

JAPAN ADULT LEUKEMIA STUDY GROUP (JALSG)
日本成人白血病治療共同研究グループ

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世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究』班
（班長：早川 文彦）

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)

プロトコール

JALSG 代表

宮崎 泰司

長崎大学 原研内科

同副代表

松村 到

近畿大学 血液・膠原病内科

同事務局長

清井 仁

名古屋大学 血液・腫瘍内科

研究代表者/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

TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-2893

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

統計解析事務局

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

〒461-0047 愛知県名古屋市東区大幸南 1-1-20

TEL: 052-719-1973 /FAX: 052-719-1973

JALSG 事務局:

〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目 6 番 35 号名古屋郵船ビル 8 階

TEL: 052-734-3182

FAX: 052-734-2183

E-mail: jalloffice@mcjalsg.jp

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

2011/6/17 プロトコールコンセプト承認

2012/4/2 第一版

2012/9/23 第二版

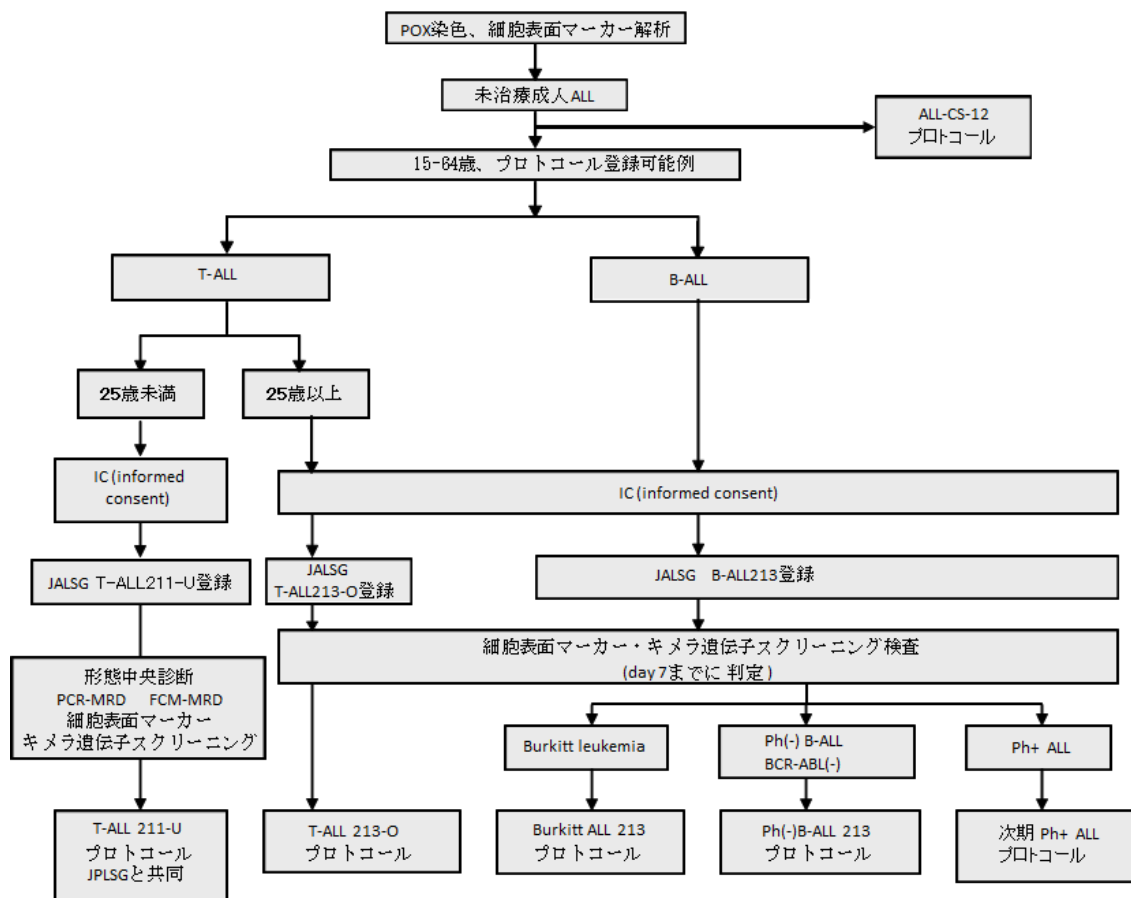
2013/1/8 第三版

2013/4/22 第四版

2014/12/28 改訂

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

成人の初発未治療 Philadelphia 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 (JALSG Ph(-)B-ALL 213) 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。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。

0.3 対象

- 1) 急性リンパ性白血病であることを告知されている患者。
- 2) 未治療の患者。
- 3) Precursor B 細胞性急性リンパ性白血病であることが免疫学的 (組織学的)、細胞遺伝学的に証明されている患者。
- 4) 15 歳以上 65 歳未満の患者。
- 5) Performance Status (以下 P.S. : ECOG) が 0~3 の患者。
- 6) 主要臓器機能 (心、肝、腎など) の機能が保持されている患者。
 - ①血清ビリルビン値 2.0mg/dl 以下である。
 - ②血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以下である。
 - ③心電図、心エコーにて重篤な異常を認めない。(心エコーは必須ではないが、心機能低下を思わせる症状がある時には心エコーを行い、EF50%以上であること。)

④経皮的酸素飽和濃度が room air で 94%以上である。

7) 本試験参加について文書による同意が本人（未成年者の場合は本人および代諾者）より得られた患者。

8) なお、0.5.3に記載する探索的研究、あるいは、9.1.1 残余検体の中央保存についての同意が得られなかった症例についても本試験への登録は可とする。

0.4 治療

治療計画（*45 歳以上 60 歳未満、**60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項、***50 歳以上に対する MTX 減量基準）を以下に示す。

0.4.1 寛解導入療法

プレドニゾロン（PSL）による prephase を 7 日間行う。寛解導入療法の PSL の期間は、感染症や血栓症などの合併症を考慮し、45 歳未満は 28 日、45 歳以上 60 歳未満は 21 日、60 歳以上は 14 日とした。

1) Prephase

PSL 60mg/m² po or 1hr div: day 1-7（漸増規定あり†）

† 初診時白血球数 50,000/μl 以上や臓器浸潤が著明な場合、第 1 週の PSL は少量より開始する。Day 1 は 15mg/m²、Day 2 は 30mg/m²、Day 4 または 5 までに 60mg/m² に漸増する。

2) Induction course

VCR 1.3mg/m² iv (max 2mg): day 8, 15, 22, 29

DNR 45mg/m² (**30mg/m²), 1hr div: day 8, 9, 10

CPM 1,200mg/m² (**800mg/m²), 3hr div: day 8

L-ASP 5,000KU/m² (**3,000KU/m²), 4hr div or im: day 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29

PSL 60mg/m² po: day 8-28 (*day 21, **day 14) (day 29 (*day 22, **day 15) 以降、漸減し 7 日間で中止)

IT-Triple (MTX 15mg/body、Ara-C 40mg/body、DEX 4mg/body): day 8, 15

0.4.2 地固め療法

地固め療法各コースは、治療開始基準（5.2.2.3 地固め療法開始基準を参照）をすべて満たした時点で開始し、5 コースを連続して行う。

寛解導入療法で血液学的白血球細胞消失（LFS）以上（LFS+CR）（12.1.2 効果判定の基準を参照）に到達しない場合も C1 は行う。それでも寛解しない場合は、非寛解と判定し、プロトコール中止とする。

1) C1 (HD Ara-C phase)

Ara-C 2g/m² (**1g/m²) 3hr div q12hr: day 1, 2, 3

ETP 100mg/m² 1hr div: day 1, 2, 3

DEX(注) 40mg/body 1hr div: day 1, 2, 3

L-ASP 10,000KU/m² (**5,000KU/m²) 4hr div or im: day 4

IT-Triple: day 1

(注) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 33mg/body となる。

2) C2 (HDMTX phase)

MTX 3g/m² (**1.5g/m²) 24hr div: day 1, 15

VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day 1, 15

6MP 25mg/m² po: day 1-21

L-ASP 10,000KU/m² (**5,000KU/m²) 4hr div or im: day 3, 17

IT-Triple: day 1, 15

3) C3 (Intensive phase)

VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day 1, 8, 15

DNR 45mg/m² (**30mg/m²) 1hr div: day 1, 8, 15

DEX (注) 10mg/m² po: day 1-8, 15-22

CPM 1,200mg/m² (**800mg/m²), 3hr div: day 29

6MP 60mg/m² po: day 29-42

Ara-C 75mg/m² 1hr div: day 29-33, 36-40

L-ASP 5.000 KU/m² (**3,000KU/m²) 4hr div or im: day 2, 4, 6, 9, 11, 13

IT-Triple: day 1, 29

(注) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 8.25mg/m² となる。

4) C4 (HD Ara-C phase) = C1

5) C5 (HDMTX phase) = C2

0.4.3 維持療法

1) VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day 1

2) PSL 60mg/m² po: day1-5

3) MTX 20mg/m² po: day1, 8, 15, 22

4) 6MP 60mg/m² po: day1-28

1), 2), 3), 4) を 1 セットとして寛解導入療法開始後 2 年間継続する。

MTX, 6MP は白血球数 2,500-3,500/μl のレベルを保つように調節する。

0.5 エンドポイント

0.5.1 主要評価項目

3 年無イベント生存率 (EFS:event free survival)

0.5.2 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 (治療開始後 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 の骨髓の芽球比率と予後 (OS, EFS, RFS) との関連

0.5.3 探索的評価項目

precursor B-ALL 細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム (あるいは全エクソン) の塩基配列解析などによる異常の有無について正常細胞をコントロールとして解析し、本プロトコールにおける治療反応性との関係を検討する

0.6 予定登録数と研究期間

予定登録数: 160 例

登録期間: 4 年

追跡期間: 登録終了後 7 年

総研究期間: 11 年

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。

0.7 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局

※研究事務局に連絡が取れない場合、Ph(-)B-ALL213担当者に連絡すること。

登録手順、症例報告書（CRF）記入など：JALSG データセンター

有害事象報告：JALSG 事務局

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

Ph(-)B-ALL213 担当者

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

JALSG データセンター

大竹 茂樹

金沢大学

〒920-1192 金沢市角間町

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

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

目次

1. 目的	11
2. 背景と試験計画の根拠	11
2.1 背景	11
2.2 対象	11
2.2.1 急性リンパ性白血病の定義	11
2.2.2 precursor B-ALL (WHO 分類での B lymphoblastic leukaemia/lymphoma) の診断基準	11
2.2.3 precursor T-ALL (WHO 分類での T lymphoblastic leukaemia/lymphoma) の診断基準	11
2.2.4 Burkitt leukemia (WHO 分類での Burkitt lymphoma の Burkitt leukaemia variant) の診断基準	12
2.2.5 precursor B-ALL と precursor T-ALL の両方の診断基準を満たす場合の治療法の選択	12
2.2.6 Ph+ALL の診断基準	12
2.3 precursor B-ALL に対する標準治療	12
2.4 治療計画設定の根拠	12
2.4.1 治療骨格に小児プロトコール様レジメンを採用する根拠	12
2.4.2 prephase 治療導入の根拠	13
2.4.3 寛解導入療法のスteroid選択の根拠	13
2.4.4 地固め療法の根拠	13
2.5 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	13
2.5.1 予想される利益	13
2.5.2 予想される危険と不利益	13
3. 患者選択基準	14
3.1 適格基準	14
3.2 除外基準	14
4. 登録	15
4.1 施設登録	15
4.2 症例登録	16
4.3 登録の際の注意事項	16
5. 治療計画と治療変更基準	16
5.1 治療の概略	17
5.2 治療計画	19
(*45 歳以上 60 歳未満、**60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項、***50 歳以上に対する MTX 減量基準)	19
5.2.1 寛解導入療法	19
5.2.1.1 L-ASP 投与時の注意点	20
5.2.2 地固め療法	21
5.2.2.1 HDara-C 投与時の注意点 (C1 および C4) (5.3.2 を参照)	22
5.2.2.2 HDMTX (1.5~3g/m ²) 投与時の注意点 (C2 および C5) (5.3.3 を参照)	23
5.2.2.3 地固め療法開始基準	25
5.2.3 維持療法	25
5.3 治療変更基準	26
5.3.1 寛解導入療法の減量基準	28

5.3.2 地固め療法 (C1、C4) の減量基準 (5.2.2.1 HDara-C 投与時の注意点参照)	28
5.3.3 地固め療法 (C2、C5) の減量基準 (5.2.2.2 HDMTX 投与時の注意点参照)	29
5.3.4 地固め療法 (C3) の減量基準.	29
5.3.5 維持療法の減量基準.	30
5.4 中枢神経系白血病の予防と治療.	31
5.4.1 中枢神経系白血病の定義および分類.	31
5.4.2 中枢神経系白血病の予防.	31
5.4.3 中枢神経系白血病が初診時もしくは最初の脳脊髄液検査で認められる場合の治療	31
5.5 併用療法・後治療	31
5.5.1 禁止される併用療法.	31
5.5.2 推奨・許容される併用療法.	31
5.5.2.1 好中球 (白血球) 減少時の対症療法	31
5.5.2.2 感染症発現時の治療	32
5.5.2.3 悪心、嘔吐発現時の対症療法	32
5.5.2.4 胃・十二指腸潰瘍の予防	32
5.5.2.5 その他の対症療法	32
5.5.2.6 相互作用	32
5.5.3 後治療	32
5.6 プロトコール治療の中止	32
5.6.1 プロトコール治療の中止基準	32
5.6.2 中止手順.	33
5.7 造血幹細胞移植	33
6. 予想される有害事象.	33
6.1 個々の薬剤で予期される薬物有害反応.	33
6.2 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応	33
6.2.1 小児用プロトコールを成人 ALL で行った場合の有害事象.	33
6.2.2 本試験により予期される薬物有害反応.	34
7. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール.	34
7.1 登録前評価項目	34
7.2 プロトコール開始前評価項目	34
【検体提出方法】	35
【患者登録および検体検査 (試料) の流れ】	35
7.3 網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析.	35
7.3.1 使用される検体.	35
7.3.2 正常細胞採取のための資材の入手.	36
7.3.3 正常細胞検体の採取.	36
7.3.4 遺伝子解析.	36
7.3.5 遺伝子解析結果と臨床像との相関関係の検討.	37
7.3.6 DNA、RNA の抽出機関	38
7.3.7 遺伝子解析実施予定機関.	38
7.3.8 遺伝子解析の結果の開示.	38
7.3.9 遺伝カウンセリング.	38
7.3.10 個人情報管理.	38
7.4 プロトコール開始後の検査項目.	39
7.5 維持療法終了時あるいはプロトコール治療中止時.	39
7.6 予後追跡調査項目	39
7.7 安全性の評価項目	39
7.7.1 各コース直前 (2 日前から当日まで) および導入化学療法中、週 1 回評価する安全性評価項目	

.....	39
7.7.2 導入化学療法完了後に評価する安全性評価項目	40
7.7.3 プロトコル治療完了後の安全性評価項目	40
7.8 スタディカレンダー	40
7.8.1 寛解導入療法、地固め療法 (C1-C5)	40
7.8.2 維持療法.....	41
8. データ収集.....	42
8.1 データ入力	42
8.2 記録用紙(Case Report Form: CRF)の種類と提出期限	42
9. 試料等の保存	42
9.1 残余検体および付随研究の検体保存.....	42
9.1.1 残余検体の中央保存.....	42
9.1.2 検体の移送.....	43
9.1.3 細胞保存.....	43
9.1.4 カルノア液保存.....	44
9.2 残余検体の保存あるいは追加付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回.....	44
10. 付随研究について	44
11. 被験者の安全性の確保について	45
11.1 有害事象	45
11.2 重篤な有害事象	45
11.2.1 定義	45
11.2.2 急送報告.....	46
11.2.3 通常報告.....	46
11.2.4 JALSG 事務局とデータセンターの役割	46
11.2.5 プロトコル事務局の役割.....	46
11.2.6 効果・安全性委員会の審査.....	47
11.2.7 有害事象報告の取り扱い基準.....	47
11.2.8 各参加医療機関の長への報告.....	47
11.2.9 厚生労働大臣への報告.....	47
11.2.10 その他の報告.....	47
11.3 ストップングルールの設定	47
11.4 初期モニタリング	48
11.5 安全性解析	48
12. 効果判定とエンドポイントの定義	48
12.1 効果判定	48
12.1.1 効果判定の方法.....	48
12.1.2 効果判定の基準.....	49
12.2 再発の判定	50
12.2.1 判定の方法.....	50
12.2.2 再発の定義.....	50
12.3 エンドポイントの定義	51
12.3.1 無イベント生存率 (EFS:Event Free Survival)	51
12.3.2 全生存期間 (OS:Overall Survival)	51

12.3.3 無再発生存期間 (RFS:Relapse Free Survival)	51
12.3.4 有害事象割合.....	51
13. 統計学的事項	51
13.1 エンドポイント	51
13.1.1 主要評価項目.....	51
13.1.2 副次的評価項目.....	51
13.1.3 探索的評価項目.....	52
13.2 試験期間と目標症例数	52
13.2.1 目標症例数.....	52
13.2.2 目標症例数設定の根拠.....	52
13.2.3 試験期間.....	52
13.3 データ解析	52
13.3.1 症例の解析上の取り扱い.....	52
13.3.1.1 プロトコール逸脱・違反	52
13.3.1.2 解析対象集団	52
13.3.2 主要評価項目の解析.....	53
13.3.3 副次的評価項目の解析.....	53
13.4 データ管理	53
14. 倫理事項	53
14.1 患者の保護	53
14.2 インフォームドコンセント	54
14.2.1 患者への説明.....	54
14.2.2 同意	54
14.3 個人情報の保護	54
14.4 プロトコールの遵守	54
14.5 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	55
14.6 プロトコールの内容変更について.....	55
14.6.1 プロトコール改正/改訂時の施設の承認.....	55
14.6.2 CRF の修正	55
14.7 利益相反(COI)の管理について	55
14.8 補償について	56
15. モニタリングと監査.....	56
15.1 定期モニタリング	56
15.1.1 モニタリングの項目.....	56
16. 特記事項	56
16.1 本試験の登録患者が参加しうる他の研究.....	56
16.2 費用	56
17. 研究組織	57
17.1 関係する研究班	57
17.2 JALSG.....	57
17.3 研究実施責任者/研究事務局	58
17.4 プロトコール作成委員	58
17.5 研究実施予定施設（施設運営委員）（2013年4月1日現在）	59

17.6 遺伝子解析実施予定機関	61
18. 研究結果の発表.....	62
19. 参考文献.....	62

付表

- ・施設登録票
- ・倫理委員会審査内容連絡用紙
- ・症例登録票
- ・症例調査票
- ・有害事象急送一次報告書
- ・有害事象報告書
- ・予期しない重篤な有害事象報告
- ・登録施設変更連絡用紙
- ・CTCAE（別紙参照）
- ・SRL 提出伝票（別紙参照）
- ・患者登録および検体検査（試料）の流れ
- ・患者登録番号の付与
- ・「網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析」の対象と検討項目（概略図）
- ・「網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析」における試料の流れ（概略図）

1. 目的

成人の初発未治療急性リンパ性白血病（ALL）を対象として細胞表面マーカーおよびキメラ遺伝子スクリーニングにより Ph(-)precursor B-ALL と診断して、それに対する新しい多剤併用化学療法（JALSG Ph(-)B-ALL213）の安全性と有効性を評価する。

B-ALL プロトコール（JALSG Ph(-)B-ALL 213）では、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。

試験デザインは臨床第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。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 背景

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、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 leukaemia/lymphoma）と T 細胞系（T lymphoblastic leukaemia/lymphoma）に分けられる¹⁾。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 leukaemia/lymphoma, NOS とされている。一方、FAB 分類²⁾で L3 とされた Burkitt leukemia は、WHO 分類では、Burkitt lymphoma の Burkitt leukaemia variant として分類されている¹⁾。

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、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 が別プロトコールとして行われ、2008 年からは Ph+ALL208IMA が行われた。また、T-ALL（WHO 分類の T lymphoblastic leukaemia/lymphoma）の 25 歳未満の症例に対しては、T-ALL-211-U が日本小児白血病リンパ腫治療グループとの共同研究として開始される。

本研究では、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 leukaemia/lymphoma）に対する多剤併用化学療法（JALSG Ph(-)B-ALL213）の第Ⅱ相試験を計画した。

2.2 対象

2.2.1 急性リンパ性白血病の定義

ALLの診断はWHO分類に従い以下の手順に則る。

- (1) 骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の25 %以上を占める。
- (2) 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。
- (3) FAB分類のM0、M5a、M7を否定する。
- (4) (1)～(3)を満たしていれば骨髄球系の細胞表面マーカー（CD13、CD33 など）が陽性であっても ALL と診断する。

precursor B-ALL（WHO 分類での B lymphoblastic leukaemia/lymphoma）、precursor T-ALL（WHO 分類での T lymphoblastic leukaemia/lymphoma）、Burkitt leukemia（WHO 分類での Burkitt lymphoma の Burkitt leukaemia variant）の診断は、以下に述べる免疫学的診断基準に従って行う。

2.2.2 precursor B-ALL（WHO 分類での B lymphoblastic leukaemia/lymphoma）の診断基準

CD19 陽性。

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

2.2.3 precursor T-ALL（WHO 分類での T lymphoblastic leukaemia/lymphoma）の診断基準

CyCD3 または CD3 陽性。

CD3 が陰性で 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, CD4, CD5, CD8 のいずれかが陽性
- (2) CD5 陽性でかつ CD19 と CD20 陰性

2.2.4 Burkitt leukemia (WHO 分類での Burkitt lymphoma の Burkitt leukaemia variant) の診断基準

以下の(1)または(2)に合致する場合に Burkitt-ALL とする。

- (1) 形態的に Burkitt 白血病であり、CD10、CD19、CD20、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 がある。
- (2) 形態的に Burkitt 白血病とは言い難い場合は、(1)の免疫学的診断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
ただし、以下の場合は Burkitt-ALL とはしない。

- ① 細胞表面マーカーで TdT ないしは CD5 が陽性
- ② t(14;18) ないし IgH/BCL2 が陽性

注意) Burkitt leukemia の診断のためには、染色体ないし FISH 検査が必要な場合があるので、染色体検査時に残ったカルノア液は、必ず保存しておくこと

2.2.5 precursor B-ALL と precursor T-ALL の両方の診断基準を満たす場合の治療法の選択

- (1) CD19 以外に、cyCD79a、CD20、CD22 のうちいずれかが陽性であれば、B-ALL 213 プロトコールを選択する。
- (2) 上記以外の場合は、T-ALL213-0 プロトコールを選択する。

2.2.6 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。

2.3 precursor B-ALL に対する標準治療

小児 ALL の治療は、予後不良因子別の治療戦略が確立し、完全寛解 (CR:Complete Remission) 率 95%以上で、CR 例の 5 年 CR 持続率も 70~80%とほぼ治癒する疾患となってきた³⁾。成人 ALL 全体での治療成績は、JALSG ALL-87⁴⁾、90⁵⁾、93⁶⁾の完全寛解 (CR) 率は 69-84%で、5 年生存率は 16-33%であった。2000 年以降に発表された欧米での多数例の報告では、CR 率 76-93%、長期生存率は 27-54%であった。その中には UCLA8707⁷⁾ や GMALL 07/2003⁸⁾のように JALSG の成績を凌駕するものもあるが、それらの成績も小児に比しては不良である。

Ph 陰性 ALL だけの成績を後方視的に解析すると、DNR、VCR、L-ASP、PSL で寛解導入し HDMTX+L-ASP の寛解後療法を 3 サイクル行う MRC UKALLXII/ECOG E2993 study⁹⁾で 5 年 OAS 43%であった。一方、VCR、ADR、L-ASP、CPM、PSL で寛解導入し MIT+ETP+Ara-C、MTX+L-ASP、ACR+Ara-C+PSL の寛解後療法を行う ALL93 study⁶⁾では 6 年 OAS 39%であった。

2.4 治療計画設定の根拠

2.4.1 治療骨格に小児プロトコール様レジメンを採用する根拠

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その理由として、ステロイド、VCR、L-asparaginase (L-ASP) などの薬剤量が多いことが指摘された¹⁰⁾。ヨーロッパの the group for research on adult acute lymphoblastic leukemia (GRALL) は、GRALL2003 study において小児科領域で使用されている治療法を 60 歳までの成人 ALL 症例に施行した¹¹⁾。CR 率は 93.5%で、42 か月 OS は 60%であった。また、カナダからは、小児科領域の治療を修正したレジメン(modified DFCI91-01)を 60 歳までの成人 ALL 症例に施行した治療成績が報告されている¹²⁾。CR 率は 35 歳以下では 98%、36-49 歳では 86%、50 歳以上では 73%で、3 年 OS は 35 歳以下では 83%、36 歳以上では 52%と良好な成績が報告されている。これらのレジメンでは L-ASP が高用量投与されていることが特徴的である。

小児 ALL の治療において L-ASP はキードラッグの 1 つであり、小児のプロトコールと成人のプロトコールで

の投与量の異なる最も代表的な薬剤であり、成人の ALL 治療においても L-ASP を強化することにより治療成績の向上が期待される。T-ALL に関して、現在までに最も優れた治療成績を報告しているのが、米国ボストンの DFCI (5y-EFS 83-85%) の治療プロトコルであり、その治療法の最大の特徴は L-ASP の強化である¹³⁾。米国 POG では T-ALL を対象とした 8691 と 8704 protocol の成績を解析し、L-ASP 強化群の治療成績が有意に優れたと報告されている¹⁴⁾。

L-ASP の induction での投与量は ALL97、ALL202-0 では 3,000 U/m² を 6 回投与と低い。本試験では、ALL の治療成績向上を得る方法として、L-ASP を 5,000 U/m² 8 回に設定する。有害事象を考慮して 60 歳以上は L-ASP を 3,000 U/m² とする。

ALL202-U では 6,000 U/m² を 8 回投与され、65%の症例で L-ASP の総投与量が 40,000U 以上であった。ALL93 の寛解導入での L-ASP は、おおむね 70-80 %の症例が 7 回 (6,000 U/m²) 投与可能であった。ALL97 では年齢とともに投与回数が減る傾向にあるが、50 歳でも 61%の症例で規定の 6 回が投与された。60-64 歳では 47%の投与が可能であった。以上より 60 歳までは L-ASP 5,000 U/m² の 8 回投与は可能と考える。ただし、L-ASP の有害事象は高齢での発現頻度が高いと考えられることから、安全性の確認は重要な課題となる。有害事象の有無を経過観察し、L-ASP 投与量の減量あるいは中止を考慮することが重要である。

2.4.2 prephase 治療導入の根拠

小児のプロトコルでは、prephase のプレドニン投与は一般的であり、その効果により予後が異なることが知られている^{15,16)}。一方、成人での prephase の導入は GIMEMA0288 で行われており、その反応性が強力な予後因子であると報告されている¹⁷⁾。また、prephase のプレドニン投与には、適切な治療が決定するまでに腫瘍細胞の減少を図ることができるメリットもある。よって、本研究では、prephase でのプレドニン投与を採用し、予後因子となるかどうかを検証する。

2.4.3 寛解導入療法のスteroid選択の根拠

ステロイドも ALL 治療のキードラッグであり、成人と小児では、その使用量に差があり¹⁰⁾、充分に使用することにより予後の改善が期待される。小児科では寛解導入療法における PSL と DEX の優劣を比較する複数の臨床試験が行なわれている。生存率、中枢神経再発率については、DEX が有意に良好であるという報告が多い。一方、毒性に関しては、精神症状、重症感染症が DEX 群で、特に 10 歳以上の年長者に多いと報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。それゆえ、本試験では従来の JALSG プロトコルと同様に PSL を用いる。寛解導入療法でのステロイド投与期間には、小児プロトコルである CCG1882 では 60mg/m² 28 日間であり¹⁰⁾、小児プロトコル様レジメンである modified DFCI91-01 では 40mg/m² 28 日間である¹²⁾。本試験では、prephase を含めた寛解導入療法での PSL の投与期間を 28 日としたが、感染症や血栓症などの合併症を考慮して 45-60 歳までは ALL202 と同期間の 21 日とし、60 歳以上は 14 日とした。

2.4.4 地固め療法の根拠

MD Anderson の Hyper-CVAD が良好な成績を残している点²¹⁾から、HDAra-C、HDMTX は有用と判断した。また、小児のプロトコルでは、202-U の G1 に組み込まれているような Ara C+6MP を重視している点を考慮した。前述の GRALL2003 や modified DFCI91-01 では、地固め療法の多くのコースで L-ASP が投与されており、このことが良好な成績と関連していると考え、すべてのコースに L-ASP を加えた。

