

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第5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 : 2006年4月1日～2006年9月30日

研究代表者への提出日 : 2006年11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

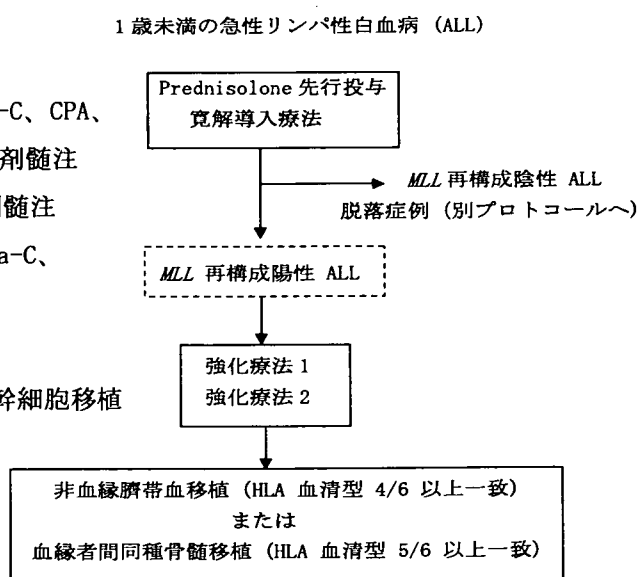
2. 移植前処置レジメン

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



2. 登録状況 (2006年9月30日現在)

【施設登録数】

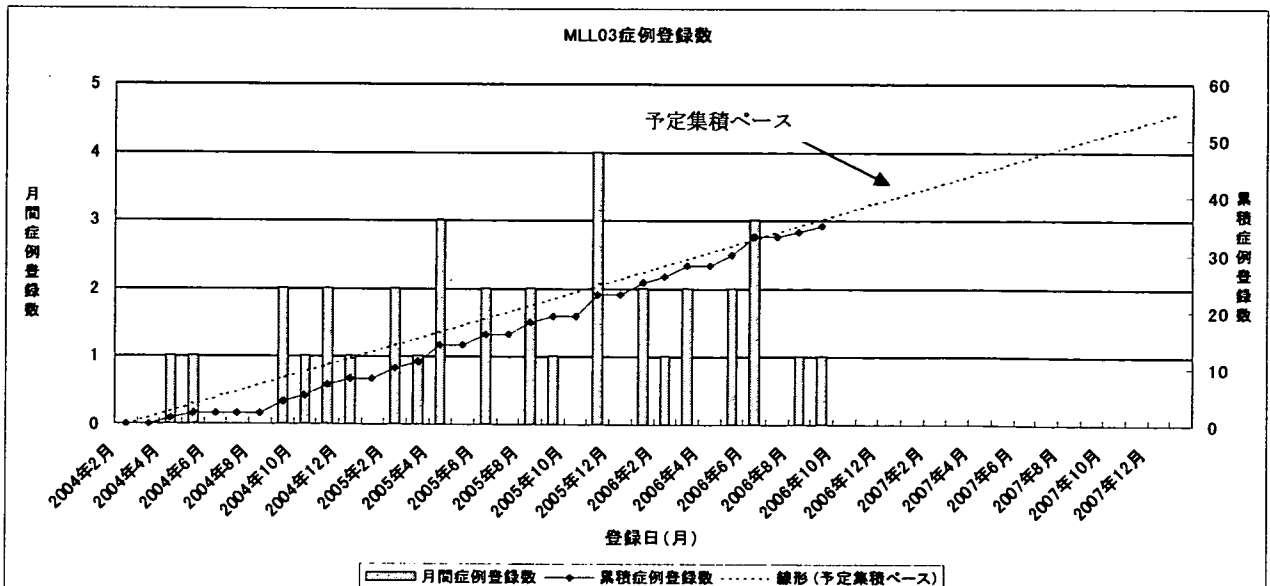
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
169	提出あり	146
	提出なし	23

