

< ER >

ALL02 No.	JACLS 登録CD	施設名	治療プロトコール	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
					薬剤名	回数%	総投与量%	分類			
153	3549	MY 名古屋一赤	ER-02	mainte:86	THP	100.0%	137.9%	量	THP:計算違いです。	THP:14.5mgのところ20mg投与	許容される逸脱
					PSL40	100.0%	112.0%	量			
					VCR	100.0%	111.1%	量			
					THP	100.0%	112.5%	量			
					L-ASP	100.0%	114.6%	量			
458	4113	SR 山形大	ER-02	mainte:56	L-ASP	100.0%	111.1%	量	L-asp: 肥満児換算にて0.99m ² のところ1.07m ² にて算定	許容される逸脱	
					PSL40	100.0%	110.3%	量			
					VCR	100.0%	111.1%	量			
					THP	100.0%	117.6%	量			
					MTX	100.0%	114.3%	量			
473	4137	IA 山形大	ER-02	reinduc	100.0%	133.8%	量	PSL10:14.2mgのところ19mg投与	許容される逸脱		
				mainte:30	100.0%	98.6%	量				
				mainte:40	100.0%	100.0%	量				
				reinduc	100.0%	229.5%	量				
				DEX	100.0%	111.1%	量				
616	4377	MM 名古屋二赤	ER-02	induc	100.0%	89.3%	量	day190～192(9/8～9/10) PSL10:6mgの予定→14mg,計算まちがい	許容される逸脱		
				VP	100.0%	89.3%	量				
				Ara-C	100.0%	89.3%	量				
				THP	100.0%	89.3%	量				
				CPA	100.0%	89.3%	量				
654	4441	WD 岩手医大	ER-02	DEX	100.0%	89.3%	量	ITを除くすべての薬剤:1.12m ² のところ1.00m ² にて算定	許容される逸脱		
				PSL40	100.0%	87.0%	量				
				PSL10	100.0%	87.0%	量				
				VCR	100.0%	86.9%	量				
				THP	100.0%	87.0%	量				
668	4454	NK 名古屋二赤	ER-02	CPA	100.0%	87.0%	量	ITを除くすべての薬剤:1.15m ² のところ1.02m ² にて算定	許容される逸脱		
				L-ASP	100.0%	87.0%	量				
				PSL40	100.0%	116.3%	量				
				PSL40	100.0%	112.4%	量				
				IT-MTX	0.0%	0.0%	回数				
676	4468	ST 札幌医大	ER-02	IT-Ara-C	0.0%	0.0%	回数	day148(2/13) IT中止: 腰椎穿刺困難のため	許容される逸脱		
				IT-HDC	0.0%	0.0%	回数				
				IT-HDC	0.0%	0.0%	回数				

< T >

ALL02 No.	JACLS 登録ID	施設名	治療プロトコール	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
					薬剤名	回数%	総投与量%			
195	3623	NR	T-Lなし	early:25	6MP	100.0%	61.4%	量	6MP: 57mgのところ35mg投与	許容される逸脱
						100.0%	87.7%			
				mainte:57	6MP	100.0%	91.2%	量	MTX: 28.5mgのところ25mg投与 6MP: 増量せず (WBC 57wk: 4800, 59wk: 3800, 61wk: 3400 grade=0)	許容される逸脱
						100.0%	87.7%			
				mainte:69	6MP	100.0%	91.2%	量	MTX: 28.5mgのところ25mg投与 6MP: 増量せず (WBC 69wk: 6200, 71wk: 12500, 73wk: 12400 grade=0)	許容される逸脱
						100.0%	87.7%			
mainte:75	6MP	100.0%	91.2%	量	MTX: 28.5mgのところ25mg投与 6MP: 増量せず (WBC 75wk: 10800, 77wk: 7200, 79wk: 7300 grade=0)	許容される逸脱				
		100.0%	58.8%							
236	3699	ST	T-02	early:19	PSL60	100.0%	58.8%	量	PSL: 102mgのところ60mg投与	許容される逸脱
285	3785	FY	T-02	mainte:75	6MP	100.0%	98.9%	量	6MP: 増量せず (WBC 75wk: 4100, 77wk: 4300, 79wk: 3700 grade=1)	許容される逸脱
380	3922	EW	T-02	mainte:81	6MP	100.0%	97.7%	量	6MP: 増量せず (WBC: 81wk: 5820, 84wk: 6210, 85wk: 測定せず grade=0)	許容される逸脱
						100.0%	97.7%			
423	4037	MY	T-02	early:25	6MP	100.0%	50.0%	量	VCR: 1.05mgのところ0.53mg投与 6MP: 35mgのところ17.5mg投与 * 担当医コメント参照	許容される逸脱
						100.0%	50.0%			
701	4501	KT	T-02	cons	THP	100.0%	78.3%	量	THP: 35.75mgのところ28mg投与 (20mg/㎡にて算定)	許容される逸脱
749	4586	TS	T-02	induc recons	THP	100.0%	113.6%	量	THP: 17.6mgのところ20mg投与	許容される逸脱
						100.0%	88.9%			
765	4606	TH	T-02	induc	IT-Ara-C	150.0%	150.0%	回数	IT-triple: 2回のところ3回投与 (* 担当医コメント参照)	許容される逸脱
						150.0%	150.0%			
				early:25	6MP	50.0%	11.5%	量, 回数	6MP: 43mgを14日投与のところ、10mgを7日投与 * 担当医コメント参照	許容される逸脱

