

セカンダリーエンドポイント

- (1) 寛解導入率
- (2) 3年全生存率 (OS)
- (3) 有害事象発生割合
- (4) 寛解導入相：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) 寛解導入相：ACD での死亡割合
- (6) 3年中枢神経系再発率

0.3. 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。

0.4. 治療計画概要

本試験は単一アームであり、すべての症例に対して以下の治療を行い、プロトコール治療とする。

1. 寛解導入療法… 寛解導入相：ACD (ATRA, Ara-C, DNR)
寛解導入相：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

寛解導入相：ACDは、原則として ATRA 単独投与の期間(最低3日間)をおいた後、抗がん剤 (Ara-C, DNR) 投与を開始する。抗がん剤投与開始基準は、「ATRA 投与後の白血球数」および「RAS の有無」を指標として厳密に規定する。寛解導入相：ACDからの回復を待って寛解導入相：HCMA-I を行い、寛解導入相：HCMA-Iからの回復後に寛解判定のための骨髄穿刺 (BMA-3) を行う。BMA-3の時点で完全寛解に至らなかった症例はプロトコール治療を中止する。

完全寛解と判定された症例は引き続き強化療法、および維持療法を行う。強化療法は3つの相からなり、各相は抗がん剤の静注ならびに髄注、ATRAの経口投与からなる。維持療法は、ATRA 単独間欠投与で15日間90日ごと4回行う。

本試験では、第一寛解期に造血幹細胞移植は行わないこととする。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数 : 44 例

総試験期間 : 計 6 年間

登録期間 : 2006 年 2 月 1 日 ~ 2009 年 1 月 31 日 (3 年間) (予定)

追跡期間 : 2012 年 1 月 31 日まで (登録期間終了後 3 年)

1. 試験デザイン

1.1. 臨床試験タイプ

多施設共同後期第II相臨床試験

2. 本試験の意義

本試験を実施することにより、小児 APL に対する ATRA を含む多剤併用化学療法がより安全で有効な治療法として確立するものと期待され、諸外国の成績からみてもその可能性は十分にある。また、APL 患者に対し臨床試験を行うことで、新たな治療プロトコール作成のための基盤となる結果が蓄積される。このことは将来の小児 APL 患者の予後のさらなる改善につながるものと考えられる。

3. 患者選択基準

3.1. 適格基準

以下の基準を全て満たしているものを適格とする。

- 1) 急性前骨髄球性白血病 (APL) と診断されている。
 - * FAB 分類 ; M3 の形態学的特徴を満たせば APL と診断し、AML-P05 症例登録する。初診時の骨髄の芽球比率が 20%未満であってもこの条件を満たせば登録できる。
 - * 芽球の形態から確実に APL と診断できない場合、患者の状態が許せばキメラ遺伝子スクリーニング (RQ-PCR 法) あるいは FISH 法による PML-RARA 融合遺伝子の結果を待って AML-P05 症例登録を行ってもよい。
- 2) 初診時に、染色体検査あるいは FISH 法、サザンプロット法のうちのいずれか一つの検査を実施済みか、検査予定である。
 - * 染色体検査による t(15;17)(q22;q12)、あるいは FISH 法による PML-RARA 融合遺伝子の確認、あるいはサザンプロット法による RARA 遺伝子再構成の確認は必須とする。登録例であってもこれらの方法で確認できなかった場合は、事後不適格例とする。
 - * 休日などにより検体の提出ができなかった場合は、FISH 法を行い(末梢血でも可)、PML-RARA 融合遺伝子を確認する(その際は、ATRA 開始後の検体でもかまわない)。
- 3) 診断時の年齢が 18 歳未満である。
- 4) ECOG performance status (PS) スコアが 0~2 または白血病に起因すると考えられるスコア 3 である。
- 5) 未治療の症例である。
 - * 白血病発症時に細胞形態から APL と診断できずに他の抗がん剤が投与された後に、染色体検査の結果などから APL であることが明らかとなった場合は、不適格とする。
- 6) 十分な肝・腎・心機能を有していること(異常の原因が白血病に起因すると考えられ、白血病の治療を行うことにより改善する可能性が高いと予測される場合も適格基準に含む)。
 - 具体的には、血清総ビリルビン値 ≤ 2.0 mg/dl
 - 血清クレアチニン値：

5 歳未満	≤ 0.8 mg/dl
5~10 歳	≤ 1.2 mg/dl
10~15 歳	≤ 1.5 mg/dl
 - 心電図にて重篤な異常を認めない。
- 7) 治療開始後、最低 3 年間の経過観察ができる。
- 8) 本試験参加について代諾者から文書で同意がとられている。
 - * 本試験参加の同意取得に先立って、JPLSG 登録の同意を得ていることが必須である。

