Protocol No.: JPLSG-B-NHL-14

Japan Children's Cancer Group
血液腫瘍分科会（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG）
リンパ腫委員会

小児高リスク成熟B細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加LMB化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験実施計画書

B-NHL-14

ver.4.1　2022年3月17日

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。

JPLSG リンパ腫委員会委員長：関水 匡大（国立病院機構名古屋医療センター 小児科）

研究代表者：森 鉄也（聖マリアンナ医科大学病院小児科）

研究事務局：大隅 朋生（国立成育医療研究センター小児がんセンター）

2015 年 10 月 7 日　実施計画書 第 1 版（ver.1）
2015 年 12 月 25 日　実施計画書改訂案作成（ver.2）
2016 年 1 月 5 日　効果安全性評価委員会承認（ver.2）
2018 年 11 月 27 日 実施計画書 第 3 版作成（ver.3）
2019 年 1 月 7 日　実施計画書 第 3.1 版作成（ver.3.1）
2019 年 1 月 24 日　効果安全性評価委員会承認
2019 年 1 月 31 日　認定臨床研究審査委員会承認
2021 年 1 月 25 日　実施計画書 第 4 版作成（ver.4）
2022 年 3 月 17 日　実施計画書 第 4.1 版作成（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：森 鉄也
聖マリアンナ医科大学病院小児科 副部長
〒216-8511　神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
TEL:044-977-8111 、FAX:044-976-8603
E-mail: morite@marianna-u.ac.jp

研究事務局：大隅 朋生
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:03-5494-7909
E-mail:osumi-t@ncchd.go.jp

登録手順、記録用紙(CRF)等:
JCCG 血液腫瘍分科会 (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)
独立行政法人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	変更日	改正/改訂(修正・補足は省略)
改訂	ver.2.0	2016/1/5	表紙、ヘッダー「試験名」 表紙裏「研究事務局　所属」 シェーマ　「表」 「0.2. 目的とエンドポイント」 「0.4. 治療計画概要」「0.5. 予定登録数と試験期間」 「1.1. 目的」 「2.3.8. B-NHL-14 試験の論理的根拠」 「2.4. 試験参加に伴って予想される効果と不利益の要約」「2.5. 本試験の意義」「2.6. 計画されている次期試験」 「4.2. 除外基準」 「5.1. 問合せ先と受付時間」 「6.1.1. リツキシマブ投与対象と投与量」, 「6.1.3. リツキシマブの投与」 「6.2.2. リスクグループ別治療の概要」 「6.4.1. 各治療グループにおける HD-MTX」 「6.4.2. HD-MTX の開始基準」「6.4.3. HD-MTX に関する注意事項」「6.4.4. ロイコボリン救済」 「6.6. グループ B の治療」 「6.6.1. グループ B　プレフェーズ COP (B #P)」 「6.6.2. グループ B　寛解導入療法 R-COPADM (B #1, B #2)」 「6.6.3. グループ B　強化療法 R-CYM (B #3, B #4)」 「6.7. グループ C1 の治療」 「6.7.1. グループ C1　プレフェーズ COP (C #P)【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通」 「6.7.2. グループ C1　寛解導入療法 R-COPADM (C1 #1)【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通」 「6.7.3. グループ C1　寛解導入療法 R-COPADM2 (C1 #2)【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通」 「6.7.4. グループ C1　強化療法 R-CYVE (C1 #3, C1 #4)【CNS 浸潤なし】」 「6.7.5. グループ C1　強化療法 R-CYVE (C1 #3, C1 #4)【CNS 浸潤あり】」

変更区分	計画書	変更日	改正/改訂(修正・補足は省略)
改訂	ver.2.0	2016/1/5	「6.7.6. グループ C1　維持療法 m1、m2 (C1 #5, C1 #6)【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通」 「6.8. グループ C3 の治療」 「6.8.1. グループ C3　プレフェーズ COP (C3 #P)」 「6.8.2. グループ C3　寛解導入療法 R-COPADM (C3 #1)」 「6.8.3. グループ C3　寛解導入療法 R-COPADM2 (C3 #2)」 「6.8.4. グループ C3　強化療法 R-CYVE+IT&HDMTX、R-CYVE+IT (C3 #3, C3 #4)」 「6.8.5. グループ C3　維持療法 m1、m2 (C3 #5, C3 #6)」 「7.1.2.　治療開始前の評価・検査」 「7.2.1. グループ B の治療開始前、および治療中の評価項目とスケジュール」 「7.2.2. グループ C の治療開始前、および治療中の評価項目とスケジュール」 「7.3.3. グループ B の初回 R-CYM 後、グループ C の 2 回目 R-CYVE 後の効果判定」 「7.4.2. 各化学療法コース前の評価」「7.4.4. 寛解の評価」 「7.7. 進行、再発後のフォローアップ」 「7.8.1.　中央検査：微小播種病変 (minimal disseminated disease, MDD) と微小残存病変 (minimal residual disease, MRD)」「7.8.3. PET-CT 画像」 「7.8.3. PET-CT 画像」 「7.8.4. QOL 評価」 「9.3. QOL 調査時期」 「12.1.1. プライマリーエンドポイント」「12.1.2. セカンダリーエンドポイント」「12.1.3. その他の評価項目」 「12.3. 目標症例数と設定根拠」「12.4. 症例集積見込み」「12.5.中間評価」「12.6. 解析対象集団」 「12.7. プライマリーエンドポイントの解析」 「12.8. セカンダリーエンドポイントの解析」 「12.9. その他の評価項目の解析」 「12.10. 欠測データの扱い」「12.11.1. QOL 調査票解析時の定義および欠損の取り扱い」 「12.11.2. 解析方法」 「12.12. 最終解析」

変更区分	計画書	変更日	改正/改訂(修正・補足は省略)
改訂	ver.2.0	2016/1/5	「13.2.1. 説明」 「14.3. 研究事務局」 「14.8. 効果安全性評価委員会委員」 「14.13. データセンター」 「14.15. プロトコール作成者」 「16. 参考文献」
修正・補足	ver.2.1	2016/4/15	省略（別紙参照）
修正・補足	ver.2.2	2016/5/31	省略（別紙参照）
修正・補足	ver.2.3	2017/3/10	省略（別紙参照）
改訂	ver.3.0	2018/11/27 作成	表紙、5. 症例登録、9.1. データ提出、9.2. データ保存、10. 疾病等（有害事象）の報告、10.2.2. 疾病等（重篤な有害事象 Serious Adverse Event (SAE)）の報告、10.2.3.実施医療機関の管理者への報告と研究代表者の義務、10.2.4. PMDA と認定臨床研究審査委員会への報告、10.3.1. 研究代表者および有害事象検討委員会での検討、10.3.2. 報告後の対応、 11.1. モニタリングの範囲、11.2. 定期モニタリングの手順、11.5. 逸脱・違反例発生時の対応、 11.6. 施設訪問監査、11.7. 定期報告、12. エンドポイントと統計学的考察、12.12. 最終解析、 13. 倫理的事項、13.1. 遵守すべき倫理規範、法規制、ガイドラインなど、13.2. インフォームドコンセント、13.3. 試料の保存とその利用について、 13.5. 認定臨床研究審査委員会の承認、13.6. プロトコールの内容変更、 14.1. 研究グループ、14.1.1. JPLSG、14.2. 研究代表者、14.4. 各研究グループ代表者、14.6. 臨床研究審査委員会、14.7. 臨床研究審査委員会、 14.8. 効果安全性評価委員会委員、14.11. 検体保存センター、14.12 外部臨床検査受託機関、14.13. 監査委員会、14.14. データセンター（モニタリング責任者）、14.15. 統計解析担当者、14.16. プロトコール作成者、14.17. プロトコール作成支援、 14.18. 研究資金の拠出先、14.19. 利益相反、 15. 研究成果の発表
改訂	ver.3.1	2019/ 1/07 作成	7.8.1. 中央検査：微小播種病変（minimal disseminated disease, MDD）と微小残存病変（minimal residual disease, MRD） 12.1.3. その他の評価項目、12.3. 目標症例数と設定根拠、12.6. 解析対象集団、14.8. 効果安全性評価委員会委員、14.10. MRD 解析施設

改訂	ver.4.0	2021/1/25 **作成**	表紙、0.5. 予定登録数と試験期間、12.3. 目標症例数と設定根拠、12.8. セカンダリーエンドポイントの解析、14.1. 研究グループ、14.1.1. JPLSG、14.4. 各研究グループ、14.7. 臨床研究審査委員会、14.11. 検体保存センター代表者、14.13. 監査委員会
改訂	ver.4.1	2022/3/17 **作成**	表紙、7.8.3. PET-CT 画像、14.1.1. JPLSG、14.4. 各研究グループ代表者、14.13. 監査委員会、14.15. 統計解析担当者、14.18. 研究資金の拠出先

目次

略語

1. 薬剤<一般名>

略語	正式名称
Ara-C	Cytarabine (シタラビン)
CBDCA	Carboplatin (カルボプラチン)
CDDP	Cisplatin(シスプラチン)
CPA	Cyclophosphamide Hydrate (シクロホスファミド水和物)
HDC	Hydrocortisone Sodium Succinate (ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム)
IFO	Ifosfamide (イホスファミド)
L-ASP	L-Asparaginase (L-アスパラギナーゼ)
MTX	Methotrexate (メトトレキサート)
PSL	Prednisolone (プレドニゾロン)
VP-16	Etoposide (エトポシド)
DXR	doxorubicin hydrochroride (ドキソルビシン)
VCR	vincristine (ビンクリスチン)
LV	leucovorin calcium (ロイコボリン カルシウム)

2. その他

略語	正式名称
AE	adverse event (有害事象)
ANC	Absolute Neutrophil Count
ASH	American Society of Hematology
B-AL	Mature B-cell Acute Leukemia = Burkitt AL= L3 AL = B-ALL
BFM	Berlin-Frankfurt-Munster (Group)ベルリン・フランクフルト・ミュンスター (グループ)
B-LBL	Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
BMA	bone marrow aspiration (骨髄穿刺)
B-NHL	mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma (成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
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)
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin (doxorubicin), Oncovin (vincristine), Prednisone
COP	Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone
COPADM	Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone, Adriamycin (doxorubicin), Methotrexate

略語	正式名称
CNS	central nervous system (中枢神経系)
CR	complete remission (完全寛解)
CTC	Common Terminology Criteria
CRF	case report form (症例報告書)
CSF	cerebrospinal fluid (脳脊髄液)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYM	CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate
CYVE	CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)
DA-EPOCH-R	DA-EPOCH with Rituximab
DA-EPOCH	Dose-Ajusted EPOCH
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Ly
DNA	deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDC	Electronic Data Capture
EFS	event-free survival (無イベント生存期間)
EICNHL	European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's lymphoma
EPOCH	Etoposide, Prednisone, Oncovin (vincristine), Cyclophosphamide Hydroxyldaunorubicin (doxorubicin)
GFR	Glomerular Filtration Rate
FAB	French-American-British
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
HBV	Hepatitis B Virus
HC	Hydrocortisone
HD	high dose (大量)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Ig	Immunoglobulin
IRB	Institutional Review Board (機関審査委員会)
IT	intrathecal injection (髄空内注射、髄注)
IV	intravenous injection (静脈注射、静注)

略語	正式名称
JACLS	Japan Association of Childhood Leukemia Study（小児白血病研究会）
JPLSG	Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group（日本小児白血病リンパ腫研究グループ）
KYCCSG	Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group（九州山口小児がん研究グループ）
LDH	Lactate DeHydrogenase
LMB	“Lymphome Malin B”
m	maintenance
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MDS	myelodysplastic syndrome（骨髄異形成症候群）
MDD	minimal disseminated disease
MRD	minimal residual disease（微小残存病変）
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCI	National Cancer Institute
NHL	non-Hodgkin's lymphoma
NR	non-response（無効）
OS	overall survival（全生存期間）
PA	Posterior Anterior
PCR	polymerase chain reaction
PET(-CT)	Positron Emission Tomography（- Computed Tomography）
PMLBL	Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma
PO	per os（経口投与）
QOL	quality of life（生活の質，よりよく生きること）
RQ-PCR	realtime quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction
RR	response rate（奏効割合）
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SFOP	French Society of Pediatric Oncology
TCCSG	Tokyo Children's Cancer Study Group（東京小児がん研究グループ）
TIT	triple intrathecal injections（3 剤髄注）
TLS	tumor lysis syndrome（腫瘍融解症候群）
UKCCSG	United Kingdom Children Cancer Study Group

0. 概要

Ver.2.0

0.1. シェーマ

同意取得時年齢 6 か月以上 18 歳未満の未治療高リスク成熟 B 細胞性腫瘍

↓

B-NHL-14 登録
リスクグループに分類

↓

グループ B

病期 III、かつ血清 LDH 値 ＞ 施設基準値の 2 倍
病期 IV（骨髄中の腫瘍細胞 ＜ 25%）、かつ CNS 浸潤なし

プレフェーズ	寛解導入療法		強化療法	
	B #1	B #2	B #3	B #4
COP	R-COPADM	R-COPADM	R-CYM	R-CYM
QOL T0		QOL T1		QOL T2

治療終了 1 年後 QOLT4

HD-MTX 3g/m²/3hr

COP（B #P）の day7 に No Response と判定した場合はグループ C1 の初回 R-COPADM(C1 #1)に移行
初回の R-CYM（B #3）後に CR と判定されない場合はグループ C1 の初回 R-CYVE（C1 #3）に移行

グループ C1

B-AL*、かつ CNS 浸潤なし
病期 IV または B-AL*、かつ CNS 浸潤あり、かつ CSF に芽球なし

プレフェーズ	寛解導入療法		強化療法		維持療法	
C1 #P	C1 #1	C1 #2	C1 #3	C1 #4	C1 #5	C1 #6
COP	R-COPADM	R-COPADM2	R-CYVE	R-CYVE	m1	m2
QOL T0		QOL T1		QOL T2		QOL T3

治療終了 1 年後 QOL T4

HD-MTX 8g/m²/4hr

CNS 浸潤ありには 2 回の R-CYVE（C1 #3,4）の day1 に IT、初回 R-CYVE(C1 #3)後に HD-MTX を追加
COP（C1 #P）の day7 に No Response と判定した場合はグループ C3 の初回 R-COPADM（C3 #1）に移行

グループ C3

B-AL*、かつ CSF に芽球あり
病期 IV、かつ CSF に芽球あり

プレフェーズ	寛解導入療法		強化療法		維持療法	
C3 #P	C3 #1	C3 #2	C3 #3	C3 #4	C3 #5	C3 #6
COP	R-COPADM	R-COPADM2	R-CYVE+IT&HDMTX	R-CYVE+IT	m1	m2
QOL T0		QOL T1		QOL T2		QOL T3

治療終了 1 年後 QOL T4

HD-MTX 8g/m²/24hr（初回の R-COPADM（C3 #1）を除く）

- B-AL, Burkitt leukemia または L3 急性リンパ性白血病：骨髄中の腫瘍細胞 ≧ 25%
- QOL,T0～T4（T4；治療完了後 1 年）

Ver.2.0

0.2. 目的とエンドポイント

〈目的〉

初発、未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍*に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価する。

* 高リスク成熟 B 細胞性腫瘍：St. Jude 分類（「7.1.3.病期診断」 参照）病期 III かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV の B 細胞性非ホジキンリンパ腫(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)、または Burkitt Leukemia あるいは L3 急性リンパ性白血病 (B-cell Acute Leukemia, B-AL)。

（注）本試験治療は Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験における試験群（リツキシマブ群）と同一である。Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験は、6 か月以上、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準 LMB 化学療法（対照群）とリツキシマブ追加 LMB 化学療法（試験群）の比較により、試験群の 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした、欧州、米国など 12 か国による国際共同臨床試験である（EudraCT N° ：2010-019224-31、登録開始 2011 年 12 月、予定登録期間 5 年、予定登録数 600 例)。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG）は独自に Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験の試験群治療を用いた臨床試験を行い、本試験結果と Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果の類似性を確認するとともに、試験治療の安全性と有効性を評価する。

〈エンドポイント〉

プライマリーエンドポイント

無イベント生存期間 (Event free survival)

セカンダリーエンドポイント

- 生存 (Survival)
- 寛解導入率 (Complete remission rate)
- 急性および長期毒性 (Acute and long term toxicity)
- 免疫グロブリン値およびリンパ球数により評価される免疫再構築
  (immune reconstitution assessed by immunogloburin level and lymphocyte counts)

付随的な評価項目

- Minimal Disseminated Disease (MDD)と Minimal Residual disease (MRD)
- 費用対効果
- PET-CT 画像
- QOL 評価

エンドポイントは、国際研究と同様の設定。QOL 評価を含む付随的な評価項目は、国内研究のみの設定。

0.3. 対象

診断時年齢 6 か月以上 18 歳未満の初発、未治療の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍。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。

Ver.2.0

0.4. 治療計画概要

診断時の病期、血清 LDH 値、骨髄中の芽球割合、中枢神経浸潤・脳脊髄液中の芽球の有無により、グループ B、グループ C1、グループ C3 に層別化し、試験治療（リツキシマブ追加 LMB 化学療法）を行う。

グループ B	以下のいずれかに該当 ・St. Jude 分類病期 III、かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍 ・St. Jude 分類病期 IV（骨髄中の腫瘍細胞 < 25%）、かつ CNS 浸潤なし
グループ C1	以下のいずれかに該当 ・B-AL、かつ CNS 浸潤なし ・St. Jude 分類病期 IV または B-AL、かつ CNS 浸潤あり、かつ CSF に芽球なし
グループ C3	以下のいずれかに該当 ・B-AL、かつ CSF に芽球あり ・St. Jude 分類病期 IV、かつ CSF に芽球あり

グループ B	プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM）、2 コースの強化療法（R-CYM）。 HD-MTX は 3g/m^2/3hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。
グループ C1	【CNS 浸潤なし】プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE）、2 コースの維持療法（m1, m2）。HD-MTX は 8g/m^2/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。 【CNS 浸潤あり】プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE）、2 コースの維持療法（m1, m2）。2 コースの強化療法（R-CYVE）の day1 に IT、初回の R-CYVE の後に HD-MTX を追加（R-CYVE+IT&HDMTX, R-CYVE+IT）。HD-MTX は 8g/m^2/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。
グループ C3	プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE）、2 コースの維持療法（m1, m2）。2 コースの強化療法（R-CYVE）の day1 に IT、初回の R-CYVE の後に HD-MTX を追加（R-CYVE+IT&HDMTX, R-CYVE+IT）。初回の HD-MTX は 8g/m^2/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。2 回目以降の HD-MTX は 8g/m^2/24hr（HD-MTX 開始 36 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。

本試験治療で使用する薬剤は、ビンクリスチン（VCR）、シクロホスファミド（CPA）、プレドニゾロン（PSL）、メトトレキサート(MTX)、ドキソルビシン（DXR）、シタラビン(Ara-C)、エトポシド（VP-16）、リツキシマブ である。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数：46 例

総括報告書の概要を jRCT に記録することにより公表した日を本臨床研究が終了した日とする。

研究期間：2016 年 4 月 1 日～ 2023 年 3 月 31 日（7 年間）
登録期間：2016 年 4 月 1 日～ 2018 年 9 月 30 日（2.5 年間）
追跡期間：2018 年 10 月 1 日～ 2021 年 9 月 30 日（3 年間）

1. 目的とエンドポイント

Ver.2.0

1.1. 目的

初発、未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍*に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価する。

* 高リスク成熟 B 細胞性腫瘍：St. Jude 分類（「7.1.3.病期診断」参照）病期 III かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV の B 細胞性非ホジキンリンパ腫(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)、または Burkitt Leukemia あるいは L3 急性リンパ性白血病 (B-cell Acute Leukemia, B-AL)。

（注）本試験治療は Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験における試験群（リツキシマブ群）と同一である。Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験は、6 か月以上、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準 LMB 化学療法（対照群）とリツキシマブ追加 LMB 化学療法（試験群）の比較により、試験群の 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした、欧州、米国など 12 か国による国際共同臨床試験である（EudraCT N° ：2010-019224-31、登録開始 2011 年 12 月、予定登録期間 5 年、予定登録数 600 例)。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG）は独自に Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験の試験群治療を用いた臨床試験を行い、本試験結果と Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果の類似性を確認するとともに、試験治療の安全性と有効性を評価する。また、副次的に医療経済的評価と QOL 評価（日本のみ）を行う。

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

無イベント生存期間 (Event free survival)

1.2.2. セカンダリーエンドポイント

- 全生存期間 (Overall Survival)
- 寛解導入率 (Complete remission rate)
- 急性および長期毒性 (Acute and long term toxicity)
- 免疫グロブリン値およびリンパ球数により評価される免疫再構築
  (immune reconstitution assessed by immunogloburin level and lymphocyte counts)

1.2.3. 付随的な評価項目

- Minimal Disseminated Disease (MDD)と Minimal Residual disease (MRD)
- 費用対効果
- PET-CT 画像
- QOL 評価

2. 背景

2.1. 本研究の対象疾患と頻度

小児のリンパ腫は病理学的にホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma, HL)、非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin lymphoma, NHL)に大別される。さらに、小児 NHL の 90%以上は ① バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma, BL)、② びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、③ リンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic lymphoma, LBL)、④ 未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic large cell lymphoma, ALCL）の 4 病型に分類される。BL、DLBCL は病理学的に異なる疾患であるが、同一治療による臨床試験が行われ同等の成績が示されていることから、治療選択の観点から成熟 B 細胞性リンパ腫（B-cell NHL, B-NHL）として単一の病型群で取り扱われる。小児 B-NHL に対する治療は、病期、腫瘍の切除範囲などにより層別化され、短期ブロック型化学療法が選択される。フランス、アメリカ、イギリスにおいて行われた FAB/LMB96[1-4]、ドイツなどにおいて行われた NHL-BFM95[5]、国内において行われた JPLSG B-NHL03[6]などが標準治療に位置づけられ、いずれによっても約 90%の無イベント生存率が報告されている。フランスの French Society of Paediatric Oncology (SFOP) グループ、およびドイツなどの Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) グループは合同解析を行い、St. Jude 分類病期 III かつ血清 LDH 値 >基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV の B-NHL、または B-AL を 4 年無イベント生存率（event free survival rate, EFS 率）84%程度の高リスク群（小児成熟 B 細胞性腫瘍の約 50%の患者数）として抽出し、Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験の対象に設定した。本試験の対象は Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験の対象と同一である。

国内における小児 B-NHL の発症数は、日本小児血液・がん学会登録、および JPLSG B-NHL03 研究登録から年間 50-60 例と推測されることから、本試験の対象の発症数は年間 25-30 例（小児成熟 B 細胞性腫瘍の約 50%の患者数）と推測される。

Inter-B-NHL ritux 2010 試験は高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する第 III 相臨床試験と原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（Primary mediastinal B-cell lymphoma, PMLBL）に対する第 II 相臨床試験により構成される。国内における PMLBL の発症は年間 0-1 例と推測される[7]。国内において PMLBL を対象とする臨床試験は設定しない。

2.2. 対象群に対する標準治療と治療成績

小児 B-NHL に対する国際的標準治療に位置づけられる LMB 研究、BFM 研究を概説する。

2.2.1. LMB 研究

1981 年以降 French Society of Paediatric Oncology (SFOP; France, Belgium, Netherlands) により継続された多施設共同研究である[8-11]。一連の LMB 研究治療の骨格は同一であり、ビンクリスチン (VCR)、シクロホスファミド (CPA)、プレドニゾロン (PSL) による COP と称するプレフェーズ、CPA、大量メトトレキサート(HD-MTX)、 VCR、 ドキソルビシン (DXR)、 PSL による COPADM と称する 2 コースの寛解導入療法、HD-MTX、シタラビン(Ara-C) 5 日間持続静注による CYM と称する強化療法、維持療法により構成される。中枢神経予防は HD-MTX、および MTX±Ara-C 髄注による。LMB 研究は以下のリスクグループ分類を設定している (LMB89 研究以降)。

グループ A：切除された St. Jude 分類病期 I、および切除された腹部病変の同病期 II
グループ B：グループ A、C 以外
グループ C：中枢神経浸潤、および骨髄中に芽球が 70%以上の B-AL

LMB89 研究の概要は以下である[11]。グループ A に対し 2 コースの COPAD（髄注、および HD-MTX なし)、グループ B に対し、プレフェーズ、2 コースの COPADM (HD-MTX 3g/m^2)、2 コースの CYM、および COPADM に類似し CPA が減量された m1 と称する維持療法で構成される 5 コースの化学療法、グループ C に対しプレフェーズ、2 コースの COPADM (HD-MTX 8g/m^2)、2 コースの CYVE (HD-MTX 8g/m^2、持続静

注および大量 Ara-C (HD-Ara-C)、エトポシド (VP-16)) と称する強化療法、4 コースの維持療法 (m1、VP-16、Ara-C による m2、m1 から HD-MTX および髄注を除いた m3、m2 と同一の m4) で構成される 8 コースの化学療法 (中枢神経浸潤に対し頭蓋放射線照射を併用) が評価された。561 例が登録され、全体の 5 年 EFS 率は 92.5% (グループＡ 100%、グループＢ 92%、グループＣ 84%) であった。420 例の BL の 5 年 EFS 率は 92%で、DLBCL、分類不能 B-NHL と差は明らかでなかった。グループ B において血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、COP に対する反応不良、および 15 歳以上が、グループ C において中枢神経浸潤が、多変量解析により EFS に対するリスク因子と評価された。

FAB/LMB96 研究は SFOP、United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG; UK)、Children's Cancer Group (COG; USA, Canada, Australia) による国際共同臨床試験であり、概要は以下である[1-4]。グループ A：2 コースの COPAD (髄注なし) の有効性のより多数例における確認が目的とされ、132 例の対象の 4 年 EFS 率 98.3%、4 年生存率 99.2%が報告された。グループ B：CPA の減量、治療期間の短縮を目的としたランダム化試験が行われた。COP に対する反応良好例、初回強化療法後 CR 達成例において、CPA 3.3g/m^2、DXR 120mg/m^2、4 コースの減量化学療法による EFS、生存率の低下は明らかでないことが報告された (適格基準を満たした 762 例の 4 年 EFS 率 90.2%、4 年生存率 92.7%)。また、初回、2 回目の COPADM 開始日の間隔が 22 日以上の例の生存率は、21 日以内の例より 8%低いことが報告された[12]。グループ C：HD-Ara-C、および VP-16 の減量が試みられたものの、中間解析における 10%の 4 年 EFS 率の低下により試験は中止された(適格基準を満たした 235 例の 4 年 EFS 率 79%、4 年生存率 82%)。

