

【重篤な有害事象概要】 続き

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 therapy 名	分類	有害事象名	報告時の転帰	概要	要因	因果関係	予期される されない	grade		施設 発症前 発症後	治療 継続 (医学的判 断)
ALB - NHL 03 No.													
151	2010/01/22	寛解導入相	代謝/検査	高コレステロール血症	軽快	寛解導入相 day31 でトリグリセリド 1710mg/dl、総コレステロール 457mg/dl まで上昇し grade IV となった。治療相が終了し軽快した。	PSL 72mg iv L-ASP 7200U im	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。
151	2010/01/22	寛解導入相	代謝/検査	高トリグリセリド血症	軽快	寛解導入相 day31 でトリグリセリド 1710mg/dl、総コレステロール 457mg/dl まで上昇し grade IV となった。治療相が終了し軽快した。	PSL 72mg iv L-ASP 7200U im	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。
154	2010/03/02	寛解導入相	消化管系	肺炎	軽快	寛解導入相の day33、急激な腹痛と循環不全あり血清アミラーゼ値の上昇 (440) を認め、CT で肺腫大を認めた。絶食、輸液、FOY 投与、のちフサン動注に変更し治療した。7 日で軽快傾向となった。	L-ASP 6500U div	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。
154	2010/03/03	寛解導入相	肝臓	ビリルビン	治癒	寛解導入相最終の L-ASP 投与で重症肺炎となり治療中断、総ビリルビン値も 3.8mg/dl まで上昇した。肺炎の症状軽快とともにビリルビンも低下した。	すべて	definitely	○	4	適切	可能	対応は適切である。
154	2010/06/24	CNS 予防相	肝臓	ビリルビン	治癒	大量 MTX3 回目投与 24 時間で総ビリルビンが 2.4mg/dl となった。(1 回目は 1.9mg/dl まで上昇) どちらの場合も 24 時間で軽快した。JPLSG 基準で grade 4 に相当、NCI/CTC では grade 3 に相当する。	MTX 5.45g MTX 12mg	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# — 定期モニタリングレポート —

## 第9回

小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I / II に対する  
多施設共同後期第II相臨床試験  
(LLB-NHL03)

リンパ腫委員会

研究代表者/研究事務局

角南 勝介(成田赤十字病院小児血液腫瘍科)

モニタリング期間 : 2010年2月1日～2010年7月31日

研究代表者への提出日 : 2010年 10月 13日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 48例

登録開始日 : 2004年 11月 1日

登録終了予定 : 2016年 10月 31日

追跡終了予定 : 登録終了後3年

作成 : NPO 法人 臨床研究支援機構 (OSCR データセンター)

(代表 : 齋藤明子、担当 : 井上奈穂子)

## 1. 研究概要

### 【目的】

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

- (1) 3年無イベント生存率 (event-free survival)

#### Secondary endpoints

- (1) (NCI-CTC grade 3以上の) 有害事象発生割合
- (2) 3年生存率 (overall survival)

### 【対象】

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「小児 NHL の病期分類」の stage I / II に該当する症例。

### 【治療】

#### ・使用薬剤

寛解導入相：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、DIT (MTX、HDC)

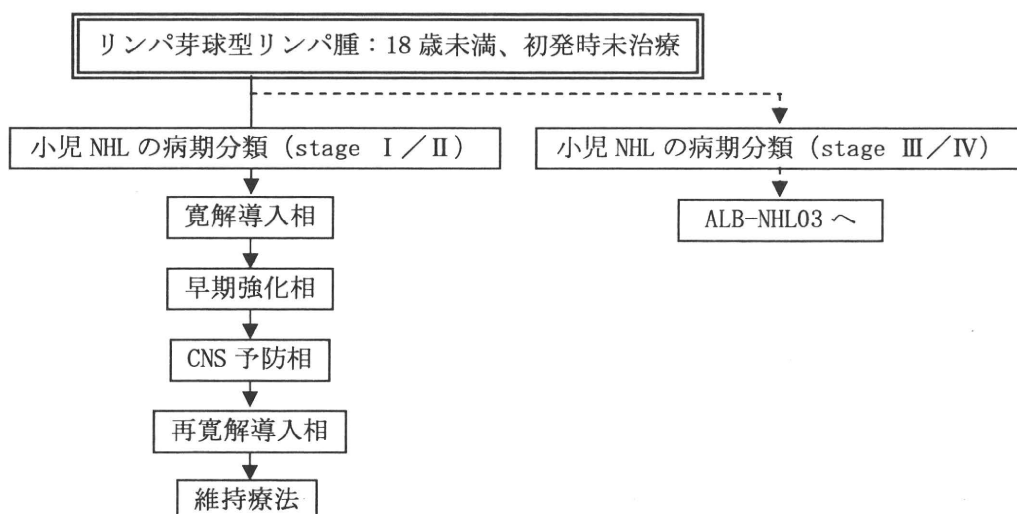
早期強化相：PSL、CPA、Ara-C、6-MP、DIT (MTX、HDC)