< F >

該当症例なし

(6) 重篤な有害事象と予期せぬ有害事象の集積

<重篤な有害事象概要> 41 事象/83 症例

ALL02 No.	JACLS 登録CD	施設名	診断時年齢	性別	確定	報告日	発症日	治療プロトコル	種類	概要	要因	因果関係	報告時の経過	予期され ない	grade	施設対応		プロトコル 治療	治療継続 (医学的 判断)	HP掲載	コメント
																発症前	発症後				
850	4756	TR	9歳1ヶ月	男	SR	2006/07/21	2006/07/19	induc	感染症	寛解導入療法中 (day22)の熱感菌血症 (エンドトキシン ショック)	薬物療法 全て	probably	死亡	○	他 (死亡)	適切	不適切	中止	不可	要	髄室の細菌感染症から局所の壊死を起し、急速に敗血症へと進行。予防的抗生物質、治療的抗生物質も使用されていたが、原因菌であるaeruginosaに対する感受性なく、敗血症性ショックにて死亡。 発症後の施設対応不適切理由: ベトナム系抗生物質を使用していたが、結果として、原因菌に対する感受性はな
852	4759	KH	3歳0ヶ月	女	SR	2006/07/19	2006/07/17	induc	神経	MTXによる disseminated necrotizing leukoencephalopathy	薬物療法 MTX	probably	不変	○	4	適切	適切	中止	不可	要	小脳、副鼻腔外側、中心前回の白質に対称性の病変を認めます。数日経過しても意識障害は持続しています。発症後、軽度の血圧上昇はありましたが薬明ではありませ
695	4488	YS	4歳11ヶ月	女	HR	2006/03/06	2005/09/16	induc	その他	L-Asp投与時の唾液腺腫 由来アミノラーゼの無症 候性の上昇	薬物療法 PSL L-asap PSL30mg/ 日分3回服	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	唾液腺炎はL-Aspの既知の有害反応とされているので、上記の判定とした。
773	4637	ST	10歳7ヶ月	男	HR	2006/08/17	2006/02/12	induc	肝	寛解導入療法中の髄 注後の予期される肝腫 能障害	薬物療法 MTX PSL	possibly	治癒	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	寛解導入療法中の髄注後の肝腫能障害で治療継続可能
790	4659	KM	3歳0ヶ月	女	HR	2006/04/11	2006/04/02	induc	感染症	真菌性敗血症による ショック・呼吸不全	薬物療法 THP CPA	definitely	死亡	○	他 (死亡)	適切	適切	中止	不可	要	好中球減少時の重症感染症。初回の敗血症は抗生剤にて対処可能であったが、引き続き悪化した真菌性感染症が致命的となった。抗生剤・抗真菌剤は、予防的投与・経験的治療ともに時期や投与量も妥当と思われる。真菌感染症が疑われた際(4月9日)、ファンガードを選択しているが、このときに再びファンガードの投与ありはファンガードとの併用の可能性も考慮される。ただし、真菌感染症に対する化学療法が確立されていない現時点では、不適切な治療とは判断出来ない。また、治療との因果関係は明らかであるが、寛解導入療法全体の結果であり、特定の薬剤に限定することは困難である。
806	4695	ON	10歳6ヶ月	男	HR	2006/06/03	2006/04/26	induc	代謝	寛解導入中の高血糖	薬物療法 L-asap	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	寛解導入療法中の高血糖で、無治療にて自然軽快、治療継続可能。
843	4750	NH	5歳11ヶ月	女	HR	2006/07/24	2006/07/18	induc	代謝	寛解導入療法中の高 TG血症	薬物療法 PSL L-asap	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	予期されるGrade4にて緊急報告不要
614	4370	NR	7歳0ヶ月	男	ER	2006/03/14	2005/06/01	induc	肺	ERプロトコルの induction中の縦隔気 腫	薬物療法 PSL	probably	軽快	○	3	適切	適切	継続	可能	不要	縦隔気腫については、感染によるものと思われるが、原因不明であり予期されないGrade 3になり得ますが、生命に別状なく後遺症も残っていないため緊急報告とはしない。
206	3639	NK	7歳8ヶ月	男	SR	2006/06/30	2005/08/08	mainte	感染症	薬酸欠乏による汎血球 減少とそれに伴う感染	薬物療法 MTX	probably	治癒	○	3	適切	適切	中止	不可能	不要	MTXによる薬酸欠乏とそれに伴う汎血球減少とそれに伴う感染のため治療再開までも過以上を致したため治療中止となった。MTXはこれまでも投与されているので薬酸欠乏はMTX関連ではなく原因によるものも関連していると考えられる。