観察研究である SFOP/SFCE LMB2001/2003 研究の概要は以下である。中枢神経浸潤例、および COP に反応不良例に対する HD-MTX の投与時間を 4 時間から 24 時間への延長による予後改善の可能性が評価されている。少数例の予備的な評価において、特に脳脊髄液中に芽球を認める例の予後改善の可能性が示唆されている。しかしながら、毒性は、特に口内炎の発症率と重症度は、短時間での HD-MTX 投与と比較して増加しているようである (Inter-B-NHL ritux 2010 試験計画書の記載による)。

2.2.2. BFM 研究

1981 年以降 Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) グループ (Austria, Germany, Switzerland, Czech Republik) により継続された多施設共同研究である[5,13,14]。BFM 研究は以下のリスクブループ分類を設定している (BFM95 研究以降)。

R1：完全切除された St. Jude 分類病期 I および II
R2：切除されていない同病期 I および II、同病期 III かつ血清 LDH 値 < 500 U/L
R3：血清 LDH 値 ≥ 500 U/L, < 1,000 U/L の同病期 III、
　　中枢神経浸潤なしかつ血清 LDH 値 < 1,000 U/L の同病期 IV および B-AL
R4：同病期 III および IV および B-AL かつ血清 LDH 値 ≥ 1,000 U/L または中枢神経浸潤あり

BFM95 以降の BFM 研究治療の概要は以下である。デキサメタゾン (DEX)、CPA、および髄注によるプレフェーズ V、DEX、VCR、イホスファミド (IFO)、Ara-C、VP-16、HD-MTX、および髄注によるコース A/AA (コース A の HD-MTX は 1g/m^2、髄注は 1 回、コース AA の HD-MTX は 5g/m^2、髄注は 2 回)、DEX、CPA、DXR、HD-MTX、および髄注によるコース B/BB (コース B の HD-MTX は 1g/m^2、髄注は 1 回、コース BB の HD-MTX は 5g/m^2、髄注は 2 回)、DEX、ビンデシン (VDS)、HD-Ara-C、VP-16、および髄注によるコース CC で構成される。BFM95 研究では、R1 に対し A、B の 2 コース、R2 に対し V に続き A、B、A、B の 4 コース、R3 に対し V に続き AA、BB、CC、AA、BB の 5 コース、R4 に対し V に続き AA、BB、CC、AA、BB、CC の 6 コースの化学療法が設定され、505 例が適格基準を満たした。3 年 EFS 率は R1 94%、R2 94%、R3 85%、R4 81%と報告された[5]。

BFM 研究の主な成果は以下である。

(1) BFM95 研究におけるランダム化試験試験により、R3、R4 において、HD-MTX (5g/m^2) の 4 時間投与は 24 時間投与と比較して有効性が劣ることが示された。一方、R1、R2 において HD-MTX (MTX 1g/m^2) の投与時間の差による有効性の差は明らかでなかった[5]。

(2) BFM95 研究において HD-Ara-C と VP-16 による化学療法が導入された(R3、R4 における CC コース)。BFM95 (HD-MTX 24 時間投与) R3+R4 の 1 年無治療失敗生存 (failure-free survival, FFS) 率 (93%) は、対応する BFM90 研究の R3 (コース CC なし) の 6 年 EFS 率 (78%) よりも高値であった。
(3) PMLBL を除いた病理組織型、特に BL と DLBCL による EFS の差は明らかでなかった[15]。
(4) 診断時の中枢神経浸潤は、特に BL において主要な予後不良因子であり、多変量解析で最大の再発予測因子であった。脳脊髄液中に芽球を認める例に再発リスクは増加するものの、脳神経麻痺のみを認める例、脳脊髄液中に芽球を認めない頭蓋内腫瘤例の再発率の増加は明らかでなかった[16]。

2.2.3. LMB 研究と BFM 研究の比較解析

LMB 研究と BFM 研究は、小児成熟 B 細胞性腫瘍の 90%に生存が期待される治療であり、最近の 20 年間に最も多くの患者に使用された標準治療に位置づけられる。両者の治療成績は概ね同様であるものの、リスク分類、薬剤の種類、投与量、投与スケジュールは異なる。将来の治療開発に有用な情報が見出されることを目的として、両研究の比較解析が行われた。

1996 年 4 月以降に NHL-BFM95[5]、および B-NHL-BFM04 に登録された 935 例、1996 年 7 月以降に FAB/LMB96[4]、および LMB2001/03 研究への参加のため SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent) に登録された 692 例が比較解析された。

(1) 病理組織型

両研究 (LMB, BFM) における病理組織型の分布は、BL/B-AL：77%, 68%、DLBCL：13%, 16%、PMLBL：3%, 2%、その他：7%, 13%であり、PMLBL を除く病理組織型による再発のリスクの差は明らかでなかった。以降の解析では PMLBL 例が除かれた。

(2) 病期と中枢神経浸潤

両研究における病期と中枢神経浸潤の違いに統計学的な差は明らかでなかった(表 1)。

(3) PMLBL を除いた LMB 研究と BFM 研究の比較

LMB 研究の 4 年 EFS 率は 90% (671 例)、BFM 研究の 4 年 EFS 率は 89% (914 例) であった。病期、血清 LDH 値、中枢神経浸潤による差は明らかでなかった。病期 III で血清 LDH 低値例の転帰は LMB 研究で良好な傾向であった(表 1)。

表 1. LMB 研究と BFM 研究の比較解析
LMB は 1996 年 5 月から 2005 年 12 月、BFM は 1996 年 3 月から 2005 年 12 月の登録を示す。
LMB、BFM いずれもそれぞれ 21 例の PMLBL を除いた集計。

	LMB (N = 671)		BFM (N = 914)		P
	% patients	pEFS (4y)	% patients	pEFS (4y)	(LR)
Total group	100	0.90	100	0.89	.74
Stage I	9	0.98	10	0.97	.86
Stage II	17	0.96	25	0.98	.30
Stage III	43	0.92	41	0.88	.13
Stage IV	13	0.84	8	0.76	.27
B-AL	19	0.81	16	0.81	.85
CNS involved	13	0.79	9	0.72	.39
LDH < 2UNL	50	0.95			
LDH ≥ 2UNL	50	0.85			
LDH < 500 U/L			58	0.93	
LDH ≥ 500 U/L			42	0.84	
Stage III and LDH < 2UNL	45	0.96			
Stage III and LDH ≥ 2UNL	55	0.87			

Stage III and LDH < 500 U/L			51	0.86	
Stage III and LDH ≥ 500 U/L			49	0.89	
Stage III and LDH ≥ 2UN + Stage IV + B-AL	50	0.84			
Stage III and LDH ≥ 500 U/L + Stage IV + B-AL			43	0.84	.86

略語：UNL 施設基準上限(成人)、LR log-rank 解析。

2.2.4. 本邦における治療研究

JPLSG による「小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 B-NHL03」の概要は以下である。B-NHL03 は小児成熟 B 細胞性腫瘍を対象とした初めての全国研究であり、日本における標準治療の確立を目的とした。18 歳未満の未治療の成熟 B 細胞性腫瘍を対象として、St. Jude 分類病期、腫瘍の切除範囲などにより層別化され、短期ブロック型化学療法の有効性と安全性が評価された。B-NHL03 研究におけるリスクグループ設定は以下である。

グループ 1 (G1)：全摘された St. Jude 分類病期 I および II
グループ 2 (G2)：全摘されていない同病期 I および II
グループ 3 (G3)：同病期 III、および中枢神経浸潤を伴わない同病期 IV
グループ 4 (G4)：中枢神経浸潤を伴う同病期 IV、および B-AL

治療はコース P、コース A、コース B により構成される。コース P はプレフェーズの位置づけであり PSL、VCR、CPA の 3 剤、コース A は PSL または DEX、HD-MTX、CPA、VCR、ピラルビシン (THP) の 5 剤、コース B は Ara-C に、MTX、VCR、DEX、VP-16 のいずれかを追加した 2-4 剤で構成される。薬剤投与量と投与方法は治療グループにより異なる。G1 に対し A、B の 2 コース、G2 に対し P に続き A、B、A、B の 4 コース、G3 に対し P に続き A、A、B、A、A、B の 6 コース、G4 に対し P に続き A1、A2、B、A1、A2、B の 6 コースの化学療法が設定された。

2004 年 11 月から 2011 年 1 月に 346 例が登録され、適格基準を満たした 321 例が解析された。4 年 EFS 率は、G1 94%、G2 98%、G3 84%、G4 78%であった。病理組織型による転帰の差は明らかでなかった。前述の LMB 研究、BFM 研究と同等の EFS が報告された[6]。一方、G3 における CPA の総投与量は FAB/LMB96 研究におけるグループ B と比較して多量であった (表 2)。

表 2. B-NHL03 研究、LMB 研究、BFM 研究における薬剤投与量、EFS 率の比較

Study	JPLSG B-NHL03		NHL-BFM95		FAB/LMB96		Inter-B-NHL ritux 2010	
Group	G3	G4	R3	R4	B	C	B	C1/C3
CPA (g/m^2)	6.45	7.45	2.4	2.4	3.3	7.8	3.3	5.8
IFO (g/m^2)			8	8				
VP-16 (g/m^2)	0.6	1.2	0.9	1.4	0	2.5	0	2.05
MTX (g/m^2)	13	20	20	20	12	24/32	12	24/32
Ara-C (g/m^2)	1.5	24	13.2	25.2	1	3.9	1	3.4
DXR (mg/m^2)			100	100	120	240	120	180
THP (mg/m^2)	240	240						
pEFS (%)	84 (4y)	78 (4y)	85 (3y)	81 (3y)	90 (4y)	79 (4y)		

2.3 治療レジメン設定の根拠

2.3.1. リツキシマブ

CD20 は B 細胞に概ね特異的な細胞表面抗原であり、幹細胞と形質細胞を除いたほぼすべての分化段階の B 細胞に発現され、細胞周期、および細胞分化の調節に重要な分子である。多くの B-NHL、特に濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma, FL)、BL、DLBCL、慢性リンパ性白血病は細胞表面に CD20 を発現する。CD20 の発現は安定していることから、治療標的に適した抗原とされる。

リツキシマブは、CD20 に対するマウス型モノクローナル抗体の可変部領域と、ヒト免疫グロブリン（IgG1）の定常部領域を有するマウスーヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である。リツキシマブは、CD20 抗原に特異的に結合した後、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity, CDC)、及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）により効果を発現する。

2.3.2. 成人 DLBCL に対するリツキシマブ

第 II 相試験（FL 以外の再発 B-NHL を対象）において、DLBCL に対し 37%の治療反応（response rate, RR）が報告された[17]。

3 件の第 III 相試験により、CHOP（CPA、DXR、VCR、PSL）あるいは CHOP 類似化学療法にリツキシマブを追加する有効性が示された。GELA trial（Groupe d'Etude des Lymphomes de I'Adulte LNH-98-5 trial）[18,19]、および US Intergroup phase 3 trial（ECOG/CALGB/SOG）[20]は高齢者を、MabThera International Trial（MInT）[21]はリスク因子を有する若年成人（18-59 歳）を対象として、リツキシマブの追加は、DLBCL の無増悪生存率（progression free survival）および生存率を改善することを示した。

GELA LNH-98-5 trial において、bcl-2 蛋白発現 DLBCL 例に対するリツキシマブ追加 CHOP 療法（R-CHOP）の優位性が多変量解析により示された[22]（表 3)。また、bcl-6 蛋白陰性 DLBCL 例に対する R-CHOP 療法による治療失敗（treatment failure)、死亡の減少が観察されている[23]。

表 3. bcl-2 蛋白の発現とリツキシマブ追加化学療法に対する治療反応の関連

	bcl-2 + (N = 193)			bcl-2 - (N = 99)		
	R-CHOP	CHOP	P	R-CHOP	CHOP	P
RR (response rate)	78%	60%	.004	76%	73%	NS
OS	67%	48%	.004	72%	67%	NS
EFS	58%	32%	< .01	60%	40%	NS

2.3.3. 成人 BL に対するリツキシマブ

成人 BL に対するリツキシマブに関する情報は限られている[24]。成人 BL および L3 B-AL を対象とした唯一の第 III 相試験はフランスにおいて進行中である（Inter-B-NHL ritux 2010 試験計画書作成時点）[25]。

2.3.4. リツキシマブの安全性と忍容性

2006 年に発表された総説によれば、600,000 人の成人患者がリツキシマブにより治療されている[26]。リツキシマブに対する忍容性は一般に高い。頻度の高い副作用は、infusion reaction（初回投与で 10%)、粘膜皮膚反応、IgE を介さない過敏反応、不整脈、腎不全である。好中球減少、貧血、血小板減少を生じる割合は、化学療法単独と比較してリツキシマブ追加によりわずかに増加する。遅発性の好中球減少の頻度、血清免疫グロブリン値の低下を伴う B 細胞の消失はごく少数、重症感染症の発症は 2%と報告されている。化学療法とリツキシマブを併用した後には、細菌、真菌による感染よりウイルス感染の頻度が高い[27,28]。リツキシマブ投与後の、間質性肺炎[29]、白質脳症[30,31]（一

部は致死的な経過）などが報告されている。

2.3.5. 小児におけるリツキシマブ

小児におけるリツキシマブの使用経験は限られているものの、重症あるいは非典型的なウイルス感染が報告されている[32,33]。

(1) COG は再発 B-NHL を対象とした ICE 療法（IFO、カルボプラチン、VP-16）にリツキシマブを追加する（R-ICE）臨床試験を行った[34]。登録が少数であったため、試験は予定よりも早期に終了した。DLBCL の 6 例中 3 例、BL の 14 例中 4 例が完全寛解に到達し、6 例が大量化学療法、造血幹細胞移植に進んだ。R-ICE の効果が期待され、毒性は許容範囲であると結論された。

(2) COG は LMB 研究のグループ B（51 例）、およびグループ C（46 例）に対し、リツキシマブ追加化学療法の毒性の評価を目的としたパイロット臨床試験 ANHL01P1 を行った[35]。リツキシマブは、各寛解導入療法（COPDM）開始時に 48 時間間隔で 2 回、各強化療法（CYM、あるいは CYVE）開始時に 1 回追加された。この試験においてリツキシマブの薬物動態も評価された[36]。化学療法単独と比較してリツキシマブ追加による毒性の増強は明らかでなく、小児におけるリツキシマブの薬物動態は成人と類似していることが示された。この試験の成果は Inter-B-NHL ritux 2010 試験におけるリツキシマブ投与の根拠である。2010 年秋の ANHL01P1 試験の最終報告によると、3 年 EFS 率、3 年生存率は、それぞれ、グループ B（40 例）で 92%、95%、グループ C（37 例）で 86%、89%であった。転帰に関するこれらの結果は、リツキシマブ追加によりもたらされる利益を示唆するものであり、大規模ランダム化試験による検証を正当化するものである。

(3) BFM グループは標準化学療法の開始 5 日前にリツキシマブを投与する第 II 相ウィンドウ試験を行った（BFM 04 trial）。この試験は小児 B-NHL に対するリツキシマブ単剤の有効性を示した。評価可能な 87 例のうち、36 例が「responder」であった。「Response」は少なくとも 1 か所の病変、あるいは骨髄、あるいは末梢血における 25%以上の減少（decrease）と定義された。病理組織型による治療反応の差は明らかでなかった（「responder」は BL 27/67 例、DLBCL 7/15 例）。骨髄病変における治療反応は腫瘤病変と比較して良好であった（骨髄 12/18 病変、腫瘤 36/108 病変）[37]。

2.3.6. リツキシマブと免疫機能

成人 B-NHL に対するリツキシマブ単独、あるいはリツキシマブ併用化学療法に関連し以下が報告されている。リツキシマブ投与により B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）などのウイルスの再活性化を生じることがある。JC ウイルスの再活性化に関連した致死的な進行性多巣性白質脳症（PML）とリツキシマブ投与の関連が報告されている[38]。PML の発症は最終リツキシマブ投与後中央値 5.5 か月（0.3-66 か月）であった。成人の緩徐進行型リンパ腫（indolent lymphoma）166 人に対するリツキシマブ単剤投与では、3 回のリツキシマブ投与後に末梢血中 B 細胞の低下が出現、83%の患者がリツキシマブ終了 6-9 か月後に末梢血中 B 細胞の低下が持続していた。血中 B 細胞の低下により IgG 値もしくは IgM 値の低下を 14%の患者に認めた[39]。別の報告では、4 回以上のリツキシマブ単剤投与により 73%の患者に投与 1 年後に低 IgM 値を認めた[40]。

B 細胞の回復時のメモリーB 細胞の相対的な低下が報告されている[41]。すなわち、感染に対する対応能だけでなく、感染の既往、予防接種により獲得された免疫を保持できるのか危惧される。少数例の集計で、ポリオおよび破傷風抗原への免疫応答不良が報告されている[42]。

リツキシマブ追加化学療法後の B 細胞、免疫グロブリンの回復に関する情報は乏しい。小児 B-NHL に対する化学療法、およびリツキシマブ追加化学療法（リツキシマブ投与は 1 回のみ）における診断 1 年後の免疫グロブリンの評価が行われ、両群とも約 50%に免疫グロブリンサブセットの異常が認められ、免疫グロブリン値の低下は治療強度に関連した。また、対象の 1/3 に診断時の免疫グロブリン値の低下を認めた（personal communication-Alfred Reiter、Inter-B-NHL ritux 2010 試験計画書の記載による）。

本研究により小児 B-NHL に対するリツキシマブ追加化学療法後の免疫グロブリン値およびリンパ球

数により評価される免疫再構築に関する情報の蓄積が期待される。

2.3.7. Inter-B-NHL ritux 2010 の論理的根拠

(1) 標準 LMB 治療の選択根拠

小児 B-NHL に対する国際的標準治療に位置づけられる LMB 研究、BFM 研究の進行病期に対する成績は同等であり、いずれも Inter-B-NHL ritux 2010 試験の標準化学療法に選択可能であった。Inter-B-NHL ritux 2010 試験への BFM グループの不参加により、LMB 化学療法を対照群に設定した。

LMB89 以前の LMB 化学療法における DXR の投与時間は 15 分であった。FAB/LMB96 研究の当初、DXR の投与時間は 48 時間に設定されたものの、高頻度に粘膜炎を生じたことから試験期間中に 6 時間に変更された。投与時間の違いによる DXR の抗腫瘍効果の違いの根拠は明らかでないことから、Inter-B-NHL ritux 2010 における DXR の投与時間は 1 時間に設定した。

FAB/LMB96 研究グループ C の維持療法には 4 コースが設定されている。グループ C における治療失敗(failure)は早期に生じていること、BFM 研究は 6 コースの化学療法を設定していることなどから、Inter-B-NHL ritux 2010 グループ C に対する維持療法は 2 コースに短縮し、全 6 コースの化学療法を設定した。

LMB2001/2003 研究のグループ C3 において、遷延する口腔粘膜、あるいは消化管粘膜障害を高頻度に生じた。初回の COPADM に対する忍容性は低いことから、Inter-B-NHL ritux 2010 において HD-MTX の 24 時間投与は 2 回目の COPADM に開始する。

(2) リツキシマブ追加試験の根拠

2.3.2.から 2.3.5.に示す知見からリツキシマブ追加 LMB 化学療法により小児高リスク B 細胞腫瘍の EFS の改善が期待される。

リツキシマブが（成人を含む）BL 患者の予後を改善するか、また、リツキシマブが BL 以外の小児の進行性 B-NHL 患者の予後を改善するかを示すランダム化試験の成果は存在しない。

小児 DLBCL は成人 DLBCL と生物学的性質（biology）が異なること、小児 DLBCL の多くは bcl-2 陰性、bcl-6 陽性であり成人においてリツキシマブの効果を期待しにくい DLBCL 集団に相当することから、小児 DLBCL に対するリツキシマブの有効性の検証にはランダム化試験が必要である。

St. Jude 分類病期 III かつ血清 LDH 高値、あるいは同病期 IV の B-NHL、または B-AL 例の予後には改善の余地が残されている。

リツキシマブ追加化学療法の毒性の評価が行われた ANHL01P1 におけるリツキシマブ投与法（2 コースの寛解導入療法（COPDM）開始時に 48 時間間隔で各 2 回、続く 2 コースの強化療法（CYM、あるいは CYVE）開始時に 1 回投与）を採用する。

Ver.2.0

2.3.8. B-NHL-14 試験の論理的根拠

JPLSG リンパ腫委員会は EICNHL（European Intergroup for Childhood NHL）会議等において Inter-B-NHL ritux 2010 試験計画の作成に協力し、同試験への試験参加を予定していた。さまざまな調整を続けたものの、薬剤供給、臨床試験に関わる規制など、国際臨床試験への参加に必要なすべての課題についての解決に至らず、2013 年 7 月に同試験への不参加を決定した。同試験計画書（Inter-B-NHL ritux 2010 Version n° 2.0- Date: March 15th 2013)の「1.1. PARTICIPATING GROUPS / CO-SPONSORS」「1.1.3. Japanese and Hong Kong groups」の項には「Japanese and Hong Kong groups are willing to participate to the study and should join the study after resolution of the administrative, legal, drug supply and regulatory aspects.」の記載が残されている。

日本国内においても高リスク B-NHL に対するリツキシマブの治療開発は不可欠と考え B-NHL-14 第 1 版を計画した。国内における高リスク（Inter-B-NHL ritux 2010 試験と同じ設定）小児 B-NHL の発症数は年間 25-30 例と推測される。限られた対象症例数から意義のある試験結果を導くために、B-NHL-14 第 1 版は標準 LMB 化学療法、リツキシマブ追加 LMB 化学療法の割付け比率 1:2 の多施設共同・非盲検・並行群間・ランダム化臨床試験デザインとして、Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果

との類似性を確認し、さらに後継研究として両試験結果のメタ解析を予定することにより、リツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性に関する評価を行う計画であった。B-NHL-14 第 1 版研究の概要は Inter-B-NHL ritux 2010 試験の COORDINATING INVESTIGATORS に伝達され、日本国内において parallel study として実行されることが了解された（最新の試験計画書、CRF が提供されている)。B-NHL-14 第 1 版は 2015 年 10 月 7 日付けで日本小児血液・がん学会臨床研究倫理審査委員会、さらに 2015 年 11 月 27 日付けで研究代表者施設である聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会の承認を取得した。

B-NHL-14 第 1 版の登録開始直前に、Inter-B-NHL ritux 2010 試験の初回中間解析の結果、リツキシマブ追加 LMB 化学療法群の治療成績が良好であることから同試験の割付けが中止される情報を得た。これを受けて、B-NHL-14 第 1 版登録開始前の 2015 年 12 月に試験実施計画書を改訂し、割付けを行わず、リツキシマブ追加 LMB 化学療法単群の臨床試験により、同治療の安全性と有効性に関する評価を行う方針を決定した。

Ver. 2.0

2.4. 試験参加に伴って予想される効果と不利益の要約

予想される効果：リツキシマブ追加により EFS の改善が期待される。晩期合併症のリスクとなる薬剤（CPA）の投与量が比較的少ない標準 LMB 化学療法により良好な成績が期待される。

予想される不利益：リツキシマブ追加により有害事象が増加する危険性が考えられる。国内における十分な経験がないことから予想しない有害事象が増加する危険性が考えられる。特にグループ C における HD-MTX に関連する有害事象が増加する危険性が考えられる。

Ver. 2.0

2.5. 本試験の意義

未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性が評価される。また後継研究として、B-NHL-14 研究結果について、欧米の Inter-B-NHL ritux 2010 試験結果と類似性を確認することが可能であれば、国際的標準治療の確立へ貢献する。

Ver. 2.0

2.6. 計画されている次期試験

リツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性が示された場合、異なる分子標的治療薬剤追加 LMB 化学療法との比較試験、あるいは異なる分子標的治療薬剤追加リツキシマブ追加 LMB 化学療法との比較試験などが想定される。

3. 本試験の診断に用いる基準・定義

3.1. 成熟 B 細胞性腫瘍の定義

WHO 分類（第 4 版 2008 年）による、組織、あるいは細胞診断を必須とする。形態、および免疫表現型に基づいて診断する。（国際試験と同じ）

3.2. 診断日の定義

診断の根拠となる組織、あるいは細胞を採取した日を診断日とする。（国際試験に記載なし）

3.3. 臓器浸潤の評価基準

（国際試験における記載は pretreatment investigation の項目と St. Jude stratification のみ）

3.3.1. リンパ節浸潤

臨床的、あるいは画像検査で証明され、他の病態が鑑別されるリンパ節腫大。

3.3.2. 骨髄浸潤

骨髄穿刺により得られた骨髄細胞の塗抹染色標本の細胞診、あるいは骨髄生検標本の病理組織診断により判定する。骨髄細胞の染色体分析や分子生物学的検査も浸潤の診断に用いても良い。フローサイトメトリーによる診断は参考資料として扱う。即ちフローサイトメトリー検査の表面マーカー測定結果のみによる骨髄浸潤判定は行わない。

以下の項目が一つ以上認められる場合を陽性とする。

(1)骨髄塗沫染色標本で腫瘍細胞が認められる。(有核細胞中の腫瘍細胞の割合は問わない、即ち 5%未満でも、形態的に明らかな腫瘍細胞が 1 個以上認められれば浸潤ありと判定する。)

(2)骨髄中の細胞から腫瘍細胞特異的な染色体異常(下記参照*)の証明あるいは免疫グロブリン遺伝子、T 細胞抗原受容体遺伝子再構成によるクローナリティの確実な証明が得られた場合。

*染色体転座 t(8;14)(q24;q32)、t(2;8)(p12;q24)、t(8;22)(q24;q11)のいずれか 1 つ

3.3.3. 中枢神経系(CNS)浸潤

以下の項目が一つ以上認められる場合を陽性とする。

(1)髄液中のサイトスピン標本で腫瘍細胞が認められるとき

(2)頭蓋外腫瘍に起因しない脳神経麻痺

(3)画像診断による脳・脊髄の腫瘍性病変の証明

(4)髄液中の細胞から腫瘍細胞特異的な染色体異常の証明あるいは免疫グロブリン遺伝子、T 細胞抗原受容体遺伝子再構成によるクローナリティの確実な証明が得られた場合。

traumatic tap の取り扱い

髄液中 RBC≧11/μL を traumatic tap と定義する。traumatic tap で芽球が形態的に認められた場合は、CSF WBC/CSF RBC > Blood WBC/Blood RBC の場合に芽球ありと判定する(CCG-1961 研究および CCG-1953 研究での定義)。

3.3.4. 肝浸潤

肝浸潤は以下の場合を陽性とする。

(1)肝腫大が触診または画像で確認される。

(2)画像で肝に結節性病変がある。

可能な限り、他の原因(嚢胞性や血管性、感染など)を除外すること。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。

