

II 相臨床試験で発生した DLT は、メーリングリスト (ML) や「DLT 報告書」では報告せず、「有害事象報告書」にて報告する。

	DLT の定義 (CTCAE v4.0 で評価する)	DLT 発生日と DLT 確認日	第 I 相臨床試験第 1 サイクルに おける、担当医の対応
1	grade 3 以上の有害事象。 ただし以下 (2~5) の有害事象 は、各々の表記にしたがって 評価する。	grade 3 以上の有害事象が発生 した日を DLT 発生日、その翌 日を DLT 確認日とする。	DLT 確認日に速やかに ALL-RT11 ML <sup>※1</sup> に報告するとともに、DLT 確認日から 3 日以内に「DLT 報告 書」にてデータセンターに報告 する。
2	治療開始第 42 日の時点で骨髄 抑制(好中球数減少、血小板数 減少)を認める場合。 ただし、骨髄抑制(好中球数減 少、血小板数減少)以外の有害 事象は DLT として評価しない。	末梢血好中球数 500 / $\mu$ L 未 満、血小板数 20,000 / $\mu$ L 未 満となった日を DLT 発生日、 治療開始日を第 1 日として、 治療開始第 43 日を DLT 確認日 とする。	DLT 確認日 (治療開始第 43 日) に速やかに ML に報告するととも に、第 43 日から 3 日以内に「DLT 報告書」にてデータセンターに 報告する <sup>※2</sup> 。
3	grade 2 以上の「神経系障害」。 ただし「意識レベルの低下」 は NCI-CTC v2.0 で評価する。	grade 2 以上の有害事象が発生 した日を DLT 発生日、その翌 日を DLT 確認日とする。	DLT 確認日に速やかに ML に報告 するとともに、DLT 確認日から 3 日以内に「DLT 報告書」にてデー タセンターに報告する。
4	以下の有害事象が 14 日以内に 回復しない場合 grade 3 の「悪心」「嘔吐」「下 痢」「口内粘膜炎」 grade 3 の「皮膚および皮下組 織障害」 grade 3 の「血清アミラーゼ増 加」「リパーゼ増加」「血中ピ リルビン増加」「クレアチニン 増加」 grade 3 以上の「アルカリホス ファターゼ増加」「アスパラギ ン酸アミノトランスフェラー ゼ増加」「アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増加」	grade 3 以上 (「アルカリホス ファターゼ増加」「アスパラギ ン酸アミノトランスフェラー ゼ増加」「アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増加」) の 有害事象が発生した日を DLT 発生日、発生日を第 1 日目と して発生第 15 日目を DLT 確認 日とする。	DLT 確認日に速やかに ML に報告 するとともに、DLT 確認日から 3 日以内に「DLT 報告書」にてデー タセンターに報告する。
5	「疲労」「発熱」 「腎出血」「血尿」「ウロスト ミー一部出血」 「感染症および寄生虫症」	DLT として評価しない。	

※1: ALL-RT11 ML=Mailing List<メールアドレス: FLEND.P1@umin.ac.jp>

※2: 治療開始第 28 日に骨髄抑制 (末梢血好中球数 500 / $\mu$ L 未満、血小板数 20,000 / $\mu$ L 未満) を認めた場合は、次サイクル開始の延長を速やかに ML に報告する。次サイクル開始が 1 週間以上遅延した時、すなわち第 35 日にも骨髄抑制が持続していた場合も ML に報告する。ただし、これらの有害事象はまだ DLT とは判断されていないので、特に書面を用いての報告とはしない。

※3: DLT の詳細については「9.1.2. Dose limiting toxicity (DLT: 用量制限毒性)」を参照のこと。

## 0.6. 予定登録数と臨床試験期間

予定登録数: 第 I 相臨床試験 6-18 例、第 II 相臨床試験 22-25 例

臨床試験期間: 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~2016 年 11 月 30 日 (5 年間)

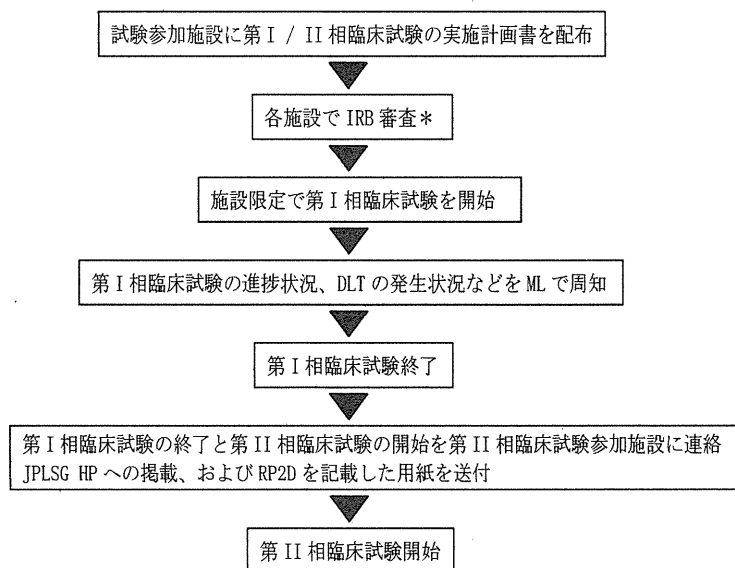
追跡期間: 最終症例登録から 1 年間

## 0.7. フルダラビンの適応外使用について

小児 T-ALL はフルダラビンの保険適応外である。このため、Genzyme 社よりフルダラビンの無償供与を受ける。供与された薬剤は、名古屋医療センター臨床研究センター臨床研究支援室で管理され、研究代表者の指示の下、症例登録発生施設に発送される。FLEND 療法が有効であると判断され次第、高度先進医療評価制度に登録して実施することとする。

