

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

ALL 委員会

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)

日本成人白血病治療共同研究グループ

小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病
に対する多施設共同第 II 相臨床試験
実施計画書

JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U

ALL-T11

ver. 8.1

JPLSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名: 渡辺 新

所属機関: 中通総合病院小児科

JALSG 研究代表者/研究事務局

代表者氏名: 八田 善弘

所属機関: 日本大学医学部附属板橋病院 血液・膠原病内科

禁止事項

- ※ 施設外への配布を禁止します。
- ※ 本臨床試験登録を行っていない症例に
本試験治療を施行することを禁止します。

2010 年 1 月 15 日	実施計画書第 1 版作成 (ver. 0.1)
2011 年 3 月 16 日	第 1 回日本小児血液学会臨床研究審査委員会審査
2011 年 6 月 29 日	実施計画書第 2 版作成 (ver. 0.2)
2011 年 9 月 1 日	第 2 回日本小児血液学会臨床研究審査委員会審査承認 (ver. 1.0)
2011 年 12 月 15 日	JALSG 検体保存・付随研究委員会承認
2012 年 1 月 4 日	JALSG プロトコール審査委員会提出
2012 年 6 月 30 日	実施計画書 ver. 2.0 作成
2012 年 8 月 31 日	JALSG プロトコール審査委員会承認
2013 年 1 月 10 日	効果安全性評価委員会承認 (ver. 2.0)
2012 年 10 月 24 日	実施計画書 ver. 3.0 作成
2013 年 2 月 1 日	効果安全性評価委員会承認 (ver. 3.0)
2014 年 11 月 20 日	実施計画書 ver. 4.0 作成
2014 年 11 月 25 日	効果安全性評価委員会承認 (ver. 4.0)
2016 年 5 月 18 日	実施計画書 ver. 5.0 作成
2016 年 5 月 30 日	JPLSG 効果安全性評価委員会承認 (ver. 5.0)
2016 年 7 月 1 日	JALSG 運営委員会承認 (ver. 5.0)
2017 年 9 月 28 日	実施計画書 ver. 6.0 作成
2017 年 11 月 27 日	JPLSG 効果安全性評価委員会承認 (ver. 6.0)

2018 年 3 月 30 日	実施計画書 ver. 7.0 作成
2018 年 4 月 25 日	JCCG 効果安全性評価委員会承認 (ver. 7.0)
2018 年 11 月 21 日	実施計画書 ver. 8.0 作成
2019 年 1 月 8 日	実施計画書 ver. 8.1 作成
2019 年 1 月 24 日	認定臨床研究審査委員会承認

<問い合わせ先>

適格基準や治療変更基準等の臨床的判断を要するもの、有害事象関連(各参加施設別):

<JPLSG 参加施設>

研究代表者:

渡辺 新(中通総合病院小児科 入院総合診療部長)

TEL: 018-833-1122 FAX: 018-837-5836

E-mail: arata-wa@poppy.ocn.ne.jp

研究事務局:

佐藤篤(宮城県立こども病院)

TEL: 022-391-5111 FAX: 022-391-5118

Email: asatoh@miyagi-children.or.jp

<JALSG 参加施設>

研究代表者/研究事務局:

八田 善弘(日本大学医学部附属板橋病院 血液・膠原病内科 輸血・細胞治療センター長)

TEL: 03-3972-8111(内線: 2403) FAX: 03-3972-2893

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

※研究代表者に連絡が取れない場合

各研究グループ担当者に連絡すること。(16.3. 各研究グループ担当者」参照)

登録手順、記録用紙(CRF)等:

JCCG/JPLSG データセンター

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構

(Non Profit Organization-Organization for Supporting Clinical Research: NPO-OSCR)

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター内

TEL: 052-951-1111(内線 2751) FAX: 052-972-7740

E-mail: datacenter@nnh.go.jp

改正/改訂/修正・補足履歴

本試験登録および本試験治療開始には、必ず最新の実施計画書を使用してください。

改正/改訂/修正・補足の詳細については、別紙「実施計画書変更一覧表」（ホームページ掲載）でご確認ください。

変更区分	計画書 ver.	変更日	改正/改訂(修正・補足は省略)
改訂	2.0	2013/1/10	<p>P. 24 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約の項</p> <p>P. 69 8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点</p> <p>P. 75 8.5.5.3. 早期強化療法 (I_B)</p> <p>P. 82 8.5.6.3. SR の維持療法 (maintenance)</p> <p>P. 90, 91, 93, 94, 95, 8.5.7.3. HR の維持療法</p> <p>P. 86 8.5.7.1. HR の強化療法</p> <p>P. 89 8.5.7.2. HR の再寛解導入療法 (II + L) (SR の再寛解導入療法と同様)</p> <p>P. 98 8.5.8.1. アーム A (BFM ブロック): NEL-HR3-HR2-HR1 の群 (HR の強化療法と同様。)</p> <p>P. 103 8.5.8.2. アーム B (HD-DEX ブロック): NEL-Con. C-Con. A-Con. B の群</p> <p>P. 108 8.6.2.2. GVHD 予防</p> <p>P. 109 8.7.1. 薬剤別治療変更基準</p> <p>P. 111 8.7.2. 症状別治療変更基準</p> <p>P. 115 9.1.2. 完全寛解の定義</p> <p>P. 129 12.2. 報告義務のある有害事象</p> <p>P. 130 12.3. 有害事象の種類と報告手順</p> <p>P. 131 12.3.1. 各参加医療機関の長への報告と医療機関の長の義務</p> <p>P. 131 12.3.2. 厚生労働大臣への報告</p> <p>P. 137 14.2.2. セカンダリーエンドポイントの定義</p> <p>P. 142 15.1. 患者の代理</p> <p>P. 142 15.2. 患者の保護</p> <p>P. 145 15.10. 健康被害の補償</p> <p>P. 154 16.17. 研究資金の拠出先</p> <p>P. 154 16.18. 先進医療検査</p> <p>P. 154 16.19. 利益相反</p> <p>※説明同意文書(代諾者用)改訂箇所については説明同意文書(代諾者用)参照</p>
改訂	3.0	2013/2/1	<p>P. 16 2.3.4. intensive L-ASP を採用する根拠</p> <p>P. 38 5.1. 適格基準</p>

			<p>P. 112 8. 7. 3. 年齢と体重による変更基準</p> <p>P. 143 15. 4. プライバシーの保護と患者識別の 2 行目</p> <p>P. 122 10. 2. 3. SR/HR 群の再寛解導入療法終了時(維持療法の直前)および VHR 群の移植後 100 日に施行する安全性評価項目</p> <p>P. 122 10. 2. 4. 治療終了(完了・中止)時に施行する安全性評価項目</p> <p>P. 123 10. 2. 6. 治療終了 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後</p> <p>P. 141 14. 5. 6. 最終解析</p>
改訂	4. 0	2014/11/20	<p>P. 5 0. 5. 予定登録数と研究期間</p> <p>P. 25 2. 8. 目標症例数、症例集積見込みと研究期間</p> <p>P. 78 8. 5. 6. 1. SR の強化療法 (M+L)</p> <p>P. 129 12. 有害事象の報告</p> <p>P. 134 13. 2. 定期モニタリングの手順</p> <p>P. 143 15. 4. プライバシーの保護と患者識別</p>
改訂	5. 0	2016/5/30	<p>P. 5 0. 5. 予定登録数と研究期間</p> <p>P. 25 2. 8. 目標症例数、症例集積見込みと研究期間</p> <p>P. 43 6. 1. 形態中央診断</p> <p>PP. 54-56 6. 8. 余剰検体の保存</p> <p>PP. 59-61 7. 症例登録およびリスク別登録</p> <p>7. 1. 症例登録</p> <p>7. 2. JPLSG 参加施設での症例登録手順</p> <p>7. 3. JALSG 参加施設での症例登録手順</p> <p>7. 4. JPLSG 臨床試験不参加報告 (JPLSG 参加施設のみ)</p> <p>7. 5. 1. リスク別登録の手順</p> <p>P. 127 11. 2. データクリーニング</p> <p>PP. 131-132 12. 3. 有害事象の種類と報告手順</p> <p>12. 3. 1. 各参加医療機関の長への報告と医療機関の長の義務</p> <p>12. 3. 2. 厚生労働大臣への報告</p> <p>12. 4. 報告後の対応</p> <p>12. 4. 1. 研究代表者および ALL 委員会での検討</p> <p><u>※説明同意文書(代諾者用)改訂箇所については説明同意文書(代諾者用)参照</u></p>
改訂	Ver 6. 0	2017/11/27	<p>8. 7. 1. 薬剤別治療変更基準</p> <p>11. 1 データの保存</p> <p>14. 3. 2. 症例集積見込み</p> <p>16. 17. 研究資金の拠出先</p>

改訂	Ver 7.0	2018/3/30	0.2. 目的とエンドポイント 1. 目的 2. 背景 6. 中央診断、中央検査 10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール 14. 統計学的事項 16. 1. 2. JALSG 16. 2. 研究代表者/ 研究事務局 16. 5. 効果安全性評価委員会委員
改訂	Ver 8.0	2018/11/21	6. 中央診断、中央検査 6.4. 初発時細胞表面マーカー中央検査 6.5. FCM 法による MRD 解析 6.8. 余剰検体の保存 7.6. 問合せ先と受付時間 10.5. その他の情報 11.1 データの保存・管理 11.2. 提出書類 11.3. データクリーニング 12. 疾病等（有害事象）の報告 13.1. モニタリングの範囲 13.2. 定期モニタリングの手順 13.5. 逸脱・違反例発生時の対応 13.6. 施設訪問監査 13.7. 定期報告 14. 統計学的事項 14.5.6. 最終解析 15. 倫理的事項 16. 研究組織 17. 研究成果の発表
	Ver 8.1	2019/1/8	6. 中央診断、中央検査 6.3. 免疫グロブリン(Ig)/T 細胞受容体(TCR)遺伝子再構成を標的とした MRD 解析 13.6. 施設訪問監査 16.9.1. 免疫グロブリン/T 細胞受容体遺伝子再構成を用いた PCR-MRD 解析

目次

0. 概要	1
0.1. シェーマ	1
0.2. 目的とエンドポイント	2
0.3. 対象	3
0.4. 治療計画	3
0.4.1. 先行治療相・寛解導入療法・早期強化療法	3
0.4.2. SR 群	4
0.4.3. HR 群	4
0.4.4. VHR 群	4
0.5. 予定登録数と研究期間	5
1. 目的	6
2. 背景	7
2.1. 対象疾患と頻度	7
2.2. 対象群に対する標準治療と治療成績	7
2.2.1. 海外の治療成績	7
2.2.2. 国内の治療成績	11
2.3. 治療レジメン設定の根拠	13
2.3.1. リスク分類	13
2.3.2. 治療骨格として BFM 骨格を採用する根拠	14
2.3.3. 寛解導入療法のステロイドに DEX を採用する根拠	15
2.3.4. intensive L-ASP を採用する根拠	16
2.3.5. HR、VHR 群において NEL を採用する根拠	16
2.3.6. 予防的頭蓋照射撤廃の妥当性	18
2.3.7. Time Point 2 MRD 残存例に対する Randomized Phase II 設定の根拠	19
2.3.8. 18 歳以上 24 歳以下の若年成人を対象とする妥当性について	20
2.3.9. 寛解導入療法 (I _d) 終了後寛解導入不能例の取り扱い	21
2.3.10. 造血幹細胞移植の適応と有効性	22
2.4. FCM-MRD と PCR-MRD の比較検討を行う根拠	23
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	24
2.6. 本試験の意義	24
2.7. 計画されている次期試験	25
2.8. 目標症例数、症例集積見込みと研究期間	25
2.9. 付随研究	25
3. 薬剤情報	26
3.1. アルキル化薬	26
3.1.1. イホスファミド (IFO)	26
3.1.2. シクロホスファミド (CPA)	26
3.1.3. メルファラン (L-PAM)	26
3.2. 代謝拮抗薬	27

3.2.1. メトトレキサート (MTX)	27
3.2.2. シタラビン (Ara-C)	27
3.2.3. メルカプトプリン (6-MP)	28
3.2.4. L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	28
3.2.5. ネララビン (NEL)	28
3.3. DNA トポイソメラーゼ阻害薬	28
3.3.1. エトポシド (VP-16)	28
3.4. 抗生物質 (アンスラサイクリン系)	29
3.4.1. ダウノルビシン (DNR)	29
3.4.2. ドキソルビシン (DXR)	29
3.4.3. ピラルビシン (THP)	29
3.5. 微小管阻害薬	30
3.5.1. ビンクリスチン (VCR)	30
3.5.2. ビンデシン (VDS)	30
3.6. 副腎皮質ステロイド	30
3.6.1. デキサメタゾン (DEX)	31
3.6.2. プレドニゾロン (PSL)	31
3.6.3. ヒドロコルチゾン (HDC)	32
3.7. 免疫抑制剤	32
3.7.1. シクロスポリン (CyA)	32
3.7.2. タクロリムス (TAC)	32
3.8. 活性型葉酸	33
3.8.1. ロイコボリン (LV)	33
4. 試験で用いる診断基準	34
4.1. ALL の定義	34
4.2. 診断日の定義	34
4.3. 免疫学的診断基準(JPLSG の分類)	34
4.4. 臓器浸潤の評価基準	35
4.4.1. 中枢神経系 (CNS) 浸潤	35
4.4.2. 精巣浸潤	35
4.4.3. 肝腫大、肝浸潤	36
4.4.4. 脾腫大、脾浸潤	36
4.4.5. 腎浸潤	36
4.4.6. 骨浸潤	37
4.4.7. リンパ節浸潤、リンパ節腫大	37
4.4.8. 縦隔浸潤、縦隔腫大	37
4.4.9. 皮膚浸潤	37
5. 患者選択基準	38
5.1. 適格基準	38
5.2. 除外基準	38

5.3. 年齢別基準値	39
5.4. QTfc 値(Fridericia 補正<RR3 乗根補正>した QT 値)換算表 ^[91]	40
6. 中央診断、中央検査	41
6.1. 形態中央診断	43
6.2. キメラ遺伝子スクリーニング	45
6.3. 免疫グロブリン(Ig)/T 細胞受容体(TCR)遺伝子再構成を標的とした MRD 解析	47
6.4. 初発時細胞表面マーカー中央検査	49
6.5. FCM 法による MRD 解析	51
6.6. 寛解導入療法終了後の骨髄穿刺:BMA3(TP1)のタイミング	53
6.7. 早期強化療法(I _B)終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点	53
6.8. 余剰検体の保存	54
6.9. 細胞保存(JALSG 用)	57
6.10. カルノア液保存 (JALSG 用)	57
6.11. 付随研究用試料管理 (JPLSG 用)	57
7. 症例登録およびリスク別登録	58
7.1. 症例登録	58
7.2. JPLSG 参加施設での症例登録手順	58
7.2.1. JPLSG 登録の手順	58
7.2.2. ALL-T11 症例登録の手順	58
7.3. JALSG 参加施設での症例登録手順	58
7.4. JPLSG 臨床試験不参加報告 (JPLSG 参加施設のみ)	60
7.5. ALL-T11 リスク別登録	60
7.5.1. リスク別登録の手順	60
7.5.2. ランダム割付	60
7.5.3. 早期強化療法(I _B)後に非寛解の場合	60
7.6. 問合せ先と受付時間	61
8. 治療計画と治療変更基準	62
8.1. 薬剤の名称と薬剤投与量の計算について	62
8.1.1. プロトコル記載薬剤の名称、略語、有効数字	62
8.1.2. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方	63
8.1.3. 肥満の場合の体重計算法	63
8.1.4. 乳児の場合の投与規定	63
8.1.5. Down 症児の取り扱い	63
8.2. 髄外病変の取り扱い	63
8.3. リスク分類	64
8.4. 治療概略	66
8.5. 治療スケジュール	67
8.5.1. 中心静脈カテーテル	67
8.5.2. 上大静脈症候群(SVCS)および上縦隔症候群(SMS)	67
8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法	67

8.5.4. 大量 MTX(HD-MTX)投与の注意点	68
8.5.5. 先行治療相、寛解導入療法(IA)と早期強化療法(IB)	71
8.5.6. SR に対する寛解後治療(強化療法、再寛解導入療法、維持療法)	77
8.5.7. HR に対する寛解後治療(強化療法、再寛解導入療法、維持療法)	83
8.5.8. VHR に対する寛解後治療.....	95
8.6. 同種造血幹細胞移植.....	103
8.6.1. 移植ドナー候補と選択順位	103
8.6.2. 推奨される移植の前処置および GVHD 予防	103
8.7. 治療変更基準	108
8.7.1. 薬剤別治療変更基準	108
8.7.2. 症状別治療変更基準	110
8.7.3. 年齢と体重による変更基準	111
8.8. 併用療法.....	111
8.9. 支持療法.....	111
8.9.1. 推奨される支持療法	111
8.9.2. 許容される支持療法	112
8.10. プロトコル治療中止・完了の定義	113
8.10.1. プロトコル治療中止の基準.....	113
8.10.2. プロトコル治療完了の定義.....	113
8.10.3. プロトコル治療終了後の追加治療について	113
9. 効果判定の方法と判定基準	114
9.1. 効果判定基準	114
9.1.1. 本試験における芽球の定義	114
9.1.2. 完全寛解の定義	114
9.1.3. M1, M2, M3 marrow の定義.....	114
9.1.4. プレドニゾロン(PSL)反応性の定義	115
9.1.5. 微小残存病変(MRD)測定の方法と判定基準	115
9.1.6. 造血幹細胞移植における生着の定義.....	115
9.1.7. 生着不全の定義	115
9.1.8. 再発の定義.....	116
9.2. 予期される有害反応.....	117
9.2.1. 有害反応の定義と評価	117
9.2.2. プロトコル治療による予期される有害反応	117
9.2.3. 同種造血幹細胞移植により予期される有害反応	118
10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール	119
10.1. 治療開始前の検査と評価項目	119
10.2. 治療期間中の検査と安全性評価項目	120
10.2.1. 治療期間中に施行する安全性評価項目	120
10.2.2. VHR 群において移植前に施行する安全性評価項目	121
10.2.3. SR/HR 群の再寛解導入療法終了時(維持療法の直前)および VHR 群の移植後 100 日に施行	

する安全性評価項目	121
10.2.4. 治療終了(完了・中止)時に施行する安全性評価項目	121
10.2.5. 治療終了後に施行する安全性評価項目	121
10.2.6. 治療終了 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後	122
10.2.7. 必要に応じて施行する安全性評価項目	122
10.3. 有効性評価項目	122
10.4. 治療終了後の経過観察	123
10.5. その他の情報	123
11. データの収集	125
11.1 データの保存・管理	125
11.2. 提出書類	125
11.3. データクリーニング	127
12. 疾病等（有害事象）の報告	128
12.1. フローシートによる有害事象/有害反応の評価	128
12.2. 報告義務のある有害事象	128
12.3. 有害事象の種類と報告手順	129
12.3.1. 実施医療機関管理者への報告と研究代表者の義務	130
12.3.2. PMDA と認定臨床研究審査委員会への報告	130
12.4. 報告後の対応	130
12.4.1. 研究代表者および有害事象検討委員会での検討	130
12.4.2. 施設の研究者への通知	131
13. モニタリング及び監査	132
13.1. モニタリングの範囲	132
13.2. 定期モニタリングの手順	132
13.3. 定期モニタリングの項目	132
13.4. 逸脱・違反の定義	132
13.5. 逸脱・違反例発生時の対応	132
13.6. 施設訪問監査	133
13.7. 定期報告	134
14. 統計学的事項	135
14.1. 解析対象集団	135
14.2. エンドポイント	135
14.2.1. プライマリーエンドポイントの定義	135
14.2.2. セカンダリーエンドポイントの定義	135
14.2.3. エンドポイントの設定根拠	137
14.3. 予定症例数	137
14.3.1. 臨床的仮説と予定症例数の設定	137
14.3.2. 症例集積見込み	138
14.4. 統計解析の方法	138
14.4.1. 仮説 A に関する主たる解析	138

14.4.2. 仮説 B に関する主たる解析	139
14.5. 中間解析と安全性モニタリング	139
14.5.1. 解析の時期	139
14.5.2. 有効性の中間解析	139
14.5.3. 早期中止基準の根拠	139
14.5.4. 中間解析結果の報告と審査	140
14.5.5. 安全性モニタリング	140
14.5.6. 最終解析	141
14.5.7. その他の解析	141
15. 倫理的事項	142
15.1. 規制要件と倫理	142
15.2. 患者の代理	142
15.3. 患者の保護	142
15.4. インフォームドコンセント	142
15.4.1. 説明	142
15.4.2. 同意	143
15.5. プライバシーの保護と患者識別	143
15.6. JPLSG Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ	143
15.7. プロトコル(臨床試験実施計画書)の遵守	144
15.8. 認定臨床研究審査委員会の承認	144
15.9. プロトコルの内容変更	144
15.9.1. プロトコルの内容変更の区分	144
15.9.2. プロトコルの内容変更の際の手続き	145
15.10. 健康被害の補償	145
16. 研究組織	147
16.1. 研究グループ	147
16.1.1. JPLSG	147
16.1.2. JALSG	149
16.2. 研究代表者/ 研究事務局	150
16.3. 各研究グループ担当者	152
16.4. 参加施設	152
16.5. 効果安全性評価委員会委員	153
16.6. 形態中央診断施設	153
16.7. 表面細胞マーカー解析 (Immunophenotyping) 中央検査施設	153
16.8. キメラ遺伝子スクリーニング解析中央施設	154
16.9. 微小残存病変(MRD)検査施設	155
16.9.1. 免疫グロブリン/T 細胞受容体遺伝子再構成を用いた PCR-MRD 解析	155
16.9.2. フローサイトメトリーによる MRD 解析	155
16.10. 余剰検体保存施設	155
16.11. 外部臨床研究受託機関	155

16.12. 監査委員会	156
16.13. データセンター（モニタリング責任者）	156
16.14. 統計解析責任者	156
16.15. プロトコル作成ワーキンググループ	157
16.16. プロトコル作成支援	157
16.17. 研究資金の拠出先	157
16.18. 利益相反	157
17. 研究成果の発表	158
18. 参考文献	161

略語

薬剤＜一般名＞

6-MP	mercaptopurine (メルカプトプリン)
Ara-C	cytarabine (シタラビン)
BU	busulfan(ブスルファン)
CPA	cyclophosphamide (シクロホスファミド)
CyA	ciclosporin (シクロスポリン)
DEX	dexamethasone (デキサメタゾン)
DNR	daunorubicin (ダウノルビシン)
DXR	doxorubicin hydrochloride (ドキソルビシン)
TAC	tacrolimus (タクロリムス)
HDC	hydrocortisone (ヒドロコルチゾン)
IFO	ifosfamide (イホスファミド)
L-ASP	L-asparaginase (L-アスパラギナーゼ)
LV	leucovorin calcium (ロイコボリン カルシウム)
mPSL	methylprednisolone (メチルプレドニゾロン)
MTX	methotrexate (メトトレキサート)
L-PAM	Melphalan (メルファラン)
NEL	nelarabine (ネララビン)
PSL	prednisolone (プレドニゾロン)
THP	pirarubicin hydrochloride (ピラルビシン)
VCR	vincristine (ビンクリスチン)
VDS	vindesine (ビンデシン)
VP-16	etoposide (エトポシド)

その他

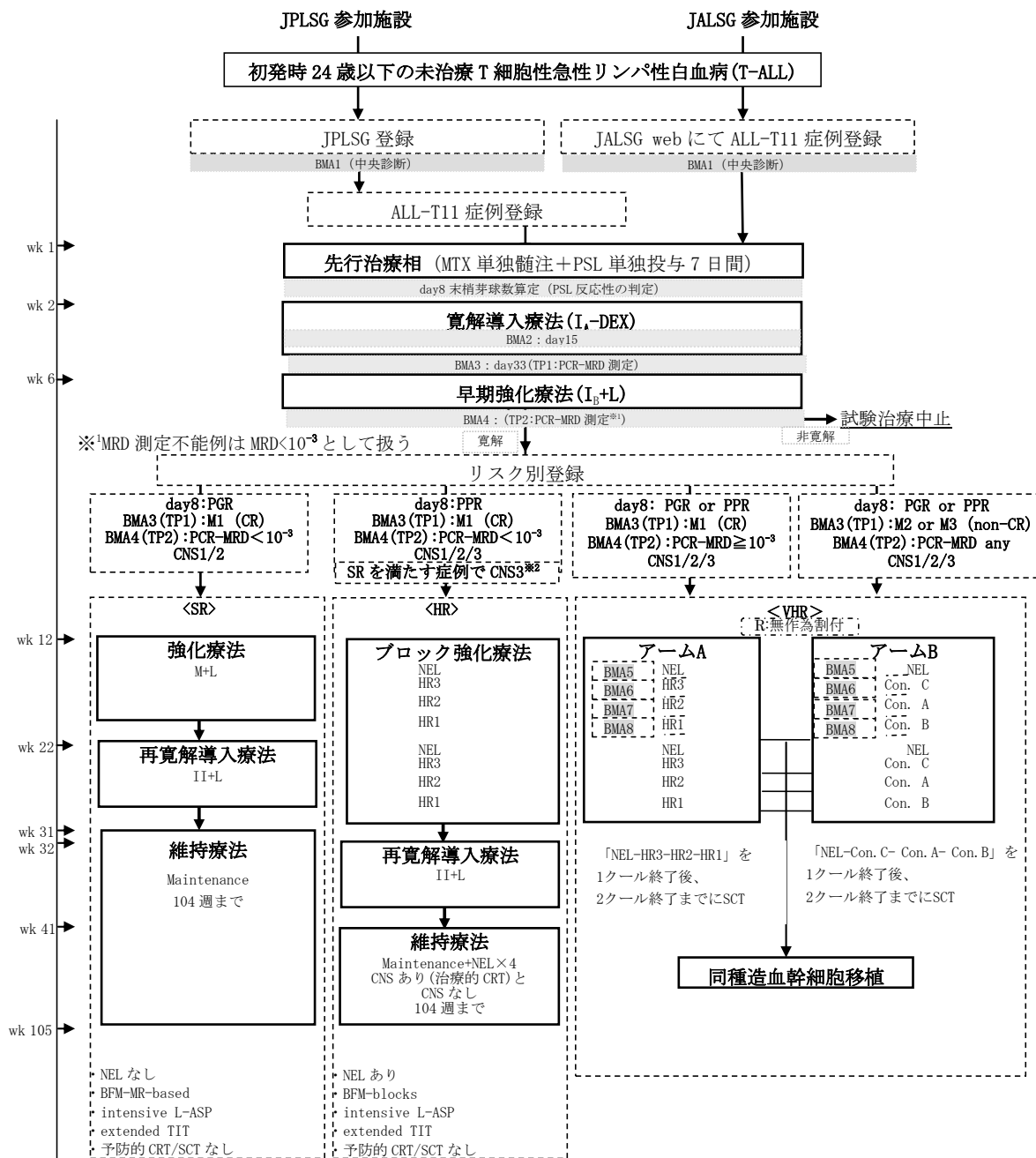
AIEOP	Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
AML	acute mixed-lineage leukemia (急性混合性白血病)
AR	adverse reaction (有害反応)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BM	bone marrow (骨髄)
BMA	bone marrow aspiration (骨髄穿刺)
BO	bronchiolitis obliterans (閉塞性細気管支炎)
BOOP	bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎)

CCG	Children' s Cancer Group
CCLSG	Children' s Cancer and Leukemia Study Group (小児癌白血病研究グループ)
CNS	central nervous system (中枢神経系)
COG	Children' s Oncology Group
CR	complete remission (完全寛解)
CRT	cranial radiotherapy (頭蓋放射線療法)
CSF	cerebrospinal fluid (脳脊髄液)
CSI	craniospinal irradiation (全脳・全脊髄照射)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cy	Cytoplasmic (細胞質内)
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute
DFS	disease-free survival (無病生存率)
DIC	disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	event-free survival (無イベント生存率)
FAB	French-American-British
FCM	flow cytometry
FISH	fluorescence in situ hybridization
FRALLE	French Acute Lymphoblastic leukemia study group
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
GVHD	graft-versus-host disease (移植片対宿主病)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOVON	Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology
HR	high risk (高リスク)
IRB	Institutional Review Board (機関審査委員会)
JACLS	Japan Association of Childhood Leukemia Study (小児白血病研究会)
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group (日本成人白血病治療共同研究グループ)
JPLSG	Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (日本小児白血病リンパ腫研究グループ)
JSHCT	Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation
KYCCSG	Kyushu-Yamaguchi Children' s Cancer Study Group (九州山口小児がん研究グループ)
KS	Karnofsky score
MRC	Medical research Council
MRD	minimal residual disease (微小残存病変)

NCI	National Cancer Institute (米国・国立がん研究所)
OS	overall survival (全生存率)
OSCR	Organization for Supporting Clinical Research (臨床研究支援機構)
PETHEMA	Programa Español de Tratamiento en Hematología
PGR	prednisolone good responder (プレドニゾン初期治療反応良好群)
PPR	prednisolone poor responder (プレドニゾン初期治療反応不良群)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態)
POG	Pediatric Oncology Group
PS	performance status
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SIADH	syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)
SCT	stem cell transplantation (造血幹細胞移植)
SJCRH	St. Jude Children' s Reserch Hospital
SR	standard risk(標準リスク)
T-ALL	T-cell acute lymphoblastic leukemia (T 細胞性急性リンパ性白血病)
TBI	total body irradiation (全身放射線照射)
TCCSG	Tokyo Children' s Cancer Study Group (東京小児がん研究グループ)
TIT	triple intrathecal therapy (3 者髄注)
TLS	tumor lysis syndrome (腫瘍崩壊症候群)
TMA	thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)
TRUMP	Transplant Registry Unified Management Program
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)
UCBT	unrelated cord blood transplantation (非血縁者間臍帯血移植)
VHR	very high risk (超高リスク)
VOD	hepatic veno-occlusive disease (肝静脈閉塞性疾患)

0. 概要

0.1. シェーマ



※²初診時中枢神経浸潤の取扱い: SR/CNS3 は HR へリスクアップしたうえで髄注追加および治療的 CRT (18Gy) を行う。HR/CNS3 はリスク変更なしで髄注追加および治療的 CRT を行う。VHR/CNS3 は髄注追加のみ。CNS2 (全リスク) は髄注追加のみでリスク変更なし。

BMA1: 骨髄穿刺 1 (治療開始前, 形態中央診断あり), PB1: 末梢血スマエ (day8, 形態中央診断あり), BMA2: 骨髄穿刺 2 (day15, 形態中央診断あり), BMA3: 骨髄穿刺 3 (Time point 1: 寛解判定, 形態中央診断あり), BMA4: 骨髄穿刺 4 (Time point 2: 寛解判定, MRD 判定, 形態中央診断あり), MRD: minimal residual disease, FCM: flow cytometry, PSL: prednisolone, DEX: Dexamethasone, TP: time point, PGR: PSL-good response, PPR: PSL-poor response, SR: standard risk, HR: high risk, VHR: very high risk, BFM: Berlin-Frankfurt-Münster,

予防的 CRT: cranial radiotherapy, SCT: stem cell transplantation, M1: 芽球 5 %未満, M2: 芽球 5 %以上 25 %以下, M3: 芽球 25 %超

中央診断用検体の種類と採取日

採取日	略語	検体	目的
初発診断時	BMA1	骨髄スメア、 末梢血スメア、 骨髄血（末梢血）	形態中央診断、 PCR-MRD、FCM-MRD、 細胞表面マーカー、 キメラ遺伝子スクリーニング
day8	PB1	末梢血スメア、末梢 血	形態中央診断、FCM-MRD
day15	BMA2	骨髄スメア、骨髄血	形態中央診断、FCM-MRD
寛解導入療法 (I _A) 終了後 day33-40 (TP1)	BMA3	骨髄スメア、骨髄血	形態中央診断、PCR-MRD、 FCM-MRD
早期強化療法 (I _B) 終了後 (TP2)	BMA4	骨髄スメア、骨髄血	形態中央診断、PCR-MRD、 FCM-MRD
VHR 群の NEL 終了後	BMA5	骨髄血	PCR-MRD
VHR 群の HR3/Con. C 終了後	BMA6	骨髄血	PCR-MRD
VHR 群の HR2/Con. A 終了後	BMA7	骨髄血	PCR-MRD
VHR 群の HR1/Con. B 終了後	BMA8	骨髄血	PCR-MRD

0.2. 目的とエンドポイント

本試験は、小児(0歳から17歳)および若年成人(18歳から24歳)の初発・未治療のT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対し、T-ALLの予後因子として最も重要である治療反応性による層別化を行い、Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) の治療骨格に新規薬剤ネララビン(NEL)を含んだ治療を行い、日本の治療成績を向上させることを主目的とする。

第二の目的は、(1)ネララビンを含む全体の治療強化、(2) L-asparaginase (L-ASP) の連続集中投与、(3) 髄注療法の延長・強化によって、治療成績を低下させることなく、T-ALL において予防的頭蓋照射の全廃が可能かを検証することである。

第三の目的は、治療成績を低下させずに同種造血幹細胞移植(SCT)の適応を縮小することであり、(1) I_A後に寛解が得られた群で早期強化療法(I_B)終了後のTime Point 2 (TP2):BMA4でPCR法により微小残存病変(minimal residual disease, MRD)を定量判定し、MRD $\geq 10^{-3}$ であった群と、(2) I_A後に寛解が得られなかったが早期強化療法(I_B)で寛解が得られた群、に対してのみSCTを行うことで、BFMと同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。

第四の目的は、プレドニゾロン(PSL)反応性および治療開始後15日目の骨髄の芽球割合(光顕およびフローサイトメトリー[FCM])と、TP1、TP2のMRD(PCRおよびFCM)との相関を検討することにより、治療反応性の指標としてPCR-MRDが他のより簡便な指標によって代替可能かを調べることである。

第五の目的は、移植対象群(超高危険群:VHR)において無作為割付試験を行い、(1)本邦で開発されたDexamethasone 大量療法(HD-DEX)を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000のブロック治療、の評価を行い、次期試験の強化療法候補を決定することである。

第六の目的は、本試験対象年齢の内、小児科と血液内科における有害事象発生割合と治療成績

を比較し、両群で差が見られた場合はその原因を検討することである。

第七の目的は、治療後の早期および晩期合併症の評価を行うことである。

ALL-T11 臨床試験におけるエンドポイント

プライマリーエンドポイント:3 年無イベント生存率(EFS)

ランダム化第二相試験 (VHR 群のみ) のプライマリーエンドポイント: 微小残存病変消失

セカンダリーエンドポイント:

- 1) 全生存率(OS)
- 2) 寛解導入率
- 3) 有害事象の発生 (診断時年齢 18 歳未満の症例における早期および晩期合併症を含む)

探索的なエンドポイント

「14.5.7. その他解析」に記載した探索的な検討を付随研究として扱う

0.3. 対象

診断時年齢24歳以下(1歳未満の乳児例を含む)の初発・未治療のT細胞性急性リンパ性白血病。研究参加の同意が文書で取得されている症例を対象とする。ただし、治療施行に支障をきたす臓器障害を有する場合、抗がん剤および放射線治療の既往がある症例、ダウン症例を除く。

0.4. 治療計画

0.4.1. 先行治療相・寛解導入療法・早期強化療法

全ての症例に対し、MTX単剤髄注と同時に7日間のPSL先行単独投与を行い、day8のPGR/PPRを判定した後、全例同一の寛解導入療法(I_A)と早期強化療法(I_B)を行う。早期強化療法(I_B)後の骨髓(BMA4: TP2)のMRD測定を行い、standard risk(SR)群、high risk(HR)群、very high risk(VHR)群の3群に層別する。

リスク分類1 : PSL反応性の判定(初期リスク)

day 8末梢血芽球数* ¹	年齢	初発時白血球数	初期リスク
1,000/ μ L未満	any(問わない)	any	PGR
1,000/ μ L以上	any	any	PPR

*¹総投与量が210 mg/m²以上を確保できなかった場合は委員会で対処法を検討するので、早急に研究グループ毎の担当者または研究代表者に報告すること。

リスク分類2(確定リスク)

初期リスク	CNS	BMA3(TP1) 骨髓	CR at TP1	CR at BMA4(TP2)* ¹	MRD at BMA4(TP2)* ²	確定 リスク
PGR	1 or 2	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	SR
	3	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	HR
PPR	any	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	HR
any	any	M1	Yes	Yes	$\geq 10^{-3}$	VHR
any	any	M2 or M3	No	Yes	any	VHR
any	any	M1	No	Yes	any	VHR

*¹ すべての初期リスクにおいて、TP2 の非寛解はプロトコール治療中止(追跡調査による観察は継続)

*² MRD 測定不能例は、MRD < 10^{-3} として扱う。

0.4.2. SR 群

(1)SR群の定義：以下の条件を全て満たす。

- ・ day8にPGRと判定
- ・ CNS1またはCNS2である
- ・ 寛解導入療法(I_A)後の骨髄BMA3(TP1):完全寛解 (M1)
- ・ 早期強化療法(I_B)後の骨髄BMA4(TP2):完全寛解かつMRD< 10^{-3} である

(2)治療

- ・ 強化療法(M+L)
- ・ 再寛解導入療法(II+L)
- ・ 維持療法

以後、BFM2000/SRに準拠した強化・維持療法に加え、L-ASP集中投与と髄注強化(extended it)を併用し、予防的頭蓋照射(予防的CRT)および造血幹細胞移植(SCT)は行わない。

SR群ではネララビン(NEL)を使用しない。

0.4.3. HR 群

(1) HR群の定義：以下の条件1)または2)のいずれかを満たす。

1)以下の条件を全て満たす。※CNS 評価は考慮しない。

- ・ day8にPPRと判定
- ・ 寛解導入療法(I_A)後の骨髄(BMA3(TP1):完全寛解(M1)
- ・ 早期強化療法(I_B)後の骨髄BMA4(TP2):完全寛解かつMRD< 10^{-3} である場合

2)以下の条件を全て満たす。(SR群の条件を満たす症例でCNS3)。

- ・ day8にPGRと判定
- ・ CNS3である
- ・ 寛解導入療法(I_A)後の骨髄BMA3(TP1):完全寛解(M1)
- ・ 早期強化療法(I_B)後の骨髄BMA4(TP2):完全寛解かつMRD< 10^{-3} である

(2)治療

- ・ 強化療法(「NEL-HR3-HR2-HR1」を2クール)
- ・ 再寛解導入療法(II+L)
- ・ 維持療法

BFM2000/HRに準拠した強化・維持療法に加え、強化療法でNEL5日間を2クール、維持療法でNEL5日間を4クール、維持療法でL-ASP集中投与(intensive L-ASP)と髄注強化(extended it)を併用し、予防的頭蓋照射(予防的CRT)および造血幹細胞移植(SCT)は行わない。

0.4.4. VHR 群

(1) VHR群の定義：以下の条件1)または2)のいずれかを満たす。※PSL反応性評価及びCNS評価は考慮しない。

1)以下の条件を全て満たす。

- ・寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄 (BMA3) TP1: 完全寛解 (M1)
- ・早期強化療法 (I_B) 後の骨髄 (BMA4) TP2: 完全寛解かつ MRD $\geq 10^{-3}$ である

2) 以下の条件を全て満たす。

- ・寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄 (BMA3) TP1: 完全寛解とならない (M2/M3 または白血病による臨床症状の残存/白血病細胞の臓器浸潤の残存)
- ・早期強化療法 (I_B) 後の骨髄 (BMA4) TP2: 完全寛解

(2) 治療

- ・無作為割付により以下のいずれかのアーム別強化療法を行う。

アームA: BFM ALL 2000 のブロック治療に NEL×5 日間

(「NEL-HR3-HR2-HR1」(HR の強化療法と同様))

アームB: 本邦で開発された Dexamethasone 大量療法 (HD-DEX) を含むブロック治療に NEL×5 日間

(「NEL-Con. C-Con. A-Con. B」を2クール)

両アームとも1クールの強化療法終了後、2クール目が終了するまでに許容されるドナーから同種SCTを行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 147 例 (SR 群: 96 例、HR 群: 27 例、VHR 群: 24 例)

研究期間: 2011 年 12 月 1 日～2020 年 11 月 30 日 (9 年間)

登録期間: 2011 年 12 月 1 日～2017 年 11 月 30 日 (6 年間)

追跡期間: 2017 年 12 月 1 日～2020 年 11 月 30 日 (3 年間)

1. 目的

本試験は、小児(0 歳から 17 歳)および若年成人(18 歳から 24 歳)の初発・未治療の T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対し、T-ALL の予後因子として最も重要である治療反応性による層別化を行い、BFM の治療骨格に新規薬剤ネララビンを含んだ治療を行い、日本の治療成績を向上させることを主目的とする。

第二の目的は、(1)ネララビンを含む全体の治療強化、(2)L-ASP の連続集中投与、(3)髄注療法の延長・強化によって、治療成績を低下させることなく、T-ALL において予防的頭蓋照射の全廃が可能かを検証することである。

第三の目的は治療成績を低下させずに同種造血幹細胞移植(SCT)の適応を縮小することであり、(1)寛解導入療法(I_A)後に寛解が得られた群で早期強化療法(I_B)終了後の Time Point 2 (TP2):BMA4 で PCR 法により微小残存病変(minimal residual disease, MRD)を定量判定し、MRD $\geq 10^{-3}$ であった群と、(2)寛解導入療法(I_A)後に寛解が得られなかったが早期強化療法(I_B)で寛解が得られた群、に対してのみ SCT を行うことで、BFM と同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。

第四の目的は、プレドニゾロン反応性および治療開始後 15 日目の骨髓の芽球割合(光顕およびフローサイトメトリー[FCM])と、TP1、TP2 の MRD(PCR および FCM)との相関を検討することにより、治療反応性の指標として PCR-MRD が他のより簡便な指標によって代替可能かを調べることである。

第五の目的は、移植対象群(超高危険群:VHR)において無作為割付試験を行い、(1)本邦で開発された Dexamethasone 大量療法(HD-DEX)を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000 のブロック治療、の評価を行い、次期試験の強化療法候補を決定することである。

第六の目的は、本試験対象年齢の内、小児科と血液内科における有害事象発生割合と治療成績を比較し、両群で差が見られた場合はその原因を検討することである。

第七の目的は、治療後の早期および晩期合併症の評価を行うことである。

ALL-T11 臨床試験におけるエンドポイント

プライマリーエンドポイント: 3 年無イベント生存率(EFS)

ランダム化第二相試験(VHR 群のみ)のプライマリーエンドポイント: 微小残存病変消失

セカンダリーエンドポイント:

全生存率(OS)

寛解導入率

有害事象の発生(診断時年齢 18 歳未満の症例における治療後の身体への影響を含む)

探索的なエンドポイント

「14.5.7. その他解析」に記載した探索的な検討を付随研究として扱う

2. 背景

2.1. 対象疾患と頻度

白血病は小児悪性腫瘍の中で最も多い疾患であり、急性リンパ性白血病(ALL)は小児期に発症する急性白血病の最多病型(約 70 %)である。過去 30 年間に小児 ALL の予後は着実に改善し、現在ではほぼ 80 % の患者で長期寛解が得られるようになっている^[1]。小児白血病治療研究を行ってきた本邦 4 グループに登録された症例数からの推計では、1 歳以上 15 歳以下に発症する ALL は 1 年間に約 450-500 例とされている(KYCCSG:1990-2000(10 年間):416 名、CCLSG:1994-1999(5 年間):463 名、TCCSG:1995-1999(4 年間):597 名、JACLS:1997-2001(4 年間):596 名、より年間 432 名と推測し、不参加施設、非登録例などを 10-20 %見込んで 450-550 例と推測)。このうち T 細胞性 ALL(T-ALL)の割合は 10-15 %であり 1 歳未満の T-ALL は極めて稀であるので、年間の小児の新規発症数は 45-75 例と推定される。

16-20 歳までの思春期 ALL 患者においては T-ALL が約 30 %を占める^[2]。本邦における 15-24 歳までの ALL 発生数の正確な統計は存在しないが、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)の T-ALL 年間患者登録数は 15-20 例で、そのうち約 50 % (約 7-10 例) が 15-25 歳と見積もられている(JALSG-ALL 委員会、私信、2008 年)。

2.2. 対象群に対する標準治療と治療成績

小児 ALL 全体の予後は着実に改善しているものの、年長児(主に 10 歳以上)における治療成績はいまだ満足できるものではない。また成人 ALL では寛解導入率も低く、本邦での 5 年 OS が 40 %を下回っている状況であり^[3]、「標準的」と呼べる治療は存在しない。さらに、T-ALL は特異な生物学的・臨床的特徴を有し、前駆 B 細胞性 ALL(BCP-ALL)と比較して相対的に予後不良とされながらも、その稀少性のために、世界の多くの治療研究グループで BCP-ALL と同一の枠組みで治療されてきたため、「T-ALL の標準的治療」と称することができる治療は存在しないとも言える。そこで、本試験における対象群に対する治療法と治療成績の現状を示すために、まず小児 ALL 全体における急速な予後の改善がいかんにして得られ、海外および国内の各研究グループにおける治療研究がどのように貢献してきたかについて整理し、その中で T-ALL がどのように扱われどのように治療成績が変遷したか、近年において最も高い治療成績を上げている研究を中心に述べる。

2.2.1. 海外の治療成績

2.2.1.1. ドイツ BFM 治療研究およびイタリア AIEOP 研究

米国 St. Jude Children's Research Hospital(SJCRH)における画期的な治療研究で^[4]、多剤併用化学療法に予防的頭蓋照射を導入することにより小児 ALL に長期寛解をもたらす得ることが世界で初めて示された。その後、ドイツ Berlin-Frankfurt-Münster(BFM)グループは 1970 年からの治療研究において、ビンクリスチン(VCR)、プレドニゾン(PSL)、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)の 3 剤に、アンスラサイクリン系抗がん剤の 1 つであるダウノルビシン(DNR)を追加し(“Protocol I_A”),その直後にシクロホスファミド(CPA)、6-メルカプトプリン(6-MP)、シタラビン(Ara-C)にメトトレキサート(MTX) 髄腔内注射(IT)からなる“Protocol I_B”を行う『寛解導入/早期強化療法(Protocol I)』を確立し、55 %±6 %の 5 年 EFS を達成した^[5]。さらに BFM 76/79 研究において、“再寛解導入療法(Protocol II)”を組み込むことにより、白血球数高値で定義される高危険群 ALL において約 70 %の 8 年 EFS を達成した^[5]。この『寛解導入/早期強化療法』

および『再寛解導入療法』の有効性については、その後米国の Children's Cancer Group (CCG) グループにより詳細な検討が行われ、小児 ALL 化学療法の必須要素として確立した^[6]。現在では、この“BFM 骨格治療”は国際的に広く用いられており、米国 COG やイギリス、フランス、オランダ、北欧などの先進国をはじめ、南米や東欧諸国などの中進国においても採用されており、汎用性という観点からは最も「標準的」な小児 ALL 治療と考えられる。

BFM グループにおいても、T-ALL は BCP-ALL と同じ枠組みで治療されてきた。ALL-BFM 86 研究では T-ALL の 5 年 EFS が $71.3 \pm 4.0\%$ と、ALL-BFM 83 研究における $54.1 \pm 5.4\%$ に比べて著しく向上した^[5]。BFM 86 研究における変更点としては、PSL 反応性による層別化の初めての導入や、寛解導入療法 (Protocol I_A) における DNR の増量 ($30 \text{ mg/m}^2 \times 4 \rightarrow 40 \text{ mg/m}^2 \times 4$) もあり^[7]、単純に論じることは困難であるものの、この成績向上は主として中等量 MTX ($0.5 \text{ g/m}^2 \times 4$) の代わりに大量 MTX (Protocol M: $5 \text{ g/m}^2 \times 4$) を導入したことによると述べられている^[5]。事実、米国 SJCRH による研究では、MTX 単剤投与後の小児白血病細胞の細胞内 MTX 代謝産物 (MTX-polyglutamates) は、BCP-ALL と比較して T-ALL で有意に低く、低用量の MTX (30 mg/m^2 、6 時間毎経口) に比較して大量 MTX (1 g/m^2 、24 時間投与) で有意に上昇し得ることが示され、T-ALL の本質的な MTX 抵抗性を克服するための方法としての大量 MTX 療法の理論的根拠が示されている^{[8], [9]}。

1995 年から 2000 年に行なわれた ALL-BFM 95 研究では、PSL 初期治療反応性・白血球数と年齢・染色体異常・T-ALL か否かで 3 つの危険群に層別化した^[10]。前研究からの主な変更点として、ALL-BFM 90 研究^[11]の高危険群で省かれていた protocol II を復活させたことが挙げられる。これにより高危険群 T-ALL における 5 年 EFS は $51 \pm 5\%$ と BFM90 研究の $29 \pm 4\%$ と比べて有意に上昇した^[12]。SCT を行った症例を除き、化学療法単独で治療された群の 5 年無病生存率 (DFS) でも $51 \pm 7\%$ と BFM90 研究の $35 \pm 6\%$ と比べて改善した^[12]。BFM95 研究における T-ALL 全体の治療成績は 6 年 EFS $74.8 \pm 2.6\%$ (NCI-SR $90.1 \pm 3.5\%$ 、NCI-HR $69.2 \pm 3.3\%$) に達し、同時期の大規模な多施設共同臨床試験と比較して優れた結果を残している^[10]。

一方、イタリア Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) では AIEOP 88 研究以降は BFM 治療研究に準じたリスク分類及び BFM 治療骨格を用いた層別化治療を行っている^[13]。AIEOP95 研究では、高危険群に対して Protocol I_B/II を復活させ、更に Protocol II を 2 回繰り返す治療レジメンを導入し、T-ALL PPR 群の 4 年 EFS が $66.6 \pm 8.2\%$ と比較的良好な成績が得られた^{[14], [15]}。予防的頭蓋照射については、AIEOP91 と BFM90 の合同解析の結果、T-ALL でも PGR かつ白血球数 $100,000/\mu\text{L}$ 未満では髄注のみでも照射群と治療成績が変わらなかったことから^[16]、AIEOP95 以降もこの群に対しては予防的照射を行っていない。

