Protocol No.: PLS-022

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する

多施設共同第 II 相および第 III 相臨床試験

実施計画書

ALL-B12

ver.4.1

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。

研究代表者　康 勝好

所属機関　　埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

研究事務局　加藤 元博

所属機関　　国立成育医療研究センター小児がんセンター

2011 年　6 月 13 日	実施計画書第 1 版作成(ver.0.1)
2012 年　3 月 30 日	日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会提出
2012 年　9 月　7 日	実施計画書第 2 版作成(ver.0.2)
2012 年 10 月 26 日	日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会審査承認(ver.1.0)
2013 年 12 月 25 日	効果安全性評価委員会承認(ver.2.0)
2018 年　3 月 30 日	実施計画書作成 (ver.3.0)
2018 年　4 月　4 日	効果安全性評価委員会承認(ver.3.0)
2018 年　7 月 23 日	研究代表者施設倫理審査委員会承認 (ver.3.2)
2018 年 10 月 24 日	実施計画書作成 (ver.4.0)
2018 年 10 月 29 日	効果安全性評価委員会承認 (ver.4.0)

2018 年 11 月 8 日　　実施計画書作成（ver.4.1）
2018 年 11 月 20 日　　認定臨床研究審査委員会承認（ver.4.1）

＜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):

研究代表者：康勝好
埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科　科長兼部長
〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心 1 番地 2
TEL: 048-601-2200（代表)、FAX: 048-601-2201、
E-mail: kkoh-tokyo@umin.ac.jp

研究事務局：加藤元博
国立成育医療研究センター小児がんセンター
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL:03-3416-0181、FAX:03-3416-2222
E-mail: katom-tky@umin.ac.jp

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)
改正	2.0	2013/12/25	p62 8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点 p74 8.7.4. 強化療法(M2・M5・M5+L・M5+VL)　開始基準 p103 8.8.1. 薬剤別治療変更基準 p105　8.8.2. 症状別治療変更基準 p121 12.2.報告義務のある有害事象 p.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 p54 7.5. ランダム割付 p61.8.4.2.IR 群 p61 8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法 p87 8.7.6.2. III+L p88 8.7.6.2. III+L p88 8.7.6.4. 治療変更基準 p79 8.7.4.5. 治療変更基準 p118 11.1. 提出書類 p125 13.2. 定期モニタリングの手順 ※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
改訂	3.0	2018/4/4	p.2 0.2. 目的とエンドポイント p.4 1.2. エンドポイント p.22 2. 背景 p.35　5.2. 除外基準 p.38　6. 中央診断、中央検査 p.44　6-4. 検体送付方法 p.47　2) 送付方法 p.48　6.5. FCM法によるMRD解析 p.51 6. 中央診断、中央検査 p.51　6.10. 余剰検体の取り扱い p.53　＜ALL-B12 症例登録時の注意事項＞ p.53　7.4. ALL-B12 リスク登録 p.54　7.4.2. FAX ALL-B12 リスク登録の手順 p.59　8.2.1. リスク分類 p.60　8.3. 治療戦略 p.80　8.7.4.5. 治療変更基準

			p.86　8.7.6. 再寛解導入療法（III・III+L・III+VL） p.93　8.7.7.2. IM+VD（Interim/Maintenance + VCR、DEX） p.99　8.7.8.2.Maintenance + VD p.108　8.11.1.プロトコール治療中止の基準 p.114 10.1. 治療開始前の検査と評価項目 p.118 10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール p.120　11.1. 提出書類 p.125　12.3. 有害事象の種類と報告手順 p.126 12.4.1. 研究代表者およびALL 委員会での検討 p.137 14.7. 中間解析と安全性モニタリング p.137 14.7. 中間解析と安全性モニタリング p.138　15. 倫理的事項
改訂	4.0	2018/10/29	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 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 6.6. カルノア固定液を用いた染色体異常の解析 6.10. 余剰検体の取り扱い 7. 症例登録およびリスク登録 7.7.問い合わせ先と受付時間 11.3. データの管理・保存 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 14.7.5. 最終解析 15. 倫理的事項 16.1. 研究グループ 16.2. 研究代表者/研究事務局 16.6. 形態中央診断施設 16.7. 細胞表面マーカー解析(Immunophenotyping)中央検査施設 16.9. 微小残存病変(MRD)検査施設 16.10. カルノア固定液を用いた染色体異常の解析

			16.12. 余剰検体保存施設 16.16. データセンター（モニタリング責任者） 16.17. 統計解析責任者 16.19. プロトコール作成支援 16.21. 研究資金の拠出先 16.22. 利益相反 17. 研究成果の発表
改訂	4.1	2018/11/8	6.10. 余剰検体の取り扱い 11.3. データの管理・保存 14.2.1. 無イベント生存期間・無イベント生存率(Event-free survival) 14.2.2. 全生存期間・全生存率(Overall survival) 14.2.5. CNS再発率 16.13. 外部臨床研究業務委託機関 16.16. QOL研究センター

目次

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）
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 hydrochroride（ドキソルビシン）
TAC	tacrolimus（タクロリムス）
HD	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)
PSL	prednisolone（プレドニゾロン）
THP	pirarubicin hydrochroride（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

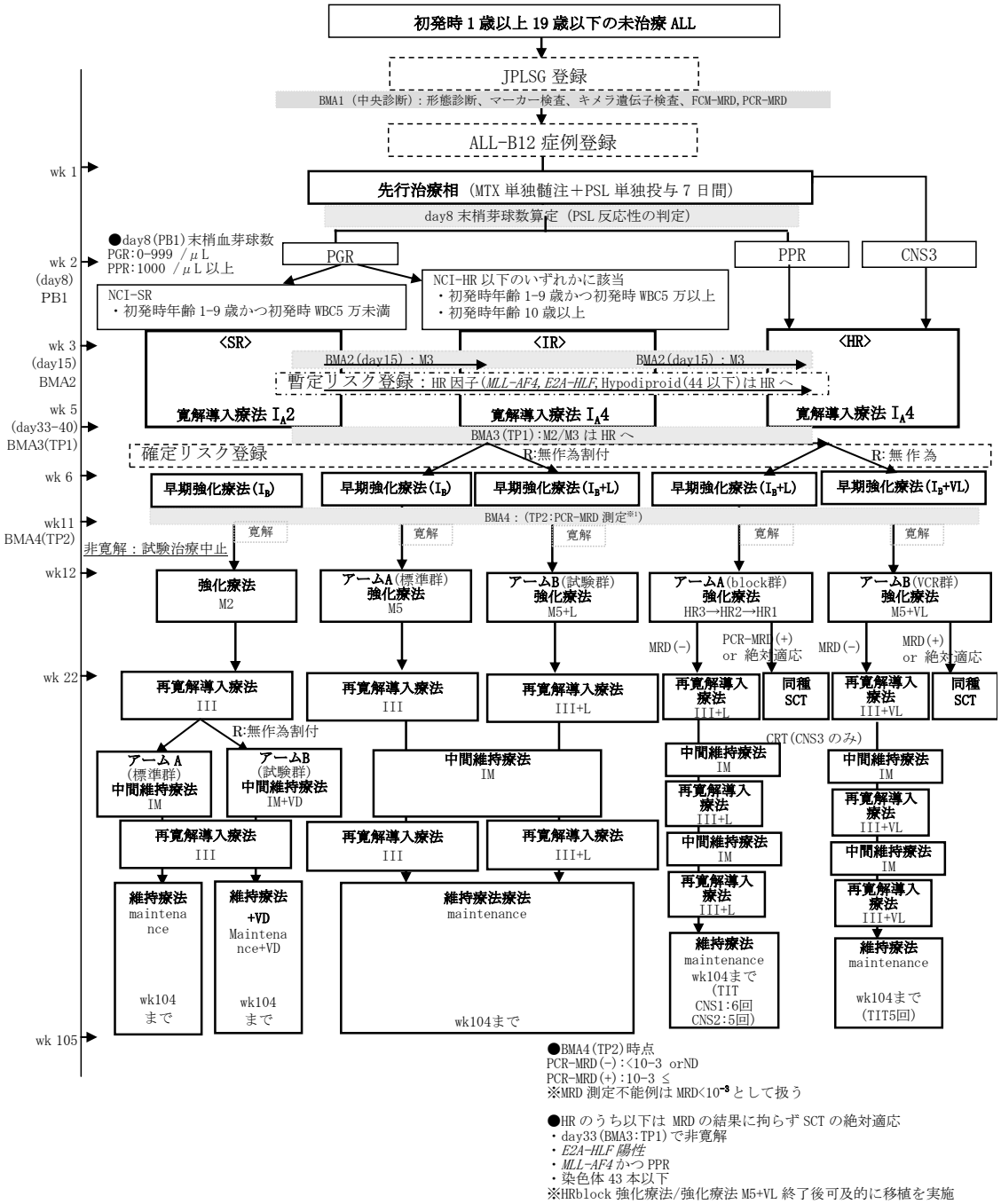
AIEOP	Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology
ALL	acute lymphoblastic leukemia（急性リンパ性白血病）
AMLL	acute mixed-lineage leukemia（急性混合性白血病）
AR	adverse reaction（有害反応）
BCP-ALL	B cell precursor acute lymphoblastic leukemia(B前駆細胞型急性リンパ性白血病)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BM	bone marrow（骨髄）
BMA	bone 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
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）
IR	intermediate risk（中間リスク）
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）
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 Espanōl de Tratamiento en Hematologia
PGR	prednisolone good responder（プレドニゾロン初期治療反応良好群）

PPR	prednisolone poor responder（プレゾニゾロン初期治療反応不良群）
PK	Phamacokinetics(薬物動態)
POG	Pediatric Oncology Group
PS	performance status
QOL	Quality of life（生活の質，よりよく生きること）
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（造血細胞移植）
SJCRH	St.Jude Children’s Reserch Hospital
SR	standard risk(標準リスク)
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	ransplant 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）
VOD	hepatic veno-occulusive disease（肝静脈閉塞性疾患）

0. 概要

0.1. シェーマ



BMA1: bone marrow aspiration 1、CNS: central nervous system、MRD: minimal residual disease、MTX: methotrexate、PB1: peripheral blood 1、NCI: national cancer institute、PGR: predonisolone good responder、PPR: predonisolone poor responder、PSL: predonisolone、SR: standard risk、HR: high rsik、IR:intermediate risk、TP: time point
SCT:stem cell transplantation、
M1: 芽球 5 %未満, M2: 芽球 5 %以上 25 %以下, M3: 芽球 25 %超

0.2. 目的とエンドポイント

＜目的＞

1) BFM(Berlin-Frankfurt-Münster)骨格に基づく全国統一研究を実施し、本邦における小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）の治療成績を改善する。
2) 微小残存病変（MRD）の評価体制を確立する。全国レベルでの検体搬送システムを整備し、また約 80 %の症例で MRD の評価が可能となることを目標とする。
3) 標準危険群（SR）においては、ダウノルビシン(DNR)の投与回数を 2 回とした BFM95-SR の寛解導入療法を採用することによってより安全かつ有効な寛解導入療法を確立する。同時に維持療法におけるデキサメタゾン/ビンクリスチン（DEX/VCR） パルス療法の有用性を検証する。
4) 中間危険群（IR）においては、強化 L-アスパラギナーゼ(L-ASP)療法の有効性・安全性を検証する。
5) 高危険群（HR）においては、強化 L-ASP 療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃する。さらに BFM-HR 型 Block 治療と VCR を強化した BFM 治療との比較を行う。
6) 各リスクにおいてランダム化された 2 群において、本人と家族(代理評価)の視点から患児 Quality of life(QOL)を検討し、患児の QOL に影響する臨床的な要因を探索する。

＜エンドポイント＞

プライマリーエンドポイント

SR 群、IR 群、HR 群の 5 年無イベント生存期間(EFS)

セカンダリーエンドポイント

- 全体の 5y-EFS, 5y-全生存率(OS) ,5y-中枢神経(CNS)再発率
- 各危険群の 5y-OS, 5y-CNS 再発率
- 各危険群および全体の、寛解導入療法(I_A)および早期強化療法(I_B)終了後の寛解導入率
- 有害事象発生割合
- TP1 および TP2 の MRD を評価できた症例割合および、これらの MRD と 5y-EFS,5y-OS との相関
- 本人と家族（代理評価）によるアンケート調査で得られた患児 QOL の評価
- 分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価

BFM-HR型Block治療（HR-block群）と、VCR、L-ASPを強化したBFM治療（HR-VCR群）の比較を探索的なランダム化第II相デザインで行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。移植の適応群に対しては、HR-block群に割り付けられた患者には3クールの強化療法の後に、HR-VCR群に割り付けられた患者には大量メトトレキサート(HD-MTX)療法(8週間に4回)の後に、許容されるドナーから同種造血細胞移植を行う。

探索的なエンドポイント

「14.7.6. その他の解析」に記載した探索的な検討を付随研究として行う。

0.3. 対象

診断時年齢1歳以上19歳以下の初発、未治療のBCP-ALL。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と担当医が判断する場合、抗癌剤および放射線治療の既往がある症例を除く。

0.4. 治療計画概要

診断時の年齢、白血球数、染色体・遺伝子異常、初期治療に対する反応性、中枢神経浸潤の有無によって、SR群、IR群、HR群に層別化し、以下の治療を行う。

SR群： DNRの投与回数を2回とした寛解導入療法(I_A)、早期強化療法(I_B)、2 g/m^2 ×4回の大量メトトレキサート(HD-MTX)療法、Protocol III ×2回の再寛解導入療法、維持療法を行う。
維持療法中DEX/VCRパルス療法の有無で第III相無作為割付比較試験を行う。1回目の再寛解導入療法後に無作為割付を行う。

IR群：寛解導入療法(I_A)、早期強化療法(I_B)、5 g/m^2 ×4回のHD-MTX療法、Protocol III ×2回の再寛解導入療法、維持療法を行う。
標準治療群と強化L-ASP療法群で第III相無作為割付比較試験を行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。

HR群：寛解導入療法(I_A)、早期強化療法(I_B)、強化療法、Protocol III ×3回の再寛解導入療法、維持療法を行う。
BFM-HR型Block治療 (HR-block群) と、VCR、L-ASPを強化したBFM治療 (HR-VCR群) の比較を探索的なランダム化第II相デザインで行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。移植の適応群に対しては、HR-block群に割り付けられた患者には3クールの強化療法の後に、HR-VCR群に割り付けられた患者にはHD-MTX療法(8週間に4回)の後に、許容されるドナーから同種造血細胞移植を行う。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数:1560例(SR群:800例、IR群:490例、HR群:270例)
研究期間:2012年11月16日-2022年11月30日(10年間)
登録期間:2012年11月16日-2017年11月30日(5年間)
追跡期間:2017年12月 1日-2022年11月30日(5年間)

1. 目的とエンドポイント

1.1. 目的

1) BFM 骨格に基づく全国統一研究を実施し、本邦における小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の治療成績を改善する。
2) 微小残存病変（MRD）の評価体制を確立する。全国レベルでの検体搬送システムを整備し、また約 80 %の症例で MRD の評価が可能となることを目標とする。
3) 標準危険群においては、ダウノルビシンの投与回数を 2 回とした BFM95-SR の寛解導入療法を採用することによってより安全かつ有効な寛解導入療法を確立する。同時に維持療法におけるデキサメタゾン/ビンクリスチンパルス療法の有用性を検証する。
4) 中間危険群においては、強化 L-アスパラギナーゼ(L-ASP)療法の有効性・安全性を検証する。
5) 高危険群においては、強化 L-ASP 療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃する。さらに BFM-HR 型 Block 治療と VCR を強化した BFM 治療との比較を行う。
6) 各リスク群においてランダム化された 2 つのアームにおいて、本人と家族(代理評価)の視点から患児 QOL を検討し、患児の QOL に影響する臨床的な要因を探索する。

1.2. エンドポイント

1.2.1. プライマリーエンドポイント

・SR 群、IR 群、HR 群の 5 年無イベント生存率(EFS)

1.2.2. セカンダリーエンドポイント

・ 全体の 5y-EFS, OS, CNS 再発率
・ 各危険群の 5y-OS, CNS 再発率
・ 各危険群および全体の、寛解導入療法(I_A)および早期強化療法(I_B)終了後の寛解導入率
・ 有害事象発生割合
・ TP1 および TP2 の MRD を評価できた症例割合および、これらの MRD と 5y-EFS,5y-OS との相関
・ 本人と家族（代理評価）によるアンケート調査で得られた患児 Quality of life（QOL）の評価
・ 分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価

1.2.3. 探索的なエンドポイント

「14.7.6. その他の解析」に記載した探索的な検討を付随研究として行う。

2. 背景

2.1. 対象疾患とその頻度、生物学的特徴

急性リンパ性白血病（ALL）は、小児悪性腫瘍では最も頻度の高い疾患であり、新規診断 ALL の日本国内での発生数は、JPLSG 参加グループでの臨床試験への登録数の合計から年 450-500 例と予想される。そのうち B 細胞前駆型 ALL （BCP-ALL)は 85-90 %を占めるため我が国での年間発症数は 400-450 例と推定される。小児 ALL は 20 世紀後半にグループ研究の進歩により、飛躍的に治療成績の向上が見られた疾患であるが、長期生存者の増加に伴い晩期合併症の問題も表出しつつある[1)]。現在では ALL リスク分類の細分化が進み、最も予後良好な群（90 %以上の治癒が期待できる群）から化学療法では治癒が困難な群までが存在することが明らかとなっており、各群に対して急性および長期的な毒性が低くかつ治癒率の高い、かつ晩期合併症をできる限り回避できる適切な治療を確立していくことが必要となっている。

小児 ALL では、再発予知リスク因子が古くから知られている。BCP-ALL においては初発時年齢、白血球数が最も強いリスク因子とされ、各治療研究グループ間の成績比較を容易にするため、米国 National Cancer Institute (NCI)は 1996 年に NCI/Rome criteria を発表し、年齢が 1 歳から 9 歳かつ初発時白血球 5 万未満を標準危険群、年齢が 1 歳未満あるいは 10 歳以上、初診時白血球数 5 万以上を高危険群とした[2)]。一方で、リスク因子として初期治療反応性を重視する傾向もあり、ドイツ Berlin-Frankfurt-Münster(BFM)グループはステロイド投与 1 週間後の末梢血中の芽球数で判定するステロイド反応性は年齢や白血球数を凌駕するリスク因子と報告しており[3)]、Children’s Cancer Group （CCG)も追試でこのことを確認している[4)]。また、治療開始後早期での骨髄での腫瘍残存量が予後と相関することも明らかとなっており[5,6)]、免疫グロブリン遺伝子・T 細胞レセプターや白血病特異的なキメラ遺伝子を PCR で調べ、治療早期(寛解導入直後、3 か月後)における微小残存腫瘍(MRD)が最も強い予後因子となるとの報告が相次いでいる[7,8,9)]。また、Flow cytometry を用いた MRD の検出も行われ、PCR と同等に有用との報告がある[10)]。その他染色体異常では、フィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) [11)]や乳児白血病によく見られる *MLL-AF4* 転座(t(4；11)(q21;q23))[12)]が予後不良因子であることが知られている。

2.2. 小児 ALL に対する治療成績の現状と問題点

米国 St. Jude Children’s Research Hospital における治療研究で[13)]、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し得るという画期的な成果が世界で初めて示された。その後、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)、プレドニゾロン(PSL)、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)の 3 剤に、アント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 %の無イベント生存率 (EFS) を達成した[14)]。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、白血球高値で定義される高危険群 ALL において約 70 %の EFS を達成した[15)]。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[16]。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。

1990 年からおこなわれた ALL-BFM90 研究では、高危険群の成績を向上させるため BFM の再発プロトコールである ALL-BFM REZ プロトコールで用いられていた high-dose block 治療を採用した[15]。また第 1 寛解期での同種造血細胞移植の適応を大幅に縮小し、移植症例は全体の 1.2 %に減少した。

BFM では ALL-BFM81 から ALL-BFM90 まで末梢血芽球数と肝･脾の大きさから計算される leukemic cell mass(BFM-RF)、ALL-BFM86 からはそれに PSL 初期反応性を加味して初期リスクを分類してきた。1995 年からの ALL-BFM 95 研究では、その BFM-RF を捨てて PSL 初期治療反応性、末梢血白血球数、初発時年齢、染色体異常の有無、T-ALL か否かで 3 つの危険群に層別化した[17]。標準危険 (SR)群は、末梢血白血球数が 20,000/μL 未満かつ年齢が 1 歳以上 6 歳未満の非 T-ALL、中間危険(MR)群は、20,000/μL 以上あるいは年齢が 1 歳未満 6 歳以上で高危険(HR)群の基準を満たさないものと T-ALL、HR 群は、PSL 初期反応不良例、day33 での非寛解例、t(9;22)あるいは t(4;11)を持つ例である。治療に関しては、前研究からの主な変更点として、HR 群において ALL-BFM 90 研究から採用された block 治療を 9 回から 6 回に減らし代わりに protocol II を復活させたことが挙げられる[3]。また予防的頭蓋照射の適応を HR 群 (非 T-ALL では約 7 %が該当)と T-ALL に限定し照射量も 18 Gy に減量した。第 1 寛解期での同種造血細胞移植の適応は ALL-BFM90 から引き続き限定し、移植症例は全体の 2.7 %であった。これらの結果、BFM95 の 5 年 EFS(5y-EFS)は SR 群 90.0±1.1 %、MR 群 80.4±1.2 %、HR 群 51.0±3.1 %であり、特に HR 群の成績が BFM90 研究の 35.0±3.1 %から有意に上昇した[18]。

イタリアの 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[19]。AIEOP95 研究では、標準危険群に対しアンスラサイクリン系薬剤を除いた 3 剤導入療法を用いる一方で、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た。BCP の 5y-EFS は、NCI 標準危険群で 80.2 %、NCI 高危険度群で 69.4 %であった[20,21]。

以上の結果を踏まえ BFM と AIEOP は 2000 年から共同研究 AIEOP-BFM ALL 2000 研究を開始した[22]。この研究には 3184 名の BCP-ALL (Ph+ALL も含む) 患児が登録され、PCR 法によるイムノグロブリン遺伝子と T 細胞受容体遺伝子の再構成を MRD の指標とし、MRD の量によって 3 つのリスク群に分けた。day 33 で MRD が 10^{-4} 以下になった MRD-SR 群、day78 で 10^{-3} 以上の MRD-HR 群、それらの 2 群に含まれない MRD-IR 群の 3 群である。MRD-SR 群には全体の 42 %にあたる 1348 名が登録され、5y-EFS は 92.3 %であった。同様に、MRD-IR 群には全体の 52 % (1647 名) が相当し 5y-EFS は 77.6 %、MRD-HR 群には全体の 6 % (189 名) が相当し 5y-EFS は 50.1 %であった。なお、各群において Protocol II と III の比較等のランダム化比較試験がおこなわれたが、それらの詳細な治療成績はまだ報告されていない。全体として BFM95 からの治療成績の向上は果たせなかったが、リスク因子としての PCR 法による MRD の有用性を証明した。

米国 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」を、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)」を標準治療として確立した[23,24]。その後、NCI リスク高危険群のうち治療開始後早期の骨髄芽球比率で定義

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[25]。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[26]。

国内外の主要治療研究グループの NCI 治療リスク相当の成績を表 1 に示す。

表 1：NCI リスク相当の治療研究グループの成績（一部は T 細胞性 ALL やフィラデルフィア染色体陽性 ALL も含む）

研究グループ		症例数	5y-pEFS	10y-pEFS	5y-OS	10y-OS
BFM-95	NCI-SR	1257	87.4	85.6	94.2	92.2
	NCI-HR	514	68.1	65.2	79.0	74.4
CCG-1900	NCI-SR	1544	81.9	77.8	92.9	89.2
	NCU-HR	1139	70.1	67.0	81.0	74.2
AIEOP-95	NCI-SR	1110	80.2	75.9	90.7	87.7
	NCI-HR	442	69.4	64.7	79.2	75.2
UKALL 97	NCI-SR	1196	83.1	80.6	-	-
	NCI-HR	738	66.9	63.5	-	-
NOPHO 2000	NCI-SR	645	85.0	-	95.0	-
	NCI-HR	261	72.0	-	82.0	-
DCOG ALL-9	NCI-SR	469	86.9	82.0	92.0	85.3
	NCI-HR	229	70.3	68.3	79.1	74.1
COALL 97	NCI-SR	396	83.0	81.2	91.5	91.5
	NCI-HR	176	68.5	67.8	76.4	76.4
DFCI 95-01	NCI-SR	303	85.7	82.8	94.6	93.5
	NCI-HR	121	74.9	71.6	82.3	82.3
St Jude 13B	NCI-SR	113	87.5	85.7	91.1	89.2
	NCI-HR	91	75.8	73.6	81.3	79.0
TCCSG L95-14	NCI-SR	373	82.7	81.3	92.5	90.6
	NCI-HR	183	67.4	64.4	72.8	68.5
CCLSG ALL911	NCI-SR	139	72.1	71.3	85.6	81.2
	NCI-HR	84	50.0	50.0	57.1	57.1

Leukemia 2010; 24: 253- ” Educational symposium on long-term results of large prospective clinical trials for childhood acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)” 特集の各論文を改編

2.3. 日本における治療研究グループの治療成績

本邦における治療成績については、いくつかの治療グループから報告されている。

まず小児白血病研究会（JACLS）の治療成績であるが、治療研究開始以前の 1991 年から 1995 年発症例の後方視的研究では 7y-EFS は 61.5±2.1 %と欧米の成績をはるかに下回っていた[22]。そこで、その時点で SR 相当群の 4y-EFS が 80 %以上を達成していた東海グループの 9104 研究と大阪グループ(OCLSG)の L-94 研究をもとに治療骨格を構築し、それまでの高危険群から移植適応群を超高危険(ER)群として分離し、さらに、予防的頭蓋放射線照射をできるだけ回避するため当時国内で最も広い非照射範囲を採用して 1997 年から ALL-97 研究を行った。ALL-97 研究は 674 例の登録があり、2006 年 3 月の解析では 5y-EFS は 75.0±1.7 %、5 年全生存率(OS)が 88.1±1.3 %と、後方視的解析結果より各々 10 %以上上回っていた。しかし、各リスク別では白血球 10 万以上の ER 群の成績が良好であるのに対し、NCI 標準リスク群に相当する IR 群の治療成績が欧米の成績に比して劣っており、更に改善が望まれた。次の ALL-02 では BFM が提唱している PSL 反応性をリスク分類に取り入れ、維持療法中の髄注を導入することで BCP-ALL において予防的頭蓋照射(CRT)を全廃した。また、SR 群と HR 群では、良好な長期成績が得られた OCLSG の L-94 研究をもとに寛解導入後強化療法における Ara-C 持続点滴の有用性の検証を行った。ALL-02 は 2008 年 6 月時点で 1252 例の登録があり、2008 年 4 月の中間解析結果では、暫定(治療開始時リスク）SR の 4y-EFS は 85.6±2.8 %、暫定 HR の 4y-EFS は 82.5±2.3 %、暫定 ER は 59.4±5.5 %であり、欧米の成績に匹敵する結果が得られており、特に暫定 HR の成績の向上が目立った。リスク別の検討では、暫定 HR の成績の向上が目立った。暫定 ER の中では早期治療反応良好群の成績は 74.1±7.7 %と優れていた。先に述べたように、ALL-02 では BCP-ALL において予防照射を全廃したが、CNS 再発率は 4 年で 1.3±0.47 %と ALL-97 の約 4 分の 1 まで低下した。

