

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)

厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業

「研究参加施設に新たに発生する全ての成人 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究」研究実施計画書

－JALSG ALL Clinical Observation Study 12 (JALSG-ALL-CS-12)－

研究代表医師：八田善弘 日本大学血液膠原病内科

JALSG 理事長：長崎大学原爆後障害医療研究所 宮崎泰司

2011 年 1 月 JALSG 戦略会議 提案
2011 年 8 月 プロトコールコンセプト審査委員会承認
2011 年 12 月 24 日 プロトコール審査委員会承認
2012 年 2 月 6 日 JALSG 運営委員会承認
2012 年 4 月 3 日 Ver.1
2012 年 6 月 19 日 Ver.2
2016 年 1 月 3 日 Ver.2.1
2018 年 6 月 3 日 Ver.2.2
2021 年 6 月 16 日 Ver.2.3

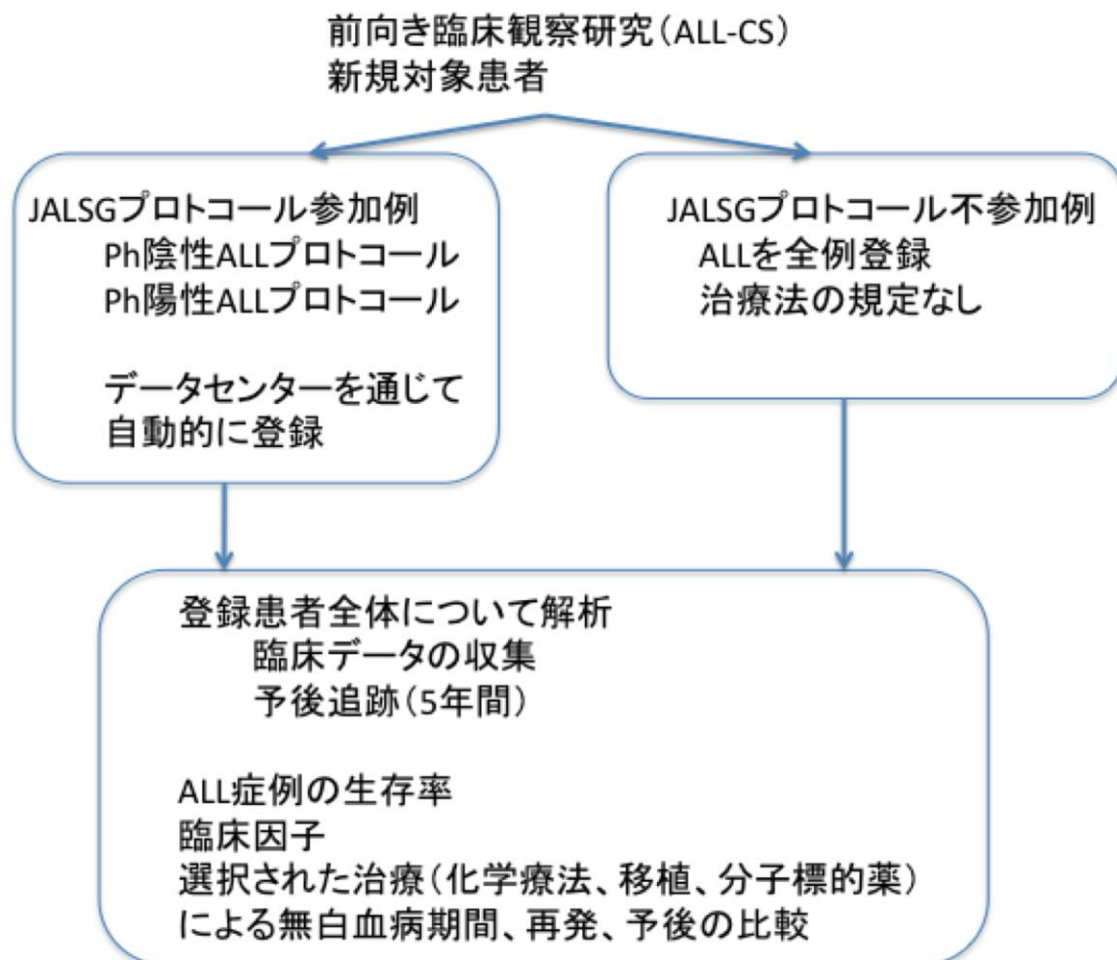
JALSG 臨床研究プロトコール

研究名称

研究参加施設に新たに発生する全ての成人急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究

JALSG ALL Clinical Observation Study 12 (JALSG-ALL-CS-12)

全体スキーム



0. 概要

本研究に参加する JALSG 施設において診断された全ての成人急性リンパ性白血病 (ALL, WHO 分類) を登録し、ALL 全体の 5 年生存率を検討するための前向き臨床観察研究を実施する。

0. 概要

本研究に参加する JALSG 施設において診断された全ての成人急性リンパ性白血病(ALL, WHO 分類)を登録し、ALL 全体の 5 年生存率を検討するための前向き臨床観察研究を実施する。

0.1 目的

国内 ALL の 5 年生存率、並びに生存に与える移植療法の影響を明らかにする。さらに今後の JALSG ALL 治療プロトコール作成の戦略を検討するためのデータを蓄積する。