3.2. 除外基準

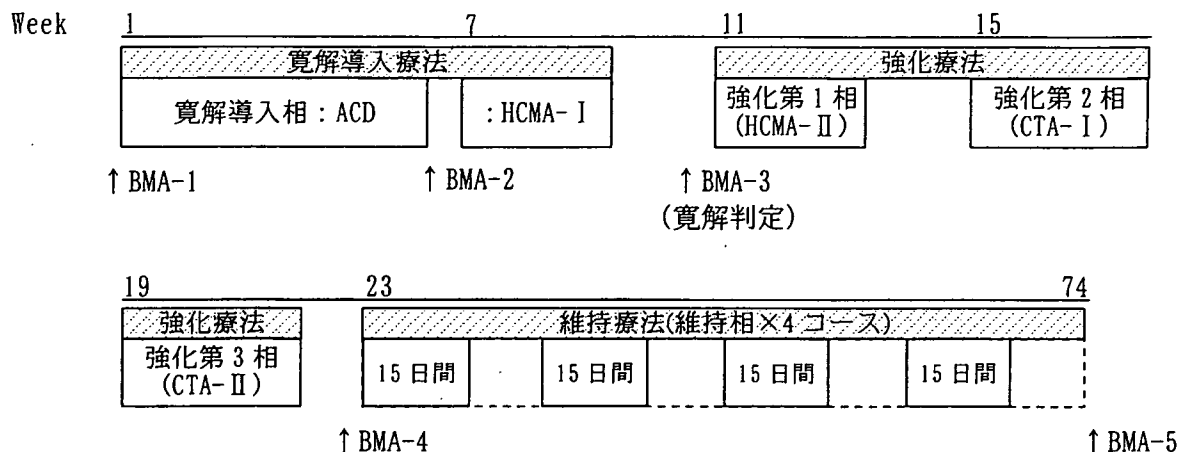
以下のいずれかにあてはまるものは不適格とする。

- 1) 治療遂行に支障をきたす中枢神経出血(具体的には CTCAE v3.0 ; grade 3 以上)を伴う。
 - * CTCAE v3.0 中枢神経出血 grade 3 : 脳室瘻形成術/頭蓋内圧モニター/静脈内血栓溶解術/外科的処置を要する。
- 2) 抗がん剤投与、放射線療法を行った後の二次性 APL である。
- 3) コントロール不能な感染症(活動性の結核を含む)を伴う。
- 4) 妊娠中、または妊娠の可能性がある。
- 5) 敗血症性ショックを伴う。
- 6) 造血幹細胞移植・臓器移植の既往がある。
- 7) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある。
- 8) その他担当医師が不適当と判断する場合。

4. 治療計画

4.1. プロトコル治療概要

< 治療概要図 >



本試験における各治療相のおよその治療開始時期は以下のとおりである。

- | | |
|---------------------|--------|
| ・ 寛解導入相 : ACD | 第 1 週 |
| ・ 寛解導入相 : HCMA-I | 第 7 週 |
| ・ 強化第 1 相 (HCMA-II) | 第 11 週 |
| ・ 強化第 2 相 (CTA-I) | 第 15 週 |
| ・ 強化第 3 相 (CTA-II) | 第 19 週 |
| ・ 維持相 | 第 23 週 |

4.2. 治療スケジュール

治療開始までの注意事項

APL では、発症と同時に臨床的あるいは検査データ上 DIC が認められる場合がほとんどであり、速やかに APL の診断を行って適切な治療を開始することが、予後改善のためには非常に重要である。このため、AML-P05 症例登録後速やかに ATRA 先行投与を開始する。

ただし、hyperleukocytosis に対する交換輸血や、感染症治療、臓器障害の回復待機などのために AML-P05 症例登録完了後 7 日間の治療開始の延期を認める。

治療開始前より十分な抗 DIC 療法を行う。また、RAS の早期発見のためにバイタルサイン（体温、呼吸数、心拍数、尿量など）の観察を入念に行い、必要に応じて経皮的酸素飽和度モニターを使用する。まれに、ATRA 開始前よりすでに RAS 様の病態を発症している症例が存在するので注意する⁽¹⁴⁾。

4.2.1. 寛解導入療法 (ACD/HCMA-I)

寛解導入相：ACD

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	35
ATRA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ara-C							●	●	●	●	●	●	●				
DNR							□	□	□								
(DEX	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲)

ATRA	45 mg/m ² /日 (max 80 mg)	po, 分2	day 1 - 35
Ara-C	200 mg/m ² /日	12hr, div	7日間 (投与開始日はP.6※参照)
DNR	45 mg/m ² /日	1hr, div	3日間 (投与開始日はP.6※参照)
DEX	0.4 mg/kg/日 (max 30 mg)	iv, 分2	WBC ≥ 5,000/μL の期間中 RAS の際は P.6 の(注2)参照

- ・ ATRA の経口投与を先行して開始する。ATRA は、重篤な有害事象（アナフィラキシー、中枢神経症状）がない限り、day35 まで継続投与する。これらの有害事象が発生した場合は、別途記載する薬剤別治療変更基準にしたがって治療を変更する。
- ・ day 8 より Ara-C および DNR を開始する。ただし、day 4 から day 7 までに白血球数が 20,000/μL 以上となった場合は、すみやかに抗がん剤（Ara-C および DNR）を開始する。つまり、白血球数にかかわらず 3 日間は ATRA 単独投与の期間をおく。
- ・ 初診時白血球数が 5,000/μL 以上の場合、あるいは ATRA 開始後に白血球数が 5,000/μL 以上となった場合は、DEX の予防投与を開始する。DEX の投与は、白血球数が 5,000/μL 未満となるまで継続する。
- ・ ATRA による重篤な有害事象を発症した場合は一旦 ATRA を休薬し、適切な対処を行った後、再開する。
- ・ day 36 に骨髓検査（BMA-2）を行う。BMA-2 の骨髓塗抹標本 6 枚および末梢血塗抹標本 2 枚（いずれも未染色）を形態中央診断のために「(指定) 検体送付先」に送付する。day 36 の時点で末梢血の回復が十分でない場合は、BMA-2 の施行を 7 日間延期して行ってもよい（当日が休日にあたる場合は 3 日間までの遅延は許容する。つまり、最大 10 日間の遅延は許容する）。BMA-2 の結果にかかわらず、寛解導入相：HCMA-I にすすむ。

