

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	14枚 (142枚)	問い合わせなし		0枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	10枚(19枚)
			回答なし	4枚(5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		
9	提出済み	9	督促なし		4
			督促あり	提出あり	5
	提出なし	0			
	未提出	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	-	
完了	非血縁臍帯血移植	2	20	28
	血縁者間同種骨髄移植	0	8	
中止	強化療法1終了後も寛解導入不能	0	1	14
	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	3	
	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	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
42	2007/8/20	強化療法2	担当医により中止が必要と判断された	8月8日に移植日、7/31前処置開始予定であったが、7/23ベッドから転落、MRIで硬膜下血腫を認めた。脳外科にコンサルトを行い、症状ないので手術適応なし。移植については増大しないことを確認してから、という指示をうけた。新たな移植日を9月13日とし、9/5前処置開始とした。寛解導入終了日が5/2で、4ヶ月以内にHSCTを施行できないことで、中止基準に該当してしまい、また、強化2終了から移植前処置まで間隔があくので、当施設の判断で8月20日に大量MTX投与を行ったので、プロトコール逸脱例となった。

【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		6	5
強化療法1		6	0
強化療法2		4	1
移植前処置		3	1

【プロトコール逸脱内容】 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(%)			
18	寛解導入療法	DEX	100	71	生後78日のため3/4量で投与しました。	全量投与のところ抗がん剤と同様に3/4量投与	許容
		DEX	-	-		day22のVCR、Ara-C休薬時full dose投与のところ漸減投与	許容
22	寛解導入療法	VP-16	100	86	day22(12/1→12/8):WBC800(好中球100/ μ L)のため1wk day22の治癒を延期しました。 DEXは12/1から2/17まで漸減投与。	継続のところ休薬(休薬は好中球100/ μ L未満の場合)	許容
		Ara-C	100	89		継続のところ休薬(休薬は好中球100/ μ L未満の場合)	許容
		TIT	100	100		継続のところ休薬(休薬は好中球100/ μ L未満の場合)	許容
		VCR	0	0		休薬のところskip	許容
30	寛解導入療法	DXR	100	51	5/2交換輸血 day8,15(5/10,17):肝機能障害、高ビリルビン血症のためVCR中止。 day9,10,12(5/11,12,14):肝機能障害、高ビリルビン血症のためCPA,DXR半量に減量。 day15(5/17):敗血症、肝機能異常のため髄注中止。	休薬のところ半量投与で継続	許容
		VP-16	75	75		休薬のところskip	許容
		Ara-C	75	75		休薬のところskip	許容
		BU	100	判定できず		35mg \times 0.4ml=14mg 14mgを16回投与と判断。	許容
36	寛解導入療法	VCR	100	75	day15(9/28):T-BilD-Bilとも高値(D-Bil, 7.6mg/dl,9/24)だったため生理的黄疸と考えにくいので、また初回VCR投与2日後に痙攣を群発したためVCRによる神経毒性を考慮しました、VCR1/2dose	skipのところ半量投与	許容
		VP-16	75	72		休薬のところskip	許容
41	寛解導入療法	Ara-C	75	75	day25(3/8):肝機能障害のためVP-16、Ara-C中止	休薬のところskip	許容
		TIT MTX Ara-c	100	66 57		day22は日齢91日以上であるが90日以下の投与量で投与	許容
		Ara-C	75	77		休薬のところskip	許容
42	寛解導入療法	VCR	100	74		0.27mgのところ0.2mg投与	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