0.2 研究デザイン

多施設共同の中央登録による前向き臨床観察研究

0.3 対象

本試験参加施設で試験開始後に WHO の定義により新たに診断された 15 歳以上のすべての未治療 ALL 症例が対象となる。

0.4 除外基準

ALL に対して化学療法または造血幹細胞移植療法の既往がある例は除外する。但し、輸血などの支持療法は考慮しない。

0.5 標的イベント

- (1)化学療法実施例での完全寛解到達
- (2)化学療法による寛解後の再発
- (3)死亡

0.6 試験のエンドポイント

- (1)ALL 患者の 5 年生存率
- (2)ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞移植の影響
- (3)造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響
- (4)国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム
- (5)既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認
- (6)化学療法の実施状況
- (7)化学療法による寛解持続期間

0.7 目標症例数

ALL 症例の 5 年生存率を 15-30%と仮定し、誤差 3.5%の精度で求めるために必要な症例数は 659 例と計算される。今回の試験では ALL の 5 年生存率を算出するために必要な症例数を目標症例とする。ALL 症例 659 例が必要となり、これに脱落、不適格を 10%程度と仮定して目標登録症例数を 733 例と設定した。

登録期間:4 年、追跡期間:最終登録後 7 年、総研究期間:11 年(2023 年 9 月 30 日まで)

ただし 6 ヶ月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.8 問い合わせ先

JALSG 事務局: 〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目 6 番 35 号 WAKITA 名古屋ビル 8 階

TEL:052-734-3182

FAX:052-734-2183

E-mail: office@jalsg.jp

<http://www.jalsg.jp/>

研究事務局: 八田善弘

日本大学血液膠原病内科

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

電話 03-3972-8111

FAX 03-3972-2893

E-mail: hatta.yoshihiro@nihon-u.ac.jp

目次

1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠.....	7
2.1 ALL の治療成績とその対象となっている集団.....	7
2.2 ALL に対する造血幹細胞移植療法	8
2.3 前向き臨床観察研究の必要性	9
2.4 患者の利益と不利益	9
3. 試験デザイン・エンドポイント	9
4. 患者選択基準	10
4.1 適格基準.....	10
4.1.1 ALL の定義	10
4.2 除外基準.....	11
5. 研究方法	11
5.1 概要	11
5.2 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)	11
6. 治療計画	12
7. 登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ.....	12
7.1 登録時に収集するデータ	12
7.2 化学療法に関して収集するデータ.....	12
7.3 造血幹細胞移植に関して収集されるデータ	12
7.4 予後に関して収集されるデータ.....	13
7.5 日本造血細胞移植学会への登録	13
7.6 患者移動の際の手順	13
8. 効果判定の方法と時期.....	13
9. エンドポイントと統計学的考察	14
9.1 必要症例数の算定.....	17
9.2 中間解析.....	18
9.3 最終解析.....	18
10. 症例集積見込み	18

11. 倫理的事項・プライバシーの保護	18
11.1 倫理委員会(機関審査委員会)での承認	18
11.2 登録に際しての患者の同意が不要であることについて	18
11.3 個人情報の取り扱いについて	19
11.4 プロトコルの内容変更について	19
11.4.1. プロトコル改正/改訂時の施設の承認	19
11.4.2. CRF の修正	20
11.5 社会的利益と被験者の権利	20
11.6 利益相反	20
11.7 他の研究への利用の可能性	20
12. 登録に関する注意事項(他の JALSG 臨床研究との関連を含む)	20
12.1 連続登録の必要性和重複登録への注意	20
12.2 データ登録の時期	21
12.3 他の JALSG プロトコルとの関係	21
13. モニタリング・監査	21
13.1 モニタリング	21
13.2 モニタリングの項目	21
14. 本研究終了後の公表(論文化、学会発表等)について	21
15. 研究組織	22
15.1 研究代表医師	22
15.2 研究小委員会	22
15.3 研究資金	23
15.4. 研究実施予定施設(2020 年 12 月 1 日現在)	23
16. 文献	23

1. 目的

急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) の 5 年生存率、および生存に与える移植療法の影響を明らかにする。さらに今後の JALSG ALL 治療プロトコル作成の戦略を検討するためのデータを蓄積する。対象は本試験参加施設において新たに発生する全 ALL (WHO 分類)。以下の項目をエンドポイントとする。

- (1) ALL 患者の 5 年生存率
- (2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞移植の影響
- (3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響
- (4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム
- (5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認
- (6) 化学療法の実施状況
- (7) 化学療法による寛解持続期間

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 ALL の治療成績とその対象となっている集団

ALL は小児に多く成人にはまれな疾患であり、この 20 年間で小児 ALL では治療成績の向上が認められ化学療法による治癒が期待されているものの、成人 ALL の治療成績は改善が乏しく治療法は確立されていない[1]。JALSG では、若年成人 ALL (15 才以上 65 才未満) に対して、ALL93 までは一つの治療法を行っていたが、ALL97 では、FAB 分類の L3 を対象として B-ALL97 治療を独立させ、ALL202 からは、Ph 陽性 ALL を対象とした Ph+ALL202 が別プロトコルとして行われ、2008 年からは Ph+ALL208IMA が行われた。ALL87, 90, 93 の治療成績は、完全寛解率はそれぞれ 84%, 69%, 78%、6 年全生存率は 23%, 15%, 33%であった。ALL87, 90, 93 の 3 つのプロトコルをまとめた予後不良因子は、年齢 30 歳以上、フィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性、治療開始時白血球数 3 万以上であった[2, 3, 4]。その後、最も予後不良とされていた Ph 陽性 ALL に対して BCR-ABL 阻害薬が開発され、イマチニブを併用したプロトコル Ph+ALL202 の治療成績は、完全寛解率 96.2%、1 年全生存率 76.1%であった[5]。

