

- 嶋勇成、河崎裕英、八木啓子、原 純一、齋藤明子、佐藤 篤、堀 浩樹、小田 慈、堀部敬三 JACLS ALL02 ER 登録 IKZF1 欠失症例における第一寛解期での造血幹細胞移植の意義について 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.12.2 横浜
45. Park M, Oda M, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y IL-7R gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19 京都
46. 齋藤俊樹 齋藤明子 堀部敬三 オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.20 京都
47. 齋藤明子 永井かおり 岡部有貴子 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川知佐子 竹内一美 生越由枝 西村真希 垣内七海 堀部敬三 希少疾患領域における多施設共同臨床研究法の検討 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.20 京都
48. 永井かおり 岡部有貴子 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川知佐子 竹内一美 生越由枝 西村真希 垣内七海 堀部敬三 齋藤明子 WEB 登録システムの利用状況に関する検討 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.20 京都
49. 岡部有貴子 永井かおり 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川知佐子 竹内一美 生越由枝 西村真希 垣内七海 鶴澤正仁 堀部敬三 齋藤明子 安全性情報収集の最適化 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.20 京都
50. 西岡絵美子 永井かおり 岡部有貴子 三和郁子 佐藤則子 古川知佐子 竹内一美 生越由枝 西村真希 垣内七海 鶴澤正仁 堀部敬三 齋藤明子 臨床試験の逸脱情報収集の検討 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.20 京都
51. Asai D, Imamura T, Suenobu S, Saito A, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Matsumoto K, Tokimasa S, Satoh A, Iguchi A, Kosaka Y, Imaizumi M, Shima M, Hamasaki Y, Kawasaki H, Hori H, Yagi K, Horibe K, Hara J, Oda M IKZF1 deletion is associated with a poor prognosis in pediatric BCP-ALL with TCF3-PBX1 fusion 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.21 京都
52. Manabe A, Kasawaki H, Chin M, Sato A, Matsumoto K, Watanabe T, Kajiwara M, Shimada H, Kato I, Komada Y, Sato N, Kudo K, Kikuta A, Oda M, Watanabe T, Saito A, Tsurusawa M, Horibe K A brief use of imatinib immediately before HSCT in Children with Ph+ALL: JPLSG study Ph+ALL04 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.21 京都
53. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito A, Horibe K, Tsurisawa M, Mori T Immunophenotypic and cytogenetic analysis in advanced precursor T-cell lymphoblastic lymphoma (TLBL) of children and adolescents; a Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) report Fourth International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma, 2012.11 ニューヨーク
54. 堀部敬三 JPLSG (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) の立ち上げと国際共同研究への取り組み Establishment of the JPLSG and its activity for international studies 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011.4.16 東京
55. 朴 明子 清河信敬 小田 慈 真部 淳 小原 明 花田良二 土田昌宏 小川誠司 堀部敬三 林 泰秀 The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子の異常と臨床像について 第 70 回日本癌学会学術総会 2011.10.4 名古屋
56. Park MJ, Kiyokawa N, Oda M, Manabe A, Hara J, Ohara A, Hanada R, Tsuchida M, Ogawa S, Horibe K, Hayashi Y The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.15 名古屋
57. Suenobu S, Horibe K Biology and treatment outcome of adolescent acute lymphoblastic leukemia in Japan 第 73 回日本血液学会学術集会 2011.10.16 名古屋
58. 山下友加 嶋田 明 堀部敬三 山田朋美 山路和孝 堀 壽成 鶴澤正仁 渡辺 新 菊田 敦 浅見恵子 小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病における

- IKZF1/CRLF2/JAK2 遺伝子異常の解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
59. 浅井大介 今村俊彦 末延聡一 長谷川 大一郎 出口隆生 橋井佳子 松本公一 河崎裕英 堀 浩樹 堀部敬三 八木啓子 原 純一 小田 慈 JACLS ALL02 コホートにおける IKZF1/CRLF2 遺伝子解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
60. 朴 明子 清河信敬 小田 慈 真部 淳 原 純一 小原 明 花田良二 土田昌宏 小川誠司 堀部敬三 林 泰秀 T 細胞型小児急性リンパ性白血病における遺伝子異常の解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
61. 嶋田博之 黒澤秀光 伊藤正樹 堀田紀子 渡辺輝浩 村松秀城 嶋 晴子 岡田雅彦 遠野千佳子 後藤裕明 坂下一夫 齋藤明子 鶴澤正仁 堀部敬三 谷澤昭彦 小児慢性期慢性骨髄性白血病に対する多施設共同観察研究 CML-08 : 平成 23 年度予備解析 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25 群馬
62. Asai D, Imamura T, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Matsumoto K, Kawasaki H, Hori H, Iguchi A, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yagi K, Hara J, Oda M. IKZF1 Deletion Is Strongly Associated with Risk of Relapse in Intermediate Risk Group in JACLS ALL02 Cohort 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 10, 2011 San Diego
63. Hasegawa D, Hara J, Suenobu S, Takahashi Y, Sato A, Suzuki N, Nishimura S, Yumura-Yagi K, Kawasaki H, Hori H, Saito AM, Kato K, Iguchi A Kudo T, Nakahata T, Oda M, Horibe K. Successful Abolition of Prophylactic Cranial Irradiation in Children with Non-T Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 10, 2011 San Diego
64. Manabe A Kawasaki H, Chin M, Sato A, Matsumoto K, Watanabe T, Kajiwara M, Shimada H, Kato I, Kodama Y, Sato N, Kudo K, Kikuta A, Oda M, Watanabe T, Saito MA, Tsurusawa M, Horibe K. A Brief Use of Imatinib Immediately Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph+ALL04 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 11, 2011 San Diego
65. Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Horibe K. IKZF1 and CRLF2 Gene Alterations Correlate with Poor Prognosis in BCR-ABL1-Negative High Risk B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 12, 2011 San Diego
66. Buitenkamp T, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Nyla A, Heerema N, van den Heuvel MM, Pieters R, de Haas V, Silverman LB, Schmiegelow K, Liang DC, Horibe K, Arico M, Cazzaniga G, Basso G, Rabin KR, Schrappe M, Cario G, Mann G, Mondelaers V, Lammens T, Cavé H, Stark B, Moorman AV, Vora AJ, Hunger S, Pui CH, Mullighan CG Manabe A, Escherich G, Kowalczyk J, Whitlock JA, Zwaan CM. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Down Syndrome: A Report From the Ponte Di Legno Study Group 53th ASH Annual Meeting and Exposition December 12, 2011 San Diego
67. 岡部有貴子 永井かおり 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希 鶴澤正仁 堀部敬三 齋藤明子 安全性情報収集の最適化に関する検討 日本臨床試験研究会第 3 回学術集会総会 2012.2.23 福岡
68. 齋藤明子 永井かおり 岡部有貴子 西岡絵美子 三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希 鶴澤正仁 堀部敬三 臨床研究作業工程の標準化がもたらす臨床試験の質管理への影響に関する検討 日本臨

