



JAPAN ADULT LEUKEMIA STUDY GROUP (JALSG)

日本成人白血病治療共同研究グループ

- ・厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業 『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立に関する研究』班（班長：直江知樹）（H25 年度）
- ・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『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立（白血病ゲノムに基づく層別化治療の確立）』班（班長：直江知樹）（H25-H27 年度）
- ・国立がん研究センター/がん研究開発費 『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（班長：小林幸夫）（H25-H28 年度）
- ・厚生労働科学研究費委託費 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）（H26-H28 年度）
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 『AYA 世代急性リンパ性白血病の小児型治療法および遺伝子パネル診断による層別化治療に関する研究』班（班長：早川文彦）（H29 年度より）

初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象とした ダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験 (JALSG Ph+ALL213)

試験実施計画書 ver3.1

JALSG 代表

宮崎 泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所 教授）

同副代表

松村 到（近畿大学医学部 血液・膠原病内科 教授）

研究実施責任者/研究事務局

杉浦 勇（豊橋市民病院 血液・腫瘍内科）

統計解析事務局

熱田由子（日本造血細胞移植データセンター）

JALSG 事務局

〒460-0003 名古屋市中区錦3丁目6番35号 名古屋郵船ビル8階

E-mail: jaloffice@mcjalsg.jp、TEL: 052-734-3182、FAX: 052-734-2183

本試験実施計画書に含まれる情報は機密情報であり、本試験に参加する施設代表医師または分担医師、試験実施医療機関及び試験審査委員会に提供しています。本情報は、患者からの同意を得る場合あるいは主治医、試験協力者に説明する場合を除き、第三者に開示することはできません。

コンセプト第 1 版審査提出	2012 年 06 月 11 日
コンセプト第 2 版審査提出	2012 年 08 月 14 日
コンセプト第 2 版承認	2012 年 09 月 24 日
プロトコール第 1 版審査提出	2013 年 04 月 30 日
プロトコール第 2 版(2.2)審査提出	2013 年 07 月 23 日
プロトコール第 2 版(2.3)承認	2013 年 09 月 04 日
プロトコール第 2 版(2.4)承認	2015 年 04 月 17 日
プロトコール第 3 版(3.0)承認	2018 年 10 月 18 日
プロトコール第 3 版(3.1)修正	2018 年 12 月 28 日

1) 本プロトコルで使用される言葉の定義

(1) 主治医

施設代表医師(運営委員)および施設分担医師で患者の治療に当たって責任を持つ医師の総称。

(2) 倫理審査委員会

臨床研究に関する倫理指針にもとづく各病院内倫理審査委員会あるいはこれに相当する各病院内委員会。

(3) プロトコル

試験実施計画書。

(4) 代諾者

本試験参加の患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者。

(5) Ph+ALL 202 試験

JALSG Ph+ALL202 試験

(6) Ph+ALL 208 試験

JALSG Ph+ALL208 試験

(7) 遺伝子検体番号

B-ALL213 登録時に付与される症例ごとの遺伝子検査番号に検体採取ポイントの 2 桁の番号を付加した番号(8.5.2. RQ-PCR、20.3. SRL 匿名化専用依頼書などを参照)

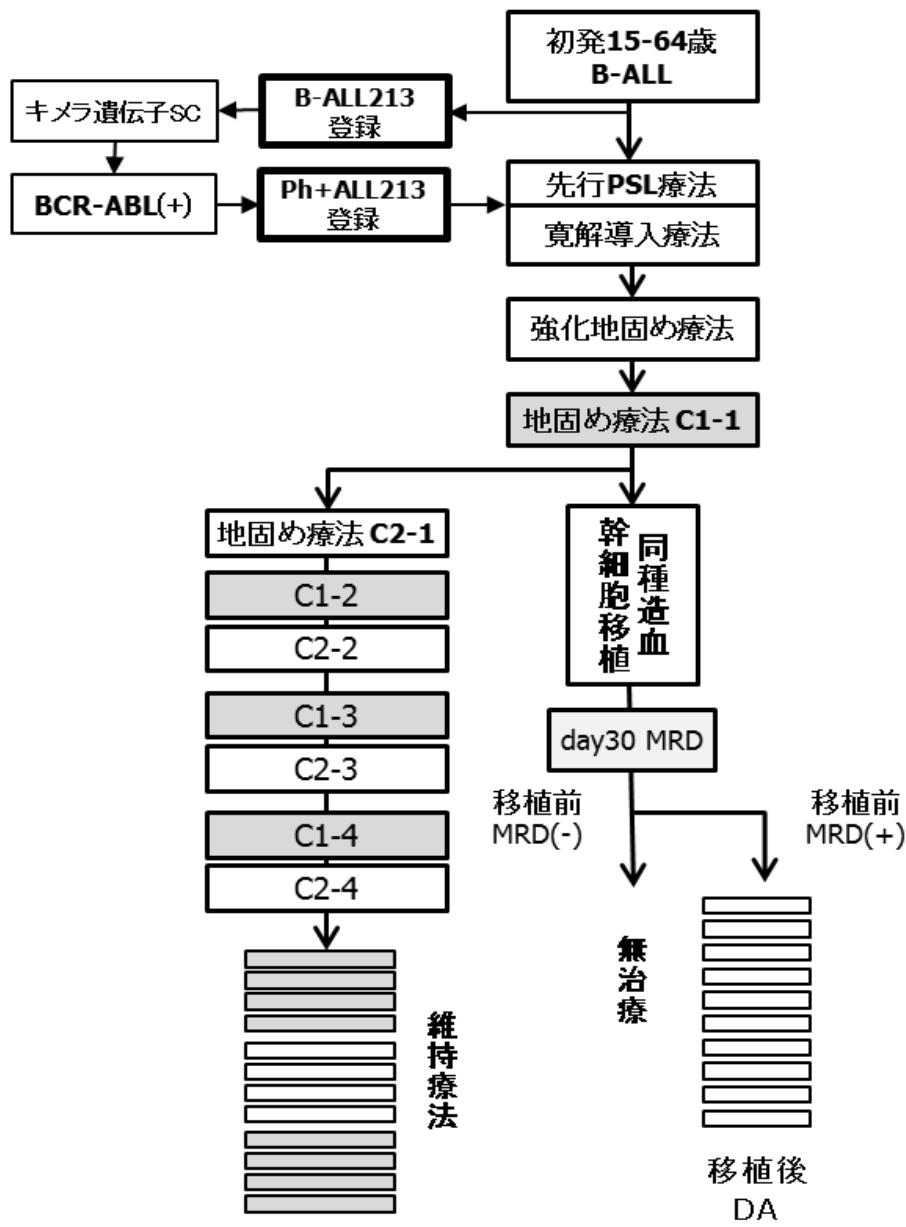
2) 本プロトコルで使用される略号(薬剤を除く)

略号	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
BID	twice a day (bis in die)	1 日 2 回
B-ALL	B acute lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ性白血病
CBC	complete blood count	血算
CHR	complete hematological remission	血液学的完全寛解
CMR	complete molecular remission	分子的完全寛解
CR	complete remission	完全寛解
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CTC	common toxicity criteria	共通毒性基準
CTX	chemotherapy	化学療法
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
dip	drip infusion intravenously	点滴
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	東部共同腫瘍グループ(米国)
EFS	event free survival	無イベント生存

FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IRB	institutional review board	倫理審査委員会
IT	intrathecal chemotherapy	髄腔内抗がん剤投与
IV	intravenously	静注
LFS	leukemia free state	血液学の白血病細胞消失
MDACC	MD Anderson Cancer Center	MD アンダーソンがんセンター
MoPD	molecular progressive disease	分子の増悪
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTF	molecular treatment failure	分子の治療非寛解
OS	overall survival	全生存
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	増悪
Ph+	Philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
PO	by mouth	経口
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	once daily (quaque die)	1 日 1 回
RFS	relapse free survival	無再発生存
RQ-PCR	real-time quantitative PCR	リアルタイム定量 PCR
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	米国国立癌研究所監視疫学遠隔成績
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
SWOG	Southwest Oncology Group	SWOG
TF	treatment failure	治療非寛解
TID	three times a day (ter in die)	1 日 3 回
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TPN	total parenteral nutrition	中心静脈栄養
ULN	upper limit of normal	(施設)基準値上限
WBC	white blood cell	白血球

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本試験は初発成人フィラデルフィア染色体陽性 (Philadelphia chromosome-positive; Ph+)急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL)を対象としたダサチニブ (dasatinib; DA) 併用化学療法と同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を評価することを目的とする。

初回寛解導入療法では、強力な化学療法との併用を避けた DA 療法を用いて治療開始早期の死亡と重篤な有害事象を極力減らすことで、より高い確率で血液学的完全寛解を目指し、続く強化地固め療法では従来の強力な化学療法を併用した DA 療法でより高い確率で分子レベルの完全寛解を目指す。その後、移植群では同種移植療法で、非移植群では継続される地固め療法で腫瘍量のさらなる減少を目指し、その結果として全体の 3 年無イベント生存率 (event free survival; EFS)の向上を図る。

0.2.1. 主要評価項目

本試験の主要評価項目は 3 年 EFS とする。

0.2.2. 副次的評価項目

0.2.2.1. 効果に関わるもの

- 1) 寛解導入療法後の血液学的完全寛解割合。
- 2) 以下の治療段階における分子的完全寛解割合。
 - ① 寛解導入療法後、② 強化地固め療法後、③ 地固め療法 C1-1 後
- 3) 造血幹細胞移植前後の分子的完全寛解割合。

全移植例を対象とし、以下の時点における CMR と判定された患者を分子とする割合。

 - ① 移植前、② 移植後 day30、③ 移植後 day100

0.2.2.2. 生存に関わる時間解析

- 4) 3 年全生存率、無イベント生存率、無再発生存率。
- 5) 以下の時点での分子的完全寛解到達の有無による長期予後の差の有無。
 - ① 強化地固め療法後 ② 移植前 ③ 移植後 day30 ④ 移植後 day100
- 6) 造血幹細胞移植の効果 (day100、1 年生存率、非再発生存率、再発率、非再発死亡率)
- 7) 治療開始前の染色体検査(G 分染法)における付加的染色体異常の有無による予後の差の有無

0.2.2.3. 安全性に関わるもの

- 8) 治療関連死割合。
- 9) 寛解導入療法および強化地固め療法の各々について早期死亡の頻度と原因の解析。
- 10) 各治療コースの有害事象割合、特に DA に伴う胸水貯留、出血傾向を重点項目とする。
- 11) 各コースにおける DA の休薬、中止の頻度および予定投与量に対する実投与量の割合。
- 12) 造血幹細胞移植の安全性 (生着不全、急性・慢性 GVHD の頻度と重症度)。

0.2.2.4. その他

13) 再発症例における *BCR-ABL* 融合遺伝子の変異解析

14) major *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性患者の解析

① 末梢血好中球 FISH 陽性患者割合 ② 強化地固め療法後の CHR 割合 ③ 強化地固め療法後の CMR 割合 ④ 3 年 EFS、OS、無再発生存率。

0.2.3. 探索的評価項目

以下の探索研究を実施することに同意を得られた患者について、初発時と再発時の腫瘍細胞を用いて、ゲノムから蛋白発現までの遺伝子の変異・多型などを網羅的に解析して以下を明らかにする。

- 1) 腫瘍細胞に見出された遺伝子変異・多型をヒトおよび患者の正常細胞の遺伝子と比較することで本疾患の発生と個々の患者の病態の差に関する機序をあきらかにする。
- 2) 治療反応性、特に DA に対する反応性、副作用発現と副作用の重症度に関わる遺伝子変異・多型を明らかにし将来の個別的治療戦略の構築に寄与する。
- 3) 治療前と再発時の腫瘍細胞の遺伝子を比較することで治療耐性の発現の機序を明らかにする。

0.3. 対象

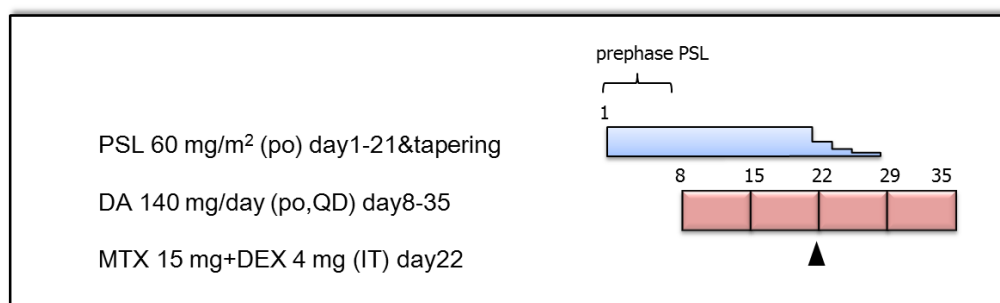
- 1) 急性リンパ性白血病である。
- 2) *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性である。
- 3) 15 歳以上 64 歳以下である。
- 4) 本疾患に対する抗悪性腫瘍薬による前治療がない。
- 5) ECOG Performance Status (以下 PS) が 0～3 である。
- 6) 主要臓器 (心、肝、腎、肺) の機能が保持されている。
 - ① 心電図、および心エコーに重篤な異常を認めない。
 - ② 血清ビリルビン値 2.0 mg/dL 以下である。
 - ③ 血清クレアチニン値 2.0 mg/dL 以下である。
 - ④ 経皮的酸素飽和濃度が room air で 94%以上である。
- 7) 本試験の説明を充分に行ったうえで、試験参加について自由意思で患者本人から文書同意が得られていること。未成年者については代諾者の同意も合わせて得られていること。

0.4. 治療

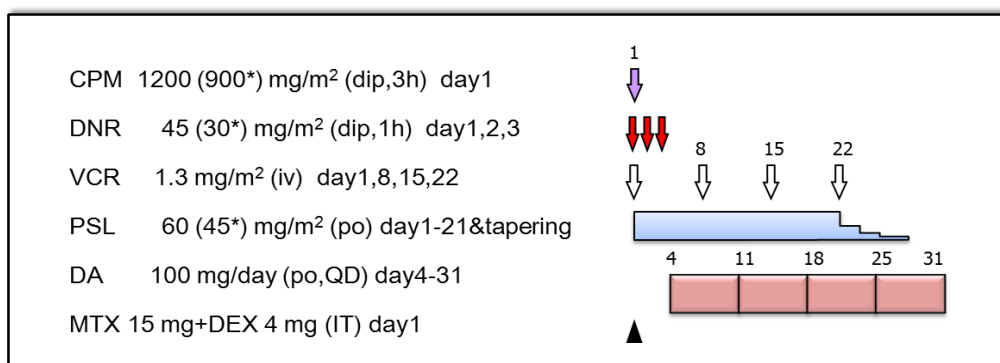
JALSG B-ALL213 共通の 7 日間の先行 PSL 療法に引き続き、キメラ遺伝子スクリーニングにて *BCR-ABL* 融合遺伝子が陽性であることを確認したうえで、day8 より 4 週間の PSL 併用 DA 療法を行う。次に強化地固め療法として 4 剤化学療法 + DA 療法を行う。その後は、同種造血幹細胞移植の準備が整うまでは、2 種類の地固め療法 (C1、C2) を最大 4 サイクル繰り返す。同種移植を行わない非移植患者では地固め療法終了後、4 週間の維持療法を 12 コース実施する。

60 歳以上 64 歳以下の患者については強化地固め療法と地固め療法 C1-1 において減量を行う(*)。

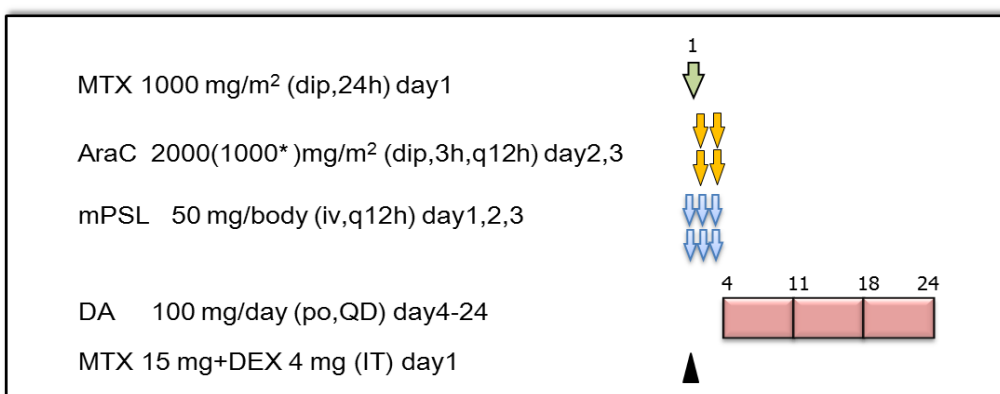
1) 先行 PSL 療法と寛解導入療法



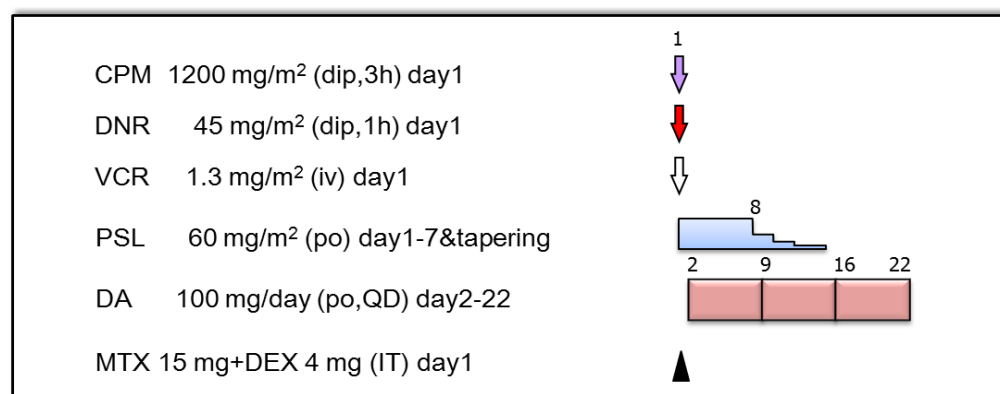
2) 強化地固め療法



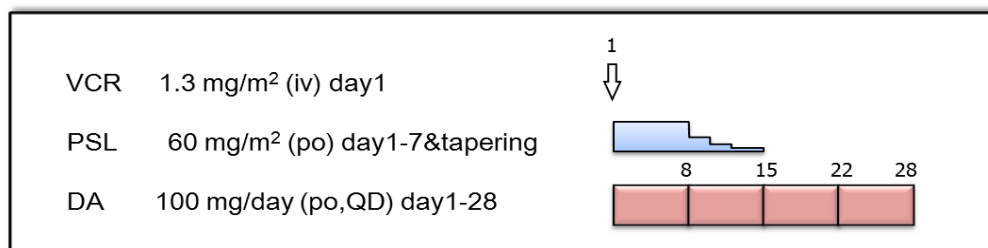
3) 地固め療法 C1



4) 地固め療法 C2

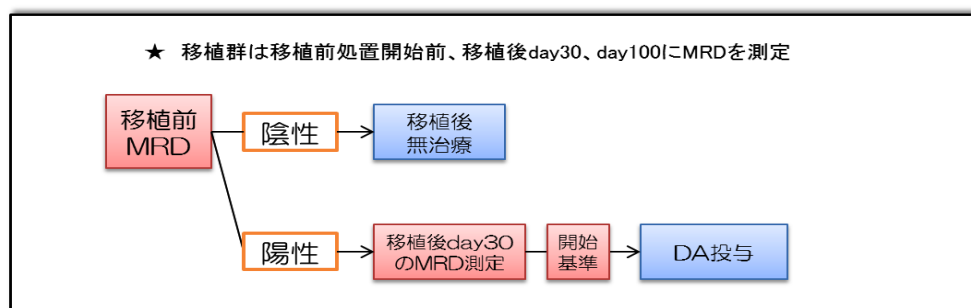


5) 維持療法 非移植群では地固め療法終了後、維持療法として4週間のDA投与を5週間ごとに合計12コース実施する。



6) 移植後 DA 療法

移植群では移植前の微小残存病変(MRD)が陽性の場合、移植後、4週間のDA投与を5週間ごとに合計10コース実施する。



0.5. 予定登録数、症例登録期間、追跡期間、試験期間

予定登録数 77 名

症例登録期間 2 年半

追跡期間 最終登録日より3 年

試験期間 追跡終了より1 年半

0.6. 問い合わせ先

研究実施責任者 杉浦 勇

豊橋市民病院 血液・腫瘍内科

〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町字八間西 50 番地

TEL: 0532-33-6111

FAX: 0532-33-6177

sugiura-isamu@toyohashi-mh.jp

目次

0. 概要	3
0.1. シェーマ	3
0.2. 目的	4
0.2.1. 主要評価項目	4
0.2.2. 副次的評価項目	4
0.2.3. 探索的評価項目	5
0.3. 対象	5
0.4. 治療	5
0.5. 予定登録数と症例登録期間	7
0.6. 問い合わせ先	7
目次	8
1. 目的	15
1.1. 主要評価項目	15
1.2. 副次的評価項目	15
1.2.1. 効果に関わるもの	15
1.2.2. 生存に関わる時間解析	15
1.2.3. 安全性に関わるもの	15
1.2.4. その他	16
1.3. 探索的評価項目	16
2. 背景と試験計画の根拠	17
2.1. 対象	17
2.1.1. 疫学	17
2.1.2. 対象集団設定の根拠	17
2.2. Ph+ALL に対する標準治療	17
2.2.1. IM 登場以前の治療成績	17
2.2.2. IM 登場後の治療成績	18
2.2.3. 同種移植療法の役割	19
2.2.4. 移植後の TKI 投与	20
2.3. ダサチニブ	20
2.4. 微小残存病変 (Minimal Residual Disease; MRD) の測定	21
2.5. 治療計画設定の根拠と意義	22
2.5.1. DA の導入	22
2.5.2. 寛解導入療法における併用化学療法	22
2.5.3. 完全寛解導入後の化学療法の選択	23
2.5.4. 本試験における同種造血器幹細胞移植療法	23
2.5.5. 移植後の TKI の投与と選択	23
2.6. 試験デザイン	23
2.6.1. 臨床的仮説と登録数設定根拠	23
2.6.2. 患者登録見込み	24
2.7. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	24
2.7.1. 予想される利益	24
2.7.2. 予想される危険と不利益	24

2.8. 網羅的遺伝子解析の意義	24
2.9. 付随研究.....	25
3. 患者選択基準	26
3.1. 適格基準.....	26
3.2. 除外基準.....	26
3.3. その他補足.....	27
4. 患者登録.....	28
4.1. 施設登録.....	28
4.2. 患者登録の手順.....	28
4.3. 患者登録に際しての注意	29
5. 薬剤情報.....	30
5.1. ダサチニブ (dasatinib; DA).....	30
5.2. その他の薬剤.....	31
5.2.1. プレドニゾロン (prednisolone, PSL).....	31
5.2.2. ビンクリスチン (vincristine; VCR).....	31
5.2.3. シクロホスファミド (cyclophosphamide; CPM)	32
5.2.4. ダウノルビシン (daunorubicin; DNR).....	33
5.2.5. メトトレキサート (methotrexate; MTX)	33
5.2.6. シタラビン (cytarabine; Ara-C).....	33
5.2.7. ロイコボリン (leucovorin; LV)	34
5.2.8. ラスプリカーゼ	34
5.2.9. トロンボモジュリン・アルファ	35
6. 治療計画と治療変更基準.....	38
6.1. 薬剤投与量の計算.....	38
6.1.1. 体表面積の求め方	38
6.1.2. 患者体重による薬剤投与の補正	38
6.1.3. クレアチニンクリアランスの計算方法(Cockcroft & Gault 式)	38
6.2. 治療概略.....	38
6.3. 治療スケジュール.....	39
6.3.1. 先行 PSL 療法.....	39
6.3.2. 寛解導入療法	39
6.3.3. 強化地固め療法	41
6.3.4. 地固め療法 C1	43
6.3.5. 大量 MTX(HD-MTX)投与の注意点	44
6.3.6. 大量 AraC (HD-AraC)投与の注意点.....	46
6.3.7. 地固め療法 C2.....	46
6.3.8. 維持療法.....	47
6.3.9. 移植療法.....	48
6.3.10. 移植後 DA 療法.....	49
6.4. 分子的再発、分子的増悪に対する対応	50
6.5. 後治療.....	51
6.6. 分子的増悪によるプロトコール中止	51
6.7. 中枢神経系白血病の予防と治療	51
6.7.1. 中枢神経系白血病の定義と分類	51

6.7.2. 中枢神経系白血病の予防	51
6.7.3. 中枢神経系白血病の治療	52
6.8. 併用禁忌.....	52
6.9. 併用注意.....	52
6.9.1. ダサチニブ投与時の相互作用.....	52
6.9.2. プレドニゾロン投与時の相互作用	53
6.9.3. メチルプレドニゾロン投与時の相互作用	54
6.9.4. シクロホスファミド投与時の相互作用	54
6.9.5. ダウノルビシン投与時の相互作用	55
6.9.6. ビンクリスチン投与時の相互作用	55
6.9.7. メトトレキサート投与時の相互作用	55
6.10. 併用療法.....	56
6.10.1. 細菌感染に対する予防投与	56
6.10.2. 真菌感染	56
6.10.3. ニューモシスチス肺炎	56
6.11. 支持療法.....	56
6.11.1. 腫瘍崩壊症候群	56
6.11.2. 播種性血管内凝固症候群(DIC).....	58
6.11.3. 好中球減少を伴う発熱時の対症療法	59
6.11.4. 皮疹.....	59
6.11.5. 胸水貯留	59
6.11.6. 出血傾向	60
6.11.7. その他の推奨される支持療法	60
6.12. プロトコール治療中止・完了基準.....	60
6.12.1. プロトコール治療中止の基準	60
6.12.2. プロトコール中止の手順.....	61
6.12.3. プロトコール治療完了の定義	61
6.12.4. プロトコール治療終了後の追加治療について	61
6.13. 治療変更基準	62
6.13.1. 用量レベル	62
6.13.2. 年齢による変更基準	63
6.13.3. ステロイド(PSL)の減量方法.....	63
6.13.4. DA の減量方法	63
6.13.5. 症状別治療変更基準.....	64
7. 予想される有害反応.....	67
7.1. 用語の定義	67
7.1.1. 有害事象 (adverse event; AE)	67
7.1.2. 有害反応(adverse reaction, AR)	67
7.1.3. 薬物有害反応((adverse drug reaction; ADR)	67
7.1.4. 重篤な有害事象	67
7.2. 有害事象の評価	67
7.3. 有害事象と本研究との因果関係の分類.....	67
7.4. 予測される薬物有害反応および有害事象	67
7.4.1. ダサチニブ.....	68
7.4.2. プレドニゾロン	70

7.4.3. ビンクリスチン	70
7.4.4. シクロホスファミド	72
7.4.5. ダウノルビシン	73
7.4.6. メトトレキサート	73
7.4.7. シタラビン	74
7.4.8. ロイコボリン	75
7.4.9. ラスブリカーゼ	75
7.4.10. トロンボモジュリン・アルファ	76
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	77
8.1. Ph+ALL213 登録前の検査と評価項目	77
8.1.1. JALSG ALL(B-ALL213) 登録前評価	77
8.1.2. B-ALL213 登録後の検査	77
8.2. Ph+ALL213 治療開始後の検査	77
8.3. 治療期間中の検査と評価	77
8.4. 治療終了後の検査と評価項目	78
8.5. 遺伝子関連検査	78
8.5.1. キメラ遺伝子スクリーニング	78
8.5.2. RQ-PCR (real-time quantitative PCR)	78
8.5.3. 定性 RT-PCR	80
8.5.4. <i>ABL</i> 変異解析	80
8.6. スタディカレンダー	81
8.6.1. PSL 先行治療と寛解導入療法	81
8.6.2. 強化地固め療法	82
8.6.3. 地固め療法 C1	83
8.6.4. 地固め療法 C2	84
8.6.5. 維持療法	85
8.6.6. 移植療法	86
8.6.7. 移植後 DA 療法	86
9. データ収集	87
9.1. データ入力	87
9.2. 患者報告書の種類と提出期限	87
9.3. データ入力進捗管理	88
9.4. 治療施設の変更	88
9.4.1. 紹介元施設の実施すべき手順	88
9.4.2. 紹介先施設の実施すべき手順	88
9.4.3. データセンターの実施すべき手順	88
9.5. データクリーニング	89
10. 残余検体の取り扱い	90
10.1. 残余検体の保存	90
10.2. 残余検体の使用予定	91
10.3. 残余検体の移送	91
10.4. 残余検体の保存に関する同意の撤回	91
11. 網羅的遺伝子解析	93
11.1. 目的	93

11.2. ヒトゲノム・遺伝子解析の方法	93
11.3. 解析予定施設	93
11.4. 解析結果の公的データベースへの登録及び公開	94
11.5. 採血のポイントと採取方法	94
11.6. 検体の採取方法	95
11.7. 検体の提出手順	95
11.8. 検体の移送	96
11.9. 網羅的遺伝子解析への参加同意	96
11.10. 検体保存の撤回	96
12. 患者の安全性の確保	97
12.1. 有害事象の報告(概要)	97
12.2. 急送報告事象	97
12.3. 通常報告の対象となる有害事象	97
12.4. 施設代表医師・分担医師の報告義務と報告手順	98
12.4.1. 急送報告	98
12.4.2. 通常報告	98
12.4.3. 各施設長への報告	98
12.4.4. 予測できない重篤な有害事象の厚生労働大臣への報告	98
12.4.5. その他の報告先に対する報告	98
12.5. 研究実施責任者(研究事務局)の責務	99
12.6. JALSG 事務局と長崎データセンターの役割	99
12.7. 効果・安全性評価委員会の検討	99
12.8. 有害事象による試験中止基準の設定	99
13. 効果判定とエンドポイントの定義	101
13.1. 効果判定	101
13.1.1. 効果判定の方法	101
13.2. 効果判定の基準	101
13.2.1. 血液学的白血病細胞消失(leukemia-free state; LFS)	102
13.2.2. 血液学的完全寛解(complete hematological remission; CHR)	102
13.2.3. 血液学的部分寛解 (partial remission; PR)	103
13.2.4. 治療非寛解 (treatment failure; TF)	103
13.2.5. 微小残存病変(minimal residual disease; MRD)	103
13.2.6. 分子的完全寛解(complete molecular remission; CMR)	103
13.2.7. 分子的治療非寛解(molecular treatment failure; MTF)の定義	103
13.2.8. 分子的増悪(molecular progressive disease; MoPD)の定義	103
13.3. 血液学的再発の判定	104
13.3.1. 血液学的再発(hematological relapse)	104
13.3.2. 分子的再発(molecular relapse)の定義	104
13.4. 解析対象集団の定義	104
13.4.1. 全登録例	104
13.4.2. 全適格例	104
13.4.3. 全治療例	104
13.4.4. 全移植例	104
13.5. エンドポイントの定義	104
13.5.1. 全生存期間 (overall survival; OS)	104

13.5.2. 無イベント生存期間 (event free survival; EFS)	104
13.5.3. 無再発生存期間 (relapse free survival; RFS)	105
13.5.4. 血液学的完全寛解割合	105
13.5.5. 分子的完全寛解割合	105
13.5.6. 有害事象発生割合	105
13.5.7. grade3 以上の非血液学的毒性発生割合	105
13.5.8. 寛解導入療法および強化地固め療法中の早期死亡割合	105
13.5.9. 治療関連死発生割合	106
13.5.10. 非再発死亡率	106
13.5.11. 再発率	106
14. 統計的事項	107
14.1. 主たる解析と判断基準	107
14.2. 副次的評価項目の解析	107
14.2.1. 効果に関わるもの	107
14.2.2. 生存に関わる時間解析	107
14.2.3. 安全性に関わるもの	108
14.2.4. その他	108
14.3. 予定登録数	109
14.3.1. 臨床的仮説と予定患者数の設定	109
14.4. 予定登録期間とその根拠	109
14.5. 予定追跡期間	109
14.6. 中間解析とモニタリング	109
14.6.1. 中間解析	109
14.6.2. モニタリング	109
14.7. 中間公表に関する取り決め	109
14.8. 最終解析	110
14.9. プロトコルの内容変更について	111
14.9.1. プロトコルの内容の変更	111
14.9.2. プロトコル改正/改訂時の施設の承認	111
14.9.3. CRF の修正	111
15. 倫理的事項	112
15.1. 患者の保護	112
15.2. インフォームドコンセント	112
15.2.1. 患者への説明	112
15.2.2. 同意の取得	113
15.3. 個人情報保護と患者識別	113
15.4. プロトコルの遵守	113
15.5. 各施設の倫理審査委員会の承認	113
15.6. JALSG 研究に関わる者の利益相反の管理について	113
15.7. 補償について	114
16. モニタリングと監査	115
16.1. 定期モニタリング	115
16.2. モニタリングの項目	115
16.3. 施設訪問監査	115

17. 特記事項	116
17.1. 他の研究への参加	116
17.2. 検査費用について	116
18. 研究組織	117
18.1. 関係する研究班	117
18.2. 研究グループ	117
18.2.1. 名称	117
18.2.2. 代表者・副代表	117
18.2.3. 事務局	117
18.2.4. データセンター	117
18.2.5. 検体保存センター	118
18.2.6. プロトコール審査委員会	118
18.2.7. 染色体セントラルレビュー委員会	118
18.3. Ph+ALL213 研究実施責任者/研究事務局	119
18.4. Ph+ALL213 委員会(プロトコール作成)	119
18.5. 生物統計担当	119
18.6. 効果・安全性評価委員会	120
18.7. 研究参加施設および責任医師	120
18.8. 遺伝子解析実施予定機関	121
19. 研究結果の発表	123
20. 付表 APPENDIX	124
20.1. Ph+ALL213 研究組織図	124
20.2. CTCAEv4.0 抜粋	125
20.3. SRL 匿名化専用依頼書① (RQ-PCR 用)	128
20.4. SRL 匿名化専用依頼書② (血液学的寛解時 DNA/RNA 抽出依頼)	129
20.5. SRL 匿名化専用依頼書③ (再発時 DNA/RNA 抽出依頼)	131
20.6. SRL 匿名化専用依頼書④ (頬粘膜細胞からの DNA 抽出依頼)	132
20.7. 急性 GVHD の重症度分類	134
20.8. 慢性 GVHD の重症度分類	135
20.9. 有害事象急送一次報告	136
20.10. 有害事象通常報告書	138
20.11. 効果安全性評価委員 有害事象審査依頼書	140
20.12. 有害事象取り扱い決定書	141
20.13. 緊急安全性情報報告書	142
20.14. 予測できない重篤な有害事象報告(厚生労働大臣宛て)	143
20.15. 施設登録用紙	144
20.16. 倫理委員会審査内容連絡用紙	144
20.17. 臨床研究参加の同意撤回	144
20.18. 残余検体・保存検体の保存に関する同意の撤回	144
20.19. 付随研究参加に関する同意の撤回	144
20.20. 登録施設変更届	145
21. 参考文献	146

1. 目的

本試験は初発成人 Ph+ALL を対象とした DA 併用化学療法と同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を評価することを目的とする。

初回寛解導入療法では強力な化学療法との併用を避けた DA 療法を用いて治療開始早期の死亡と重篤な有害事象を極力減らすことでより高い確率で血液学的完全寛解を目指し、続く強化地固め療法では従来の強力な化学療法を併用した DA 療法でより高い確率で分子レベルの完全寛解を目指す。その後、移植群では同種移植療法で、非移植群では継続される地固め療法で腫瘍量のさらなる減少を目指し、その結果として全体の 3 年無イベント生存率の向上を図る。

1.1. 主要評価項目

本試験の主要評価項目は 3 年 EFS とする。

本試験の主要なテーマは IM を BCR-ABL 阻害効果の高い DA に置き換えることの効果と安全性を検証することにある。前試験 (208 試験) の主要評価項目は 2 年 EFS であった。本来は Ph+ALL 208 試験の EFS を閾値設定の参考値とすることが望ましいのであるが、208 試験は現在なお追跡調査中であるために、本試験では、202 試験の長期データを参考とした。また、より長期効果の評価のために 3 年 EFS を主要評価項目とした。

1.2. 副次的評価項目

本試験の改良点は、IM に替えて DA を導入すること以外に、① 治療開始早期の死亡と重篤な有害事象を減らし安全に血液学的寛解を導入するために初回寛解導入療法に強力な化学療法を避けること、② 血液学的完全寛解導入後の分子レベルの効果を目指して最初の地固め療法 (強化地固め療法) では DA に併用する化学療法として従来の強力な多剤併用化学療法を用いることにある。さらに、③ 移植療法の適応を拡大すること、④ 移植後に残ろうる MRD をさらに減らすために推奨される DA 投与方法の基本方針を示すことである。全体効果は主要評価項目で評価するが、以下の副次的評価項目でこれらの改良点の評価をおこなう。

1.2.1. 効果に関わるもの

- 1) 寛解導入療法後の CHR 割合。
- 2) 以下の治療段階における CMR 割合。
 - ① 寛解導入療法後、② 強化地固め療法後、③ 地固め療法 C1-1 後
- 3) 造血幹細胞移植前後の CMR の割合。

全移植例を対象とし、以下の時点における CMR(13.2.6. 参照)と判定された患者の割合。

 - ① 移植前、② 移植後 day30、③ 移植後 day100

1.2.2. 生存に関わる時間解析

- 4) 3 年全生存率、無イベント生存率、無再発生存率。
- 5) 以下の時点での CMR 到達の有無による長期予後の差の有無。
 - ① 強化地固め療法後 ② 移植前 ③ 移植後 day30 ④ 移植後 day100
- 6) 造血幹細胞移植の効果 (day100、1 年生存率、非再発生存率、再発率、非再発死亡率)
- 7) 治療開始前の染色体検査 (G 分染法) における付加的染色体異常の有無による予後の差の有無

