

1. 研究概要

【目的】

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

【エンドポイント】

Primary endpoint

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

Secondary endpoints

- (1) 前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫と前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫それぞれの 3 年無イベント生存率
- (2) 3 年生存率 (overall survival)
- (3) (NCI-CTC grade 3 以上の) 有害事象発生割合
- (4) stage III の寛解導入率 (complete remission rate)
- (5) 中枢神経系再発率

【対象】

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

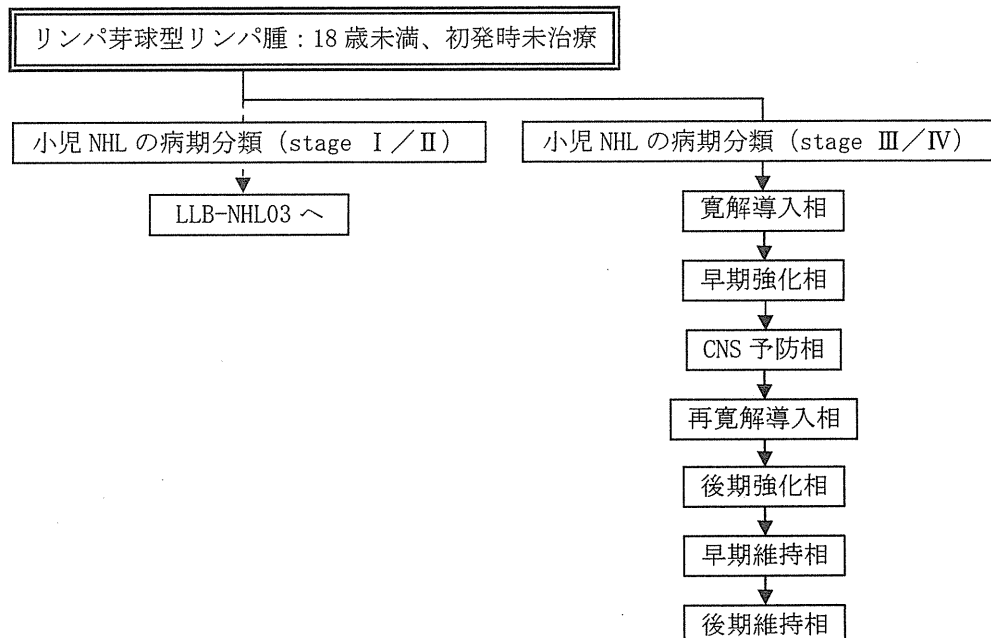
と診断された症例のうち「小児 NHL の病期分類」の stage III/IV に該当する症例。

【治療】

使用薬剤

寛解導入相：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)
早期強化相：CPA、Ara-C、6-MP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)
CNS 予防相：HD-MTX、6-MP、DIT (MTX、HDC)
再寛解導入相：DEX、VCR、CPA、DNR、L-ASP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)
後期強化相：CPA、Ara-C、6-MP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)
早期維持相：MTX、PSL、VCR、CPA、THP、L-ASP、6-MP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)
後期維持相：PSL、VCR、L-ASP、MTX、6-MP、VP-16、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

【シェーマ】



2. 登録状況 (2013年1月31日現在)