2.5 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1 予想される利益

導入化学療法で使用する薬剤はいずれも B-ALL に対して保険診療として使用可能であるため、本治療は日常保険診療としても実施可能な治療法である。また試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は全て患者の保険診療および患者自己負担により支払われることから、日常診療に比して患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上および経済上の利益はない。

2.5.2 予想される危険と不利益

本試験で予想される危険と不利益では、有害反応とそれに伴う治療関連死のリスクが考えられる。

有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「3. 患者選択基準」、「5.6 治療変更基準」、「5.4.2 許容される併用療法」などがプロトコル委員会で慎重に検討された。本試験では、初期モニタリング（11.4）を行うこととした。また、試験開始後は年 2 回の 定期モニタリングを行い、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性 評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

3. 患者選択基準

3.1 適格基準

- 1) 急性リンパ性白血病であることを告知されている患者。
- 2) 未治療の患者。
- 3) precursor B-ALL (WHO 分類での B lymphoblastic leukaemia/lymphoma) の診断基準を満たす患者。(2.2.2 を参照)
- 4) 15 歳以上 65 歳未満の患者。
- 5) Performance Status (以下 P.S. : ECOG) が 0~3 の患者。
- 6) 主要臓器機能 (心、肝、腎など) の機能が保持されている患者。
 - ①血清ビリルビン値 2.0 mg/dl 以下である。
 - ②血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以下である。
 - ③心電図、心エコーにて重篤な異常を認めない。(心エコーは必須ではないが、心機能低下を思わせる症状がある時には心エコーを行い、EF50%以上であること。)
 - ④経皮的酸素飽和濃度が room air で 94%以上である。
- 7) 本試験参加について文書による同意が本人 (未成年者の場合は本人および代諾者) より得られた患者。
- 8) なお 13.1.3. に記載する探索的研究、あるいは、9.1.1. 残余検体の中央保存 についての同意が得られなかった症例についても本試験への登録は可とする。

【設定根拠】

- 1) 患者本人による試験参加への適切な同意取得にあたり急性リンパ性白血病である旨を告知されている必要があるため設定した。
- 2) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (II-3. 対象患者)」に準じ、効果の判定を容易にするため設定した。
- 3) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (II-3. 対象患者)」に準じ、急性リンパ性白血病であることを客観的に証明するため設定した。
- 4) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (II-3. 対象患者)」に準じ、患者本人による試験参加の適切な同意取得が可能で、かつ臨床評価し得る年齢を考慮し設定した。
- 5) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (II-3. 対象患者)」に準じ、安全性の確保及び主要臓器機能の保持を確認するため設定した。
- 6) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (II-3. 対象患者)」に準じ、本療法の副作用を的確に評価しうる臓器機能が維持されていることを確認するため設定した。なお、主要臓器機能のうち、肝機能の保持として総ビリルビン、腎機能保持としてクレアチニン及び心機能保持として心電図および心エコーの検査項目を設定した。
- 7) GCP (文書による説明と同意の取得) に準じて設定した。
- 8) 探索的評価が不可能な患者あるいは残余検体の保存に不同意であっても本試験の登録は可能であることを確認するため設定した。

3.2 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 登録前に Leukapheresis を行った患者。
- 2) うっ血性心不全の患者。

- 3) 3 か月以内に心筋梗塞の既往がある患者。
- 4) 悪性高血圧の患者。
- 5) 肺線維症の患者。
- 6) 間質性肺炎の患者。
- 7) 以下のいずれかに該当する糖尿病患者。
 - ①インスリン投与によっても空腹時血糖 ≤ 200 を維持できない。
 - ②インスリン投与による治療で1日に2回以上の低血糖発作を起こす。
 - ③ケトアシドーシスを伴う。
 - ④高浸透圧性非ケトン性昏睡を伴う。
- 8) 下記のいずれかに該当する感染症を有する患者。
 - ①敗血症性ショック。
 - ②血圧低下またはアシドーシスを伴う感染症。
 - ③壊死を伴う感染症。
 - ④抗ウイルス薬による治療が必要なウイルス感染症。
(軟膏などの局所処置のみで対応可能な単純ヘルペスは除く)
 - ⑤治療が必要な活動性の結核菌または非定型抗酸菌感染症。
 - ⑥ニューモシスチス肺炎。
 - ⑦髄膜炎、脳炎、脳症を伴う感染症。
 - ⑧原虫症。
- 9) 肝硬変症の患者。
- 10) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性の患者。
- 11) 治療を必要とする深部血栓症を有する患者。
- 12) 下記のいずれかに該当する精神疾患を有する患者。
 - ①精神医学的専門治療または薬物療法によっても日常生活に支障がある高度の気分変動。
 - ②監視または拘束を必要とする。
 - ③精神医学的専門治療または薬物療法によっても入院治療の継続に支障がある。
- 13) 活動性重複癌を有する患者。
- 14) 妊娠中または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。
- 15) その他、施設代表医師又は試験分担医師が不適当と判断した患者。

【設定根拠】

- 1) 安全性及び有効性の評価に影響を与える可能性がある因子として設定した。
- 2-7) 安全性の評価に影響を与える因子として設定した。
- 8) コントロール不良な感染のある患者の登録を避けるため設定した。
- 9) 安全性の評価に影響を与える因子として設定した。
- 10) 化学療法（ステロイドを含む）による慢性感染症の悪化を避けるため設定した。
- 11) 安全性の評価に影響を与える因子として設定した。
- 12-13) 安全性及び有効性の評価に影響を与える可能性がある因子として設定した。
- 14) 非臨床試験において生殖、発生に影響を及ぼすことが報告されているため設定した。
- 15) 患者毎の状態を考慮して安全性を確保するため設定した。

4. 登録

4.1 施設登録

- 1) JALSG 研究参加各施設は、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。

なお、13.1.3 に記載する探索的エンドポイントである、1) precursor B-ALL 細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係、2) 正常細胞のゲノム DNA における治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)

などについての全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析、および、9.1.2 残余検体の中央保存について倫理委員会の同意が得られなかった施設についても、それ以外の内容についての承認が得られれば本試験への参加は可とする。

- 2) 施設登録票に必要事項を記入し、倫理委員会の承認書を FAX または PDF ファイルとして電子メールに添付して研究事務局へ送る。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症例登録が可能となる。

送付先：

JALSG 金沢データセンター

〒920-1192 金沢市角間町

金沢大学 大竹 茂樹

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

4.2 症例登録

- 1) 各施設は症例選択のバイアスを避けるため、該当症例をできる限り連続的に登録する。
- 2) 患者の同意 (IC) を得た後、JALSG データセンター (金沢大学医薬保健研究域・保健学系) にインターネットを用いて登録する (<https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/>)。
- 3) コンピュータにより自動的に登録番号および遺伝子検査番号が割り振られる。
- 4) 症例登録と同時に施設名と遺伝子番号が、電子メールにより登録施設および研究事務局に送られる。施設代表医師又は試験分担医師は、付与された遺伝子検査番号を保管するとともに、その番号を検査会社に提出する検査伝票に記載する。検査伝票は複写式になっており、患者の匿名化は厳守されるしくみになっている。
- 5) ALL213 に登録された症例は、ALL-CS-12 に自動的に登録される。移植症例は、日本造血細胞移植学会の全国調査 (TRUMP) に従い、移植症例登録を行い、TRUMP ID 番号を記載すること。

4.3 登録の際の注意事項

- 1) 登録時 Web 画面上で適格基準・除外基準の各項目の有無を選択することにより適格性を判定する。不適格例および未記入・不明項目のある症例は登録できない。
- 2) プロトコル治療開始後の登録は許容されない。
- 3) キメラ遺伝子スクリーニング検査により *BCR-ABL* 遺伝子が陽性であると判明した症例は本試験より除外されることをあらかじめ説明し、患者の同意を得ておくことが必要である。
- 4) T-ALL 症例は本試験への登録はできないが、JALSG の別プロトコルに登録可能である。また、Burkitt leukemia と診断された場合には、別プロトコルの JALSG Burkitt-ALL213 に登録可能である。
- 5) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し (データベースから抹消) はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報 (登録番号) を採用する。
- 6) 誤登録、重複登録が判明した場合には可及的速やかに事務局とデータセンターに連絡すること。該当する番号は使用されない。

【設定根拠】患者数の把握及び選択基準あるいは除外基準に不適合な患者を登録しないために設定した。

5. 治療計画と治療変更基準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

用語の定義は以下のとおりとする。なお、治療中止に至ると考えられる場合で判断に困る場合は研究代表者に相談すること。

<用語の定義>

休薬：治療コースは規定通り行なうなかで治療コースに含まれる一部の薬剤の投与を一旦止めること（条件が揃えば再開する）。薬剤単位で用いる。

延期：次の治療コース全体の開始を規定より遅らせること。治療コース単位で用いる。結果として治療コース間の間隔が延期する。

中止：特定の薬剤、治療コース、または治療全体の投与を止めて、以後再開しないこと。

このプロトコールの CTCAE は、「CTCAE v4.0-日本語訳 JCOG2011 年 4 月 25 日版」である。

5.1 治療の概略

- 対象は、precursor B-ALL（WHO 分類での B lymphoblastic leukaemia/lymphoma）である。
- 診断基準は、細胞表面での CD19 陽性である。ただし、Burkitt leukemia の診断基準（p.11 を参照）を満たす場合は、precursor B-ALL とはしない。
- FAB 分類の M0、M5a、M7 でなければ、骨髓球系の細胞表面マーカーが陽性であっても B-ALL と診断する。precursor B-ALL と precursor T-ALL の両方の診断基準を満たす場合（p.13 を参照）は、CD19 以外に cyCD79a、CD20、CD22 のうちいずれかが陽性であれば、B-ALL 213 プロトコールを選択する。

Ph(-)B-ALL 213 プロトコール図

（*45 歳以上 60 歳未満、**60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項、***50 歳以上に対する MTX 減量基準）

寛解導入療法

	Prephase	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15	17	19	21	22	23	25	27	29		
PSL	60mg/m ² †	p.o. or div	←————→ †																						
	Induction course																								
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.								↓					↓				↓					↓	
DNR	45mg/m ² (**30mg/m ²)	div (1hr)								↓	↓	↓													
CPM	1,200mg/m ² (**800mg/m ²)	div (3hr)								↓															
L-ASP	5,000KU/m ² (**3,000KU/m ²)	div (4hr) or im													↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
PSL	60mg/m ²	p.o. or div	←————→																						
*PSL	60mg/m ²	p.o. or div	←————→																						
**PSL	60mg/m ²	p.o. or div	←————→																						
MTX15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body i.t.										▼					▼										

地固め療法

(1)

	Day	1	2	3	4
Ara-C 2g/m ² (**1g/m ²)	3hr div q12hr	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	
ETP 100mg/m ²	div (1hr)	↓	↓	↓	
DEX(注1) 40mg/body	div (1hr)	↓	↓	↓	
L-ASP 10,000KU/m ² (**5,000KU/m ²)	div (4hr) or im				↓
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX (注2) 4mg/body	i.t.	▼			

(2)

		Day	1	3	15	17	21
MTX	3g/m ² (**1.5g/m ²)	24hr inf.	↔		↔		
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓		↓		
6MP	25mg/m ²	p.o.	←	→	←	→	→
L-ASP	10,000KU/m ² (**5,000KU/m ²)	div (4hr) or im		↓		↓	
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body	i.t.		▼		▼		

(3)

		Day	1	2	4	6	8	9	11	13	15	22	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓				↓				↓															
DNR	45mg/m ² (**30mg/m ²)	div (1hr)	↓				↓				↓															
DEX	10mg/m ²	p.o.	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→														
CPM	1,200mg/m ² (**800mg/m ²)	div (3hr)											↓													
6MP	60mg/m ²	p.o.	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→
Ara-C	75mg/m ²	div (1hr)											↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
L-ASP	5,000KU/m ² (**3,000KU/m ²)	div (4hr) or im	↓	↓	↓		↓	↓	↓		↓															
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body	i.t.		▼									▼														

(4)

		Day	1	2	3	4
Ara-C	2g/m ² (**1g/m ²)	3hr div q12hr	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	
ETP	100mg/m ²	div (1hr)	↓	↓	↓	
DEX(注1)	40mg/body	div (1hr)	↓	↓	↓	
L-ASP	10,000KU/m ² (**5,000KU/m ²)	div (4hr) or im				↓
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX (注2) 4mg/body	i.t.		▼			

(5)

		Day	1	3	15	17	21
MTX	3g/m ² (**1.5g/m ²)	24hr inf.	↔		↔		
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓		↓		
6MP	25mg/m ²	p.o.	←	→	←	→	→
L-ASP	10,000KU/m ² (**5,000KU/m ²)	div (4hr) or im		↓		↓	
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body	i.t.		▼		▼		

維持療法

		Day	1	5	8	15	22	28
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓					
PSL	60mg/m ²	p.o.	←	→	←	→	←	→
MTX	20mg/m ²	p.o.	↓		↓	↓	↓	
6MP	60mg/m ²	p.o.	←	→	←	→	←	→
MTX, 6MPは白血球数2,500～3,500/μlのレベルを保つように調節する								

5.2 治療計画

(*45 歳以上 60 歳未満、**60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項、***50 歳以上に対する MTX 減量基準)

寛解導入療法は Ph 陰性 ALL202 を基本的に踏襲するが、寛解導入療法中に髄注が全くなかったため、day 8, 15 に髄注を加える (髄注回数は全体で 8 回→10 回への増加)。また L-ASP の投与量を 3,000 KU/m² から 5,000 KU/m² に増量する。

5.2.1 寛解導入療法

	Prephase	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15	17	19	21	22	23	25	27	29
PSL	60mg/m ² +	p.o. or div	←————→ +																				
Induction course																							
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.									↓				↓				↓				↓
DNR	45mg/m ² (**30mg/m ²)	div (1hr)									↓ ↓ ↓												
CPM	1,200mg/m ² (**800mg/m ²)	div (3hr)									↓												
L-ASP	5,000KU/m ² (**3,000KU/m ²)	div (4hr) or im													↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
PSL	60mg/m ²	p.o. or div									←————→												
*PSL	60mg/m ²	p.o. or div									←————→												
**PSL	60mg/m ²	p.o. or div									←————→												
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body i.t.											▼				▼								

プレドニゾロン (PSL) による prephase を 7 日間行う。

寛解導入療法の PSL の期間は、感染症や血栓症などの合併症を考慮し、45 歳未満は 28 日、45 歳以上 60 歳未満は 21 日、60 歳以上は 14 日とした。漸減し 7 日間で中止する。

1) Prephase

PSL 60mg/m² po or 1hr div: day 1-7 (漸増基準あり +)

+ 初診時白血球数 50,000/μl 以上や臓器浸潤が著明な場合、第 1 週の PSL は少量より開始し漸増しても良い。ただし、1 週間の総投与量は 210mg/m² 以上 (最大 420mg/m²) となるようにする。Day 1 は 15mg/m²、Day 2 は 30mg/m²、Day 4 または 5 までに 60mg/m² に漸増することが望ましい。

2) Induction course

VCR 1.3mg/m² iv (max 2mg): day 8, 15, 22, 29

DNR 45mg/m² (**30mg/m²), 1hr div: day 8, 9, 10

CPM 1,200mg/m² (**800mg/m²), 3hr div: day 8

L-ASP 5,000KU/m² (**3,000KU/m²), 4hr div or im: day 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29

PSL 60mg/m² po: day 8-28 (*day 21, **day 14) (day 29(*day 22, **day 15) 以降、
漸減し 7 日間で中止)

IT-Triple (MTX 15mg/body、Ara-C 40mg/body、DEX 4mg/body): day 8, 15

(注) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 3.3mg/body となる。

(注意) 本プロトコールの評価項目に必須事項である以下の検査は、必ず行うこと。

- Day 8 の末梢血リンパ球数 (評価する検体は day8 の薬剤投与前に採血されたものとする。土日、休日にはスメアを作成しておくなどの対応が必要である。)
- Day 15 の骨髄
- Day 36 の骨髄

1. アロプリノール 300mg/day を導入療法以前より経口服用すると共に、腫瘍量が十分減少するまでの間は十分量の補液を行い、1 日尿量 2,000ml 以上を確保する。CPM 投与時は出血性膀胱炎予防のため尿量の確保に留意する。十分量の補液の他にラスブリカーゼの投与を推奨する。ラスブリカーゼの使用の際には、ショック、アナフィラキシー様症状、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症などの重大な副作用発現の恐れがあ

り、症状発現時には投与を中止し、投与終了後も副作用の発現の有無を観察する必要がある。また、G6PD 欠損またはその他の赤血球酵素異常がないことを問診してからラスブリカーゼを投与すること。従来行われていたメイロンの投与などによる尿のアルカリ化は、高リン血症患者ではリン酸カルシウムの沈着を促進する可能性があり、推奨しない。

2. VCR は、投与時にイレウスがみられる場合は休薬し、イレウスが消失すれば、その時点から再開する（休薬した分の追加投与は行わない）。
3. DNR は 60 歳以上では 30mg/m² に減量する。
4. CPM は 60 歳以上では 800mg/m² に減量する。
5. PSL は 45 歳以上 60 歳未満では 21 日間投与、60 歳以上では 14 日間投与とする。糖尿病のある患者にはインスリンを併用し、PSL の投与期間は 1 週間とする。PSL 投与量も必要により減量する (Ex. 20mg/m²)。
6. G-CSF の投与が必要な場合は day 11 以降に行う。強い骨髄抑制が予想されるので G-CSF は積極的に使用する。
7. Grade 4 の骨髄抑制が生じても原則的には治療を続行するが、骨髄線維化の存在や感染症の合併等の場合、主治医の判断で治療を一時延期または薬剤の減量・中止をしてもよい。
8. 寛解導入療法で血液学的完全寛解 (12. 1. 2) が得られなかった症例は、地固め療法 1 を行う。それでも CR に到達しなかった場合、非寛解と判定し、本プロトコールを中止する。

5. 2. 1. 1 L-ASP 投与時の注意点

1) 投与方法

[投与方法]

L-ASP は点滴静注の際、原則として 5%ブドウ糖液 5ml で溶解した後、5%ブドウ糖液で希釈し、調整後 8 時間以内に投与する（生理食塩水では活性が落ちる可能性が指摘されている）。フィルターの使用により、活性低下のおそれがあるので、フィルターより中枢側から投与する。点滴静注時にアレルギー症状が起こった場合は投与ルート点滴静注から筋肉内注射 (im) に変更する。点滴でアレルギー発症後の im 投与時は必ず静脈ルートを確保して、hydrocortisone 等のステロイド剤の前投与を行い、im 後は十分な経過観察を行う。

[L-ASP の筋肉内注射]

L-ASP を 2ml の注射用水（または 5 %ブドウ糖）で溶解し、使用する（10,000 KU まで可）。

2) 副作用に関する注意

- ① 肺炎：L-ASP による肺炎は重篤化することがあるので注意が必要である。初発症状として悪心嘔吐、腹痛、イレウス等が多いので、これらの症状が出現した際は腹部エコー等を施行し肺炎の出現に注意する。投与中および投与後 1 週間までは、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症、高脂血症の有無を週 3 回以上検査する。
- ② アナフィラキシー：アナフィラキシー・ショックの発生に十分注意し、点滴静注時にアレルギー症状が起こった場合は投与ルートを im に変更する。点滴でアレルギー発症後の im 投与は必ず静脈ルートを確保して、hydrocortisone 等のステロイドの前投与を行い、im 後は十分な経過観察を行う。
- ③ 肝機能障害：肝機能障害の発生頻度は高く、Grade 3 の肝不全が出現した際は投与を中止する。
- ④ 凝固異常：L-ASP 投与により、凝固因子 (ATⅢ, Fib, Factor XI, protein C, plasminogen) の低下、それによる血栓および出血傾向が発生する危険性が知られているので ATⅢ<70%で ATⅢ製剤を補充する。Fib 値低下に関しては、Fib<100mg/dl で FFP を補充しても良いが、ATⅢ低下を伴う際は、必ず ATⅢ製剤と併用する。
- ⑤ 高血糖：L-ASP 投与により、内因性インスリンの分泌低下による高血糖が出現する。高血糖単独では、インスリン投与により血糖値を是正し、L-ASP 投与を続行する。
- ⑥ 高アンモニア血症：L-ASP により高アンモニア血症が発生する恐れがある。高アンモニア血症は一過性のことが多いが、意識障害を伴う際は投与を中止する。

3) 投与変更基準

<中止>

- ①肺炎：臨床症状を伴う肺炎を認めた場合には、以後の使用を中止する。
- ②アレルギー反応：Grade 3 以上のアナフィラキシーが生じた場合には、以後の使用を中止する。
- ③肝不全：Grade 3 以上の肝不全（Grade 3：羽ばたき振戦、軽度の脳症、身の回りの日常生活の制限）を起こした場合は、以後の使用を中止する。
- ④意識障害を伴う高アンモニア血症：意識障害を伴う高アンモニア血症の場合は、以後の使用を中止する。単なるアンモニア血症の場合は、経過観察とする。

<休薬>

- ①Grade 2 の肺炎（酵素の上昇または画像所見のみ）の場合は、その相の治療を休薬し、Grade 1 まで回復すれば再開する。
- ②高脂血症：中性脂肪が 1,500mg/dl 以上のときは休薬し、750mg/dl 以下まで回復すれば再開する。
- ③高 AST 血症：Grade 3 (>5xULN) 以上のときは休薬し、Grade 1 (<3xULN) まで回復すれば再開する。
- ④高ビリルビン血症：Grade 3 (>3xULN) 以上のときは休薬し、Grade 1 (<1.5xULN) まで回復すれば再開する。
- ⑤低アルブミン血症：Grade 3 (<2g/dL) 以上のときは休薬し、Grade 1 (>3g/dL) で再開する。アルブミン製剤の投与は浮腫などの臨床症状を伴う場合に行う。血清アルブミン値の是正を目的としたアルブミン製剤の投与は行わない。

<中止/休薬は行わない>

- ①凝固線溶系の異常：AT-Ⅲを 70 %以上に保つように AT-Ⅲ製剤を補充する。
- ②高血糖：高血糖を併発したときは、インスリン投与により血糖値を補正し、L-ASP 投与を継続する。
- ③意識障害を伴わないアンモニア血症では、中止/休薬を行わない。

5.2.2 地固め療法

1. 地固め療法各コースは、治療開始基準（5.2.2.3 地固め療法開始基準を参照）をすべて満たした時点で開始し、5 コースを連続して行う。
2. 寛解導入療法で血液学的白血病細胞消失（LFS）以上（LFS+CR）（12.1.2 効果判定の基準を参照）に到達しない場合も course 1 は行う。その場合は化学療法に支障を来す合併症がなければ、治療開始基準（5.2.2.3 地固め療法開始基準を参照）をすべて満たさずともよい。course 1 終了後も寛解に到達しない場合は、非寛解と判定し、プロトコール中止とする。寛解導入療法で LFS 以上に到達しないで course 1 を行った場合は、course 1 までを初期寛解導入療法と呼ぶ（12.1.2 治療非寛解の定義参照）。
3. 高度の骨髄抑制が予想される C1、C4 では原則として day 5 以降、好中球が 1,000/ μ l 以下になった時点より G-CSF を開始する。その他のコースでは好中球減少時（500/ μ l 以下）には G-CSF を開始する。

1) course 1 (C1: HD Ara-C phase)

**60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項

	Day	1	2	3	4
Ara-C 2g/m ² (**1g/m ²)	3hr div q12hr	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	
ETP 100mg/m ²	div (1hr)	↓	↓	↓	
DEX(注1) 40mg/body	div (1hr)	↓	↓	↓	
L-ASP 10,000KU/m ² (**5,000KU/m ²)	div (4hr) or im				↓
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX (注2) 4mg/body	i.t.	▼			

Ara-C 2g/m² (**1g/m²) 3hr div q12hr: day 1, 2, 3

ETP 100mg/m² 1h div: day 1, 2, 3

DEX (注1) 40mg/body 1hr div: day 1, 2, 3

(注1) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 33mg/body となる。

L-ASP 10,000 KU/m² (**5,000KU/m²) 4hr div or im: day 4

IT-Triple: day 1

(注2) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 3.3mg/body となる。

2) course 2 (C2: HD MTX phase)

60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項、*50 歳以上に対する MTX 減量事項

		Day	1	3	15	17	21
MTX	3g/m ² (**1.5g/m ²)	24hr inf.	↔		↔		
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓		↓		
6MP	25mg/m ²	p.o.	←				→
L-ASP	10,000KU/m ² (**5,000KU/m ²)	div (4hr) or im		↓		↓	
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body		i.t.	▼		▼		

MTX 3g/m² (**1.5g/m²) 24hr div: day 1, 15

VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day 1, 15

6MP 25mg/m² po: day 1-21

L-ASP 10,000 KU/m² (**5,000KU/m²) 4hr div or im : day 3, 17

IT-Triple: day 1, 15

(注) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 3.3mg/body となる。

3) course 3 (C3: Intensive phase)

**60 歳以上 65 歳未満の高齢者に対する減量事項

		Day	1	2	4	6	8	9	11	13	15	22	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓				↓				↓															
DNR	45mg/m ² (**30mg/m ²)	div (1hr)	↓				↓				↓															
DEX	10mg/m ²	p.o.	←									←														
CPM	1,200mg/m ² (**800mg/m ²)	div (3hr)												↓												
6MP	60mg/m ²	p.o.												←												
Ara-C	75mg/m ²	div (1hr)												↓	↓	↓	↓	↓				↓	↓	↓	↓	↓
L-ASP	5,000KU/m ² (**3,000KU/m ²)	div (4hr) or im	↓	↓	↓			↓	↓	↓																
MTX 15mg + Ara-C 40mg + DEX(注) 4mg/body		i.t.	▼										▼													

VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day 1, 8, 15

DNR 45mg/m² (**30mg/m²) 1hr div: day 1, 8, 15

DEX(注 1) 10mg/m² po: day 1-8, 15-22

(注 1) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 8.25mg/m² となる。

CPM 1,200mg/m² (**800mg/m²), 3hr div: day 29

6MP 60mg/m² po: day 29-42

Ara-C 75mg/m² 1hr div: day 29-33, 36-40

L-ASP 5,000KU/m² (**3,000KU/m²) 4hr div or im: day 2, 4, 6, 9, 11, 13

IT-Triple: day 1, 29

(注 2) リン酸デキサメタゾン換算で示してある。デキサメタゾン換算では 3.3mg/m² となる。

4) course 4 (C4: HD Ara-C phase)

C1 と同じ治療を繰り返す。

5) course 5 (C5: HD MTX phase)

C2 と同じ治療を繰り返す。

5.2.2.1 HD Ara-C 投与時の注意点 (C1 および C4) (5.3.2 を参照)

【投与時の注意点】

- 1) Ara-C 投与時はステロイド点眼薬を 1 日 3 回、8 時間ごとに予防点眼する。
- 2) 嘔気予防として Ara-C 点滴前にはセロトニン HT3 レセプター拮抗薬を投与する。
- 3) 薬剤熱・発疹の予防が必要な場合は hydrocortisone (ソルコーテフ、サクシゾン) 100mg を静注する。
- 4) 中枢神経症状：意識障害、痙攣発作、てんかん様発作を含む Grade 3 以上の中枢神経症状が出現したとき

は以後の使用を中止し、適切な処置を行う。

- 5) 中心静脈ルートを確保する。
- 6) 体液貯留傾向があるため、毎日体重測定を行い、体液管理を厳重に行う。

【投与変更基準】

1) 腎障害によるAra-Cの減量、延期、中止

Ara-C は血清クレアチニン値 (Cr) を治療日の2日前から当日までに測定し、クレアチニン値により下記の基準で投与量を減量する。

血清クレアチニン値 (mg/dL)	用量レベル	Ara-C投与量
Cr ≤ 1.5	レベル 0	2g/m ² (60歳未満)、1g/m ² (60歳以上)
1.5 < Cr ≤ 2.0	レベル-1 (50%)	1g/m ² (60歳未満)、0.5g/m ² (60歳以上)
2.0 < Cr	レベル-4 (0%)	投与しない(治療の延期 *) : 投与予定日から 21 日経過しても Cr ≤ 2.0 への回復が認められない場合はプロトコール治療を中止する

