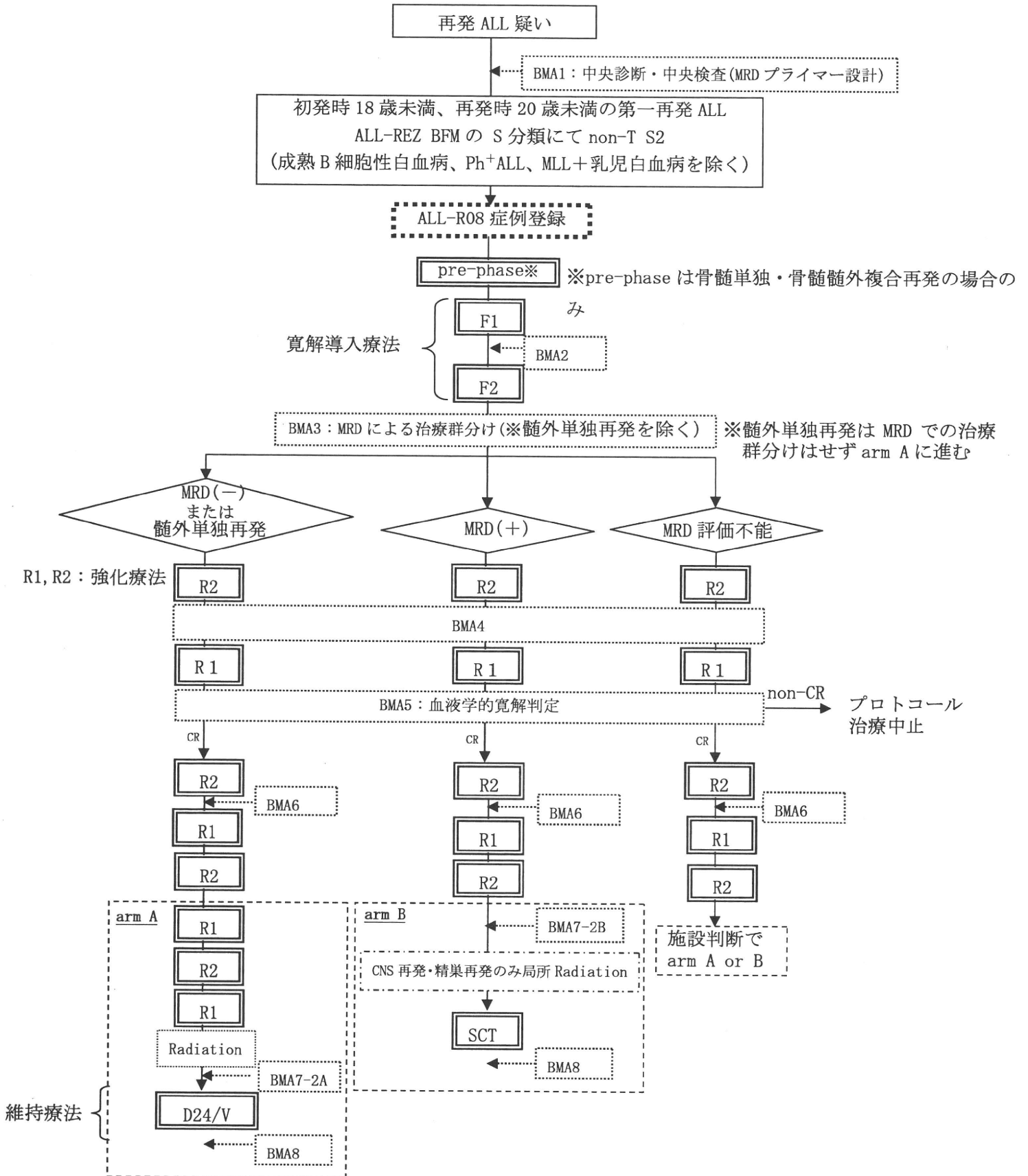


<ALL-R08-II 臨床試験のシェーマ>



2. 登録状況 (2010年12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	
	127	提出あり
提出なし		11

【施設別症例登録数】 (ALL-R08 症例登録施設を表示)

施設名	症例数	施設名	症例数
札幌医科大学附属病院	1	金沢大学附属病院	1
特定医療法人北楡会札幌北楡病院	2	静岡県立こども病院	4
福島県立医科大学附属病院	2	富山大学附属病院	1
宮城県立こども病院	1	福井大学医学部附属病院	1
山形大学医学部附属病院	1	三重大学医学部附属病院	2
茨城県立こども病院	1	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	1
筑波大学附属病院	2	愛媛大学医学部附属病院	1
横浜市立大学附属病院	1	独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	1
東海大学医学部附属病院	1	鳥取大学医学部附属病院	1
神奈川県立こども医療センター	1	熊本大学医学部附属病院	1
群馬県立小児医療センター	1	長崎大学病院	1
埼玉医科大学総合医療センター	1	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	1
埼玉県立小児医療センター	4	福岡大学病院	1
成田赤十字病院	1	宮崎大学医学部附属病院	2
国立国際医療研究センター病院	1		
東京医科歯科大学医学部附属病院	1		
東京慈恵会医科大学附属病院	1		
東京大学医学部附属病院	1		
東邦大学医療センター大森病院	1		
聖路加国際病院	3		
獨協医科大学病院	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	2		
安城更生病院	1		
岡崎市民病院	1		

