

【プロトコル逸脱内容】

—許容範囲を超えるもの—

Pht+ No.	治療相	内容			担当医コメント	補足説明	委員余コメント
		薬剤名	回数(%)	総投与量(%)			
14	imatinib mesylate 単独投与相	TIT	-	0	day1(8/1) TIT投与せず:プロトコル改訂版では投与が中止になったと思っていたため(改訂版を入手していなかった)	TIT:投与せず(※担当医コメント参照)	許容
22	imatinib mesylate 単独投与相	TIT	-	100	5/10 imatinib投与1日中止:元来BMT予定でしたが、ドナー検査にて(最終)不適合となりましたため、ソースをCBに変更しております。日程変更のため再度内服開始となりまして、その間1日のみ内服しております。	TIT投与日: day15以降のところday1(4/26)に投与	許容
		薬以外	-	-		imatinib:休薬せず(感染grade3)	
26	寛解導入療法	TIT	-	-	day22(3/1) TITの追加: CNS2だったので。内容はMTX:12mg+Ara-C30mg+HDC:25mg。以後blastは消失し、追加していません。 day29(3/8) CPA、DNRの延期(→3/15): day29でWBC、neutとも低下していたので。 day36(3/15)はWBC:600、ANC:348となり投与しました。	TIT: CNS2のため1回追加(※担当医コメント参照)	許容
27	寛解導入療法	薬以外	-	-		身長・体重: day8(2/22)に測定	許容
28	強化療法第1相	薬以外	-	-		開始基準を満たしていない(WBC:1300、ANC:416)	許容
		薬以外	-	-		身長・体重測定日: 寛解導入療法開始前の測定値(2/14測定)	許容
		薬以外	-	-		身長・体重測定日: 寛解導入療法開始前の測定値(2/14測定)	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				imatinib mesylate単独投与				移植前追加強化療法				前処置			
	grade3		grade4		grade3		grade4		grade3		grade4		grade3		grade4		grade3		grade4		grade3		grade4		grade3		grade4	
	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)	対象 症例数	症例数 (%)
Hb	6	3/50%	2/33%	6/100%	4/67%	0/0%	5/5/100%	0/0%	3/2/87%	0/0%	4/4/100%	0/0%	4/4/100%	0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	1/25%	2/50%	0/0/0%	4/4/100%	2/50%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
白血球	6	0/0%	6/100%	6/100%	0/0%	6/100%	5/5/100%	4/80%	3/0/0%	3/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	2/50%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
好中球	6	0/0%	6/100%	6/100%	0/0%	6/100%	5/5/100%	4/80%	3/0/0%	3/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	2/50%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
血小板	6	3/50%	2/33%	6/100%	2/33%	4/67%	5/5/100%	3/60%	2/40%	3/33%	1/33%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
口内炎/咽頭炎	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/1/33%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
嘔吐	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
下痢	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
便秘	6	1/17%	0/0%	6/100%	1/17%	0/0%	5/5/100%	1/20%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
肺炎	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
クレアチニン	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
蛋白尿	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
血尿	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
24時間Ccr (未実施)	6	0/0%	0/0%	6/100%	-	-	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
総ビリルビン	6	0/0%	1/17%	6/100%	1/17%	0/0%	5/5/100%	1/20%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
AST/ALT	6	3/50%	0/0%	6/100%	0/0%	1/17%	5/5/100%	1/20%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
左室機能 (未実施)	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
呼吸困難	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
低酸素血症	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
中枢神経系	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
神経障害 -運動性	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
神経障害 -知覚性	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
眩暈発作	6	2/33%	0/0%	6/100%	4/67%	0/0%	5/5/100%	3/60%	1/33%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
発疹/落屑	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
発熱/疼痛	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
アレルギー反応	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%
その他	6	0/0%	0/0%	6/100%	0/0%	0/0%	5/5/100%	0/0/0%	3/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	4/4/100%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	0/0/0%	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				
Ph+ No.	プロトコール治療	発症日	発症時のtherapy名	分類名	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	Grade	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				
		される	されない													
26	継続	2007/3/17	寛解導入療法	肝臓	ビリルビン	寛解導入3回目のVCR後にT-bilが4.1まで上昇。特に治療せずには軽快した。	VCR	probably	治癒	4	適切	適切	可能	Grade4であるが、予期される有害事象であり、また無治療で改善しているため委員会報告は不要と考えられる。	不要	
	継続	2007/4/12	強化療法第1相	肝臓	SGPT	治療3日目にGPPTが950に上昇した。化学療法はすでに終了していた。特に治療を要せず、5月9日軽快した。	Ara-C	probably	軽快	4	適切	適切	可能	Grade4であるが、予期される有害事象であり、また無治療で改善しているため委員会報告は不要と考えられる。	不要	
32	継続	2007/5/21	寛解導入療法	肝臓	AST/ALT	寛解導入中にAST 925, ALT 1,000と上昇を認めたが、特に治療せずには軽快した。	PSL VCR DNR	possibly	軽快	4	適切	適切	可能	Grade4であるがビリルビンの上昇はなく、特異的な治療を行わず、化学療法を継続するに従いALT、ASTともに改善した。5月28日現在AST 53, ALT 355であった。この経過から肝機能の悪化は薬剤の影響のみならず、白血病そのものによる可能性もある。患者の取り扱い、転帰とも特別なものはなく、委員会報告は不要と考えられる。	不要	