小児 ALL の治療成績に比べて成人 ALL の治療成績が満足できるものではないことから、若年成人に対して小児科領域の治療法を用いた臨床試験が施行され良好な成績が報告されている[6]。さらに 25 歳以上の症例を含めた成人 ALL で、小児プロトコル様レジメンが予後の改善に貢献することが期待されている [7, 8]。このレジメンは L-Asparaginase (L-ASP) が高用量投与されていることが特徴的である。JALSG では、小児プロトコル様レジメンの有効性と安全性を検証する臨床試験が行われようとしている。一方で、アメリカ MD アンダーソンがんセンターは L-ASP を含まない Hyper-CVAD 療

法による良好な治療成績を報告している [9]。また、今後 Rituximab をはじめとする分子標的薬を含む新規薬剤が使用される可能性がある。

多剤併用強力化学療法で一定の成績が出ている一方、多剤併用強力化学療法が実施されない、あるいは実施できない ALL 症例が多数存在することも知られている。

JALSG 参加施設に於いて診断を受けている全 ALL 患者集団がどの程度の長期生存(5 年生存)を得ているのかについては、前方向調査は実施されていない。国内全体の ALL を対象とした生存率を求めるにはプロトコールに参加できていない例を含めた研究が必要となる。

2.2 ALL に対する造血幹細胞移植療法

成人 ALL は予後不良で、確立された化学療法が存在しないため、治癒を目指した治療として造血幹細胞移植が試みられてきた。LALA-87, 94 trial では、同種造血幹細胞移植は予後不良因子を有する第一寛解期高リスク ALL 症例の無病再発率(DFS)を有意に改善することが報告されている[10, 11]。一方、MRC UKALL XII/ECOG E2993 では、第一寛解期における同種造血幹細胞移植は標準リスク群で最も有用であり、さらに自家移植の有用性は乏しいと報告されている[12]。また、同種造血幹細胞移植に伴う治療関連有害事象、治療関連死亡が高いことが移植の成績に影響を与えていると考えられ、細胞破壊強度を減弱した Reduced Intensity conditioning Stem cell Transplantation (RIST)や骨髄非破壊的移植(Non-myeloablative stem cell transplantation, NST)などいわゆるミニ移植が開発されている[13]。これによってこれまでの骨髄破壊的移植治療法では適応外とされていた高年齢患者や臓器予備能の低い患者に対しても同種造血幹細胞移植が実施可能となってきた。さらに、幹細胞源あるいはドナーにおいては、HLA 一致同胞という標準的ドナーから HLA 不一致血縁者、HLA 一致/不一致の非血縁者、臍帯血による移植が可能となり、移植適応が拡大してきている。

JALSG では、化学療法での治癒の可能性がある ALL 第一寛解期での同種造血幹細胞移植適応決定は難しいと考えられてきた。これを検討するために生物学的割付(HLA 一致同胞ドナーの有無)を利用した臨床試験が行われている。ALL93 では、40 歳未満の寛解した人で同胞ドナーがいる場合は第一寛解期に積極的に同種造血細胞移植をすることとし、実際の移植施行の有無を問わずに移植群として前向きに解析した。40 歳未満の完全寛解例は 142 名で同胞ドナーいる人は 34 名(移植群:実際に第一寛解期に移植を受けたのは 24 名)で、ドナーのいない人は 108 名(化学療法群:17 名は非血縁移植を第一寛解期に実施)であった。両群の生存率を比較したが、移植の優位性は認められなかった。ただし、フィラデルフィア染色体陽性の場合は化学療法が著しく不良のため、移植の方が生存率はよい結果となった[4]。

従来の標準的移植法(HLA 一致同胞ドナーからの骨髄破壊的移植)の移植成績に基づいた ALL 症例に対する第一寛解期での移植適応決定には明らかに限界が生じている。高年齢患者や臓器予備能の低い患者ではミニ移植の実施割合が高いことが予想されるが、国内における移植の実施状況

や多数例での移植成績は明らかにされていない。

2.3 前向き臨床観察研究の必要性

現状の強力化学療法のみでは ALL の治療成績を画期的に上昇させることが難しいと考えられる中で、国内では著しい高齢化が進んでいる。今後、JALSG が成人 ALL に対する新たな治療戦略を考える上において現状の ALL 全体の治療成績を明らかにする必要がある。また、ALL 第一寛解期における移植療法、サルベージ療法としての移植療法の成績そのものについても骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植についての実態を明らかにすることが必要と考えられる。

様々な理由で JALSG プロトコールに参加できない症例は少なくないと推測されるため、実態の把握をすることは重要であり、前向き臨床観察研究を行うことに意義があると考えられる。

2.4 患者の利益と不利益

この試験では治療介入を行わない。疾患の治療方針は通常診療として主治医と患者の意思により決定される。実地医療の結果を調べる前向き臨床観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。

3. 試験デザイン・エンドポイント

試験デザインは多施設共同の中央登録による前向き臨床観察研究。

エンドポイントは

- (1) ALL 患者の 5 年生存率
- (2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞移植の影響
- (3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響
- (4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム
- (5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認
- (6) 化学療法の実施状況
- (7) 化学療法による寛解持続期間