ALL02 No.	JACLS 登録CD	施設名	診断時年齢	性別	確定	報告日	発症日	治療プロトコル	種類	概要	要因	因果関係	報告時の経過	予期されな い	grade	悪化対応		プロトコル 治療	治療提 議(医学 的判別)	HP掲載	コメント
																発症 前	発症 後				
429	4052	SK 小牧市民	4歳11ヶ月	男	SR	2006/03/09	2005/01/11	mainte	肝	維持療法中のMTXによる肝障害	・薬物療法 MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	これまでも報告されている有害事象です。
533	4237	OY 宮城子ども	5歳10ヶ月	男	SR	2006/03/07	2006/01/20	mainte	肝	肝機能障害	・薬物療法 6MP MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	継続可能と思われる。
571	4456	AY 神戸大	9歳10ヶ月	女	SR	2006/05/17	2006/03/14	mainte	肝	維持療法中の肝障害	・薬物療法 6MP MTX	definitely	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	よくみられる肝障害
703	4502	TM 北海道大	4歳3ヶ月	女	SR	2006/05/11	2006/01/26	mainte	肝	維持療法中に感染を伴った肝機能障害	・薬物療法 6MP	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	18w/17dの時点ではGPT.53.1/26微熱、頭痛、嘔吐、主治医での来院時GPT.2130と著増、強ミノCにて改善、主治医の記載通り、薬剤に感染がわかり肝機能障害が悪化した可能性が疑われる。
793	4670	SA 小牧市民	7歳9ヶ月	女	SR	2006/08/16	2006/06/29	reinduc	代謝	L-aspi投与後の高血圧	・薬物療法 L-aspi	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	有害事象内容は薬剤添付書にも記載されている内容であり、予期される有害事象としてよいと考えます。
799	4682	IA 宮城子ども	6歳7ヶ月	女	HR	2006/08/24	2006/05/26	cons	その他	骨髄回復の遅延、28日以上	・薬物療法 全て	definitely	不変	○	4	適切	適切	中止	可能	不要	治療継続は可能ですが、プロトコル現状により、プロトコルのoffとなります。
43	3322	SY 岐阜大	14歳8ヶ月	女	HR	2006/03/13	2003/12/20	mainte	代謝	維持療法中の高血圧	・薬物療法 L-aspi	probably	治癒	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	感染症に伴う合併症との報告ですが、発症3日前にLaspiが投与されており、Laspiによるインスリン合成障害に誘発する高血圧であった可能性が高いと考えます。
345	3901	TK 佐賀大	1歳4ヶ月	女	HR	2006/08/29	2005/11/29	mainte	その他	拓がん剤による重度の骨髄抑制	・薬物療法 CPA、VCR MTX、6MP	definitely	不変	○	4	適切	適切	中止	不可能	不要	薬剤に対する感受性や元来の成長障害など、個人の特長によるものが大きい。
411	4012	TY 東北大	14歳4ヶ月	女	HR	2006/07/06	2004/12/25	mainte	その他	白血球減少が続き治療再開に28日以上を要した	・薬物療法 MTX 6MP	probably	軽快	○	4	適切	適切	中止	不可能	不要	やむをえないと考えます
460	4111	KY 国立呉	14歳4ヶ月	女	HR	2006/03/20	2005/02/15	mainte	代謝	プレドニンによる高血圧(666mg/dl)	・薬物療法 PSL	definitely	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	計画書に沿って対処可能。
460	4111	KY 国立呉	14歳4ヶ月	女	HR	2006/03/20	2005/05/02	mainte	代謝	プレドニンによる高血圧(515mg/dl)	・薬物療法 PSL	definitely	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	計画書に沿って対処可能。
460	4111	KY 国立呉	14歳4ヶ月	女	HR	2006/08/09	2005/07/05	mainte	肝	MTXによる肝障害	・薬物療法 MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	研究計画書にそって対応可能。
460	4111	KY 国立呉	14歳4ヶ月	女	HR	2006/03/20	2005/08/02	mainte	代謝	プレドニンによる高血圧(732mg/dl)	・薬物療法 PSL	definitely	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	計画書に沿って対処可能。
460	4111	KY 国立呉	14歳4ヶ月	女	HR	2006/08/09	2006/01/24	mainte	代謝	PSUによる高血圧	・薬物療法 PSL	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	研究計画書にそって対応可能。
460	4111	KY 国立呉	14歳4ヶ月	女	HR	2006/08/09	2006/06/28	mainte	代謝	PSUによる高血圧	・薬物療法 PSL	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	研究計画書にそって対応可能。
479	4155	IS 高知医療	1歳0ヶ月	女	HR	2006/08/08	2005/11/14	mainte	肝	MTXによる肝障害	・薬物療法 MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	研究計画書にそって対応可能。
497	4180	SA 産業医大	14歳0ヶ月	女	HR	2006/03/08	2005/05/26	mainte	代謝	ロイナーゼによる高TG血症	・薬物療法 L-aspi	probably	治癒	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	計画書に沿って対処可能。
497	4180	SA 産業医大	14歳0ヶ月	女	HR	2006/03/08	2005/10/27	mainte	代謝	ロイナーゼによる高TG血症	・薬物療法 L-aspi	probably	治癒	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	計画書に沿って対処可能。