CNS 予防相：HD-MTX、DIT (MTX、HDC)

再寛解導入相：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、DIT (MTX、HDC)

維持療法：MTX、6-MP

### 【シエーマ】



## 2. 登録状況（2010年7月31日現在）

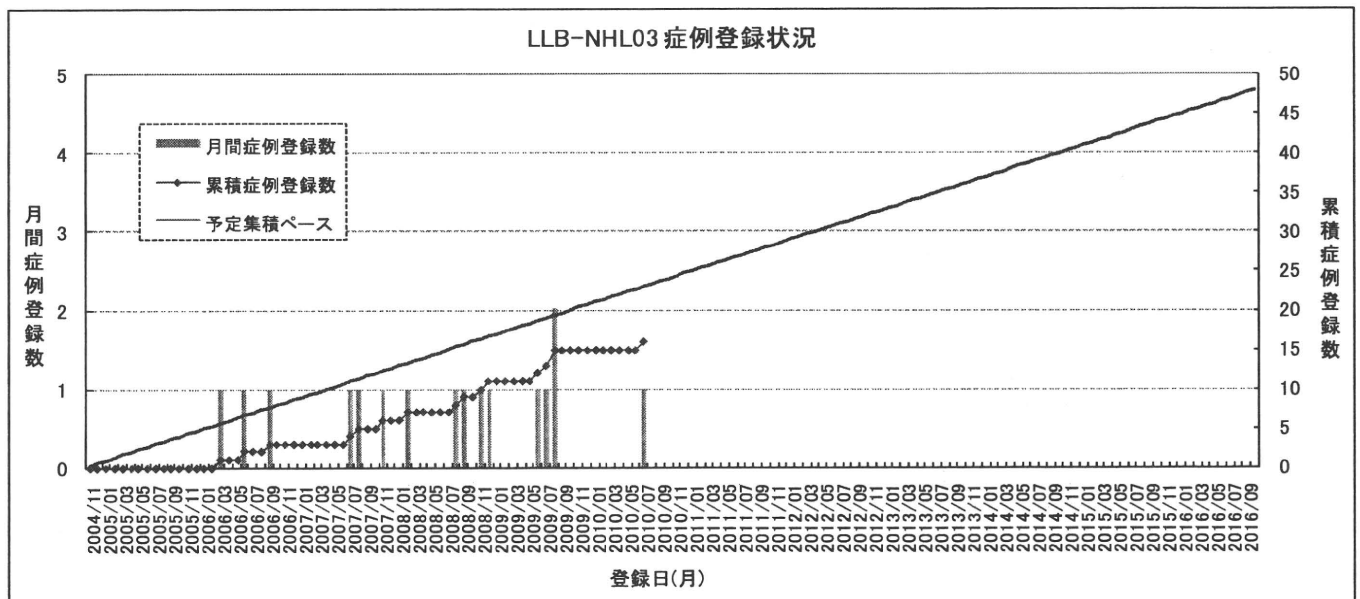
### 【施設登録数】

参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
158 施設	IRB 承認書提出あり	158 施設
	IRB 承認書提出なし	0 施設

### 【施設別症例登録数】

施設名	症例数
札幌医科大学附属病院	1
特定医療法人北楡会札幌北楡病院	1
福島県立医科大学附属病院	1
日本大学医学部付属板橋病院	1
長野県立こども病院	1
岐阜大学医学部附属病院	1
三重大学医学部附属病院	1
兵庫医科大学病院	2
岡山大学病院	1
広島大学病院	1
徳島大学病院	1
浜の町病院	1
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	1
熊本大学医学部附属病院	1
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1