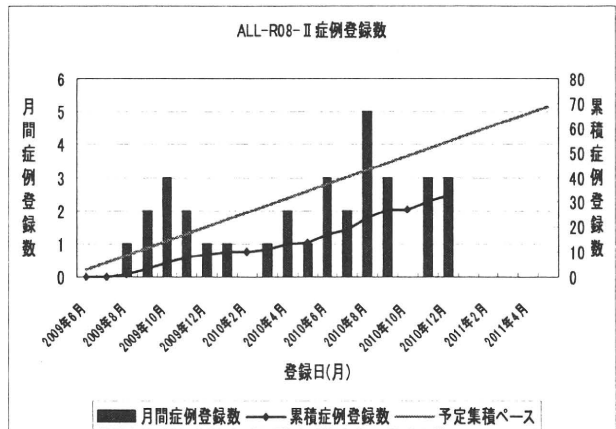
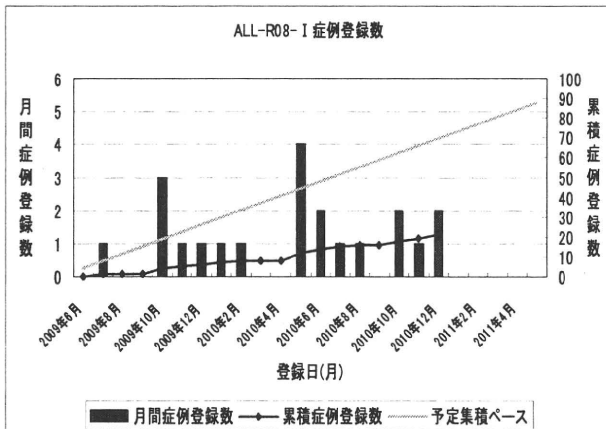
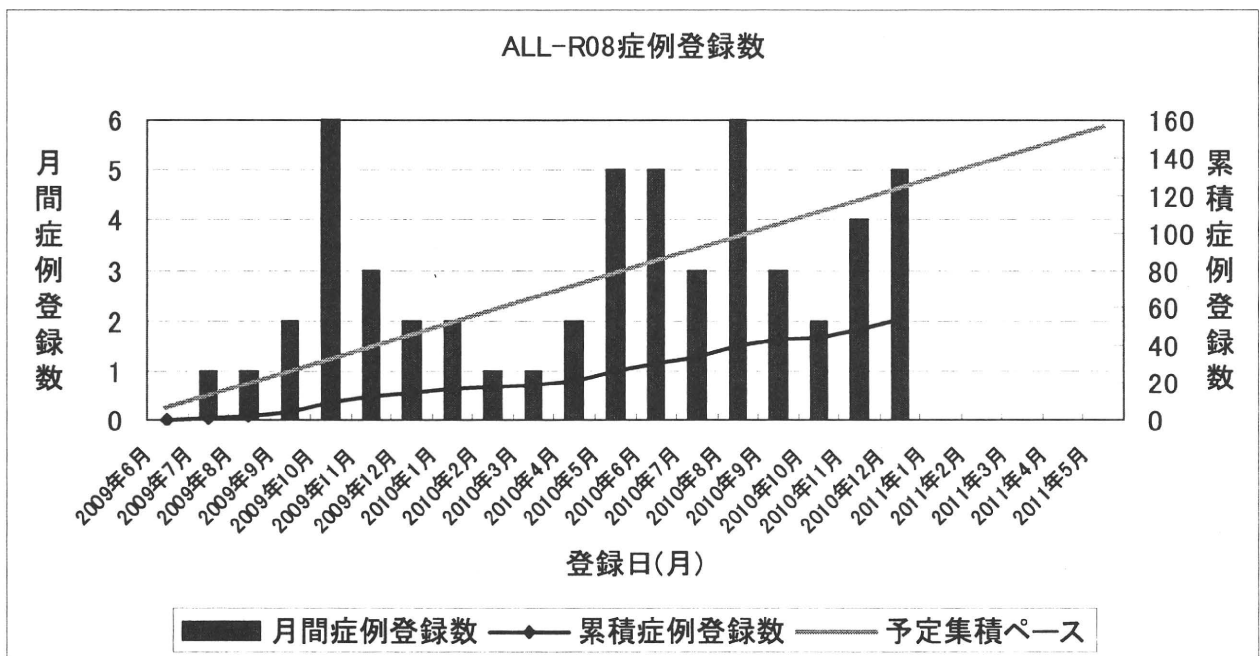
【登録症例数・症例登録集積ペース】

登録月	月別登録症例数	追跡症例数
～2010年6月	-	31(I;14、II;17)※
2010年7月	3(I;1、II;2)	34(I;15、II;19)
2010年8月	6(I;1、II;5)	40(I;16、II;24)
2010年9月	3(I;0、II;3)	43(I;16、II;27)
2010年10月	2(I;2、II;0)	45(I;18、II;27)
2010年11月	4(I;1、II;3)	49(I;19、II;30)
2010年12月	5(I;2、II;3)	54(I;21、II;33)

※ 参加研究 I (研究分類;S3) において、治療開始後登録を許容された 1 例が 2010 年 5 月の月別登録症例数に追加され、当該期間の月別登録症例数について「4(I;3、II;1)」から「5(I;4、II;1)」へ修正した。これに伴い、2010 年 6 月の追跡症例数が、第 2 回定期モニタリングレポート報告時の 30 例から今期 31 例に変更となった。

※ 参加研究内訳 (累積)