次に東京小児がん研究グループ（TCCSG）の治療成績であるが、1999 年から開始された 99-15 研究の治療成績について概説する。89-12 研究および 92-13 研究において PSL 反応性が強力な予後因子であることが証明されたことを背景として、99-15 では初めて PSL 反応性を層別化に採用した。そして PSL 反応性不良群に対してはリスクを 1 段階 shift up して治療を強化することにより、全体の治療成績向上を図った。予防的頭蓋照射については初診時白血球数が 10 万以上の群に縮小し、移植適応も高危険（HEX）群の PPR 群に絞り込んだ。その結果、L99-15 研究の適格症例 763 例の 5 年無病生存率 5yEFS は 76.6±1.9 %、5 年全生存率 5yOS は 86.3±1.9 %である。B 前駆細胞性 671 例では寛解導入率 97.5 %、5yEFS 77.6±2.0 %、5yOS 86.2±1.6 %である。B 前駆細胞性で NCI-Rome 分類標準危険群の 5yEFS は 81.0±2.3 %であり、世界標準の 5yEFS80 %を達成した。B 前駆細胞性層別化治療群別の解析では、標準危険群 265 例 5yEFS 90.0±2.2 %、中間危険群 293 例 5yEFS 75.0±3.5 %、高危険群 113 例 5yEFS 51.6±6.0 %であった。B 前駆細胞性の内 PPR 症例は 83 症例（12.4 %）で、その 5yEFS は 61.6±6.9 %と不良であった。全体としては 95-14 研究とほぼ同等の成績であった。PPR 群に対してリスクを 1 段階上げるという戦略であったが、PPR 群の成績が不良であったため、全体の治療成績の向上につながらなかった。また、中間危険群は BFM95 MR 群よりも白血球数, 年齢で狭い範囲に限定されているにもかかわらず、BFM95 MR 群よりも成績が劣っており、不満足な成績であった。予防的 CRT を受けた割合は 8.6 %と 95-14 の 20.6 %よりも縮小することに成功したが、同種移植を受けた割合は 10.3 %と 95-14 の 6.5 %よりも増加した。Day8 blast 0 の群の成績は 4y-EFS 89 %と良好であり、予後良好群を同定する簡便な手段として有用であった。

小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）では、2000 年に開始した ALL2000 研究において PCR 法を用いた MRD 量を治療介入に用いることによって成績の向上をめざした。具体的には治療開始時には白血球数と年齢による第 1 層別化を行い、その後に治療 12 週の MRD 量を測定し、10-3 以上残存する症例の治療リスクを 1 段階引き上げる強化治療をおこない MRD 陽性例の成績向上を試みた。評価可能症例 305 例(BCP-ALL275 例、T-ALL30 例)中 301 例に MRD 解析が実施され 234 例に MRD による第 2 層別化が行われた。この MRD 層別化群の 5y-EFS は 82.5 %+-2.6 %で前回の ALL941 研究の成績(74.4 %+-2.1 %、P=0.012)や MRD 非層別化群の成績（74.7 %+-5.7 %、P=0.084)に較べて優れていた。今後は MRD 解析対象数の拡大(90 %以上）とより定量的な RQ-PCR による MRD 測定が必要である（Pediatr Blood Cancer 2010 in press)。

九州山口小児がん研究グループ（KYCCSG）では、1996 年から ALL96 が開始した。ALL96 では、標準リスクと高リスクの 2 群に層別化し、白血球数 50,000/μL 以上、T 細胞性 ALL、中枢神経白血病、5cm 以上の肝脾腫、および day14 の骨髄検査で M2/M3 を高リスク群とした[27]。両群で寛解導入は DNR を含む 4 剤で行われ、寛解導入率は 99.5 %であった。再寛解導入では DEX 12 mg/m^2 を中 1 週間の休薬をあけて、合計 2 週間投与した。高リスク群には、予防照射 18 Gy を実施したが、第一寛解期での移植群は設けなかった。ALL96 では維持療法での LSA2L2 type(A arm)と 6MP/MTX+VD(B arm, DEX は 6 mg/m^2 x 14 日)パルスの比較試験を行った。合計 218 例が登録され、解析対象の 201 例では、5 年 EFS が 75.9 %、5 年 OS が 83.2 %であった。リスク別の 5 年 EFS は、標準リスク群(100 例)で 84.8 %、高リスク群(101 例)で 67.1 %であった。A arm と B arm の比較では、標準リスク群でも高リスク群でも、5 年 EFS には差を認めなかった。BCP-ALL に限ると、5 年 EFS は、NCI-SR(137 例)で 84.2 %、NCI-HR(43 例)で 78.7 %と良好であった。しかし、全体の半数が高リスクに分類され、18 Gy の予防照射を受けたことが問題点としてあげられる。

2.4. 日本における統一された治療研究の必要性

上述してきたように、我が国では主に 4 つのグループが、各々の治療コンセプトのもと治療研究をすすめてきた。しかし、そのなかで最も登録症例数の多い JACLS の ALL-97 でも登録症例数は 674 例で、同時期におこなわれた BFM-95 の 2012 例をはじめ海外の主要な研究グループに比べ規模は小さく、そのため治療研究命題の比較研究等に困難を生じてきた。また、各々のグループが異なったリスク分類を用いていることで各グループ間の成績比較が困難であり、各グループが証明した研究命題を他の研究グループが応用できないなどの問題も生じてきた。また、各々のグループの参加施設が地域ごとに偏りがあるため、治療中の患児の転居が制限されるなど研究運営上の問題も生じてきた。そのため、JPLSG は 4 つのグループがすべて参加するかたちでの我が国における統一プロトコールを作成することに至った。

2.5. アウトカムとしての QOL (Quality of life)

上述してきたように、小児 ALL のように顕著な成績向上が認められている場合においては、各治療プロトコールを比較・評価するアウトカム指標として、QOL（Quality of life）を医療評価のための患者立脚型アウトカムとして位置づけ、従来の客観的指標にはない画期的な特徴を持つ指標として重要視する考え方がある。しかしながら、患者立脚型アウトカムである健康関連 QOL は指標や尺度の

開発・検証に莫大なエネルギーを必要とする上、元来客観的ではない QOL を第 3 者が評価しようとする点で種々の困難を伴うことが多く、これまで小児がんの場合においては小規模なもののみであり、前向きな大規模臨床研究での報告はほとんど見られない[28,29,30]。

また小児がんの QOL アンケート調査で使用される尺度は多岐に及んでいるが、Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 調査票は、米国 Varni ら (Mapi Research Institute) によって開発され、Generic Core scales は約 55 か国 68 の言語に翻訳され、世界中で最も広く使用され、既に治療中・治療終了後の小児がんの QOL 評価尺度として用いられており、国際的にも標準化が最も進んでいる[31]。この PedsQL は、Generic Core scale[32]という包括的スケールに加え、疾患特異性を加味した小児がん用の Cancer module[33]、疾患非特異的な倦怠感の指標である Fatigue scale[34]などがある。包括的尺度と疾患特異的な尺度を併用することにより、より多面的なドメインの評価が可能になると考えられる[31,32,33,34]。またこれらの module は共同研究者の上別府等[35]、掛江等[36]、小林等[37]により、既に日本語版の validation が終了しており、利用可能な状況にある。最近 Banks ら[38]は小児白血病の QOL を化学療法の経過に合わせて測定し、3 つの尺度を比較した結果、繰り返し測定する尺度の中では、QOL の変化を最も鋭敏に測定できたのは PedsQL であったと報告している。

以上のことを総合し、本研究において患児の QOL 調査を計画するにあたり、PedsQL の Generic Core scales, Cancer Module, Fatigue scale を尺度として採用し、セカンダリーアウトカムとして定期的・縦断的に QOL を評価することとした。ただ QOL 評価には、多くの交絡因子 (患児・家族の性格、経済状況、医療者との人間関係、家庭・家族の状況など) が想定されるものの、ランダム研究ではこのような交絡因子を含めて調整され両群は等しい患者背景を有する群と見なせるため、本研究では治療アーム同士の比較は科学的に評価可能と考えた。

2.6. 分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価

白血病の予後予測因子として、分子遺伝学的な異常が重要であることは広く知られている。さらに、近年のゲノム・分子異常の解析技術の進歩は目覚ましく、白血病細胞の病態に関与する分子遺伝学的異常が次々と報告されている。これらの分子遺伝学的異常のうち、すでに層別化因子としての有用性が確立している *MLL-AF4* や *E2A-HLF*、hypodiploid については本治療計画でもリスク分類に採用したが、評価が確立していないものの強力な予後因子なりうると報告されているもの(*IKZF1* 異常、*CRLF2* 異常/高発現、TRAIL 受容体の発現等)については層別化因子としては採用せず、これらの異常の有無と予後との関連について探索的に検討し、有用な予後因子となりうるか評価を行う。解析に用いる検体は中央診断に提出された検体の残余分、もしくは染色体分析を行ったカルノア固定液を用いる。

2.7. 治療レジメン設定の根拠

2.7.1. リスク分類の設定根拠

2.7.1.1. 初期リスク分類

初期リスクを診断時の年齢および白血球数で分類することは、世界的に広く採用されている。具体的な分類方法は様々であるが、大別すれば白血球数 50,000/μL 未満かつ年齢 10 才未満 (1 才未満を除く) を標準危険群とする NCI 分類[2]と、白血球数 20,000/μL 未満かつ年齢 6 才未満 (1 才未満を除く) を標準危険群とする BFM95 分類[17]がある。いずれも一長一短があるが、今回はより多くの患

者に対して寛解導入療法の安全性向上を目的としたDNRの投与回数の減量を行うことを重視してNCI分類を採用した。BFM95研究では標準危険群の寛解導入療法中の死亡はなく、また寛解導入率も100％ときわめて良好であった[17]。この安全な治療をより多くの患者に行う意義は大きいと考えられる。COGはNCI分類で定義した標準危険群に対してはアントラサイクリンを含まない3剤での寛解導入療法を行っているが、良好な寛解導入率を達成している。従って、今回BFM 95標準危険群よりも幅広い患者に対してアントラサイクリンであるDNRを2回に減量したとしても寛解導入率が低下する危険性は少ないと考えられる。また、NCI-SR群は不均一な集団であり、MRDや遺伝子・染色体などの白血病細胞の特性によって予後が分かれ、至適な治療が決定されてくると考えられる。今回の研究で同定される予後因子により、次期以降の研究においてより適切な層別化が可能となることが期待される。

NCI分類を採用する問題点として、BFM95では中間の危険群として治療されていた患者の一部が標準危険群に入ることにより、治療成績が低下するおそれがある。このため、PSL反応性不良群をHRにリスクアップすることに加えて、day15 BMA M3（骨髄における芽球比率25％以上）の群をIRにリスクアップすることで、SRを予後良好群に絞り込むことにした。米国COGおよび英国UKALLではNCI-SR群に対してはアントラサイクリン系薬剤を含まない3剤導入で良好な治療成績を達成しており、寛解導入療法後の治療を適正化することにより治療成績の低下を防ぐことが可能であると考えられる。なお、フランスのFRALLE 2000研究では、治療骨格はBFMであるが、初期リスクはNCI分類を採用している。そしてNCI標準危険群のうち初期反応性良好群（day21 BMAでM1）を対象として寛解導入療法のDNR 0回 vs 2回の無作為割付比較試験を行っている。標準危険群のうち初期反応性不良群（day21 BMAでM2/3）は全例DNR 2回が投与されている。この結果、NCI標準危険群全体1040例の寛解導入率は99.7_%ときわめて良好であった（2010 I-BFM meeting)。すくなくとも寛解導入率については、NCI-SR群に対するDNRは2回で十分と考えられる。

2.7.1.2. PSL反応性によるリスク変更

治療開始後の治療反応性により、予後不良群を抽出してリスク変更を行うことも世界的に広く採用されている。今回の研究で骨格としているBFMグループの治療研究において、7日間のPSLと1回のMTX髄注を行った後の8日目の末梢血芽球数で判定するPSL反応性が強力な予後因子となることは十分に確立しており[15]、国内においてもTCCSGの治療研究L89-12[39]およびL92-13[40]研究において確認されている。8日目の末梢血芽球数1,000/μL以上のPPR（PSL Poor Responder）を高危険群として治療強化を図ることは妥当である。

2.7.1.3. MRDについて

TCR/IgH再構成のPCR法によるMRDが小児ALLにおいて非常に強力な予後因子であることは前述したとおりである。実際にMRDを全面的に層別化に採用したAIEOP-BFM2000研究においても、MRDの予後因子としての重要性は再確認された[22]。本邦においてもCCLSGが2000研究においてMRDに基づく層別化を行い、治療反応不良群に対して治療を強化することで、治療成績を向上させた[41]。

一方、PCR法に比べ、フローサイトメトリー(FCM)によるMRD検出は、検査結果を得るまでの時間が短く、定量性に優れ、死細胞の除外が容易である。St. Jude小児病院のCampanaらはマイクロアレ

イでの発現スクリーニングを応用した MRD 診断パネルを作成し、小児 ALL の MRD 陽性率が臨床的予後と強い相関を認める事を明らかにした[42,43]。この結果を踏まえ、St. Jude 小児病院では第 15 次研究（TTXV）以降、FCM-MRD を治療の層別化に用いている。また、BFM においても PCR-MRD の測定ができなかった症例において、FCM による day 15 骨髄の MRD による層別化を採用している。本邦では、三重大学小児科が St. Jude 小児病院と協力し、FCM による MRD 解析を 2002 年から行い、その有用性を確認している。従って、本来は全例を対象とした MRD の測定と層別化への利用が望ましい。しかしながら現時点では本邦において小児 ALL 全例を対象とした MRD の評価体制は未整備であり、早急な体制整備は不可能である。よって本研究においては、この研究の遂行を通じて MRD の評価体制を確立することを目的とすることとした。SR/IR においては、検体保存を行って、事後的に予後との相関を解析する。HR においては移植適応の決定が重要であることから、リアルタイムに MRD の解析を実施して移植適応の決定根拠とすることとした。HR の症例数は年間 60～70 例程度と推測され、この症例数における評価体制は名古屋医療センターにて整備されている。

TCR/IgH 遺伝子再構成の PCR による MRD 定量法は、現在本邦では愛知医科大学小児科にて実施されており、同研究室は BFM グループの MRD 研究の専門機関である EuroMRD による定量技術の評価を経てその参加資格を取得し、年 2 回の quality control round によって定量精度の維持に努めている。名古屋医療センター臨床研究センターはその指導の下に MRD 定量システムを導入し、その管理下（責任者：愛知医科大学小児科　堀壽成）で両ラボ相互および欧州と検査技術および精度検定を終え、本年中には EuroMRD の承認が得られる見通しで、今後も定期的な精度検定を行いながら検査を実施する予定としている。愛知医科大学小児科の最近の実績では約 90 %の症例で MRD 解析に必要なプライマーの設計が可能であったことより、本研究では、検体提出漏れや検体量不足等も考慮して、80 %の症例で MRD 評価が可能になることを目的とした。

2.7.1.4. day15 BMA M3 のリスクアップ

BFM95 研究において day15 BMA M3 の群の 6y-EFS は 50 %前後と不良であり[15]、治療強化が必要である。特に SR 群においては寛解導入における DNR の投与回数を 2 回に減量し、更に大量メソトレキサート(HD-MTX)療法も減量することを計画しているため、予後不良群を除外することが必要である。day15 BMA M3 をリスクアップすることにより、SR のうち予後不良群は寛解導入における DNR を 4 回投与されることになる。また IR のうち、day15 BMA M3 群も HR にリスクアップして強化した治療をうけることにより、予後が改善することが期待される。同様のリスクアップを行った ALL-IC BFM2002 研究では、初期リスク SR, IR で、day15 BMA M3 のためそれぞれ IR, HR にリスクアップされた群はそれぞれ 4.5 %, 3.7 %であった。これらの群の 5y-EFS は 82 %, 61 %と、historical control である BFM95 の同様の群（SR で day15 BMA M3 群、IR で day15 BMA M3 群）の成績 71 %, 55 %と比較して改善した（J Stary, personal communication）。

2.7.1.5. その他の高危険群の定義

Protocol I_A 後に寛解に入らない day33 非寛解（NR）や *MLL-AF4* 陽性、hypodiploid（染色体本数 44 本以下）の予後が不良であることは多くの報告があり、高危険群とすることは妥当である。*E2A-HLF* 転座（t(17;19)(q22;p13)）についても、数は少ないものの報告されている例ではきわめて予後

不良であり、高危険群として治療すべきである[44]。CNS-3 については、BFM95 における 6y-EFS が 57.7 %とやや不良であるため[15]、高危険群として治療強化を図ることは妥当であると考えられる。

2.7.1.6. 造血細胞移植の適応

前記した day33 NR と *E2A-HLF* 陽性、hypodiploid のうち染色体数 43 本以下（染色体数 44 本は移植適応としない）については予後絶対不良であり、適切なドナーがいれば第一寛解期に造血細胞移植の適応とすべきである。hypodiploid の 8y-EFS は全体で 38.5 %と極めて不良であるが、染色体数 44 本の EFS は 52.2 %とその他に比して良好であったためである[45]。*MLL-AF4* については、特に予後不良と考えられる PPR のみ移植適応とした。

これらを除く PPR については、近年化学療法の成績が向上しているため、必ずしもすべてが移植適応ではなく、PPR のうち特に予後不良群を同定することが必要である。このため、BFM グループの治療研究において予後不良であると報告されている治療開始 12 週後（タイムポイント 2:wk11）の骨髄における MRD が 10^{-3} 以上の群（MRD-HR）を移植適応とした。実際に AIEOP-BFM2000 研究において、BCP-ALL の BFM95-HR 相当群（day15BMA M3 のリスクアップを除いて本研究における HR の定義とほぼ同一）における MRD-HR 群の 5y-EFS は 47.3 %であった[22]。なお MRD 解析不能症例においては、他の移植適応となる要因が無い限り、移植適応とはしない。

2.7.2. 治療骨格として BFM-骨格を採用する根拠

BFM グループの治療骨格は、Protocol I, Protocol M, Protocol II, 維持療法と極めて分かりやすく、治療成績も良好であるため、世界的な標準治療の 1 つとして多くの国で採用されている。BFM 骨格の特徴は、PSL 反応性で予後不良群を抽出すること、HD-MTX 療法の採用によって比較的少ない髄注の回数で中枢神経再発予防を行うと共に全身治療の強化を行うこと、晩期毒性につながるアントラサイクリン系薬剤、ステロイドの総投与量が比較的少ないこと（高危険群の患者を除く）、維持療法が経口薬のみで負担が少ないこと等が挙げられる。国内の多くのプロトコールも細部は大きく異なるものの、PSL 反応性を層別化に用いていること、HD-MTX 療法を採用していることなど、広い意味では BFM 骨格と言える。

その中でも東北グループは 1995 年から 2002 年にかけて BFM90 の追試をおこないその結果を報告している[46]。観察期間は 9-64 か月（平均 48 か月）で、NCI-SR 群 16 例の 5 年 EFS は 86.6 %、NCI-HR 群 10 例の 5 年 EFS は 70.0 %であった。また、同時期に東北大学病院で治療を受けた 8 例についての Protocol I の実施状況も報告しており、治療に要した期間は平均 70.7 日で半数が 65 日以内に実施でき、治療が中断されたのは 2 例（I_A で 1 例、I_B で 1 例）であった。症例数は少ないもののこれらの成績は BFM の報告とほぼ同等であり、我が国においても BFM 骨格治療が安全かつ有効に実施できる可能性を示した。また、近年国内の施設でも BFM プロトコールに準じて治療を行った経験が蓄積されてきている。後藤らは神奈川県内の 3 施設において BFM95 に準じて治療を行った小児 ALL 24 例の経過を報告しており、本邦でも実施可能であると結論している[47]。高橋らも HD-MTX 5 g/m^2、LCV 3 回救済法で治療を行った埼玉県立小児医療センターの 25 例、計 81 回投与の経験を報告しており、日本人においても安全に施行しえたとしている[48]。

一方問題点としては、Protocol II のアントラサイクリンがドキソルビシン（DXR）であり、再発

例などにおいては心毒性が懸念されること、標準危険群の治療強度が中間危険群とあまり変わらずやや強すぎる可能性があること、特に HD-MTX 療法については全例で 5 g/m² が必要かどうか疑問があること、高危険群では全例が予防的頭蓋照射の対象となっていること、等が挙げられる。

今回の研究は、B 前駆細胞性 ALL における初めての全国統一研究であり、国内外において追試が比較的容易であることが確認されている BFM 骨格を採用した。これにより、我々の治療研究において得られた成果を諸外国にアピールしやすくなり、世界の小児 ALL 研究の進歩に貢献できる。更に、日進月歩をとげつつある様々な biology 研究の意義を評価しやすくなる、今後不可欠となる新薬の導入が行いやすくなる、などの利点がある。

世界的な標準治療としては、もう 1 つ COG/UKALL の治療骨格が挙げられる。COG の治療成績は、前述のとおりトータルでは BFM グループの成績とほぼ同等である。有害事象についての詳細な比較は困難であるが、少なくとも治療中死亡については BFM と同等である。今回の研究では、前述した BFM 骨格の優位性に加え、COG 骨格の治療については国内における経験がほとんどないこと、特に augmented BFM regimen で採用されている cappizzi MTX の経験が無いこと、ステロイドの総投与量が多く大腿骨頭壊死が危惧されることから、採用しなかった。BFM-95、CCG-1952 および CCG-1961 の治療内容、薬剤量の比較を表 2 に示す。

表 2. BFM-95 と CCG-1952、1961 の治療内容、薬剤量の比較

	BFM95		CCG-1952	CCG-1961
	SR/MR	HR	SR	HR
層別化	PSL 反応性 MRD		NCI 分類 初期治療反応性（day7 BMA）	
PSL (mg/m²)	1470	1170	5520（女性）	4720
DEX (mg/m²)	210	1100	280	280
L-ASP (U/m²)	8 万	29.5 万	12.6 万	9.0 万+ PEG 1.5 万
HD-MTX (g/m²)	5×4 回	5×4 回	なし	
アンスラサイクリン (mg/m²)	DNR+DXR 240	DNR+DXR 330	DXR 150	DNR+DXR 175
予防的頭蓋照射	なし	12 Gy	なし	12 Gy
髄注	11 回	14 回	17 回	14 回

2.7.3. 予防的頭蓋照射撤廃の根拠

予防的頭蓋照射(CRT)は、中枢神経再発予防において有用な治療であるが、成長障害、内分泌障害、2次がんなど重篤な晩期合併症があり、世界の小児 ALL 研究は CRT の縮小に向けて、進歩してきた。これまで予防的 CRT を撤廃したいくつかの報告があるが、これまでに論文発表されている限りでは、その治療成績は満足できるレベルではなかった。しかし、その後 DEX の採用、髄注の強化、L-ASP など全身治療の強化などにより予防的 CRT を全廃した治療研究において良好な治療成績が報告されつつある。特に St. Jude total XV 研究では、予防的 CRT を全廃して全体の 5y-EFS 86 %と極めて良好な成績を報告している [49]。その他、同じく予防的 CRT を全廃した研究として DCOG-ALL9(5y-EFS 81 %)[50]、UKALL2003(4y-EFS 88 %)[51]、EORTC58951(5y-EFS 84 %)[52]などが挙げられる。St. Jude total XV 研究での髄注の回数は中間・高危険群で 16-25 回、L-ASP の総投与量は 30 万-33 万 U/m^2、HD-MTX 療法は 5 g/m^2 が 4 回である。EORTC 58951 研究では BFM 骨格を採用した上で、髄注の回数は中間危険群 17 回、高危険群 21 回に強化、L-ASP の総投与量は中間危険群で 8 万または 16 万 U/m^2、高危険群で 19 万 U/m^2 に強化、HD-MTX 療法は BFM 同様に 5 g/m^2 が中間危険群で 4 回、高危険群で 3 回である。

本研究では BFM 2000 HR 治療を骨格として、髄注の強化(HR で 19 回)、L-ASP の強化(HR で 37-47 万 U/m^2)、DEX の強化を採用することにより、予防的 CRT の全廃に成功する可能性は十分にある。

2.7.4. 大量メトトレキサート(HD-MTX)療法におけるロイコボリン救済について

これまで国内で行われてきた臨床試験においては、HD-MTX 療法時のロイコボリン(LV)救済は 6 回ないし 7 回が標準的であった。一方、BFM95 研究においては HD-MTX 療法時の LV 救済は MTX の排泄遅延が無い限り MTX 開始後 42, 48. 54 時間後の 3 回のみである [17]。HD-MTX 療法は中枢神経、精巣などの薬理学的聖域への治療効果とともに全身的な抗白血病効果を有するが、過剰な LV 救済は全身治療の効果を減弱させると考えられる。UKALL XI 研究では白血球数 50, 000/μL 以下の群を対象に HD-MTX 療法と長期 MTX 髄注の無作為割付試験が行われた [53]。HD-MTX 群は長期 MTX 髄注群と比較して中枢神経再発が有意に減少した一方、有意差はないものの骨髄再発が増加し、最終的な EFS には差がなかった。この一因は LV 救済が過剰であったことにある可能性がある。国内においても TCCSG L89-12 研究において高危険群を対象として寛解導入療法直後に HD-MTX 療法を行ったところ、先行する L84-11 研究と比較して予後が悪化した。この要因も寛解導入療法後の重要な時期に HD-MTX 療法で LV 救済を行ったことにある可能性があると考察されている。明確な証明は困難であるが、可能な限り LV 救済を最小限にすることが HD-MTX の抗白血病効果を増強するために必要であると考えられる。

LV 救済を 3 回にとどめることは HD-MTX 療法の有害事象を増加させる恐れがあるが、実際には中進国を主体とする ALLIC-BFM2002 研究でも大きな問題なく施行されている。その他、ヨーロッパでは EORTC, FRALLE, NOPHO など、米国では St. Jude が LV 3 回救済法を採用している。最近終了した米国 COG の HR における HD-MTX 5 g/m^2 と Cappizzi MTX の無作為割付試験においても LV 救済は 3 回である。また少数例ではあるが、国内においても LV 救済 3 回の 5 g/m^{2}HD-MTX 療法は安全に施行できたと報告された [48, 54]。十分な注意は必要であるが、タイムリーな MTX 血中濃度の測定とこれに基づく LV 救済の調整を行えば、国内においても LV 救済 3 回の HD-MTX 療法は十分に施行可能であると考えられる。

2.7.5. 再寛解導入療法として THP-アドリアマイシンを含む Protocol III を採用する根拠

THP-アドリアマイシン（THP）は日本において開発されたアントラサイクリン系薬剤であり、国内では多くの小児癌の治療に採用されている。ALL においても、国内の各グループが THP を使用してきている。THP は vitro の data において、リンパ系腫瘍の細胞内に速やかに取り込まれることや[55]、リンパ組織への移行性が高いこと[56]、P 糖蛋白耐性細胞に対する感受性が高いこと[57,58]などが報告されており、DXR と比較して、抗腫瘍効果に優れる可能性がある。臨床報告でも、高齢者の T 細胞性リンパ腫において、THP-COP 群は DXR を含む通常の CHOP 群よりも寛解率が高かったと報告されている[59]。毒性については、THP は DXR と比較して骨髄抑制が強い一方、心毒性が低いことが報告されている[60,61]。晩期合併症の軽減のためには治療成績を落とさずに心毒性を軽減することが強く求められており、今回の研究では再寛解導入療法におけるアントラサイクリンとして、DXR ではなく THP を採用した。THP25 mg/m^2 とダウノルビシン（DNR）30 mg/m^2 を比較した JACLS-97 研究の無作為割付試験において THP 群の成績は DNR 群と同等であったと報告されている[62]。DXR と DNR の差はあるものの、DXR を THP に変更することにより治療成績が低下する危険性は少ないと考えられる。

THP は DXR と比較して骨髄抑制が強いため、再寛解導入療法として Protocol II を採用した場合には、THP が 4 週連続して入ることにより重篤な骨髄抑制とそれによる感染症が危惧される。そこで今回の研究においてはアントラサイクリンが 2 回入る Protocol III を採用した。

AIEOP-BFM2000 研究においては、中間危険群において Protocol II 1 回と Protocol III 2 回の比較試験、高危険群において Protocol II 1 回または 2 回と Protocol III 3 回の比較試験を実施し、EFS に差は無かったと報告されている[63]。ALL-IC-BFM2002 研究においても、標準危険群において Protocol II 1 回と Protocol III 2 回の比較試験、中間危険群において Protocol II 1 回と Protocol III 3 回の比較試験、高危険群において Protocol II 1 回または 2 回と Protocol III 3 回の比較試験を実施し、いずれも EFS に差を認めなかったと報告されている[63]。以上より、標準危険群/中間危険群においては Protocol III 2 回は Protocol II 1 回と、高危険群においては Protocol III 3 回は Protocol II 1 回と同等の治療強度であると考えられる。また Protocol III では Protocol II と比較して 1 回の治療におけるアントラサイクリンの投与量が少ないため、重症感染症を減らすことが期待できる。