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	grade3 (%)	提出枚数	grade3	grade4	grade3 (%)	提出枚数	grade3	grade4	grade3 (%)	提出枚数	grade3	grade4	grade3 (%)	提出枚数	grade3	grade4	grade3 (%)
Hb	6	3	2	33%	6	2	3	50%	4	3	1	75%	3	3	1	25%	3	2	1	67%
WBC	6	0	6	100%	6	0	6	100%	4	0	4	0%	4	0	4	100%	3	0	3	0%
好中球	6	0	6	100%	6	0	6	100%	4	0	4	0%	4	0	4	100%	3	0	3	0%
血小板	6	0	5	83%	6	1	5	83%	4	0	4	0%	4	0	4	100%	3	0	3	0%
口内炎/咽頭炎	6	1	0	17%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	1	1	33%
嘔吐	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
下痢	6	1	1	17%	6	1	1	17%	4	1	1	25%	4	1	0	0%	3	0	0	0%
便秘	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
Total bilirubin	6	1	1	17%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
AST/ALT	6	2	1	33%	6	0	0	0%	4	4	0	100%	4	4	0	0%	3	0	0	0%
肺炎	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
アミラーゼ	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	-	-	-	-
高血糖	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	-	-	-	-
クレアチニン	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
蛋白尿	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	-	-	-	-
血栓症/塞栓症	6	1	0	17%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
呼吸困難	6	2	0	33%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
低酸素血症	6	2	0	33%	6	1	0	17%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
感染	6	5	0	83%	6	5	0	83%	4	2	0	50%	4	2	0	0%	3	2	0	67%
アレルギー反応/過敏症	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
TLS	6	2	0	33%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	-	-	-	-
SIADH	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	-	-	-	-
血栓性微小血管症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0	0%
体重増加-VOD関連	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0	0%
発疹/発汗	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
神経系毒性	6	0	1	17%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
心血管系	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
出血	6	1	0	17%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
疼痛	6	0	0	0%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%
その他(低カルシウム血症)	6	0	1	17%	6	0	0	0%	4	0	0	0%	4	0	0	0%	3	0	0	0%

【重篤な有害事象概要】

モニタリング期間 2007年4月1日～2007年9月30日

患者情報	有害事象内容				委員会見解				HP掲載			
	発症日	発症時のphase	分類	有害事象名	要因	因果関係	報告時の経過	予期される されない		施設対応 発症前 発症後	治療 継続 (医学的 判断)	コメント
MLL03 No.												
30	2006/5/18	寛解導入療法終了後	肝臓	ビリルビン	CPA DXR VP-16 Ara-C	probably	死亡	○	適切	不可	ALTの1ヶ月時の基準値は50IU/lのため有害事象としてgrade3であるが、ビリルビン値はgrade4である。病初期より腫瘍細胞の肝臓が原因と想定される肝臓病がある状態で寛解導入療法が開始された。そのため治療後の肝臓病は異物療法と白血球濾過の両者による可能性がある。なお、有害事象報告が通った点は委員会より注意を喚起する必要がある。	不要
31	2006/10/11	移植前処置終了後	消化管系	口内炎/咽頭炎	VP-16 BU	probably	治癒	○	適切	可能	移植前処置によるとみられる粘膜炎が強度で嚥下困難、嚥下痛を要したことより、経静脈栄養と塩酸モルヒネを要し、grade 4の有害事象を認めた。発症後の処置、治療としては適切に行われたと考ええる。	不要
40	2007/3/22	寛解導入療法	肝臓	ALT	アデノウイルス感染症	possibly	軽快	○	適切	可能	プロトコール治療とは無関係にアデノウイルス感染を起こした事例であるが、抗がん剤の投与により免疫応答能の低下については肝臓病の悪化につながらなかった可能性は否定できない。	不要
36	2006/9/21	寛解導入療法	神経学	痙攣発作	VCR	possibly	軽快	○	適切	可能	低カルシウム血症を伴う痙攣と考えられるがその原因がTLSIに起因するものが判断出来かねる。そのため有害事象のカテゴリリーでは痙攣発作とした。予期されるgrade4の非血液毒性としての発症後の対応は適切であったが、報告が通ったことは注意を要する。	不要
36	2006/11/18	強化療法1終了後	消化管系	下痢	抗がん剤投与による骨髄抑制	probably	治癒	○	適切	可能	強化療法1終了後、grade 4の下痢を認めた。予期される非血液毒性であり、発症後の対応は適切であったと考えられる。	不要
41	2007/3/9	寛解導入療法	肝臓	ALT	VP-16 Ara-C	possibly	治癒	○	適切	可能	寛解導入中に肝臓ALTの予期されるgrade 4の非血液毒性を来した。抗癌剤の一部中止することで対応しているが、プロトコール規定通りの対応と考える。	不要
41	2007/2/12	寛解導入療法	代謝/検査	低カルシウム血症	交換輸血	not related	治癒	○	適切	可能	交換輸血に用いた血液製剤中の抗凝固剤が原因と考えらる低カルシウム血症である。重症な痙攣などの症候も呈しておらず、処置も適切と考えられる。	不要
42	2007/7/1	強化療法2	消化管系	下痢	MTX	possibly	軽快	○	適切	可能	強化療法中に下痢を来したが全身状態は保たれており特に問題なく軽快した。下痢の原因としてミルグアレルギンも考慮された。乳児を対象とした治療研究であるので栄養管理の面でも配慮が必要と思われた。	不要
42	2007/7/25	強化療法2終了後	出血	中枢神経出血(硬膜下出血)	頭部打撲	not related	不実	○	適切	可能	施設に問い合わせた結果、当日の血小板数は11.9万/μlであり7月17日の凝固系も著しい異常は認めなかったためプロトコール治療との因果関係はなしと判断した。	不要

