)は可とする。
 - ・ 吸収性抗生剤・抗真菌剤および静注抗生剤・抗真菌剤の予防投与は行わない。
 - ・ Sulfamethoxazole/trimethoprim 合剤 (バクタ、バクトラミン) は、0.05~0.1g/kg/day を週3-4日投与する。
- 2) 吸入療法の実施は各施設の判断とする。
- 3) 無菌室の使用は禁止する。クリーンウォールの使用は各施設の判断とする。

併用療法

白血球数、好中球数に影響を与えると思われる薬剤(マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、エリスロポエチン(Epo))の併用は禁止する。ステロイドの使用も原則的に禁止とするが、輸血などの際のアレルギー症状に対する投与はこの限りではない。

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 相臨床試験実施計画書

LLB-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

角南 勝介

所属機関：成田赤十字病院小児血液腫瘍科

研究事務局

担当者：角南 勝介

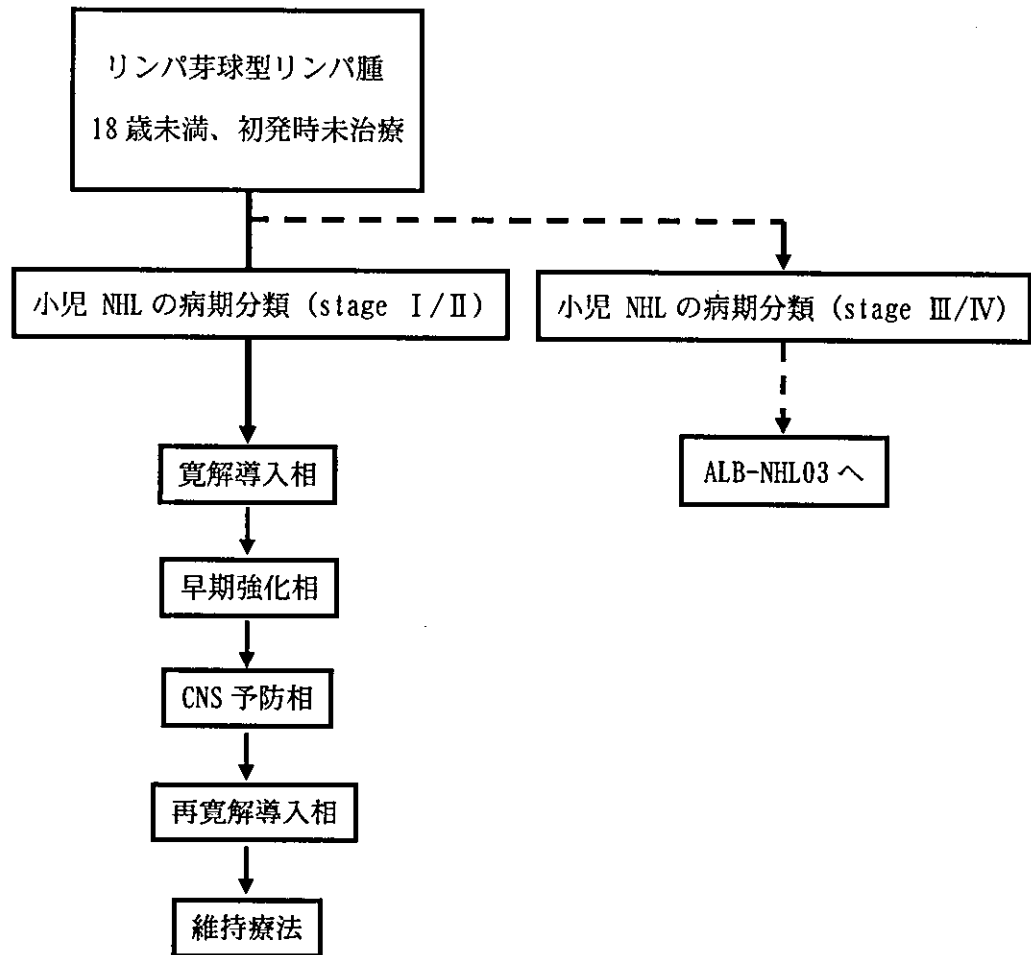
所属機関：成田赤十字病院小児血液腫瘍科

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ないようお願い致します。
IRB または倫理委員会の審査には提出しないで下さい。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的とエンドポイント

<目的>

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

<エンドポイント>

Primary endpoint

- (1) 3 年無イベント生存率 (event-free survival)

Secondary endpoint

- (1) (NCI-CTC grade 3 以上の) 有害事象発生割合
- (2) 3 年生存率 (Overall Survival)