- 床試験研究会第3回学術集会総会
2012.2.23 福岡
69. 永井かおり 岡部有貴子 西岡絵美子
三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島
裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希
堀部敬三 齋藤明子 WEB登録システム
の利用状況に関する検討 日本臨床試験
研究会第3回学術集会総会 2012.2.23
福岡
70. 西岡絵美子 永井かおり 岡部有貴子
三和郁子 佐藤則子 古川佐知子 上島
裕子 佐藤陽子 生越由枝 西村真希
鶴澤正仁 堀部敬三 齋藤明子 臨床試

験における逸脱情報収集方法に関する検
討 日本臨床試験研究会第3回学術集会
総会 2012.2.23 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案
該当なし
3. その他
該当なし

表1. 臨床試験の進捗状況

臨床試験名	対象疾患	登録期間 (年月)	登録数	予定登録数	IRB承認/ 参加施設数
1. ALCL99(国際)	ALCL	2002.6~(2006.5割付終了)	184	-	115/116
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	70	126/126
3. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~2010.12	346	308	139/139
4. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~2010.12	60	90	81/81
5. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~2016.10	31	48	138/138
6. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~2010.1	154	124	138/138
7. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	116/116
8. ALL-R08	再発ALL	2009.6~2013.10	163	157	115/117
9. CML-08	CML	2009.10~2014.9	70	75	112/115
10. MLL-10	乳児ALL	2011.1~2014.12	58	70	118/122
11. JMML-11	JMML	2011.7~2015.6	19	43	82/82
12. ALL-RT11	再発T-ALL	2011.12~2017.11	3	6-8 (I相) 22-25(II相)	14 /16
13. ALL-T11	T-ALL	2011.12~2014.11	118	147	130/130
14. ALL-B12	BCP-ALL	2012.11~2017.11	432	1560	135/135
15. ALL-Ph13	Ph+ ALL	2013.10~2017.9	5	44	68/145

(H26.3.31現在)

II. 資料

「臨床試験実施計画書概要」

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

ALL 委員会

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)