### 【登録症例数・症例登録集積ペース】



登録月	月別登録症例数	累積登録症例数
～2010年 1月	-	15
2010年 2月	0	15
2010年 3月	0	15
2010年 4月	0	15
2010年 5月	0	15
2010年 6月	0	15
2010年 7月	1	16

【病期分類】（stage I / II）

stage	今期登録症例数	累積登録症例数	累積適格症例数
I	0	9	8
II	1	7	5

### 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 集計

【フローシート提出状況】

提出状況		入力状況		
提出済み	18枚	問い合わせなし		8枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	8枚
			回答なし※1	2枚+1枚※2
未提出	0枚			

※1: データセンターより、定期モニタリング用追跡調査時期(1回/週)、それ以外の期間(1回/月)で督促を行い、その後委員会より2回督促を行った。

※2: 前期から引き続き回答なし

【重篤な有害事象報告書】

発生数	提出状況		提出状況詳細	
1事象	提出済み	0事象	督促なし	0事象
			督促あり※1	0事象
	未提出※1	1事象 +1事象※2		

※1: 情報取得後、データセンターより1回/1-2週の督促を行った。

※2: 前期から引き続き未提出

#### 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		7		/	
完了		1			
中止	寛解導入相終了後の効果判定時に「プロトコル治療継続条件」に該当しなかった	0	0	1	4
	効果判定時以外で進行した	0		0	
	再発した	0		0	
	規定する期間内に治療を終了できなかったおよび治療を再開できなかった (原因がやむをえない有害事象による場合はこの規定から除外される)	0		0	
	患者本人ないしは代諾者からプロトコル治療中止の申し出があった	0		0	
	担当医師により中止が必要と判断された	0		0	
	登録後、不適格性が判明した	0		3	
	プロトコル治療中の死亡	0		0	
	著しいプロトコル逸脱のためリンパ腫委員会より中止の指示があった	0		0	
総計		8		16	

##### 【事後不適格症例】

今期対象症例なし

##### 【プロトコル治療中止症例】

今期対象症例なし

【プロトコール逸脱状況】

・治療開始前

登録症例数	逸脱症例数
1	0

・治療開始後

治療相	症例数	提出症例数	逸脱症例数
寛解導入相		0	0
早期強化相		0	0
CNS 予防相		0	0
再寛解導入相		0	0
維持療法	1) 1wk ~ 12wk	3	0
	2) 13wk ~ 24wk	3	0
	3) 25wk ~ 36wk	2	0
	4) 37wk ~ 48wk	2	0
	5) 49wk ~ 60wk	2	0
	6) 61wk ~ 72wk	2	0
	7) 73wk ~ 84wk	2	0
	8) 85wk ~ 88wk	0	0

【プロトコール逸脱内容】

今期対象症例なし

5. 安全性

【有害事象 Grading】—治療相別、grade 3, 4 とその割合—

(今期対象症例のいる相のみ記載)

治療相 項目	維持療法1wk～12wk			維持療法13wk～24wk			維持療法25wk～36wk			維持療法37wk～48wk		
	提出 枚数	grade3		提出 枚数	grade4		提出 枚数	grade3		提出 枚数	grade4	
		症例数	%		症例数	%		症例数	%		症例数	%
Hb	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
白血球	3	2	67%	3	2	67%	2	1	50%	2	1	50%
好中球	3	0	0%	3	1	33%	2	1	50%	2	2	100%
血小板	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
口内炎	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
嘔吐	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
下痢	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
便秘	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
膵炎	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
アミラーゼ	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
高血糖	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
フィブリノーゲン	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
皮膚の変化	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
クレアチニン	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
蛋白尿	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
血尿	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
24時間Ccr	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
総ビリルビン	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
AST/ALT	3	1	33%	3	3	100%	2	2	100%	2	0	0%
左室機能	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
呼吸困難	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
中枢神経系	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
末梢神経系	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
感染症	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
疼痛	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
アレルギー反応/過敏症	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%
その他	3	0	0%	3	0	0%	2	0	0%	2	0	0%



