

## 5. 安全性

【有害事象 Grading】 - 治療相別、grade 3,4 とその割合 -

(2004年9月30日現在)

項目	治療相 grade	寛解導入療法				強化療法 1				強化療法 2				移植前処置			
		提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3	grade4	
Hb		2	2	100%	0	0%	2	1	50%	0	0%	1	1	100%	0	0%	0
WBC		2	0	0%	2	100%	2	0	0%	2	100%	1	0	0%	1	100%	0
顆粒球		2	0	0%	2	100%	2	0	0%	2	100%	1	0	0%	1	100%	0
血小板		2	0	0%	2	100%	2	0	0%	2	100%	1	1	100%	0	0%	0
口内炎/咽頭炎		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
嘔吐		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
下痢		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
便秘		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
Total Bilirubin		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
AST/ALT		2	1	50%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
肺炎		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
アミラーゼ		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	-
高血糖		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	-
クレアチニン		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
蛋白尿		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	-
血栓症/塞栓症		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
呼吸困難		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
低酸素血症		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
感染		2	2	100%	0	0%	2	2	100%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
アレルギー反応/過敏症		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
TLS		2	1	50%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	-
SIADH		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	-
血栓性微小血管症		-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0
体重増加-VOD関連		-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0
発疹/落屑		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
神経性毒性		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
心血管系		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
出血		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
疼痛		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0
その他		2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0

### 【重篤な有害事象概要】

今回は該当症例なし

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

## — 定期モニタリングレポート —

乳児急性リンパ性白血病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)

### 乳児白血病委員会

研究代表者：石井 榮一（佐賀大学医学部小児科）

研究事務局：石井 榮一（佐賀大学医学部小児科）

モニタリング期間 : 2004年10月1日～2005年3月31日

研究代表者への提出日 : 2005年5月26日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 55例

登録開始日 : 2004年2月1日

登録終了予定 : 2008年1月31日

追跡終了予定 : 登録終了後3年

作成 : JPLSG データセンター

## 1. 研究概要

### 【目的】

白血球細胞に *MLL* 遺伝子再構成をもつ乳児期発症の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia、以下 ALL) において、通常の化学療法に加え寛解導入療法終了後 4 ヶ月以内に同種造血幹細胞移植を施行した場合の治療の有効性を評価する。

### 【エンドポイント】

Primary endpoint

*MLL* 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後 18 ヶ月無イベント生存率

Secondary endpoints

寛解導入療法による完全寛解導入率

移植前処置開始前の完全寛解率

移植前化学療法による有害事象発生割合

移植後の急性および遅発性有害事象発生割合

晩期合併症発生割合

移植後生着率と生着までの日数

3年生存率と無イベント生存率

移植関連死亡率

prednisolone (PSL) 反応性による 3 年生存率と無イベント生存率の比較。

### 【対象】

在胎週数 37 週以上で出生し、診断時年齢が 1 歳未満である。骨髓または末梢血にて形態学的に ALL と診断されている。サザン法にて *MLL* 再構成陽性と診断されている。以下の移植片のいずれかが寛解導入療法終了後 4 ヶ月以内に移植可能である (血清型 5/6 以上 HLA 一致の同意の取れた血縁者・血清型 4/6 以上 HLA 一致非血縁臍帯血)。治療遂行に支障をきたす重大な合併症がない。Prednisolone 以外の前治療がない。インフォームドコンセントが代諾者から文書で得られている。