3.3.5. 脾浸潤

脾浸潤は以下の場合を陽性とする。

(1)脾腫が触診または画像で確認される。

(2)画像で脾に結節性病変がある。

可能な限り、他の原因(嚢胞性や血管性、感染など)を除外すること。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。

3.3.6. 腎浸潤

腎浸潤は以下の場合を陽性とする。

画像で片側あるいは両側腎の腫大、あるいは結節性病変がみられるもの。

原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、効果判定時には正常化を確認する。

3.3.7. 骨浸潤

単純 X 線で骨に病変がみられる場合を陽性とする。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。

3.3.8. 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。精巣腫大は Prader の精巣容積計にて年齢相当より大きい場合とし、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。

3.3.9. 縦隔浸潤

画像診断(CT、MRI)で縦隔腫瘤がみられるもの。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。

3.3.10. 皮膚浸潤

皮膚浸潤は必ず生検すること。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、皮膚の病変とみなさない。

4. 患者選択基準

4.1. 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) 病理組織診断：BL、B-AL、DLBCL、分類不能進行性成熟 B-NHL のいずれかと病理組織診断、あるいは細胞診診断されている（登録前において中央診断の結果が確認される必要はない)。

(2) 病期と血清 LDH 値：St. Jude 分類病期 III かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV。

(3) 年齢：試験参加の同意時点で、6 か月以上 18 歳未満。

(4) 妊孕性を有する年齢では、治療中、さらに女性はリツキシマブの効果を考慮して治療終了後 12 か月、男性はメトトレキセートの効果を考慮して終了後 6 か月、避妊具を使用することに同意すること。

(5) 初期評価：治療前 8 日以内に初期評価を完了し病期を決定していること。

注：治療開始前の腰椎穿刺時の髄注は許容される。治療開始前に髄注を行った場合には COP の day1 の髄注（グループ B では DIT、グループ C1 および C3 では TIT）を省略する。

(6) 規定されたフォローアップ、および治療毒性の管理に対応可能であること。

(7) 患者、および／あるいは、両親または法定後見人からインフォームドコンセントを取得していること。

(8) JPLSG-CHM-14 研究への症例登録が成されていること。

Ver. 2.0

4.2. 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) 病理組織診断：PMLBL、FL、MALT リンパ腫(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphoma)、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫(nodular marginal zone B-cell lymphoma)と診断された患者。

(2) 先天性免疫不全症、染色体脆弱性症候群、臓器移植の既往、あらゆる悪性腫瘍の既往、血清検査で HIV (Human Immunodeficiency Virus) 陽性の患者。

(3) 妊娠中または授乳中の患者。

(4) 臓器機能に基づく除外基準は設けない。臓器障害に対する用量調整（6.10. 治療変更基準）を参照する。

(5) 前治療：先行する抗がん治療歴のある患者(7 日間以内の副腎皮質ステロイド剤投与を除く)。

注：治療開始前の腰椎穿刺時の髄注は許容される。治療開始前に髄注を行った場合には COP の day1 の髄注（グループ B では DIT、グループ C1 および C3 では TIT）を省略する。

(6) リツキシマブに関連する除外基準

6-1) 腫瘍細胞が CD20 陰性の患者（ただし、技術的な問題による陰性で、遺伝的もしくは免疫表現的などの他の特徴から BL、DLBCL が示唆される場合には除外基準に該当しない)。

6-2) リツキシマブを含む抗 CD20 抗体製剤投与の既往がある患者。

6-3) 重症活動性ウイルス感染症のある患者。

6-4) B-NHL-14 登録の時点で臨床的にコントロールされていない重症感染症（例えば敗血症、肺炎など）のある患者（必要であれば研究代表者に連絡)。

6-5) B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus, HBV）キャリアもしくは HBV 感染既往者。

下記の状態は HBV キャリア、あるいは HBV 感染既往者と判断する。

6-5-1) HBV ワクチン未接種で HBs 抗原あるいは HBs 抗体あるいは HBc 抗体が陽性

6-5-2) HBV ワクチン接種後で HBs 抗原あるいは HBc 抗体陽性の場合

（注）B-NHL-14 登録の時点で HBV 検査の結果が得られていない場合、B 型肝炎の既往がなければ除外基準に該当しない。しかしながら、検査結果が陽性の場合、あるいはプレフェーズ

（COP）の day6（リツキシマブの初回投与日）の時点で検査結果が得られない場合には、試験は中止される（直ちに研究代表者に連絡）。

(7) 他の治験薬の臨床試験に参加している患者。

(8) どんな理由であれ、法規に従うことができない人。

5. 症例登録

(1) 本試験参加には、事前に施設 IRB、または倫理審査委員会において本試験実施計画書が承認されていること、およ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。
(2) 本試験の患者選択基準に基づき登録適格性を確認した後、本試験への参加に先立ち、「B-NHL14 臨床試験症例登録」を電子的データ収集システム(electronic data capturing, EDC)より行う。

5.1. 問合せ先と受付時間

【問合せ先】

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)
JCCG 血液腫瘍分科会(JPLSG)データセンター
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(FAX 受信のみ 24 時間対応)

6. 治療計画

投与量算定方法

(1) 1 歳以上（コース開始時）

以下の換算式で体表面積を求めてから投与量を計算する。

体重 10kg を超える場合は、DuBois 式の算定方法を用いる

体表面積(m^2) = 0.007184 × 身長(cm)$^{0.725}$ x 体重(kg)$^{0.425}$

10kg 以下の場合は下記算定式を用いる

体表面積(m^2)=(体重 (kg) × 4 + 7)/ (体重 (kg)+90)

身長は小数第 1 位、体重は小数第 2 位を四捨五入して代入する。

体表面積は小数第 3 位を四捨五入して小数第 2 位までとする。

髄注は 6.3.に示す年齢別投与量に従う。

(2) 1 歳未満（コース開始時）

全身投与する薬剤は 2/3 量に減量する。毒性が明らかでない場合には次コースに増量する。

国際試験プロトコールに増量方法の記載なし

髄注は 6.3.に示す年齢別投与量に従う。

(3) 肥満児における体重の取り扱い

体重が「幼児／学童用肥満度判定曲線」から求めた標準体重の 130%をこえる場合、標準体重の 1.3 倍を体重として投与量を算定する。

(4) 薬剤投与量の有効数字

リツキシマブの投与量の有効数字は小数第 1 位まで、その他の薬剤の投与量の有効数字は原則として 2 桁とする。

国際試験プロトコールに記載なし・CRF のリツキシマブ投与量記載欄は上記

6.1. リツキシマブ

リツキシマブの投与に際しては以下の注意事項、および添付文書の記載を十分に確認する。

6.1.1. リツキシマブ投与対象と投与量

Ver.2.0

リツキシマブ（375mg/m^2 静脈内注射）を計 6 回投与する。化学療法コースに PSL が含まれる場合（R-COPADM、あるいは R-COPADM2）には、リツキシマブ投与前に PSL を開始する。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM、あるいは R-COPADM2）の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法（R-CYM、あるいは R-CYVE）の day1 に行われる。

グループ B で R-CYM による初回の強化療法（B #3）後にグループ C 移行する場合には、初回の R-CYVE 療法（C1 #3）でのみリツキシマブを投与する（計 6 回のリツキシマブ投与)。

6.1.2. リツキシマブの調整

生理食塩水で 10 倍に希釈調整して使用する（リツキシマブ濃度 1mg/ml)。調整時の過度な震盪は抗体の重合、沈降を生じる可能性から行わない。

6.1.3. リツキシマブの投与

Ver.2.0

(1) 初回のリツキシマブ投与前には、十分な輸液、および必要によりアロプリノール、あるいはラスブリカーゼの投与による腫瘍崩壊症候群（Tumor Lysis Syndrome, TLS）への対応を行う（6.5.参照)。

(2) リツキシマブは決して静脈内にボーラス投与しない。

(3) リツキシマブ投与 30 分前に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン製剤の投与を行う。Inter-B-NHL ritux 2010 試験では、解熱鎮痛剤としてアセトアミノフェン、抗ヒスタミン製剤としてジフェンヒドラミンが例示されている。

(4) 初回の R-COPADM の day-2 および day1、2 回目の R-COPADM（あるいは R-COPADM2）の day1 では、試験治療として PSL の投与が併用される。2 回目の R-COPADM（あるいは R-COPADM2）の day-2、2 コースの強化療法（R-CYM、あるいは R-CYVE）の day1 では、試験治療として PSL は併用されない。リツキシマブと PSL の相互作用の詳細は未知であるが、臨床的に必要な場合を除き、試験治療として PSL が併用されないリツキシマブ投与に際して PSL の前投与を行わない。
(5) リツキシマブの投与に際しては、アナフィラキシー反応、重篤なアレルギー反応を生じる可能性を想定して、速やかにエピネフリン製剤の皮下注射、抗ヒスタミン製剤の静脈内注射が可能な準備をする。また、蘇生を含む救急対応が可能な診療体制のもとで治療を行う。
(6) 初回のリツキシマブ投与時には、血圧、心拍数、呼吸数、体温を含むバイタルサインを 15 分間隔で測定する。初回投与時に合併症を生じない場合、2 回目以降のリツキシマブ投与時には、治療医の判断によりバイタルサインを 30 分間隔で測定する。
(7) 初回のリツキシマブ投与時には、投与開始から 1 時間は 0.5mg/kg/hr(最大 25mg/hr)の速度で点滴静脈する。投与開始から 1 時間以内に合併症を生じない場合、点滴静脈速度を 30 分ごとに 0.5mg/kg/hr ずつ上げて静注し、最大 400mg/hr まで速度を上げることができる
(8) 初回のリツキシマブ投与時の合併症が軽微であった場合、2 回目以降のリツキシマブ投与時には 1mg/kg/hr（最大 50mg/hr）の点滴静脈速度で投与を開始できる。投与開始から 1 時間以内に合併症を生じない場合、点滴静脈速度を 30 分に 1mg/kg/hr ずつ上げて静注し、最大 400mg/hr まで速度を上げることができる
(9) 点滴静脈速度に関連して 38.5℃以上の発熱、悪寒、血圧低下、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので、上記の点滴静脈速度を遵守する。これらの症状は点滴静脈速度を上げた直後から 30 分以内に発現しやすいので十分に観察する。症状を認めた場合には、直ちに投与を中止し、適切な対応を行う。症状の完全な消失後、投与を再開する場合には中止前の速度の半分の点滴静脈速度で開始する。再開後、合併症を認めない場合には、初回投与時に準じて点滴静脈速度を増加できる。
(10) リツキシマブの投与終了後少なくとも 1 時間は静脈確保を続け、必要に応じて適切な投薬が可能な状態を維持する。

Infusion Reaction への対応

Infusion Reaction 症状の重症度[a]	
grade1-2	点滴静脈速度の減速、中止を検討する。 支持療法を行う[b]。 症状の完全な消失後の減速した点滴静脈速度[c]による再開は治療医の判断による。
grade3	点滴静脈の中止。 支持療法を行う[b]。 症状の完全な消失後の減速した点滴静脈速度[c]による再開は治療医の判断による。 同じ合併症が、同等の重症度で再発した場合には、以後、リツキシマブの投与を行うべきでない。
grade4	直ちに点滴静脈の中止。 必要な対応を行う。 以後、リツキシマブの投与を行うべきでない。

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.0 による重症度分類。本表の記載は IgE が関連するアレルギー反応への対応ではなく、infusion reaction への対応である。
[b] 支持療法：4 時間以内に解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン製剤の投与が行われていない場合には投与する。必要により生理食塩水による輸液を行う。気管支痙攣、蕁麻疹、呼吸困難を伴う患者には、酸

素、抗ヒスタミン製剤、副腎皮質ステロイド剤、必要により気管支拡張剤の投与を検討する。血圧低下を伴う患者には昇圧剤（血管収縮剤）の投与を検討する。

[c] 投与再開後の点滴静脈速度の増加：症状の完全な消失後、投与を再開する場合には中止前の速度の半分の点滴静脈速度で開始する。再開後、合併症を認めない場合には、初回投与時に準じて点滴静脈速度を増加できる。

（注）再投与について全薬工業株式会社による「リツキサン注使用ガイド（悪性リンパ腫）」には以下のように記されている。「重篤な infusion reaction が認められた患者に対する再投与（再治療）の可否を判断するための基準については確立していないため、本剤投与によるリスク・ベネフィットを評価の上、このような患者に投与する際には、より注意深く患者の状態を観察」

6.2. リスクグループ別治療の概要

6.2.1. リスクグループ

以下により、グループ B、C1、C3 に層別化する。

グループ B	St. Jude 分類病期 III、かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍 病期 IV（骨髄中の腫瘍細胞 ＜ 25%）、かつ CNS 浸潤なし
グループ C1	B-AL、かつ CNS 浸潤なし 病期 IV または B-AL、かつ CNS 浸潤あり、かつ CSF に芽球なし
グループ C3	下記のいずれかに該当 ・B-AL、かつ CSF に芽球あり ・病期 IV、かつ CSF に芽球あり

CNS, 中枢神経、CSF, 脳脊髄液

Ver.2.0

6.2.2. リスクグループ別治療の概要

グループ B	プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM）、2 コースの強化療法（R-CYM）。 HD-MTX は 3g/m^2/3hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。
グループ C1	【CNS 浸潤なし】プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE）、2 コースの維持療法（m1, m2）。HD-MTX は 8g/m^2/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。 【CNS 浸潤あり】プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE）、2 コースの維持療法（m1, m2）。2 コースの強化療法（R-CYVE）の day1 に IT、初回の R-CYVE の後に HD-MTX を追加（R-CYVE+IT&HDMTX, R-CYVE+IT）。HD-MTX は 8g/m^2/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。
グループ C3	プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE）、2 コースの維持療法（m1, m2）。2 コースの強化療法（R-CYVE）の day1 に IT、初回の R-CYVE の後に HD-MTX を追加（R-CYVE+IT&HDMTX, R-CYVE+IT）。初回の HD-MTX は 8g/m^2/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）。2 回目以降の HD-MTX は 8g/m^2/24hr（HD-MTX 開始 36 時間後からロイコボリン救済）。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。

6.3. 髄注薬剤投与量と投与方法

投与量は下記の年齢別基準を用いる。年齢は各コース開始時の年齢を用いる。

MTX は注射用蒸留水で溶解し 2.5mg/ml に調整する。ヒドロコルチゾン（HDC）、Ara-C は必要量をシリンジに吸う。髄注薬を 1 本のシリンジにまとめて髄注する。

本試験における 2 剤髄注（double intrathecal injection, DIT）は、MTX と HDC 髄注（DIT, MH）、Ara-C と HDC 髄注（DIT, CH）の 2 種類である。

年齢別投与量

年齢（歳）	MTX（mg）	HDC（mg）	Ara-C（mg）
＜ 1	8	8	15
≥ 1 － ＜ 2	10	10	20
≥ 2 －＜ 3	12	12	25
≥ 3	15	15	30

6.4. 大量メトトレキサート（HD-MTX）・ロイコボリン救済

Ver.2.0

6.4.1. 各治療グループにおける HD-MTX

(1) グループ B：2 コースの R-COPADM、2 コースの R-CYM においてそれぞれ 3g/m^2/3hr。

(2) グループ C1：R-COPADM1、R-COPADM2 においてそれぞれ 8g/m^2/4hr、初回の R-CYVE+IT&HD-MTX において 8g/m^2/4hr（CNS 浸潤ありの場合のみ）、m1 において 8g/m^2/4hr。

(3) グループ C3:R-COPADM1 において 8g/m^2/4hr、R-COPADM2 において 8g/m^2/24hr、初回の R-CYVE+IT&HD-MTX において 8g/m^2/24hr、m1 において 8g/m^2/24hr。

Ver.2.0

6.4.2. HD-MTX の開始基準

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。

(1) 初期化学療法中に TLS、あるいは腎障害を生じた場合、初回の HD-MTX 前に尿カテーテル留置などによる正確な 24 時間蓄尿に基づいたクレアチニンクリアランスを評価する。HD-MTX の投与前のクレアチニンクリアランスが ＜ 60ml/min/1.73m^2 の場合には MTX の投与を行わない。下記(3)に倣い HD-MTX を遅らせる、あるいは HD-MTX を中止する。必要により研究代表者に連絡する。

(2) 2 回目以降の HD-MTX 前では、血清クレアチニン値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。血清クレアチニン値の上昇を認める場合、下記(3)に倣い HD-MTX を遅らせる、あるいは HD-MTX を中止する。必要により研究代表者に連絡する。

(3) 診断時に明らかな effusion を認めた場合、

3-1) day 7 の評価時に effusion が少量であればそのまま初回の R-COPADM に進む。

3-2) day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が Complete Remission、あるいは Incomplete Response の場合、そのまま初回の R-COPADM に進み、HD-MTX を R-COPADM の day 1 から day 5 に変更するか、または 2 コース目の COP を行う。

(4) グループ C1、および C3 の初回の R-CYVE+IT&HD-MTX における HD-MTX（day18）の開始基準は、G-CSF 製剤、および血小板輸血から 48 時間経過し、好中球数 ＞ 500/mm^3、かつ血小板数 ＞ 5 万/mm^3、および血清トランスアミナーゼ値 ＜ 施設基準値の 10 倍。

Ver.2.0

6.4.3. HD-MTX に関する注意事項

(1) グループ C3 の R-COPADM2、R-CYVE+IT&HD-MT および m1 における 8g/m^2/24hr 投与では、1.6 g/m^2 を 30 分間で、その後 6.4 g/m^2 を 23 時間 30 分で静注する。グループ B における 3g/m^2/3hr、グループ

C1 およびグループ C3 の R-COPADM1 における 8g/m²/4hr ではボーラス投与を行わない。
(2) 投与開始 24、48、72 時間後の MTX 血中濃度を必ず測定する。グループ C1、C3 の R-COPADM では HD-MTX 開始後 120 時間の MTX 血中濃度も測定する。他のポイントにおける測定は施設で判断する。
(3) HD-MTX 投与開始の 3 時間前までに 3,000ml/m²/日の輸液を開始し、尿 pH 7.0 以上、尿量 100ml/m²/hr の確保を確認する。大量輸液は MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで継続する。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/m²/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/m²/日とする。
(4) 利尿剤としてアセタゾラミド（商品名：ダイアモックスなど）の使用を推奨する。経口製剤の投与例は以下。5 歳未満には 125mg、5 歳以上には 250mg を MTX 投与前 12 時間から 6 時間毎に 7 回投与する。尿量、電解質検査結果などにより適宜、増減など調整する。尿 pH を酸性化するフロセミド、サイアザイド系利尿剤の使用を推奨しない。
(5) 尿 pH7.0 以上を維持するために、輸液中に炭酸水素ナトリウム製剤を混和し、NaHCO3 濃度を 50mmol/l 程度とする。炭酸水素ナトリウム製剤の混和例は以下。輸液製剤 500ml 中に 7%、あるいは 8.4%炭酸水素ナトリウム製剤 20ml を混和した場合に、NaHCO3 濃度は 32、あるいは 40mmol/l である。血液ガス解析、尿 pH、電解質検査結果などにより適宜、増減など調整する。
(6) ST 合剤の予防投与は HD-MTX の 7 日前から中止する。アミノグリコシド系抗生剤など腎機能に影響を及ぼす薬剤は MTX の排泄を低下させる可能性があることから慎重に選択する。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の使用は控える。ペニシリン系抗生剤は尿細管における MTX の排泄に影響する可能性があることに留意して選択する。

Ver.2.0

6.4.4. ロイコボリン救済

(1) ロイコボリン救済は 15mg/m² を規定された時間から 6 時間間隔で MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで経口、あるいは静注で継続する（通常 12 回以内）。
(2) HD-MTX の投与時間が 3 時間、および 4 時間では、MTX 投与開始 24 時間後にロイコボリン救済を開始する。HD-MTX の投与時間が 24 時間では、MTX 投与開始 36 時間後にロイコボリン救済を開始する。ロイコボリン救済は MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで継続する（検査の測定下限が 0.20 μmol/l の場合には、測定下限に低下するまで継続する）。通常、12 回以内のロイコボリン投与で目標まで低下する。
(3) ロイコボリンの用量は 5mg 単位に切り上げ調整する。
(4) 髄注はロイコボリン救済開始前に行う。
(5) 経口投与の場合、ロイコボリン内服 30 分後まで、他の経口薬を投与しない。ロイコボリン経口薬を嘔吐した場合には再投与する。
(6) MTX 投与開始から 72 時間までは、MTX 血中濃度、血清クレアチニン、血清尿素窒素、血清電解質を連日測定する。
(7) グループ C1、C3 の R-COPADM では HD-MTX 開始後 120 時間の MTX 血中濃度を測定し、MTX 髄注後の MTX 血中濃度の上昇の有無を評価し、必要によりロイコボリン救済を追加する。
(8) 下表に従い、MTX 血中濃度により、ロイコボリン投与量、投与スケジュールを増量する。
MTX 血中濃度によるロイコボリン投与量、スケジュールの調整

HD-MTX 開始後 (時間)	MTX 血中濃度（μmol/l）				
	< 0.15	0.15 - 2	2 - 20	20 - 100	> 100
48	不要	15mg/m² q6hr	15mg/m² q6hr	10mg/m² q3hr	100mg/m² q3hr
72	不要	15mg/m² q6hr	10mg/m² q3hr	100mg/m² q3hr	1,000mg/m² q3hr
96	不要	15mg/m² q6hr	10mg/m² q3hr	100mg/m² q3hr	1,000mg/m² q3hr
120	不要	15mg/m² q6hr	10mg/m² q3hr	100mg/m² q3hr	1,000mg/m² q3hr

120 時間以降のロイコボリン救済は 120 時間の既定に従う

6.5. 腫瘍崩壊症候群（Tumor lysis syndrome, TLS）の予防・治療

日本小児血液・がん学会による小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインの支持療法、日本臨床腫瘍学会による腫瘍崩壊症候群診療ガイダンスを参照し、TLS の評価、予防、必要により治療を行う。概要を以下に記す。

6.5.1 TLS のリスク

Coiffier B らによる Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review (J Clin Oncol 26: 2767-78, 2008)では TLS のリスク分類において、BL、および B-AL は高リスクに、DLBCL は中間リスクに分類される。また、巨大腫瘤（＞10cm）、LDH 値の上昇（＞施設基準値の 2 倍）、白血球数高値（＞25,000/mm^3）、腎機能障害、乏尿、尿酸の基礎値高値（＞7.5mg/dl）、効果的な治療をリスク因子としている。

6.5.2. TLS の予防・治療

(1) 高リスク例に対しては集中治療室（ICU）、もしくはそれに準じた環境での治療が望ましい。
(2) 心電図モニタリングを行う。
(3) TLS およびその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与 24 時間後まで頻回（4-6 時間間隔）にモニタリングを行う。治療開始後 48 時間に TLS の徴候を認めない場合には、TLS を回避できていると推測される。
(4) 2,500-3,000ml/m^2/日（体重＜10kg では 200ml/kg/日）の大量輸液を行い、100ml/m^2/hr の尿量を確保する。
(5) ラスブリカーゼ（0.2mg/kg）を予防投与し、臨床的に必要であれば繰り返し投与する（最大 7 日間）。ラスブリカーゼはグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損患者に禁忌である。G6PD 欠損患者においてはアロプリノールによる高尿酸血症の治療を行う。
(6) ラスブリカーゼによる高尿酸血症の治療時にアルカリ化輸液は不要である。代謝性アシドーシスを生じた場合には炭酸水素ナトリウムの投与を検討する。
(7) 高カリウム血症、高リン酸血症に対する管理を行う。

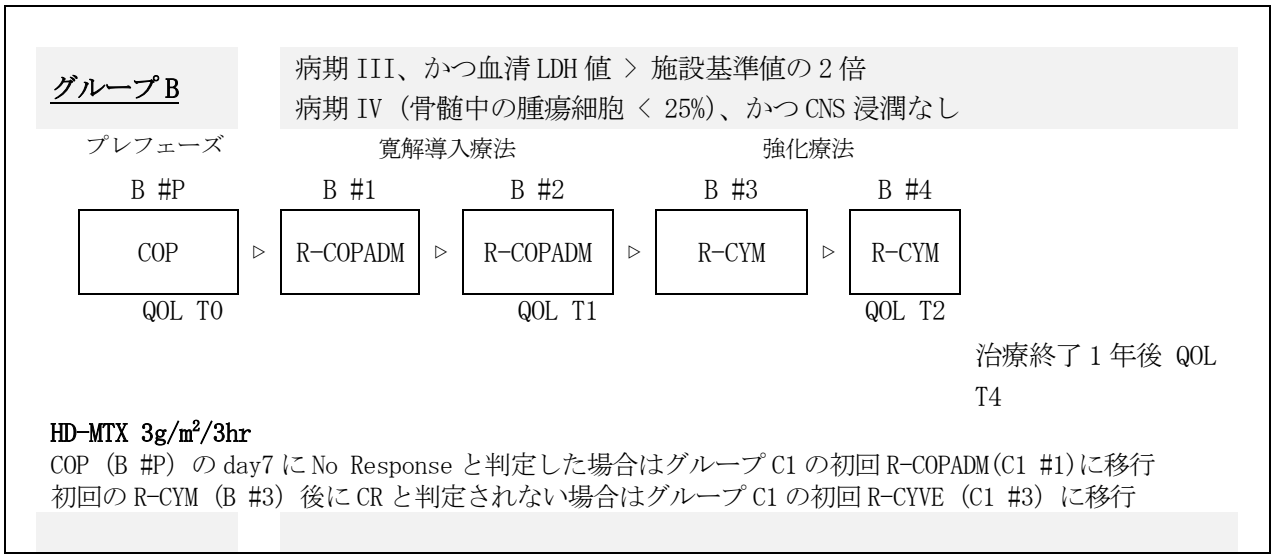
高カリウム血症	
中等度（≧ 6.0 mEq/l）	カリウム投与中止（静注、経口とも）。
かつ無症候性	心電図モニタリング。
	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム。
高度（≧ 7.0 mEq/l）	上記に加え、
かつ/または症候性	致死的な不整脈に対しグルコン酸カルシウム 100-200mg/kg をゆっくり（3-5 分程度）静注。
	GI 療法　レギュラーインスリン 0.1 単位/kg + 25%ブドウ糖 2ml/kg を静注。
	炭酸水素ナトリウム 1-2mEq/kg をゆっくり（3-5 分程度）静注。カルシウム製剤と同じラインから投与しない。
	腎代替療法。
高リン酸血症	
中等度（≧ 6.5 mg/dl）	リン酸投与中止。
（≧ 2.1 mmol/l）	リン酸結合剤投与（水酸化アルミニウム内服など）。
高度	腎代替療法。
	症候性の低カルシウム血症（痙攣、重篤なテタニーなど）に対し、症状を緩和するための最小限のカルシウム製剤の投与（例えばグルコン酸カルシウム 50-100mg/kg をゆっくり静注）はやむを得ないが、リン