## 0.8. 第 I 相臨床試験から第 II 相臨床試験への移行について

第 I/II 相臨床試験に参加される施設は、第 I 相臨床試験開始前に各施設の倫理審査委員会の承認を得る。第 I 相臨床試験において RP2D の決定後すみやかに第 II 相臨床試験へ移行する。その際、研究事務局およびデータセンターは決定された RP2D と第 II 相臨床試験の開始について、ALL-RT11 ML 宛に送信するとともに、JPLSG ホームページ (ALL-RT11 専用ページ) に情報を提示し周知する。さらに、すでに配布されている実施計画書に追加ファイルできるよう、第 II 相臨床試験参加



\*第 II 相臨床試験のみ参加する施設も可能な限り第 I 相臨床試験前に IRB 審査を受けることとするが、これができない場合は第 II 相臨床試験開始前までに IRB 審査を受けてもよい。

施設に RP2D を記載した用紙を郵送する。第 II 相臨床試験のみに参加する施設で、RP2D が決定していないなどの理由で倫理審査委員会の承認が得られない場合は、第 I 相臨床試験終了後に倫理委員会の

承認を得てもよい。

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

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性  
白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤  
併用化学療法第II相臨床試験  
実施計画書

ALL-Ph13

Ver. 1.1

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」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。

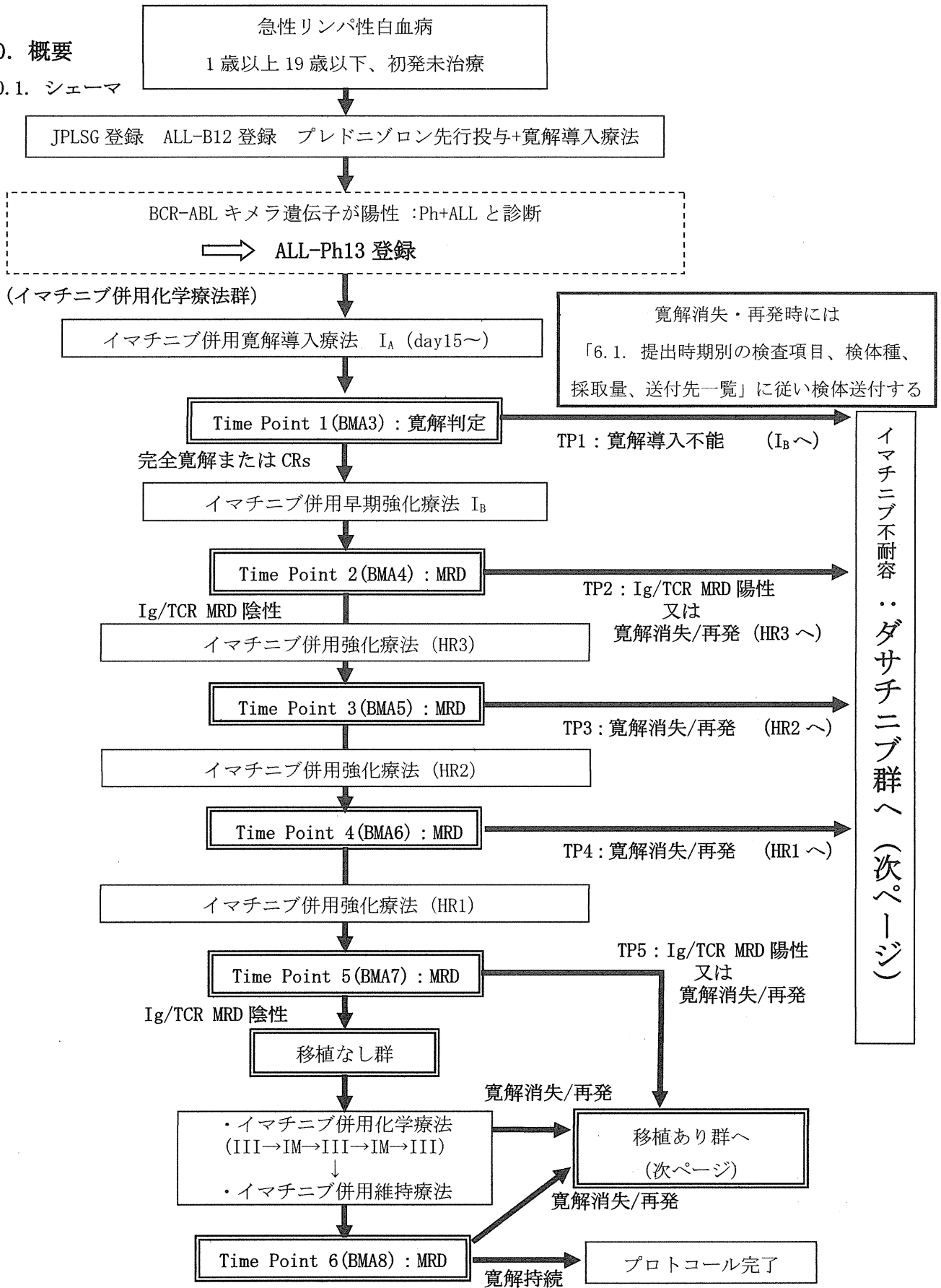
研究代表者 河崎 裕英  
所属機関 関西医科大学病院 小児科

研究事務局 嶋田 博之  
所属機関 慶應義塾大学医学部 小児科

2013年2月6日 実施計画書第1版作成(ver. 0.1)  
2013年2月8日 日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会提出  
2013年4月15日 実施計画書第1版作成(ver. 0.2)  
2013年8月29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)