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

	施設名	症例数
822	埼玉県立小児医療センター	3
517	山口大学医学部附属病院	1
417	愛媛大学医学部附属病院	1
208	名古屋第一赤十字病院	3
852	筑波大学附属病院	1
310	近畿大学医学部附属病院	1
840	獨協医科大学附属病院	1
214	岐阜市民病院	1
304	大阪市立総合医療センター	1
207	名古屋大学医学部附属病院	1
835	東京医科歯科大学附属病院	1
14	金沢大学医学部附属病院	2
5	新潟県立がんセンター新潟病院	1
513	久留米大学医学部附属病院	1
819	国立成育医療センター	2
845	日本医科大学附属病院	1
12	静岡県立こども病院	1
816	慶應義塾大学病院	1
301	奈良県立医科大学附属病院	3
502	九州大学病院	1
848	横浜市立大学医学部附属病院	1
313	神戸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
15	富山大学附属病院	1
841	都立清瀬小児病院	1
518	宮崎大学医学部附属病院	1

登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2006年3月	—	28
2006年4月	0	28
2006年5月	2	30
2006年6月	3	33
2006年7月	0	33
2006年8月	1	34
2006年9月	1	35

【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 フローシート提出状況チェック
- ② 未提出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】

() は累積数

提出状況		入力状況		
提出済み	29枚 (110枚)	問い合わせなし		9枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	13枚(19枚)
			回答なし	7枚
未提出	2枚 (2枚)	督促中		

注記：提出済み枚数累積よりプロトコル違反症例提出済み分1枚削除。

(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
督促あり				提出あり
		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		3	-	
完了	非血縁臍帯血移植	5	17	22
	血縁者間同種骨髄移植	2	5	
中止	強化療法1終了後も寛解導入不能	0	0	10
	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	1	1	
	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	1	
	プロトコール治療中の死亡	1	2	
	プロトコール違反	1*	2	
	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	2	
	その他	0	0	

※ 第3回定期モニタリングレポートにて非血縁臍帯血移植完了報告済みの症例が今回の薬剤投与逸脱でプロトコール治療中止となった為、1例を今期の中止報告に変更。

【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】(中止届より)

MLL03 No	中止日	中止の時期	中止理由	担当医コメント
30	2006/6/29	寛解導入療法 day24	有害事象のため治療中断し4週間以内に再開できなかった	6月14日当科へ転院。来院時データはT-Bil:24.3(D-Bil:15.5, ID-Bil:8.8, LDH844, GOT:657, GPT:466, フェリチン:7566, WBC:5840(芽球1%単球(芽球疑い)19%), Hb:5.4, Plt:3.7万、肝脾腫著変、腹水著変、その後maxでT-Bil:54, フェリチン8万となり、腹水は更に増加。(骨髄芽球は10%位)TMDのように胎児造血の場として肝で白血病細胞が増加していると考えて、適宜VP-16, MITなどの治療を交換輸血しながら続けたところ、T-Bil:20未満となるも、胆汁性肝硬変、呼吸不全が進行し8月5日に永眠される。
33	2006/6/29	寛解導入療法 day28	プロトコール治療中の死亡	

【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	5
強化療法1		5	0
強化療法2		7	3
移植前処置		7	0