日本成人白血病治療共同研究グループ

小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病
に対する多施設共同第 II 相臨床試験実施計画書

JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U

ALL-T11

ver. 3.1

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児造血器腫瘍に対する標準治療・診断確立のための研究」

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立に関する研究」

国立がん研究センター がん研究開発費
「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」

JPLSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名: 渡辺 新

所属機関: 中通総合病院小児科

JALSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名: 竹内 仁

所属機関: 日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科学

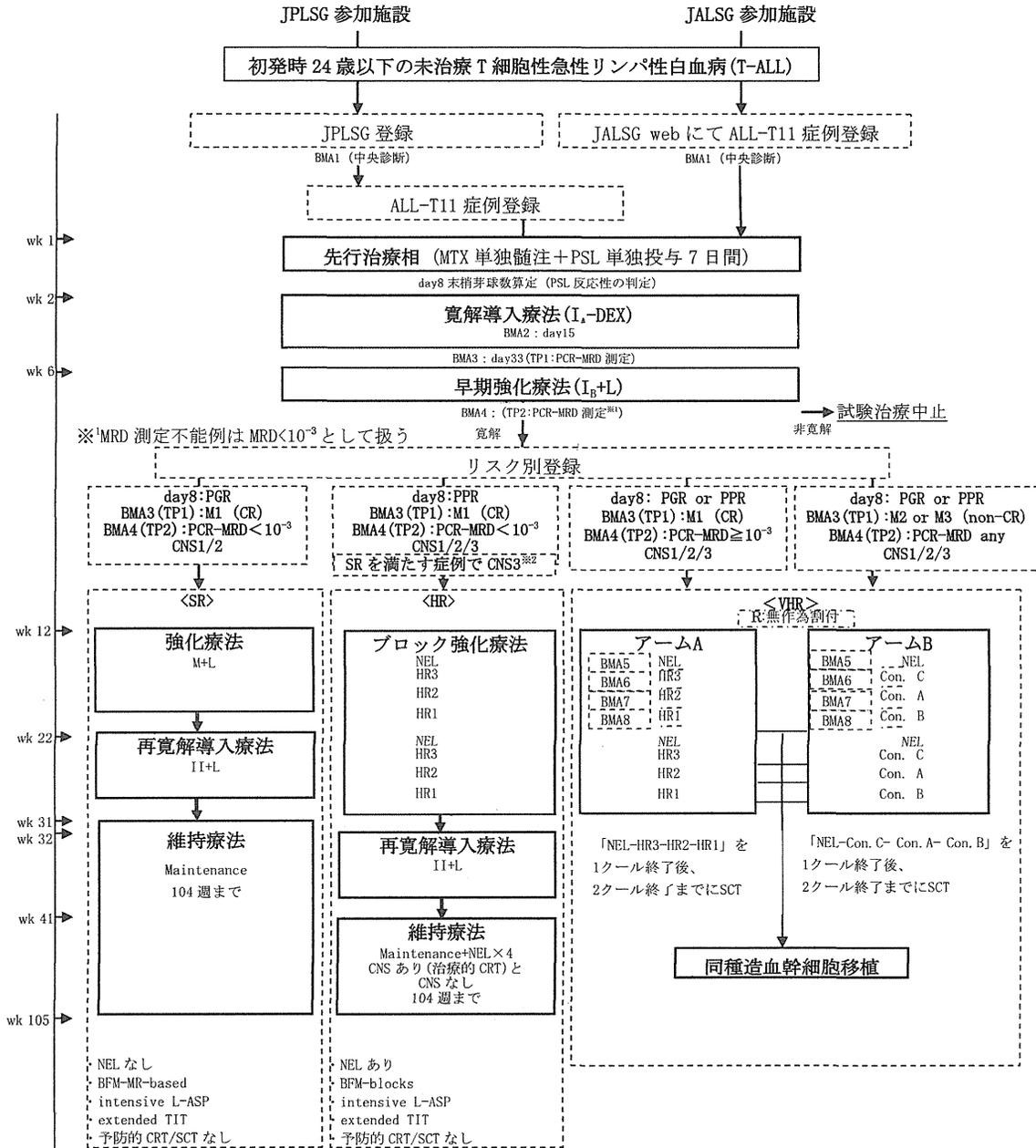
禁止事項

- ※ 施設外への配布を禁止します。
- ※ 本臨床試験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。

2010年 1月15日	実施計画書第1版作成(ver. 0.1)
2011年 3月16日	第1回日本小児血液学会臨床研究審査委員会審査
2011年 6月29日	実施計画書第2版作成(ver. 0.2)
2011年 9月1日	第2回日本小児血液学会臨床研究審査委員会審査承認(ver. 1.0)
2011年 12月15日	JALSG 検体保存・付随研究委員会承認
2012年 1月4日	JALSG プロトコール審査委員会提出
2012年 6月30日	実施計画書 ver. 2.0 作成
2012年 8月31日	JALSG プロトコール審査委員会承認
2013年 1月10日	効果安全性評価委員会承認 (ver. 2.0)
2012年 10月24日	実施計画書 ver. 3.0 作成
2013年 2月1日	効果安全性評価委員会承認 (ver. 3.0)

0. 概要

0.1. シェーマ



※² 初診時中枢神経浸潤の取扱い: SR/CNS3 は HR へリスクアップしたうえで髄注追加および治療的 CRT (18Gy) を行う。HR/CNS3 はリスク変更なしで髄注追加および治療的 CRT を行う。VHR/CNS3 は髄注追加のみ。CNS2 (全リスク) は髄注追加のみでリスク変更なし。
 BMA1: 骨髄穿刺 1 (治療開始前, 形態中央診断あり), PB1: 末梢血スマア (day8, 形態中央診断あり), BMA2: 骨髄穿刺 2 (day15, 形態中央診断あり), BMA3: 骨髄穿刺 3 (Time point 1: 寛解判定, 形態中央診断あり), BMA4: 骨髄穿刺 4 (Time point 2: 寛解判定, MRD 判定, 形態中央診断あり), MRD: minimal residual disease, FCM: flow cytometry, PSL: prednisolone, DEX: Dexamethasone, TP: time point, PGR: PSL-good response, PPR: PSL-poor response, SR: standard risk, HR: high risk, VHR: very high risk, BFM: Berlin-Frankfurt-Münster, 予防的 CRT: cranial radiotherapy, SCT: stem cell transplantation, M1: 芽球 5 %未滿, M2: 芽球 5 %以上 25 %以下, M3: 芽球 25 %超

中央診断用検体の種類と採取日

採取日	略語	検体	目的
初発診断時	BMA1	骨髄スメア、 末梢血スメア、 骨髄血（末梢血）	形態中央診断、 PCR-MRD、FCM-MRD、 細胞表面マーカー、 キメラ遺伝子スクリーニング
day8	PB1	末梢血スメア、末梢血	形態中央診断、FCM-MRD
day15	BMA2	骨髄スメア、骨髄血	形態中央診断、FCM-MRD
寛解導入療法 (I _A) 終了後 day33-40 (TP1)	BMA3	骨髄スメア、骨髄血	形態中央診断、PCR-MRD、 FCM-MRD
早期強化療法 (I _B) 終了後 (TP2)	BMA4	骨髄スメア、骨髄血	形態中央診断、PCR-MRD、 FCM-MRD
VHR 群の NEL 終了後	BMA5	骨髄血	PCR-MRD
VHR 群の HR3/Con. C 終了後	BMA6	骨髄血	PCR-MRD
VHR 群の HR2/Con. A 終了後	BMA7	骨髄血	PCR-MRD
VHR 群の HR1/Con. B 終了後	BMA8	骨髄血	PCR-MRD