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

## 第6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(関西医科大学附属枚方病院 小児科)

モニタリング期間 : 2007年6月1日～2007年11月30日

研究代表者への提出日 : 2008年1月31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<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)

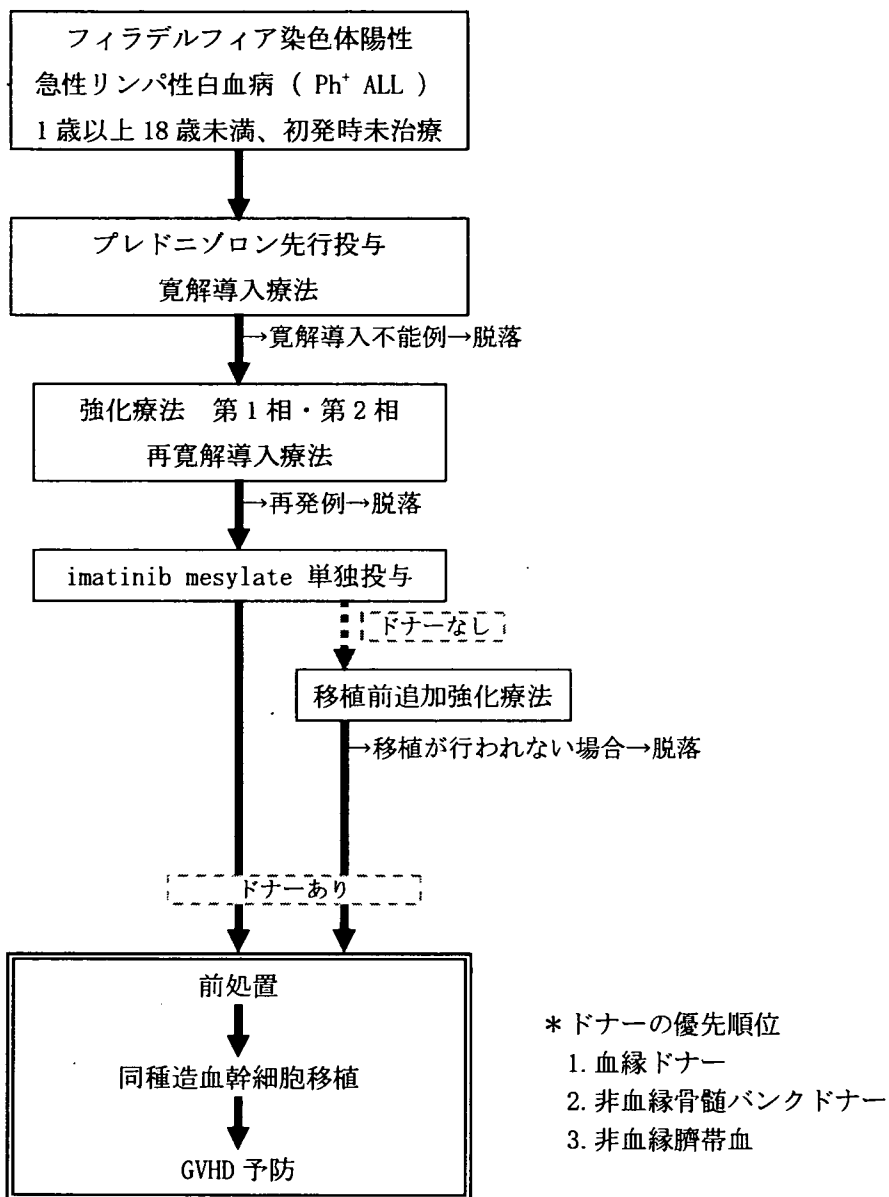
強化療法第2相：6-MP、CPA、Ara-C、TIT(MTX、Ara-C、HDC)