酸カルシウムの形成、結晶化につながり、腎機能障害、不整脈の原因となることに留意する。

Ver.2.0

6.6. グループ B の治療

グループ B のシェーマ



グループ B の対象は、St. Jude 病期 III かつ血清 LDH 値 ＞ 施設基準値の 2 倍、および同病期 IV（骨髄中の腫瘍細胞 ＜ 25%）かつ CNS 浸潤なしである。グループ B 治療は、プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法(R-COPADM)、2 コースの強化療法(R-CYM)により構成される。HD-MTX は 3g/m²/3hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）である。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。

各治療コースの間隔は可能な限り短縮する。次コースは血球が回復し、患者の状態が許せば可能な限り早く開始する（具体的な開始基準は各コースの記載を参照）。重篤な合併症（消化管穿孔、真菌感染など）により、次コースを予定通りに開始することが困難な場合には、治療強度を保つために COP コースの追加を検討する。必要により研究代表者に連絡する。

Ver.2.0

6.6.1. グループ B　プレフェーズ COP (B #P)

化学療法前から TLS の予防、あるいは治療を開始し必要な期間継続する（6.5.参照)。

B: COP (B #P)

Day	1	2	3	4	5	6	7
						= Day -2 of 1st R-COPADM	Tumor evaluation
Rituximab						☆	
PSL	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
VCR	◇						
CPA	□						
DIT, MH£	◎						

£ 治療開始前の腰椎穿刺で髄注を行った場合には Day1 の DIT を省略する

薬剤	投与経路	投与量	投与日
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-7
VCR	IV	1.0 mg/m^2 (max 2.0 mg)	Day 1
CPA	IV (15min)	300 mg/m^2	Day 1
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる（6.3.参照)	Day 1£

(1) 治療開始前の腰椎穿刺で髄注を行った場合には day1 の DIT を省略する。
(2) Day 7 に治療効果判定を行う。Day 7 に「No Response」と判定した場合には（7.3.1.参照)、グループ C1 (C1 #1) に移行する。
(3) 初回の R-COPADM (B #1) の Day -2、すなわち COP (B #P) の Day 6 (Day 7 の治療効果判定の前日）にリツキシマブを投与する（投与経路、投与量、投与日は 6.6.2.参照)。
(4) Day 8 に初回の R-COPADM (B #1) に進むことが難しい場合には 2 コース目の COP を検討する。例えば、クレアチニンクリアランス < 60 ml/min/1.73 m^2 の腎不全、敗血症、grade3 以上の臓器障害の場合に、2 コース目の COP を検討する。
(5) 診断時に明らかな effusion を認めた場合、
5-1) Day 7 の評価時に effusion が少量であればそのまま初回の R-COPADM (B #1) に進む。
5-2) Day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が Complete Remission、あるいは Incomplete Response の場合、そのまま初回の R-COPADM (B #1) に進み、HD-MTX を R-COPADM (B #1) の Day 1 から Day 5 に変更する、または 2 コース目の COP を行う。
5-3) Day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が No Response の場合、グループ C1 の初回の R-COPADM (C1 #1) に進み HD-MTX を R-COPADM (C1 #1) の Day 1 から Day 5 (effusion が少量になるまで延期) に変更する。
(6) COP 終了後、血清トランスアミナーゼ値 > 施設基準値の 10 倍の場合には治療を 48 時間中断することが望ましい。血清トランスアミナーゼ値が下降した場合、初回の R-COPADM (B #1) に進む。下降しない場合、2 コース目の COP を行う。
(7) 初回の R-COPADM (B #1) の開始が遅れる場合でも、臨床的に可能であれば、規定された時期 (COP (B #P) の Day 6、および Day 8) にリツキシマブの投与を行う。必要により研究代表者に連絡する。
(8) COP の Day1～Day5 に QOL 調査票（T0：治療開始時）を配布（T0 は QOL 調査票及び返信用封筒の発送が間に合わないので、QOL 調査票はダウンロードし、封筒は事前に配布している封筒を使用する)。

Ver.2.0
ver.2.2
ver.2.3

6.6.2. グループ B　寛解導入療法 R-COPADM (B #1, B #2)

初回の R-COPADM (B #1) は COP (B #P) の Day 8 に開始する。合併症などの理由による 3 日までの遅れは許容される。初回の HD-MTX の投与前のクレアチニンクリアランスが < 60ml/min/1.73m^2 の場合には MTX の投与を行わない。6.4.2.(3)に倣い HD-MTX を遅らせる、あるいは HD-MTX を中止する。必要により研究代表者に連絡する。

B: R-COPADM (B #1, B #2)

Day	-2	-1	1	2	3	4	5	6
	= Day 6 of COP (B #1)							
Rituximab	☆		☆					
PSL			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR			◇					
HD-MTX			●					
LV				↓↓↓↓	↓↓			
CPA				□ □	□ □	□ □		
DXR				◆				
DIT, MH				◎				◎

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day -2, 1
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0 mg/m^2 (max 2.0mg)	Day 1
HD-MTX	IV (3hr) (6.4.参照)	3 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-3 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で MTX 血中濃度が 0.15　μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
CPA	IV (15min)	250 mg/m^2/dose	Day 2-4 12 時間間隔で計 6 回
DXR	IV (1hr)	60 mg/m^2/dose	Day 2
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 2, 6 Day2 は LV 開始前に髄注

(1) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(2) CPA の最終投与 (Day 4 の 2 回目) の 12 時間後まで 3,000 ml/m^2/day の大量輸液を継続する。
(3) 2 回目の R-COPADM (B #2) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (ただし初回の R-COPADM (B #1) の Day 16 以降)。通常、初回の R-COPADM (B #1) の Day 18-21 に開始可能である。初回の R-COPADM (B #1) の Day 22 以降まで遅れてはならないが、末梢血の血球数、患者の状態が未回復の場合には、回復後速やかに開始する。

(4) 2 回目の R-COPADM (B #2) の Day -2 のリツキシマブは、発熱がなく、末梢血好中球数 > 500/mm^3 であれば投与する。その後、末梢血の血球数が回復（好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3）次第、2 回目の R-COPADM (B #2) の Day 1 を開始する。
(5) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の投与は推奨されない。初回の R-COPADM (B #1) の後に G-CSF 製剤を投与した場合には、2 回目の R-COPADM (B #2) 開始の少なくとも 48 時間前までに中止する。
(6) 2 回目の R-COPADM (B #2) 終了後に QOL 調査票 (T1) を配布。

Ver.2.0
ver.2.2

6.6.3. グループ B　強化療法 R-CYM (B #3, B #4)

初回の R-CYM (B #3) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (ただし 2 回目の R-COPADM (B #2) の Day 16 以降)。

B: R-CYM (B #3, B #4)

Day	1	2	3	4	5	6	7
Rituximab	☆						
HD-MTX	●						
LV		↓↓↓↓	↓↓				
Ara-C							
DIT, MH		◎					
DIT, CH							⦿

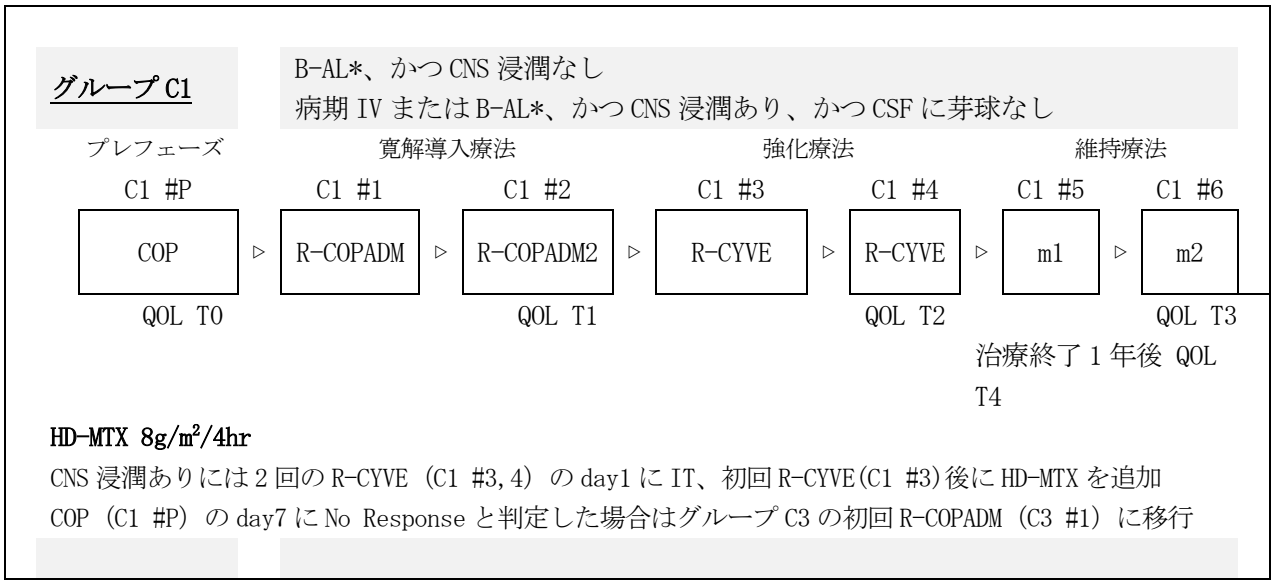
薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day 1
HD-MTX	IV (3hr) (6.4.参照)	3 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-3 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
Ara-C	IV (120hr)	100 mg/m^2/day	Day 2-6 (5 日間)
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 2 LV 開始前に髄注
DIT, CH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 7

(1) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(2) 初回の R-CYM (B #3) 後の回復次第、治療効果判定を行う。Complete Remission を達成していない場合 (残存腫瘤に生腫瘍細胞が検出された場合) には、グループ C1 の初回 R-CYVE (C1 #3) に移行する。リツキシマブの投与は初回の R-CYVE (C1 #3) のみに行い、計 6 回の投与とする。
(3) 2 回目の R-CYM (B #4) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (ただし初回の R-CYM (B #3) の Day 16 以降)。
2 回目の R-CYM (B #4) 終了後に QOL 調査票 (T2) を配布。
(4) 治療終了 1 年後に QOL 調査票 (T4) を配布。

Ver.2.0

6.7. グループ C1 の治療

グループ C1 のシェーマ



グループ C1 の対象は、B-AL かつ中枢神経浸潤なし、および St. Jude 病期 IV または B-AL かつ CNS 浸潤ありかつ CSF に芽球なしである。グループ C1 治療は CNS 浸潤の有無により強化療法が異なる。CNS 浸潤なしの場合、プレフェーズ (COP)、2 コースの寛解導入療法 (R-COPADM, R-COPADM2)、2 コースの強化療法 (R-CYVE)、2 コースの維持療法 (m1, m2) により構成される。HD-MTX は 8g/m²/4hr (HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済) である。CNS 浸潤ありの場合、2 コースの強化療法 (R-CYVE) の Day1 に IT、初回の R-CYVE の後に HD-MTX を追加する。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。

各治療コースの間隔は可能な限り短縮する。次コースは血球が回復し、患者の状態が許せば可能な限り早く開始する。重篤な合併症 (消化管穿孔、真菌感染など) により、次コースを予定通りに開始することが困難な場合には、治療強度を保つために COP コースの追加を検討する。必要により研究代表者に連絡する。

Ver.2.0

6.7.1. グループ C1　プレフェーズ COP（C #P）【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

Ver.2.1
Ver.2.3

化学療法前から TLS の予防、あるいは治療を開始し必要な期間継続する（6.5.参照）。

C1：COP（C1 #P）【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

Day	1	2	3	4	5	6	7
						= Day -2 of 1st R-COPADM	Tumor evaluation
Rituximab						☆	
PSL	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
VCR	◇						
CPA	□						
LV		↓ ↓		↓ ↓			
TIT£	❊		❊		❊		

£ 治療開始前の腰椎穿刺で髄注を行った場合には Day1 の TIT を省略すること

薬剤	投与経路	投与量	投与日
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m²/day	Day 1-7
VCR	IV	1.0 mg/m² (max 2.0 mg)	Day 1
CPA	IV (15min)	300 mg/m²	Day 1
LV	PO or IV	15 mg/m²	Day 2,4 に 12 時間間隔で 2 回
TIT	髄注	年齢別基準を用いる（6.3.参照）	Day 1£, 3, 5

(1) 治療開始前の腰椎穿刺で髄注を行った場合には Day1 の TIT を省略する。
(2) Day 7 に治療効果判定を行う。Day 7 に「No Response」と判定した場合には（7.3.1.参照）、グループ C3（C3 #1）に移行する。
(3) 初回の R-COPADM（C1 #1）の Day -2、すなわち COP（C1 #P）の Day 6（Day 7 の治療効果判定の前日）にリツキシマブを投与する（投与経路、投与量、投与日は 6.7.2.参照）。
(4) Day 8 に初回の R-COPADM（C1 #1）に進むことが難しい場合には 2 コース目の COP を検討する。例えば、クレアチニンクリアランス < 60 ml/min/1.73 m² の腎不全、敗血症、grade3 以上の臓器障害の場合に、2 コース目の COP を検討する。
(5) 診断時に明らかな effusion を認めた場合、
5-1) Day 7 の評価時に effusion が少量であればそのまま初回の R-COPADM（C1 #1）に進む。
5-2) Day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が Complete Remission、あるいは Incomplete Response の場合、そのまま初回の R-COPADM (C1 #1) に進み、HD-MTX を R-COPADM (C1 #1) の Day 1 から Day 5 に変更する、または 2 コース目の COP を行う。
5-3) Day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が No Response の場合、グループ C3 の初回の R-COPADM（C3 #1）に進み HD-MTX を R-COPADM（C3 #1）の Day 1 から Day 5（effusion が少量になるまで延期）に変更する。
(6) COP 終了後、血清トランスアミナーゼ値 > 施設基準値の 10 倍の場合には治療を 48 時間中断することが望ましい。血清トランスアミナーゼ値が下降した場合、初回の R-COPADM（C1 #1）に進む。下降しない場合、2 コース目の COP を行う。
(7) 初回の R-COPADM (C1 #1) の開始が遅れる場合でも、臨床的に可能であれば、規定された時期（COP（C1 #P）の Day 6、および Day 8）にリツキシマブの投与を行う。必要により研究代表者に連絡する。
(8) COP の Day1～Day5 に QOL 調査票（T0：治療開始時）を配布（T0 は QOL 調査票及び返信用封筒の発送が間に合わないので、QOL 調査票はダウンロードし、封筒は事前に配布している封筒を使用する）。

Ver.2.0
ver.2.2
ver.2.3

6.7.2. グループ C1　寛解導入療法 R-COPADM (C1 #1)【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

初回の R-COPADM (C1 #1) は COP (C1 #P) の Day 8 に開始する。合併症などの理由による 3 日までの遅れは許容される。初回の HD-MTX の投与前のクレアチニンクリアランスが < 60 ml/min/1.73 m^2 の場合には MTX の投与を行わない。6.4.2.(3)に倣い HD-MTX を遅らせる、あるいは HD-MTX を中止する。必要により研究代表者に連絡する。

C1: R-COPADM (C1 #1)【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

Day	-2	-1	1	2	3	4	5	6
	= Day 6 of COP							
Rituximab	☆		☆					
PSL			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR			◇					
HD-MTX			●					
LV				↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
CPA				□ □	□ □	□ □		
DXR				◆				
TIT				※		※		※

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day -2, 1
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0 mg/m^2 (max 2.0mg)	Day 1
HD-MTX	IV (4hr) (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-4 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
CPA	IV (15min)	250 mg/m^2/dose	Day 2-4 12 時間間隔で計 6 回
DXR	IV (1hr)	60 mg/m^2/dose	Day 2
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 2, 4, 6 Day2 は LV 開始前に髄注

(1) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(2) CPA の最終投与 (Day 4 の 2 回目) の 12 時間後まで 3,000 ml/m^2/day の大量輸液を継続する。
(3) R-COPADM2 (C1 #2) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (ただし初回の R-COPADM (C1 #1) の Day 16 以降)。通常、初回の R-COPADM (C1 #1) の Day 18-21 に開始可能である。初回の R-COPADM (C1 #1) の Day 22 以降まで遅れてはならないが、末梢血の血球数、患者の状態が未回復の場合には、回復後速やかに開始する。

(4) R-COPADM2 (C1 #2) の Day -2 のリツキシマブは、発熱がなく、末梢血好中球数 > 500/mm^3 であれば投与する。その後、末梢血の血球数が回復（好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3）次第、 R-COPADM2 (C1 #2) の Day 1 を開始する。
(5) 初回の R-COPADM (C1 #1) の後に G-CSF 製剤を投与した場合には、2 回目の R-COPADM (C1 #2) 開始の少なくとも 48 時間前までに中止する。

Ver.2.0
ver.2.2

6.7.3. グループ C1　寛解導入療法 R-COPADM2（C1 #2）【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

R-COPADM（C1 #1）と R-COPADM2（C1 #2）の違いは CPA 投与量であり、R-COPADM2（C1 #2）では R-COPADM（C1 #1）の 2 倍量の CPA を投与する。

C1: R-COPADM2（C1 #2）【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

Day	-2	-1	1	2	3	4	5	6
Rituximab	☆		☆					
PSL			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR			◇					
HD-MTX			●					
LV				↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
CPA				□ □	□ □	□ □		
DXR				◆				
TIT				❊		❊		❊

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV（6.1.参照）	375 mg/m^2	Day -2, 1
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0 mg/m^2（max 2.0mg）	Day 1
HD-MTX	IV（4hr）（6.4.参照）	8 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV（6.4.参照）	15 mg/m^2	Day 2-4 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで（6.4.参照）
CPA	IV（15min）	500 mg/m^2/dose	Day 2-4 12 時間間隔で計 6 回
DXR	IV（1hr）	60 mg/m^2/dose	Day 2
TIT	髄注	年齢別基準を用いる（6.3.参照）	Day 2, 4, 6 Day2 は LV 開始前に髄注

(1) グループ C1 における R-COPADM（C1 #1）と R-COPADM2（C1 #2）の違いは CPA 投与量であり、R-COPADM（C1 #1）では CPA 250mg/m^2/dose、R-COPADM2（C1 #2）では CPA 500mg/m^2/dose である。
(2) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(3) CPA の最終投与（Day 4 の 2 回目）の 12 時間後まで 3,000 ml/m^2/day の大量輸液を継続する。
(4) R-CYVE（C1 #3）は末梢血の血球数が回復（好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3）し次第、可能な限り早く開始する（通常 Day 18 までに開始可能、ただし R-COPADM2（C1 #2）の Day 16 以降）。
(5) グループ C1 の強化療法は CNS 浸潤の有無により異なる。
(6) R-COPADM2（C1 #2）終了後に QOL 調査票（T1）を配布。

Ver. 2.0
ver. 2.2

6.7.4. グループ C1　強化療法 R-CYVE (C1 #3, C1 #4)【CNS 浸潤なし】

初回の R-CYVE (C1 #3) は R-COPADM2 (C1 #2) 後に末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常 Day 18 までに開始可能、ただし R-COPADM2 (C1 #2) の Day 16 以降)。グループ C1 の強化療法は CNS 浸潤の有無により異なる。CNS 浸潤なしの場合、2 コースの R-CYVE (C1 #3, C1 #4) を行う。

C1: R-CYVE (C1 #3, C1#4)【CNS 浸潤なし】

Day	1	2	3	4	5
Rituximab	☆				
Ara-C (12hr)					
HD-Ara-C		■	■	■	■
VP16		△	△	△	△

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day 1
Ara-C	IV (12hr)	50 mg/m^2	Day 1-5 12 時間間隔で 12 時間持続静注を 5 日間繰り返す
HD-Ara-C	IV (3hr)	3 g/m^2	Day 2-5 Ara-C 50 mg/m^2/12hr 終了後から 3 時間で静注
VP-16	IV (2hr)	200 mg/m^2	Day 2-5 HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr 終了の 3 時間後から 2 時間で静注

(1) R-CYVE (C1 #3, C1 #4) の Day1-5 の投薬スケジュール例は以下。Day1 の 20 時に Ara-C 50 mg/m^2/12hr を開始。Day2 の 8 時に同投薬の終了に引き続き HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr を開始。11 時に同投薬を終了。14 時に VP16 200 mg/m^2/2hr を開始。16 時に同投薬を終了。Day5 まで繰り返す。Day1-5 の期間に Ara-C 50 mg/m^2/12hr は 5 回、HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr、VP16 200 mg/m^2/2hr はそれぞれ 4 回の投与。
(2) 2 回目の R-CYVE (C1 #4) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常、Day 25-28 に開始可能、ただし初回の R-CYVE (C1 #3) の Day 16 以降)。
(3) 2 回目の R-CYVE (C1 #4) 後の回復次第、治療効果判定を行う。Complete Remission を達成している場合のみプロトコール治療を継続する。残存腫瘤に生腫瘍細胞が検出された場合、あるいは腫瘍の進行の場合にイベントと評価する。PET-CT の陽性所見のみでイベントと判定しない。イベント後の治療は規定しない (リンパ腫委員会への問い合わせを推奨する)。
(4) 2 回目の R-CYVE (C1 #4) 終了後に QOL 調査票 (T2)を配布。

Ver.2.0

6.7.5. グループ C1　強化療法 R-CYVE (C1 #3, C1 #4)【CNS 浸潤あり】

初回の R-CYVE (C1 #3) は R-COPADM2 (C1 #2) 後に末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常 Day 18 までに開始可能、ただし R-COPADM2 (C1 #2) の Day 16 以降)。グループ C1 の強化療法は CNS 浸潤の有無により異なる。CNS 浸潤ありの場合、2 コースの強化療法 (R-CYVE) (C1 #3, C1 #4) の Day1 に IT、初回の R-CYVE (C1 #3) の後に HD-MTX を追加する。

C1: R-CYVE+IT&HDMTX (C1 #3)【CNS 浸潤あり】

Day	1	2	3	4	5	18	19	20-21
Rituximab	☆							
Ara-C (12hr)	▒	▒	▒	▒	▒			
HD-Ara-C		■	■	■	■			
VP16		△	△	△	△			
HD-MTX						●		
LV							↓x4	↓x4
DIT, MH	◎							
TIT							※	

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day 1
Ara-C	IV (12hr)	50 mg/m^2	Day 1-5 12 時間間隔で 12 時間持続静注を 5 日間繰り返す
HD-Ara-C	IV (3hr)	3 g/m^2	Day 2-5 Ara-C 50 mg/m^2/12hr 終了後から 3 時間で静注
VP-16	IV (2hr)	200 mg/m^2	Day 2-5 HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr 終了の 3 時間後から 2 時間で静注
HD-MTX	IV (4hr) (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 18
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 19-21 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 1 Ara-C 開始の少なくとも 6 時間前に髄注
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 19 LV 開始前に髄注

(1) R-CYVE (C1 #3, C1 #4) の Day1-5 の投薬スケジュール例は以下。Day1 の 20 時に Ara-C 50 mg/m^2/12hr を開始。Day2 の 8 時に同投薬の終了に引き続き HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr を開始。11 時に同投薬を終了。14 時に VP16 200 mg/m^2/2hr を開始。16 時に同投薬を終了。Day5 まで繰り返す。Day1-5 の

期間に Ara-C 50 mg/m^2/12hr は 5 回、HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr、VP16 200 mg/m^2/2hr はそれぞれ 4 回の投与。
(2) 2 回の R-CYVE (C1 #3, C1 #4) の Day1 に DIT (MH)、および初回 R-CYVE (C1 #3) の Day18 に以下の基準を満たせば HD-MTX、TIT を追加する。Day18 に基準を満たさない場合には、基準まで回復次第、開始する。
CNS 浸潤ありに対する HD-MTX、TIT 開始基準 (C1 #3 のみ) : G-CSF 製剤、および血小板輸血から 48 時間経過し、好中球数 > 500/mm^3、かつ血小板数 > 5 万/mm^3、および血清トランスアミナーゼ値 < 施設基準値の 10 倍。
(3) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(4) 2 回目の R-CYVE (C1 #4) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常、Day 25-28 に開始可能)。

C1: R-CYVE+IT (C1 #4)【CNS 浸潤あり】

Day	1	2	3	4	5
Rituximab	☆				
Ara-C (12hr)					
HD-Ara-C		■	■	■	■
VP16		△	△	△	△
DIT, MH	◎				

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day 1
Ara-C	IV (12hr)	50 mg/m^2	Day 1-5 12 時間間隔で 12 時間持続静注を 5 日間繰り返す
HD-Ara-C	IV (3hr)	3 g/m^2	Day 2-5 Ara-C 50 mg/m^2/12hr 終了後から 3 時間で静注
VP-16	IV (2hr)	200 mg/m^2	Day 2-5 HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr 終了の 3 時間後から 2 時間で静注
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 1 Ara-C 開始の少なくとも 6 時間前に髄注

(1) R-CYVE+IT (C1 #4) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常、Day 25-28 に開始可能)。
(2) R-CYVE+IT (C1 #4) の Day1-5 の投薬スケジュール例は以下。Day1 の 20 時に Ara-C 50 mg/m^2/12hr を開始。Day2 の 8 時に同投薬の終了に引き続き HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr を開始。11 時に同投薬を終了。14 時に VP16 200 mg/m^2/2hr を開始。16 時に同投薬を終了。Day5 まで繰り返す。Day1-5 の期間に Ara-C 50 mg/m^2/12hr は 5 回、HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr、VP16 200 mg/m^2/2hr はそれぞれ 4 回の投与。
(3) R-CYVE+IT (C1 #4) では、Day18 以降の HD-MTX、TIT の追加は行わない。

(4) R-CYVE+IT (C1 #4) 後の回復次第、治療効果判定を行う。Complete Remission を達成している場合のみプロトコール治療を継続する。残存腫瘤に生腫瘍細胞が検出された場合、あるいは腫瘍の進行の場合にイベントと評価する。PET-CT の陽性所見のみでイベントと判定しない。イベント後の治療は規定しない（リンパ腫委員会への問い合わせを推奨する)。
(5) R-CYVE (C1 #4) 終了後に QOL 調査票 (T2)を配布。

Ver.2.0
ver.2.2

6.7.6. グループ C1　維持療法 m1、m2（C1 #5, C1 #6）【CNS 浸潤なし】【CNS 浸潤あり】共通

m1 は 2 回目の R-CYVE または R-CYVE+IT(C1 #4)後に末梢血の血球数が回復(好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) した後に開始する（通常 2 回目の R-CYVE または R-CYVE+IT（C1 #4）の Day 25-28 に開始可能)。維持療法(m2)終了後に QOL 調査票（T3）を配布。治療完了 1 年後に QOL 調査票（T4）を配布。