* 治療の延期 : 5.2.2.3 1) C1, C4の開始基準は、クレアチニン2.0以下なので、2.0を超えるときは、治療が延期となる。

2) 中枢神経毒性によるAra-Cの中止

- ① 神経症状を伴う白質脳症またはGrade 3以上の白質脳症関連の画像所見(脳室周囲白質、2/3を超えて大脳白質を含んだT2/FLAIR強調像の広い高信号域；中等度から高度のくも膜下腔拡大、中等度から高度の脳質拡大)が認められるときはプロトコール治療を中止する。
- ② 意識障害、痙攣発作、てんかん様発作を含むGrade 3以上の中枢神経症状が出現したときはプロトコール治療を中止する。

5.2.2.2 HDMTX (1.5~3g/m²) 投与時の注意点 (C2 および C5) (5.3.3 を参照)

1) 投与時の注意点

- ① 血中濃度測定のスケジュールを考慮して治療開始日を決定すること。月曜日からの開始が望ましい。
- ② 前日より十分な補液(100-150ml/h or 100ml/m²/h)、炭酸水素ナトリウム (メイロン®)、アセタゾラミドナトリウム (ダイアモックス®) の投与を行い、尿量を 3,000ml/day 以上、尿 pH を 7.0 以上に保つ。
- ③ フロセミドやエタクリン酸などの利尿剤、非ステロイド系抗炎症剤は併用しないこと。
- ④ スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤) は 72 時間以上前から休薬する。ロイコボリン投与終了後より再開可能とする。
- ⑤ 口内炎、下痢が起こったときは、ロイコボリン 15mg を 100ml の蒸留水に希釈して、1 日数回含嗽させ、そのまま飲み込ませること。口内炎のみの時は含嗽のみでよい。

2) 投与変更基準

50 歳以上は 1.5g/m² へ減量する。

<中止>

白質脳症：神経症状を伴う白質脳症または Grade 3 以上の白質脳症関連の画像所見(脳質周囲白質、2/3 を超えて大脳白質を含んだ T2/FLAIR 強調像の広い高信号域；中等度から高度のくも膜下腔拡大、中等度から高度の脳質拡大)が認められるときは以後の使用を中止する。

<休薬・減量>

- ① 腎機能障害：MTX は血清クレアチニン値 (Cr) を治療日 (C2、C5 開始日および Day15) の 2 日前から当日までに測定し、クレアチニン値により下記の基準で投与量を減量する。MTX 開始前のクレアチニンが 1.5mg/dl 以上 2.0mg/dl 未満の場合は 25%減量する。前回治療時に Grade 3(>3xbaseline or >3xULN) 以上の腎障害があった場合は50-75%減量する。クレアチニンが2.0mg/dL 以上の場合は休薬し、Grade 1 に回復すれば再開する。
- ② 口腔粘膜炎症：前回治療時に Grade 3 (経口摂取に支障がある) 以上の口腔粘膜炎症があった場合は 50%減量する。

- ③ 下痢：前回治療時に Grade 3（7 回以上/日の排便回数増加）以上の下痢があった場合は 50%減量する。
- ④ 胸水、腹水：Grade 3（侵襲的処置を必要とする）以上の third space への水分貯留がある場合は休薬し、Grade 1 に回復すれば再開する。
- ⑤ 高 AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）血症：Grade 3（ $>5 \times \text{ULN}$ ）以上のときは休薬し、Grade 1（ $<3 \times \text{ULN}$ ）まで回復すれば再開する。
- ⑥ 高ビリルビン血症：Grade 3（ $>3 \times \text{ULN}$ ）以上のときは休薬し、Grade 1（ $<1.5 \times \text{ULN}$ ）に回復すれば再開する。

3) Citrovorum Factor (LV;ロイコボリン) rescue

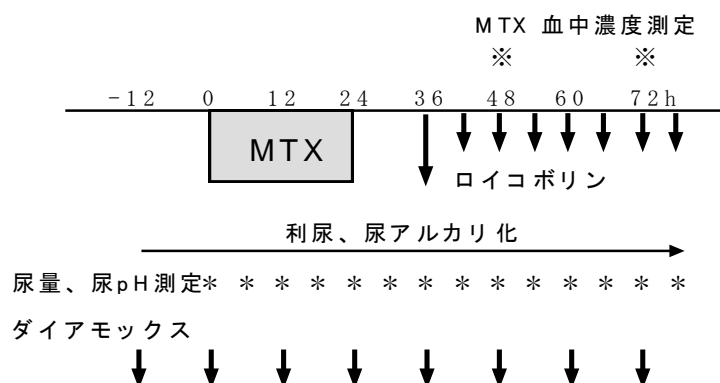
- ① MTX 投与終了後 12 時間後（開始 36 時間後）50mg/body、その後 6 時間毎に 15mg/m² を 7 回（計 8 回）静注投与する。
- ② MTX 血中濃度測定は経時的に行い、48 時間値、72 時間値は必ず測定する。
- ③ MTX 血中濃度が 48 時間値 $>1.0 \mu\text{mol/L}$ の時は、50mg/body（6 時間毎）に増量し、MTX レベルが $0.1 \mu\text{mol/L}$ 未満になるまで続ける。 $0.5-1.0 \mu\text{mol/L}$ の時は補液を増やして尿量確保に努める。48 時間値が $0.5 \mu\text{mol/L}$ 未満の時は、スケジュール通りでよいが、下記の症状（LV 救済強化の適応）がある時はこの限りでない。
- ④ MTX 血中濃度が 72 時間値 $>0.2 \mu\text{mol/L}$ の時は、50mg/body（6 時間毎）に増量し、96 時間値が $0.1 \mu\text{mol/L}$ 未満になることを確認して中止する。72 時間値が $0.1-0.2 \mu\text{mol/L}$ の時は LV 15mg/m² を 6 時間毎に 4 回追加する。72 時間値が $0.1 \mu\text{mol/L}$ 未満の時は、スケジュール通りでよいが、下記の症状（LV 救済強化の適応）がある時はこの限りでない。
- ⑤ 血中濃度測定が自施設でできない場合は MTX 投与開始後 30 時間目も血中濃度を測定し、48 時間目の予測をたてる。30 時間値が $20 \mu\text{mol/L}$ 以上の時は LV 50 mg/body（6 時間毎）を投与する。
- ⑥ 血中濃度が $0.1 \mu\text{mol/L}$ 未満になるまで LV 救済を続ける。ただし、血中濃度が遷延しても、LV 救済を行うことにより Grade 3 以上の有害事象が発生しなかった場合は、次の MTX は減量せずに使用する。また day 1 の MTX により腎機能が悪化したときは、day 15 の MTX を延期・減量せずに施行するには腎機能が正常化していることが条件（Ccr を測定することが望ましい）である。

LV 救済強化の適応

1. MTX 血中濃度の 48 時間値が $1.0 \mu\text{mol/L}$ 以上、72 時間値が $0.1 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合（上記参照）
2. 重篤な骨髄抑制
3. 遷延する悪心・嘔吐
4. 乏尿・無尿
5. 口内潰瘍
6. 皮疹または落屑

口内炎、下痢が起こった時は、LV 15mg を 100ml の蒸留水に希釈して、1 日数回含嗽および内服させる。口内炎のみの時は含嗽のみでよい。

4) HDMTX 投与例（体表面積 1.60m² の場合）



- ・ MTX 開始 12 時間前から rescue 終了まで大量補液
3 号液 500ml 炭酸水素ナトリウム（メイロン®）20ml x6 / day

- ・ MTX 開始 12 時間前から rescue 終了まで 12 時間毎に
アセタゾラミド（ダイアモックス®） 1 tab (po) or 1/2 A (iv)
- ・ MTX 開始時から rescue 終了まで 6 時間毎に尿量と尿 pH をチェックし、
尿量 <600ml / 6h →アセタゾラミド（ダイアモックス®） 1 tab (po) or 1/2 A (iv)
尿 pH <7.0 →炭酸水素ナトリウム（メイロン®） 20ml or 50ml (iv)
- ・ LV rescue : LV 静注 50mg (36 時間後)
24mg (42、48、54、60、66、72、78 時間後)

MTX 血中濃度をモニターし、増量、投与期間延長の必要性を検討する。

5.2.2.3 地固め療法開始基準

1) C1, C4 の開始基準：前治療が終了し、かつ以下の基準をすべて満たした時点で速やかに開始する。

- ・ 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{l}$
- ・ 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{l}$
- ・ 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$
- ・ PSが0-3
- ・ AST <3xULN
- ・ ALT <3xULN
- ・ 総ビリルビン <1.5xULN
- ・ 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
- ・ 重篤な感染症がない

2) C2, C5の開始基準：前治療が終了し、かつ以下の基準をすべて満たした時点で速やかに開始する。

- ・ 好中球数 $\geq 1,000/\mu\text{l}$
- ・ 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{l}$
- ・ 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{l}$
- ・ PSが0-3
- ・ AST <3xULN
- ・ ALT <3xULN
- ・ 総ビリルビン <1.5xULN
- ・ 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
- ・ 胸水、腹水を認めない
- ・ 重篤な感染症がない

3) C3の開始基準：前治療が終了し、かつ以下の基準をすべて満たした時点で速やかに開始する。

- ・ 好中球数 $\geq 1,000/\mu\text{l}$
- ・ 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{l}$
- ・ 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{l}$
- ・ PSが0-3
- ・ AST <3xULN
- ・ ALT <3xULN
- ・ 総ビリルビン <1.5xULN
- ・ 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
- ・ アミラーゼ <1.5xULN
- ・ リパーゼ <1.5xULN
- ・ 以前にGrade 2の肺炎を認めた場合には、画像所見が正常化していること
- ・ 重篤な感染症がない

5.2.3 維持療法

1. 地固め療法が終了後（頭蓋照射を施行する例は照射終了後）白血球数 $3,000/\mu\text{l}$ 以上、血小板数 $100,000/\mu\text{l}$

以上になり、全身状態が回復した時点で開始する。

2. 維持療法は寛解導入療法開始日より満2年の日まで行う。

		Day	1	5	8	15	22	28
VCR	1.3mg/m ² (max 2mg)	i.v.	↓					
PSL	60mg/m ²	p.o.	←→					
MTX	20mg/m ²	p.o.	↓		↓	↓	↓	
6MP	60mg/m ²	p.o.	←→					→
MTX, 6MPは白血球数2,500~3,500/μlのレベルを保つように調節する								

1) VCR 1.3mg/m² (max 2mg) iv: day 1

2) PSL 60mg/m² po: day 1-5

3) MTX 20mg/m² po: day 1, 8, 15, 22

4) 6MP 60mg/m² po: day 1-28

1), 2), 3), 4) を1セットとして寛解導入療法開始後2年間継続する。

①6MP は分1 眠前に内服する。

②MTX は週1回、就寝前または朝食後に内服する。

③MTX、6MP は白血球数 2,500-3,500/μl のレベルを保つよう調節する。白血球数 2,000/μl 未満、好中球数 750/μl、血小板数 50,000/μl 未満、AST 正常値上限の3倍を超える、ビリルビン正常値上限の3倍を超えるのいずれかが出現した場合はMTX、6MPの投与を休薬する。異常が消失すれば、MTX、6MPは前回投与の50%量から再開し、可能であれば規定の量まで増量する。

④VCR はイレウスがみられる場合は中止、Grade 3以上の末梢神経障害がみられる場合は減量、または中止する。

【設定根拠】治療上の注意点、治療開始基準および治療変更基準は、安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.3 治療変更基準

各相 (course) 毎に減量基準が設定されているため、当該courseのものも参照すること。

1) 年齢による減量

45歳、50歳、60歳を区切りとして、薬剤の減量規定を設けた。(5.3.1-4を参照)

2) 血液毒性による減量

寛解導入療法、地固め療法では、血液毒性(白血球・好中球・血小板・ヘモグロビン減少)によ減量基準を設けない。

維持療法では、血液毒性によるMTX、6MPの減量・休薬基準を設ける。(5.3.5.維持療法の減量基準を参照)。

3) PrephaseでのPSL漸増

初診時白血球数50,000/μl以上や臓器浸潤が著明な場合、第1週のPSLは少量より開始し漸増しても良い。ただし、1週間の総投与量は210mg/m²以上(最大420mg/m²)となるようにする。

Day 1は15mg/m²、Day 2は30mg/m²、Day 4または5までに60mg/m²に漸増することが望ましい。

4) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状によるステロイド (PSL, DEX) の休薬、中止

以下のいずれかが出現した場合にはその相の PSL, DEXは休薬する。次相以降は、改善していればプロトコールに従い投与する。

- ・ヒスタミン H2 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、内視鏡により活動性の胃・十二指腸潰瘍が確認された場合。
- ・Grade 4の高血糖が出現した (高血糖Grade 4:空腹時血糖>500mg/dL;生命を脅かす) 場合

- ・加療を行っても化学療法継続が困難なほどのgrade 3以上の精神障害（人格変化、精神病、落ち着きのなさ、自殺念慮、自殺企図、精神障害）を来した場合は、投与を中止する。（レベル-4）

5) 神経毒性によるVCR の減量、休薬

①Grade 2 の神経痛が出現した場合

- ・VCR 投与量レベルをレベル-1 (50%)とする。
- ・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル-1 の投与量にても Grade 2 の神経痛が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

②Grade 3の神経痛、末梢性運動・感覚ニューロパチー*のいずれかが出現した場合

- ・以後VCR は休薬する(他のビンカルカロイドへの変更は行わない)。Grade 1に改善した場合には、レベル-1 (50%) で再開する。

* Grade 3の末梢性運動・感覚ニューロパチーは、具体的には、

- a) 両手を用いてもボタンの掛け外しができない
 - b) 両手を用いても put through package (PTP)・薬袋を開封できない
 - c) 箸を使って食事ができない
 - d) 鉛筆・ペンなどで字が書けない などを生じた場合を「日常生活に支障をきたした」と判断し、a)-d)のうちGrade 3に該当したと判断した根拠となる事象を具体的に必ずカルテに明記した後、休薬する。
-

6) イレウスによるVCR の減量、休薬、中止

投与時にイレウス症状がある場合は休薬し、イレウスが消失すれば、その時点から再開する（休薬した分の追加投与は行わない）。

①Grade 2(症状がある；消化管機能に変化がある；消化管の安静を要する)が出現した場合

- ・VCR 投与量を レベル-1 (50%)とする。
- ・減量後に改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル-1 の投与量にても Grade 2 が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

②Grade 3(消化管機能に高度の変化がある；TPN を要する)が出現した場合

- ・以降VCR を中止する(レベル-4)。
- ・次回使用時からVCRをVDS (3.0mg/m², max 4.0mg)に変更する。ただしこの時も腸管の蠕動を促進させるよう対策を講じること。VDSでも症状再燃時は投与中止とする。
- ・注意) VCR の減量は「胃腸障害－便秘」の項ではなく「胃腸障害－イレウス」の項を用いて行うことに注意する。

7) 血中ビリルビン増加によるVCR、DNR、6MP、MTXの休薬

- ・Grade 3 (>3xULN) 以上で休薬し、Grade 1 (<1.5xULN) まで回復すれば再開する。
- ・次相以降はプロトコール (5.2.2.3 地固め療法開始基準および本基準) に従い投与する。

8) 感染によるDNR、L-ASP、CPM、6MP、Ara-Cの減量

「3日以上続く 38.5℃以上の発熱性好中球減少」※が認められた場合

- ・次回投与の DNR、L-ASP、CPM、6MP、Ara-C の投与量レベルを下げる。
- ・次相以降はプロトコールに従い投与する。

※「3日以上続く38.5℃以上の発熱性好中球減少」の定義は、「38.5℃以上の発熱の1日目にANC≤1,000/μlであり、かつ3日目にも38.5℃以上の発熱がある(3日目のANCは問わない)場合」とする。

9) 心毒性によるDNRの中止

以下のいずれかの有害事象が出現した場合、DNR を投与中止(レベル-4)とし、以後すべてのコースで DNR は投与しない。

急性冠動脈症候群	Grade 2:	症状があり、進行性の狭心症；心筋酵素は正常；循環動態は	安定
	Grade 3:	症状がある不安定狭心症または急性心筋梗塞で、心筋酵素の異常があるが、循環動態は安定	
心筋梗塞	Grade 2:	症状がなく、心筋酵素のわずかな異常があるが、心電図上の虚血性変化	

はない

Grade 3: 高度の症状がある; 心筋酵素の異常がある; 循環動態は安定; 心電図変化は梗塞を示す

心膜炎

Grade 2: 症状のある心膜炎(例: 胸痛)

Grade 3: 生理機能に影響する心膜炎(例: 収縮性心膜炎)

「不整脈」カテゴリのいずれかの不整脈(Grade 3)

左室収縮機能不全

Grade 3: 心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの

10) 出血性膀胱炎によるCPM の減量、休薬

寛解導入療法で Grade 2 以上の血尿(血尿:Grade 2: 症状がある; 尿路カテーテル留置/膀胱洗浄を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限)が出現した場合

- ・治療前に Grade 1 (症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない) までに改善していない場合には、その相の治療を休薬する。
- ・治療前に Grade1 までに改善している場合には CPM の投与量のレベルを1つ下げて投与する(メスナ投与量は一日 CPM 量の 40%を 3 回投与)。

5.3.1 寛解導入療法の減量基準

薬剤	用量レベル	用量
プレドニゾン (PSL)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-2 (25%) レベル-4 (0%)	60mg/m ² 30mg/m ² (治療計画に漸増基準あり) 15mg/m ² (治療計画に漸増基準あり) 投与しない(胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による休薬、中止)
ビンクリスチン (VCR)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	1.3mg/m ² (max 2.0mg) 0.65mg/m ² (神経毒性、イレウスによる減量) 投与しない(神経毒性、イレウス、血中ビリルビン増加による休薬、中止)
ダウノルビシン (DNR)	レベル 0 (100%) レベル-1 (67%) レベル-2 (50%) レベル-4 (0%)	45mg/m ² (60歳未満)、30mg/m ² (60歳以上) 30mg/m ² (60歳未満の感染による減量) 15mg/m ² (60歳以上感染による減量) 投与しない(血中ビリルビン増加による休薬)
シクロホスファミド (CPM)	レベル 0 (100%)	1200mg/m ² (60歳未満)、800mg/m ² (60歳以上)
L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (60%) レベル-2 (50%) レベル-4 (0%)	5,000KU/m ² (60歳未満)、3,000KU/m ² (60歳以上) 3,000KU/m ² (60歳未満の感染による減量) 1,500KU/m ² (60歳以上の感染による減量) 投与しない(脾炎、肝不全、アナフィラキシー、検査値異常による中止)

減量基準にあたる複数の有害事象が観察された場合には、低い方の減量レベルに合せる。

5.3.2 地固め療法 (C1、C4) の減量基準 (5.2.2.1 HD Ara-C 投与時の注意点参照)

薬剤	用量レベル	用量
シタラビン (Ara-C)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	2.0g/m ² (60歳未満)、1.0g/m ² (60歳以上) 1.0g/m ² (60歳未満のクレアチニン上昇による減量) 0.5g/m ² (60歳以上のクレアチニン上昇による減量) 投与しない(クレアチニン上昇による休薬・中枢神経毒性による中止)
エトポシド (ETP)	レベル 0 (100%)	100mg/m ²

デキサメタゾン (DEX)	レベル 0 (100%) レベル-4 (0%)	40mg/m ² (エステル化物量として) 投与しない(胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による休薬、中止)
L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	10,000KU/m ² (60歳未満)、5,000KU/m ² (60歳以上) 5,000KU/m ² (60歳未満)、2,500KU/m ² (60歳以上) (感染、肝障害による減量) 投与しない(脾炎、肝不全、アナフィラキシー、検査値異常による中止)

減量基準にあたる複数の有害事象が観察された場合には、低い方の減量レベルに合せる。

5.3.3 地固め療法 (C2、C5) の減量基準 (5.2.2.2 HDMTX 投与時の注意点参照)

薬剤	用量レベル	用量
メソトレキセート (MTX)	レベル 0 (100%) レベル-1 (75%) レベル-2 (50%) レベル-4 (0%)	3.0g/m ² (50歳未満)、1.5g/m ² (50歳以上) 2.25g/m ² (50歳未満)、1.125g/m ² (50歳以上) (腎機能障害による減量) 1.5g/m ² (50歳未満)、0.75g/m ² (50歳以上) (腎機能障害、口腔粘膜炎、下痢による減量) 投与しない(白質脳症、胸水、腹水、高AST血症、高ビリルビン血症、腎機能障害による休薬、中止)
ビンクリスチン (VCR)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	1.3mg/m ² (max 2.0mg) 0.65mg/m ² (神経毒性、イレウスによる減量) 投与しない(神経毒性、イレウス、血中ビリルビン増加による休薬、中止)
メルカプトプリン (6MP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	25mg/m ² 12.5mg/m ² (感染による減量) 投与しない(血中ビリルビン増加による休薬)
L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	10,000KU/m ² (60歳未満)、5,000KU/m ² (60歳以上) 5,000KU/m ² (60歳未満)、2,500KU/m ² (60歳以上) (感染、肝障害による減量) 投与しない(脾炎、肝不全、アナフィラキシー、検査値異常による中止)

減量基準にあたる複数の有害事象が観察された場合には、低い方の減量レベルに合せる。

5.3.4 地固め療法 (C3) の減量基準

薬剤	用量レベル	用量
ビンクリスチン (VCR)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	1.3mg/m ² (max 2.0 mg) 0.65mg/m ² (神経毒性、イレウスによる減量) 投与しない(神経毒性、イレウス、血中ビリルビン増加による休薬、中止)
ダウノルビシン (DNR)	レベル 0 (100%) レベル-1 (67%) レベル-2 (50%) レベル-4 (0%)	45mg/m ² (60歳未満)、30mg/m ² (60歳以上) 30mg/m ² (60歳未満の感染による減量) 15mg/m ² (60歳以上の感染による減量) 投与しない(血中ビリルビン増加、心毒性による休薬、中止)
デキサメタゾン (DEX)	レベル 0 (100%) レベル-4 (0%)	40mg/m ² (エステル化物量として) 投与しない(胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による休薬、中止)
シクロホスファミド (CPM)	レベル 0 (100%) レベル-1 (67%)	1,200mg/m ² (60歳未満)、800mg/m ² (60歳以上) 800mg/m ² (60歳未満の感染による減量)

	レベル-2 (50%) レベル-4 (0%)	400mg/m ² (60歳以上の感染による減量) 投与しない(出血性膀胱炎、血中ビリルビン増加による休薬)
メルカプトプリン (6MP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	60mg/m ² 30mg/m ² (感染、血中ビリルビン増加による減量) 投与しない(血中ビリルビン増加による休薬)
シタラビン (Ara-C)	レベル 0 (100%)	75mg/m ²
L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	5,000KU/m ² (60歳未満)、3,000KU/m ² (60歳以上) 2,500KU/m ² (60歳未満)、1,500KU/m ² (60歳以上) 投与しない(脾炎、肝不全、アナフィラキシー、検査値異常による休薬、中止)

減量基準にあたる複数の有害事象が観察された場合には、低い方の減量レベルに合せる。

【設定根拠】治療変更基準は、安全性の確保のために設定した。

5.3.5 維持療法の減量基準

薬剤	用量レベル	用量
ビンクリスチン (VCR)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	1.3mg/m ² (max. 2.0 mg) 0.65mg/m ² (神経毒性、イレウス、血中ビリルビン増加による減量) 投与しない(神経毒性、イレウス、血中ビリルビン増加による休薬、中止)
プレドニゾン (PSL)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-2 (25%) レベル-4 (0%)	60mg/m ² 30mg/m ² 15mg/m ² 投与しない(胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による休薬、中止)
メソトレキセート (MTX)	レベル 0 (100%) レベル-4 (0%)	20mg/m ² 投与しない(血液毒性、肝機能検査値異常による休薬)
メルカプトプリン (6MP)	レベル 0 (100%) レベル-1 (50%) レベル-4 (0%)	60mg/m ² 30mg/m ² (血液毒性、感染による減量) 投与しない(血液毒性、肝機能検査値異常による休薬)

1) 血液毒性による MTX、6MP の減量・休薬

- ① 白血球数 2,000/μl 以上 2,500/μl 未満：6MP をレベル-1 (50%) に減量し 2 週間後に再検する。MTX はそのまま。
 - 再検時 Grade1 (<LLN=3,000/μl) 以上に回復していれば、レベル 0 で投与する。
 - 再検時白血球数 2,500/μl 以上 3,000/μl 未満の時はレベル-1 のままとする。
 - 再検時白血球数 2,500/μl 未満時は、MTX、6MP いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後にもう一度検査し、以下の②の再検時の指示に従う。
- ② 白血球数 2,000/μl 未満、または血小板 5 万/μl 未満の時：MTX、6MP いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検する。
 - 再検時 Grade 1 以上 (白血球数 3,000/μl 以上かつ血小板 7.5 万/μl 以上) に回復していれば、MTX、6MP とともにレベル 0 で投与する。
 - 再検時白血球数 2,500/μl 以上、かつ血小板 5 万/μl 以上の時は、MTX は レベル 0 、6MP はレベル-1 で投与する。

- 再検時②のときは、さらに 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検する。
- 2) 肝機能検査値異常による MTX、6MP の休薬
 - AST 正常値上限の 3 倍を超える、ビリルビン正常値上限の 3 倍を超えるのいずれかが出現した場合は MTX、6MP の投与を休薬する。
 - Grade 1 ($<1.5 \times \text{ULN}$) まで回復すれば、レベル-1 で再開する。基準値まで回復すれば、投与量をレベル 0 に戻す。

感染による 6MP の減量については、5.6 治療変更基準の 8) に従う。

VCR、PSL については、5.3 治療変更基準の 3)～5) に従う。

5.4 中枢神経系白血病の予防と治療

5.4.1 中枢神経系白血病の定義および分類

中枢神経系白血病を神経症状、検査所見より下記のように分類する。

Grade I：無症候性でかつ脳脊髄液細胞数 $5/\mu\text{l}$ 未満であるがサイトスピンによる細胞診で芽球陽性。

Grade II：無症候性でかつ脳脊髄液細胞数 $5/\mu\text{l}$ 以上 $50/\mu\text{l}$ 未満で芽球陽性。

Grade III：症候性、もしくは脳脊髄液細胞数 $50/\mu\text{l}$ 以上で芽球陽性。

症候性： 中枢または脳神経障害が認められる例で、CT、MRI 等で異常が診断でき、かつその原因が ALL の浸潤以外に考えられないもの。

5.4.2 中枢神経系白血病の予防

全例に地固め・強化療法期間に 8 回の髄注を行う。

中枢神経系白血病の予防的頭蓋照射は行わない。

5.4.3 中枢神経系白血病が初診時もしくは最初の脳脊髄液検査で認められる場合の治療

Grade I：MTX 15mg/body、Ara-C 40mg/body、DEX 4mg/body 髄注を週 1 回、芽球が 2 回続けて陰性になるまで行う。プロトコールは継続する。

Grade II：MTX 15mg/body、Ara-C 40mg/body、DEX 4mg/body 髄注を週 1 回（治療開始時は週 2 回も可。その場合は髄注後 24 時間目にロイコボリン 15mg 投与）、芽球が 2 回続けて陰性になるまで行う。プロトコールは継続し、地固め療法終了後に頭蓋照射 20Gy を行う。ただし、造血幹細胞移植可能な場合は頭蓋照射は行わず速やかに移植を施行する。

Grade III：MTX 15mg/body、Ara-C 40mg/body、DEX 4mg/body 髄注を週 1 回（治療開始時は週 2 回も可。その場合は髄注後 24 時間目にロイコボリン 15mg 投与）芽球が 2 回続けて陰性になるまで行う。プロトコールは継続し、可能であれば全身化学療法、髄注と同時に頭蓋照射 24Gy を施行する。寛解導入時であれば頭蓋照射は寛解導入療法 day 8 より行う。造血幹細胞移植が可能な場合は頭蓋照射は行わず速やかに移植を施行する。

【設定根拠】中枢神経系白血病の予防と治療は安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.5 併用療法・後治療

5.5.1 禁止される併用療法

- 1) 本療法の評価に影響を与えられ他の化学療法およびホルモン療法、BRM 療法等の本試験期間中の実施は禁止する。
- 2) 開発品を含む他の試験薬の本試験期間中投与は禁止とする。

5.5.2 推奨・許容される併用療法

5.5.2.1 好中球（白血球）減少時の対症療法

好中球減少時には G-CSF 製剤を積極的に投与する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\mu\text{l}$ 以上に増加した場合は投与を中止する。なお、好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定してもよい。