以上より、今回の研究においては THP の採用による心毒性の軽減を重視して、再寛解導入療法として THP を含む Protocol III を採用した。

2.7.6. 各危険群における試験治療の根拠

2.7.6.1. 標準危険群（SR）

SR においては、まず寛解導入療法として DNR の投与回数を 2 回に減らした BFM95-SR を採用した。COG/UKALL では NCI-SR 群の寛解導入療法はアントラサイクリンを含まない 3 剤導入であるが良好な寛解導入率を報告しており[23]、今回 DNR を減らすことにより寛解導入率が低下する危険性は少ないと考えられる。BFM95 研究では SR の寛解導入療法中の死亡はなく、この安全な治療をより多くの患者に行う意義は大きいと考えられる。

次に Protocol M においては HD-MTX 療法を 5 g/m^2 から 2 g/m^2 に減量した。B 前駆細胞性 ALL においては T 細胞性と比較して細胞内 MTX-polyglutamate の蓄積が良好であるため、MTX の減量により治

療成績が低下する危険性は少ないと考えられる。実際に AIEOP-BFM2000 研究において、AIEOP では高危険群以外の B 前駆細胞性 ALL の HD-MTX 療法は 2 g/m^2 を採用しているが、標準危険群の治療成績は MTX 5 g/m^2 の BFM と同等であったと報告されている[63]。同様に高危険群以外の B 前駆細胞性 ALL に対して 2 g/m^2 の HD-MTX 療法を採用した ALL-IC BFM2002 研究においても、中進国を主体とする国際共同研究であることを考慮すれば良好な治療成績を達成している[63]。なお、ALL-IC BFM2002 研究においては、NCI-HR 群であっても初期治療反応性不良群と予後不良染色体・遺伝子異常を除いて B 前駆細胞性 ALL の HD-MTX は 2 g/m^2 である。

以上より、BFM95-SR の治療のうち HD-MTX を 5 g/m^2 から 2 g/m^2 に減量した治療は、今回の試験の設定する標準危険群 SR（NCI-SR 群のうち予後不良と考えられる群を除かれる）に対して従来の治療と同等の有効性を有し、かつより安全な治療であることが推定される。

以上の骨格を採用した上で、SR においては維持療法中の VCR/DEX パルス療法の有無による無作為割付試験を計画した。VCR/ステロイド パルス療法は、1980 年代までに行われた治療研究のメタアナリシスにおいては再発を減少させ、治療成績を向上させたと報告されている[64]。しかし 1990 年代後半に International BFM グループが中間危険群を対象として行った大規模な無作為割付試験では VCR/ステロイド パルス療法の有用性は証明されなかった[65]。これらの結果は、維持療法前の治療が比較的弱い場合には維持療法の強化が有用であるが、維持療法前の治療が十分に強い場合には維持療法の強化が有用でない可能性を示唆している。しかしながら、EORTC 58951 研究においては、中間危険群を対象とした無作為割付比較試験において、パルスあり群の 6y-DFS が 90.6 %とパルスなし群の 82.8 %と比較して有意に良好であった[52,66]。この結果からは、現在の強化された標準的治療においてもパルス療法が有用である可能性が残る。現在の強化された治療において標準危険群における VCR/ステロイド パルス療法の有用性は比較試験で証明されたことがないため、今回の研究において第 III 相無作為割付比較試験による評価を計画した。

2.7.6.2. 中間危険群（IR）

L-ASP が小児 ALL における key drug の 1 つであることは広く知られており、L-ASP の強化を採用した DFCI や CCG/COG の augmented BFM 、UKALL 2003 などは良好な治療成績を挙げている。BFM 中間危険群の治療はきわめて完成度の高い治療であるが、L-ASP の総投与量は 8 万 U/m^2 と比較的少なく、L-ASP の強化により治療成績を更に向上させられる可能性がある。一方、早期に L-ASP の有害事象で使用不能となることにより治療成績が低下する可能性も否定できない。そこで IR において、L-ASP 強化の有無で第 III 相無作為割付比較試験を行い有用性を検証する。本試験での L-ASP の強化は、IB, IIIB, Protocol M において行う。このうち IB、IIIB での強化については EORTC 58951 研究において[52]、Protocol M での強化については BFM90 研究[3]において、今回の試験と同様の投与量、スケジュールでそれぞれ無作為割付比較試験が実施されており、L-ASP の強化による重篤な有害事象の増加は報告されていない。なお EORTC 58951 研究においては IIIB ではなく、IIB における強化であるが、IIB と IIIB の相違は CPA の投与量（IIB では 1 g/m^2, IIIB では 0.5 g/m^2）のみであり、CPA の投与量の少ない IIIB において IIB よりも有害事象が増加するとは考えにくい。試験群（強化 L-ASP 群）の L-ASP の総投与量は 29 万 U/m^2 であり、標準群の 8 万 U/m^2 と比較すると大幅に増加しているが、L-ASP を強化している他の研究、たとえば augmented BFM[25]の 36.6 万 U/m^2 と比較して特別に

多くはない。以上より本試験における L-ASP の強化は実行可能であると考えられるが、有害事象をモニタリングし、想定以上に増加する場合にはストッピングルールを設けて試験中止を検討する。

次に BFM95 では中間危険群の CNS 再発率は 4.9 %とやや高かった[17]。そこで、標準群、試験群ともに 1 回目と 2 回目の Protocol III の間の Interim maintenance の期間に髄注を強化し、Protocol III を 2 回とすることで髄注が増えることと合わせて、BFM95 よりも髄注を合計 4 回増やすこととした。これにより、CNS 再発率を減少させることが期待される。

2.7.6.3. 高危険群 (HR)

BFM-2000HR regimen は、95HR と比較して、I_Bを復活させたことおよび Block 治療の L-ASP を強化したことによって、PPR（他の HR 因子のない、PPR のみ HR）の EFS を 95HR の 65 %から 73 %まで向上させた[63]。これは Protocol II を 2 回行った AIEOP-95HR の成績[20]も上回っており、 論文発表はされていないものの、現時点で BFM 骨格 regimen の中では PPR に対するもっとも優れた治療である。しかしながら、BFM-90 以来 HR で採用されてきた Block 治療の有用性については、かつて一度も検証されたことが無く、その必要性については疑問が残る。一方、BFM 以外で初期治療反応性不良群に対してもっとも良好な治療成績を挙げている治療 regimen として CCG/COG の Augmented BFM regimen（ABFM）がある[25]。ABFM の特徴は、BFM の治療骨格を採用しつつ、ALL の基本薬剤であるステロイド/VCR/L-ASP を強化したこと、LV 救済を行わない cappizzi MTX を採用したこと、DI を 2 回行ったこと（DDI）等にある。確かに BFM の治療 regimen は他のグループと比較して VCR/L-ASP の総投与量が比較的少なく、これらの強化によって治療成績の向上を図ることは合理的であると考えられる。

以上より、標準治療が確立しているとは言えない治療成績不良群である HR に対して、BFM-HR 型 Block 治療(HR-ブロック群)と VCR、L-ASP を強化した BFM 治療(HR-VCR 群)との比較試験(randomized phase II）を計画した。HR-ブロック群についても、今回の治療計画では予防的 CRT を全廃する目的があることから、L-ASP の強化と髄注の強化を盛り込んだ。HR-VCR 群については、cappizzi MTX について国内の経験がほとんどないことを考慮して、BFM 研究の HD-MTX 療法を採用し、更に L-ASP で強化した。再寛解導入療法については、Protocol III x3 を採用した上で VCR と L-ASP を強化した。Protocol III の DEX については、大腿骨頭壊死のリスクを考慮して 10 歳以上は 3 週間のうち中間の 1 週間を休薬とする、いわゆる中抜きの投与法とした。また最初の 1 年間に十分なステロイドと VCR が投与されていると判断し、大腿骨頭壊死のリスクを考慮して維持療法中のステロイド/VCR パルスは採用しなかった。

なお L-ASP の総投与量については、HR-ブロック群において 47 万 U/m^2、HR-VCR 群において 37 万 U/m^{2}であり、後者においては ABFM の 36.6 万 u/m^{2}とほぼ同等、前者においては ABFM より多く、DFCI95-01[67]の 52.5 万 U/m^{2}よりやや少ない。

また HR-VCR 群における VCR の総投与回数は 22 回であり、HR-ブロック群の総投与量 11 回の 2 倍であるが、ABFM の維持療法前までの 24 回とほぼ同等である。

2.7.6.4. 移植前処置の根拠

小児のハイリスク ALL に対する造血細胞移植において、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)(60mg/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、移植後の白血病の再発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)(60mg/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[68]。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[69]、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[70]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 が安全に用いうることを示したが、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[71]。小児に限った 41 例の報告[72]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。

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 1800 mg/m^2(体重 30kg 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 WBC 15 万/μL 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[73]。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[74]。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治療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。TBI との組み合わせで 140～180 mg/m^2 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/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[75]。2005 年度までに日本小児血液・がん学会に登録された 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(12 Gy)/VP-16(50-60 mg/kg)/CPA(120 mg/kg) の 80 例、TBI(12 Gy)/L-PAM (140-210 mg/m^2)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。

以上から TBI/VP/CPA あるいは TBI/L-PAM は、移植関連死亡の増加なしに無病生存率の向上につな

がる可能性を有しており、多施設共同研究として造血器腫瘍に対して造血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。

近年、高齢者や合併症があって骨髄破壊的前処置に耐えられない患者を対象として、骨髄非破壊的前処置を用いた移植（Reduced Intensity Stem cell Transplantation、以下 RIST ）が盛んに行われるようになってきた。成長途上にあり、成長障害などの重篤な晩期障害が危惧される小児において、もし RIST が治療成績を落とすことなく実行可能であれば患者に対する利益は大きい。しかしながら現時点においては小児領域における RIST の報告は限られており、十分なエビデンスには乏しいと言わざるを得ない。本研究において移植の適応となる患者は極めて予後不良の患者に限定されており、このような患者に対して RIST を行うことで再発率が増加し治療成績が低下することが危惧される。以上より、本研究において RIST は推奨する前処置とはしない。ただし、RIST を行った場合もプロトコール違反とはせず、解析対象とされる。

2.7.6.5. ダウン症候群の取り扱いについて

ダウン症候群に伴う ALL の治療成績は非ダウン症候群と比較してやや劣るとの報告が多い。その一因は治療に伴う毒性にあるとされており、特に HD-MTX 療法の毒性が問題となることが多い。そこで本研究では SR と IR においては治療を強化する arm の対象とはせず、ランダム化の対象から外して標準 arm の治療を行うこととした。また HD-MTX 療法の量については、下記の検討から 1 g/m^2 とし、更に初回投与時は半量の 0.5 g/m^2 で開始することとした。TCCSG L99-15 および 1502 研究、KYCCSG ALL96 研究に登録された DS-ALL 症例の検討では、10 例の TCCSG 症例のうち、規定投与量である 3 g/m^2 x 2 回もしくは 3 回の投与が遂行できたのは 4 例のみであり、他の 6 例では主治医判断もしくは合併症のために減量が行われた。一方、1 g/m^2 x 3 回と規定している KYCCSG の症例では、3 例すべてに予定通りの投与が行われた。全例を含めた予後解析では、2 g/m^2/回以上とそれ未満の MTX を投与された群で予後に差は認めなかったが、前者では grade 3 以上の合併症を伴う割合が多い傾向が認められた[76]。また、COG P9904/5 研究では MTX 2 g/m^2 4hr 投与と 1 g/m^2 24hr 投与の比較試験を行っているが、ダウン症候群の児では初回投与では半量から開始することと規定されている。比較試験の結果は報告されていないが、P9904/5 研究を含む P9900 研究では予後不良および良好染色体群を除いて解析すると、ダウン症候群の児と非ダウン症候群の児で治療成績に差は認めなかったため、初回投与量を半量とすることが治療成績に大きな影響を与える可能性は少ないと考えられる[77]。

2.8. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.8.1. 各危険群共通

BFM 骨格の治療を行うことにより、晩期合併症の原因となる薬剤が比較的少ない治療で良好な治療成績が期待できる。また維持療法が内服薬主体であるため、外来通院日数が少なくてすみ、負担が少ない。

一方、国内において十分な経験がないため、予期せぬ有害事象が増加する危険性がある。特に LV 救済を 3 回のみ行う HD-MTX 療法により、有害事象が増加する恐れがある。

2.8.2. 標準危険群

DNR の投与回数を 2 回に減らした安全な寛解導入療法を実施することにより、死亡を含む重篤な有害事象が減少することが期待できる。一方、治療を軽減することで再発が増加し、治療成績が低下する危険性がある。

無作為割付試験については、DEX/VCR パルス療法を行う群において再発が減少し治療成績が向上する可能性があるが、一方維持療法中の有害事象が増加する危険性がある。

2.8.3. 中間危険群

髄注を強化することによって中枢神経再発が減少し、治療成績が向上することが期待できる。一方、髄注の増加により有害事象が増加する危険性がある。

無作為割付試験については、強化 L-ASP 療法を行う群において再発が減少し治療成績が向上する可能性があるが、一方有害事象が増加したり、早期に L-ASP が使用不能となることで治療成績が低下したりする危険性がある。

2.8.4. 高危険群

予防的頭蓋照射を全廃することにより、晩期合併症の軽減が期待できる。一方、中枢神経再発が増加し、治療成績が低下する危険性がある。また髄注と L-ASP の強化により、有害事象が増加する危険性がある。

無作為割付試験については、HR-VCR 群において、骨髄抑制による有害事象が減少することが期待できる。一方、VCR による有害事象が増加する危険性がある。

2.9. 本試験の意義

国内における BCP-ALL の標準的治療骨格が確立することにより、MRD や biology などの臨床的意義が明確となるとともに、今後新薬を含む新たな治療要素の評価が容易となる。

MRD の評価体制が確立することにより、次期以降の試験においてより多くの患者において MRD に基づく層別化が可能となる。

標準危険群においては維持療法中の DEX/VCR パルス療法、中間危険群においては強化 L-ASP 療法の意義が明らかになる。高危険群においては BFM 型 Block 治療の有用性を検討することができる。

2.10. 計画されている次期以降の試験

1) 今回の RCT の結果、新規治療（arm B）の優越性が証明された場合、標準アームに採用する。
2) 今回の試験により、MRD の解析実施体制が確立されることが期待されるため、MRD を用いた層別化を拡大する。
3) 今回の研究で得られた Biology と予後の相関に基づいて、Biology による層別化を拡大する。
4) MRD と Biology による層別化の上で、予後良好群においては治療軽減を図る試験を、予後不良群においては新薬導入を含む治療強化の試験を実施する。
5) PEG-アスパラギナーゼを導入して、L-ASP の治療完遂割合を高めることにより、治療成績の向上を図る。
6) 本研究の結果、予後因子としての有用性が予測された分子異常の層別化因子としての有用性について検証を行う。

2.11. 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）
2)「急性リンパ性白血病の日本人小児におけるチオプリン等の薬物代謝に関する薬理学的および分子生物学的検討」（研究代表者：堀浩樹）
3)「急性リンパ性白血病の日本人小児における NUDT15 遺伝子多型とチオプリン薬物感受性に関する薬理学的および分子生物学的検討」（研究代表者：真部淳）
4)「再発小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病におけるキメラ遺伝子の探索」（研究代表者：眞田昌）

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、G_0 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 5000KU・10000KU

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。

3.3. DNA トポイソメラーゼ阻害薬

細胞周期のS 期後半からG_2 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、ラステット

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/㎡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・上腕骨の骨頭無菌性壊死、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)はリン酸デキサメタゾン換算で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、デキサメタ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タ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(デキサメタゾン換算)から注射剤(リン酸デキサメタゾン換算)への同量での置換は、注射剤での投与量がデキサメタゾン換算量として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[78]。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タ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タ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. プレドニゾロン (PSL)

商品名 :プレドニン、プレドニゾロン、水溶性プレドニン

剤形 :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・上腕骨の骨頭無菌性壊死、ミオパチー、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、ハイドロコートン(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(ハイドロコートン)

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頭無菌性壊死、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、後嚢白内障

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 がおこりやすくなる。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 %以上を占める場合を 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。

本プロトコールの対象は B 前駆細胞性急性リンパ性白血病であり、以下に述べる免疫学的診断基準で定める B-precursor ALL と Pre-B ALL のいずれかであり、WHO 分類 2008 年版では、B-ALL、B-ALL(*MLL*)、B-ALL(*TEL-AML1*)、hypodiploid B-ALL、hyperdiploid B-ALL、B-ALL(*IL3-IGH*)、B-ALL(*E2A-PBX1*)が該当する。通常の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病とともに、Mixed lineage leukemia として分類される(下記参照)骨髄抗原陽性 B 細胞系 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、Igκ、Igλ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、Igκ とIgλ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、Igκ またはIgλ 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. cyMPO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. cyMPO陰性で、CD13、CD15、CD33またはCD65が陽性
リンパ系抗原陽性AML	1. cyMPO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. cyMPO陽性、かつ、B細胞系の診断基準を満たす、もしくは、 2. cyMPO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)による腫瘤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 /μL; 髄液中 WBC 数 ＜ 5 /μL かつ芽球あり

CNS-2b: 髄液中 RBC 数 ≧ 10 /μL; 髄液中 WBC 数 ＜ 5 /μL かつ芽球あり

CNS-2c: 髄液中 RBC 数 ≧ 10 /μL; 髄液中 WBC 数 ≧ 5 /μL 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 /μL; 髄液中 WBC 数 ≧ 5 /μL かつ芽球あり

CNS-3b: 髄液中 RBC 数 ≧ 10 /μL; 髄液中 WBC 数 ≧ 5 /μL 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 ≧ 10 /μL を traumatic tap と定義する(COG の基準)。

traumatic tap の場合で、髄液中 WBC ≧ 5 /μL 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 ＞ (末梢血 WBC 数 /末梢血 RBC 数) ×2

※Steinherz/Bleyer 基準陽性の場合は 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[79]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慢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[80),81)]。

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

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。前縦隔の腫瘤が胸部 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、縦隔腫瘤と定義する。CT や MRI においては、Th5 のレベルで横径が胸腔内径の 33 %を超える縦隔腫瘤を「bulky disease(巨大腫瘤)」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瘤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) B 前駆細胞性急性リンパ性白血病と診断されている（B-precursorALL 及び pre-B ALL；4.3.免疫学的診断基準を参照）。
2) 診断時年齢が 1 歳以上、19 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。
5) 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。
6) 下記の 2 つ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
7) 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) 成熟 B 細胞性 ALL（表面抗原からは B 前駆細胞性 ALL に合致しても、MYC 転座が陽性であると判明した場合には事後不適格として除外とする）
2) Ph+ ALL
3) True Mixed Lineage Leukemia
4) CTCAE v4.0 で grade 3 以上の中枢神経出血を伴う。
5) 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。
6) 妊娠中、授乳中、または妊娠している可能性が高い場合。
7) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある。
8) 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。
9) 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. QTfc 値(Fridericia 補正＜RR3 乗根補正＞した QT 値)換算表 [82)]

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。尚、検体提出には中央診断提出同意が必要である。

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 ※2016 年 12 月 31 日の症例登録例までで受付終了。	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)
	高 Ca 血症(血清 Ca 値≧12 mg/dL)の症例についてのみ *E2A-HLF* の検索：山梨大学	
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、名古屋医療センターへ搬送される	BMA1 (初発診断時)プライマー作成 BMA3(TP1) BMA4(TP2)
細胞表面マーカー	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	国立成育医療研究センター (細胞表面マーカーを三重大学・大阪大学に提出した場合は対象外)	BMA1 (初発診断時)/PB も一緒に送付 ※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、塗沫標本 未染色 2枚

(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)
高Ca血症(血清Ca値≧12 mg/dL)の症例についてのみ*E2A-HLF*検索用 : 1-2 mL
(山梨大学へ直接提出)

4) 形態中央診断用: 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)

6.1. 形態中央診断

形態中央診断の位置付け

骨髄塗沫標本を収集し形態中央診断を行うことにより、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PB1、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髄芽球比率(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 の骨髄塗抹標本、および day8 末梢血塗抹標本を送付する。
BMA3で完全寛解(CR)に未達成の症例(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に検体を送付する。
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)	骨髄塗沫標本	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	ALL-B12症例登録後可及的早期に提出。
	末梢血塗末標本	メイギムザ染色* 1枚 未染色 2枚	
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 2枚	BMA3(あるいはBMA4)と一緒に提出。
BMA2 寛解導入療法(I_A):day15	骨髄塗沫標本	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	骨髄塗沫標本	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。	骨髄塗沫標本	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	骨髄塗沫標本	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	標本作製後可及的早期に提出。

3) 送付方法

3-1.「ALL-B12 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-B12 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

初発時未治療の骨髄血あるいは末梢血を用いて、RQ-PCR 法によるキメラ mRNA の定量的検出を筑波大学大学院人間総合科学研究科(臨床医学系)疾患制御医学小児内科学分野小児科(責任者:福島敬)に於いて行う。

キメラ遺伝子解析は *ETV6-RUNX1(TEL-AML1), major BCR-ABL, minor BCR-ABL, E2A-PBX1, MLL-AF4, MLL-AF6, MLL-AF9, MLL-ENL, SIL-TAL1* の 9 項目について全症例を対象に検索する。専用依頼書を用いて BML に提出し、BML により RNA 抽出処理後、筑波大学まで搬送される。高 Ca 血症(血清 Ca 値≧12 mg/dL)の症例についてのみ *E2A-HLF* の検索を山梨大学にて行う(下記 6)を参照)。

施設毎に行う骨髄染色体分析結果とキメラ遺伝子スクリーニング結果に基づいて、保存カルノア液検体を用いたFISH検査を行うことが強く推奨される。*MLL-ENL*がキメラ遺伝子スクリーニングで検出された場合は、FISH検査(*MLL* 11q23)で確認することが推奨される。キメラ遺伝子スクリーニングの結果とFISH検査の結果が乖離する場合には研究グループ担当者または研究代表者に相談すること。

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。

骨髄検体の場合　：3-5 mL

末梢血検体の場合：dry tap 等の理由で十分量の骨髄が採取不可能な場合、末梢血芽球が陽性であれば初発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. 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)。

<u>BMLの担当責任者および連絡先</u>

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（なんもく） 融（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

解析結果は検体提出日から 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) 高Ca血症(血清Ca値≧12 mg/dL)を伴う例について

6-1. 検体の種類および採取時期

t(17;19)-ALLでは、半数の症例で末梢血中に芽球が出現していないため、原則的に骨髄血を対象とするが、末梢血中に芽球が30 %以上存在する場合には、末梢血でもよい。

担当医師はJPLSG登録コードを取得後、速やかに治療前の検体を中央診断施設（山梨大学小児科）へ祝日を除く月曜日から金曜日に到着するように提出する。

6-2. 提出する検体

骨髄検体の場合：細胞表面マーカー提出用の容器に無菌的に1-2 mL

末梢血の場合：ヘパリン-Na管に5 mL（検体量が少ないと相対的にヘパリン濃度が上がってPCRが阻害される可能性があるので注意のこと）

休日の場合は4 ℃で保管し、休日明けに届くように提出する。

6-3. 検体受付日および受付時間

祝日を除く月曜日から金曜日に到着するように送付する。（検体送付の前日までに担当者に「ALL-B12 *E2A-HLF*検索依頼書」FAXを送付して連絡のこと）午前中に到着することが望ましい。

午後の到着になる場合には、あらかじめ連絡のこと。

6-4. 検体送付方法

ゴム栓スピッツに入れて、即日送付する。夏季5～9月はクール便（冷蔵）を利用する（凍結の危険があるため保冷剤は入れない）。

検体送付先および責任者：犬飼岳史

〒409-3898　山梨県中央市下河東1110

山梨大学医学部小児科

TEL ： 055-273-9606

FAX ： 055-273-6745

6-5. 検査結果の連絡

結果については、4週間以内にFAXで各施設とデータセンターに連絡を行なう。

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国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室(飯島友加、堀部敬三)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。

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) 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。

BMA4(TP2): 早期強化療法（I_B、I_B+L、I_B+VL）終了後

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メ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(国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室)に直接相談すること。

3) 送付方法

3-1. BML の担当者に検体の回収を依頼する。

3-2. 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

4) 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)。

5) 検査施設

BMLによりDNA抽出処理後、名古屋医療センターまで搬送される。

責任者: 飯島友加、堀部敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室

TEL：052-951-1111 (内線 2778) FAX：052-951-9075

E-mail: yuka.iijima@nnh.go.jp , keizo.horibe@nnh.go.jp

6) 結果連絡

BMA1 におけるプライマー設計の結果連絡は行わない。BMA4までMRD用検体の送付が必要となる。

HR群の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。HR群の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。

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 (末梢血を対照として使用) 。細胞表面マーカー中央検査検索結果、B 前駆細胞性 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 B 前駆細胞性 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（火曜日、木曜日到着検体):大阪大学医学部小児科(責任者:橋井佳子) (2017年3月31日で終了)
2) JACLS（月曜日、水曜日、金曜日到着検体）：三重大学医学部小児科(責任者:出口隆生、駒田美弘) (2018年2月28日で終了)
3) 国立成育医療研究センター(責任者:清河信敬、出口隆生)
4) 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、駒田美弘) (2018年2月28日で終了)

【解析パネル】

骨髄系:CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD36、CD41、CD42b、CD61、CD64、CD65、CD66c、CD117、CD235a(Glycophorin A)、細胞質内MPO、など

T細胞系:CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、TCR-α/β、TCR-γ/δ、細胞質内CD3、など

B細胞系:CD19、CD20、CD21、CD22、CD24、μ、κ、λ、細胞質内CD22、同CD79a、同μ、CRLF2、TRAIL受容体など

non-lineage:CD10、CD34、CD38、CD56、CD58、CD99、7.1、HLA-DR、細胞質内TdT、など

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。

検体量の（必要最少量）の目安：

骨髄検体の場合　：1-2 mL

末梢血検体の場合：5 mL

*初発診断時の BMA1 については、上記の検体量で FCM-MRD 解析（6.5. FCM 法による MRD 解析）に用いる分も含む。

**必要検体量は、白血球数や含まれる芽球の割合の多寡に依存するため一概に示すことは出来ないので、上記はあくまでも一応の目安。芽球の割合が多い場合で、末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば5 mL、100,000/μL 以上であれば1 mL 程度で十分検査可能だが、できるだけ多くの検体を送付するように心掛ける。

初発診断時の BMA1 に関して：

※初発診断時の BMA1 に関しては、末梢血も一緒に送付する（芽球の有無にかかわらず、DNA index 測定のコントロールとして用いるため）。

※※ 末梢血でも、芽球が陽性であれば、細胞マーカー検査に用いることが十分可能なので、dry tap 等の理由で、十分量の骨髄が採取不可能な場合あるいは骨髄検体で細胞数が少ないと予測される場合は、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。

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-B12 症例登録番号」を記載した「ALL-B12 細胞表面マーカー/FCM-MRD 解析依頼書」を、マーカー中央検査施設宛てに 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（凍結の危険があるため保冷剤は入れない）。

2-3. FAX 送信済みの「ALL-B12 細胞表面マーカー/FCM-MRD 解析依頼書」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
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
〒154-8567 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、駒田美弘（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

4）検体受付日

月～金の午前中に到着するように送付する(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)。原則として、土、日、祝日は受け付けない。

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で、マーカー中央検査施設が対応できない場合には、自施設等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、患者名を消してJPLSG登録コードまたはALL-B12症例登録番号を追記し、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解析は成育医療研究センターで行う。三重大学と大阪大学に初発時表面マーカー診断を依頼した場合(JACLSとCCLSG施設の検体)には初発時検体からFCM-MRD解析の対象としないため、以降の検体送付は不要である。

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 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD58 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD38 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD66c - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD33 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD13 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45、等

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_A2、I_A4) day8 の末梢血

BMA2 ： 寛解導入療法(I_A2、I_A4) day15 骨髄血

BMA3(TP1) ： 寛解導入療法(I_A2、I_A4)終了後 day33-40の初回寛解判定時骨髄血

BMA4(TP2) ： 早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)終了後骨髄血

再発時BMA：再発時の骨髄血

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。

末梢血検体　：5mL（最低 2mL）

骨髄検体　：2 mL(最低 1 mL)