【プロトコール逸脱内容】 一許容範囲を超えるもの一

MLL03 No	施設名	治療相	内容				相当医コメント	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				
10	大阪市立総合医療センター	強化療法2	Ara-C	0%	0%	回数	day4: Ara-C2回目のIT中止、MTX排泄遅延、腎機能障害認められたため	休薬のところskip	許容しない (プロトコール違反)	
			TIT	50%	50%	回数				休薬のところskip
18	名古屋第一赤十字病院	強化療法2	Ara-C	50%	50%	回数	day5(10/15): Ara-C中止。day8(10/18): IT中止。10/15肝機能悪化の為(GOT:540 ↑ GPT:332 ↑ LDH:1047 ↑ T.B.0.4) すみませんが強化療法2終了後はマルクを施行しませんでした。10/11はRT-PCRも陰性であり、造血の回復も良好でしたのでCRでのSCTと確信しておりますが、すみませんがdataはありません。失礼いたしました。	継続のところskip .AST/ALTgrade3。	許容	
			TIT	50%	50%	回数				継続のところskip. AST/ALTgrade3。
			薬以外			回数				移植前処置開始前の骨髓検査未実施。
25	奈良県立医科大学附属病院	寛解導入療法	VCR	100%	75%	量	day8(1/5): VCR開始、1/5→1/6へ変更、1/5全麻下中心静脈カテーテル挿入術のため day8、day15(1/6,1/13): VCR量、日齢による薬剤調整をしてみました。 day22(1/20→1/27): VP-16,Ara-C,TIT:1/20.好中球100未満のため	VCR:規定量のところ規定量の3/4量投与	許容	
26	横浜市立大学医学部附属病院	強化療法2	TIT	100%	100%	間隔	day8(5/17): 髄注を5/22に延期。grade4の肝機能障害 AST/ALT=540/871(9M女:AST/ALT=74/52) 顔面神経麻痺再燃日:2006/6/14 2006/6/5のBM:NCC:240000/μL,blast:6.4%,MLL-AF9再陽性	継続のところ休薬。	許容	
29	国立成育医療センター	寛解導入療法	CPA	100%	76%	量	day9(4/28): CPA.day10,12(4/29,5/1): DXR.day22~25(5/11~14): VP-16, Ara-C:すべて3/4量で施行。日齢120未満と勘違いした為 初発時BM未実施	規定量のところ規定量の3/4量投与	許容	
			DXR	100%	75%	量				
			VP-16	100%	68%	量				
			Ara-C	100%	70%	量				
33	宮崎大学医学部附属病院	寛解導入療法	PSL	100%	33%	量	day3(6/2): PSL中止(6/3再開)、TLS発症の為 day8(6/6→6/7): DEX等開始、(PSL<210mg/m ²)、白血球数増加(30.7万/μLのため) day22(6/21→28): 多臓器不全のためday22の治療延期	PSL60:PSL>210mg/m ² (総投与量の最低量48.3mgのところ32mg)に選していない day1(5/30)WBC:109600/μL,blast:92%。day8(日数は9日目で6/7): WBC:307500/μL,blast:97%	許容	
35	奈良県立医科大学附属病院	寛解導入療法	TIT-MTX	100%	50%	量	day91 ≤ d < 365のところd ≤ 90の投与量にて投与	許容		
			TIT-Ara-C	100%	40%	量			day91 ≤ d < 365のところd ≤ 90の投与量にて投与	
34	京都大学医学部附属病院	寛解導入療法	VP-16	100%	100%	間隔	継続のところ休薬。	許容		
			Ara-C	100%	100%	間隔			継続のところ休薬。	

【重篤な有害事象概要】

患者情報		有害事象内容					委員会見解							
MLL No.	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		治療継続(医学的判断)	コメント	HP掲載
										されない	される			
19	完了後	2006/2/5	移植前処置	出血	中枢神経系の出血	移植終了後18日目に出現した硬膜下出血	BU VP-16 CPA	probably	治癒	○	4	適切	適切	要
33	継続	2006/6/1	寛解導入療法	代謝/検査	低Na血症、 低Ca血症	2006/5/30より1/4量PSLを開始したところ、腫瘍崩壊とともに、2日後にけいれんを来し、低Ca高P血症を伴った。	PSL	definitely	悪化	○	4	適切	不適	不要
33	中止	2006/6/12	寛解導入療法	感染/FN 肝臓	敗血症 AST/ALT	治療早期にTLSを合併し、治療中止期間遷延のためBlastが再上昇。治療再開したところ、敗血症、重度の黄疸、低血圧および多臓器に亘る障害を合併した。	DEX,VCR, CPA,DXR, プロトコール通り	definitely	悪化	○	5	不適	適切	要
29	継続	2006/5/15	寛解導入療法	肝臓	AST/ALT	2006 5/11～5/14にVP16 AraCの治療を施行。5/15にGOT 689 IU/L,GPT 1829 IU/L, LDH 1036 IU/L, TB 0.78 mg/dlと異常値を認めた。無症状。無治療で1週間後に正常化した。	VP-16 Ara-C	definitely	治癒	○	4	適切	適切	不要

6. 過去訂正

第4回定期モニタリングレポートにて報告済みのフローシート提出状況の提出済み枚数を訂正いたします。

誤) 【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		

正) 【フローシート提出状況】

() は累積枚数、期限外提出を含む

提出状況		入力状況		
提出済み	29枚※ (82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		

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第6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（愛媛大学大学院医学系研究科小児医学）

研究事務局：石井 榮一（愛媛大学大学院医学系研究科小児医学）

モニタリング期間 : 2006年10月1日～2007年3月31日

研究代表者への提出日 : 2007年5月21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 歳未満の急性リンパ性白血病 (ALL)

