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

小児リンパ芽球型リンパ腫 stage Ⅰ/Ⅱに対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書

LLB-NHL03

ver.6.1　2022年4月1日

研究代表医師
名古屋医療センター小児科
関水　匡大

成田赤十字病院小児血液腫瘍科
角南　勝介

研究事務局
名古屋医療センター小児科
関水　匡大

2003年 10月29日　計画書案第1版作成
2003年 12月26日　日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第一次審査
2004年 02月12日　計画書案第2版作成
2004年 03月29日　日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第二次審査
2004年 05月19日　計画書案第3版作成
2004年 07月12日　日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第三次審査
2004年 08月16日　計画書案第4版作成
2004年 09月17日　日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第四次審査
2004年 09月21日　計画書案第5版作成
2004年 10月29日　日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会承認（ver.1.0）
2007年 05月15日　実施計画書改訂（ver.2.0）
2010年02月16日　実施計画書改訂（ver.3.0）
2015年02月16日　実施計画書改訂（ver.4.0）
2016年08月04日　実施計画書改訂（ver.5.0）
2019年1月24日　実施計画書作成（ver.6.0）
2022年4月1日　実施計画書作成（ver.6.1）

このプロトコールを故豊田恭徳先生（神奈川県立こども医療センター血液腫瘍科）にささげます。本試験の研究代表者としてプロトコール作成に多大なご尽力をいただきながら完成間近の平成16年4月20日ご逝去なされました。ご遺志を継ぎ、より良い治療の確立に向け努力することを誓います。

JPLSG　リンパ腫委員会

＜問い合わせ先＞

適格基準、治療変更基準等、臨床的判断を要するもの：

研究事務局:担当者　関水匡大　名古屋医療センター小児科

TEL:052-951-1111 FAX:052-963-5503

CCLSG 担当：上山潤一　松江市立病院 小児科　TEL:0852-60-8000　FAX:0852-60-8005

JACLS 担当:小林良二　社会医療法人北楡会 札幌北楡病院小児科 TEL: 011-865-0111 FAX: 011-865-9719

KYCCSG 担当：深野玲司　山口大学医学部附属病院小児科　TEL: 0836-22-2258 FAX: 0836-22-2257

TCCSG 担当：角南勝介　成田赤十字病院小児血液腫瘍科　TEL:0476-22-2311 FAX:0476-20-1606

重篤な有害事象報告書関連：

研究代表医師：関水匡大　名古屋医療センター小児科　研究開発推進室長

TEL:052-951-1111 FAX:052-963-5503

角南勝介　成田赤十字病院小児血液腫瘍科　院長

TEL:0476-22-2311 FAX:0476-20-1606

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（NPO-OSCR）

国立病院機構名古屋医療センター　臨床研究センター内

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

E-mail：datacenter@nnh.go.jp

改正/改訂/修正・補足履歴

＊ 本試験登録および本試験治療開始は、必ず最新の実施計画書を使用して下さい。
＊ 改正/改訂/修正・補足の詳細については、別紙「LLB-NHL03 修正内容一覧」（各施設へ郵送/ホームページ掲載）でご確認下さい。

変更区分	計画書 ver.	変更日	改正/改訂箇所（修正・補足は省略）
修正・補足	1.1	2006/06/10	省略（別紙参照）
修正・補足	-	2006/07/01	省略（研究組織の変更）
修正・補足	1.2	2007/02/28	省略（別紙参照）
改訂	2.0	2007/05/15	・p.31「**6.4.4. 症状別治療変更基準** (4) 肝毒性」
修正・補足	-	2007/05/15	省略（「14.6. 効果安全性評価委員会」の変更）
改訂	3.0	2010/02/16	・p.2「**0.5. 予定登録数と試験期間**」 ・p.10「**2.4. 予定登録数と試験期間**」 ・p.50「**12.2.1. 予想登録症例数**」
修正・補足	-	2010/02/16	省略（別紙参照）
改訂	4.0	2015/02/16	・p.52「**12.4.2. 中間解析の方法**」 ・p.53「**12.4.3. 中間解析結果の報告と審査**」 ・p.53「**12.5. 最終解析**」
修正・補足	-	2015/02/16	省略（別紙参照）
改訂	5.0	2016/08/04	0.5. 予定登録数と試験期間 2.4. 予定登録数と試験期間 12.2.1. 予想登録症例数 14.2. 研究代表者 14.3. 研究事務局
改訂	6.0	2019/01/24	3.3.2. 病型説明および診断指針 3.3.5. 病理中央診断方法 3.3.6. 病理判定委員会による最終報告書作成 5.2.3. 検体送付先 5.3. LLB-NHL03症例登録 6.4.3. 薬剤別治療変更基準 6.9.6. 腫瘍崩壊症候群（Tumor lysis syndrome;TLS） 9.4. 転院届 9.8. データの管理・保存 10. 有害事象の報告 10.3. 有害事象の報告手順 10.4.1. 研究代表者および治療研究委員会での検討 10.4.2. 効果安全性評価委員会での検討 11.1. 定期モニタリングの定義 11.3. プロトコール逸脱・違反 12. 統計学的事項 12.1.1. 主たる解析 12.2.1. 予想登録症例数 12.2.3. 目標登録数と予定登録期間・追跡期間 12.5. 最終解析 13. 倫理的事項 14.1. 研究グループ 14.2. 研究代表医師 14.3. 研究事務局 14.4.1. 病理中央診断事務局 14.4.2. 病理中央診断医 14.4.3 病理判定委員会 14.6. 効果安全性評価委員会 14.7. データセンター 14.8. 統計解析責任者 14.9. プロトコール作成者

			14.10. JCCG監査委員会 14.11.利益相反 15. 研究成果の発表
改訂	6.1	2022/4/1	14.1. 研究グループ 14.6. 効果安全性評価委員会 14.8. 統計解析責任者 14.10. JCCG監査委員会

目次

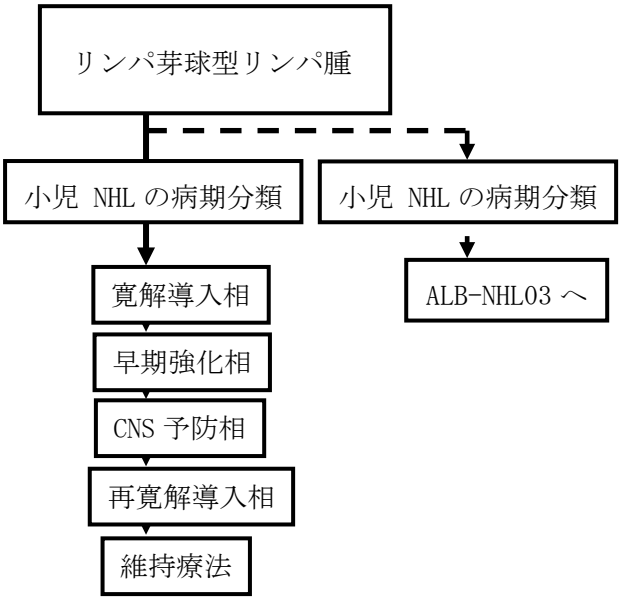
本臨床研究で使用される略語

AE　：有害事象（adverse event）
ALL　：急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia）
AR　：有害反応（adverse reaction）
B-LBL　：前駆Ｂ細胞性リンパ芽球型リンパ腫(Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma)
CCLSG　：小児癌白血病研究グループ(Children's Cancer and Leukemia Study Group)
CNS　：中枢神経系（central nervous system）
CR　：完全寛解（complete remission）
CRu　：不確定完全寛解（unconfirmed CR）
DIT　：２剤髄注
EFS　：無イベント生存期間（event-free survival）
FSH　：卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone）
Hb　：ヘモグロビン
HD　：大量
IRB　：機関審査委員会（Institutional Review Board）
JACLS　：小児白血病研究会（Japan Association of Childhood Leukemia Study）
JPLSG　：日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group)
KYCCSG　：九州山口小児がん研究グループ(Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group)
NHL　：non-Hodgkin's lymphoma
NR　：無効（non-response）
OS　：全生存期間（overall survival）
PD　：増悪（progressive disease）
PR　：部分奏効（partial response）
PS　：Performance Status
TCCSG　：東京小児がん研究グループ(Tokyo Children's Cancer Study Group)
T-LBL　：前駆Ｔ細胞性リンパ芽球性リンパ腫（Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma）
TLS　：腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）

＜薬剤略語：一般名＞
6-MP　：メルカプトプリン mercaptopurine
Ara-C　：シタラビン cytarabine
ADM　：アドリアマイシン adriamycin
CCNU　：ロムスチン（1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea）
CPA　：シクロホスファミド cyclophosphamide
DNR　：ダウノルビシン daunorubicin
G-CSF　：顆粒球コロニー刺激因子 granulocyte-colony stimulating factor
HDC　：ヒドロコルチゾン hydrocortisone
L-ASP　：L-アスパラギナーゼ L-asparaginase
LV　：ロイコボリンカルシウム calcium leucovorin
MTX　：メトトレキサート methotrexate
PSL　：プレドニゾロン prednisolone
THP　：ピラルビシン pirarubicin
VCR　：ビンクリスチン vincristine

