

2. 登録状況

【登録終了時の施設登録数】

【2012年9月30日現在の施設登録数】

| |
|------------------|
| 倫理審査委員会承認済み参加施設数 |
| 137 施設 |

| |
|------------------|
| 倫理審査委員会承認済み参加施設数 |
| 127 施設 |

※登録終了時から今期までの参加施設数の減少は、JPLSG 退会による

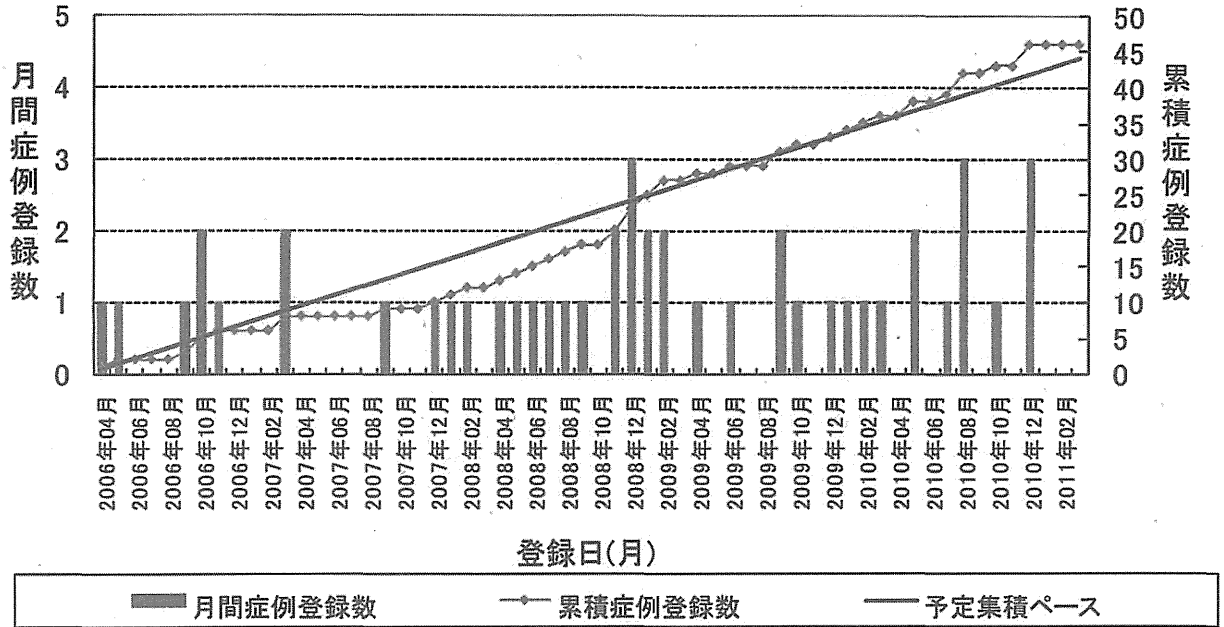
【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

| | 施設名 | 症例数 |
|----|----------------------|-----|
| 1 | 茨城県立こども病院 | 4 |
| 2 | 久留米大学病院 | 4 |
| 3 | 新潟県立がんセンター新潟病院 | 3 |
| 4 | 兵庫県立こども病院 | 3 |
| 5 | 名古屋第一赤十字病院 | 2 |
| 6 | 静岡県立こども病院 | 2 |
| 7 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 2 |
| 8 | 大阪大学医学部附属病院 | 2 |
| 9 | 広島赤十字・原爆病院 | 2 |
| 10 | 山形大学医学部附属病院 | 1 |
| 11 | 東海大学医学部附属病院 | 1 |
| 12 | 昭和大学藤が丘病院 | 1 |
| 13 | 聖マリアンナ医科大学病院 | 1 |
| 14 | 埼玉県立小児医療センター | 1 |
| 15 | 成田赤十字病院 | 1 |
| 16 | 千葉大学医学部附属病院 | 1 |
| 17 | 国保松戸市立病院 | 1 |
| 18 | 東京医科歯科大学医学部附属病院 | 1 |
| 19 | 東京都立小児総合医療センター | 1 |
| 20 | 岐阜市民病院 | 1 |
| 21 | 三重大学医学部附属病院 | 1 |
| 22 | 近畿大学医学部附属病院 | 1 |
| 23 | 京都府立医科大学附属病院 | 1 |
| 24 | 兵庫医科大学病院 | 1 |
| 25 | 愛媛大学医学部附属病院 | 1 |
| 26 | 独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 | 1 |
| 27 | 高知医療センター | 1 |
| 28 | 島根大学医学部附属病院 | 1 |
| 29 | 佐賀大学医学部附属病院 | 1 |
| 30 | 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター | 1 |
| 31 | 福岡大学病院 | 1 |
| | 合計 | 46 |

【登録症例数・症例登録集積ペース】

2011年3月31日登録終了の為、新規登録なし
 累積登録症例数 46例

AML-P05 症例登録数



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】

() は累積枚数

| 提出状況 | | 入力状況 | | |
|------|--------------|--------------------|------|--------------|
| 提出済み | 4枚 (331枚) | 問い合わせ不要 | | 1枚 (102枚) |
| | | 問い合わせ要 (未記入・矛盾) | 回答あり | 3枚 (228枚) |
| | | | 回答なし | 0枚 (1枚) |
| 未提出 | (12枚) | | | |