3) 送付方法

3-1.「ALL-B12 FCM-MRD 解析依頼書」を、FCM-MRD 解析検査施設宛てに 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 月は保冷剤を入れるか(検体と接触して凍結しないように注意する)、クール便を利用する。

3-3. FAX 送信済みの「ALL-B12 FCM-MRD 解析依頼書」を検体に同封する。

4) 送付先

清河信敬

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

〒154-8567 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL:03-5494-8162（PHS 直通)、03-5494-7120 内線 7713/4605（ダイヤルイン)、03-3416-0181、内線 7713/4605（代表）　FAX:03-3417-2496 E-mail：kiyokawa-n@ncchd.go.jp

6.6. カルノア固定液を用いた染色体異常の解析

「2.6. 分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価」に該当する遺伝子異常のうち、*CRLF2* 遺伝子異常など FISH 法による解析が必要であるものについて、カルノア固定液の余剰検体を用いた解析を行う。

1) 送付方法

1-1. 初発時(BMA1)の骨髄血もしくは末梢血のカルノア固定液を、必要検査終了後、検査施設より回収する

1-2.「初診時(BMA1)染色体検査後カルノア固定液提出用事前 FAX」を送信する

1-3.　破損や液漏れに注意して梱包し、「初診時(BMA1)染色体検査後カルノア固定液提出用事前 FAX」を同封して郵送により送付する。

＊送付の際は検体の乾燥を防ぐために充分量のカルノア液を補充すること。

2) 検体受付

月～金の日中(10:00～17:00)（土日・祝日は除く）に到着するように送付のこと。

3) 送付先

飯島友加、堀部敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター　病因・診断研究室

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111（内線:2778（飯島））　FAX：052-963-5503

E-mail: yuka.iijima@nnh.go.jp, keizo.horibe@nnh.go.jp

6.7. 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_A2、I_A4)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 /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。一方、早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)の開始基準は、「好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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(IA2、IA4)から早期強化療法(IB、IB+L、IB+VL)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(IB、IB+L、IB+VL)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_A2、I_A4)終了後 7 日間、早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)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/μL 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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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/μL 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、I_B+L、I_B+VL)治療開始前の 2 回目の骨髄検体を MRD 測定用に送付する。

6.8. 早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)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、I_B+L、I_B+VL)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、I_B+L、I_B+VL)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)。

HR群のBMA4検体はTP2:MRDの迅速解析を目的として検体の受領後10日以内に、担当医にBMA4におけるPCR-MRD結果が通知され、MRD≧10^{-3}の症例は同種SCTの適応と判定される。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、HR-ブロック群およびHR-VCR群ともに、寛解後治療を継続する。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HRとなる(「8.3.リスク分類」:表5、表6参照)。

6.9. 余剰検体の対象

以下の中央診断の余剰検体を本試験での保存の対象とする。

・キメラ遺伝子検査
・Ig/TCR 遺伝子再構成による MRD 解析
・フローサイトメトリーを用いた初発時マーカー診断、および MRD 解析
・染色体分析(および FISH 検査) の後に残ったカルノア固定液

6.10. 余剰検体の取り扱い

本試験においては、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ保存検体の収集・保存と分譲に関する規約」にしたがって、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(国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)に余剰検体を送付の上、保存する。

「日本小児白血病リンパ腫研究グループ保存検体の収集・保存と分譲に関する規約」に定められた余剰検体とは、中央診断・中央検査のために外部機関に提出した検体の残余分であり、検体保存施設である国立成育医療研究センターに送付されて保存される。

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は、各施設で回収し名古屋医療センターに送付する。

試料は、本試験終了後 5 年よりも可能な限り長期間保管・管理される。

6.11. 付随研究用試料管理

別途、付随研究計画書に記載。

7. 症例登録およびリスク登録

本試験へ参加する場合、「JPLSG 登録」、「ALL-B12 症例登録」、「ALL-B12 リスク登録」の 3 種類の登録が必要となる。本試験へ参加予定であったが事情により不参加となる場合は、前述する 3 種類の登録票のうち後 2 者に代わり「JPLSG 臨床研究不参加報告」を行う。オンラインシステム(https://ptosh.com)での報告を原則とする。事情によりこれが不可能な場合は、FAX 登録も受け付けるが電話登録は受け付けない。尚、JPLSG 登録は、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究」に則って行う。

本試験参加には、事前に施設 IRB または倫理審査委員会にて本試験実施計画書が承認されていること及び本試験への書面による参加同意取得が必要であるとしていた。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、厚生労働大臣に実施計画を届け出たのち、本試験への書面による参加同意取得が必要である。

7.1. JPLSG 登録

担当医は、ALLの施設診断がついたら下記手順に従い、速やかにJPLSG 登録を行う。

7.1.1. オンライン登録の手順

1) JPLSG Ptoshオンラインシステム(https://ptosh.com)にアクセスし、患者登録を含むJPLSG登録画面で必要事項を入力する。
2) 必要事項を入力送信後、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)。

7.1.2. FAX 登録の手順（オンライン登録不可の場合）

1)「JPLSG登録票」に必要事項を記入し、データセンターにFAX送信する。
2) データセンターにて登録内容を確認の上、代理入力を行う。
3) データセンターから JPLSG 登録コードが FAX またはメールにて届く。

＜JPLSG登録時の注意事項＞

※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。

※ 施設外検査(中央診断、中央検査)に使用する患者識別用のコードとしてはJPLSG登録コードを使用してください(患者名をJPLSG登録コードに書き替える)。

※JPLSG 登録日は、オンラインで JPLSG 登録コードが発行された日付とする。JPLSG 登録画面印刷は各施設の必要に応じて対応。

※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-B12 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。

尚、「JPLSG 登録票」、「ALL-B12 症例登録票」は、JPLSG のホームページ (http://www.jplsg.jp) の会員のページに掲載、「JPLSG 疫学研究」の「書類リスト」、及び「ALL-B12 研究」の「関連書類」より各々ダウンロード可能である。

※中央診断提出同意がない場合は、中央診断施設への検体提出ができません。

※余剰検体提出同意が未確認の場合は、JPLSG 登録後 4 週間以内に余剰検体同意取得報告を提出すること。

7.2. ALL-B12 症例登録

JPLSG登録後、BMA1 にて診断が確定したB-ALL 症例において、本試験の適格性を満たした場合に行う。

7.2.1. オンライン ALL-B12 症例登録の手順

1) オンラインシステム(https://ptosh.com)にアクセスし、ALL-B12症例登録画面で必要事項を入力する。
2) 適格性を満たしていれば ALL-B12 症例登録番号が発行される。

※症例登録日は、オンラインで症例登録番号が発行された日付とする。

7.2.2. FAX ALL-B12 症例登録の手順（オンライン登録不可の場合）

1) 「ALL-B12症例登録票」に必要事項を記入の上、データセンターにFAX 送信する。
2) データセンターにて登録適格性を確認し、代理入力を行う。
3) データセンターから ALL-B12 番号が FAX またはメールにて届く。

※ 症例登録日は、「ALL-B12 症例登録票」の FAX 送信日とする。

※ 「ALL-B12 症例登録票」は、JPLSGのホームページ（http://www.jplsg.jp）の会員のページ<「ALL-B12研究」>「関連書類」よりダウンロード可能である。

＜ALL-B12症例登録時の注意事項＞

※ ALL-B12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-B12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-B12 症例登録番号のどちらを用いてもよいものとする。

※ オンライン登録不可施設は、ALL-B12症例登録後、該当症例の経過を記載する為に必要な調査票に相当するWeb画面を各自印刷して使用する。

7.3. JPLSG 臨床研究不参加報告

ALL-B12 参加予定として 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、不参加が決定した時点で、速やかに不参加報告を行う。

7.4. ALL-B12 リスク登録

リスクは、SR、IR、HRの3つに分類される。

リスク決定時期は、day1,day8,day15,day29,day33にまたがるので、リスク因子について必要なデータは指定の時期に速やかに提出すること。

リスク判定までに試験中止に至った場合であっても、中止日までの情報を入力送信する。

7.4.1. オンライン ALL-B12 リスク登録の手順

オンラインシステム(https://ptosh.com)にアクセスし下記手順で必要事項を入力する。

1)「ALL-B12 リスク因子報告 day21 まで(暫定リスク登録)」画面で day1,day8, day15(BMA2)及び day22 までに結果が出るリスク関連検査結果を入力し暫定リスク分類を確認する。day1 での CNS 陽性例(または初発時 CNS3c) 、または PPR 例、MLL-AF4 または E2A-HLF、44 本以下はこの時点でリスクが HR に確定する。

2)「ALL-B12 リスク因子報告 day33-40(確定リスク登録)」画面で BMA3/TP1 の検査結果を入力し、早期強化療法からのリスク分類を確認する。IR と HR は引き続き各リスクの「自動割付」シートを送信し、ランダム割付を行う。

3) IR と HR は、割付けアームを確認する(「自動割付」シート送信時に画面上に表示される。及び送信済み「自動割付」シートを開くと表示されている)。

※ALL-B12リスク登録日については、施設からの「リスク因子報告day33-40(確定リスク登録)」の入力送信日とする。

7.5. ランダム割付

SR, IR, HR の 3 つのリスクごとにアーム A, B の 2 群にランダムに割り付ける。IR 群で割り付け前に L-ASP が使用不能となった例はランダム割り付けを行わず、IR 標準群 (アーム A) で治療を行う。ダウン症例は HR 群を除いてランダム割り付けを行わない。割り付けは、最小化法を用いる。SR および IR ではアーム A を標準治療群、アーム B を試験治療群とし、HR ではアーム A を HR ブロック群、アーム B を HR-VCR 群とする。

7.6. 早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)後の確認

各リスクの早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)後に非寛解の症例はプロトコール治療中止とする。寛解・非寛解の判断は施設診断に基づいて行う。

各リスクの早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)後に非寛解と判定した場合、担当医師は速やかに Ptosh オンラインにアクセスし「検査結果報告(BMA4/TP2)」と「ALL-B12 中止届」をデータセンターへ提出する。オンライン登録を原則とする(FAX 登録も受け付ける)。

尚、施設診断で非寛解と判定されプロトコー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、プロトコー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ー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、プロトコー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ール治療中止はない。

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_A2、I_A4)後(BMA3 : TP1)および各リスクの早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)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。HR の場合は、移植適応か否かの確認を行う。

7.7. 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

【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. プロトコール記載薬剤の名称、略語、有効数字

本プロトコール治療で使用する薬剤名(略語、一般名、代表的な商品名)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	代表的な商品名	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 サイトサール	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 デキサメタゾン オルガドロン デキサート	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	6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	メソトレキセート	有効数字2桁
PSL	プレドニゾロン	プレドニン プレドニゾロン	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
LV	ロイコボリンカルシウム	ロイコボリン	有効数字2桁

＜プロトコールで使用される薬剤に関連するその他の略語＞
HD：大量、 TIT：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(○h)：時間を規定する静注
IV(push)： ワンショットで静注
IV(push or ○min) (push or ≤○min)： 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

体表面積＝｛身長　cm　×　体重　kg　÷　3600｝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、各治療コースの開始時のものを用いること。

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 m^2
例 2： 1. 267 → 1. 27 m^2
例 3： 0. 968 → 0. 97 m^2

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の30 %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. ダウン症児の取り扱い

本プロトコールではダウン症児も対象とする。ダウン症児においては MTX 治療の治療毒性が報告されているため[76]、いずれのリスクでも HD-MTX 療法の投与量を初回は 0.5 g/m^2 とし、ロイコボリン救援も追加する。毒性が許容できれば、2 回目以降の投与量は 1 g/m^2 にする。詳細はダウン症に対するメトトレキサート療法(protocol M-Down)を参照。ダウン症は、SR と IR では、ランダマイズせず標準群として治療する。HR では、ランダマイズする。

8.1.5. 髄外病変について

1) 初発時 CNS 陽性例の治療

初発時 CNS3 の患者は HR 群として髄注の追加および頭蓋照射 (18 Gy) を加える。CNS2 の患者は髄注の追加のみを行い、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」「3) traumatic tap の取り扱い」に従い、上記のように治療変更を行う。

2) 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。リスクもそのままで治療され、再寛解導入療法(III、III+L、または III+VL)前に正常サイズとなれば、照射も行わない。再寛解導入療法の前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。

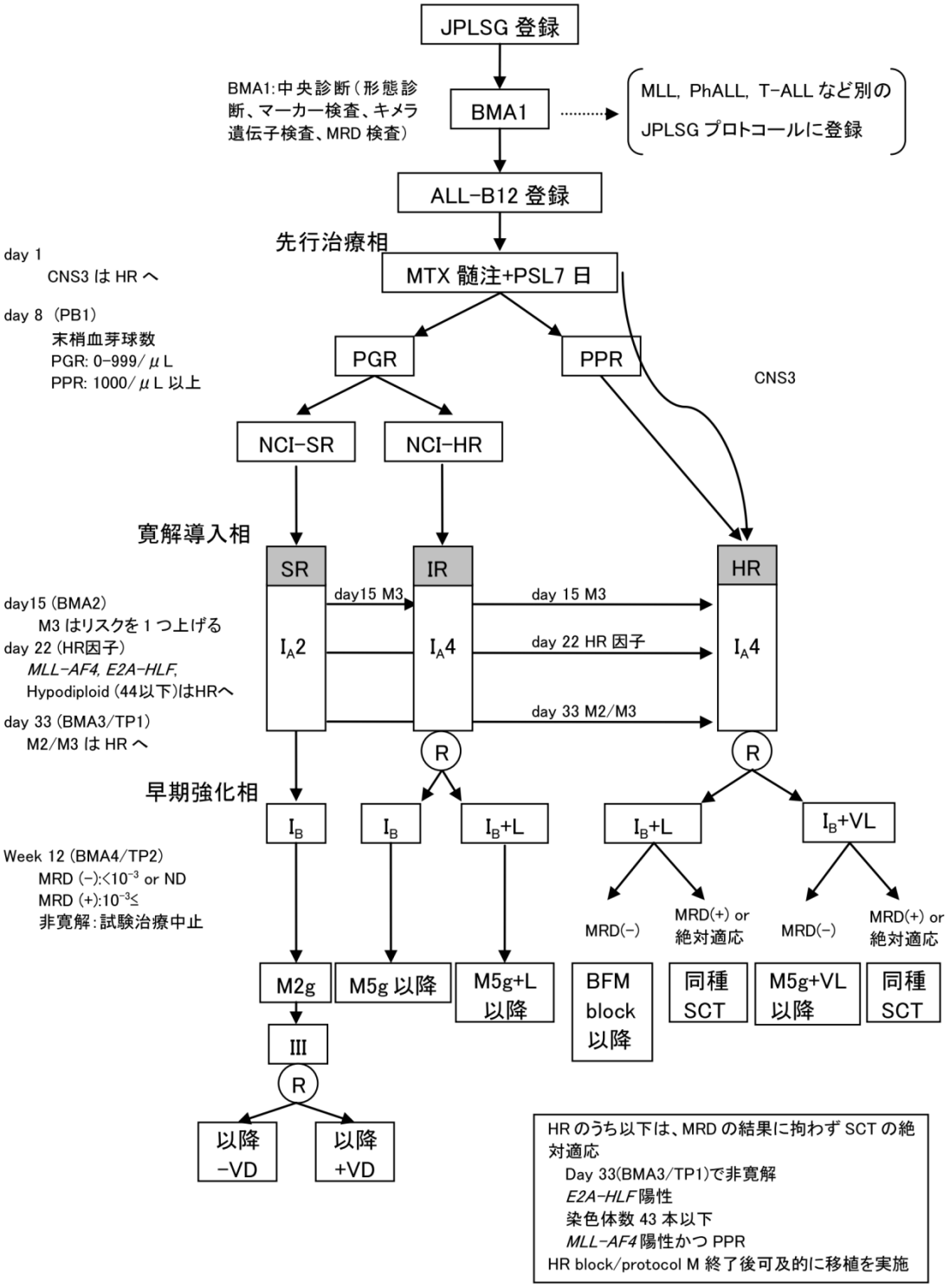
3) 初発時骨病変について

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。

8.2. 治療レジメン

8.2.1. リスク分類

リスクは、SR、IR、HRの3つに分類される。本プロトコールでは、リスク決定時期がday 1～day 33にまたがるので、注意が必要である。



SR： HR以外かつPGRかつNCI-SRかつday15がM1/M2

IR： HR以外かつNCI-HR

または

PGRかつNCI-SRかつday 15のM3

HR： 以下のHR因子が1つ以上ある。

CNS3（day 1に判定）

PPR（day 8に判定）

*MLL-AF4*陽性(day 15までに判定)

PGRでNCR-HRでDay 15のM3（day 15に判定）

*E2A-HLF*遺伝子異常（day 29までに判定）

Hypodiploid（44以下）（day 29までに判定）

ただしSR/IRで、TP1(day 33)で非寛解（寛解の定義はp109「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照）の場合はHRにリスクアップする。白血病細胞による髄外臓器浸潤の残存も非寛解に含む。残存との判断には病理学的な確認を原則とするが、検査が困難な場合など判断に迷う場合は研究代表者または各グループ担当者に相談すること。

8.2.2. PSL 反応性

表：PSL反応性

day8末梢血芽球数	
PGR	0～999/μL
PPR	1000/μL≦

8.2.3. NCI 分類

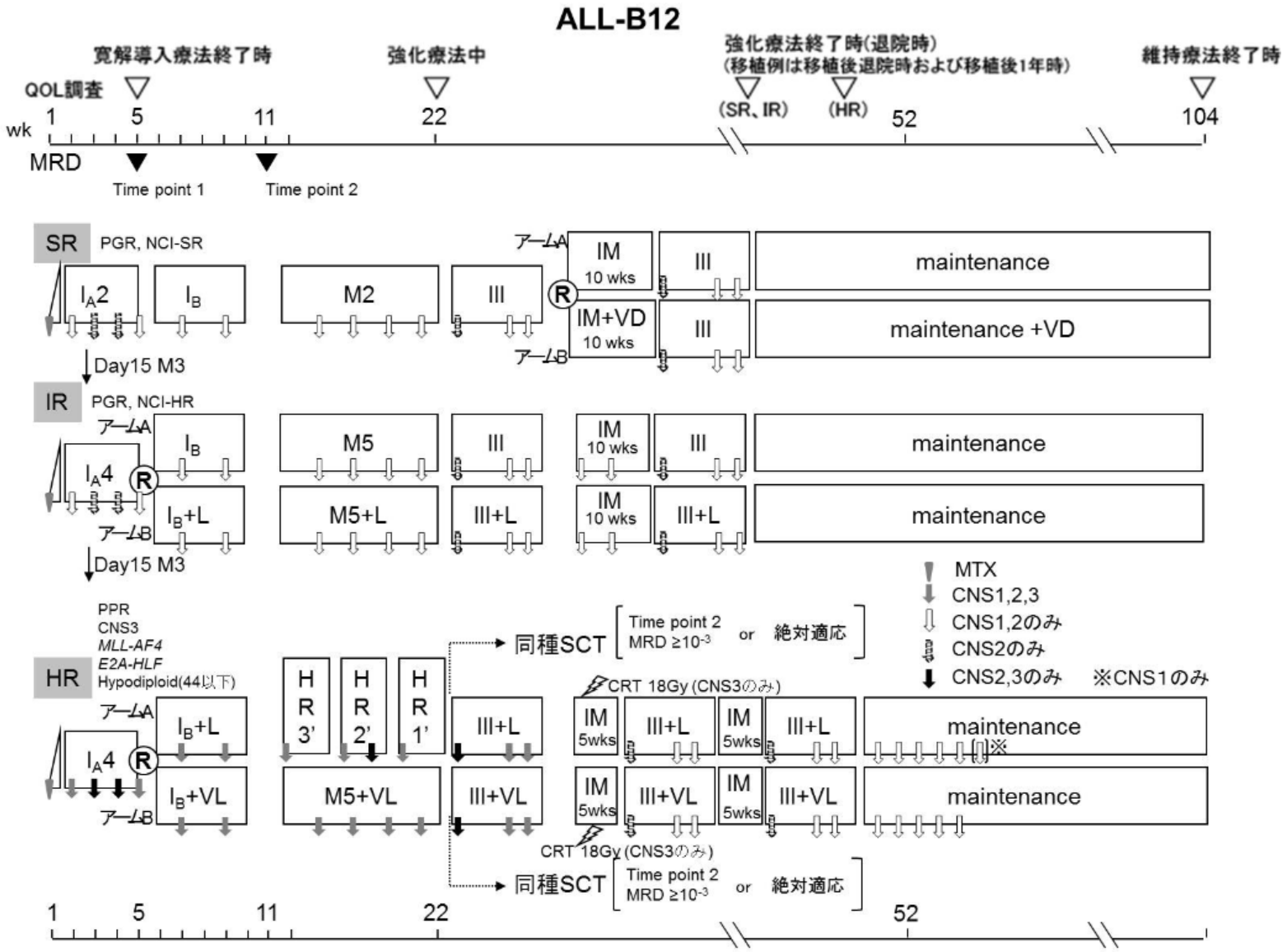
表：NCI分類

		初診時白血球数*	
		<50000 /μL	50000 /μL≦
年齢	1～9歳	SR	HR
	10歳以上	HR	HR

*治療開始までの最高値を用いて分類を行う。

8.3. 治療概略

1) NCI分類、PSL反応性などを用いて、3群に層別化し、BFMの治療骨格をベースに治療を行う（図）。
2) SRでは、再寛解導入療法(プロトコールIII)（後述）後に、VDパルスの有無でランダマイズ(第III相)を行う。IRではI_A4（後述）後にL-ASPの強化の有無でランダマイズ(第III相)を行う。HRではI_A4後にL-ASPとVCRの強化でランダマイズ（第II相）を行う。
3) 同種移植の適応は、1) I_A2、I_A4終了後の非寛解、2) HRかつBM4/TP2のMRD陽性例、3) *E2A-HLF* 陽性、4) 染色体数43以下(44はHRだが移植適応でない)、5)*MLL-AF4*陽性かつPPRである。
4) 予防的頭蓋照射は行わない。


ALL-B12
寛解導入療法終了時
強化療法中
強化療法終了時(退院時)
(移植例は移植後退院時および移植後1年時)
維持療法終了時
QOL調査
wk
1
5
11
22
(SR、IR)
(HR)
52
104
MRD
Time point 1
Time point 2
SR
PGR, NCI-SR
IA2
IB
M2
III
アームA
IM
10 wks
III
maintenance
R
IM+VD
10 wks
III
maintenance +VD
アームB
Day15 M3
IR
PGR, NCI-HR
アームA
IB
M5
III
IM
10 wks
III
maintenance
IA4
R
IB+L
M5+L
III+L
IM
10 wks
III+L
maintenance
アームB
Day15 M3
MTX
CNS1,2,3
CNS1,2のみ
CNS2のみ
CNS2,3のみ
※CNS1のみ
PPR
CNS3
MLL-AF4
E2A-HLF
Hypodiploid(44以下)
HR
同種SCT
Time point 2
MRD ≥10-3
or
絶対適応
CRT 18Gy (CNS3のみ)
アームA
IB+L
HR 3'
HR 2'
HR 1'
III+L
IM
5wks
III+L
IM
5wks
III+L
maintenance
※
IA4
R
IB+VL
M5+VL
III+VL
IM
5wks
III+VL
IM
5wks
III+VL
maintenance
アームB
CRT 18Gy (CNS3のみ)
同種SCT
Time point 2
MRD ≥10-3
or
絶対適応
1
5
11
22
52

8.4. ランダマイズ

すべてのリスクで寛解を確認後、IRとHRは寛解導入療法1(I_A4)後、SRは再寛解導入療法(III)後にPtoshオンラインシステム上でランダム割り付けの手続きを行い、割り付けされた治療アームに従う。HRを除いてダウン症はランダマイズしない。

8.4.1. SR群

1) hyperdiploid (51以上)の有無、2) *TEL-AML1*の有無、3) BFM95MRの該当有無、4) 性別、5) 施設を割り付け調整因子とする。

ダウン症についてはランダム割り付けの対象外とし、標準アーム(A群)を適用する。

＊BFM95MRとは:「初発診断時白血球数20000 /μL以上、または初発診断時年齢6歳以上」かつ「HRでない」[17)]

8.4.2. IR群

1) day15骨髄所見がM3の有無(SR群からのrisk up症例か否か)、2) 初発時WBC数(5万未満と5万以上)、3)初発時年齢(10歳未満と10歳以上)、4)性別、5) 施設を割付調整因子とする。ダウン症および割り付け前にL-ASPが使用不能となった例は、についてはランダム割付の対象外とし、標準アーム(A群)を適用する。

8.4.3. HR群

1) hypodiploid(44以下), *MLL-AF4, E2A-HLF*のいずれかが陽性になったか否か、2)CNS3の有無、3)PPRの有無、4) BMA3/TP1での骨髄所見にてM2/M3であるか否か(HRへのrisk up症例か否か)、5)day15骨髄所見にてM3であるか否か(IRからのrisk up症例か否か)、6) 性別、7)施設を割り付け調整因子とする。尚、HRではダウン症も非ダウン症と同様にランダム割り付けの対象とする。

8.5. 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。ダウン症候群の児でも投与量は変更しない。

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)年齢を用いる。

年齢別髄注量:

初回の髄注(IT-MTX)

年齢(歳)	1	2	3≦
MTX(mg)	8	10	12

2回目以降の髄注(TIT)

年齢(歳)	1	2	3≦
MTX(mg)	8	10	12
Ara-C(mg)	20	26	30
PSL(mg)	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。
・髄注については祝休日などの社会的事情による 3 日までの投与日の変更は許容する。

8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点

各治療コースの開始基準・治療変更基準に加えて以下の基準を適用する。

以下の治療相で共通

SR（標準危険）群：M2（MTX 投与量 2 g/m^2）
IR（中間危険）群：M5, M5+L（MTX 投与量 5 g/m^2）
HR（高危険）群：HR2', HR1', M5+VL（MTX 投与量 5 g/m^2）
・ダウン症候群の児はすべての危険群で初回は 0.5 g/m^2、2 回目以降は 1 g/m^2 であるが、開始基準や実施にあたっての注意点は共通である。ただし、血中濃度が高値でなくてもロイコボリン救済は 6 回おこなう。

(1) HD-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ンクリアランス(CCR)を測定し、正常(CCR 60 mL/min/1.73m^2 以上)であること。
2) 肝機能:D-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) HD-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：HD-MTX 投与の 3 時間前までには 3,000 mL/m^2/日の補液を開始し、MTX 血中濃度が 0.25μmoL/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は基準範囲となるまで 4,500 mL/m^2/日に増加する。この場合、次回以降の HD-MTX 投与時の補液は最初から 4,500 mL/m^2/日とする。
4)利尿：水分バランスが+400 mL/m^2/12hr 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 μmoL/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)HD-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 0.25μmoL/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 HD-MTX 投与の 6 日前から必ず中止すること。

7)HD-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。

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/m²
48（必須）	MTX_{48}　≦ 0.4	48	15 mg/m²
54（任意）	MTX_{54}　≦ 0.25	54	15 mg/m²
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 μmoL/L を越え 5 μmoL/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 μmoL/L を越える場合は 5 μmoL/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：LV 投与量 (mg)=MTX（μmoL/L）× 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 μmoL/L を越え 1 μmoL/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 μmoL/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 μmoL/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 μmoL/L を再び越えた場合には LV 再開する（15 mg/m²)。

8) 54 時間値で 0.25 μmoL/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 μmoL/L 以下）には、0.25 μmoL/L 以下になるまで LV 15 mg/m²を 6 時間毎に投与する。1.0 μmoL/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 μmoL/L 以下であれば LV 終了とする。0.25 μmoL/L を越えている場合には 0.25 μmoL/L 以下になるまで LV 15 mg/m²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(μmoL/L)	0.25< C≦1.0	1.0< C≦2.0	2.0< C≦3.0	3.0< C≦4.0	4.0< C≦5.0	5.0< C
LV (mg/m²)	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（μmoL/L）× 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。