0. 概要

0.1. シェーマ


リンパ芽球型リンパ腫
小児 NHL の病期分類
小児 NHL の病期分類
寛解導入相
早期強化相
CNS 予防相
再寛解導入相
維持療法
ALB-NHL03 へ

0.2. 目的とエンドポイント

＜目的＞

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

＜エンドポイント＞

Primary endpoint

(1) 3 年無イベント生存率 (event-free survival)

Secondary endpoint

(1) (NCI-CTC grade 3 以上の) 有害事象発生割合

(2) 3 年生存率 (overall survival)

0.3. 対象

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類[1)]の

(1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

(2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「表 1. 小児 NHL の病期分類」(「3.4.2. 病期分類表」参照) の stage Ⅰ/Ⅱ に該当する症例。病理診断に関しては「3.3. 病理学的診断」を参照のこと。

0.4. 治療計画概要

対象症例は Murphy の病期分類 stage Ⅰ/Ⅱ に分類される症例である。

プレドニゾロン(PSL)、ビンクリスチン(VCR)、シクロホスファミド(CPA)、ダウノルビシン(DNR)、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)よりなる 4 週間の寛解導入相、メルカプトプリン(6-MP)、シクロホスファミド(CPA)、シタラビン(Ara-C)よりなる早期強化相、大量メトトレキサート(MTX) (3 g/m^2) による CNS 予防相、さらに 2 週間の再寛解導入相を行った後、6-MP と MTX の経口による維持療法を行う。治療期間は 2 年間、髄注は 7 回行われる。

中枢神経系への放射線予防照射は行わない。腫瘤に対する治療照射も行わない。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数： 48 例

総試験期間： 約 18 年間

登録期間： 2004 年 11 月 1 日より 2019 年 10 月 31 日 (合計 15 年間)

(必要症例数 42 例に達するまで)

追跡期間： 登録期間終了後 3 年

1. 目的

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

2. 背景と試験計画

2.1. 対象疾患におけるこれまでの治療法とその予後

2.1.1. 海外の治療成績

LMT 研究（フランス）

LMT81 治療研究[2]は前駆 T 細胞性リンパ芽球型及び前駆 B 細胞性リンパ芽球型を対象に、1981 年 5 月より 1989 年 6 月にかけて行われた。治療方法は LSA_2-L_2(多剤併用寛解導入及び地固め療法後、 4 剤による交替療法を特徴とする維持療法を行う[3]）に基づいているが、中枢神経系予防のための大量（3 g/m^2）メトトレキサート（MTX）を 10 回追加しており、初診時 CNS 陰性例では CNS 照射は行わなかった。84 症例が治療を受け、82 例がリンパ芽球型、T-cell immunoblastic、unclassified diffuse lymphoma がそれぞれ 1 例であった。病期別では stage Ⅰ、Ⅱ がそれぞれ 2，6 例である。追跡期間の中央値 57 ヶ月で、無イベント生存率（EFS）は、病期別では stage Ⅰ/Ⅱ が 73%であった。以後 1989 年より LMT89 プロトコールが開始されているが、詳細については現在まで報告されていない。

BFM 研究 （ドイツ等）

ドイツとオーストリアの Berlin-Frankfurt-Munster（BFM）グループでは、lymphoblastic lymphoma に対して ALL type の治療を行っており、 1990 年 4 月より 1995 年 3 月の間に行われた BFM90 研究の結果が 2000 年に報告された[4]。寛解導入療法、早期強化療法は stageⅢ/Ⅳ と同じで早期強化療法後に CNS 予防療法として 5 g/m^2 の大量 MTX を 2 週間間隔で 4 回繰り返す点に特徴があり、再寛解導入療法を行わずそのまま MTX＋6-MP の維持療法に入る。治療期間は 2 年間であった。stage Ⅰ/Ⅱ は 4 例と少数であり全例寛解中である。
一方、チェコ[5]においても 1991 年より 1995 年まで BFM90 研究と同一のプロトコールが施行され、stage Ⅰ/Ⅱ は 3 例報告されており 1 例再発している。

CCG 研究 （アメリカ）

米国の Children's Cancer Group（CCG）においては 1977 年 4 月より開始された CCG-551 研究において、 COMP 療法（CPA, VCR, MTX, PSL の組み合わせからなる）と LSA_2-L_2 の比較を行った[6]。stage Ⅰ/Ⅱ は 11 例のみであり、リンパ芽球型のみでの検討は報告されていない。

2.1.2. わが国の治療成績

CCLSG 研究

小児癌白血病研究グループ(Children's Cancer and Leukemia Study Group；CCLSG) NHL960 研究では LB-NHL に大量 MTX 治療を強化療法に組み入れた（ T-ALL が半数近くを占める CCLSG の high-risk ALL 治療研究で大量 MTX は初期治療の key-drug ではないことが明らかにされたためである)[7]。維持療法は VCR + THP, Ara-C（100 mg/m^2x8 回）, MTX 大量（3 g/m^2）, CPA からなるブロックの交替療法を施行した。この治療研究の 5 年 EFS は限局例 4 例（Ⅰ+Ⅱ期）では 100%だった。

TCCSG 研究

東京小児がん研究グループ（Tokyo Children's Cancer Study Group；TCCSG）T-9604 プロトコールでは、T-lymphoblastic lymphoma(LB-NHL) は T-ALL と基本的に同一な生物学的性質を有し治療に対する反応性も近似しているとの考えから東京小児がん白血病グループの ALL high risk プロトコール L95-14HR を一部改変した化学療法を採用した[8]。

寛解導入相はビンクリスチン(VCR)、プレドニゾロン(PSL)、L-アスパラギナーゼ（L-ASP）にピラルビシン（THP)、シクロホスファミド（CPA）を併用、早期強化相は Ara-C 60 mg/m^2 週 5 日を 3 回施行し、大量 MTX 3 g/m^2 を 3 回行う CNS 治療相後再寛解導入相をおこなう BFM 型治療をとっていた。このプロトコールは 1996 年 6 月から 2001 年 1 月にかけて施行され、stage Ⅰ/Ⅱは 3 例で 5 年 EFS 100% だった。

JACLS 研究

小児白血病研究会（Japan Association of Childhood Leukemia Study；JACLS）では 1998 年 4 月から 2002 年 5 月まで NHL-98 治療研究を施行した[9]。この研究では、病理中央診断を導入して対象症例の診断基準の統一を図るとともに、VCR+ PSL+ L-ASP+ CPA+ ADR の寛解導入療法後、大量 MTX 3 g/m^2+ CPA を 2 回施行したあと Ara-C 75 mg/m^2×12 回＋THP からなる地固め療法, VCR + PSL + CPA + THP の再導入療法に近似した地固め療法を行う。維持療法は MTX + 6-MP に、1 週間の PSL + VCR の相を組み入れた 4 週間の治療を繰り返す T98-L レジメンを施行した。stage Ⅰ/Ⅱのリンパ芽球型リンパ腫は 1 例のみで、評価は困難だった。

2.2. 治療計画設定の根拠

2.2.1. 薬剤選択の根拠

本試験で用いる薬剤は、①プレドニゾロン（PSL)、②メトトレキサート（MTX)、③シクロホスファミド（CPA)、④ビンクリスチン（VCR)、⑤ダウノルビシン（DNR)、⑥シタラビン（Ara-C)、⑦メルカプトプリン（6-MP)、⑧L-アスパラギナーゼ（L-ASP)、⑨ヒドロコルチゾン（HDC) 9 剤である。これら薬剤の ①～⑨ はいずれも前駆 T , B 細胞性 ALL/リンパ芽球型リンパ腫に対して国内外で広く使用され[4-9]、その有効性が確立されている。

2.2.2. 治療レジメン

小児のリンパ芽球型リンパ腫の治療は、前駆 B 細胞性リンパ芽球型ないしは前駆 T 細胞性リンパ芽球型腫瘍である急性リンパ性白血病（ALL）類似の治療が行われ、良好な成績が得られる事が知られている[10-12]。両者は生物学的に近縁であり、全く同一のプロトコールが使用されることが多い[2,10]。治療の骨格は、 PSL、VCR、L-ASP の 3 剤を基本にし、アルキル化剤および アントラサイクリン系薬剤を加え 4 週間をかけての寛解導入相と、寛解導入に使用していない薬剤を加えての早期強化相、CNS 予防相（3g/m^2 を 3 回)を 行った後、維持相へと移行する方式を骨子とする。これは今回採用した ALL 型基本骨格を持つ治療レジメンについてもあてはまる。