※ 寛解導入相：ACDにおける抗がん剤（Ara-C/DNR）およびDEXの投与開始基準

	1	2	3	4	5	6	7	8	・	・	・	・	・	・	・	・	35
各治療日の白血球数（注1）	ATRA																
$\geq 20,000$	↑	↑	↑	◎	◎	◎	◎										
$< 20,000, \geq 5,000$	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	◎									
$< 5,000$								◎									
RAS発症（注2）	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎										

◎；抗がん剤（Ara-C/DNR）の投与開始日

↑；DEXの投与開始日

（注1）

- ・白血球数にかかわらず、day1からday3までATRAの先行投与を行う（ただし、RAS、RAS様病態を発症した場合を除く）。
- ・day1以降、白血球数が $5,000/\mu\text{L}$ 以上となった時点でDEX； 0.4 mg/kg/日 （分2，iv，max 30 mg/日 ）を開始する。DEXの投与は、白血球数が $5,000/\mu\text{L}$ 未満となるまで継続する。
- ・day4以降、白血球数が $20,000/\mu\text{L}$ 以上となった時点で抗がん剤を開始する。
- ・day7まで白血球数が $20,000/\mu\text{L}$ 未満であった場合は、day8から抗がん剤を開始する。

（注2）

- ・白血球数に関わらず、RASを発症したらその時点で抗がん剤を開始し、ATRAは休薬する（DEXは併用する）。
- ・ATRA開始前にすでにRAS様の病態を発症していた場合は、ATRAは投与せずに抗がん剤のみ開始する（DEXは併用する）。
- ・DEXをRASの予防としてではなく治療として投与する場合は、投与量の上限はない。

寛解導入相：HCMA-I

day	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
ATRA				○	○	○	○	○	○	○
mPSL	▽▽	▽▽	▽▽							
HD-Ara-C	●●	●●	●●							
MIT	■									
TIT	▼									

ATRA	45 mg/m ² /日 (max 80 mg)	po, 分 2	day 46 - 52
mPSL	125 mg/m ² /回	1hr, div, q12hr	day 43 - 45
HD-Ara-C	3 g/m ² /回	3hr, div, q12hr	day 43 - 45
MIT	10 mg/m ² /日	1hr, div	day 43
TIT	MTX+Ara-C+HDC	髄注	day 43

- 寛解導入相：HCMA-I は day 43 から開始する。ただし、寛解導入相：ACD で発生した有害事象が改善していない場合や下記の開始条件を満たさない場合には、寛解導入相：ACD の開始日から最高 9 週間（63 日間）までの遅延は認める。逆に、寛解導入相：ACD での骨髄回復がすみやかで予定より早期に寛解導入相：HCMA-I の開始が可能な場合は、1 週間までの先行を認める。つまり、寛解導入相：HCMA-I の開始日は day 36 から day 64 までは許容する。
- 開始条件：G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500/μL 以上、好中球数 500/μL 以上、血小板数 75,000/μL 以上のすべてを満たすことである。
- 治療の初日に 3 剤髄注（TIT）を、また化学療法終了後に 7 日間の ATRA 投与を行う。BMA-2 で白血病細胞の減少が十分でなかった場合（M2 あるいは M3 marrow）は、DIC が再増悪する可能性があるため、十分な対処を行う。
- Ara-C 症候群の予防のために各 Ara-C 投与前にメチルプレドニゾン（mPSL）を投与する（各 Ara-C 投与の 1 時間前）。また、大量 Ara-C 後の好中球減少状態においては α 溶連菌による敗血症および急性呼吸促進症候群（ARDS）が起こることがあるので、注意する必要がある。
- 寛解導入相：HCMA-I の後に寛解判定のための骨髄検査（BMA-3）を行う。BMA-3 の骨髄塗抹標本 6 枚および同日に検査した末梢血塗抹標本 2 枚（いずれも未染色）を、形態中央診断による判定のために「(指定) 検体送付先」に送付する。

完全寛解が得られた症例は強化第 1 相に進む。完全寛解が得られなかった症例は試験中止とし、以後の治療法は規定しないがフォローアップは行う。

寛解判定

- 完全寛解の判定には自施設の結果を優先するが、形態中央診断施設の結果を踏まえて判定してもかまわない（形態中央診断施設による芽球比率の判定結果は、提出後概ね 3 日以内（休日を除く）に各施設に FAX で連絡される）。ただし、本試験の最終解析には形態中央診断施設の結果を採用する。
- 完全寛解が得られた症例は強化第 1 相に進む。完全寛解が得られなかった症例は試験中止とし、以後の治療法は規定しないがフォローアップは行う。

4.2.2. 強化療法

強化第1相 (HCMA-II)

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ATRA				○	○	○	○	○	○	○
mPSL	▽▽	▽▽	▽▽							
HD-Ara-C	●●	●●	●●							
MIT	■									
TIT	▼									