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 (2007年11月30日現在)

【施設登録数】

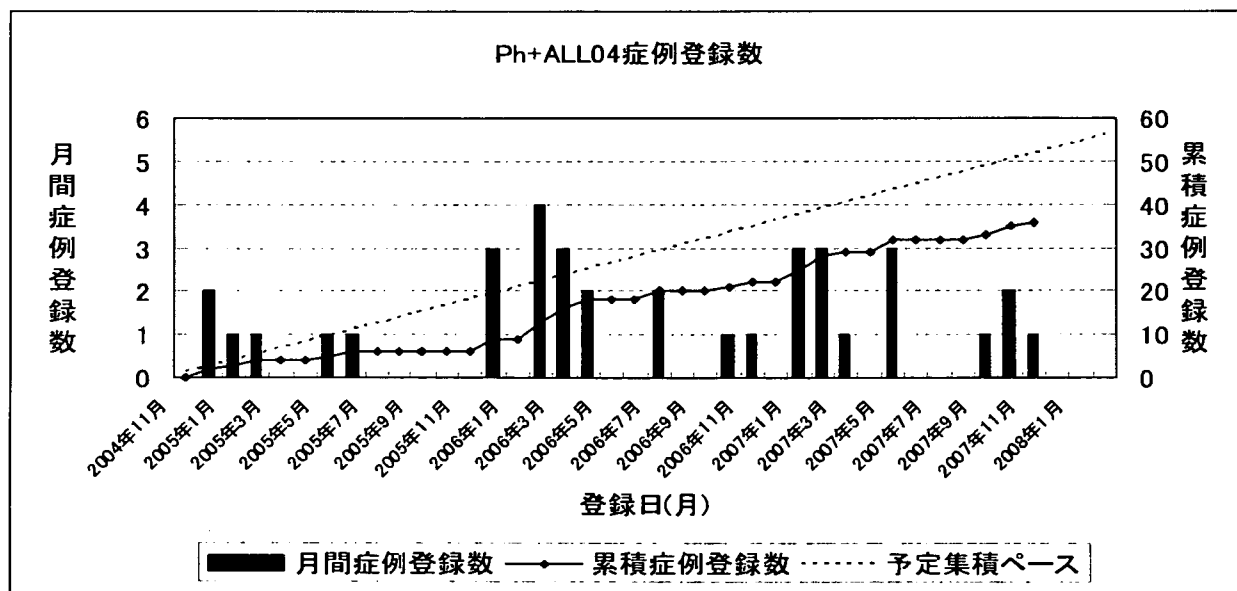
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	154 施設	IRB 承認書提出あり
	IRB 承認書提出なし	14 施設

【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
106	特定医療法人北楡会札幌北楡病院	1
216	福島県立医科大学附属病院	2
301	茨城県立こども病院	1
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
336	武蔵野赤十字病院	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	独立行政法人国立病院機構 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	2

【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
～2007年05月	—	32
2007年06月	0	32
2007年07月	0	32
2007年08月	0	32
2007年09月	1	33
2007年10月	2	35
2007年11月	1	36

### 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	22枚 (146枚)	問い合わせなし		6枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	16枚 (17枚)
			回答なし	0枚 (3枚)
未提出	10枚 (11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		
	2	提出済み	2	督促なし	
未提出		0	督促あり	提出あり	2
				提出なし	0



4. データ解析・集計結果 (2007年11月30日現在)