「2.1.2.わが国の治療成績」で述べたように、症例数があまりにも少なくどの治療が優れているという論証をするだけのエビデンスに欠けるが、一定の治療強度があり、しかも stageⅢ/Ⅳ より弱い ALL type の治療がもとめられているのは事実である。

stageⅢ/Ⅳの治療との整合性も考慮し現在標準治療に最も近い BFM90 研究の stage Ⅰ/Ⅱ用治療の問題点と思われる部分を改変して使用することとした。主な改変とその理由を次に示す。

① 寛解導入相の DNR の減数：DNR 4 回を 2 回へ回数を減らし再寛解導入相へ振り分けた。

(予後良好な集団のため、アントラサイクリンの総投与量を増やさず再寛解導入相を効果的に設定するため。)

② 寛解導入相の CPA を day 1 へ設定した。day 36, 64 の CPA を 500 mg/m^2 へ減量し、 day 29, 43 投与とした。

(早期強化相に間隔を置かずに入れ、CPA の総投与量は同量とし治療強度を維持するようにした。)

③ 寛解導入相の L-ASP 10000 U/m^2×8 回を 6000 U/m^2×9 回へ変更した。

(VCR と同日投与を避け、かつ TCCSG L95-14 neo Hex 研究と L-ASP の投与は全く同じになり、L-ASP 投与強度として十分と考えられるため。)

④ 早期強化相の Ara-C 投与回数を 16 回から 12 回へ減量した。(好中球減少期間の軽減)

⑤ CNS 予防相の変更

HD-MTX 投与量を 5g/m^2 から 3g/m^2 へ、回数を 4 回から 3 回へ減量した。(投与量、回数とも TCCSG T96-04 研究、CCLSG NHL960 研究と同量となる。毒性の軽減をはかるため及び CNS 予防には必須であるが、初期治療においては必ずしも key-drug でない薬剤であるため、約 2 ヶ月を要する CNS 予防相は長すぎると考えた[13,14])。

⑥ 再寛解導入相の設定

PSL + VCR + CPA + DNR + L-ASP からなる再寛解導入相を設定した。

(特に stageⅡの症例では腫瘍細胞量に個人差が大きい場合があり、真の予後は明らかにされているとはいえないため、大きい腫瘤の症例にも対応できるよう再寛解導入相をもうけ慎重を期した。)

⑦ 髄注回数と薬剤

髄注回数は MTX 単剤の 9 回から 2 剤髄注 7 回とした。

(BFM90 研究と同等の強度と考えられる。)

リンパ芽球型リンパ腫では、維持療法の優劣を比較できる資料はない。方式は下記の二つに大きく分けられる。

(1) 6-MP と MTX の経口投与のみを行う方式 (BFM、TCCSG)

(2) 複数の薬剤を組み合わせた block 治療を繰り返す方式(CCLSG, JACLS)

stage Ⅰ/Ⅱ では予後が良好と考えられることから、維持療法は(1)の BFM90 研究と TCCSG で経験のある 6-MP と MTX の経口投与とした。

LB-NHL　stage Ⅰ/Ⅱに対する治療比較表

研究グループ	JPLSG	BFM	JACLS	TCCSG	CCLSG
プロトコール名	LLB-NHL03	BFM90	T-98	T96-04	NHL960
研究期間	2004-	90-95	98-02	96-01	96-99
Ara-C による強化相	あり	あり	あり	あり	なし
CNS 予防相	あり	あり	あり	あり	あり
再寛解導入相	あり	なし	あり	あり	なし
維持療法	6MP＋MTX	6MP＋MTX	6MP＋MTX +VCR+PSL	6MP＋MTX	ブロック交替療法
髄注	DITx7	MTX 単剤 x9	TITx6	DITx6+TITx2	DITx6
投与薬剤総量					
VCR(mg/m^2)	10.5	6	45	10.5	12
L-ASP(U/m^2)	90000	80000	60000	90000	なし
HD-MTX(g/m^2)	3 g x3	5 g x4	3 g x2	3 g x3	3 g x11
CPA (g/m^2)	3	2	4.8	3	5.2
DNR(mg/m^2)	120	120			
THP-ADR(mg/m^2)			100	100	180
ADR(mg/m^2)			100		
Ara-C(mg/m^2)	900	1200	900	1875	3200
症例数	(予定症例数 48)	4	1	3	4
成績 (5y-EFS)		100%	評価不能 (event なし)	100%	100%

2.2.3. 薬剤投与量と晩期障害

本試験で使用されるいくつかの薬剤には重大な晩期障害をもたらす可能性が指摘されている。これらの中でもっとも重要なものはシクロホスファミドによる生殖障害、二次がん、アントラサイクリンによる心筋障害である。本治療レジメンではこれらの障害が発生する可能性を考慮して下記のように投与量を設定した。

(1) 不妊症

1994 年度に開催された国際小児癌学会(SIOP)で Gustave Roussy 研究所から小児がんに対する化学療法後の不妊症の研究調査結果が報告された。この調査では 205 例が化学療法終了後、最大 21 年間（中央値 8 年）観察されている。不妊症の可能性は思春期の終了後に FSH（卵胞刺激ホルモン）の基礎レベル(200 例)、精子数(22 例)および精巣生検(4 例)にて推測された。対象腫瘍の種類と化学療法の種類は様々である。多変量解析の結果、シクロホスファミド、プロカルバジンおよび CCNU（ロムスチン）が不妊症と有意な関連が示された。129 例がシクロホスファミドの投与を受けており、不妊症のリスクは下記の様に投与量に比例して増加していた。

相対危険率

シクロホスファミド	相対危険率（RR）	
0 g/m^2	1	
≦5 g/m^2	2.5	
＞5 g/m^2 ≦10 g/m^2	4.3	
＞10 g/m^2	6	(p=0.0001)

総投与量(g/m^2)との関連

総投与量	＞ 1 ≦5	＞ 5 ≦10	＞10
正常	22(76%)	30(54%)	15(34%)
異常	7	26	29
合計	29	56	44

これらの調査結果では更に下記の事項が明らかにされ、シクロホスファミドの総投与量を 4 g/m^2 未満に抑えることが望ましいと勧告している。

1) シクロホスファミドの総投与量が 3.7 g/m^2 未満の 8 例は全て正常結果であった。
2) シクロホスファミドは多剤併用療法の 1 つとして投与された。
3) いくつかの異常値は時間の経過と共に正常化した。

以上を踏まえて本試験では、シクロホスファミドの総投与量を 3 g/m^2 となるように設定した。

(2) 心毒性

アントラサイクリン系薬剤による心毒性に関しては以下のことが明らかにされている[15]。

1) 心毒性の発生率と障害の程度はアントラサイクリンの総投与量と比例関係にある。
2) 投与量 180 mg/m^2 で解剖学的障害が認められた症例もある。
3) 心毒性を生じない安全な投与量は存在しない。
4) アドリアマイシンでは、総投与量が 450 mg/m^2 以下の時には、1%から 5%の患者に心不全が認められ、総投与量 300 mg/m^2 以下では心不全の危険はさらに低いとされている[16]。

本試験では、アントラサイクリン系の薬剤はダウノルビシンを使用し、総投与量を 120 mg/m^2（アドリアマイシン換算 84 mg/m^2)に設定した。

(3) 二次がん

シクロホスファミドは大部分の他のアルキル化剤と同様に発がん性を有する可能性があり、過去 20 年間の研究でシクロホスファミドと二次がんの有意な関連は明らかにされている。これらの多くは少量持続投与例であるが、最大投与量が 100 g/m^2 を越える超大量投与も含まれている。従って、今後明らかにすべき問題は、薬剤の投与スケジュールと総投与量のどちらがより二次がん発生に関連が強いのか、および、二次がん発生が重要な晩期障害になりうるか否かである。

小児 NHL を対象にした英国の UKCCSG (United kingdom Children's Cancer Study Group) の調査では 7 年間で 8% の二次性白血病の発生が報告されている[16]。しかしながらこれらの患者のシクロホスファミド総投与量は 2 年間で 20 g/m^2 を越え、さらに患者の 2/3 はシクロホスファミド以外に放射線療法や CCNU やテニポシドを含む複数の抗がん剤治療を受けていた。Hawkins 等[17] は 1992 年に小児がん患者の長期生存例における二次性白血病の発生と治療との関連を解析した。彼らはテニポシドや放射線治療の影響も考慮した結果、シクロホスファミドによる白血病発症の相対的リスクは 1-4.3 g/m^2 で 1.6、4-9 g/m^2 で 2.7、9-13 g/m^2 で 4.5、＞13 g/m^2 で 7.4

と報告している。

Heyn 等は国際横紋筋肉腫研究(IRS) グループでの VAC レジメン(ビンクリスチン+アクチノマイシンD+シクロホスファミド)での治療後10年間の急性骨髄性白血病(AML) の発生率は 0.8%で、シクロホスファミドを除いた VA レジメンでの発生率は 0.4% と報告している [18]。更に IRSⅢ研究でシクロホスファミドとドキソルビシンの治療を受けた患者の AML の発生率は 1/397 で、これらの研究結果からアルキル化剤による二次性 AML は発症までの期間が 3-8 年と比較的遅く、FAB 分類では M2 が、染色体異常では 5 番や 7 番の欠失が多い事が知られている。従って登録症例の長期にわたる継続的観察が必要である。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 臨床試験のタイプ