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第4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 : 2006年6月1日～2006年11月30日

研究代表者への提出日 : 2007年2月15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患者。

【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患者を特定。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）

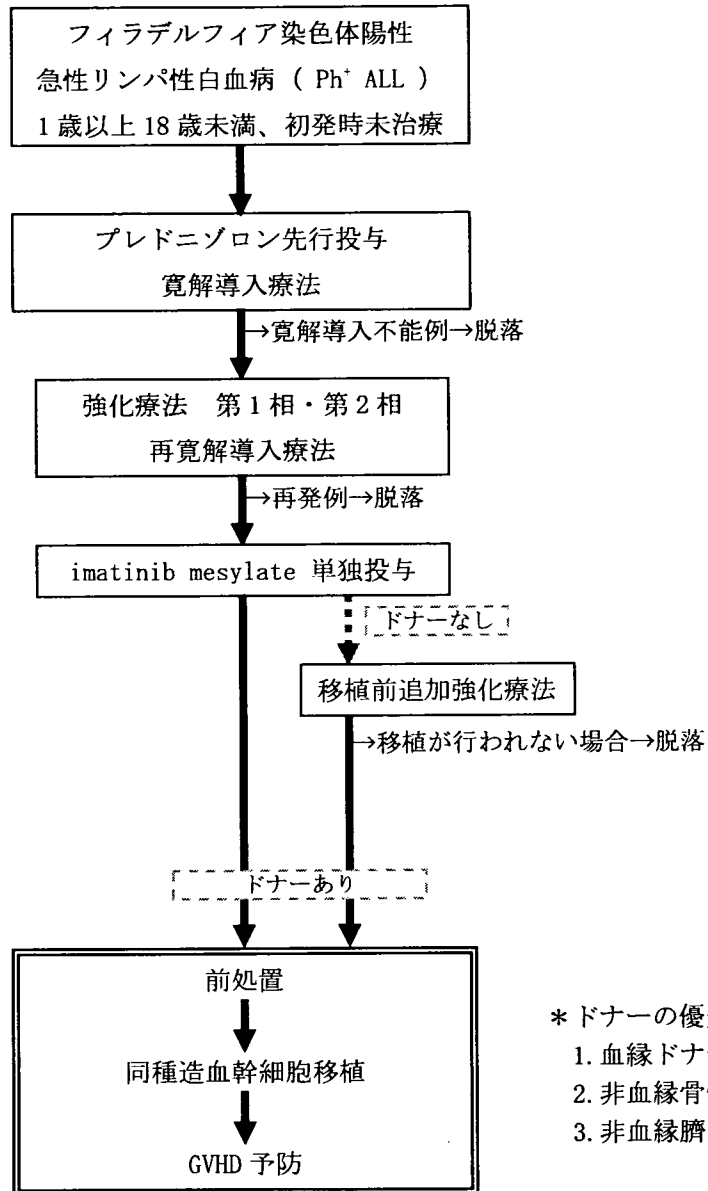
強化療法第2相：6-MP、CPA、Ara-C、TIT（MTX、Ara-C、HDC）

