

血病(Acute Undifferentiated Leukemia、AUL)、およびAcute Bilineal Leukemia(ただし、形態的に骨髄芽球比率がリンパ芽球比率を上回る場合や、T-ALLの基準を満たす芽球を認める場合は、除外する)も対象とする。なお、ALLのうち成熟B細胞型白血病とT-ALL、AMLのうちT-ALLの基準を満たすものやリンパ球抗原陽性AMLの場合は対象としない。

【治療】

- ・本試験は試験治療対象のすべての症例に共通のプレドニゾン(PSL)単独先行投与相と、各リスク群別の多剤併用化学療法(高リスク群の場合は、更に同種造血幹細胞移植)からなる。
- ・MLL-10に登録された試験治療対象症例全例に対して、7日間の「PSL単独先行投与」を行う。
- ・その後、治療開始後8日目(day 8)に、診断時の日齢、*MLL* 遺伝子再構成の有無(FISH法で確認する)、CNS浸潤の有無により、3群(低リスク群、中間リスク群、高リスク群)に分類した上でリスク別登録を行い、登録されたリスク群ごとに層別化治療を行う。

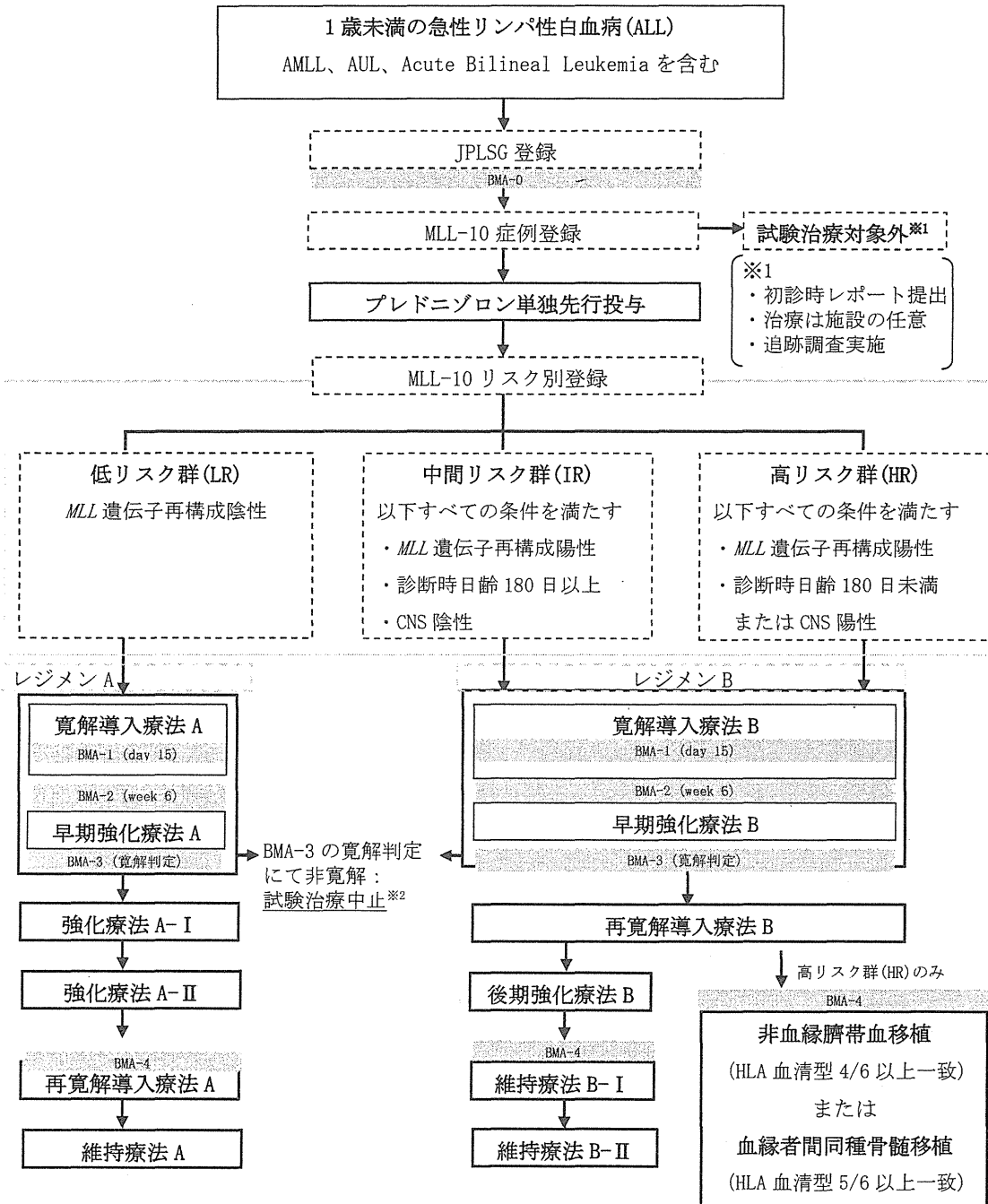
1) 低リスク群(LR)

- ・レジメンAが割付けられ、「寛解導入療法A」および「早期強化療法A」を行う。早期強化療法A終了後に寛解判定を行い、非寛解であった場合には、試験治療中止とする。
- ・完全寛解の場合には、更に「強化療法A-I」、「強化療法A-II」、「再寛解導入療法A」、「維持療法A」を行い、試験治療完了とする。強化療法A-I以降、試験治療完了前に再発した症例については、試験治療中止とする。

2) 中間リスク群(IR)および高リスク群(HR)

- ・レジメンBが割付けられ、「寛解導入療法B」および「早期強化療法B」を行う。早期強化療法B終了後に寛解判定を行い、非寛解であった場合には試験治療中止とする。
- ・完全寛解の場合には更に、「再寛解導入療法B」を行う。完全寛解例に対する「再寛解導入療法B」の終了後は、リスク群別に以下の治療を追加する。

- ① 中間リスク群(IR)に対しては、「後期強化療法B」、「維持療法B-I」、「維持療法B-II」を行い、試験治療完了とする。試験治療完了前に再発した症例については、試験治療中止とする。
- ② 高リスク群(HR)に対しては、「同種造血幹細胞移植」を行い、試験治療完了とする。同種造血幹細胞移植は、原則として「再寛解導入療法B」終了後に行う。ただし、ドナーが得られない、患者の代諾者が移植を受けることを拒否するなど、何らかの理由で同種造血幹細胞移植ができない場合には、中間リスク群と同様に、後期強化療法B、維持療法B-I、維持療法B-IIを行い、試験治療完了とする。試験治療完了前に再発した症例については、試験治療中止とする。なお、本計画書で規定された時期に同種造血幹細胞移植が行われなかった場合に、その後の状況の変化(骨髄バンクにてドナーが得られた、患者代諾者の意思が変わったなど)によって同種造血幹細胞移植が行い得る場合には、試験治療完了前に限り、これを実施することを許容する。この場合、当該症例は同種造血幹細胞移植を行い、試験治療完了例として扱う。