ATRA	45 mg/m ² /日 (max 80 mg)	po, 分2	day 4 - 10
mPSL	125 mg/m ² /回	1hr, div, q12hr	day 1 - 3
HD-Ara-C	3 g/m ² /回	3hr, div, q12hr	day 1 - 3
MIT	10 mg/m ² /日	1hr, div	day 1
TIT	MTX+Ara-C+HDC	髄注	day 1

- 強化第1相 (HCMA-II) は寛解導入相 : HCMA-I と同じものである。
- 治療開始は寛解導入相 (HCMA-I) 開始日から第5週目で、下記の開始条件を満たした時点である (前治療の開始日から1週間までの先行と3週間までの遅延は許容する)。
- 開始条件 : G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500/ μ L 以上、好中球数 500/ μ L 以上、血小板数 75,000/ μ L 以上のすべてを満たすことである。
- Ara-C 症候群の予防のために各 Ara-C 投与前にメチルプレドニゾン (mPSL) を投与する (各 Ara-C 投与の1時間前)。大量 Ara-C 後の好中球減少状態においては α 溶連菌による敗血症および急性呼吸促迫症候群 (ARDS) が起こることがあるので、注意する必要がある。

強化第2相 (CTA-I)

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ATRA						○	○	○	○	○	○	○
Ara-C	■											
THP	□											
TIT	▼											

ATRA	45 mg/m ² /日 (max 80 mg)	po, 分2	day 6 - 12
Ara-C	200 mg/m ² /日	24hr, div	day 1 - 5
THP	45 mg/m ² /日	1hr, div	day 1
TIT	MTX+Ara-C+HDC	髄注	day 1

- 治療開始は強化第1相 (HCMA-II) 開始日から第5週目で、下記の開始条件を満たした時点である (前治療の開始日から1週間までの先行と3週間までの遅延は許容する)。
- 開始条件 : G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500/ μ L 以上、好中球数 500/ μ L 以上、血小板数 75,000/ μ L 以上のすべてを満たすことである。

強化第3相 (CTA-II)

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ATRA						○	○	○	○	○	○	○
Ara-C	□											
THP	□											
TIT	▼											

ATRA	45 mg/m ² /日 (max 80 mg)	po, 分2	day 6 - 12
Ara-C	200 mg/m ² /日	24hr, div	day 1 - 5
THP	45 mg/m ² /日	1hr, div	day 1
TIT	MTX+Ara-C+HDC	髄注	day 1

- ・強化第3相 (CTA-II) は強化第2相と同じものである。
- ・治療開始は強化第2相 (CTA-I) 開始日から第5週目で、下記の開始条件を満たした時点である (前治療の開始日から1週間までの先行と3週間までの遅延は許容する)。
- ・開始条件: G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500/μL 以上、好中球数 500/μL 以上、血小板数 75,000/μL 以上のすべてを満たすことである。
- ・強化第3相の終了後に BMA-4 を行う。

4.2.3. 維持療法

維持相 (1コース分)

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	90
ATRA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

ATRA	45 mg/m ² /日 (max 80 mg)	po, 分2	day 1 - 15
90日毎に計4コース (約1年間)			

- ・維持療法は ATRA 単独による治療を 90日毎に 15日間、計4コース (約1年間) 行う。
- ・維持療法1コース目治療開始は強化第3相 (CTA-II) 開始日から第5週目で、下記の開始条件を満たした時点である (前治療の開始日から1週間までの先行と3週間までの遅延は許容する)。
- ・維持療法2コース目以降の開始は、30日間の遅延を認める。すなわち、前コースの ATRA 開始日から 91~120日の間に次コースを始めることとする。
- ・開始条件: G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500/μL 以上、好中球数 500/μL 以上、血小板数 75,000/μL 以上のすべてを満たすことである。
- ・維持療法開始およそ1年後 (最後の ATRA 投与のおよそ75日後) に、BMA-5 を行う。

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)
日本小児白血病リンパ腫研究グループ
AML 委員会

小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する
多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書

AML-05

AML-05 ダイジェスト版

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班
厚生労働省がん研究助成金
「小児の難治性白血病、骨髄異形性症候群のゲノム異常の解析と治療法に関する研究」班