【有害事象報告書】

今期：該当症例なし

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】

| 進捗状況 | | 今期 報告症例 | 累積 症例数 |
|----------------------------------|--|------------|-----------|
| 治療中 | | 0 | |
| 完了 | | 3 | 36 |
| 中止 | BMA-3で完全寛解が得られなかった | 0 | 3 |
| | 再発を認めた | 0 | 1 |
| | 寛解導入第1相治療中、有害事象が発生し治療を中断したが、10日以内に治療再開ができなかった | 0 | 0 |
| | 寛解導入第1相治療終了後に有害事象が発生し、寛解導入第1相開始日より9週間以内に寛解導入第2相を開始できなかった | 0 | 0 |
| | 寛解導入第2相治療中、有害事象が発生し治療を中断したが10日以内に治療再開ができなかった | 0 | 0 |
| | 寛解導入第2相治療終了後に有害事象が発生し、寛解導入第2相開始日より8週間以内に強化第1相を開始できなかった | 0 | 0 |
| | 強化相コース間に有害事象が発生し、前コース開始日より8週間以内に次コースを開始できなかった | 0 | 0 |
| | 強化相コース治療中、有害事象が発生し治療を中断したが、10日以内に治療再開ができなかった | 0 | 0 |
| | 強化第3相治療終了後に有害事象が発生し、維持相1コース目が強化第3相開始日より8週間以内に開始できなかった | 0 | 0 |
| | (維持相)前回のATRA投与開始日より120日以内に治療を開始できなかった | 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 | 3 |
| | 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日を越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 | 0 | 1 |
| | プロトコール治療中の死亡 | 0 | 2 |
| 著しいプロトコール違反のため、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 | |
| 中止届未提出のため中止理由不明 | 0 | 0 | |

【プロトコール治療中止症例】

今期：該当症例なし

【プロトコール逸脱状況】

<AML-P05 症例登録> *登録に関する逸脱

2011年3月31日登録終了の為、該当症例なし

<AML-P05 治療中>

| 治療相 | 提出枚数 | 不遵守枚数 |
|-----------------|------|-------|
| 寛解導入第1相(ACD) | 1 | 1 |
| 寛解導入第2相(HCMA-I) | 0 | 0 |
| 強化第1相(HCMA-II) | 0 | 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 | 3 | 1 |

【プロトコール治療中の逸脱内容一覧】

| AML P05 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 | | | |
| 38 | 寛解導入第1相(ACD) | ATRA | 100 | 140 | 量 | <p>【ATRA】5/24～5/26: ATRA投与一時中止、5/27～6/2: ATRA20mg/日投与⇒理由: 5/20より発熱、CRP上昇を認めた。好中球は一応>500でありFNとは考えにくく、5/24一時中止にて分陰性に解熱。2/3量からの再投与後は同種の症状はなし。</p> <p>【DEX】5/18～感染症のリスクを考慮一時減量(5/18: 3mg、5/19: 1.4mg、5/20: 0.8mg)。6/1～気分変化、空腹も著しく、DEXからmPSLへ変更(6/23まで)</p> <p>ATRA実投与量「20mg/日」のところ、「30mg/日」とした理由⇒有効数字を1桁とし総量は切り捨ての規定ではなく、2桁目を四捨五入して投与量を換算した。45mg/ml/日×0.65ml=29.25mg/日⇒カプセル剤のため、30mg⇒28mgにはできず、30mg投与しています。これが150%にあたりますか？</p> | <p>ATRA: 20mgで投与のところ30mgで投与</p> <p>DEX: 3日間減量(5/18: 3mg、5/19: 1.4mg、5/20: 0.8mg) : 総投与量81%⇒逸脱ではない(研究代変者review済: 2012/11/10)</p> <p>DCコメント: 集計日「2012/11/29」であるが、第13回定モニ対象とするため、「2012/10/31」を集計日として入力。</p> | 許容(注意なし) |
| 44 | 維持相4コース目 | 薬以外 | 0 | 0 | その他 | BMA-5: day80頃施行のところday42で施行(理由: プロトコールの規定を失念していた。) | BMA-5: day80頃施行のところday42で施行 | 許容(注意なし) |

5. 安全性

【有害事象 Grading】 -治療相別、grade 3,4 とその割合-

寛解導入第1相(ACD) ~ 強化第3相(CTA-II)

| 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) | | | | 強化第2相(CTA-I) | | | | 強化第3相(CTA-II) | | | | | | | | |
|-------------|-----|---------------|---------|------|---------|-----------------|---------------|---------|----|----------------|----|---------------|---------|--------------|---------|----|---------------|---------------|----|---------|----|---------------|---------|----|--------|----|
| | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | |
| | | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | | |
| Hb | | 1 | 0 | 0% | 1 | 100% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 白血球 | | 1 | 0 | 0% | 1 | 100% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 好中球 | | 1 | 0 | 0% | 1 | 100% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 血小板 | | 1 | 0 | 0% | 1 | 100% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| DIC | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| フィブリノーゲン | | 1 | 1 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| PT INR | | 1 | 0 | 0% | - | - | 0 | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| APTT | | 1 | 0 | 0% | - | - | 0 | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 中枢神経出血 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 肺出血 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| その他の出血 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 嘔吐 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 下痢 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| クレアチニン | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 糸球体濾過率 | | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| AST/ALT | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 総ビリルビン | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| うっ血性心不全 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 呼吸困難 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 低酸素血症 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 意識障害 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| けいれん | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 頭痛 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 感染 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 発疹/落屑 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 疼痛 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| アレルギー反応/過敏症 | | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| TLS | | 1 | 0 | 0% | - | - | 0 | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| レチノイン酸症候群 | | 1 | 1 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

