

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

一定期モニタリングレポート

第6回

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

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

モニタリング期間 : 2010年7月1日～2010年12月31日

研究代表者への提出日 : 2011年2月14日

試験進捗 : 登録終了

予定登録数 : 73例

登録開始日 : 2008年1月1日

登録終了日 : 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 : 古川知佐子)

1. 研究概要

【目的】

APLを除く生後4ヶ月以上18歳未満のダウン症候群児に発症した急性骨髄性白血病ならびに骨髄異形成症候群に対し、寛解導入療法の効果を指標としてAML99 Down プロトコール研究よりも治療軽減を図る（標準リスク群）。寛解導入不能例（高リスク群）に対しては、サルベージ療法としてシタラビン持続療法およびシタラビン大量療法を組み入れた治療を行う。これによって、ダウン症候群児に発症した急性骨髄性白血病に対する有効性と安全性を評価する。

【エンドポイント】

Primary endpoint

全体の2年無イベント生存率

Secondary endpoints

寛解導入療法1終了後の寛解導入率

高リスク群の寛解導入療法2および寛解導入療法3終了後の完全寛解率

全体の3年全生存率

標準リスク群、高リスク群それぞれの2年無イベント生存率

標準リスク群、高リスク群それぞれの3年全生存率

FLT3-ITD出現率

FLT3-ITD有無による2年無イベント生存率

治療中の有害事象発生率

プロトコール治療完遂率

4歳未満症例の3年無イベント生存率

【対象】

診断時年齢が生後4ヶ月以上18歳未満のモザイク型ダウン症も含むダウン症候群児に発症した初発未治療のAPLを除くAMLならびにMDS（中枢神経浸潤合併例は除く）。ただし、Transient Myeloproliferative Disorder (TMD)に対するAra-C投与の既往は許容する。

【治療】

本試験は全ての症例に共通の寛解導入療法1：CETと寛解導入療法1：CET後の寛解の有無によるリスクごとの治療（寛解導入療法（高リスク群のみ）ならびに強化療法）とからなる。使用する薬剤はエトポシド（VP-16）、シタラビン（Ara-C）、塩酸ピラルビシン（THP-ADR）、硫酸ビンクリスチン（VCR）の4剤である。

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：CETを行う。寛解導入療法1：CETからの骨髄回復後に寛解判定のための骨髄穿刺（BMA-2）を行う。

BMA-2の時点で完全寛解に至った症例（標準リスク群）は強化療法S-1：CET、強化療法S-2：CT、強化療法S-3：CET、強化療法S-4：CTを行い、治療完了とする。

BMA-2の時点で完全寛解に至らなかった症例（高リスク群）は、寛解導入療法2：cCVTからの骨髄回復後に行う骨髄穿刺（BMA-3）の結果に関わらず、引き続き寛解導入療法3：hCEを行う。寛解導入療法3：hCEからの骨髄回復後に寛解判定のための骨髄穿刺（BMA-4）を行う。

BMA-4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。

BMA-4の時点で完全寛解の症例は、引き続き強化療法H-1：cCVT、強化療法H-2：hCE、強化療法H-3：cCVTを行い治療完了とする。

なお、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。

1. 寛解導入療法（全症例共通）

寛解導入療法 1: CET (THP-ADR、VP-16、Ara-C : 1hr 点滴静注)

2-A. 標準リスク群に対する強化療法

強化療法 S-1 : CET (THP-ADR、VP-16、Ara-C : 1hr 点滴静注)

強化療法 S-2 : CT (THP-ADR、Ara-C : 1hr 点滴静注)

強化療法 S-3 : CET (THP-ADR、VP-16、Ara-C : 1hr 点滴静注)

強化療法 S-4 : CT (THP-ADR、Ara-C : 1hr 点滴静注)

2-B. 高リスク群に対する寛解導入療法ならびに強化療法

寛解導入療法 2 : cCVT (THP-ADR、VCR、Ara-C 持続静注)