研究代表者／研究事務局

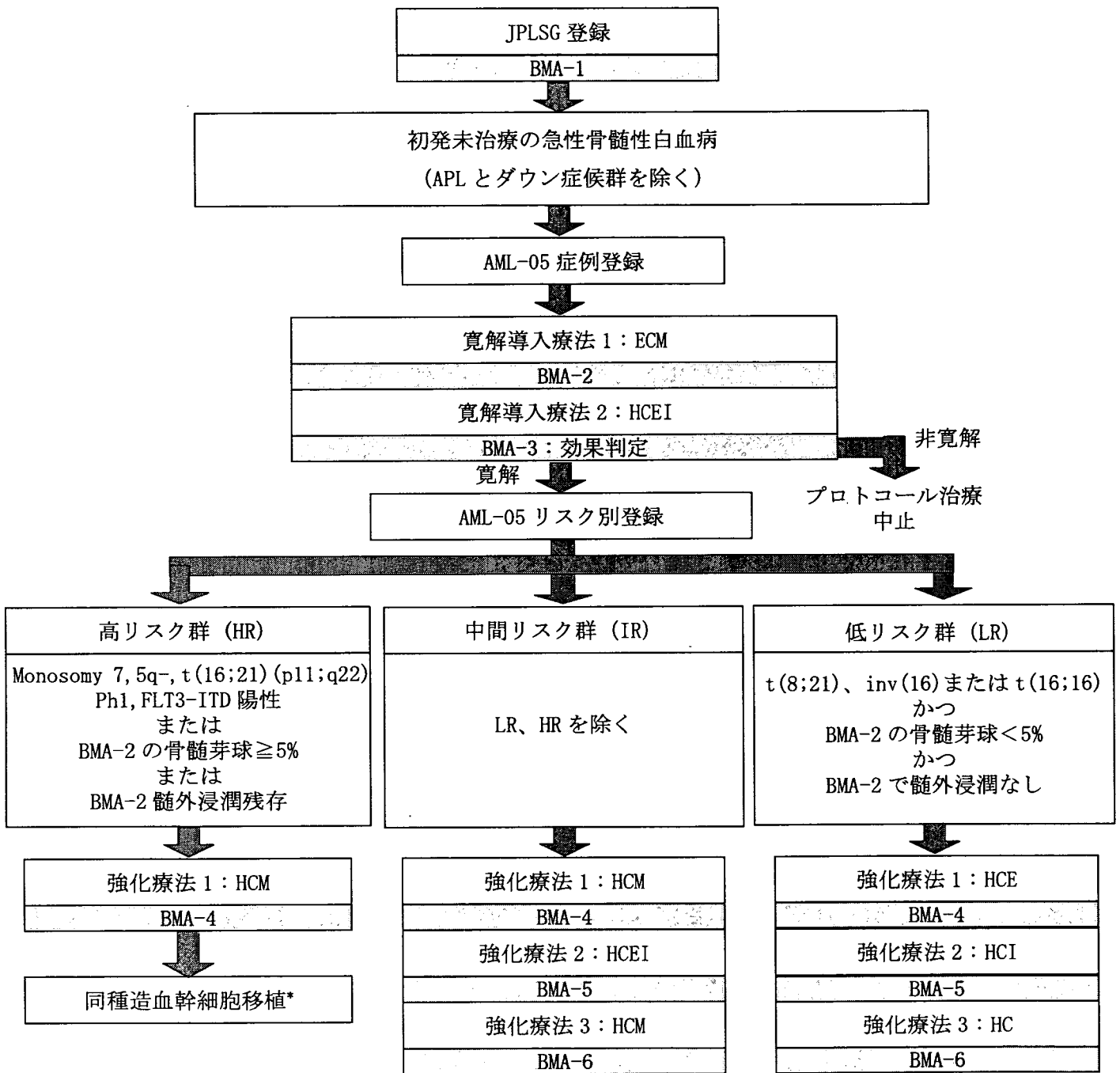
多和昭雄

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター

2005年 12月 1日 実施計画書案第1版作成
2006年 3月 25日 実施計画書案第2版作成
2006年 3月 30日 第7回日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会審査
2006年 4月 17日 実施計画書案第3版作成
2006年 4月 17日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会最終審議中

0. 概要

0.1. シェーマ



* 強化療法 1 終了後なるべく早期に同種造血幹細胞移植。

ドナーの問題等で、強化療法 1 終了時点で移植ができない場合には、強化療法 2 (HCEI) を施行し、その後に同種造血幹細胞移植を施行する。強化療法 2 終了時点でも同種造血幹細胞移植ができない場合には、更に強化療法 3 (HCM) を 1 コース追加施行し、その後に同種造血幹細胞移植を施行する。最終的に同種造血幹細胞移植ができなかった場合には、強化療法 3 (HCM) まで施行し、プロトコール治療終了とする。

0.2. 目的とエンドポイント

<目的>

急性前骨髄球性白血病（APL）及びダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病（AML）を除いた診断時年齢 18 歳未満の AML を、白血病細胞の遺伝子染色体異常及び初回寛解導入療法に対する治療反応性をを用いたリスク分類による層別化を行い、各リスク群別の治療戦略の有効性及び安全性の検討を行う。

各リスク群の目的：

- ・ 低リスク群（LR）：アントラサイクリン系抗がん剤、エトポシドの使用量を AML99 研究より減量し、大量シタラビン療法 4 コースを含む計 5 コースの多剤併用化学療法の有効性、安全性の検討を行う。
- ・ 中間リスク群（IR）：大量シタラビン療法を 4 コース含む AML99 研究より治療強度を高めた計 5 コースの多剤併用化学療法の有効性、安全性の検討を行う。
- ・ 高リスク群（HR）：大量シタラビン療法を中心とした多剤併用化学療法に続き、第 1 寛解期で全例同種造血幹細胞移植を行う治療法の有効性と安全性の検討を行う。