2. 進捗状況

【施設倫理審査委員会承認状況】

倫理審査委員会承認参加施設：116 施設

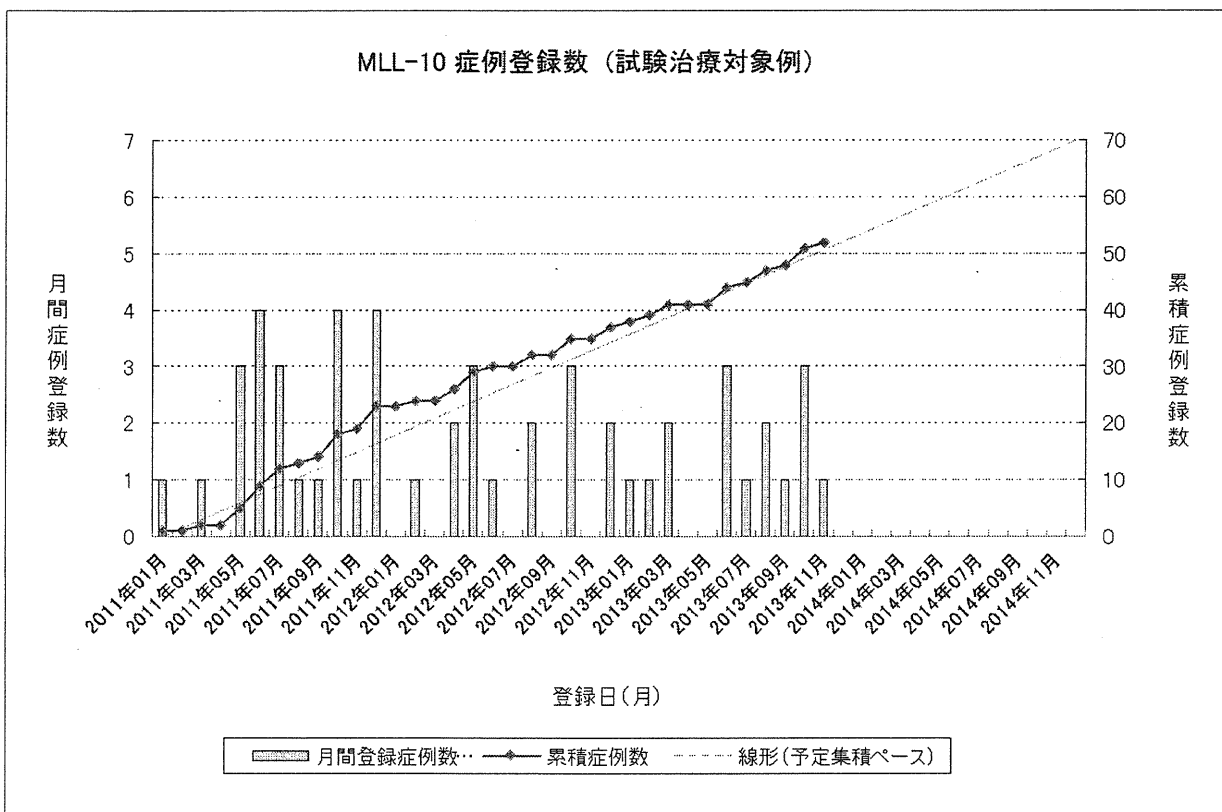
【施設別症例登録】 症例登録のある施設についてのみ登録症例数の多い順に掲載。

#	施設名	登録症例数
1	埼玉県立小児医療センター	3
2	北海道大学病院	3
3	岐阜市民病院	2
4	東北大学病院	2
5	新潟県立がんセンター新潟病院	2
6	筑波大学附属病院	2
7	昭和大学藤が丘病院	2
8	久留米大学病院	2
9	九州大学病院	2
10	広島赤十字・原爆病院	2
11	兵庫県立こども病院	2
12	三重大学医学部附属病院	1
13	獨協医科大学病院	1
14	名古屋第一赤十字病院	1
15	琉球大学医学部附属病院	1
16	東海大学医学部附属病院	1
17	聖隷浜松病院	1
18	成田赤十字病院	1
19	岡山大学病院	1
20	北九州市立八幡病院小児救急センター	1
21	東京都立小児総合医療センター	1
22	愛媛大学医学部附属病院	1
23	福岡大学病院	1
24	大津赤十字病院	1
25	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1
26	滋賀医科大学附属病院	1
27	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	1
28	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	1
29	京都府立医科大学附属病院	1
30	大阪市立総合医療センター	1
31	兵庫県立塚口病院	1
32	高知医療センター	1
33	日本大学医学部附属板橋病院	1
34	千葉県こども病院	1
35	山梨大学医学部附属病院	1
36	長崎大学病院	1
37	札幌医科大学附属病院	1
38	福井大学医学部附属病院	1
39	熊本赤十字病院	1
40	聖路加国際病院	1
	合計	53

【月間/累積症例登録数】

・試験治療対象

登録月	月間症例登録数	累積症例登録数
前期までの累積	-	41
2013年6月	3	44
2013年7月	1	45
2013年8月	2	47
2013年9月	1	48
2013年10月	3	51
2013年11月	1	52