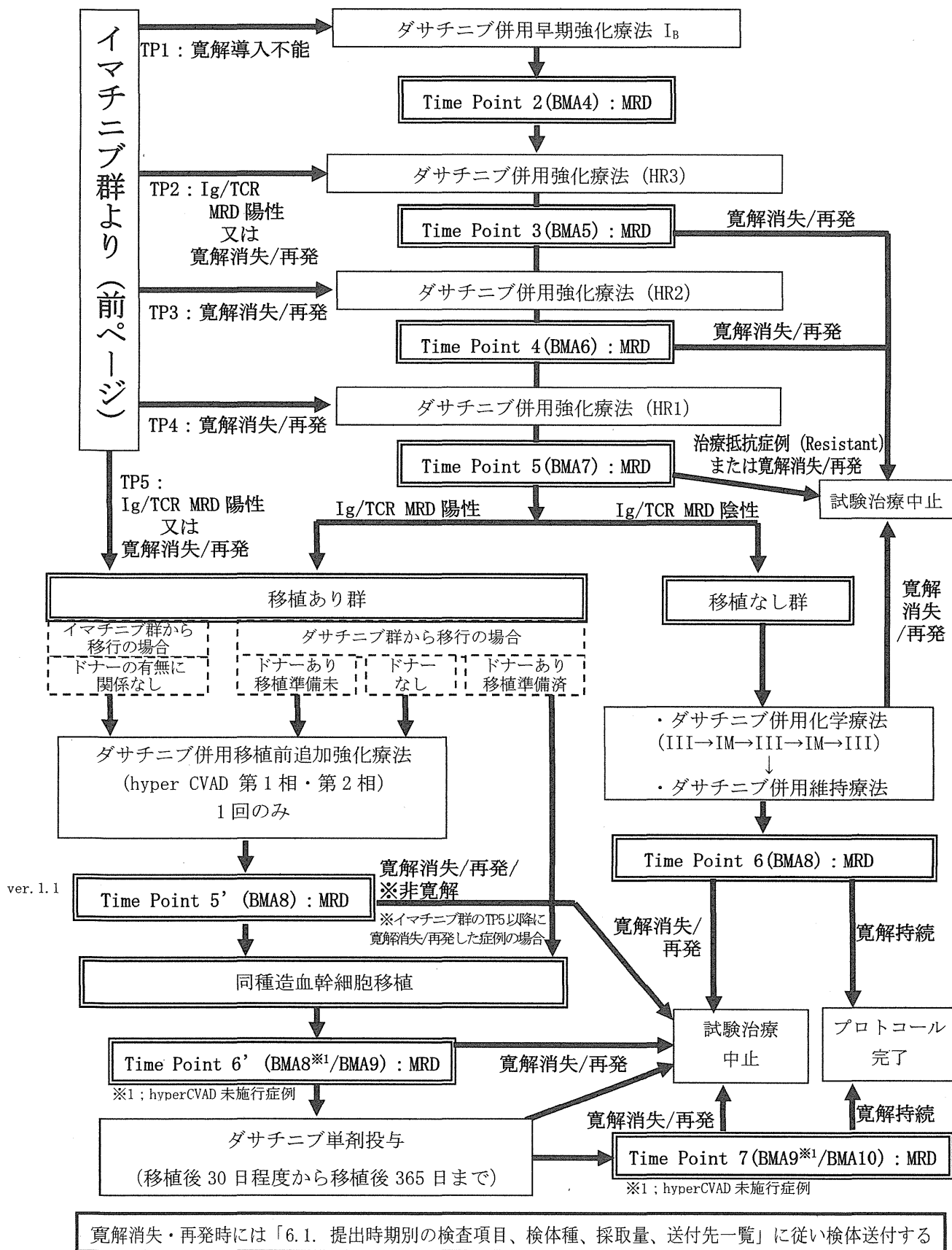
0. 概要

0.1. シェーマ



イマチニブ不耐容 … ダサチニブ群へ (次ページ)

(ダサチニブ併用化学療法群)



## 0.2. 目的

小児(1歳以上19歳以下)の初発未治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(以下Ph+ALL)に対してメシル酸イマチニブ(imatinib mesylate)(以下イマチニブ)を併用した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。さらに寛解導入不能例や治療反応不良例などの難治性症例に対しては、イマチニブからダサチニブ水和物(dasatinib hydrate)(以下ダサチニブ)へ規定した方法で変更した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。このようにイマチニブからダサチニブへ変更する定義を規定することでチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の適正使用をめざす。Ig/TCR PCRを用いた微小残存病変(MRD)がHRブロック終了時(TP5)に消失し、予後良好が見込まれる群に対しては同種造血幹細胞移植(以下allo-SCT)を行わずイマチニブまたはダサチニブ併用化学療法を続け、その有効性と安全性を確認する。HRブロック終了時(TP5)にIg/TCR PCRを用いたMRDが陽性の症例はallo-SCTを行い、治療成績を確認する。

また、BCR-ABL キメラ遺伝子変異や IKZF1 遺伝子欠失と MRD 消失率・MRD 再発率との関係进行评估するほか、Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析を行うことにより分子レベルの予後因子を探索する。

多施設共同第 II 相臨床試験。

### Primary endpoint

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

### Secondary endpoint

1. 3年全生存率(overall survival: OS)
2. イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の3年OS
3. イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の3年EFS
4. イマチニブ併用寛解導入療法(I<sub>A</sub>)終了後の寛解導入率
5. イマチニブ併用早期強化療法(I<sub>B</sub>)、ダサチニブ併用早期強化療法(I<sub>B</sub>)、および全体の早期強化療法(I<sub>B</sub>)終了後の寛解導入率
6. TKI 併用化学療法の微小残存病変(Ig/TCR PCR MRD、FCM MRD、キメラ遺伝子MRD)の経時的変化
7. 移植前までのMRDと長期予後との関係
8. BCR-ABL キメラ遺伝子変異とMRD消失率・MRD再発率との関係
9. IKZF1 遺伝子欠失とMRD消失率・MRD再発率との関係
10. Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析による予後因子の探索
11. イマチニブ血中濃度およびダサチニブ血中濃度とMRD消失率・MRD再発率との関係