<エンドポイント>

プライマリーエンドポイント：

各リスク群別：3 年無イベント生存率

セカンダリーエンドポイント：

各リスク群別：3 年全生存率

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver3.0 grade 3 以上の有害事象発生率

プロトコール治療完遂率

AML-05 全体：3 年無イベント生存率及び全生存率

寛解導入率（寛解導入療法 2 (HCEI) 後の完全寛解率）

寛解導入療法 1 (ECM) 終了後の完全寛解率

プロトコール治療完遂率

0.3. 対象

APL とダウン症候群に発症した全ての AML を除く診断時年齢 18 歳未満の初発未治療 AML。

0.4. 臨床試験タイプ

多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験

0.5. 治療計画概要

本試験はすべての症例に共通の寛解導入療法と各リスク別の強化療法とからなる。静注で使用する薬剤はエトポシド(VP-16)、シタラビン(Ara-C)、ミトキサントロン(MIT)、イダルビシン(IDA)の4剤、髄注で使用する薬剤はメトトレキサート(MTX)、Ara-C、ヒドロコルチゾン(HDC)の3剤である。

1. 寛解導入療法・・・ 寛解導入療法 1 : ECM (VP-16, Ara-C, MIT)

寛解導入療法 2 : HCEI (大量 Ara-C, VP-16, IDA)

本試験に参加したすべての症例に対して寛解導入療法 1(ECM)を行う。寛解導入療法 1(ECM)に引き続き寛解導入療法 2(HCEI)を行い、寛解導入療法 2(HCEI)からの回復後に寛解判定のための骨髄穿刺(BMA-3)を行う。BMA-3の時点で完全寛解に至らなかった症例はプロトコール治療を中止する。完全寛解に至った症例は本試験で定めた「リスク分類」に応じて、「低リスク群(LR)」、「中間リスク群(IR)」、「高リスク群(HR)」に分類され、それぞれに対して以下の層別化治療を行う。

2-A. 低リスク群に対する強化療法・・・ 強化療法 1 : HCE (大量 Ara-C, VP-16)

強化療法 2 : HCI (大量 Ara-C, IDA)

強化療法 3 : HC (大量 Ara-C)

2-B. 中間リスク群に対する強化療法・・・強化療法 1 : HCM (大量 Ara-C, MIT)

強化療法 2 : HCEI (大量 Ara-C, VP-16, IDA)

強化療法 3 : HCM (大量 Ara-C, MIT)

2-C. 高リスク群に対する強化療法・・・ 強化療法 1 : HCM (大量 Ara-C, MIT)

移植ドナーの問題等で、強化療法 1 終了時点で移植ができない場合には、強化療法 2 (HCEI) を施行し、その後に同種造血幹細胞移植を施行する。強化療法 2 終了時点でも同種造血幹細胞移植ができない場合には、更に強化療法 3 (HCM) を 1 コース追加施行し、その後に同種造血幹細胞移植を施行する。

強化療法 2 : HCEI (大量 Ara-C, VP-16, IDA)

強化療法 3 : HCM (大量 Ara-C, MIT)

3. 高リスク群に対する同種造血幹細胞移植

高リスク群では強化療法に引き続きすべての症例を対象に、強化療法 1 終了後なるべく早期に同種造血幹細胞移植を行う。強化療法 1 終了時点で移植ができない場合には、2-C で述べたごとく、強化療法 2 (HCEI) または強化療法 3 (HCM) を施行後に同種造血幹細胞移植を施行する。最終的に同種造血幹細胞移植ができなかった場合には、強化療法 3 (HCM) まで施行し、プロトコール治療終了とする。

なお、低リスク群及び中間リスク群の場合、本試験では、第 1 寛解期の造血幹細胞移植は行わないこととする。

0.6. 予定登録数と試験期間

予定登録数 : 低リスク群 110 例、中間リスク群 102 例、高リスク群 42 例

総試験期間 : 計 5 年間

登録期間 : 2006 年 月 日 ~ 2008 年 月 日 (2 年間)

追跡期間 : 2011 年 月 日まで (登録期間終了後 3 年)

1. 本試験の意義

1.1. 低リスク群

AML99 研究において予後因子によるリスク分類及び層別化治療が導入されたことにより、世界の主要な研究グループと同等もしくはそれ以上の治療成績が得られた。本試験によって AML における化学療法のコース数削減及び大量シタラビン療法を多用することで、深刻な心臓合併症を起こしうるアントラサイクリン系抗がん剤の減量が可能であることを示すことができれば、有効でかつより急性及び晩期治療関連合併症の少ない安全な治療を確立することが可能になる。また新たな予後因子を検討することで、予後良好と考えられている t(8;21) や inv(16) の中から、不良なものを抽出することが可能になる。

1.2. 中間リスク群

本群の治療成績を大幅に改善していくためには、従来のシタラビン及びアントラサイクリン系抗がん剤による強化では限界があると考えられ、分子標的治療などの新たな戦略の導入が必須と考えられる。現時点においても Gemtuzumab ozogamicin など有望な候補はあり、将来的に新規発症の AML に対しこれらの新規薬剤を導入していくにあたり、化学療法の強化がどこまで可能なのか、またはその限界を検討することは重要である。また本群は様々な背景因子を有した集団であることから、新たな予後因子を抽出することで、将来より最適な治療を開発することが可能になる。

1.3. 高リスク群

治療抵抗性 AML に対して大量シタラビン療法を積極的に用い、寛解後早期に同種移植を施行することの意義を確立できる可能性がある。

2. 患者選択規準

2.1. 適格規準

以下の基準を全て満たしているものを適格とする。

- 1) 急性骨髄性白血病と診断されている。(ただし、ダウン症候群に伴う AML、APL、二次性 AML、MDS より進展した AML、NK/myeloid leukemia、顆粒球肉腫例は除く)
- 2) 診断時年齢が 18 歳未満
- 3) ECOG performance status (PS) スコアが 0-3 である。
- 4) 抗がん剤治療や放射線治療を受けていない。
- 5) 下記の条件を満たす十分な肝・腎・心機能を有していること。

