

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)  
特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構

**成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性  
急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG  
Ph(-)B-ALL213) 登録症例を対象とした観察研究**

研究計画書番号 : JALSG Ph(-)B-ALL213-CS

Version 1.0 2019 年 11 月 19 日

Version 1.1 2020 年 2 月 4 日

Version 1.2 2022 年 2 月 28 日

研究代表医師 : 八田善弘 日本大学医学部血液膠原病内科 教授

JALSG理事長 : 長崎大学原爆後障害医療研究所 宮崎泰司

ALL213委員会

成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験（JALSG Ph(-)B-ALL213）登録症例を対照した観察研究  
JALSG Ph(-)B-ALL213-CS

## 0. 概要

### 0.1. 概略

成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験（JALSG Ph(-)B-ALL213）は成人の初発未治療フィラデルフィア染色体（Ph）陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病（B-ALL）を対象として、L-asparaginase（L-ASP）およびステロイドを増量した小児プロトコール様レジメンの安全性と有効性を評価するとともに、ステロイド反応性の予後に及ぼす影響を明らかにする介入研究である。試験方法は臨床第Ⅱ相試験であり、主要評価項目は3年無イベント生存率（event free survival）である。この研究は2019年3月31日に終了しているが、設定されていた主要および副次評価項目が解析されていない。本研究（JALSG Ph(-)B-ALL213-CS）は JALSG Ph(-)B-ALL213 登録症例を対照としてこれらの評価項目を解析する観察研究である。

### 0.2. 評価項目

#### 0.2.1. 主要評価項目

3年無イベント生存率（EFS：event free survival）

#### 0.2.2. 副次的評価項目

- 1) 完全寛解率（CR rate：complete remission rate）
- 2) 有害事象割合
- 3) 生存期間（試験登録後3年間の OS：overall survival, RFS：relapse free survival）
- 4) 造血幹細胞移植の効果と安全性：治療関連死亡率、再発率、生着率、急性 GVHD 発症頻度、慢性 GVHD 発症頻度
- 5) 治療開始初期のステロイド反応性、Day 15 の骨髄の芽球比率と予後（OS, EFS, RFS）との関連

### 0.3. 対象

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究に登録された全症例。

### 0.4. 治療

新たな治療介入は行わない。

### 0.5. 目標症例数

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究に登録された全 211 例

### 0.6 研究期間

承認日～2024年3月31日

### 0.7. 調査方法

JALSG データセンターに入力された JALSG Ph(-)B-ALL213 研究データを解析する。データの入力はインターネットで JALSG ホームページから行い、登録されたデータはすべてデータセンターが管理する。

### 0.8. 連絡先

Ph(-)B-ALL213-CS ver1.2

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](mailto:hatta.yoshihiro@nihon-u.ac.jp)

目次	ページ
0. 概要	
0.1. 概略	2
0.2. 評価項目	2
0.2.1. 主要評価項目	2
0.2.2. 副次的評価項目	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 目標症例数	2
0.6. 研究期間	2
0.7. 調査方法	2
0.8. 連絡先	3
1. 目的	6
2. 評価項目	6
2.1. 主要評価項目	6
2.2. 主要評価項目の設定根拠	6
2.3. 副次的評価項目	6
2.4. 副次的評価項目の設定根拠	6
3. 背景と研究計画の方向性、利益と不利益	6
3.1. 背景と本計画設定の意義	7
3.2. 研究に伴い予想される患者の利益と不利益の要約	7
3.2.1. 予想される利益	7
3.2.2. 予想される危険と不利益	7
4. 患者選択基準	7
4.1. 適格基準	7
4.2. 除外基準	7
5. 登録	7
6. 治療計画	8
7. 調査項目	8
8. 有効性と安全性の評価	8
8.1 解析対象集団	8
8.1 有効性の評価	8
8.2.1. 主要評価項目（primary endpoint）の解析	8
8.2.2. 副次的評価項目の解析	9
8.3. 安全性の評価	9
8.3.1. 患者の安全性を確保するための基本的事項	9
8.3.2. 効果・安全性評価委員会	9
8.3.3. 有害事象	9
8.3.4. Grade 別副作用発現件数、発現頻度および Grade 3 以上の副作用頻度	9
9. 調査症例数	9
10. 研究期間	9
11. 倫理的事項	10
11.1. 患者の保護	10
11.2. 説明と同意	10
11.3. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認	10
11.4. 個人情報取り扱いについて	10
11.4.1. 研究対象者データの保護	10
11.4.2. データ管理	10
11.4.3. 情報の保管および廃棄の方法	10
11.5. 研究対象者の負担	11
11.6. 相談窓口	11
11.7. 資金および利益相反	11