ALL-R08-I : 21 症例	S1 推奨 ; 1 症例、nonT-S2 ; 4 症例、S3 ; 8 症例、S4 ; 8 症例
ALL-R08-II : 33 症例	骨髄単独 ; 18 症例、骨髄髄外複合 ; 10 症例、髄外単独 ; 5 症例



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】

<ALL-R08-I ; S1 推奨治療>

() は累積枚数

提出状況(枚)		入力状況(枚)		
提出済み	4枚 (13枚)	問い合わせ不要		0枚 (1枚)
		問い合わせ要 (未記入・矛盾)	回答あり	2枚 (10枚)
			回答なし	2枚 (2枚)
未提出	0枚	-		

(1枚：1治療相)

<ALL-R08-II>

() は累積枚数

提出状況(枚)		入力状況(枚)		
提出済み	79枚 (161枚)	問い合わせ不要		11枚 (28枚)
		問い合わせ要 (未記入・矛盾)	回答あり	60枚 (125枚)
			回答なし	8枚 (8枚)
未提出	29枚	督促中		

(1枚：1治療相)

【有害事象報告書提出状況】

<ALL-R08-I ; S1 推奨治療>

今期は該当症例なし

<ALL-R08-II >

発生数	提出状況		提出状況詳細		
	5	提出済み	5	督促なし	
督促あり				提出あり	4
		未提出	0	提出なし	

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】

<ALL-R08-I ; S1 推奨治療>

進捗状況	今期報告症例数	累積
治療中	1	-
終了	0	0

<ALL-R08-II >

進捗状況		今期報告症例数	累積	
治療中		21	-	
完了	移植完了	1	4	4
	維持療法にて完了	0	0	
	中止		0	
中止	BMA5の時点において非寛解	0	2	8
	再々発	0	0	
	登録後、不適格性が判明	0	0	
	プロトコル違反のため、再発 ALL 委員会より中止の指示があった	1	1	
	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	
	担当医により中止が必要と判断された	2	5	
	プロトコル治療中の死亡	0	0	
	再発 ALL 委員会から有害事象のため中止の指示があった	0	0	
	その他	0	0	
治療開始前		0	-	

【事後不適格症例 (ALL-R08-II のみ)】

今期は該当症例なし

【プロトコール治療中止理由 (ALL-R08-IIのみ)】 (中止届より)

ALL-R08 No	中止日	中止の時期		中止理由	
005	2010/1/11	強化療法: R1(2回目)	day6	プロトコール違反のため、 再発ALL委員会より中止 の指示があった	プロトコール治療規定外の抗がん剤を投与したため。 (L-ASPにかえてErwinase 10000単位投与(im))
030	2010/8/6	寛解導入 療法:F2	終了時	担当医により中止が必要 と判断された	PDによる原病の悪化のため。 NCC 7.8万/ μ L、BM blast 52.4% 初発診断時と同じキメラ遺伝子を検出。 検査法:(MLL-AF4)PCR 骨痛あり。 8月6日 LDH 864 IU/L と上昇。
041	2010/11/8	寛解導入 療法:F2	終了時 (day27)	担当医により中止が必要 と判断された	F1治療中にgrade2の急性膵炎を発症、症状の改善を 待ちF2にすすんだが、治療開始後再燃あり、3日間で 中断。以後DEXA、L-ASPの治療を継続することは困 難と考えました。

【プロトコール逸脱状況 (ALL-R08-IIのみ)】 - 許容範囲を超えるもの -

<ALL-R08-II>

治療相		対象症例	逸脱症例
寛解導入療法	F1	12	10
	F2	11	2
強化療法	R2(1回目)	11	2
	R1(1回目)	9	4
	R2(2回目)	12	1
	R1(2回目)	8	2
	R2(3回目)	7	0
	R1(3回目)	1	0
	R2(4回目)	1	0
	R1(4回目)	1	0
維持療法	1-8w	2	1
	9-16w	2	1
	17-24w	2	1
	25-32w	0	0
	33-40w	0	0
	41-48w	0	0
	49-56w	0	0
	57-64w	0	0
	65-72w	0	0
	73-80w	0	0
	81-88w	0	0
	89-96w	0	0
	97-104w	0	0
	移植前処置		1