4 年間の症例登録と最終登録から 7 年間の追跡を行う。研究期間は 11 年となる（2023 年 9 月 30 日まで）。

ただし 6 ヶ月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

4. 患者選択基準

4.1 適格基準

参加施設で新たに診断された15歳以上のすべての未治療 ALL 症例が対象となる。この場合の ALL の定義はそれぞれ WHO 分類による定義である。

4.1.1 ALL の定義

ALL は、最近の WHO 分類では、リンパ系腫瘍の precursor lymphoid neoplasms に分類され、B 細胞系(B lymphoblastic leukemia/lymphoma)と T 細胞系(T lymphoblastic leukemia/ lymphoma)に分けられる[14]。B 細胞系は、Ph 染色体・*BCR/ABL* キメラ遺伝子を含む特異的な染色体ないし遺伝子異常を持つ7つの亜系に細分類され、それ以外は B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS とされている。一方、FAB 分類[15] で L3 とされた Burkitt leukemia は、WHO 分類では、Burkitt leukemia variant として分類されている[14]。

ALL の診断は、免疫学的(組織学的)、細胞遺伝学的診断基準に従って行う。リンパ芽球は特殊染色でエステラーゼ陰性かつペルオキシダーゼ(またはズダンブラック)陰性である。陰性の基準は 3 %未満とする。細胞表面マーカー所見によって M0、M5a、M7 を否定する。

B-ALL、T-ALL、Burkitt leukemia、フィラデルフィア染色体陽性 ALL(Ph+ALL)の診断は、以下に述べる診断基準に従って行う。

4.1.1.1 B-ALL の診断基準

CD19 陽性。

ただし、Burkitt leukemia、Ph+ALL の診断基準を満たす場合は、B-ALL とはしない。

4.1.1.2 T-ALL の診断基準

CyCD3 または CD3 陽性。

CyCD3 が不明な場合は、以下のいずれかの場合を T-ALL とする。

- (1) CD2 または CD7 が陽性で CD1, CD3, CD4, CD5, CD8 のいずれかが陽性
- (2) CD5 陽性でかつ CD19 と CD20 陰性

4.1.1.3 Burkitt leukemia の診断基準

以下の(1)または(2)に合致し、(3)を満足する場合に Burkitt-ALL とする。

(1) CD10、CD19、CD20、CD38、HLA-DR、細胞表面 IgM がいずれも陽性で、表面免疫グロブリン軽鎖の monoclonality があり、かつ TdT および CD5 が陰性

- (2) 形態的に Burkitt 白血病とはいえない場合は、(1)の基準を満足する以外に IgH/MYC 陽性または t(2;8),t(8;14)あるいは t(8;22)の染色体異常をもつこと
- (3) t(14;18)ないし IgH/BCL2 が陽性の場合は除外する

4.1.1.4 Ph+ALL の診断基準

Ph 染色体陽性または BCR-ABL 遺伝子が陽性である。

芽球%で小数点以下の算出がある場合は、四捨五入して計算する(例えば 19.5%は 20%とする)。
なお、現在進行中の JALSG ALL 登録症例は自動的に本研究へデータが移行される。

4.2 除外基準

ALL に対する化学療法または造血幹細胞移植療法の既往がある例は除外する。

5. 研究方法

5.1 概要

参加施設に適格患者が発生すると、データセンターにインターネットを通じて登録を行う。データセンターより中央事務局へ登録の連絡を行う。その後、定期的に登録例の臨床情報を収集する。研究事務局は定期的に収集されたデータを解析し、公表する。治療介入を伴う試験ではないため、中間解析は規定しない。

5.2 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)

- (1) 各施設は本プロトコルを施設の倫理委員会(機関審査委員会)に提出し、この研究計画実施の承認を得る。
- (2) プロトコルの承認書および施設登録票を FAX にて JALSG データセンターへ送る。プロトコルの承認をデータセンターで確認した後に、インターネット上での登録が可能となる。

FAX先 JALSG金沢データセンター

大竹 茂樹

金沢大学

〒920-1192 金沢市角間町

TEL: 076-264-5083

E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

<http://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>

- (3) それ以降に施設で診断された全ての ALL をもれなく登録する。
- (4) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、インターネットを通じて入力する。

6. 治療計画

本研究では治療法に関しての介入は行わない。

7. 登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ

7.1 登録時に収集するデータ

登録時に収集するデータ項目は、

(1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 登録時診断 [項目選択]、(4) 細胞表面マーカー [項目選択] (5) 登録時 Performance Status (ECOG) [項目選択]、(6) 骨髄の芽球比率、(7) 末梢血白血球数、(8) 末梢血の芽球比率、(9) ヘモグロビン値、(10) 血小板数、(11) 総ビリルビン、(12) LDH、(13) クレアチニン、(14) 診断日、(15) 髄外白血病の有無 [項目選択] の 15 項目である。

(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13) については登録前 2 週間内のデータであればよい。

その後、染色体・遺伝子の結果が得られた時点で (1) WHO 分類 [項目選択]、(2) 染色体データ [一部項目選択] を記入する。また、可能な限り (3) キメラ遺伝子 [項目選択] を記入する。