維持相 1コース目 ～ 4コース目

| 項目 | 対象 症例 数 | 維持相1コース目 | | | | 維持相2コース目 | | | | 維持相3コース目 | | | | 維持相4コース目 | | | | | | |
|-----------------|---------------|----------|----|---------|----|---------------|---------|----|---------|----------|---------------|---------|----|----------|----|---------------|---------|----|---------|----|
| | | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | | 対象 症例 数 | grade3 | | grade4 | |
| | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 | | 症例 数 | 割合 | 症例 数 | 割合 |
| Hb | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 白血球 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 好中球 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 血小板 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 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 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 下痢 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| クレアチニン | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 糸球体濾過率 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 2 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| AST/ALT | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 総ビリルビン | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 低酸素血症 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 意識障害 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| けいれん | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 感染 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 発疹/落屑 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| アレルギー反応 /過敏症 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% |
| TLS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| レチノイン酸症候群 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

【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：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】

1 症例中 1 例 (100%) に grade3 の RAS を認めた

【寛解導入第1相 (ACD) での死亡割合】

今期：該当症例なし

【重篤な有害事象概要】

今期：該当症例なし

【生存期間】 ※ 安全性確認を目的として実施したもので、中途のデータを利用しております

AML-P05 治療研究実施計画書に示された方法に基づいて解析を実施した。解析対象および結果は以下のとおりである。なお、統計解析には STATA ver. 11.0 を用いた。

1. 対象と方法

2012年10月1日現在の登録症例数は46例であった。この46例から診断違いによる事後不適格症例の3例を除く43例を解析対象として、全体の無イベント生存率及び全生存率を算出した。尚、寛解導入有無の判定については、中央診断結果を利用するとのプロトコール記載があり、AML-P05 No.6が、寛解導入判定ポイントの「BMA-3」における形態中央診断への検体提出がなされておらず不検となっていた。本症例を非寛解とするイベントと同義に扱うことは不適切であると考え、無イベント生存率の解析にはBMA-3検査日におけるセンサーとして扱った。

尚、解析で用いたエンドポイントの定義は下記の通りである。

| エンドポイント | 起算日 | イベントの定義 (いずれか早いもの) |
|---------------|-----|-------------------------------------|
| 無イベント生存率(EFS) | 診断日 | 寛解導入不能、再発、すべての死亡、二次がん (骨髄異形成症候群を含む) |
| 全生存率(OS) | 診断日 | あらゆる死亡 |

2. 観察期間

全体の無イベント生存率の観察期間中央値 (範囲) は 3.24 (0.00-6.01) 年であり、全体の全生存率は 3.35 (0.10-6.01) 年であった。尚、本解析において 1 年 = 365 日を計算に用いた。