1.2.3. 安全性に関わるもの

- 8) 治療関連死割合。

- 9) 寛解導入療法および強化地固め療法の各々について早期死亡の頻度と原因の解析。
- 10) 各治療コースの有害事象割合、特に DA に伴う胸水貯留、出血傾向を重点項目とする。
- 11) 各コースにおける DA の休薬、中止の頻度および予定投与量に対する実投与量の割合。
- 12) 造血幹細胞移植の安全性(生着不全、急性・慢性 GVHD の頻度と重症度)。

1.2.4. その他

- 13) 再発症例における *BCR-ABL* 融合遺伝子の変異解析
- 14) major *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性患者の解析
 - ① 末梢血好中球 FISH 陽性患者割合 ② 強化地固め療法後の CHR 割合 ③ 強化地固め療法後の CMR 割合 ④ 3 年 EFS、OS、RFS。

1.3. 探索的評価項目

以下の探索研究を実施することに同意を得られた患者について、初発時と再発時の腫瘍細胞の遺伝子を用いて、ゲノムから蛋白発現までの遺伝子の変異・多型などを網羅的に解析して以下を明らかにする。

- 1) 腫瘍細胞に見出された遺伝子変異・多型をヒトおよび患者の正常細胞の遺伝子と比較することで本疾患の発生と個々の患者の病態の差に関する機序をあきらかにする。
- 2) 治療反応性、特に DA に対する反応性、副作用発現と副作用の重症度に関わる遺伝子変異・多型を明らかにし将来の個別的治療戦略の構築に寄与させる。
- 3) 治療前と再発時の腫瘍細胞の遺伝子を比較することで治療耐性の発現の機序を明らかにする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

米国国立がん研究所の癌統計(SEER2011)によればALLの発生頻度は10万人あたり1.7人であり、20歳以上の患者は約40%である。Ph+ALLは、フィラデルフィア染色体t(9;22)を有するALLであり、小児では数%と少なく、その頻度は年齢とともに増加し、成人ではALLの約30%を占める¹⁾。2012年2月に行ったJALSG参加施設へのアンケートでは、2009年1月から2011年12月末までの3年間に59施設で経験したPh+ALL患者は239名であり、患者年齢別頻度は55歳未満が49%、55歳から65歳未満が26%、65歳以上が25%であった。

t(9;22)転座は22q11.2に存在するBCR遺伝子と9q34に存在するABLチロシンキナーゼ遺伝子の間で転座が起き、BCR-ABL融合遺伝子を形成し、これによってBCR-ABL融合蛋白を産生する。BCR-ABL融合蛋白によってABLチロシンキナーゼが恒常的に働くことでフィラデルフィア染色体陽性白血病を発症させる。転座点の違いにより複数のBCR-ABL融合蛋白が産生されるが、成人では60-80%が分子量190 kDの融合蛋白を持つminor型(p190)であり、残りの大部分が慢性骨髄性白血病(以下CML)で見られる分子量210 kDの融合蛋白を持つmajor型(p210)である²⁾。BCR-ABL融合蛋白がALLやCMLを発症する機序は明らかでない。Ph+ALL患者は特異的なt(9;22)だけでなく、70%近くの患者が付加的な染色体異常を持ち¹⁾、さらに予後に影響する可能性がある³⁻⁵⁾。

2.1.2. 対象集団設定の根拠

成人Ph+ALLを本研究の対象集団に設定した根拠は、本疾患に対する治療には以下のような多くのテーマが残されているためである。Ph+ALLは化学療法のみでは極めて予後不良な疾患であり移植療法が不可欠なハイリスク疾患である。分子標的治療薬のひとつであるABLチロシンキナーゼ阻害剤(ABL-tyrosine kinase inhibitor; ABL-TKI)の登場は完全寛解率を画期的に改善したが、完全寛解後の移植療法が現在でも重要な役割を果たす。同種移植前の化学療法とTKIをどのように組み合わせるのか、また移植後にTKIを投与すべきなのか、その場合の対象と適切な方法はどうあるべきかは臨床上の重要なテーマである。一方、CMLのようにABL-TKIの使用で同種移植が不要となったことを見据えると、適切なドナーが得られなかったり、同種移植を望まなかったりする患者の治療を向上させる方法も重要なテーマになる。JALSGではPh+ALL 202試験と208試験において最初のABL-TKIであるイマチニブ(imatinib; IM)について、これらのテーマに取り組んできた。208試験後、IMよりBCR-ABL抑制効果の高いDAが使用できるようになっており、初発Ph+ALL患者に対してTKIとしてIMをDAに置き換えた場合の化学療法と移植療法を組み合わせた治療体系について効果と安全性をすみやかに検証する必要がある。さらに、フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病(以下Ph(-)ALL)と異なりBCR-ABL融合遺伝子を測定することでMRDを検出あるいは定量することが容易であり、MRD測定方法を確立することで、古典的な血液学的完全寛解後も分子レベルで治療効果を検証することができ、これまで以上に予後を推測することが期待できる。

2.2. Ph+ALLに対する標準治療

2.2.1. IM登場以前の治療成績

1. 多剤併用化学療法

Ph+ALLの予後はPh-ALLに比し極めて不良である。IMが登場する以前のPh+ALLに対する治療成績を表1に示す。Ph+ALL患者への寛解導入療法の完全寛解率は、GMALL試験、SWOG9400試験、MRCUKALLXII/ECOG2993試験において67-68%であるのに対してPh(-)ALLでは83-87%である。

JALSG 試験での完全寛解率は、ALL87、ALL90、ALL93、ALL97 でそれぞれ 64%⁶⁾、58%⁷⁾、51%⁸⁾、56%⁹⁾であり若干低い完全寛解率である。完全寛解に到達しても再発が早いために生存率も極めて低い。欧米からの報告では 3-5 年生存率は 15-20%程度である。ALL93 試験では 6 年生存率が 4.8%⁸⁾、ALL97 試験で 5 年生存率が 15%であった⁹⁾。

表1

Reference	Induction CTX	no of Ph+ (ALL)	med Age (range)	CR (Ph+) vs (Ph-)	SCT in 1CR n (%)	Overall Survival	
						Ph+(vs.Ph-)	SCT (vs no SCT)
Gleissner et al ¹⁰⁾ (GMALL)	DNR/VCR/L-Asp/PSL	175 (478)	45 yrs (15-65)	68.4% vs 84.6%	N/A	19% @3Y (vs 55%)	N/A
Dombred et al ¹¹⁾ (LALA -94)	IND (4 drugs) > HAM>SCT	154	42 yrs (15-56)	53%	51/154 (33.1%)	19% @3Y	37% @3Y*3 (vs. 12%)
Takeuchi et al ⁸⁾ (JALSG-ALL93)	IND (4 drugs, DOX+)	51/229 (263)	31 yrs*1 (15-59)	51% vs 83%	8/51 (15.7%)	4.8% @6Y (vs 39.2%)	DFS 44% @6Y (vs 7%)
Pullarkat et al ¹²⁾ (SWOG 9400)	DNR/VCR/ L-Asp/PSL > CPM/AraC/6MP	36/140 (200)	32 yrs*1 (15-65)	67% vs 83%	N/A	8% @5Y (vs 50%*2)	N/A
Fielding et al ³⁾ (MRCUKALLXII /ECOG2993)	DNR/VCR/L-Asp/PSL > CPM/AraC/6MP	267	40 yrs (15-60)	67% (vs 87%)	76/267 (28.5%)	22% @5Y 18%@10Y	34% @5Y*3 (vs 25%)
Jinnai et al ⁹⁾ (JALSG-ALL97)	IND (4 drugs) > Cons (DOX+)	116/344 (432)	38 yrs*1 (15-64)	56% vs. 81%	22/116 (19.0%)	15% @5Y (vs 39%)	47% @5Y

IND: induction chemotherapy, Cons: consolidation chemotherapy, CR: complete remission, Ph: Philadelphia chromosome,

*1: total ALL patients, *2: 31 patients with normal diploid, *3: patients who achieved 1CR and had an allogeneic donor

2. 同種造血幹細胞移植療法

化学療法の効果は極めて乏しいために同種造血幹細胞移植が唯一の治癒を期待できる治療であった³⁾。完全寛解となってもドナーの有無や再発のために移植療法を受けられる確率は 20-35%にとどまった。第 1 寛解期に移植を受けた患者は LALA-94 で 36%、MRC UKALLXII/ECOG2993 試験で 29%であり、JALSG では ALL93 で 16%、ALL97 で 19%と報告されている。第 1 寛解期にドナーを有した患者の予後は、LALA-94 で 3 年生存率 37%、MRC UKALLXII/ECOG2993 試験で 5 年生存率 34%³⁾であり、JALSG で第 1 寛解期に移植療法を受けた患者の予後は ALL93 で 6 年無病生存率 44%⁸⁾、ALL97 で 5 年生存率 47%であった⁹⁾。

2.2.2. IM 登場後の治療成績

1. IM 併用化学療法

IM の登場は CML だけでなく Ph+ALL の治療も画期的に向上させた。JALSG では初発の Ph+ALL 患者を対象に従来の強力な化学療法と IM を同時に投与する 202 試験を行ない、従来おしなべて 55%程度であった完全寛解率を 92%まで向上させた¹³⁾。表 2 に示すように欧米からも IM を導入した臨床研究の結果が報告され完全寛解率は一様に 90%を上回る結果であった。208 試験は 202 試験を改良したもので、すでに登録を終了し現在解析結果を待っている。

表 2

Reference	Study description	Age group	n	Resp rates		Survival	
				CHR	CMR	EFS/DFS	OS
Thomas et al (MDACC) ^{14 15)}	IMA+CTX (hyper-CVAD)	≥15 yrs	54	93%	52%	62%@3Y	55%@3Y
Yanada et al (JALSG) ^{13 16)}	IMA+CTX(4 drugs)	15-64yrs	80	96%	71%	48.5% @2Y	58.1%@2Y
Wassmann et al (GMALL) ¹⁷⁾	IMA+CTX(GMALL)	≥18 yrs	45	95%	52%		43%@2Y
	IMA&CTX (alternative) in cons CTX		47		19%		36%@2Y
de Labarthe et al (GRAAPH) ¹⁸⁾	IMA during late ind. or cons CTX(HAM)	15-59 yrs	45	96%	29%	51%@18M	65%@18M

IM に併用された化学療法は、強力なものとして、202 試験、208 試験では CAGBL8811 をベースにした 4 剤併用化学療法が使用された¹⁹⁾。また、MD Anderson Cancer Center (以下 MDACC)では一貫して hyperCVAD が使用されている。一方で、強度を極力抑えたものとして、高齢患者への試験では、表 3 に示すように PSL 単剤あるいは PSL+VCR のみを併用した研究が報告されている。

表 3

Reference	Treatment Induction>consolidation	Age group	n	Resp Rates		Survival	
				CHR	CMR	EFS/DFS	OS
Ottmann et al (GMALL) ²⁰⁾	IMA(600mg/day) → IMA+CTX	≥55 yrs	28	85% → 100%	37%	29.5%@18M	57.2%@18M
	CTX(VCR,IDR,CPM,AraC) → IMA+CTX		27	23% → 85.2%	50%	34.6%@18M	41.0%@18M
Vignetti et al (GIMEMA) ²¹⁾	IM(800mg/day)+PSL → IMA (800mg/day)	≥60 yrs	30	96%	13.3%	48%@12M	74%@12M

2. IM 登場以後の治療

208 試験での治療体系は IM を導入した完成度の高い治療法と推測される。しかし、まだ移植療法に頼らざるを得ない。移植療法が不要と判断するには移植療法を受けなかった患者群の治療成績が移植患者のそれに遜色ないことを証明することが必要であるが、若年者は基本的に同種移植を受けるために無作為化試験のような証明は困難である。現時点で改善するとすれば、TKI として IM より BCR-ABL 抑制効果が強い DA に変更すること、併用化学療法の工夫すること、および移植療法の工夫することなどである。

2.2.3. 同種移植療法の役割

IM 登場以前では移植療法を受けられる患者は僅かに 20-30%程度であったが^{3 8 9 11)}、IM の登場によってより多くの患者が完全寛解状態で移植療法を受けられるようになった。202 試験では 55 歳未満の患

者の 70%が第 1 寛解期に移植を受け 3 年 DFS および 3 年 OS を IM 登場以前の患者群と比較して、それぞれ 58% vs 37% ($p=0.039$)、65% vs 46% ($p=0.015$)と有意に向上させた²²⁾。202 試験の早期の解析では、90%を超える完全寛解率から移植療法が不要となる可能性があると期待されたが、観察期間が延びるにつれて移植療法の重要性が再認識された。202 試験は移植の意義を問う試験ではなく、移植を受けない患者は高齢者が主体であり比較は適当でないが、2012 年 2 月 11 日の時点で 100 名の適格患者のうち 55 歳未満は 74 名であり、このうち第 1 完全寛解期(CR1)で移植を受けた患者は 52 名(70%)である。移植患者と非移植患者の再発率は 15.4%と 89.5%であり、3 年生存率は 75%と 36.4%であった²³⁾。水田らは 202 試験の移植群の成績と診断、年齢、そして CR1 に移植した条件をマッチさせた IM 登場以前の JSHCT/JMDP 登録患者の成績を比較して前者の成績が優れており(3 年 OS; 65% vs. 44%, $p=0.005$)、その理由は移植後の再発率の低下にあることを示した²²⁾。

移植幹細胞ソースについては、臍帯血移植の成績は向上がみられ²⁴⁾、Ph+ALL においても Onishi らの報告があり²⁵⁾、TRUMP データでみると 2002 年以降の移植例での成績は 2002 年以前のそれより格段の改善があることが示唆され 5 年生存率は 60%となる(水田解析中)。移植方法について、Reduced-intensity stem cell transplantation (以下 RIST)の有効性の報告は現在でも充分とは言えない²⁶⁾ が、有効性を示す報告も出始めている。Ram らは、51 名の高リスク ALL に RIST 移植を施行した結果を報告しているが、このうち 25 名は 38 歳から 69 歳までの Ph+ALL 患者であり、3 年生存率は CR1 移植例で 47%、移植後 IM 投与を受けた者で 62%、さらに移植時に CMR であった患者では 73%に到達するという²⁷⁾。

2.2.4. 移植後の TKI 投与

208 試験までは移植後の TKI 投与の規定がなく、移植後の寛解状態に TKI の投与の有無はあきらかでない。移植後の TKI 投与は残存腫瘍を減らす効果が期待される。しかし、寛解期間を延長しても長期生存に影響しないという報告²⁸⁻²⁹⁾もある。実際、投与するとしても患者毎の差が大きく、コンプライアンスや有害事象さらに経済性を考えると、TKI の投与が長期的効果に繋がるかという点は興味深いテーマである。移植後の適切な TKI 投与には移植前後の MRD の評価が重要である³⁰⁾。移植後 MRD 陽性の場合、再発のリスクが高く³¹⁾、免疫抑制剤の漸減中止を早め TKI の投与を行う合理性がある。一方、移植前後ともに MRD 陰性の場合、再発率は低く、特に day100 で陰性の場合の再発率は 10%以下であり³⁰⁻³²⁾、TKI 投与の必要性は低い。移植前に MRD 陽性の場合には再発の可能性が高く³⁰⁾、移植後 MRD が陰性であっても TKI を投与する候補となる。課題は移植後 MRD 陰性となった場合に、予防的に TKI を投与すべきなのか、あるいは MRD が出現してから投与すべきなのかにある。

移植後の IM 投与については欧米から複数のデータがある。薬剤特有の毒性ではなく移植後という病態の中で消化器系の毒性が特徴である³³⁾。予防投与の意義については、IM を使用して両者を無作為化した GMALL 試験では、予防投与した方が CMR 維持期間はやや長い(26.5mo vs. 6.8mo, $p=0.065$)ものの、5 年生存率に差がなかった(80% vs. 74.5%, $p=0.84$)。しかし、両群とも IM の投与期間が短いにもかかわらず寛解期間も予後も著しく良好である³⁴⁾。症例数は少ないが移植前の MRD が残存する場合の IM の長期的効果は再発を遅らせる効果はあるが長期生存率への効果は期待ができないという報告もある²⁹⁾。そこで、より抗腫瘍効果のある DA の効果が注目される。移植後の DA 投与については、国内で至適投与量を求める第 I 相試験(関東造血幹細胞移植共同研究グループ)が行われており、スペインで移植後 DA 100 mg を投与する第 II 相試験(DASA-TRAS NCT01310010)が始まっている。またイタリアより 10 例と少数例ではあるが使用経験が報告³⁵⁾され、移植後 113.5 日(49-270)に 50 mg/day または 100mg/day が投与されている。

2.3. ダサチニブ

ダサチニブ(dasatinib; DA)は第 2 世代 TKI であり、IM より BCR-ABL 蛋白抑制能力が高く³⁶⁾、T315I 変異を除く変異を有する IM 抵抗性細胞についても有効である³⁷⁾。IM 抵抗性の Ph+ALL 患者に対する

臨床第Ⅰ相試験³⁸⁾と第Ⅱ相試験³⁹⁾で効果と安全性が確認され、第Ⅲ相試験では140mg (QD)と70 mg (BID)の投与方法も検討された⁴⁰⁾。さらに欧米では表3に示すように複数の臨床試験で初発患者に対しても効果と安全性が確認されている。GIMEMA LAL1205 試験では平均53.6歳(23-76歳)の患者55名に対して140 mg (70 mg BID)のDAをPSLのみの併用で100%の血液学的完全寛解率(以下CHR)が得られたことを報告した⁴¹⁾。EWALL-PH-01 試験では平均年齢69.1歳(58-83歳)の高齢患者71名に対して低強度化学療法(VCR/Dex)との併用が検討され、90%のCHRが報告された⁴²⁾。MDACCは平均年齢53歳(21-79歳)の患者35名に100 mgのDAにhyperCVADを併用した第Ⅱ相試験を行い94%の完全寛解率と2年生存率64%を報告した⁴³⁾。これらの報告から、DAは初発Ph+ALLに対して、若年者から高齢者まで幅広い対象に対して、単剤あるいは低強度から高強度までの化学療法を組み合わせ投与が可能でありIM以上の効果が医学的に期待できる。重篤な胸水、出血傾向には注意を要するが、安全性は許容の範囲である⁴⁴⁾。DAは中枢神経系病変にも有効との報告がある⁴⁵⁾。DAもIMもP-glycoproteinの基質であるが⁴⁶⁾、DAのCSF中の濃度は血漿中濃度の5.5%程度で細胞株のIC₅₀に到達する可能性がある⁴⁵⁾が、IMのそれは0.5-2%程度で細胞株のIC₅₀に到達しない⁴⁷⁾。ただし、DAが中枢神経系病変に有効なのは脳脊髄液中の濃度だけでなく、高いBCR-ABL抑制能なども関係している可能性もある。いずれにしろ、耐性クローンの出現を抑えるためにも抗がん剤の髄注を併用する必要がある。

表4

Reference	Treatment	Age group	n	Resp rates		Survival	
				CHR	CMR	EFS/DFS	OS
Foa et al (GIMEMA) ³⁶⁾	DA (140mg/d, 12W) > free	≥18 yrs	55	93%	14.5%	DFS@20M 51.1%	OS@20M 69.2%
Rousselot et al (EWALL) ⁴²⁾	DA(140mg/d,6W)+VCR/PSL > DA+CTX	≥ 55 yrs	71	89%	28% (MRD2)	RFS@2Y 54%	OS@2Y 55.6%
Ravandi et al (MDACC) ⁴³⁾	DA+hyperCVAD	≥18 yrs	35	94%	57.6%	EFS@2Y 57%	OS@2Y 64%

2.4. 微小残存病変(Minimal Residual Disease; MRD)の測定

RQ-PCRを用いたBCR-ABL融合遺伝子の測定は、Ph+ALLの治療効果判定と予後の推測に欠かせない。従来、対照遺伝子(control gene; CG)、測定のタイミング、予後を予想する測定レベルが必ずしも一定していなかった。202試験ではCGとしてGAPDHを使用し、208試験においてもGAPDHを使用した。今後majorBCR-ABL RQ-PCRについてはABLをCGとする測定系が保険適用となる予定であるが、minorBCR-ABL RQ-PCRについてはその予定がない。測定のタイミングとしては、一般論として治療開始前、寛解導入療法後、地固め療法後、移植前後、移植後100日等が不可欠である。予後を予測する効果判定のレベルとしては、慢性骨髄性白血病(以下CML)におけるMMR(3log reduction)は、Ph+ALLにおいては十分な効果でないと考えられ、CMR(RQ-PCR陰性あるいは定性RT-PCR陰性)が重要な効果判定レベルの候補となる。しかし、202試験の結果ではCMR到達の有無が予後に影響しない¹⁶⁾とされ、CMRと予後の関係はさらに検討を要する。

202試験ではRQ-PCRにてCMRとなる確率は寛解導入療法中(day28)で25%、寛解導入療法後(day63)で48%、地固め療法1コース後で69%となりその後の有意な変化がない¹⁶⁾。hyperCVADにIMあるいはDAを併用した場合のCMRは寛解導入療法後で各々25%と20%であり、最終的には60%と57%となり^{14 43)}、202試験の結果と大差がない。DA+PSLのみで寛解導入を行ったGIMEMA試験ではday85

に 14.5%であり、DA+VCR/PSL を寛解導入に用いた EWALL 試験では寛解導入療法後(MRD1)で 23%、地固め療法後(MRD2)で 28%となり⁴²⁾、CMR となる確率が低い。測定方法、測定の時期が一定しない問題はあるが、TKI 単独では 20-30%、強力な化学療法との併用では地固め療法 1 コース程度で 60-70%となり以降は減少しない。移植による CMR 率の改善効果についてはまとまった報告がない。症例数はわずかに 30 例であるが、CSTIBES0 試験では移植前の CMR 率が 66%であったのが、移植後に CMR 率が 79%となった⁴⁸⁾。

2.5. 治療計画設定の根拠と意義

JALSG では Ph+ALL に対して Ph-ALL と共通の治療を行いハイリスク群として解析してきたが、202 試験ではじめて IM を導入し、さらに 208 試験では 202 試験において明らかとなった地固め療法中の再発を防ぐために IM と化学療法を間断なく投与する治療スケジュールの改良を行った。208 試験の結果は 2013 年 4 月の時点で未報告であり本試験の参考データとして利用ができない。本試験では 208 試験の治療スケジュールを基本骨格として、IM に替えてそれ以上の抗腫瘍効果と速やかな効果発現が期待される DA を導入し、また化学療法のスケジュールを改良した場合の評価を、202 試験の結果を参考として検討する。

2.5.1. DA の導入

DA は初発の Ph+ALL 患者に対して有効で安全性も許容できると海外の複数の報告(表4)から判断できる。しかし、わが国では初発 Ph+ALL に対する DA の初回投与は厳密には保険適用外であり、また将来臨床治験や高度医療評価を受けることが困難な状況である。一方で、再発・難治性 Ph+ALL への適用があり、CML および major type Ph+ALL と区別の付かない CML-BC においては初発から適用があることから、市販後調査の実態からはすでに広く日本人に使用されていると推定される。

しかし、初発患者への投与による安全性、とくに化学療法との併用や本疾患に不可欠な移植療法への影響等の安全性が日本人において検証されているとは言えない。実地医療でこのまま使用され続けることを防ぎ、また適正な使用法を検証するために、DA 併用化学療法による寛解導入療法と地固め療法、そして造血幹細胞移植または DA+化学療法による地固め療法に至る一連の治療体系の効果と安全性を JALSG において臨床研究として科学的に検証することとした。

2.5.2. 寛解導入療法における併用化学療法

DA 導入の効果をみるには 208 試験における IM を単純に DA に置き換え比較するのが理想である。しかし、次期 JALSG-ALL213 試験が共通して PSL の prephase 治療を取り入れることを契機に、初回寛解導入療法における併用化学療法を安全性も含めて再検討した。DA に併用する化学療法としては、これまで JALSG-ALL 試験で使用してきた 4 剤(VCR/DNR/CPM/PSL)併用療法と MDACC の hyperCVAD が強力な多剤併用療法として挙げられる。一方で、GIMEMA の PSL 単独と EWALL の PSL +VCR が低強度化学療法として挙げられる。202 試験、208 試験の完全寛解率は各々 92%、95%(未固定)であったが、それぞれ 2 名、3 名の患者が治療早期に死亡(出血、感染症)し、その他にも重篤な有害事象が治療開始早期に報告されている。これらの死亡例は少数とも言えるが、寛解導入療法中の治療抵抗例が皆無であり、早期死亡がなければ完全寛解率は 100%となり得た。このことは欧米の強力な化学療法を併用した場合にも報告されている。実際、寛解導入療法で IM^{20,21)}あるいは DA⁴¹⁾にステロイド程度の併用でおこなった試験では早期死亡がなく、完全寛解率はほぼ 100%となる。ただし、このままでは長期予後は良好といえない。GIMEMA 試験では寛解導入療法後の治療を規定していないが、結果として、無治療か DA 治療のみの群の再発率が 69.6%と最も高く、同種移植を行った群の再発率が 11.1%と最も低く、DA 併用化学療法群の再発率が 21.7%と両者の中間であった⁴¹⁾。原因としては MRD モニタリング結果からみて腫瘍量の減少は十分でないために再発率が高いと推定され、完全寛解導入後の治療の工夫が必要である。

2.5.3. 完全寛解導入後の化学療法の選択

すでに述べたように、DA+PSLにて血液学的完全寛解を導入した場合、安全性は高まるがMRDの測定から証明される(2.4.MRDの測定)ように抗腫瘍効果は十分と言えない。移植前に腫瘍量を可能な限り減らしておくことが望ましい^{11 44 49)}とするならば、TKI+PSLを寛解導入療法とした場合には、寛解後の治療では併用化学療法を強化する必要がある。ただし、最も重要な移植に支障をきたすようなダメージを与えることも避けねばならない。

以上の理由で、本試験では、寛解導入療法の抗腫瘍効果の弱さを補うために、寛解後の最初の治療は強化地固め療法と名付けてDAとJALSGで経験豊富な4剤併用化学療法を併用することにした。完全寛解状態で実施するために、腫瘍崩壊症候群やDICを懸念する必要がない。強化地固め療法後の治療方法は208療法の地固め療法、維持療法におけるIMをDAに置き換えたものとした。

2.5.4. 本試験における同種造血器幹細胞移植療法

本試験では、移植療法までに分子レベルの寛解状態を目指す。202試験では移植療法の制限を規定しなかったが、208試験の移植療法では、臍帯血移植はHLA一致同胞ドナー、HLA一致(DRB1 mismatchを含む)非血縁ドナーがみつからない場合に限定された。しかし、その後、臍帯血移植の成績は向上がみられ²⁴⁾、本試験では臍帯血移植について選択順を制限せず参加各施設の判断に任せる。208試験では56歳以上の移植、RISTを予定する場合は患者登録を避けることを求めた。本試験ではRISTを許容することとした。臍帯血移植とRIST移植への対応の変更は、なお不確実性があるとしても、本試験内で実施して評価を行い、課題を明らかにしていく段階であると判断した。

移植の時期については、ドナー選定の時期に影響を受けざるを得ないため、厳密に規定することは困難である。しかし、移植前に分子レベルの寛解が必要と判断するので、CMRの確率を高める目的の強化地固め療法以降が望ましい。この時点でMRDが陰性でドナーが存在するなら移植の最初の機会となり得る。しかし、C1-1が中枢神経系への浸潤対策を兼ねること、C1-1において本治療体系で登場する抗がん剤が出そうことから、C1-1後を移植の標準的機会とする。

2.5.5. 移植後のTKIの投与と選択

202試験では初回完全寛解(CR1)で移植を受けた55歳以下の患者の11%が再発をしている。移植後に抗腫瘍効果を期待する治療があるのかと考えるとTKI投与による効果が期待される。移植後にIM(400 mg/day)を投与することは、GMALL試験に基づけば予防投与あるいはMRD再出現後投与のいずれでも有効と考えられるが、効果は主に再発期間を遅らせることに限られる可能性がある。BCR-ABL抑制効果がIMより期待されるDAを投与した場合の結果に期待がされ、欧米では臨床試験が開始されている。しかし、本試験で移植後のDAの投与方法を規定するには、安全性に関して十分なデータがない状態である。一方で、移植前のCMRに関係なく移植後にTKI投与が行われると、本試験の主要評価項目である3年無イベント生存率の解釈に影響することになる。たとえば移植後にTKIの投与が不要と考えられる患者にTKIが投与されるとTKIの役割が否定できなくなる。反対にTKIの投与が必要な患者にTKIが投与されないとEFSに悪影響がでる可能性がある。そこで、本試験では移植後のTKI投与についてDAによる移植後治療を規定した。

2.6. 試験デザイン

2.6.1. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験は臨床第Ⅱ相試験とし、主要評価項目は3年EFSである。202試験のEFSは2年で55.4%、3年で49.1%(未発表)であり、本試験ではこれらを参考として3年EFSの閾値を45%として設定した。202試験において最も予後がよいであろうと予想される55歳未満で第1寛解期に移植療法を受けた患者の3年EFSが58.7%であること、hyperCVAD+DAの3年EFSが57%⁴³⁾であることから期待値を60%とする。

なお、202 試験においては完全寛解に入り次第に移植が実施され 55 歳未満の患者の 70%がCR1で移植を行った。202 試験をデザインした時代より臍帯血移植と RIST の適応が増加する可能性がある。しかし、臍帯血については非血縁ドナーの一部が臍帯血となり、RIST の対象が高齢者であることから、本試験における移植患者の割合は著しくは増加しないと推定する。

3 年 EFS の閾値 45%、期待値 60%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ とすると二項分布に基づく必要患者数は 69 例となった。脱落例を 10%と仮定して 77 患者を予定登録患者数とした。最終解析においては、登録後 3 年の時点における EFS を Kaplan-Meier 法を用いて算出し、その 90%信頼区間の下限が設定した閾値奏効率である 45%を上回った場合に本治療法を有効と判断する。

2.6.2. 患者登録見込み

プロトコル作成開始前に実施した JALSG 参加親施設へのアンケートでは、2009 年1月から 2011 年 12 月末までの 3 年間に 59 施設で経験した Ph+ALL 患者は 239 名 (65 歳未満が 178 名)と年間 60 名であった。年齢を除く適格条件を満たし、除外条件に該当しない患者数は不明であるが、202 試験、208 試験の年間登録数がそれぞれ 30 例、35 例であったことから、77 名の予定患者登録に必要な予定登録期間を 2 年半とした。

2.7. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.7.1. 予想される利益

本試験は、JALSG 202 試験の結果と解析中の 208 試験の研究経験を基礎に、両試験で使用した IM をさらに BCR-ABL 融合蛋白の抑制効果の強い DA を置き換えることでより多くの患者を深い寛解状態に到達させることが期待できる。また、DA に併用する化学療法のスケジュールの変更で効果と安全性を向上させることが期待される。さらに近年の移植療法の進歩を取り入れて移植療法を受ける機会を増やし長期的に治癒をえる可能性を増やすことが期待できる。

2.7.2. 予想される危険と不利益

本試験は、JALSG の過去二つの試験 (202 試験、208 試験)の研究経験を基礎に、海外の情報も総合して慎重に計画したものであるが、DA と化学療法の併用については本邦でまとまった臨床試験の結果が報告されていないことから、従来の治療法での成績を下回る可能性や、予想しているより強い毒性が生じるなど十分な安全性が確保出来ない可能性が全くないとは言い切れない。

2.8. 網羅的遺伝子解析の意義

約 2 万 2 千個存在するヒトゲノム遺伝子がタンパク質として発現されるまでに約 5-7 倍の mRNA が関与する。腫瘍細胞を惹き起こす遺伝子変異のみならず、約 300 万個存在する一塩基多型 (SNP) は疾患の発症と病態に影響し、また薬剤反応性に影響する可能性がある。ヒトのゲノム塩基配列が明らかとなった現在、腫瘍細胞のゲノム解析と発現に関わる遺伝子多型を含む網羅的遺伝子解析は本疾患の発症、病態および治療反応性に影響する遺伝子変異・多型を明らかにして将来の個別的治療戦略の構築に寄与すると考えられる。

本研究において予後不良の希少疾患である Ph+ALL について前方視的 (prospective) に統一治療を受けた患者の腫瘍細胞と正常細胞の RNA および DNA を保存することによって、将来の網羅的遺伝子解析に備える。本研究では従来の化学療法で極めて予後不良で移植療法でさえ効果が十分でない Ph+ALL の治療に ABL-TKI である DA を併用することで著しい治療効果を上げることが期待するものであるが、DA への反応性に関わる遺伝子多型を同定することができれば、個別化治療を行う上での重要な基礎的データを得る可能性がある。少量であるが治療前、寛解期、再発時に通常検査以外の検体が

増える不利益に比して本研究で得られる社会的利益はきわめて大きいと考えられる。(11.網羅的遺伝子解析)

2.9. 付随研究

付随研究を希望する研究者は Ph+ALL213 小委員会に申請する。Ph+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) 本研究では *BCR-ABL* 融合遺伝子定量後の残余検体(RNA)および網羅的遺伝子解析用の初発時・非寛解時・再発時の腫瘍細胞と正常細胞の遺伝子(DNA/RNA)についてそれぞれ保存の同意が得られた患者については JALSG 検体保存センターに保存される。
- 2) 保存された遺伝子検体を用いて新たに付随研究を実施しようとする場合には 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。遺伝子解析実施機関の倫理審査委員会での承認と検体提出機関の施設長への報告を必要とする。
- 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あるいは検査受託会社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) 付随研究の承認後、JALSG ホームページ上で、「JALSG Ph+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。
- 5) 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)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年 12 月 22 日、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)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 25 年 2 月 8 日全部改正、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。

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。
 - (1) WHO classification(4th edition)に従い、B-lymphoblastic leukemia/lymphoma と診断される。
 - (2) 診断が患者に告知されていること。
- 2) *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性である。
 - (1) キメラ遺伝子スクリーニングにて *BCR-ABL* 融合遺伝子が陽性であること。
 - (2) 上記 1) と 2)(1)を満たせば、慢性期の存在を示唆する明らかな記録がない限り Ph+ALL と診断する。これは major *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性患者が好中球 FISH にて *BCR-ABL* 陽性であっても、本試験では慢性骨髄性白血病の初発時急性転化例と診断しないための規定である。
 - (3) 本試験では JALSG B-ALL213 試験に登録して先行 PSL 治療を開始することを前提とするため、自施設による診断、本試験を開始する day8 までに診断不能の FISH 法あるいは G 分染法でフィラデルフィア染色体が陽性である症例は対象としない。
- 3) 15 歳以上、64 歳以下の患者
- 4) 本疾患に対する抗悪性腫瘍薬による前治療がない
JALSG B-ALL213 臨床研究登録後に開始される規定の先行 PSL 投与は前治療としない。
- 5) ECOG Performance Status (以下 PS) が 0～3 であること。
- 6) 主要臓器(心、肝、腎、肺)の機能が保持されていること。
 - ① 心電図、および心エコーに重篤な異常を認めない。(除外基準 1) 参照)
 - ② 血清ビリルビン値 2.0 mg/dL 以下である。
 - ③ 血清クレアチニン値 2.0 mg/dL 以下である。
 - ④ 経皮的酸素飽和濃度が room air で 94%以上である。
- 7) 本試験の説明を充分に行ったうえで、試験参加について自発的意思で文書同意が患者本人から得られること。未成年者については本人と同時に代諾者の同意も合わせて得られていること。

3.2. 除外基準

以下のいずれも有さない患者である。

- 1) 心疾患
 - (1) コントロール不良の狭心症、心不全、3 ヶ月以内の心筋梗塞
 - (2) 先天性の QT 延長症候群
 - (3) 心室性不整脈(心室性頻脈、心室性細動、Torsades de pointes)
 - (4) QTc 延長(≥ 481 msec, grade2 以上に相当)
- 2) 肺線維症、間質性肺炎
- 3) コントロール不良の糖尿病
 - (1) インスリン投与によっても空腹時血糖 ≤ 250 mg/dL (grade1 に相当)を維持できない。
 - (2) インスリン投与によって 1 日に 2 回以上の低血糖発作を起こす。
- 4) grade4 の感染症(活動性の結核、非定型抗酸菌症を含む)
- 5) HIV 抗体陽性の場合。
- 6) HBs 抗原陽性の場合。
- 7) DA の有害事象の発生頻度を増加させる可能性のある合併症を有する。
 - (1) 利尿剤でコントロール不良の胸水貯留、腹水貯留、全身浮腫、その他の高度の体液貯留
 - (2) 先天性の出血性素因
 - (3) 抗凝固剤、抗血小板薬の投与が必須な疾患

- 8) 明らかな出血傾向を来す疾患(抗凝固第Ⅷ因子抗体など)を有する場合。
- 9) 以下のいずれかの精神疾患を有する場合。
 - (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がある。
 - (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。
- 10) 活動性の重複癌を有する場合。

同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断された子宮頸部、胃、大腸における Carcinoma in situ 相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 11) 妊娠中、授乳中の女性。治療開始までに妊娠の中止、授乳の中止ができる場合を除く。
- 12) その他、主治医(施設代表医師または試験分担医師)が不適当と判断される場合。

3.3. その他補足

- 1) 本研究は JALSG B-ALL213 に登録するための適格基準を満たし除外基準を有さないことが前提である。本研究に適応する除外基準である 1)(2)-(4)、7)、8)を有する場合は DA を取り入れた本研究では不適格として扱う。稀なケースと考えられるが、B-ALL213 に登録して Ph+ALL213 に登録できない理由を把握するために、該当する場合は研究実施責任者へ FAX またはメールで連絡をする。
- 2) 残余検体の中央保存(10.残余検体の取り扱い)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。B-ALL213 登録時に同意が得られなかった場合にも、本研究での意義を説明し残余検体の保存に関して再度同意の有無を確認する。
- 3) 探索的エンドポイントである網羅的遺伝子解析(11. 網羅的遺伝子解析)に備える検体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。