7.2 化学療法に関して収集するデータ

化学療法を実施した例では、

(1) 化学療法の種類 [項目選択と一部内容記載]、(2) 治療効果判定 [項目選択] (寛解例では寛解日を含む) を記入する。化学療法後に寛解となった例では、(3) 寛解判定時の Performance Status (ECOG) [項目選択]、(4) 寛解判定時の臓器障害の有無 [項目選択]、(5) 再発の有無 [項目選択] と再発日を記載する。また、再発した例では (6) 再発後の治療 [項目選択]、(7) 再発後化学療法を行った症例での治療効果判定 [項目選択] (寛解例では寛解日を含む)、(8) 再発後化学療法を行った症例での移植の有無 [項目選択] を記載する。移植を行った症例では、CRF の様式Ⅲを記入すること。(9) 再々発の有無 [項目選択] と再々発日を記載する。また、L-アスパラギナーゼ、リツキシマブ、ネララビン、イマチニブ、ダサチニブ投与の有無を選択する [項目選択]。その他の新規薬剤投与の有無 [項目選択と内容記載] を記入する。

7.3 造血幹細胞移植に関して収集されるデータ

造血幹細胞移植については、

(1)実施の有無 [項目選択]と実施日、(2)移植時期 [項目選択]、(3)移植前の MRD の有無[項目選択と内容記載]、(4)移植の種類 [項目選択]、(5)幹細胞源 [項目選択]、(6)HLA 一致度 [項目選択]、(7)前処置 [項目選択と内容記載]、(8)GVHD 予防[項目選択]、(9)生着の有無 [項目選択]、(10)急性 GVHD の有無 [項目選択]、(11)移植後 100 日生存の有無 [項目選択]、(12)慢性 GVHD の有無 [項目選択]、(13)移植後再発の有無 [項目選択と内容記載]と再発日、(14)日本造血細胞移植学会一元管理番号を含む日本造血細胞移植学会全国調査(TRUMP)調査項目[16, 17]についての情報を収集する。

7.4 予後に関して収集されるデータ

予後に関しては、

(1)生死、(2)最終確認日(死亡日)、(3)最終確認日での寛解状態 [項目選択]、(4)死因[項目選択]についての情報を収集する。

7.5 日本造血細胞移植学会への登録

- (1) 造血幹細胞移植が実施された場合、日本造血細胞移植学会(<http://www.jshct.com/>)で行われている「造血細胞移植医療の全国調査」(<http://www.jshct.com/datacenter/>)につき、全国調査計画書に従い、移植症例登録を行う。
- (2) 日本造血細胞移植学会の全国調査計画書に従い移植症例登録後、一元管理番号および移植日を CRF に記載する。
- (3) 日本造血細胞移植学会登録データより、本試験で収集される移植関連情報のうち、日本造血細胞移植学会登録データより参照可能な項目について、一元管理番号による匿名化の上、日本造血細胞移植学会データセンターより情報情報の提供を受ける。

7.6 患者移動の際の手順

転院施設が JALSG 施設であれば転院施設が、JALSG 施設でなければ登録施設が観察する。事務局への手続きは、登録施設が転院施設と相談して行う。

8. 効果判定の方法と時期

本研究で用いる治療効果判定は

- (1) 化学療法による血液学的完全寛解到達
- (2) 化学療法による寛解後の再発
- (3) 患者の生死

である。(1)、(2)については Cheson の定義を用いる[18]。すなわち、完全寛解とは骨髄中における芽球 5%未満かつ末梢血中の好中球実数 $1000/\mu\text{l}$ 以上かつ血小板数 $10\text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上への造血回復とする。この状態の一定期間の持続が観察されなくても良い。つまり、血液検査値基準はこれまで JALSG で用いてきた判定基準と同じであるが、持続期間を問わないこととする。4 週間以内に再発を認めた場合は完全寛解としない。再発の定義は、寛解後の、白血病以外の原因によらない末梢血中への芽球の出現または骨髄中での 5%以上の芽球の出現とする(化学療法後の骨髄再構築時などは除かれる)。寛解・再発に関する中央診断は実施しない。

9. エンドポイントと統計学的考察

(1) ALL 患者の 5 年生存率

a. 全生存期間:

全登録例を対象とする。

診断日を起算日とし、理由を問わない死亡までの期間。

生存例においては、最終生存確認日を観察打ち切りとする。

全生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。群間比較には logrank 検定を用いる。

b. 無イベント生存期間:

全登録例を対象とする。

診断日を起算日とし、非寛解・完全寛解からの再発・理由を問わない死亡のいずれかが最初に起こった日までの期間と定義する。

イベント非発生例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

無イベント生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。群間比較には logrank 検定を用いる。

c. 無再発生存期間:

完全寛解到達例を対象とする。

血液学的白血病消失日を起算日とし、再発または理由を問わない死亡のいずれかが最初に起こった日までの期間と定義する。

生存例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

無再発生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。群間比較には logrank 検定を用いる。

(2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞移植の影響

完全寛解到達例を対象とし、全生存をアウトカムとして、造血幹細胞移植を時間依存性変数と扱った解析をKaplan-Meier法を用いて実施する。診断名、診断時の年齢、性別、染色体異常、完全寛解到達時の方針、寛解到達時のMRDの有無、寛解到達時のPS、などの変数のうち、Cox比例ハザードモデルを用いた単変量解析においてアウトカムに独立して有意($p<0.05$)に影響を与える因子で補正した上での造血幹細胞移植のアウトカムに与える影響をCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析で検討する。

(3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響

造血幹細胞移植を受けた ALL 症例を対象とする。

WHO 分類による診断、初発時の寛解導入療法の種類、HCT-CI、移植時期(第 1 寛解、第 2 寛解、初回非寛解、再発後非寛解)、移植前処置(骨髄破壊的移植あるいは骨髄非破壊的移植)などが、生存率、生着率、再発率、GVHD 発症率などに与える影響、あるいは死因などの解析を行う。