多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験

2.3.2. 試験の目的

本試験の主要目的である「我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用化学療法の有効性と安全性を評価する」ために下記の目的を設定した。stageⅠ/Ⅱの症例において有害事象発生割合を増加させることなく、良好な成績を達成できるか否かを明らかにする。

2.3.3. エンドポイント

Primary endpoint

(1) 3 年無イベント生存率 (event-free survival)

Secondary endpoint

(1) (NCI-CTC grade 3以上の) 有害事象発生割合

(2) 3 年生存率 (overall survival)

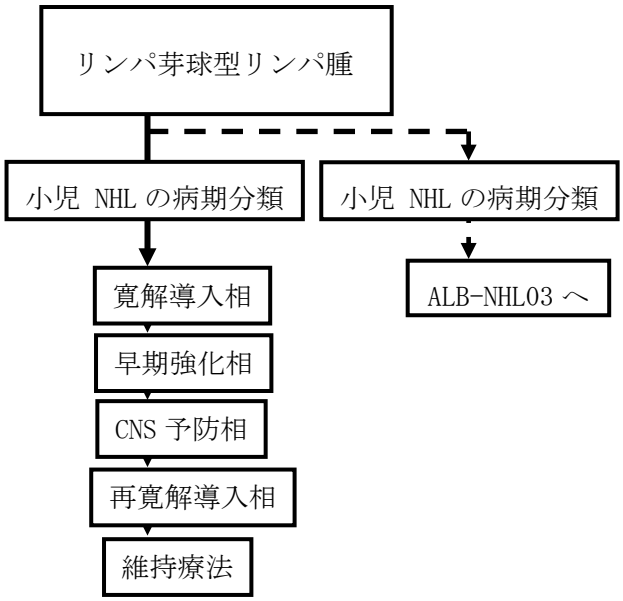
2.3.4. 治療計画概要

対象症例は Murphy の病期分類 stageⅠ/Ⅱ に分類される症例である。

プレドニゾロン(PSL)、ビンクリスチン(VCR)、シクロホスファミド(CPA)、ダウノルビシン(DNR) 、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)よりなる 4 週間の寛解導入相、メルカプトプリン(6-MP)、シクロホスファミド(CPA)、シタラビン(Ara-C)よりなる早期強化相、大量メトトレキサート(MTX) (3 g/m^2) による CNS 予防相、さらに 2 週間の再寛解導入相を行った後、6-MP と MTX の経口による維持療法を行う。治療期間は 2 年間、髄注は 7 回行われる。

中枢神経系への放射線予防照射は行わない。腫瘤に対する治療照射も行わない。

2.3.5. 治療シェーマ


リンパ芽球型リンパ腫
小児 NHL の病期分類
小児 NHL の病期分類
寛解導入相
早期強化相
CNS 予防相
再寛解導入相
維持療法
ALB-NHL03 へ

2.4. 予定登録数と試験期間

予定登録数： 48 例

総試験期間： 約 18 年間

登録期間： 2004 年 11 月 1 日より 2019 年 10 月 31 日（合計 15 年間）

（必要症例数 42 例に達するまで）

追跡期間： 登録期間終了後 3 年

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 試験参加に伴って予想される利益

本試験に参加することにより、良好な成績が報告されている BFM90 研究の治療法を更に改変した治療を受けることができるため、治療成績の向上が期待される。

2.5.2. 試験参加に伴って予想される不利益

本試験で使用される薬剤は全て、薬価収載を受けたものであり、また投与量や投与方法も国内外で既に経験済みである。それでも、本治療プロトコールにより重大な有害事象が生じる可能性を否定することはできない。また、期待されるほどの治療成績が得られない可能性もある。

使用薬剤による晩期障害として不妊症、二次がんの発生リスクが BFM90 研究より若干高くなる可能性がある。（BFM90 研究の不妊症、二次がんの正式報告はまだ無い。しかし各グループの従来の研究 TCCSG T96-04, JACLS NHL98, CCLSG NHL960 に比べてそのリスクは低くなると考えられる。）

2.6. 本試験の意義

本試験の実施により、わが国における小児リンパ芽球型リンパ腫 stage Ⅰ/Ⅱに対して有効でより安全性の高い標準的治療法の確立が期待される。さらに本試験の有効性と安全性が確認された場合には、これらの結果に基づいてより毒性の少ない最適治療法の確立を目指す。

3. 診断に用いる基準・定義

3.1. 診断基準

リンパ節あるいは節外病変の生検により得られた組織の病理学的検索、ないしは骨髄液、脳脊髄液・胸水等に含まれる浮遊細胞の細胞診より、「3.3.2. 病型説明および診断指針」、「3.3.3. 細胞マーカー指針」に従い診断する。

＜診断日の定義＞

診断日は診断の根拠となる組織、あるいは細胞を採取した日とする。

3.2. 臓器浸潤の評価基準

治療開始時の臓器浸潤判定は「8.1. 治療開始前の検査と評価」に従い実施する。頸部、胸部、腹部、骨盤部 CT は 1cm 以下のスライス（頸部については 5 mm 以下のスライスが望ましい）にて評価を行う。原則として造影 CT とする。腎機能障害時、あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純 CT でも可とする。再評価の場合には治療前と同じ方法を用いる。但し、超音波[19]、Ga シンチ[21]および PET はその有用性が確立されていないので参考資料として扱うものとする。即ちこれらの所見のみでは臓器浸潤判定は行わない。

3.2.1. リンパ節浸潤

リンパ節浸潤は臨床的なリンパ節腫大で、他の病理が除外できるもの（疑わしいリンパ節は診断と病期判定に関係する場合は生検が必要）および画像検査で証明された腫大。1cm を超えるリンパ節腫大は異常とみなされる[20]。

3.2.2. 骨髄浸潤（但し、stageⅣ）

複数箇所からの骨髄穿刺にて得られた骨髄細胞の塗沫染色標本（スメア）による細胞診にて診断する。通常 500 個以上の細胞分類を実施する。またドライタップのため骨髄細胞が得られないときには、骨髄生検を施行する。スメア以外に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よい。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陽性のみでは骨髄浸潤判定は行わない。

骨髄浸潤規定：以下の項目が１つ以上認められる事

(1) 骨髄塗沫染色標本でリンパ腫細胞が認められる事
(2) 骨髄中の細胞からリンパ腫細胞に由来すると考えられる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。

※ 芽球が 25%以上認められる症例は ALL として各グループの ALL の治療を行う。

3.2.3. 中枢神経系(CNS)浸潤（但し、stageⅣ）

CNS 浸潤規定：以下の項目が１つ以上認められる事

(1) 髄液のサイトスピン標本中に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（CT または、MRI）による脳・脊髄の腫瘍性病変の証明
(4) 髄液中の細胞から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（St. Jude の基準）[22]。

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)。

3.2.4. 肝浸潤

肝浸潤は以下の場合を陽性とする。

(1) リンパ腫細胞の浸潤と考えられる肝腫大が触診または CT で確認される

(2) CT で肝に結節性病変がある

可能な限り、他の原因（のう胞性や血管性、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。

3.2.5. 脾浸潤

脾浸潤は以下の場合を陽性とする。

(1) リンパ腫細胞の浸潤と考えられる脾腫が触診または CT で確認される

(2) CT で脾に結節性病変がある

可能な限り、他の原因（のう胞性や血管性、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。

3.2.6. 腎浸潤

腎浸潤は、CT 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。

3.2.7. 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。

3.2.8. 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とする。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。

3.2.9. 縦隔浸潤（但し、stageⅢ以上）

縦隔浸潤は CT または、MRI で確認する。他の臓器の生検やリンパ節の生検で診断が得られる場合には、縦隔病変の生検は不要である。

3.2.10. 皮膚浸潤

皮膚浸潤は生検で証明されたものとする。但し、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。

3.3. 病理学的診断

3.3.1. 病理診断指針

各病型の詳細については、WHO 分類[1)]あるいは小児腫瘍組織カラーアトラス「悪性リンパ腫、白血病および関連病変」[23)]を参照すべきだが、ここでは概要を記載する。病理診断は十分に採取された切除材料による病理学的検討を原則とし、最終診断は細胞表面マーカーを参考としてパラフィン切片でのヘマトキシリンエオジン染色標本を用いて行う。但し、手術切除が困難で針生検材料や細胞診の形態情報ならびにマーカー情報から本プロトコールの適応と考えられる症例も対象とする。小児悪性リンパ腫の場合、スタンプ標本によるメイ・ギムザ染色所見、凍結切片によるフローサイトメトリー解析により、診断に必要な情報が得られる場合が多い。また、小児悪性リンパ腫は一般に増殖速度が早く、可及的速やかな治療開始が望まれる。したがって、解析途中で得られた情報に基づいて治療を開始しても差し支えないものとする。