3. 結果

解析結果については、以下の図および表の通りであった。

- Figure 1, Table 1 : 全体の無イベント生存率
- Figure 2, Table 2 : 全体の全生存率

Figure 1: 全体の無イベント生存曲線

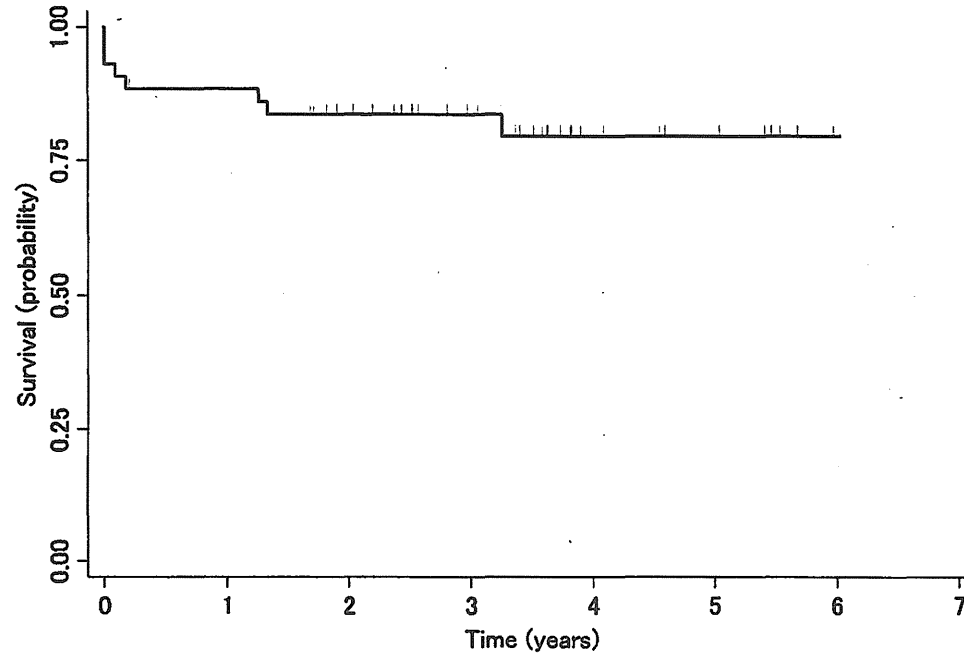


Table 1: 全体の無イベント生存率推定値

| Time (Years) | Survivor Function | Std.Error | [95% Conf.Int.] | |
|--------------|-------------------|-----------|-----------------|--------|
| | | | lower | upper |
| 1 | 0.8837 | 0.0489 | 0.7429 | 0.9499 |
| 2 | 0.8360 | 0.0567 | 0.6863 | 0.9182 |
| 3 | 0.8360 | 0.0567 | 0.6863 | 0.9182 |
| 4 | 0.7961 | 0.0665 | 0.6265 | 0.8948 |
| 5 | 0.7961 | 0.0665 | 0.6265 | 0.8948 |
| 6 | 0.7961 | 0.0665 | 0.6265 | 0.8948 |

Figure 2: 全体の全生存曲線

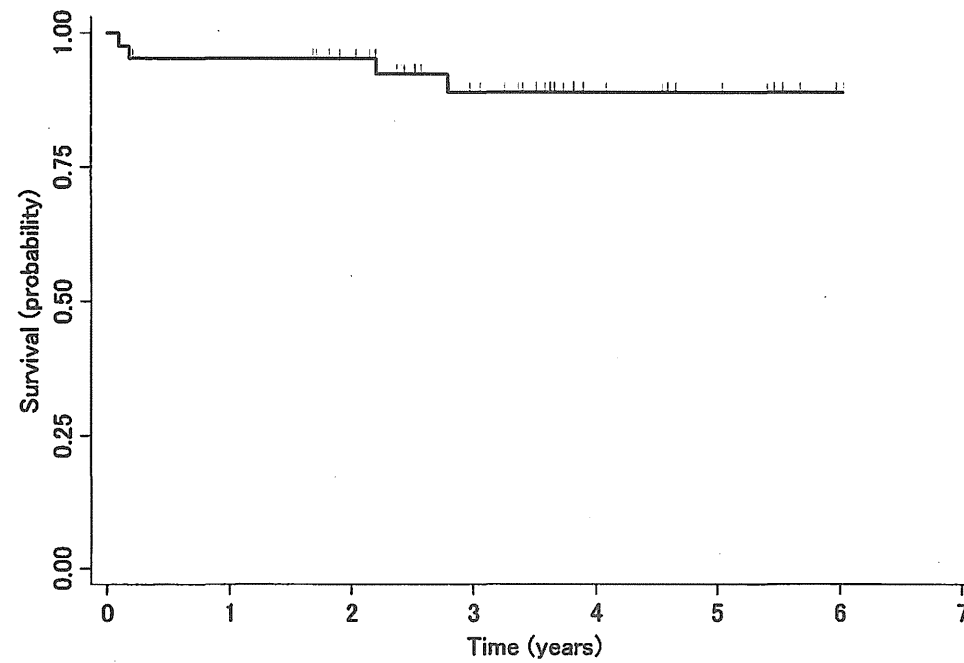


Table 2: 全体の全生存率推定値

| Time (Years) | Survivor Function | Std.Error | [95% Conf.Int.] | |
|--------------|-------------------|-----------|-----------------|--------|
| | | | lower | upper |
| 1 | 0.9535 | 0.0321 | 0.8266 | 0.9882 |
| 2 | 0.9535 | 0.0321 | 0.8266 | 0.9882 |
| 3 | 0.8904 | 0.0527 | 0.7295 | 0.9581 |
| 4 | 0.8904 | 0.0527 | 0.7295 | 0.9581 |
| 5 | 0.8904 | 0.0527 | 0.7295 | 0.9581 |
| 6 | 0.8904 | 0.0527 | 0.7295 | 0.9581 |

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10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 : 2012年7月1日~2012年12月31日

研究代表者への提出日 : 2013年3月27日

試験進捗 : 登録終了、追跡中

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

(データセンター長 : 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）、塩酸ピラルピシン（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)