11. 8. 研究機関の長への報告	11
12. 施設訪問監査	11
13. 公表に関する取り決め	11
13. 1. 結果の公表と帰属	11
13. 1. 結果の開示	11
14. 実施計画の変更について	11
14. 1. 改正	12
14. 2. 改訂	12
14. 3. 改正/改訂時の参加施設の承認	12
15. 実施体制	12
15. 1. 研究主催者	12
15. 2. 研究運営委員会	12
15. 3. 研究代表医師	13
15. 4. データセンター	13
15. 5. 効果安全性評価委員会	13
15. 6. 予定実施医療機関および研究責任医師	13
16. 文献	16
17. JALSG Ph(-)B-ALL-CS 倫理委員会審査内容連絡用紙	17
18. JCOG2011 年版 (NCI-CTC ver. 4. 0, 2009) の副作用判定基準 (抜粋)	18

## 1. 目的

成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験（JALSG Ph(-)B-ALL213）は成人の初発未治療フィラデルフィア染色体（Ph）陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病（B-ALL）を対象として、L-asparaginase（L-ASP）およびステロイドを増量した小児プロトコール様レジメンの安全性と有効性を評価するとともに、ステロイド反応性の予後に及ぼす影響を明らかにする介入研究である。試験方法は臨床第Ⅱ相試験であり、主要評価項目は3年無イベント生存率（event free survival）である。この研究は2019年3月31日に終了しているが、設定されていた主要および副次評価項目が解析されていない。JALSG Ph(-)B-ALL213 研究の評価項目を解析するために本研究（JALSG Ph(-)B-ALL213-CS 研究）を計画した。

## 2. 評価項目

### 2.1. 主要評価項目

3年無イベント生存率（EFS：event free survival）

全適格症例を対象とする。

試験登録日を起算日とし、非寛解・CR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。

※非寛解の場合は、治療開始日をイベント発生日とする。

イベント非発生日においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

### 2.2. 主要評価項目の設定根拠

Survival benefit を検討するために無イベント生存率を用いる。JALSG ALL93 の Ph 陰性 B-ALL 症例の3年無イベント生存率は30.68%であった。本プロトコールでは、それ以上を期待する。

### 2.3. 副次的評価項目

- 1) CR 率
- 2) 有害事象割合
- 3) 生存期間（試験登録後3年間のOS, RFS）
- 4) 造血幹細胞移植の効果と安全性：治療関連死亡率、再発率、生着率、急性 GVHD 発症頻度、慢性 GVHD 発症頻度
- 5) 治療開始初期のステロイド反応性、Day 15 の骨髓の芽球比率と予後（OS, EFS, RFS）との関連

### 2.4. 副次的評価項目の設定根拠

- 1) ALL においては、CR が得られなければ生存に寄与しないことを考慮して設定した。
- 2) 本療法における、Grade 別副作用分布状況、副作用発現頻度および高度な副作用の発現状況より安全性プロファイルを明らかにするため設定した。
- 3) Survival benefit を検討するために生存期間の評価を行うため設定した。
- 4) 造血幹細胞移植の有効性と安全性を検討することにより今後の本疾患に対する移植の適応を検討するために設定した。
- 5) 小児領域で検討されている治療開始初期の反応性が成人においても予後に影響を与えているかどうかを検討するために設定した。

## 3. 背景と研究計画の方向性、利益と不利益

### 3.1. 背景と本研究の意義

急性白血病は造血系細胞の腫瘍であり、成熟度により急性と慢性に分けられ、分化の方向により骨髄性とリンパ性に大別される。ALL は、WHO 血液腫瘍分類第4版では、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<sup>1)</sup>。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。この分類は WHO 第 4 版の改訂版でも踏襲されている<sup>2)</sup>。一方、FAB 分類<sup>3)</sup>で L3 とされた Burkitt leukemia は、WHO 血液腫瘍分類では、Burkitt lymphoma の Burkitt leukemia variant として分類されている<sup>1, 2)</sup>。