3.3.2. 病型説明および診断指針

Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) 前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫

リンパ節では基本構造が消失し、成熟小リンパ球よりやや大きい中型リンパ球のびまん性増殖が認められる。時にリンパ節周囲の軟部組織への浸潤性増殖が見られる。しばしば腫瘍細胞の間に反応性マクロファージ starry-sky pattern を認める。

一般的に腫瘍細胞の核は類円型で、核内に均一に分布する繊細なクロマチンを有し、核小体は目立たない。細胞質はほとんど無いか、ごくわずかに認められるのみである。核膜の複雑な切れ込みを呈する核（convoluted nuclei）を持つ症例は T 細胞性を示唆するとされてきたが、前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫でもみられる。腫瘍細胞がより大型で核小体の明瞭なものも存在する。

細胞マーカーは分化のどの段階に対応するかにより異なる。CD3、TdT はほぼ全例で陽性になる。凍結切片では CD1a、CD2、CD4、CD5、CD7 および CD8 が陽性となる場合が多い。Ewing family tumor で陽性となる CD99（MIC2）はリンパ芽球型リンパ腫でも陽性となる。また CD79a も陽性となる場合があるため、前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫との鑑別を要する。

遺伝子解析では CD3 陽性例ではほぼ全例で T 細胞抗原受容体（TCR）β 遺伝子および TCRγ 遺伝子の再構成が認められる。CD3 陰性例では、約半数に TCR の再構成が認められ、ときに免疫グロブリン遺伝子の再構成が見られる。

Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (B-LBL) 前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫

節性あるいは節外性に発生するが、骨、皮膚など節外性が多く、骨原発例は Ewing family tumor とも鑑別が必要な場合がある。形態学的に前駆 T 細胞性リンパ腫と前駆 B 細胞性リンパ腫を区別することは困難でありマーカー検索が不可欠である。

組織学的には細胞質に乏しい小リンパ球よりやや大きい細胞が密にびまん性に増殖する。核は円形から楕円形（non-convoluted）や深いくびれ（convoluted）を示す。クロマチンは繊細、分布も一様で核小体は小さく目立たない。初期には既存の構造を温存して浸潤する傾向を示す。

starry sky pattern や細胞が一列に並んだ single file pattern が見られることもある。核の大小不同や核小体が目立つ際には Burkitt lymphoma との鑑別に注意が必要である。

マーカーとしては TdT、CD19、CD22、CD79a、CD79b、CD99（MIC2）が陽性で、CD10 や CD34 が約半数で認められる。B 細胞マーカーとして頻用される CD20 は約半数で陽性になるのみであり、CD79a の検出がよりすぐれている。但し、CD79a 陽性の前駆 T 細胞性リンパ腫との鑑別を要する。また CD45 が陰性の場合もあり、ときに CD13、CD33 が陽性となる。表面免疫グロブリンは陰性で

あるが、細胞質内μ鎖が陽性の場合もある。
遺伝子変化として免疫グロブリン重鎖の再構成を認めるが、軽鎖の再構成はないのが一般的である。

3.3.3. 細胞マーカー指針

パラフィン切片による染色の場合は CD79a、CD20、CD3、CD43、TdT、MPO を必須とし、必要に応じて CD4、CD5、CD8、CD10、CD56、CD99 等を追加する。凍結切片による免疫染色ならびに浮遊細胞によるフローサイトメトリー解析の場合は、上記に加えて免疫グロブリン、CD1a、CD2、CD7、CD22、CD24 等の適切なマーカーを含める。
細胞マーカー所見のみで Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma と Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma を正確に区別することは難しい場合がある。特に、CD79a や CD43 が両病型に陽性となる場合があるからである。また、必ずしもすべての症例に陽性になるとは限らない細胞マーカーも含む。従って、以下に示す根拠はガイドラインと考え、組織所見、病変部位を含めた臨床情報を総合し診断を下す必要がある。
T-LBL の診断には CD3、CD43 および TdT が陽性となること、CD20 および MPO が陰性となることを根拠とする。CD79a が陽性になる場合もある。
B-LBL の診断には CD79a および TdT が陽性となること、CD3 および MPO が陰性になることを根拠とする。CD20 が陽性になる頻度は低いが、陽性の場合は根拠とする。CD43 が陽性になる場合もある。
鑑別すべき疾患として、顆粒球肉腫(granulocytic sarcoma)、Blastic NK-cell lymphoma 、Ewing 肉腫および成熟 B 細胞性腫瘍がある。顆粒球肉腫は縦隔に発生する場合があり、また、lymphoblastic lymphoma と類似の組織像を示す場合がある。また CD43 陽性頻度も高い。従って、MPO 染色所見を参考とし、必要に応じて骨髄球マーカーを追加する。Blastic NK-cell lymphoma も細胞形態、細胞マーカー所見が T-LBL と類似する場合がある。CD56 染色所見も加え慎重に鑑別を行う。Ewing 肉腫が骨に発生した場合、B-LBL と鑑別が難しい場合がある。Ewing 肉腫は CD79a や TdT が陰性であることを参考に鑑別する。Burkitt lymphoma や diffuse large B-cell lymphoma などの成熟 B 細胞性腫瘍も B-LBL と鑑別を要する。成熟 B 細胞性腫瘍では CD20 や CD45 が強陽性になるが TdT は陰性であること、B-LBL では CD20 や CD45 が陰性あるいは弱陽性の場合が多く、TdT が高頻度に陽性になることを参考とし鑑別する。
なお、細胞マーカーによっても鑑別が困難な場合は、T 細胞抗原受容体遺伝子再構成解析、免疫グロブリン遺伝子再構成解析、あるいは腫瘍細胞で特異的に変化が生じていることが知られている遺伝子(TAL1, MYC, LCK など)の変異解析、などの遺伝子解析を行い、診断確定のための参考情報とする。

3.3.4. 病理診断記載方法

病理診断の記載方法は、所定の様式に従って、病名を WHO 分類に従った方法で英文表記するとともに、その根拠を記載する。

3.3.5. 病理中央診断方法

病理中央診断施設へ送付された検体について、以下の手順に従って診断を行う。すなわち、病理中央診断医は「3.3.2. 病型説明および診断指針」および「3.3.3. 細胞マーカー指針」に従って必要な検査を行う。細胞組織学的所見ならびに細胞マーカー所見を総合して病理診断を下し、JPLSG 病理中央診断報告書（中間報告）を作成しデータセンターおよび担当医師に FAX で送信する。担当医師は JPLSG 病理中央診断報告書（中間報告）に記載された診断名に基づいて対象疾患であるか否かを判断し、プロトコール登録を行う（「4.1. 対象疾患」、および、「5.3. LLB-NHL03 症例登録」参照）。なお、検体送付先の病理中央診断医が判断に迷う症例については、他の病理中央診断医に意見を求め診断の的確性確保に務める。

3.3.6. 病理判定委員会による最終報告書作成

病理中央診断事務局は、年に 3 回、病理判定委員会を開催する。病理判定委員会は、その時点までに検体送付先の病理中央診断医により診断された全症例について、病理診断の的確性を再検討する。最終的に病理判定委員会のコンセンサス診断を下し、JPLSG 病理中央診断報告書（最終報告）を作成して各施設およびデータセンターに報告する。

3.3.7. 病理学的検討事項

Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma の異質性検討：T-LBL は組織学的にはほぼ均質であると考えられている。細胞マーカーでは T リンパ球の成熟段階に応じた陽性所見の差が見られるものの、それらの異質性は治療反応性とは関連しない。

3.4. 病期分類

3.4.1. 病期分類の方法

病期分類は「表 1. 小児 NHL の病期分類」(「3.4.2. 病期分類表」参照) に従う[24]。stage Ⅰ／Ⅱを対象とする。

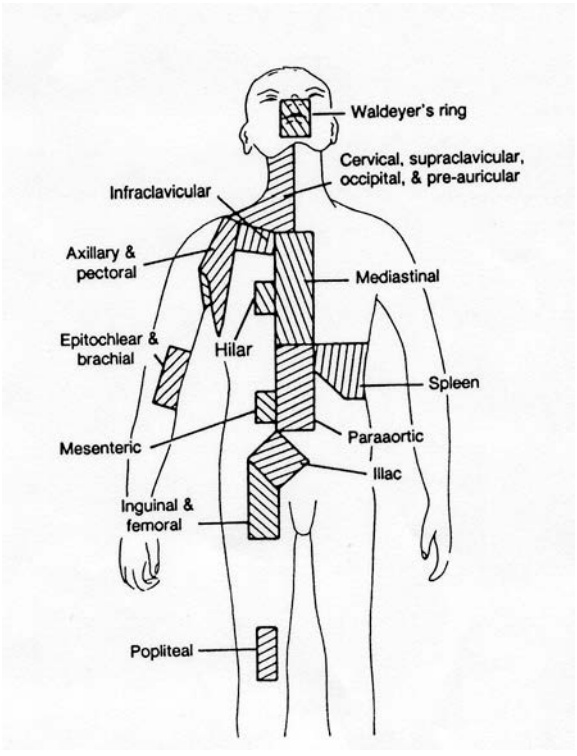
3.4.2. 病期分類表

病期分類 (staging) は以下の表 1.に従う。

表 1. 小児 NHL の病期分類 (Murphy 分類からの改編、Seminars in Oncology (1980)7;332-339)[25]

stage 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 (但し縦隔と腹部病変は除く)
stage 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 箇所の単一の節外性病変 (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)
stage Ⅲ	1) 横隔膜の両側にある 2 箇所の単一の節外性病変 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)
stage Ⅳ	1) 発症時に中枢神経系または骨髄 (腫瘍細胞が 25%未満)に浸潤があるもの (原発巣は上記のいずれでもよい)