0.2. 目的とエンドポイント

本試験は、小児(0歳から17歳)および若年成人(18歳から24歳)の初発・未治療のT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対し、T-ALLの予後因子として最も重要である治療反応性による層別化を行い、Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) の治療骨格に新規薬剤ネララビン(NEL)を含んだ治療を行い、日本の治療成績を向上させることを主目的とする。

第二の目的は、(1)ネララビンを含む全体の治療強化、(2) L-asparaginase (L-ASP) の連続集中投与、(3) 髄注療法の延長・強化によって、治療成績を低下させることなく、T-ALL において予防的頭蓋照射の全廃が可能かを検証することである。

第三の目的は、治療成績を低下させずに同種造血幹細胞移植(SCT)の適応を縮小することであり、(1) I_A後に寛解が得られた群で早期強化療法(I_B)終了後のTime Point 2 (TP2):BMA4でPCR法により微小残存病変(minimal residual disease, MRD)を定量判定し、MRD $\geq 10^{-3}$ であった群と、(2) I_A後に寛解が得られなかったが早期強化療法(I_B)で寛解が得られた群、に対してのみSCTを行うことで、BFMと同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。

第四の目的は、プレドニゾン(PSL)反応性および治療開始後15日目の骨髄の芽球割合(光顕およびフローサイトメトリー[FCM])と、TP1、TP2のMRD(PCRおよびFCM)との相関を検討することにより、治療反応性の指標としてPCR-MRDが他のより簡便な指標によって代替可能かを調べることである。

第五の目的は、移植対象群(超高危険群:VHR)において無作為割付試験を行い、(1)本邦で開発されたDexamethasone 大量療法(HD-DEX)を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000のブロック治療、の評価を行い、次期試験の強化療法候補を決定することである。

第六の目的は、本試験対象年齢の内、小児科と血液内科における有害事象発生割合と治療成績を比較し、両群で差が見られた場合はその原因を検討することである。

第七の目的は、治療後の早期および晩期合併症の評価を行うことである。

ALL-T11 臨床試験におけるエンドポイント

プライマリーエンドポイント: 3 年無イベント生存率 (EFS)

ランダム化第二相試験 (VHR 群のみ) のプライマリーエンドポイント: 微小残存病変消失

セカンダリーエンドポイント:

- 1) 全生存率 (OS)
- 2) 寛解導入率
- 3) 有害事象の発生 (診断時年齢 18 歳未満の症例における早期および晩期合併症を含む)

0.3. 対象

診断時年齢24歳以下(1歳未満の乳児例を含む)の初発・未治療のT細胞性急性リンパ性白血病。研究参加の同意が文書で取得されている症例を対象とする。ただし、治療施行に支障をきたす臓器障害を有する場合、抗がん剤および放射線治療の既往がある症例、ダウン症例を除く。

0.4. 治療計画

0.4.1. 先行治療相・寛解導入療法・早期強化療法

全ての症例に対し、MTX単剤髄注と同時に7日間のPSL先行単独投与を行い、day8のPGR/PPRを判定した後、全例同一の寛解導入療法(I_A)と早期強化療法(I_B)を行う。早期強化療法(I_B)後の骨髓(BMA4: TP2)のMRD測定を行い、standard risk (SR)群、high risk (HR)群、very high risk (VHR)群の3群に層別する。

リスク分類1 : PSL反応性の判定(初期リスク)

day 8末梢血芽球数* ¹	年齢	初発時白血球数	初期リスク
1,000/ μ L未満	any(問わない)	any	PGR
1,000/ μ L以上	any	any	PPR

*¹ 総投与量が 210 mg/m² 以上を確保できなかった場合は委員会で対処法を検討するので、早急に研究グループ毎の担当者または研究代表者に報告すること。

リスク分類2(確定リスク)

初期リスク	CNS	BMA3 (TP1) 骨髓	CR at TP1	CR at BMA4 (TP2)* ¹	MRD at BMA4 (TP2)* ²	確定リスク
PGR	1 or 2	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	SR
	3	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	HR
PPR	any	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	HR
any	any	M1	Yes	Yes	$\geq 10^{-3}$	VHR
any	any	M2 or M3	No	Yes	any	VHR
any	any	M1	No	Yes	any	VHR

*¹ すべての初期リスクにおいて、TP2 の非寛解はプロトコール治療中止(追跡調査による観察は継続)

*² MRD 測定不能例は、MRD $< 10^{-3}$ として扱う。

0.4.2. SR 群

(1) SR群の定義：以下の条件を全て満たす。

- ・ day8にPGRと判定
- ・ CNS1またはCNS2である
- ・ 寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄BMA3 (TP1) : 完全寛解 (M1)
- ・ 早期強化療法 (I_B) 後の骨髄BMA4 (TP2) : 完全寛解かつMRD $<10^{-3}$ である

