

### 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 集計

#### 【フローシート回収状況】

提出状況		提出状況詳細		
提出済み	5枚	問い合わせなし		0枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	5枚
			回答なし	0枚
未提出	0枚	—		

(1枚：1治療相)

#### 【有害事象報告書】

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

#### 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
治療中		2
完了		0
中止	BMA-3で完全寛解が得られなかった	1
	再発を認めた	0
	有害事象により、規定する期間内に治療を再開・開始できなかった	0
	ATRAによるアナフィラキシーのため、ATRAの使用が不可能となった	0
	AML-P05症例登録後、診断名が異なり不適格性が判明した	0
	AML-P05症例登録完了後、治療開始前に原病が増悪したり、感染症や臓器障害の回復が得られないために、7日を超えてプロトコール治療が開始できなかった	0
	担当医師により中止が必要と判断された	0
	プロトコール治療中の死亡	0
	著しいプロトコール逸脱のためAML委員会より中止の指示があった	0
	患者本人または代諾者がプロトコール治療の中止を申し出た	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】

No.	中止日	中止の時期	中止理由	委員会コメント
02	2006/07/03	寛解導入第2相終了後	BMA-3で完全寛解が得られなかった	BMA-3で自施設、形態中央診断施設とも非寛解と判定(形態中央診断施設の芽球比率は測定不能)

##### 【プロトコール逸脱状況】 一許容範囲を超えるもの一

今期は該当症例なし

治療相	症例数	提出症例数	逸脱症例数
寛解導入第1相(ACD)		2	0
寛解導入第2相(HCMA-I)		2	0
強化第1相(HCMA-II)		1	0
強化第2相(CTA-I)		0	0
強化第3相(CTA-II)		0	0
維持相 1コース目		0	0
維持相 2コース目		0	0
維持相 3コース目		0	0
維持相 4コース目		0	0

5. 安全性

【有害事象 Grading】 ー治療相別、grade 3,4 とその割合ー

※今回のモニタリング期間は、強化第2相以降該当症例なし

治療相	寛解導入第1相 (ACD)			寛解導入第2相 (HCMA-I)			強化第1相 (HCMA-II)		
	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)
Hb	2	1	50	2	2	100	1	1	100
白血球	2	1	50	2	0	0	1	0	1
好中球	2	0	0	2	1	50	1	0	1
血小板	2	1	50	2	1	50	1	1	100
DIC	2	0	0	2	0	0	0	-	-
フィブリノーゲン	2	0	0	2	0	0	0	-	-
PT(INR)	2	0	0	2	0	0	-	-	-
APTT	2	1	50	2	1	50	-	-	-
中枢神経出血	2	0	0	2	0	0	0	-	-
肺出血	2	0	0	2	0	0	0	-	-
その他の出血	2	0	0	2	0	0	0	-	-
嘔吐	2	0	0	2	0	0	0	0	0
下痢	2	0	0	2	0	0	0	0	0
クレアチニン	2	0	0	2	0	0	0	0	0
糸球体濾過率(24時間Cr)	2	0	0	2	0	0	0	0	0
AST/ALT	2	0	0	2	0	0	0	0	0
総ビリルビン	2	0	0	2	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	2	0	0	2	0	0	0	0	0
呼吸困難	2	0	0	2	0	0	0	0	0
低酸素血症	2	0	0	2	0	0	0	0	0
意識障害	2	0	0	2	0	0	0	0	0
けいれん	2	0	0	2	0	0	0	0	0
頭痛	2	0	0	2	0	0	0	0	0
感染	2	1	50	2	1	50	0	0	0
発疹	2	0	0	2	0	0	0	0	0
疼痛(頭痛を除く)	2	0	0	2	0	0	0	0	0
アレルギー反応	2	0	0	2	0	0	0	0	0
腫瘍融解症候群(TLS)	2	0	0	2	0	0	-	-	-
レチノイン酸症候群	2	0	0	2	0	0	0	0	0
その他	2	0	0	2	0	0	0	0	0