T-Bil 値 : 2 mg/dl 未満

ALT 値 : 施設基準値上限の 10 倍以内

年齢補正クレアチニン : 年齢

血中クレアチニン(mg/dl) 値

5 歳未満

0.8 mg/dl 以下

5-10 歳未満

1.2 mg/dl 以下

10-18 歳

1.5 mg/dl 以下

心電図 : 補正 QT 時間(QTc)が 0.45 秒以上などの重篤な異常がない

- 6) 本試験参加について代諾者から文書で同意が得られている。

※ 本試験参加の同意取得に先立って、JPLSG 登録の同意を得ていることが必須である。

2.2. 除外規準

以下のいずれかにあてはまるものは不適格とする。

- 1) 治療遂行に支障をきたす中枢神経出血（具体的には CTCAE Ver. 3.0 ; grade 3 以上）を伴う。
- 2) コントロール不良の糖尿病を伴う。
- 3) 重度の精神障害を伴う。
- 4) 妊娠中、または妊娠の可能性がある。
- 5) コントロール不能な感染症を伴う。
- 6) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある。
- 7) その他担当医師が不相当と判断する場合。

3. 治療計画

3.1. プロトコール治療概要

AML-05 に登録された全例に対し、寛解導入療法-1 (ECM)、寛解導入療法-2 (HCEI) が行われる。その後、「3.2. AML-05 リスク分類」に基づき、リスク別に治療を行う。

- 1) 低リスク群に対しては、更に 3 コースの強化療法 (HCE, HCI, HC) を行い治療終了とする。
- 2) 中間リスク群に対しては、更に 3 コースの強化療法 (HCM, HCEI, HCM) を行い治療終了とする。
- 3) 高リスク群に対しては、1 コース (HCM) の強化療法を行った後、早期に同種造血幹細胞移植を実施する。2 コース (HCM, HCEI) または 3 コース (HCM, HCEI, HCM) の強化療法後の移植も許容する。ただし、最終的に移植ができなかった場合については、3 コース (HCM, HCEI, HCM) の強化療法を行い治療終了とする。
- 4) プロトコール治療中止症例に関してはその後の治療は規定しないが、フォローアップは行う。

3.2. AML-05 リスク分類

診断時に急性前骨髄球性白血病 (FAB M3) およびダウン症を除いた全例が AML-05 症例登録され、寛解導入療法-1 (ECM)、寛解導入療法-2 (HCEI) が行われる。HCEI 後に完全寛解となった症例は下記の基準に基づいてリスク分類される。

高リスク群；寛解導入療法 1 (ECM) 終了後の骨髄検査 (BMA-2) にて骨髄芽球が 5 % 以上または髓外浸潤が残存した症例、またはその結果に関わらず診断時の白血病遺伝子染色体検査にて monosomy 7、5q⁻、t(16;21) (p11;q22)、Ph1 が陽性あるいは FLT3-ITD が陽性であった症例は、高リスク群に分類する。t(16;21) には前記の高リスク因子となる t(16;21) (p11;q22) と切断点の異なる t(16;21) (q24;q22) の存在が知られており、この t(16;21) (q24;q22) は予後不良ではないので注意を要する。

低リスク群；寛解導入療法 1 (ECM) 終了後、骨髄検査 (BMA-2) にて骨髄芽球が 5 % 未満かつ髓外浸潤がない症例で、t(8;21) 陽性、または inv(16)、t(16;16) 陽性の場合には低リスク群に分類する。

中間リスク群；高リスク群・低リスク群以外の例は中間リスク群に分類する。リスク因子となる遺伝子染色体異常が重なった場合、即ち t(8;21)、inv16、t(16;16) のいずれかと FLT3-ITD、t(16;21) (p11;q22)、Ph1 がともに陽性の場合には高リスク群に、t(8;21)、inv16、t(16;16) のいずれかと monosomy 7、5q⁻、のいずれかがともに陽性の場合には低リスク群に分類する。

3.3. 治療スケジュール

3.3.1. 寛解導入化学療法

<寛解導入療法1(ECM)> (全症例共通)

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓							
Ara-C						■	■	■	■	■	■	■
MIT						▼	▼	▼	▼	▼		
TIT						●						

VP-16	150 mg/m ² /day、2 hr、点滴静注	計5回	day 1-5
Ara-C	200 mg/m ² /day、12 hr、点滴静注	計7回	day 6-12
MIT	5 mg/m ² /day、1 hr、点滴静注	計5回	day 6-10
TIT	MTX + Ara-C + HDC 髄注		day 6

<寛解導入療法2(HCEI)> (全症例共通)

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■		
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓
IDA	▼				
TIT	●				

Ara-C	3 g/m ² /回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎	計6回	day 1-3
VP-16	100 mg/m ² /day、2 hr、点滴静注	計5回	day 1-5
IDA	10 mg/m ² /day、1 hr、点滴静注	計1回	day 1
TIT	MTX + Ara-C + HDC 髄注		day 1

3.3.2. 寛解導入後治療 (強化療法/同種造血幹細胞移植)