JALSG の ALL 治療研究は、ALL93 までは一つの治療法を行っていたが<sup>4-6)</sup>、ALL97 では、FAB 分類の L3 を対象として B-ALL97 治療を独立させ<sup>7)</sup>、ALL202<sup>8)</sup>からは、Ph 陽性 ALL を対象とした Ph+ALL202 が別プロトコールとして行われ<sup>9)</sup>、2008 年からは Ph+ALL208IMA が行われた<sup>10)</sup>。また、T-ALL (WHO 分類の T lymphoblastic leukemia/lymphoma) の 25 歳未満の症例に対しては、T-ALL-211-U、25 歳以上の症例には T-ALL-213-0 が開始されている。

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究では、Ph 染色体ないし *BCR/ABL* キメラ遺伝子陰性の B-ALL (WHO 分類の B lymphoblastic leukemia/lymphoma) を対象とした多剤併用化学療法第Ⅱ相試験である。JALSG Ph(-)B-ALL213 研究は 2019 年 3 月 31 日に終了しているが、設定されていた主要および副次評価項目が解析されていないために本研究 (JALSG Ph(-)B-ALL213-CS 研究) で解析する必要がある。**本研究では JALSG Ph(-)B-ALL213 に登録された症例の治療結果を集積し解析することによって、有効性を明らかにし、有害事象の評価をする。**

### 3. 2. 研究に伴い予想される患者の利益と不利益の要約

#### 3. 2. 1. 予想される利益

被験者には直接の利益はない。しかし今後 ALL を発症し治療される患者の治療決定のための有用な資料となりうる。

#### 3. 2. 2. 予想される危険と不利益

JALSG Ph(-)B-ALL213 治療研究は既に終了しており、本研究はその観察研究である。したがって、被験者に身体的負担は生じない。

## 4. 患者選択基準

### 4. 1. 適格基準

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究に登録された全症例。

### 4. 2. 除外基準

施設代表医師又は試験分担医師が本研究を不适当と判断した被験者

## 5. 登録

1) 各施設は本プロトコー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) 機関審査委員会を通過した場合、施設登録用紙 (付表) に必要事項を記入し、倫理委員会の承認書の写しとともに FAX または PDF ファイルとして電子メールに添付して JALSG 事務局に送付する。プロトコールの承認を事務局で確認した後に、インターネット上でのデータ入力が可能となる。

送付先: 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

Email : office@jalsg.jp URL : <https://www.jalsg.jp/>

## 6. 治療計画

既に終了した JALSG Ph(-)B-ALL213 試験の予後調査であり、新たな治療介入は行わない。

## 7. 調査項目

1) 性別、年齢、身長、体重

- 2) 既往歴、合併症
- 3) 診察所見
- 4) 胸部単純 X 線写真、CT、MRI などの画像検査
- 5) 心電図、心臓超音波検査などの心機能
- 6) 経皮的酸素飽和度
- 7) 血液、尿検査などの臨床検査
- 8) 骨髄検査
- 9) 白血病細胞免疫学マーカー
- 10) 染色体
- 11) キメラ遺伝子スクリーニング検査
- 12) 抗白血病薬の投与状況
- 13) 化学療法最終施行日
- 14) 放射線療法最終施行日
- 15) プロトコール治療終了理由
- 16) 最終予後・確認日
- 17) 再発の有無・再発部位・再発日
- 18) 死亡の有無・死亡日・死因
- 19) 造血細胞移植の有無・移植日・JSHCT (TRUMP) 登録番号
- 20) 有害事象

## 8. 有効性と安全性の評価

### 8.1. 解析対象集団

- 1) 完全解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)  
登録症例のうち、適格基準および除外基準を満たし、登録後不適格が判明した症例を除いた集団。
- 2) 抗腫瘍効果評価可能例 (Per Protocol Set:PPS)  
FAS のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された症例。
- 3) 安全性対象集団  
登録症例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された症例

### 8.2 有効性の評価

主要評価項目、副次的評価項目は「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に行う。終了した JALSG Ph(-)B-ALL213 治療研究の予後を観察することで治療骨格に小児プロトコール様レジメン、prephase 治療導入、寛解導入療法のステロイド選択、L-ASP を加えた地固め療法、などの有用性を明らかにする。