【設定根拠】安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.5.2.2 感染症発現時の治療

感染症に対しては十分量の抗生物質の投与を頻回に行うと共に、抗生物質が無効な場合は抗真菌剤の投与を早期より開始する。また全身栄養状態を良好に保つため、適正な量のビタミン剤と共に高カロリー輸液を行う。

ステロイド投与中に好中球数が 500// μ l 未満になった場合は、軽度の感染兆候であっても抗生物質の投与を開始する。

【設定根拠】安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.5.2.3 悪心、嘔吐発現時の対症療法

制吐剤は施設代表医師又は試験分担医師の判断によって予防投与して構わない。また、悪心、嘔吐が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。

【設定根拠】安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.5.2.4 胃・十二指腸潰瘍の予防

ステロイド薬投与時のヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の投与は、推奨される。

【設定根拠】安全性の確保により設定した。

5.5.2.5 その他の対症療法

上記（5.5.2.1～3）以外の Grade 3 以上の有害事象が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。

【設定根拠】安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.5.2.6 相互作用

薬剤相互作用については各薬剤の添付文書を参照されたい。

【設定根拠】安全性の確保により設定した。

5.5.3 後治療

すべてのプロトコール薬剤投与が終了した時を治療完了とし、白血病の再発が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、放射線療法を行わない。プロトコール中止症例（5.6.参照）の後治療は特に規定しない（各施設の判断で実施する）。

【設定根拠】再発または試験中止となった患者に対する倫理的配慮に基づき設定した。

5.6 プロトコール治療の中止

5.6.1 プロトコール治療の中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止とする。

- 1) プロトコール治療無効と判断した場合
治療開始後、原病の増悪 (progression) が認められた場合
「増悪」とは、臨床的に判断される原病の増悪である
- 2) 地固め療法 1 を行っても完全寛解とならない場合
- 3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
- 4) 血清クレアチニン値が 2.0 以下へ回復せず、HD Ara-C 投与（C1 ないし C4）が行えない場合（5.2.2.1 投与変更基準参照）
- 5) Ara-C 大量療法による腎障害、中枢神経毒性が出現した場合（5.2.2.1 投与変更基準参照）
- 6) 治療変更基準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止の必要があると判断した場合
- 7) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
有害事象との関連が否定できない場合にはこの分類を用いる。
予定日に来院せず以後患者と連絡がとれないような場合にも、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 8) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

- 9) プロトコール治療中の死亡 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 10) その他
 - 1 登録後、治療開始前の急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった場合
 - 2 プロトコール治療違反が判明して治療を中止した場合
 - 3 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

プロトコール治療中止日は、死亡の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

【設定根拠】プロトコール治療の中止基準は、安全性の確保及び倫理的配慮により設定した。

5.6.2 中止手順

- 1) 施設代表医師又は試験分担医師は、中止基準（5.6.1）に該当する事由が認められた場合、被験者における投与を中止する。
- 2) 施設代表医師又は試験分担医師は、投与を中止した場合においても規定の観察・検査・調査を実施する。ただし、中止後に治療上やむを得ず他の治療法に変更し、規定の観察・検査・調査を実施できなかった場合は、他の治療法に変更する前までの観察・検査・調査を実施する。
- 3) 有害事象が最終観察日に消失又は試験開始前までの状態に回復していない場合は、その有害事象が、消失又は試験開始前までの状態に回復するまで追跡調査を実施する。ただし、規定の観察・検査・調査を終了後他の治療法に変更した場合は、他の治療法に変更する前までの追跡調査を行なう。

5.7 造血幹細胞移植

幹細胞移植はそれぞれの施設の基準で行う。ただし、予後が不良で従来の化学療法による改善が見込めない染色体異常を有する t(4;11) 例は、非血縁者間移植を含めて可能な限り早期に行うことを推奨する。

6. 予想される有害事象

6.1 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

6.2 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応

6.2.1 小児用プロトコールを成人 ALL で行った場合の有害事象

小児用プロトコールを成人 ALL で行った GRAALL-2003 study から、以下の Grade 3 から 4 の有害事象が報告されている¹¹⁾。

寛解導入療法

項目	15 歳から 45 歳 (合計 172 例)	46 歳から 60 歳 (合計 53 例)	p
末梢神経障害	2 例	1 例	0.56
L-ASP 不耐容	2 例	2 例	0.24
血栓症	5 例	5 例	0.06
肝機能障害	31 例	15 例	0.12
死亡	7 例	7 例	0.02

寛解後化学療法

項目	15 歳から 45 歳 (合計 107 例)	46 歳から 60 歳 (合計 32 例)	p
末梢神経障害	2 例	1 例	0.55
L-ASP 不耐容	5 例	4 例	0.21
血栓症	4 例	1 例	0.99
肝機能障害	27 例	9 例	0.64
死亡	3 例	7 例	0.001

6.2.2 本試験により予期される薬物有害反応

本試験においても 6.2.1. と同様の有害事象が予期される。

7. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

7.1 登録前評価項目

本試験登録前に以下の項目について調査を行い、その結果を記録する。

- 1) 患者の同意：文書同意取得日
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 一般所見
性別、年齢、身長、体重、P. S.
- 4) 心電図
- 5) 経皮的酸素飽和度
- 6) 臨床検査（初回投与前 7 日以内に検査を実施）
T-Bil、Cr、抗 HIV 抗体、HBs 抗原
- 7) 妊娠の有無
- 8) 初回投与前 14 日以内に行った合併症等に対して用いられた治療方法

7.2 プロトコール開始前評価項目

- 1) 診察所見：
PS (ECOG)、体重、38℃以上の発熱の有無、感染巣、中枢神経白血病の有無、その他の髄外白血病の有無と部位
- 2) 末梢血所見：
赤血球数、ヘモグロビン、白血球数（芽球%、好中球%）、血小板数
- 3) 生化学検査および凝固検査：
アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、LDH、FBS（空腹時血糖）、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、アンモニア、CRP、IgG、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP、AT-Ⅲ
- 4) 骨髄検査
細胞密度、有核細胞数、骨髄像
- 5) 白血病細胞免疫学マーカー
 - (1) 以下のマーカーは参加施設の状況に応じて、自施設または任意の検査センターにおいて検査する。
 - a) CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD13、CD19、CD20、CD33、CD34、CD56、HLA-DR など。
 - b) 芽球の比率が低い場合には blast gating 法を行う
 - (2) 以下のマーカーは、SRL にて中央測定を行う。
 - a) CD1、cyCD3、CD22、CD38、cyCD79a、SmIgM、SmIg-κ、SmIg-λ、TdT、cyμ、MPO、cyCD22
 - b) 骨髄液を指定の採取管に 1ml 採取し、速やかに冷蔵保管（4℃）する。何らかの理由で骨髄液が採取できない場合には末梢血での検査も可とする。末梢血を提出する場合には指定の採血管に 5ml 採血し、室温保管する。

- c) 専用伝票に試験登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、検体と共に SRL に提出する
- 6) 治療前の白血病細胞を出来る限り保存する。Ficoll-Conray で分離した骨髓白血病細胞を液体窒素中に DMSO 浮遊細胞で保存、ないしはペレット状にして -80℃で保存する。細胞数としては 10⁸ 個以上が望ましい。
- 7) 染色体
- a) 染色体はセントラルレビューを行う。
- b) 染色体検査報告書のコピーは染色体セントラルレビュー委員会（京都市上京区河原町通広小路の梶井町 465：京都府立医科大学大学院 医学研究科 血液・腫瘍内科学 谷脇雅史）に送る。送付の際には、患者名を消去し JALSG 登録番号を記載すること。
- 8) キメラ遺伝子スクリーニング検査
- 登録時の骨髓液をあらかじめ用意してある専用容器に入れ、複写式の匿名化した伝票を用いて SRL に提出する。
- 【内容】 1. Major *BCR-ABL*、 2. Minor *BCR-ABL*、 3. *ETV6-AML1*、 4. *E2A-PBX1*、 5. *SIL/TAL1*、 6. *MLL-AF4*、 7. *MLL-AF9*、 8. *MLL-ENL*

【検体提出方法】

- (1) ALL213 試験の施設登録完了後、ALL213 研究事務局より SRL を通して遺伝子検査のための専用伝票と検体提出用採血管を配布する。
- (2) 各施設では使用直前まで採血管を適切に保管すること（-20℃に保管し、使用直前に解凍する）。不適切な保管により RNA の抽出が困難となり、遺伝子解析の実施が不可能となる危険性があるので注意する。
- (3) キメラ遺伝子スクリーニング検査の際に骨髓液（2ml：DNA 用に 1ml と RNA 用に 1ml に分注する）を指定の採血管に採取し、速やかに冷蔵保管（4℃）する。何らかの理由で骨髓液の採取ができない場合には、末梢血での検査も可とする。末梢血を提出する場合には白血病細胞数に応じて末梢血用の指定の採血管に 14-28ml 採取する。（白血病細胞数が 10,000/ μ l 以上の場合は 14ml、白血病細胞数が 10,000/ μ l 未満の場合は 28ml）
- (4) 専用伝票に試験登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、検体とともに SRL に提出する。
- (5) 採血管には、匿名化を確実にするために、遺伝子検査番号のみを記入し、患者名、患者 ID、施設名などを記入しないように注意する。

【患者登録および検体検査（試料）の流れ】

別紙に記載

上記の検査は登録日を含まないで 7 日以内で可。ただし疾患の増悪を疑う所見があれば、適宜施行する。

7.3 網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析

13.1.3 に記載する探索的研究として治療効果と遺伝子異常との関係を検討する。この研究は施設倫理委員会の承認と患者同意が得られた症例で実施し、9.1.1 に記載した検体の保存が必要とされる。precursor B-ALL 細胞と正常細胞より抽出された DNA、RNA を使用して、網羅的遺伝子発現解析、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析、SNP アレイを用いた網羅的ゲノムの構造解析、遺伝子のメチル化領域の網羅的解析を行い、正常細胞をコントロールとし、precursor B-ALL 細胞における異常の有無を解析する。本遺伝子研究に施設や患者個人として参加できなくても ALL213 臨床研究には参加ができる。

7.3.1 使用される検体

- 1) precursor B-ALL 細胞

初診時はキメラ遺伝子スクリーニング検査の残余検体（RNA）および DNA 抽出用に採取した検体

再発時は骨髓液 2ml（DNA 用と RNA 用それぞれ 1 ml、合計 2 本）。何らかの理由により骨髓採取が困難であった場合は末梢血 14-28ml（DNA 用と RNA 用それぞれ 7-14 ml、合計 2 本）採取する（白血病細胞数が 10,000/

μ l 以上の場合は 14ml、白血球細胞数が 10,000/ μ l 未満の場合は 28ml)。

再発時の検体は、専用伝票（付表）に B-ALL213 登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、SRL に提出する。伝票記載の注意事項を守り、項目チェックや必要記入事項を指定箇所にもれなく記入する。

2) 正常細胞

完全寛解例：CR 達成の次の採血時（1 回のみ）の末梢血 14ml（DNA 用と RNA 用それぞれ 7 ml、合計 2 本）

非寛解症例：頬粘膜細胞（専用スワブ採取器具で 2 本）：DNA 用

7.3.2 正常細胞採取のための資材の入手

1) 施設登録完了後、研究事務局より検査会社（株式会社 SRL）を通して専用伝票と検体提出用採血管、頬粘膜細胞採取用スワブ、スワブ保管滅菌容器を配布する。

a) 末梢血用採血管：室温保存。

b) 頬粘膜細胞採取用スワブ：室温保存。滅菌状態を保つため使用直前まで開封しない。

c) スワブ保管滅菌容器：室温保存。

2) 各施設では使用直前まで採血管を適切に保管すること（不適切な保管により RNA・DNA の抽出が困難となり、遺伝子解析の実施が不可能となる危険性がある）。

3) 資材が不足する場合には各施設担当の SRL 営業所に連絡を取り、必要数を補充する。施設担当の SRL 営業所にて不明な点があれば SRL の本探索的研究担当者に連絡を取る。（7.3.6 参照）

7.3.3 正常細胞検体の採取

寛解と非寛解では、採取する検体が異なるので注意する。（7.3.1 参照）

1) 寛解期末梢血

寛解症例では、寛解達成の次の採血時に末梢血 14ml を指定の採血管 2 本（各 7 mL ずつ）に採取する。

専用伝票（付表）に B-ALL213 登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、検体とともに SRL に提出する。伝票記載の注意事項を守り、項目チェックや必要記入事項を指定箇所にもれなく記入する。

2) 非寛解期口腔粘膜スワブ

非寛解症例では、出血傾向の少ない適切な時点で口腔粘膜細胞を指定のスワブ器具にて採取する。

① スワブでの採取前には、患者に充分なうがい（3 回以上）をしてもらう。

② スワブのブラシ部分で頬粘膜を 10 回程度擦り、口腔粘膜細胞を採取する。

③ スワブのブラシ部分を専用滅菌管に挿入し、スワブの柄の先端部分を押し込むとブラシ部分がはずれるのでブラシ部分のみを滅菌管に入れ、蓋をして提出する。

④ 異なるスワブ器具を用いて左右の頬部から 2 回採取を行う

⑤ スワブのブラシ部分は施行毎に異なる滅菌管に挿入すること。

専用伝票（付表）に B-ALL213 登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、スワブのブラシが挿入された滅菌管 2 本（スワブ 2 回施行分）とともに SRL に提出する。伝票記載の注意事項を守り、項目チェックや必要記入事項を指定箇所にもれなく記入する。

3) 検体提出時の注意事項

採血管およびスワブ提出用滅菌管には、匿名化を確実にするために、遺伝子検査番号のみを記入し、患者名、患者 ID などを記入しないように注意する。

7.3.4 遺伝子解析

1) SRL では送付された骨髓液、末梢血より DNA および RNA を抽出し、試験登録時に付与された遺伝子検査番号に加えて寛解期または再発時を区別する記号（寛解期：CR、再発時：REL）を添付し JALSG 検体保存センターに送付する。

2) また、SRL ではスワブブラシより口腔粘膜細胞 DNA を抽出し、DNA 増幅を行う（キアゲン社の DNA 増幅キットなどを使用する）。増幅された DNA の精製後、試験登録時に付与された遺伝子検査番号に加えてスワブ検体であることを示す記号（SWB）を添付し JALSG 検体保存センターに送付する。

3) JALSG 検体保存センターから、下記に記載する遺伝子解析を実施する研究機関に、必要とする種類の検体（DNA または RNA）を必要量送付する。

JALSG 検体保存センターでは遺伝子解析番号のみにより検体保管が行われているため、移送に際しては、臨床情報および個人情報は遺伝子解析機関に送付されない。

本研究終了後の残余検体は、遺伝子解析機関から再度 JALSG 検体保存センターに移送され保管する。

4) 全エクソン塩基配列解析

- a 初診時、再発時の ALL 細胞 DNA からイルミナ TruSeq エクソーム濃縮キット[®]等を用いてエクソン領域を選択的に濃縮し、これを Illumina 社の GenomeAnalyzerIIx 等を用いて配列決定を行うことで、ALL 細胞における全エクソン塩基配列を解析する。正常細胞（寛解期末梢血または口腔スワブ）DNA を SNP コントロールとして用いることにより、ALL 細胞特異的な遺伝子変異の同定を行う。
- b 初診時と再発時の検体を比較することにより ALL の進展や薬剤耐性に関する遺伝子変異の同定を行う。
- c ALL 細胞および正常細胞 DNA の全エクソン塩基配列から治療反応性、副作用の発症に関する遺伝子変異、遺伝子多型の有無につき検討する。

5) SNP アレイを用いたゲノム構造異常の網羅的解析

Affymetrix 社の GeneChip SNP アレイなどを用いて、ゲノムワイドなコピー数異常および LOH (loss of heterozygosity) 領域の同定を行う。

正常細胞（寛解期末梢血または頬粘膜細胞）DNA を SNP コントロールとして使用する。

6) 次世代シーケンス技術を活用した網羅的遺伝子変異解析

リンパ系腫瘍において変異の報告がある遺伝子に加えて、上記 4)、5) による解析で新たに変異が同定された遺伝子の網羅的変異解析を行う。各検体試料から Agilent 社の SureSelect[®]等を用いて、変異解析する遺伝子のエクソン領域を選択的に濃縮する。濃縮された試料に個人識別用にバーコード配列を付加した後に混合し、illumina 社の GenomeAnalyzer II x などを用いて配列決定を行う。正常細胞（寛解期末梢血または頬粘膜細胞）DNA をコントロールに用いることにより、SNP の否定を行う。また、初診時と再発時検体の比較により、各遺伝子変異の安定性についても検証する。

7) 全ゲノム塩基配列解析

上述の解析で目的とする遺伝子変異あるいは遺伝子多型を認めなかった症例、特異な臨床経過をした症例、特定の治療薬剤に起因する有害事象を呈した症例などで、ALL 細胞および正常細胞由来 DNA の全ゲノム塩基配列解析を行い、臨床病態に関する遺伝子変異や分子病型の解析を行う。

これらの解析において同定された遺伝子変異や分子病型については、全症例に拡大して解析を行う。

8) 網羅的メチル化領域解析

Illumina 社 GoldenGate[®]アッセイなどを用い、約 1500 個の CpG アイランドのメチル化状態を網羅的に解析する。

初診時 ALL 細胞、再発時 ALL 細胞、正常細胞（寛解期末梢血または頬粘膜細胞）DNA 間での比較を行う。*IKZF1* 欠失、*CBP*、*UTX*、*MLL*、*EZH2*、*EED* 遺伝子変異など、DNA あるいはヒストンのメチル化状態に影響を与える遺伝子変異を有する症例ならびにこれらの遺伝子変異を認めない症例（コントロールとして WHO 分類などで同様の病型の症例を選択する）を対象として実施する。

9) cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析

cDNA マイクロアレイを用い、ALL で発現の増減を認める遺伝子を網羅的に探索する。8)に記載する網羅的メチル化領域解析結果と対比し、メチル化状態と遺伝子発現の関連性について検証する。「8) 網羅的メチル化領域解析」で対象とした症例を対象として進める。

初診時、再発時検体の比較を行うことにより、進展時に発現量の変化する遺伝子の同定を行う。再発症例全例を対象として解析を行う。

ALL の発症、進展、治療反応性、副作用出現などの臨床病態に関する遺伝子多型が同定された場合には、多型群別に遺伝子発現量の網羅的比較を実施する。

7.3.5 遺伝子解析結果と臨床像との相関関係の検討

上記の検討により得られた遺伝子解析結果は、研究事務局に送付される。研究事務局では、JALSG Ph(-)B-ALL213 試験で収集される臨床情報ならびに本研究で追加収集される臨床情報をもとに遺伝子解析結果と患者の臨床病態、病型、予後、治療反応性、治療薬剤に起因する副作用発症との関連について解析を行い、分子病態に基づく ALL の層別化と当該遺伝子を標的とした遺伝子診断法、治療効果および副作用予測システム、分子標的療法の可能性などについて検討する。

臨床情報との関連性の解析は研究事務局が中心となって行うが、詳細な遺伝子変異解析においては次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チームと共同で実施する場合もある。

尚、全ゲノムシーケンスや全エクソンシーケンスを行った際に、本研究の対象としない遺伝情報（単一遺伝子病に関するデータなど）が得られる可能性もある。しかし、本研究では、ALLの発症・進展に關与する遺伝子の変異や治療に対する反応性や副作用に關連する遺伝子などを同定することを目的とするため、本研究の目的と關連しない単一遺伝子病の発症などに關係する遺伝子の情報を使用することはない。

7.3.6 DNA、RNAの抽出機関

検体からのDNA、RNAの抽出は、株式会社SRLで行われる。

株式会社SRL

〒190-8567 東京都立川市曙町2-41-19

担当) 商品企画部門学術企画部 牧野 育也

TEL 042-526-7144 Fax 042-526-7126

7.3.7 遺伝子解析実施予定機関

ゲノム、エクソーム解析は、研究事務局ならびに次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チームを中心に行われる。

1) 研究事務局と責任者

日本大学 血液膠原病内科 教授 八田善弘

2) 次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チームと責任者

名古屋大学大学院 医学系研究科血液・腫瘍内科 教授 清井仁

東京大学大学院 医学系研究科ゲノム医学講座 特任教授 間野博行

東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授 油谷浩幸

公益財団法人がん研究会ゲノムセンター 所長 野田哲生

7.3.8 遺伝子解析の結果の開示

本研究における遺伝子解析結果は研究事務局に報告される。

本研究終了後、遺伝子解析結果は研究事務局からJALSGデータセンターに送付し、保管される。各検体提出機関へは報告されない。したがって、本研究の解析結果は患者に通知しない。

ただし、偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがある。

【遺伝子解析結果を患者に通知しない理由】

- ・ 全ゲノムシーケンスや全エクソンシーケンスを行った際に、本研究の対象としない遺伝情報（単一遺伝子病に関するデータなど）が得られる可能性もある。しかし、本研究では、ALLの発症・進展に關与する遺伝子の変異や治療に対する反応性や副作用に關連する遺伝子などを同定することを目的とするため、単一遺伝子病の発症などに關係する遺伝子の情報を使用することはない。合併症に關係する遺伝子がわかるとしても、患者には、すでに生じており、知ることが本人の利益には結びつかない。また、将来、親族等が同様の疾患にかかることはきわめてまれであり、その際に利用することができない。
- ・ 網羅的な遺伝子解析を行うため、解析結果が確定するまでに数年を要する。
- ・ 新たに同定された遺伝子異常や遺伝子多型の場合、それらと病気との關連性がまだ不確実なため病気にかかる予測や病気であることを正確に示すことが難しい。

SNPSアレイ解析は、染色体の細かい欠失、増幅領域を見つける方法であり、腫瘍細胞の染色体異常同様、個々の遺伝子の異常を診るものではないので、日常臨床での染色体分析の結果と同様、患者に通知可能とする。

7.3.9 遺伝カウンセリング

原則は、開示されないでカウンセリングは行わない。ただし、偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあるので、その際は遺伝カウンセリングを行う。

7.3.10 個人情報の管理

B-ALL213 試験において、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、患者を特定できるものは含まれていない。本研究においては、該当症例の臨床情報を JALSG データセンターから遺伝子検査番号による匿名化符号によって臨床情報を得ることにより、更に個人情報の保護に務める。

・ 本研究においては、患者検体は SRL、JALSG 検体保存センター、遺伝子解析実施施設（名古屋大学、次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チーム）に送付されることになるが、登録時に付与される遺伝子検査番号によって、採血時に各施設で匿名化を行うことにより、個々の研究、検査実施機関および JALSG 検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保する。

7.4 プロトコル開始後の検査項目

本試験中に以下の項目について検査を行い、その結果を症例調査票に記録する。寛解導入療法、地固め療法（各サイクル毎）、維持療法の各療法毎に、各コース直前（当日まで）および治療完了後 28 日以内に実施する。治療結果、有害事象の有無を判断し、Grade3 以上の有害事象が有る場合は症例調査票のコメント欄に記録する。

- 1) 抗白血病薬の投与状況
投与日、投与量（mg/m²）、減量・中止の場合はその理由、その他変更事項
- 2) 一般所見
P. S.、体重、体温、血圧
- 3) 臨床検査
赤血球数、ヘモグロビン、白血球数（芽球%、好中球%）、血小板数
T-Bil、AST、ALT、Cr
- 4) 有害事象
CTCAE ver. 4（JCOG 版）による Grade を評価・記録する。
- 5) 骨髄所見
細胞密度、有核細胞数、骨髄像、骨髄血によるフローサイトメトリー検査、染色体検査を必ず実施する。
- 6) 治療結果
治療効果の判定は 12.1 に、再発の判定は 12.2 に記載。
- 7) 造血細胞移植を行った場合は、移植日と JSHCT（TRUMP）登録番号を記録する。

7.5 維持療法終了時あるいはプロトコル治療中止時

化学療法最終施行日、放射線療法最終施行日を症例調査票に記録する。また、プロトコル治療終了理由を症例調査票に記録する。

7.6 予後追跡調査項目

- 1) データセンターから依頼があった場合は、以下の項目の調査を行い、その結果を予後追跡調査票に記録する。
 - ① 最終予後・確認日
 - ② 再発の有無・再発部位・再発日
 - ③ 死亡の有無・死亡日・死因
 - ④ 造血細胞移植の有無・移植日・JSHCT（TRUMP）登録番号
- 2) 試験中止・終了後も予後の観察は継続される。予後の観察ができるように配慮し、転院等があった場合、JALSG 事務局に報告する。

7.7 安全性の評価項目

7.7.1 各コース直前（2 日前から当日まで）および導入化学療法中、週 1 回評価する安全性評価項目

1) 身体の理学的所見

2) 有害事象評価

CTCAE ver. 4 (JCOG版) によるGradeを評価・記録する。

L-ASP投与後には、凝固線溶検査、脾炎、肝機能、血糖値の検査を頻回に行う。

動脈血液ガス分析、胸部単純 X 線写真、胸部 CT、心電図、心エコー、上部消化管内視鏡検査などの検査は、肺・心血管系・胃腸の有害事象が見られた場合に適時施行する。

7.7.2 導入化学療法完了後に評価する安全性評価項目

導入化学療法完了後（維持療法終了後）、最終コースの day 1 から起算して day15 以後、day28 までに実施する。

- 1) 胸部単純 X 線写真
- 2) EF(心機能低下を思わせる症状があるときには心エコーを行う)
- 3) 登録前検査で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性の例では、HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のすべて、およびHBV-DNA定量
- 4) 尿検査(糖・潜血・タンパク(定性))
- 5) 末梢血血算・血液像、ヘモグロビン、白血球数(芽球%、好中球%)、血小板数
- 6) 血液生化学検査:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、アルカリフォスファターゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、尿素窒素、クレアチニン、FBS(空腹時血糖)
- 7) 動脈血ガス分析: pH、PaO₂、PaCO₂ または経皮的酸素分圧
- 8) 免疫学的検査: IgG、IgA、IgM
- 9) 血清学的検査: CRP

7.7.3 プロトコール治療完了後の安全性評価項目

プロトコール治療完了後の経過観察(外来受診)は少なくとも下記の頻度で行う

- 1) 治療完了後 1 年間:1ヶ月に1回 (骨髄穿刺は3ヶ月に1回)
- 2) 治療完了後 2 年目:1ヶ月に1回 (骨髄穿刺は3ヶ月に1回)
- 3) 治療完了後 3 年目:2ヶ月に1回 (骨髄穿刺は6ヶ月に1回)
- 4) 治療完了後 4 年目以降:3ヶ月に1回 (骨髄穿刺は再発が疑われた場合[12.2 再発の判定を参照]には必ず行う)

経過観察に際しては下記の1)～3)および有害事象(晩期障害)の有無および程度を評価しカルテに記録し、規定の有害事象が観察された場合には、追跡調査にて報告する (CRF への記載はない)。

- 1) 末梢血血算、血液像:赤血球数、ヘモグロビン、白血球数(芽球%、好中球%)、血小板
- 2) 骨髄穿刺: 骨髄の芽球比率、骨髄血によるフローサイトメトリー検査(CD1、CD2、CD3、CyCD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD13、CD19、CD20、CD22、CD33、CD34、CD38、CD56、CyCD79a、HLA-DR、SmIgM、SmIg- κ 、SmIg- λ 、TdT、Cy μ など)、染色体検査を必ず実施する。
- 3) 血清学的検査:登録前検査で HBs、HBcのいずれかの抗体陽性例では、肝機能障害出現時には HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体
- 4) CTCAE ver. 4 (JCOG版) によるGradeを評価・記録する。

7.8 スタッカレンダー

7.8.1 寛解導入療法、地固め療法 (C1-C5)

項目	登録前	治療直前	治療中	化学療法終了後
(問診、診察)				
病歴(症状、既往他)	●			●
理学所見(PS、体温、血圧など)	●	●	○	●
身長、体重	●	●		

有害事象評価（検査、体重を含めて）			○	●
（検体検査、生理検査）				
末梢血血算・血液像	●	●	◎※	●
凝固系	●	●	◎	●
血清（CRP）	●	●	○	●
生化（該当項目を選択して実施）	●	●	◎	●
アミラーゼ、リパーゼ	●	●	◎☆	●
アンモニア	●	●	○☆	●
血糖値	●	●	◎	●
免疫（IgG、IgM、IgA）	●			
ウィルス検査（肝炎・HIV・HTLV-1）	●			
動脈血血液ガス（PH・PaO2・PaCO2）あるいは経皮的酸素分圧	●			
尿検査	●	●	○	●
便潜血	●			
ECG	●	●		●
（白血病評価）				
骨髄検査	●	●	※※ ※※※	●
染色体検査	●			●
フローサイトメトリー	●			
（骨髄外評価）				
胸部 XP	●	●		●