12. イマチニブ血中濃度およびダサチニブ血中濃度と有害事象との関係
13. 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
14. 有害事象発生割合

### 0.3. 対象

診断時年齢 1 歳以上 19 歳以下の初発 Ph+ALL 患児。ALL の初診時の検体を用いておこなった real-time PCR 法で、治療開始 15 日目までに BCR-ABL 陽性を確認できた ALL 患児を対象とする。ただし、その後、染色体分析と FISH 法とのいずれにおいても t(9;22)(q34;q11) の染色体転座が確認できなかったものは、事後不適格症例とする。

### 0.4. 治療

ALL 診断後、real-time PCR にて BCR-ABL 陽性 (Ph+ALL) と診断された症例に対して、A15 よりイマチニブ併用の寛解導入療法 (I<sub>A</sub>) を行い、day33 に効果判定を行う。寛解が確認された症例は、イマチニブ併用の早期強化療法 (I<sub>B</sub>) に移行し、I<sub>B</sub> 終了後 (Time Point2; TP2) における Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性の場合には、イマチニブ群としてイマチニブ併用の HR ブロック以降の化学療法を行う。寛解導入不能例、TP2 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例、TP2~TP4 における寛解消失/再発例は、ダサチニブ群へ移行する。イマチニブ群もダサチニブ群も HR ブロック終了後 (TP5)、Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性であれば移植なし群として化学療法を継続する。イマチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例または寛解消失/再発例はダサチニブ移植あり群へ移行するが、全症例でダサチニブを併用した hyper CVAD を行った後、allo-SCT を施行する。ダサチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例は移植あり群として allo-SCT を施行するが、ダサチニブへ変更後の寛解消失/再発例、及びダサチニブ併用強化療法 (HR1) 終了後までに完全寛解に至らない治療抵抗例 (Resistant) は試験治療中止とする。イマチニブ群では TP5 後のイマチニブ併用再寛解導入療法 (III) 以降の治療中の寛解消失/再発例は移植あり群に移行しダサチニブ hyper CVAD を施行して移植準備を進める。イマチニブ、ダサチニブの内服は移植なし群では維持療法終了時まで継続し、移植あり群ではダサチニブを前処置開始前々日まで内服、移植後は、移植後 30 日 (day30) 程度から内服再開し、移植後 365 日 (day365) まで継続する。

### 0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数：44 例

研究期間：2013 年 10 月 1 日～2021 年 9 月 30 日計 8 年間

登録期間：2013 年 10 月 1 日～2017 年 9 月 30 日 (4 年間)

追跡期間：2017 年 10 月 1 日～2021 年 9 月 30 日 (登録期間終了後 4 年間)



# 「定期モニタリングレポート」

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第15回

乳児急性リンパ性白血病に対する早期同種造血幹細胞移植療法の  
有効性に関する後期第Ⅱ相試験

MLL03

乳児白血病委員会

研究代表者：石井 榮一（愛媛大学大学院医学系研究科小児医学）

研究事務局：石井 榮一（愛媛大学大学院医学系研究科小児医学）

モニタリング期間 : 2011年4月1日～2012年1月31日

研究代表者への提出日 : 2012年4月27日

試験進捗 : 登録終了

予定登録数 : 70例

最終登録数 : 63例

登録開始日 : 2004年2月1日

登録終了日 : 2009年1月13日

追跡終了 : 2012年1月31日

試験治療 : 終了

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 : 佐藤則子)

## 1. 研究概要

### 【目的】

白血球細胞に *MLL* 遺伝子再構成をもつ乳児期発症の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia、以下 ALL) において、通常の化学療法に加え寛解導入療法終了後 4 ヶ月以内に同種造血幹細胞移植を施行した場合の治療の有効性を評価する。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

*MLL* 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後 18 ヶ月無イベント生存率

#### Secondary endpoints

寛解導入療法による完全寛解導入率

移植前処置開始前の完全寛解率

移植前化学療法による有害事象発生割合

移植後の急性および遅発性有害事象発生割合

晚期合併症発生割合

移植後生着率と生着までの日数

3年生存率と無イベント生存率

移植関連死亡率

prednisolone (PSL) 反応性による 3年生存率と無イベント生存率の比較。

### 【対象】

在胎週数 37 週以上で出生し、診断時年齢が 1 歳未満である。骨髓または末梢血にて形態学的に ALL と診断されている。サザン法にて *MLL* 再構成陽性と診断されている。以下の移植片のいずれかが寛解導入療法終了後 4 ヶ月以内に移植可能である (血清型 5/6 以上 HLA 一致の同意の取れた血縁者・血清型 4/6 以上 HLA 一致非血縁臍帯血)。治療遂行に支障をきたす重大な合併症がない。Prednisolone 以外の前治療がない。インフォームドコンセントが代諾者から文書で得られている。

### 【治療】

#### 1. 移植前化学療法

寛解導入療法：PSL 先行投与、DEX、VCR、DXR、Ara-C、CPA、VP-16、3 剤髓注 (MTX、Ara-C、HDC)