(2) 治療

- ・ 強化療法 (M+L)
- ・ 再寛解導入療法 (II+L)
- ・ 維持療法

以後、BFM2000/SRに準拠した強化・維持療法に加え、L-ASP集中投与と髄注強化(extended it)を併用し、予防的頭蓋照射(予防的CRT)および造血幹細胞移植(SCT)は行わない。

SR群ではネララビン(NEL)を使用しない。

0.4.3. HR 群

(1) HR群の定義：以下の条件1)または2)のいずれかを満たす。

1) 以下の条件を全て満たす。※CNS 評価は考慮しない。

- ・ day8にPPRと判定
- ・ 寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄(BMA3 (TP1) : 完全寛解 (M1)
- ・ 早期強化療法 (I_B) 後の骨髄BMA4 (TP2) : 完全寛解かつMRD $<10^{-3}$ である場合

2) 以下の条件を全て満たす。(SR群の条件を満たす症例でCNS3)。

- ・ day8にPGRと判定
- ・ CNS3である
- ・ 寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄BMA3 (TP1) : 完全寛解 (M1)
- ・ 早期強化療法 (I_B) 後の骨髄BMA4 (TP2) : 完全寛解かつMRD $<10^{-3}$ である

(2) 治療

- ・ 強化療法(「NEL-HR3-HR2-HR1」を2クール)
- ・ 再寛解導入療法 (II+L)
- ・ 維持療法

BFM2000/HRに準拠した強化・維持療法に加え、強化療法でNEL5日間を2クール、維持療法でNEL5日間を4クール、維持療法でL-ASP集中投与(intensive L-ASP)と髄注強化(extended it)を併用し、予防的頭蓋照射(予防的CRT)および造血幹細胞移植(SCT)は行わない。

0.4.4. VHR 群

(1) VHR群の定義：以下の条件1)または2)のいずれかを満たす。※PSL反応性評価及びCNS評価は考慮しない。

1) 以下の条件を全て満たす。

- ・ 寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄 (BMA3) TP1: 完全寛解 (M1)
- ・ 早期強化療法 (I_B) 後の骨髄 (BMA4) TP2: 完全寛解かつMRD $\geq 10^{-3}$ である

2) 以下の条件を全て満たす。

- ・寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄 (BMA3) TP1: 完全寛解とならない (M2/M3 または白血病による臨床症状の残存/白血病細胞の臓器浸潤の残存)
- ・早期強化療法 (I_B) 後の骨髄 (BMA4) TP2: 完全寛解

(2) 治療

- ・無作為割付により以下のいずれかのアーム別強化療法を行う。

アームA: BFM ALL 2000のブロック治療にNEL×5日間

(「NEL-HR3-HR2-HR1」(HRの強化療法と同様))

アームB: 本邦で開発されたDexamethasone大量療法(HD-DEX)を含むブロック治療にNEL×5日間

(「NEL-Con. C-Con. A-Con. B」を2クール)

両アームとも1クールの強化療法終了後、2クール目が終了するまでに許容されるドナーから同種SCTを行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 147例 (SR群: 96例、HR群: 27例、VHR群: 24例)

研究期間: 2011年12月 1日～2017年11月30日 (6年間)

登録期間: 2011年12月 1日～2014年11月30日 (3年間)

追跡期間: 2014年12月 1日～2017年11月30日 (3年間)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ
Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する
多施設共同第 II 相および第 III 相臨床試験実施計画書

ALL-B12

ver. 1.0

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児造血器腫瘍に対する標準治療・診断確立のための研究」班

禁止事項

- ※ 施設外への配布を禁止します。
- ※ 本臨床試験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 康 勝好

所属機関 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

研究事務局 加藤 元博

所属機関 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

2011 年 6 月 13 日 実施計画書第 1 版作成(ver. 0.1)
2012 年 3 月 30 日 日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会提出
2012 年 9 月 7 日 実施計画書第 2 版作成(ver. 0.2)
2012 年 10 月 26 日 日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会審査承認(ver. 1.0)

0.2. 目的とエンドポイント

<目的>

- 1) BFM(Berlin-Frankfurt-Münster)骨格に基づく全国統一研究を実施し、本邦における小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) の治療成績を改善する。
- 2) 微小残存病変 (MRD) の評価体制を確立する。全国レベルでの検体搬送システムを整備し、また約 80 %の症例で MRD の評価が可能となることを目標とする。
- 3) 標準危険群 (SR) においては、ダウノルビシン (DNR) の投与回数を 2 回とした BFM95-SR の寛解導入療法を採用することによってより安全かつ有効な寛解導入療法を確立する。同時に維持療法におけるデキサメタゾン/ビンクリスチン (DEX/VCR) パルス療法の有用性を検証する。
- 4) 中間危険群 (IR) においては、強化 L-アスパラギナーゼ (L-ASP) 療法の有効性・安全性を検証する。
- 5) 高危険群 (HR) においては、強化 L-ASP 療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃する。さらに BFM-HR 型 Block 治療と VCR を強化した BFM 治療との比較を行う。
- 6) 各リスクにおいてランダム化された 2 群において、本人と家族(代理評価)の視点から患児 Quality of life (QOL) を検討し、患児の QOL に影響する臨床的な要因を探索する。

<エンドポイント>

プライマリーエンドポイント

SR 群、IR 群、HR 群の 5 年無イベント生存期間 (EFS)