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11月30日現在)

【施設登録数】

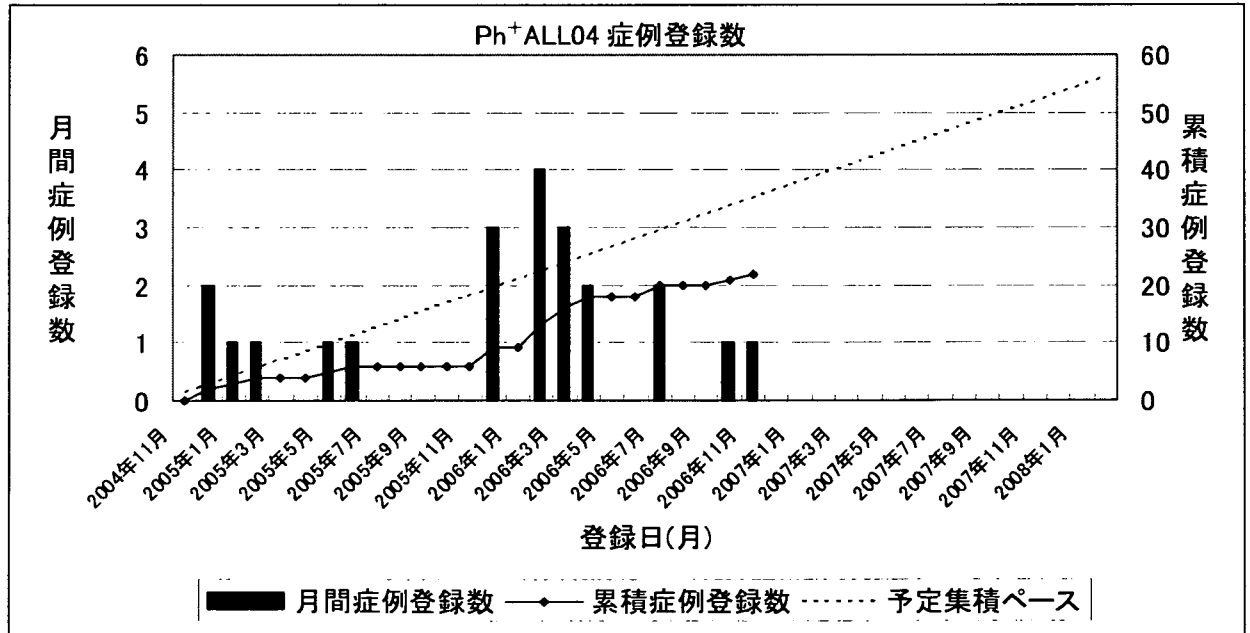
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
151 施設	IRB 承認書提出あり	135 施設
	IRB 承認書提出なし	16 施設

【施設別症例登録数】

(初回症例登録施設を表示)

施設コード	施設名	症例数
6	福島県立医科大学附属病院	2
12	静岡県立こども病院	3
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
609	滋賀県立小児保健医療センター	1
629	明石市立市民病院	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
839	東邦大学医療センター大森病院	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	月登録症例数	累積症例数
～2006年05月	—	18
2006年06月	0	18
2006年07月	2	20
2006年08月	0	20
2006年09月	0	20
2006年10月	1	21
2006年11月	1	22

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	38枚 (96枚)	問い合わせなし		15枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	21枚 (23枚)
			回答なし	2枚 (4枚)
未提出	2枚 (2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		
4	提出済み	4	督促なし		2
			督促あり	提出あり	2
	未提出	0		提出なし	

4. データ解析・集計結果 (2006年11月30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		4	—
完了		9	14
中止	寛解導入療法にて寛解が得られなかった	0	2
	第1寛解後に再発	0	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	0	1
	中止届未提出のため中止理由不明	0	0

【プロトコル治療中止理由】

今期は該当症例なし

【プロトコル逸脱状況】 —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	5	3
強化療法第1相	5	0
強化療法第2相	8	0
再寛解導入療法	8	3
Imatinib mesylate 単独投与相	6	2
移植前追加強化療法	0	0
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