4. 患者登録

4.1. 施設登録

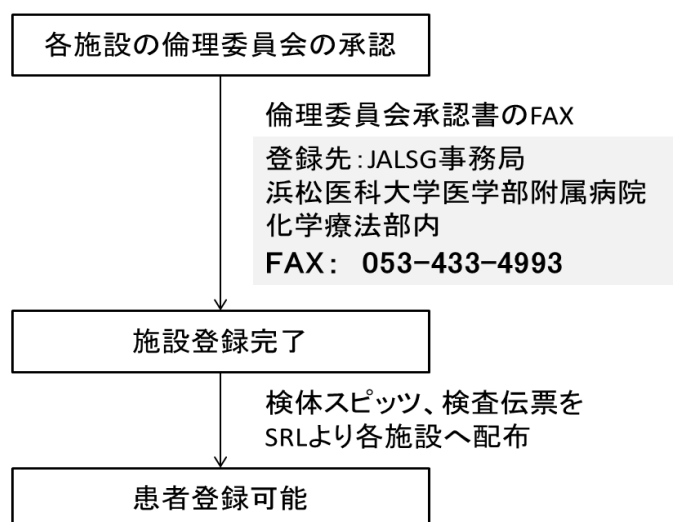
各施設が本試験を開始するにあたっては各施設の倫理審査委員会において、本試験 (JALSG Ph+ALL213) の実施の承認を得て施設長の最終許可が必要である。

本試験の実施を承認することを示すもの(倫理審査委員会承認書)のコピーを JALSG 金沢データセンターへ e-mail により送付し施設登録を行う。

BCR-ABL 融合遺伝子定量試験(RQ-PCR)のための検体スピッツと検査伝票を受け取る。休日、祝日を考慮して時間的余裕を持って検体スピッツの配布が終了するよう施設登録を行うこと。治療開始前の RQ-PCR は B-ALL213 試験登録後のキメラ遺伝子スクリーニングで実施される。

なお、探索的研究のための寛解時の正常細胞および再発時の腫瘍細胞の遺伝子 (DNA および RNA) 保存のためのスピッツは B-ALL213 試験にて配布したものを使用する。

RQ-PCR の測定、網羅的遺伝子解析のための遺伝子抽出は株式会社 SRL で実施する。SRL 社の本試験担当者は 8.5.2.3. に示すが、スピッツの取り扱い、検体の集配等については各施設の SRL 担当者あるいは営業所に問い合わせること。



4.2. 患者登録の手順

- 1) JALSG B-ALL213 への登録が完了しており、B-ALL213 登録番号、ALL-CS12 登録番号、および遺伝子検査番号をデータセンターから付与されている。
- 2) キメラ遺伝子スクリーニングで BCR-ABL 融合遺伝子が陽性であることを SRL 社から報告される。
- 3) 本試験 (Ph+ALL213) への登録の同意を規定の方法で得る。
- 4) 本試験参加同意を得たのちにインターネットにて患者登録を行い、Ph+ALL213 登録番号を取得する。

参加施設の主治医が JALSG 会員用ホームページから施設ID/パスワードを用いて入力画面にログインし患者登録を行う。B-ALL213 登録番号、ALL-CS12 登録番号、匿名化番号、および遺伝子検査番号は共有する。

本試験では B-ALL213 登録時に取得した遺伝子検査番号に治療経過で定められた 2 桁の数字を末

尾に付与して検査結果と検体を管理する。(8.5.2. RQ-PCR)

4.3. 患者登録に際しての注意

- 1) 患者登録時 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・不明項目のある患者は登録できない。
- 2) 寛解導入療法開始後の登録は許容されない。ただし、先行 PSL 治療は本試験への登録に関しては許される。
- 3) データとして収集される患者識別番号に関しては、各施設で付与される患者 ID をデータとして提供できない施設においては(例えば、患者 ID を個人情報として扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など)、患者ごとに登録時に患者識別番号を付与して記入する。施設における患者識別番号は、各施設で責任を持って管理する。
- 4) 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。

5. 薬剤情報

本試験で使用される主な薬剤を以下に示す。各薬剤の予測される有害事象については 7.4. 予測される薬物有害反応および有害事象に記載する。併用注意については、6.6. 併用中に記載する。

5.1. ダサチニブ (dasatinib; DA)

商品名	スプリセル錠
剤型	20 mg、50mg/錠
薬物動態	<ol style="list-style-type: none"> 1) 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ 慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ 50mg, 70mg 又は 90mg を 1 日 2 回(承認外用法用量)反復経口投与後, <u>ダサチニブは速やかに吸収され, 血漿中濃度は投与後 1 時間付近で最高血漿中濃度 (Cmax) に到達した。Cmax 到達後, 血漿中濃度はおおむね 4 ～5 時間の消失半減期 (t1/2) で比較的速やかに低下する。</u> 2) 代謝 <u>ダサチニブは主に CYP3A4 により代謝され, 活性代謝物は主にこの CYP3A4 を介して生成される</u> 3) 排泄 主要な消失経路は<u>糞便中への排泄</u>である 4) 特殊集団における薬物動態 <u>ダサチニブの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は認められていない(海外データ)</u>
種類と作用機序	ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにある ATP 結合部位において ATP と競合する。BCR-ABL のみならず SRC ファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPH (エフリン) A2 受容体及び PDGF (血小板由来増殖因子) β 受容体を阻害する (IC50=0.2～28nM)
使用禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
併用注意	CYP3A4 を時間依存的に阻害し, CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性があるため、別に示す併用注意薬を確認すること。
慎重投与・基本的注意	<ol style="list-style-type: none"> 1) 間質性肺疾患の既往歴のある患者 2) 肝障害のある患者 3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 4) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者 5) 高齢者 6) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者 7) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行う。 8) 体液貯留(胸水, 肺水腫, 心嚢液貯留, 腹水, 全身性浮腫等)があらわれることがある。体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。 9) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症, 低マグネシウム血症等)の補正を行う。
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しており、慎重に投与するが、本試験の適格年齢での対応は指摘されていない。(臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65

	歳以上の患者で体液貯留及び呼吸困難の発現頻度が高かった。)
注意事項	出血傾向の出現に注意し、胸水貯留の有無をモニタリングする。

5.2. その他の薬剤

5.2.1. プレドニゾロン (prednisolone, PSL)

商品名	プレドニン、プレドニゾロン、水溶性プレドニン
剤型	注 10 mg・20 mg・50 mg / 錠 5 mg / 散 1 %
薬物動態	筋注投与 5 分後には最高値を示し、その後急速に減少し、半減期は約 30 分である。代謝には肝代謝酵素 CYP3A4 が関与している。7 日間で 42～75 %が尿中に排泄される。
種類と作用機序	副腎皮質ステロイド剤。白血球類からのサイトカインの産生抑制や、液性抗体の産生抑制により免疫抑制作用を示す。
使用禁忌	禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
慎重投与	消化性潰瘍の患者、精神病の患者、結核性疾患の患者、単純疱疹性角膜炎の患者、後囊白内障の患者、緑内障の患者、高血圧症の患者、電解質異常のある患者、血栓症の患者、最近行った内臓の手術創のある患者、急性心筋梗塞を起こした患者 感染症の患者、糖尿病の患者、骨粗鬆症の患者、腎不全の患者、甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者、脂肪肝の患者、脂肪塞栓症の患者、重症筋無力症の患者、高齢者
高齢者への投与	高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。
注意事項	小児では長期投与により、発育抑制、頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症が現れることがある。利尿剤との併用で低 K 血症が現れることがある。大量投与により CyA の血中濃度が上昇することがある。

5.2.2. ビンクリスチン (vincristine; VCR)

商品名	オンコビン
剤型	注 1 mg
種類と作用機序	微小管阻害薬。微小管は細胞分裂の際に紡錘体を形成するなど、細胞の正常機能の維持に重要な役割を果たしている。細胞分裂がさかんな細胞や神経細胞などに作用を及ぼす。
薬物動態	代謝には肝代謝酵素 CYP3A が関与している。 静脈内注射投与から 72 時間以内に糞中には投与量の約 69 %、尿中には約 12 %が排泄される。
使用禁忌	1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2) (脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者
慎重投与	1) 薬剤名等アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等)

	<p>本剤の筋神経系の副作用が増強することがある。本剤とアゾール系真菌剤はともに肝チトクローム P-450 3A により代謝されるため。</p> <p>2) 薬剤名等フェニトイン フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。</p> <p>3) 薬剤名等神経毒性を有する薬剤（白金含有の抗悪性腫瘍剤等） 神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。</p> <p>4) 薬剤名等他の抗悪性腫瘍剤 骨髄抑制等の副作用が増強することがあり、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。</p> <p>5) 薬剤名等放射線照射 骨髄抑制等の副作用が増強することがある。</p>
肝障害時の減量	必要
腎障害時の減量	不要
その他の減量	末梢神経障害
高齢者への投与	末梢神経障害がやすい。
注意事項	<p>髄腔内、皮下、筋肉内投与はしない。薬液が血管外に漏れると硬結・壊死を起こすので注意が必要。</p> <p>末梢神経障害のために一回最大投与量を 2.0 mg とする。</p>

5.2.3. シクロホスファミド（cyclophosphamide; CPM）

商品名	エンドキサン
剤型	注 100 mg、500 mg
種類と作用機序	アルキル化薬。核酸蛋白などにアルキル基を結合させる能力をもつ。DNA をアルキル化して DNA 複製を阻害し、細胞死をもたらす。この作用は細胞周期に無関係に働き、G0 期の細胞にも作用する。増殖がさかんな細胞に対する作用が強く、骨髄、消化管粘膜、生殖細胞、毛根などに傷害を与えやすい。
薬物動態	肝臓で代謝。投与 2～3 時間目に血中濃度は最高値に達し、以後漸減して 24 時間後にはほぼ血中より消失し、主として腎より排泄される。
使用禁忌	<p>1) ペントスタチンを投与中の患者</p> <p>2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>3) 重症感染症を合併している患者</p>
慎重投与	<p>1) 肝障害のある患者</p> <p>2) 腎障害のある患者</p> <p>3) 骨髄抑制のある患者</p> <p>4) 感染症を合併している患者</p> <p>5) 水痘患者</p>
肝障害時の減量	不要
腎障害時の減量	必要
高齢者への投与	通常不要（本プロトコルでは CALGB8811 プロトコルに従い減量）
注意事項	十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のための処置を行う。

5.2.4. ダウノルビシン (daunorubicin; DNR)

商品名	ダウノマイシン
剤型	注 20 mg
種類と作用機序	抗生物質（アンスラサイクリン系）。トポイソメラーゼ II 活性阻害作用をもつ。優れた抗腫瘍効果があるが、急性、蓄積性心毒性がある。
代謝	肝臓
薬物動態	排泄経路は主として胆汁中である。尿中排泄により尿が赤色になることがある。
使用禁忌	1) 心機能異常又はその既往歴のある患者。 2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
慎重投与	1) 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、アントラサイクリン系薬剤等潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 2) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射
肝障害時の減量	必要
腎障害時の減量	必要？（sCr >2xULN のとき 50%に減量）
高齢者への投与	75 歳以上では投与を避ける。
注意事項	心筋障害に注意が必要（総投与量が 25 mg/kg を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多い）。静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結、壊死を起こすことがあるので血管外漏出を生じないように注意する。

5.2.5. メトトレキサート (methotrexate; MTX)

商品名	メソトレキセート
剤型	注 5 mg・50 mg・200 mg / 錠 2.5 mg・5 mg
種類と作用機序	代謝拮抗薬。核酸や蛋白合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物で、DNA 合成のさかんな時期に核酸合成を阻害するなどして細胞を傷害する。葉酸拮抗薬。
薬物動態	肝臓で代謝され活性体となり、投与 24 時間までに 68～100 % が腎臓より排泄される。大量投与の際には脳脊髄液へ移行。
使用禁忌	1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2) 肝障害のある患者 3) 腎障害のある患者 4) 胸水、腹水等のある患者
慎重投与	1) 骨髄機能抑制のある患者。 2) 感染症を合併している患者。 3) 水痘患者。
肝障害時の減量	必要
腎障害時の減量	必要
高齢者への投与	注意。特に葉酸欠乏状態。
注意事項	尿のアルカリ化と十分な水分の補給を行う。尿を酸性化する利尿剤の使用を避ける。大量療法時の注意も参照すること。

5.2.6. シタラビン (cytarabine; Ara-C)

商品名	キロサイド、キロサイド N
-----	---------------

剤型	注 20 mg・40 mg・60 mg・100 mg・200 mg・400 mg(キロサイド N)
種類と作用機序	代謝拮抗薬。核酸や蛋白合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物で、DNA 合成のさかんな時期に核酸合成を阻害するなどして細胞を傷害する。DNA 合成過程における CDP reductase レベルと DNA polymerase レベルでの阻害によると考えられている。
薬物動態	血漿中のシタラビン濃度は 2 相性を示し、第 1 相 10～20 分、第 2 相 2～3 時間の半減期で消失する。シタラビン(Ara-C)を静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると 90 %以上が肝臓、血液中などでシチジンデアミナーゼによって uracil arabinoside(Ara-U)に代謝され、24 時間以内にその大部分が尿中に排泄される (Ara-C:7～8 %、Ara-U:70～80 %)。
併用禁忌 慎重投与	なし。 1) 肝障害のある患者 2) 腎障害のある患者 3) 感染症を合併している患者 4) 高齢者 5) 小児 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
肝障害時の減量	明確な基準なし。
腎障害時の減量	注意が必要(特に Ccr<60 mL/min)。
高齢者への投与	大量療法では減量。
注意事項	Ara-C 症候群(シタラビン症候群):通常薬剤投与後 6～12 時間で発現し、発熱、筋肉痛、骨痛、皮疹、胸痛、結膜炎、倦怠感などを認める。発症時には副腎皮質ホルモン剤投与など適切な処置を行うこと。

5.2.7. ロイコボリン (leucovorin; LV)

商品名	ロイコボリンカルシウム
剤型	注 3 mg
薬物動態	健常成人に 15 mg を静脈内投与した時の血清中ロイコボリン濃度は投与 5 分後に最高値に達し、半減期は 5 時間である。また、活性型葉酸は、1 時間後に最高値となり、半減期は 2.5 時間である。
種類と作用機序	ロイコボリンは、以下の機序により葉酸代謝拮抗剤である MTX の毒性を軽減する。MTX は、2 水素葉酸を 4 水素葉酸に変換させる酵素である 2 水素葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase:DHFR) の働きを阻止し核酸合成を停止させる。一方、ロイコボリンは MTX が作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸 (5,10-methylene tetrahydrofolate 等)となり、細胞の核酸合成を再開させる。
併用禁忌 慎重投与	なし なし
高齢者への投与	注意事項なし

5.2.8. ラスプリカーゼ

商品名	ラスリテック点滴静注用
剤型	注 1.5 mg/7.5mg
薬物動態	日本人健康成人男性に本剤 0.05～0.2mg/kg を単回で 30 分間静脈内点滴投与し

	た時の薬物動態パラメータを以下に示す。AUC 及び C _{max} は用量依存的に増加したが、t _{1/2z} 、CL 及び V _z は用量の増加に伴い増加又は減少する傾向はみられなかった。														
	<table><tr><th>投与量 (mg/kg)</th><th>被験 者数</th><th>C_{max} (μg/mL)</th><th>AUC (μg・h/mL)</th><th>CL (mL/h/kg)</th><th>V_z (mL/kg)</th><th>t_{1/2z} (h)</th></tr><tr><td>0.2</td><td>6</td><td>4.60±1.07</td><td>79.1±20.1</td><td>2.68±0.72</td><td>86.8±22.9</td><td>22.8±4.43</td></tr></table>	投与量 (mg/kg)	被験 者数	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	t _{1/2z} (h)	0.2	6	4.60±1.07	79.1±20.1	2.68±0.72	86.8±22.9	22.8±4.43
投与量 (mg/kg)	被験 者数	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	t _{1/2z} (h)									
0.2	6	4.60±1.07	79.1±20.1	2.68±0.72	86.8±22.9	22.8±4.43									
種類と作用機序	本剤は、尿酸を酸化し、アラントインと過酸化水素に分解することで、血中尿酸値を低下させる。														
使用禁忌	1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2) グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者														
慎重投与	アレルギーを起こしやすい体質を有する患者														
高齢者への投与	一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。														
注意事項	1) 採取した血液検体を室温に放置すると本剤が尿酸を分解し、見かけ上の尿酸値が低くなる。正確な測定を行うためには、血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後4時間以内に測定する。 2) 採取した血液検体を室温に放置すると本剤が尿酸を分解し、見かけ上の尿酸値が低くなる。正確な測定を行うためには、血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後4時間以内に測定する。 3) 本剤は他の併用薬の点滴ラインとは別のラインで投与すること。なお、別のラインが使用できない場合は、本剤投与前に生理食塩液でラインを十分に洗浄すること。 4) 希釈時にブドウ糖液を使用しないこと。 5) 本剤を投与する際には、フィルターを使用しないこと。 6) 本剤を溶解する際には、振とうしないこと。なお、溶解後に著しい沈殿の認められるものは使用しないこと。 7) 生理食塩液と混和した後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、溶解及び希釈後にやむを得ず保存する場合には、2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。														

5.2.9. トロンボモジュリン・アルファ

商品名	リコモジュリン点滴静注用 12800
剤型	トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)として 12,800U/バイアル
薬物動態	健康成人男性に本剤 1,900U/人 (0.3mg/人) を2時間かけて静脈内持続投与 ^{注)} したとき、血漿中のトロンボモデュリン アルファは投与終了後に C_{\max} に達し、その後 2 相性で消失した ($T_{1/2\alpha}$ 約 4 時間、 $T_{1/2\beta}$ 約 20 時間)。
種類と作用機序	本剤は、トロンビンによるプロテイン C の活性化を促進する。生成した活性化プロテイン C は、活性化第 V 因子及び活性化第 VIII 因子を不活化することによってトロンビンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。本剤は、トロンビンの生成阻害作用に基づいた抗凝固作用により、DIC の発症を抑制する。
使用禁忌	1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血(継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出

慎重投与	<p>血)のある患者。</p> <p>2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。</p> <p>1) 重篤な腎機能障害のある患者(患者の症状に応じ適宜 130U/kg に減量して投与すること。)</p> <p>2) 重篤な肝機能障害のある患者</p> <p>3) 1年以内に脳血管障害(頭蓋内出血、脳梗塞等)の既往のある患者</p> <p>4) 白血病等で末梢血白血球数が 100,000/μL を超える患者[leukostasis を発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。]</p> <p>5) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者[出血を助長する可能性がある。]</p> <p>6) 高齢者</p> <p>7) 血小板数 50,000/mm³ 以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者</p> <p>[第3相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が 50,000/mm³ 以下となった患者では、50,000/mm³ を超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなるため。]</p>
肝障害時の減量	減量の必要はない。
腎障害時の減量	腎機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファのクリアランスに低下(15%程度)が認められたが、投与量補正を必要とする程度のものではない。
高齢者への投与	65 歳以上の高齢者では、非高齢者と比較してトロンボモデュリン アルファのクリアランスに統計学的に有意な低下(16%程度)がみられたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた。
注意事項	<p>1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血(継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血)が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>[本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、喀血、気道出血、脳出血、肺出血、メレナ、血胸、生検後出血等の重篤な出血の有害事象が認められている。第3相臨床試験では、本剤の出血に関連する重篤な有害事象の発現率は、6.0%(116 例中7 例)であった。]</p> <p>2) 本剤の使用にあたっては、出血症状の観察・凝血学的検査を十分に行い、本剤によると考えられる出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。</p> <p>3) 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。</p> <p>(1) 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。</p> <p>(2) 本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を 130U/kg まで減量することを考慮すること。</p> <p>(3) 本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討すること。</p> <p>4) 他の血液凝固阻害剤で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) プロテイン C 濃度が高度に低下している可能性が高い患者に本剤を投与する場合は、可能な限り本剤投与前、又は投与開始後早期にプロテイン C 濃度を測</p>

定し、10%以下の低値であり、かつ DIC の改善がみられない場合は速やかに他剤での治療に切り替えること。

- 6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) DIC の再発時には他剤の使用なども考慮し、本剤の再投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。また、本剤を再投与する場合には、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。

6. 治療計画と治療変更基準

6.1. 薬剤投与量の計算

6.1.1. 体表面積の求め方

本プロトコールにおける体表面積計算は、Du Bois の式を用いる。各施設の電子カルテに計算式が登録している場合は計算式を確認すること。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = (\text{身長 cm})^{0.725} \times (\text{体重 kg})^{0.425} \times 71.84 \div 10^4$$

わが国では藤本式を使用している場合があるが、許容の範囲として認める。

6.1.2. 患者体重による薬剤投与の補正

本試験では患者の肥満の有無にかかわらず実体重で体表面積を計算する。

(ASCO Guideline Recommends the Use of Actual Body Weight to Calculate Appropriate Dose of Chemotherapy Drugs for Obese Patients. April 2, 2012)

6.1.3. クレアチニンクリアランスの計算方法(Cockcroft & Gault 式)

年齢、体重、血清クレアチニン値を用いた下記の Cockcroft&Gault 式を用いて計算する。

女性は以下で算出したクレアチニンクリアランス(CLcr)を 0.85 倍する。

$$\text{CLcr (mL/min)} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(Kg)} / (72 \times \text{血清Cr})$$

60 歳以上で筋肉量の極端に減った患者には本式を用いず、24 時間 Ccr を測定する。

6.2. 治療概略

JALSG B-ALL213 共通の 7 日間の PSL 先行治療に引き続き、*BCR-ABL* 融合遺伝子陽性を確認した後に day8 より CHR 到達を目指して 4 週間の PSL 併用 DA 療法を行う。次に強化地固め療法として 4 剤化学療法+DA 療法を実施し CMR を目指す。その後は、移植ドナーが見出されるまでは、2 種類の DA 併用地固め療法(C1、C2)を 4 サイクル繰り返す。移植の時期はドナー選定の時期に依存するが、寛解導入療法後の血液学的完全寛解では不十分であり、強化地固め療法以降を原則とする。強化地固め療法後に MRD 陰性を確認した場合のみ、移植を実施してよいが、原則として一連の抗がん剤が投与し終わる最初の地固め療法(C1-1)後に移植を行う。同種移植を行わない非移植患者では地固め療法終了後、4 週間の維持療法を 12 コース実施する。移植群で移植前後の MRD の有無から再発のリスクの高い患者には DA を投与する。計画された治療を終了した時点で MRD がなお残存する場合は後療法を行う。

BCR-ABL RQ-PCR は研究費で実施するポイントを除いて毎コース毎に保険診療として実施する。

6.3. 治療スケジュール

6.3.1. 先行 PSL 療法

6.3.1.1. 治療スケジュール

JALSG B-ALL213 プロトコルに従い ALL と診断し JALSG B-ALL213 プロトコル登録後に PSL 単独による 7 日間の先行治療を開始する。

この 7 日間に規定のキメラスクリーニングにて *BCR-ABL* 融合遺伝子の陽性を確認できれば、本プロトコルの説明を行い参加の同意を得る。同意取得後に Ph+ALL213 プロトコル登録し、day8 より DA による寛解導入療法を行う。*BCR-ABL* 融合遺伝子陽性であっても本プロトコルの適格患者とならない場合はプロトコル中止とする。

PSL 60 mg/m²/day (po) or (1hr div), day 1–7

初診時白血球数 50,000 /mm³ 以上や臓器浸潤が著明な場合、第 1 週の PSL は少量より開始してもよい。ただし、1 週間の総投与量は 210 mg/m² 以上 (最大 420 mg/m²) となるよう投与する。例えば day 1 は 15 mg/m²/day、day 2 は 30 mg/m²/day とし、day 4 または 5 までに 60 mg/m²/day に漸増する。(この治療法は JALSG B-ALL213 プロトコルと共通である。)

6.3.1.2. 注意事項

- 1) PSL は 20 mg/m²を 1 日 3 回投与(TID)とするが、夜間の不眠等の問題があれば、一日総投与量を保つかぎり、夜の投与量を減らすなどの不均等投与を認める。注射剤を選択する場合は投与量と投与用法(1 日 3 回)は同じとする。なお、1 桁の扱いについて、5mg 未満は切り捨て、5mg 以上は切り上げとする。
- 2) アロプリノール 300 mg/day を治療開始前より経口投与するとともに、腫瘍量が十分減少するまでの間は十分な補液を行い、1 日尿量 2 L 以上を確保する。アロプリノールは腎障害のある場合は減量が必要である(30<Ccr ≤50mL/min で 100mg/日、Cr ≤30 mL/min で 50 mg/日)。ラスプリカーゼ投与時は投与不要。
- 3) ラスプリカーゼ(商品名 ラスリテック)を投与する場合は化学療法開始 4–24 時間前から 0.2 mg/kg を1日 1 回 30 分以上かけて点滴静注する。血清尿酸値をモニターしアナフィラキシー様症状、溶血性貧血、メヘモグロビン血症に注意しながら最大 7 日間まで投与する。G6PD 欠損あるいはその他の溶血性貧血をきたす赤血球酵素異常を有する患者は使用禁忌である。
- 4) 抗潰瘍剤、ニューモシスチス肺炎予防に ST 合剤、骨粗鬆症予防にビスホスホネート製剤を投与する。寛解導入療法以降の DA 投与時の併用注意(6.3.2.2.参照)に合わせて、この段階から制酸剤は食間、H₂ ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤は夕食後から就寝前に投与する。ビスホスホネート製剤については、PSL が長期大量投与となる寛解導入療法と強化地固め療法中は服用する。

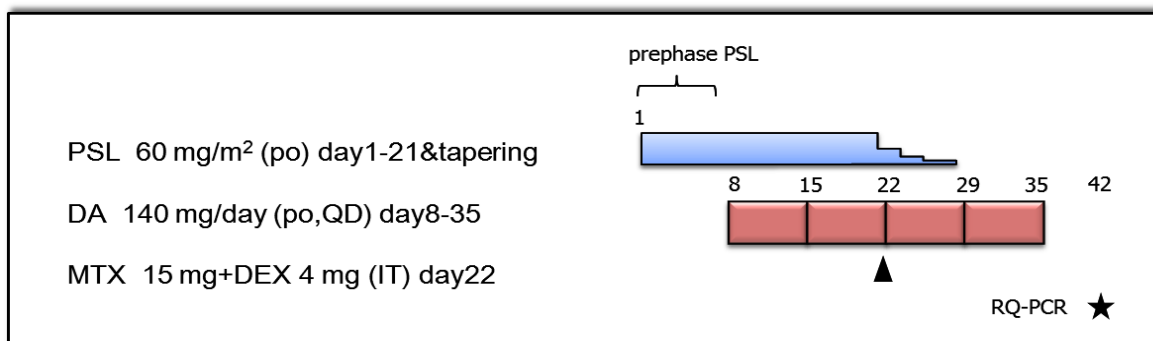
6.3.1.3. 有害事象に伴う減量方法

- 1) PSL 単独でも急速に腫瘍崩壊を起こすことがあるので、腫瘍崩壊症候群(6.11.1.参照)および DIC(6.11.2.参照)に注意する。
- 2) 高血糖に対する PSL の用量変更については薬剤別治療変更基準(6.13.3.参照)に示す。

6.3.2. 寛解導入療法

PSL 先行治療に引き続き PSL の投与を継続しながら day8 より DA を 4 週間投与する。

6.3.2.1. 治療スケジュール



- 1) PSL 20 mg/m²を、1日3回 (TID) day8 から day21 まで (計 2 週間、先行投与を合わせると 3 週間) 経口投与したのちに、1 週間で漸減し終了する。漸減方法は 30 mg/m²/day 2 日間、15 mg/m²/day 2 日間、5 mg/m²/day 3 日間とする。
- 2) DA 140 mg/body を、朝食後 1 日 1 回 (QD) day8 から day35 まで (計 4 週間) 経口投与する。併用薬剤との関係から朝食後に服用することに注意する。
- 3) MTX 15 mg/body、Dex 4 mg/body を day22 に髄注する。骨髓抑制が強い場合には、好中球数 500 /mm³ 以上、血小板数 25,000 /mm³ 以上に回復するまで実施を延期する。

6.3.2.2. 注意事項

DA 投与時の併用薬の相互作用に注意する (6.9.参照)。

- 1) 予防投与としてのアゾール系抗真菌剤の投与は DA の血中濃度を上昇させる可能性がある。CYP3A4 活性に対する阻害作用は、イトラコナゾールが最も強く (IC₅₀ < 0.1 μM)、フルコナゾール、ミカファンギン、ボリコナゾールはイトラコナゾールより弱い (IC₅₀ 約 10 μM) という報告 (丹羽俊郎ら.Yakugaku Zasshi 125: 795-805, 2005) がある。本試験では第一選択としてフルコナゾール 100-200 mg を 1 日 1 回慎重に投与することとし、イトラコナゾールの投与は極力避ける。
- 2) DA の溶解性を悪くして吸収を阻害する可能性のある、金属イオンを含む制酸剤、H₂ ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤の同時投与を避け、DA 投与前後 2 時間空けて投与する必要がある。本試験では DA は朝食後に服用するので、制酸剤は食間、H₂ ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤は夕食後から就寝前に服用する。

6.3.2.3. 有害事象に関する注意事項

- 1) DA の減量方法の原則は DA の減量方法 (6.13.4.参照) に示す。
 - (1) 寛解導入療法では血液学的毒性による DA の休薬や減量を行わない。しかし、grade4 の好中球減少や発熱性好中球減少症が持続する場合は、G-CSF を使用してもよい。documented infection がある場合には一時的に DA を休薬してよい。
 - (2) 非血液学的毒性に対する対応は 6.13.4.3. に示す。
- 2) 高血糖に対する PSL の用量変更については薬剤別治療変更基準 (6.13.3.参照) に示す。

6.3.2.4. 寛解導入療法の効果判定

効果判定の方法は 13.1.1. に示すが、以下に概略を示す。

- 1) PSL 先行治療の評価として day7 の末梢血芽球数を確認する。
- 2) DA 投与開始 2 週間後 (d22±3) に芽球の減少 (反応性) を評価するために骨髓検査を実施する。
- 3) 寛解導入療法の効果判定は DA 投与終了から 7 日目 (day42±3) に骨髓検査で行う。この際に

は骨髓検体で RQ-PCR を中央検査する(ポイント 01)。

- 4) LFS (13.2.1.参照)に到達しているが、正常成分の回復(好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$)を満たさないために血液学的完全寛解と診断できない場合は day49 までの強化地固め療法の開始延期を認める。day49 まで待っても正常成分の回復が得られない場合は、寛解導入療法の効果を LFS と診断し強化地固め療法を開始する。
- 5) PR 以下で PD でない場合は休薬期間後に正常成分の回復の有無に限らず強化地固め療法を開始する。

6.3.3. 強化地固め療法

寛解導入療法終了(day35)後、7 日間の休薬後に前述の骨髓評価をする。骨髓評価の後に、強化地固め療法の開始基準を満たせば、1 週間以内(day49 以内)に強化地固め療法を開始する。正常成分の回復については 6.3.2.4.の 4)、PR 以下の効果の場合については 6.3.2.4.の 5)を参照。

寛解導入療法中の感染症あるいはその他の非血液学的有害事象のために開始基準を満たさない場合には、施設の判断で休薬期間後 2 週間(day56)までのさらなる開始の延期を認める。この時点で血液学的毒性のみが開始基準を満たさない場合は、患者の一般状態、合併症、他の血球の回復状態を考慮して主治医の判断で治療を開始する。その他の理由でなお延長が必要な場合は研究責任者と協議する。

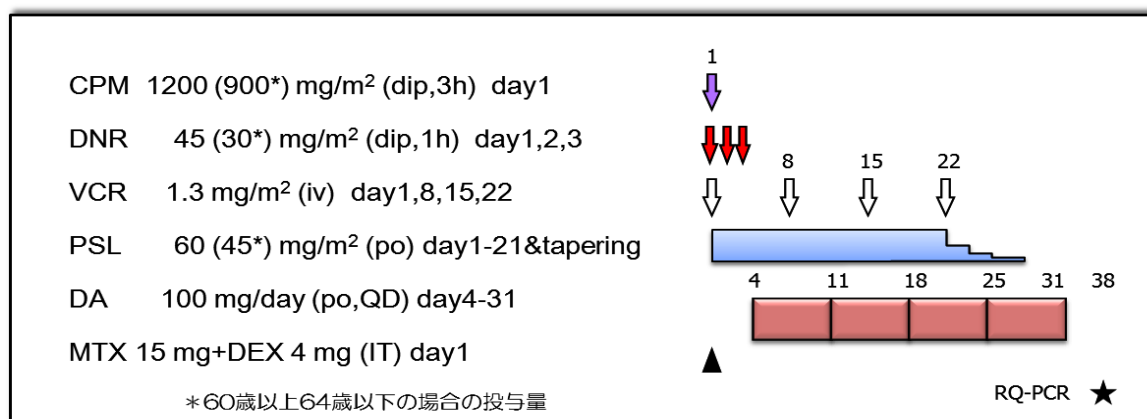
6.3.3.1. 開始基準

- 1) 血液学的毒性
 - ① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- 2) 非血液学的毒性
 - ① 総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ② Cr $< 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ③ その他の非血液学的毒性が grade1 以下である。
- 3) 活動性の感染症を認めない。

6.3.3.2. 治療スケジュール

208 試験における寛解導入療法の IM を DA に置き換えたレジメンに相当し、併用化学療法は以下に示す CPM、DNR、VCR、PSL の 4 剤併用療法とする。

以下の(*)は 60 歳以上 64 歳以下の高齢者に対する減量事項である。



- 1) CPM 1200 mg/m² (* 900 mg/m²)を day 1 に 3 時間かけて点滴静注する。
- 2) DNR 45 mg/m²/day (* 30 mg/m²/day)を day 1, 2, 3 に 1 時間かけて点滴静注する。
- 3) VCR 1.3 mg/m²/day (最大 2 mg/body)を day 1, 8, 15, 22 に静注する。
- 4) PSL 20 mg/m²/day (* 15mg/m²/day)を 1 日 3 回 day 1 から day21 まで経口投与し、1 週間で漸減・終了する。漸減方法は 30 mg/m² x 2 日間、15 mg/m² x 2 日間、5 mg/m² x 3 日間とする。
- 5) DA 100 mg を 1 日 1 回 (QD) day 4 から day31 まで (計 4 週間)経口投与する。
- 6) MTX 15 mg/body, Dex 4 mg/body を day1 に髄注する

6.3.3.3. 投与方法等に関する注意事項

- 1) DNR の投与量は次期 B-ALL213 プロトコールの変更に合わせ 1 日投与量を 45 mg/m²とした。60 歳以上、65 歳以下の患者の投与量は従来どおり 30 mg/m²/日である。
- 2) CPM の 60 歳以上の患者への投与量は 900 mg/m²/日 (60 歳未満の患者の約 75%)とした。
- 3) CPM(無水物換算)は 100 mg あたり 5 mL の生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。溶解後、適当な補液で希釈して 500 mL として点滴静注する。
- 4) DNR 20 mg (1 バイアル)に 10 mL の日局生理食塩液を加え軽く振盪して溶解し、生理食塩液または 5%ブドウ糖液で 100 mL に調整し 1 時間かけて点滴静注する。

6.3.3.4. 有害事象に対する注意事項

- 1) 強い骨髄抑制が予想されるので G-CSF を積極的に使用する。投与は day 4 以降で好中球減少時より開始する。
- 2) DA の減量については DA の減量方法 (6.13.4 参照)に示す。
- 3) VCR による末梢神経障害 (6.13.5.2.参照)、及びイレウスがみられる場合は症状別治療変更基準 (6.13.5.3.参照)に従う。
- 4) 高血糖に対する PSL の用量変更については薬剤別治療変更基準 (6.13.3.参照)に示す。

6.3.3.5. 効果判定

強化地固め療法の効果判定は DA の投与を終了して 7 日目 (day38±3)に骨髄検査を実施して判定

する。この際には骨髓検体を用いて RQ-PCR を中央検査する(ポイント 02)。この段階で CR または LFS とならない場合は治療非寛解(13.2.4.参照)とし、プロトコール中止とする。以降の治療は各施設の判断とする。

6.3.4. 地固め療法 C1

地固め療法 C1 を 4 回のセットごとに順に C1-1、C1-2、C1-3、C1-4 と称する。

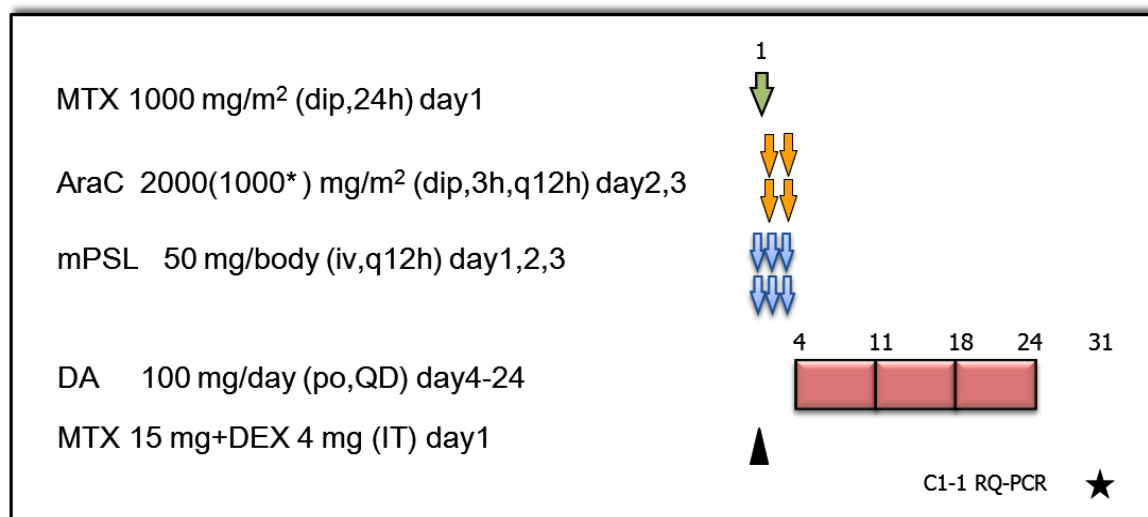
前治療終了(強化地固め療法の場合は day31、地固め療法 C2 の場合は day22)後、7 日間の休薬を行う。休薬後、骨髓検査を実施し、開始基準を満たせば 1 週間以内(強化地固め療法後の場合は day 45、地固め療法 C2 後の場合は day36 まで)に地固め療法 C1 を開始する。有害事象のために開始ができない場合は、2 週間(強化地固め療法後の場合は day52、地固め療法 C2 後の場合は day43)まで開始を延期できる。この時点で血液学的毒性のみが開始基準を満たさない場合は、患者の一般状態、合併症、他の血球の回復状態を考慮して主治医の判断で治療を開始する。その他の理由でなお延長が必要な場合は研究責任者と協議する。