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

治療相 項目	維持療法49wk～60wk				維持療法61wk～72wk				維持療法73wk～84wk						
	提出 枚数	grade3		grade4		提出 枚数	grade3		grade4		提出 枚数	grade3		grade4	
		症例数	%	症例数	%		症例数	%	症例数	%		症例数	%	症例数	%
Hb	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
白血球	2	1	50%	0	0%	2	1	50%	0	0%	2	1	50%	0	0%
好中球	2	1	50%	0	0%	2	1	50%	0	0%	2	0	0%	0	0%
血小板	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
口内炎	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
嘔吐	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
下痢	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
便秘	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
肺炎	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
アミラーゼ	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
高血糖	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
皮膚の変化	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
クレアチニン	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
蛋白尿	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
血尿	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
24時間Ccr	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
総ビリルビン	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
AST/ALT	2	1	50%	0	0%	2	2	100%	0	0%	2	2	100%	0	0%
左室機能	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
呼吸困難	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
中枢神経系	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
末梢神経系	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
感染症	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
疼痛	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
アレルギー反応/過敏症	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%
その他	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】

今期対象症例なし

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第8回

## Treatment Protocol of the Second International HLH Study

# HLH-2004

JPLSG HLH 委員会

研究代表者(日本)/ 研究事務局：石井 榮一 (愛媛大学大学院小児医学)

モニタリング期間 : 2010年6月1日～2010年11月30日

研究代表者への提出日 : 2011年2月25日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 50例(全体で300例)

登録開始日 : 2006年12月1日

登録終了予定 : 2011年11月30日

追跡終了予定 : 登録終了後3年

作成 : NPO 法人 臨床研究支援機構 (OSCR データセンター)

(データセンター長 : 齋藤明子、担当 : 西岡絵美子)

# 1. 研究概要

## 【目的】

1. 家族歴あり、あるいは遺伝子異常を認める家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) に対して、シクロスポリン A (CSA)、デキサメタゾン (DEX)、エトポシド (VP-16) による初期治療と継続療法中のできるだけ早期の造血幹細胞移植を併用した場合、HLH-94 に比較して 3 年 OS が向上するか評価する。
2. 家族歴なし、かつ遺伝子異常を認めないものも含む小児の難治性血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対して、シクロスポリン A (CSA)、デキサメタゾン (DEX)、エトポシド (VP-16) による初期治療により、HLH-94 に比較して 3 年 OS が向上するか評価する。なおここで言う“難治性”とは、ステロイド や  $\gamma$ -グロブリンなどの治療で臨床所見が改善しない場合とする。

## 【エンドポイント】

### Primary endpoint

3 年全生存率 (overall survival; OS)

### Secondary endpoints (日本独自の endpoint)

初期治療相による寛解導入率

移植前の寛解の有無による同種造血幹細胞移植後の 3 年全生存率の比較

中枢神経系合併症の有無による 3 年全生存率の比較

プロトコール治療による有害事象発生割合

移植関連死亡率

遺伝子異常の種類による臨床像、予後の比較

NK 細胞活性、CTL 活性の差による予後の比較

臨床データに基づいた重症度分類による予後の比較

ドナーおよび前処置の種類による造血幹細胞移植の有効性の比較

## 【対象】

18 歳未満で HLH-2004 診断ガイドラインを満たす HLH 症例

## 【治療】

### 初期治療相 (8 週間)

DEX、VP-16、CSA、髄注 (MTX、HDC) ※

※髄注：初診時検査で髄液の異常がみられた例、あるいは神経症状が最初の 2 週間で進行した例では 3 週目に髄注を実施する。3 週目の髄液検査で異常がない場合には以後の髄注は中止、異常がみられる場合には 4 週目以降も髄液所見が正常化するまで最大 4 回 (3-6 週) 髄注を実施。

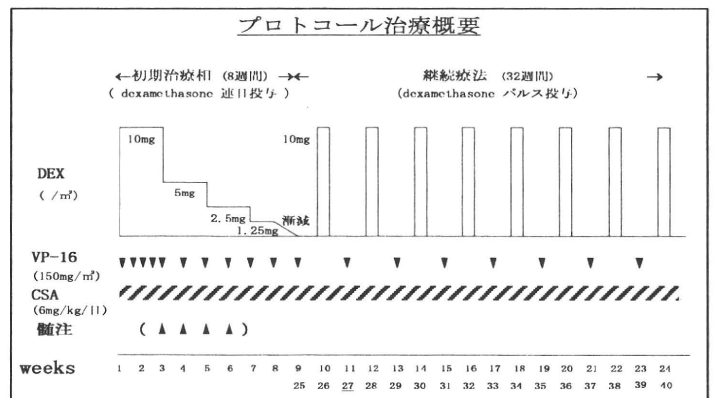
### 継続療法 (造血幹細胞移植までの最大 40 週までの 32 週間)