### 【治療】

#### 1. 移植前化学療法

寛解導入療法 : PSL 先行投与、DEX、VCR、DXR、Ara-C、CPA、  
VP-16、MTX、Ara-C、HDC による 3 剤髓注

強化療法 1 : MIT、VP-16、high-dose Ara-C、3 剤髓注

強化療法 2 : VCR、high-dose MTX、high-dose Ara-C、  
3 剤髓注

#### 2. 移植前処置レジメン

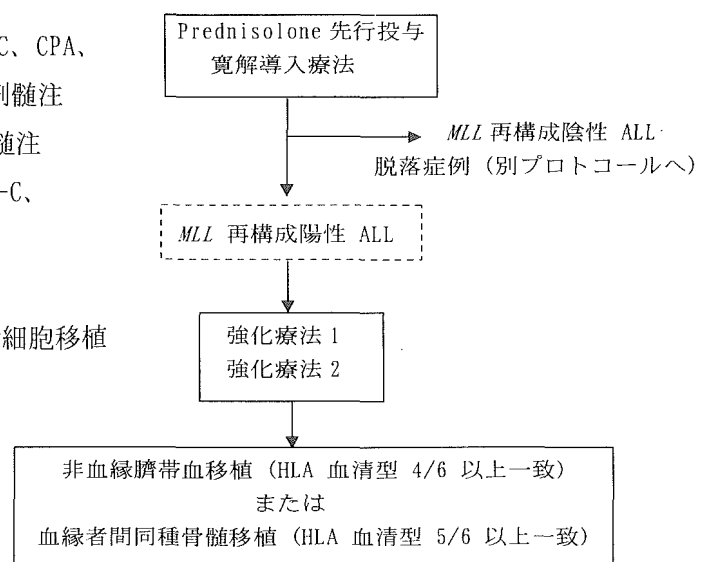
busulfan (BU) 試験投与、BU、VP-16、CPA、造血幹細胞移植

#### 3. GVHD 予防

CSA + short-term MTX、

または FK506 + short-term MTX

1 歳未満の急性リンパ性白血病 (ALL)



## 2. 登録状況 (2005年3月31日現在)

### 【施設登録数】

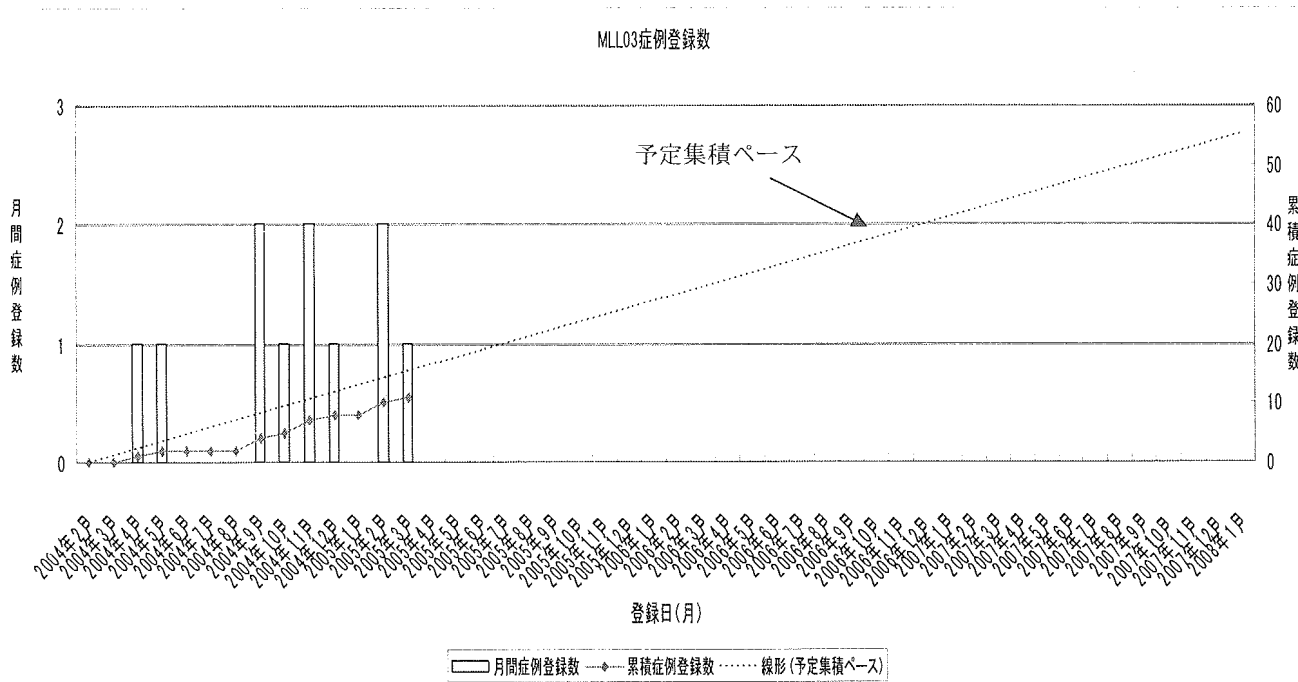
参加施設数	症例登録	施設数	倫理委員会承認書提出状況	
			IRB 承認書提出あり	IRB 承認書提出なし
181 施設	あり	10 施設	10 施設	113 施設
	なし	171 施設	58 施設	