- 1回検査する。
- 週1回以上評価する。
- ◎ 週3回以上評価する。
- ※ 寛解導入療法day 8に評価する。
- ※※ 寛解導入療法day 15に評価する。
- ※※※ 寛解導入療法day 36に評価する。
- ☆ L-アスパラギナーゼ投与後に行う。

7.8.2 維持療法

項目	治療直前	治療中	化学療法終了後
（治療）			
維持療法			
（問診、診察）			
理学所見（PS、体温、血圧など）	●	○	●
身長、体重	●		
有害事象評価（検査、体重を含めて）		○	●
（検体検査、生理検査）			
末梢血血算・血液像	●	○	●
凝固系	●		●
血清（CRP）	●		●
生化（該当項目を選択して実施）	●	○	●
アミラーゼ、リパーゼ、アンモニア	●		●

血糖値	●		●
(白血病評価)			
骨髄検査			●
染色体検査			●

- 1回検査する。
- 来院時評価する。

8. データ収集

8.1 データ入力

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。

あらかじめ施設登録が完了していなければ症例登録ができない。(5 登録を参照)

8.2 記録用紙(Case Report Form: CRF)の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限は以下のとおり。すべてインターネットで登録する。

- 1) 症例登録票：治療開始前
- 2) 症例調査票（治療開始前）：登録後2週間以内
- 3) 症例調査票（寛解導入療法）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 4) 症例調査票（地固め療法C1）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 5) 症例調査票（地固め療法C2）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 6) 症例調査票（地固め療法C3）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 7) 症例調査票（地固め療法C4）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 8) 症例調査票（地固め療法C5）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 9) 症例調査票（維持療法）：プロトコール治療中止/終了後3週間以内
- 10) 症例調査票（治療終了）：プロトコール治療中止/終了後すみやかに
- 11) 症例調査票（予後追跡調査）：追跡調査がデータセンターから依頼された場合、締め切り期限内

9. 試料等の保存

9.1 残余検体および付随研究の検体保存

9.1.1 残余検体の中央保存

- (1) 今後の遺伝子解析および全ゲノム解析を目的とした残余検体の中央保存に関する施設倫理委員会の承認および患者同意が得られている症例については、本研究の遺伝子解析に用いた残余検体（初診時・再発時 ALL 細胞の DNA と RNA、寛解期末梢血の DNA と RNA、非寛解の場合の口腔粘膜細胞 DNA）を登録時に付与された遺伝子検査番号により匿名化の上 JALSG 検体保存センターに保管する。これらの残余検体は 10. に記載する付随研究に備えて保存するものである。
- (2) 残余検体の保管期間は定めない。
- (3) 検体保存センターでは下記の方策により、個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切かつ整然と DNA、RNA の残余検体の保管と管理を行う。
 - a) 施錠された専用のフリーザーにて DNA、RNA を保存する。
 - b) 検体保存センターには遺伝子検査番号のみが通知され、個人情報との連結は不可能とする。
 - c) ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューターを用いて保存検体の管理を行う。
 - d) 検体の受け入れ、保管・管理、他機関への移送、廃棄など検体保存に関する全ての業務は保管・管

理責任者の監督のもとに行う。

＜住所＞ 〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教員研究棟 7 階研究室

＜管理責任者＞

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 麻生範雄

TEL: 042-984-4662、FAX:042-984-4567

- (4) 残余検体は連結可能匿名化を行い、検体保存センターおよび遺伝子解析実施機関では遺伝子検査番号のみで検体を取扱う。また、個人との対応表を有しているのは検体提出機関のみである。したがって、本研究の残余検体の保存と使用は臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に記載されている「連結可能匿名化を行って、対応表を有していない場合」に該当する。
- (5) 残余検体の保存に関する同意の撤回の申し出があった場合には、保存検体はオートクレーブ処理後廃棄される。
- (6) 本研究終了後も残余検体は期限を定めずに保管されるため、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従い、本研究実施責任者および参加施設の研究責任者は本研究終了後、下記の事項をそれぞれの施設の長（倫理委員会または該当する審査機関など）に報告する。下記の事項に変更が生じた場合にも同様に報告を行う。
 - ① 保存試料の名称：
患者白血病細胞と正常細胞より抽出された DNA および RNA
口腔粘膜細胞 DNA
 - ② 試料の保管場所：
JALSG 検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科）
 - ③ 試料の管理責任者：
麻生範雄
 - ④ 患者等から得た同意の内容：
各施設の倫理委員会または該当する審査機関などで承認を受けた説明・同意文書に記載された事項

9.1.2 検体の移送

付随研究の実施にあたり、必要量の検体は JALSG 検体保存センターから付随研究の実施機関へ送付される。

JALSG 検体保存センターでは遺伝子解析番号のみにより検体保管が行われているため、移送に際しては、臨床情報および個人情報付随研究の実施機関に送付されない。

本研究終了後の残余検体は、付随研究の実施機関から再度 JALSG 検体保存センターに移送され保管する。

9.1.3 細胞保存

- (1) 細胞保存が可能な施設においては、できるだけ寛解期血液細胞および再発時白血病細胞を保存することを推奨する。
- (2) 細胞保存は各施設の倫理委員会あるいは該当する審査機関で承認を受けた説明・同意文書にしたがい、患者の同意を得た上で行う。
- (3) 細胞保存に関する説明・同意文書には下記の事項が含まれていることが望ましい。
 - ① 細胞の保存は連結可能匿名化の上保存されること。
 - ② 保存細胞は血液疾患及び関連するヒト疾患の病態解明、診断、治療、予防などのための研究に使用されること。
 - ③ 保存細胞から、タンパク質、DNA、RNA などを分離・抽出し、利用および保存されること。
 - ④ 抽出された DNA、RNA を用いて遺伝子解析が行われること。
 - ⑤ 生殖細胞系列変異または多型を解析する目的で使用される場合があること。
 - ⑥ 次世代シーケンサー技術などを用いた全ゲノムおよび全エクソン塩基配列解析が行われる場合があること。
 - ⑦ 他の検査センターや研究機関に移送され、遺伝子解析などが行われる場合があること。
 - ⑧ 提供された時点では解析の対象となる遺伝子名は明らかでないこと。

- ⑨ 研究結果については原則として知らされないこと。
- ⑩ 個人情報などプライバシーや記録は守秘されること。
- ⑪ 研究の成果から生み出された知的財産権は提供者には帰属しないこと。
- ⑫ 研究結果が学会発表、論文発表やデータベース化されることがあること。
- ⑬ 細胞の提供は無償であること。
- ⑭ 提供の同意は自由意思で行われ、同意しないことによる不利益を受けないこと。
- ⑮ 同意はいつでも不利益を受けることなく撤回できること。

9.1.4 カルノア液保存

白血病細胞染色体検査終了後のカルノア固定液は各施設で保存することを推奨する（-20℃または-80℃）。Burkitt leukemia の診断のためには、染色体ないし FISH 検査が必要な場合があるので、初診時の染色体検査時に残ったカルノア液は、必ず保存しておくこと。

9.2 残余検体の保存あるいは追加付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回

- (1) 本研究への参加同意取得時に残余検体の保存、追加付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回方法（登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者に連絡すること）を、説明文書にしたがい、患者（未成年者の場合には代諾者にも）に説明を行う。
- (2) 患者あるいは代諾者より残余検体の保存、または追加付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回の申し出を受けた担当医あるいは施設責任者は速やかに「保存検体廃棄依頼書」または「追加付随研究同意撤回依頼書」に当該患者の遺伝子検査番号を記入の上、検体保存センター保管・管理責任者に送付する。
- (3) 患者あるいは代諾者より JALSG 事務局、研究事務局、データセンター、検体保存センターなどに直接同意撤回の連絡があった場合には、「登録施設以外では遺伝子検査番号との連結ができない」こと、「登録施設の担当医・施設責任者以外は患者氏名を知り得てはいけない」ことを説明し、登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者への連絡を依頼する。
- (4) 検体保存センター保管・管理責任者は「保存検体廃棄依頼書」を受け取り次第速やかに該当する残余検体をオートクレーブ処理の上廃棄する。
- (5) 残余検体の保存に関する同意撤回時に進行中の追加付随研究がある場合には、検体保存センター保管・管理責任者は追加付随研究実施責任者に該当検体の廃棄を指示する。
- (6) 検体の廃棄を指示された追加付随研究実施責任者は該当検体をオートクレーブ処理の上、廃棄する。
- (7) 付随研究実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合には解析結果も廃棄する。ただし、学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
- (8) 「追加付随研究同意撤回依頼書」を受け取った場合には、検体保存センター保管・管理責任者は該当検体の追加付随研究実施機関への送付を中止する。
- (9) 追加付随研究に関する同意撤回時に既に検体の送付が行われていた場合には、検体保存センター保管・管理責任者は該当する追加付随研究実施責任者に該当検体の検体保存センターへの返送を指示する。
- (10) 追加付随研究実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合には解析結果も廃棄する。ただし、学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
- (11) 追加付随研究に関する同意撤回のみで、残余検体の保存に関する同意の撤回がない場合には、検体の保存を継続する。

10. 付随研究について

プロトコル承認後、申請の期間を設けず受け付ける。ALL213 小委員会で承認されたのち JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認をもって開始とする。

- ① 保存検体を用いた付随研究（以下付随研究という）の実施に際しては JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認を得る必要がある。その際、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従い、遺伝子解析実施機関の倫理委員会での承認と検体提出機関の病院長への報告を必要とする。

- ② 本研究実施中または終了後に、ALL の病態に関与する新たな遺伝子変異、エピゲノムの異常が見いだされた場合には、本研究では用いた残余検体にて探索的評価項目として解析を行う。
- ③ JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、JALSG 参加施設以外の研究機関での付随研究を共同研究として実施することを可能とする。
- ④ JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、付随研究のための遺伝子解析を JALSG 参加施設以外の検査受託会社などで実施することを可能とする。
- ⑤ 残余検体のみでなく、付随研究のための検体提供に別途同意している症例については、JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認があれば、付随研究のための検体を JALSG の検体保存センターにおいて保管することを許可する。
- ⑥ 付随研究の承認後、JALSG ホームページ上で、「JALSG Ph(-)B-ALL213 では付随研究が実施されていること」、「付随研究の概要」、「付随研究の実施機関と実施責任者名」、「付随研究への参加施設」、「付随研究への残余検体の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開する。
- ⑦ 付随研究の実施に関わ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）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成 13 年 3 月 29 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 20 年 12 月 1 日一部改正、平成 25 年 2 月 8 日改正、平成 26 年 11 月 25 日一部改正）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省平成 26 年 12 月 22 日作成、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って研究を実施するとともに、本研究計画書ならびに説明・同意文書に記載された残余検体を用いた付随研究に関する全ての事項を遵守することが求められる。
- ⑧ 予想される新たな付随研究の内容について
本研究実施中または終了後に、precursor B-ALLの病態、薬物代謝などに関与する新たな遺伝子変異が見いだされた場合には、残余検体やゲノムDNAを用いて解析を行うことがある。

11. 被験者の安全性の確保について

11.1 有害事象

試験期間中に有害事象が発現した場合、最善の処置を行い、経過を観察するとともに、その有害事象について、その内容、程度、発現期間、処置、転帰、本療法との因果関係を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。臨床検査値については、投与後に各施設の基準値と比較して異常値が発現した場合には有害事象として取扱う。また、投与前より異常値を示している臨床検査値については、投与後の測定値の推移が異常な変動であるか否かを判定し、異常変動と判断された場合には有害事象として取扱う。なお、有害事象の判定は、NCI-CTCAE ver. 4（JCOG 版）に準拠する。

11.2 重篤な有害事象

11.2.1 定義

重篤な有害事象とは、発現した有害事象のうち、以下のいずれかに該当する有害事象である。

＊重篤な有害事象

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのある症例
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となる症例
4. 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全）
5. 障害につながる恐れのある症例
6. 1～5に準じる重篤な症例
7. 後世代における先天性疾病又は異常

11.2.2 急送報告

- ① 以下の事態が発生した時は発生から3日以内に1次報告を行う
 - (1) プロトコール治療中またはプロトコール治療薬最終投与日から30日以内の全ての死亡
※プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されており、それによる可能性がある場合でも、プロトコール治療薬最終投与日から30日以内であれば緊急報告の対象となる。（「30日」とはプロトコール治療薬最終投与日をday 0とし、その翌日から数えて30日を指す。）
 - (2) 予期されないGrade 4の有害事象
※予期されないとは添付文書の記載の有無とする。
- ② 報告先：JALSG事務局
Faxまたはメールでの添付文書によりJALSG事務局へ伝える。自動的にプロトコール事務局、データセンターへメールによる連絡が入る。
- ③ 1次報告内容
JALSG登録番号、有害事象の種類と転帰、概要、プロトコールとの関連
（報告日、施設名、担当医名、運営委員名はシステムにより自動的に報告される）
- ④ 発生から2週間以内に2次報告を行う
報告先と方法は1次報告に同じ
報告内容：詳細な病状経過と主治医のコメント

11.2.3 通常報告

- ① 以下の事態が発生した時は発生から2週間以内に報告を行う
 - (1) 予期されないgrade 3の非血液毒性
 - (2) 予期されるGrade 4の有害事象（ただし、「貧血（Code10002272）」「骨髓細胞減少（Code10048580）」「リンパ球数減少（Code10025256）」「好中球数減少（Code10029366）」「血小板数減少（Code10035528）」「白血球減少（Code10049182）」を除く）
 - (3) 既知のGrade 3の有害事象の頻度が連続して2例以上発生した場合、あるいは施設登録例の50%を超えた場合
 - (4) 重篤な有害事象のうち下記のもの
 - ・プロトコール治療との因果関係が否定できない31日以降の死亡
 - ・永続的、顕著な障害や機能不全（二次癌、二次性MDSなど）
 - (5) 有害事象によるプロトコール治療の中止
- ② 報告先：JALSG事務局
Faxまたはメールでの添付文書によりJALSG事務局へ伝える。自動的にプロトコール事務局、データセンターへメールによる連絡が入る。
- ③ 報告内容
JALSG登録番号、有害事象の種類と転帰、病状経過、プロトコールとの関連、主治医のコメント（報告日、施設名、担当医名、運営委員名はシステムにより自動的に報告される）

11.2.4 JALSG事務局とデータセンターの役割

- ① 有害事象報告をファイルし保存する。
- ② 全ての情報はJALSG事務局を介して関係者に通知される。

11.2.5 プロトコール事務局の役割

- ① プロトコール事務局は後述の基準に従って、参加施設への連絡が必要と判断した場合は、連絡文書を作成しJALSG事務局に通知を依頼する。
- ② プロトコール事務局は後述の基準に従って、効果・安全性委員会への審査依頼が必要と判断した場合は、JALSG事務局に審査依頼書を提出する。
- ③ 効果・安全性委員会からプロトコールの継続、中止および再調査等の指示があった場合は、プロトコール事務局はその指示に従ってJALSG事務局およびデータセンターと協議して迅速かつ適切に対処する。必要

がある場合は JALSG 代表・副代表と協議する。

11.2.6 効果・安全性委員会の審査

効果・安全性委員会の審査結果は JALSG 事務局を通じてプロトコール事務局へ通知する。緊急に連絡すべき事項がある場合には、研究代表者から臨床試験参加施設およびデータセンターに通知する。

11.2.7 有害事象報告の取り扱い基準

プロトコール事務局が有害事象報告を取り扱う基準は下記に従っておこなう。

① 全施設への報告

(ア) 早期死亡：1 例でも報告があれば

(イ) 予期されない Grade 4 の有害事象：

プロトコールとの関連性が否定されない場合は 1 例の報告で

プロトコールとの関連性が否定される場合は 2 例の報告で

② 効果・安全性委員会への諮問

(ア) 早期死亡：1 例でも報告があれば

(イ) 予期されない Grade 4 の有害事象：同一有害事象が 2 例

11.2.8 各参加医療機関の長への報告

- 臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に基づき、“予期されない重篤有害事象”が発生した場合は、研究実施責任者、有害事象発生施設の代表医師、および各参加施設の代表医師は、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）に報告しなければならない。ただし、研究実施責任者、有害事象発生施設以外の施設において、それぞれの医療機関独自の報告規定が有る場合には、その規定に従って各施設代表医師の責任において適切に行うこと。
- 有害事象発生施設の代表医師および各参加施設の代表医師は、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）から“予期されない重篤有害事象”に対する措置などの指示や審議結果などを受けた場合には、研究実施責任者に速やかにその内容を報告する。その際には、「11.2.9 厚生労働大臣への報告」に記載する厚生労働大臣への報告について、各施設独自に提出を行うか、研究実施責任者の所属する医療機関の長から提出する報告書に連名として提出を行うかについて、各施設の方針を銘記すること。

11.2.9 厚生労働大臣への報告

- 臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に基づき、“予期されない重篤有害事象”が発生した場合は、研究実施責任者は所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）と協議の上、所定の様式に従い厚生労働大臣に報告する。
- 厚生労働大臣への報告を研究実施責任者の所属する医療機関の長から提出する報告書に連名として提出することに決定した施設については、各施設での“予期されない重篤有害事象”に対する措置などの指示や審議結果を研究実施責任者が取りまとめ、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）と協議の上、所定の様式に従い厚生労働大臣に連名として報告する。

11.2.10 その他の報告

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設代表者の責任において適切に行うこと。

11.3 ストップングールの設定

本試験治療による毒性がより強く生じる可能性が否定できない。したがって、前述の有害事象報告（急送報告および通常報告）をプロトコール事務局で定期的に集積し、以下の場合には患者登録を一旦中止して効果・

安全性評価委員会に当該年齢の患者における試験継続について諮問することとする。

年齢別（15 歳以上 45 歳未満、45 歳以上 60 歳未満および 60 歳以上）にも適用する。

- 1) 累積評価可能症例中における有害事象報告中の死亡患者数の二項分布に基づく 95%信頼区間の下限が 10% 以上となった場合

評価可能な治療患者：登録患者のうち適格基準に該当し、除外基準にあてはまらない患者でプロトコール治療が開始された患者（プロトコール治療中止後 31 日以降の死亡患者は含めない）

評価可能な治療患者数	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	3	3	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5

評価可能な治療患者数	17	18	19	20	21	22	23	24	25				
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	5	6	6	6	6	6	6	7	7				

- 2) 累積評価可能症例中における予期しない grade 4 以上の有害事象発症患者数の二項分布に基づく 95%信頼区間の下限が 20%以上となった場合

評価可能な治療患者：登録患者のうち適格基準に該当し、除外基準にあてはまらない患者でプロトコール治療が開始された患者（プロトコール治療中止後に治療を受けた患者は含めない）

評価可能な治療患者数	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
血液毒性を除く Grade4 以上の有害事象発症患者数	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8

評価可能な治療患者数	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26		
血液毒性を除く Grade4 以上の有害事象発症患者数	8	8	8	9	9	9	10	10	10	10		

11.4 初期モニタリング

PSL 増量、L-ASP 増量の feasibility と副作用についてのモニタリングを最初の 40 例までは行う。すなわち、各治療段階（prephase、導入療法、地固めのコース 1-5 の各段階）での遂行状況、安全性（感染症、凝固系検査の異常、血栓症・出血症状、肺炎、神経症状などについて）報告書の提出を求め、集計する体制を整える。報告されたモニタリングデータは 20 例ずつにまとめ、プロトコール事務局で検討する。前記検討により、研究遂行上の問題点があると判断した場合は、効果・安全性評価委員会への諮問も含めてプロトコール事務局で必要な対策を提案する。

11.5 安全性解析

試験の安全性を担保する目的で、1 年ごとに 11.2 で報告された有害事象を集計し、有害事象割合を速やかに試験参加全施設に報告する。

11.2.5 および 11.4 に記載されている効果・安全性評価委員会への諮問を行った場合は、その結果については速やかに試験参加全施設に報告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1 効果判定

12.1.1 効果判定の方法

本プロトコールでは寛解導入療法で血液学的白血病細胞消失（12.1.2 LFS）に到達できなくても地固め療法 1 コースまで実施して最終効果判定を行う。

1) Prephase 後の判定

規定の PSL を 7 日間投与した時点で末梢血中の芽球の絶対数を確認する。

(1) PSL 反応性良好 (PGR) 末梢血芽球の絶対数が 1,000/ μ l 未満である。

(2) PSL 反応性不良 (PPR) 末梢血芽球の絶対数が 1,000/ μ l 以上である。

※評価する検体は day8 の薬剤投与前に採血されたものとする。土日、休日にはスメアを作成しておくなどの対応が必要である。

2) 寛解導入療法中の判定

治療途中であっても末梢血より芽球が完全に消失し好中球数 1,000/ μ l 以上および血小板数 100,000/ μ l 以上の場合は骨髓穿刺にて効果判定を行う。

※ALL においては寛解導入療法の途中で骨髓が回復して CR となる可能性がある。無イベント生存期間(12.3.2)の評価には必要がないが、無再発生存期間 (12.3.3) の評価に影響するために記載した。

3) 寛解導入療法後の判定

計画された寛解導入療法投与終了後 7 日以内 (day36 まで) に効果判定を行う。血液学的白血病細胞消失以上の効果を得られない (PR) 場合は寛解導入療法非寛解として初回地固め療法へ進む。

4) 初回地固め療法後の判定

寛解導入療法で血液学的白血病細胞消失以上の効果を得られず初回地固め療法を行った場合 (初回寛解導入療法) には地固め療法 1 コースめ投与終了後 30 日以内に判定を実施する。

5) 寛解導入療法または初回寛解導入療法までに血液学的完全寛解に到達した症例については、少なくとも次の時点で再発のないことを確認する。再発が疑われるが断定できない場合は 1 週間以上をあけて再検をする。

- ① 各治療コース開始の 4 日以内
- ② 末梢血に芽球は存在しないが、理由が明らかでない回復不良があり再発が疑われる場合。
- ③ 髄外病変が出現あるいは疑われる場合。
- ④ その他、再発が疑われる場合。

12.1.2 効果判定の基準

従来	本プロトコルの効果判定	
non CR	non PR	LFS でも、PR でもない。
	PR	1) 治療前芽球 50-100%の場合 5-25% 2) 治療前芽球 25-50%の場合 治療前より 50%以上減少
	LFS	芽球 \leq 5%+髄外病変なし+細胞免疫学的に骨髓に腫瘍が存在しない
CR	CR	LFS+正常成分の回復*

*WBC, PLT の回復+赤血球輸血が不要

1) 血液学的白血病細胞消失 (LFS:Leukemia-free state)

以下のすべてを満たす。Relapse Free Survival の起算日となるの重要である。

- ① 骨髓穿刺によって有核細胞の少なくとも 500 個中に芽球が 5%未満である。
- ② 髄外病変が存在しない。

※判定に疑問のある場合には 1 週間以内に再検をする。再検によって、血液学的白血病細胞消失が確認できた場合は、最初の日を判定日とする。

2) 血液学的完全寛解 (CR)

以下のすべてを満たす。

- ① 血液学的白血病細胞消失 (LFS) の基準を満たす。
- ② 好中球数が 1,000/ μ l 以上である。
- ③ 血小板数が 100,000/ μ l 以上である。

④ 赤血球輸血が不要である。

※持続期間 次の化学療法の影響により、末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合が想定されるので、「4週間持続」の条件を求めない。ただし、4週間以内に再発を認めた場合はCRに到達したとは判定しない。

3) 血液学的部分寛解(PR)

① 骨髓中の芽球について、治療前より少なくとも50%減少し、かつ5-25%の範囲にある。

② ①を除けばCRの基準をすべて満たす。

4) 治療非寛解(treatment failure)の定義

治療非寛解はCRに到達できないと判断される場合で以下の場合が含まれる。

① 治療抵抗(resistant disease)：初期寛解導入療法*の最後の薬剤投与後少なくとも7日間生存し、白血病細胞が残存してCRに到達できない。

② 骨髓低形成死(hypoplastic death)：初期寛解導入療法の最後の薬剤投与後少なくとも7日間生存し、骨髓低形成による合併症で死亡。骨髓低形成は最後の骨髓穿刺で確認できる。

③ 治療途中の非寛解

a) 初期寛解導入療法の最後の薬剤投与後7日以内の死亡。

b) 初期寛解導入療法の最後の薬剤投与後少なくとも7日間生存し、末梢血に白血病細胞はないが、骨髓での評価ができずに死亡した場合。

c) 初期寛解導入療法途中での死亡

d) 寛解導入療法がLFS以上に到達せず、地固め療法 course 1 を行わなかった場合、または地固め療法 course 1 を行う前に再発の定義(12.1.2)を満足した場合。

* 初期寛解導入療法：

寛解導入療法でLFS以上に到達せず、地固め療法 course 1 を行った場合は、地固め療法 course 1 までを初期寛解導入療法と呼ぶ(5.2.2 参照)。

寛解導入療法でLFS以上に到達せず、地固め療法 course 1 が行われなかった場合は、寛解導入療法までを初期寛解導入療法と呼ぶ(5.2.2 参照)。

12.2 再発の判定

12.2.1 判定の方法

以下の場合には再発を検討する。

① 規定の骨髓検査時

② 末梢血に芽球が出現した場合。

③ 理由のあきらかでない造血不良をみた場合。

④ 髓外病変が疑われた場合。

12.2.2 再発の定義

CR到達後に以下のいずれかを認めたとき。

① 末梢血に芽球が出現する。

② 骨髓中に芽球が5%以上出現する。

③ 髓外病変の出現。

※ 判断に迷う場合は1週以上あけて再検を行う。再発を確認した場合には最初に再発を疑った日を再発日とする。治療回復期に骨髓芽球が増加する場合があるので注意を要する。リンパ芽球はペルオキシダーゼ反応陰性である。

※ 本試験では、特異な染色体異常のみを認めた場合 再発としない。

※ 本試験では、分子生物学的再発のみを認めた場合 再発としない。

12.3 エンドポイントの定義

12.3.1 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。

イベント非発症例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

12.3.2 全生存期間 (OS:Overall Survival)

全適格症例を対象とする。

試験登録日を起算日とし、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。

12.3.3 無再発生存期間 (RFS:Relapse Free Survival)

CR 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。

12.3.4 有害事象割合

有害事象は、CTCAE に従い評価し、重症度は Grade 1～5 に分類する。

Grade 別副作用発現例数、発現頻度及び Grade 3 以上の副作用発現頻度を検討する。

13. 統計学的事項

13.1 エンドポイント

13.1.1 主要評価項目

3 年無イベント生存率 (EFS)

【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。本プロトコルでは、それ以上を期待する。

13.1.2 副次的評価項目

- 1) CR 率
- 2) 有害事象割合
- 3) 生存期間 (治療開始後 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 (OAS, EFS, RFS) との関連

【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、副作用発現頻度及び高度な副作用の発現状況より安全性プロフィー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。

13.1.3 探索的評価項目

precursor B-ALL 細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析などによる異常の有無について正常細胞をコントロールとして解析し、本プロトコールにおける治療反応性との関係を検討する。

【設定根拠】

precursor B-ALL における遺伝子発現ないし全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などと治療反応性の関係を検討するため設定した。

13.2 試験期間と目標症例数

13.2.1 目標症例数

160 例

13.2.2 目標症例数設定の根拠

JALSG ALL93 の Ph 陰性例 178 例の 3 年 EFS は 32.8%であり、Ph 陰性の B-lineage 症例の 3 年 EFS を計算したところ、 $30.68 \pm 5.09\%$ であった。L-ASP を多用した本プロトコールでは、それ以上を期待する。よって、期待 3 年 EFS を 40%、閾値 3 年 EFS を 30%とし、Type I error=0.05 (片側検定)、type II error=0.20 とすると二項分布に基づく必要適格症例数は 144 例となる。脱落例を 10%程度と仮定して、目標登録数を 160 例と設定した。

13.2.3 試験期間

JALSG での ALL の年間登録症例数を 80-100 例である。Ph 陰性 B-ALL 50%、Ph 陽性例を約 30%、T-ALL は約 15%で 25 歳以上が 70% (ALL202-U では約 30%が 15 歳から 25 歳未満と予想している)、Burkitt leukemia は約 3%として試算すると、1 年間の登録症例数は、Ph(-)B-ALL213 は 40-50 例となる。