DEX、VP-16、CSA

### 移植前処置 (HS の推奨)

BU、VP-16、CPA

非血縁者間の移植には ATG の併用を考慮する。



## 2. 登録状況 (2010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	
	129	提出あり
提出なし		7※1

※1 倫理審査委員会申請中

### 【施設別症例登録数】

\* 症例登録施設 (初回症例登録施設を表示) : 43 施設

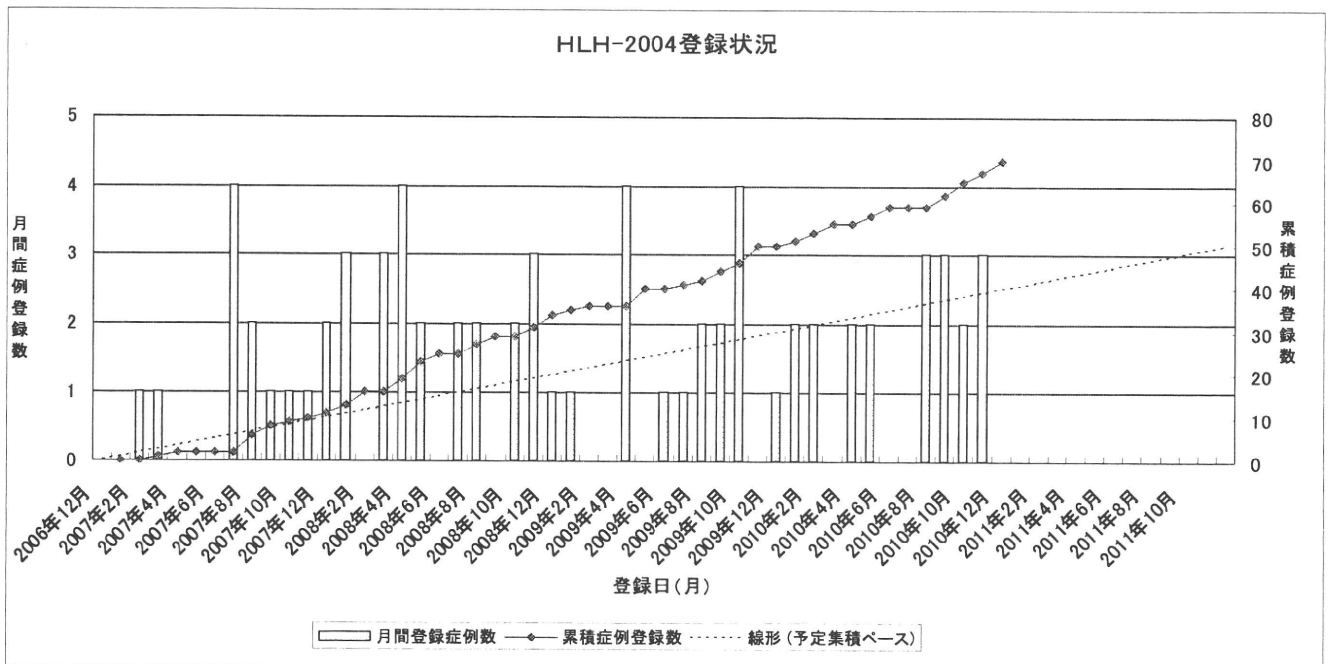
施設名	症例数
札幌医科大学附属病院	1
特定医療法人北楡会札幌北楡病院	2
独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター	1
弘前大学医学部附属病院	2
岩手医科大学附属病院	1
宮城県立こども病院	2
仙台市立病院	2
昭和大学藤が丘病院	2
聖マリアンナ医科大学病院	1
群馬県立小児医療センター	3
帝京大学ちば総合医療センター	1
国立国際医療研究センター病院	1
東京都立小児総合医療センター ※1	1
東邦大学医療センター大森病院	2
昭和大学病院	1
聖路加国際病院	1
獨協医科大学病院	3
信州大学医学部附属病院	3
新潟大学医歯学総合病院	2
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	2
安城更生病院	1
名古屋第一赤十字病院	1
岐阜市民病院	2
浜松医科大学医学部附属病院	1
静岡県立こども病院	2
聖隷浜松病院	1