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

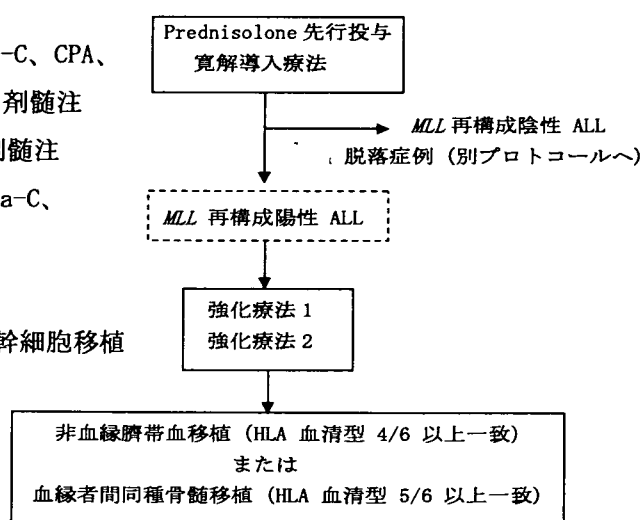
2. 移植前処置レジメン

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



2. 登録状況 (2007年3月31日現在)

【施設登録数】

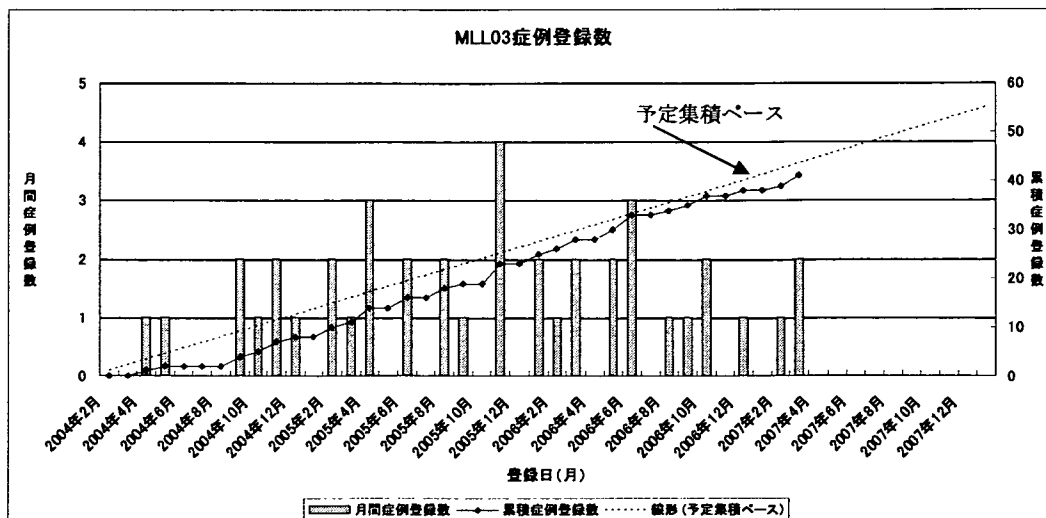
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	169	提出あり
	提出なし	16

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

施設名	症例数
茨城県立こども病院	1
筑波大学附属病院	1
横浜市立大学附属病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
埼玉県立小児医療センター	3
東京医科歯科大学医学部附属病院	1
都立清瀬小児病院	1
日本医科大学附属病院	1
慶應義塾大学病院	1
国立成育医療センター	2
獨協医科大学附属病院	1
新潟大学医歯学総合病院	1
新潟県立がんセンター新潟病院	1
名古屋第一赤十字病院	4
名古屋大学医学部附属病院	1
金沢大学医学部附属病院	2
岐阜市民病院	1
静岡県立こども病院	1
富山大学附属病院	1
近畿大学医学部附属病院	1
大阪市立総合医療センター	1
京都大学医学部附属病院	1
奈良県立医科大学附属病院	3
神戸大学医学部附属病院	1
愛媛大学医学部附属病院	1
広島大学病院	1
山口大学医学部附属病院	1
鹿児島大学病院小児診療センター	1
久留米大学医学部附属病院	1
九州大学病院	1
福岡大学病院	1
宮崎大学医学部附属病院	1

登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2006年9月	-	35
2006年10月	2	37
2006年11月	0	37
2006年12月	1	38
2007年1月	0	38
2007年2月	1	39
2007年3月	2	41

【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 フローシート提出状況チェック
- ② 未提出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】 () は累積数