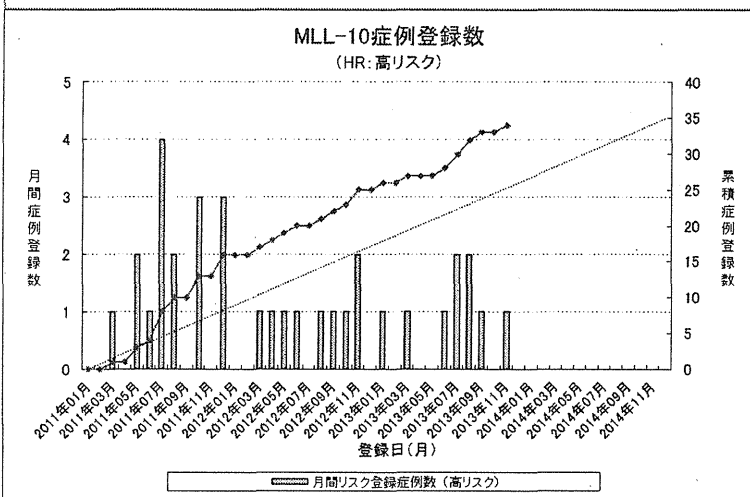
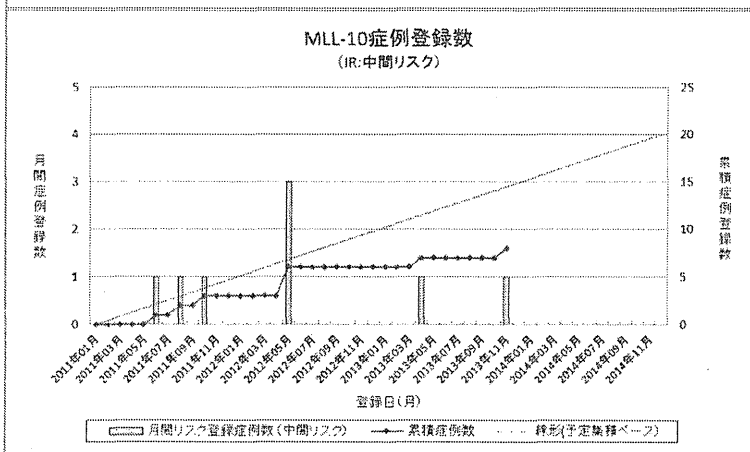
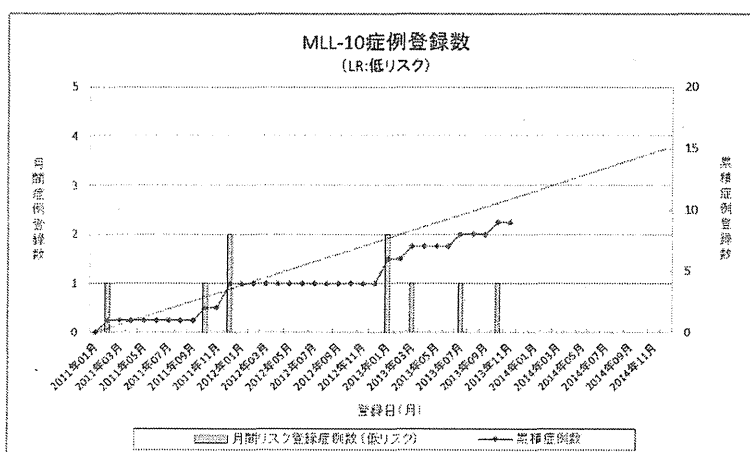
・試験治療対象外

登録月	月間登録症例数	累積症例登録数
前期までの累積	-	1
2013年6月	0	1
2013年7月	0	1
2013年8月	0	1
2013年9月	0	1
2013年10月	0	1
2013年11月	0	1

【リスク別月間登録数】(※ 2013年11月30日現在)

リスク判定前症例1例あり

登録月	LR:低リスク	IR:中間リスク	HR:高リスク
前期までの累積	7	7	27
2013年6月	0	0	1
2013年7月	1	0	2
2013年8月	0	0	2
2013年9月	0	0	1
2013年10月	1	0	0
2013年11月	0	1	1
合計	9	8	34



【試験治療対象外の内訳】

試験治療対象外症例数 今期 0例 (累積 1例)

除外基準	今期	累積
診断時日齢 30 日以下の場合で、在胎週数 36 週 0 日未満である。	0	0
Performance status(PS)スコアが 4 である	0	0
初診時の全身状態評価の指標として、米国 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の PS を乳児に合わせて改変した JPLSG 乳児白血病委員会の PS を用いる。	0	0
試験治療に支障をきたす臓器障害がある。	0	1
コントロール不能な感染症を伴う。	0	0
試験治療に支障をきたす先天性疾患や合併症がある。	0	0
重複がんをもつ。	0	0
他の抗がん剤治療や放射線治療、診断時 1 週間以内のステロイド剤全身投与を受けている (ただし、輸血時のアナフィラキシー等、やむを得ない場合のステロイド投与については許容する)。	0	0
MLL-10 試験治療について、代諾者から文書による同意が得られない。	0	0
その他、担当医が不適切と判断した。	0	0

3. 背景因子 (試験治療対象症例の患者背景因子)

患者特性		n	%	number of missing
対象症例数		52		
診断時月齢				0
	Mean (±SD)		4.8(±3.4)	
	Median [Interquartile range], month		4.0 [2.0-6.3]	
診断時日齢				0
	Mean (±SD)		156.7(±105.3)	
	Median [Interquartile range], day		136.5 [70.0-211.0]	
性別				0
	Male	30	58%	
	Female	22	42%	
診断年				0
	2011年	23	44%	
	2012年	14	27%	
	2013年	15	29%	
MLL再構成				1
	陰性	9	18%	
	陽性	42	82%	
初発時髄液所見				1
	blast(+)	19	37%	
	blast(-)	30	59%	
	判定不能	2	4%	
初発時CNS浸潤				1
	CNS-1	30	59%	
	CNS-2a	7	14%	
	CNS-2b	1	2%	
	CNS-2c	5	10%	
	CNS-3a	2	4%	
	CNS-3b	4	8%	
	CNS-3c	2	4%	
リスク判定				1
	低リスク	9	18%	
	中間リスク	8	16%	
	高リスク	34	67%	
骨髄所見(腫瘍芽球比率)		45		7 §
* 初診時レポート(提出48)	Mean (±SD)		86.9 (±16.0) %	
	Median [Interquartile range]		91.6 [86.3-96.4] %	
	dry tap (+) (評価不能を2例含む)	13	25%	
	§ 評価不能 (dry tap(+)+2例、dry tap(-)1例)	3	6%	
	§ CRF未提出	4	8%	
PSスコア				4
* 初診時レポート(提出48)	0	24	50%	
	1	18	38%	
	2	3	6%	
	3	2	4%	
	4	1	2%	