2000 年以降、共同研究 AIEOP/BFM ALL 2000 研究が開始され、2006 年に登録を終了した^[17]。この研究では、従来のリスク分類である診断時白血球数と年齢の代わりに、治療反応性にほぼ準拠したリスク層別化を導入した。すなわち PSL 初期治療反応性および微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) に基づく層別化である。標準および中間危険群については BFM 標準骨格治療を、高危険群 BFM アームではブロック型強化療法において L-ASP が増量され、AIEOP アームでは Protocol II を 2 回繰り返すレジメンを採用した。T-ALL に対する予防的頭蓋照射は、BFM で T-ALL 全例に 12 Gy を、AIEOP では高危険群 T-ALL 全例と、中間危険群 T-ALL で白血球数 $100,000/\mu\text{L}$ 以上の症例に対して 18 Gy の照射を行なった。T-ALL 全体の 5 年 EFS は $77.2 \pm 2.2\%$ ($n=459$)^[17] と優れた成績を示した。Protocol I_A におけるプレドニゾン (PSL) 対 デキサメサゾン (DEX) の無作為割付試験では、T-ALL の PGR 群において、DEX 群の成績が PSL 群に比べて有意に良好であった (5 年 EFS $91 \pm 3\%$ 対 $79 \pm 4\%$)^[18]。

上述のように、BFM では T-ALL を含めた高危険群 ALL の予後を着実に改善してきているものの、治療に伴う晩期合併症の観点からは、T-ALL 全例が予防的頭蓋照射の適応とされていることが問題である。事実、BFM90 研究で治療した患者においては、16 年間の観察期間で 3.4 %に脳腫瘍が発生したとされており(第 19 回国際 BFM 会議発表、2008 年)、知能低下、成長ホルモン分泌不全、二次性徴障害なども含めて、予防的頭蓋照射における大きな問題点となっている。また、高危険群の約 40 %の患者で同種造血幹細胞移植が試行されていることも晩期合併症の軽減という観点から問題であり、移植対象例のさらなる最適化が必要と考えられる。

2.2.1.2. 米国 CCG 研究、POG 研究、および COG 研究

Children's Cancer Group (CCG)でも BFM/AIEOP と同様に、T-ALL と BCP-ALL とを同一の枠組みで扱ってきた。CCG では、1980 年代に BFM 治療骨格を取り入れ、NCI リスク標準危険群に対しては「早期強化療法(Protocol I_Bに相当)なし・再寛解導入療法(Protocol II に相当)あり」、NCI リスク高危険群に対しては「完全 CCG 型 BFM レジメン(早期強化療法あり・再寛解導入療法あり)」が標準治療として確立した^{[6], [19]}。その後、NCI リスク高危険群のうち治療開始後早期の骨髓芽球比率で定義される治療反応性不良群の予後が不良であったことから、この群の早期強化療法や中間維持相を VCR、L-ASP、MTX で強化し、中間維持相と再寛解導入療法をそれぞれ 2 回繰り返す“Augmented BFM”治療レジメンを作り上げ、その有効性を示した^[20]。その後、NCI 高危険群全体を対象とした CCG 1961 研究において、初期治療反応性良好群(Rapid-early responder, RER)を対象に“Augmented BFM”対“CCG 型 BFM”、更には再寛解導入療法を 1 回対 2 回、と 2×2 の無作為割付試験を行い、Augmented BFM 治療かつ再寛解導入療法 1 回の“hemi-augmented BFM”レジメンが最も有効な治療であることを示し、NCI 高危険群に対する標準的治療として確立させた^[21]。このような治療の強化に伴い、T-ALL の治療成績も 1980 年代の研究(100-series)における 3 年 EFS 65.8 %から、1990 年代の研究(1800-series)における 78.1 %と大きく向上した^[22]^[20]。

一方、Pediatric Oncology Group (POG)では、T-ALL は BCP-ALL とは別個の枠組みで治療がなされてきた。1986 年から 1992 年にかけて行なわれた POG-8691 研究および 8704 研究において、強化療法における大量 L-ASP の集中投与の有効性が示された(5 年 EFS:導入群 61.1 % 対 対照群 41.8 %, n=439)^[23]。同研究を含む 1987-1995 年に施行された POG-8704~9398 研究では高危険群(白血球数 50,000/ μ L 以上かつ/または CNS 陽性)の T-ALL において、予防的頭蓋照射群と非照射群を比較し、非照射群で有意に CNS 再発が多かったものの、DFS では有意差を認めなかった^[24]。1996 年からの POG-9404 研究は、Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)のアンスラサイクリン系抗がん剤を中心とした強力な多剤併用レジメンを基本治療骨格とし、全例に 18 Gy の予防的頭蓋照射を適用し、大量 MTX 療法(5 g/m², 4 回)の無作為割付試験が行われた。標準危険群の 5 年 EFS は 88 %、高危険群では 75 %であり、また大量 MTX 療法ありの試験アームで有意に EFS の改善をみとめた(3 年 EFS 86.0 \pm 5.6 % 対 コントロール群 72.2 \pm 6.7 %)^{[25], [26]}。

1990 年代後半以降の研究において、NCI 標準危険群の T-ALL の治療成績は CCG-1952 研究で 5 年 EFS が 73 %^[27]、CCG-1991 研究で 3 年 EFS が 78 %と、前述の POG-9404 研究の 5 年 EFS 88 %よりも劣った^[25]。これは CCG-1952、CCG-1991 では“CCG 型 BFM”レジメンを治療骨格としているのに対して、POG-9404 では強力な DFCI 骨格を用いていたことが主な原因と考えられた。すなわち、これらの比較により、T-ALL においては NCI リスク分類が標準危険群であっても、治療強度の軽減が予後低下を招き得ることが示唆された。一方の NCI 高危険群の T-ALL に対しては、CCG

でも強力な“Augmented BFM”レジメンを中心に用いていることから、CCG-1961 研究で治療された T-ALL の 5 年 EFS は 76.9 %^[26]と POG と同等であったため、後述する Children’s Oncology Group (COG) 研究では、アンスラサイクリン累積使用量がより少なく、かつ CRT 対象者がより少ない“Augmented BFM”レジメンを治療骨格とすることになった。尚、CCG-1961 研究では本邦未導入の PEG 化 L-ASP が主として用いられている。

2000 年に CCG と POG が合併し COG が設立された。COG 研究では前述の CCG および POG 研究の結果をもとに、T-ALL は白血球数および年齢に関係なく高リスクと考え、BCP-ALL とは別個に治療が行われるようになった。現在 COG の T-ALL 研究は、NCI リスク分類・初期治療反応性・MRD を用いた層別化、および“hemi-augmented BFM”治療を基本骨格として、中間および高危険群を対象に新規ヌクレオシドアナログであるネララビンの併用の有無、および大量 MTX 療法と Cappizzi MTX 療法の、2×2 の無作為割付試験を実施している^[28]。予防的頭蓋照射については低危険群(NCI 低危険群かつ RER かつ MRD 低値かつ CNS・精巣浸潤なし)のみ適応外とし、中間および高危険群では 12 Gy の照射が適用されている。

表 1. 海外の研究グループによる T-ALL の治療概要と治療成績

	AIEOP-BFM ALL 2000 [*]		CCG-1961	POG-9404	DFCI-95-01
	BFM	AIEOP			
登録期間	2000-2006		1996-2002	1996-2001	1996-2000
治療の枠組み	BCP-ALL と共通		BCP-ALL と共通	T 独自	BCP-ALL と共通
層別化	プレドニゾン反応性反応 MRD		NCI 分類 初期治療反応性 (day7 BM)	NCI 分類	NCI 分類
	T-ALL で変更なし		T-ALL で変更なし	-	T-ALL は HR
L-ASP (U/m ²)	8 万 (MR)		5.4 万+PEG1.5 万	50 万	52.5 万
	38 万 (HR)	27 万 (HR)			
アンスラサイ クリン (mg/m ²)	DNR+DXR 240 (MR)		DNR+DXR 175 (1DI)	DNR 360	DXR 300
	DNR+DXR 300 (HR)	DNR+DXR 390 (HR)	DNR+DXR 250 (2DI)		
HD-MTX	5 g/m ² ×4 (MR/HR)	5 g/m ² ×4 (MR) 5 g/m ² ×2 (HR)	なし	5 g/m ² ×4 (割付)	4 g/m ² ×1 (寛解導入)
予防的頭蓋照 射	12 Gy	18 Gy (WBC>10 万の み)	18 Gy (SER)	18 Gy	18 Gy
髄注	MR;11 回	MR;24 回	14 回	10 回	11 回
	HR;13 回	HR;25 回			
移植	PPR+寛解導入不能例に推奨		-	-	-
5 年 EFS	全体 77.2 %		76.9 %	SR 88 % HR 75 %	Good risk 83 % Poor risk 85 %

*標準アーム; L-ASP, L-asparaginase; HD-MTX, high dose methotrexate; MRD, minimal residual disease; MR, medium risk; HR, high risk; PEG, PEG-asparaginase; DNR, daunorubicin; DXR, doxorubicin; PPR, prednisolone poor responder; 1DI, single delayed intensification; 2DI, double delayed intensification; SER, slow early responder

2.2.1.3. Dana Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium 研究

DFCI では、白血球数と年齢・染色体異常・縦隔腫瘍・T-ALL か否か・CNS 病変で層別化を行い、T-ALL は高危険群または超高危険群に分類された^[29]。1981-1995 年に施行された 4 つの連続するプロトコール(81-01~91-01 研究)の後方視的解析では、T-ALL (n=125) の 5 年 DFS は $75 \pm 4\%$ と、この年代における成績としては最も良好であり、この要因として強化療法における (1) アンスラサイクリン系抗がん剤の十分な使用、(2) 大量 L-ASP の集中投与 ($25,000\text{U}/\text{m}^2$ 週 1 回、20-30 週投与)、(3) 大量ステロイドパルス療法が挙げられた^[29]。同年代に同じプロトコールで治療された BCP-ALL 患児の成績 ($79 \pm 1\%$) と比較して差はみとめなかったが、T-ALL で有意に高い induction failure と中枢神経再発がみとめられ、再発までの期間は T-ALL で有意に短かった (T-ALL 1.2 年 対 BCP-ALL 2.5 年)。1996 年からの 95-01 研究では、T-ALL の症例数は 28 人と比較的少数ながら、L-ASP およびアンスラサイクリン系抗がん剤の減量にも関わらず (L-ASP の総回数を 30 回から 20 回に減量)、T-ALL 全体の 5 年 DFS は $85.5 \pm 5\%$ と非常に良好であった^[30]。他の治療研究と比較して高い成績をおさめているものの、DFCI 研究では NCI リスクにかかわらず T-ALL 全例で 18 Gy の予防的頭蓋照射を施行しており、またアンスラサイクリンを全例に総量 $300\text{ mg}/\text{m}^2$ 以上投与しており、晩期合併症の観点からは大きな問題がある。

2.2.2. 国内の治療成績

1981 年から東京小児がん研究グループ (TCCSG) の L81-10 研究、同年の小児がん白血病研究グループ (CCLSG) の ALL-811 研究により、本邦小児 ALL に対する多施設共同治療研究がそれぞれ開始された。その後、1984 年からは九州・山口小児がん研究グループ (KYCCSG)、1997 年からは JACLS による治療研究が開始されている。

1990 年代前半の本邦での小児 ALL 全体の治療成績 (5 年 EFS) は、KYCCSG による AL90 研究で 67.4% (n=220, 1990-1996 年)^[31]、TCCSG による L92-13 研究で $63.4 \pm 2.7\%$ (n=347, 1992-1995 年)^[32] であったが、近年では CCLSG による ALL-941 研究で $73.3 \pm 3.6\%$ (n=463, 1994-2000 年)^[33]、JACLS による ALL-97 研究で 77.0% (n=563, 1997-2002 年)^[34]、TCCSG による L99-15 研究では ALL 全体の 4y-EFS が $79.6 \pm 1.6\%$ (n=754, 1999-2003 年)^[35] と、同年代に行われた欧米の治療研究の成績と遜色のない結果が得られつつある。

一方 T-ALL に関しては、他施設共同治療研究の発足時点から、本邦のほとんどの ALL 治療研究で BCP-ALL と同一枠内で治療されてきた。本邦 4 グループの 1990 年代の治療研究においては、JACLS のみが T-ALL 独自の治療プロトコールを用いている^[36] (表 2)。JACLS では T-ALL 全体で一つのプロトコールを適用し、KYCCSG、TCCSG では T-ALL は 1 ランク高い治療群に組み入れられたが、CCLSG ではリスク変更は行なわれなかった。それぞれの使用薬剤量の比較では、JACLS で L-ASP の総投与量が $600,000\text{ 単位}/\text{m}^2$ と他のグループに比べて突出して多かった。中枢神経予防治療としての MTX は、JACLS と TCCSG で $3\text{ g}/\text{m}^2$ の 3 回投与に比べて CCLSG、KYCCSG では $0.5\text{ g}/\text{m}^2$ 、 $1\text{ g}/\text{m}^2$ と比較的少量であった。予防的頭蓋照射は CCLSG (HR/HHR)、KYCCSG で全例に行なわれ、TCCSG では HR 割り付け群と HEX 群に行なわれ、JACLS では初発時白血球数 $50,000/\mu\text{L}$ 以下の群で省かれた。

T-ALL に特化した治療成績の論文報告も少なく、本邦における T-ALL の実態を明らかにするため、2005 年 12 月に本邦の 4 つの小児白血病治療グループ (CCLSG、JACLS、KYCCSG、TCCSG) によって T-ALL の治療成績の合同解析が行われた (第 6 回中外小児白血病フォーラム講演、2005 年、名古屋市)。1990 年代後半の ALL 治療研究において、ALL 患者 2072 名のうち T-ALL は 211 名

(10.2 %)であった。年齢 1.4 歳～15.5 歳(中央値 8 歳)、男女比 2.3 と男児に多く、NCI-HR 症例が 147 人(69.7 %)、5 年 EFS 70.6 %、OS 71.1 %、SR 症例が 64 人(30.3 %)、5 年 EFS 72.4 %、OS 82.2 %であった。

表 2. 本邦の研究グループによる T-ALL の治療概要^{[31], [33], [36], [37]}

	CCLSG ALL941	JACLS T-97	KYCCSG AL-90	TCCSG L95-14
L-ASP (U/m ²)	HR;18.8 万 HHR;19.2 万	60 万	IR;9 万 HR;12 万	HR;23.2 万 HEX;22.2 万
アンスラサイ クリン(mg/m ²)	THP 640 + DXR 75 (HR/HHR)	THP 125 + DXR 200	DNR + DXR 280	HR;THP 220 HEX;DNR + DXR 300
HD-MTX	0.5 g/m ² ×3 (HR/HHR)	3 g/m ² ×2	1 g/m ² ×4 (IR/HR)	HR; 3 g/m ² ×3 割 付 (HEX;0.5 g/m ² ×2)
予防的頭蓋照 射	18 Gy HR/HHR	18 Gy (6 歳未満 15 Gy) WBC≥5 万のみ	IR;15 Gy HR;18 Gy	18 Gy (1 歳 12 Gy) HR 割付/HEX 全例
移植適応	取り決めなし	寛解導入不能 day14 M2 or M3	寛解導入不能 Ph1+	WBC≥150 万(>7y) CNS3 Ph1+ 11q23 寛解導入不能

HR, high risk; HHR, high-high risk; IR, intermediate risk; HEX, extremely high risk; THP, THP-adriamycin

表 3. 本邦の研究グループによる T-ALL の治療成績(第 6 回中外小児白血病フォーラム)

	T-lineage	CR rate	5年OS	5年EFS
TCCSG L95-14	61/597 (10.2 %)	93.4 %	71.8±5.8 %	67.7±6.1 %
CCLSG ALL941	33/463 (7.1 %)	87.8 %	72.7 %	60.6 %
KYCCSG AL90/96	42/438 (9.6 %)	95.0 %	68.6 %	65.5 %
JACLS T-97	78/596 (13.1 %)	92.3 %	82.5 %±4.6 %	71.4 %±5.4 %

グループ間の成績の比較では、JACLS T-97 の成績が 5y-EFS 71.4 %と、諸外国と遜色のない成績であった(表 3)。JACLS T-97 プロトコルでは、前述の通り L-ASP の総投与量が非常に多いことが特徴であり、L-ASP の大量投与による成績向上の可能性が示唆された一方で、T-ALL 症例の 14.3 %(10/70 例)、T-リンパ芽球性リンパ腫症例の 25 %(8/32 例)の患者に急性膵炎が発生した。全量で 750,000 単位/m² の L-ASP を使用する DFCI 91-01 プロトコルで急性膵炎の発生率 7 %、500,000 単位/m² を使用する 95-01 プロトコルで 5 %であり^{[30], [38]}、これらのプロトコルと比べても膵炎の発生は多く、L-ASP 投与スケジュール変更を含めた大幅なプロトコル改変が必要と考えられた。

以上のように、海外の治療成績と比較して、プロトコルの安全性や症例数の規模などの見地からも国内における T-ALL の治療成績は十分とは言えず、次期全国規模の臨床試験の基礎となり得るデータにも乏しいのが現状である。そのため、日本における T-ALL の標準的治療を確立

するためには、海外で成功した治療戦略を用いざるを得ない。日本における ALL の発症頻度、年齢分布、免疫学的分類などは欧米からの様々な報告と差はなく、日本固有の偏りはないと考えられているものの、薬物代謝などの患者固有の生物学的条件については日本人と欧米人とで異なっている可能性があるため、日本独自の検証が必要である。また、限られた症例数で標準治療を確立するためには、全国規模の強固な研究基盤によって支援された試験体制が必須である。

2.3. 治療レジメン設定の根拠

2.3.1. リスク分類

2.3.1.1. リスク分類の設定根拠

BCP-ALLでは発症時年齢、白血球数から成るNCIリスク分類が重要な層別化因子として利用されてきたが、T-ALLにおいては、NCIリスクは予後因子としての重要性が低いことが示されている。米国POGによる後方視的解析では、年齢、白血球数はT-ALL (n=441) においては有意な因子ではなかった^[39]。同様に、BFMによるBFM86研究、BFM90研究の解析においても、T-ALLの各年齢群間でEFSに差をみとめなかった^[40]。

一方で、T-ALLにおいては治療反応性が非常に重要と考えられる。MTX髄注とPSL単独先行投与7日間後の末梢血芽球絶対数が強力な予後因子となることが報告されている。ALL-BFM 86および90研究の2つの前方視的治療研究では、PSL反応性は多変量解析で独立した最強の予後因子として抽出されており^{[7], [11]}、これはT-ALLにおいても同様であった(PGR 対 PPR: 78 ± 3 % 対 32 ± 5 %)。また、BCP-ALLのPPR群では年齢因子はまだ有意であるものの、T-ALLではその予後因子としての重みは消失したとされている^[40]。AIEOPの報告でも、PSL反応性はT-ALLにおける最も強力な予後不良因子であった^[41]。TCCSGは、L99-15研究(1999-2003)において、T-ALL患児(n=90)のなかに、MTX髄注を伴わないPSL単独治療相7日間後の末梢血芽球数が0/ μ Lとなる、PSL反応性が極めて良好の亜群が存在し(n=23; 25.6 %)、その群の予後が著しく良好であることを示した(4y-EFS 95.7 ± 4.3 %)^[35]。

PSL反応性に加えて、多剤併用化学療法への反応性も重要な予後因子である。近年、多くの研究グループでフローサイトメトリー法あるいはPCR法によるMRDの検出をプロトコールに取り入れており^{[42], [43], [44]}、寛解導入終了後および約3か月後のMRDが独立した強力な予後因子となることが示されている。特にT-ALLでは、BCP-ALLに比べてMRD陽性の比率が高く^{[43], [44]}、同様の治療骨格を有するBFM90、AIEOP-91あるいはDCLSG ALL-8で治療された症例の解析で(T-ALL n=71)、寛解導入終了後(Time point 1; TP1)および早期強化療法(I_B)終了後(TP2)の2点でいずれもMRD陽性(10^{-3} 以上)の症例の無再発生存率はT-ALLで著しく低かった(T-ALL 0 % 対 BCP-ALL 25 %)^[43]。また、AIEOP-BFM ALL 2000のデータより(T-ALL n=459)、T-ALLではMRDレベルの低下速度が相対的に遅く、予後不良患者を抽出するにはTP2のMRDがより有用であることが示された^[17]。

以上より、本試験ではPSL反応性による初期層別化およびTP2におけるMRDによる層別化を採用する。すなわち、PGR群かつTP2にMRD $<10^{-3}$ であった症例を標準危険群(SR)とし、PPR群でTP2のMRD $<10^{-3}$ であった症例を高危険群(HR)、PGR群あるいはPPR群でTP2にMRD $\geq 10^{-3}$ であった症例と寛解導入不能例(寛解導入療法(I_A)後M2/M3症例)で早期強化療法(I_B)終了後に完全寛解が得られた症例)を超高危険群(VHR, very high risk)とする。

2.3.1.2. 標準危険群(SR 群)

PGR かつ TP2 の MRD $\geq 10^{-3}$ の症例が除かれた群は AIEOP-BFM 2000 プロトコールにおける SR 群 +MR 群に相当し、同プロトコールにおける T-ALL の PGR 症例の成績は 5y-EFS で約 88 % と良好であるため(Dr. Schrappe, M、第 13 回 JPLSG-拡大 ALL 委員会特別講演、2007 年 6 月、名古屋)、本試験ではこの群を SR 群に分類した。

2.3.1.3. 高危険群(HR 群)

従来、BFM 研究においても PPR 症例の治療成績は不良であり、BFM90 研究における T-ALL の PPR 症例の 5y-EFS は 30 % に過ぎなかった。AIEOP-BFM 2000 プロトコールにおける T-ALL の PPR 症例は同プロトコールの HR 群として治療され、成績は十分ではないものの 5y-EFS で約 68 % にまで改善した(Dr. Schrappe)第 13 回 JPLSG-拡大 ALL 委員会特別講演、2007 年 6 月、名古屋)。以上より、本試験では PPR 症例を HR 群に分類した。

2.3.1.4. 超高危険群(VHR 群)

AIEOP/BFM-ALL 2000 研究において、T-ALL で TP2 の MRD が $\geq 10^{-2}$ の症例は 4y-EFS 33.2 ± 8.3 % と成績不良であった^[17]。この群を含む TP2 の MRD $\geq 10^{-3}$ の症例、あるいは寛解導入不能例(寛解導入療法(I_A)後 M2/M3 症例)で早期強化療法(I_B)終了後に完全寛解が得られた症例は、BFM 研究での HR 群をさらに絞り込んだ極めて予後不良の症例であるため、本試験では VHR 群に分類した。

2.3.2. 治療骨格として BFM 骨格を採用する根拠

本試験では、治療骨格として小児 ALL に対する世界的標準治療の 1 つであるドイツ BFM グループの治療を採用することとした。

前述したように本邦における T-ALL の治療成績は全体として満足すべき水準にはなく、最も成績が良好な JACLS T-97 プロトコールでも重症肺炎の多発のために大幅な治療内容の改変を余儀なくされることが予想され、成績を担保できるとは言えない。

米国 COG (CCG)のプロトコールではアンスラサイクリン系抗がん剤の使用量は BFM 治療と同等に抑えられており、CCG-1961 プロトコールにおける T-ALL の 5 年 EFS は 76.9 % と良好である。しかしながら、このプロトコールでは PSL 単独治療相はなく、治療開始後 7 日目、14 日目の骨髄所見が治療反応性の指標として用いられている。本邦では現在、4 グループ中 3 グループ(CCLSG, JACLS, TCCSG)で ALL の寛解導入療法の最初の 1 週間に PSL 単独治療相が設けられ、TCCSG では BFM と同様に PSL 反応性が層別化因子として既に利用されている。本試験に COG (CCG)のプロトコール骨格を用いることになると、従来の本邦における ALL 診療からは大きな転換となる。

海外のプロトコールで最も良好な EFS を報告している DFCI 95-01 プロトコールでは T-ALL 全例にドキソルビシン(DXR)300 mg/m²を投与するが、BFM 治療では、本試験の 6 割強を占める SR 群でのアンスラサイクリン系抗がん剤の総投与量は 240 mg/m² と相対的に少ない。また DFCI 95-01 プロトコールでは維持療法の全期間で毎週 MTX 静注ないしは筋注を行うが、この維持療法は本邦における ALL 診療の現状から考えて、社会的見地から実施困難である可能性がある。DFCI プロトコールでは PSL 単独治療相も設けられていないこと、いかなる治療反応性指標も層別化因子に用いていないことなども、これまで本邦で行われてきた ALL 診療とは隔たりがある。

一方、BFM 骨格の治療は先進国である西欧の多くの国で採用されているだけでなく、IC-BFM2002 に参加している東欧や南米などの中進国でも採用されており、安全に実施可能である^[45]。国内においても既に東北グループが BFM90 の治療を経験しており、有効性、安全性ともに問題なかった^[46]。BFM グループの T-ALL に対する治療成績は BFM 95 で 6 年 EFS 74.8 % と同時期の多施設共同臨床試験としては世界的に標準的なレベルに達している^[10]。BFM 2000 では T-ALL 全体の 5 年 EFS は 77.2 % と向上し¹⁷⁾、特に DEX 群の PGR の 5 年 EFS は 91 % と極めて良好であった^[18]。

以上の理由から、今回の試験では BFM 2000 骨格を採用することにした。これにより、本邦での従来の実地診療の大幅な方向転換を回避しつつ、安全で良好な治療成績を期待できると考えられる。また、世界の多数の国々で使用されている BFM 骨格治療をプラットフォームとすることで、ネララビンの導入や予防的頭蓋照射の撤廃、あるいは大量 DEX を含むブロック治療などの評価を世界にわかりやすい形で提示することが出来ると予測され、T-ALL 治療におけるエビデンス構築に貢献できると期待される。

2.3.3. 寛解導入療法のステロイドに DEX を採用する根拠

寛解導入療法におけるステロイドについては、PSL と DEX の優劣を比較する複数の比較試験が行われてきた。標準危険群を対象とした CCG-1922 試験では PSL 40 mg/m² と DEX 6 mg/m² を比較し、DEX 群が 6 年 EFS においても (85 % 対 77 %)、6 年 CNS 再発率においても (3.7 % 対 7.1 %) 有意に優れていたと報告されている^[47]。全危険群を対象とした MRC ALL97/99 試験では PSL 40 mg/m² と DEX 6.5 mg/m² を比較し、同様に 5 年 EFS においても (84.2 % 対 75.6 %)、5 年 CNS 再発率においても (2.5 % 対 5.0 %) DEX 群が有意に良好であった^[48]。詳細な記載はないが、DEX の優位性は年齢、性、白血球数、免疫学的分類に関わらず認められたとされており、T-ALL においても DEX が優位であったと考えられる。標準危険群と中間危険群を対象として PSL 60 mg/m² と DEX 8 mg/m² を比較した TCCSG L95-14 試験では 2 群の成績に有意差はなく^[37]、PSL と DEX の比較においてはそれぞれの投与量設定も重要であると考えられる。今回我々が骨格を採用する AIEOP-BFM 2000 試験においては、全危険群を対象に PSL 60 mg/m² と DEX 10 mg/m² の比較が行なわれ、5 年 EFS 79.1±1 % 対 84.1±1 % と DEX 群の成績が優位に良好であった^[18]。特に non-HR(PGR) の T-ALL においては 5 年 EFS 79 % 対 91 % と大きな差が認められた。PPR の T-ALL についての詳細は明らかではないが、2 群に差は無かった。

毒性については、MRC-ALL97/99 試験では精神症状/行動異常、ミオパチー、骨減少症などの副作用の頻度は 5 % 対 11 % と DEX 群に有意に多く、DEX 群のうち 6 % が副作用のため PSL に変更が必要となった。治療開始 60 日以内の早期死亡については 2 群に差はなかった。AIEOP-BFM 2000 においては、寛解導入療法中の重症感染症が DEX 群に多く、特に 10 歳以上で多かったため、10 歳以上については試験途中で無作為割付が中止された。PSL 反応性で分けると、PGR 群においては寛解導入療法中の TRM は PSL 群 0.9 % 対 DEX 群 2.0 % と大きな差は無かったが、PPR 群においては 1.3 % 対 4.9 % と DEX 群で多く認められた。

以上より DEX は PSL に比較して副作用の頻度は多いが、CNS 再発予防効果を含めて抗腫瘍効果は高く、治療成績の向上に寄与する可能性が高いと考えられる。まず PGR 群については上記のとおり AIEOP-BFM 2000 の成績で大きな差が認められたことから DEX の採用に問題は無いと考えられる。PPR 群については成績に差は無かったが、これは DEX の毒性が抗腫瘍効果の強さを相殺してしまった可能性が考えられ、早期死亡を防ぐことにより DEX 群の治療成績を向上できる可

能性がある。特に今回の試験では予防的頭蓋照射を全廃することが大きな目的であり、CNS 再発予防効果に優れる DEX の意義は大きいと考えられる。以上の理由から本試験では、早期死亡を防ぐために 10 歳以上では DEX 3 週間投与のうち第 2 週の投与を行わない、いわゆる中抜き (intermittent) の投与法を採用する。この投与法は米国 COG が delayed intensification において採用し、3 週間連続投与法と比較して治療成績を落とすことなく、大腿骨壊死を減少させている。寛解導入療法における DEX 中抜きの報告として、再発例 30 例を対象とした DEX 10 mg/m² 中抜きの報告では 26 例 (87 %) が第 2 寛解に入っており^[49]、寛解導入中の合併症死亡は敗血症の 2 例のみ (7 %) で、敗血症は 15 例 (50 %) に合併したものの 26 例 (87 %) で寛解導入療法を完遂できており、再発例であることを考慮すれば評価できると考えられる。結論として本試験では 10 歳以上を中抜きとすることで PPR についても DEX 10 mg/m² を採用するが、寛解導入率、早期死亡を注意深くモニタリングし、必要に応じて PSL への変更を行うことで安全性を担保する。

2.3.4. intensive L-ASP を採用する根拠

小児 ALL の治療において L-ASP は key drug の 1 つであり、L-ASP を強化することにより治療成績の向上が期待される。L-ASP により髄液内アスパラギンも十分枯渇することから、CNS 再発予防にも有効であると考えられ、本試験において予防的頭蓋照射を全廃することに貢献すると期待される。

T-ALL に対して世界でもっとも良好な治療成績を報告している DFCI (5 年 EFS 83-85 %) の治療プロトコルの特徴は intensification における L-ASP 25,000 単位/m²、週 1 回、20 週間連続投与である^[30]。米国 POG は、DFCI の成績を参考として POG8704 研究において T-ALL を対象に寛解導入後、L-ASP 25,000 単位/m² weekly × 20w の有無の無作為割付試験を行ない、L-ASP 強化群において有意に治療成績が向上し、CNS 再発も減少傾向であったと報告している^[50]。

また、18 歳以上の成人に DFCI 95-01 をやや改変した治療 (induction は同じ、intensification では DOX の追加、L-ASP 減量などの改変、その後の治療も改変) を行い、CR 率 89% (76/85)、35 歳以下の 3 年生存率は 83% と成人としては非常に良好と報告されている^[51]。

本試験では SR/HR 群ともに Protocol I_B と II_B に L-ASP をそれぞれ 8 回、4 回追加して強化し、SR 群においては更に Protocol M にも 4 回追加する。これらの強化により抗腫瘍効果の増強が期待されるが、一方で有害事象の増加も危惧される。重大な有害事象としてはアナフィラキシーショックや血栓症、肺炎などが挙げられる。Protocol M への併用は BFM90 研究において中間危険群を対象として無作為割付試験が行なわれ、有害事象の増加は報告されていない。

2.3.5. HR、VHR 群において NEL を採用する根拠

BFM2000 の中間解析で示された T-ALL の治療成績は比較的良好であったものの、未だ十分とは言えない。更に BFM2000 では T-ALL の全例で予防的頭蓋照射が行なわれており、本試験で予防的頭蓋照射を全廃するためには、DEX、intensive L-ASP、extended it に加えて更なる治療強化が必要である。そこで本試験においては ara-G のプロドラッグであり、T 細胞に選択的に作用する NEL を BFM 2000 治療骨格に組み込み、さらに治療強化を行う。

NEL は米国で 2005 年、日本では 2007 年に製造承認された薬剤であるため、臨床での治療成績の報告はわずかであり、初発 T-ALL 患者に対する有効性の報告は論文報告されていない。COG にておこなわれた、21 歳以下の再発・難治性の T-ALL/T-LBL 小児患者 151 例を対象とした NEL の第 II 相臨床試験では、650 mg/m²・5 日間単独投与例における寛解導入率は、第一再発期の患

者では 42 % (13/31) であり、第二再発期以降でも 13 % (5/39) であった^[52]。これは再発・難治例のみを対象とした単剤奏効率としては十分良好であり、初発例での効果も期待できる。CNS 再発の患者において NEL 投与開始後 7 日目に予定された IT の際には髄液中の芽球消失が確認された例もある (GSK 提供データ)。CALGB (Cancer and Leukemia Group B) で行われた 16-66 歳の再発・難治性の T-ALL/T-LBL 39 例を対象にした臨床第 II 相試験は、1500 mg/m² (2 時間点滴) を隔日の 3 日間投与 (day1, 3, 5) によって行われた^[53]。治療成績として完全寛解率は、第一再発期の患者では 6/28 (21 %)、第二再発期以降では、3/11 (27 %) であった。神経毒性は全 grade で 64 %、grade3 以上は 11 % の症例に認められている。

一方で、神経毒性は NEL の用量規制因子 (dose limiting factor, DLF) であり、小児に対する第 II 相臨床試験において 650 mg/m²・5 日間を投与された再発難治例 84 例では全体の 38 % (32/84 例) に何らかの症状が発現している^[53]。発現頻度の高い副作用は頭痛、傾眠 (眠気)、末梢神経障害であったが、痙攣による死亡例も 1 例あり、NEL の導入が有害事象の増加を招く危険性は否定しきれない。この点については COG が AALL00P2 研究において ALL-BFM 86 を骨格とした多剤併用化学療法に NEL を加えた実行可能性と安全性を 2 段階で検証した^[28]。具体的には、day8 PB blasts > 1,000 or day36 MRD > 1 % で定義される早期治療反応不良群 (以下 SER) と、day8 PB blasts < 1,000 and day36 MRD < 1 % で定義される早期治療反応良好群 (以下 RER) において、

Stage1: SER12 人を対象とし、400 mg/m²・5 日間を、寛解導入、再寛解導入、維持療法で各 1 コース導入。

Stage2: NCI high risk の T-ALL; 62 人 (量の設定は COG phase II^[52] による)

SER には 650 mg/m²・5 日間、その他の T-ALL には 400 mg/m²・5 日間

この結果から NEL の毒性を NEL 非使用群と比較にて検討した。表 4 に主な有害事象 (grade 2 以上) 発生率を示す。

表 4.

NEL 使用量 有害事象		NEL 使用全例 (400 mg/m ² , 650 mg/m ² 合計)	400 mg/m ² × 5	650 mg/m ² × 5	NEL 不使用
神経毒性	末梢神経系	5/71 (7 %),	5/62 (8.1 %)	0/9	1/16 (6.3 %)
	中枢神経系	2/71 (2.8 %),	2/62 (3.2 %)	0/9	2/16 (12.5 %)
	けいれん	4/71 (5.6 %)	4/62 (6.5 %)	0/9	0/16
血液学的 毒性	骨髄抑制	60/71 (84.5 %)	52/62 (83.9 %)	8/9 (88.9 %)	16/16 (100 %)
	好中球減少を伴 う感染	27/71 (38 %)	25/62 (40.3 %)	2/9 (22.2 %)	13/16 (81.3 %)
消化器 毒性	膵炎	4/71 (5.6 %)	4/62 (6.5 %)	25/62 (40.3 %)	1/16 (6.3 %)
	AST・ALT 上昇	29/71 (40.8 %)	0/9	4/9 (44.4 %)	9/16 (56.3 %)

NEL 使用群と非使用群、使用群の 400 mg 群と 650 mg 群での有害事象発生に有意差はなかった。以上より BFM 骨格での多剤併用化学療法において、NEL 追加による有害事象は容認可能であり、併用の妥当性ありと判断した。AALL00P2 Stage1 では、RER で NEL 非併用群 (n=16) の 3 年 EFS は 75 %、SER で NEL (400×5) 併用化学療法群 (n=12) の 3 年 EFS も 75 % であり、AALL00P2 Stage2 では、RER で NEL (400×5) 併用群 (n=50) の 2-3 年 EFS は 85 %、SER で NEL (650×5) 併用化学療法群 (n=10) の 3 年 EFS は 70 % であり、高危険群における NEL 追加の有用性が認められた^[54]。

本試験における NEL の併用もこの AALL002P と同様に中枢移行性の高い薬剤や用法の前後を避け、同日に他剤投与は行わず、安全性を担保できる、HR および VHR 群におけるブロック強化療法の前に 2 クール、および HR 群においては経口の 6-MP と MTX による維持療法の間 4 クールの合計 6 クールとした。特にブロック強化療法の前の投与においては、NEL 投与後 1 週間の神経毒性判定期間を設けた後に、ブロック強化療法を行うこととした。同様の投与方法は COG における augmented BFM 骨格による第 II 相および第 III 相試験でも採用されており、最近、NEL 投与を受けた 876 人中 2 人に直接の関連は不明であるが横紋筋融解症を認めたという報告があった (personal communication)。注意は必要であるが、それ以外に重篤な副作用は報告されていないため、現時点では安全な併用スケジュールであると考えられる。

2.3.6. 予防的頭蓋照射撤廃の妥当性

予防的頭蓋照射は CNS 再発の予防に有効であり、BFM グループでは、T-ALL 全例に対して 12 Gy の予防的頭蓋照射を実施している。しかし、晩期合併症の観点から小児において頭蓋照射は可能な限り回避されるのが望ましい。頭蓋照射は脳腫瘍の危険因子であり、その他、照射例においては、成長ホルモンなどの内分泌学的障害も認められる^[55]。本試験は BFM 骨格を採用しているが、CNS 再発の予防に寄与する髄注の延長・強化 (protracted IT)、intensive L-ASP 及び DEX の治療強化、さらに HR 群における NEL 導入に基づき、予防的頭蓋照射をすべての症例で撤廃する。

protracted IT は、小児 ALL におけるメタアナリシスにて、CNS 再発予防として頭蓋照射の代用となり得ることが報告されている^[56]。また AIEOP91 研究では、BFM ALL90 と同一レジメンながら、11 回の MTX 髄注を 20 回の髄注 (1 回の MTX 髄注および 19 回の MTX、AraC、PSL 髄注) に増やすことで予防的頭蓋照射を撤廃した。この結果小児 T-ALL において PGR 群かつ初発時白血球数 $100,000/\mu\text{L}$ 未満症例においては、予防照射の有無で、有意な成績の低下は認めなかった^[16]。これらの事実からこの群における protracted IT による予防的頭蓋照射撤廃の妥当性が支持される。一方 L-ASP は、一般的な寛解導入療法における投与量 ($10,000$ 単位/ m^2 /回、週 3 回、2 週間) で、治療中髄液内アスパラギンを十分枯渇させることが知られており^[57]、従って CNS における抗腫瘍効果が期待できる。DEX は PSL に比べ血中から髄液への浸透度も高く、髄液における半減期も長いことが知られており^[58]、また DEX と PSL の比較試験でも、DEX 群における CNS 再発率の有意な低下が報告されている^{[47]、[48]}。

既に欧米では、St. Jude Total Therapy XV^[59]の他、本試験のように BFM 骨格の治療戦略である EORTC58951、UKALL2003 においても予防的頭蓋照射撤廃が試みられている。St. Jude Total Therapy XV (2000-2007 年、 $n=498$) では、protracted IT (low risk 群で 13~18 回、standard risk 群で 16~25 回) に加え、MRD を用いた厳密な層別化、患者個別の PK/PD に基づく大量 MTX 療法、intensive L-ASP、DEX の使用により予防的頭蓋照射を完全撤廃し、5 年 EFS で 85.6 % (95 %CI 79.9 % - 91.3 %)、5 年 OS で 93.5 % (95 %CI 89.8 % - 97.2 %) の成績を達成した^[59]。中枢神経単独再発の頻度は 2.7 % (95 %CI 1.1 % - 4.3 %)、すべての中枢神経再発は 3.9 % (95 %信頼区間 1.9 % - 5.9 %) と、予防的頭蓋照射を組み入れている多くの臨床研究と比較しても遜色のない成績であった。前研究の基準で予防的頭蓋照射の適応となる 71 人の患者を 56 人の historical control (予防照射あり) と比較したところ、Total Therapy XV で有意に高い成績が示された (5 年 continuous CR 90.8 % 対 73.0 %)。中枢神経再発のリスク因子として初発時中枢神経白血病浸潤、E2A-PBX1 融合遺伝子に加えて T-ALL が挙げられているものの、11 人の中枢神経単独再発

患者(うち 6 人が T-ALL)は全例が第 2 寛解で生存中であり、90 %以上の患者において「不要な」予防照射を回避できたことの意義が強調されている。また UKALL2003 でも、protracted IT や DEX を用いた治療により予防的頭蓋照射を撤廃し、T-ALL の 3 年 EFS 85 %と報告されている(第 19 回国際 BFM 会議発表、2008 年)。St. Jude Total Therapy XV および UKALL2003 の良好な治療成績は、protracted IT や DEX など同様な治療強化を計画している本試験において、頭蓋照射を撤廃できる可能性を支持している。

本邦小児 T-ALL における CNS 再発の現状として、JACLS T-97 では寛解導入不能例 5 例を除いて解析可能な 65 例中 5 例に CNS 単独再発を認め、うち 4 例はその後の治療で長期生存中である^[60]。よって、解析症例数は多くないものの、本邦および欧米^{[55], [59]}の経験から CNS 単独再発例は治療的頭蓋照射やその後の化学療法などで救済される可能性が示唆されており、この点もまた予防的頭蓋照射撤廃の妥当性を支持すると考えられる。

2.3.7. Time Point 2 MRD 残存例に対する Randomized Phase II 設定の根拠

BFM 90、95、そして 2000 のいずれにおいても、HR 群ではブロック療法 HR-1、HR-2、HR-3 が繰り返し行われ造血幹細胞移植はこのブロック療法中に適応症例に対して施行される。従ってこのブロック療法は、予後不良群の治療や移植への橋渡しとして、治療全体の中で重要な位置を占めている。しかし、T-ALL におけるブロック療法と治療成績という視点で BFM 90 と 95 を比較すると、PPR 群非移植例の EFS は、BFM 90 (30 %)から BFM 95 (50 %)と向上を認めているが^[12]、一方でこの間の治療内容の変更は、主に protocol II の導入であり、BFM ブロック療法の回数はむしろ減っている。従ってこの BFM 治療におけるブロック療法の有用性はいまだ不明確で、治療内容の変更で成績の向上が期待できると考えられる。

JACLS では ALL97 にて、予後不良群の BCP-ALL 患児に 100 mg/m² の大量 DEX 療法を含むブロック治療を行ってきたが、骨壊死などの合併頻度の増加を認めずに、2 年 EFS 68.7 %と良好な成績が得られている^[34]。大量 DEX 療法の小児 ALL への効果は DFCI 91-01 研究でも検討されており、40 mg/m² の PSL から 150 mg/m² の大量 DEX までステロイド 4 群における治療反応性の比較から、特にステロイド抵抗性を有する群に有効であることが報告されている^[61]。T-ALL は BCP-ALL に比べ初期治療においてステロイド抵抗性であり^[40]、また前述のように DEX が T-ALL において有効であることから、JACLS ALL97 で用いた大量 DEX 療法を含むブロック治療も、T-ALL の治療成績向上に貢献することが期待できる。一方で JACLS では、T-97 プロトコルにおいて L-ASP 10,000 単位/m²/日、5 日連続投与を含む 2 通りのブロック療法を T-ALL に取り入れたが、脾炎の合併はあったものの、その成績は 5 年 EFS が 71.4 %であり、同年代の海外の治療に引けをとらない良好な成績であった^[36]。以上より、大量 DEX 療法を含むブロック治療に、T-97 における 2 通りのブロック療法を加えた 3 種のブロック療法は、T-ALL に対する有望で且つ新しい治療戦略の一つと考えられ、上記 BFM ブロック療法と比較し、より有効である可能性がある。

よって本試験では、現在でも広く世界で実施されている BFM ブロック療法に対して、JACLS で用いられてきた大量 DEX 療法を中心とする 3 種類の新規ブロック治療の有用性を検証する目的で、割り付け試験を実施する。対象は移植適応である TP2 の微小残存病変(MRD) 10⁻³ 以上残存例、時期は早期強化療法(I_B)終了後移植までの期間とし、有用性の評価は MRD の減衰、有害事象などで多面的、探索的に行うこととする。ただし、T-97 プロトコルにおいて有効性を得るための閾値を越えて過剰投与になっていたと考えられる L-ASP 投与方法について、有効性と安全性をより担保するために本試験では変更を加える。具体的には 10,000 単位/m²/日の 5 日間連続投

与を 25,000 単位/m²/日を 5 日間隔で 2 回投与とする。また治療成績の向上を期待して、大量 MTX の投与量を 3 g/m² から POG で^[62]その有用性が示された 5 g/m² へ増量する変更を加えることとする。

2.3.8. 18 歳以上 24 歳以下の若年成人を対象とする妥当性について

2.3.8.1. 18 歳以上 24 歳以下の若年成人を小児用プロトコルで治療する根拠

若年成人では ALL は今も予後不良の疾患である。JALSG による成人 T-ALL 治療の後方視的解析では (n=87、年齢 15-60 歳、中央値 26 歳)、寛解導入率 75.8 %、5 年 OS 35.0±5.1 %とその成績は不良であり^[3]、このうち年齢 15-25 歳は 43 名で 5 年 OS 46 %、5 年 EFS 28 %であった (JALSG-ALL 委員会、未発表データ、2008 年)。国際的にも成人 ALL の治療成績は不良で、T-ALL で EFS 45-55 %とされている^[2]。小児用プロトコルと成人用プロトコルによる ALL の治療成績の後方視的比較では、北米の小児レジメン CCG1882 と成人レジメン CALGB8811-9511 の比較で 6 年 EFS が 64 %対 38 % (16-21 歳)、フランスの小児レジメン FRALLE-93 と成人レジメン LALA-94 の比較で 5 年 EFS が 67 %対 41 % (15-20 歳)、オランダの小児レジメン DCOG (ALL6-9) と成人レジメン HOVON ALL-5/ALL-18 の比較で 5 年 EFS が 69 %対 34 % (15-18 歳)、イタリアの小児レジメン AIEOP と成人レジメン GIMEMA の比較で 5 年 EFS が 83 %対 55 % (14-18 歳) と、小児レジメンで有意に EFS が高いことが複数の国から報告されており^{[2], [63], [64], [65]}、少なくともこの年齢層までは小児レジメンで治療することにより治療成績の向上を図ることが出来る可能性が示されている。DFCI を中心とした成人 ALL の小児型レジメンによる前方視的治療研究では、18-50 歳 (中央値 28 歳) の ALL 患者が DFCI 00-01 high risk プロトコルを骨格とした小児型レジメンで治療されており^[66]、また本邦においても 15 歳以上 24 歳以下の症例に JACLS の ALL-02 HR プロトコルを使用した JALSG 研究 (ALL202-U プロトコル) が 2002 年より開始され、2009 年 10 月末に登録が終了している。99 例が登録され、寛解導入率 94%、治療中死亡 3 名、寛解死亡 0 名、化学療法関連死 0 名、と若年成人における ALL202U プロトコルによる治療は一定の安全性が確保されていることが認められた (personal communication)。

本試験では、ALL202-U プロトコルで行った若年成人への小児プロトコルの適応からさらに進めて、小児 T-ALL プロトコルの登録方法のリスク分類、MRD を用いた移植適応などの治療戦略全体の骨格を含む、小児との同一プロトコルとして計画した。成人 ALL においても、PSL 反応性^[67]や治療早期の MRD^[68]が予後を予測する因子であるとの報告はなされている。若年成人だけ別のプロトコルとした場合には症例数が少ないため、リスク分類に応じた適正な治療方法を開発することは難しいと考えられる。よって、今後の若年成人の T-ALL の治療成績の向上を目指す上での発展性を考慮し、小児のプロトコルの対象年齢上限を上げて、JALSG が主として担当する若年成人を含めることにした。

2.3.8.2. 対象年齢を 24 歳以下に設定した理由

成人 ALL 患者を対象にした小児レジメンを用いた臨床試験として、スペインの PETHEMA グループは ALL-96 臨床研究で 15-30 歳の合計 81 例の治療成績を報告しており、15-18 歳の思春期症例 (35 例) と 18-30 歳の若年成人 (46 例) の比較をしており、血液毒性は若年成人でやや増加したもの全体の 6 年 EFS は 61 %、6 年 OS は 69 %で、治療成績において両者に差は見られていない^[69]。またフランスの GRAALL-2003 研究では、15-60 歳の計 225 例が小児レジメンで治療され、42 か月の EFS が 55 %、OS が 60 %であった^[70]。この幅広い年齢層での研究では年齢が予後因子であり、45 歳が最良のカットオフポイントであったとされ、さらに治療関連死亡と寛解中の死亡

が 45 歳を超える群において高率にみとめられた。上述の DFCI レジメンを用いた報告では年齢上限 50 歳であり、小児レジメンで治療可能、かつ治療成績が大きく低下しない年齢の閾値は 30-50 歳の間にあると推測されるが現時点で定まったものではない^[51]。今回の試験における年齢の上限の設定に関して、海外の報告を考慮すれば 30 歳以上にすることも可能と考えられるが、今回の研究が JPLSG と JALSG の初めての共同研究であること、かつ先行研究の JALSG-ALL202U で 24 歳以下を小児レジメンで治療した経験があることから、安全性を優先して 24 歳以下と設定した。

2.3.8.3. 若年成人に対する NEL の投与方法・投与量について

NEL の薬物動態の検討は、小児および成人での 5 日間連日投与による第 I 相試験において検討されているが、未変化体の NEL の PK において 21 歳以下の群と 22 歳以上の群で違いは見られず、活性体の Ara-G においては半減期が小児は 2.1 時間、成人は 3.0 時間と成人で長い傾向がみられたが、血中濃度の最高値(C_{max})に差は見られていない^[71]。また連日あるいは隔日投与による薬剤の蓄積はみられていない。Ara-G のクリアランスはクレアチニンクリアランスと関連することが示されており、小児と成人での半減期の違いは年齢というよりは、年齢に関連したクレアチニンクリアランスの違いに原因があると考えられている。この第 I 相試験での成人 49 例の年齢中央値は 49 歳(範囲:22-75 歳)であり、若年成人に限定した詳細なデータはないものの、本試験で対象とする 24 歳以下の成人の腎機能は高齢者より良好であり、その薬物動態は小児症例と類似したものであると推測できる。第 I 相試験で当初得られた 5 日間連日投与における、第 II 相試験での推奨投与量は、成人・小児ともに 1,200 mg/m²と決定された。