Ph+ No.	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(%)				
9	再寛解導入療法 imatinib mesylate 単独投与相	薬以外	—	—	その他	開始基準みたくおらず: WBC: 800, ANC: 192 imatinib: 前処置開始前までのところ2週間のみ投与 (※担当医コメント参照、担当医から研究代業者に確認済み) TIT: 施行せず(プロトコル改訂の勘違いによる)	許容	
		imatinib	100	56	回数			許容
		TIT	—	—	その他			許容
16	前処置	薬以外	—	—	その他	薬以外: 身長: 治療開始日前2週間以内に測定していない(体重は測定あり)	許容	
17	再寛解導入療法	薬以外	—	—	その他	開始前WBC: 開始基準を満たしておらず(WBC: 1430)	許容	
18	再寛解導入療法 imatinib mesylate 単独投与相	TIT	—	0	回数	TIT: 投与せず(※担当医コメント参照)	許容	
19	寛解導入療法	TIT	—	—	量 + 間隔	TIT: day8(7/18)のところ7/14(TITのみ4日前倒し)に投与、3回中2回投与量通り(※担当医コメント参照)	許容	
		L-ASP	20	50	量 + 回数 + 方法 + その他	L-ASP: 投与中止のところ続行。投与方法: imのところdiv。		
20	寛解導入療法	DNR	100	75	回数	DNR: 4回のところ1回skip(day8) ※担当医コメント参照	違反	
		TIT	—	—	間隔	TIT: day15のところday8に投与 ※担当医コメント参照	許容	
		—	—	—	その他	THP-ADR: プロトコル薬剤以外の薬剤を投与 ※担当医コメント参照	違反	
21	寛解導入療法	PSL	97	121	回数	PSL: 28日のところ34日投与	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

治療相 項目	寛解導入療法				強化療法 第1相				強化療法 第2相				再寛解導入療法				imetinib mesylate単独投与				移植前追加強化療法				前処置						
	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)			
Hb	5	4	80%	0	0%	5	2	40%	2	40%	2	40%	8	6	75%	1	13%	6	1	17%	0	0%	0	0%	6	6	100%	0	0%		
白血球	5	0	0%	5	100%	5	0	0%	5	100%	8	0	0%	8	1	13%	7	88%	6	4	67%	2	33%	0	0	0%	6	0	0%	6	100%
好中球	5	0	0%	5	100%	5	0	0%	5	100%	8	0	0%	8	0	0%	8	100%	6	3	50%	3	50%	0	0	0%	6	0	0%	6	100%
血小板	5	1	20%	4	80%	5	0	0%	5	100%	8	1	13%	7	88%	8	2	25%	6	1	17%	0	0%	0	0	0%	8	1	17%	5	83%
口内炎/咽頭炎	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	1	13%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	3	50%	0	0%
嘔吐	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
下痢	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	2	33%	0	0%
便秘	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
肺炎	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
クレアチニン	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
蛋白尿	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
血尿	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
24時間Cr (未満)	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
総ビリルビン	5	1	20%	0	0%	5	1	20%	0	0%	8	2	25%	0	0%	0	0%	0	8	2	25%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
AST/ALT	5	0	0%	0	0%	5	1	20%	0	0%	8	4	50%	1	13%	8	5	63%	0	3	38%	0	0%	0	0	0%	6	1	17%	0	0%
左室機能	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
呼吸困難	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
促狭性血症	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
中枢神経系	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	1	13%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
神経障害 -運動性	5	1	20%	0	0%	5	1	20%	0	0%	8	1	13%	0	0%	0	0%	0	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
神経障害 -知覚性	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
痙攣発作	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
感染	5	2	40%	0	0%	5	3	60%	0	0%	8	2	25%	0	0%	0	0%	0	8	3	38%	0	0%	0	0	0%	6	6	100%	0	0%
発疹/発癩	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
疼痛	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
アレルギー反応	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
その他 SIADH	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	1	13%	0	0%	8	1	13%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%
その他 高トリグリセリド血症	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	8	0	0%	8	0	0%	1	13%	6	0	0%	0	0%	0	0	0%	6	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】