【不適格症例】

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		3	19
中止	寛解導入療法にて寛解が得られなかった	1	4
	第1寛解後に再発	4	5
	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	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	0	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
25	都立清瀬小児病院	2007/7/18	imatinib mesylate 単独投与相	day15	第1寛解後に再発 cytogenetic relapseと判断し、移植を延期し、再寛解導入療法・強化療法を行うこととした。
26	聖路加国際病院	2007/6/27	再寛解導入療法	day7	第1寛解後に再発 記載なし
27	国立成育医療センター	2007/8/7	imatinib mesylate 単独投与相	day8	第1寛解後に再発 記載なし
31	東京大学医学部附属病院	2007/10/26	imatinib mesylate 単独投与相	day14	第1寛解後に再発 9/27 骨髄検査にて寛解だった。10/1 imatinib開始。10/9 WBC減少(700/μL)のためimatinib中断。10/22WBC回復しimatinib再開。10/26骨髄検査(BMA6)にて再発認めた。
35	茨城県立こども病院	2007/11/28	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 随外病変あり:2007/11/22(寛解導入終了後)の骨盤MRIにて多発性腫瘤病変残存。

【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	5	0
強化療法第1相	3	0
強化療法第2相	3	0
再寛解導入療法	5	2
imatinib mesylate 単独投与相	3	1
移植前追加強化療法	0	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

Pht No.	治療相	内容			担当医コメント	補足説明	委員コメント	
		薬剤名	回数(%)	総投与量(%)				分類
26	再寛解導入療法	薬以外	-	-	その他	前回治療相からの造血回復遅延。6/20のBMでBlast↑、bcra-bl FISH; 13.4%を確認のうえ6/27をもってプロトコル治療中止。	開始前WBC:開始基準満たしておらず(WBC:1300)	許容
28	再寛解導入療法	薬以外	-	-	その他		開始基準満たしておらず(WBC:1000、ANC:420、PTL:35.3万)	許容
28	imatinib mesylate 単独投与相	imatinib	70	70	回数	imatinib 14日間で終了:前処置開始前日まで投与することを知らなかった。肝機能上昇。	imatinib:20日間(前処置開始前日まで)のところ14日間投与 (※担当医コメント参照)	許容
28	前処置	薬以外	-	-	その他	施設の都合でTBIと抗ガン剤の順序を逆にしました:day-7(7/26)VP、day-5,-4(7/28,29)CY、day-3~-1(7/30~8/1)TBI 線量率:5.68cGy/min 遮蔽部位:眼球	身長・体重:開始2週間以内に測定せず(7/6測定)	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						imatinib mesylate単独投与						移植前追加強化療法									
	grade3		grade4		対象 症例数	対 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	対 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	対 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	対 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	対 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	対 症例数				
	症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)			症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)			症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)			症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)			症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)			症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)			症例数 (%)	割合 (%)	症例数 (%)	割合 (%)
Hb	5	4	80%	1	20%	3	2	67%	1	33%	3	3	1	33%	2	87%	5	3	60%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	4	100%	0	0%		
白血球	5	0	0%	5	100%	3	0	0%	3	100%	3	3	0	0%	3	100%	5	0	0%	4	80%	3	3	2	67%	1	33%	0	0%	3	2	67%	3	0	0%	4	0	0%	4	100%
好中球	5	0	0%	5	100%	3	0	0%	3	100%	3	3	0	0%	3	100%	5	0	0%	4	80%	3	3	1	33%	1	33%	0	0%	3	1	33%	3	0	0%	4	0	0%	4	100%
血小板	5	4	80%	1	20%	3	0	0%	3	100%	3	3	1	33%	2	67%	5	2	40%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	4	100%		
口内炎/咽頭炎	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	3	75%	0	0%		
嘔吐	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	1	25%	0	0%		
下痢	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	1	25%	0	0%		
便秘	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
肺炎	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
胃炎	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
クレアチニン	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
蛋白尿	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
血尿	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
24時間Cer (未実施)	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
総ビリルビン (未実施)	5	2	40%	0	0%	3	1	33%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
AST/ALT (未実施)	5	1	20%	2	40%	3	1	33%	0	0%	3	3	2	100%	0	0%	5	1	25%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
左室機能 (未実施)	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
呼吸困難	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
低酸素血症	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	1	25%	0	0%		
中枢神経系	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
神経障害 一運動性	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	1	20%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
神経障害 一知覚性	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
痙攣発作	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
感染	5	3	60%	0	0%	3	3	100%	0	0%	3	3	2	67%	0	0%	5	2	40%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	4	100%	0	0%		
発疹/発汗	5	0	0%	0	0%	3	1	33%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	1	25%	0	0%		
疼痛	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
アレルギー反応	5	0	0%	0	0%	3	1	33%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	4	0	0%	0	0%		
その他	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	3	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	0	0%	3	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					委員会見解					HP掲載				
Ph+ No.	プロトコール治療	発症日	発症時のtherapy名	分類名	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	予期される	予期されない		Grade	施設対応 発症前 発症後	治療継続 (医学的判断)	コメント
19	継続	2007/2/21	前処置	肝臓	ALT	移植後早期のALT上昇である。特に治療を要すことなく数日で軽快した。	その他： 抗生物質 (パニペネム)、 抗真菌剤 (ミカファンギン)、 抗ウイルス剤 (ACV)、 免疫抑制剤 (プログラーフ)	possibly	軽快	○		4	適切 適切	可能	移植後早期の肝機能障害であるが、特に介入を要せずに軽快した。原因として抗生物質(パニペネム)、抗真菌剤(ミカファンギン)、抗ウイルス剤(ACV)、免疫抑制剤(プログラーフ)などの薬剤が疑われる。予期できるものであり、委員会報告は不要と考えられる。	不要
29	継続	2007/3/12	寛解導入療法	肝臓	ALT	寛解導入療法中にALTが777に上昇したが自然経過で3日後に432に低下した。	DNR VCR	possibly	治癒	○		4	適切	可能	予期される有害事象であり、また自然に軽快したもので、委員会報告は不要と考えられる。	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