【プロトコロール逸脱内容 (ALL-R08-IIのみ)】 一許容範囲を超えるもの一

ALL-R08 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(%)			
005	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	(コメントなし)	治療開始前頭部CT、MRIいずれも未実施	許容
	強化療法: R1(2回目)	薬剤	-	-	L-AsplにかえてErwinase 10000単位投与(im)	プロトコロール治療薬以外の薬剤を投与	違反 (プロトコロール中止)
	維持療法: 1wk~8wk	MTX	87.5	-	家族が飲み忘れた	MTX 1回スキップ ※担当医コメント参照	許容
	維持療法: 9wk~16wk	薬剤以外	-	-	治療前近い日は7月26日です。	9wk day1(8/4)に末梢血検査未実施 ※担当医コメント参照	許容
013	維持療法: 17wk~24wk	薬剤以外	-	-	近日の治療前を書いています。(9/27のデータ)	17wk day1(9/29)に末梢血検査未実施 ※担当医コメント参照	許容
	移植前処置	薬剤以外	-	-	Cor:未測定、シスタチンC:0.70	※担当医コメント参照	許容
020	強化療法: R1(2回目)	薬剤以外	-	-	状態不良でクリーンルームから出られなかったため、開始前2週間以内の測定値なし(6/23測定)	治療開始2週間以内(6/28以降)の身長体重測定未実施	許容
021	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	手技的に困難のため	治療開始前髄液検査未実施 (治療開始後day1に実施) ※担当医コメント参照	許容
027	強化療法: R1(1回目)	薬剤以外	-	-	(コメントなし)	開始基準不備:ANC300/ μ L(<500/ μ L) (開始前検査日:8/9、当該治療開始日:8/9)	許容
031	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	(コメントなし)	治療開始前頭部CT、MRIいずれも未実施	許容
	強化療法: R1(1回目)	薬剤以外	-	-	骨髄検査施行していません。検体も送っていません。7/26小川先生に報告しました。	BMA2未施行	許容
034	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	骨髄造血回復待ち	強化療法R1(1回目)開始14日延期:8/31開始の ところ9/14開始 ※担当医コメント参照	許容
	強化療法: R1(1回目)	薬剤以外	-	-	兆候がないため	治療開始前髄液検査未実施 (治療開始後day1に実施) ※担当医コメント参照	許容
	寛解導入療法1: F1	DEX	110	-	8/23(pre-phase5日目)CVカテーテル挿入時、 軽度気胸発症あり。気胸改善を待ちF1を開始と したため。	pre-phaseのDEX投与、最大10日までのところ 11日投与 ※担当医コメント参照	許容
	寛解導入療法2: F2	薬剤以外	-	-	知らなかった。	BMA3:寛解導入療法14日目にあたると9/26実施 のところ10/12実施 ※担当医コメント参照	許容
034	強化療法: R2(1回目)	薬剤以外	-	-	骨髄回復待ち	強化療法R2(1回目)開始15日延期:9/27開始 のところ10/12開始。 (BMA3は不明←本来のBMA3未実施のため) ※担当医コメント参照	許容
	強化療法: R1(1回目)	薬剤以外	-	-	骨髄回復待ち	強化療法R2(2回目)開始20日延期:10/26開始 のところ11/15開始。 ※担当医コメント参照	許容

ALL-R08 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 (%)				分類
035	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	治療開始前心エコー未実施 許容	
	強化療法: R2(2回目)	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	BMA5時の末梢血の好中球数462/ μ Lで、寛解判定の基準(好中球数500/ μ L以上)を満たしていないが、完全寛解の有無「あり」としてR2(2回目)を開始している 許容	
	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	(R2(2回目)は減量基準に従い、day4.5の6MPとIFOをスキップしている) 治療開始前血圧未実施 許容	
	寛解導入療法2: F2	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	治療開始前経皮的酸素飽和度(SpO2)未実施 治療開始2週間以内(9/8以降)の身長体重測定未実施 許容	
037	強化療法: R2(1回目)	薬剤以外	-	-	その他	必要に応じて測定していますが、薬用量に影響のない範囲の変化でしたので記録していません 必要に応じて測定していますが、薬用量に影響のない範囲の変化でしたので記録していません ※担当医コメント参照	治療開始2週間以内(9/30以降)の身長体重測定未実施 許容	
	強化療法: R1(1回目)	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	※担当医コメント参照 完全寛解ありだが、好中球数300/ μ L(500/ μ L未満) 許容	
		薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	治療開始2週間以内(10/21以降)の身長体重測定未実施 許容	
		Ara-C	100	171.2	量	(コメントなし)	※担当医コメント参照 Ara-C:投与量を60%に減量せず 許容	
039	寛解導入療法1: F1	6MP	166.7	166.7	回数	(コメントなし)	(開始前ANC 300/ μ L) 6MP:投与回数3回に減らすところ5回そのまま投与 許容	
		薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	治療開始前AMY未実施 許容	
	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	治療開始前髄液検査未実施 (治療開始後day1に実施) ※担当医コメント参照		
	寛解導入療法1: F1	DEX	100	107	量	インジデント(過量投与)	pre-phaseのDEX投与、1日のみ多い(5.5mgのところ8mg投与) 許容	
048	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	※担当医コメント参照 治療開始前エステラーゼ染色未実施 許容	
		TIT	-	-	その他	患者負担を減らすため	day1(12/6)のTITをpre-phase中(11/30)に実施 許容	
051	寛解導入療法1: F1	薬剤以外	-	-	その他	(コメントなし)	治療開始前エステラーゼ染色未実施 許容	
		薬剤以外	-	-	その他	L2の椎骨の溶骨性変化によると思われる疼痛あり	治療開始前髄液検査未実施 (治療開始後day1に実施) ※担当医コメント参照 許容	

5. 安全性

【有害事象 grade】 ー治療相別、grade 3, 4 とその割合ー

<ALL-R08-I ; S1 推奨治療>

項目	grade	維持療法:9wk~16wk				維持療法:17wk~24wk			
		対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数	
Hb		1	0	0%	0	0%	0	0	0%
白血球		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
好中球		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
血小板		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
左室収縮機能不全		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
DIC		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
フィブリノゲン		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
発熱		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
SIADH		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
粘膜炎、口内炎 (診察所見)		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
悪心		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
嘔吐		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
イレウス(神経性便秘)		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
下痢		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
泌尿性殖器出血-選択		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
肺炎		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
クレアチニン		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
高血糖		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
蛋白尿		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
AST,SGOT		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
ALT,SGPT		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
ビリルビン		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
骨壊死		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
アレルギー反応 /過敏症		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
TLS		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
血栓症/塞栓症		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
発熱性好中球減少		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
好中球減少		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
好中球正常		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
好中球不明		1	0	0%	0	0%	1	0	0%
その他		1	0	0%	0	0%	1	0	0%