よって、上記目標症例数に達する登録期間は 4 年と予想される。追跡期間は登録終了後 7 年（総研究期間 11 年）とする。

13.3 データ解析

13.3.1 症例の解析上の取り扱い

13.3.1.1 プロトコール逸脱・違反

1) 違反

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

違反の例

- ・ プロトコール治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用
- ・ 大幅な過量投与 など

2) 逸脱

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。

3) 許容範囲

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

13.3.1.2 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、プロトコル治療の一部または全部が施行された症例

13.3.2 主要評価項目の解析

FAS を対象として、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。試験登録日から 3 年の時点での無イベント生存率の 90%信頼区間の下限が、「13.2.2 目標症例数設定の根拠」で示した閾値 3 年奏効率 30%を上回った場合に、帰無仮説を棄却し、本治療法は有効であると判断する。

13.3.3 副次的評価項目の解析

- 1) CR 率： 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%区間信頼推定値を算出する。
- 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）： 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。PPS を対象とした同解析も実施する。
- 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 の骨髄の芽球比率と生存率との関連： PPS を対象として、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 の骨髄芽球比率が 5%未満の群 (GR) と 5%以上の群 (PR) に分ける。生存率は 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 群の比較を判定日を起算日として検討する。Kaplan-Meier 法により生存率を算出し、Greenwood's formula を用いて 95%信頼区間を算出する。2 群間の差は Log-rank 検定を用いて検討する。

13.4 データ管理

登録された全てのデータは JALSG データセンターで管理する。

14. 倫理事項

14.1 患者の保護

本プロトコルは、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、2002年ワシントン、2004年東京、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）および臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日付け告示第415号）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年2月8日改正、[平成26年11月25日一部改正](#)）、[人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省平成26年12月22日作成、平成29年2月28日一部改正）](#)に従って実施する。実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会（以下、倫理委員会等と略す）での承認を得た上で実施する。

14.2 インフォームドコンセント

14.2.1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 本研究が臨床研究であること
- 2) この研究の参加対象となる患者さんの病状と治療について
- 3) 試験の目的
- 4) 試験の方法（対象となる患者さん、キメラ遺伝子スクリーニング、治療方法、Ph+ALL に対する JALSG プロトコル、バーキット ALL に対する JALSG プロトコルについて）
- 5) 本試験参加に伴って予想される利益と不利益について
- 6) 予想される副作用とその対応方法について
- 7) 他の治療法の有無とその内容
- 8) ALL細胞および正常細胞のRNA、DNAを用いた探索的研究（網羅的遺伝子解析など）について
- 9) 試験への参加予定期間
- 10) 試験に参加する予定の患者さんの人数
- 11) この試験に参加しない場合の他の治療法
- 12) 試験への参加の自由と同意撤回の自由について
- 13) プライバシーの保護について
- 14) 研究結果の公表について
- 15) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われることについて
- 16) この研究の倫理審査について
- 17) この試験に関する新たな情報が得られた場合について
- 18) この研究への参加について
- 19) 試験への参加を中止させる場合の条件
- 20) 検査の残りの検体の保存
- 21) 費用負担について
- 22) 研究の組織・資金源・利益相反について
- 23) 研究計画の閲覧について
- 24) この研究から生じる知的財産権について
- 25) 質問の自由：研究や治療内容について自由に質問できること
- 26) 遺伝子解析実施予定機関
- 27) 試験担当医師の連絡先、および研究の研究代表者（または研究事務局）の連絡先

14.2.2 同意

研究についての説明を行った後、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加を依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合には、説明をした医師名、同意した患者名を、患者が未成年者（満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがないもの）の場合には、代諾者名、同意日を記載し、医師、患者、代諾者の各々が同意書に署名する。同意文書は2部作成し、1部は患者本人に手渡し、1部はカルテに添付あるいは電子カルテの場合には画像保存を行う。画像保存を行った場合には、主治医の責任において同意書を保管する。

代諾者：親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準ずる者をいう

14.3 個人情報の保護

JALSGは、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識している。

14.4 プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

14.5 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

本試験への参加に際しては、本研究計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）で承認されなければならない。この際、患者への説明文書は内容に影響を与えない範囲で各施設において変更可能とする。

14.6 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。プロトコルの内容の改正（amendment）・改訂（revision）の際には、内容変更に関わらず効果・安全性評価委員会の承認を得なければならない。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。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

14.6.1 プロトコル改正/改訂時の施設の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者へ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および説明文書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、各施設の運営委員は各施設の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設運営委員が保管、コピーはデータセンターが保管する。

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運営委員が保管するがコピーのデータセンターへの送付は不要である。

14.6.2 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。

14.7 利益相反 (COI) の管理について

JALSGの研究に関わる研究者や JALSG研究を支援する者のCOIは以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JALSG研究に関わる者のCOIについては、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JALSG研究に中心的な役割をもって関わる者のCOIについては、JALSGが規定する。その他、JALSGの効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の

JALSG研究に関わる JALSGデータセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様にJALSGが規定する。

14.8 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

15. モニタリングと監査

15.1 定期モニタリング

本試験では、初期モニタリング（11.4に記載）を行っているが、さらに試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会、JALSG代表者に提出され、JALSGのモニタリングに関する規定に従って検討される。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究代表者はプロトコル委員会で定期モニタリングレポートを配布して検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

15.1.1 モニタリングの項目

- 1 集積達成状況
- 2 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者
- 3 治療前背景因子
- 4 プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由
- 5 プロトコル逸脱
- 6 重篤な有害事象
- 7 有害反応/有害事象
- 8 全生存期間、無増悪生存期間
- 9 その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

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、診療録は本臨床研究終了まで保管することが望ましい。

16. 特記事項

16.1 本試験の登録患者が参加しうる他の研究

JALSG ALL-CS 研究は、本治療研究と同時に自動的に登録される。しかし、本研究の付随研究として実施する研究以外への重複登録は認めない。

移植に関しては、JALSG ALL-CS と日本造血細胞移植学会 造血細胞移植登録一元管理委員会が設置するワーキンググループ 急性リンパ性白血病（成人）（JSHCT ALL-WG）との共同研究が計画されている。

16.2 費用

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世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究』班（班長：早川 文彦）で行う。また、一部の検体の費用は、本研究に資金を提供する「NPO 法人 成人白血病治療共同研究支援機構」による。その運営資金は、複

数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存していない。よって、「成人白血病治療共同研究支援機構」は本研究結果に影響を及ぼすような利益相反はないと考える。

染色体核型は保険適応検査として行われる。表面マーカー検査の一部、キメラ遺伝子スクリーニング検査に要する費用は、一部特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構等によって負担される。

その他の治療に要する費用（上記以外の検査、投薬、処置、入院、診療、通院等）に対する補助は行われな

17. 研究組織

17.1 関係する研究班

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世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究』班

（班長：早川 文彦）

17.2 JALSG

JALSG 代表者

宮崎 泰司（長崎大学原研内科）

JALSG 副代表

松村 到（近畿大学 血液・膠原病内科）

JALSG 事務局長

清井 仁（名古屋大学 血液腫瘍内科）

JALSG 事務局

〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目 6 番 35 号名古屋郵船ビル 8 階

TEL: 052-734-3182

FAX: 052-734-2183

E-mail: jalloffice@mcjalsg.jp

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

研究実施責任者/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

TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-2893

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

Ph(-)B-ALL213 担当者

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

TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-2893

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

効果・安全性評価委員会

朝長万左男（日本赤十字社長崎原爆病院名誉院長）

陳 基明（日本大学医学部・小児科学）

宮越重三郎（東京都健康長寿医療センター・血液内科）

データセンター

大竹 茂樹

金沢大学

〒920-1192 金沢市角間町

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

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

検体保存センター

保管・管理責任者：麻生範雄

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教員研究棟7階研究室

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL: 042-984-4662 FAX:042-984-4567

染色体セントラルレビュー委員会

谷脇 雅史（京都府立医科大学血液・腫瘍内科）（委員長）

宮崎 泰司（長崎大学原研内科）

三浦偉久男（聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科）

大竹 茂樹（金沢大学）

大屋敷一馬（東京医科大学血液内科）

滝 智彦（杏林大学保健学部臨床検査技術学科）

西田 一弘（京都府立医科大学分子病態検査医学）

竹内 仁（明理会中央総合病院内科）オブザーバー

17.3 研究実施責任者/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

TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-2893

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

17.4 プロトコール作成委員

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）：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（済生会前橋病院血液内科）

矢萩 裕一（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（慈恵会医科大学腫瘍・血液内科）：2017年10月から

生物統計担当

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）

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（金沢医大 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

今井 陽俊（宮の森病院）：2018年4月から

17.5 研究実施予定施設（施設運営委員）（平成 26 年 11 月現在）

JALSG 運営委員のいる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。

【運営委員氏名（施設名・所属）】八田 善弘（日本大学医学部内科学系血液膠原病内科）、蔵 良政（春日部市立病院）、垣花 和彦（東京都立駒込病院血液内科）、小林 武（東京都立大塚病院輸血科（血液内科））、清井 仁（名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）、小島 由美（名古屋掖済会病院血液内科）、森下 剛久（愛知厚生連）江南厚生病院血液・腫瘍内科）、市橋 卓司（岡崎市民病院血液内科）、小島 博嗣（大同病院血液化学療法科）、宮下博之（市立四日市病院血液内科）、北村 邦朗（一宮市立市民病院）、渡辺 隆（小牧市民病院内科）、杉浦 勇（豊橋市民病院血液・腫瘍内科）、小杉 浩史（大垣市民病院血液内科）、梶口 智弘（公立陶生病院）、笠井 雅信（国立長寿医療研究センター血液内科）、山本 一仁（愛知県がんセンター中央病院血液細胞療法部）、鏡味 良豊（豊田厚生病院）、小澤 幸泰（名古屋第一赤十字病院血液内科）、柳田 正光（藤田保健衛生大学医学部血液内科）、門間 文彦（三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）、田中 公（鈴鹿回生病院）、塚田 哲也（武内病院内科）、玉木 茂久（伊勢赤十字病院血液・感染症内科）、川上 恵基（鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科）、関根 隆夫（松阪中央総合病院）、宮武 淳一（近畿大学医学部血液内科）、前田裕弘、口分田貴裕（国立病院機構大阪南医療センター）、上田 宏次（近畿大学医学部堺病院血液内科）、吉田 均（大阪府立成人病センター血液・化学療法科）、小杉 智（市立豊中病院）、許 鴻平（広島赤十字原爆病院血液内科）、吉田 功（国立病院機構四国がんセンター血液腫瘍内科）、波多 智子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設（原研内科））、森内 幸美（佐世保市立総合病院血液内科）、吉田 真一郎（国立病院機構長崎医療センター）、松野 直史（熊本大学大学院生命科学研究部血液内科学）、津田 弘之（熊本市市民病院血液・腫瘍内科）、鈴島 仁（くまもと森都総合病院血液内科）、翁 家國（自治医科大学附属病院血液内科）、近藤 英生（岡山大学医学部歯学部附属病院血液腫瘍内科）、竹内 誠（国立病院機構南岡山医療センター血液内科）、今城 健二（岡山市立市民病院）、木口 亨（公立学校共済組合中国中央病院）、朝倉 昇司（国立病院機構岡山医療センター内科（血液））、矢野 朋文（岡山労災病院）、滝本 秀隆（（独立行政法人労働者健康福祉機構）香川労災病院）、半田 寛（群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科血液・腎・リウマチ内科）、沢村 守夫（国立病院機構西群馬病院）、外山耕太郎（公立藤岡総合病院内科）、金 佳虎（深谷赤十字病院）、山内 高弘（福井大学医学部血液・腫瘍内科）、上田 恭典（倉敷中央病院血液内科）、木下 圭一（福井赤十字病院）、森永 浩次（福井県立病院血液内科）、吉尾 伸之（国立病院機構金沢医療センター内科）、小林 幸夫（国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科）、前田 智也（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科）、岡田 昌也（兵庫医科大学血液内科）、井上 信正（国立病院機構大阪医療センター総合内科）、岡本 隆弘（宝塚市立病院血液免疫内科）、大江 与喜子（（医療法人財団樹徳会）上ヶ原病院内科）、高塚 広行（（医療法人中央会）尼崎中央病院）、和田 秀穂（川崎医科大学血液内科）、今井 利（高知県・高知市病院企業団立高知医療センター血液内科・輸血科）、中世古 知昭（千葉大学医学部附属病院血液内科）、横田 朗（千葉市立青葉病院内科）、深澤 元晴（社会保険船橋中央病院内科）、藤川 一寿（千葉県済生会習志野病院）、田中 宏明（国保大網病院血液内科）、天野 逸人（奈良県立医科大学呼吸器・感染症・血液内科）、土橋 史明（東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科）、三谷 絹子（獨協医科大学血液腫瘍内科）、宮田 泰彦（名古屋医療センター血液内科）、神林 裕行（太田西ノ内病院血液疾患センター）、池添 隆之（高知大学医学部第三内科）、南口 仁志（滋賀医科大学血液内科）、塚崎 邦弘（国立がん研究センター東病院血液腫瘍科）、澤 正史（安城更生病院血液腫瘍内科）、高橋 正知（聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科）、佐

野 文明 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院血液腫瘍内科)、石田 文宏 (信州大学医学部血液内科)、小林 光 (長野赤十字病院血液内科)、北野 喜良 (国立病院機構まつもと医療センター松本病院)、小原 洋一 (昭和伊南総合病院)、森 直樹 (東京女子医科大学血液内科)、本村 小百合 (多摩北部医療センター)、竹下 明裕 (浜松医科大学第三内科)、内藤 健助 (浜松医療センター血液科)、藤澤 紳哉 (磐田市立総合病院血液内科)、吉満 誠 (鹿児島大学病院血液膠原病内科)、和泉 透 (栃木県立がんセンター血液内科)、大畑 欣也 (金沢大学附属病院血液内科)、山崎 雅英 (恵寿総合病院)、村田 了一 (NTT 西日本金沢病院)、寺崎 靖 (富山市民病院)、山口 正木 (石川県立中央病院)、経田 克則 (厚生連高岡病院)、伊藤 良和 (東京医科大学第一内科(血液内科))、岩瀬 理 (東京医科大学八王子医療センター)、高山 信之 (杏林大学医学部第二内科)、近藤 健 (北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野)、岩崎 博 (札幌厚生病院内科)、盛 暁生 (札幌愛育病院)、柿木 康孝 (市立旭川病院)、堤 豊 (市立函館病院血液内科)、黒澤 光俊 (北海道がんセンター血液内科)、佐倉 徹 (済生会前橋病院血液内科)、石田 高司 (名古屋市立大学腫瘍・免疫内科)、伊藤 歩 (JA 静岡厚生連遠州病院内科)、竹内 隆浩 (静岡済生会病院総合血液内科)、鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍科)、渡辺 茂樹 (海老名総合病院)、横山 健次 (東海大学医学部付属八王子病院血液内科)、湯尻 俊昭 (山口大学医学部第三内科)、高橋 徹 (山口県立総合医療センター血液内科)、川俣 豊隆 (東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科)、中前 博久 (大阪市立大学 血液内科・造血細胞移植科)、太田 健介 (大阪府済生会中津病院)、田所 誠司 (大阪大学医学部血液・腫瘍内科)、南谷 泰仁 (東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科)、増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院血液内科)、古川 達雄 (長岡赤十字病院血液内科)、関 義信 (新潟県立新発田病院血液内科)、桃井 明仁 (新潟県立中央病院内科)、緒方正男 (大分大学医学部 血液内科)、佐分利 能生 (大分県立病院血液内科)、小野 敬司 (大分市医師会立アルメイダ病院血液内科)、中山 俊之 (厚生連鶴見病院血液内科)、鶴池 直邦 (国立病院機構九州がんセンター血液内科)、高瀬 謙 (国立病院機構九州医療センター血液内科)、柴田 恵介 (福岡通信病院血液内科)、油布 祐二 (飯塚病院血液内科)、秋山 暢 (帝京大学 内科)、吉田 稔 (帝京大学溝口病院内科)、今井 陽俊 (札幌北楡病院人工臓器・移植・遺伝子治療研究所血液内科)、若林 基弘 (愛知医科大学医学部血液内科)、東原 正明 (北里大学病院 血液内科)、加藤 裕一 (山形大学医学部第三内科)、清水 隆之 (慶應義塾大学病院血液内科)、久保 恒明 (青森県立中央病院血液内科)、村山 徹 (兵庫県立がんセンター血液内科)、堀池 重夫 (京都府立医科大学血液・腫瘍内科)、村頭 智 (京都鞍馬口医療センター内科)、足立 陽子 (社会保険神戸中央病院内科)、上辻 由里 (松下記念病院血液科)、兼子裕人 (京都第一赤十字病院血液内科)、内山人二 (京都第二赤十字病院血液内科)、山根 孝久 (大阪市立総合医療センター血液内科)、木村 文彦 (防衛医科大学校血液内科)、高橋 直人 (秋田大学医学部血液腎臓膠原病内科)、臼杵 憲祐 (NTT 東日本関東病院血液内科)、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)、藤澤 信 (横浜市立大学附属市民総合医療センター血液内科)、金森 平和 (神奈川県立がんセンター血液内科)、原野 浩 (横須賀市立市民病院血液内科)、藤巻 克通 (藤沢市民病院血液膠原病科)、田口 淳 (静岡赤十字病院血液内科)、橋本 千寿子 (大和市立病院血液内科)、藤田 浩之 (済生会横浜市南部病院血液内科)、大西 康 (東北大学医学部血液・免疫科)、高橋 太郎 (大崎市民病院内科)、一戸 辰夫 (広島大学原医研血液腫瘍内科(原爆放射線医科学研究所放射線災害医療研究センター血液内科研究分野))、下村 壮司 (国立病院機構広島西医療センター)、今滝 修 (香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科)、川上 公宏 (香川県立中央病院血液内科)、田岡 輝久 (坂出市立病院内科)、原田 浩徳 (順天堂大学医学部血液内科)、福島 俊洋 (金沢医科大学血液免疫内科学)、松岡 広 (神戸大学大学院医学系研究科腫瘍・血液内科)、岡村篤夫 (加古川西市民病院腫瘍血液内科)、高塚 祥芝 (慈愛会今村病院分院血液内科)、東 太地 (愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学(第一内科))、大和田 啓 (東京都立墨東病院内科)、大野 辰治 (大津赤十字病院血液免疫内科)、大居 慎治 (松江赤十字病院血液内科)、福田 哲也 (東京医科歯科大学医学部血液内科)、山本 晃 (横浜市立みなと赤十字病院血液内科)、神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター血液科)、池田 宇次 (県立静岡

岡がんセンター血液・幹細胞移植科)、名和 由一郎 (愛媛県立中央病院血液腫瘍科)、萩原 将太郎 (国立国際医療研究センター血液内科)、高蓋 寿朗 (国立病院機構呉医療センター血液内科)、小林 美希 (名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科)、桐戸 敬太 (山梨大学医学部附属病院血液・腫瘍内科)、狩俣 かおり (ハートライフ病院血液内科)、高野 弥奈 (武蔵野赤十字病院血液腫瘍内科)、渡部 玲子 (埼玉医科大学総合医療センター血液内科)、松田 光弘 (医療法人宝生会PL病院血液内科)、奥村 廣和 (富山県立中央病院内科)、吾郷 浩厚 (島根県立中央病院血液腫瘍科)、田中 孝幸 (鳥取県立中央病院)、原崎 頼子 (宮城県立がんセンター血液内科)、能登 俊 (国立病院機構災害医療センター血液内科)、田中 順子 (島根大学医学部附属病院腫瘍・血液内科)、三井 秀紀 ((国家公務員共済組合連合会)大手前病院血液内科)、林 正樹 (敬愛会中頭病院血液腫瘍内科)、千葉 滋 (筑波大学附属病院血液内科)、米野 琢哉 (国立病院機構水戸医療センター)、清水 誠一 (総合病院土浦協同病院)、品川 篤司 (日立総合病院)、伊藤 孝美 (JAとりで総合医療センター)、青山 泰孝 (府中病院血液疾患センター)、堀 光雄 (茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター血液内科)、木村 晋也 (佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科)、飯野 昌樹 (山梨県立中央病院化学療法科)、田中 英夫 (広島市立安佐市民病院血液内科)、横山 寿行 (国立病院機構仙台医療センター血液内科)、長藤 宏司 (久留米大学病院血液・腫瘍内科)、大野 裕樹 (北九州市立医療センター内科)、牟田 毅 (JCHO九州病院血液・腫瘍内科)、下田 和哉 (宮崎大学医学部附属病院第2内科)、衛藤 徹也 ((国家公務員共済組合連合会)浜の町病院血液内科)、宮本 敏浩 (九州大学病院血液腫瘍内科)、上村 智彦 (原三信病院血液内科)、内田 直之 ((国家公務員共済組合連合会)虎の門病院血液内科)、藤崎 智明 (松山赤十字病院内科)、池田 和彦 (福島県立医科大学附属病院血液内科)、高松 泰 (福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科)、仲里 朝周 (横浜市立市民病院血液内科)、脇田 充史 (名古屋市立西部医療センター血液・腫瘍内科)、小林 祥子 (高の原中央病院血液内科)、友寄 毅昭 (琉球大学医学部内分泌代謝・血液・膠原病内科)、右京 直哉 (大阪赤十字病院血液内科)、佐藤 勉 (札幌医科大学附属病院第4内科)、藤田真也 (関西医科大学附属枚方病院血液腫瘍内科)、玉井洋太郎 (湘南鎌倉総合病院血液内科)、山下浩平 (京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科)、井尾克宏 (関西電力病院血液内科)、土井 章 (京都桂病院血液内科)、杉山裕之 (済生会野江病院血液内科)、高松輝行 (洛和会音羽病院血液内科)、安齋尚之 (高槻赤十字病院血液腫瘍内科)、平本展大 (神戸市立医療センター中央市民病院血液内科)、黒川敏郎 (富山赤十字病院血液内科)、山口博樹 (日本医科大学付属病院血液内科)、伊藤 満 (京都市立病院血液内科)

17.6 遺伝子解析実施予定機関

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

TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-2893

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

測定施設

名古屋大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL: 052-744-2141

FAX: 052-744-2157

解析実施責任者: 教授 清井 仁

解析施設責任者: 教授 清井 仁

東京大学大学院 医学系研究科 ゲノム医学講座

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

TEL: 03-5841-0633

FAX: 03-5841-0634

解析実施責任者: 特任講師 河津正人

解析施設責任者: 特任教授 間野博行

東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野

〒153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1 66

TEL: 03-5452-5352

FAX: 03-5452-5355

解析実施責任者: 特任准教授 堤 修一

解析施設責任者: 教授 油谷浩幸

公益財団法人がん研究会

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

TEL: 03-3570-0450

FAX: 03-3570-0454

解析実施責任者: がん研究所がんゲノム研究部主任研究員 森 誠一

解析施設責任者: ゲノムセンター所長 野田哲生

18. 研究結果の発表

本研究の結果は研究終了後に論文として発表する。論文著者は原則として JALSG 規約に沿って決める。

試験実施に関わる貢献度も考慮し、JALSG 運営委員会での承認を得る。学会発表についても同様とする。ゲノムあるいはエクソーム解析結果(塩基配列)などのデータベース登録については、文部科学省「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」(P-DIRECT)による財政的支援を受けており、「P-DIRECT データ共有ガイドライン」に基づき、本研究の解析で得られたゲノム・エピゲノム等の解析データは、公的データベースを通じて公開することが義務付けられている。本研究によって解析されたデータは、研究終了後から2年以内、あるいは、論文発表までのどちらか早い時期までに、独立行政法人科学技術 振興機構(JST)バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)が運営する「ヒトデータベース」、その他の公的データベースに登録する予定である。なお、NBDCでは、データを次の2種類に分けて取り扱っており、公開方式については、データの性質に合わせてP-DIRECT側で決定する。

- 1) オープンデータ: 多くの方のデータを集計した結果を、一般に公開
- 2) 制限公開データ: 個人ごとの詳しいデータについては、科学的観点と個人情報保護のための体制などについて厳正な審査を受けて承認された研究者にのみ利用を許可

NBDC へのデータ登録にあたっては、氏名など個人情報が特定できないように、再度、匿名化を施す。NBDCでは、データベースで公開する前に、必要な手続きがなされているかどうかについて審査を実施し、基準を満たしたデータのみを公開している。NBDCでは、「NBDC ヒトデータ共有ガイドライン」、「NBDC ヒトデータ取扱いセキュリティガイドライン(データ提供者向け)」を定めており、研究者はこれらに従ってデータを登録する。本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。

本研究の残余検体を用いた付随研究の結果発表(論文・学会発表等)は、原則として本研究の結果発表後に行う。発表に際しては JALSG 規約に従い、JALSG 運営委員会での承認を得る。ゲノムあるいはエクソーム解析結果(塩基配列)などのデータベース登録については、今後決定される次世代がん研究戦略 推進プロジェクトの指針に従う。本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。

本研究の残余検体を用いた付随研究の結果発表(論文・学会発表等)は、原則として本研究の結果発表後に行う。発表に際しては JALSG 規約に従い、JALSG 運営委員会での承認を得る。

19. 参考文献

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. Bennett JM et al : Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976; 33:451-458
3. 堀部敬三 : 小児急性リンパ性白血病の治療成績. 小児外科 2004, 26-31.
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. Linker C et al: Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2002;20:2464-2471.
8. Gökbuğet N et al : Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003 [abstract]. Blood 2007;110,12a
9. 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 UKALLXII/ECOG E2993). Blood. 2008;111:1827-1833
10. 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
11. 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
12. 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
13. Moghrabi A et al. : Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2007;109(3): 896-904
14. Maloney KW et al: Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. Leukemia 2000;14(12):2276-85.
15. Reiter A et al. :Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 1994;84: 3122-3133.
16. Schrappe M et al. : Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000;95: 3310-3322.
17. Annino L et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Long-term follow-up of GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 2002;99:863-871.
18. Bostrom BC et al: Dexamethasone versus prednisolone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard risk acute lymphoblastic leukaemia. Blood 2003;101:3809-3817
19. Mitchell CD et al: Benefit of Dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. Br J Haematol 2005;129:734-45
20. Igarashi S et al: No advantage of Dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children' s Cancer Study Group L95-14 protocol. J Clin Oncol 2005;23:6489-6498
21. 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.