検討する背景因子としては、WHO 分類による診断、初発時の寛解導入療法の種類、移植時の年齢、性別、HCT-CI、移植時期(第 1 寛解、第 2 寛解、初回非寛解、再発後非寛解)、移植前の MRD の有無、移植の種類、幹細胞源、HLA 一致度、前処置(骨髄破壊的移植あるいは骨髄非破壊的移植)、GVHD 予防などを含む。Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析においてアウトカムに独立して有意($p<0.05$)に影響を与える因子で補正した上での造血幹細胞移植のアウトカムに与える影響を Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析で検討する。競合リスクイベントに関しては、competing risk regression model を用いる。

a. 全生存期間:

全移植症例を対象とする。

移植日を起算日とし、理由を問わない死亡までの期間。

生存例においては、最終生存確認日を観察打ち切りとする。

全生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。群間比較には logrank 検定を用いる。

b. 無イベント生存期間:

全移植症例を対象とする。

移植日を起算日とし、非寛解・完全寛解からの再発・理由を問わない死亡のいずれかが最初に起こった日までの期間と定義する。

イベント非発生例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

無イベント生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。群間比較には logrank 検定を用いる。

c. 無再発生存期間：

移植時寛解例を対象とする。

血液学的白血病消失日を起算日とし、再発または理由を問わない死亡のいずれかが最初に起こった日までの期間と定義する。

生存例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

無再発生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。群間比較には logrank 検定を用いる。

d. 生着：

好中球が 3 日間連続して $500/\mu\text{l}$ 以上となることを生着と定義し、その最初の日を生着日とする。

生着率に関しては Cumulative incidence curve を用いて算定する。群間比較には logrank 検定を用いる。

e. GVHD：

GVHD の診断および重症度分類は、日本造血細胞移植学会ホームページ：
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009gvhd.pdf> を参照とする。

GVHD の発症率に関しては Cumulative incidence curve を用いて算定する。群間比較には logrank 検定を用いる。

(4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム

登録全症例を対象とする。診断時の年齢、性別、診断時のデータ、WHO 分類による病型スペクトラムと予後因子を解析して、今後の臨床試験の参考となるデータを蓄積する。

予後因子解析：Cox-proportional hazard model による単変量・多変量解析を用いて生存率、再発率、非再発死亡率に関連する因子を解析する。

生存解析：Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線解析を行う。再発率および非再発死亡率に関しては Cumulative incidence curve を用いて算定する。

(5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認

登録全症例を対象として、JALSG ALL93 で提案された予後因子による全症例層別化可能性の確認を行う。

予後因子解析: ALL93 の解析で用いられた log-rank test と cox-regression model による単変量・多変量解析および Cox-proportional hazard model による単変量・多変量解析を用いて生存率、再発率、非再発死亡率に関連する因子を解析する。

生存解析: Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線解析を行う。再発率および非再発死亡率に関しては Cumulative incidence curve を用いて算定する。

(6) 化学療法の実施状況

登録全症例を対象として、WHO 分類による診断と登録時のデータと化学療法の実施状況を観察する。化学療法実施状況と治療成績(完全寛解率、5 年生存率)に関連する因子を解析して今後の臨床試験の参考となるデータを蓄積する。

a. 完全寛解率

各々の化学療法の治療効果を効果判定基準により完全寛解と判定された症例を分子として、完全寛解率の点推定値ならびに二項分布に基づく 95% 区間信頼推定値を算出する。

(7) 化学療法による寛解持続期間

化学療法による完全寛解到達例を対象とする。

寛解持続期間は完全寛解日を起算日とし、再発が最初に起こった日まで期間と定義する。

生存例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

再発率に関しては Cumulative incidence curve を用いて算定する。

無再発生存率の算出および曲線の描出は Kaplan-Meier 法を用いて実施する。

群間比較には logrank 検定を用いる。

9.1 必要症例数の算定

「3. 試験デザイン・エンドポイント」に提示したエンドポイントを明らかにするための必要症例数は、エンドポイント「(1) ALL 患者の 5 年生存率」の算定を根拠に下記のように設定する。

これまで報告されている JALSG ALL プロトコルによる ALL の生存率は 15-33% である [2, 3, 4]。又、NCI [1] と UK [19] のデータから最近の全 ALL の生存率は 30% と推定される。JALSG プロトコルに参加されない症例が含まれる臨床観察研究対象症例の生存率は、JALSG プロトコル参加症例の成績を下回ることが予想される。以上より本研究における全 ALL の 5 年生存率を 15-30% と仮定できる。点推定値が 15% および 30% である場合、これらを区間推定幅 $\pm 3.5\%$ で推定するのに必要な症例数は、それぞれ 400 例および 659 例と計算される。算定結果が多い方の 659 例を採用し、更に約 10% の不適格例を考慮して、登録予定症例数は 733 例とした。これを 4 年間の登録期間で達成する。

9.2 中間解析

本試験は前向き臨床観察研究であり、中間解析に関しては特に規定を設けない。データ更新とともに少なくとも主たるエンドポイントについては算出し、データを参加施設に公表する。