上記の第 I 相試験に登録された成人患者 65 例において、ギランバレー症候群様の神経障害は 4 例にみとめられた。ギランバレー症候群発症例の投与量は 40 mg/kg(1,500 mg/m²相当)が 3 例、1,200 mg/m²が 1 例であった。よって当該の神経障害は、1,200 mg/m²以下の投与を受けた 29 例中 1 例にみとめたものの、1,200 mg/m²未満の投与を受けた 13 例にはみとめられていない^[72]。21 歳以下の症例は、COG で行われた 650 mg/m²の 5 日間連日投与の臨床試験に含まれており、第 I 相試験の結果もあわせて、20 歳から 25 歳の若年成人において、650 mg/m²の 5 日間連日投与によって重篤な神経障害が起こる可能性は高くないと推測される。

2.3.9. 寛解導入療法(I_A)終了後寛解導入不能例の取り扱い

BFM 2000 では I_A 終了後 day33 に効果判定を行うが、寛解の有無を問わず治療は I_Bに移行する。そして day33 で光顕上芽球が 5 %以上である症例は、I_B 終了後 VHR 群に層別され、その後も治療が継続される。BFM 2000 T-ALL 症例における I_B 前後(すなわち TP1 と TP2)の MRD10⁻³以上残存症例は、TP1 で 58.3 %、TP2 で 20.6 %と I_B 後で半数以下に減少していた。また TP1 において MRD10⁻²以上残存症例の 46.8 %は TP2 で MRD10⁻⁴以下となっている^[17]。従って I_A 終了後の非寛解症例(M2, M3)も I_B によって寛解に導入されることが期待できるため、本試験は day33 における寛解導入不能例においても、BFM 2000 を踏襲し早期強化療法として I_Bを行ない、寛解導入療法(I_A)終了後に非寛解で早期強化療法(I_B)終了後に寛解を得た症例は TP2 MRD の残存量を問わず VHR 群として Randomized Phase II へと治療を進め SCT の適応とする。早期強化療法(I_B)終了後寛解が得られなかった症例は、本試験治療は中止(off study)とする。

2.3.10. 造血幹細胞移植の適応と有効性

2.3.10.1. 造血幹細胞移植の有効性

BFM グループでは、BFM 90 と BFM 95 のいずれにおいても PPR 群に HLA 一致血縁ドナーがいれば、第 1 寛解期の移植適応としている。これら移植症例の治療成績は、化学療法のための群に比べて有意に良好で^[12]、この結果から T-ALL の予後不良群に対する第一寛解期移植は生存率を向上させると言える。

2.3.10.2. 同種造血幹細胞移植の適応

微小残存病変(MRD)の有無が T-ALL において強い予後因子であることは、BFM 治療研究では既に BFM 90 にて明らかとなっている^[73]。BFM 2000 においては、MRD は I_B 後の TP2 MRD が治療層別化に用いられており、T-ALL における MRD 10⁻³ 以上陽性の症例は、5 年 EFS 50 %以下と予後不良で^[17]、これらの群の症例には移植適応があると考えられる。このため本試験でも TP2 MRD 10⁻³ 以上症例を移植適応とする。BFM 2000 における T-ALL への骨髓移植は、PPR 群では MRD10⁻³ 未満の症例を含めて全例に適応とされている。しかし、1)BFM 2000 における T-ALL PPR 群の治療成績は、5 年 EFS が 68 %と BFM 95 からの治療強化に基づいて改善している(第 19 回国際 BFM 会議発表)ことや、2) 本試験では L-ASP、DEX 及び NEL による BFM 2000 への治療強化が行なわれており、さらなる治療成績の向上が予想されることから、適応症例の縮小は可能と考え、PPR 群 TP2 MRD10⁻³ 未満の症例は移植適応に含めない。また前述したように、TP1 寛解導入不能例も予後は不良であり、I_B による早期強化療法後に完全寛解が得られた場合には TP2 MRD の結果に関わらず移植の適応とする。

2.3.10.3 移植前処置の推奨理由

小児のハイリスク ALL に対する同種造血幹細胞移植において、移植後の白血病の再発は頻度の高い失敗原因の一つであり、GVHD 予防などの支持療法が進歩した今日では再発予防が最も大きな課題である。成人の移植前処置として標準的な全身放射線照射(TBI) (12 Gy、6 分割)とシクロホスファミド(CPA) (60 mg/kg、2 日間)の併用は、放射線感受性の高いリンパ系腫瘍の前処置として有用であるものの、小児においては急性の前処置関連毒性は比較的軽度であり、移植後白血病再発の予防の観点からさらなる強化が検討されてきた。一方、CPA に変わってエトポシド(VP-16) (60 mg/kg、1 日間)を TBI と組み合わせる前処置も考案され、BFM では 2 歳以上の ALL に用いている^[74]。TBI/VP-16 は少なくとも TBI/CPA と同等以上の成績が得られており^[75]、主な副作用としても VP-16 が粘膜障害、CPA が心筋毒性と出血性膀胱炎と異なることから、この両者を TBI と組み合わせた前処置も検討されてきた。

Petersen ら^[76]は同種移植において、TBI 12 Gy に加えて 67 mg/kg の CPA と 36 mg/kg の VP-16 が安全に用いることを示したが、まもなく CPA を 120 mg/kg、VP-16 を 30-45 mg/kg まで増量した成績も報告された^[77]。小児に限った 41 例の報告^[78]では TBI が 12 ないし 14 Gy であるが、CPA 120 mg/kg、VP-16 30 mg/kg との組み合わせで寛解期移植の 3 年 EFS が 68 %、非寛解期移植で 17 %とほぼ満足すべき成績であり、前処置関連毒性としては Bearman 分類で grade III の肝障害が 1 例、grade IV はなく、各臓器の grade I ないし II はいずれも 25 %未満であった^[79]。

国内では東京小児がん研究グループ(TCCSG)が 1995 年から一部の症例で TBI 12 Gy、VP-16 45-50 mg/kg、CPA 120 mg/kg による前処置を開始し、安全性を確認して VP-16 を 60 mg/kg(体重 30

kg 未満)あるいは 1,800 mg/m²(体重 30 kg 以上)まで増量して ALL に対する前処置としている。2005 年に報告された 94 例の成績では、中央値 690 日(範囲;208~2989 日)の観察期間で EFS は初回寛解例(Ph 陽性、MLL 再構成、1999 年までは年齢 7 歳以上かつ白血球数 15 万/ μ L 以上、1999 年以降は前 2 者と寛解導入遅延例とステロイド感受性不良群)の 46 例が 64 %、第 2 寛解期(再発時期は施設判断)の 30 例が 77 %、第 3 以降の寛解期 4 例が 75 %、寛解導入不能あるいは再発期の 14 例が 27 %であった。移植細胞ソース別 EFS では HLA 一致同胞(29 例)が 64 %、非血縁骨髄(39 例)が 63 %、非血縁臍帯血(19 例)が 68 %、両親(7 例)が 57 %であった。移植後 100 日以内の早期死亡は 2 例で、初回寛解期の 1 例が間質性肺炎で、再発期の 1 例が上大静脈症候群で死亡した。移植後 100 日から 6 か月の死亡は 5 例で、再発が 2 例、GVHD、TMA、BO がそれぞれ 1 例であった^[80]。

移植前処置に用いられる他の key drug としてはメルファラン (L-PAM) が知られており、国内では主に名古屋グループを中心に臨床成績が報告されている^[81]。L-PAM は副作用として腎障害、粘膜障害が強いために、前処置薬剤として 2 種類以上の抗癌剤との組み合わせで顕著な移植関連毒性が起こりやすい他、移植後の GVHD 予防に用いるカルシニューリンインヒビターの腎毒性が増強されやすい^[82]。TBI との組み合わせで 140~180 mg/m²まで用いられ、多施設共同研究における実績は少ないものの、抗腫瘍作用では注目に値する成績が示されている。

TBI/VP-16/CPA あるいは TBI/L-PAM による前処置の成績と、従来の TBI/CPA の前処置による成績との比較は、JPLSG SCT 委員会によって 2009 年に行われた^[83]。2005 年度までに日本小児血液学会に登録された 1 歳以上で Ph 染色体を持たない BCP-ALL のうち、初回寛解期 (CR1) または第 2 寛解期 (CR2) で移植を行った例の、前処置別成績を後方視的に検討した。TBI (12 Gy)/CPA (120 mg/kg) の 44 例、TBI/VP-16/CPA (VP-16 50-60 mg/kg) の 80 例、TBI/L-PAM (140-210 mg/m²) の 73 例における 5 年無病生存率は 61 %、71 %、79 %であり、100 日以内の非再発死亡は 5 %、5 %、3 %であった。すなわち、TBI/VP-16/CPA や TBI/L-PAM は TBI/CPA に比べて前処置毒性に関連する死亡の増加なしに、移植成績の向上につながる可能性が示唆された。

以上から TBI/VP-16/CPA あるいは TBI/L-PAM は、多施設共同研究として造血器腫瘍に対して造血幹細胞移植を行う場合の前処置として有用であると考えられた。

したがって、本試験における造血幹細胞移植では、JPLSG SCT 委員会が推奨する移植前処置「付表 7. 小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」を推奨する。

一方 JALSG の登録症例に該当する若年成人に関しては、VP-16 を加えた移植前処置の安全性や有効性について現時点では確立されておらず、本邦においても臨床試験が現在進行中である。よって成人の移植前処置としては、標準的な TBI(12 Gy)と CPA(60 mg/kg、2 日間)の併用を推奨する。

2.4. FCM-MRD と PCR-MRD の比較検討を行う根拠

FCM-MRD は TCR/IgH を用いた PCR-MRD に比して検査が簡便であり、結果を得るまでの期間が短くて済むのが利点である。測定可能な症例の割合も PCR-MRD より高いとされている^[84]。また検査は生細胞のみがターゲットになることから、治療中の骨髄検体、とりわけ day15 のようなポイントでの評価にとりわけ有用である。St. Jude 小児病院の Campana のグループからの報告がよく知られているが、実際には COG, AIEOP-BFM などでも臨床応用がされている。検査の感度はいずれのグループからでも 0.01%として報告されており、10⁻⁴~10⁻⁵とされる PCR-MRD に近い。MRD の値と予後との関係では、St. Jude Total XV study で day19 MRD 0.01%未満が 5 年 EFS 92.6 %、

0.01-0.99 %が 87.8 %, 1.00-4.99 %が 77.4 %, 5 %以上が 56.8 %, 寛解導入療法終了時 MRD 0.01 %未満が 5 年 EFS 89.6 %, 0.01-0.99 %が 79.5 %, 1.00-4.99 %が 38.1 %, 5 %以上が 55.6 %^[59]、COG では寛解導入終了時 MRD 0.01 %未満が 5 年 EFS 88 %, 0.01-0.09 %が 59 %, 0.10-0.99 %が 49 %, 1 %以上が 30 %^[85]、AIEOP-BFM での day15 MRD 0.1%未満が 5 年 EFS 89.9%, 0.1-10%未満が 79.3 %, 10 %以上が 46.1 %と報告されている^[86]。これらの成績から FCM-MRD が PCR-MRD と同等な予後との相関を有することが示され、実際、COG においては FCM-MRD がプライマリーに用いられている。我が国における小児例でのまとまった報告はまだないが、JACLS ALL-02 プロトコルでパイロット研究を行った三重大学の 68 例の BCP 症例の成績(私信)では day15 MRD による 4 年 EFS は 1%未満で 100.0 % (29 例)、1~5%未満で 84.2 % (20 例)、5~25 %未満で 61.7 % (11 例)、25 %以上で 87.5 % (8 例)であった。JACLS では day15 BM が形態学的に 25 %以上の場合には治療強化がされているが、これらの結果から予後良好群の抽出とともに、PCR-MRD による point 1, 2 と同様の絶対的予後不良群の抽出だけでなく、予後良好群の抽出や治療強化により成績向上が望める群を抽出できる可能性がある。本臨床試験においては FCM-MRD を測定することで、結果を PCR-MRD と比較検討して検出感度や予後との相関を確認するとともに、day 15 MRD との組み合わせにより新たなリスク群の抽出が期待できる。

本試験においては以前から FCM-MRD を行ってきた三重大学と成育医療センターなどが検査試薬や手技を出来るだけ共通化し、精度管理を行うことで、我が国における実施体制の整備を図る。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

予想される利益

DEX による寛解導入、L-ASP の集中増量投与、髄注の延長・強化、および HR 群、VHR 群への NEL の導入により、予防照射を全廃し、12 週目の MRD による移植適応決定により初回寛解期移植を縮小する、その結果として 15 歳未満では同等の治療成績を得られる可能性があり、より晩期合併症の少ない治癒が期待できる。また、15 歳以上 24 歳以下では治療成績が向上する可能性がある。

予想される不利益

NEL などによる強化が加わる事により、重大な有害事象が生じる可能性を否定することはできない。また、予防照射を全廃し、初回寛解期移植を縮小することにより、治療成績が低下する可能性がある。15 歳以上 24 歳以下では成人のレジメンに比べて治療が強化されるため、有害事象が増加する可能性がある。有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択基準」、「8.7. 治療変更基準」、「8.9. 支持療法」などがプロトコル委員会で慎重に検討された。本試験では、安全性モニタリング(14.5.5)を行うこととした。また、試験開始後は年 2 回の 定期モニタリングを行い、有害事象が予期された範囲内かどうかを治療研究委員会がモニターする。重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には効果・安全性評価委員会で慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

本試験の意義は、SR群に対するBFM型骨格の治療の安全性と有用性の証明、HR群、VHR群に対する新規薬剤NELを含んだ治療計画の安全性および有用性の証明、予防照射を全廃し第一寛解期

移植を縮小しても同等の治療成績が得られる事の証明、予後不良例における適切な移植前強化療法の選定、15歳以上24歳以下の思春期・若年成人において小児型治療レジメンによる治療成績改善が得られることの証明である。

2.7. 計画されている次期試験

本試験にて欧米と同等あるいはそれ以上の成績が得られた場合、本試験における治療を日本における標準治療とみなすことができる。次期試験では、SR 群に対しても NEL を導入する事でアンスラサイクリンの減量など治療軽減を図る試験、HR, VHR 群に対しては治療成績を向上させるための、より良い強化療法を選択する試験を計画する。

2.8. 目標症例数、症例集積見込みと研究期間

予定登録数:147 例(SR 群:96 例、HR 群:27 例、VHR 群:24 例)

研究期間:2011 年 12 月 1 日～2020 年 11 月 30 日(9 年間)

登録期間:2011 年 12 月 1 日～2017 年 11 月 30 日(6 年間)

追跡期間:2017 年 12 月 1 日～2020 年 11 月 30 日(3 年間)

2.9. 付随研究

- 1) 「多層的オミックス情報に基づく小児白血病の創薬標的候補探索研究、ゲノム情報に基づく小児白血病の創薬標的候補探索研究」(研究代表者:清河信敬)(JPLSG)
- 2) 「小児 T 細胞性急性リンパ性白血病患児の QOL アンケート調査」(研究代表者:石田也寸志)(JPLSG)
- 3) 「SPI1 融合遺伝子関連 T-ALL の臨床像と転写因子高発現機序の解明」(研究代表者:関正史)(JPLSG)

3. 薬剤情報

ここでは、薬剤情報の主なものを記載している。最新の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

3.1. 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化合物の総称。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。

3.1.1. イホスファミド (IFO)

商品名 :イホマイド

剤形 :注 1 g

主な副作用:骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、Fanconi 症候群、急性腎不全、意識障害、幻覚、錯乱、錐体外路症状、脳症、間質性肺炎、肺水腫、心筋障害、不整脈、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、急性膵炎

薬物動態 :主に肝代謝酵素CYP3A4 で代謝され、活性化される。未変化体イホスファミドの尿中排泄率は24 時間で投与量の約6 %。

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。

3.1.2. シクロホスファミド (CPA)

商品名 :エンドキサン

剤型 :注 100 mg、500 mg

主な副作用:骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー様症状、出血性膀胱炎、排尿障害、イレウス、胃腸出血、間質性肺炎、肺線維症、心筋障害、心不全、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、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)

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。

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。

3.1.3. メルファラン (L-PAM)

商品名 :アルケラン

剤型 :注 50 mg

主な副作用:骨髄抑制、感染症、出血、ショック、アナフィラキシー様症状、消化器症状(悪心、嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎、直腸潰瘍、重篤な肝機能障害、黄疸、肝中心静脈閉

塞（症）、心筋症、不整脈、間質性肺炎、肺繊維症、溶血性貧血

薬物動態：メルファランは代謝酵素の関与なしに加水分解され、未変化体は半減期1.3～2.5時間（平均1.9時間）および1.5～31.5時間（平均8.9±11.3時間）で消失する。尿中未変化体排泄率は3.8～41.8 %（平均21.3±17.1 %）であった。

注意事項：GVHD予防にタクロリムスを用いる場合には、腎障害を避けるため、L-PAMの投与はday-3までに終了することが推奨される。

3.2. 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。拮抗する部位によって、葉酸拮抗薬、プリン拮抗薬、ピリミジン拮抗薬に分類される。分裂期の細胞に特異的に作用することが多い。

3.2.1. メトトレキサート (MTX)

商品名：メソトレキセート

剤形：注 5 mg・50 mg・200 mg / 錠 2.5 mg・5 mg

主な副作用：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、重症ネフロパチー、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、膵炎、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
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。

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。

3.2.2. シタラビン (Ara-C)

商品名：キロサイド、キロサイドN

剤形：注 20 mg・40 mg・60 mg・100 mg・200 mg・400 mg(キロサイドN)

主な副作用：ショック、シタラビン症候群、急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、不整脈、心不全、消化管障害、障害中枢神経系、肝膿瘍、急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑

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 %)。

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。

3.2.3. メルカプトプリン (6-MP)

商品名 :ロイケリン

剤形 :散 10 %

主な副作用:骨髄抑制

注意事項 :アロプリノールとの併用に注意(アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある)

3.2.4. L-アスパラギナーゼ (L-ASP)

商品名 :ロイナーゼ

剤形 :注 5000 KU・10000 KU

主な副作用:ショック、アナフィラキシー様症状、脳出血、脳梗塞、肺出血などの重篤な凝固異常、急性膵炎、意識障害を伴う高アンモニア血症、昏睡、意識障害、見当識障害、肝不全などの重篤な肝障害、広範な脳の器質的障害

薬物動態 :L-ASP の大量静脈内投与時には、投与後24 時間以内の尿に投与量の0.04 %しか回収されず、尿中への活性体のまま排泄されることは極めて少ない。

注意事項 :重篤な凝固障害、重篤な急性膵炎、重篤な糖尿病に注意する。

3.2.5. ネララビン (NEL)

商品名:アラノンジー

剤形:注250 mg

主な副作用:神経系障害(傾眠、末梢性ニューロパシー、感覚減退、錯感覚、錯乱状態、てんかん様発作、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似した上行性末梢性ニューロパシー、進行性多巣性白質脳症、致死的てんかん重積状態など)、骨髄抑制、感染症(敗血症、菌血症、肺炎、真菌感染)、腫瘍崩壊症候群、横紋筋融解症

薬物動態:ネララビンは主に肝で代謝され、その主要な代謝経路は抗腫瘍活性代謝物である ara-G を生成するアデノシンデアミナーゼによるO-脱メチル化であり、ara-G は加水分解されてグアニンに代謝される。ネララビン及び ara-G は血漿中から速やかに消失し、半減期は各々30分未満及び2～3時間。ネララビン及び ara-G の一部は腎を經由して排泄される(尿中排泄率は各々投与量の約5 %及び約23 %)。

注意事項:神経毒性は本剤の用量規制因子である。本剤による治療を受けている患者においては神経系障害の徴候及び症状を注意深く観察すること。本剤は希釈せずに使用すること。

3.3. DNA トポイソメラーゼ阻害薬

細胞周期のS 期後半からG₂ 期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、DNA 構造変換を伴う酵素トポイソメラーゼの活性を阻害する。

3.3.1. エトポシド (VP-16)

商品名:ベプシド、ラストット

剤型 :注100 mg

保存方法 :室温保存

主な副作用 :骨髄抑制、汎血球減少、脱毛、ショック、アナフィラキシー様症状、間質性肺

炎、発熱、血圧低下、不整脈、発疹、紅斑、消化器症状(悪心嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛、便秘など)、肝毒性、腎毒性、二次がん(白血病など)

薬物動態：肝で代謝され、胆汁中および尿中に排泄される。

注意事項：100 mg あたり250 ml (0.4 mg/ml)以上の生理食塩水などの輸液に混和し、1 時間かけて点滴静注する。遮光すること。急速静注により一過性の血圧低下、不整脈が報告されているので点滴速度に注意する。薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすため、血管外漏出を生じないように注意する。

3.4. 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、心毒性などが強い。

3.4.1. ダウノルビシン（DNR）

商品名：ダウノマイシン

剤形：注 20 mg

主な副作用：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

薬物動態：主として肝臓で代謝される。排泄経路は主として胆汁中である。本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

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。

3.4.2. ドキソルビシン（DXR）

商品名：アドリアシン

剤形：注 10 mg

主な副作用：骨髄抑制、悪心、嘔吐、粘膜障害、下痢、口内炎、慢性・急性心毒性、心筋障害、ショック、萎縮膀胱

薬物動態：主として肝臓で代謝される。40～50 %が胆汁排泄、4～5 %が尿中排泄。生体内半減期18～30時間。

注意事項：心筋障害に注意が必要(総投与量が500 mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意する)。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。

3.4.3. ピラルビシン（THP）

商品名：テラルビシン、ピノルビン

剤型：注10 mg、20 mg

主な副作用：骨髄抑制、心筋障害、心不全、口内炎、悪心、嘔吐、脱毛、局所壊死(薬剤の血管漏出時)

薬物動態：主として肝臓で代謝される。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。

注意事項：心筋障害に注意が必要。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。

本剤は pH6 付近が最も安定であり、酸性側 (pH5 以下) 及びアルカリ性側 (pH8 以上) で経時的に力価が低下する。溶解時の pH により力価の低下および濁りを生じることがあるので、他の薬剤との混合を避けること。ピノルビンは生食水に溶けにくいので 5 %ブドウ糖液あるいは注射用水などに溶解して投与すること。テラルビシンは生食水にも溶けやすく、バイアルに 5 %ブドウ糖、注射用水または生食水 10 mL を加えて溶解する。テラルビシンに生食水 10 mL を加えて溶解した場合、末梢静脈投与の際の血管痛は軽減する。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

3.5. 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。薬剤はビンカアルカロイドとタキサンに大別される。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。

3.5.1. ビンクリスチン (VCR)

商品名 : オンコビン

剤形 : 注 1 mg

主な副作用: 末梢神経障害 (神経麻痺、筋麻痺、痙攣等)、骨髄抑制、錯乱、昏睡、イレウス、消化管出血、消化管穿孔、脱毛、痙攣、起立性低血圧、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、アナフィラキシー様症状、心筋虚血、脳梗塞、難聴、呼吸困難、気管支痙攣、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸

薬物動態 : 代謝には肝代謝酵素 CYP3A が関与している。

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。

注意事項 : 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。

3.5.2. ビンデシン (VDS)

商品名 : フィルデシン

剤形 : 注 1 mg・3 mg

主な副作用: 骨髄抑制、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、麻痺性イレウス、消化管出血、間質性肺炎、心筋虚血、脳梗塞、神経麻痺、痙攣、聴覚異常、筋力低下 (起立障害、歩行障害、階段昇降障害、手指運動障害等)、知覚異常、末梢神経障害、アナフィラキシー様症状

薬物動態 : 血中濃度の推移は 2 相性を示し、 β 相 (第 2 相) 半減期は 22~29 時間。広範囲の組織に分布。中枢神経への移行はわずかである。代謝には肝代謝酵素 CYP3A が関与している。ビンデシン投与 24 時間までの尿中排泄率は 13 % であり、主には胆汁を介して糞中に排泄される。

注意事項 : 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

3.6. 副腎皮質ステロイド

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。

3.6.1. デキサメタゾン (DEX)

商品名 :デカドロン

剤形 :注 1.65 mg・3.3 mg・6.6 mg(デキサメタゾン換算*注釈参照)/錠 0.5 mg /エリキシル 0.01 %

主な副作用:誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎、精神変調、うつ状態、痙攣、骨粗鬆症、大腿骨・上腕骨の骨壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折、緑内障、後嚢白内障、血栓塞栓症

薬物動態 :本剤は主に肝代謝酵素CYP3A4 により代謝される。また、CYP3A4 の誘導作用をもつ。

注意事項 :抗炎症作用、抗アレルギー作用を有し、糖・蛋白・脂質等の代謝、生体の免疫反応等に影響を及ぼす。デキサメタゾンのグルココルチコイド活性はHDCの25～30倍強力であるが、HDCとの等力価用量では、ほとんどナトリウム貯留作用はみられない。長期投与で発育抑制、頭蓋内圧亢進症状が現れやすい。

*注釈:従来のデカドロン注射液(萬有製薬)はリン酸デキサメサゾン換算で2 mg、4 mg、8 mgと表記されてきた。一方、デカドロン錠およびデカドロンエリキシルではデカドロン換算量で表記されてきた。これまで本邦の実臨床においては、デキサメサゾンの内服が困難な症例で注射剤へ変更する場合にはリン酸デキサメサゾン換算量のまま投与されることが多かったと思われる。錠剤(デキサメサゾン換算)から注射剤(リン酸デキサメサゾン換算)への同量での置換は、注射剤での投与量がデキサメサゾン換算量として82.5 %と減量となるものの、デカドロン錠内服のbioavailabilityが78±12.1 %と相対的に低いことと相殺されるとの考え方から暗黙のうちに了解されてきたと推察される^[87]。しかしながら、平成21年9月、医療事故防止対策として、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて(平成12 年9 月19 日付医薬発第935 号)」に基づき、成分および効能・効果は従来品と変わらないものの、含量の表記がデキサメサゾン換算に変更された(例:デカドロン注射液8 mg→デカドロン注射液6.6 mg)。臨床現場での混乱を避けるため、本プロトコールではデキサメサゾン投与量は原則として内服量を基本として記載し、注射剤への変更の際には、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算することにする。

3.6.2. プレドニゾン (PSL)

商品名 :プレドニン、プレドニゾン、水溶性プレドニン

剤形 :注 10 mg・20 mg・50 mg /錠 5 mg /散 1 %

主な副作用:誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、消化管穿孔、消化管出血、膵炎、精神変調、うつ状態、痙攣、骨粗鬆症、大腿骨・上腕骨の骨壊死、ミオパシー、緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤、硬膜外脂肪腫、腱断裂

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。

(内服)

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。

3.6.3. ヒドロコルチゾン (HDC)

商品名 : ソル・コーテフ、サクシゾン、ハイドロコトソン (HDC)

250 mg、500 mg、1000 mg (ソル・コーテフ)/注 100 mg、300 mg、500 mg、

1,000 mg (サクシゾン)/100 mg、500 mg (ハイドロコトソン)

保存方法 室温保存 (遮光)

主な副作用 肥満、多毛、体液・塩分貯留、高血圧、低カリウム血症、筋力低下、関節痛、大腿骨及び上腕骨等の骨壊死、消化管潰瘍、消化管出血、膵炎、クッシング症候群、頭痛、痙攣、頭蓋内圧亢進、発育障害、精神変調、ミオパチー、緑内障、後囊白内障

薬物動態 血中半減期は約 100 分。

注意事項: 脊髄腔内注射 (髄注) の適用があるのはサクシゾンのみである。

3.7. 免疫抑制剤

3.7.1. シクロスポリン (CyA)

商品名 : サンディミュン、ネオーラル

剤型 : カプセル 25、50 mg・注 250 mg (サンディミュン)、

カプセル 10、25、50 mg・内服 5.0 g/50 mL (ネオーラル)

主な副作用: ショック、腎機能障害、肝障害、中枢神経系障害、感染症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚)

注意事項 : TAC や他の免疫抑制剤、ステロイドとの併用により、血中濃度が上昇することがある。

抗真菌剤、抗生剤、消炎鎮痛剤との併用時は腎機能を頻回にチェックする。テオフィリンの血中濃度を上昇させることがある。過剰投与により副作用の頻度が上昇し、投与量減少により GVHD が起こりやすくなる。血中濃度を頻回に測定し、投与量を調節する。また腎・肝・膵機能を頻回にチェックし、異常が認められた場合は減量・休薬などの適切な処置を行う。また感染症の発現に注意する。痙攣や意識障害などで脳症が疑われる場合は MRI、CT を行う。高血圧にて脳症の危険性が高まるため、血圧管理に十分に留意する。その他、血中濃度を上昇させる要因は、アゾール系薬剤 (Itraconazole、Fluconazole 等)、ステロイド剤、グレープフルーツの摂取等。低下させる要因は、抗痙攣剤 (Carbamazepine、Phenobarbital、Phenytoin)、Rifampicin 等。

3.7.2. タクロリムス (TAC)

商品名 : プログラフ

剤型 : 注 5 mg・顆粒 0.2 : mg・カプセル 0.5、1、1.5 mg・グラセプター徐放性カプセル 0.5、1、5 mg

主な副作用: ショック、急性腎不全、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害、中枢神経障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、イレウス、皮膚粘膜眼症候群、呼吸困難、感染症、リンパ腫など

の悪性腫瘍、膵炎、糖尿病、高血糖

注意事項：血中濃度を上昇させる要因は、アゾール系薬剤(Itraconazole、Fluconazole 等)、ステロイド剤、グレープフルーツの摂取等。低下させる要因は、抗痙攣剤 (Carbamazepine、Phenobarbital、Phenytoin)、Rifampicin 等。高血圧にて脳症の危険性が高まるため、血圧管理に十分に留意する。

3.8. 活性型葉酸

3.8.1. ロイコボリン (LV)

一般名：ロイコボリンカルシウム

剤型：注 3 mg

保存方法：室温保存

主な副作用：ショック、アナフィラキシー様症状(本剤のみで副作用発現頻度が明確となる調査は実施していない。)

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。

4. 試験で用いる診断基準

4.1. ALL の定義

骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の 25 %を超える場合を ALL とする。リンパ芽球は特殊染色でエステラーゼ陰性かつペルオキシダーゼ(またはズダンブラック)陰性である。陰性の基準は 3 %未満とする。JPLSG 免疫診断委員会の規定に従い、免疫マーカー所見によって M0、M5a、M7 を否定する。

T-ALL の診断は、以下に述べる免疫学的診断基準に従って行う。通常の T-ALL とともに、Mixed lineage leukemia として分類される(下記参照)骨髄抗原陽性 T-ALL も本試験の対象症例とする。

4.2. 診断日の定義

診断日は診断の根拠となる白血病細胞を採取した日とする。

4.3. 免疫学的診断基準(JPLSG の分類)

T-ALL	
CD3または細胞質内(cy)CD3陽性、かつCD2、CD5、CD7、CD8のうち1つ以上が陽性。	
B細胞系ALL	
B-precursor	CD19、cyCD79a、CD20、CD22のうち2つ以上が陽性、細胞質内 μ 鎖、Ig κ 、Ig λ がすべて陰性
Pre-B	CD19、cyCD79a、CD20、CD22のうち2つ以上が陽性、細胞質内 μ 鎖が陽性、Ig κ と Ig λ が陰性
成熟B細胞性(Mature B)	CD19、cyCD79a、CD20、CD22のうち2つ以上が陽性、Ig κ または Ig λ が陽性
Acute Mixed Lineage Leukemia (AMLL)	
骨髄抗原陽性B細胞系ALL	1. CD19、cyCD79a、CD20、CD22のうち2つ以上が陽性、かつ、 2. CD3陰性およびcyCD3陰性、かつ、 3. cyMP0陰性で、CD13、CD15、CD33またはCD65が陽性
骨髄抗原陽性T-ALL	1. T-ALLの基準を満たし、かつ、 2. cyCD79a陰性、かつ、 3. cyMP0陰性で、CD13、CD15、CD33またはCD65が陽性
リンパ系抗原陽性AML	1. cyMP0陽性、もしくはCD13、CD15、CD33、CD65の2つ以上が陽性、かつ、 2. CD3陰性およびcyCD3陰性かつcyCD79a陰性、かつ、 3. CD2、CD5、CD7、CD19、CD22、もしくはCD56が陽性
True mixed lineage leukemia	1. cyMP0陽性、かつ、B細胞系の診断基準を満たす、もしくは、 2. cyMP0陽性、かつ、T-ALLの診断基準を満たす、もしくは、 3. B細胞系とT-ALLの両方の診断基準を満たす
Acute Undifferentiated Leukemia (AUL)	
B細胞系ALL、T-ALL、AML、何れの分類にも当てはまらないもの。	

4. 4. 臓器浸潤の評価基準

4. 4. 1. 中枢神経系 (CNS) 浸潤

4. 4. 1. 1. CNS status の判定のための検査

初診時中枢神経浸潤の有無の判定に際しては、腰椎穿刺に伴う芽球の髄腔内侵入を防止するため、初回髄液検査は必ず初回髄注と同時に行う。髄注の用意なく、髄液検査を単独で行ってはならない。芽球の有無はすべてサイトスピン標本により判定する。髄液細胞数は白血球 (WBC) 数だけでなく赤血球 (RBC) 数の算定も必要である。また、頭部断層撮影 (MRI あるいは CT) による腫瘍性病変などの検索も治療開始前に必須である。

CNS status の分類

CNS-1: 髄液中 WBC 数に関わらず、髄液中に芽球なし

CNS-2: 以下の場合を CNS-2 とする

CNS-2a: 髄液中 RBC 数 $< 10 / \mu\text{L}$; 髄液中 WBC 数 $< 5 / \mu\text{L}$ かつ芽球あり

CNS-2b: 髄液中 RBC 数 $\geq 10 / \mu\text{L}$; 髄液中 WBC 数 $< 5 / \mu\text{L}$ かつ芽球あり

CNS-2c: 髄液中 RBC 数 $\geq 10 / \mu\text{L}$; 髄液中 WBC 数 $\geq 5 / \mu\text{L}$ かつ芽球あり
かつ Steinherz/Bleyer 基準(*)を満たさない

CNS-3: 以下の場合を CNS-3 とする

CNS-3a: 髄液中 RBC 数 $< 10 / \mu\text{L}$; 髄液中 WBC 数 $\geq 5 / \mu\text{L}$ かつ芽球あり

CNS-3b: 髄液中 RBC 数 $\geq 10 / \mu\text{L}$; 髄液中 WBC 数 $\geq 5 / \mu\text{L}$ かつ芽球あり
かつ Steinherz/Bleyer 基準(*)を満たす

CNS-3c: CNS 浸潤の症状・徴候があり (顔面神経麻痺などの脳神経症状がある場合など)、かつ CT または MRI で中枢神経病変を認める

1) 芽球の有無はすべてサイトスピンを行って判定する。

2) CNS-3 (CNS-3a、CNS-3b、CNS-3c) を CNS 浸潤陽性と定義する。

3) traumatic tap の取り扱い

髄液中 RBC 数 $\geq 10 / \mu\text{L}$ を traumatic tap と定義する (COG の基準)。

traumatic tap の場合で、髄液中 WBC $\geq 5 / \mu\text{L}$ かつ芽球ありの場合に、以下に示す Steinherz/Bleyer 基準により CNS-2 または CNS-3 に分類する。

<Steinherz/Bleyer 基準>

髄液中 WBC 数 / 髄液中 RBC 数 $> (\text{末梢血 WBC 数} / \text{末梢血 RBC 数}) \times 2$

※Steinherz/Bleyer 基準陽性の場合には CNS-3b、これを満たさない場合には CNS-2c と判定する (COG の基準)。

4. 4. 2. 精巣浸潤

片側あるいは両側の硬く無痛性の精巣腫大がみられるものとする。精巣腫大の評価は、原則として Prader の精巣容積計を用いて左右の精巣容量を測定し、以下の暦年齢別精巣容量^[88]を目安に年齢相当より大きい場合とする (平均値+2SD 以上)。超音波検査にて他の疾患を除外する。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。尚、Prader の精巣容量計の最大値は 25 mL であること、下記の表において 14 歳の平均値+2SD は 25.3 mL であることから、15 歳以上では精巣容積 25 mL を超える場合に、性成熟度、硬さ、対側との比較、超音波所見などの画像診断を

用いて、総合的に浸潤の有無を判断する。

年齢	精巣容量 (mL)		年齢	精巣容量 (mL)	
	右	左		右	左
新生児	1.1±0.4	1.1±0.4	7 歳	1.3±0.4	1.2±0.4
1 か月	1.8±0.5	1.7±0.7	8 歳	1.6±0.7	1.4±0.6
3 か月	1.6±0.4	1.4±0.4	9 歳	1.7±0.8	1.7±0.8
1 歳	1.3±0.3	1.1±0.4	10 歳	2.3±1.2	2.2±1.2
2 歳	1.5±0.4	1.5±0.5	11 歳	3.2±1.7	3.3±1.9
3 歳	1.1±0.4	1.1±0.4	12 歳	6.6±3.8	6.4±4.1
4 歳	1.2±0.3	1.2±0.4	13 歳	9.8±4.5	9.5±4.9
5 歳	1.4±0.4	1.4±0.4	14 歳	16.4±4.6	15.3±5.0
6 歳	1.4±0.4	1.2±0.4			

4.4.3. 肝腫大、肝浸潤

肝腫大の程度は、仰臥位において右鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さを cm 単位で表現する。肝内に結節性病変がみられる場合には、他の原因が除外されれば肝浸潤とする。

4.4.4. 脾腫大、脾浸潤

脾腫の程度は仰臥位において左鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さを cm 単位で表現する。左肋骨弓(鎖骨中心線との交点)と臍との間の距離も同じく cm 単位で記載しておく。脾内に結節性病変がみられる場合には、他の原因が除外されれば脾浸潤とする。

4.4.5. 腎浸潤

片側あるいは両側腎の腫大や瀰漫性のエコー所見の異常、あるいは結節性病変がみられるもの。ALL の診断が確定していれば生検は不要であるが、寛解導入後には正常化を確認する。下記の正常小児腎のエコーによる計測値+2SD 以上の大きさを呈するものを腎腫大と定義する^{[89], [90]}。

年齢	長径 (cm)	短径 (cm)	年齢	長径 (cm)	短径 (cm)
<1 か月	4.7±0.4	2.2±0.2	6~7 歳	8.1±0.5	3.4±0.3
2~11 か月	5.6±0.8	2.7±0.6	8~9 歳	8.5±0.5	3.7±0.4
1 歳	6.5±0.3	3.1±0.3	10~11 歳	9.2±0.6	4.0±0.4
2 歳	6.9±0.5	3.1±0.3	12~13 歳	9.7±0.5	4.2±0.4
3 歳	7.2±0.7	3.2±0.2	14~15 歳	10.2±0.7	4.3±0.3
4 歳	7.6±0.6	3.2±0.4	16~23 歳*	10.4±0.6	4.4±0.3
5 歳	7.7±0.5	3.3±0.2			

mean±SD

* 24 歳の症例は 16-23 歳の正常範囲を用いて判定する。

4.4.6. 骨浸潤

単純 X 線写真で骨に病変がみられるもの。骨端下部の横断透亮線 submetaphyseal lucent bands、散在性の骨融解像、骨膜反応、まれに骨硬化像などがみられる。圧迫骨折を呈することもある。ALL の診断が確定していれば生検は不要である。骨痛のみでは骨浸潤とみなさない。

4.4.7. リンパ節浸潤、リンパ節腫大

最大径を mm 単位で記載する。ALL の診断が確定していれば生検は不要であるが、他の疾患が疑われる場合や、寛解導入療法後に正常化しない場合には生検を考慮する。

4.4.8. 縦隔浸潤、縦隔腫大

画像診断(単純 X 線、CT、MRI 等)で縦隔に浸潤像がみられるもの。ALL の診断が確定している場合には、生検は不要である。前縦隔の腫瘍が胸部 X 線 PA 像で Th5 レベルにおいて胸郭幅の 1/3 を超える場合、縦隔腫瘍と定義する。CT や MRI においては、Th5 のレベルで横径が胸腔内径の 33 %を超える縦隔腫瘍を「bulky disease(巨大腫瘍)」とみなす。

4.4.9. 皮膚浸潤

臨床的に明らかな皮膚病変。他の疾患が疑われる場合や寛解判定時に消失しない場合には生検を考慮する。リンパ節病変や軟部組織腫瘍から連続的に皮膚に浸潤している場合には、皮膚原発病変とはみなさない。

5. 患者選択基準

5.1. 適格基準

以下の基準を全て満たしているものを適格とする。

- 1) T 細胞性急性リンパ性白血病と診断されている { (CD3 または cyCD3 陽性)かつ CD2, CD5, CD7, CD8 のうち 1 つ以上が陽性}。
- 2) 診断時年齢が 24 歳以下である。
- 3) ECOG performance status(PS)スコアが 0-2 である。但し、PS の悪化が白血病に起因すると考えられる場合は PS スコア 3 まで許容する。
- 4) 抗がん剤治療や放射線治療を受けていない。

注)治療開始 1 か月以内にステロイド投与が行われている場合は、研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談して判断する。

- 5) 下記の 2 つの条件を同時に満たす十分な臓器機能を有している。

検査値は症例登録日より 7 日以内の値とする。

T-Bil 値:年齢別検査基準値上限の 3 倍未満

クレアチニン:年齢別検査基準値上限の 3 倍未満

※ 年齢別検査基準値は次頁参照「(21 歳以上は 20 歳の基準を用いる)」

- 6) 本試験参加について本人または代諾者から文書で同意が得られている。

注:患者が 16 歳以上の場合は、インフォームド・コンセントも受けなければならない。又、患者が 7 歳以上 15 歳以下の場合は、インフォームド・アセントを受けることが好ましい。

※ JPLSG の参加施設では、本試験参加の同意取得に先立って、JPLSG 登録の同意を得ていることが必須である(「7. 症例登録およびリスク別登録」を参照のこと)。

5.2. 除外基準

以下のいずれかにあてはまるものは不適格とする。

- 1) CTCAE v4.0 で grade 3 以上の頭蓋内出血を伴う。
- 2) コントロール困難な感染症(活動性の結核、HIV 抗体陽性例を含む)を伴う。
- 3) 妊娠中、授乳中、または妊娠している可能性が高い場合。
- 4) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある。
- 5) ダウン症候群である。
- 6) 次式に従って Fridericia 補正を行なった QTfc 値が 0.45 秒以上である。

$$QTfc = QT/RR^{1/3}$$

※QTfc は QT 時間(秒)を RR 時間(秒)の 3 乗根で除したものであるが、QT 間隔(秒)と RR 間隔(秒)または心拍数を測定して、「5.4. QTfc 値(Fridericia 補正<RR3 乗根補正>した QT 値)換算表」から QTfc 値を求めても良い。

- 7) その他担当医が不適当と判断する場合。

5.3. 年齢別基準値

検査項目 /性別 年齢		クレアチニン (mg/dL)		総ビリルビン (mg/dL)	
		男	女	男	女
月齢 (か月)	0	0.32	0.32	3.20	
	1	0.31	0.31	2.30	
	2	0.30	0.30	1.35	
	3	0.30	0.30	0.80	
	4	0.30	0.30	0.62	
	5	0.30	0.30	0.60	
	6	0.30	0.30	0.59	
	7	0.30	0.30	0.59	
	8	0.30	0.30	0.59	
	9	0.31	0.31	0.59	
	10	0.31	0.31	0.59	
	11	0.32	0.32	0.59	
年齢(歳)	1	0.33	0.33	0.67	
	2	0.38	0.35	0.80	
	3	0.40	0.38	0.85	
	4	0.43	0.41	0.85	
	5	0.47	0.45	0.85	
	6	0.50	0.48	0.85	
	7	0.53	0.51	0.85	
	8	0.57	0.55	0.85	
	9	0.60	0.60	0.90	
	10	0.65	0.65	0.95	
	11	0.70	0.69	1.00	
	12	0.78	0.71	1.10	
	13	0.85	0.73	1.20	
	14	0.90	0.74	1.25	
	15	0.95	0.75	1.30	
	16	0.98	0.75	1.35	
	17	1.00	0.75	1.40	
	18	1.00	0.75	1.40	
	19	1.00	0.75	1.40	
	20	1.00	0.75	1.40	

※クレアチニン、総ビリルビンは基準範囲の上限値を示す。

<参考文献>

クレアチニン、総ビリルビン

・田中敏章. 潜在基準値描出法による小児臨床検査基準値範囲の設定. 日本小児科学雑誌
2008 ; 112 : 1117-1132

5.4. QT_{fc} 値 (Fridericia 補正 < RR3 乗根補正 > した QT 値) 換算表^[91]

心拍数	RR 間隔 (秒)	QT 間隔(秒)												
		0.32	0.34	0.36	0.38	0.4	0.42	0.44	0.46	0.48	0.5	0.52	0.54	0.56
40.5	1.48	0.281	0.298	0.316	0.333	0.351	0.369	0.386	0.404	0.421	0.439	0.456	0.474	0.491
41.7	1.44	0.283	0.301	0.319	0.337	0.354	0.372	0.390	0.407	0.425	0.443	0.460	0.478	0.496
42.9	1.4	0.286	0.304	0.322	0.340	0.358	0.375	0.393	0.411	0.429	0.447	0.465	0.483	0.501
44.1	1.36	0.289	0.307	0.325	0.343	0.361	0.379	0.397	0.415	0.433	0.451	0.469	0.487	0.505
45.5	1.32	0.292	0.310	0.328	0.346	0.365	0.383	0.401	0.419	0.438	0.456	0.474	0.492	0.511
46.9	1.28	0.295	0.313	0.332	0.350	0.368	0.387	0.405	0.424	0.442	0.461	0.479	0.497	0.516
48.4	1.24	0.298	0.316	0.335	0.354	0.372	0.391	0.410	0.428	0.447	0.465	0.484	0.503	0.521
50.0	1.2	0.301	0.320	0.339	0.358	0.376	0.395	0.414	0.433	0.452	0.471	0.489	0.508	0.527
51.7	1.16	0.305	0.324	0.343	0.362	0.381	0.400	0.419	0.438	0.457	0.476	0.495	0.514	0.533
53.6	1.12	0.308	0.327	0.347	0.366	0.385	0.404	0.424	0.443	0.462	0.481	0.501	0.520	0.539
55.6	1.08	0.312	0.331	0.351	0.370	0.390	0.409	0.429	0.448	0.468	0.487	0.507	0.526	0.546
57.7	1.04	0.316	0.336	0.355	0.375	0.395	0.415	0.434	0.454	0.474	0.494	0.513	0.533	0.553
60.0	1	0.320	0.340	0.360	0.380	0.400	0.420	0.440	0.460	0.480	0.500	0.520	0.540	0.560
62.5	0.96	0.324	0.345	0.365	0.385	0.405	0.426	0.446	0.466	0.487	0.507	0.527	0.547	0.568
65.2	0.92	0.329	0.350	0.370	0.391	0.411	0.432	0.452	0.473	0.494	0.514	0.535	0.555	0.576
68.2	0.88	0.334	0.355	0.376	0.397	0.417	0.438	0.459	0.480	0.501	0.522	0.543	0.564	0.584
71.4	0.84	0.339	0.360	0.382	0.403	0.424	0.445	0.446	0.488	0.509	0.530	0.551	0.572	0.594
75.0	0.8	0.345	0.366	0.388	0.409	0.431	0.452	0.474	0.496	0.517	0.539	0.560	0.582	0.603
78.9	0.76	0.351	0.373	0.394	0.416	0.438	0.460	0.482	0.504	0.526	0.548	0.570	0.592	0.614
83.3	0.72	0.357	0.379	0.402	0.424	0.446	0.469	0.491	0.513	0.536	0.558	0.580	0.602	0.625
88.2	0.68	0.364	0.387	0.409	0.432	0.455	0.478	0.500	0.523	0.546	0.569	0.591	0.614	0.637
93.8	0.64	0.371	0.395	0.418	0.441	0.464	0.487	0.511	0.534	0.577	0.580	0.603	0.627	0.650
100.0	0.6	0.379	0.403	0.427	0.451	0.474	0.498	0.522	0.545	0.569	0.593	0.617	0.640	0.664
107.1	0.56	0.388	0.412	0.437	0.461	0.485	0.510	0.534	0.558	0.582	0.607	0.631	0.655	0.679
115.4	0.52	0.398	0.423	0.448	0.473	0.497	0.522	0.547	0.572	0.597	0.622	0.647	0.672	0.696
125.0	0.48	0.409	0.434	0.460	0.485	0.511	0.536	0.562	0.588	0.613	0.639	0.664	0.690	0.715
136.4	0.44	0.421	0.447	0.473	0.500	0.526	0.552	0.578	0.605	0.631	0.657	0.684	0.710	0.736
150.0	0.4	0.434	0.461	0.489	0.516	0.543	0.570	0.597	0.624	0.651	0.679	0.706	0.733	0.760

6. 中央診断、中央検査

施設で ALL の形態診断が行われた時点で、JPLSG 参加施設は JPLSG 登録を行い(「7. 1. 症例登録」参照)、初発診断時未治療の骨髄血あるいは末梢血を用いて行う (ALL-B12 が開始されるまでは、施設診断で T-ALL と診断された後に検体を送付する)。尚、検体提出には中央診断提出同意が必要である。

JALSG 参加施設は T-ALL と施設診断が確定した後に ALL-T11 症例登録を行い、初発診断時未治療の骨髄血あるいは末梢血を用いて行う。

本試験において実施される中央診断および中央検査は以下の通りである。

内容および実際の検体採取方法、送付方法、送付先等の詳細については、各項目を参照のこと。

検査項目	検査施設	提出時期
形態中央診断	福岡大学	BMA1 (初発診断時) PB1 (day8) BMA2 (day15) BMA3 (TP1) BMA4 (TP2)*BMA3でCR未達成の症例のみ。 再発時
キメラ遺伝子検査スクリーニング	BML に提出 BML にて RNA 抽出処理後、筑波大学へ搬送される	BMA1 (初発診断時)
免疫グロブリン (Ig)/T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析	BML に提出 BML にて DNA 抽出処理後、愛知医科大学へ搬送される (2018 年 10 月 31 日で終了)	BMA1 (初発診断時)プライマー作成 ※プライマー設計不能例は連絡が届き次第提出不要 BMA3 (TP1) BMA4 (TP2) <BMA5以降はVHRのみ> BMA5:初回HR3 or Con. C 開始直前 BMA6:初回HR2 or Con. A 開始直前 BMA7:初回HR1 or Con. B 開始直前 BMA8:初回 HR1 or Con. B 後の骨髄抑制回復直後
細胞表面マーカー	三重大学 (2018 年 2 月 28 日で受付終了) 国立成育医療研究センター	BMA1 (初発診断時) 再発時(原則、初発時の提出施設へ提出)
フローサイトメトリーを用いた MRD 解析	三重大学 国立成育医療研究センター	BMA1 (初発診断時)※追跡不能例は連絡が届き次第提出不要 PB1 (day8) BMA2 (day15) BMA3 (TP1) BMA4 (TP2) 再発時