C1: m1 (C1 #5)

Day	1	2	3	4	5	6
PSL	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR	◇					
HD-MTX	●					
LV		↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
CPA		□	□			
DXR		◆				
TIT		※				

薬剤	投与経路	投与量	投与日
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0 mg/m^2 (max 2.0mg)	Day 1
HD-MTX	IV (4hr) (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-4 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで（6.4.参照）
CPA	IV (30min)	500 mg/m^2/dose	Day 2, 3
DXR	IV (1hr)	60 mg/m^2/dose	Day 2
TIT	髄注	年齢別基準を用いる（6.3.参照）	Day 2 LV 開始前に髄注

m2（C1 #6）は m1（C1 #5）後に末梢血の血球数が回復（好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3）した後、m1（C1 #5）の Day28 に開始する。

C1: m2 (C1 #6)

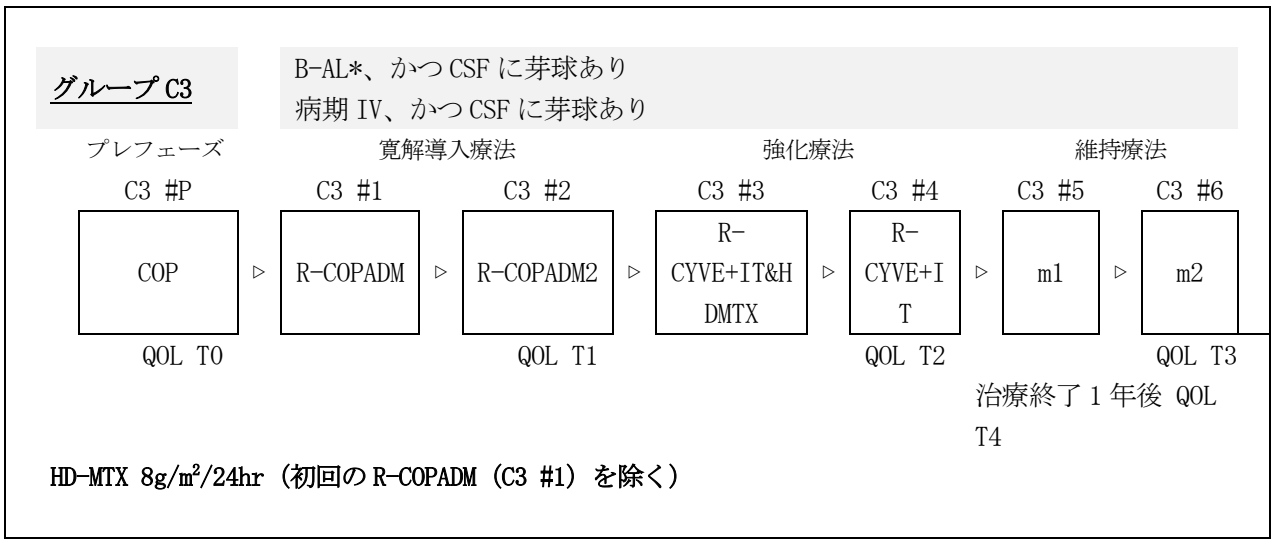
Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■　■	■　■	■　■	■　■	■　■
VP16	△	△	△		

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Ara-C	SC	50 mg/m^2/dose	Day 1-5 12 時間間隔で皮下注射
VP-16	IV (90min)	150 mg/m^2	Day 1-3

Ver.2.0

6.8. グループ C3 の治療

グループ C3 のシェーマ



グループ C3 の対象は、B-AL かつ CSF に芽球あり、および St. Jude 病期 IV かつ CSF に芽球ありである。グループ C3 治療は、プレフェーズ（COP）、2 コースの寛解導入療法（R-COPADM, R-COPADM2）、2 コースの強化療法（R-CYVE+IT&HDMTX, R-CYVE+IT）、2 コースの維持療法（m1, m2）により構成される。初回の HD-MTX は 8g/m²/4hr（HD-MTX 開始 24 時間後からロイコボリン救済）、2 回目以降の HD-MTX は 8g/m²/24hr（HD-MTX 開始 36 時間後からロイコボリン救済）である。リツキシマブの投与は、2 コースの寛解導入療法の day-2 および day1 に 48 時間間隔で 2 回、2 コースの強化療法の day1 に行う。

各治療コースの間隔は可能な限り短縮する。次コースは血球が回復し、患者の状態が許せば可能な限り早く開始する。重篤な合併症（消化管穿孔、真菌感染など）により、次コースを予定通りに開始することが困難な場合には、治療強度を保つために COP コースの追加を検討する。必要により研究代表者に連絡する。

Ver.2.0

6.8.1. グループ C3　プレフェーズ COP (C3 #P)

Ver.2.1

化学療法前から TLS の予防、あるいは治療を開始し必要な期間継続する (6.5.参照)。

C3: COP (C3 #P)

Day	1	2	3	4	5	6	7
						= Day -2 of 1st R-COPADM	Tumor evaluation
Rituximab						☆	
PSL	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
VCR	◇						
CPA	□						
LV		↓ ↓		↓ ↓			
TIT£	※		※		※		

£ 治療開始前の腰椎穿刺で髄注を行った場合には Day1 の TIT を省略する

薬剤	投与経路	投与量	投与日
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-7
VCR	IV	1.0 mg/m^2 (max 2.0 mg)	Day 1
CPA	IV (15min)	300 mg/m^2	Day 1
LV	PO or IV	15 mg/m^2	Day 2,4 に 12 時間間隔で 2 回
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 1£, 3, 5

(1) 治療開始前の腰椎穿刺で髄注を行った場合には Day1 の TIT を省略する
(2) Day 7 に治療効果判定を行う。治療効果判定による治療変更は行わない。
(3) 初回の R-COPADM (C3 #1) の Day -2、すなわち COP (C3 #P) の Day 6 (Day 7 の治療効果判定の前日) にリツキシマブを投与する (投与経路、投与量、投与日は 6.8.2.参照)。
(4) Day 8 に初回の R-COPADM (C3 #1) に進むことが難しい場合には 2 コース目の COP を検討する。例えば、クレアチニンクリアランス < 60 ml/min/1.73 m^2 の腎不全、敗血症、grade3 以上の臓器障害の場合に、2 コース目の COP を検討する。
(5) 診断時に明らかな effusion を認めた場合、
5-1) Day 7 の評価時に effusion が少量であればそのまま初回の R-COPADM (C3 #1) に進む。
5-2) Day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が Complete Remission、あるいは Incomplete Response の場合、そのまま初回の R-COPADM (C3 #1) に進み、HD-MTX を R-COPADM (C3 #1) の Day 1 から Day 5 に変更する、または 2 コース目の COP を行う。
5-3) Day 7 の評価時に明らかに effusion を認め、治療効果判定が No Response の場合、初回の R-COPADM (C3 #1) に進み HD-MTX を R-COPADM (C3 #1) の Day 1 から Day 5 (effusion が少量になるまで延期) に変更する。
(6) COP 終了後、血清トランスアミナーゼ値 > 施設基準値の 10 倍の場合には治療を 48 時間中断することが望ましい。血清トランスアミナーゼ値が下降した場合、初回の R-COPADM に進む。下降しない場合、2 コース目の COP を行う。
(7) 初回の R-COPADM (C3 #1) の開始が遅れる場合でも、臨床的に可能であれば、規定された時期 (COP (C3 #P) の Day 6、および Day 8) にリツキシマブの投与を行う。必要により研究代表者に連絡する。
(8) COP の Day1～Day5 に QOL 調査票 (T0：治療開始時) を配布 (T0 は QOL 調査票及び返信用封筒の発送が間に合わないので、QOL 調査票はダウンロードし、封筒は事前に配布している封筒を使用する)。

Ver.2.0
ver.2.2
ver.2.3

6.8.2. グループ C3　寛解導入療法 R-COPADM (C3 #1)

初回の R-COPADM (C3 #1) は COP (C3 #P) の Day 8 に開始する。合併症などの理由による 3 日までの遅れは許容される。初回の HD-MTX の投与前のクレアチニンクリアランスが < 60ml/min/1.73m^2 の場合には MTX の投与を行わない。6.4.2.(3)に倣い HD-MTX を遅らせる、あるいは HD-MTX を中止する。必要により研究代表者に連絡する。グループ C3 の初回の R-COPADM (C3 #1) における HD-MTX の投与時間は 4 時間である (以後の HD-MTX の投与時間は 24 時間)。

C3: R-COPADM (C3 #1)

Day	-2	-1	1	2	3	4	5	6
	= Day 6 of COP							
Rituximab	☆		☆					
PSL			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR			◇					
HD-MTX			●					
LV				↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
CPA				□ □	□ □	□ □		
DXR				◆				
TIT				※		※		※

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day -2, 1
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0 mg/m^2 (max 2.0mg)	Day 1
HD-MTX	IV (4hr) (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-4 HD-MTX 開始 24 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
CPA	IV (15min)	250 mg/m^2/dose	Day 2-4 12 時間間隔で計 6 回
DXR	IV (1hr)	60 mg/m^2/dose	Day 2
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 2, 4, 6 Day2 は LV 開始前に髄注

(1) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(2) CPA の最終投与 (Day 4 の 2 回目) の 12 時間後まで 3,000 ml/m^2/day の大量輸液を継続する。
(3) R-COPADM2 (C3 #2) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (ただし初回の R-COPADM (C3 #1) の Day 16 以降)。通常、初回の

R-COPADM（C3 #1）の Day 18-21 に開始可能である。初回の R-COPADM（C3 #1）の Day 22 以降まで遅れてはならないが、末梢血の血球数、患者の状態が未回復の場合には、回復後速やかに開始する。
(4) R-COPADM2（C3 #2）の Day -2 のリツキシマブは、発熱がなく、末梢血好中球数 > 500/mm^3 であれば投与する。その後、末梢血の血球数が回復（好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3）次第、2 回目の R-COPADM（C3 #2）の Day 1 を開始する。
(5) 初回の R-COPADM（C3 #1）の後に G-CSF 製剤を投与した場合には、R-COPADM2（C3 #2）開始の少なくとも 48 時間前までに中止する。

Ver.2.0
ver.2.2

6.8.3. グループ C3　寛解導入療法 R-COPADM2 (C3 #2)

R-COPADM (C3 #1) と R-COPADM2 (C3 #2) の違いは HD-MTX の投与時間、および CPA 投与量であり、HD-MTX 投与時間は R-COPADM (C3 #1) で 4 時間、R-COPADM2 (C3 #2) では 24 時間、CPA 投与量は R-COPADM2 (C3 #2) では R-COPADM (C3 #1) の 2 倍である。

C3: R-COPADM2 (C3 #2)

Day	-2	-1	1	2	3	4	5	6
Rituximab	☆		☆					
PSL			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR			◇					
HD-MTX			●					
LV				↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓	
CPA				□ □	□ □	□ □		
DXR				◆				
TIT				❊		❊		❊

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day -2, 1
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0 mg/m^2 (max 2.0mg)	Day 1
HD-MTX	IV (24hr) 1.6 g/m^2 を 30 分間で、その後 6.4 g/m^2 を 23 時間 30 分で静注 (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-5 HD-MTX 開始 36 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
CPA	IV (15min)	500 mg/m^2/dose	Day 2-4 12 時間間隔で計 6 回
DXR	IV (1hr)	60 mg/m^2/dose	Day 2
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 2, 4, 6 Day2 は LV 開始前に髄注

(1) グループ C3 における R-COPADM (C3 #1) と R-COPADM2 (C3 #2) の違いは、HD-MTX の投与時間、および CPA 投与量であり、HD-MTX 投与時間は R-COPADM (C3 #1) で 4 時間、R-COPADM2 (C3 #2) では 24 時間 (LV 救済は 36 時間から)、CPA 投与量は R-COPADM (C3 #1) で CPA 250mg/m^2/dose、R-COPADM2 (C3 #2) では 500mg/m^2/dose である。
(2) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(3) CPA の最終投与 (Day 4 の 2 回目) の 12 時間後まで 3,000 ml/m^2/day の大量輸液を継続する。

(4) R-CIVE+IT&HDMTX (C3 #3) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常 Day 18 までに開始可能、ただし R-COPADM2 (C3 #2) の Day 16 以降)。
(5) R-COPADM2 (C3 #2) 終了後に QOL 調査票 (T1)を配布。

Ver.2.0

6.8.4. グループ C3　強化療法 R-CYVE+IT&HDMTX、R-CYVE+IT (C3 #3, C3 #4)

初回の R-CYVE+IT&HDMTX (C3 #3) は R-COPADM2 (C3 #2) 後に末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常 Day 18 までに開始可能、ただし R-COPADM2 (C3 #2) の Day 16 以降)。

C3: R-CYVE+IT&HDMTX (C3 #3)

Day	1	2	3	4	5	18	19	20-21
Rituximab	☆							
Ara-C (12hr)	▒	▒	▒	▒	▒			
HD-Ara-C		■	■	■	■			
VP16		△	△	△	△			
HD-MTX						●		
LV							↓x4	↓x4
DIT, MH	◎							
TIT							❊	

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day 1
Ara-C	IV (12hr)	50 mg/m^2	Day 1-5 12 時間間隔で 12 時間持続静注を 5 日間繰り返す
HD-Ara-C	IV (3hr)	3 g/m^2	Day 2-5 Ara-C 50 mg/m^2/12hr 終了後から 3 時間で静注
VP-16	IV (2hr)	200 mg/m^2	Day 2-5 HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr 終了の 3 時間後から 2 時間で静注
HD-MTX	IV (24hr) 1.6 g/m^2 を 30 分間で、その後 6.4 g/m^2 を 23 時間 30 分で静注 (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 18
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 19-21 HD-MTX 開始 36 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 1 Ara-C 開始の少なくとも 6 時間前に髄注
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 19 LV 開始前に髄注

(1) R-CYVE+IT&HDMTX (C3 #3) の Day1-5 の投薬スケジュール例は以下。Day1 の 20 時に Ara-C 50 mg/m^2/12hr を開始。Day2 の 8 時に同投薬の終了に引き続き HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr を開始。11 時に同投薬を終了。14 時に VP16 200 mg/m^2/2hr を開始。16 時に同投薬を終了。Day5 まで繰り返す。Day1-5 の

期間に Ara-C 50 mg/m^2/12hr は 5 回、HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr、VP16 200 mg/m^2/2hr はそれぞれ 4 回の投与。
(2) R-CYVE+IT&HDMTX (C3 #3) の Day18 以降の HD-MTX、TIT 開始基準：G-CSF 製剤、および血小板輸血から 48 時間経過し、好中球数 > 500/mm^3、かつ血小板数 > 5 万/mm^3、かつ血清トランスアミナーゼ値 < 施設基準値の 10 倍。
(3) HD-MTX、LV 救済の詳細は 6.4.参照。
(4) R-CYVE+IT (C3 #4) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常、Day 25-28 に開始可能)。

C3: R-CYVE+IT (C3 #4)

Day	1	2	3	4	5
Rituximab	☆				
Ara-C (12hr)					
HD-Ara-C		■	■	■	■
VP16		△	△	△	△
DIT, MH	◎				

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Rituximab	IV (6.1.参照)	375 mg/m^2	Day 1
Ara-C	IV (12hr)	50 mg/m^2	Day 1-5 12 時間間隔で 12 時間持続静注を 5 日間繰り返す
HD-Ara-C	IV (3hr)	3 g/m^2	Day 2-5 Ara-C 50 mg/m^2/12hr 終了後から 3 時間で静注
VP-16	IV (2hr)	200 mg/m^2	Day 2-5 HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr 終了の 3 時間後から 2 時間で静注
DIT, MH	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 1 Ara-C 開始の少なくとも 6 時間前に髄注

(1) R-CYVE+IT (C3 #4) は末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) し次第、可能な限り早く開始する (通常、R-CYVE+IT&HDMTX (C3 #3) の Day 25-28 に開始可能)。
(2) R-CYVE+IT (C3 #4) の Day1-5 の投薬スケジュール例は以下。Day1 の 20 時に Ara-C 50 mg/m^2/12hr を開始。Day2 の 8 時に同投薬の終了に引き続き HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr を開始。11 時に同投薬を終了。14 時に VP16 200 mg/m^2/2hr を開始。16 時に同投薬を終了。Day5 まで繰り返す。Day1-5 の期間に Ara-C 50 mg/m^2/12hr は 5 回、HD-Ara-C 3 g/m^2/3hr、VP16 200 mg/m^2/2hr はそれぞれ 4 回の投与。
(3) R-CYVE-IT (C3 #4) では、Day18 以降の HD-MTX、TIT の追加は行わない。
(4) R-CYVE+IT (C3 #4) 後の回復次第、治療効果判定を行う。Complete Remission を達成している場合のみプロトコール治療を継続する。残存腫瘤に生腫瘍細胞が検出された場合、あるいは腫瘍の進行の場合にイベントと評価する。PET-CT の陽性所見のみでイベントと判定しない。イベント後の治療は

規定しない（リンパ腫委員会への問い合わせを推奨する）。

(5) R-CYVE（C3 #4）終了後に QOL 調査票（T2）を配布。

Ver.2.0
ver.2.2

6.8.5. グループ C3　維持療法 m1、m2 (C3 #5, C3 #6)

m1 は R-CYVE+IT (C3 #4) 後に末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) した後に開始する (通常 R-CYVE+IT (C3 #4) の Day 25-28 に開始可能)。維持療法 m2 終了後に QOL 調査票 (T3) を配布。治療完了 1 年後に QOL 調査票 (T4) を配布。

C3: m1 (C3 #5)

Day	1	2	3	4	5	6
PSL	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 日間で漸減中止
VCR	◇					
HD-MTX	●					
LV		↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
CPA		□	□			
DXR		◆				
TIT		※				

薬剤	投与経路	投与量	投与日
PSL	PO or IV　分 2	60 mg/m^2/day	Day 1-5　その後 3 日間で漸減中止
VCR	IV	2.0　mg/m^2　(max 2.0mg)	Day 1
HD-MTX	IV (24hr) 1.6 g/m^2 を 30 分間で、その後 6.4 g/m^2 を 23 時間 30 分で静注 (6.4.参照)	8 g/m^2	Day 1
LV	PO or IV (6.4.参照)	15 mg/m^2	Day 2-4 HD-MTX 開始 36 時間後から 6 時間間隔で 12 回まで、あるいは MTX 血中濃度が 0.15 μmol/l 未満に低下するまで (6.4.参照)
CPA	IV (30min)	500 mg/m^2/dose	Day 2, 3
DXR	IV (1hr)	60 mg/m^2/dose	Day 2
TIT	髄注	年齢別基準を用いる (6.3.参照)	Day 2 LV 開始前に髄注

m2 (C3 #5) は m1 (C3 #6) 後に末梢血の血球数が回復 (好中球数 > 1,000/mm^3、かつ血小板数 > 10 万/mm^3) した後、m1 (C3 #5) の Day28 に開始する。

C3: m2　(C3 #6)

Day	1	2	3	4	5
Ara-C	■　■	■　■	■　■	■　■	■　■
VP16	△	△	△		

薬剤	投与経路	投与量	投与日
Ara-C	SC	50 mg/m^2/dose	Day 1-5 12 時間間隔で皮下注射
VP-16	IV (90min)	150 mg/m^2	Day 1-3

6.9. 予期される有害反応

6.9.1. LMB 研究における治療関連毒性

(1) 骨髄抑制

骨髄抑制は最も頻度の高い合併症であり、特に COPADM および CYVE において顕著である。80%以上の患者が発熱性好中球減少症 (FN) により抗菌薬静脈内投与を必要とし、50%以上の患者に輸血が必要である。骨髄抑制の発症割合はグループ C で高い傾向にあり、HD-MTX、HD-Ara-C、骨髄病変に関連していた。初回の COPADM は CPA 投与量が 2 回目の COPADM の半量であるにも関わらず、より低い忍容性を示した。

SFOP は LMB89 研究、LMT89 研究、HM91 研究における COPAD(M)において予防的 G-CSF 投与の有無を比較するランダム化試験が行われた[41]。148 例が評価され、G-CSF 投与により治療関連毒性の発症割合は減少せず、COPAD(M)による寛解導入療法後の用量強度 (dose-intensity) を増強しなかった。G-CSF 投与により好中球数 500/mm^3 未満の期間は 3 日間短縮したものの($p = 10^{-4}$)、FN の頻度 (第 1 コース 89% vs 93%、第 2 コース 88% vs 88%)、入院、および抗菌薬投与期間、感染症、粘膜炎 (mucositis)、および輸血の割合に差は明らかでなかった。次コースの化学療法を day21 に開始した患者の割合は G-CSF 投与群で有意に高い (第 1 コース後 84% vs 68%、第 2 コース後 57% vs 38%; $p < 0.05$) ものの、2 コース間の日数の中央値は G-CSF 投与群でわずかに 1 日短かった (第 1 コースの COPAD(M)後の日数 19 日間 vs 20 日間、第 1 コースの COPAD(M)後の日数 21 日間 vs 22 日間)。両群間の寛解導入率、生存率に有意な差は認めなかった。

(2) 粘膜炎

粘膜炎は COPADM における 2 番目に頻度の高い合併症であり、HD-MTX と DXR の組み合わせによると考えられる。いずれかの薬剤のみが使用される COPAD、CYM における発症頻度は低い。DXR 投与時間の延長に伴い粘膜炎の頻度は増加した。FAB/LMB96 クループ C において、COPADM1 および COPADM2 における Grade III-IV の粘膜炎の発症率は、DXR 6 時間投与群 (202 例) で 68%、52%、DXR 48 時間投与群 (31 例) で 74%、63%であった。DXR 1 時間投与が採用された COG 研究における粘膜炎の発症率は 30%、23%であった。LMB2001/03 グループ C3 では、HD-MTX が 24 時間、ドキソルビシンが 1 時間で投与され、HD-MTX 24 時間投与、DXR 1 時間投与が採用された LMB2001/03 グループ C3 における Grade III-IV の粘膜炎の発症率は 28/50%、29/41%と高値であった。本研究における初回 HD-MTX は 4 時間投与に設定した。

表 4. 治療プロトコール・コースにおける治療関連合併症

Protocol	LMB81	LMB84	LMB81	LMB84	LMB89	LMB 96**	LMB 96**	LMB 96**
n° and	1st	1st	2nd	2nd	1st+2nd	1st	2nd	2nd
Type of course	COPADM	COPADM	COPADM	COPADM	COPADM	COPADM	COPADM	COPADM
MTX g/m^2/h	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
Doxo infusion	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus	6 h	6h	6 h
CPM TD g/m^2	1.5	1.5	3	3	1.5/3	1.5	1.5	3
No. of Patients	114	212	105	205	750	717	325	378
PN < 500 (%)	88	78	96	87				
Fever (%)	89	80	96	80	82	61	53	65
Major infection*(%)	24	29	14	21	12	9	6	9
RBC transfusion(%)	66	47	61	46	58	44	45	67
Platelet transfusion(%)	20	9	11	9	17	10	8	26
Mucositis (%)	44	28	34	21	38	43	31	42
Gr3 (%)					23	21	17	23
Gr4 (%)					15	22	14	19
Toxic deaths					2	1		
Due to infection	4	7	1	0		1		
not due to infection	2	0	0	0		0		

Protocol	GL93	GL93		LMB84	LMB84	LMB 89
N° and	1st	2nd		CYM1	CYM2	CYM 1+2
Type of course	COPADM	COPADM				
	no GCSF	no GCSF				
	all groups	all groups				
No. of Patients	73	72		200	79	716
PN < 500 (%)	99	99		29	26	
Fever (%)	93	88		25	19	25
Major infection*(%)	14(Gr3-4)	10(Gr3-4)		7	7	5
RBC transfusion(%)	63	67		28	14	31
Platelet transfusion(%)	14	24		9	6	15
Mucositis (%)	53	56		2	1	1
Toxic deaths						
Due to infection				1	0	1
not due to infection				1	0	

Protocol	LMB89 C	LMB96 C**	LMB96 C**		LMB89	LMB96	LMB96
n° and	1st	1st	2nd		1st+2nd	1st	2nd
Type of course	COPADM	COPADM	COPADM		CYVE	CYVE	CYVE
MTX g/m²/h	8/4h	8/4h	8/4h			CNS -/+	CNS -/+
Doxo infusion	bolus	6h	6h				
CPM TD g/m²	1.5/3	1.5	1.5				
No. of Patients	261	195	191		271	70/65	69/55
PN < 500 (%)							
Fever (%)	85	78	76		73	73/82	77/78
Major infection*(%)	20	18	12		21	17/22	26/25
RBC transfusion(%)	71	79	82		84	87/91	91/93
Platelet transfusion(%)	53	65	62		82	84/89	93/94
Mucositis (%)	53	68	51			9/20	13/28
Gr3 (%)	33	29	24		6	9/6	10/19
Gr4 (%)	21	39	27		0	0/14	3/9
Toxic deaths					1	0/1	1/0
Due to infection	4	7	1			0/1	1/0
not due to infection	2	0	0			0/0	0/0

* 敗血症、皮膚感染症、呼吸器感染症、髄膜炎、循環虚脱（collapse）を含む
** FAB/LMB96 研究は DXR6 時間投与のみ記載（1997 年 3 月に 48 時間から 6 時間に改定）

6.9.2. リツキシマブによる治療関連毒性

主な治療関連毒性を記載する。必ず最新の薬剤添付文書を確認すること。

(1) 進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）

リツキシマブ投与により PML の発症リスクが上昇する可能性がある。PML は稀であるがしばしば致死的となる中枢神経の脱髄疾患で、免疫不全状態において発症する。JC ウイルスの再活性化が原因とされ、JC ウイルスは 80%以上の健常人に潜伏感染している。PML に有効な治療は知られていない。本試験治療を行う研究者はリツキシマブ投与を受けた患者に対して、PML 発症のリスクがある前提で最大限の注意を払うべきである。特に神経学的異常が出現した際には、より注意が必要である。精緻運動障害で発症することが多く、片側不全麻痺が高頻度に出現する。失語、構語障害、半盲もよく見られる。多発皮質障害により 2/3 の患者が認知障害を発症する。感覚障害、小脳障害、脳幹障害の可能性もある。頭痛やけいれんは稀である。PML を疑う所見が出現した場合、本試験治療を行う研究者は、

リツキシマブによる治療の延期、神経学的評価、MRI、JC ウイルスポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction, PCR）を検討する。