<ALL-R08-II①>：寛解導入療法1:F1～強化療法：R2(2回目)>

治療相 項目	寛解導入療法1:F1				寛解導入療法2:F2				強化療法R2(1回目)				強化療法R1(1回目)				強化療法R2(2回目)										
	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)									
Hb	12	5	42%	3	25%	3	27%	7	64%	3	27%	11	7	64%	0	0%	9	4	44%	0	0%	12	4	33%	0	0%	
白血球	12	4	33%	8	67%	11	100%	11	0	0%	11	100%	11	2	18%	7	64%	9	1	11%	7	78%	12	4	33%	6	50%
好中球	12	2	17%	10	83%	11	100%	11	0	0%	11	100%	11	2	18%	8	73%	9	0	0%	8	89%	12	2	17%	9	75%
血小板	12	3	25%	7	58%	11	92%	11	2	18%	9	82%	11	3	27%	0	0%	9	6	67%	2	22%	12	4	33%	0	0%
左室収縮機能不全	12	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
DIC	12	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
フィブリノゲン	12	6	50%	1	8%	4	36%	11	4	36%	11	0	0%	11	0	0%	9	1	11%	0	0%	12	2	17%	0	0%	
発熱	12	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
SIADH	12	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
粘膜炎/口内炎 (診察所見)	12	1	8%	0	0%	0	0%	11	0	0%	1	9%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
悪心	12	2	17%	0	0%	11	92%	11	1	9%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
嘔吐	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	1	9%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	1	11%	0	0%	12	0	0%	0	0%
イレウス(神経性便秘)	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	1	9%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
下痢	12	1	8%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	1	11%	0	0%	12	0	0%	0	0%
泌尿性腫器出血-選択	12	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
肺炎	12	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
クレアチニン	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	1	9%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
高血糖	12	2	17%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	9	1	11%	0	0%	12	0	0%	0	0%
蛋白尿	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
AST SGOT	12	5	42%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
ALT SGPT	12	4	33%	2	17%	11	92%	11	3	27%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	2	17%	0	0%
bilirubin	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	1	8%	0	0%
骨壊死	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
アレルギー反応 /過敏症	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
TLS	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
血栓症/塞栓症	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
発熱性好中球減少	12	2	17%	0	0%	11	92%	11	2	18%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	2	22%	0	0%	12	1	8%	0	0%
好中球減少	12	1	8%	0	0%	11	92%	11	5	45%	0	0%	11	1	9%	0	0%	9	2	22%	0	0%	12	1	8%	0	0%
好中球正常	12	1	8%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
好中球不明	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
その他	12	0	0%	0	0%	11	92%	11	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%

<ALL-R08-II②：強化療法：R1(2回目)～強化療法：R1(4回目)>

治療相 grade 項目	強化療法:R1(2回目)				強化療法:R2(3回目)				強化療法:R1(3回目)				強化療法:R2(4回目)				強化療法:R1(4回目)/局所照射・除腫			
	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数 (%)	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)		
Hb	8	4 50%	0 0%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%		
白血球	8	2 25%	6 75%	7 0%	3 43%	4 57%	1 0%	0 0%	1 100%	1 100%	0 0%	0 0%	1 0%	1 100%	0 0%	1 0%	0 0%	1 100%		
好中球	8	0 0%	8 100%	7 0%	1 14%	6 86%	1 0%	0 0%	1 100%	1 100%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 100%	1 0%	0 0%	1 100%		
血小板	8	5 63%	2 25%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
左室収縮機能不全	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
DIC	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
フィブリノゲン	8	4 50%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 100%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	1 100%	0 0%	1 100%	0 0%	0 0%		
発熱	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
SIADH	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
粘膜炎・口内炎 (診察所見)	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
悪心	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
嘔吐	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
イレウス(神経性便秘)	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
下痢	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
泌尿性殖器出血・選択 膀胱	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
クレアチニン	8	1 13%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
高血糖	8	1 13%	0 0%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
蛋白尿	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
AST,SGOT	8	0 0%	0 0%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
ALT,SGPT	8	4 50%	0 0%	7 0%	3 43%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
ビリルビン	8	1 13%	0 0%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
骨壊死	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
アレルギー反応 /過敏症	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
TLS	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
血栓症/塞栓症	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
発熱性好中球減少	8	1 13%	0 0%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
好中球減少	8	2 25%	0 0%	7 0%	1 14%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
好中球正常	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
好中球不明	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 100%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		
その他	8	0 0%	0 0%	7 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%		

<ALL-R08-II③：維持療法、移植前処置>

治療相	維持療法:1wk～8wk				維持療法:9wk～16wk				維持療法:17wk～24wk				移植前処置			
	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	対象 症例数	grade3 症例数 (%)	grade4 症例数 (%)	
Hb	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	1	100%	
白血球	2	2	100%	2	2	100%	2	1	50%	2	1	50%	1	0	0%	
好中球	2	1	50%	2	1	50%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
血小板	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
左室収縮機能不全	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
DIC	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
フィブリノゲン	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
発熱	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
SIADH	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
粘膜炎/口内炎 (診察所見)	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
悪心	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	1	100%	
嘔吐	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
イレウス(神経性便秘)	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
下痢	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
泌尿性生殖器出血-選択	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
膝炎	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
クレアチニン	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
高血糖	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
蛋白尿	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
AST SGOT	2	1	50%	2	1	50%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
ALT SGPT	2	1	50%	2	0	0%	2	0	0%	2	1	50%	1	0	0%	
ビリルビン	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
骨壊死	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
アレルギー反応 /過敏症	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
TLS	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
血栓症/塞栓症	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
発熱性好中球減少	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
好中球減少	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
好中球正常	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
好中球不明	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	
その他	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	2	0	0%	1	0	0%	