### 【施設別症例登録数】

(登録のある施設のみ表示)

コード	施設名	症例数
207	名古屋大学医学部附属病院	1
208	名古屋第一赤十字病院	1
214	岐阜市民病院	1
304	大阪市立総合医療センター	1
310	近畿大学医学部附属病院	1
417	愛媛大学医学部附属病院	1
517	山口大学医学部附属病院	1
540	独協医科大学附属病院	1
822	埼玉県立小児医療センター	2
852 →810	筑波大学医学部附属病院 →茨城県立こども病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2004年9月	－	4
2004年10月	1	5
2004年11月	2	7
2004年12月	1	8
2005年1月	0	8
2005年2月	2	10
2005年3月	1	11

3. 今回のモニタリング作業

【作業内容】

- ① フローシート回収状況チェック
- ② 未回収フローシートについての督促
- ③ フローシート不明点・未記入の問い合わせ
- ④ データ入力
- ⑤ 入力データとフローシートの整合性
- ⑥ 集計

【フローシート回収状況】

2004年10月1日～2005年3月31日 ( ) は累積枚数

提出状況		入力状況		
提出済み	17枚 (22枚)	問い合わせなし		14枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	3枚
			回答なし	0枚
未提出	2枚 (2枚)	督促中		

【督促状況】

フローシート提出督促：1症例(1施設)

有害事象報告書督促：2症例（2施設）

#### 4. データ解析・集計結果（2005年3月31日現在）

##### 【不適合の可能性のある症例】

今期は該当症例なし

##### 【症例別進捗状況】

進捗状況		今期報告症例数	累積
治療中		5	5
完了	非血縁臍帯血移植	3	4
	血縁者間同種骨髄移植	0	
中止	強化療法Ⅰ終了後も寛解導入不能	0	2
	再発	0	
	有害事象のため治療中断し4週以内に再開できなかった	0	
	有害事象のため代諾者から中止の申し出があった	0	
	有害事象以外の理由で代諾者から中止の申し出があった	0	
	プロトコール治療中の死亡	0	
	プロトコール違反	0	
	登録後の不適合性が判明	0	
	寛解導入療法終了後4ヶ月以内かつ、治療開始後6ヶ月以内にHSCTを施行できなかった	0	
	担当医により中止が必要と判断された	0	
	その他	0	

##### 【プロトコール治療中止理由】

今期は該当症例なし

##### 【プロトコール逸脱状況】 - 許容範囲を超えるもの -

今期は該当症例なし

治療相	フローシート	提出枚数	不遵守枚数
	寛解導入療法	6	0
	強化療法1	4	0
	強化療法2	4	0
	移植前処置	3	0

##### 【プロトコール逸脱内容】 - 許容範囲を超えるもの -

今期は該当症例なし

5. 安全性

【有害事象 Grading】 一治療相別、grade 3, 4 とその割合一

2004年10月1日～2005年3月31日に提出されたフローシートより

治療相	寛解導入療法					強化療法 1					強化療法 2					移植前処置				
	提出枚数	grade3	grade3 (%)	grade4	grade4 (%)	提出枚数	grade3	grade3 (%)	grade4	grade4 (%)	提出枚数	grade3	grade3 (%)	grade4	grade4 (%)	提出枚数	grade3	grade3 (%)	grade4	grade4 (%)
項目																				
Hb	6	3	50%	3	50%	4	2	50%	2	50%	4	3	75%	1	25%	3	3	100%	0	0%
WBC	6	0	0%	5	83%	4	0	0%	4	100%	4	0	0%	4	100%	3	0	0%	3	100%
顆粒球	6	0	0%	6	100%	4	0	0%	4	100%	4	0	0%	4	100%	3	0	0%	3	100%
血小板	6	2	33%	4	67%	4	0	0%	4	100%	4	2	50%	2	50%	3	0	0%	3	100%
口内炎/咽頭炎	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
嘔吐	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	1	33%
下痢	6	0	0%	2	33%	4	1	25%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
便秘	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
Total Bilirubin	6	1	17%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%	3	0	0%	0	0%
AST/ALT	6	3	50%	0	0%	4	1	25%	0	0%	4	0	0%	2	50%	3	0	0%	0	0%
膜炎	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
アミラーゼ	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
高血糖	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
クレアチニン	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
蛋白尿	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
血栓症/塞栓症	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
呼吸困難	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
低酸素血症	6	2	33%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
感染	6	5	83%	0	0%	4	3	75%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	1	33%	0	0%
アレルギー反応/過敏症	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
TLS	6	4	67%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
SIADH	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
血栓性微血管症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0%	0	0%
体重増加-VOD関連	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0%	0	0%
発疹/落屑	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
神経性毒性	6	1	17%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
心血管系	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
出血	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
疼痛	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%
その他	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】