6.3.4.1. 開始基準

- (1) 血液学的毒性
 - ① 好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- (2) 非血液学的毒性
 - ① 総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ② $\text{Cr} < 2.0 \text{ mg/dL} \leq 1.5 \times \text{ULN}$
 - ③ 末梢神経障害が grade2 以下である。
 - ④ 活動性の感染症を認めない。
 - ⑤ その他の非血液学的毒性が grade1 以下である。
- (3) MTX の有害事象のリスクが高くなる胸水、腹水など third space への水分貯留がないこと。

6.3.4.2. 治療スケジュール

day1 に MTX 大量、day2、3 にシタラビン(Ara-C)大量投与を行い、day4 から DA を day24 まで(計 3 週間)投与する。



- 1) 前々日 (day-2)、MTX 投与開始より 48 時間前までに ST 合剤の投与を休薬する。ロイコボリン (LV) 投与期間終了後より再開する。
- 2) 前日 (day-1) より十分な水分負荷(100–150 mL/h あるいは 100 mL/m²/h)を開始する。これが不十分の場合は MTX の排泄遅延を来しやすいので厳守する。
- 3) MTX 1 g/m² の 24 時間持続静注を day 1 に実施する。(ただし、100 mg/m²を最初の 1 時間で投与し、残りの 900 mg/m² を 23 時間で投与する。)
- 4) MTX 投与終了後 12 時間後 (MTX 開始 36 時間後)より LV15 mg/body を 6 時間毎に計 8 回静注投与する。
- 5) Ara-C 2000 mg/m² を day 2, 3 に 12 時間ごとに 3 時間かけて合計 4 回点滴静注する。60 歳以上の患者については 1000 mg/m²とする。
- 6) mPSL 50 mg/body を day 1, 2, 3 に 12 時間ごとに合計 6 回静注する。
- 7) DA 100 mg/body、QD を day4 から day24 まで 3 週間経口投与する。
- 8) day1 に MTX 15 mg/body、Dex 4 mg/body を随注する。
- 9) 骨髄の評価は DA 投与終了 7 日目の day31±3 に実施する。この際に骨髄検体を用いて RQ-PCR を中央検査する(ポイント 03)。

6.3.4.3. 注意事項

大量 MTX(HD-MTX)投与の注意点(6.3.5 参照)、大量 AraC(HD-AraC)投与の注意点(6.3.6.参照)を熟読すること。水分管理(水分負荷、尿量測定、体重測定)、MTX 投与中の尿pH 測定が重要である。

6.3.5. 大量 MTX(HD-MTX)投与の注意点

- 1) 投与前の注意・減量事項
 - (1) 総ビリルビン 2.5–4xULNまたは ALT/AST>3xULN の場合は 75%に減量する。総ビリルビン >4xULNの場合は休薬する。
 - (2) Ccr にもとづく MTX の減量方法は、特に大量療法で確立したものがない。Ccr < 60mL/min では投与を避けるべきの記載もある(Cancer Care Ontario: drug formulary <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/drugs/drugformulary/>)が、hyperCVAD 療法に関する Thomas らの報告(Thomas et al. Blood 2004; 103: 4396–4407)にある Ccr 10–50 mL/min を 50%減量とする方法を参考にして以下のように定める。

Ccr (mL/min)		MTX 投与量
> 80	100 %	1000 mg/m ²
80 – 61	75 %	750 mg/m ²
60 – 51	70 %	700 mg/m ²
50 – 10	50%	500 mg/m ²
< 10	0 %	投与せず。

- (3) 前回治療時に排泄遅延により LV の増量が必要であった場合、grade 3 以上の腎障害があった場合は 25%減量する。
 - (4) 前回治療時に grade3 以上の粘膜障害があった場合は 25%減量する。
- 2) 投与における注意
 - (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。

- (2) 非ステロイド系抗炎症剤は、MTX の排泄遅延を起こし毒性を増強するので併用しないこと。
- (3) スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST 合剤)は、葉酸代謝阻害作用が協力的に作用して MTX の作用を増強する。48 時間以上前から休薬し、LV 投与期間終了後より再開する。
- (4) その他、次の投薬を 48 時間前までに休薬し MTX 投与 72 時間以上あけて MTX の血中濃度が $0.1 \mu\text{M}$ 未満まで再開しない。スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン系抗生物質(ドキシサイクリン DOXY、ミノサイクリン MINO など)、フェニトイン、バルビツール酸誘導体、プロトンポンプ阻害薬(PPI)など。
- (5) MTX 投与前日から LV 投与終了まで十分な補液($100\text{--}150 \text{ mL/h}$ or $100 \text{ mL/m}^2/\text{h}$)を行い、尿量を 3000 mL/day 以上に保つ。
- (6) MTX 投与前日から LV 投与終了まで 500 mL の補液あたり $17\sim 34 \text{ mEq}$ の炭酸水素ナトリウム(7%メイロン 20 mL $1\sim 2$ 管/補液 500mL)を投与する。
- (7) MTX 投与前日から LV 投与終了まで、利尿及び尿のアルカリ化の目的で、アセタゾラミド $250\sim 500 \text{ mg/日}$ を経口又は静脈内投与する。フロセミド(ラシックス)やチアジド系利尿薬利尿剤(フルイトラン)などの利尿剤を投与すると尿が酸性化し、尿細管に MTX が結晶化する危険があるので絶対に使用しないこと。
- (8) 本療法実施中は、経時的(6 時間毎)に尿量と尿 pH のチェックを行い、尿量の確保と尿の pH を 7.0 以上に保つ。
- (9) 口内炎、下痢が起こったときは、LV 15 mg を 100 mL 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。

3) 血中濃度の測定と LV による中和

- (1) MTX の血中濃度危険限界値は、投与開始からの時間で以下のとおりである。

投与開始 24 時間値	$10 \mu\text{M} (\mu\text{mol/L})$
投与開始 48 時間	$1 \mu\text{M}$
投与開始 72 時間	$0.1 \mu\text{M}$

特に 48 時間後の血中濃度を $1 \mu\text{M}$ 以下にすることが重要である(Perez 1978; Stoller 1977)。このために十分な利尿と尿のアルカリ化に加えて LV による中和を行う。

- (2) MTX 投与終了後 12 時間後(MTX 開始 36 時間後)より 6 時間毎に LV 15 mg/body を計 8 回静注投与する。
- (3) 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。
MTX 血中濃度が、①48 時間値 $> 1 \mu\text{M}$ 、あるいは②72 時間値 $> 0.1\text{M}$ の場合は、LV を 50 mg/body (6 時間毎)に増量し、MTX レベルが $0.1 \mu\text{M}$ 未満になるまで続ける。当日測定結果が得られない施設は 30 時間値も測定し、 $10 \mu\text{M}$ 以上の場合は LV を増量する。
- (4) 上記の危険域を越えていることが判明した場合は、以後、血中濃度を連日測定することが望ましい。

6.3.6. 大量 AraC (HD-AraC)投与の注意点

- 1) Ara-C 投与時は Ara-C による角膜上皮の障害を防ぐために生食水洗眼(数滴数回)した 5 分後にステロイド点眼薬(0.1%ベタメタゾンリン酸エステル)1 滴を 1 日 6 回 4 日間予防点眼する。その後、7 日間ステロイド点眼を 1 日 4 回実施する。(伊藤瑞紀ほか:シタラビン大量療法時の眼障害回避に対するステロイド点眼液の適正使用の効果. 薬学雑誌 1999;119:229-235)
- 2) 薬剤熱・発疹の予防が必要な場合は hydrocortisone(ソルコーテフ、サクシゾンなど)100 mg を静注する。
- 3) 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再投与しない。また、適切な処置を行う。
- 4) 中心静脈ルートを確保することが望ましい。
- 5) 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。

6.3.7. 地固め療法 C2

地固め療法 C2 を 4 回のセットごとに順に C2-1、C2-2、C2-3、C2-4 と称する。

地固め療法 C1 終了(day24)から 1 週間の休薬を行う。休薬後、骨髄検査を実施し、開始基準を満たせば 1 週間以内に地固め療法 C2 を開始する。

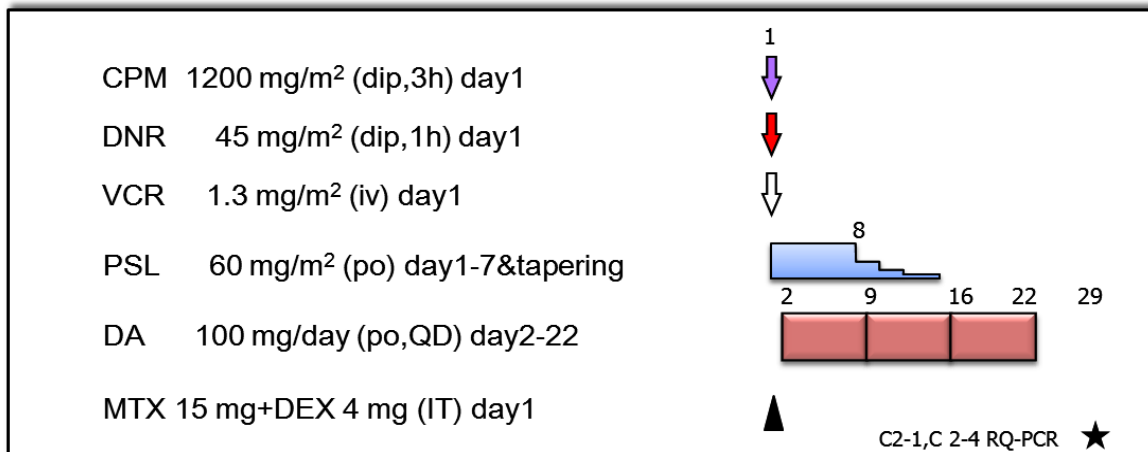
有害事象のために開始ができない場合は、2 週間(day45)まで C2 の開始を延期できる。この時点で血液学的毒性のみが開始基準を満たさない場合は、患者の一般状態、合併症、他の血球の回復状態を考慮して主治医の判断で治療を開始する。その他の理由でなお延長が必要な場合は研究責任者と協議する。

6.3.7.1. 開始基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) 血液学的毒性<ol style="list-style-type: none">① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$② 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$2) 非血液学的毒性<ol style="list-style-type: none">① 総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$② Cr $< 2.0 \text{ mg/dL}$③ 末梢神経障害が grade2 以下である。④ その他の非血液毒性が grade1 以下である。3) 活動性の感染症を認めない。 |
|---|

6.3.7.2. 治療スケジュール

day1 から CPM/DNR/VCR/PSL を開始し day2 から DA を day22 まで(計 3 週間)投与する。



- 1) CPM 1200 mg/ m² を day 1 に 3 時間かけて点滴静注する。
- 2) DNR 45 mg/ m²/day を day 1 に 1 時間かけて点滴静注する。
- 3) VCR 1.3 mg/ m²/day (最大 2 mg/body) を day 1 に静注する。
- 4) PSL 20 mg/m²/day を 1 日 3 回 day 1 から day 7 まで経口投与する。その後、1 週間で漸減、終了する。漸減方法は 30 mg/m²/day x 2 日間、15 mg/m²/day x 2 日間、5 mg/m²/day x 3 日間とする。
- 5) DA 100 mg/body を 1 日 1 回 (QD) 朝食後に day2 から day22 まで (計 3 週間) 経口投与する。
- 6) MTX 15 mg/body、Dex 4 mg/body を day1 に髄注する。
- 7) 骨髄評価は DA 投与終了 7 日目の day29±3 に実施する。非移植群は、C2-1 と C2-4 にのみ骨髄検体を用いて RQ-PCR を中央検査する (ポイント 08、ポイント 09)。

6.3.7.3. 注意事項

60 歳以上の患者に対する CPM と DNR の減量は行わない。

6.3.7.4. 有害事象に伴う注意事項

DA の減量方法は 6.13.4. に従う。

6.3.8. 維持療法

地固め療法 C2-4 終了 (day22) 後、1 週間の休薬をする。休薬後、開始基準を満たせば 1 週間以内に維持療法を開始する。

開始基準を満たさない場合には、1 週間毎に検討して最大 4 週間まで開始を延期することができる。

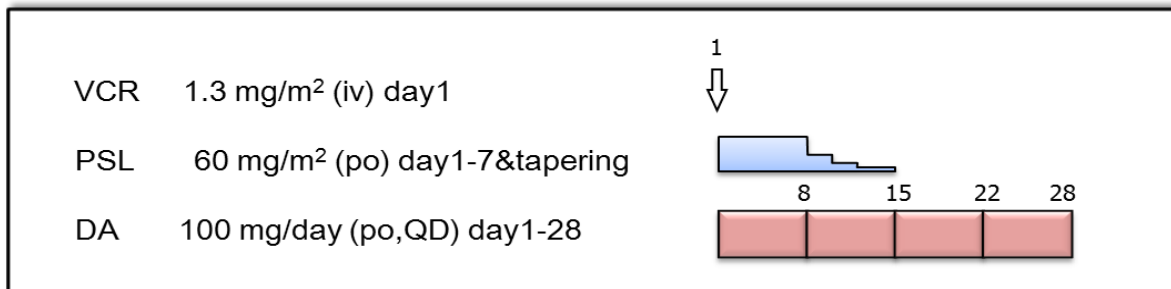
6.3.8.1. 開始基準

- 1) 前コースの開始から 4 週以上経過していること
- 2) 血液学的毒性
 - ① 好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- 3) 非血液学的毒性
 - ① 総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ② Cr $< 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ③ 末梢神経障害が grade2 以下である。
 - ④ その他の非血液毒性が grade1 以下である。
- 4) 活動性の感染症を認めない。

- 5) その他、主治医が問題ないと判断する場合。開始に問題があるとする場合には研究実施責任者の意見を確認すること。

6.3.8.2. 治療スケジュール

非移植群の維持療法は、208 試験と同様に CHR 到達日から 2 年間を目途とするが、服用コンプライアンスの維持のために、4 週間の DA 投与を 1 週間の休薬を入れて 5 週間ごとに合計 12 コース実施する。



- 1) VCR 1.3 mg/m²/day(最大 2 mg)を day 1 に静注する。
- 2) PSL 20 mg/m²/day を 1 日 3 回 day1 から 7 日間経口投与し、1 週間で減量、終了する。漸減方法は 30 mg/m²/day x 2 日間、15 mg/m²/day x 2 日間、5 mg/m²/day x 3 日間とする。
- 3) DA 100 mg を 1 日 1 回 (QD)、朝食後に day1 から day28 まで(計 4 週間)経口投与する。
- 4) 骨髄の評価は第 4、8、12 コースの開始前(day-3 から day1)に実施する。第 12 コースの開始前には RQ-PCR を中央検査する(ポイント 10)。第 4、8 コース開始前は原則各施設で RQ-PCR を実施する。

6.3.8.3. 注意事項

- 1) 維持療法期間中の治療強度は VCR 総投与量、DA 総投与量、DA の休薬期間で評価する。

6.3.8.4. 有害事象に伴う注意事項

- 1) DA による有害事象がみられる場合は DA の減量基準(6.13.4.参照)に従う。
- 2) VCR による末梢神経障害がみられる場合は症状別治療変更基準(6.13.5.2 参照)に従う。

6.3.9. 移植療法

54 歳以下で以下の適切なドナーソースがあり、重篤な臓器障害、合併症がなければ骨髄破壊的移植を実施する。これ以外は地固め療法以降を継続して治療を終了するが、各施設の判断で RIST を実施することを許容する。

6.3.9.1. 移植の時期

移植の時期はできるだけ腫瘍量の少ない状態(CMR 状態)に実施することを目標とするため、地固め療法 C1-1 終了後以降に実施することを標準とする。ただし、幹細胞ソース、ドナー選定、施設のスケジュール等による影響を許容する。地固め療法 C1-1 以降に移植を行う場合は、MRD の消失の有無を問わないが、それ以前に移植を行う場合には、MRD が消失していることが望ましい。

地固め療法と移植療法のタイミングがとりづらい場合は、地固め療法 C1 と C2 の順序を守り実施し、化学療法の投与量の減量あるいは DA 療法の投与期間の短縮あるいは両方で治療期間を短縮して調整

することを許容する。プロトコルに記載のない抗がん剤、その併用療法あるいは DA 以外の TKI の使用は認めない。

6.3.9.2. 移植のドナーソースの選択

以下のドナーソースを標準とするが、選択順は各施設の判断に委ねる。

- ① HLA-A/B/C/DR が 6/6 一致の血縁者骨髄または末梢血幹細胞
- ② HLA-A/B/C/DRB1 遺伝子型 8/8 一致の非血縁者間骨髄または末梢血幹細胞
- ③ HLA-A/B/C/DRB1 遺伝子型 7/8 一致非血縁者骨髄または末梢血幹細胞
- ④ HLA-A/B/DR 血清型 4/6 以上一致の臍帯血
- ⑤ 血清学的 HLA 一座不一致血縁者骨髄または末梢血幹細胞

6.3.9.3. 移植前処置法

移植前処置法は規定せず、その開始は最終化学療法から 28 日以上、DA の最終投与から 7 日間以上空ける。

6.3.9.4. RIST

各施設の判断で実施することを許容する。移植前処置法は規定しない。

6.3.9.5. 移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease, GVHD) 予防

各施設の判断に委ねる。

6.3.9.6. 移植前後の MRD 測定

移植前(前処置開始前 14 日以内)、移植後(幹細胞輸注日を day0 として) day30(±3)、day100(±7) に MRD の有無を JALSG 研究費で中央検査する(それぞれ、ポイント 04、ポイント 05、ポイント 06)。

6.3.10. 移植後 DA 療法

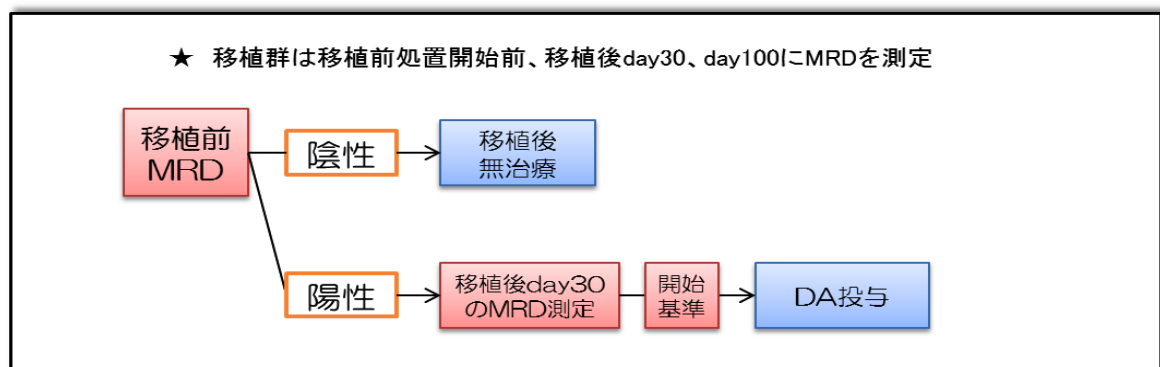
本試験では、移植前 RQ-PCR が陰性の場合には移植後 DA その他の TKI を投与しない。分子的再発への対応は後療法(6.5.参照)に従う。移植前の MRD が陽性の場合には以下の方法で移植後に day30 から day100 の間をめぐりに DA 投与を開始する。

6.3.10.1. 治療開始基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">(1) ドナー血球の生着が確認できる。(2) 十分な臓器機能を有する。(3.1.適格基準 6)など(3) 移植後 day30 以降である。(4) 輸血非依存性である。(5) 急性GVHD(20.3.参照)がない。(6) 慢性 GVHD(20.4.参照)がないか、あるいはコントロールされていること。(7) 胸水貯留がないこと。(8) 主治医が開始に支障がないと判断できること。 |
|---|

6.3.10.2. 治療法

DA 50 mg/day を 1 日 1 回投与する。2 週間の投与後、70 mg/day、次に 100 mg/day まで 2 週間毎に増量を許可する(6.3.10.3.参照)。開始量を内服中あるいは増量後に有害事象が出現すれば規定に応じて減量を行う。投与を開始した場合には増悪、治療抵抗性あるいは不耐容で DA の投与を断念しない限り、4 週間の DA 投与を 1 週間の休薬を入れて 5 週間ごとに合計 10 コース投与する。第 10 コース目を開始する前に骨髄検査を実施し MRD の有無を確認する。



- 1) 移植前 MRD が陰性の場合、移植後 DA の予防投与をせずに経過観察する。MRD 陽性となれば、治療終了後の分子的再発として、後治療(6.4.参照)に従う。
- 2) 移植前の MRD が陽性の場合、移植後 day30(±3)の MRD 検査を実施し、開始基準(6.3.10.1 参照)を満たし次第に DA の投与を開始する。day30 の MRD の結果を待つ必要はなく、day30 の MRD が陰性の場合「予防投与」、陽性の場合「治療投与」として扱う。
- 3) 開始基準を満たさないために DA 投与が day60 以降となる場合は、各施設にて day60 に MRD を再検する。再検後の DA 投与は 2)に従う。
- 4) DA の投与が day100 以降になる場合にも、day100 の RQ-PCR(ポイント 09)を中央検査する。
- 5) 第 10 コース(最終コース)を開始する前((day-3～day1)に骨髓検査を実施し、この検体を用いて RQ-PCR を中央検査する(ポイント 07)。

6.3.10.3. 有害事象に伴う注意事項

- 1) DA 50 mg/day で開始し、2 週間以上同量で投与を継続し有害事象が grade1 以下の場合には用量レベルを 1 段上げて 70 mg/day に増量する。同様にして 100 mg/day まで増量する。
- 2) grade2 の有害事象が出現した場合には、grade1 以下となるまで休薬する。回復後は同量で再開するが、2 回目の休薬後は用量レベルを 1 段下げる。以降、これを繰り返しレベル 4 (50 mg 隔日投与)未満では DA の投与を中止する。ただし、既存の合併症、他の薬剤毒性、GVHD など、他の要因による有害事象の可能性がある場合には、それに対する処置、治療を行い、反応をみたらうで上記基準での対応を行うことも可能とする。
- 3) grade3/4 の有害事象が出現したら、有害事象が grade1 以下に回復するまで DA を休薬する。回復したら、用量レベルを 1 段下げて再開する。以降、これを繰り返しレベル 4 (50mg 隔日投与)未満では DA の投与を中止する。

6.4. 分子的再発、分子的増悪に対する対応

本試験では、血液学的再発をイベントとするために、分子的再発(13.3.2.参照)、分子的増悪(13.2.8.参照)に対する対応を以下のように定める。

1) 規定の治療中

分子的再発、分子的増悪は血液学的再発のリスクが高いが、次に異なる治療法が予定されている場合など、効果が期待される場合もあるので、治療を継続して慎重に経過をみる。分子的再発においては、さらに分子的増悪まで至るか判断する。分子的増悪が継続する場合は DA の増量を許容するが、各施設の判断で他の TKI の使用、あるいは予定されていない化学療法を実施する場合は、治療を開始した時点でプロトコール中止(6.6.参照)として扱う。

2) 規定の治療全て終了(完了)後

規定の治療を終了後に分子的再発をきたし治療を行う場合は、DA100 mg/day(QD)の単剤投与を開始する。保険の適用の範囲で増量(最大 180mg/day)を認めるが、DA の投与を断念する場合等はプロトコール中止(6.6.参照)とする。

6.5. 後治療

規定の治療(6.3 治療スケジュールに記載された治療)を終了する際に、最終コースの開始前の MRD が陽性の場合の対応を以下に示す。

1) 移植患者

移植群の患者で移植前の MRD が陽性である場合には移植後に DA を投与するが、最終コースの第 10 コース開始前(day-3~1)に RQ-PCR を中央検査する(ポイント 07)。

ポイント 07 の MRD が陰性の場合、治療をそのまま終了する。その後の分子的再発は 6.4.の 2)に従う。ポイント 07 の MRD が陽性の場合、移植後治療投与を継続する。継続中の分子的増悪に対しては分子的再発、分子的増悪に対する対応(6.4.参照)に従う。

2) 非移植患者

非移植群の患者は、最終維持療法の第 12 コース開始前((day-3~1)に RQ-PCR を中央検査する(ポイント 10)。

ポイント 10 の MRD が陰性の場合、治療をそのまま終了する。その後の分子的再発は 6.4.の 2)に従う。ポイント 10 の MRD が陽性の場合、維持療法を継続するが、VCR、PSL の投与を継続することが困難となることが予想される。VCR の減量(6.11.5.2.参照)、PSL の減量(6.11.3 参照)は規定に従って実施する。また、DA の増量も許容される。しかし、分子的増悪の場合には 6.4.に従う。

6.6. 分子的増悪によるプロトコール中止

分子的増悪に際して、DA の再開あるいは増量にても効果がなく、DA の投与を断念したりスケジュールにない化学療法を施行したり、DLI を含むセカンド移植療法を実施する場合はプロトコール中止とし、新たな治療を実施した日を中止の日とする。

6.7. 中枢神経系白血病の予防と治療

6.7.1. 中枢神経系白血病の定義と分類

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/ μ 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/ μ l 以上 50/ μ 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/ μ l 以上で芽球陽性。

症候性とは、中枢または脳神経障害が認められる場合で、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。

6.7.2. 中枢神経系白血病の予防

1) 髄注

全例に寛解導入療法中に 1 回(day22)、強化地固め療法中に 1 回(day1)実施する。各地固め療法毎に 1 回髄注を行うので、非移植群ではさらに 8 回の予防的髄注を行うことになる。使用する薬剤は DA の効果も期待できることから MTX 15mg/body、Dex 4mg/body の 2 剤とする。

2) 放射線照射

中枢神経系白血病の予防的頭蓋照射は行わない。

6.7.3. 中枢神経系白血病の治療

中枢神経系白血病の分類に従い MTX 15mg/body、Ara-C 40mg/body、Dex 4mg/body の 3 剤を用いた治療的髄注を実施する。プロトコールは継続し週に 1 回芽球が 2 回続けて陰性となるまで実施する。gradeII 以上では治療開始時に週 2 回投与することを可能とする。その場合は週の 2 回目の髄注後 24 時間目に LV 15mg 投与する。

- 1) Grade I：治療的髄注のみ実施する。
- 2) Grade II：治療的髄注を実施し、地固め療法終了後に頭蓋照射 20Gy を行う。
- 3) Grade III：治療的髄注を実施し、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。
- 4) 造血幹細胞移植が可能な場合の頭蓋照射については各施設の判断に委ねる。

6.8. 併用禁忌

本試験中に使用される薬剤で併用禁忌となるものはない。

6.9. 併用注意

6.9.1. ダサチニブ投与時の相互作用

以下の表は添付文書に示されるものを引用した。その他、参考となる資料を示す。

Haouala A et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood (2011) 117, e75-e87

アゾール系抗真菌剤の CYP3A4 阻害作用は VRCZ と ITCZ で特に強い。(併用についての対応は 6.3.2.2.の 1)①に記載。)

DA は BCRP と Pgp の基質でもあるために、ベラパミル、アゾール、シクロスポリンとの併用で DA の細胞内濃度を高める可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等) グレープフルーツジュース	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。 CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。	これらの薬剤等が CYP3A4 活性を阻害し、DA の血中濃度を 上昇 させる可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール等 セイウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 81% 及び 82% 低下した。 CYP3A4 誘導作用の強い薬剤との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A4 を誘導し、DA の血中濃度を 低下 させる可能性がある。
制酸剤 (水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	DA の吸収が抑制され、血中濃度が 低下 する可能性がある。
H2 受容体拮抗剤	H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併	DA の吸収が抑制され、

ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	用は推奨されない。ファモチジン投与 10 時間後に本剤を投与したときの本剤の C _{max} 及び AUC はそれぞれ 63% 及び 61% 低下し、オメプラゾールを 4 日間投与し、最終投与 22 時間後に本剤を投与したときの本剤の C _{max} 及び AUC はそれぞれ 42% 及び 43% 低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与(投与時間に注意)を考慮すること。	血中濃度が 低下 する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 シンバスタチン、シクロスポリン、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、タクロリムス水和物、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩等	CYP3A4 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンの C _{max} 及び AUC はそれぞれ 37% 及び 20% 上昇した。本剤を治療係数が低い CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	DA の CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を 上昇 させる可能性がある。
QT 間隔延長をきたす薬剤 イミプラミン塩酸塩、ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	DA 及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により QT 延長作用が増強 する可能性がある。

6.9.2. プレドニゾン投与時の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体、 フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	左記の薬剤はチトクローム P-450 を誘導し、本剤の代謝を促進する。
サリチル酸誘導体： アスピリン、 ダイアルミネート、 サザピリン	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を引き起こすことが報告されている。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進するため、本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加する。
抗凝血剤	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤： アセトヘキサミド インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く)： トリクロルメチアミド、アセタグラミド、フロセミド	低カリウム血症があらわれることがある。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
シクロスポリン	併用時に双方の血中濃度が上昇するおそれがある。	代謝酵素(CYP3A)の競合により、相互に代謝が阻害されると考えられている。
マクロライド系化合物	本剤の作用が増強するとの報告がある。	本剤の代謝酵素(CYP3A)が阻害されることが考えられる。

6.9.3. メチルプレドニゾン投与時の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。 また、痙攣が起こるおそれがある。	相互に代謝が阻害される。
エリスロマイシン、リン酸オレアンドマイシン、イトラコナゾール	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が代謝酵素(CYP3A)を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
抗凝血剤： パルナバリンナトリウム ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。	本剤は血液凝固能を高め、抗凝血剤の効果に拮抗する可能性がある。 また一方、本剤の消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が増大する可能性がある。
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤： サザビリン等	消化器系の副作用(消化性潰瘍、消化管出血等)を起こすおそれが高くなる。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。
カリウム排泄型利尿剤： トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド、フロセミド	低カリウム血症があらわれるおそれがある。	カリウムの排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。	カリウム排泄による血中カリウム値低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザビリン等	サリチル酸中毒(めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、過呼吸、高熱、意識障害等の症状)を起こすおそれがある。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量又は中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。
バルビツール誘導体 フェノバルビタール等、フェントイン、リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。
経口糖尿病用剤 アカルボース、トラゾミド、トルブタミド等、インスリン製剤	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤の糖新生促進作用等により、血糖値を上昇させる。

6.9.4. シクロホスファミド投与時の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行なうこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害

		するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシントシン	オキシントシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。

6.9.5. ダウノルビシン投与時の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 アンスラサイクリン系薬剤等 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤	心筋障害を増強させる恐れがある。	共に心筋障害を有する。

6.9.6. ビンクリスチン投与時の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤：	本剤の筋神経系の副作用が増強されることがある。	本剤は肝チトクローム P-450 3A により代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがある。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。

6.9.7. メトトレキサート投与時の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行なうなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行なうこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えている。
スルホニアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行なうなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行なうこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメプリム	メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。	両薬剤の葉酸代謝阻害が協力的に作用するためと考えられている。

ピペラジンナトリウム		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤		機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。

6.10. 併用療法

6.10.1. 細菌感染に対する予防投与

好中球数 $100/\text{mm}^3$ 以下が 7 日を越えて持続することが予想される場合にはフルオロキノロンの予防投与を行う。特に強化地固め療法、C1 療法が対象となる。

(例) トスフロキサシン(TFKX) 150 mg, 1 日 3 回内服

- (1) アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤の同時投与はフルオロキノロンの吸収を抑えて効果が減弱されるおそれがある。
- (2) 一部のフルオロキノロンの予防投与はグラム陽性菌感染を増加させる。フルオロキノンの予防投与を行っている場合で粘膜障害があり FN を起こした場合は抗 MRSA 剤の投与を検討する。
- (3) フルオロキノロンは DA 投与時の QTc 延長を増悪させる可能性があるため、慎重に投与する。
- (4) フルオロキノロンの予防投与は保険適用外であることに留意すること。

6.10.2. 真菌感染

エビデンスのある抗真菌剤はフルコナゾール (200 mg、1x1) とイトラコナゾール内用液 20 mL (200 mg、空腹時 1x1) であるが、DA との併用は DA の排泄を阻害する可能性がある。本試験で真菌感染の予防を行う場合は、フルコナゾール 100-200 mg/day を 1 日 1 回慎重に投与する (6.3.2.2. の 2) 参照)。

6.10.3. ニューモシスチス肺炎

化学療法が終了するまで ST 合剤の予防投与 (1 日 1 錠連日投与など) を行う。ただし、地固め療法 C1 で大量 MTX 療法を行う場合は、MTX 投与開始 48 時間前から LV 投与期間を終了するまで休薬する。皮疹の有害事象に注意し疑わしい場合は速やかに中止し再投与を行わない。アトバコン (サムチレール® 内用懸濁液 15%) による予防投与 (1 回 10mL を 1 日 1 回、食後に経口投与) を検討する。

6.11. 支持療法

6.11.1. 腫瘍崩壊症候群

6.11.1.1. 概念

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) は、何らかの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を越えて体内に蓄積し、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらには乏尿を伴う急性腎不全を含む多彩な病態を生じる。

6.11.1.2. 診断

2008 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドラインによると、laboratory TLS と clinical TLS に分け、前者はリン、カルシウム、カリウム、尿酸のうち 2 つ以上に基準値と比べ 25% 以上の変動がある場合に定義され (表-1)、後者は血清クレアチニン値、不整脈、けいれんをもとに grade 0-5 まで分けて定義している (表-2)

表-1)	Laboratory TLS ガイドライン	
元素	血中測定値	基準値からの変化
尿酸	476 μ mol/L 以上、または 8mg/dL 以上	25%増加
カリウム	6.0mmol/L 以上、または 6.0mg/dL 以上	25%増加
リン酸	2.1mmol/L 以上(小児),1.45mmol/L 以上 (成人)	25%増加
カルシウム	1.75mmol/L 以下	25%低値

表-2)	Clinical TLS ガイドライン					
合併症	0	1	2	3	4	5
クレアチニン	1.5 倍以下	1.5	1.5-3.0	3.0-6.0	6.0 以上	死亡
心臓不整脈	なし	処置不要	薬物療法 (緊急性なし)	症状あり (薬物療法、除細動では不十分)	重篤	死亡
けいれん	なし	なし	短時間、一過性	意識低下	長時間、反復性 (コントロール不良)	死亡

6.11.1.3. 治療

脱水、尿量減少、酸性尿、濃縮尿はリスクファクターであるので、治療前には補正しておく。具体的には、水分負荷(補液)、利尿、アロプリノール投与、尿アルカリ化である。

1) 水分負荷、利尿

急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄し、尿酸とリン酸カルシウム塩の尿細管内析出を防ぐために、大量補液を開始して尿流量を確保する。化学療法開始の少なくとも 24～48 時間前より補液を始める。

2) アロプリノール

急激な細胞崩壊により生じる高尿酸血症を予防するために、アロプリノールを投与する。アロプリノール投与に伴うキサンチン腎症の予防のためにも水分負荷は必須である。

3) 尿アルカリ化

尿酸の析出を尿アルカリ化によって抑制するために、アルカリの投与(重曹、クエン酸塩)を尿酸値が高い時期には行う。強度の尿アルカリ化は、高リン血症患者においてはリン酸カルシウム沈着を促すので注意する必要がある。またクエン酸塩にはカリウムも含まれるため高カリウム患者には十分注意して投与すること。

4) 高カリウム血症への対処

高カリウム血症が著しい場合には Glucose-Insulin (GI) 療法、陽イオン交換樹脂投与、フロセミド投与、透析など適切に行う。

5) 乳酸アシドーシスの早期診断

ショックの是正、透析などであるが、死亡率が高いので早期診断早期発見が必要である。

6) 尿酸を分解するラスブリカーゼの予防投与

ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素であり、尿酸を酸化しアラントインにする。主として腫瘍崩壊症候群予防のために使用する。化学療法開始前 4～24 時間に初回投与を静注で行い、1 日 1 回尿酸値が十分低下するまで(*)投与する。7 日以上の投与の安全性は確認されておらず、また抗ラスブリカーゼ抗体が産生される可能性があるので使用記録の残し再投与を避ける。副作用としてアナフィラキシー、溶血、ヘモグロビン尿、メトヘモグロビン血症がある。

(※)ラスプリカーゼ投与中に尿酸値を測定する際には、血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後 4 時間以内に測定する必要がある。

6.11.2. 播種性血管内凝固症候群(DIC)

6.11.2.1. 概念

急性リンパ性白血病に合併する DIC は大量の腫瘍細胞が初回治療にて急速に破壊される際に全身の血管内で凝固系が活性化されることが引き金になる。全身の細血管内で血栓が形成され閉塞障害を起こす危険があるが、通常は 2 次的に線溶系が促進され血栓が溶解される。臨床的に問題となるのは消耗性凝固障害と血小板減少による高度の出血傾向である。ただし、感染症で引き起こされる場合は、線溶系の活性化は弱く血栓による閉塞症状が前面に出る。

6.11.2.2. 診断

DIC の存在を確認する診断することと DIC の重症度を確認する診断を区別する。

1) DIC の存在診断

- ① FDP または D ダイマー
- ② その他の分子マーカー:凝固亢進(TAT、可溶性フィブリンモノマー複合体 SFMC)、線溶亢進(PIC)