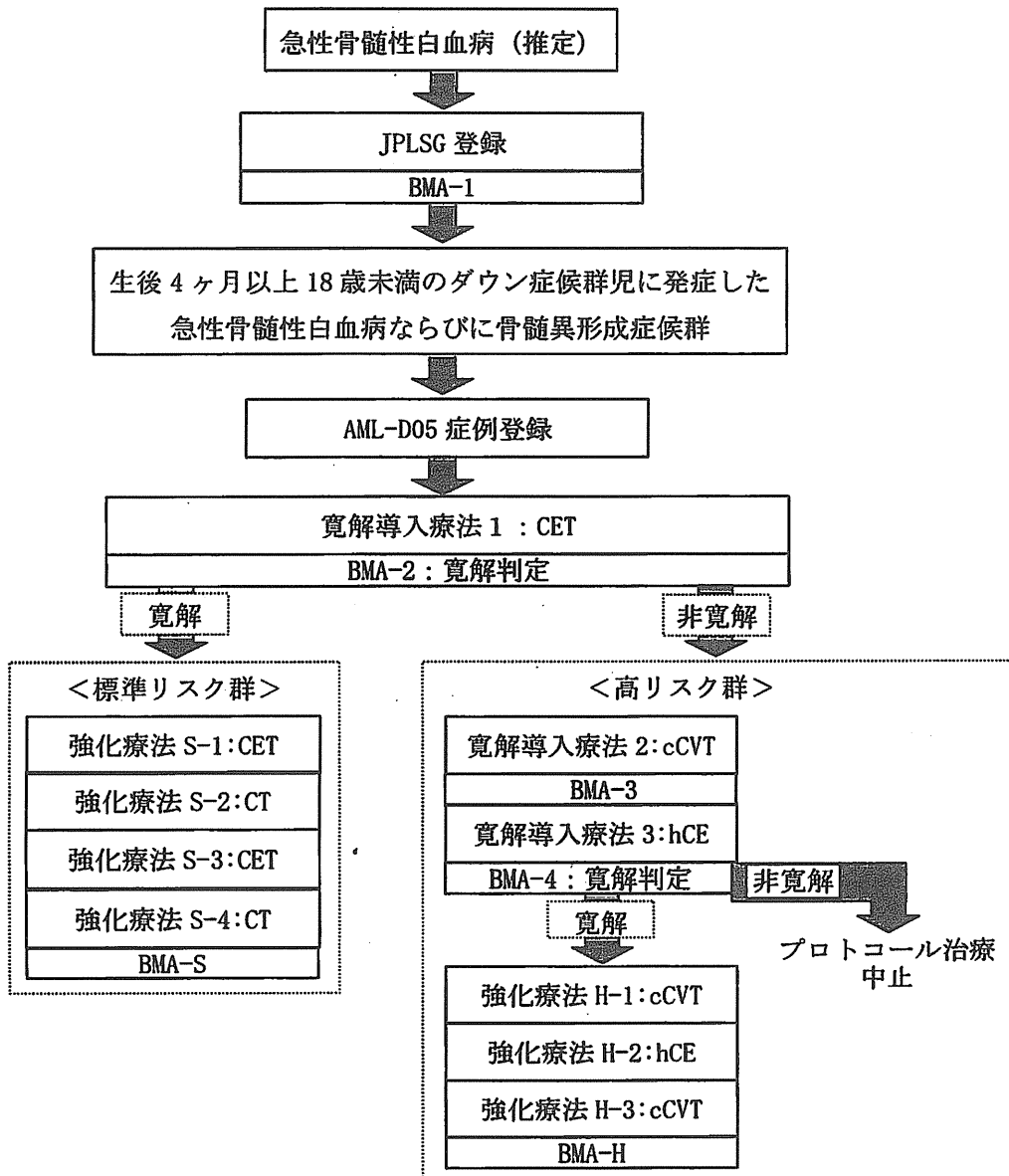
寛解導入療法 3 : hCE (VP-16、大量 Ara-C)