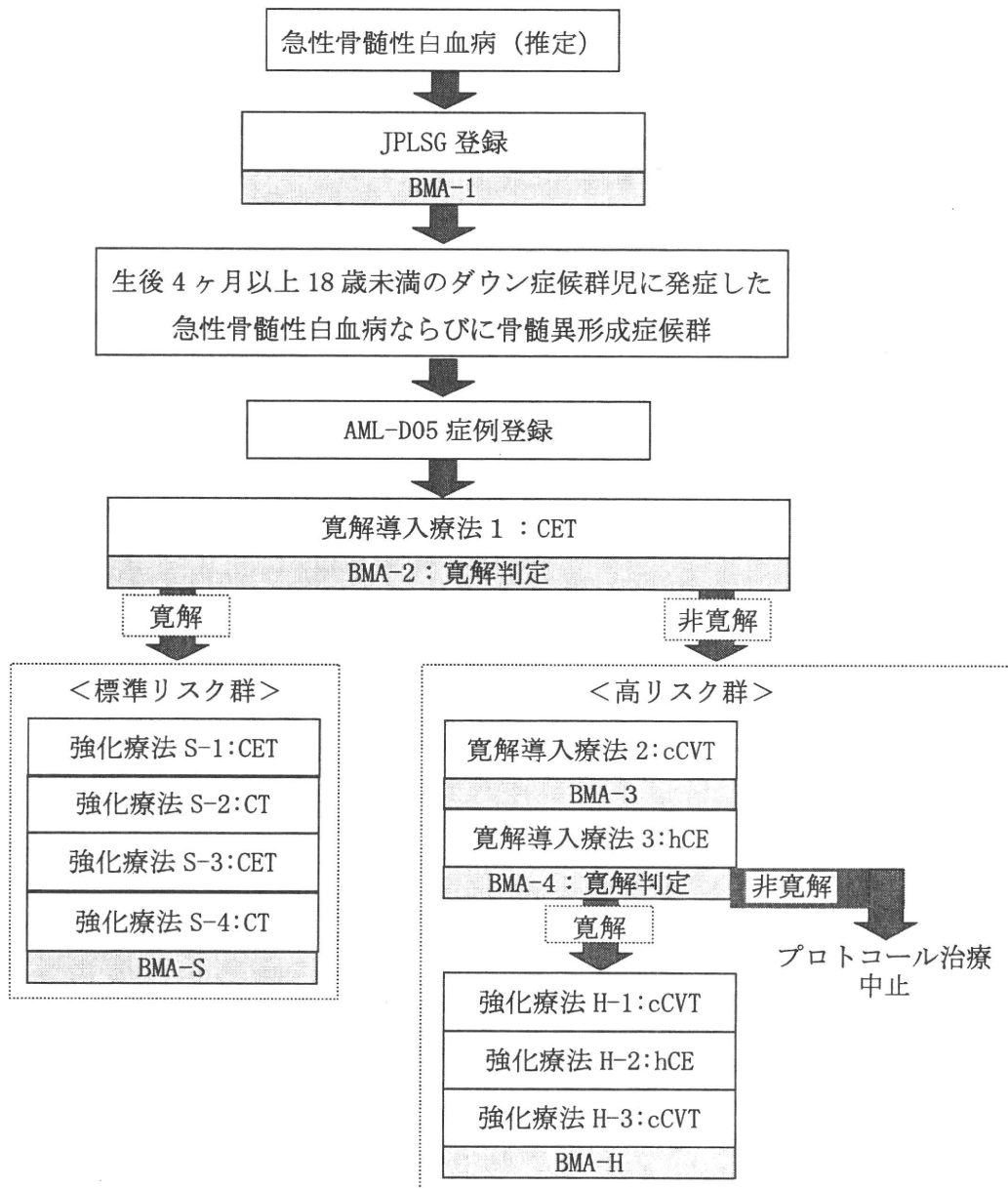
寛解導入療法 3 : hCE (VP-16、大量 Ara-C)

強化療法 H-1 : cCVT (THP-ADR、VCR、Ara-C 持続静注)

強化療法 H-2 : hCE (VP-16、大量 Ara-C)

強化療法 H-3 : cCVT (THP-ADR、VCR、Ara-C 持続静注)

【シエーマ】



2. 登録状況 (2010年12月31日現在)