4. CRF (Case Report Form) 提出状況

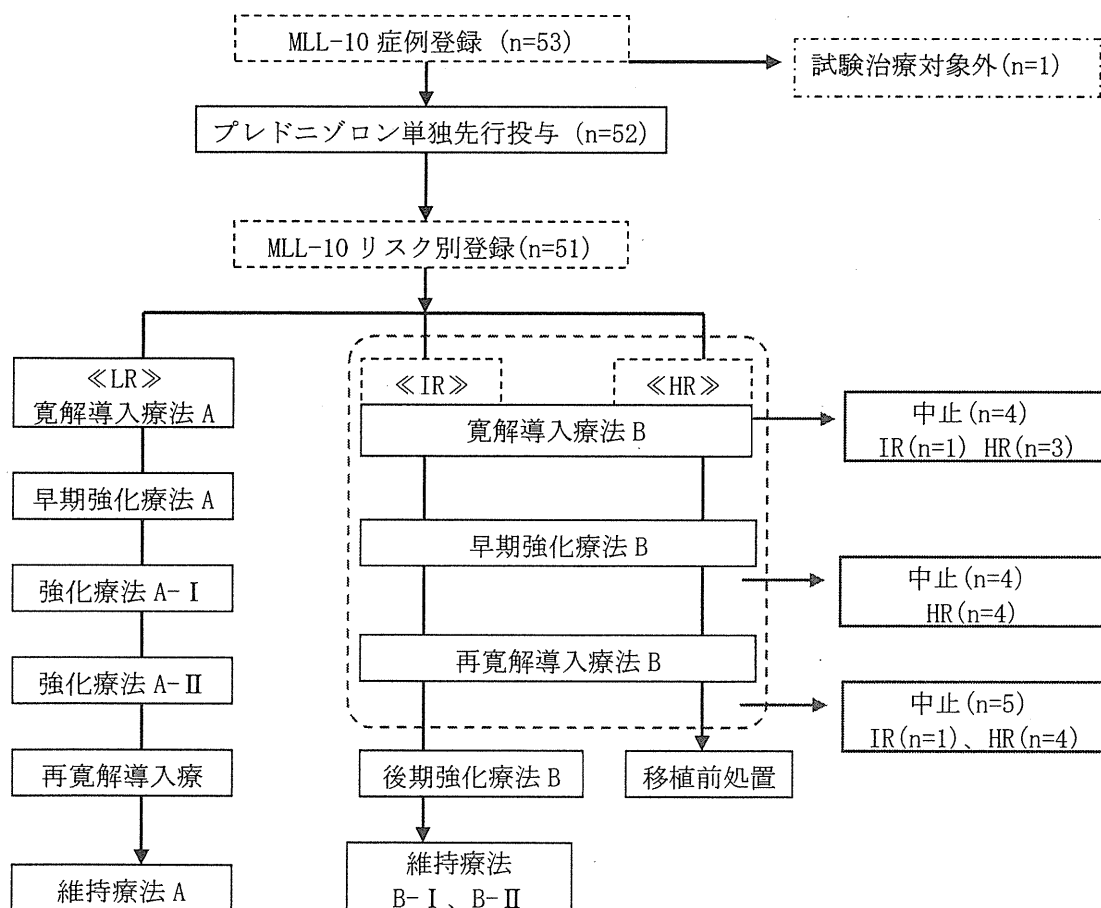
【CRF 提出状況】

※ 該当書類：初診時レポート、その他の有害事象 (grade3 以上)、移植後調査、SAE 報告シート等

提出状況	累積シート数
提出シート数	469
督促シート数	16

5. データ解析・集計結果

【登録症例の進捗状況】



【追跡調査での治療状況報告】

治療状況	完了	治療中	中止	不明 ^{※2}	総計 ^{※1}
確定リスク					
高リスク(HR)	13	2	10	9	34
中間リスク(IR)	0	6	1	1	8
低リスク(LR)	4	5	0	0	9
リスク判定前	0	1	0	0	1
総計 ^{※1}	17	14	11	10	52

※1 試験治療対象症例を集計。

※2 追跡調査未提出症例 (中止 2 例を含む) は不明に分類した。

【事後不適格症例】

今期は該当症例なし

【中止症例】

(1)中止理由別症例数

中止症例における中止理由	今期症例数	累積症例数
BMA-3 の時点において非寛解であった	0	2
再発	1	2
症例登録後、不適格性が判明	0	0
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	0	1
著しいプロトコル違反などのため、乳児白血病委員会より中止の指示があった	0	0
有害事象により試験治療が継続できなかった	1	2
代諾者から試験治療中止の申し出があった	0	4
担当医師により中止が必要と判断された	1	2
試験治療中の死亡	0	0
合計	3	13

(2)中止症例の詳細 (3例：今期報告分のみ掲載)

症例登録番号	リスク	施設名	症例登録日	中止時期(コース名)	中止時期 (day/w week)	中止時期 (日数/ 週数)	治療中止日	治療終了(中止)理由	詳細
40	HR	千葉県こども病院	2013/2/19	IR(中間リスク)/HR(高リスク):PSL 先行投与・寛解導入療法B	day	35	2013/3/31	担当医により中止が必要と判断された (必ず研究代表者に相談すること)	単球性白血病として再発
43	HR	九州大学病院	2013/6/10	IR/HR:再寛解導入療法B	day	44	2013/11/14	有害事象によりプロトコル治療が継続 できない	
44	HR	札幌医科大学附属病院	2013/6/24	IR/HR:再寛解導入療法B	week	16	2013/11/27	再発した	

【プロトコール逸脱内容】 (今期報告分のみ掲載) - 許容範囲を超えるもの -

治療開始前

MLL-10No.	施設名	リスク	治療コース	項目	内容	委員会コメント
43	長崎大学病院	HR	初診時レポート	生化学検査	検査日治療開始後	問合せ中の為評価不能

治療開始後

	MLL-10 No.	施設名	リスク	治療コース	項目	内容	委員会コメント
【低リスク】	45	福井大学医学部附属病院	LR	PSL 先行投与_寛解導入療法 A_早期強化療法 A	day15 BMA-1 検査	未実施	許容される逸脱(注意喚起)
	39	兵庫県立こども病院	LR	再寛解導入療法 A	DEX 投与期間	投与期間外の減量報告	問合せ中の為評価不能
					CPA 投与期間	投与期間外の減量報告	問合せ中の為評価不能
					DXR 投与期間	投与期間外の減量報告	問合せ中の為評価不能
【中間・高リスク】	21	東京都立小児総合医療センター	HR	PSL 先行投与_寛解導入療法 B	血清アミラーゼ検査	未実施	重大な逸脱
	42	山梨大学医学部附属病院	IR	PSL 先行投与_寛解導入療法 B	DEX 投与回数	規定回数 21 回のところ 22 回投与	問合せ中の為評価不能
	46	広島赤十字・原爆病院	HR	PSL 先行投与_寛解導入療法 B	DIT 投与回数	投与忘れ(1 回のところ 0 回)	許容される逸脱(注意喚起)
					day15 CSF 検査	未実施	許容される逸脱(注意喚起)
	49	新潟県立がんセンター新潟病院	HR	PSL 先行投与_寛解導入療法 B	TIT-MTX 投与回数	3 回のところ 2 回(67%)	許容される逸脱(注意喚起)
					TIT-Ara-C 投与回数	3 回のところ 2 回(67%)	許容される逸脱(注意喚起)
					TIT-HDC 投与回数	3 回のところ 2 回(67%)	許容される逸脱(注意喚起)
	21	東京都立小児総合医療センター	HR	早期強化療法 B	TIT-MTX 投与量	200%	問合せ中の為評価不能
					TIT-Ara-c 投与量	250%	問合せ中の為評価不能
					血清アミラーゼ検査	未実施	重大な逸脱
34	茨城県立こども病院	HR	早期強化療法 B	BMA-2 検査	day1 検査を day31 に実施	問合せ中の為評価不能	
				day8 CSF 検査	day8 検査を day41 に実施	問合せ中の為評価不能	
32	北海道大学病院	HR	再寛解導入療法 B	コース開始	前最終投与日より 47 日後の開始	問合せ中の為評価不能	
5	岐阜市民病院	IR	維持療法 B-II サイクル 2	IT-MTX 投与	CA15mg HDC10mg も投与	許容される逸脱(注意喚起)	
21	東京都立小児総合医療センター	HR	移植前処置	血清アミラーゼ検査	未実施	重大な逸脱	