ALL02 No.	患者情報			有害事象内容										経過評価								
	JACLS登録CD	施設名	診断時年齢	性別	暫定	確定	報告日	発症日	治療ブロッカ	種類	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	予期されたい	grade	発症前	発症後	プロトコール治療	治療継続(医学的判断)	HP掲載	コメント
497	SA	産業医大	14歳0ヶ月	女	HR	HR	2006/03/08	2006/01/04	mainte	代謝	ロイネーゼによる高TG血症	薬物療法 L-aspl	probably	治癒	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	許し書に沿って対処可能。
804	WJ	三重大	5歳3ヶ月	男	HR	HR	2006/04/21	2006/04/11	mainte	肝	維持療法中の肝障害で治療継続可能	薬物療法 MTX MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	維持療法中で発症後の肝障害。
305	KM	弘前大	13歳1ヶ月	女	HR	HR	2006/03/09	2004/06/08	recons	その他	4週間以上の骨髄抑制による遅延のためプロトコール中止	薬物療法 全て	definitely	軽快	○	4	適切	適切	中止	不可能	不要	2004年の症例です。
532	KM	国立呉	14歳5ヶ月	女	HR	HR	2006/08/04	2005/07/07	recons	その他	抗がん剤による骨髄抑制の遅延	薬物療法 CPA THP,CA	probably	軽快	○	4	適切	適切	中止	不可能	不要	血小板数8.9万で再開しており、妥当と思われる。
806	ON	三重大	18歳6ヶ月	男	HR	HR	2006/07/24	2006/07/11	reinduc	脾	re-induction中の急性脾炎	薬物療法 L-aspl	definitely	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	L-Asplによる急性脾炎で、発症後の対応も適切である。
449	KS	仙台市立	12歳7ヶ月	女	HR	ER	2006/07/10	2005/09/24	mainte	感染症	肺炎	薬物療法 MTX GMP	probably	軽快	○	3	適切	適切	中止	不可能	不要	主治医コメントでは化学療法との因果関係はないとのことでしたが、一応化学療法中(維持療法)であるため、因果関係は否定できない。
422	SD	聖隷浜松	12歳4ヶ月	男	ER	ER	2006/05/01	2005/09/25	治療終了後	感染症	(維持療法中止)九月以内に発生した再発性肺炎 再発性肺炎中の敗血症による死亡	なし	not related	死亡	○	他	適切	適切	-	不可能	不要	再発後、再発性肺炎中の敗血症で死亡。維持療法中止(10月以内)ですが、02プロトコールの維持療法による有害事象ではありません。
765	TH	京都府医大	9歳7ヶ月	女	T	T	2006/08/08	2006/03/04	cons	肝	Consolidation中の肝機能障害で治療継続可能	薬物療法 CA CPA	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	予期される肝機能障害で治療継続可能
559	SK	鳥取県中	7歳5ヶ月	男	T	T	2006/03/31	2005/10/12	early	代謝	L-Aspl投与後の高グリセリド血症で難治療にて軽快	薬物療法 VCR L-aspl	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	Early maintenance(T-02)中のL-Aspl投与後の高TG血症で治療継続可能。
734	MA	名古屋医大	7歳1ヶ月	男	T	T	2006/07/19	2006/04/17	early	その他	Early maintenance後の骨髄回復遅延による中止症例	薬物療法 VCR,THP-ADR L-aspl,GMP 放射線療法	probably	軽快	○	3	適切	適切	中止	不可能	不要	Early maintenance後の骨髄回復遅延のため、3週間以上プロトコール遅延によるプロトコール中止例。結果的にはearly maintenanceの開始時期が早すぎたと考えられる。
831	NS	愛媛大	9歳8ヶ月	男	T	T	2006/05/01	2006/04/14	mainte	肝	MTX投与に伴う肝障害	薬物療法 MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	研究計画書に沿って対処可能。
631	NS	愛媛大	9歳8ヶ月	男	T	T	2006/07/21	2006/06/26	mainte	肝	三番投与による肝障害	薬物療法 MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	研究計画書に沿って対処可能。
3992	IT	名古屋一赤	5歳6ヶ月	男	T	T	2006/07/13	2004/05/31	sanct	肝	HD-MYXIによる肝機能障害	薬物療法 MTX	probably	治癒	○	4	適切	適切	継続	可能	不要	既知の有害事象で、経過にもとくに問題はありませんが、抗悪性薬投与中のCVカテータートラブルによる遅延内臓水貯留による、突然死。胸部CT及び剖検にて遅延的CVカテータートラブルによる抗悪性薬投与中のCVカテータートラブルによる遅延的CVカテータートラブルによる突然死
759	YN	梅井大	4歳10ヶ月	女	HR	F	2006/07/28	2006/07/23	cons	その他	抗悪性薬投与中のCVカテータートラブルによる突然死	薬物療法 CA 輸液	unlikely definitely	死亡	○	他	適切	不適切	中止	不可能	保留	既知の有害事象で、経過にもとくに問題はありませんが、抗悪性薬投与中のCVカテータートラブルによる遅延的CVカテータートラブルによる突然死

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第4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10月1日～2006年3月31日

研究代表者への提出日 : 2006年5月30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

（代表：瀧本哲也、担当：永井かおり）

1. 研究概要

【目的】

白血病細胞に *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

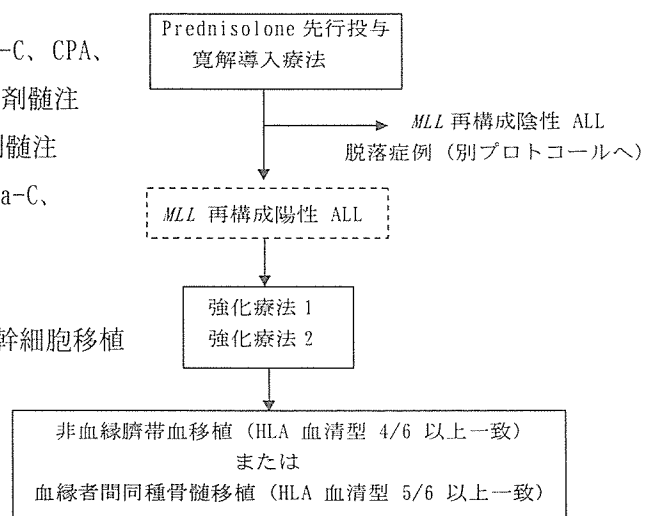
busulfan (BU) 試験投与、BU、VP-16、CPA、造血幹細胞移植

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 (2006年3月31日現在)