患者情報		有害事象内容										委員会属格					
Ph+ No.	プロトコール治療	発症日	発症時のtherapy名	分類	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の証偽	予期		Grade	施設対応		治療継続 (医学的判断)	コメント	HP掲載
										される	されない		発症前	発症後			
16	継続	2006/05/23	強化療法第1相	感染/FN	Grade 3-4の好中球減少に伴う感染	化学療法後の好中球減少時に人群造血性連鎖球菌の敗血症をきたした。血圧が若干低下したが抗生剤、G-CSFその他の薬剤の投与により改善した。	Ara-C	possibly	治療	○		3	適切	適切	可能	Grade 3 化学療法後の好中球減少時に敗血症を起すことはまれではない。本症例では若干の血圧低下がみられたが、ショックにはならず、昇圧剤の投与は要せず回復した。委員 会報告は不要と考えられる。	不要
	継続	2006/05/25	強化療法第1相	血液/骨髄	溶血	抗生剤(カルベニシ)と抗真菌剤(ファンガード)の投与と同時に赤血球(MAP)を輸血していたところ、ヘモグロビン尿と腰痛が起きた。ステロイドとハプトグロビンの投与に伴い改善した。	その他 輸血(抗生剤との相互作用あり)	possibly	治療	○		2	適切	適切	可能	治療プロトコールとは全く関係のない有害事象です。	不要
18	継続	2006/08/08	強化療法第2相	肝臓	肝機能障害	強化療法中に肝機能障害をきたしたが、ロイケリンの休薬にて軽快した。	6MP Ara-C	probably	軽快	○		4	適切	適切	可能	本治療研究登録症例としては初めて報告された有害事象である。今後他の症例を注意深く観察するべきである。委員会報告は不要である。	不要
	継続	2006/10/05	再寛解導入療法	代謝/検査	高トリグリセリド血症	高いトリグリセリド血症を来したが特に治療なく軽快した。	L-ASP	definitely	軽快	○		4	適切	適切	可能	この副作用はグレードは4と高いものの、頻度は高くまた薬間に治療遂行上ほとんど問題ないものと考えられる。	不要

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

— 定期モニタリングレポート —

第 5 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 : 2006 年 12 月 1 日 ~ 2007 年 5 月 31 日

研究代表者への提出日 : 2007 年 8 月 13 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）

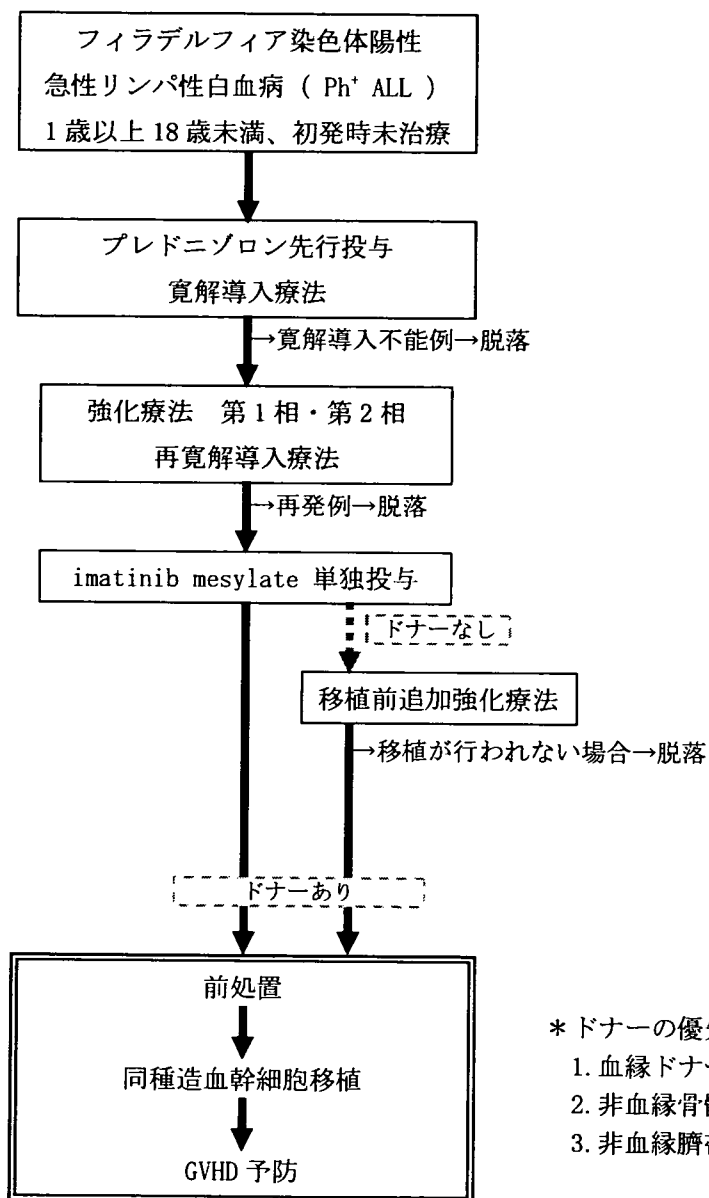
強化療法第2相：6-MP、CPA、Ara-C、TIT（MTX、Ara-C、HDC）