【寛解導入第1相 (ACD) での播種性血管内凝固症候群 (DIC) の発生割合】

今期は該当症例なし

【寛解導入第1相 (ACD) でのレチノイン酸症候群 (RAS) の発生割合】

今期は該当症例なし

【寛解導入第1相 (ACD) での死亡割合】

今期は該当症例なし

【重篤な有害事象概要】

患者情報		委員会見解														
AML - P05 No.	施設名	プロトコル治療	発症時の治療相 (療法) 治療中 or 治療後	発症日	報告時の経過	分類	有害事象名	Grade	概要	予期される	施設対応		因果関係	治療継続 (医学的判断)	コメント	HP掲載
											されない	発症後				
02	三重大学医学部 附属病院	他院	寛解導入第1相 治療中	2006/5/24	軽快	凝固	フィブリノゲン	4	寛解導入療法中のDICによるフィブリノゲン低下	○	適切	適切	deinitely	可能	APLの寛解導入療法中に発生したDICに伴うフィブリノーゲン低下(30mg/dl)であり、予期される範囲の事象である。施設からの報告理由には「その他(報告動向のため)」とあるが、「予期されるgrade4の非血液毒性」が妥当である。施設での対応(FFP補充)も適切である。	不要

6. 有効性

	生存	再発	二次がん	死亡
症例数	3	0	0	0

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

## —定期モニタリングレポート—

小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する  
多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 (AML-P05)

### AML 委員会

研究代表者 / 研究事務局：高橋 浩之 (済生会横浜市南部病院小児科)

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 6 月 25 日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 44 例

登録開始日 : 2006 年 4 月 1 日

登録終了予定 : 2009 年 3 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：高松しのぶ)

## 1. 研究概要

### 【目的】

わが国における小児（18歳未満）の初発未治療の急性前骨髄球性白血病（APL）の標準的治療の確立をめざし、ATRA（all-trans retinoic acid）の先行投与と白血球数に応じた抗がん剤投与開始基準を規定した寛解導入療法、アントラサイクリンを中心とした強化療法、および ATRA 間欠投与による維持療法からなる治療の有効性と安全性を検証する。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

3年無イベント生存率（event-free survival）

#### Secondary endpoints

- (1) 寛解導入率
- (2) 3年全生存率（overall survival）
- (3) 有害事象発生割合
- (4) 寛解導入第1相（ACD）での播種性血管内凝固症候群（DIC）およびレチノイン酸症候群（RAS）の発生割合
- (5) 寛解導入第1相（ACD）での死亡割合
- (6) 3年中枢神経系再発率