【施設登録数】

倫理委員会承認済み参加施設数
138 施設

【施設別症例登録数】 ※登録終了のため前回と同様。今後も変動なし。

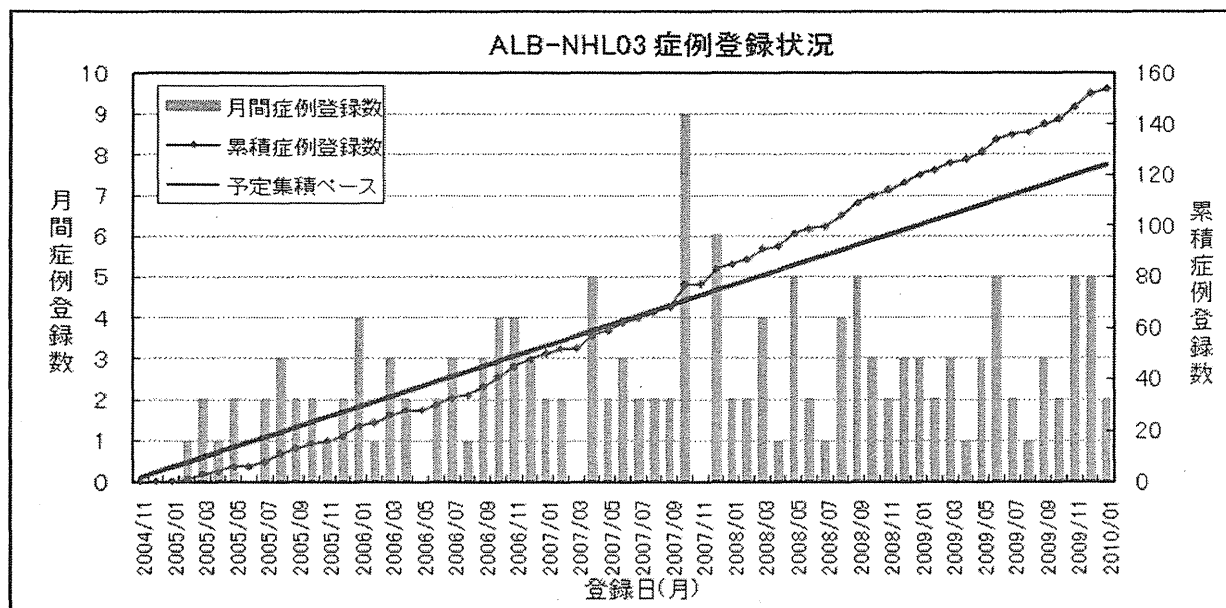
#	施設名	症例数
1	福島県立医科大学附属病院	7
2	埼玉県立小児医療センター	7
3	京都府立医科大学附属病院	7
4	東京都立小児総合医療センター	5
5	静岡県立こども病院	5
6	安城更生病院	4
7	広島大学病院	4
8	宮城県立こども病院	3
9	神奈川県立こども医療センター	3
10	聖マリアンナ医科大学病院	3
11	千葉県こども病院	3
12	順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
13	信州大学医学部附属病院	3
14	近畿大学医学部附属病院	3
15	神戸大学医学部附属病院	3
16	九州大学病院	3
17	北海道立子ども総合医療・療育センター	2
18	特定医療法人北楡会札幌北楡病院	2
19	北海道大学病院	2
20	筑波大学附属病院	2
21	防衛医科大学校病院	2
22	千葉大学医学部附属病院	2
23	新潟大学医歯学総合病院	2
24	新潟県立がんセンター新潟病院	2
25	山梨大学医学部附属病院	2
26	愛知医科大学病院	2
27	聖隷浜松病院	2
28	富山大学附属病院	2
29	福井大学医学部附属病院	2
30	三重大学医学部附属病院	2
31	大阪大学医学部附属病院	2
32	大阪市立総合医療センター	2

#	施設名	症例数
33	滋賀医科大学附属病院	2
34	兵庫医科大学病院	2
35	独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	2
36	高知医療センター	2
37	山口大学医学部附属病院	2
38	大分大学医学部附属病院	2
39	熊本大学医学部附属病院	2
40	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	2
41	札幌医科大学附属病院	1
42	旭川赤十字病院	1
43	弘前大学医学部附属病院	1
44	中通総合病院	1
45	秋田大学医学部附属病院	1
46	山形大学医学部附属病院	1
47	済生会横浜市南部病院	1
48	東海大学医学部附属病院	1
49	昭和大学藤が丘病院	1
50	帝京大学ちば総合医療センター	1
51	国保松戸市立病院	1
52	帝京大学医学部附属病院	1
53	東京医科歯科大学医学部附属病院	1
54	慶應義塾大学病院	1
55	東邦大学医療センター大森病院	1
56	昭和大学病院	1
57	聖路加国際病院	1
58	杏林大学医学部附属病院	1
59	獨協医科大学病院	1
60	長野県立こども病院	1
61	藤田保健衛生大学病院	1
62	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	1
63	名古屋第一赤十字病院	1
64	名古屋市立大学病院	1
65	岐阜市民病院	1
66	大阪市立大学医学部附属病院	1
67	大阪医科大学附属病院	1
68	大阪赤十字病院	1
69	京都桂病院	1
70	京都大学医学部附属病院	1
71	天理よろづ相談所病院	1