リンパ腫委員会

研究代表者：鶴澤 正仁（愛知医科大学医学部小児科）

研究事務局：堀 壽成（愛知医科大学医学小児科）

モニタリング期間 : 2006年8月1日～2007年1月31日

研究代表者への提出日 : 2007年4月2日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 308例

登録開始日 : 2004年11月1日

登録終了予定 : 2010年10月31日

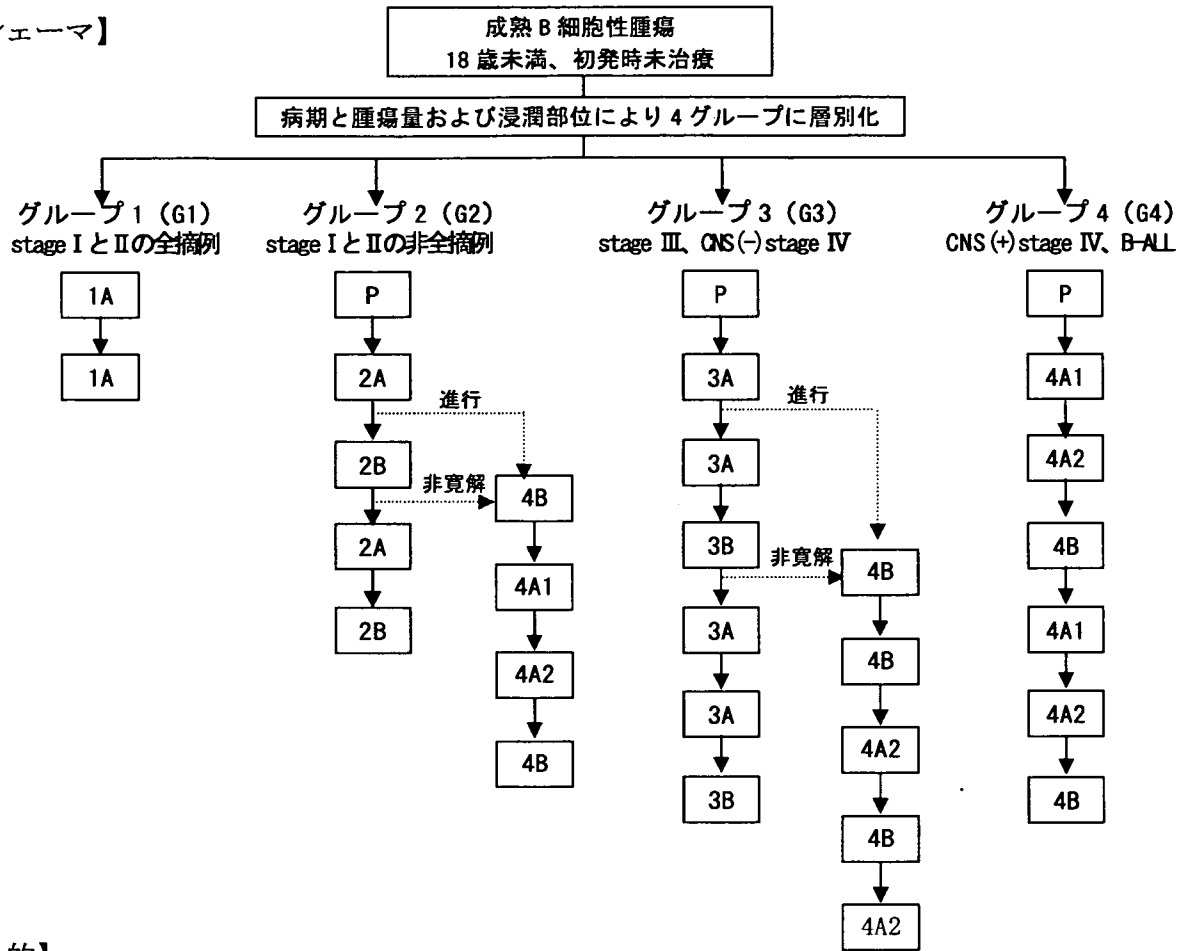
追跡終了予定 : 登録期間終了後2年

作成 : JPLSG データセンター

(代表 : 瀧本哲也、担当 : 高松しのぶ)

# 1. 研究概要

## 【シエーマ】



## 【目的】

わが国における小児成熟B細胞性腫瘍に対する標準的治療法の確立をめざし、本疾患に対する短期集中型多剤併用化学療法の有効性と安全性の検討を目的とする。

## 【エンドポイント】

Primary endpoint : 2年無イベント生存率

Secondary endpoint : (1) 2年生存率 (2) 有害事象発生割合 (3) 完全寛解率

## 【対象】

新たに診断された成熟B細胞性腫瘍で、以下の病型に該当する症例。

- (1) diffuse large B-cell lymphoma
- (2) mediastinal large B-cell lymphoma
- (3) Burkitt lymphoma および Burkitt leukemia (=B-ALL, 骨髄に25%以上のL3芽球陽性例)