患者情報		有害事象内容					委員会見解									
MLL03 No.	施設名	プロトコル治療	発症日	発症時のphase	分類	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	予期されられない	Grade	施設対応 発症前 発症後	治療継続(医学的判断)	コメント	HP掲載
3	愛媛大学	継続	2004/12/15	移植前処置治療中	消化管系	嘔吐	移植前処置のBUにて嘔吐が出現し、経静脈栄養が必要であった。	BU	possibly	治癒	○	4	適切 適切	可能	予期された有害事象であり治療継続に支障がなかったため、問題なしと判定された。	不要
5	埼玉県立小児医療センター	継続	2004/12/22	強化療法2治療中	肝臓	AST/ALT	強化療法のMTX大量(1.2g)およびMTX 6mg 髄注で肝機能障害が出現した。	MTX IT-MTX	definitely	治癒	○	4	適切 適切	可能	予期された有害事象であり、全身状態も良好で、治療継続に支障がなかったため、問題なしと判定された。	不要
6	筑波大学	継続	2004/10/25	寛解導入療法治療中	消化管系	水様性下痢	day 5に下痢が出現しday 9には一日21回と増加、その後徐々に改善するもday 17より再び下痢、day 19に発熱、day 22に解熱し発疹が出現した。	PSL	possibly	治癒	○	4	適切 適切	可能	下痢と発熱などの治療との因果関係がはっきりしない。血液中のHHV-6が陽性であったことから、HHV-6による症状であった可能性がある。	要
6	茨城県立こども病院	継続	2005/1/11	強化療法2治療中	肝臓	AST/ALT	大量MTX後の肝機能障害が持続する	MTX	definitely	軽快	○	4	適切 適切	可能	MTX大量投与による肝機能障害。変更基準(6.2.2.4)によれば、grade 3になるまで治療を延期する。ということになっているが現在 grade 3となっており治療を開始して差し支えないと判断される。	不要
6	茨城県立こども病院	継続	2005/3/7	移植前処置治療後	肝臓	体重増加(VOD)	BU, CYによる前処置後に肝腫大、ビリルビン、肝機能上昇、体重増加がありVODと診断	BU CSA	definitely	不変	○	4	適切 適切	可能	BU, CYの前処置によるVODと考えられる。BUのテスト投与でBU 19 mgに増量したが、投与中の濃度が14 mgに減量した。予期される有害事象ではあるが、委員会への報告が必要。	要
9	岐阜市民病院	継続	2005/1/26	寛解導入療法治療中	消化管系	下痢	抗生剤(フルマリン)またはエントキシサンによる下痢が一日10回以上持続	CPA	probably	治癒	○	4	適切 適切	可能	抗生剤または抗がん剤による下痢。白血球回復とともに改善しており、治療継続にも支障はなかった。	不要



Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第3回

乳児急性リンパ性白血病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

乳児白血病委員会

研究代表者：石井 榮一（佐賀大学医学部小児科）

研究事務局：石井 榮一（佐賀大学医学部小児科）

モニタリング期間 : 2005年4月1日～2005年9月30日

研究代表者への提出日 : 2005年11月29日

2006年 3月 6日 修正版

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 55例

登録開始日 : 2004年2月1日

登録終了予定 : 2008年1月31日

追跡終了予定 : 登録終了後3年

作成：JPLSG データセンター

（代表：瀧本哲也、担当：永井かおり）

# 1. 研究概要

## 【目的】

白血球細胞に *MLL* 遺伝子再構成をもつ乳児期発症の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia、以下 ALL) において、通常の化学療法に加え寛解導入療法終了後 4 ヶ月以内に同種造血幹細胞移植を施行した場合の治療の有効性を評価する。