#	施設名	症例数
72	姫路赤十字病院	1
73	兵庫県立こども病院	1
74	島根県立中央病院	1
75	広島赤十字・原爆病院	1
76	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1
77	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	1
78	長崎大学病院	1
79	久留米大学病院	1
80	福岡大学病院	1
合計		154

【登録症例数・症例登録集積ペース】

※登録終了のため前回と同様。今後も変動なし。



【病期分類・浸潤部位】※第15回定期モニタリング時のリンパ腫委員会にて、事後不適格症例が1例判明した。

病期分類：stage III / IV

stage	累積登録症例数	累積適格症例数
III	90	82
IV	63	54

浸潤部位：骨髄・CNS・縦隔

浸潤部位	あり	なし	合計
骨髄	48	88	136
CNS	14	122	136
縦隔	94	42	136

※登録後、不適格性が判明した18症例は除く

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

【フローシート提出状況】

全症例のフローシートは、第15回定期モニタリングレポートまでに提出済み

【重篤な有害事象報告書】

今期該当事象なし

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例数	累積		
治療中		0	/		
完了		0			104
中止	効果判定時に「プロトコル治療継続条件」に該当しなかった	0	1	50	7
	効果判定時以外で、原疾患が進行した	0			2
	効果判定時以外で、原疾患が再発した	0			11
	規定する期間内に治療を終了できなかったおよび治療を再開できなかった (原因がやむをえない有害事象による場合はこの規定から除外される)	0			0
	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			1
	担当医師により中止が必要と判断された	0			9
	登録後、不適格性が判明した	1			18
	プロトコル治療中の死亡	0			1
	著しいプロトコル逸脱のためリンパ腫委員会より中止の指示があった	0			1
	中止届未提出のため中止理由不明	0			0
総計		1	154		

【事後不適格症例】

ALB-NHL03 No.	内容	特記事項	委員会コメント
148	中止日:2009/12/14 中止時期:プロトコル治療開始前 登録後、不適格性が判明した。	2012/11/9でのJPLSGリンパ腫委員会にて検討の結果、プロトコル治療開始後の登録(6日遅延)のため、暫定的な基準5日以内を上回っており、プロトコル治療中止が望ましいと判定された。(試験治療開始後に適格基準に関するプロトコル違反と判定された中止症例(事後不適格症例)とし、中止事由の発生した2009年12月14日(登録日)を中止日と設定した)。その旨、施設の担当医へ連絡し承諾を得た(2013/3/13)。	登録後事後不適格症例とする。

【プロトコル治療中止症例】

上記と同一症例(事後不適格症例:No.148)

【プロトコル逸脱状況】

・治療開始前/・治療開始後

今期対象症例なし

【プロトコル逸脱内容】

今期対象症例なし

5. 安全性

ALB-NHL03 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

2013年1月31日現在の登録症例数は154例であった。この154例から事後不適格症例18例を除いた136例を解析対象とした。

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)
全生存率(OS)	診断日	あらゆる死亡
無イベント生存率(EFS)	治療開始日	寛解導入不能、再発、すべての死亡、二次がん

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4.56 [0.00-7.78]年、全生存率の観察期間の中央値[範囲]は4.73 [0.23-7.84]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・表の通りであった。

- 全体の無イベント生存率 (Figure 1, Table 1)、全生存率 (Figure 2, Table 2)

Figure 1: 無イベント生存曲線 (全体)