【施設登録数】

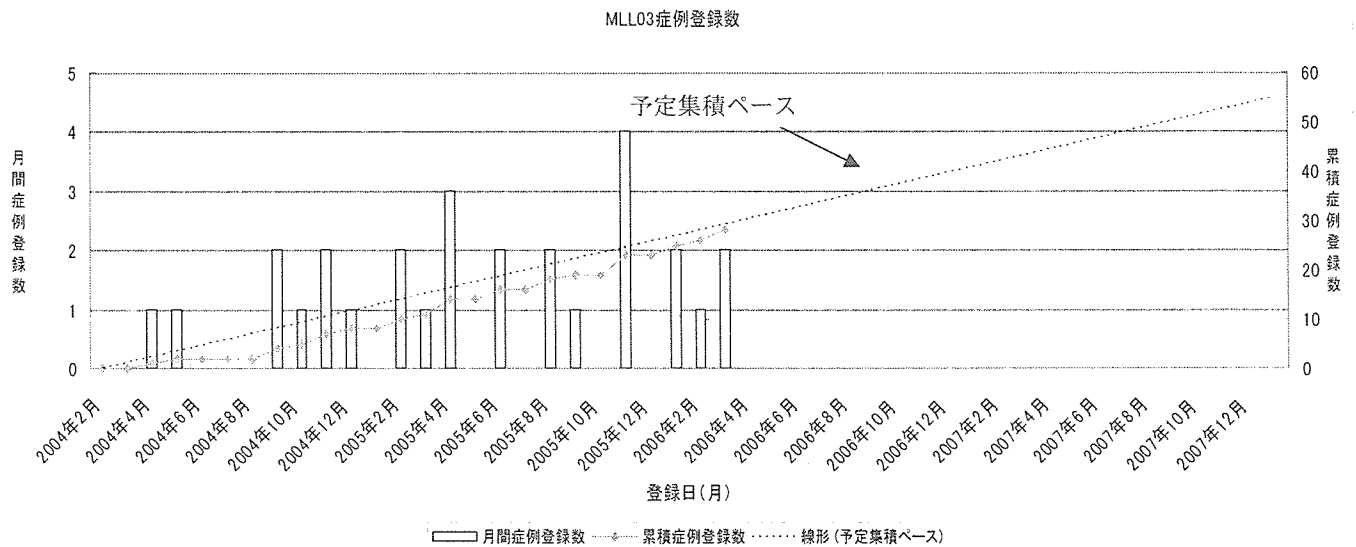
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	172	提出あり
提出なし		30

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

施設CD	施設名	症例数
5	新潟県立がんセンター新潟病院	1
12	静岡県立こども病院	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	岐阜市民病院	1
301	奈良県立医科大学附属病院	2
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
313	神戸大学医学部附属病院	1
417	愛媛大学医学部附属病院	1
502	九州大学医学部附属病院	1
513	久留米大学医学部附属病院	1
517	山口大学医学部附属病院	1
524	鹿児島大学病院小児診療センター	1
816	慶應義塾大学病院	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	3
835	東京医科歯科大学附属病院	1
840	獨協医科大学附属病院	1
845	日本医科大学附属病院	1
848	横浜国立大学医学部附属病院	1
852	筑波大学附属病院	1

登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2005年9月	-	19
2005年10月	0	19
2005年11月	4	23
2005年12月	0	23
2006年1月	2	25
2006年2月	1	26
2006年3月	2	28

【登録症例数・症例登録集積ペース】



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	34 枚 (87 枚)	問い合わせなし		10 枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	18 枚
			回答なし	6 枚
未提出	5 枚 (5 枚)	督促中		

(1 枚 : 1 治療相)

【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		
5	提出済み	4	督促なし		2
			督促あり	提出あり	2
	提出なし	0			
	未提出	1	督促中		

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		5	-
完了	非血縁臍帯血移植	13	16
	血縁者間同種骨髄移植	3	
中止	強化療法1終了後も寛解導入不能	0	0
	再発	0	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	1	1
	プロトコール治療中の死亡	1	1
	プロトコール違反	0	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	1	2
	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	
21	慶應義塾大学病院	2006/1/12	強化療法1終了後	担当医により中止が必要と判断された	強化療法1day8髄注、髄液検査でCSFにblastが残存していたため、髄注を消えるまで追加した。
24	九州大学 医学部附属病院	2006/2/14	寛解導入療法終了後	有害事象以外の理由で代諾者から治療中止の申し出があった	家族の方が移植のデメリットを勉強されており、じっくり検討された末、移植しないことを決断されました。
28	鹿児島大学病院 小児診療センター	2006/3/24	寛解導入療法	プロトコール治療中の死亡	MRSA敗血症、呼吸不全による人工呼吸器管理が必要となった事、腎不全によるCHDFが必要になった事、以上の理由により治療を中止しました。

【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		9	3
強化療法1		9	1
強化療法2		5	2
移植前処置		5	2