FAX 用紙（様式 1）

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究
施設登録票JALSG データセンター 行 (E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp)☐ このプロトコールに参加する

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）での審査・承認を受けましたので、審査結果のコピーを添えて施設登録を行います。施設登録後は、該当症例を連続的に登録するとともに、プロトコールを遵守し、登録症例の CRF 記入を遅滞なく行います。

以下の研究および検体保存についての審査結果をお知らせ下さい。

7.3. 網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析

- ☐ 承認
☐ 非承認

残余検体の JALSG 検体保存センターでの中央保存について

（審査結果をお選び下さい）

- ☐ 承認
☐ 非承認

☐ このプロトコールに参加しない

参加しない理由

- ☐ 別プロトコールを施行中
☐ プロトコールに以下の理由で賛同できない

（

- ☐ 以下の理由で倫理委員会（該当審査期間）の承認が得られなかった

（

- ☐ その他

（

FAX 送信日 西暦 年 月 日

施設名

責任医師名

住所

TEL FAX

E-mail

検査項目	施設上限値
LDH	
AST	
ALT (男)	
ALT (女)	
T. Bil	
CRE (男)	
CRE (女)	
AMY	

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究 倫理委員会審査内容連絡用紙

JALSG データセンター 行 (E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp)

JALSG Ph(-)B-ALL213 試験の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）で下記事項について指摘されましたので、連絡いたします。

倫理委員会での指摘事項

（対応策が提示された場合には併せてご記入下さい）

施設名 _____ 責任医師名 _____

住所 _____

TEL _____ E-mail _____

B-ALL213 症例登録票

(Ph(-)B-ALL213、Burkitt-ALL213 共通)

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

1. JALSG 施設名 _____
2. 担当医 _____
3. 登録者メールアドレス： _____
4. 患者 性別 (1:男、2:女)
5. 生年月日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (生年月までは必須)
6. 年齢 _____ 歳 7. 身長 _____ cm 体重 _____ kg
8. 患者匿名化番号 _____
9. 登録日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (データセンターで自動入力)

[適格条件]

- 1) 急性リンパ性白血病であることを告知されていますか？ (1: はい 2: いいえ)
- 2) 未治療例ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 3) 診断はB細胞性急性リンパ性白血病ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 4) 15歳以上 65歳未満ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 5) performance status (ECOG)を記入してください (0, 1, 2, 3)
- 6) 血清ビリルビン値を記入してください (_____ mg/dl)
- 7) 血清クレアチニン値を記入してください (_____ mg/dl)
- 8) 心電図、心エコーにて重篤な異常を認めませんか？
(心エコーを行った場合は左心駆出率が50%以上ですか？) (1: はい 2: いいえ)
- 9) 経皮的酸素飽和濃度が room air で何%ですか？ (_____ %)
- 10) 本試験参加について文書による同意が本人より得られていますか？ (1: はい 2: いいえ)
 - ・ JALSG Ph(-)B-ALL213臨床試験に関する同意 同意取得年月日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 - ・ キメラ遺伝子スクリーニング検査に関する同意 (1: はい 2: いいえ)

[除外条件]

- 1) 登録前に Leukapheresis を行った患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 2) うっ血性心不全の患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 3) 3 か月以内に心筋梗塞の既往を有する患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 4) 悪性高血圧を有する患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 5) 肺線維症を有する患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 6) 間質性肺炎を有する患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
- 7) 以下のいずれかに該当する糖尿病患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
 - ① インスリン投与によっても空腹時血糖 200mg/dl 以下を維持できない
 - ② インスリン投与による治療で 1 日に 2 回以上の低血糖発作を起こす
 - ③ ケトアシドーシスを伴う
 - ④ 高浸透圧性非ケトン性昏睡を伴う
- 8) 下記のいずれかに該当する感染症を有する患者ですか？ (1: はい 2: いいえ)
 - ① 敗血症性ショック
 - ② 血圧低下またはアシドーシスを伴う感染症
 - ③ 壊死を伴う感染症
 - ④ 抗ウイルス薬による治療が必要なウイルス感染症

(軟膏などの局所処置のみで対応可能な単純ヘルペスは除く)

- ⑤ 治療が必要な活動性の結核菌または非定型抗酸菌感染症
 - ⑥ ニューモシスチス肺炎
 - ⑦ 髄膜炎、脳炎、脳症を伴う感染症
 - ⑧ 原虫症
- 9) 肝硬変症の患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- 10) HIV抗体陽性、HBs抗原陽性の患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- 11) 治療を必要とする深部血栓症を有する患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- 12) 以下のいずれかに該当する精神疾患を有する患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- ① 精神医学的専門治療または薬物療法によっても日常生活に支障がある高度の気分変動
 - ② 監視または拘束を必要とする
 - ③ 精神医学的専門治療または薬物療法によっても入院治療の継続に支障がある
- 13) 活動性重複癌を有する患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- 14) 妊娠、妊娠をしている可能性のある患者または授乳中の患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- 15) 施設代表医師又は試験分担医師が不適当と判断した患者ですか？ (1 : はい 2 : いいえ)

[その他] =以下の項目が「はい」でなくても、本試験への登録は可能です。

- 1) 探索的研究参加について文書による同意が本人より得られていますか？ (1 : はい 2 : いいえ)
- 2) 残余検体のJALSG 検体保存センターでの中央保存に関する同意本人より得られていますか？ (1 : はい 2 : いいえ)

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【治療開始時データ / 様式 I】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____
 年齢 _____ 歳 性別 (M, F) _____ . 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス : _____
 診断確定日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 文書同意取得日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

【診察所見】

体重 _____ kg、体表面積 _____ m²
 38℃以上の発熱（無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____]）
 中枢神経白血病（無 0、有 1）その他の髄外白血病（無 0、有 1 [部位 _____]）
 ※：データセンターで計算して入力

【末梢血所見】

WBC _____ /μl（芽球 _____ % 好中球 _____ %）
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万/μl

【生化学検査】

LDH _____ U/l（院内基準上限値 _____ U/l） AST(GOT) _____ U/l（院内基準上限値 _____ U/l）
 ALT(GPT) _____ U/l（院内基準上限値 _____ U/l） T. Bil _____ mg/dl（院内基準上限値 _____ mg/dl） CRE _____
 mg/dl（院内基準上限値 _____ mg/dl） UA _____ mg/dl CRP _____ mg/dl FBS _____ mg/dl
 ALB _____ g/dl IgG _____ mg/dl
 PT _____ 秒（ _____ %） APTT _____ 秒（ _____ %） FDP _____ μg/ml
 fibrinogen _____ mg/dl ATIII 活性 _____ %

【心機能検査】

心電図異常（無 0、有 1 [異常所見 _____]）
 心エコーの施行（無 0、有 1 [EF _____ %]）

【骨髄検査】（西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）

細胞密度（過形成 1、正形成 2、低形成 3、ドライタップ 4） 有核細胞数 _____ 万/μl
 骨髄中芽球 _____ %

【細胞マーカーなど】

CD2	(-0 +1 未施行 2)	CD3	(-0 +1 未施行 2)
CD4	(-0 +1 未施行 2)	CD5	(-0 +1 未施行 2)
CD7	(-0 +1 未施行 2)	CD8	(-0 +1 未施行 2)
CD10	(-0 +1 未施行 2)	CD13	(-0 +1 未施行 2)
CD19	(-0 +1 未施行 2)	CD20	(-0 +1 未施行 2)
CD33	(-0 +1 未施行 2)	CD34	(-0 +1 未施行 2)
CD56	(-0 +1 未施行 2)	HLA-DR	(-0 +1 未施行 2)

CD1	(-0 +1 未施行 2)	CD38	(-0 +1 未施行 2)
SmIgM	(-0 +1 未施行 2)	CD22	(-0 +1 未施行 2)
SmIg- κ	(-0 +1 未施行 2)	SmIg- λ	(-0 +1 未施行 2)
Cy μ	(-0 +1 未施行 2)	CyCD79a	(-0 +1 未施行 2)
TdT	(-0 +1 未施行 2)	CyCD3	(-0 +1 未施行 2)
MPO	(-0 +1 未施行 2)	CyCD22	(-0 +1 未施行 2)

CD1, CD38, IgM, CD22, SmIg- κ , SmIg- λ , Cy μ , CyCD79a, TdT, cyCD3, MPO, cyCD22 は、SRL による LLA 2nd B-ALL set として施行されます。

【染色体・遺伝子検査】

染色体検査（未施行 0、施行 1）

* 結果は寛解導入療法報告書で報告して下さい

【コメント欄】

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Induction therapy / 様式 II】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

染色体検査（未施行 0、施行 1）

染色体異常（無 0、有 1〔単クローン 2、多クローン 3〕、解析不能 4）

染色体結果（分析細胞数も記入）： [_____]

* 染色体検査報告書をセントラルレビュー委員会にお送り下さい

FISH 検査（未施行 0、施行 1）

IgH/MYC（無 0、有 1、未施行 3）

IgH/BCL2（無 0、有 1、未施行 3）

キメラ遺伝子検査（未施行 0、施行 1）

キメラ遺伝子結果：[major bcr/abl (-0 +1 未施行 2), minor bcr/abl (-0 +1 未施行 2), その他 3 (_____)]

【寛解導入療法】

治療（未施行 0、施行 1）未施行の理由（ _____ ）

治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日（プロトコール中の day 1）

治療開始時 体重 _____ kg、体表面積 ※ _____ m²

Corticosteroid prephase について

day 8 の末梢血 WBC _____ / μ l（芽球 _____ % 芽球数 _____ / μ l）

day 7 までの PSL の投与量[総投与量 ※ mg/ m²] (_____ mg/body)

【L-ASP の投与に関する調査】

ATIII 活性最低値 _____ %

ATIII 補充（無 0、有 1）

Fib 最低値 _____ mg/dl

FFP 補充（無 0、有 1）[総投与量 _____ ml]

P-AMY 最高値 _____ IU/ml 院内基準上限値 _____ IU/ml

L-ASP 減量（無 0、有 1）

減量ありの場合記入：L-ASP 総投与量 ※ KU/m²、(_____ KU/body)

L-ASP 減量理由

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0（なし）あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を示します。

L-ASP 減量理由 アレルギー反応（2 以下 3 4） 肺炎（2 以下 3 4） 高 AMY 血症 _____ IU/ml（2 以下 3 4） AST
 U/l（2 以下 3 4） ALT _____ U/l（2 以下 3 4） T.Bil _____ mg/dl（2 以下 3 4） 肝不全（なし 3 4） 高血糖（2
 以下 3 4） 血栓症（2 以下 3 4） 部位（ _____ ） 出血（2 以下 3 4） 部位（ _____ ）

その他の検査値異常（2 以下 3 4、有害事象 _____）

その他の合併症・副作用（ _____）

症状出現日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

[Induction course の PSL の投与に関する調査]

PSL 減量（無 0、有 1）

減量ありの場合記入：PSL 総投与量 ※ mg/ m² (_____mg/body)

[VCR の投与に関する調査]

VCR 減量（無 0、有 1）

減量ありの場合記入：VCR 総投与量 ※ mg/ m² (_____mg/body)

[DNR の投与に関する調査]

DNR 減量（無 0、有 1）

減量ありの場合記入：DNR 総投与量 ※ mg/ m² (_____mg/body)

[CPM の投与に関する調査]

CPM 減量（無 0、有 1）

減量ありの場合記入：CPM 総投与量 ※ mg/ m² (_____mg/body)

MTX, Ara-C, DEX-IT の有無（未施行 0、施行 1）未施行の理由

（ _____）

減量有の場合の詳細

【合併症・副作用】[Grade の記載は CTCAE v4. 0-日本語訳 JCOG 版に基づいて下さい。]

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0（なし）あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

発熱性好中球減少（0 3 4） 敗血症（0 4、起炎菌 _____） 肺感染症（2 以下 3 4） 直腸

肛門感染（2 以下 3 4）カテーテル関連感染（2 以下 3 4）

その他の感染症（2 以下 3 4、感染巣 _____）

頭蓋内出血（0 3 4） 気管支肺出血（2 以下 3 4） 消化管出血（2 以下 3 4） 性器出血（2 以下 3 4） DIC
（2 以下 3 4） 血栓塞栓症（2 以下 3 4）

口内粘膜炎（2 以下 3 4） 下痢（2 以下 3 4） 悪心（2 以下 3） 嘔吐（2 以下 3 4） 膵炎（2 以下 3 4）

高 AMY 血症 _____IU/ml（2 以下 3 4） AST _____U/l（2 以下 3 4） ALT _____U/l（2 以下 3 4） T.Bil _____mg/dl

（2 以下 3 4） 肝不全（0 3 4） CRE _____mg/dl（2 以下 3 4） 高血糖（2 以下 3 4） イレウス（2 以下 3 4）

末梢神経障害（口運動、口感覚）（2 以下 3 4） アレルギー（2 以下 3 4） 心臓障害（2 以下 3 4、有害事
象 _____）

皮膚（2 以下 3 4、有害事象 _____）

tumor lysis syndrome（0 3 4） その他の検査値異常（2 以下 3 4、有害事象 _____）

その他の合併症・副作用()

* 各有害事象ともGrade3以上の場合はその出現日、経過、消失日につきコメント欄に記入ください。

【コメント欄】

【寛解導入療法結果】

寛解導入療法（C1 の効果は含まない）の治療効果

Day15 の骨髓中芽球_____ %

Day36 の骨髓による判定（CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄）

髓外白血病の残存（無 0、有 1）

治療結果（CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄） CR 判定日 西暦_____年_____月_____日

死亡（無 0、有 1）（以下死亡の場合のみ記入） 死亡日_____年_____月_____日（day_____）

死亡時点の血液状態 WBC_____/μl 好中球_____ % 芽球_____ % 血小板_____万/μl

死因（複数ある場合はすべてチェックして下さい。）（敗血症 1、敗血症の疑い 2、肺炎 3、消化管感染 4、脳出血 5、DIC6、肝炎 7、脾炎 8、その他 9、不明 0）その他の死因：具体的に_____

初回寛解期の造血幹細胞移植（本例における寛解時点での、病院の方針を選ぶこと）

1. 同種ドナー（同胞・非血縁）がみつければ施行する方針
2. 同胞ドナーがみつかる時のみ施行する方針
3. ドナーがなければ自家幹細胞移植を施行する方針
4. ドナーの有無にかかわらず自家幹細胞移植を優先して施行する方針
5. 幹細胞移植は施行しない方針

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Consolidation therapy # 1 / 様式 III-1】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

開始前の血液状態 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄)
 骨髄中の芽球 _____ % (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

【診察所見】
 PS (0、1、2、3、4) 体重 _____ kg
 38℃以上の発熱 (無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____])

【開始前の末梢血所見】，
 WBC _____ /μl (芽球 _____ % 好中球 _____ %)
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万/μl

【開始前の生化学検査】
 AST (GOT) _____ U/l ALT (GPT) _____ U/l T.Bil _____ mg/dl CRE _____ mg/dl

【治療】
 治療 (未施行 0、施行 1) [未施行の理由 _____]
 治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治療開始時 身長 _____ cm、体重 _____ kg、体表面積 ※ _____ m²

【L-ASP の投与に関する調査】
 ATIII 活性最低値 _____ %
 ATIII 補充 (無 0、有 1)
 Fib 最低値 _____ mg/dl
 FFP 補充 (無 0、有 1) [総投与量 _____ ml]
 P-AMY 最高値 _____ IU/ml
 L-ASP 減量 (無 0、有 1)

減量ありの場合記入：L-ASP 総投与量 ※ KU/m²、(_____ KU/body)

L-ASP 減量理由

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0 (なし) あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を示します。

L-ASP 減量理由 アレルギー反応 (2 以下 3 4) 肺炎 (2 以下 3 4) 高 AMY 血症 _____ IU/ml (2 以下 3 4) AST
 U/l (2 以下 3 4) ALT _____ U/l (2 以下 3 4) T.Bil _____ mg/dl (2 以下 3 4) 肝不全 (なし 3 4) 高血糖 (2
 以下 3 4) 血栓症 (2 以下 3 4) 部位 () 出血 (2 以下 3 4) 部位 ()

その他の検査値異常 (2 以下 3 4、有害事象 _____)

その他の合併症・副作用 (_____)

症状出現日 西暦 年 月 日

[Ara-C の投与に関する調査]

Ara-C 減量（無 0, 有 1）

減量ありの場合記入：Ara-C 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

[ETP の投与に関する調査]

ETP 減量（無 0, 有 1）

減量ありの場合記入：ETP 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

[DEX の投与に関する調査]

DEX 減量（無 0, 有 1）

減量ありの場合記入：DEX 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

MTX, Ara-C, DEX-IT の有無（未施行 0、施行 1）未施行の理由

(_____)

減量有の場合の詳細

[寛解導入で非寛解例の C1 治療結果（寛解導入療法のみで寛解した例は記入しない。）]

治療結果 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄) CR 判定日 西暦 年 月 日

髄外白血病の残存（無 0、有 1）

[寛解導入で寛解例の C1 治療の結果]

骨髄再発（無 0、有 1：再発日 西暦 年 月 日）

髄外再発（無 0、有 1：再発日 西暦 年 月 日）

死亡（無 0、有 1）（以下死亡の場合のみ記入） 死亡日 西暦 年 月 日 (day _____)

死亡時点の血液状態 WBC _____ /μl 好中球 _____ % 芽球 _____ % 血小板 _____ 万/μl

死因（複数ある場合はすべてチェックして下さい。）（敗血症 1、敗血症の疑い 2、肺炎 3、消化管感染 4、脳出血 5、DIC6、肝炎 7、脾炎 8、その他 9、不明 0）その他の死因：具体的に _____

[合併症・副作用] [Grade の記載は CTCAE v4.0-日本語訳 JCOG 版に基づいて下さい。]

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0（なし）あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

発熱性好中球減少 (0 3 4) 敗血症 (0 4、起炎菌 _____) 肺感染症 (2 以下 3 4) 直腸

肛門感染 (2 以下 3 4) カテーテル関連感染 (2 以下 3 4)

その他の感染症 (2 以下 3 4、感染巣 _____)

頭蓋内出血 (0 3 4) 気管支肺出血 (2 以下 3 4) 消化管出血 (2 以下 3 4) 性器出血 (2 以下 3 4) DIC (2 以下 3 4) 血栓塞栓症 (2 以下 3 4)

[經過]

JSHCT (TRUMP) 登録番号 _____

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Consolidation therapy # 2 / 様式 III-2】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

開始前の血液状態 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄)
 骨髄中の芽球 _____ % (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

【診察所見】
 PS (0、1、2、3、4) 体重 _____ kg
 38℃以上の発熱 (無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____])

【開始前の末梢血所見】
 WBC _____ /μl (芽球 _____ % 好中球 _____ %)
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万/μl

【開始前の生化学検査】
 AST (GOT) _____ U/l ALT (GPT) _____ U/l T. Bil _____ mg/dl CRE _____ mg/dl

【治療】
 治療 (未施行 0、施行 1) [未施行の理由 _____]
 治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治療開始時 体重 _____ kg、体表面積 ※ _____ m²
 i) MTX の減量、中止 (無 0、有 1)
 ii) 2 回目の MTX (day15) の開始時期の延期 (無 0、有 1)
 iii) 2 回目の MTX の減量、中止 (無 0、有 1)
 i), ii), iii) で有の場合、その理由と内容を具体的に

1 回目 MTX48 時間値 _____ μmol/l 72 時間値 _____ μmol/l ロイコボリン投与回数 _____ 回
 2 回目 MTX48 時間値 _____ μmol/l 72 時間値 _____ μmol/l ロイコボリン投与回数 _____ 回
 上記 MTX 血中濃度が未測定の場合、上記以外の MTX 血中濃度測定があった場合や、ロイコボリン増量があった場合は、具体的にその内容を

[L-ASP の投与に関する調査]

ATIII 活性最低値 %
 ATIII 補充 (無 0, 有 1)
 Fib 最低値 mg/dl
 FFP 補充 (無 0, 有 1) [総投与量 _____ ml]
 P-AMY 最高値 IU/ml 院内基準値 IU/ml
 治療結果
 L-ASP 減量 (無 0, 有 1)

減量ありの場合記入: L-ASP 総投与量 ※ KU/m²、(_____ KU/body)

L-ASP 減量理由

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0 (なし) あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を示します。

L-ASP 減量理由 アレルギー反応 (2 以下 3 4) 肺炎 (2 以下 3 4) 高 AMY 血症 _____ IU/ml (2 以下 3 4) AST
 U/l (2 以下 3 4) ALT _____ U/l (2 以下 3 4) T.Bil _____ mg/dl (2 以下 3 4) 肝不全 (なし 3 4) 高血糖 (2
 以下 3 4) 血栓症 (2 以下 3 4) 部位 () 出血 (2 以下 3 4) 部位 ()

その他の検査値異常 (2 以下 3 4、有害事象)

その他の合併症・副作用 ()

症状出現日 西暦 年 月 日

[VCR の投与に関する調査]

VCR 減量 (無 0, 有 1)

減量ありの場合記入: VCR 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

VDS 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

[6MP の投与に関する調査]

6MP 減量 (無 0, 有 1)

減量ありの場合記入: 6MP 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

MTX, Ara-C, DEX-IT の有無 (未施行 0、施行 1) 未施行の理由

()

減量有の場合の詳細

--

[C2 治療の結果]

骨髄再発 (無 0、有 1: 再発日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

髄外再発 (無 0、有 1: 再発日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

死亡 (無 0、有 1) (以下死亡の場合のみ記入) 死亡日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (day _____)

死亡時点の血液状態 WBC _____ / μl 好中球 _____ % 芽球 _____ % 血小板 _____ 万/ μl

死因 具体的に _____

[合併症・副作用] [Grade の記載は CTCAE v4. 0-日本語訳 JCOG 版に基づいて下さい。]

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Consolidation therapy # 3 / 様式 III-3】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

開始前の血液状態 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄)
 骨髄中の芽球 _____ % (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

【診察所見】
 PS (0、1、2、3、4) 体重 _____ kg
 38℃以上の発熱 (無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____])

【開始前の末梢血所見】
 WBC _____ /μl (芽球 _____ % 好中球 _____ %)
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万/μl

【開始前の生化学検査】
 AST (GOT) _____ U/l ALT (GPT) _____ U/l T.Bil _____ mg/dl CRE _____ mg/dl

【治療】
 治療 (未施行 0、施行 1) [未施行の理由 _____]
 治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治療開始時 身長 _____ cm、体重 _____ kg、体表面積 ※ _____ m²

【L-ASP の投与に関する調査】
 ATIII 活性最低値 _____ %
 ATIII 補充 (無 0、有 1)
 Fib 最低値 _____ mg/dl
 FFP 補充 (無 0、有 1) [総投与量 _____ ml]
 P-AMY 最高値 _____ IU/ml
 L-ASP 減量 (無 0、有 1)
 減量ありの場合記入：L-ASP 総投与量 ※ KU/m²、(_____ KU/body)

L-ASP 減量理由 [Grade (0 1 2 3 4) の記載は別紙に示す NCI-CTC の副作用判定基準で行って下さい。]
 Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0 (なし) あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口
 検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

L-ASP 減量理由 アレルギー反応 (2 以下 3 4) 肺炎 (2 以下 3 4) 高 AMY 血症 _____ IU/ml (2 以下 3 4) AST
 U/l (2 以下 3 4) ALT _____ U/l (2 以下 3 4) T.Bil _____ mg/dl (2 以下 3 4) 肝不全 (なし 3 4) 高血糖 (2
 以下 3 4) 血栓症 (2 以下 3 4) 部位 () 出血 (2 以下 3 4) 部位 () その他の検査値異常 (0 1
 2 3 4、有害事象 _____)
 その他の合併症・副作用 (_____)

症状出現日 西暦 年 月 日

[VCR の投与に関する調査]

VCR 減量（無 0，有 1）

減量ありの場合記入：VCR 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[DNR の投与に関する調査]

DNR 減量（無 0，有 1）

減量ありの場合記入：DNR 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[DEX の投与に関する調査]

DEX 減量（無 0，有 1）

減量ありの場合記入：DEX 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[CPM の投与に関する調査]

CPM 減量（無 0，有 1）

減量ありの場合記入：CPM 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[6MP の投与に関する調査]

6MP 減量（無 0，有 1）

減量ありの場合記入：6MP 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[Ara-C の投与に関する調査]

Ara-C 減量（無 0，有 1）

減量ありの場合記入：Ara-C 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

MTX, Ara-C, DEX-IT の有無（未施行 0、施行 1）未施行の理由

()

減量有の場合の詳細

--

[治療結果]

骨髄再発（無 0、有 1：再発日西暦____年____月____日）

髄外再発（無 0、有 1：再発日 西暦____年____月____日）

死亡（無 0、有 1）（以下死亡の場合のみ記入） 死亡日西暦____年____月____日（day____）

死亡時点の血液状態 WBC____/μl 好中球____% 芽球____% 血小板____万/μl

死因（複数ある場合はすべてチェックして下さい。）（敗血症 1、敗血症の疑い 2、肺炎 3、消化管感染 4、

脳出血 5、DIC6、肝炎 7、脾炎 8、その他 9、不明 0）その他の死因：具体的に_____

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Consolidation therapy # 4 / 様式 III-4】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

開始前の血液状態 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄)
 骨髄中の芽球 _____ % (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

【診察所見】
 PS (0、1、2、3、4) 体重 _____ kg
 38℃以上の発熱 (無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____])

【開始前の末梢血所見】
 WBC _____ /μl (芽球 _____ % 好中球 _____ %)
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万/μl

【開始前の生化学検査】
 AST (GOT) _____ U/l ALT (GPT) _____ U/l T.Bil _____ mg/dl CRE _____ mg/dl

【治療】
 治療 (未施行 0、施行 1) [未施行の理由 _____]
 治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治療開始時 身長 _____ cm、体重 _____ kg、体表面積 ※ _____ m²

【L-ASP の投与に関する調査】
 ATIII 活性最低値 _____ %
 ATIII 補充 (無 0、有 1)
 Fib 最低値 _____ mg/dl
 FFP 補充 (無 0、有 1) [総投与量 _____ ml]
 P-AMY 最高値 _____ IU/ml
 L-ASP 減量 (無 0、有 1)

減量ありの場合記入：L-ASP 総投与量 ※ KU/m²、(_____ KU/body)

L-ASP 減量理由

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0 (なし) あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

L-ASP 減量理由 アレルギー反応 (2 以下 3 4) 肺炎 (2 以下 3 4) 高 AMY 血症 _____ IU/ml (2 以下 3 4) AST
 U/l (2 以下 3 4) ALT _____ U/l (2 以下 3 4) T.Bil _____ mg/dl (2 以下 3 4) 肝不全 (なし 3 4) 高血糖 (2
 以下 3 4) 血栓症 (2 以下 3 4) 部位 () 出血 (2 以下 3 4) 部位 ()

その他の検査値異常 (2 以下 3 4、有害事象 _____)

その他の合併症・副作用 (_____)

症状出現日 西暦 年 月 日

[Ara-C の投与に関する調査]

Ara-C 減量（無 0, 有 1）

減量ありの場合記入：Ara-C 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[ETP の投与に関する調査]

ETP 減量（無 0, 有 1）

減量ありの場合記入：ETP 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

[DEX の投与に関する調査]

DEX 減量（無 0, 有 1）

減量ありの場合記入：DEX 総投与量 ※ mg/ m² (____mg/body)

MTX, Ara-C, DEX-IT の有無（未施行 0、施行 1）未施行の理由

()

減量有の場合の詳細

[治療結果]

骨髄再発（無 0、有 1：再発日西暦 年 月 日）

髄外再発（無 0、有 1：再発日 西暦 年 月 日）

死亡（無 0、有 1）（以下死亡の場合のみ記入） 死亡日西暦 年 月 日（day__）

死亡時点の血液状態 WBC ____/μl 好中球 ____% 芽球 ____% 血小板 ____万/μl

死因 具体的に_____

[合併症・副作用] [Grade の記載は CTCAE v4.0-日本語訳 JCOG 版に基づいて下さい。]

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0（なし）あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

発熱性好中球減少（0 3 4） 敗血症（0 4、起炎菌_____） 肺感染症（2 以下 3 4） 直腸

肛門感染（2 以下 3 4）カテーテル関連感染（2 以下 3 4）

その他の感染症（2 以下 3 4、感染巣_____）

頭蓋内出血（0 3 4） 気管支肺出血（2 以下 3 4） 消化管出血（2 以下 3 4） 性器出血（2 以下 3 4） DIC
（2 以下 3 4）血栓塞栓症（2 以下 3 4）

口内粘膜炎（2 以下 3 4） 下痢（2 以下 3 4） 悪心（2 以下 3） 嘔吐（2 以下 3 4） 肺炎（2 以下 3 4）

高 AMY 血症 ____IU/ml（2 以下 3 4） AST ____U/l（2 以下 3 4） ALT ____U/l（2 以下 3 4） T.Bil ____mg/dl

（2 以下 3 4） 肝不全（0 3 4） CRE ____mg/dl（2 以下 3 4） 高血糖（2 以下 3 4） イレウス（2 以下 3 4）

末梢神経障害（口運動、口感覚）（2 以下 3 4） アレルギー（2 以下 3 4） 心臓障害（2 以下 3 4、有害事
象_____）

結膜炎 (2 以下 3) 皮膚 (2 以下 3 4、有害事象_____)

その他の検査値異常 (2 以下 3 4、有害事象_____)

その他の合併症・副作用(_____)

* 各有害事象ともGrade3以上の場合はその出現日、経過および消失日につきコメント欄に記入ください。

〔経過〕

造血幹細胞移植 (無 0、有 1 : 移植日西暦_____年_____月_____日)

JSHCT (TRUMP) 登録番号_____

〔コメント欄〕

--

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Consolidation therapy # 5 / 様式 III-5】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

開始前の血液状態 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄)
 骨髄中の芽球 _____ % (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

【診察所見】
 PS (0、1、2、3、4) 体重 _____ kg
 38℃以上の発熱 (無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____])

【開始前の末梢血所見】
 WBC _____ / μ l (芽球 _____ % 好中球 _____ %)
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万 / μ l

【開始前の生化学検査】
 AST (GOT) _____ U/l ALT (GPT) _____ U/l TB _____ mg/dl CRE _____ mg/dl

【治療】
 治療 (未施行 0、施行 1) [未施行の理由 _____]
 治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治療開始時 身長 _____ cm、体重 _____ kg、体表面積 ※ _____ m²
 i) MTX の減量、中止 (無 0、有 1)
 ii) 2 回目の MTX (day15) の開始時期の延期 (無 0、有 1)
 iii) 2 回目の MTX の減量、中止 (無 0、有 1)
 i), ii), iii) で有の場合、その理由と内容を具体的に