【施設登録数】

倫理委員会承認済み参加施設数
122 施設

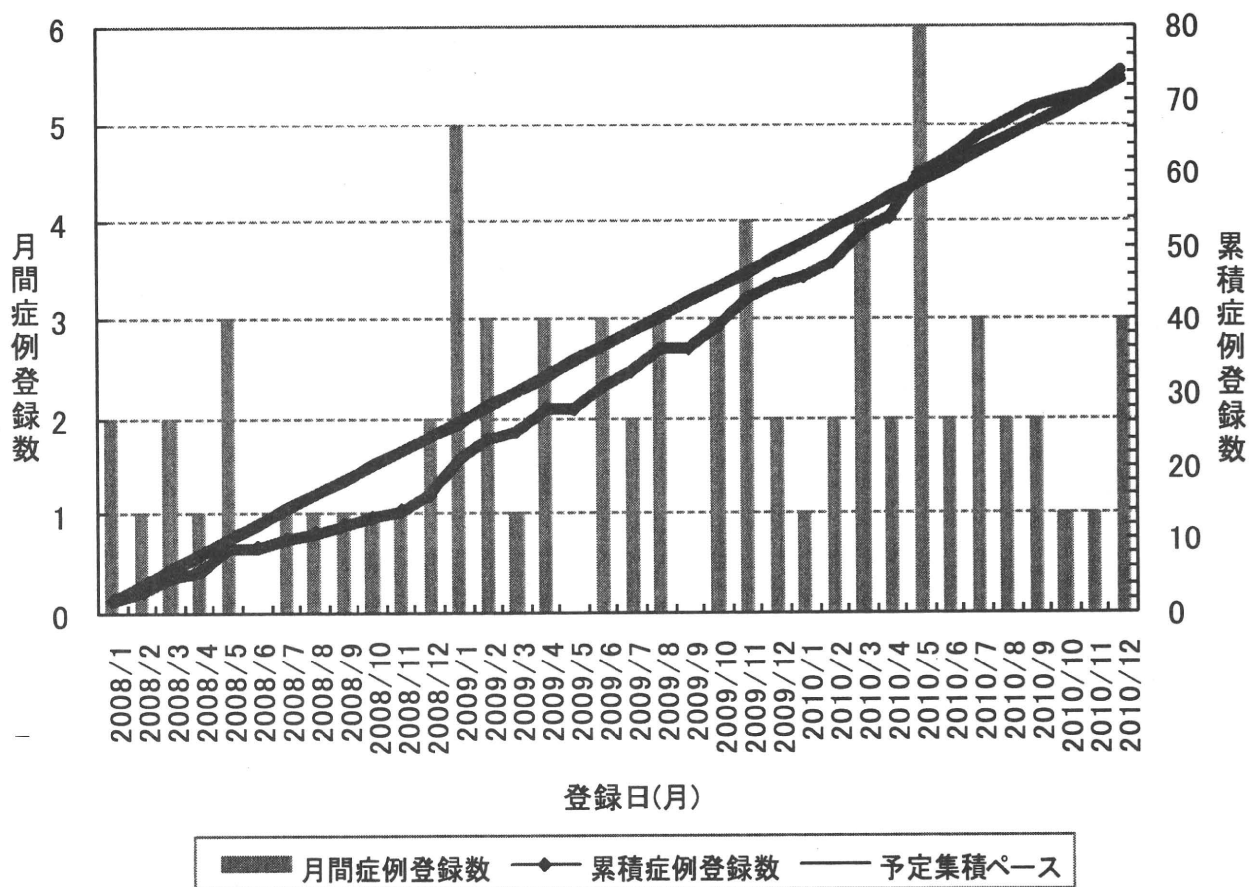
【施設別症例登録数】 (登録のある施設のみ表示)

施設名	症例数
埼玉県立小児医療センター	5
神奈川県立こども医療センター	5
京都大学医学部附属病院	4
宮城県立こども病院	3
東京都立小児総合医療センター	3
特定医療法人北楡会札幌北楡病院	2
横浜市立大学附属病院	2
群馬県立小児医療センター	2
東京慈恵会医科大学附属病院	2
東京大学医学部附属病院	2
山梨大学医学部附属病院	2
静岡県立こども病院	2
富山大学附属病院	2
滋賀医科大学附属病院	2
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	2
中通総合病院	1
茨城県立こども病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
成田赤十字病院	1
千葉大学医学部附属病院	1
千葉県こども病院	1
帝京大学医学部附属病院	1
東京医科歯科大学医学部附属病院	1
慶應義塾大学病院	1
東邦大学医療センター大森病院	1
聖路加国際病院	1
自治医科大学附属病院	1
長野県立こども病院	1
新潟県立がんセンター新潟病院	1

施設名	症例数
愛知医科大学病院	1
安城更生病院	1
名古屋第一赤十字病院	1
名古屋大学医学部附属病院	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
大阪大学医学部附属病院	1
大阪医科大学附属病院	1
大阪市立総合医療センター	1
日本赤十字社和歌山医療センター	1
松山赤十字病院	1
島根大学医学部附属病院	1
広島赤十字・原爆病院	1
山口大学医学部附属病院	1
熊本大学医学部附属病院	1
熊本赤十字病院	1
佐賀大学医学部附属病院	1
産業医科大学病院	1
宮崎大学医学部附属病院	1
佐世保市立総合病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】