【 初発時検体の採取量の目安『細胞数によって必要量は変わるので注意』】

(1) 施設診断用検体(自施設の方法に従って提出の事)

- 1) スメア・形態診断用: 0.1 mL
- 2) 染色体G-band 用: 0.5 mL
- 3) 細胞表面マーカー用(自施設あるいはコマーシャルラボ): 1-2 mL

(2) 中央診断/検査施設送付用検体の採取量目安と採取方法

- 1) 細胞表面マーカー用(中央診断) 1-2 mL
(抗凝固剤としてヘパリンNa を使用して採取、滅菌容器に入れて4℃冷蔵送付)
- 2) PCR-MRD 解析用:3-5 mL
(抗凝固剤としてヘパリンNa を使用して採取、滅菌容器に入れてBMLに提出)
- 3) キメラ遺伝子スクリーニング用:3-5 mL
(抗凝固剤としてヘパリンNa を使用して採取、滅菌容器に入れてBMLに提出)
- 4) 塗沫標本 メイギムザ染色1枚、ペルオキシダーゼ染色1枚、未染色 4枚
(破損を避けるため十分な包装を行い室温で送付)

それぞれの検査について、依頼書や検体の送付においては、JPLSG 登録番号または ALL-T11 症例登録番号のみを用いて、同定され研究対象者のプライバシーを保護する。

6. 1. 形態中央診断

形態中央診断の位置付け

骨髓塗沫標本を収集し形態中央診断結果を行うことにより、施設診断の妥当性を回顧的評価することが可能となる。本試験の妥当性を担保するために極めて重要な位置を占めるため、確実に実行することが求められる。尚、試験運用上(リスク層別化)のBMA3、BMA4の判定は施設診断を採用する。最終解析に用いる各ポイントでの骨髓芽球比率(および完全寛解率)にも、実際にリスク層別化に用いられた施設診断結果を用いる。

1) 標本の作製方法

塗沫標本作製、メイギムザ(ライトギムザ)染色、ペルオキシダーゼ染色の方法については詳細な規定を設けない。各施設で確立している方法で行う。

2) 検体の種類と送付のタイミング

BMA1、BMA2、BMA3 の骨髓塗沫標本、および day8 末梢血塗沫標本を送付する。

BMA3で完全寛解(CR)に未到達の症例(CRs、non-CR、non-CRsを含む；「9. 1. 2. 完全寛解の定義」を参照)においてのみ、BMA4あるいは再発時に記載のとおり検体を送付する。

送付のタイミング、送付する検体の種類と枚数、その他必要事項については下記一覧の通り。

標本の作製時期	標本の種類	枚数	標本送付時期
BMA1 (初発診断時)	骨髓塗沫標本 末梢血塗沫標本	メイギムザ染色* 1枚 ペルオキシダーゼ染色 1枚 未染色 2枚 メイギムザ染色* 1枚 未染色 1枚	ALL-T11 症例登録後 可及的早期に提出。
PB1 寛解導入療法 (I _A) : day8	末梢血塗沫標本	メイギムザ染色* 1枚 未染色 1枚	BMA3 (あるいはBMA4) と一緒に提出。
BMA2 寛解導入療法 (I _A) : day15	骨髓塗沫標本	メイギムザ染色 1枚 未染色 2枚	BMA3 (あるいはBMA4) と一緒に提出。
BMA3 (TP1) 寛解導入療法 (I _A) 終了 後 : day33-40	骨髓塗沫標本	メイギムザ染色 1枚 未染色 2枚	標本作製後可及的早期 に提出。*但し、 BMA4の送付が必要な 場合はBMA4と一緒に 提出。
BMA4 (TP2) 早期強化療法 (I _B) 終了後 *但し、対象は BMA3 (TP1) でCR未達成の 症例 (CRs、non-CR、 non-CRs含む) のみ。	骨髓塗沫標本	メイギムザ染色 1枚 未染色 2枚	標本作製後可及的早期 に提出。
再発時	骨髓塗沫標本	メイギムザ染色 1枚 ペルオキシダーゼ染色 1枚 未染色 2枚	標本作製後可及的早期 に提出。

3) 送付方法

- 3-1. 「ALL-T11 形態中央診断依頼書」に必要事項を記入し FAX 送信にて事前連絡する。
- 3-2. 標本が割れないようにクッション剤などを用いて梱包し、通常の小包で送付する(送付費用は施設負担)。「ALL-T11 形態中央診断依頼書」を同封すること。
- 3-3. 送付方法は郵送、宅配便の何れでも良い。

4) 送付先

中央診断は福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学(責任者:阿南建一)に於いて行う。送付先は以下のとおり。

阿南建一
福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1
FAX:092-865-5656
E-mail:anami1212@fukuoka-u.ac.jp

5) 検体受付日

月曜日～金曜日(平日のみ。土日・祝日を除く)

(休日の検体受領は混乱を招く可能性があるため、平日に受領できるように送付日を調整すること。)

6) 結果報告

診断後に、検査施設からデータセンターに、郵送により結果が報告されるが、各施設には結果は報告されない。

6.2. キメラ遺伝子スクリーニング

初発時未治療の骨髓血あるいは末梢血を BML に専用依頼書を用いて提出し、RNA 抽出処理後、筑波大学まで搬送される。RQ-PCR 法によるキメラ mRNA の定量的検出を筑波大学附属病院検査部遺伝子解析室(本研究責任者: 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児内科学分野 福島 敬)に於いて行う。

キメラ遺伝子スクリーニングにおいては、上記検査部で日常的に使用するセット項目を利用するが、*ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)*, *major bcr-abl*, *minor bcr-abl*, *E2A-PBX1*, *MLL-AF4*, *MLL-AF6*, *MLL-AF9*, *MLL-ENL*, *SIL-TAL1* を必ず含める。

RQ-PCR法によるスクリーニング結果が染色体分析やFISH法の結果と一致しない例の存在が知られているため、*MLL*遺伝子再構成や*bcr-abl*等の独立した予後因子となるものが検出された場合は、染色体分析用の余剰検体(カルノア固定細胞)を使用してFISH検査を追加し、速やかに確認することが推奨される。

BML に依頼して、あらかじめ専用依頼書と専用容器を用意しておくこと。BML と契約していない施設の場合は、本試験において当該施設を担当する BML 営業所に依頼する(担当営業所が不明の場合は、下記担当責任者に問い合わせること)。

1) 採取方法

抗凝固剤としてヘパリン Na を使用して採取、滅菌容器に入れる。

骨髓検体の場合 : 3-5 mL

末梢血検体の場合 : dry tap 等の理由で十分量の骨髓が採取不可能な場合、末梢血芽球が陽性であれば初末梢血検体で代用することができる。必要血液量は末梢白血球数の多寡により異なるため一概に示すことは出来ないが、末梢血芽球数が少ない場合には特に、できるだけ多くの検体を送付するように心掛ける

2) 送付方法

2-1. BML の担当者に検体の回収を依頼する。

2-2. 「ALL-T11 中央検査依頼書(FAX 連絡用)PCR-MRD 解析・キメラ遺伝子スクリーニング」

に必要事項を記入し、筑波大学附属病院検査部遺伝子解析室宛に FAX 送信する。本依頼書は FAX 送信のみで検体への添付は不要。

2-3. 検体とともに BML の専用依頼書を添付して担当者に渡す。BML と契約していない施設の場合は、本試験において当該施設を担当する BML 営業所に集荷を依頼する(担当営業所が不明の場合は、下記担当責任者に問い合わせること)。

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者 : 山本 善規

(株)ビー・エム・エル (BML) 学術営業部学術営業課

東京都渋谷区千駄ヶ谷5-21-3

TEL:03-3350-0219 FAX:03-3350-5540

E-mail:yama-yy@bml.co.jp または bml-gakujutsu@bml.co.jp

3) 検体回収受付日

月～金の日中(業務時間内)に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

4) 検査施設

BML により RNA 抽出処理後、筑波大学まで搬送される。責任者：福島 敬（筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児内科学分野）

E-mail: tksfksm@md.tsukuba.ac.jp

TEL: 029-853-3525（筑波大学附属病院防災センター、24 時間対応可能）

〒305-8575 茨城県つくば市天久保 1 丁目 1 番地 1

検査施設：筑波大学附属病院検査部遺伝子解析室（南木 融^{なんもく とおる} 技師長）

〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2 丁目 1 番地 1

TEL: 029-853-3718 FAX: 029-853-3716

5) 結果連絡

検体提出日から14日以内に、検査施設から各施設およびデータセンターに、FAXにより結果が通知される。

6.3. 免疫グロブリン(Ig)/T 細胞受容体(TCR)遺伝子再構成を標的とした MRD 解析

初発時未治療の骨髄血(BMA1)または白血病細胞を60 %以上含む末梢血を、専用依頼書を用いてBMLに提出する。BMLで分離されたDNAはPCR-MRD研究担当施設である愛知医科大学小児科(責任者:堀 壽成)に送付される。

尚、BMA1 におけるプライマー設計は90 %以上の症例で可能と考えられるが、10 %未満の症例では設計不能となる。プライマー設計不能例は、BMA3 以降のMRD用検体送付は不要となる。

BML に依頼して、あらかじめ専用依頼書と専用容器を用意しておくこと。BML と契約していない施設の場合は、本試験において当該施設を担当する BML 営業所に依頼する(担当営業所が不明の場合は、上記担当責任者に問い合わせること)。

1) 採取方法

抗凝固剤としてヘパリン Na を使用して採取、滅菌容器に入れる。

骨髄検体の場合 : 3-5 mL

末梢血検体の場合 : 4 mL

※初発診断時のみ末梢血にて芽球が 60 %以上存在する場合には、末梢血 4 mL で代用可

※やむを得ず治療前に骨髄が採取できなかった場合、あるいは末梢血を利用できない場合は、未染あるいは既染を問わず骨髄スミアでも可能である場合もある。ただし、検出率は著しく低下することが予想されるため、PCR-MRD 解析責任者(愛知医科大学病院小児科 堀壽成)に直接相談すること。

2) 送付方法

2-1. BML の担当者に検体の回収を依頼する

2-2. 表面マーカーと同様に施設で ALL の形態診断が行われた時点で「ALL-T11 中央検査依頼書(FAX 連絡用)PCR-MRD 解析・キメラ遺伝子スクリーニング」に必要事項を記入し、愛知医科大学医学部小児科宛に FAX 送信する。本依頼書は FAX 送信のみで検体への添付は不要。

2-3. 検体とともに BML の専用依頼書を添付して担当者に渡す。BML と契約していない施設の場合は、本試験において当該施設を担当する BML 営業所に集荷を依頼する(担当営業所が不明の場合は、下記担当責任者に問い合わせること)。

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者 : 山本 善規

(株)ビー・エム・エル (BML) 学術営業部学術営業課

東京都渋谷区千駄ヶ谷5-21-3

TEL:03-3350-0219 FAX:03-3350-5540

E-mail:yama-yy@bml.co.jp または bml-gakujutsu@bml.co.jp

3) 検体回収受付日

月～金の日中 (BML 業務時間内) に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

4) 検査施設

(2018 年 10 月 31 日で受付を終了した。)

BMLによりDNA抽出処理後、愛知医科大学医学部小児科まで搬送される。

責任者:堀 壽成

愛知医科大学医学部小児科

〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21

TEL: 0561-62-3311 (2149) FAX: 0561-63-2735

E-mail : hori@aichi-med-u.ac.jp

5) 結果連絡

BMA1 におけるプライマー設計が不可能の場合、愛知医科大学小児科より各参加施設とデータセンターにその旨がFAXで通知され、BMA3 以降のMRD用検体送付は不要となる。

プライマー設計が可能な場合は特に通知はなく、BMA4までMRD用検体の送付が必要となる。

BMA4 検体のみ受領後10日以内に、各施設およびデータセンターにBMA4 におけるPCR-MRD 判定結果が連絡される。BMA4の結果を除いてMRD定量結果は担当医には報告されない。

なお、MRDの品質管理はBFMのThe European Group on MRD detection (ECG-MRD-ALL) の認証を得て、RQ-PCR法による精度管理を行う。

BMA4 以降のMRD測定ポイントは各リスク群で異なっている(下記参照)。

6) PCR-MRD 解析を目的とした骨髄穿刺日程

BMA1:治療開始前の骨髄(Ig/TCR. 遺伝子再構成のスクリーニング)

BMA3(TP1): 寛解導入療法(I_A)終了後 day33-40の初回寛解判定時

*骨髄穿刺のタイミングについて「6. 6. 寛解導入療法終了後の骨髄穿刺:BMA3(TP1)のタイミング」を参照のこと。

*BMA1 におけるプライマー設計が不可能の場合、愛知医科大学小児科より各参加施設とデータセンターにその旨が通知され、BMA3 以降の MRD 用検体送付は不要となる。

BMA4(TP2): 早期強化療法 (I_B) 終了後

SR群 : なし

HR群 : なし

VHR群

BMA5:初回HR3または Con. Cブロック治療の開始直前

BMA6:初回HR2または Con. Aブロック治療の開始直前

BMA7:初回HR1または Con. Bブロック治療の開始直前

BMA8:初回HR1または Con. Bブロック治療後の骨髄抑制回復直後

6. 4. 初発時細胞表面マーカー中央検査

初発診断時未治療の骨髄血あるいは末梢血を用いて、細胞表面マーカーの中央診断のために中央診断施設への検体送付を行う。各中央診断施設では、DNA index の測定も併せて行う。細胞表面マーカー中央検査検索結果、T-ALL と診断された後に、本プロトコールに登録し治療開始となる。但し、自施設で T-ALL と診断された時点で本試験に登録し治療開始する事は可能であるが、その場合も治療開始前に、細胞表面マーカーの中央診断のために中央診断施設への検体送付は必須とする。

各研究グループ及びJALSG参加施設の初発時表面マーカー中央検査施設は、以下のように定める。

- (1) JACLS (月曜日～金曜日到着検体)：三重大学医学部小児科(責任者：出口隆生) (2018年2月28日で終了)
- (2) 国立成育医療研究センター(責任者：清河信敬、出口隆生)
- (3) CCLSG (月曜日～金曜日到着検体)：三重大学医学部小児科(責任者：出口隆生) (2018年2月28日で終了)
- (4) JALSG (月曜日～金曜日到着検体)：三重大学医学部小児科(責任者：出口隆生) (2018年2月28日で終了)

【解析パネル】

骨髄系:CD13、CD14、CD15、CD33、CD36、CD41、CD42b、CD61、CD64、CD65、CD117、

Glycophorin A細胞質内MPO

T細胞系:CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、細胞質内CD3

B細胞系:CD19、 κ 、 λ 、CD20、細胞質内CD79a、

non-lineage:CD10、CD34、CD56、HLA-DR、細胞質内TdT

1) 採取方法

抗凝固剤としてヘパリン Na を使用して採取、滅菌容器に入れる。

下記の検体量は初発診断時(BMA-1)のFCM-MRD解析「6. 5. FCM 法によるMRD解析」を含む。

骨髄検体の場合 : 1-2 mL

末梢血検体の場合 : 5 mL*

* 末梢血白血球数が 10,000/ μ L 以上であれば 5 mL、100,000/ μ L 以上であれば 1 mL が目安。

※骨髄検体でも細胞数が少ないと予測されるときは、積極的に末梢血検体も一緒に採取・送付のこと。

dry tap 等の理由で十分量の骨髄が採取不可能な場合、末梢血芽球が陽性であれば初発の診断時のBMA1に限り末梢血検体で代用することができる。必要血液量は末梢白血球数の多寡により異なるため一概に示すことは出来ないが、末梢血芽球数が少ない場合には特に、できるだけ多くの検体を送付するように心掛ける

2) 送付方法

2-1. 施設で ALL の形態診断が行われた時点で「JPLSG 登録コード」または「ALL-T11 症例登録番号」を記載した「JPLSG 免疫中央診断依頼書(白血病疑い)」を、マーカー中央検

査施設宛に FAX 送信する。

2-2. ゴム栓付スピッツ等に入れて、万一破損した場合でも血液等が外部に漏出しないように十分配慮して、翌日午前中に到着するように指定して即日送付する。夏季 5～9 月は、クール便(冷蔵)を利用する。冷凍は不可。

2-3. FAX 送信済みの「JPLSG 免疫中央診断依頼書（白血病疑い）」を検体に同封する。

2-4. 未染の塗抹標本 2 枚を添付する。

3) 送付先

清河信敬

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-8162/03-5494-7120 (内線 4605) FAX:03-3417-2496

E-mail: kiyokawa-n@ncchd.go.jp

出口隆生

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部

〒: 157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 FAX: 03-3417-2496

E-mail: deguchi-t@ncchd.go.jp

4) 検体受付日

月～金の午前中に到着するように送付する。

原則として、土、日、祝日は受け付けない。

(検体到着前日までに担当者へ FAX 送付にて連絡を行うこと)

可能な限り、診断用の骨髄穿刺を行う曜日を各施設で調整する。合併症などにより待機困難な症例、ゴールデンウィークや年末年始などの場合には、自施設あるいはコマーシャルラボでの細胞表面マーカー解析結果を代用することはやむを得ない。その場合には、細胞表面マーカー検査結果のコピーを患者名を消し JPLSG 登録コードまたは ALL-T11 番号を追記し、データセンターに FAX 送信する。

5) 結果連絡

結果は検体到着日より 2 日以内(土、日、祝日を含まず)に、メール (FAX) にて各施設とデータセンターに対して連絡を行う。

6.5. FCM 法による MRD 解析

初発時検体から個々の患児の白血病細胞に特異的な表面マーカーを絞り込み、FCM-MRD解析を行う。FCM-MRD解析は三重大学（2018年3月16日で初発時表面マーカー解析の受付終了）と国立成育医療研究センターで行う。

三重大学（2018年3月16日で受付終了）あるいは国立成育医療研究センターに初発時表面マーカー解析を依頼した施設は、以下に記載するタイミングで FCM-MRD 用の検体を送付する。本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。一方、追跡不能例については、検査施設からその旨が各施設およびデータセンターにメール(FAX)で通知され、以降の検体送付は不要である。実際の測定パネルは以下をベースに対応していく予定である。St. Jude 小児病院のパネルを改変し、治療中に TdT が陰性化する症例にも対応できるようにカラーを増やしている。

IgG1 - CD7 - cCD3 - CD5 - HLA-DR - sCD3

CD99 - CD7 - cCD3 - CD5 - HLA-DR - sCD3

cIgG1 - CD7 - cCD3 - CD5 - HLA-DR - sCD3

TdT - CD7 - cCD3 - CD5 - HLA-DR - sCD3

CD34 - CD56 - cCD3 - CD5 - HLA-DR - sCD3

1) 検体採取日程(追跡不能例は提出不要)

PB1 : 寛解導入療法(I_A) day8 の末梢血

BMA2 : 寛解導入療法(I_A) day15 骨髓血

BMA3(TP1) : 寛解導入療法(I_A) 終了後 day33-40の初回寛解判定時骨髓血

BMA4(TP2) : 早期強化療法(I_B) 終了後骨髓血

再発時BMA : 再発時の骨髓血

2) 採取方法

抗凝固剤としてヘパリン Na を使用して採取、滅菌容器に入れる。

骨髓検体 : 2 mL(最低 1 mL)

末梢血検体 : 5mL (最低 2mL)

3) 送付方法

3-1. 「ALL-T11 FCM-MRD 解析依頼書」を、FCM-MRD 解析検査施設宛に FAX 送信する。

3-2. ゴム栓付スピッツ等に入れて、万一破損した場合でも血液等が外部に漏出しないように十分配慮して、翌日午前中に到着するように指定して即日送付する。夏季5～9月は、クール便(冷蔵)を利用する。冷凍は不可。

3-3. FAX 送信済みの「ALL-T11 FCM-MRD 解析依頼書」を検体に同封する。

4) 送付先

出口隆生

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 FAX: 03-3417-2496

E-mail: deguchi-t@ncchd.go.jp

清河信敬

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-7120 (内線 4605) FAX: 03-3417-2496 E-mail: kiyokawa-n@ncchd.go.jp

6. 6. 寛解導入療法終了後の骨髄穿刺:BMA3(TP1)のタイミング

寛解導入療法 (I_A) 終了時の骨髄穿刺のタイミングは、必ずしも day33 に固定ではなく、一定の骨髄回復が認められる状況で行うこととするため、骨髄回復の遅滞が窺われる場合には day33 よりも遅くなることは許容される。

完全寛解の定義は「G-CSF の影響なしに好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 以上、血小板数 $75,000 / \mu\text{L}$ 以上を満たし、末梢血スメアに芽球を認めない、白血病による臨床症状の消失、白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失、正形成ないしは正形成に近い骨髄細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満 (M1 marrow)」である。一方、早期強化療法 (I_B) の開始基準は、「好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000 / \mu\text{L}$ 以上」である (「9. 1. 2. 完全寛解の定義」参照)。上記の判断はいずれも、G-CSF 非投与下で、あるいは最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過している、かつ最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

寛解導入療法 (I_A) から早期強化療法 (I_B) への移行期間を可能な限り短くすることを主眼におき、骨髄穿刺のタイミングを計ることが求められる。そのため、早期強化療法 (I_B) 開始基準を満たすが、必ずしも完全寛解の定義を満たさない症例もあり得ることになるが、CRs (「9. 1. 2. 完全寛解の定義」) との判定で先に進んでよい。

尚、寛解導入療法 (I_A) 終了後 7 日間、早期強化療法 (I_B) 開始基準を満たさない場合は、骨髄検査を行い、芽球が 5 %以上の場合は白血球数が $1,000 / \mu\text{L}$ 以上になった時点で治療を開始する。芽球が 5 %未満の場合は、好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000 / \mu\text{L}$ 以上になった時点で治療を開始する。すなわち、いかなる症例も day33~40 の間に必ず 1 回は骨髄穿刺を施行することとなる。day40 の時点で判定困難な場合 (低形成骨髄で芽球の存在は疑われるが明確でない場合など) は、白血球数が $1,000 / \mu\text{L}$ 程度になった時点で骨髄検査を再検し、速やかに治療を開始する。尚、骨髄を再検した場合においても、原則として MRD 用の検体の送付は 1 回のみとすること (PCR、FCM いずれも)。中央検査施設での検体処理の負担増加を防ぐためである。このことから、明白な低形成髄のためにもう一度骨髄穿刺を行う必要があると判断される場合には、その骨髄サンプルの送付は見合わせて、早期強化療法 (I_B) 治療開始前の 2 回目の骨髄検体を MRD 測定用に送付する。なお、PCR-MRD は、BML の専用依頼書とともに BML 担当者に提出し、FCM-MRD は FAX 済みの「ALL-T11 FCM-MRD 解析依頼書」とともに解析検査施設宛に送付する。

6. 7. 早期強化療法 (I_B) 終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点

早期強化療法 (I_B) 終了時の骨髄穿刺 (BMA4) では全ての症例で寛解判定を行うため、次の基準を満たす時期に施行することになる。完全寛解の定義は「G-CSF の影響なしに好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 以上、血小板数 $75,000 / \mu\text{L}$ 以上を満たし、末梢血スメアに芽球を認めない、白血病による臨床症状の消失、白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失、正形成ないしは正形成に近い骨髄細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満 (M1 marrow)」である。上記の判断は、G-CSF 非投与下で、あるいは最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過している、かつ最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。なお、早期強化療法 (I_B) 終了後 4 週を経過しても完全寛解の定義を満たさない場合は「寛解導入不能」として試験中止とする (「9. 1. 効果判定基準」参照)。

BMA4 検体は PCR-MRD は、BML の専用依頼書とともに BML 担当者に提出し、FCM-MRD は FAX 済みの

「ALL-T11 FCM-MRD 解析依頼書」とともに解析検査施設宛に送付する。愛知医科大学では BMA4 検体の受領後 10 日以内に、担当医に BMA4 における PCR-MRD 結果が通知され、MRD $\geq 10^{-3}$ の症例は

確定リスクVHRとなって、リスク別登録を行う。データセンターにて、アームA、アームBの無作為割付が行われ、リスク確認票の返信にてその結果が通知される。

初期リスクPGR群においては、BMA4で完全寛解が確認されれば、MRD判定結果を待たずに強化療法(M+L)を開始し、HD-MTX療法を1回施行することを許容する。その後、BMA4でMRD $\geq 10^{-3}$ で確定リスクVHRと判明した症例は、その後に、アームA、アームBの無作為振り分け試験結果に基づく強化療法を行う。初期リスクPPR群においては、BMA4で完全寛解が確認されれば、MRD判定結果を待たずにネララビンの5日間投与を開始し、MRD判明後、すぐにブロック治療に入れるようにすべきである。

BMA4で完全寛解が確認され、MRD $< 10^{-3}$ が判明するか、またはMRD判定不能例においては、初期リスクPGR群は確定リスクSR群に、初期リスクPPR群は確定リスクHR群にそれぞれ決定する。ただし、BMA3(TP1)の骨髄穿刺でM2・M3判定例においては、BMA4(TP2)の骨髄穿刺で完全寛解と判定されても、確定リスクはVHRとなる(「8.3. リスク分類」：表5、表6参照)。

6.8. 余剰検体の保存

本試験においては、JPLSG 参加施設は、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ腫瘍検体保管・保存と分譲に関する規約」及びこれを改めた「日本小児白血病リンパ腫研究グループにおけるバイオバンク規約」にしたがって、キメラ遺伝子検査、Ig/TCR 遺伝子再構成による MRD 解析および細胞表面マーカー検査(FCM-MDR を含む)に提出した中央診断及び中央検査の余剰検体の二次利用について別途代諾者から同意を得られた場合、JPLSG 検体保存施設(独立行政法人国立成育医療研究センター)に保存する。

また、各施設で専用伝票を用いて検査会社に提出される染色体分析(および FISH 検査)の後に残ったカルノア固定液も、JPLSG 登録コード以外のデータは削除されて JPLSG 検体保存施設(独立行政法人国立成育医療研究センター)に保存する。

JALSG 参加施設においては、キメラ遺伝子検査、Ig/TCR 遺伝子再構成による MRD 解析および細胞表面マーカー検査(FCM-MDR を含む)に提出した中央診断及び中央検査の余剰検体の二次利用について以下のルールにしたがう。

- (1) 今後の遺伝子解析を目的とした残余検体の中央保存に関する施設倫理委員会の承認および患者同意が得られている症例については、本研究の遺伝子解析に用いた残余検体から DNA、RNA を抽出し登録時に付与された ALL-T11 番号を使用し、JALSG 検体保存センターに保管する。
- (2) 残余検体の保管期間は定めない。
- (3) 検体保存センターでは下記の方策により、個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切かつ整然と残余検体を保管・管理する。
 - 1) 施錠された専用のフリーザーにて DNA、RNA を保存する。
 - 2) 検体保存センターには ALL-T11 番号のみが通知され、個人情報との連結を不可能とする。
 - 3) ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューターを用いて保存検体の管理を行う。
 - 4) 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。

JALSG 検体保存センター

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科教員研究棟 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・管理責任者：麻生範雄

- (4) 本研究実施中または終了後に、ALL の病態に関与する遺伝子変異が見いだされた場合には、本研究に用いた残余検体にて付随研究として解析を行う。
- (5) (1)～(3)に記載するように、残余検体は匿名化を行って、検体保存センターおよび遺伝子解析実施機関では ALL-T11 番号のみで検体を取扱う。また、個人との対応表を有しているのは検体提出機関のみである。
- (6) 残余検体を用いた付随研究（以下付随研究という）の実施に際しては JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認と、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびにその関連通知に従い、試料・情報を利用する研究計画書等に関して認定臨床研究審査倫理委員会での承認を得、病院長の許可を得た上で厚生労働大臣に届け出を必要とする。
- (7) 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が共同研究者として付随研究を実施することも可能とする。
- (8) JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、付随研究のための遺伝子解析を JALSG 参加施設以外の検査受託会社などで実施することを可能とする。
- (9) 付随研究の実施承認後 JALSG ホームページ上で、「JALSG T-ALL-211-U 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。
- (10) 付随研究の実施に関係する全ての研究者は「規制要件と倫理」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。
- (11) 残余検体の保存に関する同意の撤回の申し出があった場合には、保存検体はオートクレーブ処理後廃棄される。
- (12) 本研究終了後も残余検体は継続して保存されるため、本研究実施責任者および参加施設の研究責任者は本研究終了後、下記の事項をそれぞれの施設の長（倫理委員会または該当する審査機関など）に報告する。下記の事項に変更が生じた場合にも同様に報告を行う。
 - 1) 保存試料の名称：

患者白血病細胞より抽出された DNA および RNA
 - 2) 試料の保管場所：

JALSG 検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科教員研究棟

7 階研究室)

3) 試料の管理責任者：麻生範雄

4) 被験者等から得た同意の内容：

認定臨床研究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

また、JALSG では、残余検体の保存あるいは付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回に関しては以下の取り決めに従う。

- (1) 本研究への参加同意取得時に残余検体の保存、付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回方法（登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者に連絡すること）を、説明文書にしたがい、患者（未成年者の場合には代諾者にも）に説明を行う。
- (2) 患者あるいは代諾者より残余検体の保存、または付随研究への残余検体の使用に関する同意の撤回の申し出を受けた担当医あるいは施設責任者は速やかに「保存検体廃棄依頼書」または「付随研究同意撤回依頼書」に当該患者の遺伝子検査番号を記入の上、検体保存センター保管・管理責任者に送付する。
- (3) 患者あるいは代諾者より JALSG 事務局、研究事務局、データセンター、検体保存センターなどに直接同意撤回の連絡があった場合には、「登録施設以外では ALL-T11 番号との連結ができない」こと、「登録施設の担当医・施設責任者以外は患者氏名を知り得てはいけない」ことを説明し、登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者への連絡を依頼する。
- (4) 検体保存センター保管・管理責任者は「保存検体廃棄依頼書」を受け取り次第速やかに該当する残余検体をオートクレーブ処理の上廃棄する。
- (5) 残余検体の保存に関する同意撤回時に進行中の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。
- (6) 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。
- (7) 付随研究実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合には解析結果も廃棄する。ただし、学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
- (8) 「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) 付随研究実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合には解析結果も廃棄する。ただし、学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
- (11) 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。

6.9. 細胞保存 (JALSG 用)

- (1) 細胞保存が可能な施設においては、できるだけ治療前白血病細胞を保存することを推奨する。
- (2) 細胞保存は各施設の倫理委員会あるいは該当する審査機関で承認を受けた説明・同意文書にしたがい、患者の同意を得た上で行う。
- (3) 細胞保存に関する説明・同意文書には下記の事項が含まれていることが望ましい。
 - 1) 細胞の保存は匿名化の上保存されること。
 - 2) 保存細胞は血液疾患及び関連するヒト疾患の病態解明、診断、治療、予防などのための研究に使用されること。
 - 3) 保存細胞から、タンパク質、DNA、RNA などを分離・抽出し、利用および保存されること。
 - 4) 抽出された DNA、RNA を用いて遺伝子解析が行われること。
 - 5) 生殖細胞系列変異または多型を解析する目的で使用される場合があること。
 - 6) 他の検査センターや研究機関に移送され、遺伝子解析などが行われる場合があること。
 - 7) 提供された時点では解析の対象となる遺伝子名は明らかでないこと。
 - 8) 研究結果については原則として知らされないこと。
 - 9) 個人情報などプライバシーや記録は守秘されること。
 - 10) 研究の成果から生み出された知的財産権は提供者には帰属しないこと。
 - 11) 研究結果が学会発表、論文発表やデータベース化されることがあること。
 - 12) 細胞の提供は無償であること。
 - 13) 提供の同意は自由意思で行われ、同意しないことによる不利益を受けないこと。
 - 14) 同意はいつでも不利益を受けることなく撤回できること。

6.10. カルノア液保存 (JALSG 用)

染色体検査終了後のカルノア固定液は各施設で保存することを推奨する (−20℃または−80℃)。SRL など外部の施設に染色体検査を依頼した場合は、染色体依頼施設から自施設へカルノア固定液を返送してもらい各施設で保存することを推奨する (−20℃または−80℃)。

6.11. 付随研究用試料管理 (JPLSG 用)

別途、JPLSG 付随研究計画書に記載。

7. 症例登録およびリスク別登録

7.1. 症例登録

本試験では、JPLSG参加施設においては、「JPLSG登録」、「ALL-T11症例登録」、「ALL-T11リスク別登録」を行う。一方、JALSG参加施設においては、「ALL-T11症例登録」、「ALL-T11リスク別登録」を行う。

症例登録は電子データ収集システム(EDC:electronic data capturing)を用いて行う。

7.2. JPLSG 参加施設での症例登録手順

7.2.1. JPLSG 登録の手順

オンラインシステム(<http://ptosh.jp>)にアクセスし、JPLSG登録画面より適格基準等必要事項を入力の上送信する。適格性を満たしていれば、JPLSG登録コードが発行される(入力内容が不十分な場合は、登録は受け付けられない)。

<注意事項>

※JPLSG 登録日は、オンラインで JPLSG 登録コードが発番された日付とする。

※オンラインへのアクセスに必要な ID、パスワードの他人への譲渡は厳禁。

※オンライン登録が不可能な場合で緊急に治療を開始する必要がある場合は、「JPLSG 登録票」と「ALL-T11 症例登録票」の双方を FAX 送信の上、治療を開始することを許容する。

7.2.2. ALL-T11 症例登録の手順

オンラインシステム(<http://ptosh.jp>)にアクセスし、ALL-T11 症例登録画面より適格基準等必要事項を入力の上送信する。適格性を満たしていれば ALL-T11 症例登録番号が発行される。

<注意事項>

※ALL-T11 症例登録は必ず治療開始前に行うこと(治療開始日が症例登録日以降になるようにする)。ただし治療の緊急性が極めて高い場合は、「JPLSG 登録」が完了すれば、患者及び/又は代諾者へ説明した上で、ALL-T11 症例登録前(3 日以内)の治療開始を許容する。具体的には、治療開始日を day1 として、day4 までの症例登録を許容する。

※一度登録された症例は、いかなる場合も取り消されることはない。

※施設外検査に使用する患者識別用のコードとしては JPLSG 登録コードを使用する。ただし、データセンターとの問い合わせの際には、JPLSG 登録コード、ALL-T11 症例登録番号のどちらを用いてもよいものとする。

7.3. JALSG 参加施設での症例登録手順

下記の手順でJALSG データセンター(金沢大学大学院医学系研究科)にインターネットを用いてアクセスURL: (<http://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>) し、ALL-T11症例登録を行う。

web上にて発行される登録番号を用い、JPLSG中央診断・検査施設に検体提出するが、中央診断(マーカー)の結果、診断が違った場合は、すみやかに中止の旨をJCCG/JPLSGデータセンターに報告する。

なお、リスクが決定した時点で、「ALL-T11リスク別登録 (リスク因子報告)」が必要である

（「7.5. ALL-T11リスク別登録」参照）。

- 1) 施設診断が確定したT-ALL 症例において、本試験の適格性を満たしたら、速やかに「15. 倫理的事項」の手順に従い本試験参加及び中央診断提出同意、キメラ遺伝子スクリーニング検査、余剰検体提供について患者および/または代諾者に説明を行い、登録の同意を取得する。
- 2) JALSG web登録システムにアクセスし、ALL-T11症例登録を行う。ALL-T11臨床試験参加の適格性を満たしていれば登録は受け付けられ、ALL-T11症例登録番号がweb上にて発行される。尚ALL-T11症例登録番号は500番台（例：501番から）から発行される。これをもって登録完了とする。ALL-T11症例登録日については、施設からのJALSG web登録システム入力日（ALL-T11症例登録番号発行日）とする。
- 3) JALSG web登録システム上にて発行されたALL-T11症例登録番号及び入力した情報は、JCCG/JPLSG データセンターにメール送信にて届けられる。
- 4) JCCG/JPLSG データセンターに届けられた情報は、データシステム管理上、JCCG/JPLSG データセンターにて、オンラインシステムに代理入力する。JPLSG 登録コードと ALL-T11 登録番号は管理上の番号として用いる。
- 5) 担当医に、管理上の番号として、JPLSG 登録コードと ALL-T11 登録番号が JCCG/JPLSG データセンターから届く。Ptosh オンラインシステムへのアクセスのためのユーザー登録が必要な場合、併せて追加連絡される。

<注意事項>

- ※自施設での診断が確定していれば、細胞表面マーカーの中央診断結果を待つ必要はない。
- ※登録の際の入力内容での個人情報に関する項目に関しては各施設の規定に従うこと。
- ※ALL-T11症例登録は必ず治療開始前に行うこと（治療開始日がALL-T11症例登録日以降になるようにする）。JALSGでは、治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ※一度登録された症例は、いかなる場合も取り消されることはない。
- ※施設外検査に使用する患者識別用のコードとしては ALL-T11 症例登録番号を使用する。JCCG/JPLSG データセンターとの問い合わせの際にも、ALL-T11 症例登録番号を用いる。

7.4. JPLSG 臨床試験不参加報告 (JPLSG 参加施設のみ)

JPLSG 登録済みの症例で、何らかの理由により JPLSG 臨床試験に参加しない場合は、その旨を報告する。

7.5. ALL-T11 リスク別登録

ALL-T11 症例登録後、全例に寛解導入療法 (I_A) と引き続いて早期強化療法 (I_B) が行われる。早期強化療法 (I_B) 後に完全寛解にいたった症例は、下記の基準と手順に従って「ALL-T11 リスク別登録」を行う。なお、完全寛解の定義については「9.1.2. 完全寛解の定義」参照のこと。PSL 反応性は各施設における判定を層別化に用いる。

7.5.1. リスク別登録の手順

オンラインシステムオンライン画面はデータの一時保存が可能なため、リスク判定に必要なリスク因子は、day1 から順次入力をしていただくことを推奨する。

施設でのリスク判定後、速やかにリスク因子報告画面に必要事項を入力しリスク別登録を行う。リスク判定までに試験中止に至った場合は、リスク因子報告画面より中止日までの情報を報告する。

7.5.2. ランダム割付

早期強化療法 (I_B) 後のリスク別登録において、VHR (超高リスク) 群として登録された症例のその後の治療は、アーム A またはアーム B をランダムに割り付ける。

VHR (超高リスク) 群のみリスク因子報告入力送信後に、自動割付シートを送信する。

データセンターへ送信後の自動割付画面を開いて、画面上に表示される割付群を確認すること。割付調整因子は、施設、年齢 (18 歳以上または 18 歳未満)、寛解導入療法 (I_A) 後の骨髄 (BMA3 : TP1) (M1 または M2/M3) の三つとする。

7.5.3. 早期強化療法 (I_B) 後に非寛解の場合

早期強化療法 (I_B) 後に非寛解の症例はプロトコル治療中止とする。寛解・非寛解の判断は施設診断に基づいて行う。

尚、施設診断で非寛解と判定されプロトコル治療中止とされた症例で、後に形態中央診断で寛解と判定された場合でも、プロトコル治療の再開はない。その逆に、施設診断で寛解と判定されプロトコル治療が継続されている症例で、形態中央診断では非寛解と判定された場合でも、プロトコル治療は原則としてそのまま継続とし、リスク変更やプロトコル治療中止はない。

本試験では、全例で MRD 解析 (定量 PCR およびフローサイトメトリー) を寛解導入療法 (I_A) 後 (BMA3 : TP1) および早期強化療法 (I_B) 後 (BMA4 : TP2) に行うため、施設診断と形態中央診断の不一致例の回顧的解析の際に、より客観的にそれぞれの妥当性を評価できると期待される。また「形態中央診断で非寛解だが、施設診断では寛解と判定されプロトコル治療が継続されている例 (非寛解継続例)」においても、MRD 解析によって適切な層別化ができる可能性があり (この例の場合、真に非寛解であれば Time Point2 MRD は 10^{-3} 以上と予想され、実際に MRD が 10^{-3} 以上であれば顕微鏡的寛解の有無にかかわらず VHR 群に振り分けられる)、不適切に弱い治療が行われる可能性は最小限と予想されるため、一定の倫理性は担保されていると考えられる。MRD 解析不

能例においてのみ、非寛解継続例で前述のような MRD によるサルベージ機構が働かないため、本来行うべきと考えられる治療よりも相対的に弱い治療が行われる可能性は排除できないものの、このようなリスクは、多施設共同臨床試験自体ではなく、ALL 治療そのものに元々内在する問題であると言えることができるため、本試験への参加により特段にそのリスクが高まるわけではない。

早期強化療法 (I_B) 後に非寛解と判定した場合、担当医師は速やかにリスク因子報告画面に必要な事項を入力し試験治療中止の報告及び ALL-T11 中止届を入力送信する。

7.6. 問合せ先と受付時間

【問合せ先】

JCCG/JPLSGデータセンター

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構 (NPO-OSCR)

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター内

TEL:052-951-1111(内線2751) FAX:052-972-7740 E-mail: datacenter@nnh.go.jp

※ 問い合わせの際には、JPLSG 登録コードまたは ALL-T11 症例登録番号のいずれかを用いてください。

【受付時間】

平日 9～17 時

8. 治療計画と治療変更基準

8.1. 薬剤の名称と薬剤投与量の計算について

8.1.1. プロトコル記載薬剤の名称、略語、有効数字

本プロトコル治療で使用する薬剤名(略語、一般名、商品名)および薬剤投与量計算時の有効数字を下記に示す。

略語	一般名	商品名	薬剤投与量有効数字
Ara-C	シタラビン	キロサイド キロサイド N	有効数字 2 桁
NEL	ネララビン	アラノンジー	有効数字 2 桁
CPA	シクロホスファミド	エンドキサン	有効数字 2 桁
DEX	デキサメタゾン	デカドロン	有効数字 2 桁
DNR	ダウノルビシン	ダウノマイシン	有効数字 2 桁
DXR	ドキソルビシン	アドリアシン	有効数字 2 桁
HDC	ヒドロコルチゾン	ソルコーテフ サクシゾン ハイドロコートン	有効数字 2 桁
IFO	イホスファミド	イホマイド	有効数字 2 桁
L-ASP	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ	有効数字 2 桁
6-MP	メルカプトプリン	ロイケリン	有効数字 2 桁
MTX	メトトレキサート	メソトレキサート	有効数字 2 桁
PSL	プレドニゾロン	プレドニン	有効数字 2 桁
VCR	ビンクリスチン	オンコビン	小数点以下 2 桁まで有効、3 桁目を四捨五入。ただし、1 mg 以上は有効数字 2 桁。
VDS	ビンデシン	フィルデシン	有効数字 2 桁
VP-16	エトポシド	ベプシド ラステット	有効数字 2 桁
THP	ピラルビシン	テラルビシン ピノルビン	有効数字 2 桁
L-PAM	メルファラン	アルケラン	有効数字 2 桁
LV	ロイコボリンカルシウム	ロイコボリン	有効数字 2 桁

* 薬剤投与量は 3 桁目を四捨五入。

例：体表面積 1.53 m² の場合

DNR (30mg/m²) 45.9 mg→46 mg

L-ASP (5000IU/m²) 7,650 IU→7,700 IU

NEL (650mg/m²) 994.5 mg→990 mg

DEX (10mg/m²) 15.3 mg→15 mg

<プロトコルで使用される薬剤に関連するその他の略語>

HD: 大量、TIT(triple IT): 3 者髄注、PO: 経口、NG: 経鼻胃管、IM: 筋注、

IV: ワンショット又は投与時間を規定しない静注

IV(Oh): 時間を規定する静注

IV(push): ワンショットで静注

IV(push or Omin) (push or ≤Omin): ワンショット、又は投与時間を規定する静注

8.1.2. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方

$$\text{体表面積} = \{ \text{身長 cm} \times \text{体重 kg} \div 3600 \} \text{の平方根}$$

上記式に、以下の*印の位を四捨五入して代入する。

身長・体重は、各コースの開始時のものを用いること。維持療法では8週に1回身長、体重を測定し体表面積を修正する。

例：身長 123. * cm(小数点以下1桁目を四捨五入)・体重 30.1 * kg(小数点以下2桁目を四捨五入)

得られた値の小数点以下3桁目を四捨五入して体表面積とする。

例1: 1.234 → 1.23 m² 例2: 1.267 → 1.27 m² 例3: 0.968 → 0.97 m²

8.1.3. 肥満の場合の体重計算法

体重が「付表5. 幼児/学童用肥満度判定曲線」から求めた標準体重を30 %以上を超える場合、標準体重の1.3倍を体重として投与量を求める。

18歳以上の患者の場合の標準体重 (kg) は、身長 (m) × 身長 (m) × 22で計算し、標準体重を30 %以上を超える場合、標準体重の1.3倍を体重として投与量を求める。

8.1.4. 乳児の場合の投与規定

1歳未満は、すべての抗がん剤投与量をプロトコル規定の2/3に減量する(体重あたりで表記されている薬剤も含む)。ただしステロイドは減量しない。

髄注については、年齢規定量(「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)で投与する。

8.1.5. Down 症児の取り扱い

本試験ではDown症児は対象外としている。

8.2. 髄外病変の取り扱い

1) 初発時CNS陽性例の治療

SR 群の初発時 CNS3 の患者は髄注および頭蓋照射(18 Gy)を加え、HR にリスクアップするが、HR 群の CNS3 の患者は髄注および頭蓋照射(18 Gy)追加は行うがリスクアップはしない。VHR 群でも髄注追加は行うが治療変更は行わない(但し、全脳・全脊髄照射(craniospinal irradiation: CSI)の適応または 6 Gy の頭蓋照射追加については各施設で判断する。)。全リスク群において CNS2 の患者は髄注追加のみを行い、リスクアップはしない。Traumatic Lumbar Puncture (TLP) については、「4.4.1.1. CNS status の判定のための検査」に従い、上記のように治療変更を行う。

2) 縦隔腫瘍について

寛解導入療法(I_A)及び早期強化療法(I_B)終了1週間後までにTh5の最大径が30 %以下に縮小すればそのまま治療継続。寛解導入療法(I_A)及び早期強化療法(I_B)終了1週間後までに30 %以下に縮小していない症例は研究グループ毎の担当者または研究代表者と相談後、HRにリスクアップすることを検討する。SRでは強化療法(M+L)、HRではブロック強化療法初回のHR1終了後、VHR

ではブロック強化療法初回のHR1もしくはconsoli B後にも病変が疑われた場合は、vital leukemiaの有無の確認のための生検や照射について、研究グループ毎の担当者または研究代表者と相談すること。

3) 初発時精巣病変について

最初から片側および両側切除は計画されない。リスクもそのまま治療され、各リスクで以下の強化療法の前に正常サイズとなれば、照射も行わない。SRでは強化療法(M+L)、HRではブロック強化療法初回のHR1終了後、VHRではブロック強化療法初回のHR1もしくはCon. B後にも病変が疑われた場合は研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談し、生検を行い、vital leukemiaが確認されれば切除もしくは照射を行う。

4) 初発時骨病変について

再発のリスクファクターではなく、原則として寛解判定には用いない。

8.3. リスク分類

初発時の年齢や白血球数によらず、先行治療相(PSL単剤コース+IT-MTX:day1)の7日間後のday 8末梢血芽球絶対数が $1,000/\mu\text{L}$ 未満の患者をPGR、 $1,000/\mu\text{L}$ 以上の患者をPPRと定義する(表5)。さらに、予後不良患者を抽出するためにMRDを利用し、リスクを確定する(表6)。PGR群かつTP2にMRD $<10^{-3}$ であった症例をSRとし、PPR群でTP2のMRD $<10^{-3}$ であった症例をHR、PGRあるいはPPRでTP2のMRD $\geq 10^{-3}$ であった症例と寛解導入不能例でTP2に寛解が得られた症例をVHRとして、以降の強化療法を層別化する。

SR群の初発時CNS3の患者はHRにリスクアップするが、HR群およびVHR群ではリスクアップはしない。

表5. リスク分類1 : PSL反応性の判定(初期リスク)

day 8末梢血芽球数* ¹	年齢	初発時白血球数	初期リスク
$1,000/\mu\text{L}$ 未満	any(問わない)	any	PGR
$1,000/\mu\text{L}$ 以上	any	any	PPR

*¹総投与量が $210\text{ mg}/\text{m}^2$ 以上を確保できなかった場合は委員会で対処法を検討するので、早急に研究グループ毎の担当者または研究代表者に報告すること。

表6. リスク分類2(確定リスク)

初期リスク	CNS	BMA3(TP1) 骨髓	CR at TP1	CR at BMA4 (TP2)* ¹	MRD at BMA4 (TP2)* ²	確定 リスク
PGR	1 or 2	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	SR
	3	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	HR
PPR	any	M1	Yes	Yes	$< 10^{-3}$	HR
any	any	M1	Yes	Yes	$\geq 10^{-3}$	VHR
any	any	M2 or M3	No	Yes	any	VHR
any	any	M1	No	Yes	any	VHR

*¹ すべての初期リスクにおいて、TP2 の非寛解はプロトコール治療中止(追跡調査による観察は継続)

*² MRD 測定不能例は、MRD $< 10^{-3}$ として扱う。

1) SR

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数に関わらず SR とする。

- (1) day 8 : PGR
- (2) BMA3(TP1) : CR(M1)
- (3) BMA4(TP2) : CR かつ MRD(PCR) $< 10^{-3}$
- (4) 初発時 CNS3 でない

2) HR

次の(1)～(3)を全て満たした群、もしくは(4)を満たした群を年齢・白血球数に関わらず HR とする。

- (1) day 8 : PPR
- (2) BMA3(TP1) : CR(M1)
- (3) BMA4(TP2) : CR かつ MRD(PCR) $< 10^{-3}$
- (4) SR の(1)～(3)を満たしかつ初発時 CNS3