リツキシマブの再開は PML の診断が否定された場合にのみ検討される。PML、および PML 疑いは 48 時間以内に報告する。

(2) 急性輸注反応（Infusion reactions）

リツキシマブ投与により重篤で致死的な急性輸注反応を生じ得る。重篤な反応は典型的には初回投与の 20-120 分に発症する。2 回目以降は発症頻度が減る。急性輸注反応により、じんま疹、低血圧、血管浮腫、低酸素、喉頭攣縮、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック、アナファラキシー関連症状、死亡を生じ得る。他の症状として、発熱、悪寒、嘔気、易疲労感、頭痛、咽頭部違和感、鼻炎、腫瘍痛などが挙げられる。

(3) 腫瘍崩壊症候群（Tumor Lysis Syndrome, TLS）

リツキシマブは正常および悪性腫瘍の CD20 陽性細胞を急速に破壊する。血中に循環している腫瘍細胞が多い例に対する初回のリツキシマブ投与後に TLS の徴候、および症状（高尿酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン血症、急性腎不全、高 LDH 値）が報告されている。患者のリスクを評価して（腫瘍量が多い場合など）TLS の予防を行う。高リスクの患者においては頻回の適正な血液検査等による評価を継続する。何らかの急速な腫瘍崩壊の徴候が出現した場合は適正な治療を提供する。6.5.に TLS に対する推奨予防、治療を示す。

(4) 感染症

リツキシマブによる治療中には、致死的な重症感染症を生じ得る。活動的、あるいは重症な感染症（結核、敗血症、日和見感染症など）を有する患者にリツキシマブを投与すべきでない。

リツキシマブ投与中の患者の致死的な劇症肝炎において HBV の再活性化が報告されている。このような患者の大部分は他の細胞障害性の化学療法剤も投与されている。HBV 感染の既往がある患者、血清検査が陽性の患者は本試験から除外する。

リツキシマブ追加化学療法が行われた NHL 患者において、気管支炎、帯状疱疹、呼吸器感染の頻度の増加が報告されている。きわめて稀であるが NHL、慢性リンパ性白血病患者において PML が報告されている。

(5) 循環器

リツキシマブによる治療を受けた患者に、狭心症、心室粗動や心室細動のような不整脈、心不全、心筋梗塞発症が報告されている。心疾患の既往のある患者、心毒性を有する化学療法を受けた患者は注意深く観察する。リツキシマブ投与中に血圧低下を生じる可能性があるため、投与開始 12 時間前に降圧薬は中止を考慮すべきである。

(6) 消化管閉塞と穿孔

DLBCL に対するリツキシマブ追加化学療法が行われた患者に、腹痛、消化管閉塞、穿孔（一部は致死的）が観察されている。特に治療初期において、腹痛の訴えに対する適切な評価・診断、および治療が求められる。

(7) 血液学的副作用

リツキシマブ単剤投与後の B 細胞減少は通常 6 か月持続し、12 か月までに回復する。リツキシマブ追加化学療法が行われた場合に、B 細胞の回復にはより長期間を有する可能性がある。リツキシマブ追加化学療法が行われた NHL 患者においては、化学療法単独と比較して、好中球減少、および FN の頻度が高い。

(8) ワクチン

B 細胞減少の期間に生ワクチンは接種されるべきでない。不活化ワクチンの効果は未知である。

(9) 生殖毒性

リツキシマブによる長期毒性は不明である。妊孕性を有する女性は治療終了後 12 か月まで避妊すべきである。

6.10. 治療変更基準

各コースにおける開始基準、投薬基準、変更基準は、当該コースの記述（6.6.-7.8.）を参照。

6.10.1.　1 歳未満に対する減量

全身投与する薬剤は 2/3 量に減量する。毒性が明らかでない場合には次コースに増量する。

国際試験プロトコールに増量方法の記載なし

6.10.2.　毒性に関連する治療変更

(1) シクロホスファミド

1-1) 腎毒性

クレアチニンクリアランス ＜ 10ml/min/1.73m^2 の場合に 50%量に減量する。

(2) ドキソルビシン

2-1) 心毒性

Fraactional shortening が 28%未満の場合に、28%以上に回復するまでドキソルビシンの投与を行わない。他の心機能障害を示唆する所見については、小児循環器専門医、および研究代表者に相談する。

2-2) 高ビリルビン血症

直接ビリルビン値 ＜ 1.2 mg/dl：減量なし

直接ビリルビン値 1.2 - 3.0 mg/dl：50%量に減量

直接ビリルビン値 3.1 - 5.0mg/dl：25%量に減量

直接ビリルビン値 ＞ 5.0 mg/dl：投与しない

(3) エトポシド

3-1) 低血圧

まず、投与速度を低下する。

3-2) アレルギー症状

抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミンなど）を投与する。症状が持続する場合には、ステロイド剤（ヒドロコルチゾンなど）の静注を行うとともに、施設におけるアレルギー症状に対する最適な治療を行う。以後は、エトポシド投与前に前投薬を行う。grade4 のアレルギー症状を生じた場合には、以後のエトポシドの投薬中止を検討する。

国際試験プロトコールにはアレルギー症状を生じた場合に etoposide phosphate の使用を検討すると記載されている

(4) 大量メトトレキサート

4-1) 腎毒性

原則として、クレアチニンクリアランスが ＜ 60ml/min/1.73m^2 の場合には、＞ 60ml/min/1.73m^2 に回復まで、以降の化学療法コースの開始を遅らせる。他の治療変更（投与量、投与時間、ロイコボリン救済の投与量と時期など）については研究代表者に相談する。

4-2) 肝機能障害

ALT または AST 値 ＜ 基準値の 20 倍：減量なし

ALT または AST 値 ≥ 基準値の 20 倍：基準値の 10 倍未満に低下（48 時間間隔で検査）まで休薬

直接ビリルビン値 ＞ 2.0 mg/dl：投与しないで研究代表者に相談する。

4-3) その他の毒性

6.4. 参照

(5) 大量シタラビン

5-1) 神経毒性

大量シタラビンに関連する grade3 以上の神経毒性を生じた場合には、以後のシタラビンは投与しない。

(6) ビンクリスチン

6-1) 高ビリルビン血症

直接ビリルビン値 ＜ 3.1 mg/dl：減量なし

直接ビリルビン値 3.1 - 5.0mg/dl：50%量に減量
直接ビリルビン値 5.1 - 6.0mg/dl：25%量に減量
直接ビリルビン値 > 6.0 mg/dl：投与しない
6-2）神経毒性（便秘を含む）
grade3 以上の神経毒性を生じた場合に、次の化学療法コースにおいて 50%量に減量する。毒性を生じなければ、その後、全量に増量する。
6.10.3.　診断時の臓器機能不全
腫瘍の浸潤、あるいは腫瘍崩壊症候群などによる診断時の臓器機能不全を伴う患者の試験参加は禁忌ではないが、治療開始前に、特に適切な対応を要する。
肝浸潤例において、血清ビリルビン値が基準値の 10 倍をこえる場合、ビンクリスチンは 50%量に減量する。
腎障害を認める場合には、まずその病態を評価する。
尿路の閉塞は、通常、骨盤腫瘍により生じる。経皮的腎盂瘻、あるいは尿管カテーテルによる導尿が必要である。
診断時に高尿酸血症による腎障害を既に生じている場合には、アルカリ化大量輸液、ラスブリカーゼの投与を考慮する。利尿が得られない場合には、フロセミドの投与、腎代替療法（血液透析など）を考慮する。腫瘍崩壊症候群について 6.5.参照。
両側腎に腫瘍の浸潤を認め（特に白血化している場合）、利尿が得られない場合には、フロセミドの投与、腎代替療法（血液透析など）を考慮する。
6.10.4.　支持療法
本臨床試験計画書に規定されていない支持療法については、日本小児血液学会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てもプロトコール逸脱としない。
国際試験プロトコールに記載されていない追記です。

7. 評価項目とスケジュール・効果判定の方法と判定基準

7.1. 治療開始前の評価項目

適格・除外基準に関連するすべての評価は臨床試験登録前に行う。すべての治療開始前の評価項目データは監査における確認資料として保管する。

7.1.1. 病理組織診断

病理組織診断、あるいは細胞診診断は必須である。腫瘍組織、あるいは腫瘍細胞を速やかに検査室に提出し以下の評価、対応を行う。

(1) 病理組織診断、あるいは細胞診診断
(2) 免疫表現型診断
(3) 凍結保存
(4) 染色体検査（可能であれば）
(5) 分子生物学的検査（可能であれば）
(6) 中央検査に提出（「7.8.1. 中央検査：微小播種病変（minimal disseminated disease, MDD）と微小残存病変（minimal residual disease, MRD)」参照）

Ver.2.0

7.1.2. 治療開始前の評価・検査

(1) 病歴聴取
(2) 身体所見（身長、体重を含む）
(3) パフォーマンスステータス（16 歳以上は Karnofski scale、16 歳未満は Lansky scale）

Karnofski scale（日本語訳）

スコア	患者の状態
100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能。
80	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能。
70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能。
60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要。
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要。
40	動けず、適切な医療および看護が必要。
30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせまっていない。
20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要。
10	死期が切迫している。

Lansky scale（日本語訳）

スコア	患者の状態
100	完全に活動的。正常。
90	身体的な負荷を要する活動にわずかな制限がある。
80	活動的であるが、より早く疲労する。
70	遊びの活動により多くの制限があり、および費やす時間が短い。
60	離床し、移動するが、活動的な遊びは最小限で、静かな活動に忙しい。
50	着替えるが、一日の多くを横になって過ごす。活動的な遊びをしない。静かな遊びや活動に参加できる。
40	一日の大部分をベッド上で過ごす。静かな活動に参加。
30	ベッド上ですごす。静かな遊びにも介助を要する。
20	しばしば眠っている。とても受け身な活動に限られる。
10	遊ばない。ベッドから出ることはない。

(4) B 症状（DLBCL のみ）

B 症状（日本語訳）

発熱	38℃以上の体温が 3 日間以上続く
体重減少	6 か月間に 10%以上の体重減少
盗汗	夜間の寝汗

(5) 血球数（白血球分画を含む）
(6) 凝固能：PT、APTT、フィブリノーゲン、アンチトロンビン III、FDP、D-dimer
国際試験プロトコールには単に「hemostasis/coagulation」とのみ記載
(7) 血液生化学検査：Na、K、Cl、TP、ALB、BUN、Cr、UA、Ca、P、T.Bil、AST、ALT、GGTP、ALP
(8) LDH（施設の成人基準値の 2 倍を超えるか判定）
(9) 骨髄穿刺吸引（両側）：芽球の割合を算定し、骨髄病変の有無を判定
(10) 骨髄生検（両側・DLBCL では必須）：骨髄病変の有無を判定
(11) 腰椎穿刺：細胞数、細胞分画、細胞診、糖、蛋白
（注）初回の髄注時の評価は、推奨しないが、許容される
(12) 画像検査
12-1) 胸部単純 X 線写真（正・側面）、腹部超音波検査は必須
12-2) 腫瘤病変の胸腹部 CT
12-3) 頭頸部腫瘤では CT、および・あるいは MRI
12-4) 病変の存在が疑われる部位の単純 X 線写真、および・あるいは MRI
12-5) 臨床的に適応があれば骨シンチグラフィー（PET-CT が撮影されない場合に）
12-6) 臨床的に適応があれば脳、および・あるいは脊髄の MRI
12-7) 撮影可能で、治療開始に影響を及ぼさなければ PET-CT
(13) 心機能検査：超音波検査で shortening fraction、ejection fraction を計測
(14) 免疫状態（immune status）
14-1) 末梢血中のリンパ球数、CD19+CD20+の B リンパ球数
（フローサイトメトリーによる）
14-2) 血清 IgG、IgA、IgM 値
14-3) 破傷風、ジフテリアに対する血清抗体価（ELISA 法による）
国際試験プロトコールにはポリオウィルス、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌に対する抗体価も記載
日本国内では一般に測定されていないため削除
14-4) 付随評価として、末梢血中の CD3+、CD3+CD4+、CD3+CD8+、CD3-CD16+細胞数
（フローサイトメトリーによる）
(15) HIV 抗体価（施設の規定等に従って対応）
(16) HBV スクリーニング
16-1) HBV ワクチン接種歴の有無
16-2) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体（IgG、IgM）
（重要な注意）B-NHL-14 登録の時点で HBV 検査の結果が得られていない場合、B 型肝炎の既往がなければ除外基準に該当しない。しかしながら、検査結果が陽性の場合、あるいはプレフェーズ（COP）の day6（リツキシマブの初回投与日）の時点で検査結果が得られない場合には、試験は中止される（直ちに研究代表者に連絡）。
(17) 思春期の男児では精子保存を検討する
(18) 思春期の女児では妊娠反応検査（施設の規定等に従って対応）

7.1.3. 病期診断

病期診断は St. Jude 分類（Murphy 分類）による。病期、LDH 値、骨髄中の芽球の割合、中枢神経病変の局在によりリスクグループに層別化する（0.4.あるいは 6.2.1.参照）。

St. Jude 分類病期（JPLSG による日本語訳）

病期 I	1）単一の節外性病変または単一のリンパ節領域内に局在した病変 （ただし縦隔と腹部病変は除く）
病期 II	1）単一の節外性病変で領域リンパ節の浸潤を伴うもの 2）横隔膜の同一側にある （2a）2 箇所以上のリンパ節領域の病変 （2b）2 箇所以上の節外性病変（所属リンパ節浸潤の有無は問わない） 3）肉眼的に全摘された消化管原発病変（通常回盲部） （隣接する腸間膜リンパ節への浸潤の有無は問わない）
病期 III	1）横隔膜の両側にある 2 箇所の節外性病変 2）横隔膜の両側にある 2 箇所以上のリンパ節領域の病変 3）胸郭内（縦隔、胸膜、胸腺）の病変 4）腹部原発の広範囲におよぶ病変で、全摘不能であったもの 5）傍脊髄または硬膜外の病変（他の病変部位の有無は問わない）
病期 IV	1）発症時に中枢神経または骨髄に浸潤（腫瘍細胞は 25%未満）があるもの （原発巣は上記のいずれでもよい）

7.2. 治療開始前、および治療中の評価項目とスケジュール

安全に治療を進めるために、各コースの化学療法開始前に必要な評価を行う。血球数は治療期間中（化学療法剤の投薬後も含む）少なくとも週に 2 回、特に血球減少（nadir）時には必要な頻度で評価する。全身状態（Lansky または Karnofsky index）は治療開始前、および定期的に記録する。すべての評価項目データは監査における確認資料として保管する。

Ver.2.0

7.2.1. グループ B の治療開始前、および治療中の評価項目とスケジュール

	治療開始前、および COP 中	初回 R-COPADM 前（COP 後の効果判定）	2 回目 R-COPADM 前	初回 R-CYM 前	寛解判定	2 回目 R-CYM 前
身体所見 パフォーマンスステータス	X	X	X	X	X	X
病理組織診断	X				X 残存腫瘤ありの場合	
血球数	X	X	X	X		X
血液生化学検査 *	X	X	X	X		X
LDH	X					
免疫状態	X					
HBV スクリーニング	X					
HIV 抗体価	∧					
骨髄穿刺吸引（両側）	X	X 浸潤ありの場合	∧ 浸潤ありの場合		X 浸潤ありの場合	
骨髄生検査（両側）	X DLBCL の				X 浸潤あり	

	場合				の場合	
腰椎穿刺	X	X 髄注時に	X 髄注時に	X 髄注時に		X 髄注時に
胸部単純 X 線写真	X	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合	
腹部超音波検査	X	X 浸潤ありの場合	X 非寛解の場合	X 非寛解の場合	X 浸潤ありの場合	
病変部の CT または MRI	X	X すべての病変を評価	∧	∧	X すべての病変を評価	
骨シンチグラフィー	∧				∧	
PET-CT	o		o		o	
MDD/MRD	X		∧		∧	
心機能検査		X				
精子保存	∧					
妊娠反応検査	∧					

X = 必須

∧ = 臨床的に適応がある場合に必須

o = 推奨

＊ 治療開始前は 7.1.2.参照、治療開始後は Na、K、Cl、TP、BUN、Cr、UA、Ca、P、AST、ALT、GGTP

Ver.2.0

7.2.2. グループ C の治療開始前、および治療中の評価項目とスケジュール

	治療開始前、および COP 中	初回 R-COPADM 前（COP 後の効果判定）	R-COPADM 2 前	初回 R-CYVE 前	HDMTX 前（C3）	2 回目 R-CYVE 前	寛解判定	m1、および m2 前
身体所見 パフォーマンスステータス	X	X	X	X	X	X		X
病理組織診断	X						X 残存腫瘤ありの場合	
血球数	X	X	X	X	X	X		X
血液生化学検査 ＊	X	X	X	X	X	X		X
LDH	X							
免疫状態	X							
HBV スクリーニング	X							
HIV 抗体価	∧							
骨髄穿刺吸引（両側）	X	X 浸潤あ	∧ 浸潤あ				X 浸潤あ	

		りの場合	りの場合				りの場合	
骨髄生検査（両側）	X DLBCL の場合			∧			X 浸潤ありの場合	
腰椎穿刺	X	X 髄注時に	X 髄注時に	X 髄注時に（CNS 浸潤ありの場合）	X 髄注時に	X 髄注時に（CNS 浸潤ありの場合）	X	X 髄注時に（ml）
胸部単純 X 線写真	X	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合			X 浸潤ありの場合	
腹部超音波検査	X	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合	X 浸潤ありの場合			X 浸潤ありの場合	
病変部の CT または MRI	X	X すべての病変を評価		∧ 非寛解の場合、すべての病変を評価			X すべての病変を評価	
骨シンチグラフィー	∧						∧	
PET-CT	o		o				o	
MDD/MRD	X		∧				∧	
心機能検査		X						X
精子保存	∧							
妊娠反応検査	∧							

X = 必須

∧ = 臨床的に適応がある場合に必須

o = 推奨

＊ 治療開始前は 7.1.2.参照、治療開始後は Na、K、Cl、TP、BUN、Cr、UA、Ca、P、AST、ALT、GGTP

7.3. 効果判定基準

診断時のすべての異常所見を最も適切な方法により評価する(原則として診断時と同じ方法で評価)。

Ver.2.3

7.3.1. COP 後の効果判定

(1) Complete Remission：すべての計測可能、評価可能病変(骨を除く)の消失、骨髄および脳脊髄液中に芽球なし。

(2) Incomplete Response：計測可能病変の 2 方向の最大径の積の 20-99%減少。骨髄、脳脊髄液中に

芽球を認める場合には芽球数（/mm^3）は減少するものの残存。早期の縮小・減少後 7 日までに再増大なし。
(3) No Response：計測可能病変の 2 方向の最大径の積の 20%未満の減少、あるいは腫瘍の進行、あるいは早期の縮小後の再増大。骨髄、脳脊髄液中に芽球を認める場合には芽球数（/mm^3）は不変、あるいは増加。
※複数の計測可能病変が存在する場合には、CT 断面上の長径が大きなものから最大 6 個までの病変を選択し、それぞれの病変の 2 方向の最大径の積の和を比較する。

7.3.2. その後の各治療コース前の効果判定

(1) Complete Remission：すべての計測可能、あるいは評価可能病変(骨を除く)の消失、骨髄および脳脊髄液中に芽球なし。
(2) Tumor Regression：腫瘤は残存するものの腫瘤の体積は継続して減少。
(3) Stable Disease：腫瘤は残存し腫瘍の体積は不変、あるいは腫瘍は増大するものの Disease Progression に該当しない。
(4) Disease Progression：いずれかの計測可能病変の 2 方向の最大径の積が 25%以上増加、あるいは新たな病変の出現、あるいは骨髄あるいは脳脊髄液に腫瘍細胞が出現あるいは再出現。

Ver.2.0

7.3.3. グループ B の初回 R-CYM 後、グループ C の 2 回目 R-CYVE 後の効果判定

(1) Complete Remission：すべての計測可能、あるいは評価可能病変(骨を除く)の消失、骨髄および脳脊髄液中に芽球なし。
(2) Considered as CR：単純 X 線写真における骨病変所見が完全に正常化しなくても、他のすべての病変の消失が確認された場合には CR と考えられる。また、残存腫瘤があっても、十分な生検材料で生腫瘍細胞が確認されない場合も CR と考えられる。小さな残存腫瘤（2cm 未満）で外科的に到達困難であり、他の病変が CR である場合は CR と考えられる。2cm 以上の外科的に到達困難な病変が残存する場合には研究代表者に連絡する。
肝臓あるいは腎臓に病変がある場合、残存する異常所見はその後の治療中にも観察される。このような病変は通常 1cm 径未満であり、その場合には経過観察（wait and watch）する。
セカンドルック手術は慎重に計画されなければならない。グループ B の初回 R-CYM 後、グループ C の 2 回目 R-CYVE 後の血液学的な回復後速やかに、次の化学療法コースの開始が遅れないように行う。
(3) Persistent Disease：組織学的に証明された残存病変。
(4) Disease Progression or Relapse：いずれかの計測可能病変の 2 方向の最大径の積が 25%以上増加、あるいは新たな病変の出現、あるいは骨髄あるいは脳脊髄液に腫瘍細胞が出現あるいは再出現。

7.4. 治療中の評価

7.4.1. COP 後（day7）の評価

すべての病変を、診察、放射線検査、超音波検査、骨髄検査等により評価する。
グループ C3 を除き、COP 後（day7）に No Response と判定された場合には、規定されたグループに移行し治療を強化する。

Ver.2.0

7.4.2. 各化学療法コース前の評価

安全性の観点から、新たな化学療法のコース開始前に、化学療法の適用に関連する以下の評価を行う。診療所見、検査所見は診療録に記録され、必要により確認可能なデータとして保存する。研究のエンドポイントに有用な項目のみが CRF（症例報告書, case report form）に記録される。
(1) 全身状態の評価としての Lansky または Karnofsky index。
(2) 血球数、血球分画、血清生化学（尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、GOT、GPT、

γGTP、電解質)。
(3) 初期化学療法中に TLS、あるいは腎障害を生じた場合、初回の大量 MTX 前に、尿カテーテル留置などによる正確な 24 時間蓄尿に基づいたクレアチニンクリアランスを評価する。
(4) 単純 X 線写真、腹部超音波検査等により容易に評価可能なすべての病変 (CR に至るまで)。
(5) 髄注のための腰椎穿刺時に採取された脳脊髄液 (細胞数、細胞診、タンパクなど)。
(6) 診断時骨髄浸潤例のみ、2 回目の R-COPADM 前に MRD 研究用試料 (骨髄、および末梢血試料)。
(7) 心臓超音波検査：治療開始前に未検査の場合には COP 後、およびグループ C において 2 回の DXR の投与毎。

7.4.3. 各化学療法コース中の評価

血球数は各コースの後に少なくとも週に 2 回、血球減少 (nadir) 時には通常週に 3 回程度評価する。治療中は、全身状態 (Lansky または Karnofsky index) を定期的に記録する。

Ver.2.0

7.4.4. 寛解の評価

規定された時期に寛解判定を行う。完全寛解の判定に際しては、診断時のすべての病変を評価する。MRD 研究においては、規定された時期に末梢血、骨髄試料を採取する。PET-CT 画像の撮影、その結果の提示を推奨するが、PET-CT の結果のみにより治療変更を決定しない。残存病変における組織学的な生腫瘍細胞の検出、腫瘍の進行のみを非寛解 (absence of CR) と評価する。PET-CT 陽性、あるいは大きな残存腫瘤の場合には、病変の切除、あるいは十分な生検試料 (腫瘍細胞を検出しない針生検は不十分) による組織学的評価を推奨する。

グループ B において、3 コース目の化学療法 (初回の R-CYM) 後の効果判定で、残存腫瘤に生腫瘍細胞が検出された場合には、グループ C1 の初回 R-CYVE に移行する。上記の移行はイベントと評価しない。2 回目の CYVE 後に、腫瘍の進行を認めた場合、あるいは生腫瘍細胞が検出された残存腫瘤に対し異なる治療を要する場合にイベントと評価する。

グループ C1、および C3 においては、4 コース目の化学療法 (2 回目の R-CYVE) 後の効果判定で、残存腫瘤に生腫瘍細胞が検出された場合、あるいは腫瘍の進行の場合にイベントと評価する。イベント後の治療は規定しない (リンパ腫委員会への問い合わせを推奨する)。生存に関するフォローアップを継続する。

7.4.5. 治療終了時の腫瘍の評価

治療終了時には、診断時のすべての病変が評価されなければならない。必要により放射線検査、骨髄穿刺吸引、腰椎穿刺を行う。

7.5. 免疫状態 (immune status) の評価

以下の時期に免疫状態の評価を行う。
(1) 診断時 (治療開始前)
(2) 治療終了の 1 か月後
(3) 免疫グロブリン製剤投与前
(4) 試験登録の 1 年後
(5) 試験登録の 1 年後に正常化していない場合にその後 1 年毎

イベントを生じていない (イベントを生じる前の) 患者を対象として以下を評価する。
(1) 末梢血中のリンパ球数、CD19+CD20+の B リンパ球数 (フローサイトメトリーによる)
(2) 血清 IgG、IgA、IgM 値
(3) 破傷風、ジフテリアに対する血清抗体価 (ELISA 法による)
(4) 付随評価として、末梢血中の CD3+、CD3+CD4+、CD3+CD8+、CD3-CD16+細胞数 (フローサイトメト

リーによる）

免疫グロブリン製剤の投与が行われた場合には、適応と回数を記録する。非定型的（unusual）な感染症、入院治療を要する感染症、非定型的な神経症状、および非定型的なイベントを生じた場合には、CRF（症例報告書, case report form）により報告する（該当する場合には SAE, serious adverse event として）。

免疫グロブリン製剤の投与決定の前には、明らかな低グロブリン血症だけでなく、臨床的に重症な感染症、繰り返す感染症の評価を行う。

いずれの年齢においても B 細胞分画が回復するまで生ワクチンの接種は行わない。生ワクチン以外の接種は可能であるが、その効果は低下する可能性がある。

7.6. フォローアップと晩期合併症（late effects）の評価

治療開始から 1 年までは毎月の受診により評価する。身体所見の評価の他、診断時の病変、および症状により必要な検査を行う。無症状の患者に対する腰椎穿刺、骨髄検査の継続は不要である（not necessary）。診断時に腹部、あるいは縦隔に病変が存在した患者のフォローアップ評価は、通常、腹部超音波検査、および胸部 X 線写真で十分である。再発の徴候のない小児に対する（ルーチンな）CT、MRI、PET-CT によるフォローアップ評価は標準的でない（必ずしも必要でない放射線被爆を生じる）。

最初の 1 年が経過した後、BL 患者は 6 か月間に 3 か月間隔で、その後治療終了から 3 年まで 6 か月間隔でフォローアップ評価する。DLBCL 患者は治療終了から 3 年まで 3 か月間隔でフォローアップ評価する。その後は 1 年に 1 回フォローアップ評価を継続する。BL において診断から 15 か月以降、DLBCL において診断から 36 か月以降の再発は少ない。