AML-D05 症例登録数



	月間症例登録数	累積症例数
～2010年6月	—	62
2010年7月	3	65
2010年8月	2	67
2010年9月	2	69
2010年10月	1	70
2010年11月	1	71
2010年12月	3	74

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】

() は累積

提出状況		提出状況詳細		
提出済み	76 枚 (319 枚)	問い合わせなし		11 枚(88 枚)
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	50 枚(216 枚)
			回答なし	15 枚
未提出	13 枚	—		

(1枚:1コース)

【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		1 枚
			督促あり	提出あり	0 枚
				提出なし	0 枚
	未提出	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	累積 症例数
治療開始前		0	-
治療中		8	-
完了		18	61
中止	BMA-4 の時点において非寛解の場合	0	0
	再発した場合	0	2
	AML-D05 症例登録後、不適格性が判明した場合	0	2
	中枢神経系浸潤が認められた場合	0	0
	AML-D05 リスク別登録後、次コース開始後にリスクが異なっていることが判明した場合	0	0
	著しいプロトコール違反などのため、AML 委員会より中止の指示があった場合	0	0
	CTCAE Ver. 3.0 の分類「血液/骨髄」「代謝/臨床検査値」以外の grade 4 の有害事象を認めた場合。 (「8.4.1. 治療変更基準」にて治療中止ではなく変更が規定されているものは除く)	0	0
	患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合	0	0
	担当医師により中止が必要と判断された場合 (必ず研究代表者に相談すること)	0	0
	プロトコール治療中の死亡	1	1

【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
074	2010/12/26	寛解導入療法 1:CET ※	プロトコール治療中の死亡

※寛解導入療法 1:CET(day10)に中止

【プロトコル逸脱状況】 ー許容範囲を超えるものー

<AML-D05 症例登録時>

AML-D05 No	JPLSG 登録日	AML-D05 症例登録日	治療開始日	逸脱内容	担当医コメント	委員会コメント
067	2010/7/22	2010/8/9	2010/8/4	治療開始後登録遅延:5日	症例登録するのを忘れておりました。8/4 に治療を始めてしまいました。	許容(注意あり)

<AML-D05 プロトコル治療中>

治療コース	症例数	対象症例数	逸脱症例数
共通	寛解導入療法 1:CET	14	4
標準リスク群(SR)	強化療法 S-1:CET	11	0
	強化療法 S-2:CT	9	1
	強化療法 S-3:CET	14	2
	強化療法 S-4:CT	13	1
高リスク群(HR)	寛解導入療法 2:cCVT	0	0
	寛解導入療法 3:hCE	0	0
	強化療法 H-1:cCVT	0	0
	強化療法 H-2:hCE	0	0
	強化療法 H-3:cCVT	0	0

<プロトコル治療中の逸脱内容一覧>

AML-D05 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 (%)			
051	SR 強化療法 S-3:CET	-	-	-	その他	身長測定日が治療開始直前でない 測定日:2010/5/20 治療開始日:2010/6/14	許容 (注意なし)
055	寛解導入 療法1: CET	-	-	-	その他	BMA-2 から次コース開始まで13日空いている理由⇒喘息性気管支炎のため。 BMA-2(6/8)と次コース開始日(6/21)の間隔(13日)	許容 (注意なし)
059	SR 強化療法 S-3:CET	-	-	-	その他	身長・体重測定日が治療開始2週間以上前の理由⇒2010/8/22(体重:8125g、身長:71cm、BSA:0.40㎡)。2010/8/11の体重・身長よりBSAを計算したので投与量が若干少なくなりました。	許容 (注意あり)
061	SR 強化療法 S-2:CT	Ara-C	100	103	間隔	8/18(day3):休止8/19~8/23(理由:18日夜より発熱、下痢出現。19日にCRP上昇(3.64mg/dL)あったため)	許容 (注意なし)
062	寛解導入 療法1: CET	-	-	-	その他	BMA-2 施行日から次コース開始まで15日空いた理由⇒中央診断の結果待ちと皮フ感染症のため。	許容 (注意なし)
063	SR 強化療法 S-4:CT	-	-	-	その他	身長・体重測定日が治療開始2週間以上前の理由⇒理由はありません。申し訳ありません。	許容 (注意なし)