【重篤な有害事象概要】

<ALL-R08-I ; S1 推奨治療>

今期は該当症例なし

<ALL-R08-II >

患者情報		有害事象内容					委員会見解									
ALL-R08 No.	プロトコル治療	発生日	発症時のphase	分類	有害事象名	概要	要因	プロトコル治療との因果関係	報告時の転帰	予期されれない	Grade	発症前	発症後	治療継続(医学的判断)	コメント	HP掲載
005	継続	2009/10/22	寛解導入療法1:F1	代謝/臨床検査値	ALT上昇	一過性grade4のALT上昇	DEX MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	可	予測された一過性のALT上昇grade4にて治療継続可能。	不要
011	継続	2010/9/21	維持療法: 9wk~16wk	代謝/臨床検査値	ALT上昇	維持療法中のALT上昇	6MP MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	可	一過性かつ可逆性の臨床症状を伴わない肝酵素上昇。休薬により改善しており、治療継続は可能と判断します。	不要
021	継続	2010/5/2	寛解導入療法2:F2	消化管	口内炎/粘膜炎(機能/症状)	前治療によるgrade4の粘膜炎・口内炎	MTX	probably	軽快	○	4	適切	適切	可	F1治療の大量マントレキセートによる予期される有害事象。grade4。F2治療開始後grade4となったがHD-AraCは終了していたため治療変更せず継続した。症状は一過性であり、支持療法により改善。	不要
027	継続	2010/6/27	寛解導入療法1:F1	凝固	フィブリノゲン	grade4の低フィブリノゲン血症	L-ASP	definitely	軽快	○	4	適切	適切	可	予期されるgrade4の非血液毒性。可逆性のよく知られている有害事象であり、発症時の対応も適切である。	不要
031	継続	2010/7/14	寛解導入療法1:F1	凝固	フィブリノゲン	grade4の低フィブリノゲン血症	L-ASP	definitely	軽快	○	4	適切	適切	可	予期されるgrade4の非血液毒性。可逆性のよく知られている有害事象であり、発症時の対応も適切である。	不要

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

—定期モニタリングレポート—

第01回

小児慢性期慢性骨髄性白血病（CML）に対する 多施設共同観察研究 CML-08

CML委員会

研究代表者／研究事務局

嶋田 博之

慶應義塾大学医学部小児科

モニタリング期間 : 2010年01月01日～2010年06月30日
研究代表者への提出日 : 2010年10月22日

試験進捗 : 登録受付中
予定登録数 : 75例
登録開始日 : 2009年10月1日
登録終了予定 : 2014年9月31日
追跡終了予定 : 2019年9月31日

作成 : OSCR データセンター

(代表 : 齋藤明子、担当 : 岡部有貴子)

1. 研究概要

1.1. 目的と評価項目

<目的>

診断時年齢 18 歳未満の初発時慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML) を対象に前方視的観察研究を行い、イマチニブ市販後の小児慢性期 CML の治療成績を把握する。末梢血 *BCR-ABL/ABL* mRNA 比、FACS を用いたマーカー解析、イマチニブ血中濃度解析、*BCR-ABL* 遺伝子変異解析の中央検査を行い、イマチニブ等による治療効果や予後の予測因子を検討する。さらに、イマチニブ等の急性毒性を確認するとともに長期内服による身体への影響を調査する。

<評価項目>

5 年無増悪生存率 (Progression-free survival: PFS)

5 年無イベント生存率 (Event-free survival: EFS)

5 年全生存率 (Overall survival: OS)

血液学的完全寛解 (CHR) 累積達成率

細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) 累積達成率

分子生物学的寛解 (MMR) 累積達成率

治療早期の末梢血 *BCR-ABL/ABL* mRNA 比と予後との相関

骨髄マーカーの発現変化と治療効果との相関

イマチニブ血中トラフ値と治療効果との相関

BCR-ABL キメラ遺伝子変異と治療効果との相関

イマチニブ内服に伴う有害事象発生割合

イマチニブ継続内服に伴う長期毒性の発生割合

イマチニブ継続症例と移植症例における晩期合併症の比較

※得られる結果に応じて、新たな評価項目を設定して探索的な解析を行う可能性がある。

1.2. 対象

2009 年 10 月 1 日 (研究開始日) 以降に診断された診断時年齢 18 歳未満の初発時慢性期 CML (*BCR-ABL* キメラ遺伝子陽性)。イマチニブ開始後 (原則 90 日まで) に登録する症例については、初発時が慢性期であれば登録時の病期を問わない。