強化療法 1：MIT、VP-16、high-dose Ara-C、3 剤髓注

強化療法 2：VCR、high-dose MTX、high-dose Ara-C、3 剤髓注

#### 2. 移植前処置レジメン

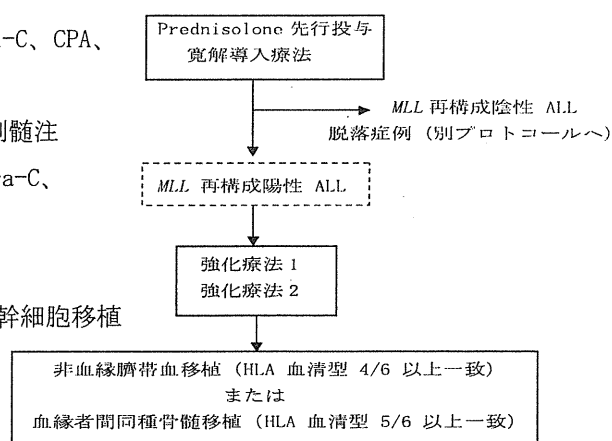
busulfan (BU) 試験投与、BU、VP-16、CPA、造血幹細胞移植

#### 3. GVHD 予防

CSA + short-term MTX、

または FK506 + short-term MTX

1 歳未満の急性リンパ性白血病 (ALL)



## 2. 登録状況 (2012年1月31日現在)

【登録終了時の施設登録数】

倫理委員会承認済み参加施設数
153 施設

【2012年1月31日現在の施設登録数】

倫理委員会承認済み参加施設数
129 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 24 施設が生じたことによる。

【施設別症例登録数】

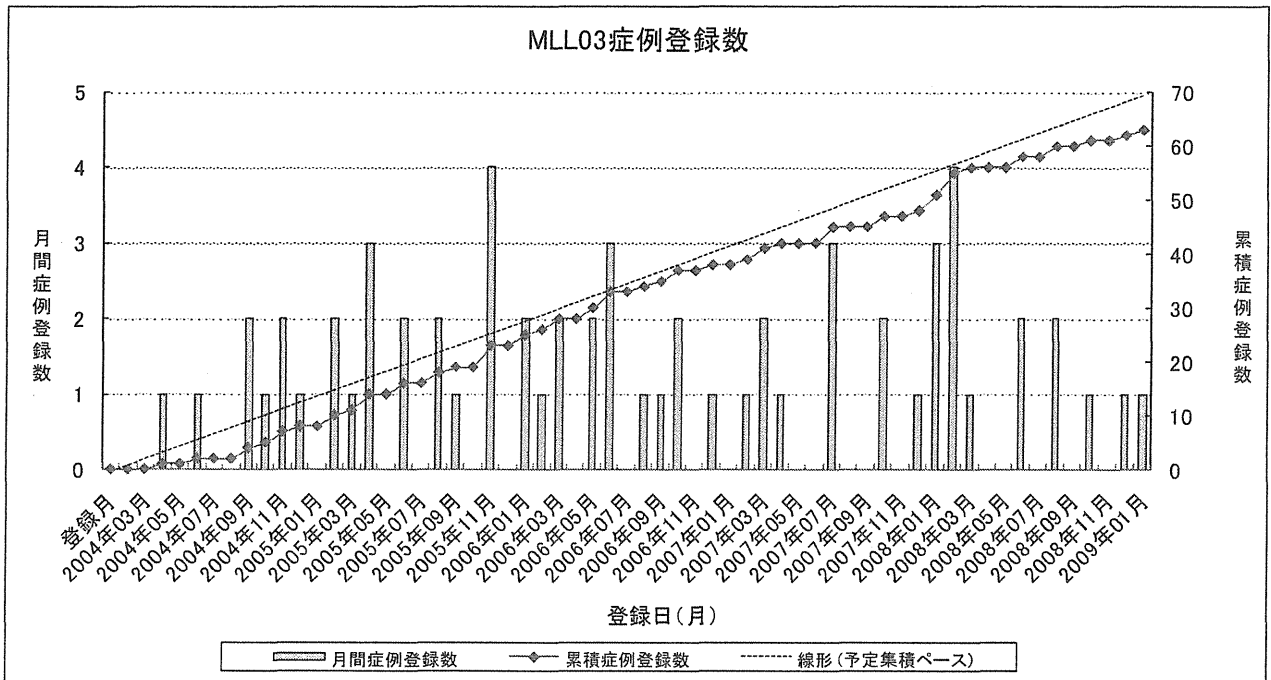
(初回症例登録施設を表示)

施設コード	施設名	症例数
202	弘前大学医学部附属病院	1
218	宮城県立こども病院	2
220	山形大学医学部附属病院	1
301	茨城県立こども病院	2
303	筑波大学附属病院	1
304	横浜市立大学附属病院	1
310	昭和大学藤が丘病院	1
315	群馬県立小児医療センター	1
316	群馬大学医学部附属病院	1
320	埼玉県立小児医療センター	4
338	東京医科歯科大学医学部附属病院	2
340	東京都立小児総合医療センター	1
342	日本医科大学付属病院	1
345	東京大学医学部附属病院	3
347	慶應義塾大学病院	1
353	独立行政法人国立成育医療研究センター	2
359	獨協医科大学病院	1
361	信州大学医学部附属病院	1
363	新潟大学医歯学総合病院	1
364	新潟県立がんセンター新潟病院	2
405	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	2
411	名古屋第一赤十字病院	4
412	名古屋大学医学部附属病院	2
418	金沢大学附属病院	2
421	岐阜市民病院	1
427	静岡県立こども病院	1
432	富山大学附属病院	1
438	三重大学医学部附属病院	1
505	近畿大学医学部附属病院	1
516	大阪市立総合医療センター	1
525	京都大学医学部附属病院	2
537	奈良県立医科大学附属病院	3
538	神戸大学医学部附属病院	1
602	愛媛大学医学部附属病院	1
620	鳥取大学医学部附属病院	1
622	広島大学病院	1
625	山口大学医学部附属病院	2
707	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	1
715	久留米大学病院	1
717	九州大学病院	2
719	福岡大学病院	1
721	宮崎大学医学部附属病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】