晩期合併症の評価のためにフォローアップは重要である。心機能、性成熟、妊孕性などの評価を行う。アントラサイクリンの投与歴がある患者においては、一般に、治療終了後 1 年、およびその後 5 年毎の心臓超音波検査による評価が推奨される。300mg/m2 以上の DXR 投与歴がある患者においては、3 年毎の心臓超音波検査による評価が推奨される。これらの評価スケジュールは異常を認めない場合の推奨であり、異常を指摘された場合には、循環器専門医に受診するとともに、6-12 か月後に再評価を行う。

Ver.2.0

7.7. 進行、再発後のフォローアップ

腫瘍の進行（COP 中を除く）、再発を認めた場合は、速やかにデータセンターに報告する。試験治療は中止されるが、生存に関するフォローアップを継続する。

以下はイベントと判定せず、規定されたグループに移行して治療を行う。

(1) COP 後（day7）の no response。

(2) グループ B において、3 コース目の化学療法（初回の R-CYM）後の効果判定で、残存腫瘤に組織学的に生腫瘍細胞が検出された場合。

7.8. その他の評価

Ver.2.0
Ver.2.2

7.8.1. 中央検査:微小播種病変(minimal disseminated disease, MDD)と微小残存病変(minimal residual disease, MRD)

初発時に中央診断に提出された腫瘍試料、末梢血および骨髄試料の一部を MDD および MRD 解析に使用する(JPLSG-CHM-14 研究参照)。また、治療開始後の MRD 解析試料として、初発時に骨髄浸潤が陽性であった場合には 2 コース目の R-COPADM または R-COPADM2 前と寛解判定時に末梢血および骨髄血を、陰性であった場合には寛解判定時に末梢血を、それぞれ BML に提出し、BML から MRD 解析施設（名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室）に送付する。

(1) 試料処理：腫瘍組織は固定せずにそのまま、あるいは凍結し、病理中央診断とともに提出する。骨髄吸引液は 3-5 mL をクエン酸ナトリウム管に、末梢血は 5 mL をクエン酸ナトリウム管に採取し提出する。

(2) 試料採取時期：

	診断時	2 コース目の R-COPADM または R-COPADM2 前	寛解判定時*
骨髄浸潤なし	末梢血、骨髄（中央診断提出）		末梢血のみ
B-AL, 骨髄浸潤 <25%	末梢血、骨髄（中央診断提出）	末梢血、骨髄	末梢血、骨髄

* グループ B では初回の R-CYM の後、グループ C1、C3 では 2 回目の R-CYVE の後

(3) MDD、MRD の解析方法（原文のまま、Padova 大学と同一の方法で解析予定）

3-1) LD-PCR assay:

診断時の組織試料を Proteinase K 溶液中で 56℃で 1 晩インキュベートし、QIAamp Tissue Kit (QIAGEN, Hilden, Germany)を用いて、マニュアルに従い高分子ゲノム DNA を抽出する。骨髄液からは、単核球を分離後 DNA を抽出する。

c-Myc/IgH 再構成の検出のために、c-Myc 側のプライマーを 1 つと、IgH 領域に対応した 4 つのプライマーのうちの 1 つを用いる。IgH 側の 4 つのプライマーのうち、3 つは定常領域に、1 つは可変部(J 領域)に設計されている。試料ごとのゲノム DNA の品質は、Human tPA control primer (Roche Diagnostics, Milan, Italy)で確認を行う。PCR はプロトコールに従って以下の要領で行う。250ng ゲノム DNA をテンプレートにして、60pmol の各プライマー、dNTP、buffer III、oligonucleotide、Taq もしくは Pwo polymerase(Expand Long template PCR System, Roche Diagnostics)を用いて、計 50ul の反応量で PCR 溶液を準備する。PCR はサーマルサイクラーを使用し、サイクル数等については、別途定める詳細なプロトコールに従って、至適条件で行う。PCR 産物はエチジウムブロマイドで染色し、UV 照射によって観察する。

3-2) IgH and IgK rearrangement assay:

Ig 再構成による MRD 解析には、7-10μg の腫瘍 DNA(lymphoid tissue or BM in case of NHL or B-ALL, respectively の場合)もしくは、4-5μg のフォローアップ試料の DNA が必要となる。診断時の腫瘍もしくは骨髄液から抽出した DNA を用いて、IGH 再構成、IGKV 領域の欠失、IGKV-J 再構成を PCR により検出する。これまでに報告されているように、IGH 再構成は 5 つの VH もしくは 7 つの DH ファミリーに設計したプライマーと JH 領域の共通配列に設計したプライマーセットを用いる。クローナルな IGH V-D-J の再構成が検出できない場合は、BIOMED-2 ガイドラインに従い IGHV FR 領域の 3 種類の multiplex プライマーセットで PCR を行う。

IGK の欠失と IGKV-J 再構成については、BIOMED-1 および BIOMED-2 のプライマーセットを使用する。Heteroduplex analysis によって、PCR 増幅産物がクローナルであるかを確認する。Homoduplex の場合には、PCR 産物をダイレクトシーケンスし DNA 配列を解析する。Heteroduplex の場合には、バンドをクローニングして、少なくとも 10 クローンのシーケンス解析を行う。もしくは、ゲル切り出しを行って、もう一度 PCR 増幅したのちにシーケンスを行う。IGH、IGKV-J については、IMGT database (http://imgt.cines.fr/)にて、IGH の不完全な再構成と IGK の欠失については、Nucleotide Blast directory (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)とマニュアルで配列比較を行う。

マニュアルもしくは Primer Express software (Applied Biosystems, Foster City, CA)を用いて MRD のターゲットとなるようなジャンクション領域に complementary なプライマーを 1 つ以上設計する。

各ターゲットについて、感度と定量域の確認を行う。ターゲット配列特異的な TaqMan probe を用いて RQ-PCR を行う。スタンダードカーブは、診断時の単核球(mononuclear cells;MNCs)から抽出した DNA を、4 人の正常ドナー(healthy donors; HDs)の MNCs から抽出した DNA を pool したもので段階希釈して作成する。
RQ-PCR における正常細胞の Ig 再構成の非特異的な増幅といった、バックグランドの確認のために、HD-MNCs の DNA を解析ごとに 6well 分一緒に行う。感度と定量域は、the European Study Group on MRD detection in ALL (ESG-MRD-ALL)のガイドラインに従って決定する。IgH と IgK 再構成の解析に関するプロトコールの詳細については、各国の MRD 検査施設で利用可能である。

3-3) その他の方法:
上記の方法による測定後、同じ検体について Digital droplet PCR や Next generation sequence を利用した MRD 測定を実施する予定である。

(4) 残余検体（余剰検体）の取り扱い
MDD、MRD 評価後の残余検体（余剰検体）は、解析終了、および研究成果の発表の後に廃棄する。

7.8.2. 費用
当該研究の治療が行われた月の診療報酬請求点数（出来高）とのべ入院日数を調査する。診療報酬請求点数（出来高）の合計を医療費とする。のべ入院日数も医療費の代替指標として評価する。

Ver. 2.0

7.8.3. PET-CT 画像
PET-CT 撮影の可否は本研究参加の条件ではない。小児リンパ腫診療における PET-CT の役割が明確でない現状において、PET-CT 撮影は必須でなく、PET-CT 情報を診療方針の決定に使用することはない。本研究においては、PET-CT 撮影が可能な患者に対し、撮影時期を設定し、前方視的に情報を収集する。PET-CT 撮影可能な施設においては、可能な限りすべての患者に、規定された時期の PET-CT 撮影を推奨する。
(1) 目的：寛解判定における PET-CT の意義の評価、早期 PET-CT 所見（early PET-CT）の予後因子としての意義の評価
(2) 撮影時期：
2-1) 治療開始前：可能な場合に撮影する。治療開始の延期につながることは決して許容されない。
2-2) 早期 PET-CT（early PET-CT）：初回の R-COPADM または R-COPADM2 の後（プレフェーズの後、1 コースの化学療法後)、抗がん剤の最終投与から 14 日以降に撮影する。2 回目の R-COPADM または R-COPADM2 の開始の延期につながることは許容されない。骨髄浸潤を伴う例においては、MRD 評価のための骨髄吸引液、および末梢血試料採取と同じ日の PET-CT 撮影を推奨する。
2-3) 寛解判定時：グループ B では初回の R-CYM の後（プレフェーズの後、3 コースの化学療法後)、グループ C1、C3 では 2 回目の R-CYVE の後（プレフェーズの後、4 コースの化学療法後)、抗がん剤の最終投与から 14 日以降に撮影する。後続の化学療法コース開始の延期につながることは許容されない。PET-CT 所見のみによる治療の強化は決して許容されない。
(3) 評価：必要により、PET-CT 画像は施設診断報告書のコピーを収集する。
3-1) 寛解判定： PET-CT 以外による（conventional imaging）寛解判定、および PET-CT による寛解判定を比較して、感度(sensitivity)、特異度(specificity)、陽性・陰性的中率(positive and negative predictive value）を算出し、国際試験における多数例の上記指標と類似性を確認する。
3-2) 早期 PET-CT：早期 PET-CT による寛解判定に対する感度、特異度を算出する。また、早期 PET-CT と EFS の関連を評価する。

Ver. 2.0

7.8.4. QOL 評価

リツキシマブ追加 LMB 化学療法を実施する本臨床試験において QOL data を得ることを目的とする。historical control data を得られることで、次期臨床試験における新たな治療が、生命予後改善に加えて QOL 向上をもたらすことが検証可能となる。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。調査対象は本研究に登録され治療を受ける 2 歳以上の患児を持つ家族、および 5 歳以上の患児である。調査方法はアンケートにより評価された QOL をリスク別、治療相別に比較する。調査票は世界的に小児がん患児・家族の QOL 評価に最も多く使用されている PedsQL-Generic Core Scales、Cancer Module と Fatigue Scale[43]の日本語版を使用する[44][45][46]。治療施設の担当医を介して対象者に調査票を配布し、郵送法にて、COP 療法の Day5 まで、寛解導入療法（R-COPADM/R-COPADM2）終了時、強化療法（R-CYM、R-CYVE など）終了時、維持療法（m1、m2）終了時（グループ C1、C3 のみ)、治療完了 1 年後に回収する（グループ B において計 4 回、グループ C1、C3 において計 5 回)。調査票には JPLSG 登録番号を記し連結可能匿名化する。

(1) 調査対象

本試験に登録された症例のうち、2 歳以上の患児を持つ家族と 5 歳以上の患児が本研究の調査対象である。

(2) QOL 調査項目

1) Generic Core Scales 23 項目―包括的尺度
   (1) 身体ドメイン 8 項目
   (2) 心理ドメイン 5 項目
   (3) 社会ドメイン 5 項目
   (4) 通園・学校ドメイン 5 項目
2) Cancer Module アンケート 27 項目－疾患特異的尺度
   (1) 疼痛ドメイン 2 項目
   (2) 嘔気・嘔吐ドメイン 5 項目
   (3) 手技の不安ドメイン 3 項目
   (4) 治療の不安 3 項目
   (5) 心配ドメイン 3 項目
   (6) 認知問題ドメイン 5 項目
   (7) 見た目ドメイン 3 項目
   (8) コミュニケーションドメイン 3 項目
3) Fatigue Scale 18 項目―包括的尺度
   (1) 全般的疲労ドメイン 6 項目
   (2) 睡眠/休息時の疲労ドメイン 6 項目
   (3) 知る/理解することの疲労ドメイン 6 項目
4) その他の調査項目

患児に対する調査項目

(1)友人の数
(2)主観的治療強度
(3)病気の名前、治療内容の理解
(4)回答日、年齢、性別
(5)[T4 のみ] Family APGAR[47]
家族に対する満足度を尋ねる 5 項目の尺度
(6)[T4 のみ] 心的外傷後ストレス症状（Impact of Event Scale - Revised [48]：強いストレスにさらされた後にあらわれることのある症状について、その程度を尋ねる 22 項目の尺度)
(7) [T4 のみ] 外傷後成長
(Posttraumatic Growth Inventory for Children [49]：強いストレスを伴う体験をした子どもに、体験の前後での変化を尋ねる 10 項目の尺度)
(8)[T4 のみ] 特性不安

(State-Trait Anxiety Inventory for Children [50]：不安に関連するさまざまな気持ちについて、ふだんの自分にあてはまると思う程度を子どもに尋ねる 20 項目の尺度)

代理記入者に対する調査項目

(1) 病名告知状況(有無、説明者、内容)
(2) 通学・通園状況 (院内学級、原籍校)、入院日数、付き添い日数
(3) 食事制限の有無
(4) 代理記入者の年齢、続柄、回答日
(5) [T4 のみ] 心的外傷後ストレス症状

(Parent Report of the Child's Reaction to Stress [51]：強いストレスにさらされた後に子どもにあらわれることのある行動上の変化について、その有無や頻度や程度を尋ねる 28 項目の尺度)

8. 薬剤情報

ここでは、以下の薬剤を試験薬剤と定義する。試験開始時の薬剤添付文書は付表（XX）を参照のこと。最新の医薬品情報については下記URL「医薬品医療機器情報提供ホームページ」を参照すること。URL：http://www.info.pmda.go.jp/

8.1. 分子標的薬

リツキシマブはB細胞表面のCD20を標的とするマウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体薬である。CD20は血液中に遊離することがなくまた抗体などが結合しても細胞膜表面から消失したり内在化したりしないという，抗体治療の標的として優れた特長を有している。

【使用薬剤】

・リツキシマブ

8.2. DNAトポイソメラーゼⅡ阻害薬

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

【使用薬剤】

・エトポシド(VP-16)

8.3. 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。

【使用薬剤】

・ドキソルビシン(DXR)

8.4. 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、GO 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。

【使用薬剤】

・シクロホスファミド（CPA）

8.5. 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。

【使用薬剤】

・メトトレキサート（MTX）

・シタラビン（Ara-C）

8.6. 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。

【使用薬剤】

・ビンクリスチン（VCR）

8.7. 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。

【使用薬剤】

・プレドニゾロン（PSL）
・ヒドロコルチゾン(HDC)

8.8. 活性型葉酸

【使用薬剤】

・ロイコボリン(LV)

9. データの収集

9.1. データ提出

参加施設より、登録した症例の情報をPtosh (http://ptosh.jp)を介して報告する。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。

染色体検査及び/またはFISH検査を実施した場合は、結果のコピー（患者名を消してJPLSG登録番号を明記した上で）を、FAX又は、電子file 化したものをE-mail に添付して研究事務局宛に送付する（「14.3. 研究事務局」 参照）。

PET-CTを実施した場合は画像の施設診断報告書のコピー（患者名を消してJPLSG登録番号を明記した上で）を、FAX又は電子file 化したものをE-mail に添付して研究事務局宛に送付する（「14.3. 研究事務局」 参照）。

9.2. データの保存

研究代表者は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。

Ver.2.0

9.3. QOL調査時期

T0：治療開始時（COP療法のDay5まで）
T1：寛解導入療法（R-COPADM/R-COPADM2）終了時
T2：強化療法（R-CYM、R-CYVEなど）終了時
T3：維持療法終了時（グループC1.C3のみ）
T4：治療完了1年後

9.4. QOL調査中止基準

本試験治療が中止となった場合は、本調査もその時点で中止とする。

10. 疾病等（有害事象）報告

10.1.定義

10.1.1. 有害事象

有害事象とは、実施された臨床試験との因果関係の有無を問わず、生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む)。

10.1.2. 重篤な有害事象 Serious Adverse Event (SAE)

重篤な有害事象（SAE）とは、以下の有害事象。

・死に至る
・生命を脅かす
・入院または入院期間の延長が必要となる
・永続的または顕著な障害・機能不全に陥る
・先天的な奇形、障害を来す
・上記のような転帰を防ぐために医療介入を要することが医学的に明らか（臨床的なイベント、検査値など）

注)
(1) 腫瘍の再発・進行、およびその治療のみに関連するイベントは SAE と判定しない。
(2) 下記の医療機関における滞在は SAE と判定しない。
・24 時間未満の救急診察室を含む医療機関受診（重篤な医学的事象または生命を脅かす事象と考えられていない場合）
・経過観察、ショートステイ室に滞在
・検査や中心静脈カテーテル留置など標準支持療法目的の入院
・試験治療による悪化に関係なく試験開始前から計画されていた入院
・社会的適応による入院
・定期的な健康診断など健康管理上の入院
・本試験で規定された処置に必要な入院
・美容整形など有害事象発生に関連しない入院

10.2. 報告

10.2.1. 有害事象 Adverse Event (AE)の報告

・grade3-5 の非血液毒性、grade3-5 の感染症、grade2-5 の心毒性は CRF で報告する。
・検査値異常は臨床的な症状あるいは対応に関連しない限り有害事象とみなさない。
・有害事象は NCI-CTCAE v4.0.に従い grade 評価する。
・試験治療との因果関係について評価も行う。

10.2.2. 疾病等（重篤な有害事象 Serious Adverse Event (SAE)）の報告

(1) 試験参加の同意取得後から試験治療薬剤の最終投与後 30 日以内に発生した重篤な有害事象は、試験治療との因果関係の有無に関わらず、当該有害事象の感知から 24 時間以内（少なくとも翌稼業日まで）に報告する。
(2) 試験治療との因果関係が考えられる重篤な有害事象は、試験治療薬剤の最終投与からの経過時間に関わらず、報告する。
(3) 試験責任医師または試験担当医師は、重篤な有害事象を知り得てから 3 日以内に「有害事象報告書」を完成させて報告を行う（二次報告/追加報告)。国際試験に記載なし・JPLSG の対応

(4) 報告時の転帰が軽快または治癒に該当しない場合、軽快または治癒に至るまで経過観察を行い追加報告を行う。転帰が死に至った場合も追加報告を行う。
(5) 好中球減少症、発熱性好中球減少症、粘膜炎については、本試験治療で予測されるものであり、生命を脅かすものまたは死に至るものでない場合には上記の緊急報告ではなく、CRF にてのみ報告する。

10.2.3. 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者が【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、研究責任者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者は、必要な対応を行う。

10.2.4. 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。

10.3. 報告後の対応

10.3.1. 研究代表者および治療研究委員会での検討

(1)「重篤な有害事象報告」は、施設より研究代表者に EDC を介して直接報告される。
研究代表者は重篤な有害事象報告の内容に関して、治療研究委員会の意見書を作成する。データセンターには、重篤な有害事象の試験治療との因果関係の有無の判定等を含む治療研究委員会の統一見解を通知する。
緊急に連絡すべき事項がある場合には、研究代表者から研究参加施設およびデータセンターに通知する。
(2)研究代表者は、定期モニタリングレポート作成時に重篤な有害事象を一覧としてまとめ、効果安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、当該重篤な有害事象に対する治療研究委員会の見解と重篤な有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から報告された「重篤な有害事象報告」に対する治療研究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、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。

10.3.2. 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。

11. モニタリングと監査

11.1. 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）を用いて報告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）を行う。

11.2. 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見解書を作成し、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。

11.3. 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　　：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。

11.4. 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。

11.5. 逸脱・違反例発生時の対応

治療研究委員会にて予め“想定される「逸脱」の許容範囲”を定める。定期モニタリングレポート作成時に、許容範囲を超える逸脱が生じているか確認し、データセンターより治療研究委員会へ、逸脱例の一覧と逸脱内容の詳細が報告される。治療研究委員会にて、個々の逸脱例の詳細について、その後の試験治療継続の可否が妥当であるか検討し、「11.4.逸脱・違反の定義」に前述した違反に該当すると判断した場合は、治療研究委員会より施設にその旨連絡される。この治療研究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。

(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解析責任者で規定し、「12. エンドポイントと統計学的考察」の章に記載する。事前に想定されない逸脱例が発生した場合は、個々に検討し、解析対象集団の取り扱いに関する記録を残す。
  最終解析報告書、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。

11.6. 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管理およびその教育などを目的とした、施設訪問監査を行う。監査担当者は、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）等を標準業務手順書(Standard operating procedure; SOP)に従って行う。なお、各施設における監査などの結果は当該施設の施設研究責任者、監査委員会および JPLSG 運営委員会に報告される。

11.7. 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。

12. エンドポイントと統計学的考察

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。

12.1. エンドポイントの定義

Ver.2.0

12.1.1. プライマリーエンドポイント

無イベント生存期間（Event free survival）

B-NHL-14 登録から、あらゆる原因による死亡、2 回目の R-CYVE 後の生腫瘍細胞の存在、再発、進行、2 次がんまでの最短の期間。COP に対する no response、グループ B における初回の R-CYM 後の残存腫瘤の生検により生腫瘍細胞が確認された場合はイベントとしない。

Ver.2.0

12.1.2. セカンダリーエンドポイント

(1) 全生存期間（Overall Survival）：B-NHL-14 登録から、あらゆる原因による死亡までの最短の期間。

(2) 寛解導入率（Complete remission rate）：評価時期における寛解導入率。

グループ B においては以下の 3 群に分類する。

2-1）評価時期（初回の R-CYM 後）に寛解（CR at assessment time）

2-2）初回の R-CYM 後に非寛解で 2 回目の R-CYVE 後に寛解（slow responder）

2-3）非寛解（no CR）

(3) 急性および長期毒性（Acute and long term toxicity）：治療関連死亡、NCI-CTC V4（National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4）により評価される grade3 以上の非血液毒性、grade3-5 の感染症、grade2-5 の心毒性（left ventricular ejection fraction, LV-EF、あるいは left ventricular shortening fraction, LV-SF）、赤血球輸血回数、血小板輸血回数、集中治療室入室、リツキシマブに対する急性輸注反応。心毒性の定義は、LV-EF < 55 %、または LV-SF <28%、またはいずれかの指標の基準値の 20%を超える低下。

(4) 1 年後および正常レベルまで毎年フォローアップされる免疫グロブリン値 Ig (G,A,M)およびリンパ球数、予防接種後抗体(破傷風、ジフテリア)、免疫グロブリン注により評価される免疫再構築(immune reconstitution assessed by immunogloburin level and lymphocyte counts)

Ver.2.0

12.1.3. その他の評価項目

(1)MDD と MRD：骨髄と末梢血における MDD および MRD の陽性率

(2)費用対効果

費用は入院期間中の医療費とし、効果は EFS、OS とする。全体およびイベント有無別に平均費用を算出する。

(3)PET-CT 画像による寛解判定：評価時期における寛解判定

(4)QOL 評価

Generic Core Scales23 項目、Cancer Module27 項目、Fatigue Scale18 項目の各ドメインの合計点数

12.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の目的は、未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価であることから、EFS をプライマリーエンドポイントに設定した。

プライマリーエンドポイント、セカンダリーエンドポイントは、Inter-B-NHL ritux 2010 から設定した。付随的な評価項目として、Inter-B-NHL ritux 2010 で設定している MDD/MRD、費用対効果、PET-CT 画像に加え、日本では QOL 評価を加えた。

12.3. 目標症例数と設定根拠

目標症例数　46 例

設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、リツキシマブ追加療法の 3 年 EFS 率が過去の日本の成績を上回ることである。今回の対象集団と類似の B-NHL03 のグループ 4（n=90）の結果は、2 年および 3 年 EFS が 77.8%［95%CI：67.7-85.1%］であった。対象集団の違いを考慮して閾値有効率を 75%と設定する。期待有効率については、75%から Inter-B-NHL ritux 2010 と同様に 50%のリスク減少を期待して有効率を 87.5%とする。α=0.10（片側）、β=0.20 とし、登録期間 2.5 年、観察期間 3 年でノンパラメトリックな方法を用いると 40 例必要となる。約 10%の不適格例を見込んで 46 例と設定する。

Ver.2.0

12.4. 症例集積見込み

予定参加施設での年間症例発生割合見込みから、1 年間に約 20 例の集積が見込まれる。登録期間は 2.5 年と設定する。この間で 50 例の集積が予想されることから、登録期間内に目標登録数が集積可能である。

Ver.2.0

12.5. 中間評価

B-NHL14 登録後の HBV 検査陽性患者を除き少なくとも 3 例の治療が終了する時期に、効果安全性評価委員会は安全性に関する中間評価を行う。急性毒性と免疫学的再構築の状況を確認し評価する。

12.6. 解析対象集団

B-NHL-14 登録の後 HBV 検査陽性の患者は不適格となる。これらの患者は陽性とわかるとすぐに試験から除外される。これらの患者は主たる解析には含まれず、目標症例数の 46 例には数えられない。しかし、有効性の感度解析のために、治療とフォローアップデータは集められる。

ITT 集団を HBV 陽性の患者を除くすべての患者とする。COP に反応なくグループ C1 やグループ C3 に変更されるグループ B や CSF に芽球のない患者も、間違えて登録された患者や完全にプロトコールに従わなかった患者も含まれる。間違った診断（たとえば、他のリンパ腫、病理学的レビュー後の他の悪性疾患、レビュー後の CD20 陰性の患者など）のために不適格な症例を除いて、修正された ITT 集団とする。有効性の主たる解析対象集団を修正された ITT 集団とし、Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果と類似性を確認する場合は ITT 集団を用いる。

QOL を 1 回でも実施した症例を、QOL 解析対象集団とする。

Ver.2.0

12.7. プライマリーエンドポイントの解析

無イベント生存の生存曲線を Kaplan-Meier 法により算出する。また、3 年無イベント生存率の 80%信頼区間を算出する。

12.8. セカンダリーエンドポイントの解析

(1)全生存率

生存曲線を Kaplan-Meier 法により算出する。また、3 年生存率の 80%信頼区間を算出する。

(2) 寛解導入率

寛解導入率と 80%信頼区間を算出する。

(3)安全性

急性毒性：

grade3 以上の非血液毒性、grade3-5 の感染症、治療中と治療後 3 か月までの重篤でまれな感染症、grade2-5 の心毒性、異常な LV-EF または異常な LV-SF、grade3-5 の神経毒性について、発生割合を算出する。
死亡率、および 24 時間メトトレキセートを受けたグループ C の患者の死亡率を算出する。

長期毒性（治療後 3 か月以降少なくとも 3 年間）:
この解析は、再発または二次がんのためのその他の治療を受けた患者を除いて実施される。
grade3-5 の感染症、および重篤でまれな感染症の発生割合を算出する。
フォローアップ期間中の grade2-5 の心毒性、異常な LV-EF または異常な LV-SF の発生割合を算出する。

(4)免疫再構築
免疫再構築について、1 年の Ig 異常低値の割合を算出する。
フォローアップ期間中のＩｇの正常レベルへの回復割合を算出する。
免疫グロブリン注の有無、回数、期間の頻度、または記述統計量を算出する。
1 年のリンパ球数の異常レベル（global and B lymphocyte subset）の割合を算出する。
リンパ球数の正常レベルへの回復割合を算出する。
1 年後の予防接種後抗体レベルを記述する。