#### 8.2.1. 主要評価項目 (primary endpoint) の解析

主要評価項目は、3 年無イベント生存率である。試験登録日を起算日とし、Kaplan-Meier 法により生存率を算出し、Greenwood's formula を用いて 90%信頼区間を算出する。

#### 8.2.2. 副次的評価項目の解析

- 1) CR 率: per protocol set (PPS) の症例数を分母として、効果判定基準により CR と判定された症例を分子として、CR 率の点推定値ならびに二項分布に基づく 95%信頼区間推定値を算出する。
- 2) 有害事象割合: 安全性対象集団を対象として、各有害事象項目と CTCAE グレードの表を作成する。すべての Grade 3 以上の有害事象については、発生率有害事象発生割合の点推定値及びその 95%信頼区間を正確な二項分布より求める。
- 3) 生存期間 (治療開始後 3 年間の OS, RFS) : full analysis set (FAS) を対象として、Kaplan-Meier 法により生存率および 95%信頼区間を算出する。再発率に関しては Cumulative incidence 法を用いて算定する。
- 4) 造血幹細胞移植の効果と安全性: 造血幹細胞移植実施例を対象として、治療関連死亡率、再発率、生着率、急性 GVHD 発症頻度、慢性 GVHD 発症頻度に関して、競合リスクイベントを有するアウトカムに関しては競合因子を考慮した累積発症頻度、他は Kaplan-Meier 法を用いた生存率を算出し、それぞれ 95%信頼区間を計算する。多変量解析を用いたそれぞれのアウトカムに対するリスク因子解析を実施する。さらに、第 1 寛解期における移植症例と化学療法継続症例の生存率を Kaplan-Meier



法により算出し Log-rank 検定を用いて検討する。この場合には造血幹細胞移植は時間依存性変数として扱う。

5) 治療開始初期のステロイド反応性、Day 15 の骨髓の芽球比率と生存率との関連：Prephase 後の判定で、PSL 反応性良好 (PGR) 群と、PSL 反応性不良 (PPR) 群に分ける。また、Day15 の骨髓芽球比率が 5%未満の群 (GR) と 5%以上の群 (PR) に分ける。生存率は、判定日を起算日として Kaplan-Meier 法により算出し、Log-rank 検定を用いて PGR 群と PPR 群の比較、および、GR 群と PR 群の比較を検討する。生存率の 95%信頼区間は、Greenwood's formula を用いて算出する。

### 8.3 安全性の評価

#### 8.3.1. 患者の安全性を評価するための基本的事項

有害事象を漏れなく集計することにより、将来行われる同様の試験において患者の安全性確保のための資料とする。

#### 8.3.2. 効果・安全性評価委員会

観察研究であり、効果・安全性評価委員会は設置しない。

#### 8.3.3. 有害事象

被験者に生じた、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は病気と定義され、JALSG Ph(-)B-ALL213 治療研究にて使用された薬剤との因果関係は問わない。

#### 8.3.4. Grade 別副作用発現例数、発現頻度及び Grade3 以上の副作用発現頻度

Grade 別有害事象発現例数、発現頻度及び Grade3 以上の有害事象発現頻度を集計する。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考にする。Grade の記載は「JCOG2011 年版 (NCI-CTC ver. 4.0, 2009) の副作用判定基準」に従い評価し、重症度を Grade 0~4 に分類する。(CTCAE v4.0 - JCOG の公開ファイル：<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html> 一部を巻末資料として収載した)

## 9. 調査症例数

JALSG Ph(-)B-ALL213 に登録された全症例 211 例

## 10. 研究期間

承認日～ 2024 年 3 月 31 日

## 11. 倫理的事項

### 11.1. 患者の保護

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言 (1964 年、以後 1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年サマーセットウエスト、2000 年エジンバラ、2008 年ソウル、2013 年フォルタレザ 各世界医師会総会にて修正)、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 4 年 3 月 10 日一部改正版) に従って本研究を実施する。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。