3) VHR

次の条件を全て満たした群を年齢・白血球数および PGR/PPR に関わらず VHR とする。

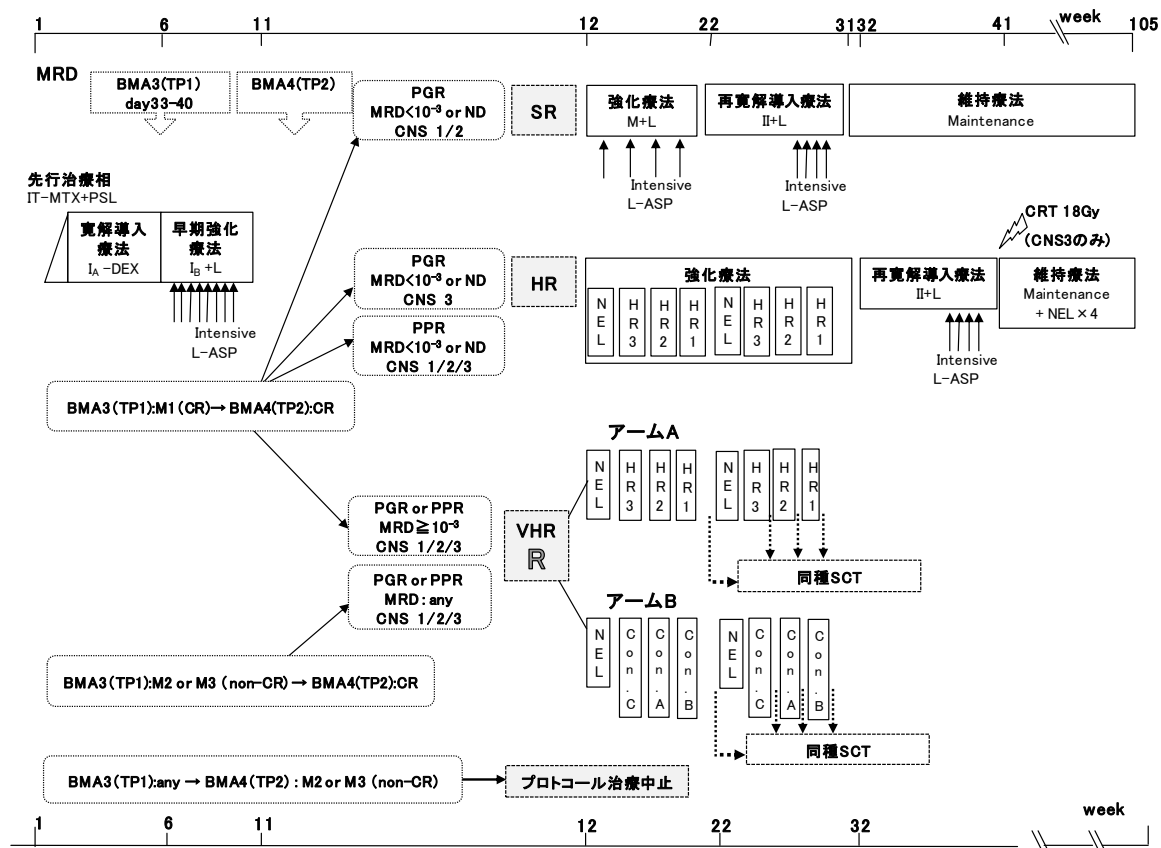
- (1) BMA3(TP1) : CR(M1)
- (2) BMA4(TP2) : CR かつ MRD(PCR) $\geq 10^{-3}$

また下記の条件を満たした群、すなわち寛解導入療法(I_A)で寛解が得られず、早期強化療法(I_B)後に初めて初回完全寛解が得られた群は、年齢・白血球数・PGR/PPR および TP2:BMA の MRD(PCR)結果に関わらず VHR とする。

- (1) BMA3(TP1) : non-CR(M2/M3 または白血病による臨床症状の残存/白血病細胞の臓器浸潤の残存)
- (2) BMA4(TP2) : CR

8. 4. 治療概略

全ての症例で先行治療相、寛解導入療法 (I_A) および早期強化療法 (I_B) を行ない、以後は治療反応性に基づき、3 種類の治療を行う。



8.5. 治療スケジュール

以下の治療を行う際には、日本小児血液学会がん診療ガイドライン委員会による支持療法ガイドライン(ver. 0.1)を十分に理解しこれに従うことを推奨する。

8.5.1. 中心静脈カテーテル

ALLの治療では、抗がん剤の投与、輸液、輸血のために頻回の血管確保が必要になる。また、抗がん剤の中には皮下組織への漏出により重度の組織障害を引き起こすものも含まれている。個人差はあるが、末梢からの血管確保が困難な場合は、治療開始に先立ち、あるいは、治療開始後早い時期に中心静脈ラインを確保してもよい。

8.5.2. 上大静脈症候群(SVCS)および上縦隔症候群(SMS)

腫瘍による上大静脈の圧迫がSVCS、気管の圧迫がSMSであるが、縦隔腫瘍を伴うT-ALL症例では両者が共存することも多い。症状は咳、喘声、呼吸困難、胸痛、顔面浮腫などである。SVCS/SMSの可能性が高いときには、速やかにPSLの投与を行う。この場合には腫瘍崩壊症候群の発生に十分な予防策を取る必要がある。PSL投与を行わずに、緊急放射線照射やステント留置を実施することは薦められない。万一呼吸補助のため気管内挿管をした場合は十分腫瘍が縮小するまで挿管を続ける必要がある。

8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法

投与量は下記の年齢別基準を用いる。髄注薬剤の投与量設定に用いる年齢は各コース開始時(維持療法は各サイクル開始時)年齢を使用する。

髄注予定日が週末となった場合は、前後3日の投与日の変更を許容する。ただし、中枢神経系への影響が大きいと考えられる大量MTXやNEL投与との間隔は十分に保つこと。3日以上の変更を要する場合や判断に迷う場合は研究グループ毎の担当者または研究代表者に報告すること。

年齢別髄注量:

初回の髄注(IT-MTX)

年齢(歳)	<1	1	2	3≤
MTX(mg)	6	8	10	12

2回目以降の髄注(TIT)

年齢(歳)	<1	1	2	3≤
MTX(mg)	6	8	10	12
Ara-C(mg)	16	20	26	30
PSL(mg)	4	6	8	10

・MTXは、注射用蒸留水で溶解し、2.5 mg/mLにする。PSLは、注射用蒸留水で溶解し、10 mg/mLにする。Ara-Cは、必要量をシリンジにとる。

・MTX、Ara-C、PSLを1本の注射器にまとめて髄注する。

8.5.4. 大量 MTX(HD-MTX)投与の注意点

以下の治療相で共通

- 1) SR : 強化療法 (M + L)
- 2) HR : 強化療法 (HR2, HR1)
- 3) VHR : アーム A (HR2, HR1)、アーム B (Con. A)

各治療相の開始基準・治療変更基準に加えて以下の基準を適用する。

(1) 大量 MTX 投与の開始基準

- 1) 腎機能: 血清クレアチニンが年齢別正常値上限値以下であり、正常範囲であっても上昇傾向でないこと。可能な限りクレアチニークリアランス (CCR) を測定し、正常 (CCR 60 mL/min/1.73m² 以上) であること。
- 2) 肝機能: T-Bil 1.5 mg/dL 未満であること。2 回目以降、前回の投与で AST/ALT の上昇を認めた場合には、それぞれ低下傾向であること。
- 3) 胸水、腹水など第 3 スペースへの水分貯留がないこと。

(2) 実施にあたっての注意点

- 1) 大量 MTX 投与は 14 時開始を推奨する: 髄注、MTX 血中濃度測定が通常勤務時間内に行いやすいため。
- 2) MTX 血中濃度測定は開始後 24、42、48、66 時間の血中濃度は必ず測定し、他のポイントでの測定は施設ごとに判断する。
- 3) 補液: 大量 MTX 投与の 3 時間前までには 3,000 mL/m²/日以上 (成人の場合 4,500 mL/日を上限にしても良い) の補液を開始し、MTX 血中濃度が 0.25 μ mol/L 以下となるまで継続する。ただし、MTX 血中濃度が基準範囲より高値を示した場合基準範囲となるまで 4,500 mL/m²/日 (成人の場合 4,500 mL/日を上限にしても良い) に増加する。この場合、次回以降の大量 MTX 投与時の補液は最初から 4,500 mL/m²/日 (成人の場合 4,500 mL/日を上限にしても良い) とする。
- 4) 利尿: 水分バランスが +400 mL/m²/12hr 未満となるように利尿を保つよう努める。ダイアモックス (5 歳未満: 125 mg、5 歳以上: 250 mg) を MTX 投与前 12 時間より、6 時間毎に 7 回経口または静注で投与し、水分バランス、尿 pH などを評価し、増減を検討する。
- 5) 尿のアルカリ化: 炭酸水素ナトリウム (7 % または 8.4 %) 投与: 維持輸液 500 mL に対して 20 mL (16-20 mEq) を混和し、MTX 血中濃度が 0.25 μ mol/L 以下となるまで投与する。尿 pH は 7.0 以上となるよう努める。
- 6) 大量 MTX 投与に前後して投与される可能性のある薬剤についての注意点: ST 合剤や非ステロイド性抗炎症薬は MTX の排泄遅延が起こるため、MTX 投与中及び MTX 血中濃度が 0.25 μ mol/L 以下となるまで投与しないこと。また、感染症に対する抗生剤についても同様の作用がみられるため、極力使用を控えること。尿の pH を酸性化する薬剤 (フロセミド、エタクリン酸、サイアザイド系利尿剤) の投与も避ける。ST 合剤は大量 MTX 投

与の 6 日前から必ず中止すること。

- 7) 大量 MTX 投与中に以下の症状が出現した場合には MTX 排泄遅延の可能性を疑わなくてはならない；MTX 投与開始後に急に下痢が始まる、激しい嘔吐、前値と比較して血清クレアチニンの明らかな上昇、一般生化学検査や血液凝固検査により重度肝障害や急性腎不全（乏尿性あるいは非乏尿性）が認められた場合には、その時点までに体内に投与された MTX 量を記録したうえで MTX 投与を中断する。
- 8) ロイコボリン (LV) 救済の具体的方法：異常値を示さない場合は MTX 投与開始から 42 時間、48 時間、54 時間の各ポイントで LV 15 mg/m² を 3 回のみ投与する。3 回で予定通り終了するためには 54 時間値の測定が必須となるが、本邦の小児白血病診療の実態からは MTX 血中濃度の夜間迅速検査ができない施設も多いことが予想されるため、54 時間値の迅速検査ができない施設においては、48 時間の次の MTX 血中濃度測定（必須ポイントとしては 66 時間値）のデータが 0.25 μmol/L 以下となったことが確認できるまで LV を継続することを容認する。具体的には、54 時間値が迅速測定できない施設では、42、48、54 時間に引き続き、60、66 時間も LV を同量で投与する。66 時間値の測定結果により LV が中止可能かを判断する。

※JALSG の他の ALL プロトコールと MTX_{hour} の基準値が異なる。また、LV の投与量や回数も異なる（異常値を示さなければ 15 mg/m² を 3 回）ことに注意が必要である。

MTX 血中濃度基準値とロイコボリン (LV) 救済

MTX 血中濃度 測定時間 (hour)	MTX _{hour} 基準値 (μmol/L)	救済時間 (hour)	ロイコボリン (LV) 静注
24 (必須)	MTX ₂₄ ≤ 150		
36 (任意)	MTX ₃₆ ≤ 3.0		
42 (必須)	MTX ₄₂ ≤ 1.0	42	15 mg/m ²
48 (必須)	MTX ₄₈ ≤ 0.4	48	15 mg/m ²
54 (任意)	MTX ₅₄ ≤ 0.25	54	15 mg/m ²
66 (必須)	MTX ₆₆ ≤ 0.25		

(3) MTX 血中濃度が異常値を示した場合の対応

- 1) 24 時間の血中濃度が 150 μmol/L を越える場合は 36 時間から LV 救済 (30 mg/m²) を開始する。この場合、さらに増量が必要なことがあり得るため、42 時間値の測定結果をできるだけ早く得て、迅速に LV 投与量調整を行うこと。
- 2) 36 時間（任意測定ポイント）については、24 時間で 150 μmol/L を越える場合や利尿不全、クレアチニン上昇などのみられる症例において迅速測定を強く推奨する。それ以外では、時間通りに採血を行ったうえで 42 時間のサンプルと同時に測定し、後方視的にデータを確認してもよい（この場合には当然、36 時間値の異常による LV 救済変更はない）。
- 3) 36 時間値が 3 μmol/L を越える場合、直ちに LV 救済を 30 mg/m² で開始する。この場合、さらに増量が必要なことがあり得るため、42 時間値の測定結果をできるだけ早く

得て、迅速に LV 投与量調整を行うこと。

- 4) 42 時間の血中濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ を越え $5 \mu\text{mol/L}$ 以下の場合、以下の表に従い、LV 救済を継続する（この場合も開始後 66 時間の血中濃度は必ず測定し、以後の LV 投与スケジュールを適宜変更する）。LV の投与量変更は血中濃度が判明した時点で行ってよい（追加分を次の定期救済時間の前に投与してもよい）。
- 5) 42 時間の血中濃度が $5 \mu\text{mol/L}$ を越える場合は $5 \mu\text{mol/L}$ 以下になるまで次に掲げる計算式に従って LV 救済を継続する。最も新しい測定値で計算する： $\text{LV 投与量 (mg)} = \text{MTX (}\mu\text{mol/L)} \times \text{体重 (kg)}$ 投与（6 時間あたりの投与量：これを 1 時間以上かけて点滴静注、あるいは持続静注する）。
- 6) 48 時間の血中濃度が $0.4 \mu\text{mol/L}$ を越え $1 \mu\text{mol/L}$ 以下の場合は、LV の増量なし。以降の測定値によって継続期間が決定される。 $1 \mu\text{mol/L}$ を越える場合の対応は 42 時間での対応と同様。
- 7) 48 時間の時点で $0.25 \mu\text{mol/L}$ 以下を達成した場合にのみ、54 時間測定なしに LV 投与を 3 回で終了することを認める。この場合も 66 時間値測定は必須であり、 $0.25 \mu\text{mol/L}$ を再び越えた場合には LV 再開する（ 15 mg/m^2 ）。
- 8) 54 時間値で $0.25 \mu\text{mol/L}$ 以下が確認されたら LV 投与は 3 回で終了する。基準を満たさない場合（かつ $1.0 \mu\text{mol/L}$ 以下）には、 $0.25 \mu\text{mol/L}$ 以下になるまで LV 15 mg/m^2 を 6 時間毎に投与する。 $1.0 \mu\text{mol/L}$ を越える場合の対応は 42 時間での対応と同様。
- 9) 54 時間値が迅速測定できない施設では、60、66 時間にも LV を投与したうえで、66 時間値（必須ポイント）が $0.25 \mu\text{mol/L}$ 以下であれば LV 終了とする。 $0.25 \mu\text{mol/L}$ を越えている場合には $0.25 \mu\text{mol/L}$ 以下になるまで LV 15 mg/m^2 を 6 時間毎に投与する。

表. 42 時間、48 時間、およびそれ以降の MTX 血中濃度 (C) と LV 投与量

MTX ($\mu\text{mol/L}$)	$0.25 < C \leq 1.0$	$1.0 < C \leq 2.0$	$2.0 < C \leq 3.0$	$3.0 < C \leq 4.0$	$4.0 < C \leq 5.0$	$5.0 < C$
LV (mg/m^2)	15	30	45	60	75	※(下記参照)
投与経路	IV	IV	IV	IV	IV	※IV(1h 以上)
投与間隔	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎

※LV 投与量 (mg)=MTX ($\mu\text{mol/L}$) \times 体重 (kg)：高カルシウム血症を予防するために 1 時間以上かけて点滴静注（あるいは持続静注）する。

8.5.5. 先行治療相、寛解導入療法(I_A)と早期強化療法(I_B)

全例が先行治療相として day1 に MTX 単剤髄注を行うとともに、PSL 経口投与(静注同量投与も可)を 15 mg/m²/d から開始し、day 2 に 30 mg/m²、day 4 または 5 までに 60 mg/m²/d まで漸増して 7 日間投与する。7 日間の PSL 総投与量は 210 mg/m² 以上とする。

全例が day 8 より先行治療相以降の寛解導入療法(I_A)、day 36 より早期強化療法(I_B)を行う。全リスクにおいて、day8 から day28 とそれに続く 9 日間の漸減期間に DEX を投与する。ただし、寛解導入療法(I_A)の DEX による感染症・骨壊死等の有害事象軽減を目的として、診断時年齢 10 歳以上の症例では day 15～day 21 の 7 日間、DEX を休薬する。寛解導入療法(I_A)に続く早期強化療法(I_B)の開始は重篤な感染症や合併症がない限り、治療開始基準を守る。

8.5.5.1. 先行治療相

開始基準: 診断後、JPLSG 登録及び ALL-T11 症例登録を行なった後、速やかに輸液療法を開始し、十分な利尿(50 mL/m²/時間以上を推奨)が得られた後に PSL 投与を開始する。

week	0	1						
day	0	1	2	3	4	5	6	7
PSL								
IT MTX		◎						
骨髓検査	★ BMA1							

PSL day 1-7 (漸増) day1 : 15 mg/m², day2 : 30 mg/m², day4 または 5 までに 60 mg/m² とする。PO or IV 1 日 3 回分服または 1 日 3 回に分けて静注

IT MTX day 1 (初発来院が週末であるなどの理由で day 1 に IT が行えない場合は、day 4 までの遅延は許容される。)








治療変更基準:

- 1) 著明な臓器腫大などを呈する体内腫瘍量の多い患者では、高頻度に腫瘍崩壊症候群を来たすので、PSL 初期投与量を 0.2-0.5 mg/kg/day として、症状を観察しながら増量する。この場合も、day 1～day 7 の総投与量が 210 mg/m² 以上を確保するように増量すること。総投与量が 210 mg/m² 以上を確保できなかった場合は、早急に研究グループ毎の担当者または研究代表者に報告すること。入院時刻などの理由で、day 1 の投与が 1～2 回しか行えなかった場合も許容する。
- 2) 先行治療相において、day 4～day7 の末梢血白血球数が 100,000/ μ L 以上で、かつ末梢血芽球数が day 1 の末梢血芽球数の 1.5 倍以上に増加する場合、day8 の VCR の投与を含む寛解導入療法を繰り上げて開始してもよい。なお、この場合は、PSL 反応性不良(PPR)と判断する。

8.5.5.2. 寛解導入療法 (I_A)

開始基準: 以下の 1) 2) 3) のすべてを満たすことが必要である。

- 1) day 8 以降であること (「8.5.5.1. 先行治療相」の治療変更基準 2) に当てはまる場合は除く)。
- 2) 重篤な感染症や合併症がない。ただし白血病に起因する合併症で、抗がん剤投与により軽快が期待される場合においてはこの限りでない
- 3) 重症感染症の合併、または「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」、「8.7.2. 症状別治療変更基準」にかかる要因により、抗がん剤の投与が臨床的に不適切であると判断される場合、本コース期間中連続で 14 日間を限度に、VCR, DNR, L-ASP, TIT (CNS2 または CNS3) の投与を延期することを許容する。ただし、この延期期間中も先行治療相の PSL 投与は減量することなく、継続する。

week	2	3	4	5	
day	8	15	22	29	
DEX (10歳未満)					
DEX (10歳以上)					
VCR	○	○	○	○	
DNR	●	●	●	●	
L-ASP	◇	◇ ◇ ◇	◇ ◇	◇ ◇	
TIT (CNS2 または CNS3)	◎	(◎)	(◎)	◎	
骨髄検査		★ BMA2		★ BMA3 (TP1)	

VCR 1.5 mg/m² (max. 2.0 mg) IV day 8, 15, 22, 29

DEX 10 歳未満: 10 mg/m²/日 PO 分 3^{※1} day 8-28

10 歳以上: 10 mg/m²/日 PO 分 3^{※1} day 8-14, day 22-28 (day 15-21 は休薬)

DEX 5→2.5→1.25 mg/m²/日 PO 分 3^{※1} day 29-37 (3 日ごとに減量し 9 日間で漸減中止)

DNR 30 mg/m² IV (1h) day 8, 15, 22, 29

L-ASP 5,000 U/m² IM or IV (1h) day 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33

TIT day 12, 33 CNS2 または CNS3 は day 18, 27 を追加する

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX は原則として内服量を記載している。何らかの理由により DEX 注射剤 (デカドロン注 1.65 mg・3.3 mg・6.6 mg) に変更する際には、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算する。

(DEX 内服量) × 0.825 = (デカドロン注の投与量)

IV 変更時も 1 日 3 回に分けて投与する。

治療変更基準:「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」および「8.7.2. 症状別治療変更基準」を参照。

注釈*寛解導入療法(I_A)終了後の骨髄穿刺:BMA3 (TP1)のタイミング

(「6.6. 寛解導入療法終了後の骨髄穿刺:BMA3 (TP1)のタイミング」と同じ内容。)

寛解導入療法(I_A)終了時の骨髄穿刺のタイミングは、必ずしも day33 に固定ではなく、一定の骨髄回復が認められる状況で行うこととするため、骨髄回復の遅滞が窺われる場合には day33 よりも遅くなることは許容される。

完全寛解の定義は「G-CSF の影響なしに好中球数 500 / μ L 以上、血小板数 75,000 / μ L 以上を満たし、末梢血スメアに芽球を認めない、白血病による臨床症状の消失、白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失、正形成ないしは正形成に近い骨髄細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満(M1 marrow)」である。一方、早期強化療法(I_B)の開始基準は、「好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上」である(「9.1.2. 完全寛解の定義」の項を参照)。上記の判断はいずれも、G-CSF 非投与下で、あるいは最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過している、かつ最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

寛解導入療法(I_A)から早期強化療法(I_B)への移行期間を可能な限り短くすることを主眼におき、骨髄穿刺のタイミングを計ることが求められる。そのため、早期強化療法開始基準を満たすが、必ずしも完全寛解の定義を満たさない症例もあり得ることになるが、CRs(「9.1.2. 完全寛解の定義」の項を参照)との判定で先に進んでよい。

尚、寛解導入療法(I_A)終了後 7 日間、早期強化療法(I_B)開始基準を満たさない場合は骨髄検査を行い、以下のように対応する。

- ・芽球が 5 %以上の場合

白血球数が 1,000/ μ L 以上になった時点で早期強化療法(I_B)を開始する。

- ・芽球が 5 %未満の場合

好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上になった時点で治療を開始する。

すなわち、いかなる症例も day33~40 の間に必ず 1 回は骨髄穿刺を施行することとなる。day40 の時点で判定困難な場合(低形成骨髄で芽球の存在は疑われるが明確でない場合など)は、白血球数が 1,000/ μ L 程度になった時点で骨髄検査を再検し、速やかに早期強化療法(I_B)を開始する。尚、骨髄を再検した場合においても、原則として MRD 用の検体の送付は 1 回のみとすること(PCR、FCM いずれも)。中央検査施設での検体処理の負担増加を防ぐためである。このことから、明白な低形成髄のためにもう一度骨髄穿刺を行う必要があると判断される場合には、その骨髄サンプルの送付は行わず、早期強化療法(I_B)治療開始前の 2 回目の骨髄検体を MRD 測定用に送付すること。

支持療法

- L-aspar および DEX 併用時における血栓症(上矢状静脈洞血栓症など)予防に対するヘパリン製剤およびアンチトロンビン III(ATIII)製剤の投与: 寛解導入療法(I_A)は特に発症頻度が高いため、寛解導入療法(I_A)開始時から終了時までヘパリン製剤の継続投与と ATIII 製剤の補充を行うことを推奨する。ただし、出血症状がある場合にはヘパリン製剤の適否について慎重に判断する。また、髄注の際には出血のリスクが高くなりうるため、APTT を参考にして、継続・中断の判断をすること。

8.5.5.3. 早期強化療法 (I_B)

早期強化療法 (I_B) 開始基準、Ara-C 4 日間連続投与ブロック開始基準、2 回目の CPA 投与開始基準があります。注意して対応すること。

1. 早期強化療法 (I_B) 開始基準: 以下の 1) 2) 3) を満たすことが必要である。

1) day 36 以降であること。

2) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。但し、寛解導入療法 (I_A) 最終薬剤投与終了後 7 日間上記基準を満たさない場合は骨髄検査を行い (BMA3 は早期強化療法 (I_B) 開始前の day33~40 までには必ず 1 回は施行すること。)、芽球が 5 % 以上の場合は白血球数が 1,000/ μ L 以上になった時点で治療を開始する。芽球が 5 % 未満の場合は、好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上になった時点で治療を開始する。day40 の時点で判定困難な場合 (低形成骨髄で芽球の存在は疑われるが明確でない場合など) は、白血球数が 1,000/ μ L 程度になった時点で骨髄検査を再検し、速やかに治療を開始する。尚、骨髄を再検した場合においても、原則として MRD 用検体の送付は各症例で 1 回のみとする (「6.6. 寛解導入療法終了後の骨髄穿刺: BMA3 (TP1) のタイミング」参照。)

3) 重篤な感染症や合併症がない。

2. Ara-C 4 日間連続投与ブロック (以下、Ara-C ブロック) の開始基準と注意点

1) Ara-C ブロックは各ブロック開始時に白血球数 500 以上であることを確認して開始すること。

2) Ara-C ブロックは各ブロック開始後は可能な限り中断 (休止) しない。好中球数 0/ μ L で休止する。

3) Ara-C ブロックを中断 (休止) せざるをえない場合は、全ての薬剤投与を中断 (休止) する。

3. 2 回目の CPA 投与開始基準

1) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること

week	6	7	8	9	10	11
day	36	43	50	57	64	
CPA	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
L-ASP	◇ ◇	◇ ◇	◇ ◇	◇ ◇		
Ara-C	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■		
6-MP						
TIT		◎		◎		
骨髄検査						★ BMA4 (TP2)

CPA 1,000 mg/m² IV (1h) day 36, 64

L-ASP 5,000 U/m² IM day 38, 41, 45, 48, 52, 55, 59, 62

毎回、L-ASP 投与時にヒドロコルチゾン (HDC) を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

Ara-C 75 mg/m² IV(push or ≤15min) day 38-41, 45-48, 52-55, 59-62

6-MP 60 mg/m² PO 就寝前 分 1 day 36-63

TIT day 45, 59

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

治療変更基準:

好中球数 0/μL で中断、200/μL 以上で再開する。白血球数による中断はしない。

中断期間が 21 日以上続いた場合は、研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談すること。

支持療法

- Ara-C 症候群*に対するステロイド剤の投与: Ara-C 症候群が疑われる事例に対しては、ステロイド投与を許容する。明らかな Ara-C 症候群を発症した場合には、残りの少量 Ara-C ブロックにおける予防的ステロイド使用も認める。

参考: (1) HDC 体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を静脈内投与する。

(2) メチルプレドニゾン(mPSL) 1~2 mg/kg の 30 分点滴静注を行う。

* Ara-C 症候群(シタラビン症候群)とは、薬剤投与後通常 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薬剤特異的な副作用である。発症時には副腎皮質ステロイド投与などが有効とされている。

- シクロホスファミド(CPA)による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与: 3,000 mL/m²/日 (成人の場合 4,500 mL/日を上限にしても良い) の補液とラシックス®などの利尿剤を投与し、十分な利尿を保つよう努める。
- CPA による出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン®)の投与: メスナ(ウロミテキサン®) 200-400 mg/m²/回を、CPA 投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に投与することを許容する。
- G-CSF の投与: 治療中断中は、G-CSF は投与せずに最大 10 日間経過観察する。この期間に感染徴候が見られた場合には、G-CSF は施設判断で使用する。

8.5.5.4. 早期強化療法(I_B)終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点

(「6.7. 早期強化療法(I_B)終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点」と同じ内容)

早期強化療法(I_B)終了時の骨髄穿刺(BMA4)では全ての症例で寛解判定を行うため、次の基準を満たす時期に施行することになる。完全寛解の定義は「G-CSF の影響なしに好中球数 500 /μL 以上、血小板数 75,000 /μL 以上を満たし、末梢血スメアに芽球を認めない、白血病による臨床症状の消失、白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失、正形成ないしは正形成に近い骨髄細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満(M1 marrow)」である。上記の判断は、G-CSF 非投与下で、あるいは最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過している、かつ最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。なお、早期強化療法(I_B)終了後 4 週を経過しても完全寛解の定義を満たさない場合は「寛解導入不能」として試験中止とする(「9.1. 効果判定基準」を参照)。

BMA4検体は、PCR-MRDはBMLの専用依頼書とともにBML担当者に提出し、FCM-MRDはFAX済みの「ALL-T11 FCM-MRD解析依頼書」とともに解析検査施設宛に送付する。BMA4検体の受領後10日

以内に、担当医にBMA4におけるPCR-MRD結果が中央検査施設である愛知医科大学医学部小児科から通知され、 $\text{MRD} \geq 10^{-3}$ の症例は確定リスクVHRとなって、リスク別登録を行う。データセンターにて、アームA、アームBの無作為割付が行われ、リスク確認票の返信にてその結果が通知される。

初期リスクPGR群においては、BMA4で完全寛解が確認されれば、MRD判定結果を待たずに強化療法(M+L)を開始し、HD-MTX療法を1回施行することを許容する。その後、BMA4で $\text{MRD} \geq 10^{-3}$ で確定リスクVHRと判明した症例は、その後に、アームA、アームBの無作為振り分け試験結果に基づく強化療法を行う。

初期リスクPPR群においては、BMA4で完全寛解が確認されれば、MRD判定結果を待たずにネラビンの5日間投与を開始し、MRD判明後、すぐにブロック治療に入れるようにすべきである。

BMA4で完全寛解が確認され、 $\text{MRD} < 10^{-3}$ が判明するか、またはMRD判定不能例においては、初期リスクPGR群は確定リスクSR群に、初期リスクPPR群は確定リスクHR群にそれぞれ決定する。ただし、BMA3 (TP1)の骨髄穿刺でM2・M3判定例においては、BMA4 (TP2)の骨髄穿刺で完全寛解と判定されても、確定リスクはVHRとなる(8.3. リスク分類:表5、表6を参照)。

8.5.6. SR に対する寛解後治療(強化療法、再寛解導入療法、維持療法)

開始基準を満たしたら、TP2 の MRD の結果を待たずに治療開始する。

早期強化療法(I_B)に引き続き、強化療法(M+L)を行う。続いて再寛解導入療法(II+L)後に8週毎の3剤髄注を最後まで繰り返しつつ104週まで6-MPとMTXによる維持療法を行ない治療終了とする。予防的頭蓋照射(初発時CNS3以外)および同種SCTは施行せず、また、NELは投与しない。

8.5.6.1. SRの強化療法(M+L)

開始基準:以下の1)~5)のすべてを満たすことが必要である。

- 1)好中球数500/ μ L以上かつ血小板数5万/ μ L以上であること。なお、この検査値は、最終のG-CSF投与から48時間以上経過し、最終の血小板輸血から3日間が経過していることを条件とする。毎回の大量MTX投与開始時にもこの基準を満たす必要がある。
- 2)重篤な感染症や合併症がない。
- 3)腎機能:血清クレアチニンが年齢別正常値上限値以下であり、正常範囲であっても上昇傾向でないこと。可能な限りクレアチニークリアランス(CCR)を測定し、正常(CCR 60 mL/min/1.73m²以上)であること。
- 4)肝機能:T-Bilが年齢別正常値上限値以下およびAST/ALTが年齢別正常値上限値の5倍以下であること。さらに、2回目以降、前回の投与でAST/ALTの上昇を認めた場合には、それぞれ低下傾向であること。
- 5)胸水、腹水など第3スペースへの水分貯留がないこと。

week	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64
6-MP										
HD-MTX		◆ ^{24h}		◆ ^{24h}		◆ ^{24h}		◆ ^{24h}		
LV		III		III		III		III		
L-ASP		◇		◇		◇		◇		
TIT		◎		◎		◎		◎		

HD-MTX 5 g/m² IV(24h) day 8, 22, 36, 50
4回ともに投与量の10%を0.5hで、残りの90%を23.5hで点滴静注する。

ロイコボリン(LV)救済^{*1} 15 mg/m² IV (at 42, 48 and 54h)

L-ASP 12,500 U/m² IM day 10, 24, 38, 52

毎回、L-ASP投与時にHDCを併用投与する

(体重20 kg未満の患児では50 mg、20 kg以上の患児では100 mgを投与する)。

6-MP 25 mg/m² PO 就寝前 分1 day 1-56

TIT day 8, 22, 36, 50 大量MTX投与開始30分後以降から終了までに行う。

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. LV 投与法詳細及び大量 MTX 投与の注意点は「8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点」参照。

治療変更基準:

- 1) 各治療相の開始基準に加えて、2回目以降の大量MTXの投与開始基準(1) (「8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点」参照) が満たされない場合は6-MPとL-ASPを中断し、投与開始基準(1)が満たされた時点で大量MTX 5 g/m²およびL-ASP投与を進める方針とする。この6-MPなしの大量MTX治療後に再度、投与開始基準(1)が満たされない場合は、以降の大量MTX投与を2 g/m²に減量するが、一方で滞りなく再開できた場合は、すみやかに6-MPも再開する。再度、同様の有害事象がみられた場合は以降の大量MTX投与を中止する。大量MTX投与が4回終了後に投与されなかった分の6-MPは投与することとするが、この場合、4回目の大量MTXが投与された週は含めず、それ以降の6-MP単独投与期間は2週間以内とし、2週間以降の6-MPは中止とし、再寛解導入療法に進むこととする。
- 2) 大量 MTX の投与で広範な口腔粘膜障害 (CTCAE 日本語訳 JCOG2011 年 4 月 25 日版の grade 4) を認めた場合は、以降の大量 MTX 投与を 2 g/m²に減量する。再度、同様の有害事象がみられた場合は以降の大量 MTX 投与を 2 g/m²の 6 時間投与とし、これで同様の有害事象がみられた場合は以降の大量 MTX 投与を中止する。
- 3) 大量 MTX で重症広範な皮疹、脳症、腎不全などの合併症を起こし、続行不可能と判断した場合は、以降の大量 MTX 治療を中止する。
- 4) TP2 の MRD $\geq 10^{-3}$ で VHR へリスクアップする場合には、その時点で大量 MTX 投与が行われていない場合は 6-MP の投与を直ちに中止し、NEL の投与を 7 日以内に開始する。大量 MTX 投与がすでに行われている場合は、治療を継続し、MTX 血中濃度が 0.25 未満になるのを確認後、可及的速やかに NEL の投与を開始する。
- 5) 大量 MTX 投与 4 回終了後の 6-MP 投与によって、長期の治療遅延が生じる場合は研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談する。

8.5.6.2. SR の再寛解導入療法 (II+L)



(1) SR の再寛解導入療法 (II_A+L)

開始基準: 以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week (SR)	22	23	24	25	26
day	1	8	15	22	29
DEX (10歳未満)					
DEX (10歳以上)					
VCR		○	○	○	○
DXR		▲	▲	▲	▲
L-ASP		◇ ◇	◇ ◇		
TIT (CNS2)	(◎)		(◎)		

VCR 1.5 mg/m^2 (max. 2.0 mg) IV day 8, 15, 22, 29

DEX 10 歳未満: 10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ PO 分 3^{※1} day 1-21

10 歳以上: 10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ PO 分 3^{※1} day 1-7、day 15-21 (day 8-14 の 7 日間休薬)

DEX 5→2.5→1.25 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ PO 分 3^{※1} day 22-30 (3 日ごとに減量し 9 日間で漸減中止)

DXR 30 mg/m^2 IV (1h) day 8, 15, 22, 29

L-ASP 10,000 U/m^2 IM day 8, 11, 15, 18

TIT (CNS2 のみに投与) day 1, 18

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX は原則として内服量を記載している。何らかの理由により DEX 注射剤 (デカドロン注 1.65 mg ・3.3 mg ・6.6 mg) に変更する際には、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算する。(DEX 内服量) \times 0.825 = (デカドロン注の投与量) IV 変更時も 1 日 3 回に分けて投与する。

治療変更基準:

「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」および「8.7.2. 症状別治療変更基準」を参照。

(2) SR の再寛解導入療法 (II_B+L)

開始基準: 以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

注釈 *Ara-C ブロックの開始基準と注意点

1) Ara-C ブロックは白血球数 $500/\mu\text{L}$ 以上で開始すること。

2) Ara-C ブロックは可能な限り中断しない (好中球数 $0/\mu\text{L}$ で中断)。

3) Ara-C ブロックを中断せざるをえない場合は、全ての薬剤投与を中断する。

week (SR)	27	28	29	30
day	36	43	50	
CPA	□			
L-ASP	◇ ◇	◇ ◇		
Ara-C	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■		
6-MP				
TIT	◎	◎		

CPA 1,000 mg/m^2 IV (1h) day 36

L-ASP 10,000 U/m^2 IM day 36, 39, 43, 46

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する (体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

Ara-C 75 mg/m^2 IV (push or $\leq 15\text{min}$) day 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48

6-MP 60 mg/m^2 PO 就寝前 分 1 day 36-49

TIT day 38, 45

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

治療変更基準:

好中球数 $0/\mu\text{L}$ で中断、 $200/\mu\text{L}$ 以上で再開する。白血球数による中断はしない。

支持療法

➤ Ara-C 症候群に対するステロイド剤の投与:

Ara-C 投与中の発熱で Ara-C 症候群が疑われる事例に対しては、ステロイド投与を許容する。

参考: (1) HDC 体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 投与する。

(2) mPSL 1~2 mg/kg を投与する。

➤ CPA による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与:

3,000 $\text{mL}/\text{m}^2/\text{日}$ (成人の場合 4,500 $\text{mL}/\text{日}$ を上限にしても良い) の補液とラシックス®などの

利尿剤を投与し、十分な利尿を保つよう努める。

➤ CPAによる出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン[®])の投与:

メスナ(ウロミテキサン[®])200-400 mg/m²/回を、CPA投与の直前、開始後4時間、開始後8時間に投与することを許容する。

➤ 感染症とG-CSFの投与:治療中断中は、G-CSFは投与せずに最大10日間経過観察する。

この期間に感染徴候が見られた場合には、G-CSFは施設判断で使用する。

8.5.6.3. SR の維持療法(maintenance)

開始基準:以下の 1)2)3) のすべてを満たすことが必要である。



1) 治療開始後 31 週以降であること

2) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

3) 重篤な感染症や合併症がない。

維持療法の開始から、SR 群では 74 週間の治療を行う。そのため、強化療法の期間が延びれば、全治療期間が 2 年より長くなる。また、7 日以上 の休薬期間が生じた場合には、1 週間の単位で治療期間を延長すること。(例①:3 日の休薬→延長しない。例②:8 日の休薬→7 日の延長。例③:16 日の休薬→14 日の延長。)

#1	wk 31	32	33	34	35	36	37	38
#2	wk 39							46
#3	wk 47							54
#4	wk 55							62
#5	wk 63							70
#6	wk 71							78
#7	wk 79							86
#8	wk 87							94
#9	wk 95							102
#10	wk 103	104						
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								
TIT (8 週毎 9 回まで)	◎							
(VCR)	(○)				(○)			
(DEX)	()				()			

MTX 20 mg/m² PO 分 1 day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

6-MP 50 mg/m² PO 就寝前 分 1 day 1-56

TIT day1 8週毎に繰り返す(維持療法中に9回行う)

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

*TITが9回終了する前に治療期間が104週となった場合はTITのみ8週毎に必ず9回行う。

注意：L-ASP 中止例で、以下の治療変更基準に該当する例のみに次の VCR と DEX によるパルス治療を維持療法で計 6 回追加投与する。

VCR	1.5 mg/m ² (max. 2.0 mg)	IV	day 1, 29
DEX	6 mg/m ² /日	PO ^{※1}	分 3 day 1-5, 29-33

※1. DEX は原則として内服量を記載している。何らかの理由により DEX 注射剤(デカドロン注 1.65 mg・3.3 mg・6.6 mg)に変更する際には、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算する。

(DEX 内服量) × 0.825 = (デカドロン注の投与量)

IV 変更時も 1 日 3 回に分けて投与する。

治療変更基準：

1) VCR と DEX によるパルス治療の追加

強化療法(M+L)の 4 回目の L-ASP 終了以前に、有害事象などで L-ASP が中止となった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週毎に 6 回行う。

2) MTX 及び 6-MP 投与量の調整

末梢白血球数 2,000-3,000/ μ L および リンパ球数 300/ μ L 以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

開始時投与量で投与開始し、2 週間後の末梢血血液所見で以下のように調節する。1 回目の再検以降も以下の基準で投与量を調節し、必要に応じて再検する。

- 白血球数 3,000/ μ L 以上の時：6-MP を 25 %増量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。
この場合、依然白血球数 3,000/ μ L 以上の時は 6-MP をそのままに MTX を 25 %増量して再検する。MTX 増量後の再検でも白血球数 3,000/ μ L 以上の時は 6-MP を 25 %増量し再検する。但し、リンパ球の絶対数 300 / μ L 以下の場合は感染症の危険性が高いため、白血球数が高くても、リンパ球の減量の規定を優先する。
- 白血球数 3,000/ μ L 未満かつ 2,000/ μ L 以上の時：変更せず
- 白血球数 2,000/ μ L 未満かつ 1,500/ μ L 以上の時：6-MP を 25 %減量し 2 週間後に再検する。MTX はそのまま。
- 白血球数 1,500/ μ L 未満の時：6-MP, MTX いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検する。
- リンパ球数 300/ μ L 未満の時：6-MP を 50 %減量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。

ただし、DEX が投与された翌週については白血球数 3,000/ μ L 以上であっても 6-MP、MTX とともに増量はしない。

8.5.7. HR に対する寛解後治療(強化療法、再寛解導入療法、維持療法)

早期強化療法(I_B)に引き続き、強化療法 (NEL 投与後、HR3、HR2、HR1) を 2 クール行ない、続いて再寛解導入療法(II+L)後に 8 週毎の 3 剤髄注を最後まで繰り返しつつ 104 週まで 6-MP と MTX による維持療法を行ない治療終了とする。予防的頭蓋照射(初発時 CNS3 以外、CNS3 は治療的頭蓋照射あり)および同種 SCT は施行しない。

8.5.7.1. HR の強化療法

(NEL+HR3+HR2+HR1)を 2 クール

(1)HR の強化療法：NEL

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	12 (1 クール目)						
	22 (2 クール目)						
day	1	2	3	4	5	6	7
NEL	↓	↓	↓	↓	↓		

NEL: 650 mg/m² IV(1h) day1, 2, 3, 4, 5

(2)HR の強化療法： HR3

開始基準:以下の 1)2) の両者を満たすことが必要である。原則として、NEL を投与終了し 2 日間をはさんで直ちに開始する。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	13 (1クール目)							14							15
week	23 (2クール目)							24							25
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15…21
DEX															
HD-Ara-C	■ ■	■ ■													
VP-16			△	△△	△△										
L-ASP						◇					◇				
TIT					◎										

DEX 20 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 1-5

HD-Ara-C 2,000 mg/m² IV (3h) day 1-2 12h 毎に 4 回投与する

VP-16 100 mg/m² IV (1h) day 3-5 12h 毎に 5 回投与する (day3 の初回投与は、午後に開始すること)

L-ASP 25,000 U/m² IM day 6, 11

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 5

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEXは原則として内服量を記載している。何らかの理由によりDEX注射剤(デカドロン注

1.65 mg・3.3 mg・6.6 mg)に変更する際には、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算する。

(DEX内服量) × 0.825 = (デカドロン注の投与量)

IV 変更時も 1 日 3 回に分けて投与する。

支持療法

➤ 全ての症例で大量 Ara-C 投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン[®]等)の 1 日 3 回(両)点眼を行う。

(3)HR の強化療法： HR2

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	16 (1 ケル目)							17							18
week	26 (2 ケル目)							27							28
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15…21
DEX															
VDS	▽					▽									
DNR					●										
HD-MTX	◆ ^{24h}														
LV			I I I												
IFO		▼	▼▼	▼▼											
L-ASP						◇					◇				
TIT (CNS2 または CNS3)	◎				(◎)										

DEX 20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ PO^{※1} 分 3 day 1-5

VDS 3 mg/m^2 (max 5 mg) IV day 1 and day 6

HD-MTX 5 g/m^2 IV(24h) day 1: 投与量の 10 %を 0.5h、残りの 90 %を 23.5h で点滴静注

ロイコボリン(LV)救済^{※2} 15 mg/m^2 IV(at 42, 48 and 54h)

IFO 800 mg/m^2 IV(1h)12h 毎 5 回 day 2-4 : メスナを投与しつつ 12h 毎に 5 回投与する
(day2 の初回投与は、午後に開始する)

DNR 30 mg/m^2 IV(24h) day 5 : 24h で IV する

L-ASP 25,000 U/m^2 IM day 6, 11

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 1 CNS2 または CNS3 は day 5 を追加する。大量 MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

※2. LV 投与方法詳細及び大量 MTX 投与の注意点は「8.5.4. 大量 MTX(HD-MTX) 投与の注意点」参照。

支持療法

➤ IFO(イホスファミド：イホマイド[®])による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与：3,000 $\text{mL}/\text{m}^2/\text{日}$ の (成人の場合 4,500 $\text{mL}/\text{日}$ を上限にしても良い) 補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、十分な利尿を保つよう努める。

➤ イホマイド[®]による出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン[®])投与：

メスナ(ウロミテキサン[®])160 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を、イホマイド[®]投与の直前、開始後 4 時間、開始後

8 時間に静注投与することを推奨する。

(4)HR の強化療法： HR1

開始基準：以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	19 (1 ケール目)							20							21
week	29 (2 ケール目)							30							31
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15…21
DEX															
VCR	○					○									
HD-Ara-C					■ ■										
HD-MTX	◆ ^{24h}														
LV			I I I												
CPA		□	□ □	□ □											
L-ASP						◇					◇				
TIT	◎														

DEX 20 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 1-5

VCR 1.5 mg/m² (max. 2.0 mg) IV day 1, 6

HD-MTX 5 g/m² IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h、残りの 90 %を 23.5h で点滴静注 day 1

ロイコボリン(LV)救済^{※2} 15 mg/m² IV (at 42, 48 and 54h)

CPA 200 mg/m² IV (1h) 12h 毎 5 回投与 day 2-4 (day2 の初回投与は、午後に投与する)

HD-Ara-C 2,000 mg/m² IV (3h) 12h 毎 2 回投与 day 5

L-ASP 25,000 U/m² IM day 6, 11

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 1 大量 MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

※2. LV 投与方法詳細及び大量 MTX 投与の注意点は「8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点」参照。

支持療法

➤ 全ての症例で大量 Ara-C 投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン[®]等)の 1 日 3 回(両)点眼を行う。

8.5.7.2. HRの再寛解導入療法(II + L) (SRの再寛解導入療法と同様)

(1) HR の再寛解導入療法(II_A+L)

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

week (HR)	32	33	34	35	36
day	1	8	15	22	29
DEX (10歳未満)					
DEX (10歳以上)					
VCR		○	○	○	○
DXR		▲	▲	▲	▲
L-ASP		◇ ◇	◇ ◇		
TIT (CNS2 または CNS3)	(◎)		(◎)		

VCR 1.5 mg/m² (max. 2.0 mg) IV day 8, 15, 22, 29

DEX 10 歳未満: 10 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 1-21

10 歳以上: 10 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 1-7, day 15-21 (day 8-14 の 7 日間休薬)

DEX 5→2.5→1.25 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 22-30 (3 日ごとに減量し 9 日間で漸減中止)

DXR 30 mg/m² IV (1h) day 8, 15, 22, 29

L-ASP 10,000 U/m² IM day 8, 11, 15, 18

TIT (CNS2 または CNS3 のみに投与) day 1, 18

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

治療変更基準:

「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」および「8.7.2. 症状別治療変更基準」を参照。

(2) HR の再寛解導入療法(II_B+ L)

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。
- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

注釈*Ara-Cブロックの開始基準と注意点

- 1) Ara-C ブロックは白血球数 500/ μ L 以上で開始すること。
- 2) Ara-C ブロックは可能な限り中断 (休止) しない (好中球数 0/ μ L で (休止) する)。
- 3) Ara-C ブロックを中断 (休止) せざるをえない場合は、全ての薬剤投与を中断 (休止) する。

week (HR)	37	38	39	40	41
day	36	43	50		
CPA	□				
L-ASP	◇ ◇	◇ ◇			
Ara-C	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■			
6-MP					
TIT	◎	◎			

CPA 1,000 mg/m² IV(1h) day 36

L-ASP 10,000 U/m² IM day 36, 39, 43, 46

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

Ara-C 75 mg/m² IV(push or ≤15min) day 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48

6-MP 60 mg/m² PO 就寝前 分 1 day 36-49

TIT day 38, 45

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

治療変更基準:

好中球数 0/ μ L で中断、200/ μ L 以上で再開する。白血球数による中断はしない。

支持療法

- Ara-C症候群に対するステロイド剤の投与:Ara-C投与中の発熱でAra-C症候群が疑われる事例に対しては、ステロイド投与を許容する。

参考:(1) HDC 体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する。

(2) mPSL 1~2 mg/kg を静脈内投与する。

- CPAによる出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与:

3,000 mL/m²/日 (成人の場合4,500 mL/日を上限にしても良い) の補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、十分な利尿を保つよう努める。

- CPAによる出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン[®])の投与:
メスナ(ウロミテキサン[®])200-400 mg/m²/回を、CPA投与の直前、開始後4時間、開始後8時間に静脈内投与することを許容する。
- 感染症と G-CSF の投与:治療中断中は、G-CSF は投与せずに最大 10 日間経過観察する。この期間に感染徴候が見られた場合には、G-CSF は施設判断で使用する。

8.5.7.3. HR の維持療法

(1)HR の維持療法 (maintenance): CNS3 以外の場合

開始基準:以下の 1)2)3) のすべてを満たすことが必要である。

- 1) 治療開始後 41 週以降であること
- 2) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 3) 重篤な感染症や合併症がない。

#1	wk 41	42	43	44	45	46	47	48
#2	wk 49							56
#3	wk 57							64
#4	wk 65							72
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								
NEL								
TIT					◎			
(VCR)		(○)				(○)		
(DEX)		▨				▨		

#5	wk 73							80
#6	wk 81							88
#7	wk 89							96
#8	wk 97							104
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								
TIT					◎			

維持療法の開始から、HR 群では 64 週間の治療を行う。そのため、強化療法の期間が延びれば、全治療期間が 2 年より長くなる。また、7 日以上 の休薬期間が生じた場合には、1 週間の単位で治療期間を延長すること。(例①: 3 日の休薬→延長しない。例②: 8 日の休薬→7 日の延長。例

③：16 日の休薬→14 日の延長。）

NEL 650 mg/m² IV(1h) day 1, 2, 3, 4, 5(維持療法中に 4 回行う)

MTX

・サイクル 1-4(72 週目まで)

20 mg/m² PO 分 1 day 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

・サイクル 5-8(73 週目から)

20 mg/m² PO 分 1 day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

6-MP

・サイクル 1-4(72 週目まで)

50 mg/m² PO 就寝前 分 1 day 8-56

・サイクル 5-8(73 週目から)

50 mg/m² PO 就寝前 分 1 day 1-56

TIT day 29 8 週毎に繰り返す(維持療法中に 7 回行う)