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



- * ドナーの優先順位
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

2. 登録状況 (2007年5月31日現在)

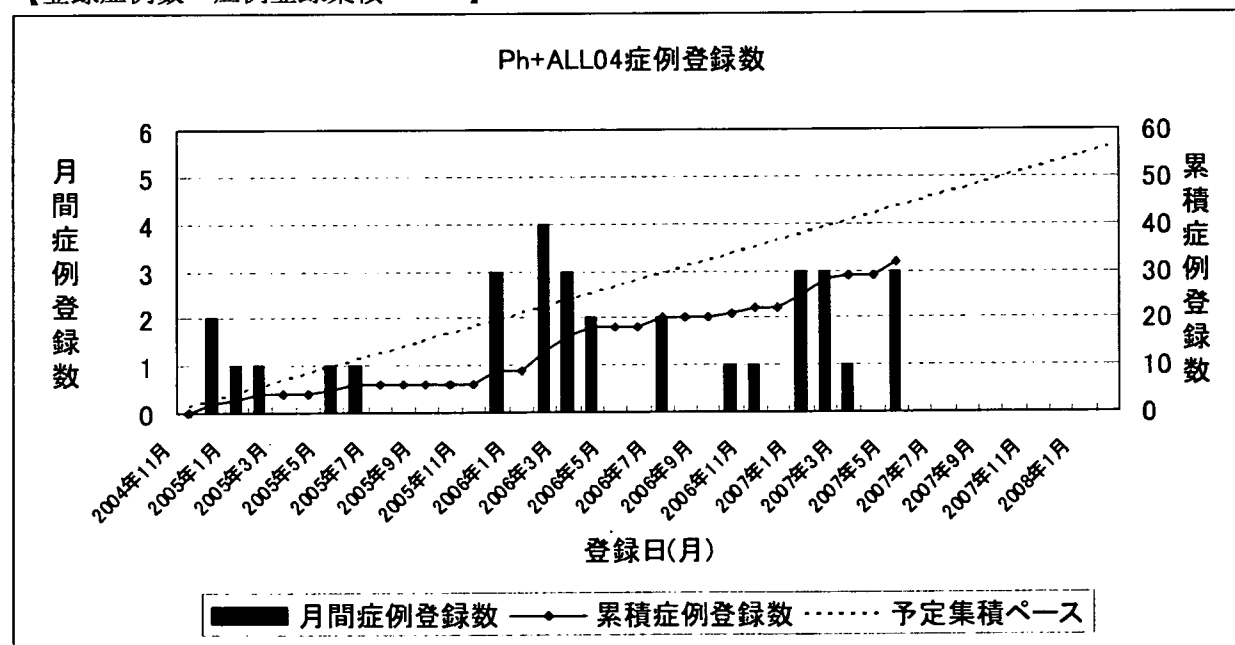
【施設登録数】

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	14 施設

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

施設コード	施設名	症例数
216	福島県立医科大学附属病院	2
303	筑波大学附属病院	2
310	昭和大学藤が丘病院	2
311	神奈川県立こども医療センター	1
324	帝京大学ちば総合医療センター	1
328	成田赤十字病院	1
338	東京医科歯科大学医学部附属病院	1
340	都立清瀬小児病院	2
345	東京大学医学部附属病院	2
349	東邦大学医療センター大森病院	1
354	聖路加国際病院	1
359	獨協医科大学附属病院	2
409	安城更生病院	1
411	名古屋第一赤十字病院	1
427	静岡県立こども病院	4
501	国立病院機構 大阪医療センター	1
504	大阪市立大学医学部附属病院	1
530	京都府立医科大学附属病院	1
533	滋賀県立小児保健医療センター	1
540	神戸市立医療センター中央市民病院	1
542	明石市立市民病院	1
543	兵庫県立こども病院	1
605	岡山大学医学部・歯学部附属病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



登録月	月登録症例数	累積症例数
～2006年11月	-	22
2006年12月	0	22
2007年01月	3	25
2007年02月	3	28
2007年03月	1	29
2007年04月	0	29
2007年05月	3	32

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	28枚 (124枚)	問い合わせなし		6枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	21枚 (22枚)
			回答なし	1枚 (4枚)
未提出	3枚 (4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		
	3	提出済み	3	督促なし	
未提出		0		督促あり	提出あり
					提出なし

4. データ解析・集計結果 (2007年5月31日現在)

【不適格症例】