2009年1月31日登録終了のため新規登録なし

累積症例数 63例



### 3. 今回のモニタリング作業

#### 【作業内容】

- ① 追跡終了後の最終集計

#### 【フローシート提出状況】

全て提出済みであり、フローシートの不明点、未記入の問い合わせ終了している。

(第11回定期モニタリングレポートの記載より変更なし)

#### 【重篤な有害事象報告書提出状況】

※ 監査委員会による施設訪問にて grade3 から grade4 に修正の事象があり、監査委員より報告書提出指示。

今期情報取得数	提出状況		提出状況詳細		
	1	提出済み	1	督促なし	
督促あり				提出あり	1
		未提出	0	提出なし	0

### 4. データ集計結果

#### 【進捗状況】

第14回定期モニタリングレポートから変更なし

#### 【事後不適格症例】

追跡期間のため該当症例なし

#### 【プロトコール治療中止理由】(中止届より)

追跡期間のため該当症例なし

#### 【プロトコール逸脱状況、及びその内容】 一許容範囲を超えるもの一

追跡期間のため該当症例なし

5. 安全性

【有害事象 Grading】 -治療相別、grade 3,4 とその割合（累積）-

項目	grade	寛解導入療法				強化療法1				強化療法2				移植前処置						
		提出枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	提出枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	提出枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	提出枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	提出枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)				
Hb	63	34	54%	25	40%	53	31	58%	14	26%	49	36	73%	6	12%	45	26	58%	15	33%
白血球	63	0	0%	60	95%	53	0	0%	53	100%	49	1	2%	48	98%	45	1	2%	44	98%
好中球	63	1	2%	62	98%	53	0	0%	53	100%	49	0	0%	49	100%	45	1	2%	44	98%
血小板	63	12	19%	48	76%	53	13	25%	38	72%	49	17	35%	30	61%	45	2	4%	41	91%
口内炎/咽頭炎	63	8	13%	0	0%	53	2	4%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	16	36%	3	7%
嘔吐	63	1	2%	0	0%	53	1	2%	1	2%	49	0	0%	0	0%	45	3	7%	1	2%
下痢	63	6	10%	8	13%	53	11	21%	4	8%	49	5	10%	1	2%	45	11	24%	1	2%
便秘	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	1	2%	0	0%
T_bil	62	5	8%	2	3%	53	1	2%	0	0%	49	2	4%	0	0%	45	7	16%	1	2%
AST/ALT	63	22	35%	6	10%	53	7	13%	0	0%	49	24	49%	3	6%	45	3	7%	1	2%
膵炎	63	0	0%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
アミラーゼ	63	0	0%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
高血糖	63	2	3%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
クレアチニン	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
蛋白尿	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	-	-	-	-	-
血栓 塞栓	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
呼吸困難	63	6	10%	4	6%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	2	4%	1	2%
低酸素血症	63	11	17%	4	6%	53	1	2%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	4	9%	1	2%
感染	63	44	70%	2	3%	53	37	70%	0	0%	49	18	37%	0	0%	45	33	73%	0	0%
アレルギー反応/過敏症	63	0	0%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
TLS	63	25	40%	-	-	53	0	0%	-	-	49	0	0%	-	-	-	-	-	-	-
SIADH	63	0	0%	-	-	53	0	0%	-	-	49	0	0%	-	-	-	-	-	-	-
血栓性微小血管症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	0	0%	0	0%
体重増加-VOD関連	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	4	9%	1	2%
発疹 落屑	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	5	11%	0	0%
神経系毒性	63	2	3%	2	3%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	1	2%	0	0%
心血管系	63	0	0%	1	2%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
出血	63	4	6%	2	3%	53	0	0%	0	0%	49	1	2%	0	0%	45	0	0%	1	2%
疼痛	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	1	2%
その他: ARDS	63	0	0%	1	2%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: CPK	63	0	0%	1	2%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: DIC	63	0	0%	1	2%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 胸水	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 結膜炎	63	1	2%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 高尿酸血症	63	0	0%	1	2%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 全身浮腫	63	0	0%	0	0%	53	0	0%	0	0%	49	1	2%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 大腸炎	63	0	0%	0	0%	53	1	2%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 低Ca血症	63	0	0%	4	6%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%
その他: 低Na血症	63	0	0%	1	2%	53	0	0%	0	0%	49	0	0%	0	0%	45	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】

※ フローシートに grade4 と記載があり有害事象概要の提出を依頼したところ、施設からは grade3 の誤りと返信あり grade3 に修正。その後の監査委員会による施設訪問の際 grade4 の事象であることがわかり、監査委員より有害事象概要の提出が指示された。

患者情報		有害事象内容							委員会見解							
MLL 09 No.	プロトコル治療	発症日	発症時のtherapy名	分類	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	予期され されない	grade	施設対応 発症前	発症後	治療継続 (医学的判断)	コメント	HP 掲載
40	継続	2007/03/25	寛解導入療法	消化管系	下痢	寛解導入療法後アデノウイルス抗原陽性ととも下痢が出現。一時軽快したため、治療継続したが、便回数が1日10回以上となった。整腸剤投与された後、白血球回復とともに下痢も改善し、アデノウイルス抗原も消失した。	DXR VP-16 Ara-C	probably	軽快	○	4	適切	適切	可能	寛解導入療法後アデノウイルス抗原とともに下痢が出現し、治療継続後下痢の悪化をみたことより、化学療法も増悪因子となっていると考えられる。対応としては適切に行われたものと考えられる。	不要