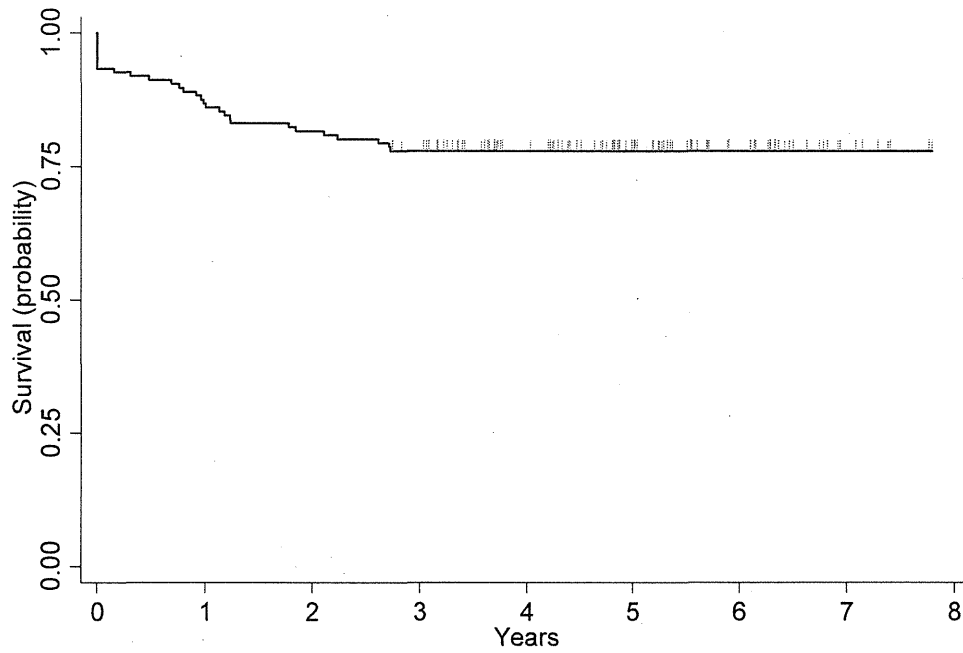


Table 1: 無イベント生存率推定値 (全体)

Time (Years)	Beg.Total	Fail	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
					lower	upper
1	119	18	0.8676	0.0291	0.7982	0.9145
2	112	7	0.8162	0.0332	0.7402	0.8718
3	105	5	0.7794	0.0356	0.6999	0.8402
4	82	0	0.7794	0.0356	0.6999	0.8402
5	53	0	0.7794	0.0356	0.6999	0.8402
6	30	0	0.7794	0.0356	0.6999	0.8402
7	8	0	0.7794	0.0356	0.6999	0.8402

Figure 2: 全生存曲線 (全体)

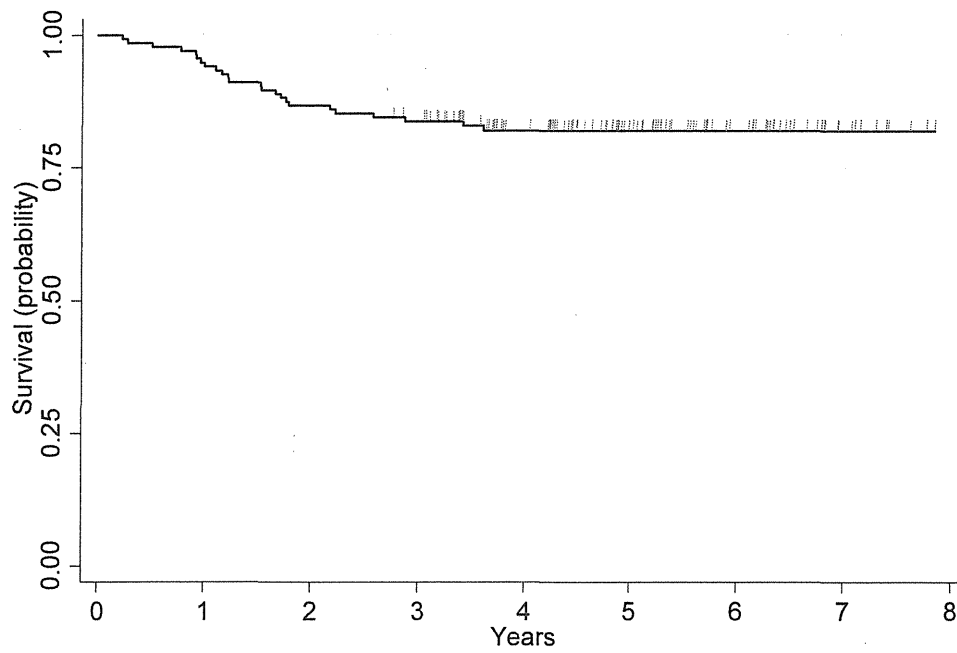


Table 2: 全生存率推定値 (全体)