### 追加対象例

- (1) 新WHO分類には記載されていないが、FAB分類でL3以外(L1/L2)の表面免疫グロブリン陽性の mature B-ALL の治療法は確立されていないので本プロトコルの登録対象とする。
- (2) 組織診断未確定の場合は以下の症例も登録対象とする。
  - 1) B-cell タイプの分類不能例
  - 2) 染色体転座 t(8;14)(q24;q32)、t(2;8)(p12;q24)、t(8;22)(q24;q11)のいずれか1つが証明された症例

## 【治療計画概要】

登録症例は治療前に病期と体内残存腫瘍量および腫瘍の浸潤部位により4つの治療グループ (G1:stage I/IIの全摘例、G2:stage I/IIの非全摘例、G3: stageIIIと CNS 陰性の stageIV、G4:CNS 陽性の stage IVと Burkitt leukemia) に層別化される。治療レジメンは2種類の治療コース (A, B) より構成され、G1はAを2コース、G2はAとBを各々2コースの計4コース、G3はAを4コースとBを2コースの計6コース、G4はA1、A2、Bを各々2コースの計6コースの治療を受ける。コースAはプレドニゾン (PSL) (またはデキサメタゾン: DEX)、大量メトトレキサート (MTX)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)、ピラルビシン (THP) の5剤、コースBはシタラビン (Ara-C) に MTX、VCR、DEX、エトポシド (VP-16) の中から1-3剤を加えた2-4剤で構成される。