治療終了後 移植関連調査票での逸脱

今期該当なし

5. 安全性

【有害事象 grade】 -治療相別、grade 3,4 とその割合（累積数）- ※提出されたフローシートに基づく集計 今期より維持療法未掲載

<LR:低リスク>

項目	治療相	PSL先行投与・寛解導入療法A・早期強化療法A				強化療法A-I				強化療法A-II				再寛解導入療法A								
		grade	対象 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	grade3		grade4		対象 症例数	grade3		grade4						
				症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)			
血液/骨髄	Hb		8	2	25%	5	63%	7	3	43%	1	14%	7	5	71%	2	29%	7	4	57%	3	43%
	白血球		8	0	0%	8	100%	7	3	43%	4	57%	7	1	14%	6	86%	7	0	0%	7	100%
	好中球		8	0	0%	8	100%	7	0	0%	7	100%	7	0	0%	7	100%	7	0	0%	7	100%
	血小板		8	2	25%	6	75%	7	1	14%	1	14%	7	3	43%	4	57%	7	1	14%	5	71%
心臓全般	左室拡張 機能不全		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	左室収縮 機能不全		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	心嚢炎/心膜炎		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
不整脈	上室性不整脈		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	心室性不整脈		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
肺	呼吸困難		8	1	13%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	低酸素血症		8	2	25%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%
内分泌	SIADH		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
消化管	粘膜炎/口内炎(診察所見)		8	1	13%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	嘔吐		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	イレウス(神経性便秘)		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	下痢		8	1	13%	0	0%	7	2	29%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	1	14%	0	0%
肝胆臓	膵炎		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
アレルギー/免疫	アレルギー反応/過敏症		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
症候群	腫瘍融解症候群(TLS)		8	4	50%	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚	皮疹/落屑		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
代謝/臨床検査値	クレアチニン		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	高血糖		8	1	13%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	蛋白尿		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	AST,SGOT		8	2	25%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	ALT,SGPT		8	3	38%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	ビリルビン		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	アミラーゼ		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
神経	傾眠/意識レベルの低下		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	痙攣		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
血管	血栓症/塞栓症		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
出血	中枢神経出血		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	肺・上気道出血		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	出血-その他		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
有害事象(感染)	発熱性好中球減少		8	6	75%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	2	29%	0	0%	7	6	86%	0	0%
	Grade3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認)		8	5	63%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	3	43%	0	0%
	好中球数が正常またはgrade1-2の好中球減少を伴う感染		8	3	38%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%
	好中球数が不明な感染		8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
その他の有害事象(grade3以上)			8	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%

<IR:中間リスク>

項目	治療相 grade	PSL先行投与・寛解導入療法B				早期強化療法B				再寛解導入療法B				後期強化療法B							
		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	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)
血液/骨髄	Hb	7	4	57%	2	29%	6	5	83%	1	17%	6	4	67%	2	33%	4	3	75%	0	0%
	白血球	7	2	29%	5	71%	6	0	0%	6	100%	6	0	0%	6	100%	4	0	0%	4	100%
	好中球	7	0	0%	7	100%	6	0	0%	6	100%	6	0	0%	6	100%	4	0	0%	4	100%
	血小板	7	2	29%	4	57%	6	2	33%	4	67%	6	3	50%	3	50%	4	1	25%	2	50%
心臓全般	左室拡張機能不全	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	左室収縮機能不全	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	心嚢炎/心膜炎	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
不整脈	上室性不整脈	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	心室性不整脈	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
肺	呼吸困難	7	0	0%	0	0%	6	1	17%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	低酸素血症	7	0	0%	0	0%	6	1	17%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
内分泌	SIADH	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
消化管	粘膜炎/口内炎(診察所見)	7	0	0%	0	0%	6	1	17%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	嘔吐	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	イレウス(神経性便秘)	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	下痢	7	1	14%	0	0%	6	1	17%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
肝胆膵	膵炎	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
アレルギー/免疫	アレルギー反応/過敏症	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	1	17%	6	1	17%	0	0%	4	0	0%	0	0%
症候群	腫瘍融解症候群(TLS)	7	1	14%	0	0%															
皮膚	皮疹/落屑	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
代謝/臨床検査値	クレアチニン	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	高血糖	7	2	29%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	蛋白尿	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	AST,SGOT	7	1	14%	0	0%	6	2	33%	0	0%	6	3	50%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	ALT,SGPT	7	2	29%	1	14%	6	3	50%	0	0%	6	3	50%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	ビリルビン	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	アミラーゼ	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
神経	傾眠/意識レベルの低下	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	痙攣	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
血管	血栓症/塞栓症	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
出血	中枢神経出血	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	肺・上気道出血	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	出血-その他	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
有害事象(感染)	発熱性好中球減少	7	4	57%	0	0%	6	2	33%	0	0%	6	2	33%	0	0%	4	1	25%	0	0%
	Grade3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認)	7	4	57%	0	0%	6	2	33%	0	0%	6	3	50%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	好中球数が正常またはgrade1-2の好中球減少を伴う感染	7	1	14%	0	0%	6	2	33%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
	好中球数が不明な感染	7	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%
その他の有害事象(grade3以上)		7	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	0	0	0	0