2) DIC の重症度診断

- ① 血小板数 (造血器腫瘍では一般的には指標にならないが、通常では起きえない時期、程度の減少があるときは注意)
- ② フィブリノーゲン濃度 (150-100mg/dL 以下では危険)
- ③ ATIII (通常は減少せず、減少する場合は感染症による DIC、あるいは肝臓におけるタンパク合成全般の低下を鑑別する。)
- ④ PT、APTT (低下は高度の DIC または肝臓におけるタンパク合成全般の低下を示唆する。)

6.11.2.3. 治療

亢進した凝固線溶系を抑制する治療と補充療法とを区別する。

1) 抗凝固線溶療法

従来の未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、蛋白分解酵素阻害薬(FOYなど)があるが、本研究ではトロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え) (商品名リコモジュリン 12800 単位)を標準療法とする。

通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして 1 日 1 回 380U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。

(1バイアル(12,800U)当り 2mL の日局生理食塩液で溶解し、この溶液から患者の体重にあわせて必要量を取り日局生理食塩液 100mL に希釈し、点滴静注する。)

2) 補充療法

必ず補充が十分であるか PT、APTT、フィブリノーゲン、ATIII の測定を行うことが必要である。特に血小板数とフィブリノーゲン値が重要である。

① 濃縮血小板製剤

② 新鮮凍結血漿(FFP) 一般に凝固因子の広範な消耗があるので第一選択となる。5 単位製剤を投与すると凝固因子が約 30%増加する。しかし、消耗速度に依存するため 1 日 1 回投与しフィブリノーゲン 150-100 mg/dL 以上を維持できない場合は 12 時間毎に 2 回投与する。

③ なお、補充が不足する場合は ATIII製剤の投与を検討する。フィブリノーゲン製剤は供給が限られ保険適用外であることを考慮する。

6.11.3. 好中球減少を伴う発熱時の対症療法

日本臨床腫瘍学会編集 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(2012 版)を参考として一部を以下に抜粋する。

6.11.3.1. 概念

好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満、または $1,000/\text{mm}^3$ 未満で 48 時間以内に $500/\text{mm}^3$ 未満に減少すると予測される状態で、かつ腋窩温 37.5°C 以上(口腔内温 38°C 以上)の発熱を生じた場合を、発熱性好中球減少症(febrile neutropenia; FN)と定義する。

6.11.3.2. 診断

- ① 全血球計算(CBC), 血清生化学(BUN、Cr、Na、K、Cl、ALT、AST、TB、ALP、 γ GTP)
- ② CRP
- ③ 静脈血培養検査 2 セット以上(中心静脈カテーテルと末梢静脈 2 セットまたは異なる部位の末梢血静脈 2 セット)
- ④ 胸部XP(呼吸器症状・徴候を認める場合)
- ⑤ 感染が疑われる症状・徴候を示す身体部位での培養検査。

6.11.3.3. 治療

- ① グラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含む β -ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。
セフェピム 1 回 2g、12 時間毎 点滴、
メロペネム 1 回 1g、8 時間毎 点滴)
など
- ② ただし、緑膿菌菌血症、敗血症性ショックでは β -ラクタム薬/アミノグリコシド併用療法を行う。
- ③ MRSA などの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる状況ではバンコマイシンなどの抗 MRSA 薬の併用を考慮する。
バンコマイシン 1 回 0.5g、6 時間毎点滴または 1 回 1g を 12 時間毎

6.11.4. 皮疹

IM 抵抗性 CML および Ph+ALL に対する DA 投与による皮疹の出現率は海外の臨床試験では 22%、国内では 40%にみられたが、grade3/4 の皮疹の発現率は海外、国内ともに 1%程度である。本試験ではステロイド投与が併用されているため、発現頻度はさらに低いと推定される。

grade2 以下では抗ヒスタミン剤、局所ステロイド塗布などの対症療法を行い、grade3/4 の場合はステロイドの全身投与を行うとともに grade1 に改善するまで休薬する。再開後は非血液学的毒性(6.13.4.2.の(2)参照)に従う。

6.11.5. 胸水貯留

IM 抵抗性 CML および Ph+ALL に対する DA 投与による胸水の出現率は海外の臨床試験では 24.5%、国内では 41.6%にみられたが、grade3/4 の胸水の発現率は海外、国内ともに 6%程度であった。本プロトコールでは DA が 1 日 1 回投与であることとステロイド投与が併用されているために発現頻度はさらに低いと推定される。ただし、移植後に DA を投与する場合には単独投与であるので注意が必要である。

各コース開始時には胸部XPを撮影し、呼吸困難、乾性咳嗽等の症状が現れた際にも胸部 XP を撮影し早期発見に努める。

grade2 以上では DA 投与による非血液学的毒性が出現した場合の対応(6.13.4.の(2)参照)に従うが、利尿剤や、ステロイド非投与期間には PSL (15mg/day) 投与を検討する。胸腔穿刺は緊急の場合を除き

極力回避する。

6.11.6. 出血傾向

IM 抵抗性 CML および Ph+ALL に対する DA 投与による消化管出血の出現率は海外の臨床試験では 7.8%、国内では 13.0%にみられたが、grade3/4 の消化管出血の発現率は海外、国内ともに 4%程度である。DA 投与による出血傾向は、主に血小板減少時にみられる傾向にある。

脳出血、硬膜下出血、消化管出血に注意し、血小板減少には注意深く対応する。

特に維持療法、移植後療法において、原因不明の鉄欠乏性貧血を認める場合は便潜血を検査する。

6.11.7. その他の推奨される支持療法

6.11.7.1. 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 / μ l 以上に増加した場合は投与を終了する。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。

6.11.7.2. 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。

6.11.7.3. 悪心、嘔吐発現時の対症療法

制吐剤は施設代表医師または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。

6.11.7.4. 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。ただし、DA 投与中は DA 投与から前後 2 時間を開ける必要があるため、夕食後から就寝前に服用する。

6.11.7.5. その他の対症療法

上記以外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。

6.12. プロトコール治療中止・完了基準

6.12.1. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止とする。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。

1. 治療抵抗性/血液学的再発、治療効果不十分

- 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) 強化地固め療法を行っても CHR または LFS とならない場合。
- 3) プロトコール治療途中の血液学的再発 (13.3.1.) を認めた場合。
- 4) 血液学的再発 (13.3.1.参照) に至らないが分子的再発 (13.3.2.参照)、分子的増悪 (13.2.8.参照) に際して DA 投与を断念する場合あるいは治療スケジュール以外の化学療法を実施する場合。
2. 有害事象(主治医判断)
 - 5) 重篤な有害事象 (grade4) のために主治医が試験の継続を適当でないと判断した場合。
 - 6) 治療変更基準以外で、有害事象により、主治医が試験の継続を適当でないと判断した場合。
3. 患者理由
 - 7) 有害事象と関連する理由あるいは有害事象と関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
 - 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。
 - 9) 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。
4. 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)
5. プロトコール治療違反が判明して治療を中止した場合。
6. 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
7. その他

6.12.2. プロトコール中止の手順

1. 主治医は、上記の中止基準 (6.12.1.参照) に該当する事由が認められた場合、患者に対する投与を中止する。
2. 主治医は、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、プロトコール治療中止後に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、プロトコール治療中止後に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追跡調査を行なう。

6.12.3. プロトコール治療完了の定義

すべてのプロトコール薬剤投与が終了し、その直接の影響が消失するまでを治療完了とし、以下で定める。

- 1) 移植後 DA 投与なし (6.3.10)
移植後 day100 到達まで
- 2) 移植後 DA 投与あり (6.3.10)
DA 投与終了後 4 週到達まで
- 3) 移植療法なし (6.3.8.2.)
維持療法薬剤投与終了後 4 週間到達まで

6.12.4. プロトコール治療終了後の追加治療について

予定した治療終了後の治療については後治療 (6.5.参照) に示す。
プロトコール中止患者 (6.12.1.参照) の後治療は特に規定しない (各施設の判断で実施する)。

6.13. 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プロトコルに従って実施する。

プロトコルに従うと医学的に危険と判断される場合には主治医の医学的判断に従って治療変更を行う。この場合にはプロトコル逸脱となるが、医学的に妥当と判断される場合に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。

以下、変更基準については次の用語を用いる。

- 1) 延期 (delay): 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。各コースの開始基準を満たさずに治療の開始を遅らせる場合。
- 2) 休薬 (suspended): 治療中の治療薬の 1 剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。
- 3) スキップ (skip): 開始された治療コース内で予定された治療薬の 1 剤以上を投与せず、次に予定された投与スケジュールに進むこと。本プロトコルではステロイド (6.13.3.参照)、DA (6.13.4 参照) の減量基準で使用する。
- 4) 中止 (terminate): 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。本プロトコルでは、AraC による中枢神経系症状 (6.3.6.参照)、VCR によるイレウス (6.13.5.3.参照)、DNR による心毒性 (6.13.5.5.参照)、移植後の投与 (6.6.参照) に中止基準があり、プロトコル治療全体の中止については中止基準 (6.9.参照) で使用する。

6.13.1. 用量レベル

薬剤	用量レベル	%	
プレドニゾロン(PSL)	0	100	60 mg/m ²
	-1	50	30 mg/m ²
	-2	25	15 mg/m ²
	-3	8.3	5 mg/m ²
	-4	0	投与せず
ダサチニブ(DA)	0	100	140 mg/day
	-1	75	100 mg/day
	-2	50	70 mg/day
	-3	36	50 mg/day
	-4	18	50 mg (隔日投与)
	-5	0	投与せず
シクロホスファミド(CPM)	0	100	
	-1	75	Ccr10-50
	-4	0	投与せず
ビンクリスチン(VCR)	0	100	1.3 mg/m ²
	-1	50	0.65 mg/m ²
	-4	0	投与せず
ダウノルビシン(DNR)	0	100	45 mg/m ²
	-1	75	30 mg/m ²
	-2	50	22.5 mg/m ²
	-4	0	投与せず
ダウノルビシン(60 歳以上)	0	100	30 mg/m ²
	-1	75	22.5 mg/m ²
	-2	50	15 mg/m ²

	-4	0	投与せず
メソトレキセート(MTX)	0	100	1000 mg/m ²
	-1	75	750 mg/m ²
	-2	50	500 mg/m ²
	-3	0	投与せず

6.13.2. 年齢による変更基準

もっとも治療強度の高い強化地固め療法における CPM、DNR、PSL および地固め療法 C1 における AraC については 60 歳を区切りとして、薬剤の減量規定を設けた。

6.13.3. ステロイド(PSL)の減量方法

1) grade3 (随時血糖>250)

(1) 尿中ケトン体陰性の場合

PSL を半量とする。経口糖尿病薬投与や輸液中の糖を除く等の対応をする。随時血糖 300 以上が持続する場合はインシュリンによるコントロールを行う。

(2) 尿中ケトン体陽性の場合

PSL を休薬とする。経口糖尿病薬投与や輸液中の糖を除く等の対応をする。随時血糖 300 以上が持続する場合はインシュリンによるコントロールを行う。高血糖 grade2 以下となれば、PSL を半量として再開する。

2) 以下のいずれかが出現した場合

そのコースの PSL はスキップする。次のコース以降は、改善していればプロトコルに従い投与する。

(1) 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。

(2) grade 4 の高血糖(随時血糖>500mg/dL または生命を脅かす)が出現した場合。

(3) 加療にもかかわらず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。

6.13.4. DA の減量方法

6.13.4.1. 一般的注意

DA が副作用のために服用できなかった場合は、その分を補充しない。誤って服用ができなかった場合には、12 時間以内であればその分を服用する。DA 内服後 30 分以内の嘔吐があれば、同量を補うことができる。

6.13.4.2. 血液学的毒性

1) 維持療法以外は血液毒性で減量を行わない。

grade3 以上の好中球減少 (<1000 /mm³)や発熱性好中球減少症が持続する場合は、G-CSF を使用する。document infection がある場合には一時的に DA を休薬してよい。

grade3 以上の貧血 (Hb<8.0 g/dL)がある場合には赤血球製剤を適宜輸血する。grade4 以上の血小板減少 (<25,000/mm³) があるときは積極的に濃縮血小板製剤を輸血する。

2) 維持療法では以下の方法で減量を行う。

grade3 以上の血液毒性 (好中球 < 1000 /mm³, PLT < 50,000 /mm³ など)が出現した場合には、grade2 以下(好中球 ≥ 1000 /mm³, PLT ≥ 50,000 /mm³ など)に回復するまで DA を休薬する。回復後、初回の休薬では同一レベルで再開するが、2 回目の休薬では用量レベルを一段下げて再開する。維持療法では 100 mg で開始し、70mg、50mg と順次減量する。50 mg で grade3 以上の血液毒性が出現した

ら、開始基準を満たして次のコースを開始するまで治療をスキップとする。ただし、G-CSF 投与、赤血球製剤、濃縮血小板の輸血を認める。

6.13.4.3. 非血液学的毒性

1) grade2 の場合

対症療法を行っても症状の改善がみられない場合には、grade1 以下に回復するまで休薬する。回復後、初回の休薬では同一レベルで再開するが、2 回目の休薬では用量レベルを 1 段下げて再開する。寛解導入療法では 140 mg/day、強化地固め療法以降では 100mg/day で開始し、用量レベルを 1 段ずつ下げて、50 mg/day 未満では同一コースでの投与をスキップする。

2) grade3/4 の場合

grade1 以下に回復するまで休薬する。回復したら用量レベルを 1 段下げて再開する。grade3/4 の有害事象が出現するたびに用量レベルを 1 段ずつ下げて 50 mg/day 未満では同一コースでの投与をスキップする。

3) 例外事項

以下のような有害事象が DA よりも化学療法によると考えられる場合は、上記の DA の減量基準を使用しない。

- ① 皮膚病変(脱毛、皮疹と紅斑)
- ② 消化器症状(下痢、悪心と嘔吐、粘膜障害)
- ③ 発熱性好中球減少症とそれに伴う臨床症状と検査異常
- ④ 低 P 血症を含む代謝性検査異常。低 P 血症は DA 投与中にしばしば認められる。しかし、減量方法を適応せずに低 P 血症の補正のみを行う。

6.13.4.4. 移植後 DA 投与時の減量基準

移植後投与については治療計画(6.3.10.)に記載する。

6.13.5. 症状別治療変更基準

6.13.5.1. 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)による減量基準を設けない。

6.13.5.2. 神経毒性による VCR の減量、休薬

1) grade 2 の神経痛が出現した場合

(1) 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。

2) grade 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(他のビンカア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。

* CTCAE grade 3 の末梢性運動・感覚ニューロパチーにおける「身の回りの日常生活動作の制限」とは、具体的には、以下のいずれかが生じた場合とする。

a) 両手を用いてもボタンのかけはずしができない

- b) 両手を用いても薬袋を開封できない
- c) はし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

6.13.5.3. 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する。イレウスの症状が消失すれば、イレウスの grade を評価して、以降の治療を以下の基準に従い実施する。(休薬した分の追加投与は行わない)。

- 1) grade 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。
- 2) grade 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、イレウス症状が消失し VCR の投与が予定されている場合は VCR を VDS (3.0 mg/m², max 4.0 mg)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 でも症状再発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。イレウスの CTCAE 分類は grade2 から始まる。

6.13.5.4. 血中ビリルビン増加による VCR、DNR、MTX の休薬

VCR	
Bilirubin	% usual dose
>1-2.5xULN	50%
>2.5xULN	25%

DNR	
Bilirubin	% usual dose
1-2xULN	75%
2-4xULN	50%
>4xULN	投与せず

MTX	
Bilirubin	% usual dose
2.5-4xULN or (transaminase >3xULN)	75%
>4xULN	投与せず

6.13.5.5. 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。

- 1) 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
- 2) 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

3) 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)

4) 「不整脈」カテゴリーのいずれかの不整脈 (Grade 3)

5) 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

6.13.5.6. 腎毒性による減量

1) DNR は血清 Cr $> 2 \times \text{ULN}$ で 50%に減量する。

2) MTX の減量は 6.3.5.に記載する。

3) CPM は Ccr10-50min/mL で 75%に減量する。10min/mL では投与しない。

7. 予想される有害反応

7.1. 用語の定義

7.1.1. 有害事象 (adverse event; AE)

本プロトコルで計画されて医薬品が投与された患者に新たに生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。治療との因果関係は問わない。

7.1.2. 有害反応 (adverse reaction, AR)

有害事象(AE)のうち、医薬品・放射線・手術などすべての治療法との因果関係が否定できないもの。

7.1.3. 薬物有害反応 ((adverse drug reaction; ADR)

有害事象(AE)のうち、医薬品との因果関係が否定できず、意図的でないもの。有害反応のうち医薬品に関係するものが該当する。試験期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものは薬物有害反応とみなす。

- (1) 有害事象の原因が使用薬物にあるという論理的可能性が存在する場合
- (2) 薬物相互作用が疑われる場合
- (3) 有害事象の原因が不明の場合

7.1.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、患者の生命・機能に対して危険となる事象で以下のものがある。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">(1) 死に至るもの(2) 生命を脅かすもの(3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの(4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(5) 子孫に先天異常を来すもの |
|---|

7.2. 有害事象の評価

有害事象/有害反応の評価は CTCAE ver4 に従う。本試験では、grade0 (有害事象なし)、grade1&2 (軽症)、grade3、grade4 (3&4 を合わせて重症)に分けて CRF に記録する。

7.3. 有害事象と本研究との因果関係の分類

有害事象と本治療法との因果関係は、以下の 5 段階に分類し、③④⑤を副作用として取り扱う。

① 関連なし unrelated、② おそらく関連なし unlikely、③ 関連あるかもしれない possible、④ おそらく関連あり probable、⑤ 明らかに関連 definite

有害事象の報告については 12.患者の安全性の確保に定める。

7.4. 予測される薬物有害反応および有害事象

本試験において「予測される薬物有害反応および有害事象」は以下のとおりである。医薬品医療機器

総合機構ホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/info/iyaku_index.html)等を利用して、添付文書情報の最新情報を確認すること(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)。

また、上記に加えて信頼できる、公表された論文報告で記載されたものも予測されるものとする。

7.4.1. ダサチニブ

1) 副作用の概要(イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合)

国内の臨床試験において本剤(初回用量 50mg, 70mg 又は 90mg 1日2回, 100mg 1日1回)の投与を受けた白血病の患者 77 例の結果を以下に示す。

20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少 58 例(75.3%), 好中球数減少 57 例(74.0%), 白血球数減少 50 例(64.9%), リンパ球数減少 45 例(58.4%), ALT(GPT)増加 40 例(51.9%), LDH 増加 39 例(50.6%), AST(GOT)増加 37 例(48.1%), 下痢 36 例(46.8%), 貧血 34 例(44.2%), 胸水 32 例(41.6%), 発疹 31 例(40.3%), 頭痛, 発熱各 30 例(39.0%), 血中リン減少 29 例(37.7%), CK(CPK)増加, ヘモグロビン減少, 赤血球数減少各 28 例(36.4%), ヘマトクリット減少 26 例(33.8%), 倦怠感, 咳嗽各 25 例(32.5%), 尿中蛋白陽性 24 例(31.2%), 血中アルブミン減少 23 例(29.9%), 鼻咽頭炎, γ -GTP 増加各 22 例(28.6%), 浮腫, 便秘, 悪心, ALP 増加各 20 例(26.0%), 体重増加 18 例(23.4%), 筋痛 17 例(22.1%), CD4 リンパ球減少, 血中尿酸増加, 総蛋白減少, 尿中血陽性各 16 例(20.8%)であった。

2) 重篤な副作用

- (1) 骨髄抑制: 汎血球減少(0.9%), 白血球減少(21.5%), 好中球減少(34.3%), 血小板減少(34.0%), 貧血(16.)
- (2) 出血(脳出血・硬膜下出血, 消化管出血): 脳出血・硬膜下出血(0.8%), 消化管出血(3.3%)
- (3) 体液貯留(胸水, 肺水腫, 心嚢液貯留, 腹水, 全身性浮腫等): 胸水(17.3%), 肺水腫(0.6%), 心嚢液貯留(3.0%), 腹水(0.3%), 全身性浮腫(3.5%)
- (4) 感染症: 肺炎(1.8%), 敗血症(0.3%)等
- (5) 間質性肺疾患
- (6) 腫瘍崩壊症候群(0.9%)
- (7) 心電図 QT 延長(2.7%)
- (8) 心不全(0.6%), 心筋梗塞 0.2%)
- (9) 急性腎不全(0.3%)
- (10) 肺動脈性肺高血圧症(頻度不明)

3) その他の副作用

- (1) 感染症(10%未満)感染, 鼻咽頭炎, 気管支炎, 膀胱炎, サイトメガロウイルス感染, 毛包炎, 胃腸炎, ヘルペスウイルス感染, 眼感染, インフルエンザ, 膣カンジダ症, 尿路感染, 気管支肺炎, 蜂巣炎, 帯状疱疹, 爪白癬, 外耳炎, 足部白癬, 上気道感染, 歯肉感染, 感染性腸炎, 副鼻腔炎、(頻度不明)感染性小腸結腸炎
- (2) 血液(10%以上)リンパ球数減少、(10%未満)網状赤血球数減少, 発熱性好中球減少症, 播種性血管内凝固, CD4 リンパ球数増加, プロトロンビン時間延長, 網状赤血球数増加, APTT 延長, 白血球数増加, 好中球数増加, 血小板数増加, リンパ球数増加, 好酸球数増加, INR 増加, 単球数減少, プロトロンビン時間短縮, CD4 リンパ球数減少, リンパ節症, 鉄欠乏性貧血, 血中フィブリノーゲン増加, フィブリン分解産物増加、(頻度不明)赤芽球癆
- (3) 免疫系(10%未満)移植片対宿主病, 過敏症(頻度不明)結節性紅斑
- (4) 代謝(10%以上)電解質異常(リン, カリウム, カルシウム, マグネシウム, ナトリウム, クロール)(10%未満)甲状腺機能低下症, 血中甲状腺刺激ホルモン増加, BNP 増加, CRP 増加, 脱水, 総蛋白

- 増加, 食欲不振, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少, 総蛋白減少, 糖尿病
- (5) 精神 (10%未満) 不眠症, 抑うつ気分, 無感情 (頻度不明) 不安, 感情不安定, 錯乱状態, リビドー減退
- (6) 神経系 (10%以上) 頭痛、(10%未満) 味覚異常, 浮動性めまい, 意識消失, 傾眠, 肋間神経痛, 感覚鈍麻, 振戦, 手根管症候群, 体位性めまい, 頸椎症性神経炎, 頸腕症候群, 片頭痛, 脳腫瘍, 大脳石灰化、(頻度不明) 失神, 健忘, 痙攣, 脳血管発作, 一過性脳虚血発作, 末梢性ニューロパチー, 視神経炎
- (7) 眼 (10%未満) 霧視, 角膜炎, 眼球乾燥, 結膜充血, 羞明, アレルギー性結膜炎, 結膜炎, 白内障, 眼脂, 後囊部混濁, 網膜症, 飛蚊症, 眼圧上昇、(10%未満) 耳不快感, 耳管閉塞, 耳鳴, 聴力低下、(頻度不明) 回転性めまい
- (8) 心臓 (10%未満) 心拡大, 動悸, 頻脈, 大動脈弁閉鎖不全症, 僧帽弁閉鎖不全症, 洞性徐脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮, 左室肥大, 不整脈, 第一度房室ブロック, 心房頻脈, 脚ブロック, 心肥大, 心筋症, 左房拡張, 心電図 ST 部分下降、(頻度不明) 心機能障害, 狭心症, 心膜炎, 心室性不整脈, 心室性頻脈, 心筋炎, 急性冠動脈症候群, 肺性心, 心房細動, 心房粗動
- (9) 血管 (10%以上) 出血 (肺出血, 歯肉出血, 結膜出血, 鼻出血, 皮下出血, 点状出血, カテーテル留置部位出血)、(10%未満) 低血圧, 高血圧, ほてり, 血腫、(頻度不明^{注2)} 血栓性静脈炎, 網状皮斑, 血栓症/塞栓症 (肺塞栓症, 深部静脈血栓症)
- (10) 呼吸器 (10%以上) 咳嗽、(10%未満) 呼吸困難, 低酸素症, 発声障害, 咽喉頭疼痛, 上気道の炎症, 咽頭紅斑, 咽喉頭不快感, 湿性咳嗽, 鼻漏, 痰貯留, 鼻炎, 胸膜炎, 鼻痛、(頻度不明^{注2)} 肺浸潤, 肺臓炎, 肺高血圧症, 喘息, 気管支痙攣, 急性呼吸窮迫症候群
- (11) 消化器 (10%以上) 下痢, 悪心、(10%未満) 腹痛, 腹部膨満, 口唇炎, 歯肉炎, 胃不快感, 異常便, 変色便, 胃炎, 痔核, 口唇水疱, 心窩部不快感, 口内乾燥, 歯肉腫脹, 口唇乾燥, 口の感覚鈍麻, 便秘, 嘔吐, 口内炎, びらん性胃炎, 歯痛, 裂肛, 齲齒, 腸炎, 腸憩室, 消化不良, 胃潰瘍, 歯肉痛, 裂孔ヘルニア, 鼠径ヘルニア, 歯周炎, 肛門周囲痛, 逆流性食道炎, 唾液腺痛, 胃異形成, 痔出血, 口の錯感覚, 腹壁障害, 口腔粘膜びらん, 腹部不快感, 食道炎, 歯根嚢胞、(頻度不明) 粘膜炎, 大腸炎, 嚥下障害, 上部消化管潰瘍, 脾炎, タンパク漏出性胃腸症
- (12) 肝臓 (10%以上) AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH 上昇、(10%未満) 胆嚢炎, ビリルビン上昇, Al-P 上昇, γ-GTP 上昇, 脂肪肝。(頻度不明^{注2)} 胆汁うっ滞, 肝炎
- (13) 皮膚 (10%以上) 発疹、(10%未満) 紅斑, ざ瘡, 脱毛症, 湿疹, そう痒症, 紫斑, 皮膚乾燥, 多汗症, 爪の障害, 丘疹, 皮膚剥脱, 皮膚肥厚, 全身性そう痒症, 蕁麻疹, 皮膚色素脱失, 皮膚囊腫, 皮膚炎, 皮脂欠乏性湿疹, 結節性紅斑, 毛髪変色, 脂漏性皮膚炎, 皮膚潰瘍, 皮下結節, 手掌・足底発赤知覚不全症候群、(頻度不明) 水疱形成, 色素沈着障害, 光線過敏性反応, 急性熱性好中球性皮膚症, 脂肪織炎, 手足症候群
- (14) 筋・骨格系 (10%以上) 筋痛, CK (CPK) 上昇、(10%未満) 関節痛, 四肢痛, 背部痛, 筋力低下, 筋骨格硬直, 側腹部痛, 関節腫脹, 骨関節炎, 滑液囊腫, 腱痛, CK (CPK) 減少, 筋痙攣, 頸部痛, 筋骨格痛, 変形性脊椎炎, 滑膜炎, 顎関節症候群, 腱鞘炎, 椎間板突出, 骨痛、(頻度不明) 筋肉の炎症, 横紋筋融解, 腱炎
- (15) 腎臓 (10%未満) 血尿, 蛋白尿, 夜間頻尿, クレアチニン上昇, 血中尿素増加, 頻尿, 血中クレアチニン減少
- (16) 生殖器 (10%未満) 乳房痛, 女性化乳房, 月経困難症, 不正子宮出血, 性器潰瘍形成, 不規則月経, 陰分泌物
- (17) 全身 (10%以上) 発熱, 表在性浮腫 (浮腫, 眼瞼浮腫, 咽頭浮腫, 顔面腫脹, 末梢性浮腫, 顔面浮腫, 腫脹, 口腔浮腫), 倦怠感、(10%未満) 胸痛, 悪寒, 疲労, 熱感, 疼痛, 胸部不快感, 口渇, 異常感, 末梢冷感, 限局性浮腫, インフルエンザ様疾患、(頻度不明) 無力症, 温度変化不耐症
- (18) その他 (10%以上) 体重増加、(10%未満) 腫瘍熱, 体重減少, 尿沈渣異常, 潜血, 血中アミラーゼ増加, 尿中ウロビリルン陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 血中トリグリセリド増加, 血中葉酸減少, ビタミン B12 減

少

7.4.2. プレドニゾン

1) 副作用の概要

再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例(22.27%)に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった。

2) 重篤な副作用

- (1) 誘発感染症、感染症の増悪(頻度不明):誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。
- (2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病(頻度不明)
- (3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血(頻度不明):消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告がある。
- (4) 肺炎(頻度不明)
- (5) 精神変調、うつ状態、痙攣(頻度不明)
- (6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー(頻度不明)
- (7) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症(頻度不明):連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症を来すことがある。
- (8) 血栓症(頻度不明):血栓症があらわれることがある。
- (9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤(頻度不明):心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがある。
- (10) 硬膜外脂肪腫(頻度不明):硬膜外脂肪腫があらわれることがある。
- (11) 腱断裂(頻度不明):アキレス腱等の腱断裂があらわれることがある。

3) 主な副作用

- (1) 過敏症注 1(頻度不明): 発疹等
- (2) 内分泌系(頻度不明): 月経異常、クッシング症候群様症状等
- (3) 消化器(頻度不明): 下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管嚢胞様気腫症等
- (4) 呼吸器(頻度不明): 縦隔気腫
- (5) 精神神経系(頻度不明): 多幸症、不眠、頭痛、めまい等
- (6) 筋・骨格(頻度不明): 筋肉痛、関節痛等
- (7) 脂質・蛋白質代謝(頻度不明): 満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等
- (8) 体液・電解質(頻度不明): 浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等
- (9) 眼(頻度不明): 網膜障害、眼球突出等
- (10) 血液(頻度不明): 白血球増多等
- (11) 皮膚(頻度不明): ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等
- (12) その他(頻度不明): 発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

7.4.3. ビンクリスチン

1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 62 例及び併用投与例 125 例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感 62 例(33.2%)、脱毛 41 例(21.9%)、下肢深部反射減弱・消失 20 例(10.7%)、倦怠感(3.7%)、四肢疼痛(3.2%)、筋萎縮(2.1%)、眩暈(1.1%)、排尿困難(1.1%)であった。

2) 重篤な副作用

(1) 末梢神経障害(神経麻痺、筋麻痺、痙攣等)(頻度不明)

運動性ニューロパチー(筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等)、感覚性ニューロパチー(知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等)、自律神経性ニューロパチー(起立性低血圧、尿閉等)、脳神経障害(視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等)、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがある。

(2) 骨髄抑制(頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。

(3) 錯乱、昏睡(頻度不明)

倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。

(4) イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがある。

(5) 消化管出血、消化管穿孔(頻度不明)

消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。

(6) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがある。

(7) アナフィラキシー様症状(頻度不明)

アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがある。

(8) 心筋虚血(頻度不明)

心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。

(9) 脳梗塞(頻度不明)

脳梗塞が発現したとの報告がある。

(10) 難聴(頻度不明)

一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。

(11) 呼吸困難及び気管支痙攣(頻度不明)

呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はビンカルカロイド製剤とマイトマイシン C との併用時に発現しやすいことが報告されている。

(12) 間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがある。

(13) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

3) その他の副作用

(1) 末梢神経障害: 垂足、背痛、複視、排尿困(5%以上又は頻度不明)

(2) 血液: 白血球減少、貧血、顆粒球減少(5%以上又は頻度不明)、血小板減少、出血傾向(0.1~5%未満)

(3) 消化器: 便秘、腹痛、口内炎、悪心・嘔吐(5%以上又は頻度不明)

(4) 消化器: 食欲不振、下痢(0.1~5%未満)

(5) 肝臓: 肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇等)(5%以上又は頻度不明)

- (6) 過敏症：発疹(5%以上又は頻度不明)
- (7) 皮膚：脱毛、発汗亢進(5%以上又は頻度不明)、皮膚落屑(0.1～5%未満)
- (8) 眼：一過性皮質盲(5%以上又は頻度不明)
- (9) 循環器：低血圧、高血圧(5%以上又は頻度不明)
- (10) 泌尿器：多尿(5%以上又は頻度不明)
- (11) その他：体重減少、発熱(5%以上又は頻度不明)

7.4.4. シクロホスファミド

1) 副作用の概要

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例(経口投与を含む)中、主なものは、白血球減少 1903 例(37.90%)、悪心・嘔吐 1041 例(20.73%)、脱毛 1221 例(24.32%)等であった。

また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例(91%)、下痢、口内炎各 42 例(各 63%)、脱毛 38 例(57%)であった

2) 重篤な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)： ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。
- (2) 骨髄抑制(頻度不明)： 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがある
- (3) 出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明※)： 出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがある。
- (4) イレウス、胃腸出血(5%未満)： イレウス、胃腸出血があらわれることがある。
- (5) 間質性肺炎、肺線維症(頻度不明)： 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。
- (6) 心筋障害、心不全(5%未満)、心タンポナーデ、心膜炎(頻度不明)： 心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがある。
- (7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)： 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。
- (8) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)： 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。
- (9) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)： 肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
- (10) 急性腎不全(頻度不明)： 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。

3) その他の副作用

- (1) 肝臓：肝機能異常、黄疸(5%未満)、コリンエステラーゼ低下(頻度不明)
- (2) 腎臓：蛋白尿、浮腫(5%未満)
- (3) 消化器：悪心・嘔吐(5%以上)、口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢(5%未満)、食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感(頻度不明)
- (4) 過敏症：発疹(5%未満)
- (5) 皮膚：脱毛(5%以上)、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色(5%未満)
- (6) 精神神経系：頭痛、眩暈、不眠、運動失調(5%未満)、倦怠感(頻度不明)
- (7) 呼吸器：肺水腫(頻度不明)
- (8) 循環器：心電図異常、心悸亢進、低血圧(5%未満)
- (9) 内分泌系：副腎皮質機能不全(5%未満)、甲状腺機能亢進(頻度不明)
- (10) 性腺：無月経(5%未満)、無精子症、卵巣機能不全(頻度不明)
- (11) その他：発熱、注射時熱感、局所痛、CK(CPK)上昇(5%未満)、創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症(頻度不明)

7.4.5. ダウノルビシン

1) 副作用の概要

副作用調査された総患者 302 例で報告された副作用の種類は 33 種類、症状累計 521 件であった。その主なものは、消化管障害 97 件 32.12%、一般的全身症状(発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等)79 件 26.16%、皮膚障害(脱毛、発疹等)60 件 19.87%、心臓障害(心不全、頻脈)11 件 3.64%、血管障害(血管炎、血管痛等)13 件 4.30%、血液障害(白血球減少、赤血球減少、血小板減少等)212 件 70.20%、骨髄組織障害 21 件 6.95%、肝障害 16 件 5.30%、腎障害7件 2.32%、その他5件 1.66%であった。(ダウノマイシンの副作用頻度調査終了時)心筋障害、心不全、貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向等の骨髄抑制、ショック、ネフローゼ症候群

2) 重篤な副作用

- (1) 心筋障害(0.1~5%未満)更に心不全(0.1%未満):総投与量が 25mg/kg を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多い。
- (2) 骨髄抑制(5%以上)
- (3) ショック(0.1%未満)
- (4) ネフローゼ症候群(0.1%未満)

3) その他の副作用

- (1) 心臓: 心電図異常、頻脈等(5%以上又は頻度不明)
- (2) 過敏症: 発熱、発疹等(5%以上又は頻度不明)
- (3) 肝臓: AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P 上昇、黄疸等(5%以上又は頻度不明)
- (4) 腎臓: BUN 上昇、蛋白尿等(0.1~5%未満)
- (5) 消化器: 潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等(5%以上又は頻度不明)
- (6) 皮膚: 脱毛等(5%以上又は頻度不明)
- (7) 精神神経系: 倦怠感、頭痛、眩暈等(5%以上又は頻度不明)
- (8) その他: 悪寒、呼吸困難(5%以上又は頻度不明)

7.4.6. メトトレキサート

1) 副作用の概要

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法において副作用集計対象となった 222 例中、212 例(95.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは食欲不振(77.0%)、嘔気・嘔吐(71.2%)、ALT (GPT) 上昇(43.7%)、AST(GOT) 上昇(35.6%)等であった。

2) 重篤な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状(冷感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれることがある。
- (2) 骨髄抑制(頻度不明):汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがある。
- (3) 感染症(頻度不明):呼吸不全にいたるような肺炎(ニューモシスティス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがある
- (4) 劇症肝炎、肝不全(いずれも頻度不明):劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害(B 型又は C 型肝炎ウイルスによるものを含む)があらわれることがある。
- (5) 急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー(いずれも頻度不明):急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがある。
- (6) 間質性肺炎、肺線維症、胸水(いずれも頻度不明):間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがある。
- (7) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症

候群) (いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

(8) 出血性腸炎(5%未満)、壊死性腸炎(頻度不明): 出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。

(9) 腭炎(頻度不明): 腭炎があらわれることがある。

(10) 骨粗鬆症(頻度不明): 骨粗鬆症があらわれることがある。

(11) 脳症(白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群(いずれも頻度不明): 脳症(白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害(痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡)、ギランバレー症候群があらわれることがある。

3) その他の副作用

粘膜障害、骨髄抑制、消化器症状。腎障害は尿細管での結晶化による。大量療法で急性脳炎、白質脳症。その他ショック、アナフィラキシー様症状、骨髄抑制、感染症、劇症肝炎、肝不全、急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパシー、間質性肺炎、肺線維症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、出血性腸炎、壊死性腸炎、腭炎、骨粗鬆症、痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡

7.4.7. シタラビン

1) 主な副作用

シタラビン大量療法: 再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第2相試験において、本療法との因果関係が否定できない死亡例が5例(感染症、真菌性肺炎・敗血症、心不全、成人呼吸窮迫症候群、肝不全)認められた。安全性評価対象患者41例中、発現した副作用は食欲不振(95.1%)、嘔気(90.2%)、嘔吐(80.5%)、下痢(58.5%)等の消化器症状、その他発熱(90.2%)、全身倦怠感(92.7%)であった(キロサイドN注400mg承認時)。