※1 3 箇所以上の節外性病変が存在する場合は、部位にかかわらず stageⅢに分類する。
※2 腹部原発腫瘍を摘出しても､残存リンパ節に病理学的に腫瘍が証明された場合はstageⅢとする。



＜ 解剖学的リンパ節領域図 ＞

リンパ節領域については、先の図に従って診断する[26]。このリンパ節領域は 1965 年の Rye シンポジ

ウムで定義され、Ann Arbor 分類に用いられてきた。これらはいかなる生理学的原則にも基づいておらず、取り決めにより合意されたものである。現在受け入れられている核となるリンパ節区域の分類は次のようなものである。右頸部リンパ節（頸部、鎖骨上部、後頭部、および耳前部のリンパ節を含める。）と左頸部リンパ節、左右腋窩、および左右鎖骨上窩リンパ節、縦隔リンパ節、左右肺門リンパ節、傍大動脈リンパ節、腸間膜リンパ節、左右骨盤リンパ節、左右鼠径大腿リンパ節。これらの核となる区域に加えて、上滑車リンパ節、膝下部リンパ節、内乳腺リンパ節、頤下リンパ節、および多くのその他の小さなリンパ節領域を侵すことがある。ワルダイエル輪、胸腺、および脾臓はリンパ組織と考えられる。これらに病変が存在した場合は節性病変と同様に扱い節外性病変（リンパ外病変）としてはならない。

4. 患者選択基準

4.1. 対象疾患

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類[1)]の

(1) Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma

(2) Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma

と診断された症例のうち「表 1. 小児 NHL の病期分類」（「3.4.2. 病期分類表」参照）の stage Ⅰ/Ⅱ に該当する症例。病理診断に関しては「3.3. 病理学的診断」を参照のこと。

4.2. 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) 本試験における対象疾患であること。（「4.1. 対象疾患」参照）注 1)

注 1) 病理中央診断への検体提出は必須であるが中央診断の結果が待てない、あるいは検体提出が不可能など、やむを得ない場合には、自施設病理診断の結果のみでもプロトコール治療参加可とする。

(2) 診断時年齢が 18 歳未満であること。

(3) 本試験登録時に未治療の症例であること。注 2)

注 2) 以下は可とする。

・プロトコール治療開始前の生検または外科的切除術

(4) 治療開始後、最低 3 年間は経過観察ができること。

(5) 本試験参加の同意書が代諾者から取得されること。注 3)

注 3) 被験者が 16 歳以上の場合には、代諾者等とともに、被験者からのインフォームド・コンセントも得なければならない。

4.3. 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) Down 症候群

(2) 悪性腫瘍あるいは造血幹細胞移植・臓器移植の既往あり

(3) 先天性あるいは後天性免疫不全症の既往あり

(4) その他担当医師が不適当と判断する場合

5. 症例登録および病理中央診断の手順

5.1. JPLSG 登録

担当医師は悪性リンパ腫の可能性があると判断した場合は、速やかに同意を取得し、JPLSG 症例登録票(FAX 送信票１)に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 送信する。登録後、「JPLSG 登録確認票」が担当医師に送付され、JPLSG 登録コードが知らされる。他施設での検査を依頼する際、JPLSG 登録コードを患者識別用のコードとして使用する。(検査項目に関しては 8 章参照)

＜注意事項＞

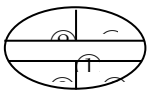
* 登録用紙の記載が不十分な場合はすべて満たされるまで登録は受け付けられない。
* 登録は原則的に FAX でのみ受け付ける。(電話での登録は受け付けない。)
* データセンターからの「JPLSG 登録確認票」の送付をもって登録の完了とする。
* 各施設にて「JPLSG 登録確認票」を保管すること。
* 一度登録された症例は、患者本人または代諾者からの登録同意の撤回を除き、いかなる場合も取り消されることはない。重複登録の場合は速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. 病理中央診断の手順

5.2.1. 検体提出方法

＜推奨する組織検体切り出し方法例＞

初発時(未治療) のリンパ節または腫瘍組織を以下の方法によって切り出し、当該の検査施設に提出する。



① ホルマリン固定材料（自施設病理用および中央診断用）
② 新鮮生材料（自施設病理用）
② 新鮮生材料（中央病理用）
② 新鮮生材料（表面マーカー用:研究グループごとに定められた検査施設）
② 新鮮生材料（染色体検査用：施設ごとに定められた検査会社）

＜病理中央診断用検体＞

病理中央診断への検体提出は、

1) ホルマリン固定材料、パラフィン包埋材料または未染パラフィン切片（必須）
2) スタンプ標本（望ましい）
3) 新鮮生材料または凍結組織（望ましい）

＊2)または 3)が先に提出された場合は、未染パラフィン切片を後日送付すること。

＜組織検体作成方法＞

(1) ホルマリン固定材料（最大割面を含む）

組織内部へのホルマリンの浸透が良好となるよう厚さ 1～5㎜ 程度にスライスし、ホルマリン固定液に入れたもの。(室温保存)

ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック、もしくはシランコートスライドに載せた未染標本（最低 10 枚、可能であれば 20 枚）の形で提出してもよい。

(2) 新鮮生材料

少なくとも 8㎜ 角程度の大きさの腫瘍組織をメディウム入りチューブにできるだけ無菌的に入れ、クール宅急便で、採取の翌日に到着するように 4℃で送付する（凍結しないこと、メディウムが漏れないよう包装を厳重にすること)。

(3) 凍結組織

5㎜ 角（1 g）以上の大きさの腫瘍組織を OCT コンパウンド等の包埋剤を用いて急速凍結し、冷凍保存したもの。(-20℃以下、-80℃が望ましい。搬送にあたっては、融解しないようドライアイス詰とすること。)

(4) スタンプ標本

切除組織からスタンプ標本を作成した場合は、作成後直ちに 95%エタノール固定（室温 1 時間以上）し、風乾燥後、-20℃で冷凍保存する。

＊小児悪性リンパ腫の場合、切除組織から作成したスタンプ標本とそのメイ・ギムザ染色所見が正確な診断に重要な情報を提供する場合が多いので、スタンプ標本を作成することが望ましい。上記の方法で保存されていれば FISH 法等への適応が可能である。

※ 提出された組織あるいは標本のうち、ヘマトキシリンエオジン染色標本ならびに免疫染色標本については、原則的に返却はされない。上記染色標本以外の材料については各施設からの返却希望があれば返却に応じるが、病理判定委員会で最終判断が確定するまでは返却しない。

5.2.2. 検体送付方法および受付日

＜受付日および時間＞

月曜日～金曜日の午後 5 時までの到着を原則とする。但し、緊急の場合は、病理中央診断施設に連絡し確認すること。

＜病理中央診断依頼書の送付＞

検体の送付に先立ち、FAX 送信票（JPLSG 病理中央診断検体送付連絡）を該当する病理中央診断施設に FAX で送信する。また、可能な限り、電話等による追加連絡を行うことが望ましい。なお、データセンターへの登録による JPLSG 登録コード発行の余裕のない場合も受け付けるものとする。但し、JPLSG 登録コードが判明した段階で速やかに連絡を行う。

＜病理検体の送付＞

検体に JPLSG 病理中央診断依頼書を付けて、検体送付先（「5.2.3.検体送付先」）へ提出する。

パラフィン切片、パラフィンブロックの場合は、標本箱や標本ケースに保管し、かつ破損防止を施した状態で送付する。ホルマリン固定標本の場合は、固定液が漏れないよう十分に密封した状態で送付する。これらの検体の送付は、郵送、宅配便、検査センターが行う搬送システム、持参、のいずれかの方法により行う。

新鮮手術標本や末梢血・骨髄血を含む体液などの未固定検体の送付にあたっては、可及的速やかな送付方法を採用する。すなわち、バイク急便、持参等の方法を推奨するが、やむをえない場合は、宅配便、検査センターが行う搬送システム等により翌日中には必ず到着する方法を採用する。