提出状況		入力状況		
提出済み	18枚 (128枚)	問い合わせなし		3枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	10枚(12枚)
			回答なし	5枚(10枚)
未提出	1枚 (1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		
4	提出済み	2	督促なし		2
			督促あり	提出あり	0
	提出なし	0			
	未提出	2	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		2	-	
完了	非血縁臍帯血移植	1	18	26
	血縁者間同種骨髄移植	3	8	
中止	強化療法1終了後も寛解導入不能	1	1	13
	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	1	
	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	1	
	プロトコール治療中の死亡	0	2	
	プロトコール違反	0	2	
	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	2	4	
	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】（中止届より）

MLL03NO	治療中止日	therapy名	中止理由	担当医コメント
10	2005/6/2	強化療法2	プロトコール違反	2006/11/23の委員会にて強化療法2にて薬剤投与と逸脱許容されずプロトコール中止の指示あり。中止日は委員会から指示あり。
37	2006/12/7	強化療法1	強化療法1終了後も寛解導入不能	骨髄芽球7.5%(>5%)でした。
38	2006/11/21	寛解導入療法	担当医により中止が必要と判断された	ステロイド単独投与day4にgrade4の心不全を認めた。治療中断し再開できず。
39	2007/1/30	寛解導入療法	担当医により中止が必要と判断された	腎腫大(腎浸潤)あり、プレドニン先行投与後、急性腎不全合併しCr1.5mg/dl↑、胸水、腹水あり、腎腫大改善せず。day7に左側腎に照射を追加しました。(プレドニン等は続行しています)

【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		4	1
強化療法1		3	0
強化療法2		4	0
移植前処置		4	1

【プロトコル逸脱内容】 一許容範囲を超えるもの一

MLL03No	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(%)			
26	移植前処置	薬以外	/	/	移植前処置開始前BMIにてM2(6/5)。2回目のBM再検せず前処置開始(6/26)。	BM再検せず前処置開始。	許容
40	寛解導入療法	Ara-C	75	77		Ara-C:休薬のところskip	許容

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	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4	grade4 (%)	提出枚数	grade3	grade4 (%)	grade4	grade4 (%)	提出枚数	grade3	grade4 (%)	grade4	grade4 (%)
Hb	4	0	4	100%	3	33%	2	67%	4	2	50%	1	25%	4	2	50%	2	50%
WBC	4	0	3	75%	3	0%	3	100%	4	0	0%	4	100%	4	0	0%	4	100%
好中球	4	1	3	75%	3	0%	3	100%	4	0	0%	4	100%	4	0	0%	4	100%
血小板	4	0	4	100%	3	0%	3	100%	4	0	0%	4	100%	4	0	0%	4	100%
口内炎/咽頭炎	4	1	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	2	50%	1	25%
嘔吐	4	1	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%
下痢	4	2	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%
便秘	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
Total bilirubin	4	1	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
AST/ALT	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	2	50%	0	0%	4	0	0%	0	0%
肺炎	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
アミラーゼ	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
高血糖	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
クレアチニン	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
蛋白尿	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
血栓症/塞栓症	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
呼吸困難	4	2	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
低酸素血症	4	2	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
感染	4	2	0	0%	3	67%	0	0%	4	2	50%	0	0%	4	3	75%	0	0%
アレルギー反応/過敏症	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
TLS	4	3	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
SIADH	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
血栓性微血管症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加-YOD関連	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発疹/落屑	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
神経系毒性	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
心血管系	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
出血	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
疼痛	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他(DIC)	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他(脱水)	4	0	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他(低カルシウム血症)	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他(胸水)	4	1	0	0%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他(高尿酸血症)	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他(CPK)	4	0	1	25%	3	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】