2) 重篤な副作用

(1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害(頻度不明)

(2) ショック(頻度不明): ショックを起こすことがあり、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがある。

(3) シタラビン症候群(頻度不明): シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感が現れることがある。

(4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎(頻度不明): 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎が現れることがある。

(5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): 著しいAST上昇(著しいGOT上昇)、著しいALT上昇(著しいGPT上昇)、著しいビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある。

(6) 不整脈、心不全(頻度不明): 完全房室ブロック(2.4%)や徐脈あるいは心筋障害が現れることがある。

(7) 消化管障害(頻度不明): 消化管潰瘍、消化管出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害が現れたとの報告がある。

(8) 中枢神経系障害(頻度不明): 一般に可逆的である言語障害、運動失調、傾眠、昏睡、白質脳症等の中枢神経系障害が現れることがある。

(9) 肝膿瘍(頻度不明): 肝膿瘍が現れることがある。

(10) 急性腭炎、肺浮腫、有痛性紅斑(頻度不明): 急性腭炎、肺浮腫、有痛性紅斑が現れたとの報告がある。

3) その他の副作用

- (1) 皮膚: (50%以上)脱毛(脱毛症)、発疹。
- (2) 精神神経系: (5～50%未満)頭痛、活動低下、傾眠、言語障害、(5%未満)眩暈、知覚不全、(頻度不明)末梢神経障害。
- (3) 消化器: (50%以上)食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、(5%未満)口内炎、血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎、(頻度不明)腹痛。肝臓: (5～50%未満)ALT上昇(GPT上昇)、AST上昇(GOT上昇)、LDH上昇、ビリルビン上昇、肝機能異常、Al-P上昇、 γ -GTP上昇。
- (4) 代謝異常: (5～50%未満)電解質異常、血中尿酸上昇・血中尿酸低下。
- (5) 循環器: (5～50%未満)頻脈、低血圧、(5%未満)ECG異常、高血圧、心膜炎。
- (6) 血液凝固系: (5～50%未満)フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・凝固時間短縮、FDP増加、(5%未満)播種性血管内凝固症候群、血痰、出血。
- (7) 腎臓: (5～50%未満)BUN上昇・BUN低下、尿糖陽性、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、(5%未満)尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常。
- (8) その他: (50%以上)倦怠(倦怠感)、発熱、CRP上昇、(5～50%未満)低蛋白血症、結膜炎、体重増加・体重減少、CK上昇・CK低下、感染、敗血症、ウロビリノーゲン陽性、(5%未満)薬物性発熱、筋痛(筋肉痛)、胸膜炎、腹水、IgG減少、(頻度不明)血栓性静脈炎、浮腫(末梢性浮腫、顔面浮腫、頸部浮腫等)、出血性膀胱炎。

7.4.8. ロイコボリン

1) 主な副作用

本剤のみで副作用発現頻度が明確となる調査は実施されていない。

2) 重篤な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

3) その他の副作用

- (1) 過敏症(頻度不明) 発疹、発熱、発赤
- (2) 投与部位(頻度不明) 血管痛(静脈内注射時)、一過性の疼痛(筋肉内注射時)

7.4.9. ラスブリカーゼ

1) 主な副作用

国内の臨床試験において、成人では総数 50 例中 23 例(46.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、肝機能障害(AST(GOT)上昇等)6例(12.0%)、アレルギー反応4例(8.0%)、電解質異常(Na、K、Pの異常)4例(8.0%)、悪心・嘔吐3例(6.0%)、注射部位反応(紅斑、硬結等)3例(6.0%)であった。小児では総数 30 例中6例(20.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、肝機能障害(AST(GOT)上昇等)2例(6.7%)、貧血2例(6.7%)であった。

2) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明※)
- (2) 溶血性貧血(頻度不明※)
- (3) メトヘモグロビン血症(頻度不明※)

3) その他の副作用(5%未満～頻度不明)

- (1) 血液: 白血球減少、貧血、溶血、血小板減少、ヘモグロビン減少、APTT 延長
- (2) 消化器: 便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、心窩部不快感、咽喉頭不快感、下痢、腹痛、口内炎
- (3) 肝臓: 肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビンの上昇等) LDH 上昇、 γ -GTP 上昇
- (4) 腎臓: 尿蛋白、排尿困難、血尿
- (5) 泌尿器: BUN 上昇、尿潜血陽性

- (6) 精神神経系:頭痛、めまい
- (7) 皮膚:発疹、そう痒、脱毛、蕁麻疹
- (8) 呼吸器:低酸素症、胸膜炎、呼吸困難、気管支痙攣、鼻炎
- (9) 筋・骨格:四肢痛、背部痛、顎痛
- (10) 代謝及び栄養:電解質異常(Na、K、Pの異常)、血糖上昇、総蛋白減少、アミラーゼ上昇、アルブミン低下、電解質異常(Ca、Mgの異常)
- (11) その他:アレルギー反応、注射部位反応(硬結、紅斑等)、発熱、けん怠感、ほてり、高血圧、徐脈、低血圧、感染(肺炎、敗血症等を含む)、粘膜の炎症、浮腫、疲労感、疼痛、カテーテル留置部位反応(紅斑、出血、疼痛等)

7.4.10. トロンボモジュリン・アルファ

1) 主な副作用 *本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。

国内における臨床試験での安全性評価対象症例 279 例中 36 例(12.9%)に副作用が認められた。血清 AST(GOT)上昇 10 例(3.6%)、血清 ALT(GPT)上昇8例(2.9%)、カテーテル留置部位出血7例(2.5%)、尿沈渣赤血球5例(1.8%)等であった。なお、出血に関連する副作用は 15 例(5.4%)で認められた。(承認時)

使用成績調査の安全性評価対象症例 4062 例中 288 例(7.1%)に副作用が認められた。その主なものは、血清 ALT(GPT)上昇 25 例(0.6%)、血清 AST(GOT)上昇 23 例(0.6%)、皮下出血 17 例(0.4%)、血管穿刺部位出血、鼻出血が各 16 例(0.4%)、メレナ、胃腸出血が各 14 例(0.3%)等であった。なお、出血に関連する副作用は 223 例(5.5%)で認められた。また、小児等への投与例では、270 例中 15 例(5.6%)に副作用が認められた。(第5回安全性定期報告時)

2) 重篤な副作用

*出血:頭蓋内出血(0.5%)、肺出血(0.4%)、消化管出血(0.8%)等の重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、徴候がみられた場合には画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

- (1) 出血障害 (0.1～5%未満)消化管出血(下血、便潜血陽性)、カテーテル留置部位出血、血管穿刺部位出血、皮下出血、鼻出血、口内出血、血尿、血腫、紫斑(病)
- (2) 皮膚・皮膚付属器障害 (0.1～5%未満)発疹、(0.1%未満)多形滲出性紅斑様皮疹、丘疹
- (3) 消化管障害 (0.1%未満)胃潰瘍
- (4) 肝臓・胆管系障害 (0.1～5%未満)血清 AST(GOT)上昇、血清 ALT(GPT)上昇、ビリルビン血症(0.1%未満)黄疸
- (5) 代謝・栄養障害 (0.1～5%未満)アルカリフォスファターゼ上昇(0.1%未満)LDH 上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低血糖、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、糖尿、コリンエステラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセライド血症
- (6) 血管(心臓外)障害 (0.1%未満)アレルギー紫斑病
- (7) 呼吸器系障害 (0.1%未満)呼吸困難
- (8) 赤血球障害 (0.1～5%未満)貧血
- (9) 泌尿器系障害 (0.1～5%未満)尿潜血陽性、尿沈渣赤血球、(0.1%未満)蛋白尿、尿円柱、尿沈渣白血球
- (10) 一般的全身障害 (0.1%未満)胸痛、浮腫、発熱

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. Ph+ALL213 登録前の検査と評価項目

8.1.1. JALSG ALL(B-ALL213)登録前評価

- 1) 診断
 - ① 末梢血、骨髄による形態学的急性リンパ性白血病の診断
 - ② 各施設の表面マーカー検索による T 細胞、B 細胞の区別を含む急性リンパ性白血病の診断
- 2) 身体所見
 - ① 年齢
 - ② PS (ECOG)
 - ③ 感染症の症状の有無
 - ④ 肝硬変に関連する症状(腹水、末梢の浮腫など)
 - ⑤ 深部静脈血栓症の症状
 - ⑥ 精神症状
 - ⑦ 妊娠の有無
- 3) 検査所見
 - ① 血清総ビリルビン値
 - ② 血清クレアチニン値
 - ③ HIV 抗体、HBs抗原
 - ④ 心電図、心エコー検査(LVEF)
 - ⑤ 経皮酸素飽和度

8.1.2. B-ALL213 登録後の検査

患者登録の手順(4.2.)を参照。

- 1) 表面マーカー(B-ALL213 登録症例番号が必要)
- 2) 白血病キメラ遺伝子スクリーニング(B-ALL213 遺伝子検査番号が必要)
- 3) 網羅的遺伝子解析用検体保存 (同意の得られた患者。B-ALL213 登録時の遺伝子検査番号が必要)

8.2. Ph+ALL213 治療開始後の検査

- 1) 好中球 FISH

BCR-ABL 融合遺伝子陽性の場合は好中球 FISH を実施する。特に major 型の場合は必須とする。初診時好中球が少なく多核球の判定ができない場合には、陽性好中球が長く残存するので、治療開始後でも実施する。

8.3. 治療期間中の検査と評価

一般的な検査についてはスタディカレンダーに示す。

- 1) 各コース開始時の評価を day-3 から day1 の治療前に実施する。
- 2) 各コースの骨髄評価は DA の 1 週間休薬後に実施する。前後 3 日間(day±3)を許容するので次のコース開始前もあり得る。
- 3) 寛解導入療法において PSL 開始後と DA 開始後は TLS と DIC の合併を早期に診断するために凝固検査と生化学検査を 3 回/週実施する。CRF には個々のデータは入力せず TLS と DIC の

有無で報告する。

8.4. 治療終了後の検査と評価項目

以下の表に検討間隔(月)を示す。ただし、症例ごと、施設ごとの特殊性があるので、めやす(NCCN guideline v1.2013 surveillance を参考)を示す。

	1年目	2年目	3年目
診察	1	2	3
CBC、生化学	1	2	3
骨髄検査	2	4	-
<i>BCR-ABL</i> 定量	2	4	3(末梢血)

- 1) 定期検査以外にも、以下の場合は骨髄検査を実施する。
 - (1) 各施設で実施される RQ-PCR 測定値から分子的再発、増悪が疑われる場合、
 - (2) CBC(白血球分画)に異常があり、1-2 週後に再検査し再現性がある場合。
 - (3) 生化学検査で ALT(GPT)の上昇を伴わない LDH の上昇、その他の異常が予測せず出現し、1-2 週後に再検査し再現性がある場合。
- 2) *BCR-ABL* RQ-PCR は骨髄検査を行う場合には骨髄検体で実施する。

8.5. 遺伝子関連検査

8.5.1. キメラ遺伝子スクリーニング

B-ALL213 登録後キメラ遺伝子スクリーニングを行い *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性を確認する。

8.5.2. RQ-PCR (real-time quantitative PCR)

本試験では以下の minor、major *BCR-ABL* RQ-PCR を使用する。

- 1) minor *BCR-ABL* RQ-PCR (CG: GAPDH, SRL 社)
- 2) major *BCR-ABL* RQ-PCR (CG: GAPDH, SRL 社)

治療開始前の定量はキメラ遺伝子スクリーニング(JALSG B-ALL213)の結果を使用する。

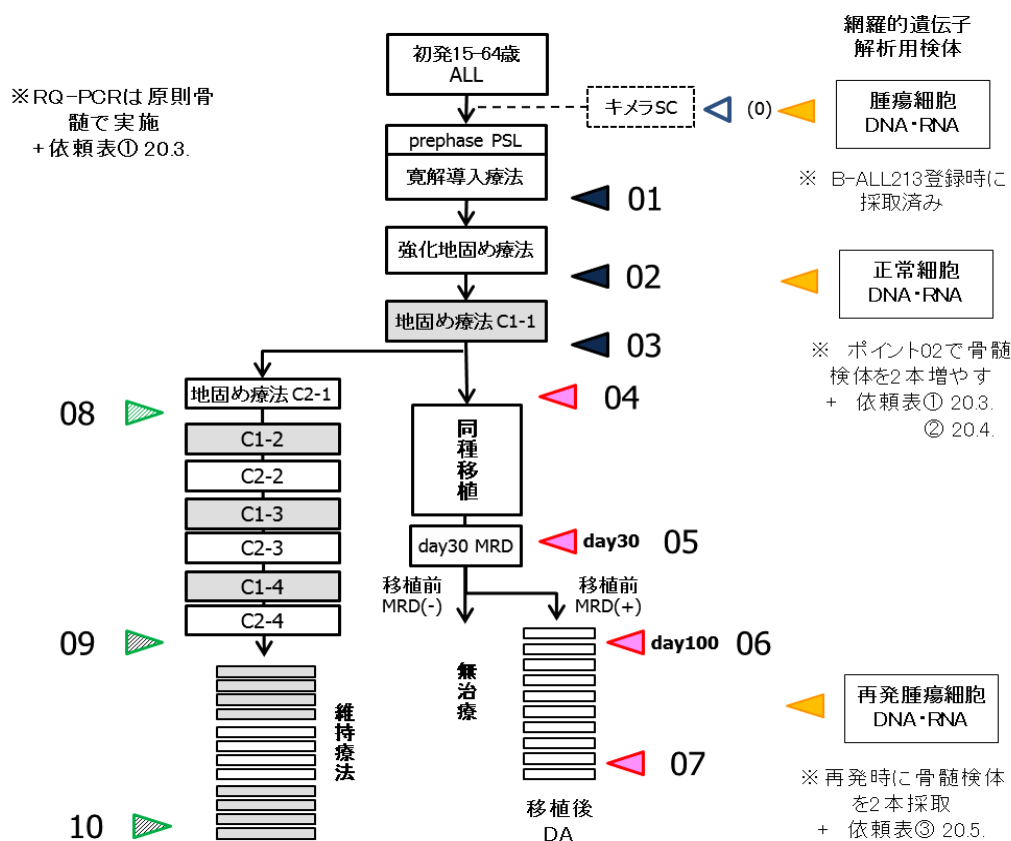
以下(8.5.2.1.)のあらかじめプロトコールで規定したポイントについては原則として骨髄検体(SRL 社の H スピッツに 1mL 採取)を用いて中央検査(JALSG 研究費で SRL 社にて実施)する。ドライタップなどで骨髄検体が採取できない場合には末梢血(SRL 社 A スピッツ 7mL)にて検体を提出する。残りの検体を JALSG 検体保存センターで保存する。結果は検体提出病院、試験実施責任者へ報告され、デジタル化された結果は試験実施責任者を経てデータセンターに報告される。

8.5.2.1. 測定のポイント(遺伝子検査番号に付与する番号)

以下のポイントは SRL 社の検査依頼伝票に一覧表示し選択する。

- 1) 初回治療効果の評価
 - ① 寛解導入療法後 - 01
 - ② 強化地固め療法後 - 02
 - ③ 地固め療法後 C1-1 - 03
- 2) 移植療法の評価
 - ④ 移植前 (③から 2 週間以内であれば③の結果を使用するため検査不要) -04
 - ⑤ 移植後 day30 - 05

- ⑥ 移植後 day100 - 06
- ⑦ 移植後 DA 投与終了時 - 07
- 3) 非移植群の評価
- ⑧ 地固め療法 C2-1 後 - 08
- ⑨ 地固め療法 C2-4 後 - 09
- ⑩ 維持療法後(第 12 コース前) - 10



8.5.2.2. 測定方法

SRL 社において GAPDH をコントロール遺伝子とする RQ-PCR を行い、以下の 3 段階の報告を行う。

- 1) 定量域にある場合は 測定値 (コピー数/ μ gRNA)
- 2) 定量域以下で有効なシグナルがある場合 「測定不能(NQ)」 (50 コピー/ μ gRNA 以下)
- 3) 有意なシグナルがない (SRL 報告では「検出せず」) 場合 「検出不能(ND)」

※本試験では「検出不能」を分子的完全寛解(12.2.3)とする。

8.5.2.3. 測定担当

RQ-PCR の測定は株式会社 SRL で実施される。スピッツの配布、検体の集配については各施設の

SRL 営業所に問い合わせること。

株式会社エスアールエル
〒134-0409 東京都立新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号
新宿三井ビル 8F
担当)商品企画部門 マーケティング部 牧野 育也
TEL 042-6279-0927 Fax 042-6279-0976

8.5.3. 定性 RT-PCR

強化地固め療法以降で RQ-PCR で「検出不能」と判断された場合には残余検体で定性 RT-PCR を 1 回施行する。定性 RT-PCR の確認は RQ-PCR の結果を得て研究責任者が検査指示を出す。

8.5.4. *ABL* 変異解析

血液学的再発をきたした場合にのみ、再発時の検体と保存された初発時の検体について direct-sequence 法などにて変異の有無を解析する。研究責任者が再発の確認をして SRL 社に検査指示を出す。

8.6. スタディカレンダー

本臨床試験中の検査スケジュールを示す。RQ-PCR(JALSG)は JALSG 研究費で実施する(8.5.2.参照)。

■は内服薬、▼は点滴薬の投与、▲は段階的に減量して終了すること、▲は髄液内抗がん剤の投与を示す。●は通常の検査、★は JALSG の費用で実施する必須の検査、○は実施を推奨している検査を示します。RQ-PCR(各施設)は各施設で可能な限り実施する。

8.6.1. PSL 先行治療と寛解導入療法

項目	週		1	2	3	4	5	6	7		
治療	PSL	day 1-21&tapering	■	■	■	▲					
	DA	day 8-35		8■	■	■	■35				
	IT	day 22				▲					
臨床症状			毎日	毎日	適宜						
血算・白血球分画		day 8(DA 投与前), day22	● 週 3 回								
生化学		day 1,3,5day 8,10,12	●	●	週1回						
凝固・線溶検査		day 1,3,5 day 8,10,12	●	●	週1回						
尿検査			週 2 回								
胸部 XP・ECG			●								
骨髄検査		day 22±3, day 42±3				●22				●42	
RQ-PCR(JALSG)		day 42±3								★42	
RQ-PCR(各施設)						●22					
好中球 FISH		major 型必須	●								
血算・白血球分画:WBC、Hb、PLT、芽球(%)、好中球(%)、リンパ球(%) 治療開始前は day-3～day1 で実施。 血液生化学:総ビリルビン値、ALT(GPT)、LDH、Cr、(随時、空腹時)血糖値、CRP。TLS を把握するためには尿酸、血清 K、血清P、血清Caを含めて、PSL 開始、DA 開始の最初の週は 3 回測定する。 凝固・線溶:APTT、PT、Fibrinogen、FDP。DIC を把握するために PSL 開始、DA 開始の最初の週は 3 回測定する。 尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。 胸部 XP:胸水の有無。 ECG:QTc など。 RQ-PCR: day42±3 は、JALSG 研究費で実施 (ポイント01)、day22±3 は原則各施設で実施。											

網羅的遺伝子解析(初診時): B-ALL213 登録後、キメラ遺伝子スクリーニング提出時に提出済みである。

8.6.2. 強化地固め療法

項目	週		1	2	3	4	5	6	7
治療	CPM	day 1	▼						
	DNR	day 1,2,3	▼▼▼						
	VCR	day 1,8,15,22	▼	▼	▼	▼			
	PSL	day 1-21&tapering	■	■	■	▲			
	DA	day 4-31	■	■	■	■	■		
	IT	day 1	▲						
臨床症状			● 適宜						
血算・白血球分画			● 週 3 回						
生化学			● 週 1 回						
凝固・線溶検査		day 1	●						
尿検査			週 2 回						
胸部XP・ECG			●						
骨髄検査		day 38±3						● 38	
RQ-PCR(JALSG)		day 38±3						★ 38	
<p>血算・白血球分画： WBC、Hb、PLT、芽球(%)、好中球(%)、リンパ球(%)。治療開始前は day-3～day1 で実施。</p> <p>血液生化学： 総ビリルビン値、ALT(GPT)、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。</p> <p>凝固・線溶： APTT、PT、Fibrinogen、FDP。</p> <p>尿検査： 尿蛋白定性、尿糖定性。</p> <p>胸部 XP： 胸水の有無。</p> <p>ECG：QTc など。</p> <p>RQ-PCR： day38±3 は JALSG 研究費で実施(ポイント 02)。</p>									

網羅的遺伝子解析用(正常細胞 DNA/RNA)採取： day38 骨髄検査実施に骨髄用スピッツに 1 本(RQ-PCR 用と合わせて 2 本)採取。ほとんどの患者がCHRに到達すると推定されるが、CHRでない場合は頬粘膜より採取。

8.6.3. 地固め療法 C1

項目	週		1	2	3	4	5	6
治療	MTX	day 1	▼					
	AraC	day 2,3 (q 12h)	▼▼ ▼▼					
	mPSL	day 1,2,3 (q 12h)	▼▼▼▼ ▼▼▼▼					
	DA	day 4-24	4■	■	■	■24		
	IT	day 1	▲					
臨床症状			● 適宜					
血算・白血球分画		day8(DA 投与前), day22	● 週 3 回					
生化学			● 週 1 回					
尿検査			● 週 1 回					
胸部XP・ECG			●					
骨髓検査		day 32±3					●32	
RQ-PCR(JALSG)		day 32±3 (C1-1)					★32	
RQ-PCR(各施設)		day32±3 (C1-1 以外)					●32	
<p>血算・白血球分画: WBC、Hb、PLT、芽球(%)、好中球(%)、リンパ球(%)。治療開始前は day-3～day1 で実施。</p> <p>血液生化学: 総ビリルビン値 ALT(GPT)、LDH、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。</p> <p>MTX 血中濃度: day1MTX 開始から 24 時間後、48 時間後、72 時間後に実施。</p> <p>尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。</p> <p>胸部 XP: 胸水の有無。</p> <p>ECG:QTc など。</p> <p>RQ-PCR: C1-1 の day32±3 は JALSG 研究費で実施 (ポイント 03)。C1-2、C1-3、C1-4 の day32±3 は原則各施設で実施。</p>								

8.6.4. 地固め療法 C2

項目	週		1	2	3	4	5	
治療	CPM	day 1	▼					
	DNR	day 1	▼					
	VCR	day 1	▼					
	PSL	day 1-7&tapering	■	▲				
	DA	day 2-22	2■	■	■	■22		
	IT	day 1	▲					
臨床症状			● 適宜					
血算・白血球分画			● 週 3 回					
生化学			● 週 1 回					
尿検査			週 1 回					
胸部XP・ECG			●					
骨髓検査		day30±3					●30	
RQ-PCR(JALSG)		day 30±3 (C2-1,C2-4)					★30	
RQ-PCR(各施設)		day 30±3					●30	
<p>血算・白血球分画:WBC、Hb、PLT、芽球(%)、好中球(%)、リンパ球(%)。治療開始前は day-3～day1 で実施。</p> <p>血液生化学: 総ビリルビン値、ALT(GPT)、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。</p> <p>尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。</p> <p>胸部 XP: 胸水の有無。</p> <p>ECG:QTc など。</p> <p>RQ-PCR: 非移植群のみ C2-1 の day30±3 (<u>ポイント 08</u>)及び C2-4 の day30±3(<u>ポイント 09</u>)に JALSG 研究費で実施。その他のC2の day30±3 は原則各施設で実施する。</p>								

8.6.5. 維持療法

			1、5、9 コース					2,6,10 コース					3,7,11 コース					4,8,12 コース					
項目	週		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
治療	VCR	day 1	▼					▼					▼					▼					
	PSL	day 1-7	■	▲				■	▲				■	▲				■	▲				
	DA	day 1-28	■	■	■	■		■	■	■	■		■	■	■	■		■	■	■	■		
臨床症状																							
血算・像			●					●					●					●					
胸部XP			●										●										
ECG:QTc			●										●										
骨髄検査																		●					
RQ-PCR(JALSG)		第 12 コース																★					
RQ-PCR(各施設)		第4, 8コース																●					

血算・白血球分画:WBC、Hb、PLT、芽球(%）、好中球(%）、リンパ球(%）。 治療開始前は day-3～day1 で実施。

血液生化学: 総ビリルビン値、ALT(GPT)、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。

尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。 胸部 XP: 胸水の有無。 ECG:QTc など。

骨髄検査: 第 4,8,12 コースの開始前(day-3～day1)に実施。

RQ-PCR: 第 12 コースの開始前(day-3～day1)にJALSG研究費で実施(

ポイント 10

)。第4、8コースでは原則各施設で実施する。

8.6.6. 移植療法

移植前処置開始前 14 日以内、移植後(幹細胞輸注日を day0 として) day30(±3)、day100(±7)移植前、移植後 day30、移植後 day100 の RQ-PCR は中央検査する。これ以外は月 1 回を目途に 2 年間末梢血を用いて各施設にて実施する。

8.6.7. 移植後 DA 療法

移植後の状態を考慮してスタディカレンダーは示さないが、以下に重要事項を記す。

- (1) DA 療法最終コース前に RQ-PCR を中央検査する。
- (2) 開始基準が満たされず 30 日を超えて開始が遅れる場合については、6.3.10.2.の 3)4)に従う。
- (3) 投与開始後も最終コースを除く各コース開始前に末梢血を用いて各施設で RQ-PCR を実施する。

9. データ収集

9.1. データ入力

参加施設の主治医は、JALSG 会員用ホームページから施設 ID/パスワードを用いて入力画面にログインし、下記の該当画面にデータ入力を行う。登録されたデータはすべてデータセンターが管理する。

検査結果は主治医と研究実施責任者へ伝票として送付される。

JALSG 研究費で実施された検査結果については、検査会社から研究実施責任者に月単位でデータ送付され、研究実施責任者が確認し一部記号化したのちに、データセンターへ送付してデータセットとして保存される。

9.2. 患者報告書の種類と提出期限

本試験で用いる患者報告書 (Case Report Form; CRF) と提出期限は以下のとおりである。

- 1) 患者登録表: Ph+ALL213 用。DA 治療開始前。あらかじめ B-ALL213 の登録があること。
- 2) 患者報告書様式 I (治療開始前): Ph+ALL213 登録後 2 週間以内
- 3) 患者報告書様式 II (寛解導入療法): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 4) 患者報告書様式 III (強化地固め療法): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 5) 患者報告書様式 IV-1 (地固め療法 C1-1): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 6) 患者報告書様式 IV-2 (地固め療法 C2-1): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 7) 患者報告書様式 IV-3 (地固め療法 C1-2): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 8) 患者報告書様式 IV-4 (地固め療法 C2-2): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 9) 患者報告書様式 IV-5 (地固め療法 C1-3): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 10) 患者報告書様式 IV-6 (地固め療法 C2-3): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 11) 患者報告書様式 IV-7 (地固め療法 C1-4): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 12) 患者報告書様式 IV-8 (地固め療法 C2-4): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 13) 患者報告書様式 V (移植療法): 幹細胞輸注より 100 日めから 4 週間以内
- 14) 患者報告書様式 VI-1 (維持療法 1-4): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 15) 患者報告書様式 VI-2 (維持療法 5-8): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 16) 患者報告書様式 VI-3 (維持療法 9-12): プロトコール治療中止/終了後 4 週間以内
- 17) 患者報告書様式 VII (治療終了): プロトコール治療中止/終了後すみやかに
- 18) 患者報告書様式 VIII (予後調査): 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

9.3. データ入力進捗管理

6 か月ごとに以下の入力状況を確認し、4 週間以上の遅延に際しては研究実施責任者がメールで入力を依頼する。メール依頼後も入力がない場合には、研究実施責任者より主治医へ直接電話にて入力を促すことがある。

- (1) 強化地固め療法後
- (2) C2-1 終了後、もしくは移植のために終了した地固め療法後
- (3) C2-4 終了後、もしくは移植のために終了した地固め療法後
- (4) 移植終了 day100 後
- (5) 非移植群では維持療法終了後

9.4. 治療施設の変更

9.4.1. 紹介元施設の実施すべき手順

患者の転居、同種移植の実施などのために治療施設が変更される場合は本試験が継続されデータ入りに支障を来さないようにする。すなわち、紹介先施設は、可能な限り JALSG 参加施設であり本試験に参加している施設とし、紹介にあたっては以下の手順を守る。JALSG 参加施設でない、あるいは本試験に参加していない施設へ紹介せざるを得ない場合には、紹介元施設は責任をもって経過を把握して入力を完成させる。

- 1) 紹介元で入力すべき CRF の入力を完了する。
- 2) 施設変更届を JALSG 長崎データセンター提出する(付表 20.20)。JALSG 長崎データセンターは以下へ変更届を転送する。
 - ① 研究責任者
 - ② データセンター
 - ③ 検体保存センター
- 3) 紹介先施設には以下の情報提供を必ず行う。
 - ① B-ALL213 登録番号、ALL-CS12 登録番号
 - ② B-ALL213 遺伝子検査番号
 - ③ Ph+ALL213 登録番号

9.4.2. 紹介先施設の実施すべき手順

JALSG 参加施設であり本試験に参加している紹介先施設は責任をもって本研究を継続させ必須の検査を実施し、データ入力を行う。移植施設から紹介元へ逆紹介する場合、あるいは紹介元以外の施設に紹介する場合にも本研究の継続に必要な上記の手順を守る。

9.4.3. データセンターの実施すべき手順

紹介元施設で入力すべきデータの固定を実施する。

9.5. データクリーニング

データクリーニングは中間公表(14.7.参照)に備えて最初の患者が登録された時点から適宜実施するが、最終登録患者が維持療法を終了する登録より約2年後を目途に最終的なデータ固定作業(データクリーニング)を開始する。

10. 残余検体の取り扱い

10.1. 残余検体の保存

本研究ではキメラ遺伝子スクリーニング(B-ALL213 登録後に実施)、*BCR-ABL* 融合遺伝子の定量検査(RQ-PCR)が試験登録時に付与された「遺伝子検査番号」により匿名化され SRL 社で実施される(8.5.1- 8.5.4.参照)。その際に生じた残余遺伝子検体(RNA)は、残余検体の保存に関して患者の同意が得られている場合には、JALSG 検体保存センターで保管される。検査センター(SRL)より JALSG 検体保存センターへ検体が移送される際には遺伝子検査番号で標識され以下の方法で保管される。なお、本試験では治療計画の進行に伴い複数のポイントで検査が行われる(8.5.2.参照)ので、遺伝子検査番号にはその時期を示す 2 桁の番号(01~10)を付与した遺伝子検体番号(遺伝子検査番号+2 桁番号)を使用すること採血された各ポイントの識別が可能になるようにする。

[JALSG 検体保存センター・埼玉]

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: 042-984-4111、FAX: 042-984-4567

保管責任者: 前田智也

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科講師

保管にあたっては、下記の方策により、個人情報情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように管理する。

- 1) 施錠された専用のフリーザーに、プロトコールごとに保存する。
- 2) 残余検体の保管期間は定めず、検体を使用し尽くすまで可能な限り長期に保存する。
- 3) 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。
- 4) 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、「10.4.残余検体の保存に関する同意の撤回」に従って廃棄される。
- 5) 本研究終了後も残余検体は継続して保存されるため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って、参加施設の代表医師は本研究終了後遅滞なく下記の事項をそれぞれの施設の長に報告する。下記の内容に変更が生じた場合にも同様に報告を行う。
 - ① 保存検体の名称: Ph+ALL213 残余遺伝子検体
 - ② 検体の保管場所: JALSG 検体保存センター
 - ③ 検体の管理責任者: 松野直史
 - ④ 患者から得た同意の内容: 各施設の倫理審査委員会で承認を受けた説明・同意文書に記載された事項

10.2. 残余検体の使用予定

- 1) RQ-PCR、定性 RT-PCR を再検する必要がある場合。
- 2) 治療抵抗性、あるいは再発した場合に *ABL* 領域の変異解析をする必要がある場合。
- 3) その他、将来の付随研究で検体の使用が必要となった場合。

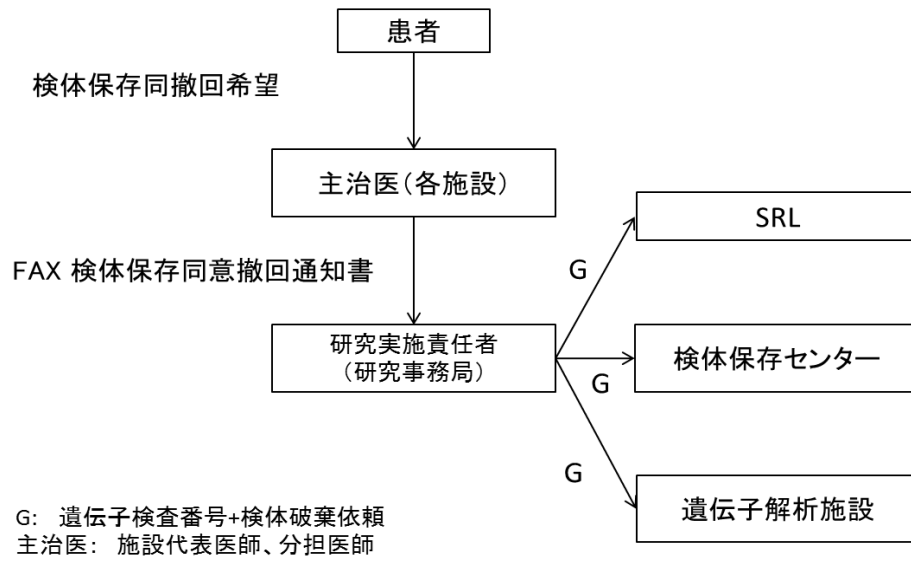
10.3. 残余検体の移送

必要量の検体は JALSG 検体保存センターから付随研究実施施設へ移送される。

付随研究の検査後に残余検体が発生した場合には再び JALSG 検体保存センターへ移送し保管する。

10.4. 残余検体の保存に関する同意の撤回

- 1) 患者あるいは代諾者より残余検体の保存に関する同意の撤回の申し出を受けた主治医は速やかに「検体保存同意撤回通知書」に必要事項を記入の上、研究実施責任者に FAX する。研究実施責任者は患者情報を確認して検体保存センター保管・管理責任者に FAX 報告する。
- 2) 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、登録を行った施設の主治医への連絡を依頼する。連絡を受けた主治医は上記1)に従う。
- 3) 検体保存センター保管・管理責任者は、研究実施責任者より「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。
- 4) 残余検体の保存に関する同意撤回時に進行中の付随研究がある場合には、検体保存センター保管・管理責任者は付随研究実施責任者に該当検体の廃棄を指示する。
- 5) 検体の廃棄を指示された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。
- 6) 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。
- 7) 残余検体が JALSG 検体保存センター移送前である場合は、研究実施責任者が検査会社へ該当検体の廃棄を指示する。
- 8) 「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付随研究実施機関への送付を中止する。
- 9) 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) 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。



11. 網羅的遺伝子解析

11.1. 目的

ヒトゲノム遺伝子がタンパク質として発現されるまでの遺伝子を網羅的に解析することは Ph+ALL の発症機序と患者ごとの病態の違いを明らかにし、また DA を含む治療反応性に影響する遺伝子多型を明らかにして将来の個別的治療戦略の構築に寄与することが期待される。本研究では RQ-PCR 測定後の残余検体とは別に腫瘍細胞(治療前・再発時)およびその対照として正常細胞の DNA と RNA を保存し、ヒトゲノムを含む遺伝子解析に備える。(2.8.網羅的遺伝子解析の意義、参照)

11.2. ヒトゲノム・遺伝子解析の方法

以下の解析が行われる予定である。

1) 全エクソン塩基配列解析(エキソーム解析)

初診時、再発時の Ph+ALL 細胞 DNA からエクソン領域を選択的に濃縮し塩基配列を決定する。

2) SNP array を用いたゲノム構造異常の網羅的解析

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 領域の同定を行う。

3) 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析

上記により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。変異解析する遺伝子のエクソン領域を選択的に濃縮して塩基配列を決定する。

4) 全ゲノム塩基配列解析

上記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、Ph+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。

5) 網羅的メチル化領域解析

ゲノム DNA からメチル化 DNA(CpG メチル化サイト)を濃縮し、取得した DNA 断片を網羅的にシーケンスする。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。

6) cDNA マイクロアレイおよび RT-PCR を用いた遺伝子発現解析

cDNA マイクロアレイおよび RT-PCR を用い、Ph+ALL で発現の増減を認める遺伝子を網羅的に探索する

11.3. 解析予定施設

網羅的遺伝子解析は以下の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) 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
- (2) 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
- (3) 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

11.4. 解析結果の公的データベースへの登録及び公開

本研究は、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。

オープンデータ:多くの方のデータを集計した結果を、一般に公開する。

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する。

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、匿名化を実施す。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。

NBDC の運営状況やNBDC から公開されているデータの内容については、下記のウェブサイト公開されている。

NBDC ヒトデータベース <http://humandbs.biosciencedbc.jp/>

11.5. 採血のポイントと採取方法

- 1) 採取すべき検体とポイントは下表に示す。本試験では、治療前の検体はPh(-)ALL213登録時にすでに採取されている。
- 2) 寛解期はRQ-PCRのための採取ポイントを利用するので、ポイント02(8.5.2.参照)で骨髓スピッツを1本増やして2本とする。
- 3) 再発時は骨髓検体を骨髓スピッツ2本提出する。再発時の伝票を使用する(20.4.)
- 4) 初回非寛解例は202試験、208試験を合わせて一人もないのでまれなケースであるが、この場合は骨髓検体を骨髓スピッツに2本提出し、また、正常細胞の核酸を抽出するために頬粘膜スワブが必要である。

採血ポイント(記号)	腫瘍細胞	正常細胞	備考
治療前	BM(PB): DNA/RNA		B-ALL213登録時
完全寛解時(CR)		BM: DNA/RNA	強化地固め療法後(ポイン