8.7. 治療スケジュール

以下の治療スケジュールは、各ブロックに分けて記載する。

SR 標準群、SR 試験群、IR 標準群、IR 試験群、HR ブロック群、HR-VCR 群については、各項の該当コース及び、「8.3. 治療概略」の図を参照してください。

8.7.1. 先行治療相(Ip)

該当コース

(1)リスク判定前全例

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。

開始基準:診断後、JPLSG 登録及び ALL-B12 症例登録を行った後、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								
day	0	1	2	3	4	5	6	7
PSL								
MTX IT		◎						
骨髄検査	★(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。)(投与量は年齢別基準を用いる。「8.5.髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

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。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/μL 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。

※全リスク共通の先行治療相(Ip)の注意：途中にリスクの変更があり得るので注意する。

1) day 1 CSF が CNS3(初発時 CNS 症状有:CNS3c 含む)の場合は、HR へ

2) PB1 (day 8)の末梢血の blast 数を評価「9.1.4. PSL 反応性の定義」参照) し、

a) PGRはSRまたはIRへ

・初診時白血球数 5 万未満かつ 1〜9 歳→SR へ

・初診時白血球数 5 万未満かつ 10 歳以上→IR へ

・初診時白血球数 5 万以上(年齢は問わない) →IR へ

b) PPR は HR へ

8.7.2. 寛解導入療法（ I_A2・I_A4）

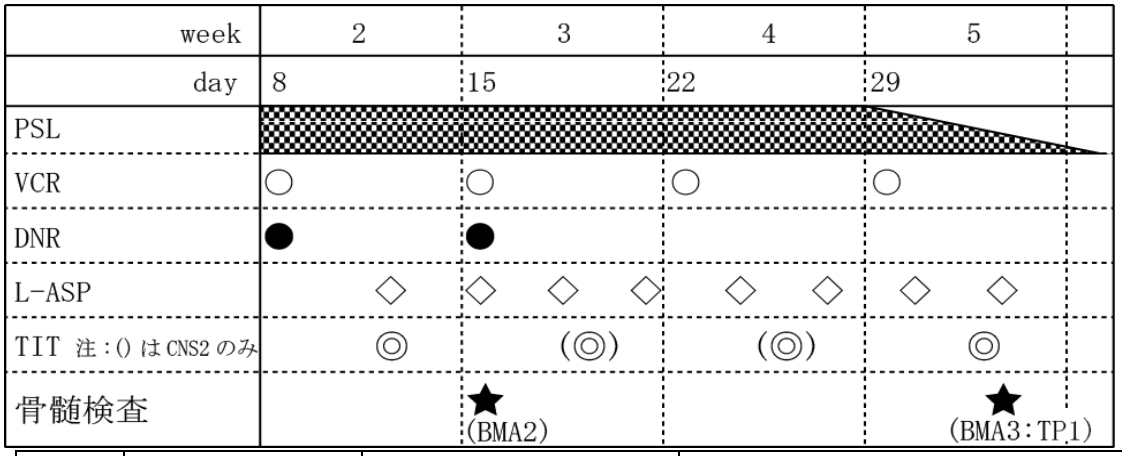
開始基準:以下の 1) 2) 3)のすべてを満たすことが必要である。

1) day 8 以降であること(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「8.9.1.の 薬剤別治療変更基準」、「8.8.2.の 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。

8.7.2.1. I_A2

該当コース

SR 群共通の寛解導入療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max.2.0 mg)	day 8, 15, 22, 29
PSL	PO or IV 分 3	60 mg/m^2	day 8-28
PSL	PO or IV 分 3	30→15→7.5 mg/m^2	day 29-37 (9 日間で漸減中止)
DNR	IV(1h)	30 mg/m^2	day 8, 15
L-ASP	IM or IV(1h)	5,000 U/m^2	day 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 12, 33 CNS2 は day18,27 を追加する

※SR 群共通の寛解導入療法(I_A2)の注意：途中にリスクの変更があり得るので注意する。

1) day 8(PB1)の末梢血の blast 数を評価「9.1.4. PSL 反応性の定義」参照) し、PPR は HR に変更
2) day 15 の骨髄を評価する(BMA2)。(「9.1.3. M1, M2, M3 marrow の定義」参照)

day 15のM3はIRに変更

（注釈＊day15が祝日や週末などの場合、BMA2を前後1日ずらして行うことは許容するが、day16に行う場合はday15のVCRとDNRもday16に変更し、BMA2の施行後に投与すること）

3) day22のHR因子が判明次第

*MLL-AF4*遺伝子異常：HRに変更

*E2A-HLF*遺伝子異常：HRに変更

Hypodiploid(44以下)：HRに変更

4) BMA3/TP1： day 33に骨髄を評価する。

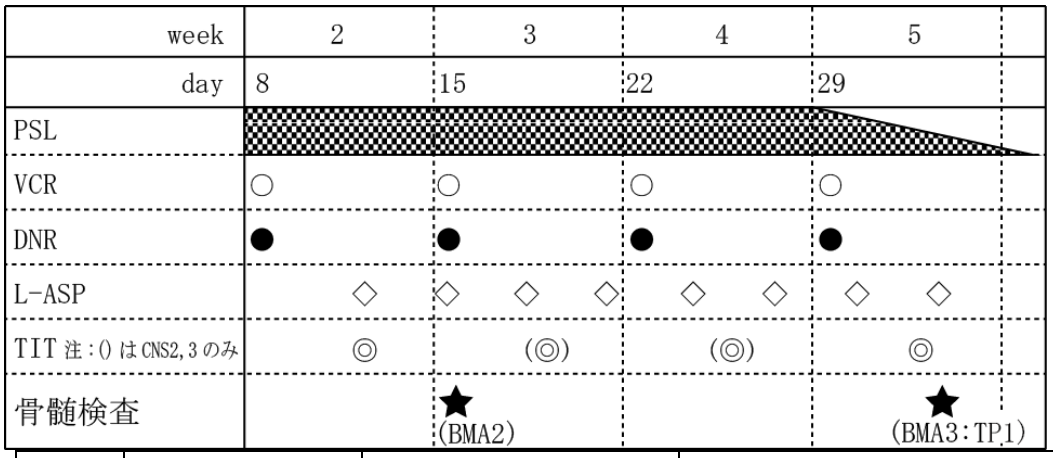
注釈＊寛解導入療法(I_A)終了後の骨髄穿刺:BMA3（TP1）のタイミング **は「6.6. 寛解導入療法終了後の骨髄穿刺:BMA3(TP1)のタイミング」を参照。**

8.7.2.2. I_A4

該当コース

(1) IR 群の寛解導入療法

(2) HR 群の寛解導入療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max.2.0 mg)	day 8, 15, 22, 29
PSL	PO or IV 分3	60 mg/m^2	day 8-28
PSL	PO or IV 分3	30→15→7.5 mg/m^2	day 29-37 (9日間で漸減中止)
DNR	IV(1h)	30 mg/m^2	day 8, 15, 22, 29
L-ASP	IM or IV(1h)	5,000 U/m^2	day 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 12,33 CNS2 または CNS3 は day18,27 を追加する

※IR群共通の寛解導入療法(I_A4)の注意：途中にリスクの変更があり得るので注意する。

1) PB1 (day 8)の末梢血のblast数を評価（「9.1.4. PSL反応性の定義」参照）し、

PPRはHRに変更

2) day 15の骨髄を評価する(BMA2)。(「9.1.3. M1, M2, M3 marrowの定義」参照)

day 15のM3はHRに変更

(注釈＊day15が祝日や週末などの場合、BMA2を前後1日ずらして行うことは許容するが、day16に行う場合はday15のVCRとDNRもday16に変更し、BMA2の施行後に投与すること)

3) day22のHR因子が判明次第

*MLL-AF4*遺伝子異常：HRに変更

*E2A-HLF*遺伝子異常：HRに変更

Hypodiploid(44以下)：HRに変更

4) BMA3/TP1: day 33に骨髄を評価する。

5) I_A4終了後にランダマイズされ、標準群と試験群に振り分ける。(「8.4. ランダマイズ」参照)

※HR群共通の寛解導入療法(I_A4)の注意

・day1 CSF結果がCNS3

・PB1 (day 8)の末梢血のblast数を評価（「9.1.4. PSL反応性の定義」参照）にてPPR

・day22のHR因子あり：*MLL-AF4*遺伝子異常,*E2A-HLF*遺伝子異常,Hypodiploid(44以下)

1) BMA3/TP1: day 33に骨髄を評価する。

2) I_A4終了後にランダマイズされ、HRブロック群とHR試験群に振り分けられる。(「8.4. ランダマイズ」参照)。

注釈＊寛解導入療法(I_A4)終了後の骨髄穿刺:BMA3 (TP1) のタイミングは、「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。

8.7.3. 早期強化療法(I_B・I_B+L・I_B+VL)

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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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_A2、I_A4 のいずれか) 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、I_B+L、I_B+VL のいずれか)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/μL 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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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/μL 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。

注釈＊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) 毎回の Ara-C ブロックは白血球数 500/μL 以上で開始すること。
2) Ara-C ブロックは可能な限り途中で中断(休止)しない（ただし、好中球数 0/μL の場合はブロック途中でも中断(休止)する）。
3) Ara-C ブロックを途中で中断せざるを得ない場合は、全ての薬剤投与を中断する。

＊2回目のCPA投与開始基準

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

8.7.3.1. I_B

該当コース

(1) SR 群共通の早期強化療法

(2) IR 標準群(アーム A)の早期強化療法

week	6	7	8	9	10	11
day	36	43	50	57	64	
CPA	□				□	
Ara-C	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■		
6-MP	▦▦▦▦	▦▦▦▦	▦▦▦▦	▦▦▦▦		
TIT		◎		◎		
骨髄検査						★(BMA4:TP2)

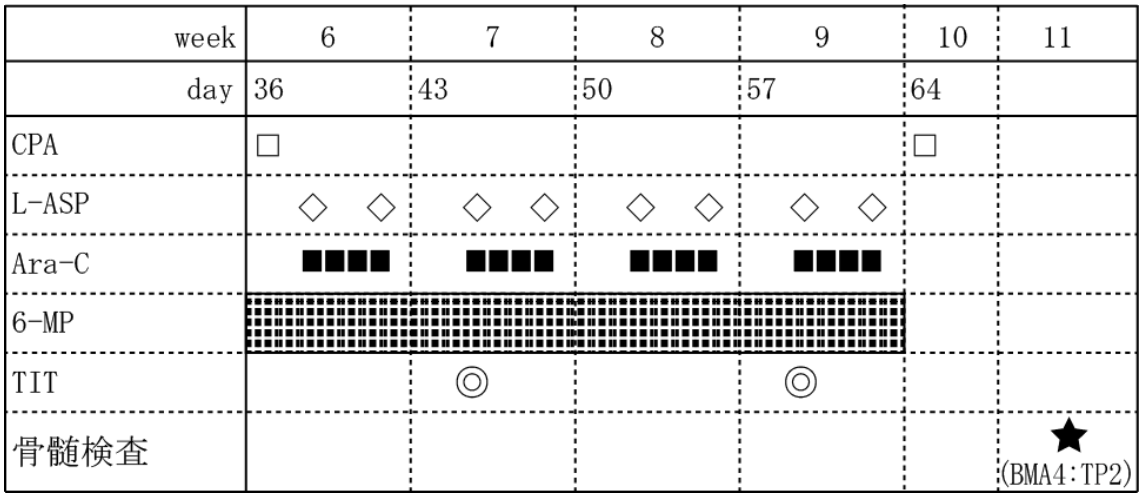
薬剤	投与経路	投与量	投与日
CPA	IV(1h)	1,000 mg/m^2	day 36, 64
Ara-C	IV(push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-MP	PO 夜就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 36-63
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 45, 59

8.7.3.2. I_B+L

該当コース

(1) IR 試験群(アーム B)の早期強化療法

(2) HR ブロック群(アーム A)の早期強化療法

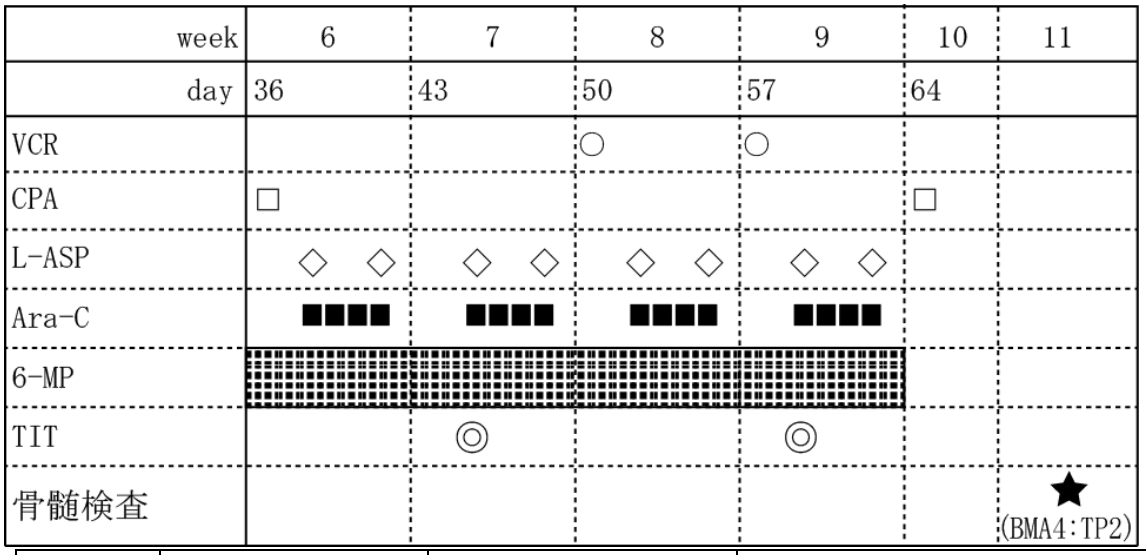


薬剤	投与経路	投与量	投与日
CPA	IV(1h)	1,000 mg/m^2	day 36, 64
L-ASP	IM	5,000 U/m^2	day 38, 41, 45, 48, 52, 55, 59, 62
Ara-C	IV(push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-MP	PO 夜就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 36-63
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 45, 59

8.7.3.3. IB+VL

該当コース

(1) HR-VCR 群(アーム B)の早期強化療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 50, 57
CPA	IV(1h)	1,000 mg/m^2	day 36, 64
L-ASP	IM	5,000 U/m^2	day 38, 41, 45, 48, 52, 55, 59, 62
Ara-C	IV(push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-MP	PO 夜就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 36-63
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 45, 59

※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)

8.7.3.4. 治療変更基準:

好中球数 0 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。

8.7.3.5. 支持療法

1) 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。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) メチルプレドニゾロン(mPSL) 1～2 mg/kg を投与する。

＊ 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。

2) 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/日の補液とラシックス®などの利尿剤を投与し、充分な利尿を保つよう努める。

3) 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。

4) 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。

早期強化療法(IB、IB+L、IB+VLのいずれか)終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点

早期強化療法(IB)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(IB、IB+L、IB+VL のいずれか)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)。

8.7.4. 強化療法(M2・M5・M5+L・M5+VL)

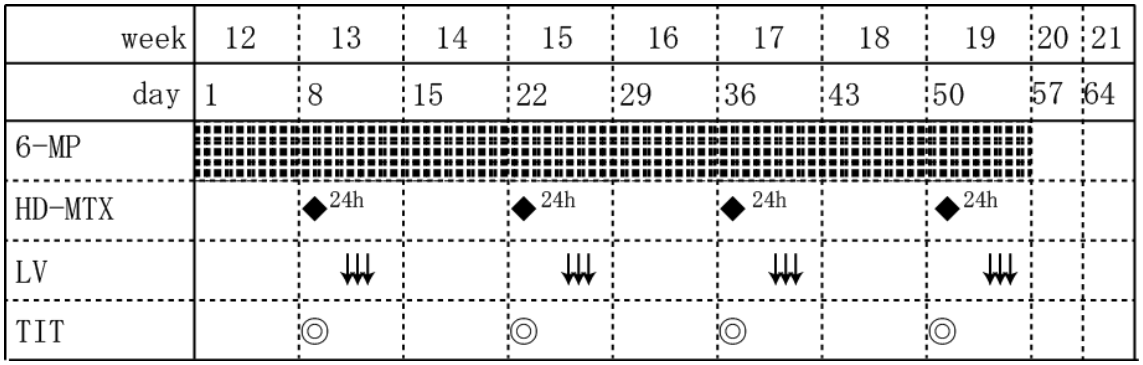
開始基準:以下の 1)～5)のすべてを満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 5 万/μL 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 HD-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ンクリアランス(CCR)を測定し、正常(CCR 60 mL/min/1.73 m^2 以上)であること。
4) 肝機能:D-Bil が 1.5 mg/dL 未満および 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。

8.7.4.1. M2

該当コース

(1) SR 群共通の強化療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV(24h) 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。	2 g/m^2	day 8, 22, 36, 50
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42,48 and 54h
6-MP	PO 就寝前 分 1	25 mg/m^2	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 8, 22, 36, 50 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

※1. LV 投与法詳細及び HD-MTX 投与の注意点は「8.6. 大量 MTX(HD-MTX)投与の注意点」参照。

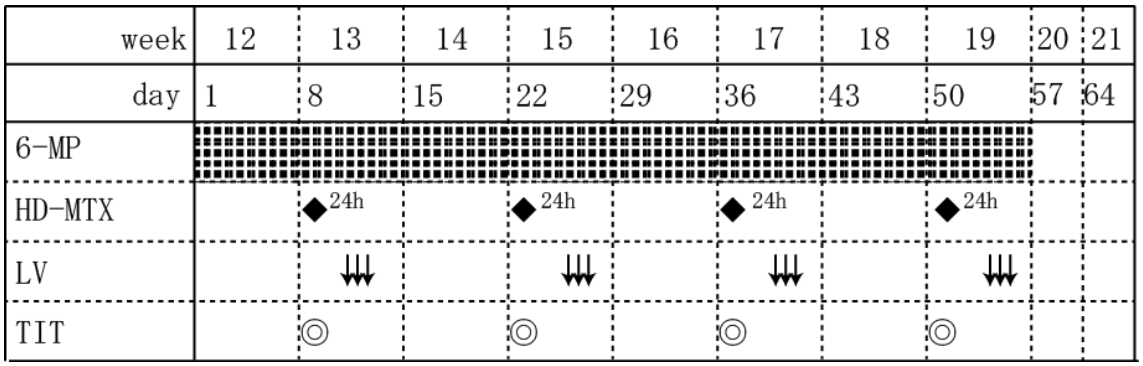
Protocol M-Down (ダウン症に対する MTX 療法)

初回 MTX 0.5 g/m² IV(24h) (投与日数は上記と同じ)
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 15 mg/m² IV X 6 回(at 42, 48, 54, 60, 66, 72hr) 但し、24 時間の血中濃度が 150 μmol/l 以上の場合は 36h から救済を開始する。また、72 時間の血中濃度が 0.25 μmol/l 以上の場合は 0.25 μmol/l 未満になるまで LV 救済を継続する(66 時間の血中濃度は必ず測定する)。
6-MP と TIT は上記と同じ。
1 回目の HD-MTX の毒性が許容できる場合は、2 回目以降 MTX 1 g/m² IV(24h) (投与日数は上記と同じ)

8.7.4.2. M5

該当コース

(1) IR 標準群(アーム A)の早期強化療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV(24h) 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。	5 g/m²	day 8, 22, 36, 50
LV 救済	IV	15 mg/m²	at 42,48 and 54h
6-MP	PO 就寝前 分 1	25 mg/m²	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」	day 8, 22, 36, 50 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

※1. LV 投与法詳細及び HD-MTX 投与の注意点は「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」参照。

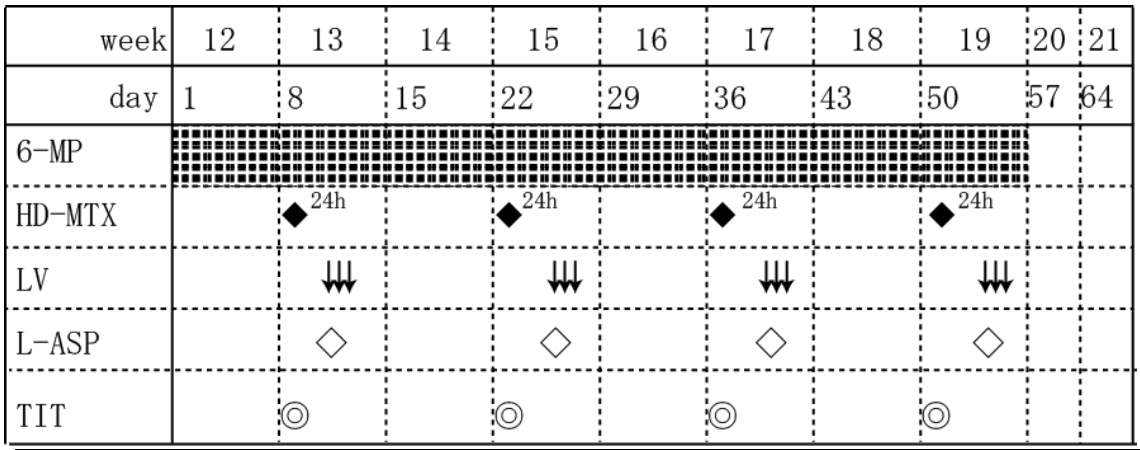
Protocol M-Down (ダウン症に対する MTX 療法)
初回 MTX 0.5 g/m² IV(24h) (投与日数は上記と同じ)
投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h で点滴静注する。
ロイコボリン(LV)救済 15 mg/m² IV X 6 回(at 42, 48, 54, 60, 66, 72hr) 但し、24 時間の血中濃度が 150 μmoL/L 以上の場合は 36h から救済を開始する。また、72 時間の血中濃度が 0.25 μmoL/L

以上の場合は0.25 μmoL/L 未満になるまでLV 救済を継続する(66 時間の血中濃度は必ず測定する)。
6-MP と TIT は上記と同じ。
1 回目の HD-MTX の毒性が許容できる場合は、2 回目以降 MTX 1 g/m² IV(24h) (投与日数は上記と同じ)

8.7.4.3. M5+L

該当コース

(1) IR 試験群(アーム B)の強化療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV(24h) 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。	5 g/m²	day 8, 22, 36, 50
LV 救済	IV	15 mg/m²	at 42,48 and 54h
6-MP	PO 就寝前 分 1	25 mg/m²	day 1-56
L-ASP	IM	12,500 U/m²	day 10, 24, 38, 52
TIT	髄注	年齢別基準を用いる 「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 8, 22, 36, 50 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

※1. LV 投与法詳細及び HD-MTX 投与の注意点は「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」参照。

Protocol M-Down (ダウン症に対する MTX 療法)
初回 MTX 0.5 g/m² IV(24h) (投与日数は上記と同じ)
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 15 mg/m² IV X 6 回(at 42, 48, 54, 60, 66, 72hr) 但し、24 時間の血中濃度が 150 μmoL/L 以上の場合は 36h から救済を開始する。また、72 時間の血中濃度が 0.25 μmoL/L 以上の場合は 0.25 μmoL/L 未満になるまで LV 救済を継続する (66 時間の血中濃度は必ず測定する)。

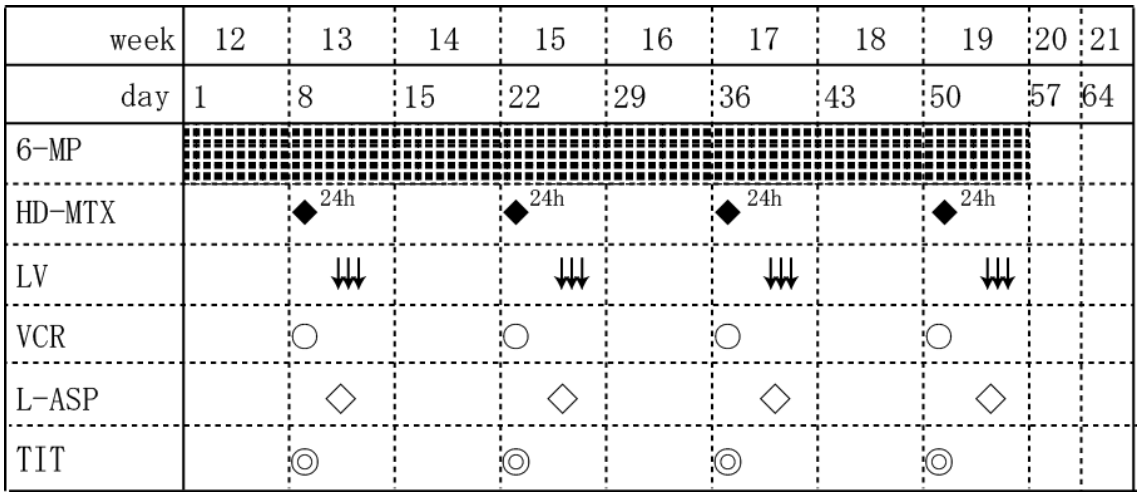
6-MP と TIT は上記と同じ。

1 回目の HD-MTX の毒性が許容できる場合は、2 回目以降　MTX　1 g/m^2　IV(24h)（投与日数は上記と同じ）

8.7.4.4. M5+VL

該当コース

(ア)HR-VCR 群(アーム B)の強化療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
HD-MTX	IV(24h) 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。	5 g/m^2	day 8, 22, 36, 50
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42,48 and 54h
6-MP	PO 就寝前　分 1	25 mg/m^2	day 1-56
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max.2.0 mg)	day 8, 22, 36, 50
L-ASP	IM	12,500 U/m^2	day 10, 24, 38, 52
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 8, 22, 36, 50 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。

※1. LV 投与法詳細及び HD-MTX 投与の注意点は「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」参照。

Protocol M-Down　(ダウン症に対する MTX 療法)

初回　MTX　0.5 g/m^2　IV(24h)　　(投与日数は上記と同じ)

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　15 mg/m^2 IV X 6 回(at 42, 48, 54, 60, 66, 72hr)　但し、24 時間の血中濃度が 150 μmoL/L 以上の場合は 36h から救済を開始する。また、72 時間の血中濃度が 0.25 μmoL/L 以上の場合は 0.25 μmoL/L 未満になるまで LV 救済を継続する(66 時間の血中濃度は必ず測定する)。

6-MP と TIT は上記と同じ。

1 回目の HD-MTX の毒性が許容できる場合は、2 回目以降　MTX　1 g/m^2　IV(24h)　(投与日数は上記と同じ)

8.7.4.5. 治療変更基準

- **M2 の治療変更基準**

1) 2 回目以降の HD-MTX の投与開始基準(1)(「8.7.4 強化療法 (M2・M5・M5+L・M5+VL)」参照)が満たされない場合は 6-MP を中断し、投与開始基準(1)が満たされた時点で 6-MP なしで HD-MTX 2 g/m^2 を進める方針とする。6-MP を中断した HD-MTX を行うことで次回の HD-MTX の投与開始基準(1)を満たした場合は、HD-MTX の開始とともに 6-MP を再開して HD-MTX を行う。ただし、6-MP なしの HD-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 HD-MTX 投与を 1 g/m^2 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 HD-MTX 投与を中止する。HD-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。HD-MTX 終了後の 6-MP の追加投与は最大 2 週間とする。
2) HD-MTX の投与で広範な口腔粘膜障害(CTCAE ver4.0 の grade 4)を認めた場合は、以降の HD-MTX 投与を 1 g/m^2 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 HD-MTX 投与を 1 g/m^2 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 HD-MTX 投与を中止する。
3) HD-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 HD-MTX 治療を中止する。
4) HD-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。

- **M5 の治療変更基準**

1) 2 回目以降の HD-MTX の投与開始基準(1)(「8.7.4 強化療法 (M2・M5・M5+L・M5+VL)」参照)が満たされない場合は 6-MP を中断し、投与開始基準(1)が満たされた時点で 6-MP なしで HD-MTX 5 g/m^2 を進める方針とする。6-MP を中断した HD-MTX を行うことで次回の HD-MTX の投与開始基準(1)を満たした場合は、HD-MTX の開始とともに 6-MP を再開して HD-MTX を行う。ただし、6-MP なしの HD-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 HD-MTX 投与を 2 g/m^2 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 HD-MTX 投与を中止する。HD-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。HD-MTX 終了後の 6-MP の追加投与は最大 2 週間とする。
2) HD-MTX の投与で広範な口腔粘膜障害(CTCAE ver4.0 の grade 4)を認めた場合は、以降の HD-MTX 投与を 2 g/m^2 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 HD-MTX 投与を 2 g/m^2 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 HD-MTX 投与を中止する。
3) HD-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 HD-MTX 治療を中止する。
4) HD-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。