<プロトコール治療中の逸脱内容一覧>

AML-D05 No.	治療相	内容			相当医コメント	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 (%)			
066	寛解導入療法 1: CET	-	-	-	好中球数 448/μL で CR と判定した理由 ⇒ 500 以下であるが十分に回復期にあると判断し BMA-2 を施行した	BMA-2 (day28=9/2): ANC: 寛解基準 (500/μL) を満たさず 448/μL で CR と寛解判定を実施したこと	許容 (注意なし)
				その他			
069	寛解導入療法 1: CET	VP-16	100	99	10/8 の薬剤投与を休止しなかった理由 ⇒ 元々 MDS にて好中球の少ない状態が続いており、抗生剤投与を必要としており、また発熱を認めた日の全身状態良好で、一日で症状軽快したため治療を継続しました。	day5 (10/8) に grade3 の感染症 (FN) を発症しているが薬剤投与を中止せず	許容 (注意なし)
		Ara-C	100	100			

5. 安全性

【有害事象 Grading】 一治療コース別、grade 3, 4 とその割合 -

<寛解導入療法：全症例共通、標準リスク群：強化療法 S-1～S-4>

項目	寛解導入療法				強化療法S-1				強化療法S-2				強化療法S-3				強化療法S-4					
	対象		grade3		grade4		対象		grade3		grade4		対象		grade3		対象		grade3		grade4	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
Hb	14	57.1%	8	28.6%	11	63.6%	7	9.1%	9	77.8%	0	0.0%	14	57.1%	8	21.4%	13	53.8%	7	53.8%	6	46.2%
白血球	14	28.6%	10	71.4%	11	45.5%	5	54.5%	9	44.4%	4	44.4%	14	28.6%	4	64.3%	13	30.8%	4	30.8%	9	69.2%
好中球	14	0.0%	14	100.0%	11	0.0%	0	100.0%	9	0.0%	9	100.0%	14	0.0%	0	100.0%	13	0.0%	0	0.0%	13	100.0%
血小板	14	14.3%	12	85.7%	11	45.5%	4	36.4%	9	33.3%	5	55.6%	14	28.6%	4	71.4%	13	7.7%	1	7.7%	11	84.6%
DIC	14	0.0%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
肺/上気道出血	14	0.0%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
結膜炎/口内炎	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
嘔吐	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
下痢	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
クレアチニン	14	7.1%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
蛋白尿	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
AST	14	7.1%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
ALT	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
ビリルビン	14	7.1%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
左室収縮機能不全	14	0.0%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
低酸素血症	14	7.1%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
睡眠/意識レベルの低下	14	0.0%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
痲痺	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
皮疹/落屑	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
アレルギー反応/過敏症	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
疼痛	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
TLS	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
中枢神経出血	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
その他の出血	14	0.0%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
消化管イレウス	14	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Gtt延長	13	0.0%	1	7.7%	10	0.0%	0	0.0%	8	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	12	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
呼吸困難	14	7.1%	1	7.1%	11	0.0%	0	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0.0%	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
発熱性好中球減少	14	64.3%	0	0.0%	11	45.5%	5	45.5%	9	0.0%	0	0.0%	14	28.6%	4	28.6%	13	53.8%	7	53.8%	0	0.0%
grade3-4感染	14	4	28.6%	1	7.1%	11	0.0%	9	11.1%	1	11.1%	0	0.0%	14	4	28.6%	13	7.7%	1	7.7%	0	0.0%
好中球正常またはgrade1-2感染	14	0	0.0%	0	0.0%	11	9.1%	9	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0	0.0%	13	7.7%	1	7.7%	0	0.0%
好中球不明感染	14	0	0.0%	0	0.0%	11	0.0%	9	0.0%	9	0.0%	0	0.0%	14	0	0.0%	13	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