1.3. 治療計画概要

本研究においては、試験的な治療介入は行わない。一方、CML の治療については、2007 年 10 月に発行された「小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン (2007 年版)」(日本小児血液学会編) のなかでガイドラインが公表されており、これが現時点での標準的治療と考えられる。そのため、本研究ではガイドラインに基づいた治療が行われることを想定し、別項 1.1. の目的についての検討も、ガイドラインに基づいた治療のなかで行われる。しかし、正当な理由により、ガイドラインに従わない治療を行う場合でも、初期治療薬として「イマチニブ」を選択した場合 (ヒドロキシウレアの前投与は許容)、本研究に参加することができる。なお、公表されているガイドラインの記載は簡略であるため、『CML-08 参加のための治療ハンドブック (ガイドライン解説)』(以降、ハンドブックと記す) を作成して内容を補足することとした。ガイドラインに基づいた治療を行う場合には、本計画書に添付したハンドブックを参照されたい。ハンドブックは、ガイドライン作成のエビデンスとなっている成人の世界標準である European

LeukemiaNetの診療方針に準拠して作成したもので、European LeukemiaNetの診療方針の改訂などに合わせてアップデートされる。本研究では、「イマチニブ市販後の小児慢性期 CML の治療成績を把握する」という目的を最重視し、新たな治療薬の導入や治療方法の変更に対応して、可能な限り多くの症例の治療経過を効果的に評価できるよう、必要に応じて観察項目や観察時期が修正される。

1.4. 予定登録数と研究期間

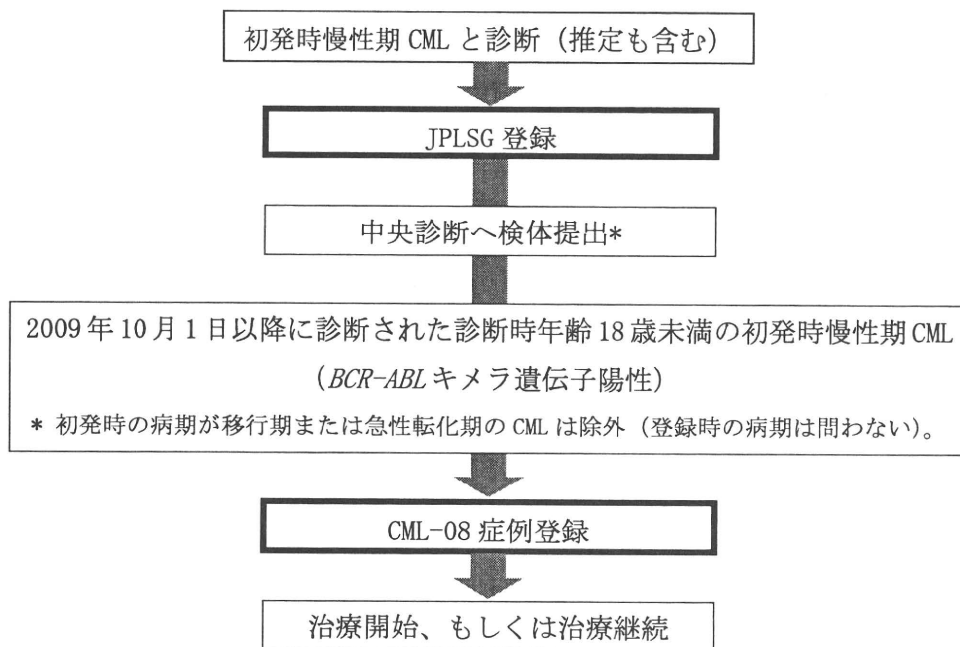
予定登録数 : 75 例

総研究期間 : 2009年10月1日 ~ 2019年9月30日 (10年間)

登録期間 : 2009年10月1日 ~ 2014年9月30日 (5年間)

追跡期間 : 2019年9月30日まで (登録期間終了後5年)

1.5. シェーマ



JPLSG 登録後

【初発時中央診断】

イマチニブ開始前の症例：以下の①～③を中央診断施設へ検体を提出すること。

- ① 末梢血 BCR-ABL キメラ mRNA 定量中央診断
- ② 末梢血および骨髄形態中央診断
- ③ 末梢血および骨髄マーカー中央検査

すでにイマチニブが開始されている症例：以下の②を中央診断施設へ検体を提出すること。

- ② 末梢血および骨髄形態中央診断

CML-08 症例登録後

【初発時中央検査】イマチニブ開始前に SRL へ検体を提出すること。

- ① BCR-ABL キメラ遺伝子変異解析中央検査 (遡及検査用 DNA 抽出)

【イマチニブ開始後の中央検査】

イマチニブ開始後の定期中央検査		イマチニブ開始後の登録症例は該当時期から提出すること。					
検査項目・検査/解析施設	時期	イマチニブ開始後28日	イマチニブ開始後6週	イマチニブ開始後8か月	イマチニブ開始後12か月	イマチニブ開始後18か月	イマチニブ開始後24か月
規定の効果判定			○	○	○	○	-
検体採取時期		イマチニブ開始後27-31日	イマチニブ開始後6週0日±3日	イマチニブ開始後8か月0日±1週	イマチニブ開始後12か月±2週	イマチニブ開始後18か月±2週	イマチニブ開始後24か月±4週
骨髄マーカー中央検査※ 検査施設：国立成育医療研究センター	骨髄	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加
末梢血BCR-ABL/ABL mRNA比 * 専用試験管/専用伝子量検出のこと 検査施設：(株) エス・エル	末血	7.0ml 専用試験管：EDTA-2Na または EDTA-2Na入り類似試験管	7.0ml 専用試験管：EDTA-2Na または EDTA-2Na入り類似試験管	7.0ml 専用試験管：EDTA-2Na または EDTA-2Na入り類似試験管	7.0ml 専用試験管：EDTA-2Na または EDTA-2Na入り類似試験管	7.0ml 専用試験管：EDTA-2Na または EDTA-2Na入り類似試験管	-
イマチニブ血中濃度解析 * 血清分離して検出 解析施設：(株)ビー・エム・エル	末血	2.0ml EDTA-2Na添加	2.0ml EDTA-2Na添加	2.0ml EDTA-2Na添加	2.0ml EDTA-2Na添加	-	-
BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析 (逆及後発用DNA抽出) DNA抽出施設：(株) エス・エル	末血	2.0ml 専用試験管：EDTA-2Na または EDTA-2Na入り類似試験管	-	-	-	-	-