➢ **M5+L 及び M5+VL の治療変更基準**

1) 2 回目以降の HD-MTX の投与開始基準(1)(「8.7.4 強化療法 (M2・M5・M5+L・M5+VL)」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 6-MP なしで HD-MTX 5 g/m^2 および L-ASP 投与を進める方針とする。6-MP を中断した HD-MTX を行うことで次回の HD-MTX の投与開始基準(1)を満たした場合は、HD-MTX の開始とともに 6-MP を再開して HD-MTX を行う。ただし、6-MP なしの HD-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 HD-MTX 投与を 2 g/m^2 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 HD-MTX 投与を中止する。HD-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。HD-MTX 終了後の 6-MP の追加投与は最大 2 週間とする。

2) HD-MTX の投与で広範な口腔粘膜障害(CTCAE ver4.0 の grade 4)を認めた場合は、以降の HD-MTX 投与を 2 g/m^2 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 HD-MTX 投与を 2 g/m^2 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 HD-MTX 投与を中止する。

3) HD-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 HD-MTX 治療を中止する。

4) HD-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。

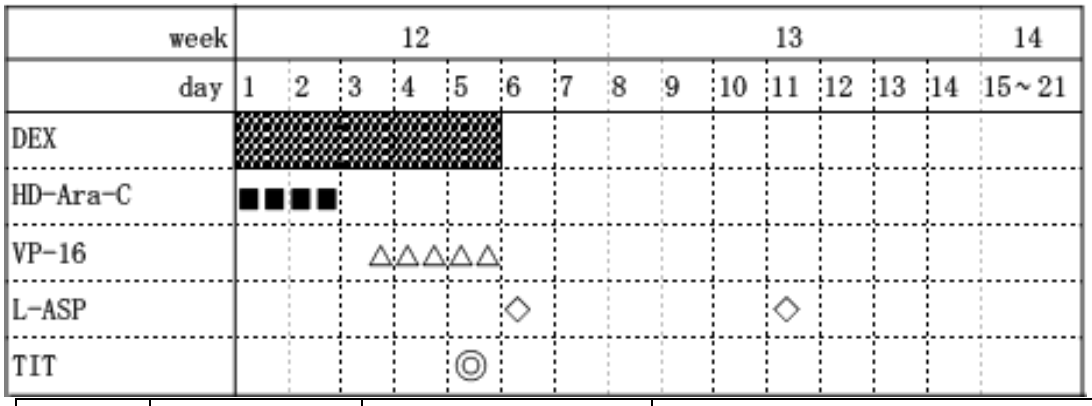
8.7.5. 強化療法（HR ブロック群：HR3 → HR2 → HR1）

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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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。

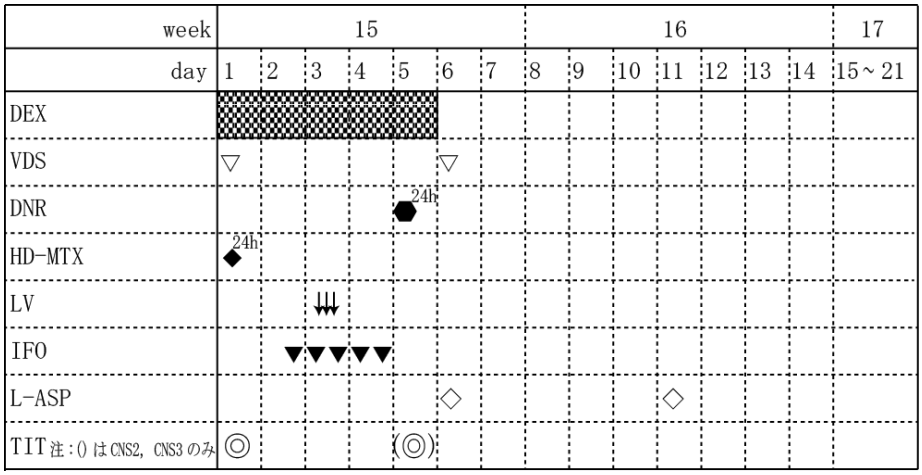
8.7.5.1. HR3



薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
HD-Ara-C	IV (3h)	2,000 mg/m^2	day 1-2 12h 毎に 4 回投与する
VP-16	IV (1h)	100 mg/m^2	day 3-5 12h 毎に 5(2+2+1)回投与する （day3 の初回投与は、午後に開始すること）
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 5

※毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する（体重 20kg 未満の患児では 50 mg、20kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する）。

8.7.5.2. HR2

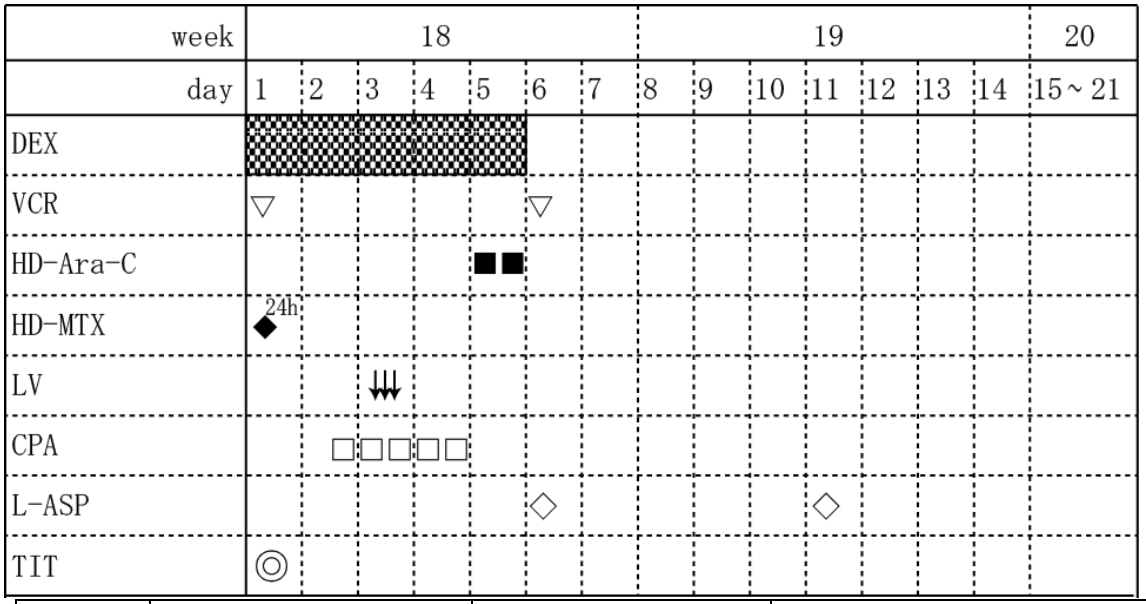


薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV	20 mg/m^2	day 1-5
VDS	IV	3 mg/m^2 (max 5.0 mg)	day 1, 6
HD-MTX	IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h	5 g/m^2	day 1
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42, 48 and 54h
IFO	IV (1h)	800 mg/m^2	day 2-4 mesna を併用し、12h 毎に 5 回投与する
DNR	IV (24h)	30 mg/m^2	day 5
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 CNS2, CNS3 のみ day5 を追加する

※毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する（体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する）。

※LV 投与法詳細及び HD-MTX 投与の注意点は「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」参照。

8.7.5.3. HR1



薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV　分 3	20 mg/m^2	day 1-5
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 6
HD-MTX	IV (24h)投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h で点滴静注する。	5 g/m^2	day 1
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42,48 and 54h
HD-Ara-C	IV (3h)	2,000 mg/m^2	day 5　12h 毎に 2 回投与する
CPA	IV (1h)	200 mg/m^2	day 2-4 (day2 の初回投与は午後に投与する)
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1

※毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する（体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する)。

※LV 投与法詳細及び HD-MTX 投与の注意点は「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」参照。

8.7.5.4. 支持療法

- **HR3とHR1の支持療法**

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。

- **HR2の支持療法**

1) 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 mL/m²/日の補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、充分な利尿を保つよう努める。
2) 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。

8.7.6. 再寛解導入療法(III・III+L・III+VL)

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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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。
3) 前の治療相の最終投薬後の休薬期間（大量 MTX（M2、M5、M5+L、M5+VL）療法の後には 2 週間、中間維持療法は SR 群および IR 群では 2 週間、HR 群では 1 週間）が経過している。

注意：day15 以降の治療に進む際にも上記 1),2)の基準を満たすことが必要である。
注意：大量 MTX 療法中に骨髄抑制などで 6MP の休薬が行われ、MTX 終了後に 6MP 単独で追加が行われた場合には休薬期間は「最終の大量 MTX から 2 週間、かつ最終の 6MP から 1 週間」とする。

8.7.6.1. III

該当コース

(1) SR 群共通の再寛解導入療法
(2) SR 標準群(アーム A)の再寛解導入療法（SR としては 2 回目）
(3) SR 試験群(アーム B)の再寛解導入療法（SR としては 2 回目）
(4) IR 標準群(アーム A)の再寛解導入療法 1 回目
(5) IR 標準群(アーム A)の再寛解導入療法 2 回目

week(1 回目)	22	23	24	25	26
week(2 回目)	37	38	39	40	41
day	1	8	15	22	29
DEX(10 歳未満)	▩	▩	▩		
DEX(10 歳以上)	▩		▩		
VCR	○	○			
THP	▲	▲			
L-ASP	◇ ◇	◇ ◇			
CPA			□		
Ara-C			■■■■	■■■■	
6-MP			▩	▩	
TIT 注:() は CNS2 のみ	(◎)		◎	◎	

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 8
10 歳未満の DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2	day 1-14
10 歳未満の DEX	PO or IV 分 3	5→2.5→1.25 mg/m^2	day 15-23 (9 日間で漸減中止)
10 歳以上の DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2	day 1-7, 15-21
THP	IV (1h)	25 mg/m^2	day 1, 8
L-ASP※1	IM	10,000 U/m^2	day 1, 4, 8, 11
CPA	IV (1h)	500 mg/m^2	day 15
Ara-C	IV (push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 17-20, 24-27
6-MP	PO 就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 15-28
TIT	髄注	年齢別基準を用いる 「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	CNS2のみ day 1,を追加する day 17, 24

※1.10 歳以上の day8 と day11 には、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)。

注意：day15 以降の治療に進むためにも開始基準(8.7.6.参照)が定められている。開始できない場合でも、day15 以降の DEX の投与は計画通り行い、開始基準を満たした後で、DEX 以外の day15 以降の治療に進む。

※1. DEXは原則として内服量を記載している。「8.8.1.薬剤別治療変更基準」を参照。

8.7.6.2. III+L

該当コース

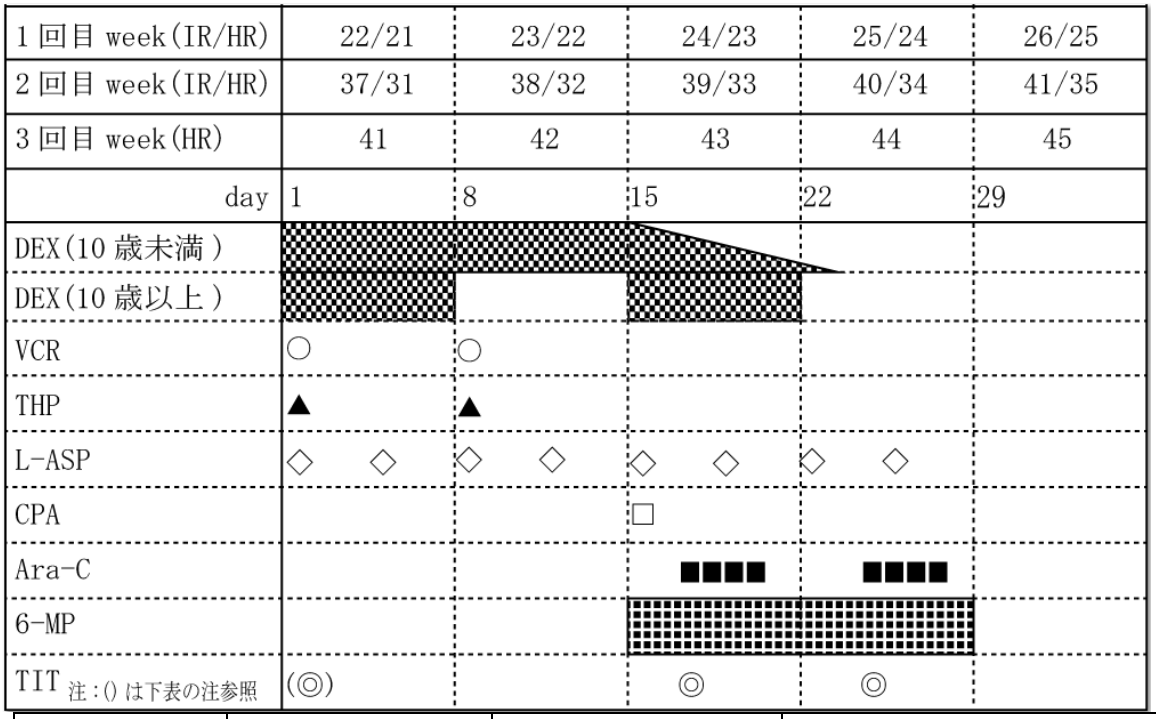
(1) IR 試験群(アーム B)の再寛解導入療法 1 回目

(2) IR 試験群(アーム B)の再寛解導入療法 2 回目

(3) HR ブロック群(アーム A)の再寛解導入療法 1 回目

(4) HR ブロック群(アーム A)の再寛解導入療法 2 回目

(5) HR ブロック群(アーム A)の再寛解導入療法 3 回目



薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 8
10 歳未満の DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2	day 1-14
10 歳未満の DEX	PO or IV 分 3	5→2.5→1.25 mg/m^2	day 15-23 (9 日間で漸減中止)
10 歳以上の DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2	day 1-7, 15-21
THP	IV (1h)	25 mg/m^2	day 1, 8
L-ASP※1	IM	10,000 U/m^2	day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25
CPA	IV (1h)	500 mg/m^2	day 15
Ara-C	IV (push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 17-20, 24-27
6-MP	PO 就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 15-28
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	IR群では、CNS2のみ day 1,を追加する HR群では、1回目はCNS2または3はday1に追加する。2回目、3回目はCNS2のみday1に追加する(CNS3はIMでCRT済)。 day 17, 24

※1. L-ASP 投与時に DEX 投与のない day22 と 25 および 10 歳以上の day8 と day11 には、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)。

注意：day15 以降の治療に進むためにも開始基準(8.7.6.参照)が定められている。開始できない場合でも、day15 以降の DEX の投与は計画通り行い、開始基準を満たした後で、DEX 以外の day15 以降の治療に進む。

※1. DEX は原則として内服量を記載している。「8.8.1.薬剤別治療変更基準」を参照。

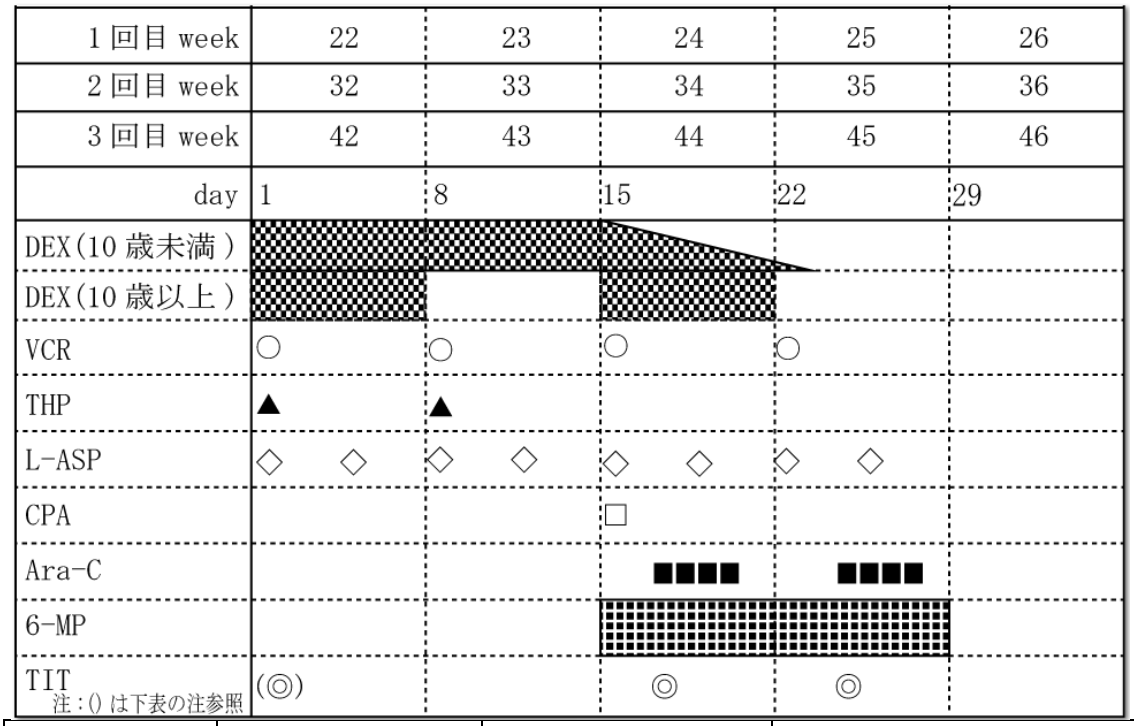
8.7.6.3. III+VL

該当コース

(1) HR-VCR 群(アーム B)の再寛解導入療法 1 回目

(2) HR-VCR 群(アーム B)の再寛解導入療法 2 回目

(3) HR-VCR 群(アーム B)の再寛解導入療法 3 回目



薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 8, 15, 22
10 歳未満の DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2	day 1-14
10 歳未満の DEX	PO or IV 分 3	5→2.5→1.25 mg/m^2	day 15-23 (9 日間で漸減中止)
10 歳以上の DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2	day 1-7, 15-21
THP	IV (1h)	25 mg/m^2	day 1, 8
L-ASP※1	IM	10,000 U/m^2	day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25
CPA	IV (1h)	500 mg/m^2	day 15
Ara-C	IV (push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 17-20, 24-27
6-MP	PO 就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 15-28

TIT	髄注	年齢別基準を用いる 8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	1回目はCNS2または3のみday 1, 追加、2回目および3回目はCNS2のみday 1, 追加(CNS3はIMでCRT済) day 17, 24

※1. L-ASP投与時にDEX投与のないday22と25および10歳以上のday8とday11には、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)。

注意：day15 以降の治療に進むためにも開始基準(8.7.6.参照)が定められている。開始できない場合でも、day15 以降の DEX の投与は計画通り行い、開始基準を満たした後で、DEX 以外の day15 以降の治療に進む。

※1. DEX は原則として内服量を記載している。「8.8.1.薬剤別治療変更基準」を参照。

8.7.6.4. 治療変更基準

1) I_Bと同様に、Ara-C ブロックは白血球数 500/μL 以上で開始すること。
2) 好中球数 0 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。
3) 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。
4) SR 群は、再寛解導入療法(III)後は、ランダマイズ（「8.4. ランダマイズ」を参照）により、SR 標準群(アーム A)と SR 試験群(アーム B)に分かれる。

8.7.7. 中間維持療法(IM ：Interim/Maintenance・IM+VD：Interim/Maintenance+ VCR、DEX)

中間維持療法として、10 週間(8 週+2 週)の IM/IM+VD を行う

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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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。

8.7.7.1. IM ：Interim/Maintenance

該当コース

(1) SR 標準群(アーム A)の中間維持療法
(2) IR 標準群(アーム A)の中間維持療法
(3) IR 試験群(アーム B)の中間維持療法
(4) HR ブロック群(アーム A)の中間維持療法 1 回目(CNS3 のみ CRT 追加)
(5) HR ブロック群(アーム A)の中間維持療法 2 回目
(6) HRVCR 群(アーム B)の中間維持療法 1 回目(CNS3 のみ CRT 追加)
(7) HRVCR 群(アーム B)の中間維持療法 2 回目

(各コースごとに週数、内容が異なるため注意)

(1)SR 標準群(アーム A)

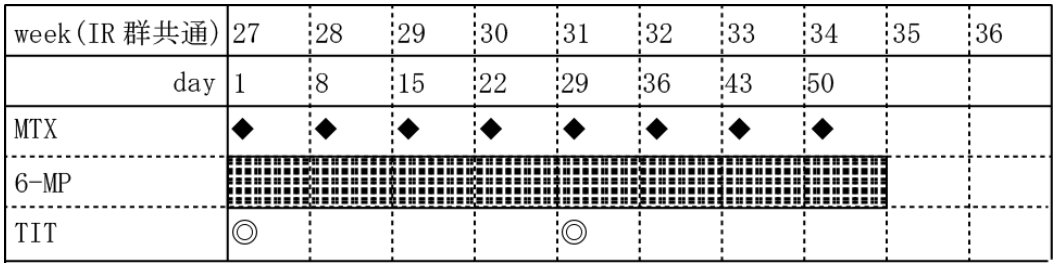
week	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
day	1	8	15	22	29	36	43	50		
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆		
6-MP	▦	▦	▦	▦	▦	▦	▦	▦		

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56

(2) IR 標準群(アーム A)の中間維持療法

(3) IR 試験群(アーム B)の中間維持療法

IR 群共通(標準群・試験群)は以下の通り。

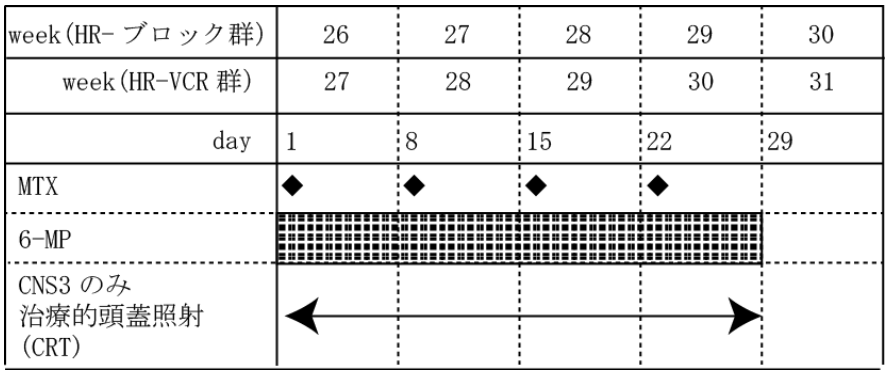


薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1, 29

(4)HR ブロック群(アーム A)の 1 回目

(6)HRVCR 群(アーム B)の 1 回目

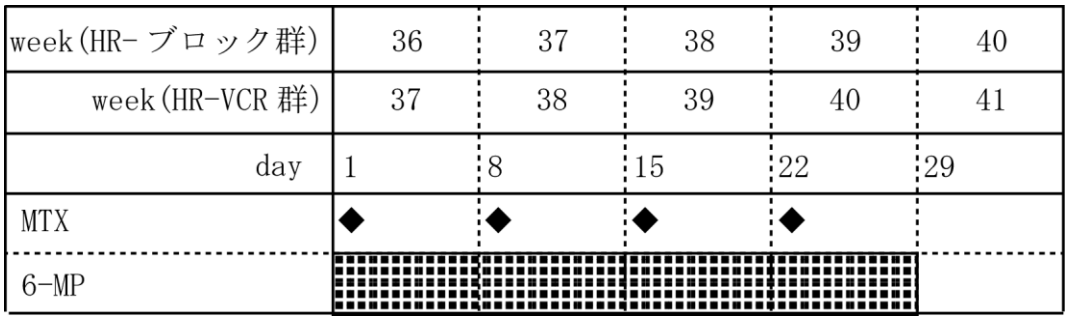
※注意：HR 群の CNS3 のみ CRT あり。



薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO　分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22
6-MP	PO　夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-28
治療的頭蓋照射(CRT)		中間維持療法の 1 回目の間に合計 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。	

(5)HR ブロック群(アーム A)の 2 回目

(7)HRVCR 群(アーム B)の 2 回目

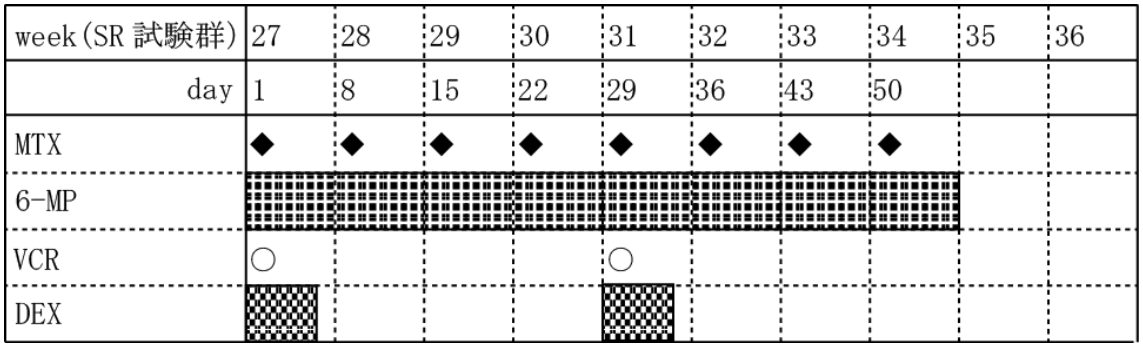


薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO　分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22
6-MP	PO　夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-28

8.7.7.2. IM+VD(Interim/Maintenance+ VCR、DEX)

該当コース

(1) SR 試験群(アーム B)の中間維持療法



薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 29
DEX	PO or IV 分 3	6 mg/m^2	day 1-5, 29-33

VD パルスの開始日が祝日になるなどの社会的理由による投与日の変更は、早める場合は 3 日間以内、遅らせる場合は 7 日間以内であれば許容する。ただし、年末年始や大型連休などの場合は早める場合も 7 日間以内を許容とする。

8.7.8. 維持療法(Meintenance・Meintenance+VD)

8.7.8.1. Meintenance

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/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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。
3) SR/IR は治療開始後 42 週以降であること。

該当コース

(1) SR 標準群(アーム A)の維持療法
(2) IR 標準群(アーム A)の維持療法
(3) IR 試験群(アーム B)の維持療法
(4) HR ブロック群(アーム A)の維持療法
(5) HR 試験群(アーム B)の維持療法

(各コースごとに週数、内容が異なるため注意)

(1)SR 標準群(アーム A)
(2)IR 標準群(アーム A)
(3)IR 試験群(アーム B)

維持療法の開始から合計 63 週間(104 治療週まで)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。

例①:3 日の休薬→延長しない。
例②:8 日間の休薬→7 日の延長。
例③:16 日間の休薬→14 日の延長。

サイクル 1 week	wk42	43	44	45	46	47	48	wk49
サイクル 2	wk50	51	52	53	54	55	56	wk57
サイクル 3	wk58	59	60	61	62	63	64	wk65
サイクル 4	wk66	67	68	69	70	71	72	wk73
サイクル 5	wk74	75	76	77	78	79	80	wk81
サイクル 6	wk82	83	84	85	86	87	88	wk89
サイクル 7	wk90	91	92	93	94	95	96	wk97
サイクル 8	wk98	99	100	101	102	103	104	
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56

(4)HR ブロック群(アーム A)

維持療法の開始から合計 59 週間(104 治療週まで)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。

例①：3 日の休薬→延長しない。

例②：8 日間の休薬→7 日の延長。

例③：16 日間の休薬→14 日の延長。

サイクル 1　week	wk46	47	48	49	50	51	52	wk53
サイクル 2	wk54	55	56	57	58	59	60	wk61
サイクル 3	wk62	63	64	65	66	67	68	wk69
サイクル 4	wk70	71	72	73	74	75	76	wk77
サイクル 5	wk78	79	80	81	82	83	84	wk85
サイクル 6	wk86	87	88	89	90	91	92	wk93
サイクル 7	wk94	95	96	97	98	99	100	wk101
サイクル 8	wk102	103	104					
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								
TIT	◎(CNS1 は #1 から #6 までの day1 に計 6 回、CNS2 は #1 から #5 までの day1 に計 5 回)							