## 【エンドポイント】

### Primary endpoint

*MLL* 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後 18 ヶ月無イベント生存率

### Secondary endpoints

寛解導入療法による完全寛解導入率

移植前処置開始前の完全寛解率

移植前化学療法による有害事象発生割合

移植後の急性および遅発性有害事象発生割合

晩期合併症発生割合

移植後生着率と生着までの日数

3年生存率と無イベント生存率

移植関連死亡率

prednisolone (PSL) 反応性による 3年生存率と無イベント生存率の比較。

## 【対象】

在胎週数 37 週以上で出生し、診断時年齢が 1 歳未満である。骨髄または末梢血にて形態学的に ALL と診断されている。サザン法にて *MLL* 再構成陽性と診断されている。以下の移植片のいずれかが寛解導入療法終了後 4 ヶ月以内に移植可能である(血清型 5/6 以上 HLA 一致の同意の取れた血縁者・血清型 4/6 以上 HLA 一致非血縁臍帯血)。治療遂行に支障をきたす重大な合併症がない。Prednisolone 以外の前治療がない。インフォームドコンセントが代諾者から文書で得られている。

## 【治療】

### 1. 移植前化学療法

寛解導入療法 : PSL 先行投与、DEX、VCR、DXR、Ara-C、CPA、  
VP-16、MTX、Ara-C、HDC による 3 剤髄注

強化療法 1 : MIT、VP-16、high-dose Ara-C、3 剤髄注

強化療法 2 : VCR、high-dose MTX、high-dose Ara-C、  
3 剤髄注

### 2. 移植前処置レジメン

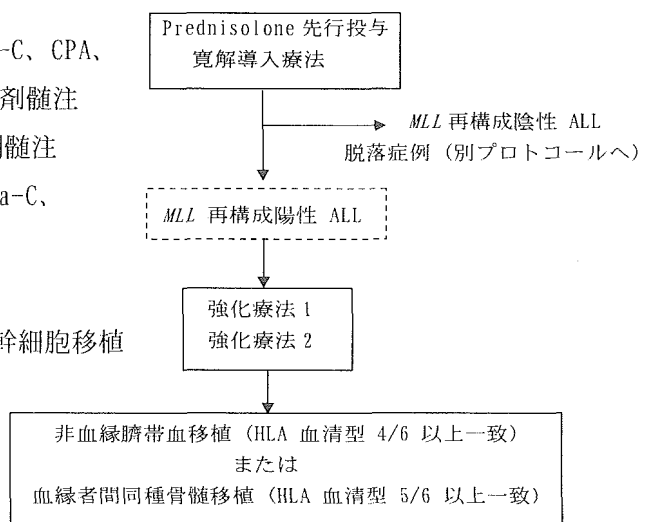
busulfan (BU) 試験投与、BU、VP-16、CPA、造血幹細胞移植

### 3. GVHD 予防

CSA + short-term MTX、

または FK506 + short-term MTX

1 歳未満の急性リンパ性白血病 (ALL)