《注》

2010年11月12日 JPLSG 総会・合同班会議統計講演会の議論より、「ヒトを対象とする臨床試験を行うグループとして、安全性の検討は時に有効性より重視されなければならないという倫理性を重んじ、群などを併合した全体の全生存率 (overall survival, OS)、無イベント生存率(event free survival, EFS)などは、必要な安全性情報の1つとして、2011年4月以降の定期モニタリングより掲載することとしました。

MLL-03 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1月31日現在の登録症例数は63例であった。この63例から mature B cell lymphoma の1例を除いた62例に対して、MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後無イベント生存率、および全生存率を求めた。

また、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)
全生存率(OS)	診断確定日	あらゆる原因による死亡
無イベント生存率(EFS)	診断確定日	寛解導入不能、再発、あらゆる原因による死亡、二次がん

2. 観察期間

MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後無イベント生存率の観察期間 (中央値[範囲]) は 1.86 [0.00-7.06]年であり、同全生存率は 4.02 [0.05-7.46]年であった。なお、本解析において1年=365日、1ヶ月=31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 : MLL再構成陽性乳児ALLに対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後無イベント生存率
- ・ Figure 2, Table 2 : MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後全生存率



Figure 1: MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後無イベント生存率曲線

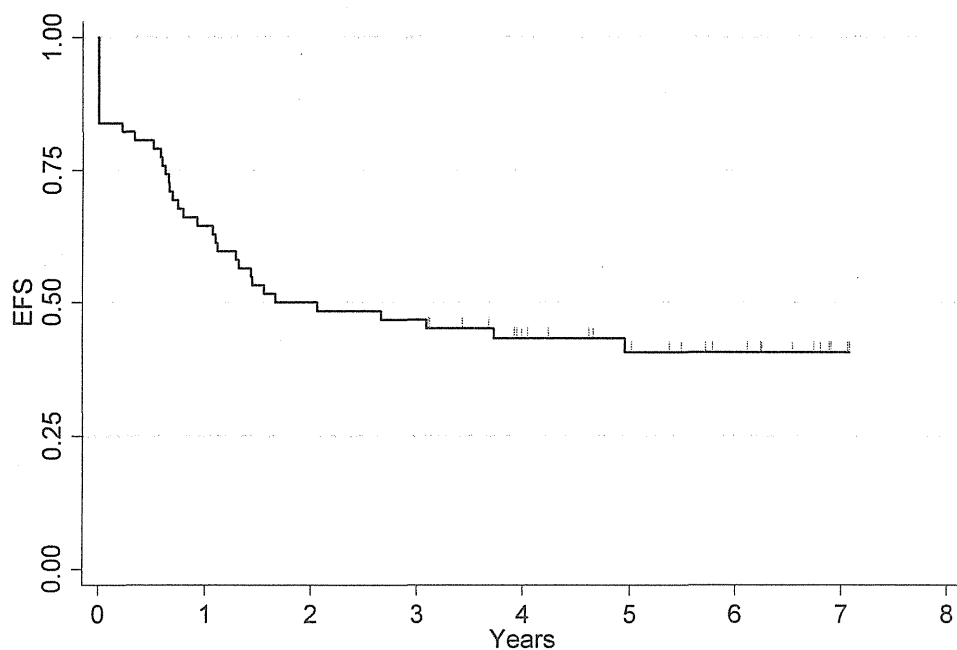


Table 1: MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後無イベント生存率推定値

Time (Years)	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
			lower	upper
1	0.6452	0.0608	0.5128	0.7501
2	0.5000	0.0635	0.3706	0.6163
3	0.4677	0.0634	0.3404	0.5852
4	0.4328	0.0633	0.3075	0.5517
5	0.4057	0.0649	0.2789	0.5287
6	0.4057	0.0649	0.2789	0.5287
7	0.4057	0.0649	0.2789	0.5287