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day1 CNS1 はサイクル#1～#6 まで CNS2 はサイクル#1～#5 まで

※1 回目の再寛解導入療法(III+L)以前に有害事象などにより L-ASP が中止になった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週ごとに 6 回行う(HR のみ)。

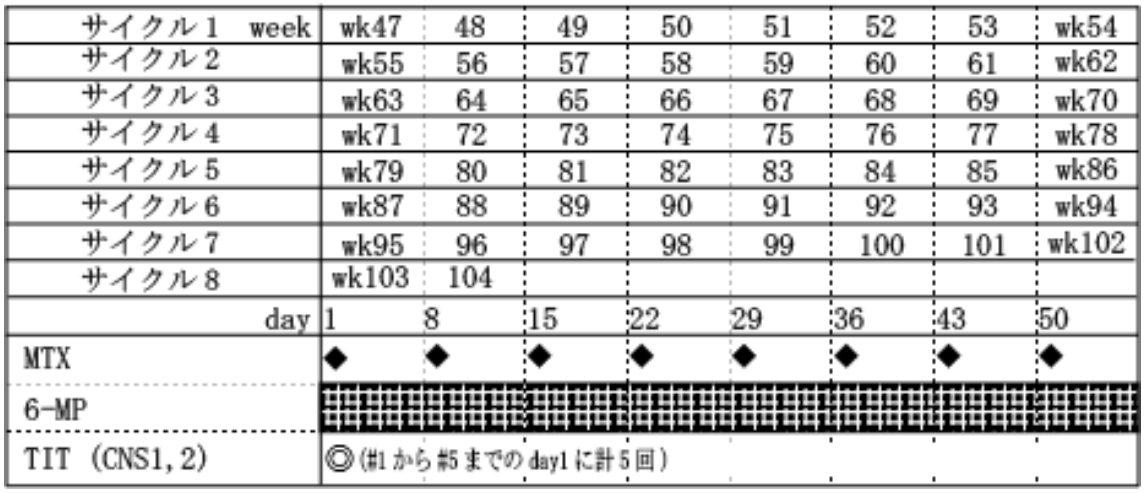
(5)HR 試験群(アーム B)

維持療法の開始から合計 58 週間(104 治療週まで)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。

例①:3 日の休薬→延長しない。

例②:8 日間の休薬→7 日の延長。

例③:16 日間の休薬→14 日の延長。



薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.5. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day1　CNS1,2 のみサイクル#1～#5 まで

※1 回目の再寛解導入療法(III+VL)以前に有害事象などにより L-ASP が中止になった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週ごとに 6 回行う(HR のみ)。

治療変更基準:

1) MTX 及び 6-MP 投与量の調整

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。
  2 週間後に再検しても改善しない場合の投与量調整は各施設の判断で行ってよい。
  調整が困難である場合は、研究代表者または ALL 委員に相談すること。

2)休薬による維持療法期間の調整

- 骨髄抑制や他の有害事象により休薬した場合、6 日以内に再開した場合は維持療法期間は変更せず、休薬した分の投与は行わないが、休薬期間が 7 日以上におよんだ場合は 1 週間単位で維持療法期間を延長し、休薬した分を投与する。

＜HR(共通：ブロック群/VCR 群)のみの注意事項＞

3)1 回目の再寛解導入療法(III+L-1 または III+VL-1)以前に有害事象などにより L-ASP が中止になった場合は維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週ごとに 6 回行う(HR のみ)。

- VCR 1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg) IV　　day1, 29
- DEX 6 mg/m^2/日 PO※1 分 3　　day1-5, 29-33

※1. DEX は原則として内服量を記載している。「8.8.1.薬剤別治療変更基準」を参照。

8.7.8.2. Meintenance+VD

該当コース

(1) SR 試験群(アーム B)の維持療法

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 42 週以降であること

2) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 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。

合計 63 週間(104 治療週まで)以下の治療を継続する。

サイクル 1 week	42	43	44	45	46	47	48	49
サイクル 2	50	51	52	53	54	55	56	57
サイクル 3	58	59	60	61	62	63	64	65
サイクル 4	66	67	68	69	70	71	72	73
サイクル 5	74	75	76	77	78	79	80	81
サイクル 6	82	83	84	85	86	87	88	89
サイクル 7	90	91	92	93	94	95	96	97
サイクル 8	98	99	100	101	102	103	104	
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP	▦	▦	▦	▦	▦	▦	▦	▦
VCR	○				○			
DEX	▩				▩			

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max.2.0 mg)	day 1, 29
DEX	PO※1 分 3	6 mg/m^2/日	day 1-5, 29-33

※1. DEX は原則として内服量を記載している。「8.8.1.薬剤別治療変更基準」を参照。

治療変更基準:

1) VCR と DEX によるパルス治療の追加

SR 試験群では維持療法に VCR と DEX によるパルス治療を 4 週毎に 16 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/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。
  2 週間後に再検しても改善しない場合の投与量調整は各施設の判断で行ってよい。調整が困難である場合は、研究代表者または ALL 委員に相談すること。

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。

3)休薬による維持療法期間の調整

骨髄抑制や他の有害事象により休薬した場合、6 日以内に再開した場合は維持療法期間は変更せず、休薬した分の投与は行わないが、休薬期間が 7 日以上におよんだ場合は 1 週間単位で維持療法期間を延長し、休薬した分を投与する。

VD パルスの開始日が祝日になるなどの社会的理由による投与日の変更は、早める場合は 3 日間以内、遅らせる場合は 7 日間以内であれば許容する。ただし、年末年始や大型連休などの場合は早める場合も 7 日間以内を許容とする。

8.7.9. 同種造血細胞移植

同種造血細胞移植の適応は、day33 非寛解、*E2A-HLF* 陽性、*MLL-AF4* かつ PPR、染色体数 43 本以下、HR 群で TP2 の MRD≧10^{-3}、である。移植時期は HR ブロック群であれば HR1 の終了後、HR VCR 群であれば M5+VL の終了後が望ましいが、時期の調整が困難であれば 1 回目の再寛解導入療法（III+L または III+VL）の後で行う。非血縁ドナーからの移植や採取施設の都合などでどちらの時期も困難な場合は、1 回目の再寛解導入療法を途中で終了し、移植前処置を開始することは許容する。
また、同種造血細胞移植にあたっては付表 7.小児造血細胞移植臨床試験プロトコールマニュアルも参照すること。

8.7.9.1. 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 表現型一致血縁
3. a〜e のいずれか
    a. HLA1 抗原不一致血縁
    b. HLA アリル一致非血縁骨髄
    c. HLA-DRB1-1 アリル不一致非血縁骨髄
    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細胞

8.7.9.2. 推奨される移植の前処置および GVHD 予防

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ールマニュアル案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。

8.7.9.3. 移植前処置（小児造血細胞移植臨床試験プロトコールマニュアル案より抜粋）

＊標準体重は年齢と無関係に身長の値から、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/m^2 ×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 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/m^2 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/m^2 ×3

【TBI 先行の場合】

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

・ CNS3 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)。
・ 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/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（Css、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 valpronate 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、使用しないことが望ましい。

8.8. 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。

8.8.1. 薬剤別治療変更基準

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「8.8.2. 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。

維持療法中の 6-MP、MTX の投与については各治療群に記載されている調整方法を参照。

＜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、HR群については1回目の再寛解導入療法(III+L-1またはIII+VL-1)以前にL-ASPが使用不可能となった場合は維持療法でVCRとDEXによるパルス治療が追加される。HR群の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。直接ビリルビン (D-Bil) 値が1.5 mg/dL以上で半量とし、2 mg/dL以上でスキップする。

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。

MTX

＜中止＞

神経症状を伴う白質脳症またはNCI-CTC 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、「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」を参照。

＜スキップ＞

「8.6. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」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。「3.6.1.デキサメタゾン」を参照。

(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

HR: 1回目の再寛解導入療法以前に、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・がん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。

8.8.2. 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HD-MTX の治療開始基準は別に定める。
(「8.6. 大量メトトレキサート(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小児循環器専門医に相談すること。

(4) 肝毒性

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、肝庇護剤の投与を開始する。但し、直接ビリルビン（D-Bil）値は1.5 mg/dL以上の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）、直接ビリルビン値は1.5 mg/dL未満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。)

(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。

8.8.3. 年齢と体重による変更基準

(1) 髄注については、年齢規定量(「8.5. 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「幼児学童用肥満度判定曲線」参照)

8.9. 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IR群での造血細胞移植
・プロトコー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
・プロトコール治療に含まれない放射線治療

8.10. 支持療法

8.10.1. 推奨される支持療法

日本小児血液・がん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) に従うことを推奨する。ただし、記述に従っていなくともプロトコール逸脱とはしない。

8.10.2. 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/μL 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/μL 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ので、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ェレーシスの効果は一時的なので、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の際には血小板数の低下に十分注意し血小板数≧20,000/μL に保つように血小板輸血(PC)も返血ラインから同時に行なう。

(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強い時や、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ので、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、 α2PI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。

8.11. プロトコール治療中止・完了の定義

8.11.1. 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ず、担当施設とALL委員会の検討の結果、中止が必要と判断された場合

- 寛解導入療法開始から16 週以内に早期強化療法 (I_B、I_B +L、I_B +VL)を終了出来ない場合
- 強化療法 (M2、M5、M5+L、HR3～HR1、M5+VL)を12 週以内に終了出来ない場合
- 再寛解導入療法 (III、III+L、III+VL)を14 週以内に終了出来ない場合
- 早期強化療法 (I_B、I_B +L、I_B +VL)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
- 強化療法 (M2、M5、M5+L、HR3～HR1、M5+VL)の投薬終了日翌日から4 週間以内に再寛解導入療法(III、III+L、III+VL)を開始できなかった場合
- 再寛解導入療法 (III, III+L、III+VL)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) 有害事象の発生に対し、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) 有害事象以外の理由で、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

(6) 有害事象の発生に対し、担当医により中止が必要と判断された場合

(7) 有害事象以外の理由で、担当医により中止が必要と判断された場合

(8) 登録後、不適格性が判明した場合

(9) プロトコール治療中の死亡

(10) 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(9)の場合は死亡日、(8) は症例登録日、(10)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)(5)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。

8.11.2. 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。同種移植を施行した症例については、造血細胞の輸注日を完了日とする。

8.11.3. プロトコール治療終了後の追加治療について

上記「8.11.2. 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 /μL 以上、

血小板数 75,000 /μL 以上、

末梢血スメ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)、縦隔腫瘤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。

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_A2、I_A4)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、I_B+L、I_B+VL)の速やかな開始を優先するため、(I_A2、I_A4)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、I_B+L、I_B+VL)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、I_B+L、I_B+VL)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_A2、I_A4)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ール治療中止とせずに引き続き早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)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、I_B+L、I_B+VL)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

骨髄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 %≦, ≦25 %

M3 marrow: 芽球 25 %＜

9.1.4. 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 1000 /μL 未満の場合を prednisolone-good responder (PGR)、1000 /μL 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(/μL)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、塗沫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沫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 mg/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、治療開始前の骨髄血あるいは芽球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髄血の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、HRの移植適応にはPCR-MRDのみを用いることとする。

9.1.6. 造血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/μL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/μL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/μL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/μL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/μL 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/μL 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

BMA3(TP1)または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。
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:
   a) 髄液細胞数が5/μL 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。
   b) 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。
   c) 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。
   d) 髄液中 赤血球(RBC) ≧10/μLを traumatic lumber puncture (TLP)と定義し、TLPで芽球陽性の場合は、白血球数(WBC) 5/μL以上かつ「髄液WBC / 髄液RBC ＞ 2 × 末梢血WBC / 末梢血RBC」の場合に CNS 再発とする。
   e) 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る。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

本試験において施行される化学療法によって、予期される有害反応は以下のとおり。

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、左心機能障害、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、戦慄/悪寒、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、膵炎、口内炎、味覚異常
9) 出血：中枢神経の出血、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・筋系：骨壊死（無血管性壊死）、筋脱力
14) 神経系：気分変動、末梢性ニューロパシー（知覚性/運動性）、白質脳症関連の画像所見、傾眠、感覚減退、錯覚感、けいれん様発作（けいれん、大発作けいれん、てんかん重積状態を含む）、錯乱状態
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（顎痛など）
17) 肺：咳、呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎
18) 腎/泌尿器：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：腫瘍融解症候群、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 (後述(5) その他の髄外浸潤および臓器腫大の評価項目も参照)

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(SpO_2)

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(特に中枢神経浸潤陽性例)
- 全身骨XP(または骨シンチ)

(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(and/or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(内容は、「4. 試験で用いる診断基準」および「6.中央診断、中央検査」を参照)

4) 白血病キメラ遺伝子スクリーニング：中央(筑波大学)、高Ca血症(血清Ca値≧12 mg/dL)の症例についてのみ*E2A-HLF*の検索：中央(山梨大学)

5) 染色体G分染 ※2

6) 免疫グロブリン(Ig)/T細胞受容体(TCR)遺伝子再構成検出用検体：中央 (名古屋医療センター)

7) フローサイトメトリーによるMRD解析：中央(成育医療センター)

※1 骨髄がdry tap の場合、2)～5)は末梢血における芽球での検査を認める。

※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事を容認。

(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)、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(4.4. 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

入院中は、以下の項目を週一回以上、実施する。

- 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
- 血液生化学:TP、Alb、D.Bil、AST、ALT、LDH、γ-GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、P、AMY、CRP、血糖

以下の、凝固線溶系の評価は、L-ASP投与前後は少なくとも毎週、それ以外のコースにおいても各コースごとに実施する

- PT、APTT、fibrinogen、アンチトロンビンIII、FDP、D-ダイマー

以下の各項目は、各コースごとに施行する。

- 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HD-MTX施行前。(「8.6. 大量MTX(HD-MTX)の注意点) を参照のこと)
- 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。(日本小児血液・がん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参照のこと)
- 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。

10.2.2. HR 群において同種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($FEV_{1.0}$)、1秒率($FEV_{1.0}$%)。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. 維持療法の直前、または HR 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 分類判定(思春期以降)、男児は orchidometer による精巣容積、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、Teststerone(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分類判定(思春期以降)、男児はorchidometerによる精巣容積、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; -1.5SD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 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後に施行する安全性評価項目

(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)、男児はorchidometerによる精巣容積、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、FT4、Teststerone(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; -1.5SD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)

10.2.6. 臨床適応時に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

骨髄穿刺をBMA1、BMA2、BMA3およびBMA4の時点で行い、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)も検査し、また、day8では骨髄穿刺は不要だが、末梢血塗抹標本を作成・評価する (PB1) 。BMA3/TP1およびBMA4/TP2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群選択には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に関しては骨髄塗抹標本を、PB1に関しては末梢血塗抹標本を形態中央診断施設に送付する。BMA1、BMA2、BMA3における判定は原則として施設診断結果を採用し、形態中央診断は、施設診断の妥当性を回顧的に評価する。また、BMA4 (TP2) におけるPCR-MRDは移植適応の判定として用いる。

各髄注の際には、自施設で髄液細胞診を実施、芽球の有無を評価する。

BMA1:治療開始前の骨髄(遺伝子再構成のスクリーニング、形態中央診断、FCM-MRD)
PB1:day8末梢血(PSL反応性の評価、形態中央診断、FCM-MRD)
BMA2:day15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/μL程度になった時点で骨髄検査を再検する。
BMA4(TP2): week12、早期強化療法(I_B)終了後(PCR-MRD、形態中央診断、FCM-MRD)

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。

＜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	day8	day15	寛解導入療法 (I_A)後	早期強化療法 (I_B)後	SR/IR:強化療法後 1 コース毎終了後 HR:各アーム 1 コース毎終了後	維持療法開始時(1 週間前まで容認)	維持療法各サイクル開始時(1 週間前まで容認)	治療終了(完了・中止)時
身体所見	身長・体重・PS・血圧・BMI			○			○	○	○	○	○	○
	Tanner分類(思春期以降)・思春期早発徴候			－			－	－	－	○		○
経皮的酸素飽和度(Sp02)				○			－	－	－	－		○
血液検査	末梢血算 (入院中週 1 回以上)			○	○ PSL 反応性	○	○	○	○	○	○	○
	凝固 (L-ASP 投与前後は少なくとも毎週。各コースごと)			○			○	○	○	△		○
	血液生化学	生化学(下記項除く※1) (入院中週 1 回以上)		○			○	○	○	○	○	○
		※1 空腹時血糖/HbA1c・BNP		－			－	－	－	○	△	
	免疫血清 (各コースごと)			○			○	○	○	○	○	○
骨髄(NCC, blast, 形態診断, FCM-MRD, PCR-MRD)				○ BMA1		○ BMA2	○ BMA3/TP1	○ BMA4/TP2	△	△	△	△
骨髄(マーカー, 染色体, キメラ)				○			－	－	－	－		－
髄液検査				○			○	○	○	△	△	△
尿 (各コースごと)				○			○	○	○	△	△	○
安静時 12 誘導心電図				○			△	△	△	○	△	○
心エコー				○ (day8 まで許容)			△	△	△	○	△	○
胸部 X 線				○			△	△	△	△		
頭部 CT または MRI				○			△	△	△	○		
腹部 CT または MRI				○								
股関節 MRI(8 歳以上で治療開始の場合)				－			－	－	－	○		△
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

10.5. その他の情報

計画された付随研究（「14.7.6. その他の解析」）で用いる情報（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、メッセンジャーRNA およびマイクロ RNA。
・リスク SR 症例の維持療法 wk54、wk 82 における末梢血を用いた、6MP 細胞代謝産物測定、6MP 内服状況、および臨床情報（「6MP 研究（ALL-B12 付随研究）検体送付票」）参照。
・維持療法中に計 3 回の EDTA 可末梢血を用いた、赤血球内チオプリン代謝産物測定、DNA 内チオプリン産物（thioguanine: TG）測定、および臨床情報：初診時年齢、初診時白血球数、性別、ALL サブタイプ、検体提出時の白血球数、好中球数、6MP、処方量、維持療法中の輸血歴、有害事象、体重、BSA。
・再発時（検体量不足の場合は初発時）のマーカー/FCM-MRD 用検体を用いた、RNA シーケンス、キメラ遺伝子の同定、キナーゼ関連遺伝子の TKI 感受性。
・生殖細胞系列の多型

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(https://ptosh.com)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. 提出書類

1) JPLSG登録票
JPLSG 登録を行うためのもの。治療開始前に提出。「7.1. JPLSG登録」参照。

2) ALL-B12症例登録票
ALL-B12 症例登録を行うためのもの。治療開始前に提出。「7.2. ALL-B12 症例登録」参照。

3) JPLSG 臨床研究不参加報告書
JPLSG 臨床試験不参加を報告するためのもの。臨床試験への不参加が決定した場合、速やかに提出。「7.3. JPLSG 臨床試験不参加報告」参照。

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2週間以内に提出。

5) リスク因子報告day21まで(暫定リスク登録)
ALL-B12リスク判定に必要なデータ収集するためのもの。day21までに提出。「7.4. ALL-B12 リスク登録」参照。

6) リスク因子報告day33-40(確定リスク登録)
ALL-B12リスク判定に必要なデータ収集するためのもの。day40までに提出。「7.4. ALL-B12 リスク登録」参照。

7) リスク報告
確定リスク後の治療コース選択を報告するためのもの

8) 検査結果報告(BMA4/TP2)
HRでの移植適応及び、早期強化療法終了後の試験治療継続の可否を確認するためのもの。wk12の治療開始までに提出。「7.6. 早期強化療法(I_B、I_B+L、I_B+VL)後の確認」参照。

9) フローシート
治療経過(薬剤投与量、治療変更、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4週間以降6週間以内とする。
QOLアンケートを患者/代諾者に手渡ししたことを該当時期のフローシートにて報告する。
プロトコール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速やかに提出すること。 プロトコール違反による中止の場合は中止判明日までのフローシートを提出する。事後不適格による中止の場合はフローシートの提出不要。
同種造血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登録番号を報告する（詳細な移植後データを送

る必要はない）。TRUMPに登録された移植情報については、造血細胞移植学会による一元化登録事業　データの管理と利用に関する細則に従い、データ利用を行う。

JPLSG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-B12 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）、晩期合併症（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。

10）化学療法の影響調査票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週間以内に入力またはFAX にて提出。QOLアンケートを患者/代諾者に手渡ししたことおよび入退院歴を該当時期の調査票にて報告する。

11）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。

12）中止・完了届

試験治療の中止・完了を報告するためのもの、速やかに提出。

13）有害事象報告

「12. 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。

14）L-ASP中止届

L-ASPが使用できなくなった場合その旨連絡するためのもの。速やかに提出。

15）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。

16）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。

17）その他の提出書類

下記の書類については、プロトコール治療開始後4 週間以内にデータセンターへ提出する。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-B12 症例登録番号への変更を確実に行うこと。

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)

11.2. データクリーニング

データセンターではオンライン(又はFAX)にて提出されたデータの内容を確認し、疑義があった場合は、原則メールにて施設に問い合わせを行う。プロトコール治療内容に関して、予め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JPLSGデータセンターに電子媒体として提供のため、その内容に疑義があった場

合にはJPLSGデータセンターからFAX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。

11.3. データの管理・保存

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本研究に係る文書、原資料は、本研究が終了した日から 5 年間保管する。
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。

患者に対するアンケート調査結果は、QOL 研究センターにて管理される。

11.4. QOL (Quality of life) 研究

ランダム化された 2 群において ALL 患児・家族の視点から、QOL をセカンダリーアウトカムとして比較する。また患児・家族の QOL に影響する臨床的な要因を明らかにすることで、将来の診療ケアとプロトコールの質を改善することを目的とする。研究デザインはランダム化比較臨床研究における前向きコホート研究である。アンケート調査対象は本研究に登録され治療を施行される ALL 症例の 2 歳以上の患児を持つ家族と本人(5 歳以上) である。調査方法はランダム化された 2 つのアームにおいて、QOL をリスク別、治療相別に比較するが、調査票としては世界的に小児がんで最も多く使用されている PedsQL－Generic Core module、Cancer Module と Fatigue module の日本語版を使用し、治療病院の担当医を介して対象者に配布し、郵送法にて寛解導入療法終了後、強化療法中、強化療法終了時(退院時)、治療完了(維持療法終了)時、治療完了 1 年後(HR 群の造血細胞移植実施例については、寛解導入療法終了後、強化療法中、造血細胞移植終了後(退院時)、治療完了 1 年後、治療完了 2 年後)の 1 症例あたり 5 回回収する。調査票に JPLSG 登録コードを明記し、連結可能匿名化で臨床経過を対照できるようにする。

＜QOL 研究センター＞

責任者：上別府圭子

東京大学大学院医学系研究科家族看護学分野：

〒113-0033　東京都文京区本郷 7-3-1

TEL: 03-5841-3556　FAX: 03-3818-2950

E-mail: kkamibeppu-tky@umin.ac.jp

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項目に関しては、grading 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、医薬品添付文書と「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

12.3.1. 実施医療機関の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、臨床研究実施者または研究責任医師が【報告義務のある有害事象】の発生を知った場合は、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、速やかに研究責任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、未知のもの関しては PMDA へ同じ期限までに報告する。

12.3.3. 緊急報告と通常報告

有害事象報告のうち、緊急報告と通常報告の手順を以下に示す。

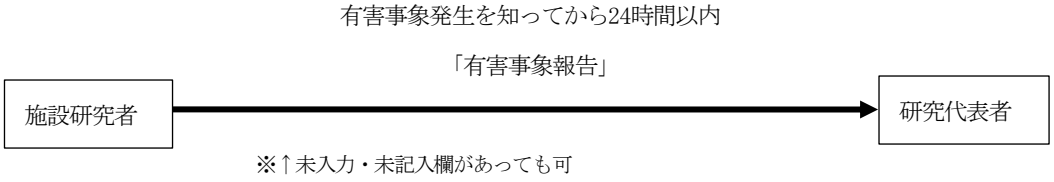
緊急報告:

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:

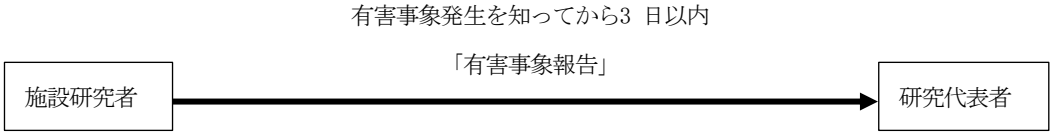
施設研究者は有害事象発生後24 時間以内に、有害事象報告を行う。研究グループ内へ速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告内容に未入力項目があっても構わない。

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。



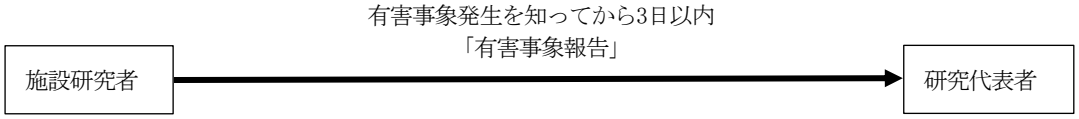
二次報告:

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。



12.4. 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)「有害事象報告書」は、施設からの報告が直接研究代表者に転送される。「緊急報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者は「有害事象報告書」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。

「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のプロトコール治療との因果関係の有無の判定等を含む有害事象検討委員会の統一見解を、その都度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「有害事象報告書」を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(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、施設から送付された「有害事象報告書」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)等を添付すること。

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. 施設の責任者への通知

研究代表者/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者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者/研究事務局は研究責任者に通知する。

PMDAに報告を行った場合も、研究代表者/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任者に

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。

＜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。

(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(ありそうにない)、not related (unrelated)(関係なし)

13. モニタリングおよび監査

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 の各研究代表者を介して治療研究委員会へ提出する。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、その内容について他の研究責任者に情報提供を行う。

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、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、研究代表者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。

【プロトコー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、治療プロトコー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：プロトコール逸脱・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」の章に記載した方法で、解析対象外とするか否かを決定する。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。

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

まず、有効性評価の為の解析対象集団として「最大の解析対象集団(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、安全性評価のための解析対象集団として「安全性の解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)」 の合計 3 つの解析対象集団を定義する。

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、本試験への登録適格症例と定義する。また、FAS のうちプロトコール治療を開始しなかった症例や主要評価項目に重要な影響を及ぼし得るような大きな試験実施計画書違反により、ALL 委員会の検討によって解析対象外とされた症例を除き、評価項目の利用可能性が妥当であると判断された全症例を PPS と定義する。本試験の特性を鑑み、有効性の評価項目に関する主たる解析対象集団は FAS と規定し、主要評価項目について、PPS を対象とした解析結果についても参考値として算出する。併せて全登録例の内訳も示し、解析結果を解釈する際に考慮する。

SAS は、全適格症例のうち、プロトコール治療が開始されなかった症例(未治療例)を除いた症例で構成される集団と定義する。

群間比較はランダム化した症例に限定して行う。

14.2. エンドポイントの定義

14.2.1. 無イベント生存期間・無イベント生存率(Event-free survival)

- イベントの定義は、寛解導入不能、再発、すべ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。
- ALL-B12 症例登録日を起算日とし、上記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、起算日のイベントとする。
- 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。
- 生存曲線、年次生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用いて求める。年次生存率の 95 %信頼区間は Greenwood の公式を用いて求める。
- ランダム化を行った群間の比較にはログランク検定を用いる。

14.2.2. 全生存期間・全生存率(Overall survival)

- ALL-B12 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。
- 生存例は最終生存確認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の最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- 生存曲線、年次生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用いて求める。年次生存率の 95 %信頼区間は Greenwood の公式を用いて求める。
- ランダム化を行った群間の比較にはログランク検定を用いる。

14.2.3. 寛解導入率

初回寛解導入(I_A)療法終了後の寛解導入率は、初回寛解導入相(I_A)の一部以上が遂行された症例数を分母とし、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。区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。寛解導入率は I_B 後にも同様に評価するが、DNR を減量した SR 群の寛解導入療法の評価は、I_A終了後の寛解導入率で行う。