【プロトコル逸脱内容】 一許容範囲を超えるもの一

MLL03No	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	
			薬剤名	回数(%)	総投与量(%)				許容
16	名古屋第一赤十字病院	寛解導入療法	IT-HDC	100	150	量	HDCは15mg、Ara-cは10mgでした。	10mgのところ15mg投与	許容
			IT-Ara-c	100	67	量		15mgのところ10mg投与	
			DXR	100	100	間隔	肝障害のため休薬。	継続のところ休薬	
20	静岡県立こども病院	寛解導入療法	PSL	100	77	量	4ヶ月間同じ身長体重で化学療法を行っておりました。	規定量のところ3/4量投与	許容
			VP-16	50	52	回数			
		Ara-C	50	51	回数	発熱みられinfectionのため中止。	休薬のところskip		
		MIT	100	74	量			MIT,VP-16,Ara-C,protocol確認せず、実際の投与量は3/4量です。申し訳ありません。	規定量のところ3/4量投与
		VP-16	100	74	量	VCR,MTX,Ara-C;protocol確認せず、実際の投与量は3/4量です。申し訳ありません。	規定量のところ3/4量投与		
		Ara-C	100	67	量			担当医に確認したところ日齢に応じて3/4量に減量するのを忘れていたそうです。	3/4量のところ規定量投与
		VCR	100	74	量	BU試験投与うまくいきませんでした。BU試験投与の規定通り内服させ、千葉大学に血中濃度依頼をしたが、異常に低い値で信頼性がなかった。そのためBU140mg/m ² で固定で投与して施行。原因に関しては、内服がうまくいできていなかったのか、患児の問題か、血中濃度の検査の問題かなど原因は不明。嘔吐はなかったと思います。	BU規定量が測定できず、1.71mg/kgで投与されている		
		MTX	100	75	量				
		Ara-C	100	75	量				
		VP-16	100	125	量				
Ara-C	100	122	量						
23	埼玉県立小児医療センター	寛解導入療法							
11	名古屋大学医学部附属病院	移植前処置	BU	100	判定できず				

5. 安全性

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

治療相 grade 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 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	
Hb	9	11%	6%	9	4%	33%	5	4%	80%	0	0%	5	3%	60%	0	0%
WBC	9	0%	8%	9	0%	100%	5	0%	0%	5	100%	5	1%	20%	4	80%
顆粒球	9	0%	9%	9	0%	100%	5	0%	0%	5	100%	5	1%	20%	4	80%
血小板	9	0%	9%	9	3%	56%	5	4%	80%	1	20%	5	2%	40%	2	40%
口内炎/咽頭炎	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
嘔吐	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	1	11%	5	0%	0%	0	0%
下痢	9	11%	0%	9	3%	0%	9	3%	33%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
便秘	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
Total Bilirubin	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
AST/ALT	9	22%	0%	9	2%	0%	9	2%	22%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
肺炎	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
アミラーゼ	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
高血糖	9	11%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
クレアチニン	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
蛋白尿	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
血栓症/塞栓症	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
呼吸困難	9	11%	1%	9	0%	11%	9	0%	11%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
低酸素血症	9	11%	1%	9	0%	11%	9	0%	11%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
感染	9	44%	1%	9	8%	89%	9	8%	89%	0	0%	5	3%	60%	0	0%
アレルギー反応/過敏症	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
TLS	9	44%	0%	9	0%	0%	9	0%	44%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
SIADH	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
血栓性微小血管症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0%	0%	0	0%
体重増加-VOD関連	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0%	0%	0	0%
発疹/落屑	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	1%	20%	0	0%
神経性毒性	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
心血管系	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
出血	9	0%	1%	9	0%	11%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
疼痛	9	0%	0%	9	0%	0%	9	0%	0%	0	0%	5	0%	0%	0	0%
その他(大腸炎)	9	0%	0%	9	1%	11%	9	1%	11%	0	0%	5	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 発症前 発症後	治療継続 (医学的 判断)	コメント	HP掲載
19	日本医科大学	継続	2005/9/16	寛解導入療法	消化管系	下痢	高カロリー輸液を必要とする難治性下痢	VCR CPA DXR	possibly	軽快	○	4	適切	可	VCR, CPA, DXR 投与による難治性下痢。高カロリー輸液にて改善しており、治療継続に問題はないと思われる。	不要
19	国立成育医療センター	継続	20005/11/5	強化療法1 終了後	消化管系	嘔吐	11月6日より発熱と胆汁様嘔吐。麻痺性イレウスの可能性を考え、胃チューブ挿入、高カロリー輸液、9日より解熱し、嘔吐も減少、胃チューブも抜去した	VP-16 Ara-C	probably	治癒	○	4	適切	可	抗がん剤そのものか白血球減少による感染性腸炎か不明だが、適切に治療され治療上支障はなかった。	不要
25	奈良県立医科大学	継続	2006/1/7	寛解導入療法	消化管	下痢	寛解導入療法中に1日14回の下痢を認めた。集中治療の必要性、循環動態の盛衰は認めなかった。好中球回復後下痢も消失。	すべての薬剤	probably	軽快	○	4	適切	可	寛解導入療法に用いた抗癌剤が原因の下痢と考えられる。予期される有害事象であり重篤化せずに回復している。	不要
28	鹿児島大学	中止	2006/3/24	寛解導入療法	全身症状 出血 感染 腎	腫瘍崩壊症候群 感染 低酸素血症	腫瘍崩壊症候群とカテーテルからの MRSA 感染症および重症肺炎に伴う低酸素血症	PSL VCR DEX	probably	死亡	○	5	適切	不可	中心静脈カテーテルからと思われる敗血症 (MRSA) とそれに続発した呼吸器感染症で死亡した。ステロイド投与による腫瘍崩壊症候群および寛解導入療法であるビンクリスチン、フィドロン投与もその増悪因子になった可能性が高い。	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

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 (Ph⁺ 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(関西医科大学附属枚方病院 小児科)

モニタリング期間 : 2005年12月1日~2006年5月31日

研究代表者への提出日 : 2006年8月2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 : 西岡絵美子)

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⁺ 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⁺ 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⁺ ALL 患児を特定。この間の治療はプレドニゾン（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)