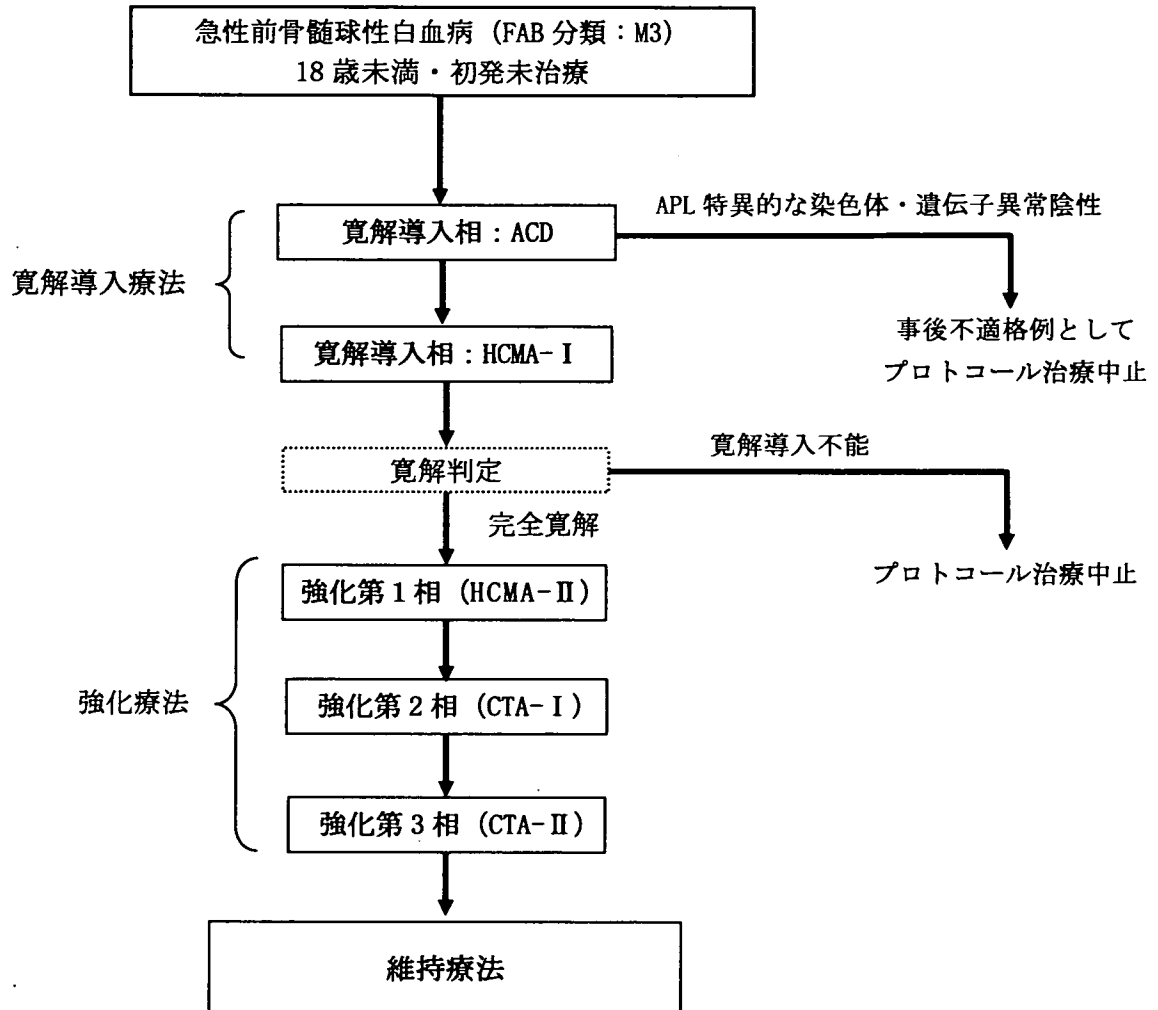
### 【対象】

18歳未満で、初発未治療の急性前骨髄球性白血病患者。

### 【治療】

1. 寛解導入療法・・・ 寛解導入第1相（ACD）（ATRA, Ara-C, DNR）  
寛解導入第2相（HCMA-I）（大量 Ara-C, MIT, ATRA）
2. 強化療法…………… 強化第1相（HCMA-II）（大量 Ara-C, MIT, ATRA）  
強化第2相（CTA-I）（Ara-C, THP, ATRA）  
強化第3相（CTA-II）（Ara-C, THP, ATRA）
3. 維持療法…………… 維持相1コース，維持相2コース，維持相3コース，維持相4コース  
（各コース90日ごと15日間 ATRA 間欠投与）

【シエーマ】



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	
	166 施設	IRB 承認書提出あり
IRB 承認書提出なし		50 施設