14.2.4. 有害事象発生率

SAS を解析対象集団として、フローシートに示すそれぞれの有害事象項目(CTCAE ver.4.0 日本語訳 JCOG2011 年 4 月 25 日版に従い評価する。)について治療コース別の grade3 以上の最重症の grade について、有害事象発生率を集計する。該当する治療コースの一部以上を施行した症例数を分母とし、当該の有害事象発生症例数を分子として百分率で算出する(1 症例に複数回同じ事象が発生した場合も”1”とカウントする)。

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
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	頭蓋内出血、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、原則として発生率は集計しない。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、ウィルス・真菌感染症）、晩期合併症（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。

観察された有害事象のうち、以下のものを「重篤な有害事象」とし、プロトコール治療の一部以上が遂行された症例(安全性評価可能症例)数を分母とし、それぞれについて発生率を求める。

1) プロトコール治療期間中、あるい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
2) プロトコール治療薬最終投与日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡
3) 事象別 grade 4 の非血液毒性(予期されるものも含む)

14.2.5. CNS 再発率

CNS 再発の定義は、9.1.8.2(1)に記載されている。

・寛解確認（CRs を含む）日を起算日とし、CNS 再発までの期間とする。
・CNS 再発を認めない例は最終確認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の最終確認日をもって打ち切りとする。
・CNS 累積再発曲線、年次 CNS 再発率の計算は Kaplan-Meier 法を用いて求める。年次 CNS 再発率の 95 %信頼区間は Greenwood の公式を用いて求める。

14.3. エンドポイントの設定根拠

BCP-ALL においては、治療中の再発は比較的少なく、治療終了後に再発が多く認められる。大部分の再発は治療終了後 3 年までに発生するため、治療成績の評価としては 5 年無イベント生存率が妥当である。国際的にも治療成績の比較は 5 年無イベント生存率が用いられることが多い。

14.4. 症例集積見込み

日本国内における、小児ALLの新規発生数は年間450-500例と推定される。このうちBCP-ALLは約90 %を占めるため、400-450例である。初期リスク分類であるNCIリスクでは、SRが約70 %である。PPRの頻度はBFM95のデータからは約9 %、PPR以外の群のday15 BMA M3の比率は7-8 %と推定される。したがって、本試験が対象とするSRおよびIR、HRはそれぞれ年間約220～250例、110～130例、60～70例発症すると推定される。

なお、本試験の登録期間は十分な検出力を確保するために必要な症例数が最も多いSR群を基準と

して決定する。他のリスク群では登録期間終了前に必要症例数が集積される可能性があるが、効果安全性評価委員会の承認を得た上で、試験登録期間中は症例の登録を続行する場合もあり得る。逆にSR群の必要症例数が集積されても他のリスク群の症例集積が遅れる可能性もあるが、この場合も効果安全性評価委員会の承認を得た上で、症例の登録の続行の可否について決定する。

14.5. 臨床的仮説と登録数設定根拠

14.5.1. 標準危険群 (SR)

SR においては、ランダム化の下、維持療法中に VCR/DEX パルス療法を行う群がこれを行わない群に比べて優るか否かを評価することを目的とする。SR 標準治療群の想定される治療成績は、BFM95 研究における BCP-ALL の NCI-SR 群の 6y-EFS が 86.5 %であったこと、本試験ではここから予後不良群である PPR、day15 BMA M3、CNS-3、予後不良染色体異常が除外されること、治療軽減により若干治療成績が低下する可能性があること、等から総合的に判断して、約 85 %と推定される。VCR/DEX パルス療法を行わない群の 5 年無イベント生存率を 85 %とし、VCR/DEX パルス療法を行う群の 5 年無イベント生存率がこれに比べて 6 %以上上回る場合、SR に対する VCR/DEX パルス療法が有用であると判断できる。この設定の下、登録期間 5 年、追跡期間 5 年、両側有意水準 5 %として必要症例数を求めると、検出力 80 %に対して 1 群 325 例（両群併せて 650 例)、検出力 85 %に対して 1 群 372 例（両群併せて 744 例)、検出力 90 %に対して 1 群 435 例（両群併せて 870 例）となる。ランダム化を行わないダウン症例の本試験集団における有病率を 1 %程度と見込む。
以上の考察に基づき、若干の不適格例を見込み、ランダム化を行わないダウン症例を含む SR 症例数を両群併せて 800 例とする。

14.5.2. 中間危険群 (IR)

IRにおいては、ランダム化の下、強化L-ASP療法を行う群がこれを行わない群に比べて優るか否かを評価することを目的とする。強化L-ASP療法を行わない群の5年無イベント生存率を70 %とし、強化L-ASP療法を行う群の5年無イベント生存率がこれに比べて10 %以上上回る場合、IRに対する強化L-ASP療法が有用であると判断できる。この設定の下、登録期間5年、追跡期間5年、両側有意水準5 %として必要症例数を求めると、検出力80 %に対して1群213例（両群併せて426例)、検出力85 %に対して1群244例（両群併せて488例)、検出力90 %に対して1群285例（両群併せて570例）となる。ランダム化を行わないダウン症例の本試験集団における有病率を1 %程度と見込む。
以上の考察に基づき、若干の不適格例を見込み、ランダム化を行わないダウン症例を含む IR 症例数を両群併せて 490 例とする。

14.5.3. 高危険群 (HR)

HRにおいては、標準治療が確立しているとは言えないため、ランダム化の下、2つの試験治療であるBFM-HR型Block治療（HR-block群）とVCR、L-ASPを強化したBFM治療（HR-VCR群）の何れがより有望であるかを評価することを目的とする。これより、HRにおいては、標準治療等との比較を行う検証的な第III相デザインではなく、より探索的なランダム化第II相デザインにより試験を実施する。

これまでの本邦及び諸外国において本試験で分類したHRの治療成績データはほとんどないが、以下の根拠に基づいて、各治療armの生存率を推定する。AIEOP-BFM2000研究におけるHRの6年EFSは58.8 %である。またCCG/COGのday7 BMA M3の群の5年EFSは約70 %である。本試験で分類したHRの成績の推定は困難であるが、初期反応性不良群を主体として、一部予後不良の染色体・遺伝子群を含んでいることを考慮すると、これらのAIEOP-BFMや CCG/COGと大きく隔たった成績は考えにくい。これより両群の5年無イベント生存率を60 %とする。

本試験では、何れかの群が他方の群に比べてハザード比において1.5～1.7劣る状況に対して検出力を一定の範囲とすることで、本試験の結果に基づいて有望な治療を選択できるように計画を行う。以上の設定の下、登録期間5年、追跡期間5年とし、両側有意水準10 %、検出力70～90 %とすると、以下のように両群併せた必要症例数が求まる。

優る群に比べた劣る群のハザード比	検出力		
	70 %	80 %	90 %
1.5	254	332	460
1.6	194	254	352
1.7	156	206	284

基準となる5年無イベント生存率を60 %とすると、ハザード比1.5、1.6、1.7は、基準より劣る場合にはそれぞれ5年無イベント生存率46.5 %、44.2 %、42.0 %、反対に基準より優る場合にはそれぞれ5年無イベント生存率71.1 %、72.7 %、74.0 %に相当する。表より、254例とすると、ハザード比1.6の場合の検出力が80 %となることが分かる。

以上の考察に基づき、若干の不適格例を見込み、HR症例数を両群併せて270例とする。

14.6. 統計解析の方法

14.6.1. 標準危険群（SR）における主たる解析

標準危険群（SR）において、FASを対象とし、ダウン症例を含まずに、維持療法中にVCR/DEX パルス療法を行う群がこれを行わない群に優るかを無イベント生存期間において評価する。検定には両側有意水準5 %のログランク検定を用いる。ハザード比の推定にはCox回帰を用いる。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。

14.6.2. 中間危険群（IR）における主たる解析

中間危険群（IR）において、FASを対象とし、ダウン症例を含まずに、強化L-ASP療法を行う群がこれを行わない群に優るかを無イベント生存期間において評価する。検定には両側有意水準5 %のログランク検定を用いる。ハザード比の推定にはCox回帰を用いる。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。

14.6.3. 高危険群（HR）における主たる解析

高危険群（HR）において、FASを対象とし、2つの試験治療であるBFM-HR型Block治療（HR-block群）とVCR、L-ASPを強化したBFM治療（HR-VCR群）群にの何れがより有望であるかを無イベント生存期間において評価する。検定には両側有意水準10 %のログランク検定を用いる。ハザード比の推定にはCox回帰を用いる。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。

14.7. 中間解析と安全性モニタリング

14.7.1. 解析の時期

標準危険群（SR)、中間危険群（IR)、高危険群（HR）のぞれぞれにおいて予定登録数の 2/3 が登録された時点を目処に中間解析を実施する。中間解析を実際に行う時期については、研究代表者、研究事務局、統計解析責任者、データセンター長の協議に基づいて決定する。この際には実施可能性の観点から、同時期に複数の危険群の中間解析が行われることを十分に考慮する。
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、「14.7.4. 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。

14.7.2. 中間解析の方法

中間解析ではプライマリーエンドポイントおよび有害事象発生率の評価を行う。プライマリーエンドポイントの解析には主たる解析に等しくログランク検定を用いる。中間解析時点の有意水準には O’Brien-Fleming 型のα消費関数を用いてイベント数に基づく情報時間を参照して多重性調整を行ったものを用いる。統計的に有意な結果が得られた場合、早期有効中止の可否を検討する。統計的有意な結果が得られなかった場合には試験を継続する。

14.7.3. 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、及びプロトコール改訂の要否、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ー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 運営委員会の指示に従う。

14.7.4. 安全性モニタリング

プロトコール期間中（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 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

14.7.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期には、研究実施計画書に記載した場合、または効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、プライマリーエンドポイントの群間比較、有効性に関するセカンダリーエンドポイントの群間比較は行わない。

最終解析結果は統計解析責任者が「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、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。

14.7.6. その他の解析

ALL-B12 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、具体的な解析内容が定まった時点で研究を開始する。その際、研究の実施に先立ち、研究代表者は本計画書を改訂する。研究の結果は総括報告書に含めず、別途、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
・SR 群の 54 週目、82 週目の赤血球中 6MP 細胞内代謝レベル測定、および 6MP 内服状況の検討
・6MP 等薬物代謝関連遺伝子の遺伝子多型の検討
・6MP 感受性遺伝子多型やチオプリン感受性との臨床情報との相関の検討
・再発例かつキメラ遺伝子スクリーニング陰性例を対象とした融合遺伝子の探索的な検討
・生殖細胞系列の多型と臨床経過との関連についての探索的な検討

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
・個人情報の保護に関する法律
・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を必要とする。

15.2. 患者の代理

本試験は、未成年者を対象としている。担当医は、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に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

本試験は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づきプロトコール症例登録に先立ち、担当医は別紙の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、「規制要件と倫理」を満たした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、実施計画を厚生労働大臣に届け出たのち、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-B12 臨床試験」が JPLSG の臨床試験であること
・「ALL-B12 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-B12 臨床試験」の目的と方法について
・「ALL-B12 臨床試験」の内容について（無作為割り付けによる治療について）
・試験治療の中止について
・QOL アンケート調査の時期と方法

・本試験に参加されない場合の代わ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
・微小残存病変(MRD)の測定について
・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-B12 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データの二次利用について
・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、生年月日、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JPLSGオンライン登録システムは、JPLSGとNPO 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。
・1日以内にバックアップデータからスタンバイサーバへのシステム復旧が可能である。
・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、変更内容および変更理由等はデータ変更履歴として保存される。

15.7. 試験データの提供

本研究の概要は大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新される。平成30年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、本研究の概要を厚生労働省が整備するデータベース（jRCT:Japan Registry of Clinical Trials）にも登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の認定臨床研究審査委員会承認を得ることが必要である。

15.8. 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。

15.9. 認定臨床研究審査委員会の承認

本試験は、各施設で倫理審査委員会による承認に基づく各実施医療機関の長の許可を以って実施され、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た上で、厚生労働大臣に実施計画が提出されていなければならない。

15.10. プロトコールの内容変更

15.10.1. 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 (軽微な変更)

本研究に従事するものの氏名の変更であって、特定臨床研究を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。

15.10.2. プロトコールの内容変更の際の手続き

まず、JPLSG参加施設においては、ALL委員会委員長の承認、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（省令様式第二）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。各医療機関は各医療機関の管理者の許可書の写しをデータセンターへ送付する。

研究代表者は、軽微な変更をしたときは、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とともに、厚生労働大臣に届書（省令様式第三）を提出する。

15.11. 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。

本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、特定非営利活動法人　日本小児がん研究グループ（JCCG）の血液腫瘍分科会（JPLSG）の臨床試験の一つとして行われる。

JPLSG の治療研究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 @pedsurg.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 2 日現在
委員長:康 勝好
埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心 1 番地 2
TEL: 048-601-2200（代表）、FAX: 048-601-2201
E-mail: kkoh-tokyo@umin.ac.jp

委員:
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医学部小児科)

今村俊彦(京都府立医科大学附属病院小児科)

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)*1

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)

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)

松本公一(独立行政法人国立成育医療研究センター小児がんセンター) *3

村松秀城(名古屋大学医学部附属病院 小児科)*3

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)

犬飼 岳史(山梨大学医学部附属病院 小児科)*2

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）*4

石丸　紗恵（東京都立小児総合医療センター　血液・腫瘍科）*4

*1　2013 年 3 月まで

*2　2013 年 4 月から

*3　2014 年 3 月まで

*4　2014 年 4 月から

16.2. 研究代表者/ 研究事務局

研究代表者：康 勝好

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科　科長兼部長

〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心 1 番地 2

TEL: 048-601-2200（代表）、FAX: 048-601-2201

E-mail: kkoh-tokyo@umin.ac.jp

研究事務局：加藤元博

国立成育医療研究センター小児がんセンター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL:03-3416-0181、FAX:03-3416-2222

E-mail: katom-tky@umin.ac.jp

16.3. 各研究グループ担当者

CCLSG 担当:渡辺 新(中通総合病院小児科)

TEL:018-833-1122　FAX:018-837-5836、

E-mail: arata-wa@poppy.ocn.ne.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:加藤元博(国立成育医療研究センター小児がんセンター)

TEL:03-3416-0181、FAX:03-3416-2222

E-mail: katom-tky@umin.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: 今井陽俊

(2016 年 6 月まで)

委員：中村秀文

国立成育医療研究センター・臨床研究センター治験推進室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL:03-3416-0181(内線 5050)、FAX：03-3416-4147

E-mail:nakamura-hd@ncchd.go.jp

(2016 年 7 月より)

委員：村山 徹

兵庫県立がんセンター　血液内科

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町

TEL：078-929-1151、FAX：078-929-2395

E-mail：tmurayam@hp.pref.hyogo.jp

委員: 森 雅亮

横浜市立大学附属市民総合医療センター　小児総合医療センター

〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4 丁目 57 番地

TEL:045-261-5656、FAX：045-243-3886

E-mail: mmori@med.yokohama-cu.ac.jp

委員: 今井陽俊

医療法人社団恵和会　宮の森病院

〒064-0958　北海道札幌市中央区宮の森 1237 番地 1

TEL: 011-611-2211、FAX: 011-644-8569

E-mail:ki-imai@dune.ocn.ne.jp

16.6. 形態中央診断施設

※2016 年 12 月 31 日の症例登録例までで受付終了。

責任者: 阿南建一

〒814-0180　福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学

福岡市城南区七隈7-45-1

FAX: 092-865-5656　Email: anami1212@fukuoka-u.ac.jp

16.7. 細胞表面マーカー解析(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

〒154-8567 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、駒田美弘 (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(臨床医学系)疾患制御医学小児内科学分野
〒305-8576　茨城県つくば市天久保 2 丁目 1 番地 1
TEL:029-853-5635、FAX:029-853-3214、Email: tksfksm@md.tsukuba.ac.jp

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

責任者: 飯島友加、堀部敬三
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室
TEL : 052-951-1111 (内線 2778) FAX : 052-951-9075
E-mail: yuka.iijima@nnh.go.jp, keizo.horibe@nnh.go.jp

16.9.2. フローサイトメトリーによる MRD 解析

(2014 年 12 月 26 日で終了)

責任者:出口隆生、駒田美弘
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(5640)、FAX:059-231-5213
E-mail:taka-d@clin.medic.mie-u.ac.jp

16.10. カルノア固定液を用いた染色体異常の解析

責任者: 飯島友加、堀部敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室

TEL：052-951-1111（内線 2778）FAX：052-963-5503

E-mail: yuka.iijima@nnh.go.jp , keizo.horibe@nnh.go.jp

16.11. 研究協力者(診断)

分子診断委員会委員長：滝 智彦

杏林大学 保健学部 臨床検査技術学科

〒181-8612　東京都 三鷹市 下連雀 5-4-1

TEL：0422-47-8000（代表）（内線：1513）

E-mail: taki-t@umin.net

16.12. 余剰検体保存施設

JPLSG

責任者:藤本純一郎　（2014 年 10 月まで）

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所

小児がん疫学臨床研究センター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL:03-3416-0181(内線 5050)、FAX：03-3416-4147

E-mail: fujimoto-j@ncchd.go.jp

責任者：清河信敬（2014 年 11 月から）

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・腫瘍研究部長

〒154-8567 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

16.13. 外部臨床研究業務委託機関

BML

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

外部委託機関の監督方法： 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。

16.14. 監査委員会

委員長:小田 慈　（2014年 3月まで）
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

委員長:今泉 益栄　（2014年 4月から）
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 丁目 3-17
TEL：022-391-5111 FAX：022-391-5118
E-mail：imaizumi@miyagi-children.or.jp

16.15. 長期フォローアップ委員会

(QOL 調査 WG が本研究の QOL 研究を立案・協議・解析する)
QOL 調査 WG 代表: 石田也寸志
愛媛県立中央病院小児科〒790-0024　松山市春日町 83
TEL: 089-947-1111　内線(2284)　FAX: 089-943-4136
E-mail: yaishida2009@yahoo.co.jp

16.16. QOL 研究センター

責任者: 上別府圭子
東京大学大学院医学系研究科家族看護学分野内
〒113-0033　東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-5841-3556　FAX: 03-3818-2950
E-mail: kkamibeppu-tky@umin.ac.jp

16.17. 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)
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

16.18. 統計解析責任者

嘉田晃子
国立病院機構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
〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1
TEL:052-951-1111、 FAX:052-972-7740
E-mail: akiko.kada@nnh.go.jp

16.19. プロトコール作成ワーキンググループ

康 勝好(埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科)
河崎裕英(関西医科大学附属枚方病院小児科)
岡本康裕(鹿児島大学病院小児診療センター小児科)
今村俊彦(京都府立医科大学附属病院小児科)
加藤元博(国立成育医療研究センター小児がんセンター)

16.20. 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

16.21. 研究費の拠出先

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)の援助を得ている。

16.22. 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

JPLSG 規約(付則:論文・学会発表)に準拠する。また、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）にも結果を公表する。

(1)主たる研究成果の公表は最終解析後に行なう。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。

(8) QOL 研究は治療研究委員会と長期フォローアップ委員会と東大 QOL 研究センターの共同研究であるが、学会発表や論文作成のプライオリティは長期フォローアップ委員会の QOL ワーキンググループのメンバーと東大 QOL 研究センターにある。発表に際しては、治療研究委員会のメンバーの一部も共同演者とするが、その点は事前に両委員長とも相談し、だれを含めるかは JPLSG 運営委員会の了承を得る。

18. 参考文献

1. Pui CH, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med **354**, 166-178, 2006.
2. Smith M, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol **14**, 18-24, 1996.
3. 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 **95**, 3310-3322, 2000.
4. Nachman J, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol **15**, 2222-2230, 1997.
5. Donadieu J, et al. Early response to chemotherapy as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a methodological review. Br J Haematol **115**, 34-45, 2001.
6. Gaynon PS, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. Cancer **80**, 1717-1726, 1997.
7. van Dongen JJ, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Lancet **352**, 1731-1738, 1998.
8. Panzer-Grumayer ER, et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood **95**, 790-794, 2000.
9. Pui CH, et al. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia **14**, 783-785, 2000.
10. Coustan-Smith E, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood **96**, 2691-2696, 2000.
11. Arico M, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med **342**, 998-1006, 2000.
12. Chen CS, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. Blood **81**, 2386-2393, 1993.
13. Aur RJ, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood **37**, 272-281, 1971.
14. 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 **14**, 2205-2222, 2000.
15. Moricke A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia **24**, 265-284, 2010.
16. Tubergen DG, 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 **11**, 527-537, 1993.

17. 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 **111**, 4477-4489, 2008.
18. 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 **24**, 5742-5749, 2006.
19. Conter V, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia **24**, 255-264, 2010.
20. 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 **100**, 420-426, 2002.
21. 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 **15**, 2786-2791, 1997.
22. Conter V, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood **115**, 3206-3214, 2010.
23. Gaynon PS, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. Leukemia **24**, 285-297, 2010.
24. Salzer WL, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. Leukemia **24**, 355-370, 2010.
25. Nachman JB, 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 **338**, 1663-1671, 1998.
26. Seibel NL, 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 **111**, 2548-2555, 2008.
27. Nagatoshi Y, et al. Randomized trial to compare LSA2L2-type maintenance therapy to daily 6-mercaptopurine and weekly methotrexate with vincristine and dexamethasone pulse for children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer **55**, 239-247, 2010.
28. Eiser C. Use of quality of life measures in clinical trials. Ambul Pediatr **4**, 395-399, 2004.
29. Clarke SA, et al. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. Health Qual Life Outcomes **2**, 66, 2004.

30. McDougall J, et al. Quality of life in survivors of childhood cancer: a systematic review of the literature (2001-2008). Support Care Cancer **17**, 1231-1246, 2009.
31. Varni JW, et al. Literature review: health-related quality of life measurement in pediatric oncology: hearing the voices of the children. J Pediatr Psychol **32**, 1151-1163, 2007.
32. Varni JW, et al. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. J Behav Med **25**, 175-193, 2002.
33. Varni JW, et al. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. Cancer **94**, 2090-2106, 2002.
34. Varni JW, et al. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. J Rheumatol **31**, 2494-2500, 2004.
35. Kobayashi K, et al. Measuring quality of life in Japanese children: development of the Japanese version of PedsQL. Pediatr Int **52**, 80-88, 2010.
36. Tsuji N, et al. Varidation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module. Health Qual Life Outcomes. Health Qual Life Outcomes, 2011.
37. Kobayashi K, et al. Reliability and validity of the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in Japan. Quality of Life Research (submitted).
38. Banks BA, et al. Health-related quality of life: changes in children undergoing chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol **30**, 292-297, 2008.
39. Manabe A, et al. Delay of the diagnostic lumbar puncture and intrathecal chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia who undergo routine corticosteroid testing: Tokyo Children's Cancer Study Group study L89-12. J Clin Oncol **19**, 3182-3187, 2001.
40. Toyoda Y, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Clin Oncol **18**, 1508-1516, 2000.
41. Yamaji K, et al. Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. Pediatr Blood Cancer **55**, 1287-1295, 2010.
42. Coustan-Smith E, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood **100**, 52-58, 2002.
43. Coustan-Smith E, et al. Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood **100**, 2399-2402, 2002.
44. Inukai T, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. Leukemia **21**, 288-296, 2007.
45. Nachman JB, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood **110**, 1112-1115, 2007.
46. 佐藤篤, et al. 東北小児白血病研究会において BFM-ALL90 プロトコー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. 後藤裕明, 他. BMF レジメンによる急性リンパ性白血病の治療経験. 第 53 回日本小児・血液がん学会学術集会プログラム総会号, 313, 2011.

48. 高橋寛吉, 他. 当施設における 5g/m2 大量メソトレキセート療法の安全性に関する検討. 第 53 回日本小児・血液がん学会学術集会プログラム総会号, 315, 2011.

49. Pui CH, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med **360**, 2730-2741, 2009.

50. Veerman AJ, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). Lancet Oncol **10**, 957-966, 2009.

51. Vora A, et al. Improved Outcome for Children and Young Adults with T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Results of the United Kingdom Medical Research Council (MRC) Trial UKALL 2003. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) **112**, 908, 2008.

52. Moerloose B, et al. Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. Blood **116**, 36-44, 2010.

53. Hill F, et al. Comparison of high dose methotrexate with continuing intrathecal methotrexate vs intrathecal methotrexate alone in low white blood count childhood acute lymphoblastic leukaemia: preliminary results from the UKALL XI randomised trialComparison of high dose methotrexate with continuing intrathecal methotrexate vs intrathecal methotrexate alone in low white blood count childhood acute lymphoblastic leukaemia: preliminary results from the UKALL XI randomised trial. Blood **92(Suppl.1)**, 398a, 1998.

54. 大隅朋生, 他. 日本人小児 ALL における BFM95 protocol M に基づいた 5g/m2 MTX 投与の安全性に関する検討. 第 51 回日本小児血液学会（抄録）, 2009.

55. Kunimoto S, et al. Rapid uptake by cultured tumor cells and intracellular behavior of 4'-O-tetrahydropyranyladriamycin. J Antibiot (Tokyo) **36**, 312-317, 1983.

56. Iguchi H, et al. Pharmacokinetics and disposition of 4'-O-tetrahydropyranyladriamycin in mice by HPLC analysis. Cancer Chemother Pharmacol **15**, 132-140, 1985.

57. Furukawa T, et al. Antitumor spectra of anthracyclines against gastric cancer tissues obtained from surgical specimens with reference to P-glycoprotein expression. J Surg Oncol **69**, 173-177, 1998.

58. Kubota T, et al. Pirarubicin might partly circumvent the P-glycoprotein-mediated drug resistance of human breast cancer tissues. Anticancer Res **18**, 967-972, 1998.

59. Mori M, et al. Long-term results of a multicenter randomized, comparative trial of modified CHOP versus THP-COP versus THP-COPE regimens in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol **81**, 246-254, 2005.

60. Mathe G, et al. 第 15 回国際化学療法学会 Pirarubicin ワークショップ発表論文集. 35-46, 1987.

61. Shimomura Y, et al. Assessment of late cardiotoxicity of Pirarubicin (THP) in children with

acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer **in press**, 2010.

62. 堀浩樹, 他. 小児急性リンパ性白血病に対するピラルビシンの有効性および安全性評価 JACLS ALL97 研究結果より. 臨床血液 **49**, 921, 2008.
63. 20th Annual Meeting of the International BFM study Group. 2009.
64. Group CAC. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. Childhood ALL Collaborative Group. Lancet **347**, 1783-1788, 1996.
65. Conter V, et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. Lancet **369**, 123-131, 2007.
66. Sirvent N, et al. Prognostic Significance of Central Nervous System (CNS) Status of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated without Cranial Irradiation: Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group Study 58951. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) **112**, 303, 2008.
67. Moghrabi A, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood **109**, 896-904, 2007.
68. 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 **366**, 635-642, 2005.
69. 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 **38**, 739-743, 2006.
70. Petersen FB, 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 **10**, 83-88, 1992.
71. Stockschlader M, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant **16**, 663-667, 1995.
72. Duerst RE, 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 **25**, 489-494, 2000.
73. Yabe H, et al. Novel preparatory conditioning consisted of total body irradiation, etoposide and cyclophosphamide for childhood acute lymphoblastic leukemia. Exp Hematol **33**, 131, 2005.
74. 松山孝治, 他. 前処置薬剤に L-PAM を用いた小児急性リンパ性白血病に対する造血幹細胞移植. 臨床血液 **43**, 527-537, 2002.
75. 石田宏之, 他. 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 回造血細胞移植学会（抄録）, 2010.
76. Goto H, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: the collaborative study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and the Kyushu Yamaguchi Children's Cancer

Study Group. Int J Hematol **93**, 192-198, 2011.

77. Maloney KW, et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. Blood **116**, 1045-1050, 2010.
78. Duggan DE, et al. Bioavailability of oral dexamethasone. Clin Pharmacol Ther **18**, 205-209, 1975.
79. 藤枝憲二. 精巣の大きさ. 小児科 **46 巻別冊**, 45-46.
80. 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, 1735-1741, 1987.
81. 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.
82. Hazeki D, et al. Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. Circ J **74**, 1663-1669, 2010.