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法参照」)

*TIT が 7 回終了する前に治療期間が 104 週となった場合は TIT のみ 8 週毎に必ず 7 回行う。

注意：L-ASP 中止例で、以下の治療変更基準に該当する例のみに次の VCR と DEX によるパルス治療を維持療法で計 6 回追加投与する。

VCR	1.5 mg/m ² (max.2.0 mg)	IV	day 8, 36
DEX	6 mg/m ² /日	PO ^{*1} 分 3	day 8-12, 36-40

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

治療変更基準：

1) VCR と DEX によるパルス治療の追加

1 クール目の HR1 の 2 回目の L-ASP 終了以前に、有害事象などで L-ASP が中止となった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週毎に 6 回行う。

2) MTX 及び 6-MP 投与量の調整(SR と同様)

末梢白血球数 2,000-3,000/μL およびリンパ球数 300/μL 以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

開始時投与量で投与開始し、2 週間後の末梢血血液所見で以下のように調節する。1 回目の再検以降も以下の基準で投与量を調節し、必要に応じて再検する。

- ・白血球数 3,000/μL 以上の時：6-MP を 25 %増量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。
この場合、依然白血球数 3,000/μL 以上の時は 6-MP をそのままに MTX を 25 %増量して再検する。MTX 増量後の再検でも白血球数 3,000/μL 以上の時は 6-MP を 25 %増量し再検する。但し、リンパ球の絶対数 300 /μL 以下の場合には感染症の危険性が高いため、白血球数が高くても、リンパ球の減量の規定を優先する。
- ・白血球数 3,000/μL 未満かつ 2,000/μL 以上の時：変更せず
- ・白血球数 2,000/μL 未満かつ 1,500/μL 以上の時：6-MP を 25 %減量し 2 週間後に再検する。MTX はそのまま。
- ・白血球数 1,500/μL 未満の時：6-MP, MTX いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検

する。

- リンパ球数 $300/\mu\text{L}$ 未満の時: 6-MP を 50 %減量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。
- ただし、DEX が投与された翌週については白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 以上であっても 6-MP、MTX ともに増量はしない。

(2)HRの維持療法(maintenance): CNS3の場合

開始基準: (CNS3 以外の場合と同様) 以下の 1)2)3) のすべてを満たすことが必要である。

- 治療開始後 41 週以降であること
- 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 重篤な感染症や合併症がない。

2-1:サイクル 1

week#1	41	42	43	44	45	46	47	48
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								
(VCR)	(○)				(○)			
(DEX)	(斜線)				(斜線)			
CRT								

サイクル 1 ではネララビンを投与は行わずに、以下の治療を行う。維持療法中に髄注は行わない。

MTX 20 mg/m^2 PO 分 1 day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

6-MP 50 mg/m^2 PO 就寝前 分 1 day 1-56

治療的頭蓋照射(CRT) 維持療法開始早期に原則 1 サイクル目の間に、合計 18 Gy を 1.5 Gy/day の 12 分割で行う。

但し、全脳・全脊髄照射(craniospinal irradiation: CSI)の適応については各施設で判断する。

注意: L-ASP 中止例で、以下の治療変更基準に該当する例のみに次の VCR と DEX によるパルス治療を維持療法で計 6 回追加投与する。

VCR	1.5 mg/m^2 (max. 2.0 mg)	IV	day 1, 29
DEX	$6\text{ mg/m}^2/\text{日}$	PO ^{※1} 分 3	day 1-5, 29-33

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

治療変更基準: 「HR の維持療法(maintenance)CNS3 以外」の場合と同様

- VCR と DEX によるパルス治療の追加

1 クール目の HR1 の 2 回目の L-ASP 終了以前に、有害事象などで L-ASP が中止となった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週毎に 6 回行う。

- MTX 及び 6-MP 投与量の調整(SRと同様)

末梢白血球数 $2,000\text{--}3,000/\mu\text{L}$ およびリンパ球数 $300/\mu\text{L}$ 以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

開始時投与量で投与開始し、2 週間後の末梢血液所見で以下のように調節する。1 回目の再検以降も以下の基準で投与量を調節し、必要に応じて再検する。

- ・ 白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 以上の時: 6-MP を 25 %増量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。
この場合、依然白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 以上の時は 6-MP をそのままに MTX を 25 %増量して再検する。MTX 増量後の再検でも白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 以上の時は 6-MP を 25 %増量し再検する。但し、リンパ球の絶対数 $300/\mu\text{L}$ 以下の場合は感染症の危険性が高いため、白血球数が高くても、リンパ球の減量の規定を優先する。
- ・ 白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 未満かつ $2,000/\mu\text{L}$ 以上の時: 変更せず
- ・ 白血球数 $2,000/\mu\text{L}$ 未満かつ $1,500/\mu\text{L}$ 以上の時: 6-MP を 25 %減量し 2 週間後に再検する。MTX はそのまま。
- ・ 白血球数 $1,500/\mu\text{L}$ 未満の時: 6-MP, MTX いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検する。
- ・ リンパ球数 $300/\mu\text{L}$ 未満の時: 6-MP を 50 %減量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。

ただし、DEX が投与された翌週については白血球数 $3,000/\mu\text{L}$ 以上であっても 6-MP、MTX ともに増量はしない。



2-2:HR の維持療法 (maintenance):CNS3 の場合のサイクル 2 以降

開始基準:以下の 1)2) の両者を満たすことが必要である。(CNS3 以外の場合と同様)

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

	#2	wk 49	50	51	52	53	54	55	56
	#3	wk 57							64
	#4	wk 65							72
	#5	wk 73							80
day	1	8	15	22	29	36	43	50	
MTX		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP									
NEL		↓↓↓↓↓							
(VCR)			(○)				(○)		
(DEX)			()				()		

	#6	wk 81							88
	#7	wk 89							96
	#8	wk 97							104
day	1	8	15	22	29	36	43	50	
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP									

維持療法の開始から、HR 群では 64 週間の治療を行う。そのため、強化療法の期間が延びれば、全治療期間が 2 年より長くなる。また、7 日以上 の 休薬期間が生じた場合には、1 週間の単位で治療期間を延長すること。(例①:3 日の休薬→延長しない。例②:8 日の休薬→7 日の延長。例③:16 日の休薬→14 日の延長。)維持療法中に IT は行わない。

NEL 650 mg/m^2 IV(1h) day 1, 2, 3, 4, 5(維持療法中に 4 回行う)

MTX

・サイクル 2-5(80 週目まで)

20 mg/m^2 PO 分 1 day 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

・サイクル 6-8(81 週目から)

20 mg/m^2 PO 分 1 day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

6-MP

・サイクル 2-5(80 週目まで)

50 mg/m^2 PO 就寝前 分 1 day 8-56

・サイクル 6-8(81 週目から)

50 mg/m^2 PO 就寝前 分 1 day 1-56

注意:L-ASP 中止例で、以下の治療変更基準に該当する例のみに次の VCR と DEX によるパルス治療を維持療法で計 6 回追加投与する。

VCR	1.5 mg/m ² (max. 2.0 mg)	IV	day 8, 36
DEX	6 mg/m ² /日	PO ^{※1}	分 3 day 8-12, 36-40

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

治療変更基準:「HR の維持療法(maintenance) CNS3 以外」の場合と同様

1) VCR と DEX によるパルス治療の追加

1 クール目の HR1 の 2 回目の L-ASP 終了以前に、有害事象などで L-ASP が中止となった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週毎に 6 回行う。

2) MTX 及び 6-MP 投与量の調整 (SR と同様)

末梢白血球数 2,000-3,000/μL およびリンパ球数 300/μL 以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

開始時投与量で投与開始し、2 週間後の末梢血血液所見で以下のように調節する。1 回目の再検以降も以下の基準で投与量を調節し、必要に応じて再検する。

- 白血球数 3,000/μL 以上の時: 6-MP を 25 %増量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。
この場合、依然白血球数 3,000/μL 以上の時は 6-MP をそのままに MTX を 25 %増量して再検する。MTX 増量後の再検でも白血球数 3,000/μL 以上の時は 6-MP を 25 %増量し再検する。但し、リンパ球の絶対数 300 / μL 以下の場合は感染症の危険性が高いため、白血球数が高くても、リンパ球の減量の規定を優先する。
 - 白血球数 3,000/μL 未満かつ 2,000/μL 以上の時: 変更せず
 - 白血球数 2,000/μL 未満かつ 1,500/μL 以上の時: 6-MP を 25 %減量し 2 週間後に再検する。MTX はそのまま。
 - 白血球数 1,500/μL 未満の時: 6-MP, MTX いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検する。
 - リンパ球数 300/μL 未満の時: 6-MP を 50 %減量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。
- ただし、DEX が投与された翌週については白血球数 3,000/μL 以上であっても 6-MP、MTX ともに増量はしない。

8.5.8. VHR に対する寛解後治療

早期強化療法 (I_B) に引き続き、以下のように強化療法を行い、許容されるドナーから同種移植を行う。無作為割付によりアーム A 群とアーム B 群に振り分けられ、アーム A 群では NEL 投与後、HR3、HR2、HR1 のブロックによる強化療法を行ない、アーム B 群では NEL 投与後、大量 DEX を含む consolidation (Con.) C、および Con. A、Con. B を行う。両アームで、NEL を含め上記の 4 つのブロックを終了したら同種移植を行う。もしそれまでに移植準備が整わない場合には、各アームのブロック治療を NEL から順に繰り返し、任意のブロック数（ただし最大で合計 8 ブロックまで）を施行したうえ、同種 SCT に向かう。

※8 ブロックを終了するまでに移植ができない場合は研究代表者に相談すること。

SR 群において、TP2 の MRD $\geq 10^{-3}$ で VHR ヘリスクアップする場合には、「8.5.5.4. 注釈: 早期強化療法 (I_B) 終了後 (TP2) の骨髄穿刺: BMA4 に関する注意点」参照。

アーム A (BFM ブロック): NEL-HR3-HR2-HR1 の群 (HR の強化療法と同様。)

アーム B (HD-DEX ブロック): NEL-Con. C-Con. A-Con. B の群

8.5.8.1. アーム A (BFM ブロック): NEL-HR3-HR2-HR1 の群 (HR の強化療法と同様。)

(1) VHR の NEL

開始基準: 以下の 1) 2) を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	12 (1 ケル目)						
week	22 (2 ケル目)						
day	1	2	3	4	5	6	7
NEL	↓	↓	↓	↓	↓		
骨髄検査							★BMA-5 (1 ケル目)

NEL: 650 mg/m^2 IV (1h) day1, 2, 3, 4, 5

(2)VHR の HR3 (HR の HR3 と同様)

開始基準:以下の 1)2)を満たすことが必要である。原則として、NEL を投与終了し 2 日間をはさんで直ちに開始する。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	13 (1 ケル目)							14							15
week	23 (2 ケル目)							24							25
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15…21
DEX															
HD-Ara-C	■ ■	■ ■													
VP-16			△	△△	△△										
L-ASP						◇					◇				
TIT					◎										
骨髄検査															★BMA-6 (1 ケル目のみ)

DEX	20 mg/m ² /日	P0※ ¹ 分 3	day 1-5
HD-Ara-C	2,000 mg/m ²	IV (3h) 12h 毎に 4 回投与	day 1-2
VP-16	100 mg/m ²	IV (1h) 12h 毎に 5 回投与	day 3-5 (day3 の初回投与は午後に開始)
L-ASP	25,000 U/m ²	IM	day 6, 11
	毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する (体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。		
TIT	day 5	(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)	

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

支持療法

➤ 全ての症例で大量 Ara-C 投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン®等)の 1 日 3 回(両)点眼を行う。

(3)VHR の HR2 (HR の HR2 と同様)

開始基準:以下の 1) 2) を満たすことが必要である。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	16 (1 ケル目)							17							18
week	26 (2 ケル目)							27							28
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15…21
DEX															
VDS	▽					▽									
DNR					● ^{24h}										
HD-MTX	◆ ^{24h}														
LV			I I I												
IFO		▼	▼▼	▼▼											
L-ASP						◇					◇				
TIT (CNS2 または CNS3)	◎				(◎)										
骨髄検査															★BMA-7 (1 ケル目 のみ)

DEX 20 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 1-5

VDS 3 mg/m² (max 5 mg) IV day 1, 6

HD-MTX 5 g/m² IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h、残りの 90 %を 23.5h で点滴静注 day 1

ロイコボリン(LV)救済^{※2} 15 mg/m² IV(at 42, 48 and 54h)

IFO 800 mg/m² IV (1h) 12h 毎 5 回 day 2-4: メスナを投与しつつ 12h 毎に 5 回投与する
(day2 の初回投与は午後に開始)

DNR 30 mg/m² IV (24h) day 5

L-ASP 25,000 U/m² IM day 6, 11

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 1 CNS2 または CNS3 は day 5 を追加する。 大量 MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

※2. LV 投与方法詳細及び大量 MTX 投与の注意点は「8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点」参照。

支持療法

➤ イホマイド[®]による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与:

3,000 mL/m²/日 (成人の場合 4,500 mL/日を上限にしても良い) の補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、十分な利尿を保つよう努める。

➤ イホマイド[®]による出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン[®])投与:

メスナ(ウロミテキサン®)160 mg/m²/回を、イホマイド®投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に静注投与することを推奨する。

(4)VHR の HR1 (HR の HR1 と同様)

開始基準:以下の 1)2)を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 50,000/ μ L 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	19 (1 クール目)							20							21
week	29 (2 クール目)							30							31
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15…21
DEX	■	■	■	■	■	■									
VCR	○					○									
HD-Ara-C					■ ■										
HD-MTX	◆ ^{24h}														
LV			I I I												
CPA		□	□ □	□ □											
L-ASP						◇					◇				
TIT	◎														
骨髄検査															★ BMA-8 (1 クール 目のみ)

DEX 20 mg/m²/日 PO^{※1} 分 3 day 1-5

VCR 1.5 mg/m² (max. 2.0 mg) IV day 1, 6

HD-MTX 5 g/m² IV (24h) day 1: 投与量の 10 %を 0.5h、残りの 90 %を 23.5h で点滴静注
ロイコボリン(LV)救済^{※2} 15 mg/m² IV (at 42, 48 and 54h)

CPA 200 mg/m² IV (1h) day 2-4 12h 毎に 5 回投与する (day2 の初回投与は午後に開始)

HD-Ara-C 2,000 mg/m² IV (3h) day 5 12h 毎に 2 回投与する

L-ASP 25,000 U/m² IM day 6, 11

毎回、L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 1 大量 MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. DEX 投与方法の変更は「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」参照。

※2. LV 投与方法詳細及び大量 MTX 投与の注意点は「8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点」参照。

支持療法

- 全ての症例で大量 Ara-C 投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン®等)の 1 日 3 回(両)点眼を行う。

8.5.8.2. アーム B (HD-DEX ブロック): NEL-Con. C-Con. A-Con. B の群

(1) VHR の NEL

開始基準: 以下の 1) 2) を満たすことが必要である。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	12 (1 ケル目)						
week	22 (2 ケル目)						
day	1	2	3	4	5	6	7
NEL	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓		
骨髄検査							★BMA-5 (1 ケル目)

NEL 650 mg/m^2 IV (1h) day1, 2, 3, 4, 5




(2)VHR の Consolidation(Con.) C

開始基準:以下の 1)2)の両者を満たすことが必要である。原則として、NEL を投与終了し 2 日間をはさんで直ちに開始する。

1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	13 (1 ケル目)						14	15
week	23 (2 ケル目)						24	25
day	1	2	3	4	5	6		
HD-DEX								
VP-16	△	△	△	△	△			
Ara-C	■	■	■	■	■			
TIT	◎							
骨髄検査								★BMA-6 (1 ケル目のみ)

HD-DEX 82.5 mg/m^2 IV (1h) day 1, 3, 5

VP-16 100 mg/m^2 IV (2h) day 1, 2, 3, 4, 5

Ara-C 300 mg/m^2 IV (4h) day 1, 2, 3, 4, 5

(VP-16 投与終了 4 時間後 Ara-C 開始。)

TIT day 1

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

支持療法

➤ Ara-C 症候群に対するステロイド剤の投与:

Ara-C 投与中の発熱で Ara-C 症候群が疑われる事例に対しては、ステロイド投与を許容する。

参考: (1) HDC 体重 20 kg 未満の患児では 50 mg 、 20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する。

(2) mPSL $1\sim 2 \text{ mg/kg}$ を静脈内投与する。

(3)VHR の Con. A

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。
- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	16 (1 ケル目)							17	18
week	26 (2 ケル目)							27	28
day	1	2	3	4	5	6	7	8	
PSL									
VCR	○								
Ara-C									
HD-MTX	◆ ^{24h}								
LV (at 42, 48, 54h)			I I I						
L-ASP			◇					◇	
TIT	◎								
骨髄検査									★BMA-7 (1 ケル目のみ)

PSL 40 mg/m²/日 PO or IV 1 日 3 回分服 または 1 日 3 回に分けて静注 day 1-7

VCR 1.5 mg/m² (max. 2.0 mg) IV day 1

HD-MTX 5 g/m² IV (24h) 投与量の 10 % を 0.5h、残りの 90 % を 23.5h で点滴静注 day 1
ロイコボリン (LV) 救済※1 15 mg/m² IV (at 42, 48 and 54h)

Ara-C 100 mg/m² IV (24h) day 2, 3, 4, 5, 6

L-ASP 25,000 U/m² IM day 3, 8
day 8 の L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 1 大量 MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

※1. LV 投与法詳細及び大量 MTX 投与の注意点は「8.5.4. 大量 MTX (HD-MTX) 投与の注意点」参照。

支持療法

➤ Ara-C 症候群に対するステロイド剤の投与:

Ara-C 投与中の発熱で Ara-C 症候群が疑われる事例に対しては、ステロイド投与を許容する。

参考: (1) HDC 体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する。

(2) mPSL 1~2 mg/kg を静脈内投与する。

(4) VHR の Con. B

開始基準: 以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

- 1) 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上かつ血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること。

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

- 2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	19 (1 ケル目)							20					21
week	29 (2 ケル目)							30					31
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	・ ・ ・	17	
PSL													
VCR	○							○					
CPA	□												
THP		■ ■ ■	■ ■ ■										
L-ASP			◇							◇		◇	
TIT	◎												
骨髄検査													★BMA-8 (1 ケル目 のみ)

PSL 40 mg/m^2 /日 PO or IV 分 3 day 1-7

VCR 1.5 mg/m^2 (max. 2.0 mg) IV day 1, 8

CPA 1,200 mg/m^2 IV (1h) day 1

THP 25 mg/m^2 IV (1h) day 2, 3

L-ASP 25,000 U/m^2 IM day 3, 10, 17

day 10 と day 17 の L-ASP 投与時に HDC を併用投与する

(体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg を投与する)。

TIT day 1

(投与量は年齢別基準を用いる「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

支持療法

➤ CPA による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与:

3,000 mL/m^2 /日 (成人の場合 4,500 $\text{mL}/\text{日}$ を上限にしても良い) の補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、十分な利尿を保つよう努める。

➤ CPA による出血性膀胱炎予防のためのメスナ (ウロミテキサン®) の投与:

メスナ (ウロミテキサン®) 200-400 mg/m^2 /回を、CPA 投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に静脈内投与することを許容する。

8. 6. 同種造血幹細胞移植

8. 6. 1. 移植ドナー候補と選択順位

移植ドナー候補と選択順位は下記を推奨する。

1. HLA 一致同胞
2. HLA 抗原一致血縁
3. a～e のいずれか
 - a. HLA 1 抗原不一致血縁
 - b. HLA アリル一致非血縁骨髓
 - c. HLA-DRB1-1 アリル不一致非血縁骨髓
 - d. HLA2 抗原不一致までの非血縁臍帯血
 - e. HLA アリル一致非血縁末梢血幹細胞

8. 6. 2. 推奨される移植の前処置および GVHD 予防

JPLSG 参加施設の登録症例は、上記ドナーより行う移植の前処置および GVHD 予防は小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアルで規定された下記レジメンにて行う事を推奨する。上記ドナーが得られない場合はこれ以外のドナー選択順位は施設判断とする。この場合の前処置、GVHD 予防は規定しない。

8. 6. 2. 1. 移植前処置

JPLSG 参加施設の登録症例

(付表 7. 小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル参照)

*標準体重は年齢と無関係に身長値から、付表 8「2000 年度標準身長・体重表（男・女）」より求めることとする。

a. TBI/VP-16/CPA

- ・標準体重 30 kg 未満

TBI 12 Gy + VP-16 60 mg/kg ×1 + CPA 60 mg/kg ×2

- ・標準体重 30 kg 以上

TBI 12 Gy + VP-16 1800 mg/m² ×1 + CPA 60 mg/kg ×2

【TBI 先行の場合】

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI (2 Gy)	▼▼	▼▼	▼▼						
VP-16				◆					
CPA						★	★		
SCT									■

【TBI 後行の場合】

day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
VP-16	◆							
CPA			★	★				
TBI (2 Gy)					▼▼	▼▼	▼▼	
SCT								■

- TBI は幹細胞輸注を照射後にすれば day -2 から day 0 でも支障ない。
- TBI は 6 分割を原則とするが、施設の事情により 4 分割までは可能である。
- VP-16 は 8～12 時間投与を原則とし、最大投与量は 3000 mg とする。CPA は 2 時間投与とする。
- VP-16 の投与量は身長に相当する標準体重に換算し、標準体重として 30 kg 未満であれば 60 mg/kg、30 kg を超える場合には標準体重で計算した体表面積に基づいて 1800 mg/m² とし、最大投与量を 3000 mg とする。なお、2000 年の厚生労働省調査による標準体重 30 kg に相当する男児の身長は 131.8 cm、女児の身長は 132.3 cm である。
- CPA の投与量は 20 %以上の肥満がある場合には標準体重に換算して 60 mg/kg とするが、それ以外は実体重で 60 mg/kg とする。

b. TBI/L-PAM

TBI 12 Gy + L-PAM 60 mg/m² × 3

【TBI 先行で L-PAM が 3 分割の場合】

day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI (2 Gy)	▼▼	▼▼	▼▼					
L-PAM				★	★	★		
SCT								■

【TBI 後行の場合】

day	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
L-PAM	★	★	★				
TBI (2 Gy)				▼▼	▼▼	▼▼	
SCT							■

注意点

- TBI は 6 分割を原則とするが、施設の事情により 4 分割までは可能である。
- L-PAM は 30 分投与とする。
- TBI 先行で L-PAM を併用する場合、L-PAM が day-3 までに終了するために、前処置開始を 1 日早くしてもよい。

c. TBI レジメンに共通した追加事項

- CNS 再発における頭蓋への追加照射は、前処置薬剤の髄液移行性が不十分な場合に行われているものの、その意義については十分に証明されたとはいえず、今後の課題である。追加照射を組み入れた臨床研究においては、その効果を検証できるように施行方法を統一すべきで、「頭蓋照射として 6 Gy を追加し、これに続いて TBI を行う」方法が検討されている。
- 精巣再発では生検結果により必要量照射を追加し、これに続いて TBI を行うことがある。
- 照射量の目安として、対側（非患側）精巣の生検で浸潤陰性の時は 3 Gy、浸潤陽性あるいは生検を施行しなかった場合は 6 Gy、理学的に浸潤陽性であるが、摘出を行わなかった場合は 12 Gy、などが用いられている。
- TBI および化学療法剤の順序変更は施設の事情で容認される。

d. BU/VP-16/CPA

- ・年少児で TBI が望ましくない場合

BU 1.0-1.2 mg/kg* × 4/d × 4 + VP-16 60mg/kg × 1 + CPA 60 mg/kg × 2

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BU	▼▼▼▼	▼▼▼▼	▼▼▼▼	▼▼▼▼					
VP-16					◆				
CPA						★	★		
SCT									■

- BU は 2 時間で点滴静注、6 時間毎に 1 日 4 回投与、VP-16 は 12 時間投与を原則とし、CPA は 2 時間投与とする。
- BU は静注製剤とし、血中濃度を測定して投与量を決定するのが望ましいが、それが不可能な場合は添付文書にそった体重別の投与法が行われる。すなわち実体重で、9 kg 未満では 1.0 mg/kg、9 kg 以上 16 kg 未満では 1.2 mg/kg であるが、乳児では肝中心静脈閉塞症（肝 VOD）の合併に充分注意する。
- BU は血中濃度に基づいた投与法を採用する場合、0.5 mg/kg の test dose による PK study で定常状態平均血中濃度 (C_{ss}, ave) 600~900 ng/mL を目標に投与量を決定し、実投与後の血中濃度で 9 dose 以降の投与量の確認、決定を行う。
- BU による痙攣予防として clonazepam を 1 日量 0.1 mg/kg を分 2 で、本投与の前日から BU 投与最終日の翌日まで投与する。副作用などの理由により clonazepam が投与できない場合は、sodium valproate で代用する。その際、徐放型は吸収安定に時間がかかるので勧めない。phenytoin については、代謝酵素誘導により BU のクリアランスが増大することが報告されており¹⁸⁾、使用しないことが望ましい。

JALSG 参加施設の登録症例

TBI 12 Gy + CPA 60 mg/kg ×2

・ CNS-3 では TBI に先行して 6 Gy の頭蓋照射の追加や CSI を適応することを許容する(施設判断)。

8.6.2.2. GVHD 予防

JPLSG 参加施設の登録症例

I. HLA 一致同胞間移植

10 歳未満の場合 ; CyA 単独 (3 mg/kg/day、2 分割で 3 時間点滴)

10 歳以上の場合 ; MTX+CyA (MTX: day +1: 10 mg/m² 静注、day +3, +6: 7 mg/m² 静注、
CyA : 3 mg/kg/day、2 分割で 3 時間点滴)

II. HLA 一致同胞を除く HLA1 抗原不一致までの血縁ドナーあるいは HLA-DRB1-1 アリル不一致までの非血縁ドナーからの移植 ; MTX+ Tacrolimus(TAC) (MTX: day +1: 15 mg/m² 静注、day +3, +6, +11: 10 mg/m²、TAC: 0.02 mg/kg/day 持続点滴)

III. 非血縁臍帯血移植 ;

a. MTX+CyA (MTX: day +1: 10 mg/m² 静注、day +3, +6: 7 mg/m²、CyA : 3 mg/kg/day、2 分割で 3 時間点滴)

b. MTX+ TAC (MTX: day +1: 10 mg/m² 静注、day +3, +6: 7 mg/m²、TAC: 0.02 mg/kg/day 持続点滴)

a あるいは b のいずれかを選択する。

IV. CyA の投与法

目標値は、投与後 3 時間値 (C3 値) が、HLA 一致血縁者間・臍帯血幹細胞移植 (一致、一座不一致) は、800 ng/mL を、臍帯血幹細胞移植 (二座不一致以上) は、1,000 ng/mL を下回らないようにする。トラフ値 (C0 値) は、300 ng/mL を上回った場合は、副作用が発現しない限り、継続する。但し、投与後 3 時間値 (C3 値) が、1500 ng/mL を超えた場合は減量する。

移植後 4 週を経過して経口投与が可能になったら最終投与量の 3 倍量を 2 分割で経口投与し、C2 値とトラフ値を維持するように投与量を調節する。C2 値の目標は、3 時間点滴の際の C3 値と同様で、継続あるいは減量の基準も同様である。

移植後 50 日を経て急性 GVHD が Grade 0~I の場合には 1 週間毎に 5 % (あるいは 2 週間毎に 10 %) ずつ減量し、+180 日を目標に中止する。急性 GVHD が Grade II 以上に至った場合には、治療が考慮されるため、安易に減量しない。

参考:

C0 値: 点滴開始直前あるいは、経口内服前 (前回内服後 10-14 時間) の採血を目安とする。

C3 値: サンディミュン[®]注射液 (シクロスポリン) を用いて、3 時間点滴を行ない、点滴終了直前 (点滴開始後 2 時間 30 分以降から終了時までの期間) の採血を目安とする。

C2 値: 経口剤ネオオラル[®] を内服後 2 時間 (±15 分) の採血を目安とする。

V. TAC (Tacrolimus) の投与法

TAC 0.02 mg/kg/day を持続点滴で開始し、血中濃度 10~15 ng/mL を目標に増減する。

移植後 4 週を経過して経口投与が可能になったら最終投与量の 4 倍量を 2 分割で経口投与し、トラフ値として 5~12 ng/mL を維持するように投与量を調節する。移植後 50 日を経て急性 GVHD が Grade 0~I の場合には 1 週間毎に 5 % (あるいは 2 週間毎に 10 %) ずつ減量し、+180 日を目標

に中止する。急性 GVHD が Grade II 以上に至った場合には、治療が考慮されるため、安易に減量しない。経口投与への変更の際にはトラフ値が予想以上に低下して GVHD の再燃を来す可能性があり、血中濃度の測定頻度を増やして投与量を調節する必要がある。プログラフ®は絶食時の方が吸収がよい、血中濃度の上昇が得られにくい例では 2 時間以上絶食後に内服し、内服後 1 時間は絶食するとよい。

VI. MTX 単独による GVHD 予防法

何らかの理由で CyA の投与が困難な場合には、以下に示す MTX 単独による GVHD 予防法も選択は可能である。しかし、JPLSG-SCT 委員会の解析ではブスルファンを含む前処置との組み合わせによって肺や肝臓を中心とした TRM の増加が指摘されている点に留意が必要である^{[92], [93]}

MTX: 15 mg/m² 静注、day +1: 10 mg/m² 静注、day +3, 6, 11, 以後 1 週毎に day +60 まで

VII. MTX の投与方法についての注意点

HLA 一致同胞間移植でも MTX の投与方法として、day +1 を 15 mg/m²、day +3 以降を 10 mg/m² としている施設では、最大投与量を設定している場合が多く、day +1 投与量が 15 mg/m² の場合には 15 mg を超えないこととし、day +3 以降の投与量が 10 mg/m² の場合は 10 mg を最大投与量として実施されている。Day +1 の投与量を 10 mg/m²、day +3 の投与量を 7 mg/m² としている施設では最大投与量を設定していない場合が多い。それぞれの投与基準による移植成績の差は証明されておらず、現時点でどちらの方法に固定すべきかの明確な判断基準は存在しない。

JALSG 施設の登録症例

基本的には、上記内容に準じるが、詳細に関しては、移植幹細胞に基づく各施設での判断に委ねる。

8.7. 治療変更基準

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

<用語の定義>

中断:	治療の途中で、特定の薬剤、または治療コース全体の投与を一旦止めること。中断は、以下のように分類される。
休薬:	治療コースは規定どおり行なうなかで治療コースに含まれる一部の薬剤の投与を一旦止めること(条件が揃えば再開する)。薬剤単位で用いる。
延期:	次の治療コース全体の開始を規定より遅らせること。治療コース単位で用いる。結果として治療コース間の間隔が延長する。
休止:	すでに開始された治療コースの途中で、治療コースのすべての薬剤の投与を一旦止めること(条件が揃えば再開する)。
スキップ:	治療コースの一部またはすべての薬剤を投与せず、次のスケジュールに進むこと。
中止:	特定の薬剤、治療コース、または治療全体の投与を止めて、以後再開しないこと。

8.7.1. 薬剤別治療変更基準

(この項のスキップは、当該薬剤のみを投与せず他の薬剤だけで治療することを意味する)

各薬剤固有の副作用に基づく休薬・減量基準を下記に示す。

肝機能障害などの副作用の原因薬剤を特定することが困難な項目は「8.7.2. 症状別治療変更基準」に記載した。骨髄抑制による変更基準は設定しないが、施設での判断が困難な場合は研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談すること。ビリルビン値は乳児の生理的黄疸、または体質性黄疸と考えられた場合は定められた限りではない。

維持療法中の 6-MP、MTX の投与については「8.5.6.3. SR の維持療法」治療変更基準 2) MTX 及び 6-MP 投与量の調整、「8.5.7.3. HR の維持療法」治療変更基準 2) MTX 及び 6-MP 投与量の調整を参照。

<投与が中止になった薬剤のプロトコール変更>

L-ASP が使用不可能となった症例は、これを除いた形で治療を続行する。ただし、SRとHRについてはL-ASPの予定総投与量の約半量未満しか投与できなかった場合は維持療法でVCRとPSLによるパルス治療が追加される。各維持療法の項を参照。

VCR

<スキップ, 減量>

grade 3 以上の末梢性運動・感覚ニューロパシーが改善するまでスキップ、Grade 1 まで改善したら1/2 量で再開、その後症状の増悪なければ以後は減量しないで継続する。

CPA

<スキップ, 減量>

grade 3 以上の血尿を伴う出血性膀胱炎症状が改善するまでスキップ、Grade 1 まで改善すれば次の相のCPA は1/2 量で再開、その後症状の増悪なければ以後は減量しないで継続する

(メスナ投与量は一日 CPA 量の 40 %を3 回)。

Ara-C

<中止>

重篤なAra-C 症候群:治療や予防の困難な高熱や皮膚の紅斑・関節痛などgrade 3 以上の中
枢神経症状:痙攣・重篤な意識障害(特に昏睡)これらの症状が出現すれば以後の使用を中止す
る。

NEL

<中止>

意識障害、痙攣発作、てんかん様発作を含む CTCAE の grade 2 以上に該当する神経系障害の
徴候が認められた場合は、直ちに以後の使用を中止する。また、NEL に関連すると考えられる
横紋筋融解症が出現した場合も、以後の使用を中止する。横紋筋融解症とは、骨格筋の変性
や壊死により筋肉の細胞中に含まれている成分が血液中に流出しさまざまな症状(筋肉の痛み
や脱力、ミオグロビン尿の出現など)を呈する状態をさし、血中ミオグロビンとクレアチンキナ
ーゼ(CPK)が著増する(重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 平成 18 年 11 月 厚生
労働省)。この横紋筋融解症は、添付文書に記載がないので報告義務のある有害事象に相当する
ので、p. 129 の「有害事象の報告」に従って報告すること。

MTX

<中止>

神経症状を伴う白質脳症またはCTCAE 基準のgrade 3 以上の白質脳症関連の画像所見が認め
られる時は以後の使用を中止する。その他、「8. 5. 4. 大量MTX (HD-MTX) 投与の注意点7
(p. 70)」および「8. 5. 6. 1. SRの強化療法 (M+L) (p. 79)」を参照。

<スキップ、減量>

「8. 5. 4. 大量MTX (HD-MTX) 投与の注意点7 (p. 70)」および「8. 5. 6. 1. SRの強化療法 (M+
L) (p. 79)」を参照。

PSL/DEX

<症状に応じて方針を決定>

- (1) 無症候性・症候性に関わらず、骨壊死と診断されてもステロイドの減量・中止は行わな
い。
- (2) ただし、L-ASP 中止例において、骨壊死と診断された症例の維持療法中の VCR/DEX による
パルスは、無症候性であれば DEX は投与し、症候性の場合は研究グループ毎の担当者また
は研究代表者に相談すること。
- (3) 無症候性・症候性に関わらず、骨壊死と診断された症例における TIT で PSL は中止しな
い。
- (4) L-ASP 使用前の副作用予防のための HDC に関しては中止しない。

なお高血圧は対症療法につとめ原則として中止/休薬しない。

高血糖に関しては症状別治療変更基準に従って変更する。

<注射剤への変更>

PSLは注射剤を選択する場合も投与量は同一。

DEXは何らかの理由により注射剤(デカドロン注 1.65 mg・3.3 mg・6.6 mg)に変更する際に
は、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算する。

(DEX内服量)×0.825 = (デカドロン注の投与量)

IV 変更時も 1 日 3 回に分けて投与する。

L-ASP

<中止>

膵炎

臨床症状を伴う膵炎または血清amylase の上昇に加えて、超音波検査(超音波検査で所見が不十分なときはCT)により異常を認めた場合は、以後の使用を中止する。

アレルギー反応

NCI-CTC 基準のgrade 3 以上のアレルギー反応を起こした場合は、以後の使用を中止する。

*中止後の対応

SR：強化療法(M+L)の4回目のL-ASP終了以前に、有害事象などでL-ASPが中止となった場合は維持療法にVCRとDEXによるパルス治療を4週毎に6回行う。

HR：1クール目のブロック強化療法HR1の2回目のL-ASP終了以前に、有害事象などでL-ASPが中止となった場合は維持療法にVCRとDEXによるパルス治療を4週毎に6回行う。

<スキップ>

高脂血症

中性脂肪が1,500 mg/dL 以上でスキップし、750 mg/dL 以下で再開する。次相以降はプロトコールに従い投与する。

<中止/休薬は行わない>

凝固線溶系の異常

日本小児血液学会がん診療ガイドライン委員会による支持療法ガイドライン (ver. 0.1) を参照。

<症状に応じて方針を決定>

脳梗塞・脳出血

以後の治療方法変更に関して研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談すること。

8.7.2. 症状別治療変更基準

(1) 痙攣発作

2 回以上の痙攣発作を生じた場合は、以後の治療方法変更に関して研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談すること。

(2) 腎毒性

治療中「grade 4 の腎機能障害」を認めた場合は、治療を中断する。

grade 2 以下となった時点で治療を再開する。但し大量MTX の治療開始基準は別に定める。

(「8.5.4. 大量MTX (HD-MTX) 投与の注意点」を参照)

(3) 心毒性

超音波検査で左室短縮率(FS)が0.28 未満(駆出率 EF では0.63 に相当)の場合には、0.28 以上になるまでDNR、DXR、THP、およびCPA の投与をスキップする。

他の心機能異常を認める場合には循環器専門医 (小児の場合は小児循環器専門医)に相談すること。

(4) 肝機能検査値異常

治療中 ASTまたはALT値が年齢別基準値の 20 倍以上 (grade4) に上昇した場合には、治療を一時中断し、肝底護剤の投与を開始する。但し、ビリルビン値は年齢別基準値の5 倍を超えた場合に治療を中断する。原則としてgrade 2 以下 (ASTまたはALT値が年齢別基準値の 5 倍以下、ビリルビン値は年齢別基準値の 3 倍以下) となった時点で治療を再開する。但しAST/ALT に関して年齢別検査基準値(付表6. 参照)の10 倍以下で再開してもよい。6-MPが肝機能障害に関与していると考えられるコースでは年齢別検査基準値の10 倍以下に改善するまで6-MP を規定量の半量投与としてもよい。(それでも改善しないときは研究グループ毎の担当者または研究代表者に問い合わせる。)ビリルビン値は乳児の生理的黄疸、または体質性黄疸と考えられた場合は定められた限りではない。

(5) 高血糖

- 1) 空腹時血糖 ≥ 250 mg/dL が持続、尿ケトン(-)の時:ステロイドは半量で、L-ASP は規定量のまま投与する。L-ASP 投与時の高血糖は輸液中の糖濃度を調節し血糖をコントロールする。血糖300 mg/dL 以上が持続すればインスリンを併用する。
- 2) 空腹時血糖 ≥ 250 mg/dL が持続、尿ケトン(+)の時:ステロイド、L-ASP の投与は中断し、血糖とケトアシドーシスの補正を行う。改善後はステロイド半量で、L-ASP は規定量で治療を再開する。L-ASP 投与時の高血糖は、輸液中の糖濃度を調節し血糖をコントロールする。血糖300 mg/dL 以上が持続すればインスリンを併用する。

(6) 脳梗塞・脳出血

以後の治療方法変更に関して研究グループ毎の担当者または研究代表者に相談すること。

8.7.3. 年齢と体重による変更基準

- (1) 1歳未満は薬剤投与量をプロトコル規定の2/3 に減量する(「8.1.4. 乳児の場合の投与規定」参照)。髄注については、年齢規定量(「8.5.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)で投与する。
- (2) 肥満児に対する薬剤投与量はIBW(ideal body weight)の30 %肥満までを最大とし、それ以上は増量しない。(付表5.「幼児学童用肥満度判定曲線」参照)
- (3) 18歳以上の肥満患者の場合は、標準体重の1.3倍を最大値として投与量を求める (8.1.3. 参照)。

8.8. 併用療法

再発するまでは、試験期間中に以下のいずれの治療も行ってはならない。

- ・SR群およびHR群での造血幹細胞移植
- ・プロトコル治療に含まれない抗がん剤を用いた治療
- ・抗がん剤・非抗がん剤に関わらず臨床治験薬を使用した治療
- ・プロトコル治療に含まれない放射線治療

8.9. 支持療法

8.9.1. 推奨される支持療法

日本小児血液学会ががん診療ガイドライン委員会による支持療法ガイドライン (ver. 0.1) に従うことを推奨する。ただし、記述に従っていないくともプロトコル逸脱とはしない。

8.9.2. 許容される支持療法

以下の支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- (1) 白血球除去: 初診時白血球数が 30 万/ μ L 以上の症例においては、各施設の判断により白血球除去療法 (leukapheresis) あるいは交換輸血を行ってもよい。また、白血球数 10 万/ μ L 以上の場合、赤血球輸血は粘調度を増加させ血管障害を助長する可能性があるため、ヘモグロビンのレベルを 8 g/dl 以上にしないよう注意する。交換輸血およびアフエレーシスの効果は一時的なもので、臓器障害が改善したら、ただちに全身的抗癌剤投与を開始する。また白血球除去療法血小板数には十分注意し血小板数 \geq 20,000/ μ L に保つように血小板輸血(PC)も返血ラインから同時に行う。

- (2) 播種性血管内凝固症候群(DIC)

初診時白血球数の多い場合など播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併する可能性が高い時や、すでにDダイマー高値や凝固線溶系の異常がみられる場合には、以下に示す抗DIC療法を適宜組み合わせて行う。

- 1) 蛋白分解酵素阻害剤

メシル酸ガベキサート 1~2 mg/kg/hr 24時間持続点滴: 配合禁忌薬に注意、末梢血管から点滴する場合には、静脈炎や壊死などを起こすことがあるので、0.2 %以下の濃度で投与する。

メシル酸ナファモスタット 0.06~0.2 mg/kg/hr 24時間持続点滴。

- 2) ヘパリン製剤

ヘパリンナトリウム 150~200 単位/kg/日 24 時間持続点滴で開始し、以後は APTT を参考にして、使用量を調節する。ただし、出血症状をきたしている場合はヘパリン製剤を使用しないこと。

ダルテパリンナトリウム 75単位/kg/日 24時間持続点滴: ヘパリンに比べ出血の合併症が少ないとされている。

- 3) ATIII製剤(アンスロビンP[®]、ノイアート[®])

活性が70 %以下の場合には使用を考慮する。1単位/kgの使用でATIII活性が1 %上昇する。

- 4) 新鮮凍結血漿(FFP)

①PT INR 2.0 以上あるいは 30 %以下でビタミン K 1-2 mg 投与で改善しない場合、②APTT が各医療機関の基準値上限の 2 倍以上あるいは 25 %以下の場合、③フィブリノーゲン 50 mg/dL 以下の場合に、10~15 mL/kg/日を投与する。

ただし血栓形成による臓器不全を助長する可能性があるため、その使用は他の抗凝固療法施行下に、活動性の出血があるとき、出血の危険が高いとき、観血的治療を要するときなどに限定するべきである。

- 5) トロンボモデュリンアルファ製剤(リコモジュリン[®])

1 日 1 回 380 U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

- 6) その他: 過剰線溶傾向(一例として、 α 2PI活性60 %以下)がある場合はトラネキサム酸使用(10~50 mg/kg/日、24時間持続点滴)を考慮する。DICには慎重投与。

- (3) その他 : その他の特殊な薬剤(未承認薬など)の使用については研究代表者と相談する。

8.10. プロトコール治療中止・完了の定義

8.10.1. 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する。

- (1) BMA4 の時点において非寛解の場合
- (2) 原疾患が再発した場合
- (3) 以下に規定する期間内に治療を終了できなかった場合および治療を再開できなかった場合
 - ・ 寛解導入療法開始から16 週間以内に早期強化療法 (I_B)を終了できない場合
 - ・ SR強化療法 (M+L)を12 週間以内に終了出来ない場合
 - ・ SRとHRの再寛解導入療法 (II+L)を14 週間以内に終了できない場合
 - ・ 早期強化療法 (I_B)の投薬終了日翌日から4 週間以内に次のコースを開始できなかった場合
 - ・ SR強化療法 (M+L)の投薬終了日翌日から4 週間以内に再寛解導入療法 Protocol IIを開始できなかった場合
 - ・ SRとHRの再寛解導入療法 (II+L)の投薬終了日翌日から6 週間以内に維持相を開始できなかった場合
 - ・ 6 週間以上維持療法を中断した場合
 - ・ 上記以外のコースの間隔が6週間以上あく場合
- (4) 患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合
- (5) 担当医師により中止が必要と判断された場合
- (6) 登録後、不適格性が判明した場合
- (7) プロトコール治療中の死亡
- (8) 著しいプロトコール逸脱のためALL委員会より中止の指示があった場合

※ プロトコール中止日は(7)の場合は死亡日、(6)は症例登録日、(8)は違反が発生した日、他の場合は治療中止と判断した日とする。

※ 試験治療中止症例の以後のフォローアップは行う。但し、(4)の場合に限り、以後のフォローアップは本人ないしは代諾者の申し出に従う。

8.10.2. 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た時を治療完了とする。完了日は最終薬剤投与日とする。但し、SR/HR群の維持療法のMTX/6-MPは全ての症例で104週で終了するが、維持療法中にSR群ではTIT：9回、HR群ではTIT：7回を8週毎に行うため、最終のTITを104週以降に行なった場合には最終TITの日を完了日とする。

同種移植を実施した症例については、移植日(造血幹細胞の輸注日)を完了日とする。

8.10.3. プロトコール治療終了後の追加治療について

上記「8.10.2. プロトコール治療完了の定義」に定めたプロトコール治療完了症例では、白血病の再発が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、放射線療法を行わない。中止症例については後治療を規定しない。

9. 効果判定の方法と判定基準

9.1. 効果判定基準

9.1.1. 本試験における芽球の定義

本試験においてはリンパ芽球をもって芽球とする。

9.1.2. 完全寛解の定義

以下の(1)～(4)を全て満たした状態を完全寛解(CR)と定義する。

(1)末梢血液所見で、次の条件を全て満たしている：

G-CSF の影響なしに好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 以上、

血小板数 $75,000 / \mu\text{L}$ 以上、

末梢血スミアに芽球を認めない。

(2)白血病による臨床症状の消失(例：骨痛・発熱)

(3)白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失：

白血病細胞浸潤による肝脾腫の消失、リンパ節腫大の消失、髄液所見の正常化(髄液細胞診で芽球を認めないことを含む)、縦隔腫瘍の縮小および再増大傾向の消失、精巣の縮小および再増大傾向の消失、など。

(4)正形成ないしは正形成に近い骨髓細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満(M1 marrow)である。

本試験では上記判定は参加施設の責任において行われるが、(1) 腫瘍残存などによる非寛解の最終判定は各施設で行う、(2) 臨床所見や画像のみで寛解の判定が困難な場合は生検を原則とする。(注：脂肪肝などで軽度の肝脾腫が残存する例はしばしば存在する)

ただし本試験では、 I_A の終了後は重症感染症などの合併症がない限り造血回復を待たずに早期強化療法(I_B)の速やかな開始を優先するため、 I_A 後の day33:BMA3 において芽球 5 %未満であるものの造血回復が不十分である場合には CRs(CR in suppression) と暫定判定し、引き続き早期強化療法(I_B)に移行する。その場合の最終的な CR 判定は早期強化療法(I_B)実施後の十分な造血回復を待って BMA4 で行うものとする。この CRs の判定には前記(1)～(4)の完全寛解の定義のうち、(2)および(3)は満たしているものとする。すなわち、M1 marrow であっても、(2)または(3)が満足されなければ non-CR と判定される。

なお、 I_A 後の day33:BMA3 において、造血回復が不十分でも芽球 5 %以上の場合には non-CRs(non-CR in suppression) と判定するが、この時点ではプロトコル治療中止とせずに引き続き早期強化療法(I_B)を行い、BMA4 で CR と判定された場合には試験を続行する。BMA4 で CR が得られなかった場合は「寛解導入不能」として試験中止とする。

いずれの場合でも、早期強化療法(I_B)終了後 4 週を経過しても CR の定義を満たさない場合は「寛解導入不能(非寛解)」として試験中止とする。

9.1.3. M1, M2, M3 marrow の定義

骨髓中の芽球の割合により、以下のように定義する。

M1 marrow: 芽球 $< 5 \%$

M2 marrow: 芽球 $5 \% \leq, \leq 25 \%$

M3 marrow: 芽球 $25 \% <$

9.1.4. プレドニゾロン(PSL)反応性の定義

プロトコール治療開始初日に MTX 単剤髄注を行い、同日 PSL 経口投与(静注同量投与も可)を開始し、8 日目の末梢血の白血病細胞数(リンパ芽球数)が $1,000 / \mu\text{L}$ 未満の場合を prednisolone-good responder (PGR)、 $1,000 / \mu\text{L}$ 以上の場合を prednisolone-poor responder (PPR) と定義する。末梢血白血病細胞数は、同日の末梢血白血球数($/ \mu\text{L}$)に白血病細胞の割合(%)を乗じることにより計算する。本試験では、治療開始 8 日目の末梢血白血球数における白血病細胞の割合を、塗抹標本鏡検およびフローサイトメトリー(中央検査)によって算定するが、PSL 反応性の判定には各施設で行う塗抹標本鏡検結果を用いる。なお、PSL 反応性の判定のためには、PSL 総投与量は $210 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以上とする。

9.1.5. 微小残存病変(MRD)測定の方法と判定基準

PCR-MRD解析センターにて、再発時、治療開始前の骨髓血あるいは芽球60 %以上を含む末梢血からDNAを抽出し、PCRを用いてT細胞受容体遺伝子(TCR)および免疫グロブリン(Ig)遺伝子の再構成スクリーニングを行う。検出された再構成の塩基配列を解析して、症例特異的プライマーを作成し、これを用いて治療後の骨髓血のMRDをリアルタイム定量的PCR法により定量する。なお、本試験ではフローサイトメトリーによるMRD解析も行うが、リスク分類にはPCR-MRDのみを用いることとする。

9.1.6. 造血幹細胞移植における生着の定義

造血細胞移植後、G-CSFの使用の如何を問わず、好中球数が3ポイント以上連続して $500 / \mu\text{L}$ を超えた場合を生着とし、この最初の日を生着日とする。

白血球数、血小板数、網状赤血球数についても以下の通り定義する。

- ・ 白血球 :3ポイント以上の連続した検査日において白血球数が $1000 / \mu\text{L}$ を上回った最初の日。
- ・ 血小板 2万 :7日間以内に血小板輸血を実施しておらず、3ポイント以上の連続した検査日において血小板数が $2万 / \mu\text{L}$ を上回った最初の日。
- ・ 血小板 5万 :7日間以内に血小板輸血を実施しておらず、3ポイント以上の連続した検査日において血小板数が $5万 / \mu\text{L}$ を上回った最初の日。
- ・ 網状赤血球 :3ポイント以上の連続した検査日において網状赤血球が10%を上回った最初の日。