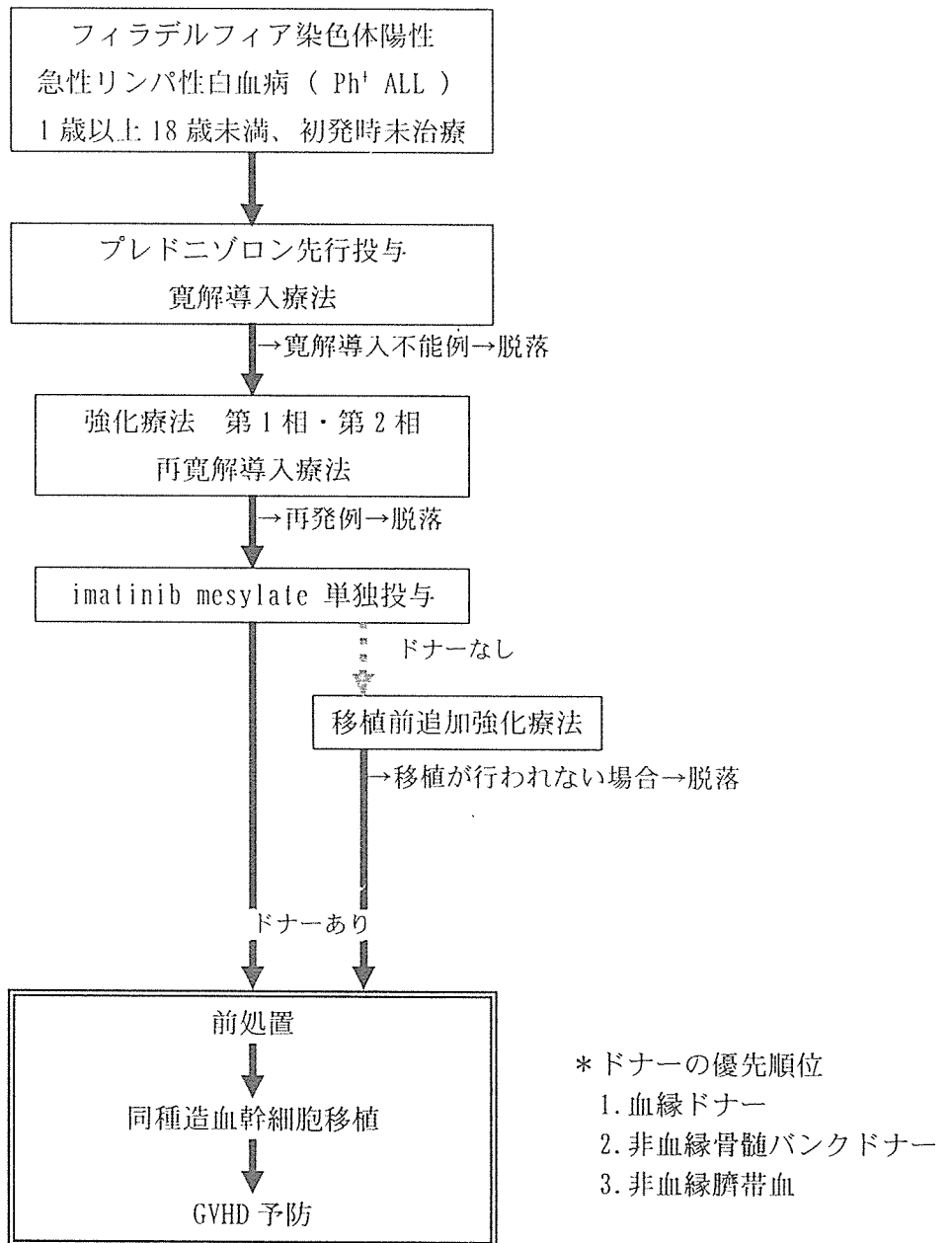
強化療法第2相：6-MP、CPA、Ara-C、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

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



2. 登録状況 (2006年5月31日現在)