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

【登録終了時の施設登録数】

【2012年12月31日現在の施設登録数】

| |
|------------------|
| 倫理審査委員会承認済み参加施設数 |
| 122 施設 |

| |
|------------------|
| 倫理審査委員会承認済み参加施設数 |
| 112 施設 |

※登録終了時から今期までの参加施設数の減少は、JPLSG 退会等による

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

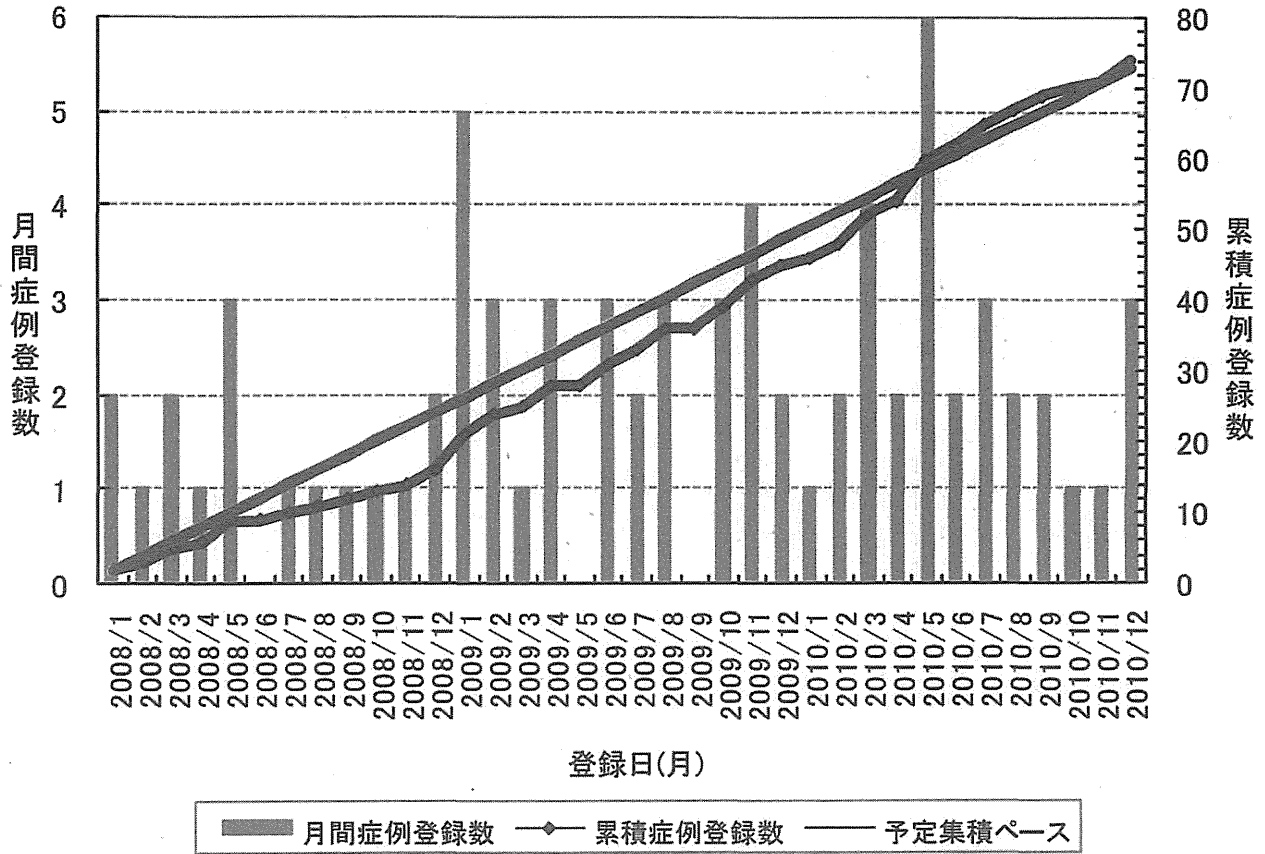
| | 施設名 | 症例数 |
|----|------------------|-----|
| 1 | 神奈川県立こども医療センター | 5 |
| 2 | 埼玉県立小児医療センター | 5 |
| 3 | 京都大学医学部附属病院 | 4 |
| 4 | 宮城県立こども病院 | 3 |
| 5 | 東京都立小児総合医療センター | 3 |
| 6 | 特定医療法人北楡会札幌北楡病院 | 2 |
| 7 | 横浜市立大学附属病院 | 2 |
| 8 | 群馬県立小児医療センター | 2 |
| 9 | 東京慈恵会医科大学附属病院 | 2 |
| 10 | 東京大学医学部附属病院 | 2 |
| 11 | 山梨大学医学部附属病院 | 2 |
| 12 | 静岡県立こども病院 | 2 |
| 13 | 富山大学附属病院 | 2 |
| 14 | 滋賀医科大学附属病院 | 2 |
| 15 | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 | 2 |
| 16 | 中通総合病院 | 1 |
| 17 | 茨城県立こども病院 | 1 |
| 18 | 昭和大学藤が丘病院 | 1 |
| 19 | 成田赤十字病院 | 1 |
| 20 | 千葉大学医学部附属病院 | 1 |
| 21 | 千葉県こども病院 | 1 |
| 22 | 帝京大学医学部附属病院 | 1 |
| 23 | 東京医科歯科大学医学部附属病院 | 1 |
| 24 | 慶應義塾大学病院 | 1 |
| 25 | 東邦大学医療センター大森病院 | 1 |
| 26 | 聖路加国際病院 | 1 |
| 27 | 自治医科大学附属病院 | 1 |
| 28 | 長野県立こども病院 | 1 |
| 29 | 新潟県立がんセンター新潟病院 | 1 |

| | 施設名 | 症例数 |
|----|-----------------|-----|
| 30 | 愛知医科大学病院 | 1 |
| 31 | 安城更生病院 | 1 |
| 32 | 名古屋第一赤十字病院 | 1 |
| 33 | 名古屋大学医学部附属病院 | 1 |
| 34 | 岐阜大学医学部附属病院 | 1 |
| 35 | 三重大学医学部附属病院 | 1 |
| 36 | 大阪大学医学部附属病院 | 1 |
| 37 | 大阪医科大学附属病院 | 1 |
| 38 | 大阪市立総合医療センター | 1 |
| 39 | 日本赤十字社和歌山医療センター | 1 |
| 40 | 松山赤十字病院 | 1 |
| 41 | 島根大学医学部附属病院 | 1 |
| 42 | 広島赤十字・原爆病院 | 1 |
| 43 | 山口大学医学部附属病院 | 1 |
| 44 | 熊本大学医学部附属病院 | 1 |
| 45 | 熊本赤十字病院 | 1 |
| 46 | 佐賀大学医学部附属病院 | 1 |
| 47 | 産業医科大学病院 | 1 |
| 48 | 宮崎大学医学部附属病院 | 1 |
| 49 | 佐世保市立総合病院 | 1 |
| | 合計 | 74 |

【登録症例数・症例登録集積ペース】

2010年12月31日登録終了の為、今期登録なし
 累積症例数 74例

AML-D05 症例登録数



3. 今回のモニタリング作業

【作業内容】

① 集計

【フローシート回収状況】

() 内は累積

| 提出状況 | | 入力状況 | | |
|------|--------------|--------------------|------|--------------|
| 提出済み | 0枚 (350枚) | 問い合わせ不要 | | 0枚 (68枚) |
| | | 問い合わせ要 (未記入・矛盾) | 回答あり | 0枚 (282枚) |
| | | | 回答なし | 0枚 (0枚) |
| 未提出 | (0枚) | | | |

(1枚:1コース)