施設名	症例数
富山大学附属病院	3
三重大学医学部附属病院	1
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	1
松下記念病院	1
大阪大学医学部附属病院	2
大阪市立総合医療センター	2
滋賀医科大学附属病院	1
天理よろづ相談所病院	1
明石市立市民病院	1
兵庫県立こども病院	3
愛媛大学医学部附属病院	2
鳥取大学医学部附属病院	1
広島赤十字・原爆病院	2
山口大学医学部附属病院	1
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	4
久留米大学病院	1
宮崎大学医学部附属病院	1

※1 旧施設名(症例登録時) : 都立小児総合医療センター

【登録症例数・症例登録集積ペース】

登録月	月別登録症例数	累積症例数
～2010年5月	—	59
2010年6月	0	59
2010年7月	0	59
2010年8月	3	62
2010年9月	3	65
2010年10月	2	67
2010年11月	3	70



### 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(枚)		入力状況(枚)		
提出済み	11枚 (62枚)	問い合わせ不要		0枚 (4枚)
		問い合わせ要 (未記入・矛盾)	回答あり	6枚 (52枚)
			回答なし	5枚 (6枚)
未提出	(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	
1	提出済み	1	督促なし	0
			督促あり	1
	未提出	0	—	

#### 4. データ解析・集計結果

【進捗状況】 累積 70 症例

進捗状況		今期報告症例	累積	
治療中		6	-	
完了	初期治療相終了後	4	34	37
	移植終了後	1	3 <sup>※1</sup>	
中止	MAS、先天性免疫不全症 (Chediak-東症候群、XLP、など) と登録後に不適合性が判明した	1	6	25
	有害事象や重篤な臓器障害により治療中断後、支持療法に基づく治療を行っても治療が再開できないなど、担当医により中止が必要と判断された	1	10 <sup>※1</sup>	
	プロトコール規定外の抗がん剤または免疫抑制剤の使用などを含む著しいプロトコール違反のため、HLH 委員会より中止の指示があった	0	2	
	プロトコール治療中の死亡	1	5	
	患者本人または代諾者から治療中止の申し出があった	0	1	
	その他	0	1	
未治療		0	2 <sup>※2</sup>	

※ 1：前回（第7回定期モニタリング時）『移植終了後』に含めていた症例が、後日「担当医判断による中止」と判明した為、今期より『移植終了後』の累積の1症例を『中止』に変更（移動）しました。

※ 2：前回『未治療』に含めていた症例が「担当医判断による中止」となった為、今期より『未治療』の累積の1症例を『中止』に変更（移動）しました。

#### 【事後不適合症例】

HLH-2004No.	内容	特記事項	委員会コメント
064	HLH-2004 治療開始前に、コントロールされていない臓器障害が判明し、不適合と判断した。	HLH-2004 の治療は実質入っていません。	なし

【プロトコール治療中止理由】（中止届より）

HLH-2004No.	治療中止日	治療相	中止理由	担当医コメント
047	2009/11/7	初期治療相 3w	有害事象や重篤な臓器障害により治療中断後、支持療法に基づく治療を行っても治療が再開できないなど、担当医により中止が必要と判断された	CSA による PRES 発症のため、プロトコール治療の継続が困難となり、かつ、同胞は急速に進行して死亡しているため、移植にふみきりました。 患児は、生着を得て退院し、元気にされています。
052	2010/2/14	初期治療相 5w	有害事象や重篤な臓器障害により治療中断後、支持療法に基づく治療を行っても治療が再開できないなど、担当医により中止が必要と判断された	治療中 肝脾腫が増大し、再燃が疑われた為、5wk から移植前処置を開始、7wk に移植を実施した。
059	2010/6/22	初期治療相 開始前	有害事象や重篤な臓器障害により治療中断後、支持療法に基づく治療を行っても治療が再開できないなど、担当医により中止が必要と判断された	HLH-2004 の診断基準を満たす症例であったが、登録後未治療にもかかわらず解熱し、HLH の病態として非典型型であった。また、透析を必要とする腎障害ほか多臓器不全、DIC を合併し、HLH-2004 の治療に入ることがきわめて困難と担当医が判断した。
063	2010/9/27	初期治療相 2w	プロトコール治療中の死亡	プロトコール中、強い骨髄抑制、心筋肥厚あり、2010/9/26 感染、心機能障害増悪し、9/27 死亡しました。
064	2010/9/18	初期治療相 開始前	MAS、先天性免疫不全症 (Chediak-東症候群、XLP など) と判明した時など、登録後に不適格性が判明	治療開始時に肺出血が明らかとなり、腎不全も出現しつつあった為、コントロールされにくい臓器障害(+)として、プロトコール治療が不適格と判断した。(HLH-2004 の治療は実質入っていません。)