0.3. 対象

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類¹⁾の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「表 1. 小児 NHL の病期分類」の stage I / II に該当する症例。

0.4. 治療計画概要

対象症例は Murphy の病期分類 stage I / II に分類される症例である。

プレドニゾロン(PSL)、ビンクリスチン(VCR)、シクロホスファミド(CPA)、ダウノルビシン(DNR)、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)よりなる 4 週間の寛解導入相、6-メルカプトプリン(6-MP)、シクロホスファミド(CPA)、シタラビン(Ara-C)よりなる早期強化相、大量メトトレキサート(MTX) (3 g/m²) による CNS 予防相、さらに 2 週間の再寛解導入相を行った後、6-MP と MTX の経口による維持療法を行う。治療期間は 2 年間、髄注は 7 回行われる。

中枢神経系への放射線予防照射は行わない。腫瘍に対する治療照射も行わない。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数： 48 例

試験期間： 計 9 年間

登録期間： 2004 年 11 月 1 日より 2010 年 10 月 31 日 (6 年間)

追跡期間： 2013 年 10 月 31 日まで (登録期間終了後 3 年)

1. 試験デザイン

1.1. 臨床試験のタイプ

多施設共同後期第 II 相臨床試験

2. 本試験の意義

本試験の実施により、わが国における小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I / II に対して有効でより安全性の高い標準的治療法の確立が期待される。さらに本試験の有効性と安全性が確認された場合には、これらの結果に基づいてより毒性の少ない最適治療法の確立を目指す。

3. 患者選択基準

3.1. 対象疾患

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類¹⁾の

- (1) Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma
- (2) Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma

と診断された症例のうち「表 1. 小児 NHL の病期分類」の stage I / II に該当する症例。

病期分類 (staging) は以下の表 1. に従う。

表 1. 小児 NHL の病期分類 (Murphy 分類からの改編, Seminars in Oncology (1980)7;332-339)²⁵⁾

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 箇所の単一の節外性病変 (所属リンパ節浸潤の有無は問わない) 3) 肉眼的に全摘された消化管原発病変 (通常回盲部) (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 箇所の単一の節外性病変 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) 発症時に中枢神経系または骨髄 (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 3 箇所以上の節外性病変が存在する場合は、部位にかかわらず stage III に分類する。

※2 腹部原発腫瘍を摘出しても、残存リンパ節に病理学的に腫瘍が証明された場合は stage III とする。

3.2. 適格基準

以下の基準を全て満たすこと。

(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1)

注1) 病理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2)

注2) 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

(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3) 被験者が16歳以上の場合には、代諾者等とともに、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。

3.3. 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) 悪性腫瘍あるいは造血細胞移植・臓器移植の既往のあるもの

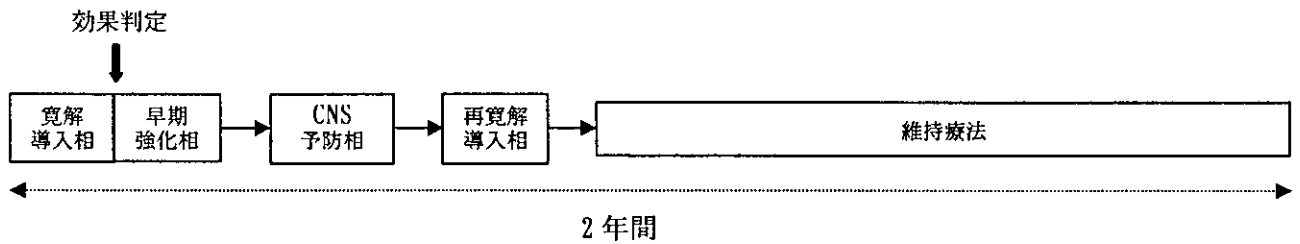
(3) 先天性あるいは後天性免疫不全症の既往のあるもの

(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

4.1.1. 治療概要図



4.2. 治療スケジュール

4.2.1. 治療スケジュールおよび治療開始基準 (「6.5. 治療中止基準」参照) stage I / II

寛解導入相

	Week 1		Week 2				Week 3				Week 4			Week 5			
Day	1	2	4	6	8	9	11	13	15	16	18	20	22	23	25	27	29
PSL	[Solid bar from Day 1 to Day 28, then dashed line tapering to Day 29]																
VCR	▼				▼				▼				▼				
CPA	□																
DNR	■				■												
L-ASP	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓					
DIT	○								○								