【有害事象報告書】

今期報告症例なし

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】

前回の第8回定期モニタリングレポートの記載以降変更なし

【プロトコール治療中止症例】

追跡期間のため今期該当症例なし

【プロトコール逸脱状況】 ー許容範囲を超えるものー

追跡期間のため今期該当症例なし

5. 安全性

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

全症例フローシート提出済みであり、更新無いため、第9回定期モニタリングレポートから省略

【重篤な有害事象概要】

追跡期間のため今期該当症例なし

6. 有効性

| | 生存 | 再発 | 移植 | 二次がん | 死亡 |
|-------|----|----|----|------|----|
| 今期 | 63 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発生症例数 | | | | | |
| 累積 | | 9 | 3 | 0 | 9 |
| 症例数 | | | | | |

事後不適格2例は追跡調査を実施していない為、総数に含めておりません。

又、各症例数は項目毎に追跡調査で報告のあった数をカウントしており、重複してカウントされている症例も含まれております。

【生存期間】 ※安全性確認を目的として実施したもので、中途のデータを利用しております

AML-D05 治療研究実施計画書に示された方法に基づいて解析を実施した。解析対象および結果は以下のとおりである。なお、統計解析には STATA 11.0 を用いた。

1. 対象と方法

2012年12月31日現在の登録症例数は74例であった。この74例から事後不適格症例2例を除いた72例に対して、全体の無イベント生存率、全生存率を求めた。本試験では、小児ダウン症候群患者に発症するAMLの治癒へ向けての安全かつ有効な治療法を開発することを第一の目的として、全体の2年無イベント生存率を総合的に評価しうる指標としてプライマリーエンドポイントに用いている。従って、今回、全体の無イベント生存率及び全生存率を本報告の評価項目として算出した。

尚、解析で用いたエンドポイントの定義は下記の通りである。

| エンドポイント | 起算日 | イベントの定義 (いずれか早いもの) |
|---------------|-----|---|
| 無イベント生存率(EFS) | 登録日 | あらゆる死亡、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、二次がん (骨髄異形成症候群を含む) |
| 全生存率(OS) | 登録日 | あらゆる死亡 |

2. 観察期間

全体の無イベント生存率の観察期間の中央値[範囲]は 2.77 [0.05-4.98]年であり、全生存率では 2.91 [0.05-4.98]年であった。

3. 結果

解析結果については、以下の図および表の通りであった。

・ Figure 1, Table 1 : 全体の無イベント生存率

・ Figure 2, Table 2 : 全体の全生存率

Figure 1: 無イベント生存曲線 (全体)

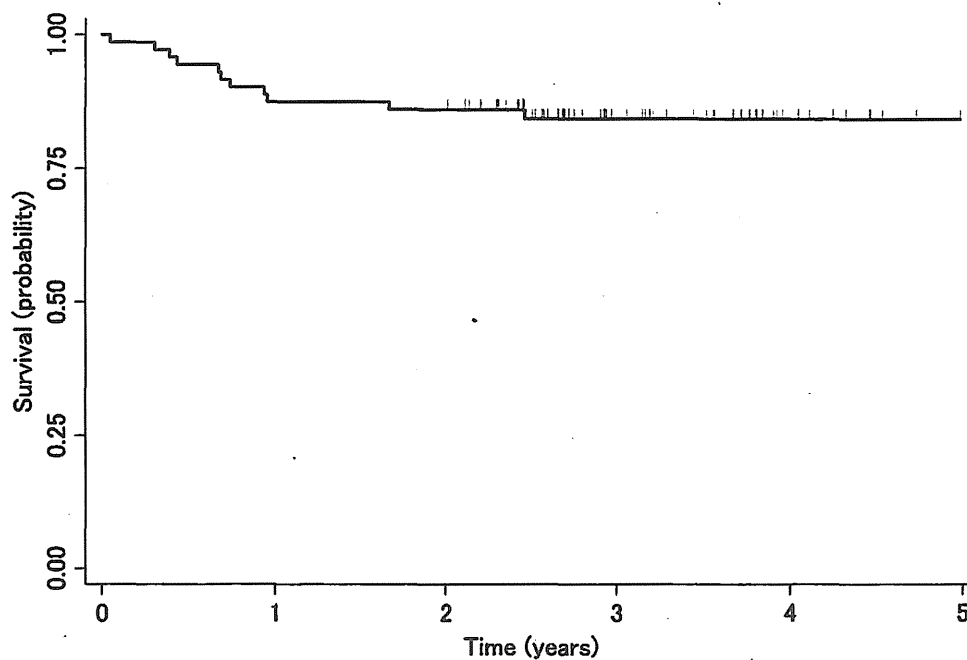


Table 1: 無イベント生存率推定値 (全体)

| Time (Years) | Beg.Total | Fail | Survivor Function | Std.Error | [95% Conf.Int.] | |
|--------------|-----------|------|-------------------|-----------|-----------------|--------|
| | | | | | lower | upper |
| 1 | 64 | 9 | 0.8750 | 0.0390 | 0.7736 | 0.9329 |
| 2 | 62 | 1 | 0.8611 | 0.0408 | 0.7572 | 0.9227 |
| 3 | 30 | 1 | 0.8439 | 0.0434 | 0.7353 | 0.9106 |
| 4 | 10 | 0 | 0.8439 | 0.0434 | 0.7353 | 0.9106 |

Figure 2: 全生存曲線 (全体)