各コースの薬剤投与量と投与方法は治療グループにより異なっている。G2-G4の3グループは本コースの治療開始前に体内腫瘍量減少の目的にてPSL、CPA、VCRの3剤よりなる7日間の前治療 (コースP) を受ける。髄注はMTX、ヒドロコルチゾン (HDC) の2剤またはAra-Cも追加した3剤をコース毎に実施する。CNS 浸潤の予防および治療目的の頭蓋放射線照射は実施しない。各グループの標準治療期間は、G1は4週間、G2は12週間、G3とG4は18週間である。

## 2. 登録状況 (2007年1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	
	179 施設	IRB 承認書提出あり
IRB 承認書提出なし		18 施設

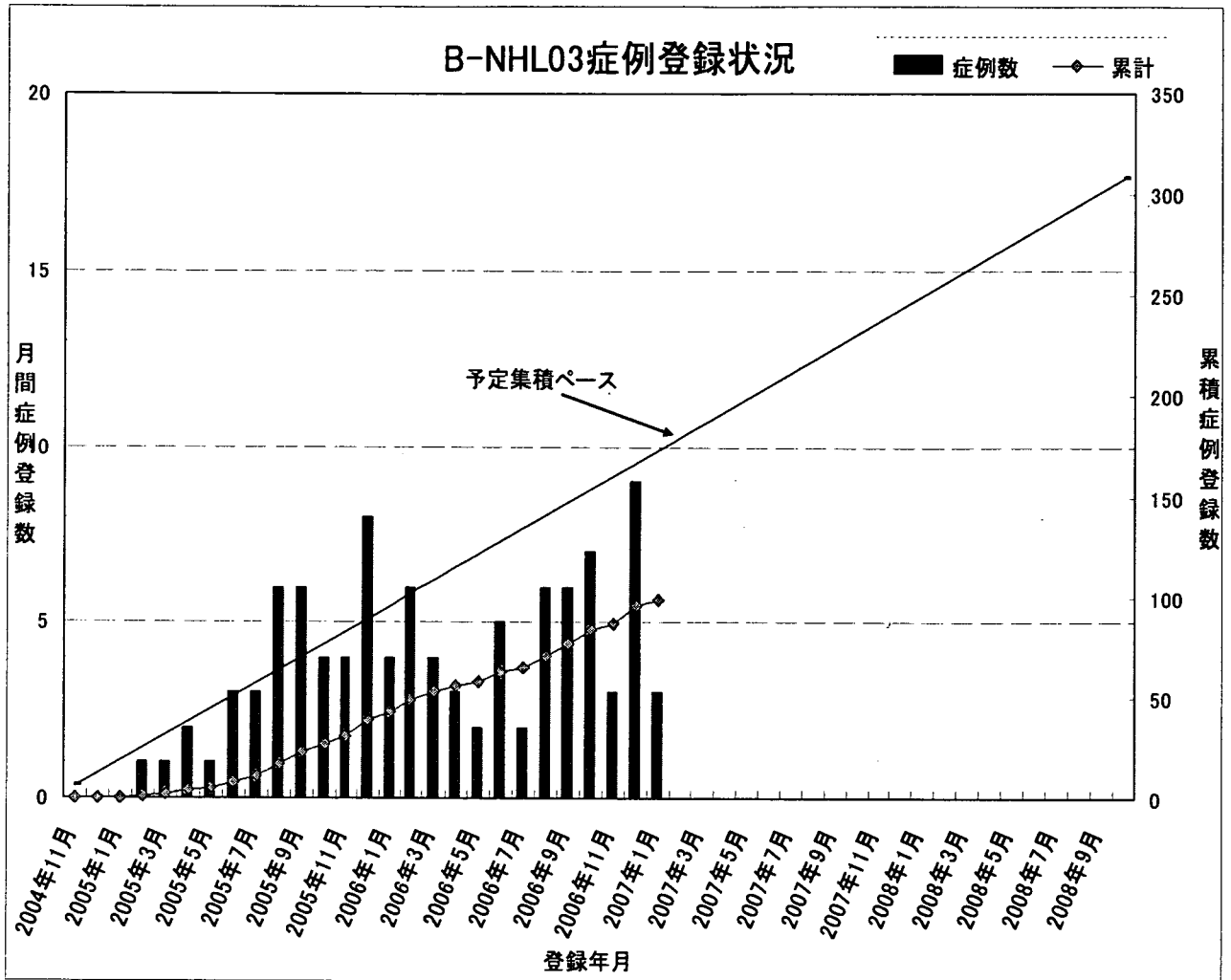
### 【施設別症例登録数】 (登録のある施設のみ表示)