PSL	60 mg/m ² (最大 80 mg) 経口分 3 投与又は静注	day 1-28
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg) 静注	day 1, 8, 15, 22
CPA	1.0 g/m ² (上限なし) 1hr 点滴静注	day 1
DNR	30 mg/m ² (最大 45 mg) 1hr 点滴静注	day 1, 8
L-ASP	6000 u/m ² (上限なし) 筋注または 1hr 点滴静注	day 2, 4, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20
DIT	MTX + HDC 髄注	day 1, 15
	(投与量は年齢別基準を用いる「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)	

早期強化相

早期強化相の開始基準：好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 5 万/ μ L 以上

	Week 5	6	7	8	9
Day	29 30 31 32	36 37 38 39	43 44 45 46	50	
PSL					
CPA	□			□	
Ara-C	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑		
6-MP					
DIT	○			○	

PSL	60 mg/m ² (漸減中止)	経口投与又は静注	day 29-35
CPA	500 mg/m ² (上限なし)	1hr 点滴静注	day 29, 43
Ara-C	75 mg/m ² (上限なし)	15m 点滴静注	day 29-32, 36-39, 43-46
6-MP	60 mg/m ² (上限なし)	経口分 1 就寝前投与	day 29-49
DIT	MTX + HDC	髄注	day 29, 43

(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

CNS 予防相

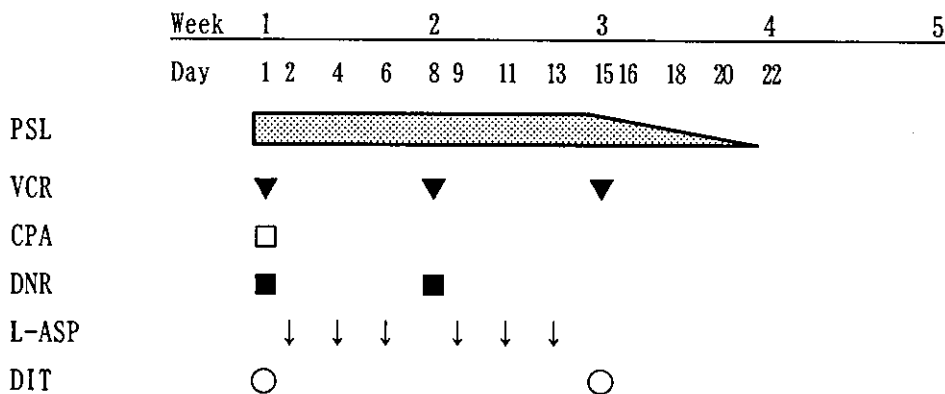
CNS 予防相の開始基準：好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 5 万/ μ L 以上

	Week 9	10	11	12
Day	57	64	71	
HD-MTX	◆	◆	◆	
DIT	○			

HD-MTX	3.0 g/m ² (上限なし)	24hr 点滴静注	day 57, 64, 71
		MTX 開始 36 時間目より LV 救助開始	
		(「6.7. MTX 大量療法の方法」参照)	
DIT	MTX + HDC	髄注	day 57
		(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)	

再寛解導入相

再寛解導入相の開始基準：好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 5 万/ μ L 以上

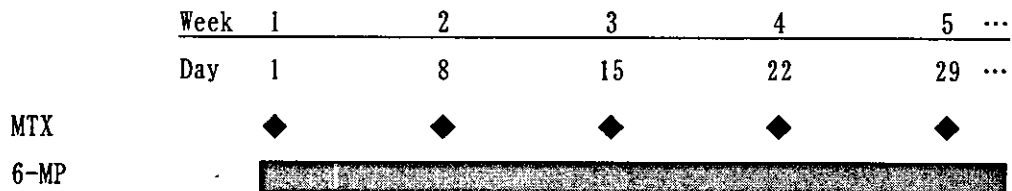


PSL	60 mg/m ² (最大 80 mg)	経口分 3 投与又は静注	day 1-14
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg)	静注	day 1, 8, 15
CPA	1.0 g/m ² (上限なし)	1hr 点滴静注	day 1
DNR	30 mg/m ² (最大 45 mg)	1hr 点滴静注	day 1, 8
L-ASP	6000 u/m ² (上限なし)	筋注または 1hr 点滴静注	day 2, 4, 6, 9, 11, 13
DIT	MTX + HDC	髄注	day 1, 15

(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

維持療法

維持療法の開始基準：好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 5 万/ μ L 以上



MTX	20 mg/m ²	経口分 1 投与	週 1 回
6-MP	60 mg/m ²	経口分 1 就寝前投与	連日

* 治療開始日から 2 年で終了