Time (Years)	Beg.Total	Fail	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
					lower	upper
1	129	8	0.9412	0.0202	0.8858	0.9701
2	119	10	0.8676	0.0291	0.7982	0.9145
3	113	4	0.8381	0.0316	0.7646	0.8903
4	86	2	0.8209	0.0332	0.7446	0.8763
5	57	0	0.8209	0.0332	0.7446	0.8763
6	31	0	0.8209	0.0332	0.7446	0.8763
7	10	0	0.8209	0.0332	0.7446	0.8763

【有害事象 Grading】 ー治療相別、grade 3,4 とその割合ー
今期対象症例なし

【重篤な有害事象概要】
今期対象症例なし

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第15回

小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する
多施設共同後期第II相臨床試験
(LLB-NHL03)

リンパ腫委員会

研究代表者/研究事務局

角南 勝介(成田赤十字病院小児血液腫瘍科)

モニタリング期間 : 2013年2月1日~2013年7月31日

研究代表者への提出日 : 2014年1月8日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 48例

登録開始日 : 2004年11月1日

登録終了予定 : 2016年10月31日

追跡終了予定 : 2019年10月31日

作成 : NPO 法人 臨床研究支援機構 (OSCR データセンター)

(代表 : 齋藤明子、担当 : 生越良枝)

1. 研究概要

【目的】

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

【エンドポイント】

Primary endpoint

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

Secondary endpoints

- (1) (NCI-CTC grade 3以上の) 有害事象発生割合
- (2) 3年生存率 (overall survival)

【対象】

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「小児 NHL の病期分類」の stage I / II に該当する症例。

【治療】

・使用薬剤

寛解導入相：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、DIT (MTX、HDC)

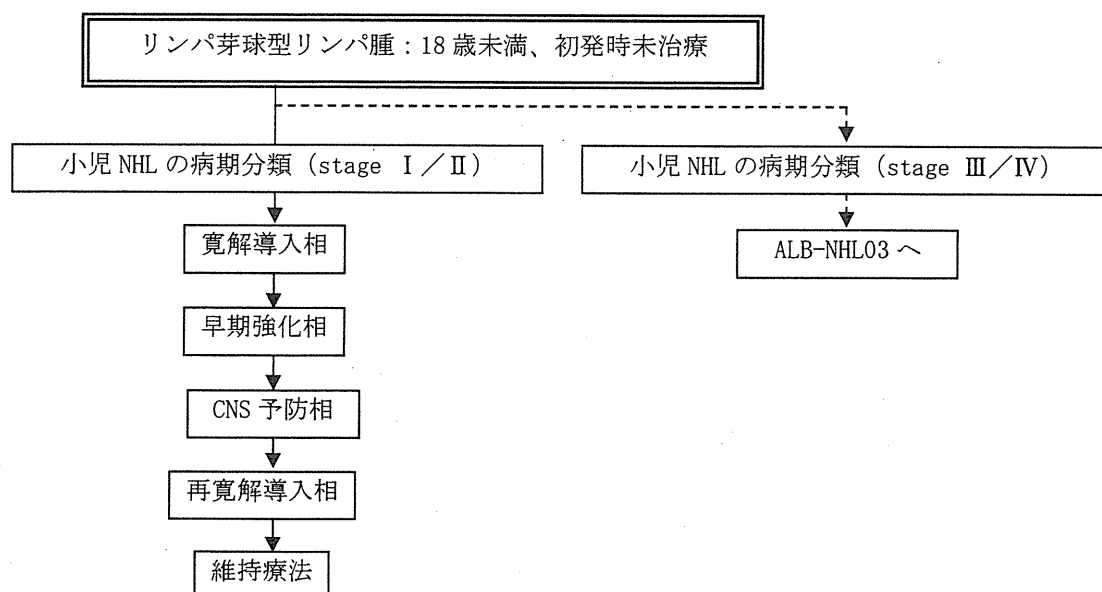
早期強化相：PSL、CPA、Ara-C、6-MP、DIT (MTX、HDC)