			ト 02)に RQ-PCR と同時に採取する。
再発時 (REL)	BM(PB): DNA/RNA		
非寛解時 (FL)	BM(PB): DNA/RNA	SWB: DNA	

11.6. 検体の採取方法

DNA/RNA の抽出は SRL 社で行う。

腫瘍細胞からの DNA、RNA 採取は抽出効率から骨髓からの採取を原則とする。RNA 用検体はキメラ遺伝子スクリーニング(治療前)や RQ-PCR 実施(ポイント 02)後の残りを RNA として保存する。

1) 血液細胞

- ① 採血管は SRL 提供の採血管を使用する。Ph+ALL213 登録後に SRL より施設に配布。治療抵抗性、再発時の場合は SRL へ連絡して取り寄せる。
- ② 骨髓液を原則として 1mL ずつ指定の採血管(セットで提供するが、SRL 社の H スピッツに相当する)に 2 本採取し、すみやかに冷蔵(4℃)保存する。1 本は RNA 用であり、1 本は DNA 用である。RQ-PCR の中央検査のある場合は、1 本の RNA 用スピッツから RNA を抽出して、RQ-PCR を実施し、残りをゲノム解析と保存用残余検体とする。
- ③ ドライタップなど指定の量の骨髓液が採取できない場合のみ指定の採血管(セットで提供するが、SRL 社の A スピッツに相当する)に末梢血を 7mL ずつ 2 本採取し、すみやかに冷蔵(4℃)保存する。ただし、白血球数 5000～10,000/mm³では 3 本、5000/mm³未満では 4 本採取する。

2) 口腔粘膜スワブ採取法

初期治療抵抗の場合と寛解期に正常細胞の採取ができずに造血幹細胞移植を終えてしまった場合に口腔粘膜のスワブが必要であるが、ほとんどが血液学的完全寛解に到達するのでポイント02で骨髓スピッツが 2 本提出できれば本検体は不要である。

- ① スワブ採取セットは SRL のものを使用する。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。

11.7. 検体の提出手順

専用伝票(20.4.-20.7.)とスピッツに遺伝子検査番号を記載する。SRL 社で抽出された遺伝子は、遺伝子検査番号にて標識され、検体保存センターに保存される。保存の方法は残余検体の保存(10.1.参照)に準ずる。

11.8. 検体の移送

遺伝子検査番号(RQ-PCR 残余検体では遺伝子検体番号)で標識されて解析施設へ移送される。

11.9. 網羅的遺伝子解析への参加同意

網羅的遺伝子解析研究は Ph+ALL の発症、病態、および治療に影響する遺伝子異常を解析することを目的にする。従って、患者および血縁者の生命に重大な影響を与える可能性のある所見を偶然発見することが仮にあったとしても、その確実性を検証することはないので、確証のないままに結果を患者に公開する予定はない。このことを説明したうえで網羅的遺伝子解析への参加同意を取得する。本解析に参加をしなくても Ph+ALL213 研究には参加をすることができる。

なお、網羅的遺伝子解析へ参加された場合には結果を示さないとしても疑問、不安等を持つ場合に対応できるように各施設において遺伝カウンセリングが用意されることが望まれる。各施設の実情に合わせて対応し、説明同意文の該当箇所を修正することができるものとする。

11.10. 検体保存の撤回

残余検体の保存に関する同意の撤回(10.4.参照)に準ずる。

12. 患者の安全性の確保

12.1. 有害事象の報告(概要)

以下の報告義務のある有害事象(定義、評価、因果関係の分類については 7. 予想される有害反応も参考とする)が生じた場合、施設代表医師または分担医師は JALSG 長崎データセンター (FAX:095-819-7129, E-mail:jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp) へ報告する。JALSG 長崎データセンターはこれを研究実施責任者、JALSG 代表、JALSG 金沢データセンターへ転送する。研究実施責任者は報告書の内容が、報告対象である事象であることを確認したうえで、報告内容を JALSG Ph+ALL213 委員会で検討する。また効果・安全性評価委員会へ JALSG 事務局を通じて審査依頼する。必要に応じて JALSG 代表・副代表と協議する。対応の結果は各施設に JALSG 事務局を通して報告される。重篤な有害事象または予測できない grade4 の有害事象が確認された場合は、研究実施責任者より JALSG 事務局を通じて研究に参加する全施設の代表医師、JALSG Ph+ALL213 委員会、JALSG 代表・副代表へ速やかに報告される。

12.2. 急送報告事象

本試験では以下を急送報告の対象とする。

- (1) 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
- (2) 治療に関連して発生した予測できない Grade 4 の有害事象
- (3) 幹細胞輸注日を day0 とする移植後 28 日以内の原疾患死を除く原因を問わない死亡

12.3. 通常報告の対象となる有害事象

本試験では以下を通常報告の対象とする。

- (1) 最終治療日から 31 日以降の死亡。
治療関連死の疑いのある場合であり、明らかな原病死は該当しない。
- (2) 幹細胞輸注日を day0 とする移植後 29 日以降で day100 までの死亡。
あきらかな原病死は該当しない。移植後 DA 投与を行う場合は DA 投与開始までの死亡とする。
- (3) 予測される grade4 の非血液毒性
- (4) 予測できない grade3 の有害事象
- (5) その他重大な医学的事象
 - ① 永続的または顕著な障害や機能不全(再生不良性貧血など)
 - ② 二次がん
 - ③ 先天異常を来すもの
 - ④ その他 JALSG で周知が必要なもの

12.4. 施設代表医師・分担医師の報告義務と報告手順

12.4.1. 急送報告

1) 報告手順

施設代表医師または分担医師は、対象となる有害事象の発生から 72 時間以内に「有害事象急送一次報告書」(付表 20.9.)に所定事項を記入し、メールの添付文書で JALSG 長崎データセンターへ報告する。さらに、発生から7日以内に「有害事象報告書」(付表 20.10.)に所定事項を記入し、メールの添付文書で JALSG 長崎データセンターへ報告する。

2) 報告内容

(1) 1 次報告: 報告日、施設名、分担医師名、施設代表医師(運営委員)名、プロトコル名、JALSG 症例登録番号、有害事象の種類と転帰、概要、プロトコルとの関連など

(2) 2 次報告: 1次報告内容に加えて詳細な病状経過および臨床研究との因果関係に関する分担医師のコメント

12.4.2. 通常報告

1) 報告手順

施設代表医師または分担医師は、対象となる有害事象の発生から 15 日以内に「有害事象報告書」(付表 20.10.参照)に所定事項を記入し、メールの添付文書で JALSG 長崎データセンターへ報告する。

12.4.3. 各施設長への報告

- 1) 施設代表医師または分担医師は、重篤な有害事象が発生した場合、各施設の長に通知しなければならない。
- 2) 有害事象に対する各施設内での対応は各施設の規則に従う。
- 3) 他の参加施設で生じた重篤な有害事象の報告を JALSG 事務局から受けた場合の対応は各施設の規則に従う。

12.4.4. 予測できない重篤な有害事象の厚生労働大臣への報告

予測できない重篤な有害事象(7.1.4.参照)であって、本試験との直接の因果関係が否定できない(7.3.参照)ものが報告された場合は、効果・安全性評価委員の諮問、JALSG 代表との協議の結果がまとまった段階で研究実施責任者が JALSG を代表して所定の報告様式をもちいて厚生労働大臣へ報告する。

厚生労働省 疑義紹介集(Q&A)(平成 21 年6月 12 日)Q&A2-7 に報告様式

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/gigisyokai.pdf>

12.4.5. その他の報告先に対する報告

各施設の規定に従って各施設代表医師の責任において適切に実施する。

1) 薬事法にもとづく副作用などの厚生労働大臣への報告

医薬品医療機器総合機構(<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)

2) 各施設から製薬企業への副作用に関する連絡

12.5. 研究実施責任者(研究事務局)の責務

- 1) 研究実施責任者は、報告された有害事象の内容をプロトコール委員とともに検討し、必要に応じて効果安全性評価委員の審査を受けて、取り扱いを決定する。
- 2) 研究実施責任者は後述の基準に従って、効果・安全性評価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(付表. 20.11.効果安全性評価委員 有害事象審査依頼)を提出する。
 - ① 治療との関連が否定できない死亡
 - ② 予測できない重篤な有害事象
 - ③ その他、本プロトコール委員会が重要と判断するもの
- 3) 効果・安全性評価委員会から審査結果あるいは再調査等の指示があった場合は、研究事務局はその指示に従って JALSG 事務局および長崎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。
- 4) 報告された有害事象の取扱いが決定した際には、報告施設へ取扱い決定書(付表. 20.12. 有害事象取扱い決定書)を通知する。
- 5) 緊急に参加各施設に報告が必要と判断された場合には、安全性情報報告書(付表. 20.13. 緊急安全性情報報告書)を用いて通知する。
- 6) 報告された有害事象についてはすべて合同班会議、例会等の会議で報告する。

12.6. JALSG 事務局と長崎データセンターの役割

JALSG 事務局は試験実施施設と研究実施責任者/事務局との連絡調整を行う。
データセンターは有害事象の報告と対応の進捗を確認し有害事象のデータベース化を行う。

12.7. 効果・安全性評価委員会の検討

- 1) 効果・安全性評価委員会は研究実施責任者から JALSG 事務局を経て有害事象の評価を依頼された場合に、試験の継続の可否、プロトコールの改正・改訂、同意書の改正・改訂等が必要かを審査する。
- 2) 効果・安全性評価委員会の審査結果は JALSG 事務局を通じて研究実施責任者へ通知する。

12.8. 有害事象による試験中止基準の設定

JALSG の有害事象取扱いに従い有害事象報告を研究事務局で試験開始後 6 か月、12 ヶ月、24 ヶ月に集積する。累積評価可能患者(一部でも治療の行われた評価可能患者)中における急送報告対象(治療開始後の死亡・予測できない grade 4 以上)の有害事象を発症した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(下表)には、患者登録を一旦停止して効果・安全性評価委員会に試験継続について諮問する。

累積治療患者数	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
急送報告数	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8	8	8	8	9	9	9	10	10

累積治療患者数	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
急送報告数	10	10	11	11	11	12	12	12	12	13	13	13	13	14	14	14	14	15	15	15
累積治療患者数	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
急送報告数	15	16	16	16	17	17	17	17	18	18	18	18	19	19	19	19	20	20	20	20
累積治療患者数	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77							
急送報告数	21	21	21	21	22	22	22	22	23	23	23	23	24							

13. 効果判定とエンドポイントの定義

13.1. 効果判定

13.1.1. 効果判定の方法

本研究では寛解導入療法で血液学的白血病細胞消失(13.2.1. LFS)に到達できなくても、PD でない限り強化地固め療法まで実施して、寛解導入の最終効果判定を行う。

1) PSL 先行治療後の判定

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 $1,000/\text{mm}^3$ 未満である。

(2) PSL 反応性不良 (PPR) 末梢血芽球の絶対数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上である。

※評価する検体は day8 の DA 投与前に採血されたものとする。土日、休日にはスミ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

DA 投与開始 2 週間後 (day22 \pm 3) に芽球の減少を評価するために骨髄検査を実施する。

3) 寛解導入療法後の判定

計画された寛解導入療法の薬剤投与終了後 7 日目 (± 3 日) 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場合は寛解導入療法非寛解として強化地固め療法へ進む。

4) 強化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強化地固め療法を行った場合には強化地固め療法より回復した後に初回寛解導入療法としての効果判定を実施する。

5) 強化地固め療法終了後の判定

寛解導入療法または強化地固め療法までに血液学的完全寛解に到達した患者については、以降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 7 日以内 (この期間内に前コースの規定の骨髄検査が実施している場合は不要)。

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。

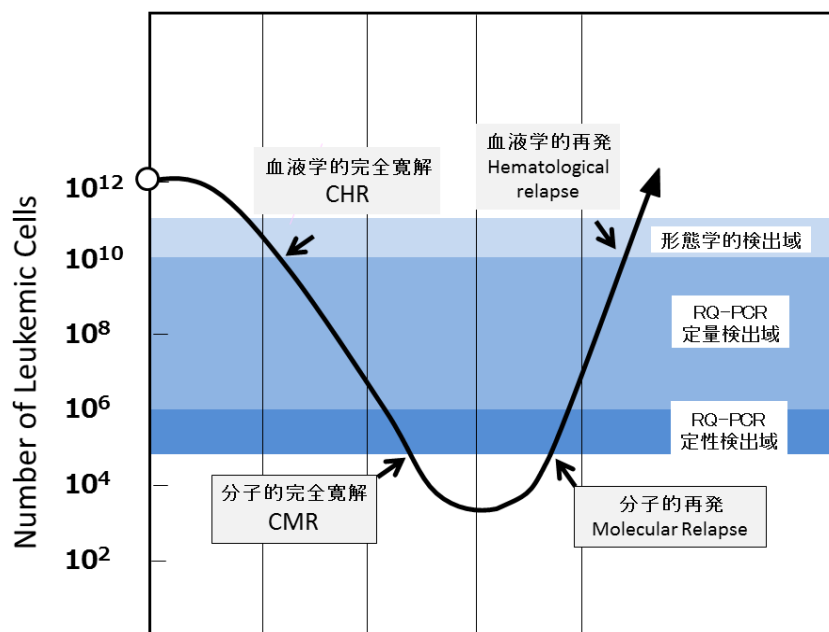
④ その他、再発が疑われる場合。

13.2. 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 50% reduction
	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



13.2.1. 血液学的白血病細胞消失(leukemia-free state; LFS)

以下のすべてを満たす。Relapse free survival(13.5.3.)の起算日となるので重要である。

- ① 骨髓穿刺によって有核細胞の少なくとも 200 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。

13.2.2. 血液学的完全寛解(complete hematological remission; CHR)

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 \geq 1,000/mm³ である。
- ③ 血小板数 \geq 100,000/mm³ 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完全寛解としない。

13.2.3. 血液学的部分寛解 (partial remission; PR)

- ① 骨髄中の芽球について、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 CHR の基準をすべて満たす。

13.2.4. 治療非寛解 (treatment failure; TF)

治療非寛解は CHR 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)：強化地固め療法の効果判定で CHR または LFS に到達できない。
- ② 骨髄低形成死 (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、骨髄低形成による合併症で死亡。骨髄低形成は最後の骨髄穿刺で確認できる。
- ③ 治療途中の非寛解
 - a) 寛解導入療法の最後の薬剤投与後 7 日以内の死亡。
 - b) 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、骨髄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

13.2.5. 微小残存病変 (minimal residual disease; MRD)

血液学的完全寛解状態であるが分子的完全寛解にない状態で残存する腫瘍細胞の量を MRD と呼ぶ。

13.2.6. 分子的完全寛解 (complete molecular remission; CMR)

血液学的完全寛解状態で、RQ-PCR にて 2 回連続して有意な増幅シグナルを得られない場合（「検出不能」）とする。この場合、CMR 到達日は最初の日とする。なお、最初に CMR に到達した際には定性 RT-PCR にて陰性であることを確認するが、陰性であることを求めない。本研究のみで使用。

13.2.7. 分子的治療非寛解 (molecular treatment failure; MTF) の定義

分子レベルの治療非寛解は CMR 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。本研究のみで使用。

- ① プロトコール治療にて血液学的寛解に到達したが、その後の治療によっても分子レベルの完全寛解 CMR に到達できない場合。
- ② 分子的再発 molecular relapse 後に治療を行っても CMR に到達できない場合。

13.2.8. 分子的増悪 (molecular progressive disease; MoPD) の定義

治療中に最低値より 1log 以上の *BCR-ABL* 融合遺伝子のコピー数の増加が連続して 2 回ある場合と定義する。この場合、最初の日を分子的増悪日とする。本研究のみで使用。

13.3. 血液学的再発の判定

13.3.1. 血液学的再発(hematological relapse)

完全寛解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 髄外病変の出現。

※ 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。

13.3.2. 分子的再発(molecular relapse)の定義

CMR(RQ-PCR にて有意なシグナルが消失)といったんなった後に、再度有意なシグナルを 1 週間以上あけて連続 2 回認めた場合とする。この場合、最初に有意なシグナルを得た日を分子的再発日とする。本試験の中でのみ使用。

※ 本試験では、血液学的再発を再発とし分子的再発のみを認めた場合は再発としない。

13.4. 解析対象集団の定義

13.4.1. 全登録例

登録の手順に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団。

13.4.2. 全適格例

全登録例から不適格例を除く集団を全適格例とする。

13.4.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を全治療例とする。

13.4.4. 全移植例

全適格例のうち、同種移植を施行した全患者を全移植例とする。

13.5. エンドポイントの定義

13.5.1. 全生存期間 (overall survival; OS)

全適格患者を対象とする。試験登録日を起算日とし、理由を問わない死亡日までの期間。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。

13.5.2. 無イベント生存期間 (event free survival; EFS)

全適格患者を対象とする。試験登録日を起算日とし、非寛解(寛解導入を断念した日。13.2.4.)、CHRからの血液学的再発、理由を問わない死亡のいずれかが最初に起こった日までの期間と定義する。イベント非発生例においては、最終生存確認日をもって観察打ち切りとする。

13.5.3. 無再発生存期間 (relapse free survival; RFS)

CHR に到達患者を対象とする。血液学的白血病消失 (LFS) 到達日を起算日とし、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。

13.5.4. 血液学的完全寛解割合

全適格例を分母として、寛解導入療法および強化地固め療法後に CHR (13.2.2.) と判定された患者数を分子とする割合。

13.5.5. 分子的完全寛解割合

全適格例を分母として、寛解導入療法および強化地固め療法後に CMR (13.2.7.) と判定された患者数を分子とする割合。

13.5.6. 有害事象発生割合

以下の項目の有害事象を CTCAE ver4 に従い評価し、重症度は Grade 1～5 に分類する。

全治療例を分母として、全各コース中の最悪の grade の頻度を求める。

各コースに関しては、各コースの一部あるいは全部が施行された全患者を分母とする。同種移植後有害事象発生割合に関しては、全移植例を対象とし、移植後 28 日までの各項目の有害事象を評価する。

1) 血液学的有害事象

白血球数、好中球数、血小板数の最低値、好中球数 $< 500/\text{mm}^3$ の期間、血小板輸血量 (合計単位)、G-CSF の使用の有無

2) 非血液学的有害事象

発熱性好中球減少、肺感染症、敗血症、感染症・その他、出血、食欲不振、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、下痢、末梢 (感覚) 神経障害、イレウス、譫妄、胸水、その他の体液貯留、皮疹 (紅皮症)

*寛解導入療法のみ

腫瘍崩壊症候群 (TLS) の有無、DIC の有無

3) 検査値異常

総ビリルビン値、ALT、血清クレアチニン (Cr)、高血糖、QTc 延長、その他

13.5.7. grade3 以上の非血液学的毒性発生割合

全治療例を分母として、各コース中プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される非血液学的毒性が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。各コースに関しては、各コースの一部あるいは全部が施行された全患者を分母とする。

13.5.8. 寛解導入療法および強化地固め療法中の早期死亡割合

寛解導入療法および強化地固め療法の各々について早期死亡を検討するために、早期死亡割合を出す。両治療の一部あるいは全部が施行された全患者を分母として、両治療開始より 2 週間以内のすべての死亡の数を分子とする割合とする。

13.5.9. 治療関連死発生割合

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり((definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

13.5.10. 非再発死亡率

CHR に到達した患者を対象とする。LFS 到達日を起算日とし、寛解中の死亡をイベントとし、再発を競合リスクイベントとして、cumulative incidence 法で算出する。移植後の非再発死亡率に関しては、全移植例を対象とする。

13.5.11. 再発率

CHR に到達した患者を対象とする。LFS 到達日を起算日とし、再発をイベントとし、寛解中の死亡を競合リスクイベントとして cumulative incidence 法で算出する。移植後の再発率に関しては、全移植例を対象とする。

14. 統計的事項

14.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主要評価項目は全適格患者を対象とする3年EFS(13.5.2.に定義)である。

本試験の主要なテーマは効果と安全性が確認されたJALSG 202 試験を例とする多剤併用寛解導入療法および地固め療法にIMを併用してより多くの患者を完全寛解状態で移植に導く治療体系において、IMをBCR-ABL 阻害効果の高いDAに置き換え、同種移植を含む一連の治療における効果と安全性を検証することにある。本試験は臨床第Ⅱ相試験であり、通常は寛解導入療法の完全寛解率などの早期の効果判定を主要評価項目とするのであるが、202 試験の96 %と極めて高い完全寛解を凌駕する試験を設計することは困難であるために、JALSGの前試験(208 試験)の主要評価項目が2年EFSであったことになった。JALSG 208 試験は現在まだデータ固定ができていない状態であるために、202 試験の長期データを参考とし、また、より長期効果の評価のために3年EFSを主要評価項目とした。

最終解析においては、全適格例を対象とし、登録日を起算日として、登録後3年の時点におけるEFSをKaplan-Meier法を用いて算出し、その90%信頼区間の下限が設定した閾値奏効率である45%を上回った場合に本治療法を有効と判断する。区間推定にはGreenwood formulaを用いる。

14.2. 副次的評価項目の解析

本試験は主要評価項目の評価のためにデザインされており、以下は探索的な目的で評価する。

14.2.1. 効果に関わるもの

- 1) 寛解導入療法後のCHR(13.2.2.参照)割合(13.5.4.参照)。
- 2) 以下の治療段階におけるCMR(13.2.6. 参照)割合(13.5.5.参照)。
 - ① 寛解導入療法後、② 強化地固め療法後、③ 地固め療法C1-1 後
- 3) 造血幹細胞移植前後のCMRの割合。

全移植例を対象とし、以下の時点におけるCMR(13.2.6. 参照)と判定された患者の割合。

- ① 移植前、② 移植後 day30、③ 移植後 day100

14.2.2. 生存に関わる時間解析

生存期間、生存期間中央値、時点生存割合などはKaplan-Meier法を用いて推定し、95%信頼区間はGreenwood formulaを用いて計算する。群間比較はLog-rank 検定を用いる。

- 4) 3年全生存率(13.5.1. 参照)、無イベント生存率(13.5.2. 参照)、無再発生存率(13.5.3 参照)。
- 5) 以下の時点でのCMR 到達の有無による長期予後の差の有無。
 - ①強化地固め療法後: 全適格例でかつ強化地固め療法後の効果判定時生存患者を対象とし、この時点でのCMR 到達の有無で群わけをし、強化地固め療法後の効果判定時点を起算日として、原因を問わないすべての死亡をイベントとして生存期間、生存率の算出をする。
 - ②移植前: 全適格例でかつ同種幹細胞移植を受けた患者を対象とし、移植前(前処置開始2週間以内)におけるCMR 到達の有無で群わけし、幹細胞輸注日を起算日とし、原因を問わないすべ

ての死亡をイベントとして生存期間、生存率の算出をする。解析方法は上記①に同じ。

- ③ 移植後 day30: 全移植例でかつ移植後 30 日時点での生存患者を対象とし、移植後 30 日効果判定時点での CMR 到達の有無で群わけをし、幹細胞輸注日を起算日とする。解析方法は上記①に同じ。
- ④ 移植後 day100: 全移植例でかつ移植後 100 日時点での生存患者を対象とし、移植後 100 日効果判定時点での CMR 到達の有無で群わけをし、幹細胞輸注日を起算日とする。解析方法は上記①に同じ。
- 6) 造血幹細胞移植の効果(day100、1 年生存率、非再発生存率、再発率、非再発死亡率)
- 7) 治療開始前の染色体検査(G 分染法)における付加的染色体異常の有無による予後の差の有無。

14.2.3. 安全性に関わるもの

- 8) 治療関連死割合。(13.5.9.参照)
- 9) 寛解導入療法および強化地固め療法の各々について早期死亡の頻度と原因の解析。

Ph+ALL202 試験、Ph+ALL208 試験では寛解導入療法開始早期の治療関連死が血液学的完全寛解率を下げる理由となった。本試験では強力な化学療法を寛解導入療法で併用せず、血液学的完全寛解到達後の強化地固め療法で併用するため、その評価として両治療中の開始後 14 日間の死亡割合と原因の解析を行う。(13.5.8.参照)

- 10) 各治療コースの有害事象割合(13.5.6.)、特に DA に伴う胸水貯留、出血傾向を重点項目とする。
- 11) 各コースにおける DA の休薬、中止の頻度および予定投与量に対する実投与量の割合。

各コースに関しては、各コースの一部あるいは全部が施行された全患者を分母とし、DA の休薬、中止を行った患者を分子とした割合を算出する。各コース同対象における予定投与量に対する実投与量の割合を個々の患者において算出し、その中央値および範囲を求める。

- 12) 造血幹細胞移植の安全性(生着不全、急性・慢性 GVHD の頻度と重症度)。

全移植例を分母とし、Day 60 までに末梢血好中球数 500/ μ l 以上を確認できなかった生着不全の頻度、2-4 度あるいは 3-4 度急性 GVHD 発症患者を分子とした急性 GVHD 頻度、全移植例のうち移植後 100 日以上生存した患者を分母とし、慢性 GVHD を発症した患者を分子とした慢性 GVHD 頻度を算出する。

14.2.4. その他

- 13) 再発症例における *BCR-ABL* 融合遺伝子の変異解析
- 14) major *BCR-ABL* 融合遺伝子陽性患者の解析

① 末梢血好中球 FISH 陽性患者割合 ② 強化地固め療法後の CHR 割合 ③ 強化地固め療法後の CMR 割合 ④ 3 年 EFS、OS、RFS。

①: 全適格例でかつ major *BCR-ABL* 融合遺伝子が陽性で末梢血好中球 FISH が実施されている患者を対象として、好中球 FISH 陽性患者の割合を算出する。

②-④: 全適格例において *BCR-ABL* 融合遺伝子が major 型か minor 型で群わけをし、強化地固め療法後の CHR 割合、強化地固め療法後の CMR 割合、登録日を起算日とする 3 年 EFS、OS、無再発生存率を比較する。

14.3. 予定登録数

14.3.1. 臨床的仮説と予定患者数の設定

202 試験の EFS は 2 年で 55.4%、3 年で 49.1% (未発表) であり、本試験では EFS の閾値を設定する際の参考値とした。本試験では、3 年 EFS を主要評価項目とするので 45% を閾値として設定する。202 試験において最も予後がよいであろうと予想される 55 歳未満で第一寛解期に移植療法を受けた患者の 3 年 EFS が 58.7% であること、hyperCVAD+DA の 3 年 EFS が 57% (Blood 2010; 116: 2070-2077) であることから期待値を 60% とした。

3 年 EFS の閾値 45 %、期待値 60 %、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$ とすると二項分布に基づく必要患者数は 69 例となった。脱落例を 10 % と仮定して 77 患者を予定登録患者数とした。

14.4. 予定登録期間とその根拠

202 試験、208 試験の年間登録数はそれぞれ 30 例、35 例であった。また、2012 年 2 月に行った JALSG 参加親施設へのアンケートでは、2009 年 1 月から 2011 年 12 月末までの 3 年間に 59 施設で経験した Ph+ALL 患者は 239 名で、うち 64 歳以下が 179 名であった。すなわち年間発生数が約 60 名であった。以上から適格患者の年間発生頻度を 30 から 40 例と予想し、予定登録期間を 2 年半とした。

14.5. 予定追跡期間

予定追跡期間は最終登録者の登録日から 3 年間とする。

14.6. 中間解析とモニタリング

14.6.1. 中間解析

本試験では中間解析を実施しない。ただし、安全性に関するストップングルールを設定 (12.8.) する。

14.6.2. モニタリング

患者登録を開始後、1 年毎をめぐりに登録データの質管理のために中央モニタリングを実施し運営委員会で報告する。

14.7. 中間公表に関する取り決め

本試験の意義を患者および本疾患の臨床に関わる医師への理解を得るために、モニタリングなどですでに固定されたデータで以降の試験の継続あるいは観察に支障がないと判断された範囲で主に学会の場で結果の公表を行ってもよいとする。ただし、公表に関しては JALSG Ph+ALL213 委員会での協議後に JALSG 代表および副代表の了解を得たうえで実施する。

1) 最終登録者が強化地固め療法あるいは地固め療法 C1-1 の効果判定を終えたとき

試験方法、患者背景、寛解導入療法、強化地固め療法、地固め療法後の寛解割合、これらコースの有害事象頻度など。

2) すべての患者が地固め療法あるいは同種移植を終えたとき

上記に加えて、各コースの有害事象頻度、同種幹細胞移植件数、同種移植ドナー・幹細胞ソース情報など。

14.8. 最終解析

追跡調査終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべての評価項目に対する解析を行う。最終解析結果は研究責任者がまとめ JALSG の例会等で報告したのちに、試験全体の総括、問題点、結果の解釈と考案、今後の方向性等ならなる総括報告書を JALSG 代表者、効果・安全性評価委員会へ提出する。

14.9. 試験終了

データ固定、解析を終了し、結果を公開した日を「試験終了」とする。
追跡期間終了後、1 年半を目標とする。

14.10. プロトコールの内容変更について

14.10.1. プロトコールの内容の変更

倫理審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。プロトコールの内容の改正・改訂の際には、内容変更に先だって効果・安全評価委員会の承認を得なければならない。また、プロトコール内容の変更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ールの部分的変更。

2) 改訂 (Revision)

本研究の primary endpoint に関連しないプロトコールの変更。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコー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、特に注意を喚起したりする目的で、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ールの補足説明であり、書式は問わない。配布前に研究代表者とデータセンター責任者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。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である

14.10.2. プロトコール改正/改訂時の施設の承認

1) プロトコール改正

改正されたプロトコー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、各施設の代表医師は各施設の承認文書のコピーを JALSG 金沢データセンターへ送付する。承認文書原本は施設代表医師が保管し、そのコピーは JALSG 金沢データセンターが保管する。

2) プロトコール改訂

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代表医師が保管し、そのコピーのデータセンターへの送付は不要である。

14.10.3. 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、データセンター責任者と研究実施責任者の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する各施設の承認の要否については各施設の規定に従う。

15. 倫理的事項

15.1. 患者の保護

本プロトコールは、以下に従って実施する。

- 1) 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)
- 2) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年2月9日、平成29年2月28日一部改正)および
- 3) 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月作成、平成16年12月28日前部改正、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日全部改正、平成29年2月28日一部改正)

実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理審査委員会の承認を得て、各施設長が許可して実施する。

15.2. インフォームドコンセント

15.2.1. 患者への説明

登録に先立って、主治医は患者本人に施設の倫理審査委員会承認が得られた説明文書(付表の説明文書またはプロトコール内容の変更を含まない範囲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) 病名とその標準的治療
- 2) 本研究が臨床研究であること
- 3) 試験の目的と意義
- 4) 試験の方法
- 5) 治療方法
- 6) 試験の対象者として選定された理由(対象となる患者さん)
- 7) 予測される試験の利益(効果など)および予測される不利益(副作用など)
- 8) 試験への参加予定期間
- 9) 試験に参加する予定の患者数
- 10) 本試験に参加しない場合の他の治療法
- 11) 試験への参加の自由と同意撤回の自由について:研究参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 12) プライバシーの保護について:氏名や個人情報守秘されるための最大限の努力が払われること

- 13) 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
- 14) 本試験に関する新たな情報が得られた場合について
- 15) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 16) 費用負担について
- 17) 質問の自由:主治医の連絡先、および研究の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、研究や治療内容について自由に質問できること

15.2.2. 同意の取得

本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自由意思での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、説明をした医師名、同意した患者名、患者が20歳未満の未成年者の場合は代諾者(患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者)名、同意を得た日付を記載し、医師、患者、代諾者の各々が同意書に署名する。

同意文書は患者が各施設の長に提出するものであるので原本を各施設に保存し、コピーを患者本人に手渡す。原本を紛失しないように紙カルテの場合はカルテに添付し、電子カルテの場合は電子カルテに取り込み保存する。(詳細は各施設の同意書の保存ルールに従う。)

15.3. 個人情報の保護と患者識別

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。

15.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する医師は、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。

15.5. 各施設の倫理審査委員会の承認

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で承認され、最終的に施設長の許可を得る必要がある。

患者への説明文書はプロトコルの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。

15.6. JALSG 研究に関わる者の利益相反の管理について

利益相反(Conflict of Interest;COI)とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。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) 研究実施責任者、JALSG代表者やJALSG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。この他、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

についても同様に JALSG が規定する。

- 3) 本研究は厚生労働省の研究費、文部科学省の研究費、および特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構の資金で実施している。「成人白血病治療共同研究支援機構」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。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。

15.7. 補償について

本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。

一般的に薬剤は指定された容量用法で使用された結果で副作用が発生した場合には医薬品副作用被害救済制度が用意されているが、がんの治療に使用される薬剤については現時点では制度の対象となっていない。<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>

がん以外の通常の病気を対象とした臨床研究では民間の保険を用意する考えもあるが、現時点ではがんに対する臨床試験に対して保険を用意する保険会社はないため、本試験に参加する患者への保険は用意しない。

16. モニタリングと監査

16.1. 定期モニタリング

本試験が安全に、かつプロトコー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 1 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、研究実施責任者/事務局、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、研究実施責任者はプロトコー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、必要な事項は運営委員会等で公表し施設代表医師がレポートで指摘された問題点の改善に努めることができるようにする。

16.2. 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) プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由
- 5) プロトコール逸脱
- 6) 重篤な有害事象
- 7) 有害反応/有害事象
- 8) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

16.3. 施設訪問監査

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、JALSG 施設審査・監査委員会による施設監査があるため、診療録は本研究終了まで保管するものとする。

17. 特記事項

17.1. 他の研究への参加

B-ALL213 登録時に JALSG ALL-CS 研究へ自動的に登録されるため、本研究に登録患者の ALL-CS 研究への再登録は不要である。

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。

移植に関わる情報に関しては、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と協議して重複登録を避けるが、本研究として必要な最低限の臨床情報は CRF へ入力する。

17.2. 検査費用について

- 1) ALL と診断するための初回の表面マーカー、染色体核型は保険適用検査として行われる。
- 2) 各施設で B-ALL と診断され同意取得後 B-ALL213 プロトコルへ登録後のキメラ遺伝子スクリーニング検査は SRL 社による中央検査とし、これに要する費用は特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究 (NPO-JALSG) 支援機構等によって負担される。
- 3) *BCR-ABL* 融合遺伝子の RQ-PCR 検査のうち、エンドポイントに関わり、また残余検体の保存が必要な場合 (移植群の患者で 7 ポイント、非移植群の患者で 6 ポイント) には、SRL 社による中央検査とし NPO-JALSG 支援機構によって負担される。それ以外のポイントでの検査は各施設において原則実施される。
- 4) *BCR-ABL* 融合遺伝子の RQ-PCR 検査が「検出不能」となった場合には、定性 RT-PCR にて陰性を確認する (1 回のみ) が、この費用は NPO-JALSG 支援機構によって負担される。
- 5) 治療抵抗または再発例の ABL 遺伝子変異の解析に要する費用は、NPO-JALSG 支援機構で負担される。
- 6) 「網羅的遺伝子解析」に備える検体保存のために検体から DNA/RNA を抽出する費用は文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』(班長:直江知樹)等によって負担される。
- 7) 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) は保険診療の範囲で行われるので、費用の補助は行われない。

18. 研究組織

18.1. 関係する研究班

- ・厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業 『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立に関する研究』班(班長:直江知樹)(H25 年度)
- ・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『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立(白血病ゲノムに基づく層別化治療の確立)』班(班長:直江知樹)(H25-H27 年度)
- ・国立がん研究センター/がん研究開発費 『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班(班長:小林幸夫)(H25-H28 年度)
- ・厚生労働科学研究費委託費 新の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)(H26-H28 年度)
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 『AYA 世代急性リンパ性白血病の小児型治療法および遺伝子パネル診断による層別化治療に関する研究』班 (班長:早川文彦)(H29 年度より)

18.2. 研究グループ

18.2.1. 名称

JALSG(Japan Adult Leukemia Study Group) 日本成人白血病治療共同研究グループ
<http://www.jalsg.jp/>

18.2.2. 代表者・副代表

JALSG 代表

宮崎 泰司 (長崎大学原爆後障害医療研究所 教授)

同副代表

松村 到 (近畿大学医学部 血液・膠原病内科 教授)

18.2.3. 事務局

〒460-0003

名古屋市中区錦3丁目6番 35 号 名古屋郵船ビル 8 階

E-mail: jaloffice@mcjalsg.jp

TEL:052-734-3182、FAX:052-734-2183

18.2.4. データセンター

金沢データセンター

金沢大学

責任者:大竹 茂樹

〒920-1192 金沢市角間町

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

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

長崎データセンター

長崎大学原研内科学

責任者:佐藤 信也

〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

TEL/FAX: 095-819-7129

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

18.2.5. 検体保存センター

JALSG 検体保存センター・埼玉

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: 042-984-4111、FAX: 042-984-4567

保管責任者:前田智也

18.2.6. プロトコール審査委員会

(委員長)

薄井 紀子 東京慈恵会医科大学附属第三病院

(委員)

松田 光弘 医療法人宝生会PL病院

山内 高弘 福井大学医学部附属病院

岩永 正子 長崎大学

前田 嘉信 岡山大学病院

黒田 純也 京都府立医科大学附属病院

八田 義弘 日本大学板橋病院

(ゲスト審査委員)

小林 幸夫 国際医療福祉大学三田病院

中世古知昭 国際医療福祉大学

鈴木 律朗 島根大学医学部附属病院

宮崎 泰司 長崎大学原研内科

18.2.7. 染色体セントラルレビュー委員会

(委員長)

谷脇 雅史 京都府立医科大学

(委員)

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
大竹 茂樹	金沢大学
大屋敷一馬	東京医科大学
滝 智彦	杏林大学
西田 一弘	京都府立医科大学
(オブザーバー)	
竹内 仁	明理会中央総合病院

18.3. Ph+ALL213 研究実施責任者/研究事務局

杉浦 勇
 豊橋市民病院 血液・腫瘍内科
 TEL: 0532-33-6111
 FAX: 0532-33-6177
 E-mail: sugiura-isamu@toyohashi-mh.jp/i-sugiura@med.email.ne.jp