<高リスク群：寛解導入療法 2～強化療法 H-3>

今期該当症例なし

【重篤な有害事象概要】

患者情報		委員会見解														
AML D05 No.	プロト コール 治療	発症時の治療コース 薬剤投与期間中 or 薬剤投与期間終了後	発症日	報告時の 転帰	分類	有害事象名	grade	概要	予期		実施対応	要因	因果関係	治療 継続	コメント	HP 掲載
									される	されない						
074	中止	腎臓導入療法1:CET 薬剤投与期間終了後 (※day2で治療中断。 その後再開することな くday10に死亡)	2010/12/24	死亡	感染	Grade3-4の好中 球減少を伴う感 染(微生物学的 に確認)	5	CET開始Day2に呼吸 障害(治療中断)、一 旦改善もDay8に再増 悪、Day10に死亡	○	されない	適切	THP Ara-C 25mg/m ² 100mg/m ²	possibly div div	不可	治療開始前から気管支喘息様の呼吸 器症状あるも感染兆候なく、吸入とステ ロイド投与を併用しながら腎臓導入療法 CETを開始、Day2に呼吸状態の悪化を 認め、CET中止、呼吸器管理となる、呼 吸状態の改善を認めDay8に呼吸器管 理終了も、同日再増悪あり、Day9には 再増悪、発熱も認め、肺炎、肺出血、 DICの合併も疑われた。抗生剤やガンマ グロブリン投与、DICに対する治療が行 われたが、Day10に死亡。抗生剤投与 前の血液培養からカルバペネム耐性の 緑膿菌が検出され敗血症性ショックが 直接死因であると担当医からは報告さ れている。敗血症発症時、WBC200(好 中球4%)であり、化学療法に伴う好中 球減少が誘因だったと思われるが、 治療開始時から敗血症発症直前まで存 在した呼吸器疾患が増悪因子になった 可能性もある。	要

※既に提出済みの「有害事象報告に対する委員会見解」において「予期：予期されない」とご報告致しましたが、上記の通り「予期：予期される」に訂正をさせていただきます。

6. 有効性

	今期発症例数	累積発症例数
全適格例	12	72
生存		
総数	65	65
再発	0	4
移植	0	3
二次がん	0	0
死亡		
総数	4 ※1	7 ※1
再発	1 ※1	4 ※1
移植	0	0
二次がん	0	0

※1 再発後の死亡1例あり。再発と死亡共に1例ずつカウント

※事後不適格症例（今期までの事後不適格：2例）は追跡調査を行っていません

【生存期間】 ※安全性確認の為に実施したもので、中途のデータを基に作成しております。取扱いには十分注意して下さい。

解析対象：全体の無イベント生存率、全生存率では2010年12月31日までに登録された74例のうち事後不適格2例を除いた72例を解析対象とした。

リスク別の無イベント生存率、全生存率では、この72例からさらにリスク評価不能症例6例を除いた66例（標準リスク群（SR）：64例、

高リスク群（HR）：2例）を解析対象とした。

起算日：登録日

イベント：寛解導入療法3:hCE終了後の寛解導入不能（高リスク群のみ）、再発、すべての死亡および二次がん（骨髄異形成症候群を含む）

打ち切り：生存例は最終観察日、追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする

観察期間（中央値）⇒ 全体の無イベント生存率：0.05～2.88年（0.98年）、全生存率：0.05～2.88年（1.11年）

リスク別における無イベント生存率ではSR：0.21～2.88年（1.11年）、HR：0.43～2.70年（1.57年）

リスク別における全生存率ではSR：0.21～2.88年（1.20年）、HR：0.79～2.70年（1.75年）

【訂正事項】

本試験のデータベース完成により、これまでのデータの一斉入力を致しました所、過去のモニタリング期間中に発生した逸脱で定期モニタリングレポートに未報告の事例がございました。今回のモニタリング対象の逸脱事例と併せて治療研究委員会と検討致しましたので、ご報告させて頂きます。

逸脱未掲載分

<プロトコル治療中>

AML-D05 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 (%)			
002	SR 強化療法 S-2:CT	-	-	-	身長・体重測定日が治療開始の2週間以上前の理由⇒詳細不明	身長・体重測定日が治療開始直前でない 測定日:3/26 治療開始日:4/14	許容 (注意なし)
009	寛解導入療法1: CET	-	-	-	BMA-2:血小板数 7.2 万/ μ LでCR⇒ 血小板数 9.1 万/ μ L(6/27)	BMA-2(day29=6/26):PLT:寛解基準(7.5万/ μ L)を満たさず7.2万/ μ LでCRと寛解判定を実施したこと	許容 (注意なし)
	SR 強化療法 S-4:CT	-	-	-	BMA-S:好中球数:1712/ μ L(10/30)	BMA-S(day29=10/17):ANC:寛解基準(500/ μ L)を満たさず410/ μ LでCRと寛解判定を実施したこと	許容 (注意なし)
012	寛解導入療法1: CET	-	-	-	BMA-2:好中球数 288/ μ LでCR⇒ 11/7:好中球数 672/ μ L	BMA-2(day40=11/4):ANC:寛解基準(500/ μ L)を満たさず288/ μ LでCRと寛解判定を実施したこと	許容 (注意なし)
015	SR 強化療法 S-4:CT	THP-ADR	100	100	4/14(day1)の薬剤投与を休止しなかった理由⇒4/14(day1)の薬剤投与後に39°Cの発熱を認め、カテーテル感染と判断し、中心静脈カテーテルの入れ替えを実施した。同日夜から発熱は無く、翌日(day2)も37°Cで全身状態も良好であり、CRPは2.8と軽度上昇認めるがWBC8100で、neutも76%と十分認める事から治療継続可能と判断しました。	day1で感染症のgrade3(カテーテル感染)を発症しているが薬剤投与休止せず	許容 (注意なし)
		Ara-C	100	100			