CNS 予防相：HD-MTX、DIT (MTX、HDC)

再寛解導入相：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、DIT (MTX、HDC)

維持療法：MTX、6-MP

【シエーマ】



2. 登録状況 (2013年7月31日現在)

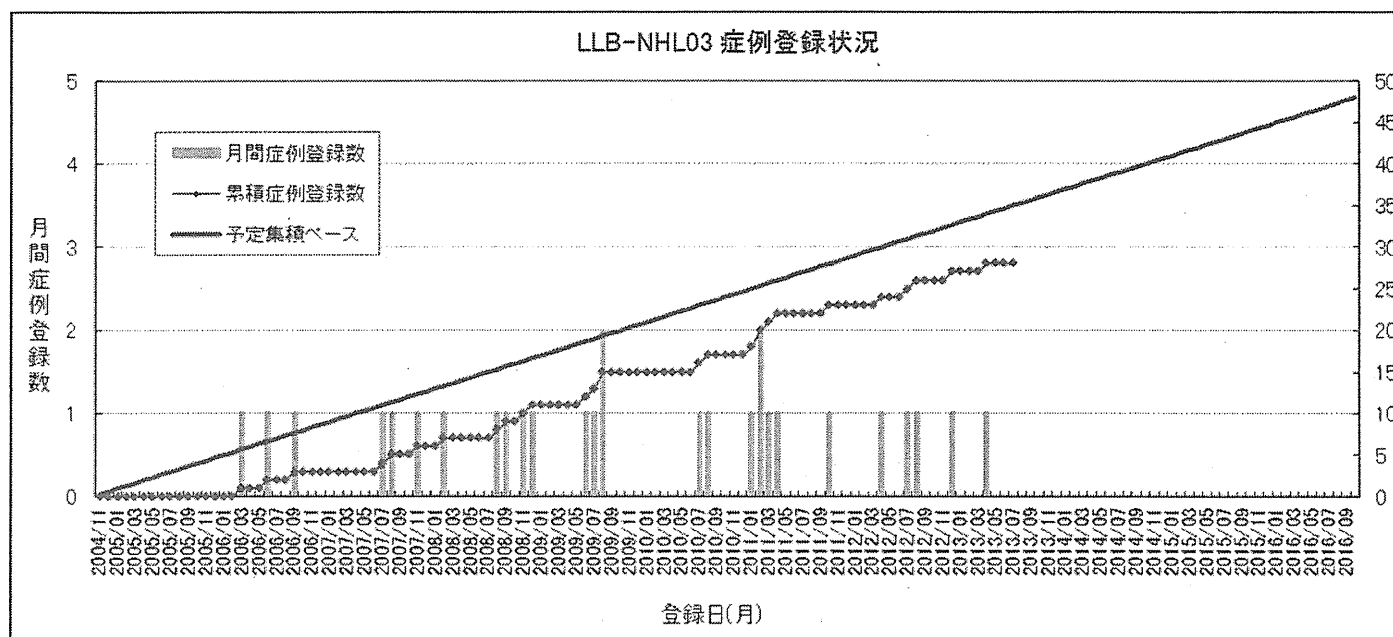
【施設登録数】

倫理委員会承認済み参加施設数
137 施設

【施設別症例登録数】

#	施設名	症例数
1	札幌医科大学附属病院	1
2	社会医療法人北楡会札幌北楡病院	1
3	福島県立医科大学附属病院	1
4	埼玉県立小児医療センター	1
5	日本大学医学部附属板橋病院	1
6	東京医科歯科大学医学部附属病院	1
7	東京都立小児総合医療センター	2
8	獨協医科大学病院	1
9	信州大学医学部附属病院	1
10	長野県立こども病院	1
11	山梨大学医学部附属病院	1
12	名古屋第二赤十字病院	1
13	名古屋市立大学病院	1
14	岐阜大学医学部附属病院	1
15	三重大学医学部附属病院	1
16	近畿大学医学部附属病院	1
17	兵庫医科大学病院	2
18	岡山大学病院	1
19	独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター	1
20	徳島大学病院	2
21	広島大学病院	1
22	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1
23	熊本大学医学部附属病院	1
24	産業医科大学病院	1
25	浜の町病院	1
	合計	28

【登録症例数・症例登録集積ペース】



登録月	月間症例登録数	累積症例登録数
～2013年01月	0	0
2013年02月	0	0
2013年03月	0	0
2013年04月	1	1
2013年05月	0	1
2013年06月	0	1
2013年07月	0	1

【病期分類】(stage I/II)

stage	今期登録症例数	累積登録症例数	累積適格症例数
I	1	13	12
II	0	15	13

※登録後、不適格性が判明した3症例は除く

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 集計

【フローシート提出状況】

提出状況		入力状況		
提出済み	20枚 (239枚)	問い合わせ不要		7枚
		問い合わせ要 (未記入・矛盾)	回答あり	13枚
			回答なし	0枚 (0枚)
未提出	(0枚)			

【重篤な有害事象報告書】

発生数	提出状況		提出状況詳細	
	1事象	提出済み	1事象	督促なし
督促あり				1事象
未提出		0事象		

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例数	累積		
治療中		5	/		
完了		3			17
中止	寛解導入相終了後の効果判定時に「プロトコル治療継続条件」に該当しなかった	0	0	6	1
	効果判定時以外で進行した	0			0
	再発した	1			1