\* No. 047、No. 052 の進捗状況については、第 7 回定期モニタリングレポートで報告済

【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	対象症例	逸脱症例
初期治療相 (wk 1-8)	8	8	5
継続療法 (wk 9-24)	1	1	1
継続療法 (wk 25-40)	0	0	0
移植前処置	1	1	0



【プロトコル逸脱内容】 一許容範囲を超えるもの一

HLH-2004 No	治療相	薬剤名	内容		相当医コメント	データーセンターコメント	委員会コメント
			回数(%)	総投与量(%)			
042	初期治療相	DEX		投与量	because the Pt. was less than one-year old and had liver dysfunction.(7mg/m <sup>2</sup> 2/3dose)	DEX: 1-2w→規定量4.5mgに対し3.0mg(66%)の投与 3-4w→規定量2.25mgに対し1.5mg(66%)の投与 5w→規定量1.12mgに対し0.75mg(66%)の投与	許容される逸脱
		VP-16		投与量	because the Pt. was less than one-year old and had liver dysfunction.(100mg/m <sup>2</sup> 2/3dose)	VP-16: 規定量67.5mgに対し40.0mg(59%)の投与 *規定では、日齢121日以上の場合全量投与。ピリルビン値不明。(REGISTRATIONでは3.2mg/dL)	許容される逸脱
		薬利以外	-	回数	because the Pt. had lymphopenia.	VP-16を2回投与後1回スキップ。その後4回投与した後6wにてプロトコル治療中止。(全体として6/7回投与)(8回目以降はプロトコル治療中止後にあたる)	許容される逸脱
		薬利以外	-	その他		CSA血中濃度測定: 5w(6w,7w)未測定 (投与2日後にプロトコル治療中止)	許容される逸脱
051	初期治療相	VP-16	100%	85%	VP-16減量: Due to liver dysfunction	4w後: Length, Size未測定	許容される逸脱
		CSA	-	-	Not done	CSA血中濃度測定: 5-6w未実施	許容される逸脱
052	初期治療相	DEX	100% (中止までの規定回数内で判断)	137%	High fever showed after DEX dose down, so DEX 10mg/m <sup>2</sup> was injected in 4w	VP-16: 190mgのところ130mgに減量(変更規定にない理由による減量。ただし10回投与中6回は規定範囲内の投与量のため総投与量は85%と規定範囲内。)	許容される逸脱
		VP-16	100% (中止までの規定回数内で判断)	136%	patient's symptoms was very severe, so full dose was injected.	DEX増量: 5mg/m <sup>2</sup> (=1.4mg)、2.5mg/m <sup>2</sup> (=0.72mg)のところ、10mg/m <sup>2</sup> (=3.0mg)で投与。 (相当医コメント参照)	許容される逸脱
054	初期治療相	VP-16	100%	75%	neutrophils < 500/μL	VP-16: 日齢調整せず、33mgのところ45mgで投与。 (相当医コメント参照)	許容される逸脱
		VP-16	100%	75%		VP-16: 18mgのところ18mg(2回)、36mg(2回)投与、好中球減少の理由にて減量。	許容される逸脱
055	継続療法 (9-24wk)	VP-16	50% (移植前処置開始までの規定回数で判断)	-	10wk(4/27~)から治療開始→転院元施設の外來担当医が4/27を10wk目と勘違いして治療を開始したため。 12wk(5/11→5/25~)開始延期: cvカテーテル挿入のため。それに伴い、11wk(5/4→5/18~)も延期 ※当初早期に臍帯血移植を実施する予定であったが、臍帯血に破損が戻つかり移植を延期した為、延期していた11wk(5/18~)のVP-16を実施したが、移植までに日数がなく合併症が起こった場合、移植延期を考慮せなければならなかったため、13wk(6/1~)以降の治療を中止した。 (2010/6/9~ conditioning start)	VP-16: 前処置開始まで2回のところ、1回投与。 (相当医コメント参照)	許容される逸脱
		CSA	-	-	CSA血中濃度: not evaluated	CSA血中濃度測定: 10w、12w未実施	許容される逸脱
056	初期治療相	CSA	-	-		CSA血中濃度測定: 8w未実施	許容される逸脱
		薬利以外	-	-		NK細胞活性検査: 初期治療相終了時未実施(初診時結果: 15%)	許容される逸脱