逸脱未掲載分

<プロトコール治療中>

AML-D05 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 (%)			
018	寛解導入療法 1: CET	-	-	-	BMA-2: 正形成性「NO」(低形成ではあるが、3系統血球成熟段階あり)	BMA-2 (day49=3/3): 正形成性「NO」でCRと寛解判定を実施したこと	許容 (注意なし)
024	SR 強化療法 S-2:CT	Ara-C	100	98	5/10(day3): 薬剤投与を休止しなかった理由 ⇒5/10 化学療法実施後に 38.6℃の発熱を認めましたが、全身状態は比較的良好でした。血液培養採取後、抗菌剤投与しました。翌朝 36℃台に解熱しており、活気、食欲とも良好であり、培養報告も無かったため化学療法を予定通り行いました。	day3 で grade3 の感染症 (FN) を発症しているが薬剤投与と休止せず	許容 (注意なし)
026	寛解導入療法 1: CET	Ara-C	100	100	4/19 (day7): 薬剤投与を休止しなかった理由⇒ 初回の化学療法を 4月13日 から開始しており、18日の夜間に一過性の発熱がありました。翌日 (20日) の検査で WBC1800 (Neutro1%) CRP5.4 という結果でした。以上のことから grade3 の感染症を発熱のあった 19日 と判定したものです。	day7 で grade3 の感染症 (FN) を発症しているが薬剤投与と休止せず	許容 (注意なし)
036	寛解導入療法 1: CET	-	-	-	BMA-2: 正形成性「NO」で CR の理由⇒骨髄細胞密度は 3万ぐらいますが、3系統前駆細胞も確認でき、骨髄は回復してきていると判断しました。	BMA-2 (day30=9/24): 正形成性 NO で CR と寛解判定を実施したこと	許容 (注意なし)
037	SR 強化療法 S-3: CET	THP-ADR	100	83	THP-ADR の実投与量が規定の 83% の理由⇒当院のシステム上、身長・体重から算出される体表面積 (今回 0.43 m ²) を超えた処方が出来なかったため差異が生じたと思われれます。 (計算間違いをされたのでは?) ⇒プロトコールの規定通りの算出とシステムの計算の差異が生じた理由として、計算式のちがいがあったと思われるのですが、ご指摘のように判断していただいて構いません。	THP-ADR: 規定外の投与量減量	許容 (注意あり)

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第3回

第一再発小児急性リンパ性白血病に対する リスク別臨床研究実施計画書 ALL-R08

JPLSG 再発 ALL 委員会

研究代表者/ 研究事務局：小川 千登世（聖路加国際病院小児科）

モニタリング期間 : 2010年7月1日～2010年12月31日

研究代表者への提出日 : 2011年4月19日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 157例 (I. 観察研究 88例、II. 臨床試験 69例)

登録開始日 : 2009年6月1日

登録終了予定 : 2011年5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)

(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) 前方視的観察研究により本邦小児急性リンパ性白血病(ALL)の初回再発例の治療実態と予後の実像を正確に把握する。(ALL-R08-I)
- 2) non-Tの第一再発小児ALL中間リスク群(ALL-REZ BFM S分類のS2)に対し、ALL-REZ BFM 95/96の治療を修正したレジメンを適用し、寛解導入療法後もMRDが残存する例については、同種造血幹細胞移植を行うことによりS2の無イベント生存率(EFS)を過去の日本の治療によるEFSより改善させ得るか、有効性と安全性を検証する。(ALL-R08-II)

【エンドポイント】

<ALL-R08-I. 観察研究における評価項目>

- ① 全体、各群別および移植後再発群の3年無イベント生存率(EFS)、3年全生存率(OS)
- ② S1推奨治療例における3年EFS、3年OS
- ③ ネララビン使用例の併用薬剤と短期有害事象、3年EFS、3年OS
- ④ 無第二増悪生存率(2nd PFS)
- ⑤ 各群の治療レジメンあるいは寛解導入治療別第2寛解率
- ⑥ 髄外単独再発への治療別髄外再発率
- ⑦ 有害事象
- ⑧ 移植前処置別有害事象と予後