### 11.2. 説明と同意

本研究は侵襲及び介入を伴わない研究であり、利用する情報はいずれも過去の診療情報であり、既に通院していない患者も含まれることから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 4 年 3 月 10 日一部改正版) の第 12 の 1 (2) 「自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合」のア「人体から取得された試料を用いる研究」の (イ) 「同意の取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての研究対象者等の同意のみが与えられているとき」に該当すると考えられ、その指針に基づき対応する。JALSG ホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者 (未成年等を対象とする場合は代諾者を含む) に拒否の機会を与える。公開する事項には以下の情報を含む。1 試料・情報の利用目的及び利用方法 2 利

用する試料・情報の項目 3 利用する者の範囲 4 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称 5 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること。 6 5の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

### 11.3. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認

- 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) 機関審査委員会の承認書はJALSG事務局にメールまたはFAXにて送付する。事務局で取りまとめて、データセンターに送付する。
- 3) 機関審査委員会で、本研究計画実施の承認が得られない場合、あるいは問題点・変更点を指摘された場合には、倫理委員会からの指摘事項を「倫理委員会審査内容連絡用紙」（付表）に記入し、添付ファイルとして電子メールにてJALSG ALL213事務局へ送付する。
- 4) 各施設倫理委員会の指摘事項についてはJALSG ALL213委員会で検討し、実施計画の変更を含め適切に対応する。実施計画の変更が必要な場合には別項「実施計画の変更について」に記載した手順にしたがって行う。

### 11.4. 個人情報の取り扱いについて

#### 11.4.1. 研究対象者データの保護

本研究では個人情報として研究対象者の年齢、性を共同利用するが、プライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

#### 11.4.2. データ管理

- 1) 本研究ではEDCを使用する。研究責任医師または研究責任医師に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名（IDとパスワード）を用いてEDCにログインし、収集された症例情報をデータセンターに送信する。研究責任医師または研究責任医師に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じてEDC内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任医師は全てのデータ入力が正確であることを確認する。研究責任医師が自身の実施医療機関における臨床研究の責務を有する。
- 2) 患者識別番号は、JALSG Ph(-)B-ALL213登録時に付与された番号に基づいてCRFに入力する。施設における患者識別番号は、各施設で責任を持って管理する。
- 3) JALSGデータセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を特定できるものは含まれない。
- 4) 日本造血細胞移植学会登録データより移植関連情報が提供される場合には、一元管理番号を用いることにより、個人情報の匿名化を担保する。

#### 11.4.3. 情報の保管および廃棄の方法

本研究計画における試料・情報の提供に関する記録の作成方法は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイドンス」および「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」に従う。具体的には、記録事項（提供先・提供元の機関名及び研究責任者氏名、提供する試料・情報の項目、当該試料・情報取得の経緯）を本研究計画書に記載し、提供先機関で少なくとも研究終了後5年間研究計画書を保存することをもって当該記録に関する義務を果たすこととする（提供元機関の保存義務は提供先機関で代行する）。

### 11.5. 研究対象者の負担

研究対象者の費用の負担はない。また、本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

### 11.6. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任医師とし、連絡先を説明文書に記載する。

### 11.7. 資金および利益相反

本研究は日本医療研究開発機構研究費(革新的がん医療実用化研究事業)「AYA世代急性リンパ性白血病の小児型治療法及び遺伝子パネル診断による層別化治療に関する研究」(班長:早川文彦 課題管理番号19ck0106331s0503 平成29年度～令和元年度)「AYA世代および成人T細胞性急性リンパ性白血病の小児型治療適用における限界年齢と新規バイオマーカー探索に関する研究」(班長:早川文彦 課題管理番号20ck0106607h0001 令和2年度～4年度)、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(研究代表者:堀部敬三 研究課題番号 201314012B 平成23年度～平成25年度)により実施される。

本研究を実行するJALSGの運営は上記の公的研究資金とJALSG参加施設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。寄付によって、JALSGが実施する研究の研究責任者、参加する医療機関および研究参加医師に対し、寄付を行った企業の製品または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。研究者の利益相反は各施設で管理する。

#### 11.8. 研究機関の長への報告

研究の進捗や終了(中止)、研究対象者などの人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合、研究の継続に影響を与えられと考えるものを得た場合などの事項が生じた場合、研究責任者は研究機関の長に報告を行う。各機関での長への報告は、各参加機関の規定に従う。