	規定する期間内に治療を終了できなかったおよび治療を再開できなかった (原因がやむをえない有害事象による場合はこの規定から除外される)	0			0
	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
	担当医師により中止が必要と判断された	0			1
	登録後、不適格性が判明した	0			3
	プロトコル治療中の死亡	0			0
	著しいプロトコル逸脱のためリンパ腫委員会より中止の指示があった	0			0
総計		9	28		

【事後不適格症例】

今期対象症例なし

【プロトコル治療中止症例】

LLB-NHL03 No.	中止日	最終薬剤投与相	中止理由	担当医コメント
24	2013/07/18	維持療法 37-48wk	再発	

【プロトコール逸脱状況】

・治療開始前

評価対象症例数	逸脱症例数
1	0

・治療開始後

治療相	症例数	評価対象症例数	逸脱症例数
寛解導入相		1	1
早期強化相		1	1
CNS 予防相		1	1
再寛解導入相		1	0
維持療法	1) 1wk ~ 12wk	2	0
	2) 13wk ~ 24wk	2	0
	3) 25wk ~ 36wk	2	0
	4) 37wk ~ 48wk	1	0
	5) 49wk ~ 60wk	1	0
	6) 61wk ~ 72wk	2	0
	7) 73wk ~ 84wk	3	0
	8) 85wk ~ 88wk	3	1

【プロトコル逸脱内容】

LLB-NHL03 No.	施設名	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			
19	名古屋第二赤十字病院	維持療法 85-88wk	薬以外	0	0	間隔		規定では、治療期間2年間のところ約2か月間過剰投与した	厳重注意が必要な逸脱
27	東京都立小児総合医療センター	CNS予防相	LV	0	0	量	3/5:HD-MTX3コース目は本来3/4の予定でしたが、2コース目のMTX血中濃度が0.1μM以上で遷延したため、1日遅れました。MTX血中濃度が遷延したため。	MTX血中濃度遷延に対しロイコボリン増量をしていない	注意が必要な逸脱
28	信州大学医学部附属病院	寛解導入相	PSL	100	100	量		30%以上の肥満児はプロトコル上体重の30%(1.91m ²)の規定量まで減量するはずだが、1.99m ² で計算し減量せず投与している	注意が必要な逸脱
			VCR	100	100	量			
			CPA	100	105	量			
			DNR	100	100	量			
			L-ASP	100	109	量			
薬以外	0	0	間隔	一時退院の予定があり、早めに評価しました。	効果判定1が寛解導入療法中で、効果判定時期が早い	注意が必要な逸脱			
28	信州大学医学部附属病院	早期強化相	CPA	100	100	量		30%以上の肥満児はプロトコル上体重の30%(1.91m ²)の規定量まで減量するはずだが、1.92m ² で計算し投与している	注意が必要な逸脱
			Ara-C	100	103	量			
			6MP	100	105	量			