## 2. 登録状況 (2005年9月30日現在)

### 【施設登録数】

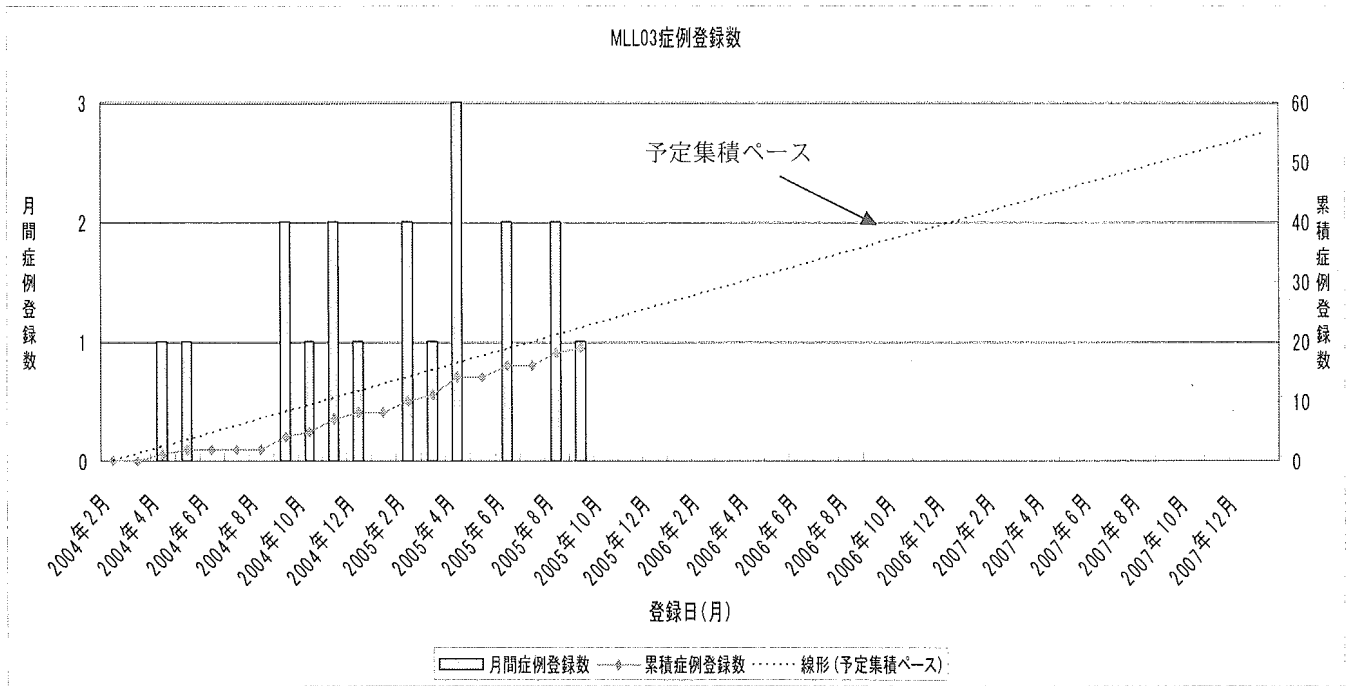
参加施設数	症例登録	施設数	倫理委員会承認書提出状況	
			IRB承認書提出あり	IRB承認書提出なし
179施設	あり	16施設	16施設	16施設
	なし	163施設	121施設	42施設

### 【施設別症例登録数】

(登録のある施設のみ表示)

コード	施設名	症例数
5	新潟県立がんセンター新潟病院	1
14	金沢大学医学部附属病院	1
207	名古屋大学医学部附属病院	1
208	名古屋第一赤十字病院	3
214 →208	岐阜市民病院 →名古屋第一赤十字病院	1
304	大阪市立総合医療センター	1
310	近畿大学医学部附属病院	1
417	愛媛大学医学部附属病院	1
513 →501	久留米大学医学部附属病院 →国立病院機構九州がんセンター	1
517	山口大学医学部附属病院	1
540	獨協医科大学附属病院	1
819	国立成育医療センター	1
822	埼玉県立小児医療センター	2
835	東京医科歯科大学附属病院	1
845 →819	日本医科大学附属病院 →国立成育医療センター	1
852← →810	筑波大学医学部附属病院← →茨城県立こども病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2005年3月	－	11
2005年4月	3	14
2005年5月	0	14
2005年6月	2	16
2005年7月	0	16
2005年8月	2	18
2005年9月	1	19

### 3. 今回のモニタリング作業

【作業内容】

- ① フローシート回収状況チェック
- ② 未回収フローシートについての督促
- ③ フローシート不明点・未記入の問い合わせ
- ④ データ入力
- ⑤ 入力データとフローシートの整合性
- ⑥ 集計

【フローシート提出状況】

( ) は累積枚数

提出状況		入力状況		
提出済み	31枚 (53枚)	問い合わせなし		10枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	16枚
			回答なし	5枚
未提出	9枚 (11枚)	督促中		