5. 安全性

【有害事象 grade】 一治療相別、grade 3, 4 とその割合一

項目	grade	治療相				初期治療相 (wk 1-8)				継続療法 (wk 9-24)				継続療法 (wk 25-40)			
		対象 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	grade3		grade4		
			症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)	
Allergic		8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Hypertension		8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Hypotension		8	0	0%	0	0%	1	13%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Rash/desquamation		8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Glucose		8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Bilirubin		8	0	0%	1	13%	1	13%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Serum transaminases		8	2	25%	1	13%	1	13%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Infection		8	1	13%	1	13%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Avascular osteonecrosis		8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Creatinine		8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
CFR		8	0	0%	1	13%	1	13%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Dyspnea		8	1	13%	1	13%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Other adverse reaction : Status epilepticus		8	1	13%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%
Other adverse reaction : Nervous system disorders (due to PRES)		8	1	13%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%

項目	grade	治療相				移植前処置					
		対象 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	grade3		grade4	
			症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)
Hb		1	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	
白血球		1	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	
好中球		1	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	
血小板		1	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	
粘膜炎/口内炎		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
嘔吐		1	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	
下痢		1	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	
クレアチニン		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
ビリルビン		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
ALT		1	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	
AST		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
高血圧		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
呼吸困難		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
痙攣		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)		1	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	
皮疹/落屑		1	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	
アレルギー反応		1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
項目		対象 症例数	あり 症例数	(%)	なし 症例数	(%)					
VOD		1	0	0%	1	100%					
TMA		1	1	100%	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								
HLH-2004 No.	プロトコール治療	発症時の phase	分類	有害事象名	概要	要因	プロトコール治療との因果関係	報告時の広域	予期される	Grade	発症前	発症後	治療継続 (医学的 判断)	コメント	HP掲載
063	中止	初期治療相	心臓全般	低血圧	好中球減少期に肺血症性ショックと考えられる、低血圧、心不全で死亡	化学療法	Possibly	死亡	○	5	適切	適切	不可	原疾患によるDIC、多臓器不全状態で治療開始し、骨髄抑制期にSerratia感染症による肺血症性ショックと考えられる低血圧、心不全で死亡した例である。VP-16やDexが感染症発症に関与した可能性はあるが、原疾患治療は必要であり施設対応は適切である。	不要
			感染	Grade3-4の好中球の減少を伴う感染											
			代謝/臨床検査値	Grade4の肝障害	発症時より増悪する肝障害あり	原疾患による	not related (unrelated)	死亡	○	5	適切	適切	不可	原疾患によるDIC、肝障害と考えられ、治療との関連性はない。施設の対応は適切であった。	不要
			腎/泌尿生殖器	Grade4の腎障害	発症時より増悪する腎障害あり										
			肺/上気道	Grade4の呼吸障害	発症時より存在する呼吸障害で人工呼吸を行った										

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第10回

## 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委員会

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小児科

モニタリング期間 : 2010年5月1日～2010年10月31日

研究代表者への提出日 : 2011年1月27日

試験進捗 : 登録受付中

予定登録数 : 254例

(低リスク群: 110例、中間リスク群: 102例、高リスク群: 42例)

登録開始日 : 2006年11月1日

登録終了予定 : 2010年12月31日

追跡終了予定 : 2013年12月31日 (登録期間終了後3年)

作成 : OSCR データセンター

(代表 : 齋藤明子、担当 : 三和郁子)