18.4. Ph+ALL213 委員会(プロトコール作成)

(委員長)
 杉浦 勇 豊橋市民病院
 (副委員長)
 藤澤 信 横浜市立大学附属市民総合医療センター
 (委員)
 土橋 史明 東京慈恵会医科大学附属病院
 八田 善弘 日本大学
 浅田 騰 岡山大学医学部附属病院
 大橋 一輝 都立駒込病院
 大西 康 東北大学医学部
 康 史朗 府中病院血液疾患センター
 西脇 聡史 名古屋大学医学部附属病院
 (オブザーバー)
 竹内 仁 明理会中央総合病院
 早川 文彦 名古屋大学医学部附属病院
 今井 陽俊 宮の森病院
 中世古 知昭 国際医療福祉大学

18.5. 生物統計担当

熱田 由子 日本造血細胞移植データセンター

18.6. 効果・安全性評価委員会

栗山 一孝	長崎みなとメディカルセンター市民病院
浦部 晶夫	日本経済新聞社 保健センター
今村 雅寛	札幌北榆病院血液内科

18.7. 研究参加施設および責任医師

本試験の参加について各施設の IRB 承認を受け、実際に症例を登録するか、これらか移植目的等で紹介を受け治療に参加した施設。

- 1) がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科 (土岐 典子)
- 2) 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 (石川 裕一)
- 3) 小牧市民病院 血液内科 (綿本 浩一)
- 4) 愛知県厚生農業協同組合連合会 江南厚生病院 血液・腫瘍内科 (河野 彰夫)
- 5) 豊橋市民病院 血液・腫瘍内科 (杉浦 勇)
- 6) 名古屋第一赤十字病院 血液内科 (小澤 幸泰)
- 7) 近畿大学医学部附属病院 血液・膠原病内科 (谷口 康博)
- 8) 大阪国際がんセンター 血液・化学療法科 (吉田 均)
- 9) 長崎大学病院 血液内科 (波多 智子)
- 10) 佐世保市総合医療センター 血液内科 (森内 幸美)
- 11) 福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 (山内 高弘)
- 12) 公益社団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科 (上田 恭典)
- 13) 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 (伊豆津 宏二)
- 14) 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 (前田 智也)
- 15) 千葉大学医学部附属病院 血液内科 (堺田 恵美子)
- 16) 千葉市立青葉病院 血液内科 (小野田 昌弘)
- 17) 千葉県済生会習志野病院 血液内科 (趙 龍桓)
- 18) 東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍・血液内科 (齋藤 健)
- 19) 国立病院機構名古屋医療センター 血液内科 (平野 大希)
- 20) 高知大学 血液・呼吸器内科 (砥谷 和人)
- 21) 滋賀医科大学医学部附属病院 血液内科 (南口 仁志)
- 22) 信州大学医学部附属病院 血液内科 (中澤 英之)
- 23) 浜松医科大学 血液内科 (竹下 明裕)
- 24) 金沢大学附属病院 血液内科 (近藤 恭夫)
- 25) 東京医科大学病院 血液内科 (伊藤 良和)
- 26) 札幌北榆病院人工臓器・移植・遺伝子治療研究所 血液内科 (太田 秀一)
- 27) 済生会前橋病院 血液内科 (佐倉 徹)
- 28) 社会医療法人生長会 府中病院 血液疾患センター (井根 省二)
- 29) 国立病院機構九州がんセンター 血液内科 (末廣 陽子)
- 30) 慶應義塾大学病院 血液内科 (清水 隆之)

- 31) 大阪市立総合医療センター 血液内科 (山根 孝久)
- 32) NTT 東日本関東病院 血液内科 (臼杵 憲祐)
- 33) 横浜市立大学附属病院 血液・リウマチ・感染症内科 (萩原 真紀)
- 34) 神奈川県立がんセンター 血液内科 (金森 平和)
- 35) 国立病院機構長崎医療センター 血液内科 (吉田 真一郎)
- 36) 宮城県立がんセンター 血液内科 (遠宮 靖雄)
- 37) 国立病院機構 まつもと医療センター松本病院 血液内科 (伊藤 俊朗)
- 38) 大津赤十字病院 血液免疫内科 (辻 将公)
- 39) 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 (賀古 真一)
- 40) 横浜市立みなと赤十字病院 血液内科 (山本 晃)
- 41) 医療法人宝生会 PL 病院 血液内科 (松田 光弘)
- 42) 松阪中央総合病院 (関根 隆夫)
- 43) 大手前病院 血液内科 (三井 秀紀)
- 44) 豊田厚生病院 血液内科 (鏡味 良豊)
- 45) 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 (木村 晋也)
- 46) 山梨県立中央病院 血液内科 (飯野 昌樹)
- 47) 国立病院機構仙台医療センター 血液内科 (横山 寿行)
- 48) 済生会横浜市南部病院 血液内科 (藤田 浩之)
- 49) 湘南鎌倉総合病院 血液内科 (玉井 洋太郎)
- 50) 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科 (平本 展大)

18.8. 遺伝子解析実施予定機関

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

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

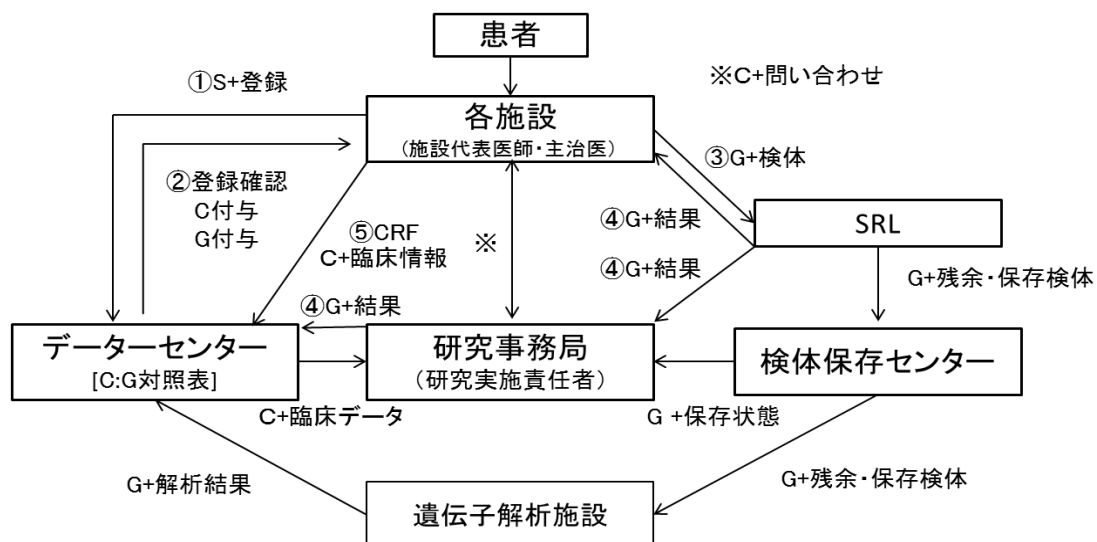
解析施設責任者:ゲノムセンター所長 野田哲生

19. 研究結果の発表

研究成果については、本研究期間終了後または追跡期間終了後の時期に、規約に基づき学会あるいは論文等で発表を行う。論文著者は原則として JALSG 規約に沿って決める。ただし、試験実施に関わる貢献度も考慮し、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。なお、共同研究として報告するまで各施設では本研究の研究目的に関するデータを公表しない。ただし、他の知見に関する患者報告や研究報告は差し支えない。

20. 付表 APPENDIX

20.1. Ph+ALL213 研究組織図



S(Specific): 施設匿名化番号、C(Case): プロトコール登録番号、G(Gene): 遺伝子検体番号

20.2. CTCAEv4.0 抜粋

CTCAE v4.0 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球数減少	< LLN-1,500 /mm ³	< 1,500-1,000 /mm ³	< 1,000-500 /mm ³	< 500 /mm ³
血小板数減少	< LLN-75,000 /mm ³	< 75,000-50,000 /mm ³	< 50,000-25,000 /mm ³	< 25,000 /mm ³
腫瘍崩壊症候群	-	-	あり	生命を脅かす; 緊急処置を要する
播種性血管内凝固	-	検査値異常はあるが出血なし	検査値異常および出血がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する
発熱性好中球減少症	-	-	ANC < 1,000/mm ³ で、かつ、1 回でも 38.3°C (101°F)を超える、または 1 時間を超えて持続する 38°C 以上 (100.4°F) の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する
敗血症	-	-	-	生命を脅かす; 緊急処置を要する
肺感染	-	中等度の症状がある; 内服治療を要する (例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVR による処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
胃出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVR による処置/内視鏡的処置/待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
下部消化管出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVR による処置/内視鏡的処置/待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う (例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPN を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少, 脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	-

嘔吐	24 時間に 1-2 エピソードの嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする)	24 時間に 3-5 エピソードの嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする)	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする); TPN または入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
口腔粘膜炎	症状がない, または軽度の症状がある; 治療を要さない	中等度の疼痛; 経口摂取に支障がない; 食事の変更を要する	高度の疼痛; 経口摂取に支障がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する
下痢	ベースラインと比べて < 4 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6 回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加; 便失禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない; 深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
イレウス	-	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	消化管機能に高度の変化がある; TPN を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
譫妄	軽度の急性の混乱状態	中等度の急性の混乱状態; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の急性の混乱状態; 身の回りの日常生活動作が制限される; 入院を要さない	生命を脅かす; 自傷他害の危険がある; 入院を要する
顔面浮腫	顔面に限局する浮腫	中等度の顔面に限局する浮腫; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の腫脹; 身の回りの日常生活動作の制限	-
四肢浮腫	四肢間の差が最も大きく見える部分で, 体積または周長の差が 5-10%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる-	四肢間の差が最も大きく見える部分で, 体積または周長の差が > 10-30%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚の皺の消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易に	体積の差が > 30%; リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著明である; 身の回りの日常生活動作の制限	-

体幹浮腫	腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる	わかる; 身の回り以外の日常生活動作の制限 解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚の皺の消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる; 身の回り以外の日常生活動作の制限	解剖学的な輪郭の異常が著明である; 身の回りの日常生活動作の制限	-
胸水	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	症状がある; 治療を要する(例: 利尿薬/胸腔穿刺を要する)	症状があり呼吸障害と低酸素血症を伴う; 外科的処置を要する(胸腔ドレナージ/胸膜癒着術)	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化; 挿管/緊急処置を要する
紅皮症	-	症状を伴わない体表面積の>90%を占める紅斑; 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状(例: そう痒, 圧痛)を伴う体表面積の>90%を占める紅斑; 身の回りの日常生活動作の制限	水分バランスの異常または電解質異常を伴う体表面積の>90%を占める紅斑; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN
ALT(GPT)増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN
γ GTP 増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN
Cr 増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN
高血糖	空腹時血糖値>ULN-160 mg/dL または >ULN-8.9 mmol/L	空腹時血糖値>160-250 mg/dL または >8.9-13.9 mmol/L	>250-500 mg/dL; >13.9-27.8 mmol/L; 入院を要する	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L; 生命を脅かす
QTc 延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも2回の心電図で QTc≥501ms	QTc≥501msec またはベースラインから>60msec の変化があり,Torsade de pointes, 多型性心室頻拍, 重篤な不整脈の徴候/症状のいずれかを認める

20.3. SRL 匿名化専用依頼書① (RQ-PCR 用)

検体(骨髄用スピッツ 1 本)を専用依頼書とともに提出する。強化地固め療法後(ポイント 02)のみ、ゲノム解析用検体を提出する場合には、骨髄検体を 3 本(RQ-PCR 用 1 本、ゲノム解析用 RNA 用 1 本、DNA 用 1 本)採取します。また、ゲノム解析用の依頼表(20.4.参照)が必要です。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">① ”遺伝子検査番号”を記載してください。Ph(-)ALL213 登録時に付与された「遺伝子検査番号」です。② 検体を提出された医師名を提出医欄に記入してください。結果を郵送先になります。③ 採血日時を記入してください。④ major/minor を選択してください。⑤ 採取ポイント番号を一覧から選んで、番号の前の欄に「レ」を記入してください。⑥ スピッツのラベルには“遺伝子検査番号”を記入してください。 |
|---|

氏名と病歴番号は 2 枚目まで複写されます。1 枚目(検体提出者用)、2 枚目(施設検査室保存用)、3 枚目と 4 枚目は SRL 用を検体とともに SRL へ提出されます。

ポイント 02 で採取する 2 本のスピッツのうち 1 本はゲノム解析用 DNA を抽出するためのもので専用依頼表(20.4.)が必要です。ゲノム解析の同意がえられなくて検体を提出できない場合は、1 本のままで結構です。ゲノム解析用伝票も不要です。

匿名化専用依頼書		JALSG	Ph(+)ALL213	
病院コードNo	病 院 名	メーカーコード	T-No	投 薬 日
				月 日
※匿名符号 必ずご記入下さい		男・女	才	採血日 月 日
氏 名	入院・外来	採血時刻	時 分	③
科 名	①	採取量	ml	
カルテNo	その他No	採取時間	hr	
Dr-ID	②	妊婦	通	
※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。 ※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)		身長	cm	
		体重	kg	
		④		
先生方へのお願い 匿名符号欄には、氏名を記入しないようご注意ください。 検体は匿名符号をご記入下さい。		受領証 (御依頼者様！)		
コードNo		コメン		
29840 minor-bcr bcr-ablキメラmRNA定量		血液 8.5 ALL213検体のRNAは		
63926 major BCR-ABL キメラmRNA定量		血清 1.2 熊本営業所・熊本大学担当へ		
		血漿 6.1 1回/3ヶ月、一括返却。		
		⑤		
		(コツズイエキ)		
【先生方へのお願い】 匿名符号欄には、氏名を記入しないようご注意ください。 検体は匿名符号をご記入下さい。		【補足事項】 【容器】 【検体ご提出の先生から(株)エスアールエルへの指示事項】 ・検査終了後のRNAは、JALSG検体保存センターへ返却 ことが指示されています 【SRL集荷担当者へ】 検体採取時期のレ点右隣の番号を、「その他No」欄に記入すること		
コードNo	検 査 項 目	保存・材料・検体量	容器	
29840	minor-bcr bcr-ablキメラmRNA定量	④	髄液 1mL(H)	
63926	major BCR-ABL キメラmRNA定量			
〈先生方へ〉 ・遺伝子検査番号を匿名符号欄に記入下さい ・初回検査のPh結果に、⑤をレ点の記入により選択して下さい。 ・検体採取のポイントと⑤を記入して下さい(研究計画書8.5.2.1参照)				
レ 番号		検体採取時期		
01		寛解導入療法後		
02		強化地固め療法後		
03		地固め療法後C1-1		
04		移植前(03から2週間以内であれば不要)		
05		移植後 day30		
06		移植後 day100		
07		移植後 DA終了時		
08		地固め療法 C2-1後		
09		地固め療法 C2-4後		
10		維持療法後		
項目 / 時間				

20.4. SRL 匿名化専用依頼書②(血液学的寛解時 DNA/RNA 抽出依頼)

ポイント02では、ゲノム解析用の DNA を採取する場合には、RQ-PCR 用の骨髓スピッツ 1 本に DNA/RNA 抽出用の骨髓スピッツを 2 本加えることと、下図に示す DNA/RNA 抽出依頼表が必要です。

- ① “遺伝子検査番号”を記載してください。Ph(-)ALL213 登録時に付与された「遺伝子検査番号」です。
- ② 検体を提出された医師名を提出医欄に記入してください。結果を郵送先になります。
- ③ 採血日時を記入してください。
- ④ スピッツのラベルには“遺伝子検査番号”を記入してください。

Ph(+)-ALL213

[illegible]

20.5. SRL 匿名化専用依頼書③(再発時 DNA/RNA 抽出依頼)

再発時には RQ-PCR 中央検査を行いません。ゲノム解析用の RNA 抽出と DNA 抽出用に骨髓検体を骨髓スピッツに 2 本採取して、本依頼表を提出してください。

- ① “遺伝子検査番号”を記載してください。Ph(-)ALL213 登録時に付与された「遺伝子検査番号」です。
- ② 検体を提出された医師名を提出医欄に記入してください。問合をする場合があります。
- ③ 採血日時を記入してください。
- ④ スピッツのラベルには“遺伝子検査番号”を記入してください。

匿名化専用依頼書		JALSG	Ph(+)ALL213
----------	--	-------	-------------

病院コードNo	病 院 名	メーカーコード	T-No	投 薬 日
				月 日

※匿名符号 **P H + A L I** 必ずご記入下さい

氏 名

科 名

カルテNo

Dr-ID

※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。
※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)

男・女 オ

入院・外来

病 棟

サイハツジ

提出医 (カタカナ)

②

依頼日	月	日	採取日	月	日	採取時刻	時	分	採取量	mL	採取時間	hr	単位	身 長	cm	体 重	kg

検査項目	検査材料	検査体量	容器	備考	項目 / 時間
Y5356 再発: 骨髓液核酸抽出セット	冷蔵・骨髓液 1.0 mL(H)×2本	2本採取	真空採血 7mL	2本採取	

再発時

20.6. SRL 匿名化専用依頼書④(頬粘膜細胞からの DNA 抽出依頼)

血液学的寛解期に正常細胞の核酸が採取できずに再発を来した場合には頬粘膜細胞を採取する必要があります。また、初回治療抵抗性の場合も頬粘膜細胞からの DNA 採取が必要ですが、Ph+ALL ではほとんどの患者さんが血液学的寛解となるために、ポイント 02 で骨髓検体が採取できておれば、本検体は必要がありません。

- ① ”遺伝子検査番号”を記載してください。Ph(-)ALL213 登録時に付与された「遺伝子検査番号」です。
- ② 検体を提出された医師名を提出医欄に記入してください。問合をする場合があります。
- ③ 採血日時を記入してください。
- ④ 専用滅菌管には“遺伝子検査番号”を記入してください。

- (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。

匿名化専用依頼書

JALSG

Ph(+)ALL213

病院コードNo.	病 院 名	メーカーコード	T-No.	投 入 日
				月 日

※匿名符号 (必ずご記入下さい)	P, H, +, A, L, L	男・女・才	依頼日	月	日
氏 名		入院・外来	依頼日	月	日
科 名		病 棟	採取時刻	時	分
カルテNo.		その他No.	採取量	ml	
Dr-ID		提出医 (カタカナ)	調 査 時 間	分	
※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。 ※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)			妊 婦	源	
			身長	cm	
			体重	kg	

○お願い
4枚複写です
ので強くご記入下さい。

先生方へのお願い

匿名符号欄には、氏名を記入しないようご注意ください。
検体は匿名符号をご記入下さい。

✓	コードNo.	検 査 項 目	保存・材料・検体量	容器
---	--------	---------	-----------	----

- ☒ Y5349 非寛解:スワブDNA抽出セット
室温・スワブ(ブラシ部分のみ2本)・滅菌スピッツ(r)×2本

〈ご依頼の先生方へ〉
遺伝子検査番号を匿名符号欄にご記入下さい

(補足事項)

(容器)

(r)滅菌スピッツ 口腔粘膜スワブ(ブラシ部分のみ)

【検体ご提出の先生から(株)エスアールエルへの指示事項】
・抽出後のDNAは、JALSG検体保存センターへ
返却することが指示されています

非寛解時

項目	材料	検体量	項目 / 時間

20.7. 急性 GVHD の重症度分類

【臓器障害の Stage】

Stage ^{a)}	皮膚 皮疹 (%) ^{b)}	肝 総ビリルビン (mg/dL)	消化管 下痢 (mL/日) ^{c)}
1	<25	2.0 – 2.9	500 – 1000 または持続する嘔気 ^{d)}
2	25 – 50	3.0 – 5.9	1000 – 1500
3	>50	6.0 – 14.9	>1500
4	全身性紅皮症 (水疱形成)	≥15.0	高度の腹痛・出血 ^{e)} (腸閉塞)

a) ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合は stage を 1 つ落とし、疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり、急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医判断で stage を 2～3 落としてもよい。

b) 火傷における“rule of nines”(成人)、“rule of fives”(小児)を適応。

c) 3 日間の平均下痢量。小児の場合は mL/m² とする。

d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要。

e) 消化管 GVHD の stage 4 は、3 日間平均下痢量 >1500 mL でかつ、腹痛または出血 (visible blood) を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わないこととする。

【急性 GVHD の Grade】

Grade	皮膚 stage		肝 stage		消化管 stage
I	1～2		0		0
II	3	or	1	or	1
III	–		2～3	or	2～4
IV	4	or	4		–

1) PS が極端に悪い場合 (PS 4、または Karnofsky score <30%)、臓器障害が stage 4 に達しなくとも Grade IV とする。GVHD 以外の病変が合併し、そのために全身状態が悪化する場合は、判定は容易ではないが、急性 GVHD 関連病変による PS を対象とする。

2) “or”は、各臓器障害の stage のうち、一つでも満たしていればその stage とするという意味である。

3) “–”は、skin の場合、stage が 0, 1, 2, 3 の範囲の何であつても構わないという意味で、例えば、肝障害が stage 2, 3 ならば自動的に Grade III となる。つまり皮膚障害の程度は Grade III を規定しない。同様に腸管の場合は、障害の程度が何であれ Grade IV には関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚または肝に stage 4 病変がない限り、Grade IV とは判定されない。

20.8. 慢性 GVHD の重症度分類

Limited type	限局性皮膚病変 and/or 肝機能障害(いずれも生検による病理診断が必要)
Extensive type	<p>① 広範な皮膚病変が存在する場合</p> <p>② 限局性皮膚病変 and/or 肝機能障害に、以下のうち1つ以上が加わったもの</p> <p>a. 肝生検にて慢性活動性肝炎(bridging necrosis)または肝硬変の所見</p> <p>b. 眼病変(Schirmer テストで 5mm 以下)</p> <p>c. 口腔、口唇粘膜生検で上皮組織や外分泌腺へのリンパ球浸潤、繊維化、狭窄、萎縮などの所見</p> <p>d. GVHD による他臓器病変: 鼻腔病変、消化器症状(食道病変、慢性下痢、進行性るい痩など)、呼吸器症状(閉塞性肺疾患、閉塞性細気管支炎)、血小板減少、自己抗体産生、自己免疫疾患、生殖器慢性炎症</p>

20.9. 有害事象急送一次報告

JALSG Ph+ALL213 有害事象 急送一次報告書

(JALSG 長崎データセンター jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp [メールのへ添付書類](#)として 72 時間以内に一次報告書)

記載日: 201 年 月 日 施設名: 主治医: (緊急連絡先) FAX: TEL:

I. 症例に関する情報:

登録症例番号: Ph+ALL213- 有害事象発生時年齢: 歳

II. 有害事象発生状況

有害事象発生日: 201 年 月 日
治療プロトコール ☐ 寛解導入療法 ☐ 強化地固め療法 ☐ 地固め療法 C -
☐ 維持療法 コース ☐ 移植療法後 DA 療法

III. 有害事象の分類

- ☐ 治療中及び最終治療日から 30 日以内に発生した原因を問わない**死亡**
☐ 治療に関連して発生した**予測できない Grade 4**の血液学的・非血液学的毒性
☐ 幹細胞輸注日を day0 とする移植後 28 日以内の原疾患死を除く原因を問わない**死亡**

IV. 有害事象の概要

V. 有害事象と因果関係が疑われる治療

☐ 薬物療法 ☐ 移植療法 ☐ 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:

その他

VI. 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

因果関係の程度(definite ~ possible は有りと判 死亡の場合
断)

<input type="checkbox"/> definite	明らかに	因果関係があると思われる有害事象:
<input type="checkbox"/> probable	あそらくあり	
<input type="checkbox"/> possible	あるかもしれない	
<input type="checkbox"/> unlikely	おそらくなし	上記以外の死亡の場合の死因(選択):
<input type="checkbox"/> not related	関係なし	<input type="checkbox"/> 腫瘍増悪 <input type="checkbox"/> 急死 <input type="checkbox"/> 事故 <input type="checkbox"/> 自殺 <input type="checkbox"/> 殺人 <input type="checkbox"/> 不明

VII. 有害事象発生後の対応

プロトコール治療 ☐ 継続 ☐ 中止
転帰 (201 年 月 日現在) ☐ 回復 ☐ 不変 ☐ 悪化 ☐ 死亡

施設代表医師 殿

急送一次有害事象報告書を受け取りました。有害事象番号は以下の通りです。

7 日以内に二次報告書をお願いいたします。

Ph+ALL213 研究実施責任者

有害事象番号: Ph+ALL213AE -

① JALSG 事務局	事務局受付日	201 年 月 日	PI への転送	201 年 月 日
② 研究責任者	受領日	201 年 月 日		
③ 研究責任者回答	施設代表医師へ	201 年 月 日	JALSG 事務局へ	201 年 月 日

20.10. 有害事象通常報告書

JALSG Ph+ALL213 有害事象報告書

(JALSG 長崎データセンター jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp へのメールの添付書類として送付すること)

報告内容 ☐ 急送二次報告(7 日以内) ☐ 通常報告(15 日以内) ☐ 追加報告(必要時)

記載日: 201 年 月 日 施設名: 主治医:

(緊急連絡先) FAX: TEL:

I. 症例に関する情報

登録症例番号: Ph+ALL213- 有害事象発生時年齢: 歳

II. 有害事象発生状況

有害事象発生日: 201 年 月 日 最も重症となった日 201 年 月 日

治療プロトコール ☐ 寛解導入療法 ☐ 強化地固め療法 ☐ 地固め療法 C-
☐ 維持療法 コース ☐ 移植療法後 DA 療法 ☐ 治療終了後

上記該当治療の開始日 201 年 月 日

規定の併用療法 ☐ 実施 ☐ 無() 規定の併用禁止薬 ☐ 無 ☐ 有()

III. 有害事象の分類 ※急送二次報告の場合は一次報告済みで変更がないかぎり選択不要

- ☐ 最終治療より 31 日以降の死亡(明らかな原病死を除く)
☐ 移植後 29 日以降で day100 までの死亡(明らかな原病死を除く)
☐ 予測される grade 4 の非血液学的毒性
☐ 予測できない grade 3 の有害事象

その他重大な医学的事象

- ☐ 永続的または顕著な障害/機能不全(再生不良性貧血など)
☐ 二次がん
☐ その他 JALSG で羞恥が必要な事象

IV. 有害事象とプロトコール治療との因果関係

有害事象	CTCAE grade	予測	因果関係が疑われる薬物等	因果関係の程度⑤-③*	転帰	転帰確認日
		<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> できない			<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 未回復	201 年 月 日
		<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> できない			<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 未回復	201 年 月 日

(*)因果関係の程度: ⑤definite(明らかにあり), ④ probable(おそらくあり), ③ possible(あるかもしれない)

V. 有害事象への対応

治療の休止・中止 ☐ なし ☐ あり 休止・中止日 201 年 月 日

治療(投与量等)の変更 ☐ なし ☐ あり 変更内容:

治療再開日 201 年 月 日

支持療法などの対応:

VI. 臨床経過概要 ※必要であれば文書添付、エクセル等データなど添付

(年)月日	内容
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	

/	/	
/	/	
/	/	
/	/	
/	/	
/	/	
/	/	
/	/	
/	/	
/	/	

Ⅶ. 主治医コメント ※重症度、予測性、因果関係などの判断根拠

Ⅷ. 死亡例の剖検 ※剖検した場合には剖検報告書の添付すること。

剖検の有無 ☐有 ☐無 （剖検により確定した死因： ）

施設代表医師 殿

有害事象報告書を受け取りました。有害事象番号は以下の通りです。また、有害事象の対応は現時点で以下のよう
に考えますが、最終的には有害事象取扱い決定書にてご報告させていただきます。

Ph+ALL213 研究実施責任者

有害事象番号： Ph+ALL213AE -

研究実施責任者の意見

試験継続の是非	<input type="checkbox"/> 試験中止 <input type="checkbox"/> 試験一時中止 <input type="checkbox"/> 試験継続可
参加施設への緊急報告	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
効果安全性評価委員への報告	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
コメント：	

① JALSG 事務局	事務局受付日	201 年 月 日	PI への転送	201 年 月 日
②研究責任者	受領日	201 年 月 日		
③研究責任者回答	施設代表医師へ	201 年 月 日	JALSG 事務局へ	201 年 月 日
取扱い決定書送付	施設代表医師へ	201 年 月 日	JALSG 事務局へ	201 年 月 日

20.11. 効果安全性評価委員 有害事象審査依頼書

効果安全性評価委員 有害事象審査依頼書

参加施設より効果安全性評価委員の審査が必要と判断される有害事象報告がございました。詳細は別紙をご参照ください。 ※施設名、主治医等の情報は伏せさせていただきます。

整理番号	Ph+ALL213AE-
報告区分	<input type="checkbox"/> 急送二次報告 <input type="checkbox"/> 通常報告 <input type="checkbox"/> モニタリング・その他
有害事象	
審査の理由	<input type="checkbox"/> 治療との関連が否定できない死亡 <input type="checkbox"/> 予測できない重篤な有害事象 <input type="checkbox"/> その他、プロトコール委員会が重要と判断するもの
添付別紙	<input type="checkbox"/> 急送一次報告書 <input type="checkbox"/> 急送二次報告書 <input type="checkbox"/> 通常報告書

試験の中止やプロトコール修正などの対応の必要性につきご審査いただき、以下の欄に必要事項をご記入のうえ、FAX またはスキャンされた PDF ファイルをメールの添付文書にて JALSG 事務局へご返信いただきたいと存じます。お忙しい中、誠に恐縮ですが 7 日以内にお願いいたします。

JALSG 長崎データセンター jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp

御回答

試験継続の是非	<input type="checkbox"/> 試験中止 <input type="checkbox"/> 試験一時中断 <input type="checkbox"/> 試験継続可
プロトコール修正	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
説明・同意書の修正	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
コメント	
確認日	201 年 月 日
効果安全性評価委員(署名)	

※JALSG 事務局は確認後、試験実施責任医師へ送付

20.12. 有害事象取り扱い決定書

JALSG Ph+ALL213 試験

有害事象取り扱い決定書

整理番号	Ph+ALL213AE-
有害事象	
報告区分	<input type="checkbox"/> 急送報告 <input type="checkbox"/> 通常報告 <input type="checkbox"/> モニタリング
症例登録番号	Ph+ALL213-
実施治療	<input type="checkbox"/> 寛解導入療法 <input type="checkbox"/> 強化地固め療法 <input type="checkbox"/> 地固め療法 C_____ - _____ <input type="checkbox"/> 維持療法 <input type="checkbox"/> 移植療法 <input type="checkbox"/> 移植療法後 DA 療法 <input type="checkbox"/> 治療後

施設代表医師 殿

上記有害事象に関しましては以下のように取り扱うことに決定しましたのでご報告いたします。

試験実施責任者

試験継続の是非	<input type="checkbox"/> 試験中止 <input type="checkbox"/> 試験一時中断 <input type="checkbox"/> 試験継続可
プロトコール修正	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
説明・同意書の修正	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
参加施設への緊急報告	<input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要
コメント	
取扱い決定日	201 年 月 日
研究実施責任者	

20.13. 緊急安全性情報報告書

JALSG Ph+ALL213 試験

緊急安全性情報報告書

本試験参加施設代表医師 各位

下記有害事象に関しましては、本試験参加各施設に対し安全性情報として報告の必要性があると判断いたしましたのでご報告申し上げます。

201 年 月 日 試験実施責任者

安全性情報	<input type="checkbox"/> 緊急 <input type="checkbox"/> 最終報告
整理番号	Ph+ALL213AE-
報告区分	急送報告(<input type="checkbox"/> 一次報告 <input type="checkbox"/> 二次報告) <input type="checkbox"/> 通常報告 <input type="checkbox"/> モニタリング
発生日	
実施治療	<input type="checkbox"/> 寛解導入療法 <input type="checkbox"/> 強化地固め療法 <input type="checkbox"/> 地固め療法 C - <input type="checkbox"/> 維持療法 <input type="checkbox"/> 移植療法 <input type="checkbox"/> 移植療法後 DA 療法 <input type="checkbox"/> 治療後
有害事象	
コメント:	

20.14. 予測できない重篤な有害事象報告(厚生労働大臣宛て)

FAX:03-3503-0595

予測でき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測でき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: 初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験(JALSG Ph+ALL213)

(4) 臨床研究登録 ID: UMIN000012173

(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、他の被検者への再同意等)

(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

20.15. 施設登録用紙

説明文書・同意書に含まれる。

20.16. 倫理委員会審査内容連絡用紙

説明文書・同意書に含まれる。

20.17. 臨床研究参加の同意撤回

説明文書・同意書に含まれる。

20.18. 残余検体・保存検体の保存に関する同意の撤回

説明文書・同意書に含まれる。

20.19. 付随研究参加に関する同意の撤回

将来付随研究を実施する際に、その説明文書・同意書に含める。

20.20. 登録施設変更届

E-mail の添付文書として JALSG 長崎データセンターに送付して下さい。

JALSG Ph(+)/ALL213 研究

JALSG 長崎データセンター (jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp)

JALSG Ph(+)/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 _____ 運営(連絡)委員名 _____

担当医名 _____ E-mail _____

プロトコル進捗状況 _____ まで終了

CRF 入力状況 _____ まで入力済み
(CRF が未入力の場合は転院の手続きはできません)

新施設名 _____ 運営(連絡)委員名 _____

担当医名 _____ E-mail _____

匿名化番号 _____

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。データセンターで CRF の入力状況を確認し、アクセス権を変更します。

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。

21. 参考文献

1. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, *et al*: Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007; 109: 3189–3197
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al* (Eds.): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4 edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
3. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, *et al*: Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood*. 2009; 113: 4489–4496
4. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, *et al*: Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *Br J Haematol*. 2004; 124: 275–288
5. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, *et al*: Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. *Haematologica*. 2008; 93: 287–290
6. Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, *et al*: Response-oriented individualized induction therapy followed 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
7. Ueda T MS, Asou N, Kuraishi Y, Hiraoka A, Kuriyama K, Minami S, Ohshima T, Ino T, Tamura J, Kanamaru A, Nishikawa K, Tanimoto M, Oh H, Saito K, Nagata K, Naoe T, Yamada O, Urasaki Y, Sakura T, Ohno R.: 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. *Int J Hematol*. 1998; 68: 279–289
8. Takeuchi J, Naito K, Sao H, *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
9. Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, *et al*: Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. *International Journal of Hematology*. 2010; 92: 490–502
10. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, *et al*: Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002; 99: 1536–1543
11. Dombret H, Gabert J, Boiron J-M, *et al*: Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia---results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002; 100: 2357–2366

12. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, *et al*: Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008; 111: 2563–2572
13. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, *et al*: High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460–466
14. Thomas D: Outcome after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol*. 2008; 26: 15S(abs7019)
15. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, *et al*: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103: 4396–4407
16. Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, *et al*: Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *British Journal of Haematology*. 2008; 143: 503–510
17. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, *et al*: Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2006; 108: 1469–1477
18. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, *et al*: Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109: 1408–1413
19. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, *et al*: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995; 85: 2025–2037
20. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, *et al*: Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007; 109: 2068–2076
21. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, *et al*: Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patients without additional chemotherapy: results of the GIMEMA LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109: 3676–3678
22. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, *et al*: Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011; 25: 41–47
23. Hatta Y, Mizuta S, Ohtake S, *et al*: Promising Outcome of Imatinib-Combined Chemotherapy Followed by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) Ph+ALL202 Regimen. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114: 3090–
24. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, *et al*: Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18: 780–787
25. Onishi Y, Sasaki O, Ichikawa S, *et al*: Favorable outcome of unrelated cord blood transplantation for

- Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 1093-1097
26. Fielding AK: Current Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH Education Program Book*. 2011; 2011: 231-237
 27. Ram R, Storb R, Sandmaier BM, *et al*: Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2011; 96: 1113-1120
 28. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, *et al*: Long-Term Follow-up of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Tyrosine Kinase Inhibitors on Treatment Outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18: 584-592
 29. Nishiwaki S, Miyamura K, Kato C, *et al*: Impact of post-transplant imatinib administration on Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Anticancer Res*. 2010; 30: 2415-2418
 30. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, *et al*: Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007; 92: 612-618
 31. Radich J, Gehly G, Lee A, *et al*: Detection of bcr-abl Transcripts in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia After Marrow Transplantation. *Blood*. 1997; 89: 2602-2609
 32. Stirewalt DL, Guthrie KA, Beppu L, *et al*: Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 206-212
 33. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, *et al*: Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2007; 109: 2791-2793
 34. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, *et al*: Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2012:
 35. Caocci G, Vacca A, Ledda A, *et al*: Prophylactic and preemptive therapy with dasatinib after hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 652-654
 36. Shah NP, Tran C, Lee FY, *et al*: Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004; 305: 399-401
 37. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, *et al*: In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Research*. 2005; 65: 4500-4505
 38. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, *et al*: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2531-2541
 39. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, *et al*: Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007; 110: 2309-2315

40. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, *et al*: Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010; 85: 164–170
41. Foà R, Vitale A, Vignetti M, *et al*: Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118: 6521–6528
42. Rousselot P, Cayuela JM, Hayette S, *et al*: Dasatinib (Sprycel(R)) and Low Intensity Chemotherapy for First-Line Treatment In Elderly Patients with De Novo Philadelphia Positive ALL (EWALL-PH-01): Kinetic of Response, Resistance and Prognostic Significance. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010; 116: 172–
43. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, *et al*: First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010; 116: 2070–2077
44. Pane F, Cimino G, Izzo B, *et al*: Significant reduction of the hybrid BCR/ABL transcripts after induction and consolidation therapy is a powerful predictor of treatment response in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2005; 19: 628–635
45. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, *et al*: Dasatinib crosses the blood–brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008; 112: 1005–1012
46. Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, *et al*: P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009; 330: 956–963
47. Takayama N, Sato N, O'Brien SG, *et al*: Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. *British Journal of Haematology*. 2002; 119: 106–108
48. Ribera J-M, Oriol A, González M, *et al*: Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010; 95: 87–95
49. Leung W, Pui C-H, Coustan-Smith E, *et al*: Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood*. 2012; 120: 468–472