<HR:高リスク>

項目	治療相 grade	PSL先行投与・寛解導入療法B					早期強化療法B					再寛解導入療法B					移植前処置				
		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	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)		症例数	(%)	症例数	(%)
血液/骨髄	Hb	31	13	42%	18	58%	26	18	69%	8	31%	21	16	76%	2	10%	18	7	39%	11	61%
	白血球	31	2	6%	29	94%	26	1	4%	24	92%	21	0	0%	21	100%	18	0	0%	18	100%
	好中球	31	0	0%	31	100%	26	0	0%	25	96%	21	0	0%	21	100%	18	0	0%	18	100%
	血小板	31	9	29%	22	71%	26	6	23%	19	73%	21	6	29%	9	43%	18	0	0%	18	100%
心臓全般	左室拡張 機能不全	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	1	6%	0	0%
	左室収縮 機能不全	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	心嚢炎/心膜炎	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	1	6%
不整脈	上室性不整脈	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	心室性不整脈	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
肺	呼吸困難	31	3	10%	1	3%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	4	22%	1	6%
	低酸素血症	31	3	10%	1	3%	26	1	4%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	6	33%	1	6%
内分泌	SIADH	31	0	0%	1	3%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
消化管	粘膜炎/口内炎(診察所見)	31	1	3%	0	0%	26	4	15%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	3	17%	0	0%
	嘔吐	31	0	0%	0	0%	26	1	4%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	イレウス(神経性便秘)	31	1	3%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	下痢	31	5	16%	0	0%	26	1	4%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	4	22%	0	0%
肝胆膵	膵炎	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
アレルギー/免疫	アレルギー反応/過敏症	31	1	3%	1	3%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
症候群	腫瘍融解症候群(TLS)	31	8	26%	0	0%															
皮膚	皮疹/落屑	31	0	0%	1	3%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	2	11%	0	0%
全身症状	体重増加																18	2	11%	0	0%
代謝/臨床検査値	クレアチニン	31	2	6%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	1	6%	0	0%
	高血糖	31	3	10%	0	0%	26	2	8%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	1	6%	0	0%
	蛋白尿	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	AST,SGOT	31	3	10%	0	0%	26	8	31%	0	0%	21	3	14%	0	0%	18	0	0%	1	6%
	ALT,SGPT	31	8	26%	0	0%	26	7	27%	0	0%	21	6	29%	0	0%	18	1	6%	1	6%
	ビリルビン	31	1	3%	0	0%	26	1	4%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	3	17%	2	11%
神経	アミラーゼ	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	傾眠/意識レベルの低下 痙攣	31	1	3%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	1	6%	0	0%
血管	血栓症/塞栓症	31	0	0%	0	0%	26	1	4%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
出血	中枢神経出血	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	肺・上気道出血	31	0	0%	1	3%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
	出血-その他	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
有害事象(感染)	発熱性好中球減少	31	11	35%	0	0%	26	3	12%	1	4%	21	7	33%	0	0%	18	10	56%	0	0%
	Grade3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認)	31	8	26%	2	6%	26	1	4%	0	0%	21	3	14%	0	0%	18	4	22%	0	0%
	好中球数が正常またはgrade1-2の好中球減少を伴う感染	31	5	16%	0	0%	26	4	15%	0	0%	21	4	19%	0	0%	18	3	17%	1	6%
	好中球数が不明な感染	31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%
その他の有害事象(grade3以上)		31	0	0%	0	0%	26	0	0%	0	0%	21	0	0%	0	0%	18	0	0%	0	0%

<HR:高リスク Option 治療> ※ 移植待ちにより移植前処置コース開始前に実施

	治療相 grade 項目	HR:後期強化療法B				
		対象 症例数	grade3		grade4	
			症例数	(%)	症例数	(%)
血液/骨髄	Hb	1	1	100%	0	0%
	白血球	1	0	0%	1	100%
	好中球	1	0	0%	1	100%
	血小板	1	1	100%	0	0%
心臓全般	左室拡張 機能不全	1	0	0%	0	0%
	左室収縮 機能不全	1	0	0%	0	0%
	心嚢炎/心膜炎	1	0	0%	0	0%
不整脈	上室性不整脈	1	0	0%	0	0%
	心室性不整脈	1	0	0%	0	0%
肺	呼吸困難	1	0	0%	0	0%
	低酸素血症	1	0	0%	0	0%
内分泌	SIADH	1	0	0%	0	0%
消化管	粘膜炎/口内炎(診察所見)	1	0	0%	0	0%
	嘔吐	1	0	0%	0	0%
	イレウス(神経性便秘)	1	0	0%	0	0%
	下痢	1	0	0%	0	0%
肝胆膵	膵炎	1	0	0%	0	0%
アレルギー/免疫	アレルギー反応/過敏症	1	0	0%	0	0%
症候群	腫瘍融解症候群(TLS)					
皮膚	皮疹/落屑	1	0	0%	0	0%
全身症状	体重増加					
代謝/臨床検査値	クレアチニン	1	0	0%	0	0%
	高血糖	1	0	0%	0	0%
	蛋白尿	1	0	0%	0	0%
	AST,SGOT	1	0	0%	0	0%
	ALT,SGPT	1	0	0%	0	0%
	ビリルビン	1	0	0%	0	0%
	アミラーゼ	1	0	0%	0	0%
神経	傾眠/意識レベルの低下	1	0	0%	0	0%
	痙攣	1	0	0%	0	0%
血管	血栓症/塞栓症	1	0	0%	0	0%
出血	中枢神経出血	1	0	0%	0	0%
	肺・上気道出血	1	0	0%	0	0%
	出血-その他	1	0	0%	0	0%
有害事象(感染)	発熱性好中球減少	1	0	0%	0	0%
	Grade3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認)	1	0	0%	0	0%
	好中球数が正常またはgrade1-2の好中球減少を伴う感染	1	0	0%	0	0%
	好中球数が不明な感染	1	0	0	0	0
	その他の有害事象(grade3以上)	1	0	0	0	0

<その他の有害事象 (grade3 以上) >

リスク別 コース名 (CRF 名)	事象名	アレルギー反応/過敏症 (薬剤熱を含む)	低アルブミン血症	高カリウム血症	高コレステロール血症	高トリグリセリド血症	低ナトリウム血症	呼吸困難(息切れ)	高血圧	骨折	全身症状/その他	低カリウム血症	低カルシウム血症	アレルギー/免疫/その他	肺炎/肺浸潤	Grade 3-4 の好球 中減少 を伴う 感染	総計
高リスク(HR)																	
HR:移植前処置											1			1	1		3
IR(中間リスク)/HR(高リスク):PSL 先行投与・寛解導入療法 B				1		3	1	1	1	1						1	9
IR/HR:再寛解導入療法 B						2			1								3
中間リスク(IR)																	
IR(中間リスク)/HR(高リスク):PSL 先行投与・寛解導入療法 B					1	1											2
IR/HR:早期強化療法 B		1															1
低リスク(LR)																	
LR(低リスク):PSL 先行投与・寛解導入療法 A・早期強化療法 A			1														1
LR:維持療法 A (サイクル 3:wk54-67)												1	1				2
総計		1	1	1	1	6	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	21