セカンダリーエンドポイント

- ・ 全体の 5y-EFS, 5y-全生存率 (OS), 5y-中枢神経 (CNS) 再発率
- ・ 各危険群の 5y-OS, 5y-CNS 再発率
- ・ 各危険群および全体の、寛解導入療法 (I_A) および早期強化療法 (I_B) 終了後の寛解導入率
- ・ 有害事象発生割合
- ・ TP1 および TP2 の MRD を評価できた症例割合および、これらの MRD と 5y-EFS, 5y-OS との相関
- ・ 本人と家族 (代理評価) によるアンケート調査で得られた患児 QOL の評価
- ・ 分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価

BFM-HR型Block治療 (HR-block群) と、VCR、L-ASPを強化したBFM治療 (HR-VCR群) の比較を探索的なランダム化第II相デザインで行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。移植の適応群に対しては、HR-block群に割り付けられた患者には3クルールの強化療法の後に、HR-VCR群に割り付けられた患者には大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法 (8週間に4回) の後に、許容されるドナーから同種造血細胞移植を行う。

0.3. 対象

診断時年齢1歳以上19歳以下の初発、未治療のBCP-ALL。研究参加の同意が文書で取得されている症例を対象とする。ただし、治療施行に支障をきたすと担当医が判断する場合、抗癌剤および放射線治療の既往がある症例を除く。

0.4. 治療計画概要

診断時の年齢、白血球数、染色体・遺伝子異常、初期治療に対する反応性、中枢神経浸潤の有無によって、SR群、IR群、HR群に層別化し、以下の治療を行う。

SR群：DNRの投与回数を2回とした寛解導入療法(I_A)、早期強化療法(I_B)、 $2\text{ g/m}^2 \times 4$ 回の大量メトトレキサート(HD-MTX)療法、Protocol III $\times 2$ 回の再寛解導入療法、維持療法を行う。

維持療法中DEX/VCRパルス療法の有無で第III相無作為割付比較試験を行う。1回目の再寛解導入療法後に無作為割付を行う。

IR群：寛解導入療法(I_A)、早期強化療法(I_B)、 $5\text{ g/m}^2 \times 4$ 回のHD-MTX療法、Protocol III $\times 2$ 回の再寛解導入療法、維持療法を行う。

標準治療群と強化L-ASP療法群で第III相無作為割付比較試験を行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。

HR群：寛解導入療法(I_A)、早期強化療法(I_B)、強化療法、Protocol III $\times 3$ 回の再寛解導入療法、維持療法を行う。

BFM-HR型Block治療(HR-block群)と、VCR、L-ASPを強化したBFM治療(HR-VCR群)の比較を探索的なランダム化第II相デザインで行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。移植の適応群に対しては、HR-block群に割り付けられた患者には3クルールの強化療法の後、HR-VCR群に割り付けられた患者にはHD-MTX療法(8週間に4回)の後、許容されるドナーから同種造血細胞移植を行う。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数:1560例(SR群:800例、IR群:490例、HR群:270例)

研究期間:2012年11月16日-2022年11月30日(10年間)

登録期間:2012年11月16日-2017年11月30日(5年間)

追跡期間:2017年12月1日-2022年11月30日(5年間)

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

再発 ALL 委員会

小児難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病に対するネララビン、フルダラビン、
エトポシドを用いた寛解導入療法第 I/II 相臨床試験 (ALL-RT11)
実施計画書
ver. 1.4

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児造血器腫瘍に対する標準治療・診断確立のための研究」

研究代表者/研究事務局

熊本忠史

聖路加国際病院 血液腫瘍科

※参加施設が限定されていますので、参加施設以外は参加できません

禁止事項

- ※ 施設外への配布を禁止します。
- ※ 本臨床試験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。

2010年6月28日 実施計画書第1版作成 (ver. 0.1)