【重篤な有害事象報告書提出状況】

発生数	提出状況		提出状況詳細		
3	提出済み	3	督促なし		2
			督促あり	提出あり	1
	未提出	0		提出なし	0

#### 4. データ解析・集計結果

##### 【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例数	累積
治療中		3	3
完了	非血縁臍帯血移植	11	12
	血縁者間同種骨髄移植	1	
中止	強化療法1終了後も寛解導入不能	0	0
	再発	1	2
	有害事象のため治療中断し4週以内に再開できなかった	0	0
	有害事象のため代諾者から中止の申し出があった	0	0
	有害事象以外の理由で代諾者から中止の申し出があった	0	0
	プロトコール治療中の死亡	0	0
	プロトコール違反	1	1
	登録後の不適格性が判明	0	0
	寛解導入療法終了後4ヶ月以内かつ、治療開始後6ヶ月以内にHSCTを施行できなかった	0	0
	担当医により中止が必要と判断された	0	1
	その他	0	0

##### 【事後不適格症例】

今期は該当症例なし

##### 【プロトコール治療中止理由】

MLL03 No	施設名	中止日	中止の時期	中止理由	委員会コメント
9	名古屋第一赤十字	2005/5/16	移植前処置開始前	再発 骨髄再発	骨髄再発
14	新潟県立がんセンター	2005/8/11	移植前処置day0	プロトコール違反 TBI施行。 (TBI 3Gy施行翌日にCBT施行)	プロトコール違反

##### 【プロトコール逸脱状況】 - 許容範囲を超えるもの -

治療相	症例数	提出症例	逸脱症例
寛解導入療法		7	2
強化療法1		7	2
強化療法2		6	2
移植前処置		6	1

【プロトコル逸脱内容】 一許容範囲を超えるもの一

MLL03 No	施設名	治療相	内容			担当医コメント	データセンターコメント	委員会コメント	備考	
			薬剤名	回数(%)	総投与量(%)					分類
13	金沢大	寛解導入療法	PSL	100	79	量	初診時WBC:112600	総投与量は210 mg/m <sup>2</sup> 未満(総投与量42mgのところ33mg)で投与量の不遵守。	許容	
			DEX	200	漸減投与	回数	感染症のため治療延期、DEXのみ投与	漸減期間7日間のところ14日間投与	許容	
			VP-16	100	46	間隔	感染症にて6日間休薬後肝機能障害のため半量で再開	休薬のところ半量投与で再開	許容	
			VCR	100	71	量	日齢が61日以上120日以下の為3/4量	/kgで算定にて全量投与のところ3/4量	許容	
14	新潟県立がんセンター	強化療法1	TIT	100	100	間隔	day8では感染症に罹患しておりWBC0で髄注を延期。day8のTITは5/27予定だったが6/8に施行。(20日間)	10日以内に終了するところ20日間を要している	許容	
			TIT	100	100	間隔	day8のTITを髄膜炎罹患のためday15に延期	14日間以内に終了するところ15日間を要している	許容	
		移植前処置	TBI施行	/			day0としてCBT行う予定だったが、BUの血中濃度が総合的にみると600を大きく下回ると予想されたため、TBI 3Gy照射し拒絶予防処置とした。	放射線による治療は許容されない	プロトコル違反	プロトコル治療中止
			VCR				100	71	量	誤って減量基準に則り投与
18	名古屋第一赤十字	強化療法1	MIT	100	75	量	量を間違えて投与		許容	
			VP-16	100	75	量		日齢121日以上で全量投与のところ3/4量	許容	
			Ara-C	100	74	量			許容	

5. 安全性

【有害事象 Grading】 一治療相別、grade 3, 4 とその割合一

項目	寛解導入療法				強化療法 1				強化療法 2				移植前処置				
	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	
Hb	7	3	43%	3	43%	7	4	57%	1	14%	1	17%	6	2	33%	3	50%
WBC	7	0	0%	7	100%	7	0	0%	7	100%	7	100%	6	0	0%	6	100%
顆粒球	7	0	0%	7	100%	7	0	0%	7	100%	7	100%	6	0	0%	6	100%
血小板	7	3	43%	4	57%	7	3	43%	3	43%	3	50%	6	0	0%	6	100%
口内炎/咽頭炎	7	1	14%	0	0%	7	1	14%	0	0%	0	0%	6	3	50%	0	0%
嘔吐	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	1	17%	0	0%
下痢	7	1	14%	2	29%	7	1	14%	0	0%	0	0%	6	3	50%	0	0%
便秘	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
Total Bilirubin	7*	2	29%	0	0%	7	1	14%	0	0%	0	0%	6	1	17%	1	17%
AST/ALT	7	2	29%	0	0%	7	1	14%	0	0%	0	0%	6	4	67%	0	0%
膝炎	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
アミノーゼ	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
高血糖	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
クレアチニン	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
蛋白尿	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
血栓症/塞栓症	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
呼吸困難	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	1	17%	1	17%
低酸素血症	7	2	29%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	1	17%	1	17%
感染	7	6	86%	0	0%	7	6	86%	0	0%	0	0%	6	5	83%	0	0%
アレルギー反応/過敏症	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
TLS	7	2	29%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
SIADH	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
血栓性微血管症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加-VOD関連	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発疹/落屑	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	1	17%
神経毒性	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
心血管系	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
出血	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
疼痛	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
その他(大腸炎)	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%
その他(低Ca血症: 予期されない)	7	0	0%	1	14%	7	0	0%	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%