【施設別症例登録数】

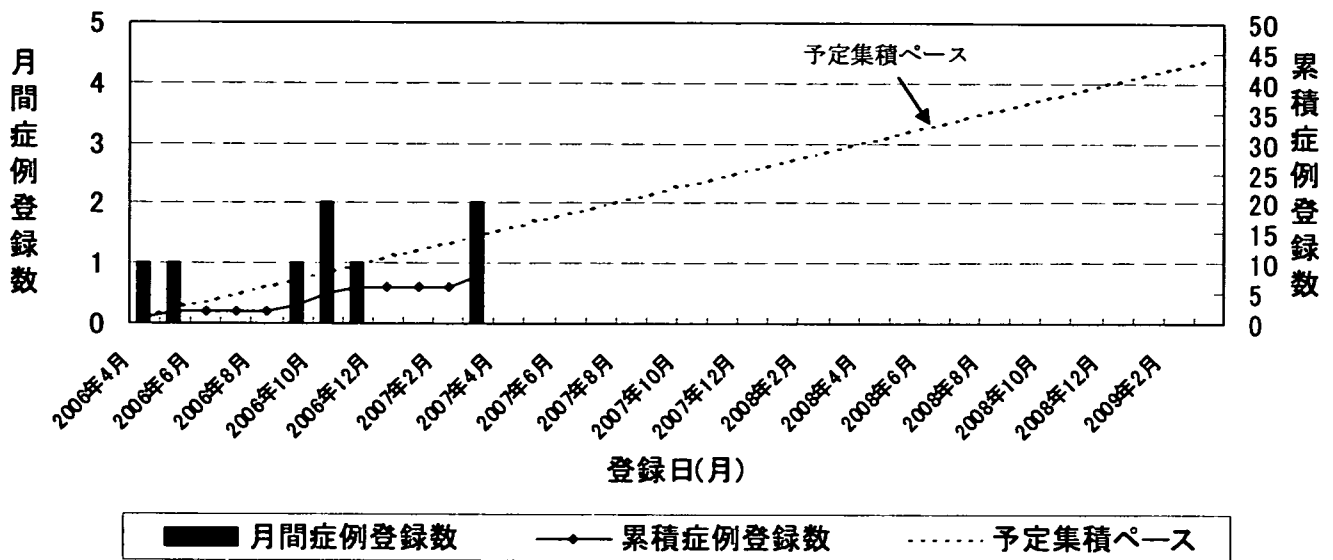
(登録のある施設のみ表示)

施設名	症例数
岐阜市民病院	1
三重大学医学部附属病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
名古屋第一赤十字病院	1
静岡県立こども病院	1
茨城県立こども病院	1
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	1
新潟県立がんセンター新潟病院	1



【登録症例数・症例登録集積ペース】

AML-P05 症例登録数



登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2006年9月	—	3
2006年10月	2	5
2006年11月	1	6
2006年12月	0	6
2007年1月	0	6
2007年2月	0	6
2007年3月	2	8

### 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 集計

#### 【フローシート回収状況】

提出状況		提出状況詳細		
提出済み	17枚	問い合わせなし		4枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	9枚
			回答なし	4枚
未提出	0枚	—		

(1枚：1治療相)

#### 【有害事象報告書】

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

#### 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		6	6
完了		0	0
中止	BMA-3で完全寛解が得られなかった	0	1
	再発を認めた	0	0
	有害事象により、規定する期間内に治療を再開・開始できなかった	0	0
	ATRAによるアナフィラキシーのため、ATRAの使用が不可能となった	0	0
	AML-P05症例登録後、診断名が異なり不適格性が判明した	0	0
	AML-P05症例登録完了後、治療開始前に原病が増悪したり、感染症や臓器障害の回復が得られないために、7日を超えてプロトコール治療が開始できなかった	0	0
	担当医師により中止が必要と判断された	1	1
	プロトコール治療中の死亡	0	0
	著しいプロトコール逸脱のためAML委員会より中止の指示があった	0	0
	患者本人または代諾者がプロトコール治療の中止を申し出た	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】

No.	中止日	中止の時期	中止理由	委員会コメント
04	2006/11/2	寛解導入第1相治療中	担当医師により中止が必要と判断された	重症の感染症。呼吸不全合併例で治療中止は妥当である。