5. 安全性

LLB-NHL03 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

2013年7月31日現在の登録症例数は28例であった。この28例から事後不適格症例3例を除いた25例を解析対象とした。

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)
全生存率(OS)	診断日	あらゆる死亡
無イベント生存率(EFS)	治療開始日	寛解導入不能、再発、すべての死亡、二次がん

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2.98 [0.00-7.21]年、全生存率の観察期間の中央値[範囲]は3.06 [0.38-7.24]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・表の通りであった。

全体の無イベント生存率 (Figure 1, Table 1)、全生存率 (Figure 2, Table 2)

Figure 1: 無イベント生存曲線 (全体)

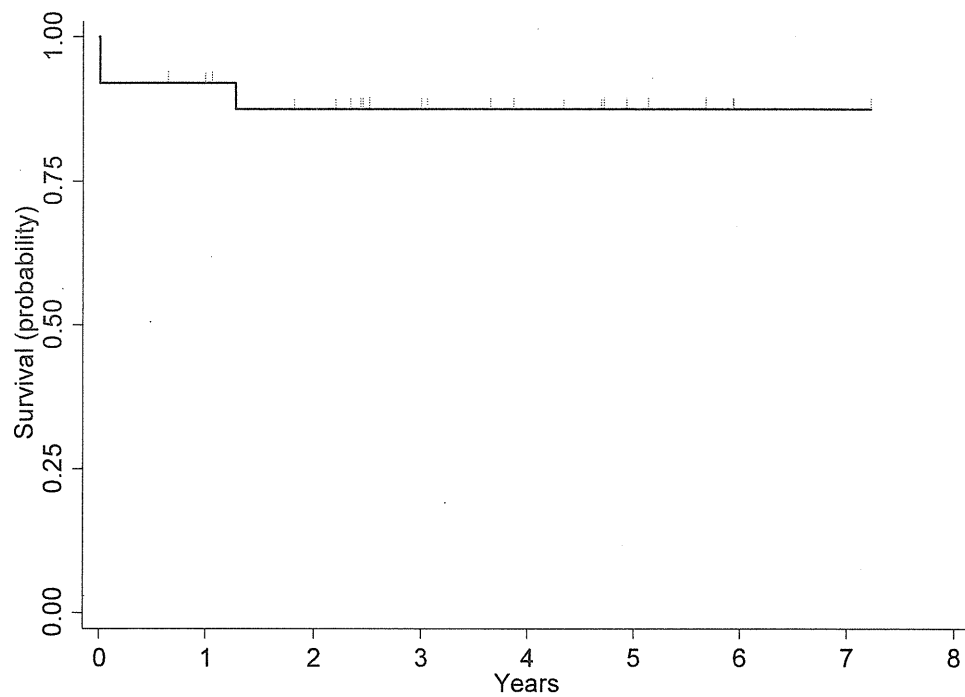


Table 1: 無イベント生存率推定値 (全体) (n=25)

Time (Years)	Beg.Total	Fail	Survivor Function	Std.Error	[95% Conf.Int.]	
					lower	upper
1	22	2	0.9200	0.0543	0.7164	0.9794
2	19	1	0.8740	0.0683	0.6570	0.9577
3	13	0	0.8740	0.0683	0.6570	0.9577
4	10	0	0.8740	0.0683	0.6570	0.9577
5	6	0	0.8740	0.0683	0.6570	0.9577
6	2	0	0.8740	0.0683	0.6570	0.9577
7	2	0	0.8740	0.0683	0.6570	0.9577