低リスク群 : HCE → HCI → HC

中間リスク群 : HCM → HCEI → HCM

高リスク群 : HCM → 同種造血幹細胞移植

※ HCM 後、なるべく早期に同種移植を行う。

ドナーの都合により早期の移植が困難な場合、下記も許容する。

HCM → HCEI → 同種造血幹細胞移植

HCM → HCEI → HCM → 同種造血幹細胞移植

3.3.2.1. 低リスク群

<低リスク群：強化療法 (HCE) >

低リスク群 ; HCE → HCI → HC

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎

計 10 回 day 1-5

VP-16 100 mg/m²/day、2 hr、点滴静注

計 5 回 day 1-5

TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注

day 1

<低リスク群：強化療法 (HCI) >

低リスク群 ; HCE → HCI → HC

Day	1	2	3
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■
IDA	▼		
TIT	●		

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎

計 6 回 day 1-3

IDA 10 mg/m²/day、1 hr、点滴静注

計 1 回 day 1

TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注

day 1

<低リスク群：強化療法 (HC) >

低リスク群 ; HCE → HCI → HC

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎

計 10 回 day 1-5

TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注

day 1

3.3.2.2. 中間リスク群

< 中間リスク群：強化療法（HCM） >

中間リスク群；HCM（1回目） → HCEI → HCM

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
MIT	▼	▼	▼		
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎 計 10 回 day 1-5
MIT 5 mg/m²/day、1 hr、点滴静注 計 3 回 day 1-3
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

< 中間リスク群：強化療法（HCEI） >

中間リスク群；HCM → HCEI → HCM

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■		
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓
IDA	▼				
TIT	●				

Ara-C 3 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎 計 6 回 day 1-3
VP-16 100 mg/m²/day、2 hr、点滴静注 計 5 回 day 1-5
IDA 10 mg/m²/day、1 hr、点滴静注 計 1 回 day 1
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

< 中間リスク群：強化療法（HCM） >

中間リスク群；HCM（1回目） → HCEI → HCM（2回目）

HCM（2回目）について：1回目のHCM療法において grade 4 の感染症が生じた場合は、最終治療相の強化療法 HCM を HC に変更すること。

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
MIT	▼	▼	▼		
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎 計 10 回 day 1-5
MIT 5 mg/m²/day、1 hr、点滴静注 計 3 回 day 1-3
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

<中間リスク群：強化療法 (HC)：1 回目の HCM 療法において grade 4 の感染症が生じた場合>

中間リスク群：HCM (1 回目) → HCEI → HC (HCM 1 回目にて grade 4 の感染症が生じた場合)

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hrs、点滴静注 12 hr 毎 計 10 回 day 1-5
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

3.3.2.3. 高リスク群

<高リスク群：強化療法 (HCM) >

高リスク群 ; HCM → 同種造血幹細胞移植

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
MIT	▼	▼	▼		
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎 計 10 回 day 1-5
MIT 5 mg/m²/day、1 hr、点滴静注 計 3 回 day 1-3
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

本治療相 (HCM) 後、なるべく早期に同種移植を行う

本治療相 (HCM) 後に同種移植が行えない場合は、次の治療相 (HCEI・HCM) に移行する。

<高リスク群：強化療法 (HCEI) >

高リスク群 ; HCM → HCEI → 同種造血幹細胞移植

Day	1	2	3	4	5	
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■			
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓	
IDA	▼					
TIT	●					

Ara-C 3 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hrs 毎 計 6 回 day 1-3
VP-16 100 mg/m²/day、2 hr、点滴静注 計 5 回 day 1-5
IDA 10 mg/m²/day、1 hr、点滴静注 計 1 回 day 1
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

<高リスク群：強化療法 (HCM) >

高リスク群；HCM (1回目) → HCEI → HCM (2回目) → 同種造血幹細胞移植

HCM(2回目)について：1回目のHCM療法において grade 4 の感染症が生じた場合は、最終治療相の強化療法 HCM を HC に変更すること。

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
MIT	▼	▼	▼		
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr s 毎 計10回 day 1-5
MIT 5 mg/m²/day、1 hr、点滴静注 計3回 day 1-3
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

<高リスク群：強化療法 (HC)：1回目のHCM療法において grade 4 の感染症が生じた場合>

高リスク群；HCM (1回目) → HCEI → HC (HCM 1回目にて grade 4 の感染症が生じた場合)

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
TIT	●				

Ara-C 2 g/m²/回、3 hr、点滴静注 12 hr 毎 計10回 day 1-5
TIT MTX + Ara-C + HDC 髄注 day 1

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

AML 委員会

ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対する
リスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験
実施計画書
AML-D05

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班

厚生労働省がん研究助成金

「小児の難治性白血病、骨髄異形成症候群のゲノム異常の解析と治療法に関する研究」班

AML-D05 ダイジェスト版

禁複製・禁施設外配布

AML-D05 症例登録を行っていない症例に
本試験治療を施行することを禁止します。

研究代表者/研究事務局

多賀 崇

滋賀医科大学医学部小児科

2006年 10月 6日 実施計画書案第1版作成 (ver. 0.1)

2007年 6月 15日 実施計画書案第2版作成 (ver. 0.2)

2007年 10月 21日 実施計画書案第3版作成 (ver. 0.3)

2007年 11月 17日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会最終審議中