【重篤な有害事象概要】 今期報告分を掲載：3症例7事象

<通常報告>

MLL10 No.	施設名	リスク	発生時月齢	性別	施設報告日	発症日	治療コース名	発生時期	有害事象名	報告時の転帰	概要	原因と考えられる治療法(要因)	因果関係	予期されない	される	grade	施設対応		治療継続(医学的判断)	コメント
																	発症前	発症後		
43	九州大学病院	HR	9	男	2013/10/24	2013/10/20	寛解導入療法B	コース中	腎不全	不変	再寛解導入療法B day19に腎不全を呈した。	DEX, CPA, L-ASP	probably		○	4	適切	適切	継続不可	再寛解導入療法B治療中にVODおよび肝腎症候群による腎不全を呈した一例。試験治療継続は困難であり、試験中止となることはやむを得ないと思われる。
34	茨城県立こども病院	HR	7	女	2013/11/12	2013/4/4	移植前処置	コース終了後	呼吸困難	軽快	移植後生着期呼吸急迫症候群による呼吸困難を呈した。	同種臍帯血移植	probably		○	4	適切	適切	継続可	同種臍帯血移植後に生着期呼吸急迫症候群が原因と思われる呼吸困難を呈し、恐らく誤嚥性肺炎の併発もあり、一時的にICU収容、nasal CPAPによる呼吸管理、ステロイド剤投与を要したが、軽快した。施設対応に問題なし。
			7	女	2013/11/15	2013/4/5	移植前処置	コース終了後	低酸素血症	軽快	移植後に肺炎を合併した	同種臍帯血移植	probably		○	4	適切	適切	継続可	同種臍帯血移植後に生着期呼吸急迫症候群が原因と思われる呼吸困難・低酸素血症・肺炎を呈し、恐らく誤嚥性肺炎の併発もあり、一時的にICU収容、nasal CPAPによる呼吸管理、ステロイド剤投与を要したが、軽快した。施設対応に問題なし。
			7	女	2013/11/15	2013/4/4	移植前処置	コース終了後	Grade 1-2の好中球減少を伴う感染	軽快	移植後呼吸障害に感染を併発した。	同種臍帯血移植	probably		○	4	適切	適切	継続可	同種臍帯血移植後に生着期呼吸急迫症候群が原因と思われる呼吸困難・低酸素血症を呈し、感染(恐らく誤嚥性肺炎)の併発もあった、一時的にICU収容、nasal CPAPによる呼吸管理、ステロイド剤投与を要し、感染に対してMEPM, PIPC/TAZの投与を要したが、軽快した。施設対応に問題なし。
			7	女	2013/11/15	2013/4/1	移植前処置	コース終了後	アレルギー/免疫-その他	軽快	移植後生着期呼吸急迫症候群を呈した	同種臍帯血移植	probably		○	3	適切	適切	継続可	同種臍帯血移植後に生着期呼吸急迫症候群が原因と思われる呼吸困難等を呈し、恐らく誤嚥性肺炎の併発もあり、一時的にICU収容、nasal CPAPによる呼吸管理、ステロイド剤投与を要したが、軽快した。施設対応に問題なし。
			7	女	2013/11/15	2013/4/2	移植前処置	コース終了後	肺臓炎/肺浸潤	軽快	移植後生着期呼吸急迫症候群による低酸素血症を呈した。	同種臍帯血移植	probably		○	4	適切	適切	継続可	同種臍帯血移植後に生着期呼吸急迫症候群が原因と思われる呼吸困難・低酸素血症・肺炎を呈し、恐らく誤嚥性肺炎の併発もあり、一時的にICU収容、nasal CPAPによる呼吸管理、ステロイド剤投与を要したが、軽快した。施設対応に問題なし。
51	北海道大学病院	HR	2	女	2013/11/26	2013/11/11	PSL先行投与・寛解導入療法B	コース中	ALT, SGPT	軽快	寛解導入療法中にALT上昇を認めた。	DEX	probably		○	4	適切	適切	継続可	寛解導入療法中にgrade 4のALT上昇を認めた症例(最高値947U/l)。厳密にはALT上昇のみによるVCR, L-ASPの投与量変更規定はないが、許容される変更と考える。

2013年11月30日現在でリスク判定前の1症例については2013年12月6日のリスク判定結果を反映し、中間リスク症例として解析データを作成した。

MLL10 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.13.0 を用いた。

1. 対象と方法

2013年11月30日現在の登録症例数は53例であった。この53例から試験治療対象外の1例を除く52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、本解析では寛解判定が不明な症例が存在したため、これらの症例(6例)について以下の措置をとった上で解析を行った：CRF未提出(2例)、寛解判定前に治療中断中止(day16)(4例)のため、イベントが無い場合は最終確認日におけるセンサーとして扱った。このうち、追跡調査、及びフローシート未提出にて転帰不明の症例(1例)については、最終転帰確認日を症例登録日(起算日)として扱った。

また、本試験ではMLL遺伝子再構成陽性群(中間リスク(IR)群および高リスク(HR)群)に対する試験治療の評価を、無イベント生存率をプライマリーエンドポイントとして行うデザインを採用しており、両者を合わせた群(IR+HR群：43例)の安全性を確認することを目的とした、IR+HR群の無イベント生存率及び全生存率も併せて算出した。

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、寛解導入不能、再発・増悪、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(中央値[範囲])は1.03 [0.00-2.80]年であり、全生存率は1.49 [0.00-2.80]年であった。また、IR+HR群の無イベント生存率の観察期間の中央値は1.05 [0.00-2.61]年であり、全生存率の観察期間の中央値は1.54 [0.00-2.67]年であった。なお、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 : 無イベント生存率(全体)
- Figure 2, Table 2 : 全生存率(全体)
- Figure 3, Table 3 : 無イベント生存率(IR+HR群)
- Figure 4, Table 4 : 全生存率(IR+HR群)

Figure 1: 無イベント生存曲線 (全体)