### 12. 施設訪問監査

本研究では実施しない。

### 13. 公表に関する取決め

#### 13.1. 結果の公表と帰属

本研究の結果は論文として発表される。論文著者は試験実施に関わる貢献度を考慮し委員会での承認を得る。学会発表についても同様とする。収集されたデータはJALSGに帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、JALSG理事会の事前承諾が必要である。

#### 13.2. 結果の開示

被験者自身が研究結果などの情報の開示を希望しても、他の参加者に不利益が及ぶ可能性が否定できないため原則的に開示しない。また、本研究の参加者以外が情報の開示を希望した場合にも、同じ理由で原則的に結果を開示しない。

### 14. 実施計画の変更について

#### 14.1. 改正

- 1) 評価項目に関連する変更がある場合には本研究計画の改正を行う。
- 2) 改正にあたっては、ALL213委員会、JALSG プロトコル審査委員会、JALSG 理事会の承認と各参加施設の倫理委員会(該当審査機関)での承認を必要とする。参加施設の研究責任医師は承認文書のコピーまたはPDF化ファイルをJALSG事務局に送付する。

#### 14.2. 改訂

- 1) 評価項目に関連しない変更がある場合には、本研究計画の改訂を行う。

2) 改訂にあたっては、ALL213 委員会、JALSG プロトコル審査委員会、JALSG 理事会の承認を必要とする。各参加施設の倫理委員会（該当審査機関）での承認あるいは報告については各施設での取り決めに従う。

### 14.3. 改正/改訂時の参加施設の承認

改正に対する各参加施設の倫理委員会（該当審査機関）での承認が得られた場合、各参加施設の代表者は承認文書のコピーまたはPDF化ファイルを研究事務局に送付する。承認文書原本は施設正会員／準会員が保管、コピーはデータセンターが保管する。

改訂の場合には各施設の承認の要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、承認文書の原本は施設正会員／準会員が保管するがコピーまたはPDF化ファイルのデータセンターへの送付は不要である。

## 15. 実施体制

### 15.1. 研究主宰者

特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究機構（JALSG）

理事長 宮崎泰司（長崎大学 原爆後障害医療研究所教授）

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

業務：本試験の最終責任を負う。

### 15.2. 研究運営委員会

ALL213 委員会 委員

八田 善弘（日本大学 血液膠原病内科）（委員長）

杉浦 勇（豊橋市民病院 血液・腫瘍内科/**とよはし血液腫瘍内科**）

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）

村山 徹（兵庫県立がんセンター 血液内科）

佐倉 徹（済生会前橋病院 血液内科）

森 直樹（東京女子医科大学 血液内科/**国際医療福祉大学 血液内科**）

早川 文彦（名古屋大学大学院医学系研究科 病態解析学講座）

齋藤 健（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）

熱田 由子（名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学）（生物統計担当）

ALL213 委員会 オブザーバー

大竹 茂樹（金沢大学）

宮崎 泰司（長崎大学 原爆後障害医療研究所）

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）

今井 陽俊（**札幌フジクリニック**）

業務：本試験を立案し、安全性情報管理を行う。

### 15.3. 研究代表医師

八田善弘 日本大学血液膠原病内科教授

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

### 15.4. データセンター



1) JALSG データセンター長崎

長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野

責任者：佐藤信也

〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

Tel/Fax : 095- 819-7129

E-mail: jalsg\_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp

業務：本試験におけるデータ管理を行う。

2) JALSG データセンター金沢

金沢大学

責任者：大竹茂樹

〒920-1192 金沢市角間町

E-mail: dc\_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

HP: <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/index.html>

業務：本試験におけるデータ管理を行う。

## 15.5. 効果安全性評価委員会

観察研究のため本研究では設置しない。

## 15.6. 予定実施医療機関および研究責任医師

JALSG Ph(-)B-ALL-213 に登録した現 JALSG 施設および JALSG 準施設とする。更新される場合があるので最新の参加施設は JALSG ホームページに記載する。

参加施設一覧は下記URLに記載

[https://www.jalsg.jp/wp-content/uploads/JALSG\\_Ph-B-ALL213-CS\\_department\\_list.pdf](https://www.jalsg.jp/wp-content/uploads/JALSG_Ph-B-ALL213-CS_department_list.pdf)