9.1.7. 生着不全の定義

移植後、白血病再発がなく、60 日以上好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 未満が持続した場合に生着不全とする。ただし、移植後 28 日以降の時点で好中球数 $500 / \mu\text{L}$ 未満であり、臨床的に生着不全と考えられる場合には、再度の造血幹細胞移植前処置を開始した時点で生着不全とみなす。

生着不全は以下の 2 種類を区別して報告する。移植後造血能の回復徴候を認めない場合を一次性生着不全、いったん生着が確認された後に造血能が再び低下する場合を二次性生着不全と定義する。

9.1.8. 再発の定義

BMA4 (TP2) で完全寛解と判定された症例において、骨髄再発、髄外再発、骨髄髄外複合再発を以下の様に定義する。

9.1.8.1. 骨髄再発

下記の1)2)3)4)のいずれかの状態を生じた場合を骨髄再発と定義する。

同時に髄外再発を認めない場合は、骨髄単独再発と定義する。

- 1) 1回の骨髄塗抹標本で50 %以上のリンパ芽球を認める(末梢血所見は問わない)。
- 2) 1回の骨髄塗抹標本で5 %以上かつ50 %未満のリンパ芽球を認めた場合、1週間以上の間隔をあけて複数回の骨髄穿刺を行い、2回目以降の骨髄塗抹標本でリンパ芽球の増加傾向を認め、かつ、リンパ芽球の最高値が25 %を超える。なお、複数回の骨髄穿刺を行った場合、再発日は最後に行われた骨髄穿刺日とする。
- 3) 骨髄中に25 %を超えるリンパ芽球を認め同時に2 %以上のリンパ芽球を末梢血中にも認める。
- 4) 骨髄中に25 %を超えるリンパ芽球を認め、同時にその他の検査法で白血病細胞と確定できる(診断時の白血病細胞と同じ細胞遺伝学的特徴が同定できる場合)。

9.1.8.2. 髄外再発

いったん完全寛解と診断された患者において、白血病細胞(リンパ芽球)の浸潤を髄外臓器に認めることを髄外再発と定義する。

1) 中枢神経再発:

- ・ 髄液細胞数が $5/\mu\text{L}$ 以上で、かつサイトスピン標本で芽球を認める場合に中枢神経再発と定義する。
- ・ CT/MRIで非出血性の頭蓋内占拠性病変を認める場合には、髄液細胞数やcytospin標本での芽球証明の有無を問わず、中枢神経系再発と判定する。但し、脳腫瘍など他の中枢神経疾患が疑われる場合は、組織診断などにより中枢神経浸潤との鑑別を要する。
- ・ 顔面神経麻痺や視床下部症状などの中枢神経浸潤を示唆する臨床症状を認める場合であっても、髄液サイトスピン標本で芽球を認めない場合には原則として中枢神経再発とは判定しないこととするが、その判断にはMRIなどの画像精査を用いて、異常所見の有無を慎重に判断することが求められる。判断に迷う場合には研究代表者あるいは各グループ代表者に相談すること。
- ・ 髄液中 赤血球(RBC) $\geq 10/\mu\text{L}$ を traumatic lumbar puncture (TLP)と定義し、TLPで芽球陽性の場合、白血球数(WBC) $5/\mu\text{L}$ 以上かつ「 $\frac{\text{髄液WBC}}{\text{髄液RBC}} > 2 \times \frac{\text{末梢血WBC}}{\text{末梢血RBC}}$ 」の場合に CNS 再発とする。
- ・ 判断に迷う場合には、1週ないしは2週間後の髄液穿刺を含めた再検査が推奨される。

2) 精巣再発: 組織生検によりリンパ芽球の精巣への浸潤を認めた場合を精巣再発と定義す但し、骨髄再発を合併している場合など、精巣再発が明らかな場合は組織生検を省略してもよい。

3) その他の臓器: 皮膚、腎臓、肝臓などにおける再発は、原則、組織生検によりリンパ芽球の浸潤を認めた場合を髄外再発と定義するが、骨髄再発を合併している場合など、これらの臓器における再発が明らかな場合は組織生検を省略してもよい。胸腺など

生検困難な部位の再発評価方法については細胞診を含む病理組織学的に他のどこかに再発が確認できていれば画像診断だけで評価する。問題の部位だけでしか再発が疑われない場合には、生検を原則とする。危険度が高いなどの理由で生検実施困難な場合は研究代表者に相談する。治療効果の判定のためには、画像評価のみとする。

9.1.8.3. 骨髄髄外複合再発

再発の診断時に骨髄再発と同時に髄外再発を認める場合。この際、骨髄再発とは骨髄塗抹標本で5 %以上のリンパ芽球を認める場合とする。

9.2. 予期される有害反応

9.2.1. 有害反応の定義と評価

予期される薬物有害反応は、「9.2.2. プロトコール治療による予期される有害反応」、「3. 薬剤情報」および「薬剤添付文書(付表)」に記載されているすべての有害反応とする。以上に定義される有害反応の項目以外のgrade 4 の非血液毒性の有害事象は、緊急報告の対象となる(定義される項目のgrade 4 の非血液毒性の有害事象は、通常報告の対象となる。

「12.2. 報告義務のある有害事象」参照)。

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE ver. 4.0 日本語訳JCOG2011年4月25日版を用いる。

9.2.2. プロトコール治療による予期される有害反応

本臨床試験の治療レジメンで予期される有害反応(複数の薬剤併用により予期される有害反応)で最も頻度が高いと予想されるのは好中球減少時の発熱、およびL-ASP による肺炎、凝固異常、アレルギー反応等である。本治療レジメンは新規治療薬である NEL の使用以外は BFM90 研究¹¹⁾、BFM95 研究¹⁰⁾と類似しており、同様の治療は既に国内の小児がん研究グループにおいても広く行われており、際立った有害事象の報告は見られていない。また NEL の使用については、「2.3.5. HR, VHR 群において NEL を採用する根拠」、に有害事象について記載した通りである。但し、本プロトコールではほぼ治療全期間中に渡ってL-ASP が使用され、さらに intensive L-ASP が採用されている。このような使用方法をとった場合の重篤なアナフィラキシー、肺炎、凝固異常の発生率については明確なデータはない。上記以外の重大な有害事象として腫瘍崩壊症候群(Tumor lysis syndrome; TLS)の発生がある。TLS の病態は、腫瘍細胞の崩壊とともに、細胞内に含まれる尿酸、リンが腎から排泄されるが、この際に尿酸、リン酸カルシウムが腎尿細管に結晶を形成し腎不全を引き起こす。また化学療法によく反応する場合も出現しやすい。TLS に対する予防と治療に関しては支持療法ガイドライン (ver. 0.1) の記載に準じて速やかで適切な対応策をとる必要がある。

以下に予期される有害反応をまとめて記載する。

- 1) アレルギー/免疫:アレルギー反応/過敏症
- 2) 血液/骨髄 :骨髄抑制/血球減少
- 3) 心血管系 :不整脈、左室機能障害、浮腫、高血圧、心嚢液/心膜炎、血栓症/塞栓症
- 4) 凝固 :播種性血管内凝固、フィブリノーゲン/PT/APTT の異常
- 5) 全身症状 :疲労、発熱、悪寒戦慄、体重増加、体重減少
- 6) 皮膚 :脱毛、出血斑/点状出血、皮膚乾燥、多形紅斑、掻痒症、発疹/落屑、蕁麻疹

- 7) 内分泌 :Cushing 様外観、SIADH
- 8) 消化器系:食欲不振、腹水、脱水、便秘、大腸炎、下痢、胃/十二指腸潰瘍、胃炎、消化不良/胸やけ、イレウス(神経性便秘)、粘膜炎、悪心/嘔吐、脾炎、口内炎、味覚異常
- 9) 出血 :中枢神経系の出血、鼻出血、吐血、血尿、消化管出血、点状出血/紫斑、血便
- 10) 肝臓 :肝機能障害、総ビリルビン/AST/ALT の異常、低アルブミン血症
- 11) 感染/発熱性好中球減少
- 12) 代謝:アミラーゼ異常、高血糖、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症/高カリウム血症等の電解質異常
- 13) 骨格筋系 :骨壊死(無血管性壊死)、筋脱力
- 14) 神経学 :気分変動、神経障害(知覚性/運動性)、白質脳症関連の画像所見、けいれん発作
- 15) 眼球/視覚 :眼球乾燥、緑内障
- 16) 疼痛 :腹痛、関節痛、骨痛、頭痛、神経性疼痛
- 17) 肺 :咳、呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎
- 18) 腎/泌尿生殖器 :蛋白尿、排尿痛、クレアチニン異常、腎不全、残尿/尿閉
- 19) その他 :腫瘍崩壊症候群

9.2.3. 同種造血幹細胞移植により予期される有害反応

同種造血幹細胞移植前処置及び移植後により予期される有害反応を以下に示す。ただし、薬剤別に予期される有害反応、「9.2.2. プロトコール治療による予期される有害反応」と重なるものは省略した。

- 1) VOD:体重増加、肝腫大、ビリルビン上昇など
- 2) TMA、TTP
- 3) 急性GVHD、慢性GVHD
- 4) 生着不全
- 5) 内分泌:性腺機能不全、汎下垂体機能不全、甲状腺機能低下
- 6) 二次がん

10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

10.1. 治療開始前の検査と評価項目

(1) 身体所見

PS (ECOG)、身長、体重、体表面積、血圧

(2) 臓器機能の評価

血液・尿検査

- ・末梢血算：白血球数、白血球分画(好中球数、腫瘍細胞数)、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数
- ・凝固：PT、APTT、fibrinogen、アンチトロンビンIII、FDP、D-ダイマー
- ・血液生化学：TP、Alb、T.Bil、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、P、AMY、CRP、血糖、
- ・免疫血清：IgG、IgA、IgM
- ・尿：尿定性(糖、蛋白、潜血)、尿沈渣

安静時12誘導心電図

心エコー(治療開始までに施行できない場合でも治療開始後8日目までに必ず行う)

経皮的動脈血酸素飽和度(SpO2)

画像検査：

- ・胸部X線単純写真：心胸郭比、胸水
- ・腹部のCT、MRIのいずれか1つ以上
- ・頭部MRI (MRI不可能ならCTは必須)

※下記2項目の画像検査は臨床適応時

- ・脊髄MRI (臨床適応時、特に中枢神経浸潤陽性例)
- ・全身骨XP (または骨シンチ) は臨床適応時

(3) 骨髄浸潤評価項目 ※1

- 1) 有核細胞数、芽球比率
- 2) メイギムザ染色(ライトギムザ染色)、ペルオキシダーゼ染色
- 3) 細胞表面マーカー
- 4) 白血病キメラ遺伝子スクリーニング
- 5) 染色体G分染 ※2
- 6) 免疫グロブリン/T細胞受容体遺伝子再構成の検出(PCR-MRD解析用)
- 7) フローサイトメトリーによるMRD解析

※1 骨髄がdry tap の場合、2)～5)は末梢血での検査を認める。

※2 染色体G分染あるいはキメラ遺伝子スクリーニングで特異的異常が検出された場合FISH検査で確認すること。各施設の実情に合わせて、追加検査依頼が翌月となることもやむを得ない。

(4) 中枢神経浸潤評価

中枢神経浸潤の評価は、day1の初回髄注の際に行う。髄注を伴わず腰椎穿刺を行ってはならない。前記のとおり、治療開始前に頭部MRIもしくはCTを行う。画像検査の結果、髄液検査が安全に施行できないと推測される場合には、治療開始初日に髄液検査(髄注)を行わなくても逸脱とはしない(研究代表者との協議が必要)。

- ・髄液検査(腰椎穿刺)：細胞数(白血球および赤血球)、細胞診、蛋白、糖

・髄液病理細胞診

(5) その他の髄外浸潤および臓器腫大の評価項目

評価臓器:精巣、肝臓、脾臓、腎臓、縦隔、骨、リンパ節、皮膚など(4.3. 臓器浸潤の評価基準の項も参照)

精巣浸潤 :超音波検査にて浸潤の確認を行い、orchidometer にて精巣容量を測定する。

肝腫大 :仰臥位において右鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さをcm単位で記載する。

脾腫大 :仰臥位において左鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さをcm単位で記載する。

リンパ節腫大:腫大リンパ節の部位および最大のものの長径をmm単位で記載する。

10.2. 治療期間中の検査と安全性評価項目

10.2.1. 治療期間中に施行する安全性評価項目

10.2.1.1. 各コース開始時に施行する項目

以下の項目を各コース開始時に施行する。

但し、HRの強化療法及びVHR群では1クール開始前毎に検査に評価する。

SRとHRの維持療法は各サイクル(8週)開始時(1週間前まで)毎に評価する。

- ・ 末梢血算:白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、血小板数、網状赤血球
- ・ 凝固:PT、APTT、fibrinogen、アンチトロンビンIII、FDP、D-ダイマー
- ・ 血液生化学:TP、Alb、T.Bil、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、P、AMY、CRP、血糖
- ・ 免疫:IgG
- ・ 尿:尿定性
- ・ 24時間クレアチニンクリアランス検査:Cr高値の場合などの臨床適応時。特に大量MTX施行前。
- ・ 画像検査:
 - ・ 中枢神経浸潤以外の臓器浸潤が画像で証明されている場合は、寛解導入療法後に必ず施行し、その後も臨床適応に合わせて適宜施行する。
 - ・ 発熱が遷延する場合には、胸部レントゲン/胸部CTなどを各症例の真菌感染症罹患リスクを鑑みて適宜施行する。
- ・ 有害反応:心血管系/脈拍数、不整脈、血圧
 - 全身症状/発熱、胃腸/便秘、下痢、粘膜炎、悪心、嘔吐、口内炎
 - 出血/血小板減少やDIC による出血
 - 感染症、発熱性好中球減少症
 - カテーテル感染
 - 発熱時の血液等培養検査
 - 発熱時のCRP 最高値、真菌感染症特異検査(β -D-グルカン、各種抗原検査)
 - 38 度以上の有熱期間

*身長・体重は、コース開始前に必ず測定すること。

*最終コースについては、最終薬剤投与日から30 日が経過するまで毒性の観察を行うこと。

10.2.1.2. 各コース開始後、週1回以上施行する項目

- ・ 末梢血算:白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、血小板数、網状赤血球

- ・ 凝固:PT、APTT、fibrinogen、アンチトロンビンIII、FDP、D-ダイマー
- ・ 血液生化学:TP、Alb、T.Bil、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、P、AMY、CRP、血糖
- ・ 免疫:IgG
- ・ 尿:尿定性

10.2.2. VHR 群において移植前に施行する安全性評価項目

「10.1. 治療開始前の検査と評価項目」に加えて以下の項目を施行する。

クレアチニンクリアランス

肺機能検査:肺活量 (VC)、%肺活量(%VC)、1秒量(FEV1.0)、1秒率(FEV1.0 %)。但し肺機能検査は、年齢的に、かつ臨床的に可能な場合のみでよい。

10.2.3. SR/HR 群の再寛解導入療法終了時(維持療法の直前)および VHR 群の移植後 100 日に施行する安全性評価項目

- (1) 全身状態 :身長、体重、BMI、血圧、Tanner 計測(思春期以降)、思春期早発徴候、精巣容積、甲状腺触診、診断時の初潮有無、初潮の年齢、現在の月経(診断時の初潮有の女子)
- (2) 血液生化学:空腹時血糖/HbA1c、BNP、T-Cho、LDL-Cho、TG、IGF-1、FSH(5歳以上)、LH(5歳以上)、TSH、FT4、Testosterone(10歳以上の男子)、Estradiol(8歳以上の女子)
- (3) 尿検査(推奨):尿蛋白、尿糖、尿潜血
- (4) 画像検査:頭部MRI、股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合)、心エコー、ECG、胸部X-P、脊椎骨X-P、骨年齢(手根骨X-P)、骨密度(10歳以上)
- (5) 眼科受診

10.2.4. 治療終了(完了・中止)時に施行する安全性評価項目

- (1) 全身状態 :身長、体重、BMI、Tanner計測(思春期以降)、思春期早発徴候、精巣容積、腹囲、血圧、甲状腺触診、現在の月経
- (2) 画像検査:骨年齢(手根骨X-P; -1.5 SD以下の身長の場合(20歳まで))、股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合は2から3年に1回)、骨密度(10歳以上)
- (3) 眼科受診(必要時)

10.2.5. 治療終了後に施行する安全性評価項目

プロトコール治療終了後の検査は以下の評価項目を行う。

- (1) 全身状態 :PS (ECOG)、身長、体重、血圧、
- (2) 末梢血算 :白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、血小板数
- (3) 血液生化学:TP、Alb、T.Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Ca、P、IgG、AMY、CRP、血糖
- (4) 尿検査:尿定性、沈渣
- (5) 心肺機能 :心電図、心エコー(EF、FS)、SpO₂、肺機能(VC、%VC、FEV1.0、FEV1.0 %)、但し肺機能検査は可能な場合のみでよい。

10.2.6. 治療終了 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後

- (1) 全身状態：身長、体重、BMI、腹囲(20歳以上)、血圧、Tanner計測(思春期以降)、
思春期早発徴候、精巣容積、甲状腺触診(5年後のみ)、現在の月経
- (2) 血液生化学：空腹時血糖/HbA1c、BNP、T-Cho、LDL-Cho、TG、IGF-1、FSH(5歳以上)、
LH(5歳以上)、TSH、FT3、FT4、Testosterone(10歳以上の男子)、
Estradiol(8歳以上の女子)、
- (3) 尿検査：尿蛋白、尿糖、尿潜血
- (4) 画像検査：骨年齢(手根骨X-P; -1.5 SD以下の身長の場合(20歳まで))、心エコー、ECG、
股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合は2から3年に1回)

10.2.7. 必要に応じて施行する安全性評価項目

画像検査：胸部単純写真、胸部CT、腹部エコー、腹部CT、頭部CT/MRI

骨髄検査：有核細胞数、分画、芽球割合、キメリズム解析、染色体分析、FISH

肝中心静脈閉塞症に関する検査：tPAI-1、P-III-P

移植後感染症：血液培養、血清 β -D-グルカン、血中ガラクトマンナン抗原(プラテリア・アスペルギルス)、サイトメガロウイルス(CMV)抗原血症、鼻咽腔ぬぐい液によるインフルエンザ・RS ウイルス抗原検査、シェルバイアル法によるウイルス抗原検査(CMV、ADV)、ウイルス分離(CMV、ADV等)、血漿あるいは髄液中ヘルペス属ウイルスゲノム検査(HSV、EBV、VZV、HHV-6 等)

10.3. 有効性評価項目

以下のスケジュールで骨髄穿刺を行い、有核細胞数、巨核球数、芽球比率を算出し治療効果を評価する。骨髄と同時に末梢血(形態、白血球数、好中球数、血小板数)も検査する。BMA3、BMA4 の時点では、上記項目に加えて「9.1.2. 完全寛解の定義」に記載されている項目の検査を実施し、完全寛解の定義を全て満たしているかどうか判定を行う。

本試験における治療アーム選択にはPCR-MRD結果が極めて重要な意義を持つため、検査不能とならないように十分量の検体を確実に提出する。

BMA1、BMA2、BMA3 およびBMA4 に関しては骨髄塗末標本を、PB1に関しては末梢血塗沫標本を形態中央診断施設に送付する。試験治療のリスク判定には原則として施設診断結果を採用する。形態中央診断は、施設診断の妥当性を回顧的に評価する。従って、最終判定としては中央診断が優先して回顧的評価が行なわれるが、本試験の遂行には影響するものではない。

また、各髄注の際に髄液細胞診で芽球の有無を評価する。

BMA1:治療開始前の骨髄(Ig/TCR. 遺伝子再構成のスクリーニング、形態中央診断、FCM-MRD)

PB1: day 8の末梢血(プレドニゾン反応性の評価)

BMA2:治療開始 day 15骨髄(形態中央診断、FCM-MRD)

BMA3(TP1): 寛解導入療法(I_A)終了後 day33-40の初回寛解判定時(PCR-MRD、形態中央診断、FCM-MRD)

*BMA3は早期強化療法(I_B)開始前のday33～40までには必ず1回は施行すること。day40の時点で判定困難な場合(低形成骨髄で芽球の存在は疑われるが明確でない場合など)

は、白血球数が1,000/ μ L程度になった時点で骨髄検査を再検する。

BMA4(TP2): 早期強化療法(I_B)終了後(PCR-MRD、形態中央診断、FCM-MRD)

SR群: なし

HR群: なし

VHR群

BMA5: 初回HR3または Con. Cブロック治療の開始直前

BMA6: 初回HR2または Con. Aブロック治療の開始直前

BMA7: 初回HR1または Con. Bブロック治療の開始直前

BMA8: 初回HR1またはCon. Bブロック治療後の骨髄抑制回復直後

10.4. 治療終了後の経過観察

治療終了後1年間は毎月1回外来で経過観察する。外来では一般診察に加えて、臨床検査と必要に応じた補足的検査を実施する。治療終了後2年目は3か月に1回、治療終了後3年目は6か月に1回を目安に外来で経過観察する。治療終了後4年目以降は年1回の外来経過観察とする。

加えて、移植例では日本造血細胞移植学会定期報告に基づき、移植後100日目、1年目までの経過を観察する。

10.5. その他の情報

計画された付随研究(「14.5.7. その他の解析」)で用いる情報(別途、付随研究計画書に詳細は記載)。

- ・初診時および治療開始後寛解期のマーカー/FCM-MRD用骨髄(末梢血)の残余分を用いたゲノムDNAについて、ゲノムコピー数、DNAメチル化状態の定量、蛋白の質量および分子構造、ミセンジャーRNAおよびマイクロRNA。

- ・寛解導入療法終了後に行われるアンケート調査結果。

- ・初診時および治療開始後寛解期のマーカー/FCM-MRD用骨髄(末梢血)の残余分を用いたゲノムDNA、およびRNAについて、SPI1融合遺伝子情報、および各々トランスクリプトーム解析、エクソーム解析、全ゲノムシーケンス、DNAメチル化アレイ解析。さらに初診時レポートに含まれる患者臨床情報。

<プロトコール期間中の検査スケジュール>

項目		時期 初発時	寛解導 入療法 (I _A) 後	早期強 化療法 (I _B) 後	SR: 強化療法後 HR: 強化療法 1 クール毎終了後 VHR: 各アーム 1 クール毎終了後	維持療法 SR/HR 各サイクル(8 週) 開始時(1 週間前 まで)毎	治療終了 (完了・中止) 時
身体 所見	身長・体重・PS・血圧・ BMI	○	○	○	○	○	○
	Tanner 計測(思春期以 降)・ 思春期早発徴候	-	-	-	-	○ (1 サイクル開始前 のみ)	○
経皮的酸素飽和度(SPO2)		○	-	-	-	-	○
血 液 検 査	末梢血算	○	○	○	○	○	○
	凝固	○	○	○	○	△	○
	血液 生化学	○	○	○	○	○	○
	生化学(下記項除く ※1)	○	○	○	○	○	○
	※1 空腹時血糖 /HbA1c・BNP	-	-	-	-	○ (1 サイクル開始前 のみ)	
免疫血清		○	○	○	○	○	○
骨髄(NCC, blast, 形態診断, FCM-MRD, PCR-MRD)		○	○	○	対象は VHR の み(形態診断除く MRD は追跡例のみ) ○/△	△	△
骨髄(マーカー, 染色体, キメ ヲ)		○	-	-	-	-	-
髄液検査		○	○	○	○	△	△
尿		○	○	○	○	△	○
安静時 12 誘導心電図		○	△	△	△	○ (1 サイクル開始前 のみ) 他は△	○
心エコー		○ (day8 まで 許容)	△	△	△	○ (1 サイクル開始前 のみ) 他は△	○
胸部 X 線		○	△	△	△	△	
頭部 CT または MRI		○ (MRI 必須)	△	△	△	○ (MRI 必須: 1 サイクル開始前のみ)	
腹部 CT または MRI		○					
股関節 MRI(8 歳以上で治療開 始の場合)		-	-	-	-	○ (1 サイクル開始前 のみ)	△
臓器浸潤		○	△	△	△	△	
臓器腫大		○	△	△	△	△	
脊髄MRI		△					
全身骨XPまたは骨シンチ		△					

○: 必須 △: 必要時

11. データの収集

施設の各ユーザーがオンラインシステム(<http://ptosh.jp>)にアクセスし、個人アカウントを用いてログインし、該当画面に入力・送信し、データ提出を行う。

11.1 データの保存・管理

本研究では診療情報の管理に EDC を使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名 (ID とパスワード) を用いて EDC にログインし、収集された症例情報を速やかに EDC に入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じて EDC 内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全入力値の原データを施設内で適切に管理し、EDC 入力値が正確であることを確認する。

情報については、データセンターにて当該研究の終了について報告された日から 5 年以上、適切に保管する。

参加施設側における原資料保管についても、同様に保管する。

記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

11.2. 提出書類

JPLSG

1) JPLSG登録

JPLSG の参加施設で、JPLSG 登録を行うためのもの。「7.2.1. JPLSG 登録」参照。

2) ALL-T11症例登録

JPLSG の参加施設で、ALL-T11 症例登録を行うためのもの。「7.2.2. ALL-T11 症例登録の手順」参照。

3) JPLSG 臨床研究不参加報告

JPLSGの参加施設で、JPLSG 臨床試験不参加を報告するためのもの。「7.4. JPLSG 臨床試験不参加報告」参照。

JALSG

上記 1), 2) に該当する登録は JALSG データセンターweb システムにて行う。

1)、2) に該当するデータは、システム上 JCCG/JPLSG データセンターがオンラインシステムに代理入力する。JPLSG 登録コードと ALL-T11 登録番号は管理上の番号として用いる。

※以下、JPLSG と JALSG の共通画面

4) 初診時レポート

患者背景、初診時所見を記録するためのもの。

試験治療開始後4 週間以内に提出。

5) リスク因子報告

ALL-T11 リスク別登録を行うためのもの。「7.5. ALL-T11 リスク別登録」参照。リスク判定後、速やかに提出。

6) フローシート

治療経過(薬剤投与状況、検査結果、有害事象のgrading など)を記録するためのもの。次コース開始後2 週間以内に提出。ただし、最終コース後は試験治療完了後6週間以内とする。

※試験治療を途中で中止した症例については、中止日までのフローシートを入力。(＜用語の定義＞については、「8.7. 治療変更基準」を参照)

VHR群で同種造血幹細胞移植を施行した症例は移植前処置およびそれに関連する毒性について移植後5～6週の間に提出。

なお、本試験での移植例は日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム (TRUMP : Transplant Registry Unified Management Program) に従い、日本造血細胞移植学会 (JSHCT) データセンターに報告する。移植施設は「TRUMP登録番号」を報告し、詳細な移植後データを送る必要はない。

JPLSGおよびJALSGは、JSHCTとの合意に基づき、「一元管理番号 (TRUMP登録番号)」リスト内に格納されているALL-T11該当症例の臨床情報について、電子媒体での情報提供を受ける。情報提供に含まれる項目は以下の通りである：生存状況 (PS、KS)、移植後血液回復、移植後合併症 (急性・慢性GVHD、ウィルス・真菌感染症)、晚期合併症 (甲状腺機能障害、性腺機能障害および低身長の有無) 等である。

7) 化学療法の影響調査 I, II, III

診断時年齢 18 歳未満の化学療法の影響を調査するためのもの。

各規定の時期から 2 週間以内に入力。

8) 追跡調査

転帰を報告するためのもの。中間解析時と最終解析時に入力連絡がデータセンターから届く。1週間以内に入力送信にて報告する。

9) 中止・完了届

試験治療の中止・完了を報告するためのもの。速やかに報告する。

10) 有害事象報告

「12. 疾病等 (有害事象) の報告」に記載されている有害事象報告を行うためのもの。

11) 転院届

転院を報告するためのもの。転院する場合、転院前に転院前の施設が速やかに提出する。

12) TRUMP登録番号報告

移植例についてTRUMP番号を報告するもの。TRUMP登録後速やかに提出。

13) その他の提出書類

・初診時染色体検査あるいはFISH 法あるいはサザンブロット法の結果報告書のコピー (複数の検査を行った場合は、複数提出してもかまわない)。

上記の書類については、プロトコル治療開始後4 週間以内にデータセンターへFAX、E-mail添付、郵送のいずれかの方法で提出する。書類の提出にあたっては、氏名など個人の特定に関わる項目の記載をせず、JPLSG 登録コードあるいはALL-T11 症例登録番号への変更を確実にすること。

11.3. データクリーニング

データセンターでは提出されたデータの内容を確認し、疑義があった場合は施設に問い合わせを行う。プロトコル治療内容に関して、予めJPLSGとJALSGの各ALL 委員会にて定められた許容範囲を超える逸脱例は、データセンターより両ALL 委員会に報告され、審査・検討される。著しい逸脱例に関しては、データセンターより両研究代表者に速やかに報告され、迅速に対応される。同じく、移植施行例でJSHCTデータセンターにTRUMPに従って報告された内容は、JSHCTデータセンターからJCCG/JPLSG データセンターに電子媒体として提供（「11.2. 提出書類」、参照）されるため、その内容に疑義があった場合にはJCCG/JPLSG データセンターからE-mailあるいは電話にて施設に問い合わせが行われるが、JSHCTとJPLSGあるいはJALSGで保有するデータ同士の整合性を確保するため、移植施設での修正内容は次期のTRUMP報告時に確実に盛り込む必要がある。

12. 疾病等（有害事象）の報告

有害事象あるいは有害反応が生じた場合には、オンライン上の「有害事象報告」を用いて迅速に報告する。

12.1. フローシートによる有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には、フローシートおよび付表を用いる。

フローシートに記載のある有害事象に関しては、gradeを0～5で評価する。

フローシートに記載がない有害事象に関しては、報告義務がある有害事象に該当する場合はCTCAE ver. 4.0 日本語訳JCOG2011年4月25日版に従い評価する。

有害事象のgradingに際しては、それぞれ定義内容に最も近いものにgradingする。

フローシートに記載のある非血液毒性はgrade3以下をフローシート、grade4以上は「有害事象報告」にて報告する。フローシートに記載のない有害事象が報告義務のある有害事象に該当する場合は「有害事象報告」にて報告する。

12.2. 報告義務のある有害事象

有害事象の予期される／されないは、添付文書の記載の有無及び「3. 薬剤情報」に記載の有無とする。

緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となる。

- (1) 予期されないgrade 4 の非血液毒性
- (2) プロトコール治療中またはプロトコール治療薬最終投与日から30 日以内のすべての死亡
※プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されており、それによる可能性がある場合でも、プロトコール治療薬最終投与日から30日以内であれば緊急報告の対象となる。（「30日」とはプロトコール治療薬最終投与日をday 0 とし、その翌日から数えて30日を指す。）

通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- (1) 予期されるgrade 4 の非血液毒性（ただし、AST・ALT・トリグリセリド・フィブリノゲンを除く）
- (2) 予期されないgrade 3 の非血液毒性
- (3) プロトコール治療薬最終投与日から31日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。
- (4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等
- (5) その他重大な医学的事象

上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究委員会・研究参加施設で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

12.3. 有害事象の種類と報告手順

有害事象の報告のうち、緊急報告と通常報告の手順を以下に示す。

緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに施設研究責任者に伝える。

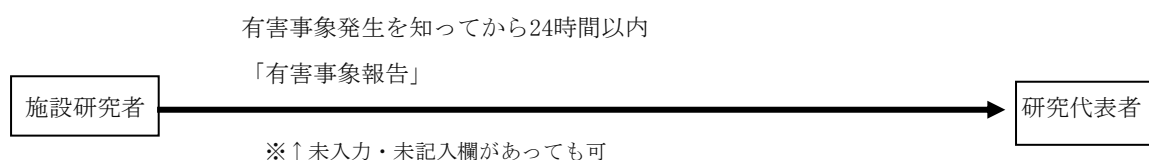
連絡がとれない場合は、担当医師はその責務を代行しなければならない。

なお、研究代表者へは以下の手順で報告する。

一次報告：

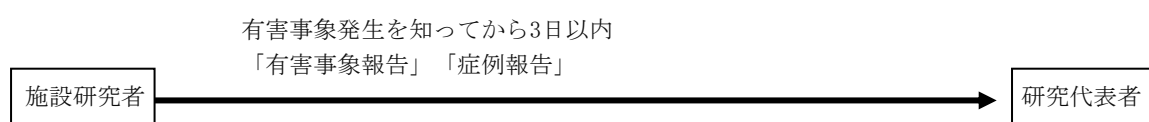
施設研究責任者は有害事象発生後24 時間以内に、有害事象報告を行う。研究グループ内へ速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告内容に未入力項目(または未記入項目)があっても構わない。

尚、下図では省略しているが、臨床研究に関連する重篤な有害事象に該当する場合は、施設研究責任者は当該医療機関の長に対し報告する。又、医薬品・医療機器安全性情報報告に相当する事象については各施設の規定に従って適切に対応する。



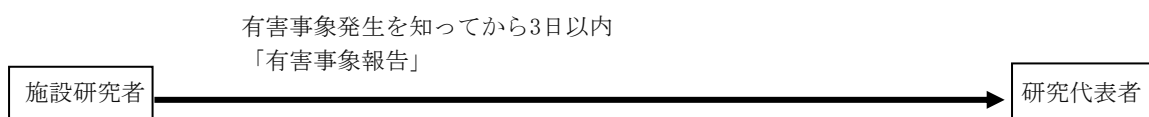
二次報告：

さらに施設研究責任者は緊急二次報告が可能となったら3 日以内に「追加報告」に必要事項を入力し、有害事象報告を行う。



通常報告

施設研究責任者はオンライン有害事象報告画面に所定事項を入力し、有害事象発生後3 日以内に報告する。



12.3.1. 実施医療機関管理者への報告と研究代表者の義務

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、臨床研究実施者が「報告義務のある有害事象」に相当する重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに患者に適切な治療を行う。また、研究責任医師は実施医療機関の管理者へ報告するとともに、「緊急報告と通常報告」の手順に従い当該研究との因果関係の有無にかかわらず、速やかに研究代表者に報告しなければならない。

研究代表者は「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」に基づき、疾病等の評価を行うとともに、研究代表者と研究責任医師は、必要な対応を行う。

12.3.2 PMDA と認定臨床研究審査委員会への報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、研究代表者は重篤な疾病等に関する事項を知ったときは認定臨床研究審査委員会に報告する。また、重篤な疾病等に関する事項の内、未知のものに関しては PMDA へ同じ期限までに報告する。

12.4. 報告後の対応

12.4.1. 研究代表者および有害事象検討委員会での検討

- (1) 有害事象報告は、施設から JPLSG および JALSG の各研究代表者に報告される。

「緊急報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者は「有害事象報告」の内容に関して、有害事象検討委員会の意見書を作成する。有害事象が発生した症例が JPLSG の場合は JPLSG の研究代表者が、JALSG の場合は JALSG の研究代表者がそれぞれ委員会見解書を作成し相互に確認する。

「通常報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者は有害事象検討委員会の統一見解を委員会見解書に入力し、その都度 JCCG/JPLSG データセンターへ通知する。緊急に連絡すべき事項がある場合には、研究代表者から臨床試験参加施設およびデータセンターに通知する。

- (2) 各研究代表者は、有害事象検討委員会にて審査・検討された有害事象報告を定期モニタリングレポートに含めて、効果安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する有害事象検討委員会の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から報告された有害事象に対する有害事象検討委員会としての検討結果や対策(臨床試験の続行/中止の判断を含む)等を明記すること。

また「治療関連死」と判断されるもの、及び、「予期される grade 4 の有害事象」については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。

12.4.2. 施設の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に通知し情報を共有する。緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は研究責任医師に通知する。

PMDAに報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。

認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生にかかわる情報を共有する。

認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生にかかわる情報を共有する。

<有害事象報告に関連する用語の定義>

(1)有害事象(adverse event, AE):

被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。治療との因果関係は問わない。

(2)有害反応(adverse reaction, AR):

AE のうち、医薬品、放射線、手術などのすべての治療法との因果関係が否定できないものの。

(3)薬物有害反応(adverse drug reaction, ADR):

AE のうち医薬品との因果関係が否定できないもの。AR のうち医薬品に関係するものを特にADR と言う。

(4)因果関係の程度:

definitely(確実)、probably(多分あり)、possibly(可能性あり)、unlikely(ありそうになり)、not related (unrelated) (関係なし)

13. モニタリング及び監査

13.1. モニタリングの範囲

試験が安全に、かつ実施計画書に従って遂行されているか、精確なデータが収集されているかを確認する目的で、全登録例を対象として、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

研究代表者より指定されたモニタリング責任者は、業務を実施するデータマネージャーを任命することができる。本試験においては、業務内容、およびデータ品質に対する責務はモニタリング責任者が負う。

モニタリングはデータセンターに収集された症例報告書 (Case Report Form; CRF) に記載されたデータに基づいて行われる中央モニタリング (central monitoring または in-house monitoring) であり、データマネージャーが参加施設を訪問し原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは原則として行わない。

13.2. 定期モニタリングの手順

データセンターは、定期モニタリングレポートを年2回作成し、JPLSG 及び JALSG の各研究代表者を介して治療研究委員会 (ALL 委員会及び ALL 小委員会) へ提出する。研究代表者は、定期モニタリングレポートの内容について、治療研究委員会の見解及び今後の対応 (登録中止、登録期間の延長、試験中止・続行などに対する判断を含む) を集約した治療研究委員会意見書を作成し、定期モニタリングレポートと併せて効果安全性評価委員会に提出する。効果安全性評価委員会での審議を経て作成された審査結果は、その後研究代表者へ返却され、治療研究委員会で確認した後、必要な対応が施される。

また、年に一度定められた時期に認定臨床研究審査委員会に定期報告書 (統一書式5) を提出する。

13.3. 定期モニタリングの項目

- (1) 集積達成状況 : 登録数 (全施設および施設別の累積)
- (2) 登録適格性 : 全登録例の内訳 (適格・不適格の症例数/不適格理由/施設)
- (3) 症例別進捗状況 : 試験治療中・中止・完了の別、中止理由/施設
- (4) 安全性 : 重篤な有害事象の事象名・重症度・関連性・詳細/施設
- (5) 実施計画書遵守状況 : 逸脱症例/施設 (治療研究委員会が事前に設定した許容範囲を超えるもの)
- (6) その他 : 臨床試験の進捗や安全性に関する問題点。

13.4. 逸脱・違反の定義

薬剤の投与量・投与経路、および放射線・外科処置などの治療法、及び各種臨床検査、有効性・安全性の評価時期・評価方法等が実施計画書で規定した方法に従わない症例が生じた場合、実施計画書からの「逸脱例」と定義する。この中で特に、臨床試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性がある (科学性の欠如)、あるいは患者への危険性がある (安全性・倫理性の欠如) と判断されるような「逸脱例」を、「違反例」と定義する。

13.5. 逸脱・違反例発生時の対応

治療研究委員会にて予め“想定される「逸脱」の許容範囲”を定める。定期モニタリングレポ

ート作成時に、許容範囲を超える逸脱が生じているか確認し、データセンターより治療研究委員会へ、逸脱例の一覧と逸脱内容の詳細が報告される。治療研究委員会にて、個々の逸脱例の詳細について、その後の試験治療継続の可否が妥当であるか検討し、「11. 4. 逸脱・違反の定義」に前述した違反に該当すると判断した場合は、治療研究委員会より施設にその旨連絡される。この治療委員会からの指示を受け、施設は当該違反症例の試験中止届、及びそれ以前の臨床情報をまとめた症例報告書を速やかに提出するなど、必要な手続きを行う。

逸脱のうち「重大な不適合」に該当する場合、研究代表医師は重要な不適合報告書（統一書式 7）を作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

【プロトコル逸脱の許容範囲の判断の目安】

- (1) 逸脱の程度：下記に該当する場合「違反 violation」とみなされる。
 - 1) 試験のエンドポイントに影響し得るもの
 - 2) 施設の設備や体制等に原因があるもの
 - 3) 担当医の故意、または系統的なミスによるもの
 - 4) 逸脱の程度が著しいか、危険を伴うもの
 - 5) 正当な臨床的理由がないもの、
- (2) 逸脱の理由：医学的に正当な理由のある違反については、治療プロトコルの安全性に関連する可能性の有無を含めて検討する必要がある。
- (3) 治療継続の可否
- (4) 解析時の処理方法：プロトコル逸脱・違反例の解析時の取り扱いについては、中間解析及び最終解析実施前に治療研究委員会及び統計担当者で規定し、「14. 統計学的事項」の章に記載する。事前に想定されない逸脱例が発生した場合は、個々に検討し、解析対象集団の取り扱いに関する記録を残す。
最終報告書、公表論文において、逸脱・違反の数、全登録例に対する割合、治療の遂行度、および理由の内訳、解析時の処理方法等を記載する。

13. 6. 施設訪問監査

＜JPLSG参加施設の場合＞

JPLSGで行われる研究の科学性・倫理性の確認と臨床研究の質向上のための教育を目的として、監査委員会による施設訪問監査を行う。監査委員会の委員長が指名するJPLSG内の研究者（監査担当者）が本試験参加施設を訪問し施設IRB/認定臨床研究審査委員会承認文書の確認、患者への説明記録や同意文書原本の確認、CRF記入データと診療録など原資料の直接閲覧に基づくデータの照合（Source document verification; SDV）等を監査委員会の定める監査規約及び監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書（Standard operating procedure; SOP）に従って行う。なお、各施設の監査結果は当該施設の施設研究責任者、監査委員会およびJPLSG運営委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合、施設名は伏せられる。

＜JALSG参加施設の場合＞

JALSG の場合

必要に応じ、施設審査・監査委員会による施設訪問監査(病歴の直接閲覧を含む)が行われる。各施設の監査結果は当該施設の運営委員、監査委員会および JALSG 運営委員会にのみ報告される。両委員会外に公表される場合、施設名は伏せられる。

13.7. 定期報告

研究代表者は年に一度実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して一年ごとに当該期間満了後二月以内に認定臨床研究審査委員会に定期報告書(統一書式 5、統一書式 6)を提出し、その結果をもって、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して一月以内に厚生労働大臣へ報告する。

14. 統計学的事項

統計解析責任者は、データベースを固定する前に、統計解析計画書を確定する。データベースを固定する前に、解析に含める研究対象者の選択、ならびに欠測データや使用しないデータ、異常値への対処を確定する。当初の主要評価項目に関わる統計的な解析計画に変更がある場合は、研究計画書及び統計解析計画書を改訂し、総括報告書においても説明する。

14.1. 解析対象集団

解析対象集団として「最大解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)」、「試験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)」の 2 つを定義する。

FAS は、事後に判明した不適格症例・重複登録・誤登録例を除いた、本試験への適格登録症例のうち、プロトコル治療が開始された症例と定義する。また、FAS のうち主要評価項目に重要な影響を及ぼし得る大きな試験実施計画違反により、ALL 委員会の検討によって解析対象外とされた症例を除いた全症例を PPS と定義する。本試験の有効性の解析対象集団は PPS と規定する。ただし、主要評価項目については、FAS を対象とした解析結果についても参考値として算出し、FAS 対象内だが PPS の解析対象外となった理由も併せて考察に加える。安全性の解析対象集団には、FAS を用いる。

14.2. エンドポイント

14.2.1. プライマリーエンドポイントの定義

1) 無イベント生存期間 (EFS)

- ・イベントの定義は、寛解導入不能、再発、全ての死亡、および二次がん（骨髄異形成症候群を含む）とする。上記以外の有害事象はイベントとしない。
- ・症例登録日を起算日とし、上記のイベントが確認されたうち、早い方までの期間とする。
- ・寛解導入不能例は、寛解導入不能が判明した日をイベント発生日とする。
- ・再発および二次がん例は再発あるいは二次がんを確認した検査施行日のイベントとする。
- ・無イベント生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例は追跡不能となる以前で無イベント生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

2) 微小残存病変 (MRD) 消失

- ・ランダム化からネララビンの 2 回目投与まで (BMA5, 6, 7, 8) に測定された PCR-MRD の最小値 $<10^{-4}$ であったものを MRD 消失と定義する。
- ・検体が得られたが何らかの理由で MRD が測定不能であったもの、あるいは死亡や追跡不能などの理由で測定自体が行われなかったものについては、解析上は欠測として扱い、その理由を集計する。
- ・本エンドポイントを、VHR 群のみを対象としたランダム化第二相試験における主要エンドポイントとする。

14.2.2. セカンダリーエンドポイントの定義

1) 全生存期間・全生存率 (OS)

- ・症例登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。
- ・生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

- ・追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

2) 寛解導入率

- ・寛解導入の定義は「9.1.2. 完全寛解の定義」に従う。初回寛解導入療法(I_A)終了後の寛解導入率は、解析対象集団全体を分母とし、寛解導入療法(I_A)後に CR が得られた症例数を分子として百分率で表す。芽球比率は施設での形態診断の数値を採用する。早期強化療法(I_B)終了後の寛解導入率も同様に算出する。

3) 有害事象の発生

有害事象の発生は、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG2011 年 4 月 25 日版に従って評価し、治療コース別に最重症の grade3, 4, 5 を集計する。

分類	フローシートに記載の有害事象項目
免疫系障害	アレルギー反応、アナフィラキシー
血液およびリンパ系障害	貧血、播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症
心臓障害	左室収縮機能障害
凝固	DIC、
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎、紅皮症、斑状丘疹状皮疹
代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群、高血糖
胃腸障害	腹水、下痢、消化管イレウス、口内粘膜炎、悪心、嘔吐、膵炎
神経系障害	頭蓋内出血、
腎および尿路障害	血尿、蛋白尿
感染症および寄生虫症	虫垂炎、気管炎、肺感染、カテーテル関連感染、髄膜炎、中耳炎、咽頭炎、喉頭炎、敗血症、尿路感染、
臨床検査	白血球減少、好中球減少、血小板減少、駆出率減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血清アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高トリグリセリド血症、体重増加、フィブリノゲン減少、
筋骨格系および結合組織障害	無腐性壊死
神経系障害	末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、発作、神経痛、意識レベルの低下、傾眠
肺/上気道	低酸素血症
血管	血栓症/塞栓症
症候群	腫瘍融解症候群

上記以外の有害事象項目については、報告義務のある特定の有害事象が多く観察された場合を除いて、原則として発生割合は集計しない。また、上記の他に移植関連合併症として、移植後 100 日目までの経過と 1 年目までの、生存状況、KS、移植後血液回復、移植後合併症（急性・慢

性 GVHD、ウイルス・真菌感染症）、晚期合併症（甲状腺機能障害、性腺機能障害および低身長の有無）等を集計する。

移植を施行した症例数を分母とし、当該の有害事象発生数を分子として百分率で算出する。但し、慢性 GVHD に関しては 100 日以降までの生存例を分母とする。

14.2.3. エンドポイントの設定根拠

本試験と類似の、初発 T-ALL を対象とした試験である AIEOP-BFM2000 では、イベントの 80 % は 3 年以内に発生している^[18]。以上より、3 年 EFS を主要エンドポイントとするのは妥当である。また、VHR 群のみを対象としたランダム化第二相試験は、次期試験の強化療法候補を選択するための探索的試験である。MRD 消失は、EFS の強い予後因子であることが報告されており^[94]、探索的試験における主要エンドポイントとして妥当と考えられる。

14.3. 予定症例数

14.3.1. 臨床的仮説と予定症例数の設定

本試験の主たる臨床的仮説は、以下の二つである。

- A: 新規発症・未治療の T-ALL (SR 群、HR 群、VHR 群全体) に対し、BFM を治療骨格として新規薬剤ネララビンを加えた本プロトコール治療の 3 年 EFS が、日本の過去の成績を上回る。
- B: Dexamethasone 大量療法 (HD-DEX) を含むブロック治療 (HD-DEX アーム) と、BFM ALL 2000 のブロック治療 (BFM ALL 2000 アーム) のうち、どちらが VHR 群における MRD 消失割合が大きく、次期試験の強化療法候補として選択すべきか (ランダム化第二相試験)

仮説Aに関する主たる解析では、3年EFSの95 %信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出し、その下限が閾値3年EFS ($P_0=59\%$) を上回った場合、仮説Aが証明されたと判断する。

閾値 3 年 EFS (P_0) と期待 3 年 EFS (P_A) は、過去の T-ALL の治療成績に基づき以下のように定めた。海外の臨床試験である AIEOP-BFM2000 の 3 年 EFS は 82 % であった^[18]。また、第 6 回中外小児白血病フォーラム (2005 年、名古屋市) で集計した過去の本邦における 3 年 EFS は 65 % であった。一方、JALSG で集計された過去の本邦の青年期症例の治療成績の 3 年 EFS は約 28 % であった (personal communication)。小児期・青年期における年間 T-ALL 発症例数のうち、青年期の割合は 15 % 程度であると推測される。以上より、青年期発症例による治療成績の低下を考慮し、本試験の対象症例全体での期待 3 年 EFS と閾値 3 年 EFS を、各々 74 % と 59 % と設定した。

本試験の SR 群、HR 群、VHR 群を合計した必要症例数は、二項分布に基づき、 α エラー 0.05 (両側)、 β エラー 0.1 という設定下で 84 人と算出された。不適格例等が約 15 % いることを見込んで、試験全体の必要症例数を 97 人とする。

仮説Bに関しては、Simonのランダム化第二相試験デザインを用いる^[95]。すなわち、HD-DEXアームとBFM ALL 2000アーム各々のMRD消失割合とその95 %信頼区間を算出し、MRD消失割合が上回るアームを次期試験の強化療法候補として選択する。

ALL-REZ BFM study groupにおけるヒストリカルデータによると、MRD消失割合は50 %と報告されている。一方の治療アームの真のMRD消失割合が50 %と仮定したとき、30 %以上MRD消失割合が上回る治療アームを選択できる確率 (検出力) を90 %とすると、必要例数は1群あたり9人と算出された。不適格例等が約15 %いることを見込んで、VHR群の必要症例数を2アームで24人とする。