9.3 最終解析

試験が終了し、データが確定した時点で最終解析を行う。その際にはエンドポイントとしてあげた全ての項目に関してデータを算出する。

10. 症例集積見込み

世界的に AML:ALL は年間約 4:1 の発症であること、CS07 では JALSG 参加施設の約半数が本研究に参加し、全例登録を維持できれば年間およそ 800 例の登録になることを考慮していたことから、ALL-CS12 では年間およそ 200 例の登録になると考えられる。また、JALSG ALL93 および ALL97 の登録頻度より Ph 陰性 ALL プロトコール登録症例数は年間約 90 例と推定され、Ph+ALL202 プロトコールの登録頻度より、Ph 陽性 ALL プロトコール登録症例数は年間約 30 例と推定される。JALSG ALL プロトコール登録症例数は年間約 120 例と推定される。JALSG プロトコールに参加されない症例数を含めると、年間約 200 例の登録になると推定される。本試験では全例登録と完全な症例追跡が最も重要であるので、試験参加希望施設を尋ねる予定であるが、上記の症例数は 4 年間の登録で十分に達成できると考えられる。

11. 倫理的事項・プライバシーの保護

11.1 倫理委員会(機関審査委員会)での承認

本研究は、前向き臨床観察研究であり文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究の倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日作成、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)に従って実施される。本研究は「疫学研究」に当たり、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又は IRB (Institutional Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。従って、本研究へ参加する施設は、その参加について倫理委員会又は IRB の承認を受けることとする。

11.2 登録に際しての患者の同意が不要であることについて

本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるため、「疫学研究の倫理指針」によると参

加施設(研究機関)の倫理委員会の承認と施設(研究機関)の長の許可を得られれば、患者個人に対しての同意取得は必要ないと考えられる。

ただし、JALSG ホームページ上で、(1)JALSG-ALL-CS-12 研究が実施されていること、(2)JALSG-ALL-CS-12 研究への参加施設を公開する。

11.3 個人情報の取り扱いについて

データとして収集される患者匿名化番号に関しては、各病院で付与される患者 ID をデータとして提供できない施設においては(例えば、患者 ID を個人情報として取り扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など)、患者ごとに登録時に患者匿名化番号を付与して CRF に記入する。施設における患者匿名化番号は、各施設で責任を持って管理すること。

今回 JALSG データセンターに収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれていない。

11.4 プロトコルの内容変更について

倫理審査委員会(機関審査委員会)承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダム/覚え書きとして区別する。定義と取り扱いは下記の通りとする。

1)改正(Amendment)

本研究の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。

各参加施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の審査・承認を要する。

2)改訂(Revision)

本研究の primary endpoint に関連しないプロトコルの変更。

各施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の審査・承認については各参加施設の取り決めに従う。

3)メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。配布前に研究代表者とデータセンター長の承認が必要である。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

11.4.1. プロトコル改正/改訂時の施設の承認

試験中に本プロトコルの説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルは各施設の承認を得なければならない。改正に対する承認が得られた場合、各施設の正会員は各施設の承認

文書のコピーを JALSG 事務局(必要に応じて検体保存センター)へ送付する。承認文書原本は正会員が保管、コピーは JALSG 事務局が保管する。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合に、各施設の承認の可否については各施設の規定に従う。各施設の規定により改訂に対する承認が得られた場合は、承認文書の原本は正会員が保管するがコピーの JALSG 事務局への送付は不要である。

11.4.2. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する施設の長への報告や改訂申請の有無は各施設の規定に従う。

11.5 社会的利益と被験者の権利

全国のリンパ性白血病の病型、予後を調査することは、今後の治療研究を策定する上で重要である。一方で、今回被験者から得られる情報は一般のがん登録と同じく、著しく、公益性を帯びるものであり、かつ、被験者の権利を侵害することはない。

11.6 利益相反

利益相反(conflict of interest)とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。利益相反申請等の取り扱いに関する事項は各施設の規準に委ねる。

11.7 他の研究への利用の可能性

他の研究への利用は考えていない。

12. 登録に関する注意事項(他の JALSG 臨床研究との関連を含む)

12.1 連続登録の必要性和重複登録への注意

本研究では、参加施設に於いて診断された全ての対象症例を連続的に登録することが研究の根幹を成すため、各施設に於いては症例の登録漏れが無いように十分注意すること。また、重複登録が大きな問題となるため、十分に問診をとり、他の JALSG 施設で既に診断・登録されていないかを確認すること。

12.2 データ登録の時期

患者登録は、WHO 分類による診断がついた時点で行う。治療関連情報、予後については適宜データを更新する。「7. 登録時の検査項目・収集される臨床データ」を参照すること。

12.3 他の JALSG プロトコルとの関係

現在進行中および JALSG-ALL-CS 研究開始後に開始となる JALSG ALL 研究に登録された症例は、自動的に JALSG-ALL-CS 研究へも登録され、必要なデータは JALSG ALL 研究より JALSG-ALL-CS 研究へ移行される。現時点では本研究以外の JALSG ALL 臨床研究は、全て患者の同意を必要としているが、本研究ではその必要はない。従って、他の JALSG ALL 研究に登録できなかった症例も登録可能であり、前述のように対象例は全例登録しなければならない。

13. モニタリング・監査

13.1 モニタリング

データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングは、インターネットを通じて収集されたデータを基に実施されるセントラルモニタリングで、施設訪問モニタリングは原則として実施しない。モニタリングの結果、必要に応じてデータの確認、欠損データの追加・記入に関して当該施設に連絡を取ることがある。モニタリングは金沢・長崎のデータセンターが半年毎に実施して、CRF の追加記載を促す。