患者情報		有害事象内容							委員会評価				HP 掲載			
MILL03 No.	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	Grade		予期 されない	施設 対応	治療 継続 (医学的 判断)	コメント	HP 掲載
										発症前	発症後					
35	完了後	2006/12/18	移植前処置	消化管系	口内炎/咽頭炎	移植後day5に口内炎が悪化した。口腔内潰瘍形成、出血を認めた。また血液を嚥下することで嘔吐頻回となり、吐血も認めた。経静脈高カロリ輸液、保存療法で軽快した。	BU VP-16 CPA	definitely	軽快	○	4	適切	適切	-	重篤な合併症が発症したが適切な処置により軽快しており特に問題を認めない。今後同様の有害事象が発生するときは支持療法の改善を乳児委員会検討する必要がある。有害事象が発症してから報告まで15日以上かかっているが注意を喚起するほど遅れてはいない。	不要
38	中止	2006/11/21	寛解導入療法	心血管系 (不整脈) 凝固 出血 代謝/検査	左室機能、出血を伴うDIC、中枢神経系の出血、アシドーシス、CPK	治療早期にTLSを合併し、DIC、腎臓異常、呼吸障害を認め人 口呼吸管理下で、症状安定後治 療を再開した。輸血後容量負荷 によると思われる心原性ショック (EF 20%)、アシドーシスをきたし た。その後、更に肺出血、脳出血 へと繋がった。	PSL	definitely	軽快	○	4	不適切	可能	治療早期にTLS合併したことにより始まり、呼吸障害、心機能低下、アシドーシスを併発し、その後更に肺出血、脳出血へと一連の経過に繋がった。当初の呼吸障害、低酸素、代謝異常をベースに輸血が後押しして心原性ショックを引き起こしたと考えられる。発症時WBCが20万以上であることから(交換輸血後WBC48,000とは言え)、PSLは15mg/m ² で開始すべきと考ええる。	不要	

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

—定期モニタリングレポート—

第7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（愛媛大学大学院医学系研究科小児医学）

研究事務局：石井 榮一（愛媛大学大学院医学系研究科小児医学）

モニタリング期間 : 2007年4月1日～2007年9月30日

研究代表者への提出日 : 2007年12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

(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 剤随注

強化療法 1：MIT、VP-16、high-dose Ara-C、3 剤随注

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

3 剤随注

2. 移植前処置レジメン

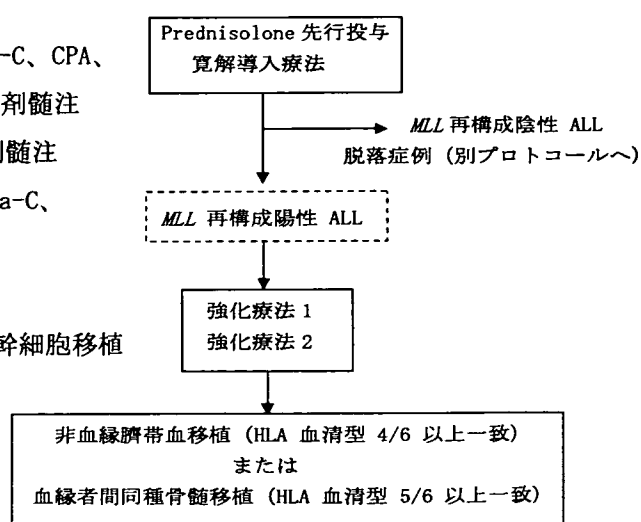
busulfan (BU) 試験投与、BU、VP-16、CPA、造血幹細胞移植

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 (2007年9月30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	
	169	提出あり
	提出なし	15

【施設別症例登録数】

(初回症例登録施設を表示)

施設名	症例数	登録月	月別登録症例数	累積症例数
茨城県立こども病院	1			
筑波大学附属病院	1			
横浜市立大学附属病院	1			
昭和大学藤が丘病院	1			
群馬県立小児医療センター	1			
埼玉県立小児医療センター	3			
東京医科歯科大学医学部附属病院	1			
都立清瀬小児病院	1			
日本医科大学附属病院	1			
慶應義塾大学病院	1			
国立成育医療センター	2			
獨協医科大学附属病院	1			
新潟大学医歯学総合病院	1			
新潟県立がんセンター新潟病院	1			
名古屋第一赤十字病院	4			
名古屋大学医学部附属病院	2			
金沢大学医学部附属病院	2			
岐阜市民病院	1			
静岡県立こども病院	1			
富山大学附属病院	1			
近畿大学医学部附属病院	1			
大阪市立総合医療センター	1			
京都大学医学部附属病院	2			
奈良県立医科大学附属病院	3			
神戸大学医学部附属病院	1			
愛媛大学医学部附属病院	1			
広島大学病院	1	～2007年3月	-	41
山口大学医学部附属病院	2	2007年4月	1	42
鹿児島大学病院小児診療センター	1	2007年5月	0	42
久留米大学医学部附属病院	1	2007年6月	0	42
九州大学病院	1	2007年7月	3	45
福岡大学病院	1	2007年8月	0	45
宮崎大学医学部附属病院	1	2007年9月	0	45

【登録症例数・症例登録集積ペース】