備考) ※寛解導入療法: 1 症例は評価できず。(初診時合併症で T-bil が grade4 であった為このプロトコル治療としての評価できず)



【重篤な有害事象概要】

患者情報		有害事象内容						委員会見解								
MLL03 No.	施設名	プロトコール治療	発症日	発症時のphase	分類	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	予期される されない	grade	施設対応 発症前 発症後	治療継続 (医学的判 断)	コメント	HP 掲載
7	近畿大学	完了後	2005/6/1	移植後70日目	肺	呼吸困難	特発性間質性肺炎から呼吸不全で死亡した	輸血、造血幹細胞移植自体によるTRALI	probably	死亡	○	5	適切 適切	完了後	移植関連死亡(TRALI)と考えられる。生着遅延、CMV感染などの合併が引き金となったと思われるが、明白ではない。	要
12	東京医科歯科大	継続	2005/3/23	寛解導入療法 day9	消化管系	下痢	10回以上続く下痢があった。全身状態は良好	PSL	possibly	軽快	○	4	適切 適切	可	Grade IVの下痢であるが、速やかに改善しており、薬剤との関連性も明らかではない。	不要
15	久留米大学	継続	205/5/14	寛解導入療法 day2	代謝・検査	低カルシウム血症	低カルシウム血症 (Ca <6 mg/dl)	PSL	probably	治癒	○	4	適切 適切	可	PSLのTumor lysis syndromeによる低Ca血症およびブタニニ一症状であるが、一過性で速やかに改善しており、治療に支障はなかった。	不要

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

## 第一回

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<sup>+</sup> ALL)に対する imatinib mesylate  
第Ⅱ相臨床試験 (Ph<sup>+</sup> ALL 04)

### Ph1-ALL 委員会

研究代表者：真部 淳(聖路加国際病院小児科)

研究事務局：河崎 裕英(東京大学医科学研究所病院小児細胞移植科)

モニタリング期間 : 2004年11月1日～2005年5月1日

研究代表者への提出日 : 2005年7月26日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 56例

登録開始日 : 2004年11月1日

登録終了予定 : 2008年2月20日

追跡終了予定 : 登録終了後4年

作成 : JPLSG データセンター

(代表 : 瀧本哲也、担当 : 筒井晴子)

## 1. 研究概要

### 【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<sup>+</sup> 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。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

メシル酸イマチニブ（imatinib mesylate）2週間投与後の微小残存病変（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

### 【対象】

対象となるのは、年齢が1歳以上18歳未満のこれまでに化学療法の既往がなく、治療に支障をきたす合併症がない Ph<sup>+</sup> ALL 患児。

### 【治療】

#### day7 まで

CCLSG、JACLS、TCCSG の ALL 登録時に、ALL 疑い全症例に対し、初診時検体の real-time PCR を行い、診断後1週間以内に Ph<sup>+</sup> ALL 患児を特定。この間の治療はプレドニゾロン（PSL）単独投与（±髄注）。

#### day8 以降

寛解導入療法：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

※TIT：CCLSG day1, 15, 29、JACLS day1(単独MTX), 15, 29、TCCSG day8, 15, 29

強化療法第1相：mPSL、HD-Ara-C、L-ASP、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

強化療法第2相：6-MP、CPA、Ara-C、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

再寛解導入療法：DEX、VCR、DXR(ADM)、L-ASP、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

imatinib mesylate 単独投与：imatinib mesylate、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

移植前追加強化療法：mPSL、HD-Ara-C、VP-16、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

移植前処置：TBI、VP-16、CPA