Figure 2: MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後全生存率曲線

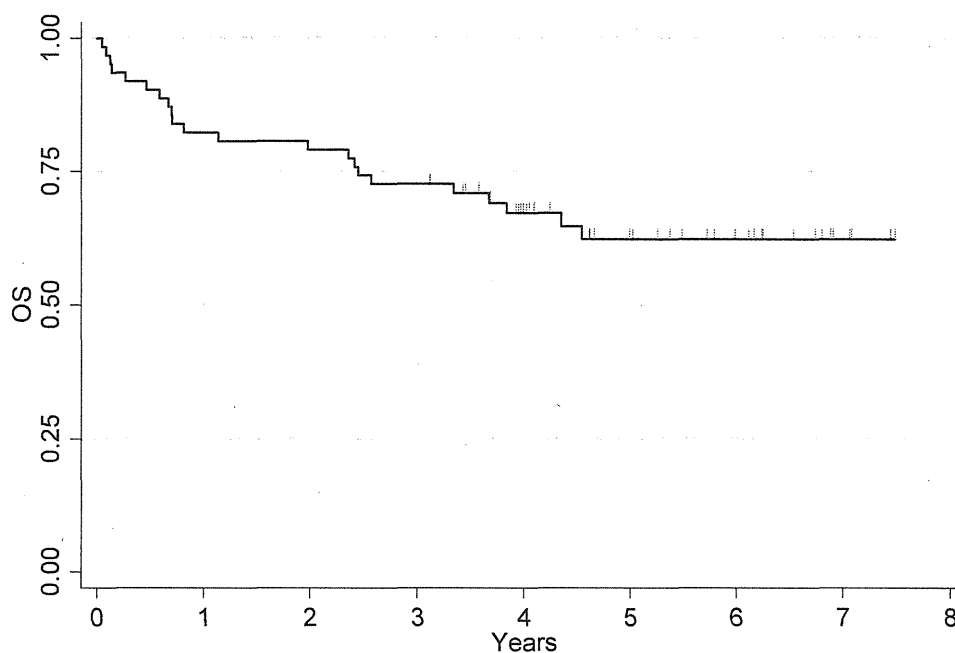


Table 2: MLL 再構成陽性乳児 ALL に対する化学療法と早期同種造血幹細胞移植による診断後全生存率推定値

Time (Years)	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
			lower	upper
1	0.8226	0.0485	0.7026	0.8976
2	0.7903	0.0517	0.6665	0.8724
3	0.7258	0.0567	0.5966	0.8197
4	0.6721	0.0604	0.5385	0.7748
5	0.6223	0.0654	0.4809	0.7354
6	0.6223	0.0654	0.4809	0.7354
7	0.6223	0.0654	0.4809	0.7354

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第 6 回

## 乳児期発症の急性リンパ性白血病に対する リスク層別化治療の有効性に関する多施設共同第Ⅱ相臨床試験 MLL-10

乳児白血病委員会

研究代表者/ 研究事務局

富澤大輔

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

モニタリング期間 : 2013 年 6 月 1 日～2013 年 11 月 30 日

研究代表者への提出日 : 2014 年 4 月 2 日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : *MLL* 遺伝子再構成陽性群 ; 中間リスク群 20 例、高リスク群 35 例  
*MLL* 遺伝子再構成陰性群 ; 低リスク群 15 例

登録開始日 : 2011 年 1 月 1 日

登録終了予定 : 2014 年 12 月 31 日

追跡終了予定 : 2019 年 12 月 31 日 (登録期間終了後 5 年)

作成 : 名古屋医療センター臨床研究センター NHO 臨床研究事業部データセンター

(データセンター長 : 齋藤明子、担当 : 佐藤則子)

## 1. 研究概要

### 【目的】

1歳未満に発症する急性リンパ性白血病 [ALL:急性混合性白血病(AMLL)、急性分類不能型白血病(AUL)、および Acute Bilineal Leukemia を含む。ただし成熟B細胞型白血病と T-ALL は除く]、すなわち乳児 ALL に対して、*MLL* 遺伝子再構成の有無・診断時日齢・中枢神経系(CNS)浸潤の有無による新たなリスク分類を導入し、リスク層別化治療の有効性及び安全性を評価する。特に、これまで本邦において *MLL* 遺伝子再構成陽性例全例に対して適応としていた第1寛解期における同種造血幹細胞移植を、強力な多剤併用化学療法を導入により高リスク群に限定する。以下、各リスク群別に目的を記す。

#### 1) 低リスク群(LR)：*MLL* 遺伝子再構成陰性であるもの

*MLL*96/98 治療に基づき良好な治療成績を再現し、臨床像についても探索的に検討を行う。

#### 2) 中間リスク群(IR)：*MLL* 遺伝子再構成陽性で、診断時日齢 180 日以上かつ CNS 陰性

強力な多剤併用化学療法の有効性と安全性を評価する。

#### 3) 高リスク群(HR)：*MLL* 遺伝子再構成陽性で、診断時日齢 180 日未満または CNS 陽性

強力な多剤併用化学療法の導入による移植実施率の向上と、第1寛解期における同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を評価する。

※本試験では、試験治療対象外症例を登録し、患者背景因子と治療内容の調査、および予後の追跡を行う。

乳児 ALL では、診断時に全身状態不良等により通常の試験治療開始に適さず、個別対応が必要な場合がある。このような症例は生物学的にも臨床的にも非常に重要であり、本試験に試験治療対象外症例として登録を行い、希少疾患である乳児 ALL の本邦における正確な発症状況や問題点を把握することを目的とする。また、このような症例を単純に除外した場合に問題となる本試験治療の有効性および安全性の評価に関する選択バイアスを排除するためにも、試験治療対象外症例について正確に記載し、本試験治療の一般化可能性(本試験の結果を、乳児 ALL 一般にどれくらい当てはめられるか)を評価する。

### 【エンドポイント】

以下のエンドポイントの解析の対象は、特に記載がある場合を除き、試験治療対象症例である。

#### 1) プライマリーエンドポイント：

*MLL* 遺伝子再構成陽性群(中間リスク群および高リスク群)の3年無イベント生存率(EFS)

#### 2) セカンダリーエンドポイント：

① 寛解導入率、および寛解導入療法1コース後の骨髄治療反応性(M1 marrow 率)

② EFS および全生存率(OS) (各々1年、3年、5年)

③ 中間リスク群および高リスク群における試験治療完遂率、および高リスク群における第1寛解期の同種造血幹細胞移植遂行率

④ 高リスク群移植症例におけるブスルファン血中濃度[定常状態平均血中濃度(C<sub>ss</sub>, ave)]と移植関連有害事象発生率との相関

⑤ CTCAE ver3.0 grade 3 以上の有害事象発生率

⑥ 試験治療対象外症例を含めた全登録例における EFS および OS (各々3年、5年)

※ ①、②については試験治療対象症例全体の他、*MLL* 遺伝子再構成の有無別、各リスク群別、初期プレドニゾロン(PSL)反応性別、微小残存病変(MRD)レベル別、その他既知の予後因子(診断時日齢、診断時白血球数、CNS 浸潤、*MLL* 関連キメラ遺伝子の種類、免疫学的形質など)別の解析も行う。

### 【対象】

診断時1歳未満(診断時日齢30日以内の場合は在胎週数36週0日以上)の急性リンパ性白血病(ALL)の初発未治療例。本試験では、急性混合性白血病(Acute Mixed Lineage Leukemia、AMLL)、急性分類不能型白