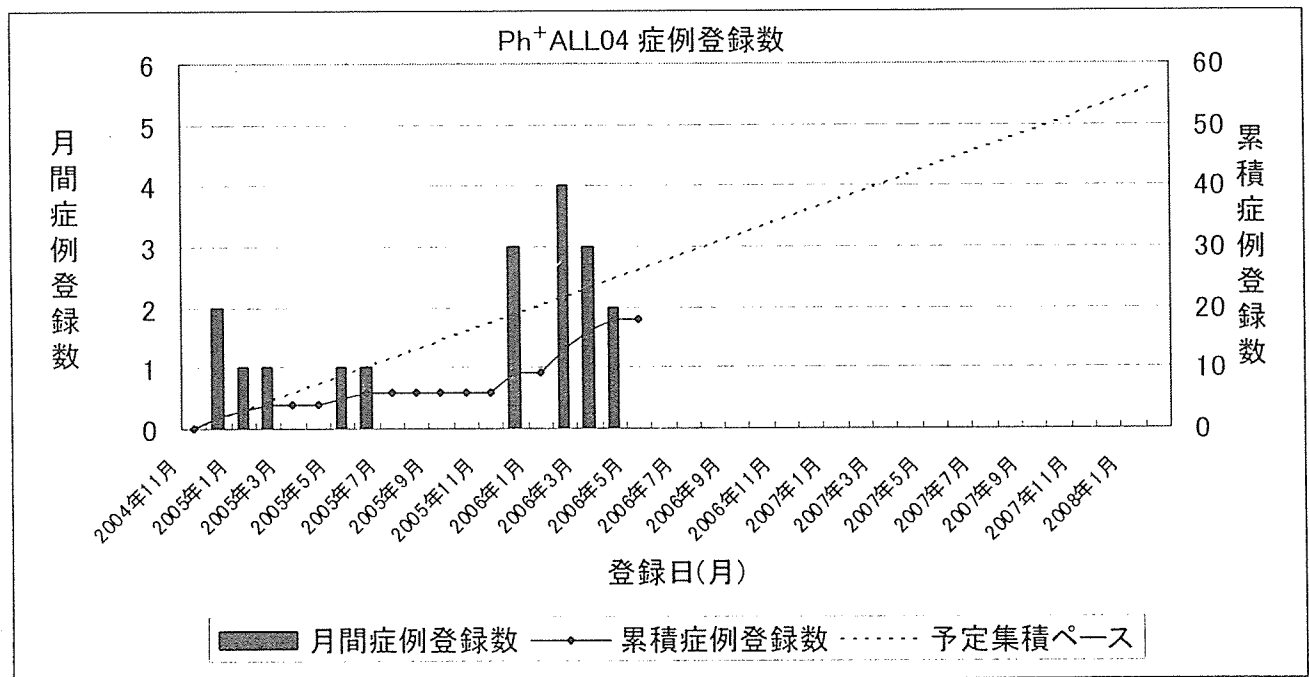
【施設登録数】

参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	152 施設	IRB 承認書提出あり
	IRB 承認書提出なし	23 施設

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

コード	施設名	症例数
006	福島県立医科大学附属病院	2
012	静岡県立こども病院	2
208	名古屋第一赤十字病院	1
307	国立病院機構 大阪医療センター	1
314	兵庫県立こども病院	1
316	大阪市立大学医学部附属病院	1
402	岡山大学医学部・歯学部附属病院	1
604	神戸市立中央市民病院	1
827	昭和大学藤が丘病院	1
835	東京医科歯科大学附属病院	1
837	東京大学医学部附属病院	1
840	獨協医科大学附属病院	2
852	筑波大学附属病院	2
869	帝京大学医学ちば総合医療センター	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11月	-	6
2005年12月	3	9
2006年1月	0	9
2006年2月	4	13
2006年3月	3	16
2006年4月	2	18
2006年5月	0	18

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】

()は累積枚数

提出状況		入力状況		
提出済み	25枚 (58枚)	問い合わせなし		8枚 (19枚)
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	14枚 (35枚)
			回答なし	4枚
未提出	0枚 (0枚)	/		

(1枚:1治療相)

【重篤な有害事象報告書回収状況】

発生数	提出状況		提出状況詳細		
5	提出済み	5	督促なし		0
			督促あり	提出あり	5
	未提出	0		提出なし	0

4. データ解析・集計結果 (2006年5月31日現在)

【不適格の可能性のある症例】

今期は該当症例なし

【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例	累積症例数
治療中		9	—
完了		5	5
中止	寛解導入療法にて寛解が得られなかった	2	2
	第1寛解後に再発	1	1
	移植前追加強化療法終了後に移植が行えなかった	0	0
	有害事象(非血液毒性): 有害事象発生から4週間以内に再開できず	0	0
	患者本人or代諾者がプロトコール治療中止希望	0	0
	担当医医師が中止必要と判断	0	0
	登録後、診断名が異なり不適格性が判明	0	0
	プロトコール治療中の死亡	0	0
	著しい逸脱: Ph1-ALL委員会にて中止と決定	0	0
	登録後、治療開始前に悪化	0	0
	前のtherapy終了後8週間以内に次のtherapyが開始できず	0	0
	その他	1	1
	中止届未提出のため中止理由不明	0	0

【プロトコール治療中止理由】

Ph+ No	施設名	中止日	中止の時期		中止理由	
05	静岡県立こども病院	2006/03/02	移植前追加強化療法	day4	第1寛解後に再発	特に記載なし
07	兵庫県立こども病院	2006/01/24	寛解導入療法	day42	寛解導入療法にて寛解が得られなかった	2006/1/24に骨髄検査を行い、leukemic cellが約60%残存していることから、非寛解→drop outと判断いたしました。
12	昭和大学藤が丘病院	2006/04/06	寛解導入療法	day42	寛解導入療法にて寛解が得られなかった	2006/4/6、末梢血 WBC5000/ μ L, ANC650/ μ L, PLT32.1万/ μ L, BM:NCC264000/ μ L, blast54.6% 髓外病変なし。
15	大阪市立大学医学部附属病院	2006/05/26	強化療法第1相	day5	その他	転院先施設が参加施設でないため

【プロトコール逸脱状況】 —許容範囲を超えるもの—

	提出枚数	不遵守枚数
寛解導入療法	10	0
強化療法第1相	6	1
強化療法第2相	3	1
再寛解導入療法	1	0
Imatinib mesylate 単独投与相	1	0
移植前追加強化療法	0	0
移植前処置	1	0

【プロトコル逸脱内容】
 ー許容範囲を超えるものー

Ph+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
			薬剤名	回数(%)	総投与量(%)			
10	大阪大学医学部 附属病院	強化療法 第1相	薬剤 以外	—	—	記載なし	身長・体重測定日：1/20(治療開始前2週間以内にはずれる)	許容
		強化療法 第2相	薬剤 以外	—	—	記載なし	身長・体重測定日：1/20(治療開始前2週間以内にはずれる)	許容