(5)COP への反応
COP への反応は、7 日後、すなわち最初のリツキシマブ投与から 24 時間後に評価される。COP への反応（完全、不完全、反応なし）は、最初のリツキシマブ投与が修正されたり、より強い治療へ早くに切り替えられたりしても記述される。

Ver.2.0

12.9. その他の評価項目の解析

MDD と MRD、費用対効果、PET-CT 画像による寛解判定については、頻度集計または要約統計量を算出する。

Ver.2.0

12.10. 欠測データの扱い

18 か月以降のフォローアップが欠測のバーキットリンパ腫の患者、36 か月以降のフォローアップが欠測の DLBCL の患者は、有効性のエンドポイント（EFS、OS）に関する完全な情報があるとみなされる。なぜなら、それらの時期以降のイベント発生が非常に少ないと考えられるためである。これらの時期より前にフォローアップができなくなった患者は、不完全な有効性データとみなされる。
フォローアップ期間、不完全な有効性データの患者割合、計画された各心臓の評価時点における心エコー実施割合によりエンドポイントのデータの利用可能性が記述される。
欠測データの割合は効果安全性評価委員会に提示される。高い欠測割合が生じた場合、試験結果とその解釈は効果安全性評価委員会で協議される。

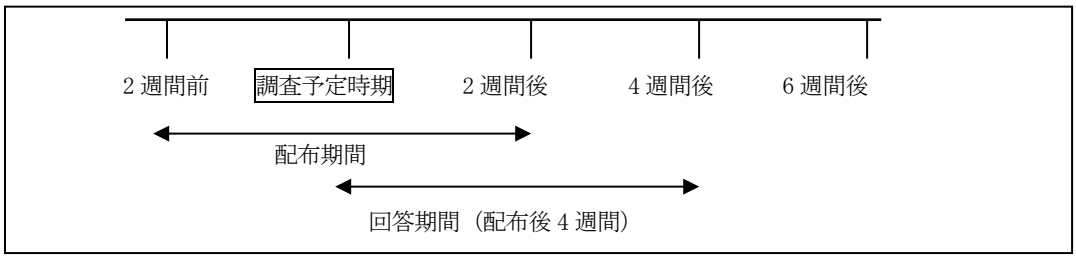
12.11. QOL 評価

Ver.2.0

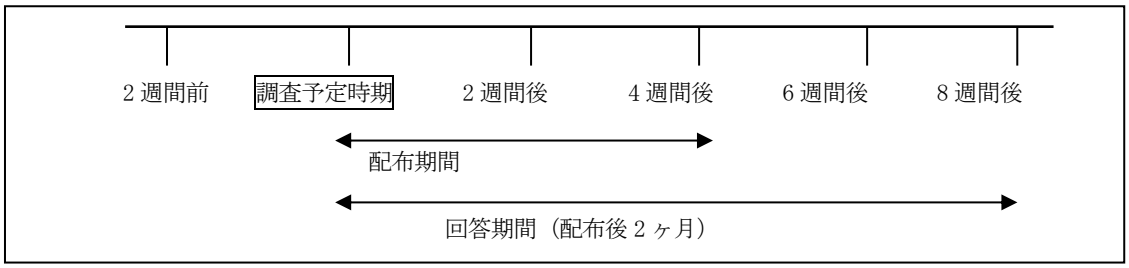
12.11.1. QOL 調査票解析時の定義および欠損の取り扱い

1. 調査の幅は、予定調査時期に対して入院中は前後 4 週間とする（パターン 1）。ただし、退院直後の調査などのようにイベント発生を調査予定とする時期については、退院前（イベント前）2 週間は幅に含まず、退院後 4 週間とし、調査の幅は調査予定時期の後 2 ヶ月とする（パターン 2）。

パターン 1（入院治療中）



パターン 2（外来フォロー中）



2. 調査用欠損に基づく QOL 解析対象集団の特性を確認するため、FAS と QOL 解析対象集団との患者背景因子(年齢、性別)、アウトカム(生死、再発有無、二次がん)の比較を行う。また、QOL 解析対象集団における調査票脱落に関する縦断的な治療相間の欠損比較を同様に行い、欠損のランダム性を検討する。[52][53][54]。経時的な QOL 得点の変化に関しては、欠損を Last Value Carried Forward (LVCF)や平均値による補完､標準化スコアによる補完などの方法を用い､欠損を補完した上で解析を行う[52]。また､欠損があり､測定回数が異なっても使用することができる一般化推定方程式(GEE)を用いて QOL に対する予測因子を検討する[52] [55]。さらに、欠損のある対象者を除いた完全測定例のみでの解析も行うこととする[52][55]。

調査 QOL 項目の一部欠損については、PedsQL のスコアリングメソッドに従い[56]、欠損項目割合が各ドメインまたは尺度全体の 50%未満であればドメインの得点または尺度の合計得点を算出する。そのため, QOL に関する項目欠損については処理が可能であるが、50%未満の回答割合のデータは調査票欠損として補完を行っていく。

Ver.2.0

12.11.2. 解析方法

1. Generic Core Scales23 項目、Cancer Module27 項目、Fatigue Scale18 項目に関して、内的整合性の検討を Cronbach の α 係数で判定し、因子分析で因子構造を確認する。それぞれのドメイン毎、Module 毎の QOL 点数を Varni の方法（100 点満点に換算）に従い算出する[57]。その上で、3 つの Module 間およびそれぞれのドメイン間の相関を検討する。
2. 各調査時点における､各ドメインと合計に対する独立因子の影響を検討するため各ドメインの点数または合計点数を従属変数として重回帰分析を行い、QOL へ影響の強い要因を同定する。
3. 臨床経過と QOL 点数の変化を解析する。Repeated ANOVA と線形混合モデルを適応して、経時的な反復データを解析する。また、各治療相の QOL の変化量を量る目的で、調査時点 0 に対する調査時点 1 以降の QOL 得点のエフェクトサイズ（ES）を算出する[48]。一般化推定方程式（GEE）を用いて QOL に対する予測因子を検討する。
4. 本研究では入院期間が比較的短いことより､家族機能に関する満足度に良い影響を及ぼすと考えられ､Family APGAR を用いて家族機能を評価する。Family APGAR 5 項目に関して、内的整合性の検討を Cronbach のα係数で判定し、因子分析および項目反応分析で一因子構造を確認する。Family APGAR 得点を算出し、対象者属性（年齢や性別等の人口学的特性、本研究で得られる層別化因子等の医学的特性）ごとの historical control data を得る。さらに、家族機能に対する独立因子（入

院期間等）の影響を検討するため Family APGAR 得点を従属変数として重回帰分析を行ない、影響の強い要因を同定する。

Ver.2.0

12.12. 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、有効性に関するセカンダリーエンドポイントの解析は行わない。最終解析結果は統計解析責任者が「最終解析報告書」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報告書の内容を総括し、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。

13. 倫理的事項

13.1. 遵守すべき倫理規範、法規制、ガイドラインなど

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。

なお、本臨床試験については、UMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR）（http://www.umin.ac.jp）にて登録・公開する。また、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し、結果を公表する。

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。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 説明

Ver.2.0

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って担当医は別紙の説明文書を被験者及び/または代諾者に渡し、加えて以下の内容を口頭で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。また担当医は被験者及び/または代諾者からの記載内容についての質問にも答え、疑問のないようにしておく。以下に説明文書に含まれる内容を記す。

1. 「B-NHL-14臨床試験」がJPLSGの臨床試験であること
2. 本試験参加と同意の撤回について
3. 本治療が臨床試験であること
4. 成熟B細胞性腫瘍について
5. 本試験の目的と方法について
6. 本試験の内容について
7. 試験治療の中止について
8. 本試験に参加されない場合の代わりの治療法について
9. 本試験参加に伴って予想される効果と不利益
10. 予想される副作用とその対応方法について
11. 本試験における中央検査について
12. QOLアンケート調査の時期と方法
13. 費用負担について
14. 補償について

15. プライバシーの保護について
16. 他の施設の医療関係者がカルテなどを見ること、公表について
17. 本試験に関する情報公開について
18. 本試験の審査・承認について
19. 本試験の資金源について
20. 利益相反について
21. 本試験に伴う試料・情報の保存および使用方法並びに保存期間と二次利用について
22. 本試験に参加している間のお願い
23. 質問の自由について

13.2.2. 同意

臨床試験の同意を得る際は被験者及び/または代諾者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、臨床試験への参加への意思確認を行う。臨床試験参加に同意した場合は、別紙の同意書(または施設の規定の同意書)を用いて、説明した医師名、説明を受け同意した被験者名(説明を受け同意したのが代諾者である場合はその氏名と被験者との続柄)、同意を得た日付を記載し、医師、被験者(または代諾者)各々が署名する。同意文書は施設で保存し、同意文書の写しは被験者または代諾者に渡す。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。

13.2.3. インフォームドアセント

小児はいわゆる判断能力のない制限能力者であり、原則として小児の被験者からインフォームドコンセントを得ることは出来ない。それゆえ被験者が臨床試験に参加することに対して、代諾者がインフォームドコンセントに同意することにより責任を負う。しかし小児であっても臨床試験への参加を理解できる被験者(通常 16 歳以上)は、代諾者とは別にインフォームドコンセントあるいはインフォームドアセントを取得すべきである。小児である程度の判断能力のある被験者(通常 6 歳以上)では、臨床試験について可能な限り十分な説明を受け臨床試験に参加するためのインフォームドアセントを取得すべきである。

小児であっても被験者本人が臨床試験の参加を拒否する又は臨床試験の同意撤回ができる権利は尊重されるが、試験の参加拒否や同意撤回が被験者の生命や福祉を危うくするような場合は代諾者から適切なインフォームドコンセントを取得することで被験者の同意なしに試験実施が可能となる場合がある。

インフォームドアセントの説明文書は基本的にインフォームドコンセントと同じ内容を含むが、年齢に応じて理解できるように平易な文章で記載する。漢字にはふりがなをつける。また図やイラストなどを加えて理解しやすいように工夫する。

13.2.4. 同意拒否と同意撤回

臨床試験の同意拒否または同意撤回を行う際は、別紙の同意拒否および同意撤回書（または施設の規定の同意拒否または同意撤回書）を用いて、同意拒否または同意撤回を確認した医師名、同意拒否または同意撤回した被験者名（代諾者である場合はその氏名と被験者との続柄)、同意拒否または同意撤回をした日付を記載し、医師、被験者（または代諾者）各々が署名し提出する。文書は施設で保存し、文書の写しは被験者または代諾者に渡す。同意撤回が発生した場合は、担当医は速やかに「同意撤回報告」を行う。

13.3. 試料の保存とその利用について

被験者から得られた試料の保存とその利用は「日本小児白血病リンパ腫研究グループ登録患者におけるバイオバンク（試料の収集・保存と分譲に関する）規約」に従う。

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。

13.4. 臨床試験の遵守

本試験に参加する研究者は、被験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。

13.5. 認定臨床研究審査委員会の承認

本試験の実施に際し、各施設で事前に、本試験実施計画書および被験者への説明文書及び同意書が IRB（Institutional Review Board：機関審査委員会）または倫理審査委員会の承認を得なければならない、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。

13.6. プロトコールの内容変更

13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容を変更したい場合には、研究代表者は認定臨床研究審査委員会への提出に先だって「プロトコール改訂申請」を JPLSG 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 JPLSG 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。

13.6.2. プロトコールの内容変更の際の手続き

まず、参加施設においては、リンパ腫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、地方厚生局へ実施計画の変更届を提出する。認定臨床研究審査委員会への変更申請の結果、実施計画の変更がない場合は地方厚生局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、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、地方厚生局へ届書（省令様式第三）を提出する。

14. 研究組織

14.1. 研究グループ

本試験は、日本小児がん研究グループ JCCG 血液腫瘍分科会（旧：特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)）の臨床試験として行われる。

14.1.1. JPLSG

特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループ（NPO JPLSG）は、NPO JCCG(日本小児がん研究グループ)の発足により 2015 年 12 月末日を以て法人を解散した。2016 年 1 月からは NPO JCCG(日本小児がん研究グループ)へ移行し JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）として研究活動・運営を継続することとなった。JCCG の血液腫瘍分科会の疾患委員会のひとつであるリンパ腫委員会は、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、本臨床試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

JCCG
理事長　足立 壮一（京都大学大学院医学研究科 人間健康科学専攻）
運営委員長　越永 従道（日本大学医学部 小児外科）
血液腫瘍分科会運営委員長　多賀 崇（滋賀医科大学 小児科）

事務局　〒460-0003　名古屋市中区錦三丁目 6 番 35 号　WAKITA 名古屋ビル 8 階
TEL:　052-734-2182　FAX:　052-734-2183
E-mail:office@jccg.jp

JPLSG 運営委員長
多賀 崇
滋賀医科大学 小児科
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
TEL:077-548-2228　FAX:077-548-2230
E-mail:ttaga@belle.shiga-med.ac.jp

JCCG リンパ腫 委員会
委員長:
関水 匡大
名古屋医療センター 小児科
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸四丁目 1 番 1 号
TEL: 052-951-1111　FAX: 052-951-0664　E-mail: masahiro.sekimizu@nnh.go.jp

委員：
森 鉄也　聖マリアンナ医科大学病院　小児科
大木 健太郎　国立成育医療研究センター　小児血液・腫瘍研究部
関水 匡大　国立病院機構名古屋医療センター　小児科
森 健　兵庫県立こども病院　血液腫瘍内科
深野 玲司　山口大学医学部附属病院　小児科
古賀 友紀　九州大学病院　小児科
三井 哲夫　山形大学病院　小児科
亀井 美智　名古屋市立大学大学院　新生児・小児医学分野

藤田 直人　広島赤十字・原爆病院　小児科
小林 良二　札幌北楡病院　小児思春期科
田中 真己人　藤田医科大学　小児科
堀 大紀　札幌北楡病院　小児思春期科
土持 太一郎　成田赤十字病院　小児科
田尾 佳代子　国立がん研究センター 小児腫瘍科
森谷 邦彦 東北大学病院 小児科

業務：本研究を発案・計画し、安全性情報管理を含む本研究の運営を行う。

長期フォローアップ委員会
リンパ腫委員会担当
岩井 艶子（国立病院機構　四国こどもとおとなの医療センター - 小児血液・腫瘍内科）

14.2. 研究代表者

森 鉄也
聖マリアンナ医科大学病院小児科 副部長
〒216-8511　神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
TEL:044-977-8111 、FAX:044-976-8603
E-mail: morite@marianna-u.ac.jp

Ver.2.0

14.3. 研究事務局

大隅 朋生
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:03-5494-7909
E-mail:osumi-t@ncchd.go.jp

14.4. 各研究グループ代表者

該当なし

14.5. 参加施設

JPLSG参加施設、約150施設を予定

14.6. JCCG 倫理委員会

委員長：田尻 達郎（京都府立医科大学　小児外科）

14.7. 臨床研究審査委員会

委員長：滝田 順子（京都大学医学部附属病院　小児科）

Ver.2.0

14.8. 効果安全性評価委員会委員

委員・審査責任者：永井 宏和
国立病院機構名古屋医療センター　臨床研究センター　血液・腫瘍研究部
〒460-0001　愛知県名古屋市中区三の丸4丁目1番1号
TEL：052-951-1111
E-mail: hirokazu.nagai@nnh.go.jp

委員：伊豆津 宏二
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
〒104-0045　東京都中央区築地5-1-1
TEL: 03-3542-2511
E-mail: izutsu-tky@umin.ac.jp

委員：西村 真一郎
西村小児科
〒731-3161　広島県広島市安佐南区伴東5丁目19番23号
TEL：082-849-6030
E-mail: nishimura_kids_clin@hop.ocn.ne.jp

14.9. 病理中央診断施設

委員長：中澤 温子
国立成育医療研究センター病院 3 階　病理診断科内中央診断事務局
〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL：03-5494-7120 （内線 7499） 、FAX：03-5727-2879
E-mail：office_path@ncchd.go.jp

Ver.2.3

14.10. MRD 解析施設

責任者：堀部 敬三
実務担当者：飯島（山下）友加
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 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1
TEL：052-951-1111（内線2778）FAX：052-951-9075
E-mail: yuka.iijima@nnh.go.jp

14.11. 検体保存センター

責任者：大喜多 肇
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：03-5494-7120（内線 7713 または 4605）　FAX：03-3417-2496
E-mail: okita-h@keio.jp

14.12. 外部臨床検査受託機関

株式会社 ビー・エム・エル
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： MRD 検査用の DNA 抽出
外部受託機関の監督方法： BML は自社内の手順書を遵守して核酸(DNA)の抽出を行う。核酸の品

質に不備が疑われる場合は、研究代表者から BML 担当者に確認をおこない、改善を依頼する。

14.13. 監査委員会

委員長：
今泉 益栄
宮城県立こども病院 理事長・院長
〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合4-3-17
TEL: 022-391-5111 FAX: 022-391-5118
E-mail：imaizumi@miyagi-children.or.jp

Ver.2.0

14.14. データセンター（モニタリング責任者）

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)
JCCG 血液腫瘍分科会 (JPLSG)データセンター
データセンター長:齋藤 明子
独立行政法人国立病院機構 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 臨床疫学研究室
〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
TEL:052-951-1111（内線 2751）FAX:052-972-7740
E-mail: datacenter@nnh.go.jp

14.15. 統計解析担当者

責任者：嘉田 晃子
独立行政法人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

QOL研究センター
責任者/解析担当者：上別府 圭子
国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科家族看護学分野
〒107-8402　東京都港区赤坂4-1-26
TEL:03-5574-3900
E-mail:jplsg_qol-project@umin.ac.jp

解析担当者：副島 尭史
神戸大学大学院保健学研究科家族看護学分野
〒654-0142
兵庫県神戸市須磨区友が丘7-10-2
TEL:078-796-4543
E-mail:jplsg_qol-project@umin.ac.jp

Ver.2.0

14.16. プロトコール作成者

森 鉄也　聖マリアンナ医科大学病院 小児科

大隅 朋生　国立成育医療研究センター 小児がんセンター

14.17. プロトコール作成支援

独立行政法人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　臨床疫学研究室
齋藤 明子
永井 かおり

14.18. 研究資金の拠出先

本試験は、日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業「小児リンパ腫の標準的治療法確立のための研究」班（代表研究者：小林 良二、社会医療法人北楡会 札幌北楡病院）、「小児リンパ腫に対する新規治療法の実用化を目指した研究」班（代表研究者：関水 匡大、名古屋医療センター）、平成30年度「公益信託　日本白血病研究基金」助成金 一般研究賞 課題名「初発、未治療の小児高リスク成熟B細胞性リンパ腫に対する標準治療の整備」（代表研究者：森 鉄也、聖マリアンナ医科大学病院）の助成を得て行われる。

14.19. 利益相反

本研究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。

15. 研究成果の発表

以下、論文・学会発表における JCCG 内規に準じる。

1) 共同治療研究の成果及び保存検体を利用した基礎的研究（以下、併せて共同研究と呼ぶ）の成果の発表の場は、原則として、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。発表者はJPLSG の報告であることを明記しなければならない。

2) 本試験の各参加施設は、共同研究の一部であっても、個々の施設の症例で得られた研究成果に関しては、個々の施設の責任において発表して差しつかえない。但し、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) プロトコールで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。ただし、研究代表者または研究事務局による、研究の endpointの解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表、および登録終了後の患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は治療研究委員会およびデータセンター長にデータの確認をおこない、運営委員会の了承を得て行うことができる。

4) 共同研究の成果の学会発表、論文執筆に関しては、治療研究委員会の推薦を受けて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、統計解析責任者（公表のための解析を行った時点での担当者１名）、治療研究委員会代表者の順とする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

5) 学会発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について治療研究委員会が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究委員会が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

6) 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者とする。

(1) 以下の作業に重要な役割を果たした。

① 研究計画の立案・作成

② データの収集・管理

③ データの分析・解析

④ 論文執筆

⑤ 財政・運営支援

(2) 総括責任者（治療研究委員会の委員長など）

(3) 一定以上の症例数を登録した病院会員の研究責任者。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病院に限るものとする。

(4) 共著者、共同演者は原則として各施設１名とする。著者の上司を加えることは行わない。

7) JPLSG の研究成果公表のための論文費用は、JPLSG が負担する。

8) 研究代表者の了解を得て、総説的講演あるいは論文内容の一部として共同研究の成果を利用することができる。この場合は JPLSG のデータであることを明記する。ただし、利用可能な共同研究の成果は学会または論文に発表されたものに限定するものとする。

9) 共同研究の成果発表担当者は、その発表や執筆内容をJPLSG 運営委員会で報告する。

10) 担当者が発表、執筆した共同研究の成果は、全会員の共有の財産とする。その利用に際しては、研究代表者の了解を得るものとする。この場合、発表担当者は各施設会員の求めに応じて、既に公

表された成績等に関して問い合わせに応じる義務がある。

Ver.2.0

16. 参考文献

1. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. Br J Haematol 2008:141(6):840-847.
2. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. Blood 2007:109(7):2773-2780.
3. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Blood 2007:109(7):2736-2743.
4. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (>/= 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012:30(4):387-393.
5. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005:105(3):948-958.
6. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. Pediatr Blood Cancer 2014.
7. 森 鉄, 小林 良, 稲田 浩, et al. 縦隔大細胞型 B 細胞性リンパ腫例の予後の検証　JPLSG リンパ腫委員会による後方視的解析. 小児がん 2007:44(プログラム・総会号):226.
8. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. J Clin Oncol 1986:4(8):1219-1226.
9. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J Clin Oncol 1991:9(1):123-132.
10. Patte C, Leverger G, Perel Y, et al. Updated results of the LMB86 protocol of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP) for B-cell non Hodgkin's lymphoma with CNS involvement and B ALL. . MedPediatrOncol 1990:18:397.
11. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood 2001:97(11):3370-3379.
12. Patte C, Gerrard M, Auperin A, et al. Early Treatment Intensity has a Major Prognostic Impact in the "Intermediate Risk" Childhood and Adolescent B-Cell Lymphoma: Results of the International FAB LMB 96 Trial. Abstract of the American Society of Hematology 2003.
13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell

neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999:94(10):3294-3306.

14. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001:97(12):3699-3706.
15. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. J Clin Oncol 2003:21(9):1782-1789.
16. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. J Clin Oncol 2007:25(25):3915-3922.
17. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood 1998:92(6):1927-1932.
18. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002:346(4):235-242.
19. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005:23(18):4117-4126.
20. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006:24(19):3121-3127.
21. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006:7(5):379-391.
22. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood 2003:101(11):4279-4284.
23. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. Blood 2006:107(11):4207-4213.
24. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006:106(7):1569-1580.
25. Divine M, Casassus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. Ann Oncol 2005:16(12):1928-1935.
26. Held G, Poschel V, Pfreundschuh M. Rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphomas. Expert Rev Anticancer Ther 2006:6(8):1175-1186.
27. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. Leuk Lymphoma 2007:48(7):1307-1312.

28. Koo S, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating monoclonal antibodies used in the treatment of hematologic malignancy. J Natl Compr Canc Netw 2008:6(2):202-213.
29. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol 2007:82(10):916-919.
30. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. Blood 2002:99(4):1486-1488.
31. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, et al. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. J Autoimmun 2008:30(1-2):90-98.
32. Seifert G, Reindl T, Lobitz S, et al. Fatal course after administration of rituximab in a boy with relapsed all: a case report and review of literature. Haematologica 2006:91(6 Suppl):ECR23.
33. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. Clin Infect Dis 2003:36(3):e47-49.
34. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009:52(2):177-181.
35. Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013:27(5):1174-1177.
36. Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. Br J Haematol 2013:162(5):678-683.
37. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. J Clin Oncol 2010:28(19):3115-3121.
38. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009:113(20):4834-4840.
39. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998:16(8):2825-2833.
40. Ghielmini M, Rufibach K, Salles G, et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Ann Oncol 2005:16(10):1675-1682.
41. Sidner RA, Book BK, Agarwal A, et al. In vivo human B-cell subset recovery after in vivo depletion with rituximab, anti-human CD20 monoclonal antibody. Hum Antibodies 2004:13(3):55-62.
42. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. Blood 2002:100(6):2257-2259.
43. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature review: health-related quality of life

measurement in pediatric oncology: hearing the voices of the children. J Pediatr Psychol. 2007; 32: 1151-63.
44. Kobayashi K, Kamibeppu K. Measuring quality of life in Japanese children: development of the Japanese version of PedsQL. Pediatr Int. 2010; 52: 80-8.
45. Tsuji N, Kakee N et al: Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module. Health Qual Life Outcomes.9 : 22,2011
46. Kobayashi K, et al:Reliability and validity of the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Japan. Quality of Life Research. 20(7)1091-1102 (Epub),2011
47. Smilkstein G, Ashworth C, Montano D. Validity and reliability of the family APGAR as a test of family function. Journal of Family Practice. 1982; 15(2): 303-131.
48. Asukai N, Kato H, Kawamura N, Kim Y, Yamamoto K, Kishimoto J, Miyake Y, Nishizono-Maher A. Reliability and validity of the Japanese-language version of the impact of event scale-revised (IES-R-J): four studies of different traumatic events. J Nerv Ment Dis. 2002; 190: 175-182.
49. Kilmer RP, Gil-Rivas V, Tedeschi RG, Cann A, Calhoun LG, Buchanan T, Taku K. Use of the revised Posttraumatic Growth Inventory for Children. J Trauma Stress. 2009; 22: 248-253.
50. 曽我祥子. 日本版 STAIC 標準化の研究. 心理学研究. 1983;54:215-21.
51. Fletcher KE. Psychometric review of the Parent Report of the Child's Reaction to Stress. In: Stamm BH, eds. Measurement of stress, trauma, and adaptation. Lutherville, MD: Sidran Press; 1996.
52. Fairclough DL. Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2002.
53. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. 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. 2002; 94: 2090-106.
54. Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. J Rheumatol. 2004; 31: 2494-500.
55. Curren D, Bacchi M, Schmitz SFH, Molenberghs G, Sylvester RJ. Identifying the types of missingness in quality of life data form clinical trials. Statistics in Medicine. 1998; 17: 739-756.
56. Banks BA, Barrowman NJ, Klaassen R : Health-related quality of life: changes in children undergoing chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2008 ; 30:292-297.
57. Steen KV, Curran D, Molenberghs G. Sensitivity analysis of longitudial binary quality of life data with drop-out: an example using the EORTC QLQ-C30. Statistics in Medicine. 2001; 20: 3901–3920.