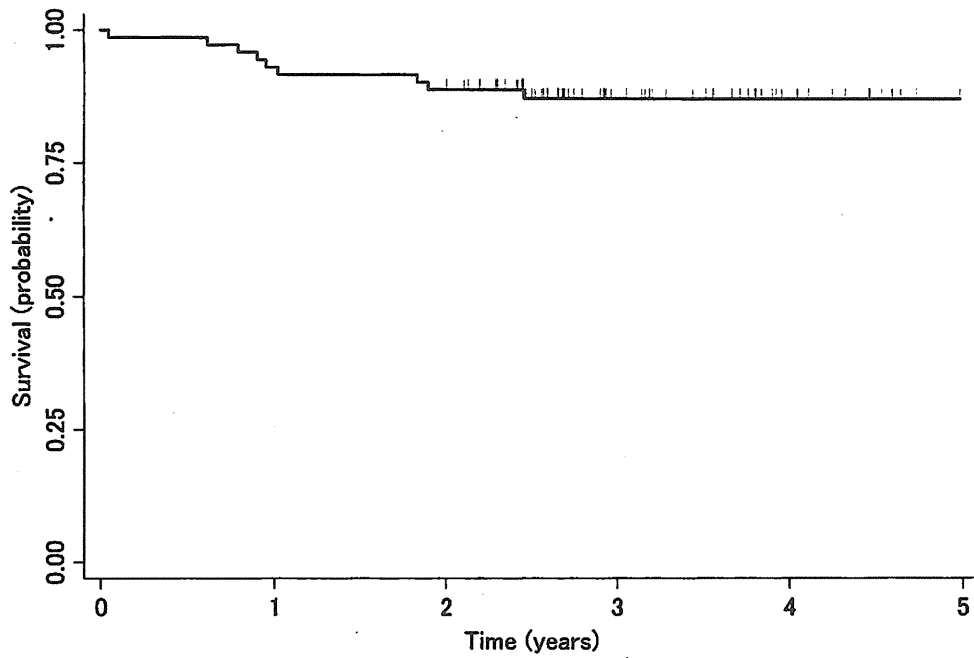


Table 2: 全生存率推定値 (全体)

| Time (Years) | Beg.Total | Fail | Survivor Function | Std.Error | [95% Conf.Int.] | |
|--------------|-----------|------|-------------------|-----------|-----------------|--------|
| | | | | | lower | upper |
| 1 | 68 | 5 | 0.9306 | 0.0300 | 0.8412 | 0.9705 |
| 2 | 64 | 3 | 0.8889 | 0.0370 | 0.7901 | 0.9428 |
| 3 | 32 | 1 | 0.8718 | 0.0401 | 0.7675 | 0.9313 |
| 4 | 12 | 0 | 0.8718 | 0.0401 | 0.7675 | 0.9313 |

小児白血病治療の進歩と 長期フォローアップについて

日時：平成24年12月22日(土) 13時00分～18時00分

会場：京都大学人間健康科学科 杉浦地域医療研究センター2階杉浦ホール

- | | | |
|-------------------|-------------|-------|
| 小児白血病治療の進歩 | 京都大学 教授 | 足立 壮一 |
| 小児白血病経験者における晩期合併症 | 三重大学 教授 | 堀 浩樹 |
| 小児白血病研究の進歩 | 京都府立医科大学 講師 | 滝 智彦 |
| ダウン症候群合併の白血病治療 | 滋賀医科大学 講師 | 多賀 崇 |

アクセス

市バス「熊野神社前」または「丸太町京阪前」下車
または京阪神宮丸太町駅下車 徒歩5分
駐車場がございませんので、自家用車でのご来学はご遠慮ください。

定員 100名(申込先着順)

受講資格 制限は特にありません

受講料 無料

申込方法

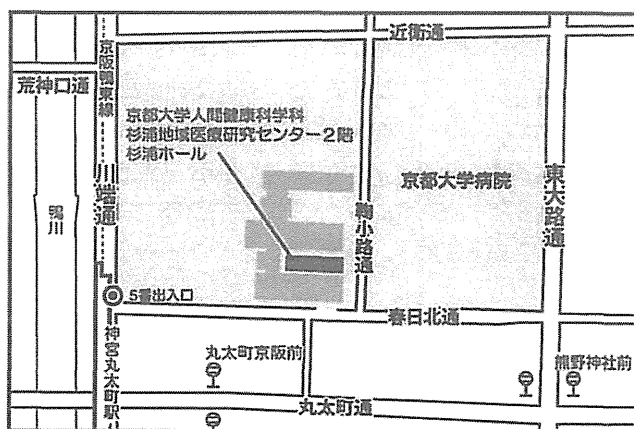
11月22日(木曜日)までに往復はがきに、郵便番号・住所・氏名(フリガナ)・年齢を明記のうえ
下記宛までお申し込みください。(返信はがきには何も書かないで下さい)

申込先

京都大学医学研究科人間健康科学系専攻
足立壮一
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53

連絡先

足立教授室
小林
kmika@kuhp.kyoto-u.ac.jp



厚生労働科学研究(がん臨床研究)推進事業

「小児急性骨髄性白血病(AML)に対する標準的治療法の確立」班(研究代表者:足立壮一)

共催:公益財団法人日本対がん協会・小児白血病研究会(JACLS)