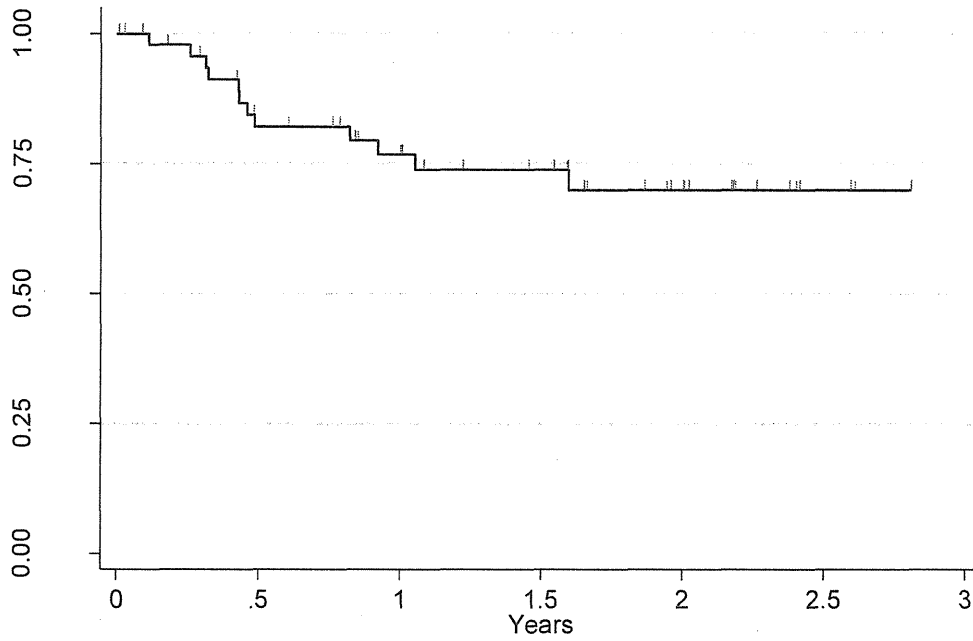


Table 1: 無イベント生存率推定値 (全体)

Time (Years)	Beg.Total	Fail	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
					lower	upper
0.5	36	8	0.8206	0.0576	0.6727	0.9061
1	27	2	0.7675	0.0650	0.6094	0.8682
1.5	23	1	0.7380	0.0688	0.5743	0.8467
2	12	1	0.6992	0.0754	0.5242	0.8201
2.5	4	0	0.6992	0.0754	0.5242	0.8201

Figure 2: 全生存曲線 (全体)

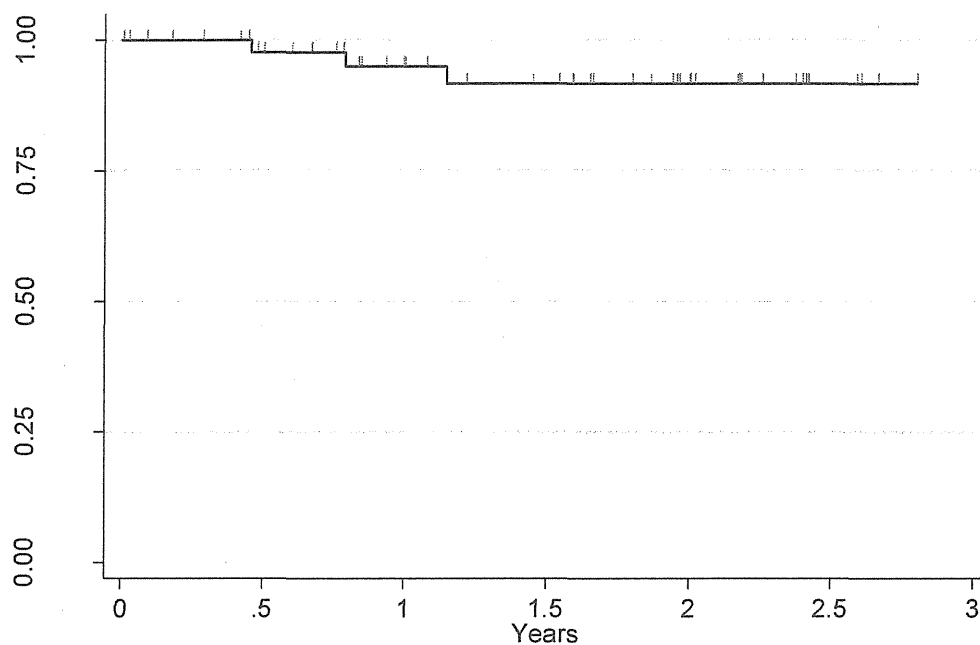


Table 2: 全生存率推定値 (全体)

Time (Years)	Beg.Total	Fail	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
					lower	upper
0.5	42	1	0.9767	0.0230	0.8462	0.9967
1	31	1	0.9496	0.0349	0.8123	0.9872
1.5	27	1	0.9169	0.0466	0.7609	0.9728
2	14	0	0.9169	0.0466	0.7609	0.9728
2.5	5	0	0.9169	0.0466	0.7609	0.9728

Figure 3: 無イベント生存曲線 (IR+HR 群)

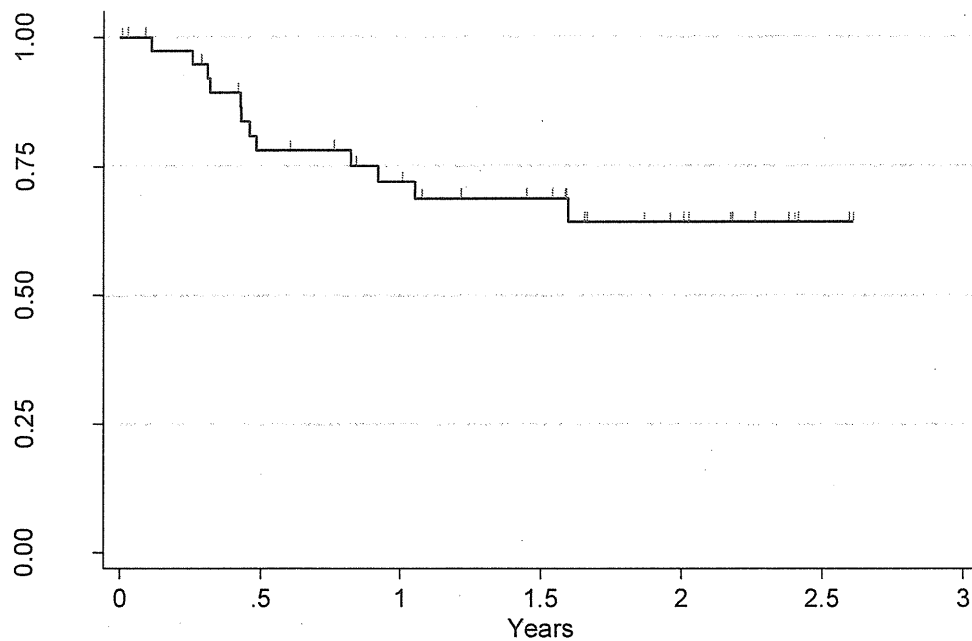


Table 3: 無イベント生存率推定値 (IR+HR 群)

Time (Years)	Beg.Total	Fail	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
					lower	upper
0.5	29	8	0.7816	0.0684	0.6100	0.8844
1	23	2	0.7202	0.0756	0.5411	0.8391
1.5	19	1	0.6875	0.0789	0.5051	0.8142
2	10	1	0.6416	0.0859	0.4486	0.7822
2.5	3	0	0.6416	0.0859	0.4486	0.7822