【プロトコル逸脱状況】 -許容範囲を超えるもの- ※問い合わせ回答なしの4枚を除く

治療相	症例数	提出症例数	逸脱症例数
寛解導入第1相(ACD)		3	0
寛解導入第2相(HCMA-I)		2	1
強化第1相(HCMA-II)		2	0
強化第2相(CTA-I)		3	0
強化第3相(CTA-II)		2	2
維持相1コース目		1	1
維持相2コース目		0	0
維持相3コース目		0	0
維持相4コース目		0	0

【プロトコル逸脱内容】

No.	治療相	逸脱の内容	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
01	強化第3相	治療相開始前に身長・体重測定せず	-	強化第2相開始前の測定値にて強化第3相の薬剤投与量を算定	許容
01	維持相1コース目	治療相開始前に身長・体重測定せず	-	強化第2相開始前の測定値にて維持相1コース目の薬剤投与量を算定	許容
03	寛解導入第2相	BMA-3の寛解判定において血小板の検査値が寛解基準を満たしていない	理由特にありません。少し早すぎました。	寛解判定:血小板7.5万/ $\mu$ L以上のところ7.1万/ $\mu$ Lで判定	許容
03	強化第3相	BMA-4の寛解判定において血小板の検査値が寛解基準を満たしていない	-	寛解判定:血小板7.5万/ $\mu$ L以上のところ7.2万/ $\mu$ Lで判定	許容

5. 安全性

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

※問い合わせ回答なしの4枚を除く

※今回のモニタリング期間は、維持相2コース目以降該当症例なし

項目	治療相				寛解導入第1相 (ACD)				寛解導入第2相 (HCMA-I)				強化第1相 (HCMA-II)			
	grade	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		3	3	100	0	0	0	2	1	50	0	0	2	2	100	0
白血球		3	1	33	2	67	0	2	0	0	2	100	2	0	0	2
好中球		3	0	0	3	100	0	2	0	0	2	100	2	0	0	2
血小板		3	0	0	3	100	0	2	0	0	2	100	2	1	50	1
DIC		3	1	33	1	33	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-
フィブリノーゲン		3	2	67	0	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-
PT(INR)		3	0	0	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-
APTT		3	1	33	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-
中枢神経出血		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-
肺出血		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-
その他の出血		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-
嘔吐		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
下痢		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
クレアチニン		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
糸球体濾過率(24時間Ccr)		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
AST/ALT		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
総ビリルビン		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
うつ血性心不全		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
呼吸困難		3	0	0	1	33	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
低酸素血症		3	0	0	1	33	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
意識障害		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
けいれん		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
頭痛		3	1	33	1	33	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
感染		3	1	33	1	33	0	2	1	50	0	0	2	1	50	0
発疹		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
疼痛(頭痛を除く)		3	1	33	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
アレルギー反応		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0
腫瘍融解症候群(TLS)		3	0	0	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-
レチノイン酸症候群		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-
その他		3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0

治療相	強化第2相 (CTA-I)				強化第3相 (CTA-II)				維持相 Iコース目				
	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)
項目	grade												
Hb	3	2	67	1	33	2	1	50	1	50	1	0	0
白血球	3	0	0	3	100	2	0	0	2	100	1	0	0
好中球	3	0	0	3	100	2	0	0	2	100	1	0	0
血小板	3	1	33	2	67	2	2	100	0	0	1	0	0
DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
フィブリノーゲン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PT(INR)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APTT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中枢神経出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
その他の出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
嘔吐	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
下痢	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
クレアチニン	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
糸球体濾過率(24時間Ccr)	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
AST/ALT	3	0	0	0	0	2	1	50	0	0	1	0	0
総ビリルビン	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
うつ血性心不全	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
呼吸困難	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
低酸素血症	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
意識障害	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
けいれん	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
頭痛	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
感染	3	1	33	0	0	2	1	50	0	0	1	0	0
発疹	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
疼痛(頭痛を除く)	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
アレルギー反応	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍融解症候群(TLS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
レチノイン酸症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
その他	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0