Ph+No.	事後不適格理由	理由:詳細
24	染色体検査結果においてフィラデルフィア染色体陽性が認められなかった。	初診時のキメラ検査:定性にてminor項目のみ実施。BCR/ABLキメラmRNAを検出したため本臨床試験に登録。その後染色体検査の結果、フィラデルフィア陽性とは認められなかった。
30	染色体検査結果およびFISH法検査のいずれにおいてもフィラデルフィア染色体陽性が認められなかった。	初診時キメラスクリーニングにてMajor bcr/abl陽性とのことでPh+ALL04プロトコルを開始したが、G-band、FISHにてMajor bcr/abl認められず、スクリーニング検体の再検でも陰性が確認された。

【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例	累積症例数
治療中		8	—
完了		2	16
中止	寛解導入療法にて寛解が得られなかった	1	3
	第1寛解後に再発	0	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	2	2
	プロトコル治療中の死亡	0	0
	著しい逸脱:Ph1-ALL委員会にて中止と決定	1	1
	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	0	1
中止届未提出のため中止理由不明	0	0	

【プロトコル治療中止理由】

Ph+No	施設名	中止日	中止の時期	中止理由
20	兵庫県立 小豆病院	2007/2/15	完了後	- 著しい逸脱:Ph1-ALL委員会にて中止と決定 プロトコル治療完了後に著しい逸脱が判明。
23	成田赤十字 病院	2007/3/1	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 特に記載なし
24	静岡県立 小豆病院	2007/2/24	寛解導入療法	day36 登録後、診断名が異なり不適格性が判明 染色体検査の結果、フィラデルフィア陽性とは認められなかった。 寛解判定前に中止、3/7に寛解確認。
30	京都府立医科 大学附属病院	2007/5/27	寛解導入療法	day31 登録後、診断名が異なり不適格性が判明 キメラスクリーニングにてmajor bcr/abl陽性とのことでPh+ALL04プロトコル開始したが、G-band、FISHにてmajor bcr/abl認められず、スクリーニング検体の再検でも陰性が確認されたため。

【プロトコル逸脱状況】 —許容範囲を超えるもの—

	対象症例数	逸脱症例数
寛解導入療法	6	2
強化療法第1相	6	1
強化療法第2相	5	1
再寛解導入療法	3	0
imatinib mesylate 単独投与相	4	2
移植前追加強化療法	0	0
移植前処置	4	0