※ CCyR達成(2回連続の確認)まで実施し、それ以降は不要。
 CCyRの基準を1回満たしただけではCCyR達成と判定しないことに注意する。
 CCyRの基準を2回連続で満たした場合、前回のCCyR達成時期と判定し、以降の骨髄穿刺を不要とする。
 24か月を超えた骨髄穿刺は規定しない。

第2世代TKI変更後の定期中央検査		第2世代TKI変更後の登録症例は該当時期から提出すること。					
検査項目・検査/解析施設	時期	第2世代TKI変更後28日	第2世代TKI変更後6週	第2世代TKI変更後8か月	第2世代TKI変更後12か月	第2世代TKI変更後18か月	第2世代TKI変更後24か月
規定の効果判定			○	○	○	○	○
検体採取時期		第2世代TKI変更後27-31日	第2世代TKI変更後6か月0日±1週	第2世代TKI変更後8か月0日±1週	第2世代TKI変更後12か月±2週	第2世代TKI変更後18か月±2週	第2世代TKI変更後24か月±4週
骨髄マーカー中央検査※ 検査施設：国立成育医療研究センター	骨髄	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加	1.0ml程度 ヘパリンorEDTA-2Na添加

※ CCyR達成(2回連続の確認)まで実施し、それ以降は不要。
 CCyRの基準を1回満たしただけではCCyR達成と判定しないことに注意する。
 CCyRの基準を2回連続で満たした場合、前回のCCyR達成時期と判定し、以降の骨髄穿刺を不要とする。
 24か月を超えた骨髄穿刺は規定しない。第2世代TKI変更0時(2回連続の確認済み)の場合には変更後すべて不要。

2. 登録状況 (2010年6月30日現在)

【施設登録数】

参加意思表明施設数	倫理委員会承認書類提出状況	
	147 施設	IRB 承認提出あり
IRB 承認提出なし		97 施設

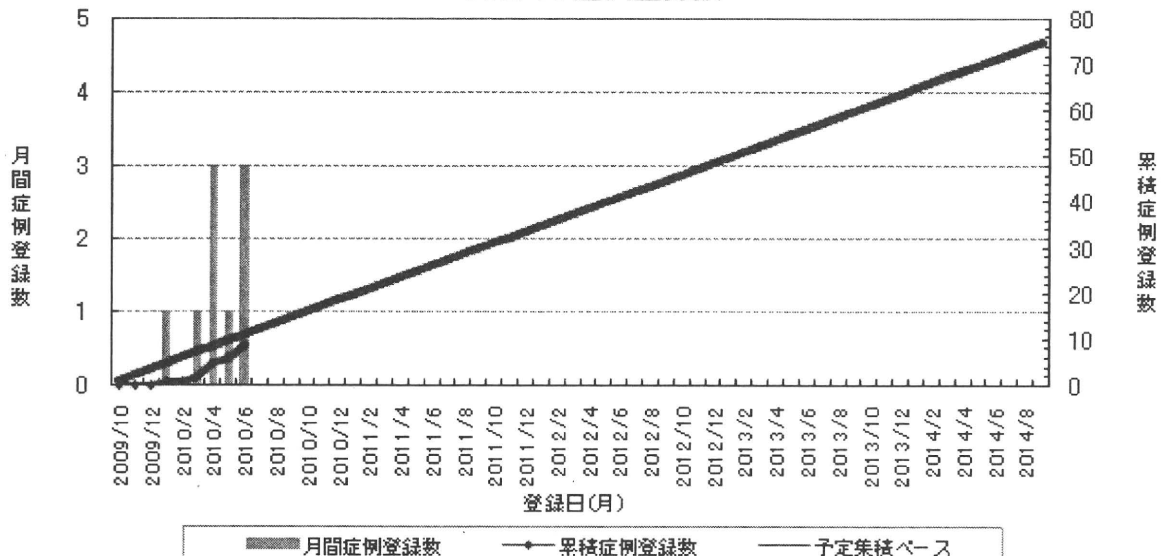
【施設別症例登録数】 (登録のある施設のみ表示)

施設名	症例数
横浜市立大学附属病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
埼玉県立小児医療センター	1
信州大学医学部附属病院	2
新潟大学医歯学総合病院	1
愛媛県立中央病院	1
大分県立病院	1
独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	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	累積症例数
2010年01月	1	1
2010年02月	0	1
2010年03月	1	2
2010年04月	3	5
2010年05月	1	6
2010年06月	3	9

CML-08 症例登録数



【登録状況：年齢】

年齢	症例数
0	0
1	0
2	0
3	0
4	0
5	1
6	1
7	0
8	0
9	0
10	0
11	1
12	1
13	1
14	3
15	1
16	0
17	0
18	0
19	0
20	0
合計	9

【登録状況：性別】

性	症例数
男	7
女	2
合計	9