【寛解導入第1相 (ACD) での播種性血管内凝固症候群 (DIC) の発生割合】

3 症例中 1 例 (33%) に grade4 の DIC を認めた

【寛解導入第1相 (ACD) でのレチノイン酸症候群 (RAS) の発生割合】

今期は該当症例なし

【寛解導入第1相 (ACD) での死亡割合】

今期は該当症例なし

【篤な有害事象概要】 一 原疾患による有害事象を除く 一 ※1 感染/低酸素血症/呼吸困難の3事象

AML-PO5 No.	施設名	プロトコル治療	発症時の治療相 (療法) 治療中 or 治療後	発症日	報告時の転帰	分類	有害事象名	概要	予期		施設対応		要因	因果関係	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					
04 ※1	名古屋第一赤十字病院	中止	寛解導入第1相 治療中	2006/11/2	軽快	感染 肺/上気道	感染～Grade3-4の好中球減少を伴う感染～Grade4(敗血症性ショック) 肺/上気道～低酸素血症～Grade4(人工呼吸器を要する) 肺/上気道～呼吸困難～Grade4(人工呼吸器を要する)	陰部潰瘍に感染した多剤耐性菌による敗血症-ARDS	○	されない	適切	適切	薬物療法 ATRA DNR Ara-C	definitely	可能	ATRAの有害事象である陰部潰瘍に多剤耐性緑膿菌感染をきたし、骨髄抑制に伴って敗血症に進展、敗血症性ショック、ARDSを併発した症例である。ICUにて呼吸管理、感染症治療を行い、軽快傾向となっている。起病後が多剤耐性菌であったために十分な予防治療が行えず重篤化した症例で、施設での対応も適切でありプロトコル治療継続に支障はないと考える。	不要
04	名古屋第一赤十字病院	中止	寛解導入第1相 治療中	2006/11/2	軽快	疼痛	疼痛 Grade4:活動不能	4 ATRAによる眼痛	○	されない	適切	適切	薬物療法 ATRA DNR Ara-C	definitely	可能	ATRAの有害事象である頭蓋内圧亢進症に伴う眼痛(活動不能)で、デキサメタゾンを投与することと適切に対応されている。なお、施設からの報告では「神経痛」に分類されているが、正確には「疼痛」であり、これに訂正する。	不要

委員会見済

6. 有効性

	生存	再発	二次がん	死亡
症例数	8	0	0	0

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# — 定期モニタリングレポート —

## 第 3 回

小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する  
多施設共同後期第 II 相臨床試験 (AML-P05)

### AML 委員会

研究代表者 / 研究事務局 : 高橋 浩之 (済生会横浜市南部病院小児科)

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 11 月 22 日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 44 例

登録開始日 : 2006 年 4 月 1 日

登録終了予定 : 2009 年 3 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 : 高松しのぶ)



## 1. 研究概要

### 【目的】

わが国における小児（18歳未満）の初発未治療の急性前骨髄球性白血病（APL）の標準的治療の確立をめざし、ATRA（all-trans retinoic acid）の先行投与と白血球数に応じた抗がん剤投与開始基準を規定した寛解導入療法、アントラサイクリンを中心とした強化療法、および ATRA 間欠投与による維持療法からなる治療の有効性と安全性を検証する。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

3年無イベント生存率（event-free survival）

#### Secondary endpoints

- (1) 寛解導入率
- (2) 3年全生存率（overall survival）
- (3) 有害事象発生割合
- (4) 寛解導入第1相（ACD）での播種性血管内凝固症候群（DIC）およびレチノイン酸症候群（RAS）の発生割合
- (5) 寛解導入第1相（ACD）での死亡割合
- (6) 3年中枢神経系再発率