2011年3月10日 日本小児血液学会臨床研究審査委員会審査

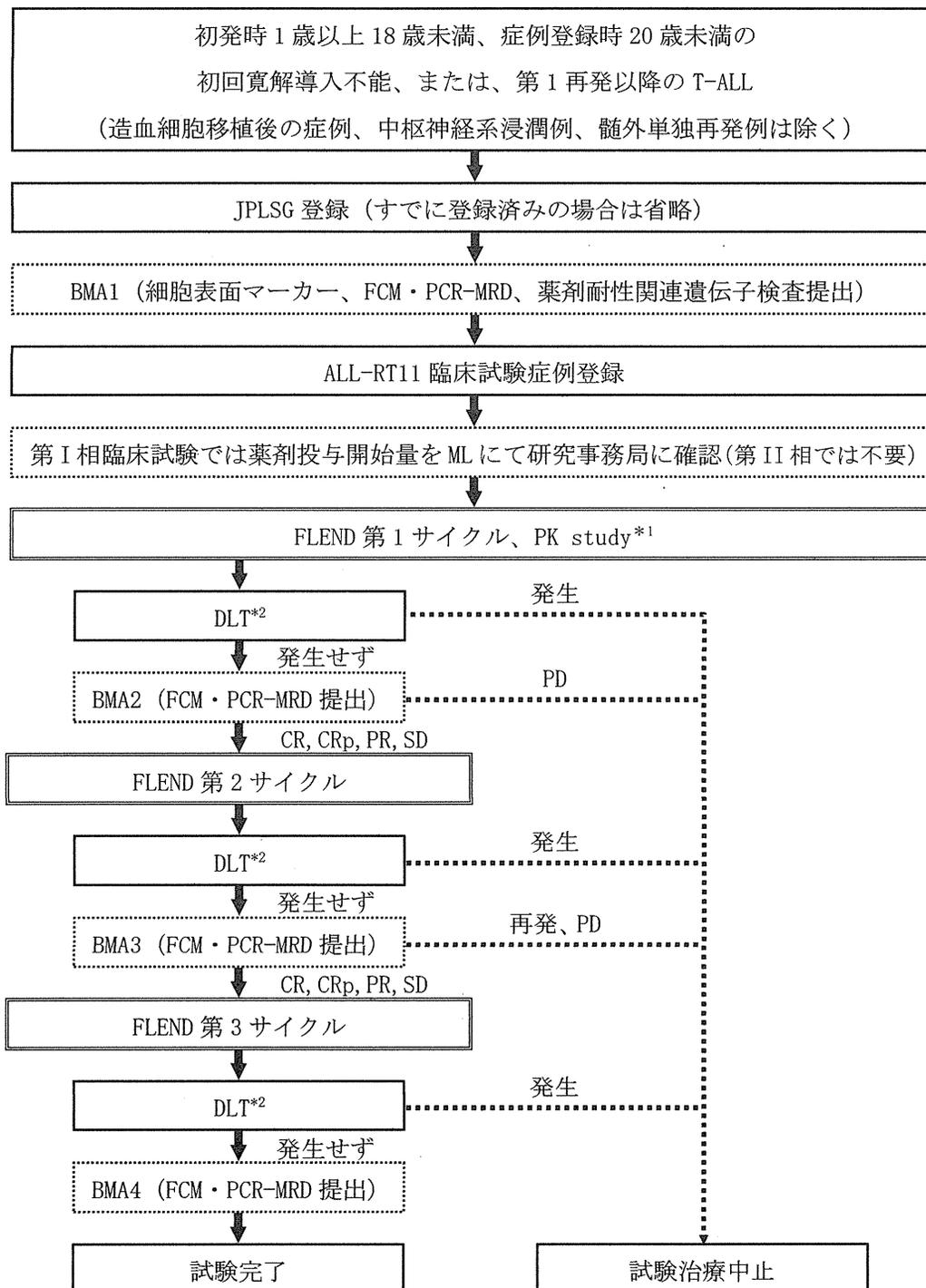
2011年6月10日 実施計画書第2版作成 (ver. 0.2)

2011年7月19日 日本小児血液学会臨床研究審査委員会審査承認 (ver. 1.0)

0. 概要

0.1. シェーマ

0.1.1. FLEND3 サイクルのシェーマ

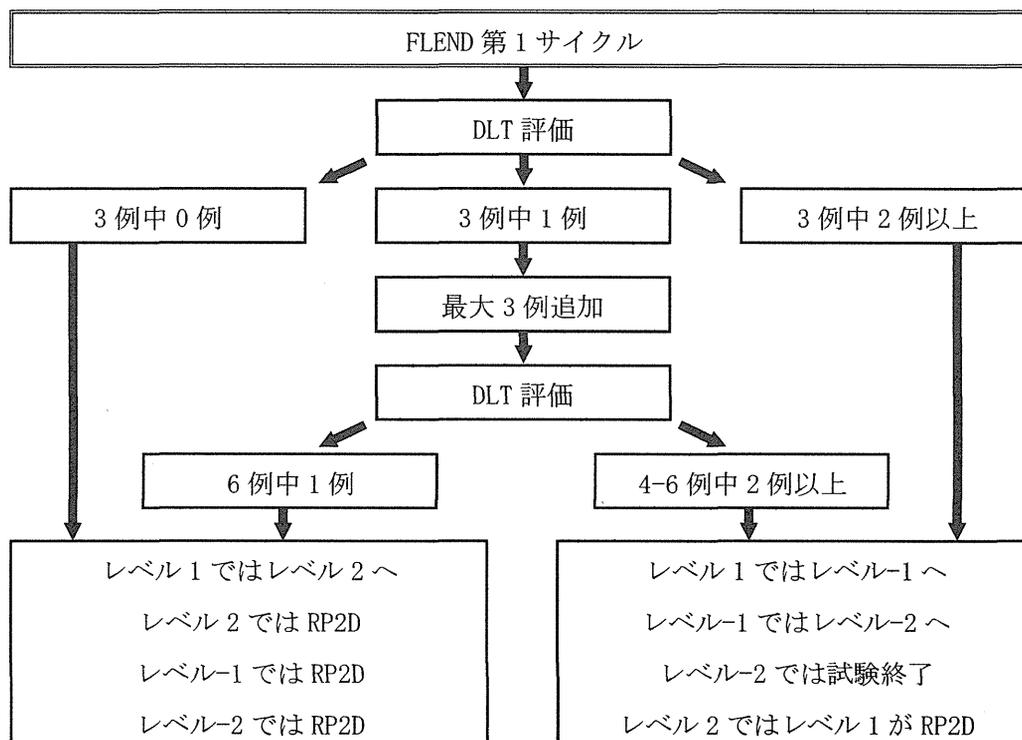


*1 第 II 相臨床試験では可能な施設のみ実施

*2 第 I 相臨床試験第 2 サイクル以降の DLT は DLT の基準に該当する有害事象

※DLT : dose limiting toxicity (用量規制毒性)

0.1.2. 第 I 相臨床試験における RP2D の決定方法のシエーマ



※RP2D : recommended phase2 dose (推奨用量)