## 16. 文献

1. 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
2. International Agency for Research on Cancer : WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. ed. by Swerdlow SH et al., International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017
3. Bennett JM et al : Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976; 33:451-458
4. 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
5. 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
6. 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
7. Jinnai I et al. : Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. Int J Hematol 2010;92:490-502
8. Sakura T et al. : High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. Leukemia 2018;32:626-632

9. Hatta Y et al.: Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL. *Ann Hematol* 2018;97:1535-1545
10. Fujisawa S et al.: Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2017;92(4):367-374

送付先：E-mail: [office@jalsg.jp](mailto:office@jalsg.jp) FAX: 052-734-2183

記入日 20\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

正会員・準会員（ ）

審査を通過                      新たな審査は不要                      非通過

※ 審査を通過された場合、本頁とともに、審査結果（PDF）を添付してください。

## 22. JCOG2011年版 (NCI-CTC ver. 4. 0, 2009) の副作用判定基準 (抜粋)

CTCAE v4.0 MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders</b>								
10002272	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN- 100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
10005329	血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders - Other, specify	血液およびリンパ系障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症: 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回りの日常生活活動の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活活動の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
<b>心臓障害 Cardiac disorders</b>								
10007541	心臓障害	Cardiac disorders - Other, specify	心臓障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症: 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回りの日常生活活動の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活活動の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
<b>内分泌障害 Endocrine disorders</b>								
10014698	内分泌障害	Endocrine disorders - Other, specify	内分泌障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症: 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回りの日常生活活動の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活活動の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
<b>胃腸障害 Gastrointestinal disorders</b>								
10017947	胃腸障害	Gastrointestinal disorders - Other, specify	胃腸障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症: 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回りの日常生活活動の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活活動の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>								
10048293	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	Leukemia secondary to oncology chemotherapy	癌化学療法に続発した白血病	-	-	-	あり	死亡
10028533	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	-	-	-	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
10049737	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	Treatment related secondary malignancy	治療関連続発性悪性疾患	-	-	生命を脅かさな二次がん	急性に生命を脅かす二次がん; 白血病急性転化	死亡
10029104	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Other, specify	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症: 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回りの日常生活活動の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活活動の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
<b>腎および尿路障害 Renal and urinary disorders</b>								
10064848	腎および尿路障害	Chronic kidney disease	慢性腎臓病	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが<LLN-60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> または蛋白尿が 2+; 尿蛋白/クレアチニン比> 0.5	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが 59-30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが<30-15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	GFR 推定値またはクレアチニンクリアランスが<15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ; 人工透析/腎移植を要する	死亡
10038359	腎および尿路障害	Renal and urinary disorders - Other, specify	腎および尿路障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症: 局所的/非侵襲的治療を要する; 身の回りの日常生活活動の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活活動の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
<b>生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders</b>								



CTCAE v4.0	CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0	CTCAE v4.0 Term 日本語					
10043306	生殖系および乳房 障 害	<b>Testicular disorder</b>	精巣障害	症状がない：臨床 所 見または検査 所見のみ：治療を	症状があるが、排尿 機能/性機能障害が ない：治療を要さな	高度の症状がある： 排尿機能/性機能障 害がある：身の回り	生命を脅かす：緊急 処置を要する	死亡
10038604	生殖系および乳房 障 害	<b>Reproductive system and breast disorders - Other,</b>	生殖系および乳房障 害、その他（具体的 に 記載 ）	症状がない、または 軽度の症状がある： 臨床所見または検 査 所見のみ：治療	中等症：最小限/局 所 的/非侵襲的治療を 要 する：年齢相応 の身 の回り以外の	重症または医学的に 重大であるが、ただ ち に生命を脅かす もの ではない：入	生命を脅かす：緊急 処置を要する	死亡
<b>社会環境 Social circumstances</b>								
10027308	社会環境	<b>Menopause</b>	閉経	46-53 歳に起こる閉 経	40-45 歳に起こる閉 経	40 歳よりも若い時期 に起こる閉経	-	-
10041244	社会環境	<b>Social circumstances - Other, specify</b>	社会環境、その他（具 体的にに記載 ）	症状がない、または 軽度の症状がある： 臨床所見または検 査 所見のみ：治療	中等症：最小限/局 所 的/非侵襲的治療を 要 する：年齢相応 の身 の回り以外の	重症または医学的に 重大であるが、ただ ち に生命を脅かす もの ではない：入	生命を脅かす：緊急 の処置を要する	死亡