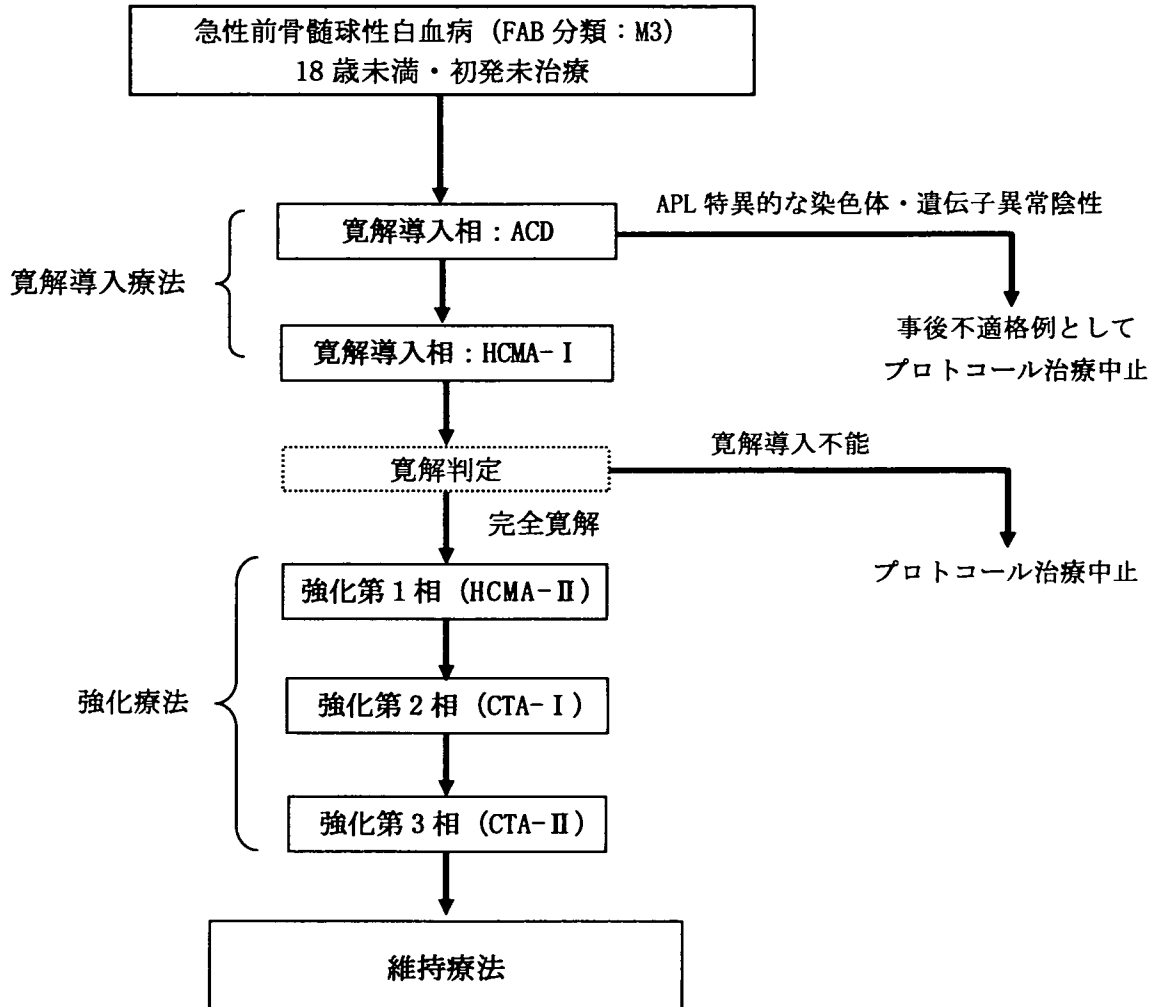
### 【対象】

18歳未満で、初発未治療の急性前骨髄球性白血病患者。

### 【治療】

1. 寛解導入療法・・・ 寛解導入第1相（ACD）（ATRA, Ara-C, DNR）  
寛解導入第2相（HCMA-I）（大量 Ara-C, MIT, ATRA）
2. 強化療法…………… 強化第1相（HCMA-II）（大量 Ara-C, MIT, ATRA）  
強化第2相（CTA-I）（Ara-C, THP, ATRA）  
強化第3相（CTA-II）（Ara-C, THP, ATRA）
3. 維持療法…………… 維持相1コース，維持相2コース，維持相3コース，維持相4コース  
（各コース90日ごと15日間 ATRA 間欠投与）