本試験の症例登録は、試験全体の必要症例数97人とVHR群の予定症例数24人をともに上回ることを期待して、147人を予定登録症例数とする。

14.3.2. 症例集積見込み

2005年12月に行なわれた小児白血病フォーラムでの集計では、17歳までのT-ALLは本邦の4つの臨床研究グループであるTCCSG/CCLSG/KYCCSG/JACLSの90年代後半の登録症例では、年間44.8例であった。この時点で、どのグループにも属さない施設が少なからずあったことと、表面マーカーなどの検査体制の不備、および各グループの総ALL症例数におけるT-ALLの割合は10.2%であったことなどを考慮すると、日本の0～15歳の小児ALLの発症が年間450-500例であるため、小児のT-ALLの年間発生数は約50名となると推定される。本試験では、18歳までの症例が加わるが少数であると考えられる。登録率90%、不適格症例5%、同意取得率85%とすると、年間約37名の適格登録患者がいると考えられる。

一方、JALSGのT-ALL年間患者登録数は15-20例で、その50%が15-25歳と考えられる。よって本プロトコルへの年間患者登録は7-10名となり、不適格症例5%、同意取得率85%として、15-24歳の若年成人は年間約6名の適格登録患者がいると考えられる。

以上より、0-24歳の合計年間適格登録患者数は43名と見積もった。

層別化はPSL単独先行投与によりPGR群約64%、PPR群約34%に分けられる。寛解導入不能例は2%と推定される。SR群でTP2のMRD $\geq 10^{-3}$ となる方は少ないと推測されるので、SR群は年間28例となる。一方、HR群ではTP2におけるMRD $\geq 10^{-3}$ はBFMのT-ALL治療成績より、全体の16%と考えられるため、TP2でMRD $< 10^{-3}$ の確定HR群は、PPR群（全体の約34%）からこの16%の症例を除いた全体の18%、すなわち年間8例となる。したがって、TP2:MRD $\geq 10^{-3}$ でランダム化第二相試験に入る症例数は、年間7例（2アーム合計）となる。

<登録期間の延長について>

登録開始後4年6か月間の時点で、本研究で行われている唯一の無作為振り分け試験であるVHR群の中で、2016年11月30日までに登録されたVHR群でPCR-MRD定量可能症例数が8例と少数であり、無作為振り分け試験に必要な症例数に到達していないこと、および、1.5年の再延長により、総登録期間を6年とすることで必要症例数がほぼ満たされること、また成人内科（JALSG）登録例が増えてきているが、まだ小児例と比較するには少数であること、さらにPGR例が少ないため、当初の予想よりSR群が少ないことを理由に1.5年間の登録期間延長を行うこととした。延長した登録期間内において、各リスク群の登録症例数および試験全体の登録症例数が予定登録症例数を上回る可能性がある。しかし、試験登録の時点では患児がどのリスク群に分類されるのか不明であることから、登録延長期間内に発生した症例の登録は全て受け入れることとする。

14.4. 統計解析の方法

14.4.1. 仮説Aに関する主たる解析

仮説Aに関する主たる解析では、EFSに関するKaplan-Meier曲線を求める。また、3年EFSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出し、その下限が閾値3年EFS（ $P_0=59\%$ ）を上回った場合、仮説Aが証明されたと判断する。

14.4.2. 仮説 B に関する主たる解析

仮説Bに関する主たる解析では、HD-DEXアームとBFM ALL 2000アーム各々のMRD消失割合とそのClopper-Pearson95 %信頼区間を算出する。MRD消失割合が上回るアームを次期試験の強化療法候補として選択するが、参考値として、MRD消失割合の差とその95 %信頼区間および χ^2 検定の結果を算出する。検体が得られたが何らかの理由でMRDが測定不能であったもの、あるいは死亡や追跡不能などの理由で測定自体が行われなかったものについては、解析上は欠測として扱い、その理由を集計する。

14.5. 中間解析と安全性モニタリング

14.5.1. 解析の時期

仮説 A に関する主たる解析は、追跡期間終了時点で行う。仮説 B に関する主たる解析は、VHR 群の全症例が、同種 SCT を実施されたことが確認されたか、「8.10. プロトコール治療中止・完了の定義」に定めたプロトコール治療中止に達した後の定期モニタリング時点で実施する。

ただし、(1) 予定症例数の 1/3 が登録された日から 1 年経過した後の定期モニタリング、(2) 全ての症例が、「8.10. プロトコール治療中止・完了の定義」に定めたプロトコール治療中止日もしくは完了日に達した後の定期モニタリングの二時点において、有効性の中間解析を行う（「14.5.2. 有効性の中間解析」参照）。また、プロトコール期間中（試験薬投与終了後 30 日以内）においては、「14.5.5. 安全性モニタリング」に定める安全性モニタリングを行う。

14.5.2. 有効性の中間解析

本試験では、Green-Dahlberg の二段階デザインを用いて、治療成績が期待 3 年 EFS ($P_A=74\%$) より明らかに劣っている場合の無効中止を目的とした中間解析を行う^[96]。有効中止は行わない。

中間解析では、イベント（寛解導入不能、再発、全ての死亡、および二次がん）の 100 人年あたりの発生率が 17 件を上回った場合、無効中止と判断する。これは、1 年 EFS に換算すると約 83 %に、3 年 EFS に換算すると約 59 %に相当する。補助的解析として、小児・青年に分けたイベント集計を行い、一方のみの早期中止についても検討する。

中間解析中の症例登録は停止しない。中間解析の結果、無効と判断された場合には、登録を一時中止し、「14.5.4. 中間解析結果の報告と審査」に従って、試験の継続/中止について効果安全性評価委員会に諮ることとする。

14.5.3. 早期中止基準の根拠

本試験では、国内の過去の知見において試験対象外としてきた 18 歳以上 24 歳以下の若年成人 T-ALL 症例を対象例に含めた。これによる最大の懸念は、青年期 T-ALL 症例を含めることによる治療成績の低下である。よって、本試験では無効中止を目的とした中間解析が必要であると考えられる。

中間解析には、本来主要エンドポイントである 3 年 EFS を用いるべきである。しかし、3 年以上の追跡が行われた時点では、予定症例数 97 例の登録が既に完了している可能性が高く、早期中止を目的とする中間解析を行う意義がなくなってしまうという問題がある。

よって、本試験では EFS に関するハザードを一定と仮定し、 $P_A=74\%$ に相当する 100 人年あたりのイベント発生率 10 件を帰無仮説とした、有意水準 2 %の片側検定により早期中止を判断する。この検定の棄却限界値は、100 人年あたりの発生率 17 件に相当する。

14.5.4. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は、統計解析責任者が非公開下に行い、「中間解析報告書」としてデータセンターより効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、及びプロトコル改訂の要否、結果公表の可否を勧告する。

中間解析報告書の審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部又は一部について中止又は変更の勧告がなされた場合、研究代表者及び ALL 委員会は勧告内容を検討し、試験の中止又はプロトコルの変更を行うか否かを決定する。効果安全性評価委員会の勧告に基づいて試験を中止、又は試験の一部を変更する場合には、研究代表者は JPLSG 運営委員会と JALSG 運営委員会の了承を得なければならないが、緊急を要する時は研究代表者の判断で試験を一旦中断することができる。研究代表者は効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JPLSG 運営委員会と JALSG 運営委員会の指示に従う。

14.5.5. 安全性モニタリング

プロトコル期間中（試験薬投与終了後 30 日以内）の死亡および血液毒性を除く CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG2011 年 4 月 25 日版 grade 4 以上の有害事象について、試験責任医師は速やかにデータセンターに報告するものとする。データセンターは、18 歳未満と 18 歳以上で別々に死亡及び grade 4 以上の有害事象を集計する。また、以下の基準に基づいて患者登録を一旦中止し、効果安全性評価委員会に試験中止について諮問することとする。」

1) 累積評価可能症例中における当該有害事象（死亡）の発生頻度の二項分布に基づく信頼区間の下限が 10 %以上となった場合

評価可能な治療患者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5

評価可能な治療患者数	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	8

2) 累積評価可能症例中における血液毒性を除く CTCAE grade 4 以上の有害事象発症患者数の二項分布に基づく信頼区間の下限が 20 %以上となった場合

評価可能な治療患者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
血液毒性を除く grade4 以上の有害事象発症患者数	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8	8

評価可能な治療患者数	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
血液毒性を除く grade4 以上の有害事象発症患者数	8	8	9	9	9	10	10	10	10	11	11	11	12

14.5.6. 最終解析

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者に提出する。研究代表者および治療研究委員会は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成して「試験終了」とし、JCCG 運営委員長、JALSG 運営委員会、及び試験関係者に報告するとともに、認定臨床研究審査委員会に報告する。

14.5.7. その他の解析

※ALL-T11 研究を通して、今後遺伝子解析結果と本臨床試験結果（情報；例えば、薬物反応、毒性および生存率、薬物動態など）との間に関連があるか否かを探索的に検討する予定であり、下記に示す研究が予定されている。研究代表者は、別途研究計画書を作成して研究を開始する。当該研究のデータを利用する場合は、利用データの内容・範囲、利用時期に関して本研究の結果への影響を考慮して、研究代表者は本計画書を改訂する。研究の結果は別途、各研究毎の報告書を作成する。

- ・ゲノムおよびエピゲノム情報に基づく創薬標的の網羅的探索的な検討
- ・白血病細胞および正常対照の網羅的な蛋白発現の同定
- ・脂質等生体内代謝物の網羅的な解析
- ・寛解導入療法後の QOL アンケート調査
- ・SPI1 融合遺伝子関連 T-ALL の臨床像と転写因子高発現機序の検討

15. 倫理的事項

15.1. 規制要件と倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い遂行されてきた。平成 30 年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、以降の試験遂行に際しては、以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・個人情報保護に関する法律
- ・厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針
- ・臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
- ・臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびに関連通知

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、認定臨床研究審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可が得られた上で、実施計画が厚生労働大臣に届出されていることを必要とする。

15.2. 患者の代理

本試験は、未成年者と若年成人の双方を対象としている。患者が成人の場合、担当医はインフォームドコンセントを取得することを要する。一方、患者が未成年者の場合は、適用法の下で法的な資格のある代諾者からインフォームドコンセントを取得することを要する。また、未成年患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかさらに未成年者である患者の意思を確認することを必要とする。

15.3. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、前述の「規制要件と倫理」に従って本試験を実施する。

15.4. インフォームドコンセント

15.4.1. 説明

プロトコル症例登録に先立ち、担当医は説明文書を代諾者または/および患者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- ・「ALL-T11 臨床試験」が JPLSG 及び JALSG の臨床試験であること
- ・「ALL-T11 臨床試験」参加と同意の撤回について
- ・本治療が臨床試験であること
- ・あなたのお子さまの病気について
- ・「ALL-T11 臨床試験」の目的と方法について
- ・「ALL-T11 臨床試験」の内容について
- ・試験治療の中止について
- ・本試験に参加されない場合の代替りの治療法について
- ・本試験参加に伴って予想される利益と不利益
- ・予想される副作用とその対応方法について
- ・本試験における中央診断および中央検査について
- ・費用負担について

- ・補償について
- ・プライバシーの保護について
- ・他の施設の医療関係者または第三者がカルテなどを見ること、公表について
- ・研究に関する情報公開について
- ・本試験の審査・承認について
- ・本試験の資金源について
- ・利益相反について
- ・「ALL-T11 臨床試験」に参加している間のお願い
- ・本試験に伴う試料などの保存及び使用方法並びに保存期間と二次利用について
- ・疑問について自由に質問できること

15.4.2. 同意

本試験の同意を得る際は、代諾者または/および患者へ説明後十分な時間を与えた後、内容をよく理解したことを確認した上で、本試験参加への意思確認を行う。本試験参加に同意した場合は、別紙の同意書を用いて、説明した医師、治療を受ける患者(可能なかぎり)、代諾者が自署をする。ただし、患者が 16 歳以上の場合で本試験に参加する場合は患者本人も必ず自署をすること。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付、患者の同意取得時年齢も記載すること。

同意文書は2部作成し、1 部は代諾者に手渡し、1 部は施設で保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を患者本人または代諾者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した患者本人または代諾者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じることとする。

15.5. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、名の頭文字カナ一文字、生年月日、性別、住所（市区町村郡まで）、カルテ番号等を用いて行われる。カルテ番号を用いれば個人情報漏洩の危機は常に存在することになるが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することとなり、担当医の転勤や退職などにより患者の同定が不可能となる危険も無視はできない。

以上より本試験では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、本試験に参加する全ての研究者はこうしたリスクを踏まえた上で個人情報保護のため最大限の努力を払う。

15.6. JPLSG Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ

登録に使用するPtoshオンライン登録システムは、JPLSGとNP0 OSCRとの契約によって使用され、以下の方法でセキュリティが確保されている。

1) ネットワークセキュリティ

- ・毎日マシンウイルスチェックとシステム動作確認を行っている。
- ・毎日データのフルバックアップを行っている。
- ・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当ては必要に応じて迅速に行われる。

2) システムセキュリティ

- ・データ通信内容はSecure Socket Layer(SSL)方式による暗号化で保護されている。
- ・全てのデータがサーバで保管され、ユーザーのパーソナルコンピュータにデータを残さない。したがって、登録用のパーソナルコンピュータを専用化する必要はない。
- ・システム利用にはユーザー認証(ユーザーIDとパスワード)が必要である。
- ・一定時間が経過すると自動的にログアウトされる。

3) データ変更履歴

- ・1度保存されたデータが修正・変更された場合、変更者、変更日時、変更内容はデータ変更履歴として保存される。

15.7. プロトコール(臨床試験実施計画書)の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守しなければならない。

15.8. 認定臨床研究審査委員会の承認

本試験の実施に際しては、各施設で事前に倫理審査委員会により、本試験実施計画書および患者への説明文書の承認が得られていなければならない、としていた。平成30年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、以降の試験遂行に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書について認定臨床研究審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可が得られ、実施計画について厚生労働大臣に届出されていなければならない。なお、同一施設内で複数の診療科が本試験に参加する場合には、実施医療機関の長の許可は一つの申請書で申請することとする。例えば、中央診断施設では、小児科と中央診断部門のそれぞれの本試験における役割を記載した申請書を提出することになる。小児科と血液内科双方が本試験に参加する施設でも、それぞれが本試験において果たす役割を記載して一つの申請書で実施医療機関の長の許可を得ることとする。

15.9. プロトコールの内容変更

15.9.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容を変更したい場合には、研究代表者は認定臨床研究審査委員会への提出に先だって「プロトコール改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

プロトコール内容の変更は、改正、改訂、修正・補足の3種類に分けて取り扱う。改正・改訂の区別は効果安全性評価委員会が行うため、これについての研究者の委員会審査申請はすべて「改訂申請」でよい。プロトコールの修正・補足に関しては、効果安全性評価委員会への審査申請は不要であるが、報告を要するものとする(書式は問わない)。改正、改訂、修正・補足は以下の定義に従う。

(1) 改正

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のプライマリーエンドポイントに関連するプロトコールの部分的変更。

(2) 改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のプライマリーエンドポ

イントにも関連しないプロトコールの変更。

(3) 修正・補足

本研究に従事するものの氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの、また、地域の名称の変更または地番の変更に伴う変更。

15.9.2. プロトコールの内容変更の際の手続き

JPLSG参加施設においては、ALL 委員会委員長の承認、JALSG 参加施設においては、ALL 小委員会、JALSG プロトコール審査委員会、JALSG 運営委員会の承認を必要とする。また、認定臨床研究審査委員会への報告に先立ち、効果安全性評価委員会での審査・承認を得る。

本試験の実施に際して下記 (1)、(2)、(3) いずれかの変更が生じる場合は、研究代表者は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

- (1) プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更（改正・改訂）する場合
- (2) プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画（JRCT 登録内容）を変更する場合
- (3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う場合、変更が承認された後、プロトコールや同意説明文書にJCCG効果安全性評価委員会の承認日と認定臨床研究審査委員会の承認日を記載する。認定臨床研究審査委員会の承認後、プロトコール変更改正内容について各医療機関の管理者の許可を得た後、厚生労働大臣へ実施計画の変更届を提出する。認定臨床研究審査委員会への変更申請の結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。JPLSG参加施設においては、各医療機関は管理者の許可書の写しをデータセンターへ送付する。JALSG参加施設においては、各参加施設の代表者は各医療機関は管理者の許可書のコピーまたはPDF ファイルを研究事務局に送付する。

研究代表医師は、軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書（省令様式第三）を提出する。

15.10. 健康被害の補償

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害がやむを得ず発生することが予測される。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであり、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本試験組織自体はこれを補償しない。本試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。

この臨床試験に参加中または終了後にこの臨床試験に参加したことが原因となって予想しなかった重い副作用等の健康被害を受けた場合は通常の診療同様に適切に対処を行う。その際の医

療費は被験者が加入している健康保険を用いて行われ、被験者自身に負担をしていただく。この臨床試験に参加されることにより支払われる補償金はない。

16. 研究組織

16.1. 研究グループ

本試験は、日本小児がん研究グループ JCCG 血液腫瘍分科会（旧：特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)）と日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) の共同臨床試験である。

16.1.1. JPLSG

特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループ (NPO JPLSG) は、NPO JCCG (日本小児がん研究グループ) の発足により 2015 年 12 月末日を以て法人を解散。2016 年 1 月からは NPO JCCG (日本小児がん研究グループ) へ移行し JCCG 血液腫瘍分科会 (JPLSG) として研究活動・運営を継続することとなった。日本小児がん研究グループ JCCG の血液腫瘍分科会の疾患委員会のひとつである ALL 委員会は、JPLSG の治療研究委員会の一つとして各研究グループから推薦された委員および公募の委員で構成され、本試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

JCCG 理事長

水谷修紀

東京医科歯科大学

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5244 FAX:03-3818-7181

E-mail:smizutani.ped@tmd.ac.jp

JCCG 運営委員会委員長

福澤正洋

大阪府立病院機構大阪母子医療センター

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

TEL: 0725-56-1220 FAX: 0725-56-1858

E-mail: fukuzawa @ped surg.med.osaka-u.ac.jp

JCCG 血液腫瘍分科会 (JPLSG) 運営委員会委員長

真部淳

聖路加国際病院 小児科

〒104-8560 東京都中央区明石町 9 番 1 号

TEL: 03-3541-5151 FAX: 03-3547-3330

E-mail: manabe-luke@umin.ac.jp

ALL 委員会

(2012年4月1日まで)

委員長:渡辺 新

中通総合病院小児科

〒010-8577 秋田県秋田市南通みその町 3-15

TEL:018-833-1122 FAX:018-837-5836

E-mail: arata-wa@poppy.ocn.ne.jp

(2012 年 4 月 2 日から)

委員長: 康 勝好

埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科

〒112-0003 埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100

TEL: 048-758-1811、FAX: 048-758-1818、

E-mail: kkoh-tokyo@umin.ac.jp

委員: 現任

渡辺 新 中通総合病院小児科

今井千速 新潟大学医歯学総合病院小児科

今村俊彦 京都府立医科大学小児科*6

岡本康裕 鹿児島大学病院小児診療センター小児科

加藤元博 国立成育医療研究センター小児がんセンター*6

康 勝好 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科*2

佐藤 篤 宮城県立こども病院血液腫瘍科

末延聡一 大分大学医学部附属病院小児科*4

下之段秀美 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野) *7

犬飼岳史 山梨大学医学部小児科*9

坂口大俊 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科*10

石丸紗恵 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科*10

< 退任 >

宇佐美郁哉 神戸市立医療センター中央市民病院小児科*5

大嶋宏一 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 疾患再現研究分野*2*8

小川千登世 聖路加国際病院小児科*6

小原 明 東邦大学医療センター大森病院輸血部*5

河崎裕英 関西医科大学附属枚方病院小児科*4

土田昌弘 茨城県立こども病院小児血液腫瘍科*1

松本公一 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科*6

真部 淳 聖路加国際病院小児科*1

永利義久 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科*2*5

西村真一郎 広島大学病院小児科*3

百名伸之 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児血液腫瘍科*5

八木啓子 大阪府立急性期・総合医療センター小児科*3

村松秀城 名古屋大学医学部附属病院 小児科) *7

*1: 2008 年 4 月まで; *2: 2008 年 4 月から; *3: 2009 年 7 月まで; *4: 2009 年 7 月から

*5: 2010 年 3 月まで; *6: 2010 年 4 月から; *7: 2012 年 4 月から; *8: 2013 年 3 月まで

*9: 2014 年 3 月まで; *10: 2014 年 4 月から

16.1.2. JALSG

JALSG の治療研究委員会のひとつである ALL213 委員会は、JALSG の治療研究委員会のひとつとして参加施設から推薦された委員で構成され、本試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

JALSG 代表者

(2017 年 6 月 17 日まで)

直江知樹

国立病院機構名古屋医療センター院長

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

TEL:052-951-1111(内線 2775) FAX : 052-951-0559

E-mail: tnaoe@nnh.hosp.go.jp

(2017 年 6 月 17 日から)

宮崎泰司

長崎大学原爆後障害医療研究所

原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学研究分野（原研内科）

〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

電話 : 095-819-7111 (直通) FAX : 095-819-7113

E-mail: y-miyaza@nagasaki-u.ac.jp

JALSG 事務局

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

TEL: 052-734-3182

FAX : 052-734-2183

E-mail: jaloffice@mcjalsg.jp

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

JALSG 金沢データセンター

大竹茂樹

金沢大学

〒920-0942 金沢市小立野 5-11-80

TEL/FAX:076-265-2602

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

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

ALL213 委員会

(2013 年 3 月 31 日まで)

委員長: 竹内 仁

日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科学分野

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL:03-3972-8111 内線 2400 FAX:03-3972-2893

E-mail: takeuchi.jin@nihon-u.ac.jp

(2013 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日まで)

委員長: 今井 陽俊

社会医療法人北楡会札幌北楡病院 血液内科

〒003-0006 札幌市白石区東札幌 6 条 6 丁目 5 番 1 号

TEL : 011-865-0111 FAX : 011-865-9719

E-mail: ki-imai@dune.ocn.ne.jp

(2018 年 4 月 1 日から)

委員長: 八田 善弘

日本大学医学部附属板橋病院 血液・膠原病内科

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL : 03-3972-8111 (内線 : 2403)

FAX : 03-3972-2893

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

委員:

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

陣内逸郎 小川赤十字病院 : 2013 年 3 月まで

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

今井陽俊 札幌北楡病院血液内科 : 2018 年 3 月まで

杉浦 勇 豊橋市民病院血液・腫瘍内科

山崎悦子 横浜市立大学附属病院リウマチ・血液・感染症内科

安並 毅 東京女子医科大学血液内科 : 2012 年 3 月まで

村山 徹 兵庫県立がんセンター血液内科

佐倉 徹 済生会前橋病院血液内科

矢萩裕一 慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

森 直樹 東京女子医科大学血液内科 : 2012 年 7 月から

八田善弘 日本大学血液膠原病内科 : 2013 年 4 月から

早川文彦 名古屋大学血液・腫瘍内科学 : 2014 年 10 月から

16.2. 研究代表者/ 研究事務局

JPLSG

渡辺 新

中通総合病院小児科 入院総合診療部長

〒010-8577 秋田県秋田市南通みその町 3-15

TEL: 018-833-1122 FAX: 018-837-5836

E-mail: arata-wa@poppy.ocn.ne.jp

研究事務局 (2018 年 1 月 1 日から)

佐藤 篤 (宮城県立こども病院)

TEL: 022-391-5111 FAX: 022-391-5118

Email: asatoh@miyagi-children.or.jp

JALSG

(2013 年 3 月 31 日まで)

竹内 仁

日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科学分野

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL:03-3972-8111 内線 2400 FAX:03-3972-2893

E-mail:takeuchi.jin@nihon-u.ac.jp

(2013 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日まで)

今井 陽俊

社会医療法人北楡会札幌北楡病院 血液内科

〒003-0006 札幌市白石区東札幌 6 条 6 丁目 5 番 1 号

TEL : 011-865-0111 FAX : 011-865-9719

E-mail:ki-imai@dune.ocn.ne.jp

(2018 年 4 月 1 日から)

八田 善弘

日本大学医学部附属板橋病院 血液・膠原病内科 輸血・細胞治療センター長

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL : 03-3972-8111 (内線 : 2403)

FAX : 03-3972-2893

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

16.3. 各研究グループ担当者

CCLSG 担当:今井千速 新潟大学医歯学総合病院小児科

TEL:025-227-2222 FAX:025-227-0778

E-mail:chihaya@med.niigata-u.ac.jp

JACLS 担当:佐藤 篤 宮城県立こども病院血液腫瘍科

TEL:022-391-5111 FAX:022-391-5118

E-mail:asatoh@miyagi-children.or.jp

KYCCSG 担当:岡本康裕 鹿児島大学病院小児診療センター小児科

TEL:099-275-5354 FAX:099-265-7196

E-mail:okamoto@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

TCCSG 担当:康 勝好 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科

TEL:048-758-1811 FAX:048-758-1818

E-mail:ko.katsuyoshi@pref.saitama.lg.jp

JALSG 担当: 八田 善弘 日本大学医学部附属板橋病院 血液・膠原病内科

TEL:03-3972-8111 (内線 : 2403) FAX:03-3972-2893

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

16.4. 参加施設

「付表 1. 参加予定施設一覧」参照

16.5. 効果安全性評価委員会委員

審査責任者: 矢野尊啓 (2018 年 10 月 22 日から)

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター血液内科

〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-1

TEL: 03-3411-0111 FAX: 03-3412-9811

E-mail: tyano@ntmc.hosp.go.jp

委員: 辻 浩一郎

国立病院機構 小諸高原病院 小児科

〒384-8540 長野県小諸市甲 4598

TEL: 0267-22-0870 Fax: 0267-23-7034

Email: tsuji-kouitirou@hosp.go.jp

審査責任者: 鈴木律朗 (2018 年 10 月 22 日まで)

島根大学医学部 腫瘍・血液内科

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1

TEL: 0853-20-2517 FAX: 0853-20-2525

E-mail: suzuki@med.shimane-u.ac.jp

16.6. 形態中央診断施設

責任者: 阿南建一

福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

FAX: 092-865-5656

Email: anami1212@fukuoka-u.ac.jp

16.7. 表面細胞マーカー解析 (Immunophenotyping) 中央検査施設

責任者:

清河信敬

国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: PHS 直通: 03-5494-8162

ダイヤルイン: 03-5494-7120 (内線 7713/4605)、代表: 03-3416-0181、内線 7713/4605

FAX: 03-3417-2496

E-mail: kiyokawa-n@ncchd.go.jp

出口隆生

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部

〒: 157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 FAX: 03-3417-2496

E-mail : deguchi-t@ncchd.go.jp

橋井佳子 (2017 年 3 月 31 日で終了)
大阪大学大学院医学系研究科小児科学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3937 FAX:06-6879-3937
E-mail:yhashii@ped.med.osaka-u.ac.jp

出口隆生 (2018 年 2 月 28 日で終了)
三重大学医学部小児科臨床研究棟 3F 免疫研究室
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174
TEL:059-232-1111(内線5640) FAX:059-231-5412
E-mail:taka-d@clin.medic.mie-u.ac.jp

16.8. キメラ遺伝子スクリーニング解析中央施設

責任者:福島 敬
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学小児内科学分野
〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1 丁目 1 番地 1
TEL:029-853-3525 (附属病院防災センター、24 時間対応可能)
Email:tksfksm@md.tsukuba.ac.jp
検査施設:筑波大学附属病院検査部遺伝子解析室 (南木 融^{なんもく とおる} 技師長)
〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2 丁目 1 番地 1
TEL:029-853-3718 FAX:029-853-3716

16. 9. 微小残存病変(MRD)検査施設

16. 9. 1. 免疫グロブリン/T 細胞受容体遺伝子再構成を用いた PCR-MRD 解析 (2018 年 10 月 31 日で受付を終了した。)

責任者:堀 壽成

愛知医科大学医学部小児科

〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21

TEL:0561-62-3311(2149) FAX:0561-63-2735

E-mail: hori@aichi-med-u.ac.jp

16. 9. 2. フローサイトメトリーによる MRD 解析

責任者:出口隆生

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 FAX: 03-3417-2496

E-mail: deguchi-t@ncchd.go.jp

16. 10. 余剰検体保存施設

JPLSG 検体保存センター

責任者:清河信敬

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所

小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: PHS 直通:03-5494-8162、ダイヤルイン:03-5494-7120 (内線7713/4605)、

代表:03-3416-0181、内線 7713/4605 FAX:03-3417-2496

E-mail: kiyokawa-n@ncchd.go.jp

JALSG 検体保存センター

保管・管理責任者:麻生範雄

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科教員研究棟 7 階研究室

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL 042-984-4111, FAX 042-984-4567

16. 11. 外部臨床検査受託機関

担当責任者:山本 善規

(株)ビー・エム・エル (BML) 学術営業部学術営業課

東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-21-3

TEL:03-3350-0219 FAX:03-3350-5540

E-mail:yama-yy@bml.co.jp または bml-gakujutsu@bml.co.jp

役務:キメラ遺伝子スクリーニング用の RNA 抽出・PCR-MRD 用の DNA 抽出

外部受託機関の監督方法：核酸（DNA・RNA）の抽出についてはビー・エム・エル内の手順書を遵守していただき、核酸の品質をそのつど中央検査機関で確認する。品質に不備がある場合は、研究代表者からビー・エム・エル担当者に確認をおこない、改善を依頼する。

16.12. 監査委員会

委員長：小田 慈

岡山大学大学院保健学研究科

〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1

TEL:086-235-7251 FAX:086-221-4745

E-mail:megoda@md.okayama-u.ac.jp

(2014 年 4 月より)

委員長 今泉 益栄

宮城県立こども病院 血液腫瘍科

〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合 4-3-17

TEL: 022-391-5111、FAX: 022-391-5118

E-mail: imaizumi@miyagi-children.or.jp

16.13. データセンター（モニタリング責任者）

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)

JCCG(JPLSG) データセンター

データセンター長： 齋藤明子

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター内

TEL:052-951-1111 (内線 2751) FAX:052-972-7740

E-mail: datacenter@nnh.go.jp

16.14. 統計解析責任者

(2016 年 3 月まで)

田中司朗

京都大学医学部附属病院探索医療センター 検証部

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 (京都大学医学部附属病院内)

TEL: 075-751-3398

(2016 年 4 月より)

名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究企画管理部 生物統計研究室

嘉田晃子

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内

TEL:052-951-1111

E-mail: akiko.kada@nnh.go.jp

16.15. プロトコール作成ワーキンググループ

渡辺 新 中通総合病院小児科

今井千速 新潟大学医歯学総合病院小児科

大嶋宏一 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 疾患再現研究分野

佐藤 篤 宮城県立こども病院血液腫瘍科

16.16. プロトコール作成支援

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室

齋藤明子

永井かおり

16.17. 研究資金の拠出先

本試験は、日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業「小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法の確立」(研究代表者:真部 淳、聖路加国際病院小児科)、成育医療研究開発費【22 指-5】「小児がん分子診断の標準化、均てん化」(主任研究者:清河信敬、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)(平成 22 年度～平成 24 年度)、成育医療研究開発費【25-2】「小児がんの QOL 向上を目指した分子中央診断の推進を基盤とする高度先駆的診断法開発 及び 心理社会的評価法確立」(主任研究者:清河信敬、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)(平成 25 年度)、成育医療研究開発費【26-20】小児がんの登録・中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発(主任研究者:清河信敬、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)(平成 26 年度～平成 30 年度)、革新的がん医療実用化研究事業「A Y A 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(研究代表者:早川文彦 名古屋大学)の援助を得ている。

16.18. 利益相反

本試験に従事する者および本試験に関連する企業の利益相反は、利益相反管理基準および利益相反管理計画に基づき適切に管理する。

17. 研究成果の発表

厚生労働省の臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials = jRCT）に結果を公表する。

<JPLSG>

JPLSG 規約(付則:論文・学会発表)に準拠する。

- (1) 主たる研究成果の公表は最終解析後に行う。研究成果の発表の場は、原則的に、国際的欧文雑誌、国際学会ないしは全国レベルの学会とする。
- (2) 本試験の各参加施設は、共同研究の一部であっても、個々の施設で得られた研究成果に関しては、ALL 委員会の了解を得たうえで個々の施設の責任において発表して差しつかえない。ただし、本試験の終了を待って結論を導くべき事柄、例えば治療成績などについては言及してはならない。
- (3) 共同研究の成果の学会発表、論文執筆に関しては、ALL 委員会の推薦を受けて JPLSG 運営委員会が発表者、執筆者を指名する。原則として筆頭を執筆者とし、以下研究代表者、研究メンバー、統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、ALL 委員会委員長の順とする。論文発表の共著者、学会発表の共同演者の選択は以下の条件のいずれか一つ以上を満たすものとする。
 - 1) 計画立案に中心的役割を果たした。
 - 2) 集計解析に直接関わった。
 - 3) 論文執筆に深く関わった。
 - 4) 統括責任者(研究代表者、ALL 委員会の委員長など)
 - 5) 一定以上の症例数を登録した施設会員の研究責任者。この場合基準となる症例数は研究ごとに運営委員会で定める。ただし、登録および追跡調査への協力を完全に行っている施設に限るものとする。
 - 6) 共著者、共同演者は JPLSG 理事長、運営委員長を除き原則として各施設 1 名とする。著者の上司を加えることは行わない。
- (4) 研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は ALL 委員会委員長およびデータ解析担当者の了解を得て行うことができる。この場合は、JPLSG ALL 委員会のデータであることを明記する。
- (5) 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究代表者以外に研究メンバーで登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うことができる。発表者は研究代表者が ALL 委員会の了承を得て決定する。
- (6) 研究成果の発表にあたっては、発表・執筆者はあらかじめその発表や執筆内容を JPLSG 運営委員会で説明して、内容につき了解を得なければならない。
- (7) 発表された研究の成果は、発表・執筆者および JPLSG 運営委員会の了解を得て、全会員が利用できるものとする。そのため、発表者は使用したスライド一式を、執筆者は論文原稿コピーの一部を発表・論文投稿後ただちに JPLSG 運営委員会に提出しなければならない。

<JALSG>

本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は原則として JALSG 規約に沿って決める。ただし、試験実施に関わる contribution 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。

参考のため、以下に細則を抜粋。

JALSG 細則（2009. 12. 19 一部改訂）

3. 共同研究プロジェクトの成果の発表に関する細則に準拠する。

3. 1. 欧文雑誌の論文執筆

3. 1. 1. 筆頭執筆者は各小委員会で推薦し、運営委員会で決定する。

3. 1. 2. 筆頭執筆者以外に、最大数およそ 25 名前後を共著者数とする。投稿雑誌により、上記以内に共著者数が限定されている場合には、規定内の最大数とする。

3. 1. 3. 当該論文の登録症例数を共著者数で除した数を基本例数とし、基本例数以上の登録のある施設に共著者を比例配分する。ただし、一施設最高 3 名までとする。

3. 1. 4. 比例配分がきちんと出来ない場合は、一施設からの複数共著者を減らす方向で、なるべく多くの施設から共著者を出すように考慮する。

3. 1. 5. 筆頭執筆者は比例配分数の枠外とするが、所属施設の配分数が 2 名以上となっている場合には、その枠内にいれる。

3. 1. 6. 共著者は原則的に登録症例数の多い施設より一名ずつ並べ、順に繰り返す。

3. 1. 7. 筆頭執筆者は各施設の運営委員を仮の共著者とし、投稿前の原稿を運営委員宛に郵送または E-mail にて送り校閲と投稿に関する同意を得る。各施設の共著者を誰にするかは、各運営委員の責任において、施設の責任者と相談しつつ、上記の原則に沿って決定する。

3. 1. 8. 関連病院に関しては、提供症例数に応じ、各施設の責任において割り当てる。

3. 1. 9. 共著者になれない施設には、謝辞の項において症例提供につき謝辞を述べる。

3. 1. 10. 投稿雑誌により共著者数が規定されているため、上記の原則が当てはまらない場合の配分法に関しては、運営委員会で決定する。ただし、なるべく多くの共著者を掲載できる雑誌を選ぶようにする。

3. 1. 11. 共著者の割り当て方法については、運営委員会の承認を得る。

3. 1. 12. 最後に必ず JALSG の full name を付ける。謝辞に厚労省などからのサポートを記述する。

3. 2. 国際学会発表

3. 2. 1. 欧文雑誌の場合に準ずるが、多数名の記載が困難である場合は、発表者以外に各施設 1 名まで、ないしは、登録症例数の多い施設より各 1 名ずつとしてもよい。

- 3.2.2. 当該国際学会に出席予定の会員・顧問は、申し出によって発表者に加わることが出来る。
- 3.2.3. 最後に必ず JALSG の full name を付ける。

3.3. 国内シンポジウム・特別企画・主要学会等での発表

- 3.3.1. 国内シンポジウム・特別企画等招請による発表に加え、権威ある主要学会においては、多くの聴衆が集まるプレナリー・セッションなどの一般演題にも応募してよい。
- 3.3.2. 共同研究プロジェクトの成果そのものを発表した場合は欧文雑誌の場合に準じて、多数名を共著者とする。ただし、多数名の記載が困難である場合は、発表者以外に各施設 1 名まで、ないしは、登録症例数の多い施設より各 1 名ずつとしてもよい。共著者の選択は欧文雑誌の場合に準ずる。
- 3.3.3. 総説的講演内容の一部として、共同研究プロジェクトの成果を利用する場合は、演者名のみでもよいが、JALSG のデータであることを明記する。
- 3.3.4. 上記いずれの場合でも、論文未発表データを発表する場合は、運営委員会での承認を得る。

3.4. 付随研究の発表

付随研究の著者についてはその研究の提案者と小委員会で検討する。

18. 参考文献

1. Pui, C.H. and W.E. Evans, *Treatment of acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med, 2006. 354(2): p. 166-78.
2. Sallan, S.E., *Myths and lessons from the adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: p. 128-32.
3. Yanada, M., et al., *Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: a low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates*. Leuk Res, 2007. 31(7): p. 907-14.
4. Aur, R.J., et al., *Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia*. Blood, 1971. 37(3): p. 272-81.
5. Schrappe, M., et al., *Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. Leukemia*, 2000. 14(12): p. 2205-22.
6. Tubergen, D.G., et al., *Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial*. J Clin Oncol, 1993. 11(3): p. 527-37.
7. Reiter, A., et al., *Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86*. Blood, 1994. 84(9): p. 3122-33.
8. Barredo, J.C., et al., *Differences in constitutive and post-methotrexate folylpolyglutamate synthetase activity in B-lineage and T-lineage leukemia*. Blood, 1994. 84(2): p. 564-9.
9. Synold, T.W., et al., *Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Invest, 1994. 94(5): p. 1996-2001.
10. Moricke, A., et al., *Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95*. Blood, 2008. 111(9): p. 4477-89.
11. Schrappe, M., et al., *Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group*. Blood, 2000. 95(11): p. 3310-22.
12. Schrauder, A., et al., *Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95*. J Clin Oncol, 2006. 24(36): p. 5742-9.
13. Conter, V., et al., *Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995*. Leukemia, 2000. 14(12): p. 2196-204.
14. Masara, G., *AIEOP experience of ALL treatment in the past two decades*. St. Jude-Asia Forum 2007, Singapore, 2007.
15. Arico, M., et al., *Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II*. Blood, 2002. 100(2): p. 420-6.
16. Conter, V., et al., *Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Munster groups*. J Clin Oncol, 1997. 15(8): p. 2786-91.
17. Schrappe, M., C. Rizzari, and G. Mann, *Prognostic impact of minimal residual disease (MRD) in children is different in B or T lineage acute lymphoblastic leukemia: Results of trial AIEOP-BFM ALL 2000*. Blood 2007. 110: ASH abstract #1427.
18. Schrappe, M., M. Zimmerman, and A. Moricke, *Dexamethasone in Induction Can Eliminate One Third of All Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of An International Randomized Trial in 3655 Patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000)*. Blood, 2008. 112: ASH abstract #7.
19. Gaynon, P.S., et al., *Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995*. Leukemia, 2000. 14(12): p. 2223-33.

20. Nachman, J.B., et al., *Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy*. N Engl J Med, 1998. 338(23): p. 1663-71.
21. Seibel, N.L., et al., *Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group*. Blood, 2008. 111(5): p. 2548-55.
22. Uckun, F.M., et al., *Improved clinical outcome for children with T-lineage acute lymphoblastic leukemia after contemporary chemotherapy: a Children's Cancer Group Study*. Leuk Lymphoma, 1996. 24(1-2): p. 57-70.
23. Maloney, K.W., et al., *Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994*. Leukemia, 2000. 14(12): p. 2276-85.
24. Laver, J.H., et al., *Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report*. Leukemia, 2000. 14(3): p. 369-73.
25. Matloub, Y., B. Asselin, and L. Stork, *Outcome of children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and standard risk (SR) features: results of CCG-1952, CCG-1991 and POG 9404*. Blood, 2004. 104: ASH abstract #680.
26. Seibel, N.L., B. Asselin, and J.B. Nachman, *Treatment of high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Comparison of recent experience of the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG)*. Blood, 2004. 104: ASH abstract #681.
27. Matloub, Y., et al., *Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group*. Blood, 2006. 108(4): p. 1165-73.
28. Dunsmore, K., M. Devidas, and M. Borowitz, *Nelarabine can be safely incorporated into an intensive, multiagent chemotherapy regimen for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children: a report of the Children's Oncology Group (COG) AALL00P2 protocol for T-cell leukemia*. Blood, 2006. 108: ASH abstract #1864.
29. Goldberg, J.M., et al., *Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience*. J Clin Oncol, 2003. 21(19): p. 3616-22.
30. Moghrabi, A., et al., *Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2007. 109(3): p. 896-904.
31. Ishii, E., et al., *Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors*. Med Pediatr Oncol, 2001. 37(1): p. 10-9.
32. Tsuchida, M., et al., *Long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic leukemia in Tokyo Children's Cancer Study Group 1981-1995*. Leukemia, 2000. 14(12): p. 2295-306.
33. Watanabe, A., N. Katano, and A. Kikuta, *Strategy of Cumulative Dose Reduction of Drugs with Late Effects, Using Escalating Dose of Anti-Metabolites with or without Mega-Dose Chemotherapy plus Autologous Peripheral Blood Stem Cell Rescue for Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Cancer and Leukemia Study Group of JAPAN (CCLSG), CCLSG ALL941 Protocol Study*. Blood, 2003. 102: ASH abstract #783.
34. Horibe, K., T. Kudoh, and H. Hori, *Effective risk-adapted therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 protocol*. Blood, 2006. 108: ASH abstract #1874.
35. Manabe, A., et al., *Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15*. Haematologica, 2008. 93(8): p. 1155-60.
36. Oda, M., K. Yumura-Yagi, and J. Hara, *Medistinal mass with bone marrow involvement is a favorable factor for childhood T-lymphoid malignancy in Japan*. Blood, 2006. 108: ASH abstract # 4525.

37. Igarashi, S., et al., *No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol*. J Clin Oncol, 2005. 23(27): p. 6489-98.
38. Silverman, L.B., et al., *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01*. Blood, 2001. 97(5): p. 1211-8.
39. Pullen, J., et al., *Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study*. Leukemia, 1999. 13(11): p. 1696-707.
40. Pui, C.H., et al., *Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: p. 118-45.
41. Arico, M., et al., *Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)*. Cancer, 1995. 75(7): p. 1684-93.
42. Coustan-Smith, E., et al., *Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet, 1998. 351(9102): p. 550-4.
43. van Dongen, J.J., et al., *Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood*. Lancet, 1998. 352(9142): p. 1731-8.
44. Nyvold, C., et al., *Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome*. Blood, 2002. 99(4): p. 1253-8.
45. Fronkova, E., et al., *Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing?* Leukemia, 2008. 22(5): p. 989-97.
46. 佐藤篤, 藤井邦裕, and 今泉益栄, 東北小児白血病研究会において *BFM-ALL90* プロトコルで治療を行った小児急性リンパ性白血病症例の検討. 第 49 回日本小児血液学会 (抄録).
47. Bostrom, B.C., et al., *Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group*. Blood, 2003. 101(10): p. 3809-17.
48. Mitchell, C.D., et al., *Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial*. Br J Haematol, 2005. 129(6): p. 734-45.
49. Thomson, B., et al., *Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse*. Pediatr Blood Cancer, 2004. 43(5): p. 571-9.
50. Amylon, M.D., et al., *Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study*. Leukemia, 1999. 13(3): p. 335-42.
51. Storrington, J.M., et al., *Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen*. Br J Haematol, 2009. 146(1): p. 76-85.
52. Berg, S.L., et al., *Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol, 2005. 23(15): p. 3376-82.
53. DeAngelo, D.J., et al., *Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801*. Blood, 2007. 109(12): p. 5136-42.
54. Dunsmore K, D.M., Borowitz MJ, et al, *Nelarabine in combination with intensive modified BFM AALL00P2: A pilot study for the treatment of high risk T-ALL a report from the Children's Oncology Group*. Proc Am Soc Clin Oncol. 26, 2008. abstract# 10002.
55. Pui, C.H. and S.C. Howard, *Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia*. Lancet Oncol, 2008. 9(3): p. 257-68.
56. Clarke, M., et al., *CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials*. J Clin Oncol, 2003. 21(9): p. 1798-809.
57. Woo, M.H., et al., *Cerebrospinal fluid asparagine concentrations after Escherichia coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 1999. 17(5): p. 1568-73.

58. Balis, F.M., et al., *Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia*. J Clin Oncol, 1987. 5(2): p. 202-7.
59. Pui, C.H., et al., *Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation*. N Engl J Med, 2009. 360(26): p. 2730-41.
60. Horibe, K., *Results of the Japanese Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 Trial*. St Jude-Asia Forum in Paediatric Oncology 2007, 2007.
61. Schwartz, C.L., et al., *Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 2001. 19(4): p. 1040-6.
62. Asselin B, S.J., Amylon M, et al, *Improved Event-Free Survival (EFS) with High Dose Methotrexate (HDM) in T-Cell Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Advanced Lymphoblastic Lymphoma (T-NHL): a Pediatric Oncology Group (POG) Study*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001. 20: p. 367.
63. Boissel, N., et al., *Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials*. J Clin Oncol, 2003. 21(5): p. 774-80.
64. de Bont, J.M., et al., *Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands*. Leukemia, 2004. 18(12): p. 2032-5.
65. DeAngelo, D.J., *The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 123-30.
66. DeAngelo DJ, D.S., Silverman LB, et al, *A Multicenter Phase II Study Using a Dose Intensified Pediatric Regimen in Adults with Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia*. Blood 2007. 110: p. abstract #587.
67. Annino, L., et al., *Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study*. Blood, 2002. 99(3): p. 863-71.
68. Bruggemann, M., et al., *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2006. 107(3): p. 1116-23.
69. Ribera, J.M., et al., *Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96*. J Clin Oncol, 2008. 26(11): p. 1843-9.
70. Huguet, F., et al., *Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study*. J Clin Oncol, 2009. 27(6): p. 911-8.
71. Kisor, D.F., et al., *Pharmacokinetics of nelarabine and 9-beta-D-arabinofuranosyl guanine in pediatric and adult patients during a phase I study of nelarabine for the treatment of refractory hematologic malignancies*. J Clin Oncol, 2000. 18(5): p. 995-1003.
72. Kurtzberg, J., et al., *Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies*. J Clin Oncol, 2005. 23(15): p. 3396-403.
73. Willemse, M.J., et al., *Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL*. Blood, 2002. 99(12): p. 4386-93.
74. Balduzzi, A., et al., *Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study*. Lancet, 2005. 366(9486): p. 635-42.
75. Gassas, A., et al., *Comparative outcome of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia following cyclophosphamide and total body irradiation or VP16 and total body irradiation conditioning regimens*. Bone Marrow Transplant, 2006. 38(11): p. 739-43.
76. Petersen, F.B., et al., *Etoposide, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation as a preparative regimen for marrow transplantation in patients with advanced hematological malignancies: a phase I study*. Bone Marrow Transplant, 1992. 10(1): p. 83-8.

77. Stockschrader, M., et al., *Bone marrow transplantation for Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. Bone Marrow Transplant, 1995. 16(5): p. 663-7.
78. Duerst, R.E., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia: cytoreduction with fractionated total body irradiation, high-dose etoposide and cyclophosphamide*. Bone Marrow Transplant, 2000. 25(5): p. 489-94.
79. Bearman, S.I., et al., *Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1988. 6(10): p. 1562-8.
80. Yabe H, K.A., Koike K, Tabuchi K, Kawasaki H, Ohara A, Kobayashi M, Kakuta H, Mori T, Makimoto A, Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG), *Novel preparatory conditioning consisted of total body irradiation, etoposide and cyclophosphamide for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Exp Hematol (suppl) 33:131; 2005.
81. 松山孝治、加藤剛二、花田良二、他、臨床血液、2002(43): p. 527-537.
82. Helenglass, G., et al., *Melphalan and total body irradiation (TBI) versus cyclophosphamide and TBI as conditioning for allogeneic matched sibling bone marrow transplants for acute myeloblastic leukaemia in first remission*. Bone Marrow Transplant, 1988. 3(1): p. 21-9.
83. 石田宏之、堀越泰雄、岡村隆行、他、JPLSG-SCT 委員会、小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する前処置の後方視的検討、第 32 回日本造血細胞移植学会抄録集、2010、浜松: p. 220.
84. Campana, D., *Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. 2010: p. 7-12.
85. Borowitz, M.J., et al., *Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study*. Blood, 2008. 111(12): p. 5477-85.
86. Basso, G., et al., *Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow*. J Clin Oncol, 2009. 27(31): p. 5168-74.
87. Duggan, D.E., et al., *Bioavailability of oral dexamethasone*. Clin Pharmacol Ther, 1975. 18(2): p. 205-9.
88. 藤枝憲二、精巣の大きさ. 小児科. 46 巻別冊: p. 45-6.
89. 田島政晴、腎の超音波計測に関する研究 第 1 報 乳児・学童期の腎計測 泌尿紀要 33, 1987: p. 1735-41.
90. 厚生省、「幼児検尿のシステム化とその意義に関する研究班」編:乳幼児腎臓検診マニュアル: 17. 1992.
91. Hazeki, D., et al., *Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents*. Circ J, 2010. 74(8): p. 1663-9.
92. Storb, R., et al., *Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia*. N Engl J Med, 1986. 314(12): p. 729-35.
93. 矢部普正、, et al., JPLSG-SCT 委員会 初回寛解期・慢性期の造血器腫瘍に対する小児造血細胞移植の GVHD 予防法別成績. 第 32 回日本造血細胞移植学会抄録集、2010 年 浜松: p. 220.
94. Bader, P., et al., *Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group*. J Clin Oncol, 2009. 27(3): p. 377-84.
95. Simon, R., R. Wittes, and S. Ellenberg, *Randomized phase II clinical trials*. Cancer Treatment Reports: 69; 1985: p. 1375-81.
96. Green, S.J. and S. Dahlberg, *Planned versus attained design in phase II clinical trials*. Stat Med, 1992. 11(7): p. 853-62.