これらの評価項目は必要に応じて解析時に治療内容とあわせて探索的に解析を行うものとする。

<ALL-R08-II. non-TのS2群を対象とした臨床試験におけるエンドポイント>

Primary endpoint

3年無イベント生存率(event-free survival; EFS)

Secondary endpoints

- ① 3年OS
- ② 寛解導入療法(F1+F2)および初回R2、R1終了時(BMA3、4、5)における寛解導入率
- ③ BMA3でのMRD陰性群および陽性群の3年EFSおよびOS
- ④ 無第二増悪生存率(2nd PFS)
- ⑤ BMA3でのMRD陽性群における移植前(BMA7-2B)寛解維持割合
- ⑥ BMA2、BMA3における骨髓芽球比率とBMA3におけるMRDとの相関
- ⑦ BMA1～8の各ポイントにおけるPCR法とFCM法のMRDの相関
- ⑧ 髄外単独再発群におけるMRDプライマー設計可能割合
- ⑨ プロトコール治療完遂率
- ⑩ 有害事象発生割合

【対象】

<本臨床研究 ALL-R08 (ALL-R08-I + ALL-R08-II)>

初発時 18 歳未満かつ再発時 20 歳未満の小児の ALL の第一再発全症例である。但し、初発時診断が成熟 B 細胞性白血病、Philadelphia 染色体 (Ph1) 陽性白血病および Mixed lineage leukemia 遺伝子 (MLL) 再構成陽性乳児白血病であるものは除外する。

<ALL-R08-I. 観察研究> 臨床研究 ALL-R08 の対象から ALL-R08-II 臨床試験への参加例を除外したものとする。但し、臨床試験 ALL-R08-II に参加後、事後不適格となった場合は ALL-R08-I の解析対象とする。

<ALL-R08-II. 臨床試験>

臨床研究対象のうち、non-T の BFM-S 分類 S2 に該当する例とする。但し、造血幹細胞移植後再発を除外する。

【治療】

(1) ALL-R08-I : S1 推奨治療 (S1 該当症例)

寛解導入療法 :

ブロック F1 ; DEX、VCR、HD-MTX、L-ASP、TIT (MTX + Ara-C + PSL 髄注)

ブロック F2 ; DEX、VCR、HD-Ara-C、L-ASP、TIT (MTX + Ara-C + PSL 髄注)

強化療法 :

ブロック R2 ; DEX、6-MP、VDS、HD-MTX、IFO、DNR、L-ASP、TIT (MTX + Ara-C + PSL 髄注)

ブロック R1 ; DEX、6-MP、VCR、HD-MTX、HD-Ara-C、L-ASP、TIT (MTX + Ara-C + PSL 髄注)

維持療法 :

6-MP、MTX

(2) ALL-R08-II : 試験治療レジメン (non-T の S2 該当症例)

pre-phase :

DEX

寛解導入療法 :

F1 : (DEX、VCR、MTX、L-ASP)、髄注

F2 : (DEX、VCR、Ara-C、L-ASP)、髄注

強化療法 :

R2 : (DEX、6-MP、VDS、MTX、IFO、DNR、L-ASP)、髄注

R1 : (DEX、6-MP、VCR、MTX、Ara-C、L-ASP)、髄注

髄外単独再発群および BMA3 での MRD 陰性群は R2、R1、R2、R1、R2 の 5 ブロックの強化療法を行った後、arm A (R1、R2、R1、維持療法) に入る。

MRD 陽性群は、R2、R1、R2、R1、R2 の 5 ブロックの強化療法を行った後、arm B (造血幹細胞移植) を行う。

MRD 評価不能例は施設判断で R2、R1、R2、R1、R2 の 5 ブロックの強化療法を行った後、arm A または arm B を行う。

放射線療法 :

BMA3 の MRD 陰性群 ; 強化療法終了後に骨髄単独再発、複合再発または中枢神経再発例に対しては頭蓋放射線照射を行う。

BMA3 の MRD 陽性群 ; 強化療法終了後に、中枢神経再発と精巣再発例のみ造血幹細胞移植前に局所照射を行う。

維持療法 :

6-MP、MTX、VP-16

造血幹細胞移植 :

TBI、VP-16、CY

(3) ALL-R08-I : 以下の症例は代諾者または/および患者と担当医が相談の上、治療を選択する。

- S3、S4、T の S2、移植後再発例
- S1 で(1)の治療を希望しない例
- non-T の S2 で臨床試験不参加例

【シエーマ】

<ALL-R08-I 観察研究のシエーマ>