【シエーマ】



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	
	167 施設	IRB 承認書提出あり
IRB 承認書提出なし		46 施設

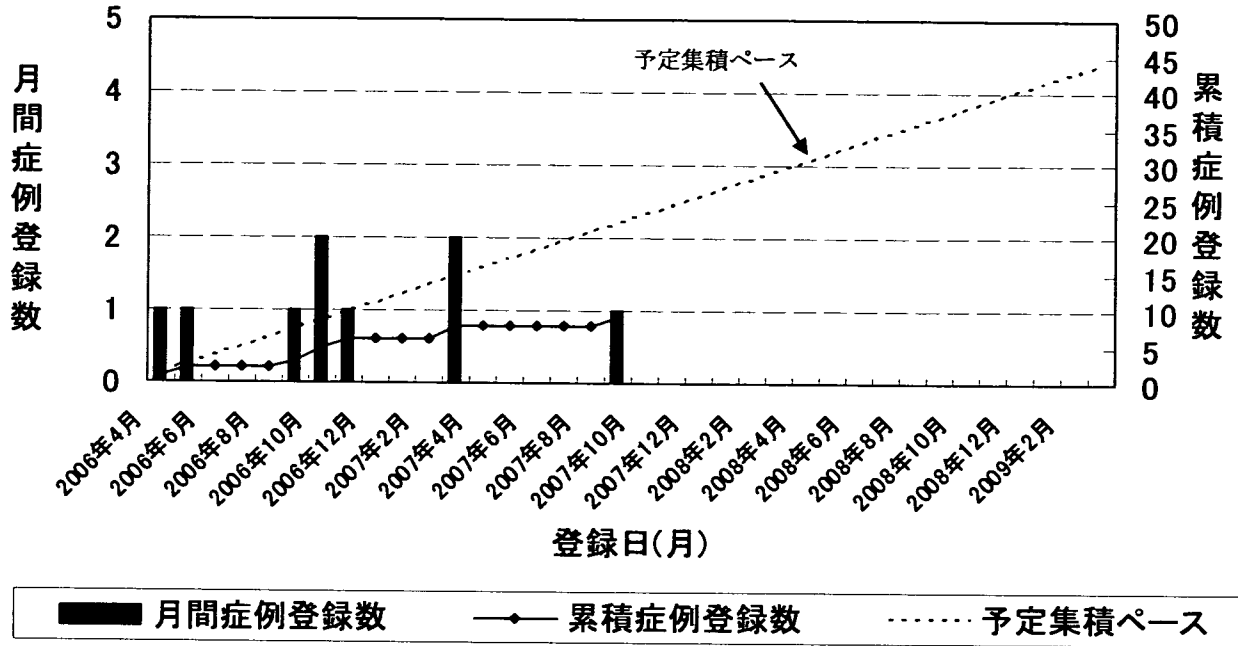
【施設別症例登録数】

(登録のある施設のみ表示)

施設名	症例数
岐阜市民病院	1
三重大学医学部附属病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
名古屋第一赤十字病院	1
静岡県立こども病院	1
茨城県立こども病院	1
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	1
新潟県立がんセンター新潟病院	1
高知医療センター	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】

AML-P05 症例登録数



登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2007年3月	—	8
2007年4月	0	8
2007年5月	0	8
2007年6月	0	8
2007年7月	0	8
2007年8月	0	8
2007年9月	1	9