13.2 モニタリングの項目

- (1) 症例の集積状況
- (2) 登録後 3 ヶ月を経過した例に関してのデータ収集状況
- (3) データの論理チェック
- (4) 必要に応じ、施設審査・監査委員会による、施設訪問モニタリング(病歴の直接閲覧を含む)は原則として実施しないが必要に応じ行われることがあるため、診療録は本研究終了まで保管することが望ましい。

14. 本研究終了後の公表(論文化、学会発表等)について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は試験実施に関わる contribution も考慮し、総会での承認を得る。学会発表についても同様とする。

15. 研究組織

15.1 研究代表医師

研究代表者:

JALSG 理事長 宮崎 泰司(長崎大学原研内科)

JALSG 副理事長 松村 到(近畿大学血液・膠原病内科)

JALSG 事務局: 〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目 6 番 35 号 WAKITA 名古屋ビル 8 階

TEL: 052-734-3182

FAX: 052-734-2183

E-mail: office@jalsg.jp

<http://www.jalsg.jp/>

研究実施責任者: 八田善弘 (日本大学血液膠原病内科)

研究事務局: 八田善弘 (日本大学血液膠原病内科)

日本大学血液膠原病内科

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

電話 03-3972-8111

FAX 03-3972-2893

E-mail: hatta.yoshihiro@nihon-u.ac.jp

15.2 研究小委員会

竹内 仁 (日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科)(委員長): 2013 年 3 月まで

陣内 逸郎(小川赤十字病院): 2013 年 3 月まで

横澤 敏也(国立病院機構名古屋医療センター 血液内科): 2011 年 3 月まで

今井 陽俊(札幌北楡病院 血液内科)(委員長): 2018 年 3 月まで

杉浦 勇 (豊橋市民病院 血液・腫瘍内科)

山崎 悦子(横浜市立大学附属病院 リウマチ・血液・感染症内科)

安並 毅 (東京女子医科大学 血液内科): 2012 年 3 月まで

村山 徹 (兵庫県立がんセンター 血液内科)

佐倉 徹 (群馬病院)

矢萩 裕一(東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科): 2017 年 9 月まで

森 直樹(東京女子医科大学血液内科): 2012年7月から

八田 善弘(日本大学血液膠原病内科)(委員長): 2013年4月から

早川 文彦(名古屋大学医学部附属病院 血液内科):2014年10月から

齋藤 健(東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科):2018年10月から

生物統計担当

熱田 由子(日本造血細胞移植データセンター)

オブザーバー

大竹 茂樹(金沢大学)

宮崎 泰司(長崎大学医学部原研内科)

水田 秀一(金沢医科大学 血液・リウマチ膠原病内科)

竹内 仁(明理会中央総合病院内科):2013年4月から

陣内 逸郎(埼玉医科大学):2013年4月から2021年6月まで

今井 陽俊(小樽市立病院):2018年4月から

15.3 研究資金

本研究を実行する JALSG の運営は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)などの公的研究資金と JALSG 施設会員の会費と協賛企業等の寄付等によって運営されている。協賛企業等の一覧は JALSG ホームページ(<https://www.jalsg.jp/>)に掲示されている。これらの寄付は、成人白血病治療を中心とした血液疾患に関する調査研究、教育研修および情報提供等を行い、血液疾患の治療技術、認識を向上させることにより、広く国民の健康増進に寄与することを目的とする JALSG の事業に賛同した個人あるいは企業から受け入れたものである。JALSG、JALSG が実施する研究の研究責任者、参加医療機関および研究参加医師に対し、寄付を行った企業が共同プロモーションもしくは販売する製品の購入、使用、推薦あるいは使用の手配その他有利な位置付けを誘引する意図がないことを相互に確認している。

15.4. 研究実施予定施設(2020 年 12 月 1 日現在)

JALSG 参加の以下の施設およびその関連病院とする。また更新される場合があるので JALSG ホームページに記載のある最新の施設を参照する。

https://www.jalsg.jp/wp-content/uploads/JALSG_ALL-CS-12_department_list.pdf

16. 文献

[1] Dianne P et al.: Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia

from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2009; 113:1408–1411

[2] Tanimoto M et al.: Response-oriented individualized induction therapy by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: The ALL-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol* 1998; 68:421–429

[3] Ueda T et al.: Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: The ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol* 1998; 68:279–289

[4] Takeuchi J et al.: Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 16:1259–1266

[5] Yanada M et al.: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460–466.

[6] Stock W et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies *Blood*. 2008; 112:1646–54

[7] Huguet F et al.: Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:911–918

[8] Storrington JM et al.: Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *British J Haematol* 2009; 146:76–85

[9] Kantarjian HM et al.: Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000; 18:547–561.

[10] Sebban C et al.: Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute

Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 1994; 2: 2580–2587

[11] Xavier T et al.: Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. J Clin Oncol. 2004; 22:4075–4086.

[12] Anthony H et al.: In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood. 2008; 111:1827–1833

[13] Barrett AJ et al.: Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. Leukemia. 2006; 20, 1661–1672

[14] International Agency for Research on Cancer: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. ed. by Swerdlow SH et al., International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008

[15] Bennett JM et al.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976; 33:451–458

[16] Atsuta Y et al.: Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. Int J Hematol. 2007;86:269–74.

[17] 熱田由子 他: 本邦における造血細胞移植登録の一元化と「移植登録一元管理プログラム (TRUMP)」の作成 臨床血液 2007;48:1462–9.

[18] Cheson B et al.: Revised recommendation for the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standard for therapeutic trial in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003; 21:4642–4649.

[19] Anthony VM et al.: A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic

leukemia. Blood. 2010;115:206-214