コード	施設名	症例数
513	久留米大学医学部附属病院	5
822	埼玉県立小児医療センター	5
314	兵庫県立こども病院	5
701	弘前大学医学部附属病院	4
006	福島県立医科大学附属病院	4
309	大阪府立母子保健総合医療センター	3
502	九州大学病院	3
313	神戸大学医学部附属病院	3
203	豊橋市民病院	3
215	三重大学医学部附属病院	3
507	大分県立病院	2
021	大阪医科大学附属病院	2
304	大阪市立総合医療センター	2
402	岡山大学医学部・歯学部附属病院	2
524	鹿児島大学病院小児診療センター	2
632	京都府立医科大学附属病院	2
310	近畿大学医学部附属病院	2
012	静岡県立こども病院	2
832	千葉県こども病院	2
841	都立清瀬小児病院	2
867	成田赤十字病院	2
205	藤田保健衛生大学附属病院	2
525	琉球大学医学部附属病院	2



コード	施設名	症例数
034	秋田大学医学部附属病院	1
810	茨城県立こども病院	1
417	愛媛大学医学部附属病院	1
303	大阪大学医学部附属病院	1
308	大阪府立急性期・総合医療センター	1
218	岡崎市民病院	1
405	岡山済生会総合病院	1
050	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1
812	神奈川県立こども医療センター	1
213	岐阜大学医学部附属病院	1
857	杏林大学医学部附属病院	1
815	群馬大学医学部附属病院	1
816	慶應義塾大学病院	1
217	県西部浜松医療センター	1
604	神戸市立中央市民病院	1
819	国立成育医療センター	1
210	国立病院機構 名古屋医療センター	1
212	小牧市民病院	1
510	佐賀大学医学部附属病院	1
827	昭和大学藤が丘病院	1
615	市立岸和田市民病院	1
829	聖マリアンナ医科大学病院	1
885	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	1
852	筑波大学附属病院	1
835	東京医科歯科大学附属病院	1
708	東北大学病院	1
029	長崎大学医学部・歯学部附属病院	1
003	中通総合病院	1
005	新潟県立がんセンター新潟病院	1
004	新潟大学医歯学総合病院	1
408	広島大学医学部附属病院	1
614	福井大学医学部附属病院	1
613	松江赤十字病院	1
518	宮崎大学医学部附属病院	1
848	横浜市立大学医学部附属病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



【登録症例数】

登録月	月別登録症例数	累積症例数
2004年11月	0	0
2004年12月	0	0
2005年1月	0	0
2005年2月	1	1
2005年3月	1	2
2005年4月	2	4
2005年5月	1	5
2005年6月	3	8
2005年7月	3	11
2005年8月	6	17
2005年9月	6	23
2005年10月	4	27
2005年11月	4	31
2005年12月	8	39
2006年1月	4	43
2006年2月	6	49
2006年3月	4	53
2006年4月	3	56
2006年5月	2	58
2006年6月	5	63
2006年7月	2	65
2006年8月	6	71
2006年9月	6	77
2006年10月	7	84
2006年11月	3	87
2006年12月	9	96
2007年1月	3	99

**【治療グループ別登録症例数】**

治療グループ	症例数
1	7
2	34
3	37
4	21
合計	99

**【病期別登録症例数】**

病期 (stage)	症例数
stage I	17
stage II	24
stage III	31
stage IV	15
B-ALL	12
合計	99

**【CNS 浸潤有無別症例数】**

CNS 浸潤	症例数
あり	12
なし	87
合計	99

**【骨髄浸潤有無別症例数】**

骨髄浸潤	症例数
あり	20
なし	79
合計	99

**【縦隔浸潤有無別症例数】**

縦隔浸潤	症例数
あり	4
なし	95
合計	99