1 回目 MTX48 時間値 _____ μ mol/l 72 時間値 _____ μ mol/l ロイコボリン投与回数 _____ 回
 2 回目 MTX48 時間値 _____ μ mol/l 72 時間値 _____ μ mol/l ロイコボリン投与回数 _____ 回
 上記 MTX 血中濃度が未測定の場合、上記以外の MTX 血中濃度測定があった場合や、ロイコボリン増量があった場合は、具体的にその内容を

[L-ASP の投与に関する調査]

ATIII 活性最低値 %

ATIII 補充 (無 0, 有 1)

Fib 最低値 mg/dl

FFP 補充 (無 0, 有 1) [総投与量 _____ ml]

P-AMY 最高値 IU/ml

L-ASP 減量 (無 0, 有 1)

減量ありの場合記入: L-ASP 総投与量 ※ KU/m²、(_____ KU/body)

L-ASP 減量理由

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0 (なし) あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

L-ASP 減量理由 アレルギー反応 (2 以下 3 4) 肺炎 (2 以下 3 4) 高 AMY 血症 _____ IU/ml (2 以下 3 4) AST
U/l (2 以下 3 4) ALT _____ U/l (2 以下 3 4) T.Bil _____ mg/dl (2 以下 3 4) 肝不全 (なし 3 4) 高血糖 (2
以下 3 4) 血栓症 (2 以下 3 4) 部位 () 出血 (2 以下 3 4) 部位 ()

その他の検査値異常 (2 以下 3 4、有害事象)

その他の合併症・副作用 ()

症状出現日 西暦 年 月 日

[VCR の投与に関する調査]

VCR 減量 (無 0, 有 1)

減量ありの場合記入: VCR 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)、

[6MP の投与に関する調査]

6MP 減量 (無 0, 有 1)

減量ありの場合記入: 6MP 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

MTX, Ara-C, DEX-IT の有無 (未施行 0、施行 1) 未施行の理由

()

減量有の場合の詳細

[G5 治療の結果]

骨髄再発 (無 0、有 1: 再発日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

髄外再発 (無 0、有 1: 再発日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

死亡 (無 0、有 1) (以下死亡の場合のみ記入) 死亡日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (day _____)

死亡時点の血液状態 WBC _____ /μl 好中球 _____ % 芽球 _____ % 血小板 _____ 万/μl

死因 具体的に _____

[合併症・副作用] [Grade の記載は CTCAE v4. 0-日本語訳 JCOG 版に基づいて下さい。]

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0 (なし) あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄口

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【Maintenance therapy / 様式 IV-1】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

※：データセンターで計算して入力

施設名 _____
 登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
 記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 記入者メールアドレス： _____

開始前の血液状態 (CR₁, LFS₂, PR₃, <PR₄)
 骨髄中の芽球 _____ % (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

〔診察所見〕
 PS (0、1、2、3、4) 体重 _____ kg
 38℃以上の発熱 (無 0、有 1：感染巣 [不明 9、有 1： _____])

〔開始前の末梢血所見〕
 WBC _____ / μ l (芽球 _____ % 好中球 _____ %)
 Hb _____ g/dl PLT _____ 万 / μ l

〔開始前の生化学検査〕
 AST (GOT) _____ U/l ALT (GPT) _____ U/l T. Bil _____ mg/dl CRE _____ mg/dl

〔治療〕
 治療 (未施行 0、施行 1) [未施行の理由 _____]
 治療開始日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治療開始時 体重 _____ kg、体表面積 ※ m²

寛解導入療法開始日より満2年の日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (データセンターで自動入力)
 まで行った維持療法 (_____ セット)

維持療法完遂の有無 (完遂 0、未完 1)
 [未完の理由 _____]
 VCR 減量 (無 0、有 1)
 減量ありの場合記入：VCR 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

PSL 減量 (無 0、有 1)
 減量ありの場合記入：PSL 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

MTX 減量 (無 0、有 1)
 減量ありの場合記入：MTX 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

6MP 減量 (無 0、有 1)
 減量ありの場合記入：6MP 総投与量 ※ mg/ m² (_____ mg/body)

減量有の場合の詳細

頭蓋照射（未施行 0、施行 1: _____ Gy）

【合併症・副作用】【Grade の記載は CTCAE v4.0-日本語訳 JCOG 版に基づいて下さい。】

Grade 3 以上をチェックして、残り全てが 0（なし）あるいは Grade 2 以下の場合のチェック欄

検査値異常は、データを入力するとデータセンターで Grade を計算します。

発熱性好中球減少（0 3 4） 敗血症（0 4、起炎菌 _____） 肺感染症（2 以下 3 4） 直腸

肛門感染（2 以下 3 4） その他の感染症（2 以下 3 4、感染巣 _____）

頭蓋内出血（0 3 4） 気管支肺出血（2 以下 3 4） 消化管出血（2 以下 3 4） 性器出血（2 以下 3 4） DIC
（2 以下 3 4） 血栓塞栓症（2 以下 3 4）

口内粘膜炎（2 以下 3 4） 下痢（2 以下 3 4） 悪心（2 以下 3） 嘔吐（2 以下 3 4） 肺炎（2 以下 3 4）

高 AMY 血症 IU/ml（2 以下 3 4） AST U/l（2 以下 3 4） ALT U/l（2 以下 3 4） T.Bil mg/dl

（2 以下 3 4） 肝不全（0 3 4） CRE mg/dl（2 以下 3 4） 高血糖（2 以下 3 4） イレウス（2 以下 3 4）

末梢神経障害（口運動、口感覚）（2 以下 3 4） アレルギー（2 以下 3 4） 心臓障害（2 以下 3 4、有害事
象 _____）

皮膚（2 以下 3 4、有害事象 _____）

その他の検査値異常（2 以下 3 4、有害事象 _____）

その他の合併症・副作用（ _____ ）

* 各有害事象とも Grade 3 以上の場合はその出現日、経過および消失日につきコメント欄に記入ください。

【経過】

骨髄再発（無 0、有 1：再発日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）

髄外再発（無 0、有 1：再発日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）

死亡（無 0、有 1）（以下死亡の場合のみ記入） 死亡日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日（day _____）

死亡時点の血液状態 WBC _____ / μ l 好中球 _____ % 芽球 _____ % 血小板 _____ 万/ μ l

死因（複数ある場合はすべてチェックして下さい。）（敗血症 1、敗血症の疑い 2、肺炎 3、消化管感染 4、

脳出血 5、DIC 6、肝炎 7、肺炎 8、その他 9、不明 0）その他の死因：具体的に _____

造血幹細胞移植（無 0、有 1：移植日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）

JSHCT (TRUMP) 登録番号 _____

【コメント欄】

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【治療終了 / 様式 IV-2】

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

施設名 _____
登録番号 B-ALL213- _____ 患者匿名化番号 _____
記入者氏名 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
記入者メールアドレス : _____

化学療法最終施行日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
放射線療法最終施行日（無 0、有 1：最終日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）
造血幹細胞移植（無 0、有 1：移植日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）
JSHCT (TRUMP) 登録番号 _____

プロトコール治療終了理由（下記の項目から選択）

0. 規定の治療が終了
1. 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明
2. 寛解療法に引き続く地固め療法 1 コースを実施しても、完全寛解が得られなかった
3. 造血幹細胞移植
4. 再発
5. 被験者が登録解除を希望
6. 試験の継続が困難であると判断される有害事象が発現
7. 施設代表医師又は試験担当医師が継続困難と判断
8. その他

判定日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

【プロトコール治療終了に至る経過（詳細に）】

Ph(-)B-ALL213 症例調査票

【予後追跡調査 / 様式 IV-3】

(データセンターより依頼時)

データはインターネット（ホームページ <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>）を通して報告して下さい。

施設名 _____

登録番号 B-ALL213- _____

患者匿名化番号 _____

記入者氏名 _____

記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

記入者メールアドレス : _____

最終予後（無病生存 0、有病生存 1、死亡 2） 確認日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

骨髄再発（無 0、有 1：再発日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）

死亡（無 0、有 1）（以下死亡の場合のみ記入） 死亡日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (day _____)

死因 具体的に _____

造血幹細胞移植（無 0、有 1：移植日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日）

JSHCT (TRUMP) 登録番号 _____

[コメント]

JALSG 有害事象急送一次報告書

(72 時間以内)

長崎データセンター受付日：(西暦) 年 月 日

小委員長・事務局への報告日：(西暦) 年 月 日

施設： 担当医： 記入者：

運営委員： FAX： TEL：

I. 症例に関する情報

JALSG プロトコール： 登録番号：

有害事象発生時年齢： 性別： M / F

II. 有害事象の転帰 (有害事象発生日：(西暦) 年 月 日)

- ☐ 治療中及び最終治療日から 30 日以内に発生したすべての死亡
- ☐ 治療に関連して発生した重篤で、予期していない Grade 4
- ☐ その他

有害事象の概要 (有害事象の具体的内容、関連する治療歴や検査データを含む)

III. 有害事象と因果関係が疑われる治療

☐ 薬物療法 ☐ その他の治療

薬剤名： 投与量／日： 投与方法：

薬剤名： 投与量／日： 投与方法：

薬剤名： 投与量／日： 投与方法：

IV. プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

- | | | | |
|--|----------|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> definite | 明確に | } 死亡との因果関係があると思われる有害事象 | |
| <input type="checkbox"/> probable | 多分、十中八九は | | |
| <input type="checkbox"/> possible | ありそうな | | |
| <input type="checkbox"/> unlikely | ありそうにない | } 腫瘍増悪, 急死, 事故, 自殺, 殺人, 不明 から死因選択 | |
| <input type="checkbox"/> not related (unrelated) | 関係ない | | |
| <input type="checkbox"/> unassessable | 評価不能 | | |

V. プロトコール小委員長受領記録

報告書受領日：(西暦) 年 月 日

小委員長チェック： 済

(全 枚)

JALSG 有害事象報告書

長崎データセンター受付日：(西暦) 年 月 日

☐ 急送二次 (7 日以内) ☐ 通常 (15 日以内) ☐ 追加報告

小委員長・事務局への報告日：(西暦) 年 月 日

施設： 担当医： 記入者：

運営委員： FAX： TEL：

I. 症例に関する情報：

JALSG プロトコール： 登録番号：

有害事象発生時年齢： 性別： M / F

II. 有害事象の分類 (有害事象発生日：(西暦) 年 月 日)

- ☐ **死亡**：最終治療日より ☐ **30 日以内** ☐ 31 日以降
- ☐ **生命を脅かすもの** ☐ **予期していないもの** ☐ 予期されるもの
- ☐ 予期していない grade 3 の非血液毒性
- ☐ 既知の grade 3 の有害事象が連続して 2 例以上または 50%以上
- ☐ 永続的または顕著な障害／機能不全 (再生不良性貧血、MDS、二次がんなど)
- ☐ その他

III. 有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係

有害事象の内容	Grade	因果関係が疑われる 治療法・薬物	因果関係の 程度*	発生時期 (何コース目)	転帰	死亡の場合、因 果関係の程度*、#

(*) 因果関係の程度： definite (明確に), probable (多分、十中八九は), possible (ありそう)

unlikely (ありそうにない), not related (unrelated) (関係ない), unassessable (評価不能)

(#) 死因が有害事象と「unlikely」「not related」の場合、「有害事象の内容」に「腫瘍増悪、急死、事故、自殺、殺人、不明」のいずれかを記入。

IV. 症例報告の詳細 (別紙添付 枚)

別紙に記載し報告書に添付する。

V. 小委員長の意見書 (別紙添付 枚)

VI. 小委員長の記録

1) 報告書受領日：(西暦) 年 月 日 研究代表者署名： _____

2) JALSG 代表者への報告日：(西暦) 年 月 日

3) 本有害事象への小委員長としての対応

参加施設への通知日：(西暦) 年 月 日

症例登録一時中止日 (データセンターへの連絡日)：(西暦) 年 月 日

効果・安全性評価委員会への審査依頼日：(西暦) 年 月 日

4) 厚生省への「医薬品等安全性情報報告」の提出確認日：(西暦) 年 月 日

5) 当該企業への「副作用自発報告」の提出確認日：(西暦) 年 月 日

FAX:03-3503-0595

予期しない重篤な有害事象報告

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

以下の臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象について、下記の通り報告する。

1. 報告者情報

(1) 臨床研究機関名・その長の職名及び氏名:

(2) 研究責任者名:

(3) 臨床研究課題名:

(4) 臨床研究登録 ID:

(※あらかじめ登録した臨床研究計画公開データベースより付与された登録 ID 等、臨床研究を特定するための固有な番号等を記載する。
当該臨床研究に係る報告は、関係する全ての研究機関において同じ番号を用いること。)(5) 連絡先: TEL: FAX:
e-mail:

2. 報告内容

(1) 発生機関: ☐ 自施設 ☐ 他の共同臨床研究機関(機関名:)

(2) 重篤な有害事象名・経過

(発生日、重篤と判断した理由、介入の内容と因果関係、経過、転帰等を簡潔に記入)

(3) 重篤な有害事象に対する措置

(新規登録の中断、説明同意文書の改訂、他の被験者への再同意等)

(4) 倫理審査委員会における審査日、審査内容の概要、結果、必要な措置等

(5) 共同臨床研究機関への周知等:

共同臨床研究機関 ☐ 無し ☐ 有り(総機関数(自施設含む) _____ 機関)
当該情報周知の有無 ☐ 無し ☐ 有り

以上

E-mail の添付文書にて JALSG 事務局に送付して下さい。

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究

登録施設変更連絡用紙

JALSG 長崎データセンター 行

E-mail : jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp

JALSG Ph(-)B-ALL213 研究の下記登録症例が転院いたしましたので、連絡いたします。

登録番号 _____ 登録日 _____

転院日 _____

原施設名 _____ 責任医師名 _____

住所 _____

TEL _____ E-mail _____

新施設名 _____ 責任医師名 _____

住所 _____

TEL _____ E-mail _____

本文書は、転院先 JALSG 施設の了解を受けて、原施設が JALSG 長崎データセンターに送付して下さい。

転院先が JALSG 施設以外の場合は、この用紙は使用できません。転院後の follow up も登録施設の責任です。

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(以下、CTCAE v4.0 – JCOG)は、2009 年 5 月に米国 National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0」(<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>) (以下、オリジナル CTCAE v4.0) の日本語訳 JCOG 版 (2013 年 4 月 9 日改訂版) を、別冊とした。修正・改訂内容は JCOG ホームページにてご確認ください。

略語

WNL: 施設基準値範囲内、LLN: 施設基準値下限、ULN: 施設基準値上限

ANC: 好中球数

JCOG CTCAE v4.0 日本語訳 (2013 年 4 月 9 日改訂版) は、
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.pdf から入手可能

NCI-CTCAE v4.0 は web site: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/> から入手可能

図 1 患者名匿名化のための遺伝子検査伝票のシエマ

必ずご記入下さい

患者名

JALSG ALL213
病院

(病院控1)

遺伝子検査番号

カルテ
番号

病院控え見本

患者名が SRL に分らないように、依頼書の 2 ページ目までしか患者名が写らないようになっております。

従いまして、検査を依頼する際には必ず 1・2 ページを病院で保管して下さい。

結果報告書は遺伝子検査番号で返却されますので保管してある伝票で患者名をご確認下さい。

遺伝子検査番号は事務局で付けられた番号をご記入下さい。

V

4849-5
ALL-J キメラスクリーニング
骨髓液 冷蔵保存

※必ず採血管に伝票に印字されている匿名化記号をご記入下さい。

署名を忘れずに
お願い致します。

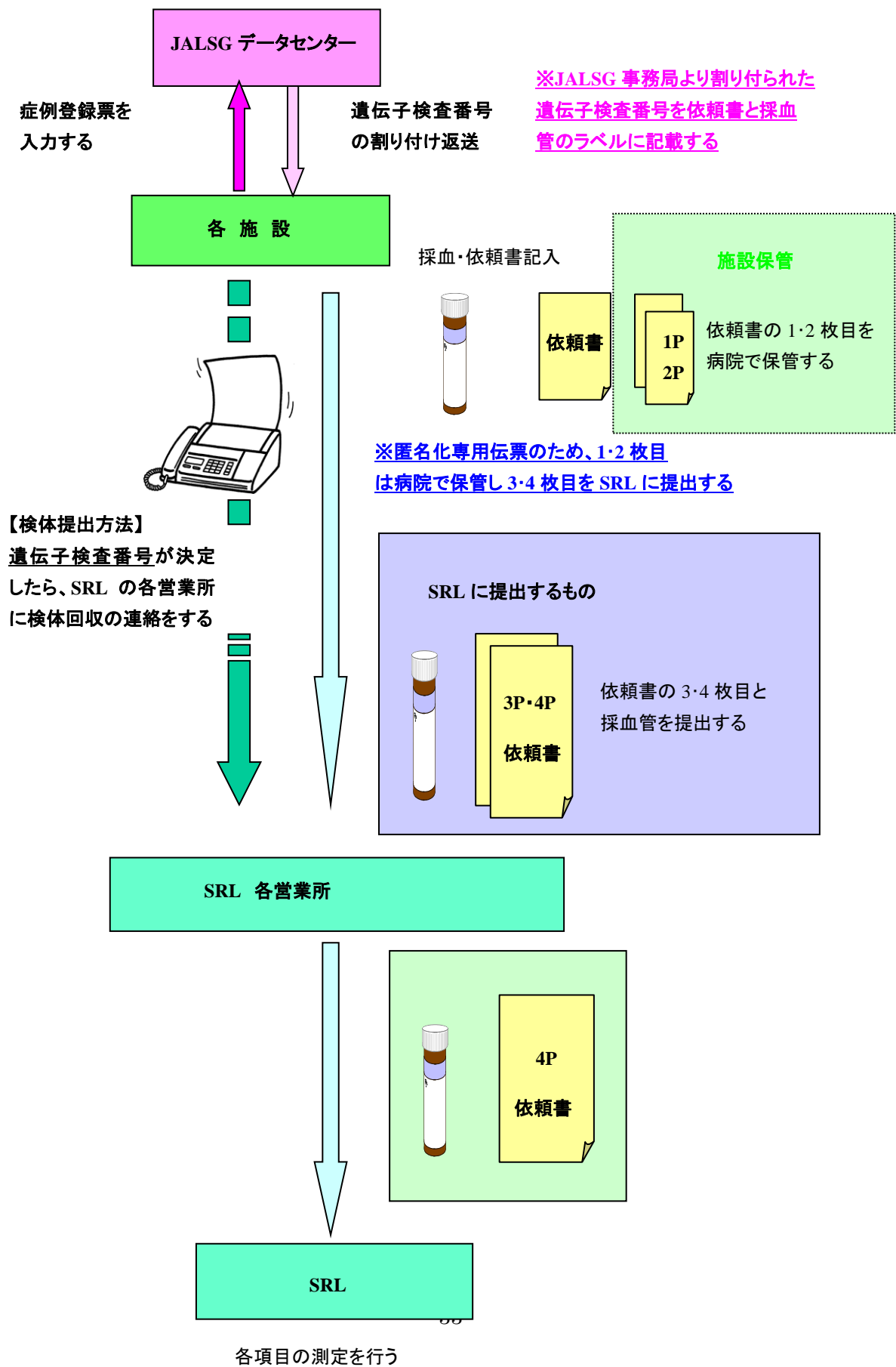
遵守事項確認欄

担当医師名(自署)

MEMO

【月～金曜日のみ検体出検可能】

図2 検査依頼・検体回収の流れ



JALSG Ph(-)B-ALL213 における患者登録および検体検査（試料）の流れ

1. 「JALSG Ph(-)B-ALL213 臨床試験」、「JALSG Burkitt-ALL213 臨床試験」、「JALSG Ph+ALL 臨床試験」、「JALSG T-ALL213-0 臨床試験」、「JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL211-U 臨床試験」、「白血病細胞および正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究」に対する各施設の IRB および倫理委員会の承認

↓

2. 施設登録（FAX：様式 1）→SRL 営業所から検体スピッツ、検査伝票が送付される。

↓

B-ALL 患者の発生

3. 「JALSG Ph(-)B-ALL213 臨床試験」、「白血病細胞および正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究」に関するインフォームドコンセントの取得
「JALSG Burkitt-ALL213 臨床試験」*1、「JALSG Ph+ALL 臨床試験」*1,2に関するインフォームドコンセントの取得

*1: プロトコル 7.2 5)に記載されたマーカー検査結果を見てからでも良い

*2: JALSG Ph+ALL 臨床試験が開始されてから

↓

4. B-ALL213 登録票をインターネットで JALSG データセンターに登録
自動的に症例番号および遺伝子検査番号が付与される。:登録時に付与された遺伝子検査番号により匿名化される。

↓

5. 検体採取→SRL 営業所に回収依頼（SRL 検査伝票 B①-1、B①-2 および B①-3＝遺伝子検査番号で匿名化）

5.1. キメラ遺伝子スクリーニング（骨髓液 1 mL、困難な場合は末梢血 7-14mL）

白血病細胞免疫学的マーカー（骨髓液 1 mL、困難な場合は末梢血 5ml）

DNA 抽出用（骨髓液 1 mL、困難な場合は末梢血 7-14mL、同意が得られていない場合は不要）

↓

6. 「JALSG Ph(-)B-ALL213 臨床試験」を開始する。

↓

7. SRL より各施設および研究事務局へキメラ遺伝子検査結果およびマーカー検査結果を文書で報告（匿名化番号）

↓

8. Ph(-)precursor B-ALL であることを確認し、本試験(Ph(-)B-ALL213)を続行する。

8.1 形態的に Burkitt 白血病とはいえないが、マーカー検査結果から Burkitt 白血病の可能性があれば、染色体検査後のカルノア液で、IgH/MYC と IgH/BCL2 の検査を SRL に依頼する（SRL 検査伝票 B②＝遺伝子検査番号で匿名化）。もし、実名で SRL に染色体検査を依頼している場合は、カルノア液返却後に、匿名化番号で SRL に依頼する（SRL 検査伝票 B②）。

8.2. *BCR-ABL* 陽性症例は、本試験を中止する（将来的には次期 JALSG Ph+ALL プロトコルへ移行する）。

↓

9. 8.1. の場合は、SRL より各施設および研究事務局へ IgH/MYC および IgH/BCL2 の検査結

果を文書で報告（匿名化番号）

↓

- 9.1. Burkitt 白血病でなければ本試験(Ph(-)B-ALL213 臨床試験)を続行する。
- 9.2. Burkitt 白血病であれば、本試験を中止する。Burkitt-ALL213 に参加可能であれば、参加する。

寛解導入療法ないし初期寛解導入療法 5.2.2 の 2. 参照) 終了時

10. 検体採取**→SRL 営業所に回収依頼（SRL 検査伝票 B③＝遺伝子検査番号で匿名化）

10.1. 寛解の場合

正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究のための末梢血採血。

末梢血 7ml x 2 本

10.2. 非寛解（初期寛解導入後）の場合

頬粘膜からの検体採取（出血傾向のないときに、スワブ器具を用いて左右から）

＊ ＊ 「白血病細胞および正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究」が未承諾の場合は不要。

骨髓再発時

11. 検体採取**→SRL 営業所に回収依頼（SRL 検査伝票 B④＝登録時の遺伝子検査番号で匿名化）

11.1. 骨髓液 1 mL x 2 本、困難な場合は末梢血 14-28mL

＊ ＊ 「白血病細胞および正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究」が未承諾の場合は不要。

検体保存

5.1., 10.1., 10.2., 11.1 で SRL 営業所に収集された検体**は、SRL での検査・処理後、JALSG 検体保存センターに集積され、必要に応じて遺伝子解析施設へ送付される。

＊ ＊ 「白血病細胞および正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究」が承諾されている場合。

検体提出について

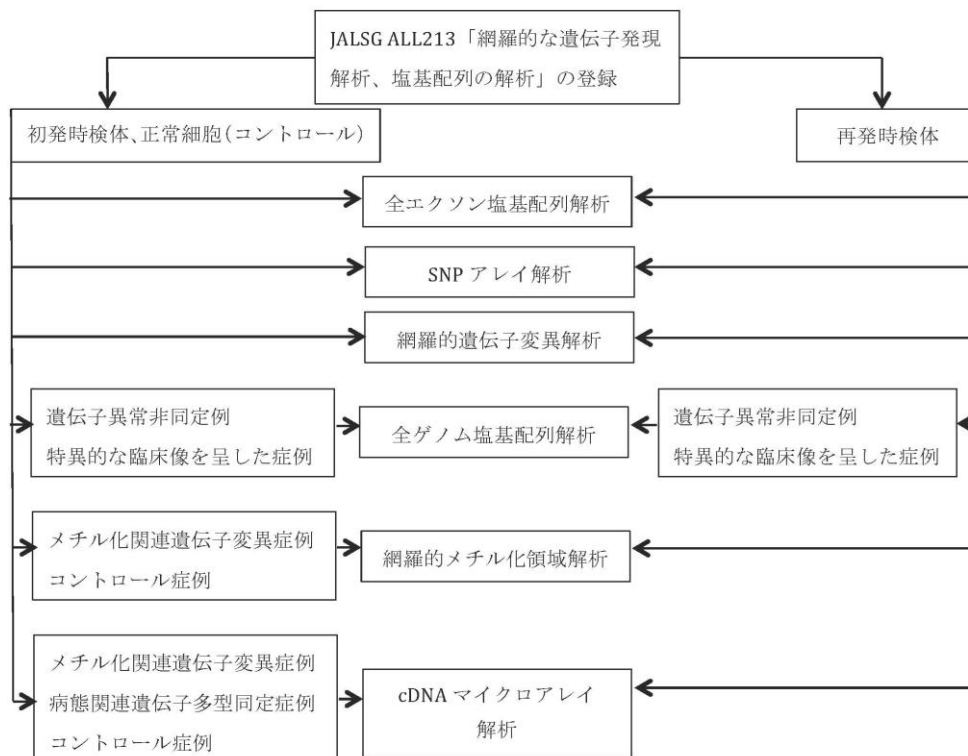
プロトコール		骨髄	末梢血	伝票
B-ALL213				
症例登録時	キメラ遺伝子スクリーニング	1mL	7～14mL	B①-1
	白血病細胞免疫学的マーカー	1mL	5mL	B①-2
	DNA 抽出用*	1mL	7～14mL	B①-3
Burkitt 疑い	IgH/MYC と IgH/BCL2 の検査	カルノア液		B②
寛解時	正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究*		7mL x 2	B③
非寛解時	正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究*	スワブ器具		B③
再発時*		1mL x 2	14～28mL	B④
T-ALL213-0				
症例登録時	キメラ遺伝子スクリーニング	1mL	7～14mL	T①-1
	白血病細胞免疫学的マーカー	1mL	5mL	T①-2
	DNA 抽出用*	1mL	7～14mL	T①-3
寛解時	正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究*		7mL x 2	T②
非寛解時	正常細胞の RNA、DNA を用いた探索的研究*	スワブ器具		T②
再発時*		1mL x 2	14～28mL	T③

*：遺伝子検査に関する同意がない場合は不要

白血病の診断 ALLと判明(またはB)		POX、表面マーカー(施設にて)		付与番号の種類			
		1 治療プロトコルに登録可	不可の場合はOS-12へ登録				
2	T-ALL (25歳未満)	T-ALL211-Uへ登録	ALL-CS12番号	検体はJPLSGに	(JPLSGに通知)	Burkitt ALLに再登録	1種類
	T-ALL (25歳以上)	T-ALL213-Oへ登録	ALL-CS12番号	検体はJALSGへ		Burkitt-ALL番号	2種類
	B-ALL	B-ALL213へ登録	ALL-CS12番号	検体はJALSGへ		Ph+ALLに再登録	3種類
			B-ALL213番号	ALL遺伝子検査番号	Burkittの場合	Ph+ALLに再登録	4種類
					それ以外	再登録不要	3種類

例えば、Ph+ALL症例の場合は、ALL213患者登録番号(ALL213-aaa)とALL-CS12患者登録番号(ALL-CS12-bbb)に加えて、遺伝子検査番号(ALL-0aaa)とB-ALL登録番号(B-ALL213-ccc)およびPh+ALL登録番号(Ph+ALL213-ddd)を付与します。

JALSG ALL213 における「網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析」の対象と検討項目（概略図）



JALSG ALL213「網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析」における試料の流れ（概略図）

⇒ JALSG ALL213 ➡ 探索的研究