0.2. 目的とエンドポイント

目的

初回寛解導入不能、または、第1再発以降の小児難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) 例に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドの3剤併用化学療法 (FLEND 療法) の安全性と有効性を検証する。

<第 I 相臨床試験の目的>

初回寛解導入不能、または、第1再発以降の小児難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドの3剤併用化学療法 (FLEND 療法) の dose limiting toxicity (DLT) を評価することにより、第 II 相臨床試験において推奨される薬剤投与量 (recommended phase2 dose: RP2D) を決定する。

<第 II 相臨床試験の目的>

初回寛解導入不能、または、第1再発以降の難治性小児 T-ALL 例に対し、第 I 相臨床試験において決定された RP2D を用いて第 II 相臨床試験を実施し、第 I 相臨床試験において RP2D で治療された症例を含めた全適格例を対象として、FLEND 療法の安全性と有効性を確認する。

<第 I 相臨床試験のエンドポイント>

プライマリーエンドポイント

- ・ DLT の評価

セカンダリーエンドポイント

- ・有害事象発生率
- ・各サイクル後の治療反応率（完全寛解率と部分寛解導入率の和）
- ・各サイクル後の完全寛解率
- ・4 か月無イベント生存率 (Event-free survival : EFS)
- ・4 か月全生存率 (Overall survival : OS)
- ・1 年無イベント生存率 (EFS)
- ・1 年全生存率 (OS)
- ・血漿中 Ara-G、Fara-A、細胞内 Ara-GTP の Pharmacokinetic (PK) study
- ・PCR-MRD および FCM-MRD と EFS および OS との相関
- ・薬剤耐性関連遺伝子検査

<第 II 相臨床試験のエンドポイント>

プライマリーエンドポイント

- ・第 2 サイクル後の治療反応率

セカンダリーエンドポイント

- ・有害事象発生率
- ・第 1、3 サイクル後の治療反応率
- ・各サイクル後の完全寛解率
- ・4 か月 EFS
- ・4 か月 OS
- ・1 年 EFS
- ・1 年 OS
- ・血漿中 Ara-G、Fara-A、細胞内 Ara-GTP の PK study
- ・PCR-MRD および FCM-MRD と EFS および OS との相関
- ・薬剤耐性関連遺伝子検査

0.3. 対象

初発時 1 歳以上 18 歳未満、症例登録時 20 歳未満の小児難治性 T-ALL を対象とする。難治性 T-ALL とは初回寛解導入不能例、または、第 1 再発以降例とする。白血病細胞の骨髄浸潤を伴う症例を対象とし、中枢神経系浸潤合併例、および、髄外単独再発例は除く。また、造血細胞移植後の症例も除外する。

0.4. 治療計画概要

本臨床試験はネララビン、フルダラビン、エトポシドの 3 剤併用療法 (FLEND 療法) からなる。エトポシドを 1 時間点滴静注し、その終了直後からフルダラビンを 30 分間点滴静注する。ネララビンはフ

フルダラビン開始 4 時間後から開始し、1 時間点滴静注する (表 4)。このエトポシド→フルダラビン→ネララビンの 5 日間連日投与を FLEND1 サイクルとし、1 症例あたり最大 3 サイクルの FLEND 療法を実施する。

第 I 相臨床試験では、薬剤投与量を 4 レベルに設定する (表 3)。ネララビンの投与量は 650 mg/m²/日に固定し、フルダラビンとエトポシドの投与量増量を実施する。FLEND 療法の DLT を評価することにより、maximum tolerated dose (MTD) と recommended phase 2 dose (RP2D) を決定する。第 II 相臨床試験における薬剤投与量は、ネララビン 650 mg/m²/日、フルダラビンとエトポシドは RP2D とする。

各サイクルは骨髄機能回復後に開始するものとする。ただし、各サイクル中、あるいは、各サイクル後に DLT を呈した症例、および、progressive disease (PD) となった症例、または、再発症例は、次サイクルには進まず、試験終了となる。なお、本臨床試験では診断時 (試験治療前) を除き抗がん剤の随注は行わない。

表 3. 薬剤投与量 (mg/m²/日)

投与レベル	症例数	ネララビン	フルダラビン	エトポシド
第 I 相				
-2	3-6	650	20	50
-1	3-6	650	20	75
1	3-6	650	30	75
2	3-6	650	30	100
第 II 相	22-25	650	RP2D	RP2D

表 4. 薬剤投与方法

	投与方法	第 1 日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日
エトポシド	1 時間点滴静注	○	○	○	○	○
フルダラビン	エトポシド終了直後より 30 分間点滴静注	○	○	○	○	○
ネララビン	フルダラビン開始から 4 時間後より 1 時間点滴静注	○	○	○	○	○

	薬剤溶液の作成	注意事項
エトポシド	100mg あたり生食などの輸液 250 mL 以上で希釈する。	左記希釈法を厳守し、高濃度溶液の投与を避ける。
フルダラビン	2.5 mL の注射用水で溶解し、必要量を生食 100 mL 以上で希釈する。	CCr 70 mL/分以下の患者は本試験の対象外。
ネララビン	希釈せず使用する。	

0.5. DLT 発生時の対応

第 I 相臨床試験第 1 サイクルで発生した DLT は MTD および RP2D 決定のための評価対象となるため、次ページの表にしたがって緊密に情報を共有する。なお、第 I 相臨床試験第 2、第 3 サイクルや、第