5.2.3. 検体送付先

検体は、以下のいずれかの病理中央診断施設へ送付すること。なお、新鮮手術材料や体液等の未固定検体の場合は、最も近い病理中央診断施設へ送付してもよいものとする。

大島孝一
〒830-0011　福岡県久留米市旭町 67 番地
久留米大学医学部　病理学教室
TEL：0942-35-3311（代表）（内線：3167）
　　0942-31-7547（教室直通）
FAX：0942-31-0342（教室直通）

中澤温子
〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1
国立研究開発法人国立成育医療研究センター病理診断部
TEL：03-5494-7120　（内線：7499）
FAX：03-5727-2879

5.3. LLB-NHL03 症例登録

担当医師は中央病理または自施設診断確定後、速やかに LLB-NHL03 症例登録票(FAX 送信票 2)をデータセンターに FAX にて提出する。自施設病理診断の結果が得られている場合は、その結果も同時に提出する。(中央診断結果のみで症例登録を行う場合は、後日、自施設病理診断結果が出次第、速やかに提出すること。)

なお、JPLSG 登録済みの症例で診断名が異なるなど、本試験の適格性が認められなかった場合においても LLB-NHL03 症例登録票(FAX 送信票 2)を提出し、その旨をデータセンターに報告すること。

データセンターでは FAX 送信票 2 を受領後、症例の適格性を検討し、LLB-NHL03 プロトコールの登録の是非を判定する。適格性が判断された場合は、データセンターより担当医師宛に「LLB-NHL03 登録確認票」が送付され、LLB-NHL03 症例登録 No. が知らされる。適格性が確認されれば、施設からの「LLB-NHL03 症例登録票」の FAX 送信日をもってプロトコール症例登録日とする。

登録後、直ちにプロトコール治療を開始する。LLB-NHL03 登録後 1 週間以内にフローシート、初診時レポートなどの書類一式がデータセンターより施設(LLB-NHL03 実務担当者)に郵送される。

＜注意事項＞

* 病理診断結果をデータセンターへ提出する際は、患者名を JPLSG 登録コードに書き替える。
* 施設の IRB または倫理委員会において、本試験実施計画書の承認が得られていない場合の登録は受け付けられない、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、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ていない場合の登録は受け付けられない。
* 登録用紙の記載が不十分な場合は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
* 登録は原則的に FAX でのみ受け付ける（電話での登録は受け付けない)。
* プロトコール治療開始前に登録すること。
* データセンターからの「LLB-NHL03 登録確認票」の送付をもって LLB-NHL03 症例登録の完了とする。
* 中央病理診断結果のデータセンターへの提出は不要。

施設外検査に使用する患者識別用のコードとしては JPLSG 登録コードを使用する。但し、データセンターとの問い合わせの際には、JPLSG 登録コード、LLB-NHL03 症例登録コードのどちらを用いてもよいものとする。

＜症例登録についての問い合わせ先と受付時間＞

JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）データセンター（国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター内)

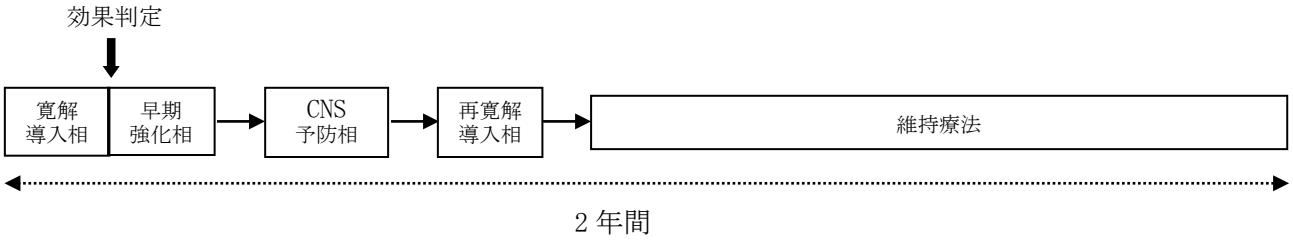
TEL：052-951-1111(内線 2751)

FAX：052-972-7740

受付時間：平日 9～17 時（FAX 受信のみ 24 時間可能)

6. 治療計画

6.1. プロトコール治療概要図



6.2. 効果判定

6.2.1. 効果判定方法

全ての測定可能病変に対して治療前と同じ測定方法を用いて腫瘍縮小効果判定を行う。骨髄と中枢神経系浸潤の判定には、骨髄穿刺と腰椎穿刺を初診時浸潤症例のみ実施する。

リンパ節腫大と正常化の定義：

最大径が 1cm を越えるリンパ節をリンパ節腫大と定義する。リンパ節が 1cm 以下に縮小した場合に正常化と判定する。

6.2.2. 効果判定基準

効果判定基準は Cheson 等の NCI ワークショップの NHL 判定基準(JCO 17;1244-1253.1999)[20]および LMB96/CCG-5961/UKCCSG NHL9600 共同プロトコール[27]を参考に作成した。

1. 完全寛解 (CR:complete remission)

全ての腫瘍病変の消失または正常化。

- 初診時に染色体分析や分子生物学的検査において異常が認められた場合はその正常化。

2. 不確定完全寛解 (CRu:unconfirmed complete remission)

以下の場合を除いて、全ての腫瘍病変が消失していること。

- Ｘ線上の骨病変部の所見が正常化していない。
- 残存腫瘤が認められるが、生検にて腫瘍細胞が認められない。但し、生検不可能な部位にある少量の残存腫瘤は除く。(判断に迷うときは研究事務局に相談する。)

3. 部分奏功 (PR:partial response)

全ての腫瘍病変において、縮小が認められる。

4. 無効 (NR:non response)

(1) PR 未満の効果

(2) PD 未満の増大

5. 進行 (PD:progressive disease)

前回の判定が PR か NR で、以下のいずれかの場合

(1) 前回までの最小の腫瘍サイズに比較して直角 2 方向の最大径の積 (cm^2) が 50%以上の増大

(2) 新病変の出現

6. 再発 (relapse)

前回の判定が CR か CRu の場合で、以下のいずれかの場合 (原則的に生検にて病理学的に腫瘍細胞を確認する。)

(1) 新病変の出現

(2) 最小の腫瘍サイズに比較して直角 2 方向の最大径の積（cm^2）が 50%以上の増大

(3) 骨髄または脳脊髄液で腫瘍細胞の出現

6.2.3. 効果判定時期とプロトコール治療継続条件

寛解導入相終了時効果判定を行う。

効果判定で CR､CRu の場合はプロトコール治療を継続し､それ以外はプロトコール治療を中止する。

プロトコール治療中止症例のその後の治療については定めない。「6.5. 治療中止基準」参照。

6.3. 治療スケジュール

6.3.1. プロトコール記載薬剤の名称と投与量設定

略語	一般名	主な商品名	薬剤投与量有効数字
VCR	ビンクリスチン	オンコビン	小数点以下 2 桁まで有効、3 桁目を四捨五入。但し、1 mg 以上は有効数字 2 桁(小数点以下 1 桁まで有効、2 桁目を四捨五入)
DNR	ダウノルビシン	ダウノマイシン	有効数字 2 桁
CPA	シクロホスファミド	エンドキサン	有効数字 2 桁
ver. Ara-C	シタラビン	キロサイド キロサイド N	有効数字 2 桁
MTX	メトトレキサート	メソトレキセート	有効数字 2 桁
6-MP	メルカプトプリン	ロイケリン	有効数字 2 桁
L-ASP	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ	有効数字 2 桁
PSL	プレドニゾロン	プレドニン プレドニゾロン	有効数字 2 桁
HDC	ヒドロコルチゾン	ソルコーテフ サクシゾン ハイドロコートン	有効数字 2 桁
LV	ロイコボリンカルシウム	ロイコボリン	有効数字 2 桁

プロトコールで使用される薬剤投与法の略語は下記のとおりである。

HD：大量、 DIT:2 剤髄注

6.3.2. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方

体表面積＝｛身長 (cm) × 体重 (kg) ÷ 3600｝の平方根

次の＊印の位を四捨五入して代入する。

例：身長 123.＊ cm

体重 30.1＊ kg

小数点以下 3 桁目を四捨五入して体表面積とする。

例：1.234→1.23m^2

1.267→1.27m^2

0.968→0.97m^2

年齢（乳児）・体重（肥満）の取り扱いについては、「6.4.5.年齢と体重による変更基準」を参照のこと。身長･体重は､各治療相の開始前 2 週間以内のものを用いる。維持療法では 3 カ月(12week)に 1 回身長、体重を測定し体表面積を修正する。

6.3.3. 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。

年齢別髄注量:

薬剤投与量は下記の規定に従う。

	3ヶ月未満	1歳未満	1歳	2歳	3歳以上
MTX	3 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
HDC	10 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg

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

・MTX、HDC を 1 本の注射器にまとめて髄注する。髄液浸透圧は血漿浸透圧とほぼ同一。

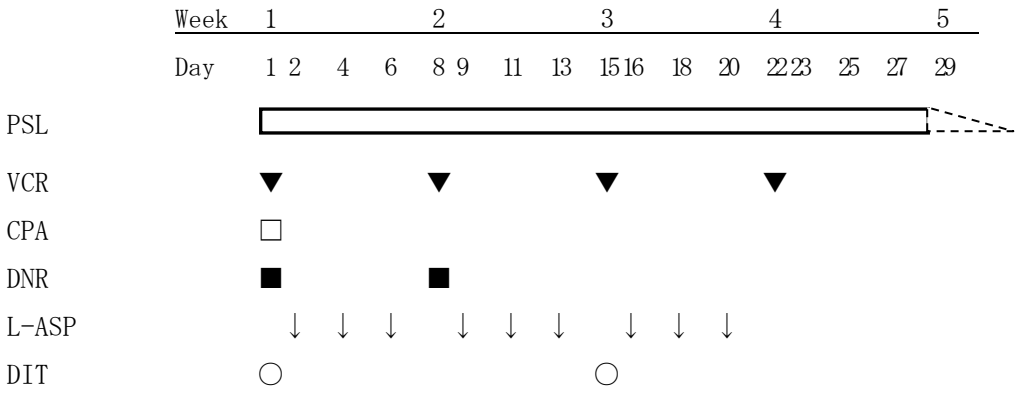
・MTX は注射用蒸留水で溶解(2.5 mg/mL)した時、浸透圧が約 1 となる。また、HDC(100 mg/vial)も浸透圧は約 1 である。MTX、HDC の 2 剤の混合による配合変化はない。

・髄注薬剤の投与量設定に用いる年齢は各治療相開始時年齢を使用する。

6.3.4. 治療スケジュールおよび治療開始基準 (「6.5. 治療中止基準」参照)

stage Ⅰ／Ⅱ

寛解導入相

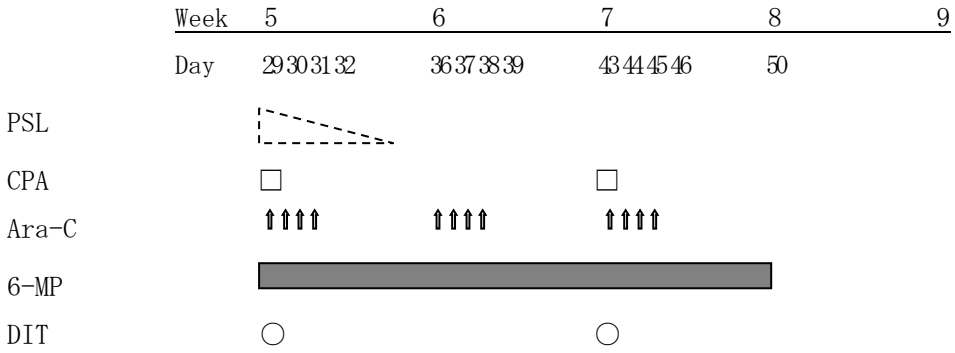


PSL	60 mg/m^2 (最大 80 mg)	経口分 3 投与又は静注	day 1-28
VCR	1.5 mg/m^2 (最大 2 mg)	静注	day 1, 8, 15, 22
CPA	1.0 g/m^2 (上限なし)	1hr 点滴静注	day 1
DNR	30 mg/m^2 (最大 45 mg)	1hr 点滴静注	day 1, 8
L-ASP	6000 U/m^2 (上限なし)	筋注または 1hr 点滴静注	day 2, 4, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20
DIT	MTX + HDC	髄注	day 1, 15

(投与量は年齢別基準を用いる「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)

早期強化相

早期強化相の開始基準：好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 5 万/μL 以上

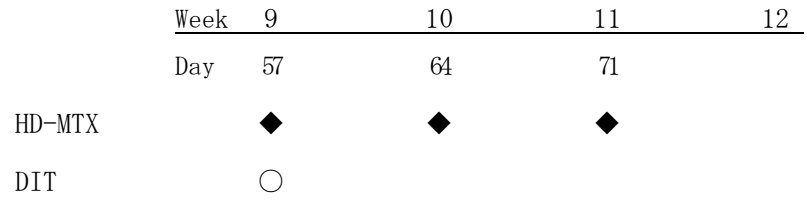


PSL	60 mg/m^2（漸減中止）	経口投与又は静注	day 29-35
CPA	500 mg/m^2（上限なし）	1hr 点滴静注	day 29, 43
Ara-C	75 mg/m^2（上限なし）	15m 点滴静注	day 29-32, 36-39, 43-46
6-MP	60 mg/m^2（上限なし）	経口分 1 就寝前投与	day 29-49
DIT	MTX + HDC	髄注	day 29, 43
		（「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照）	

CNS 予防相

CNS 予防相の開始基準：好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 5 万/μL 以上

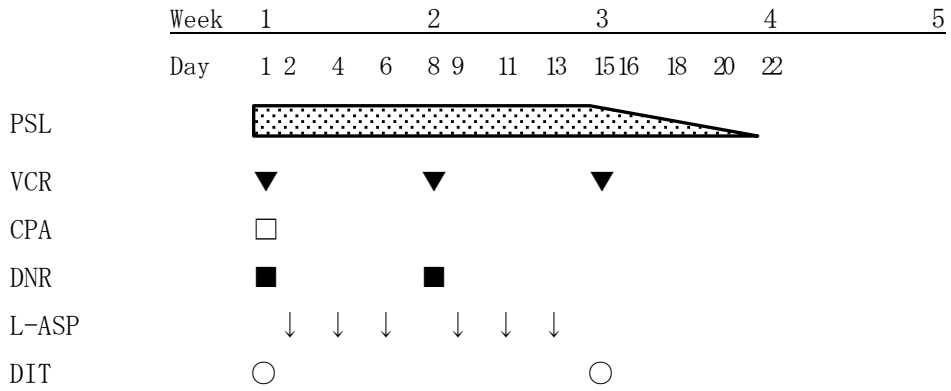
ver.1 **CNS 予防相の中断基準：好中球数 0 で中断、200/μL 以上で再開する。白血球数による中断はしない。**



HD-MTX	3.0 g/m^2（上限なし）	24hr 点滴静注 MTX 開始 36 時間目より LV 救助開始	day 57, 64, 71
		（「6.7. MTX 大量療法の方法」参照）	
DIT	MTX + HDC	髄注	day 57
		（「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照）	

再寛解導入相

再寛解導入相の開始基準：好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 5 万/μL 以上

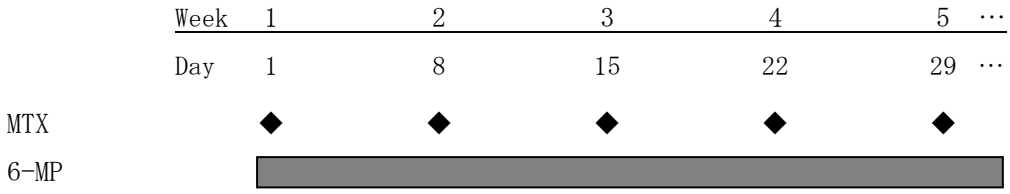


PSL	60 mg/m^2（最大 80 mg）	経口分 3 投与又は静注	day 1-14(day 15-21 で漸減中止)
VCR	1.5 mg/m^2（最大 2 mg）	静注	day 1, 8, 15
CPA	1.0 g/m^2（上限なし）	1hr 点滴静注	day 1
DNR	30 mg/m^2（最大 45 mg）	1hr 点滴静注	day 1, 8
L-ASP	6000 U/m^2（上限なし）	筋注または 1hr 点滴静注	day 2, 4, 6, 9, 11, 13
DIT	MTX + HDC	髄注	day 1, 15

（「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照）

維持療法

維持療法の開始基準：好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 5 万/μL 以上



MTX	20 mg/m^2	経口分 1 投与	週 1 回
6-MP	60 mg/m^2	経口分 1 就寝前投与	連日

＊ 治療開始日から 2 年で終了

＜維持療法中の MTX 及び 6-MP 投与量の調整＞

白血球数が 1500 以上 3500/μL 未満になるように調節する。

下記に投与例を示す。

白血球数(/μL)		6-MP 投与量の変更
3500/μL 以上	① 4 週以上の継続が認められない場合	規定量のまま（100%）
	② 4 週継続する場合	規定量の 20%を増量（120%）
	③ ②以後も 2 週継続する場合	前回投与量に更に規定量の 20%を増量（140%）
	④ ③以後も 2 週継続する場合	研究代表医師に連絡する
1500/μL 以上～3500/μL 未満		規定量投与
1000/μL 以上～1500/μL 未満		規定量の 50%減量
1000/μL 未満		「延期」とする 白血球数 1500/μL 以上となれば規定量で再開する 4 週以上延期が続く場合は研究代表医師に連絡する

MTX 投与量の変更についても、白血球数 1000/μL 未満で「延期」とする。白血球数 1500/μL 以上となれば規定量で再開する。4 週以上延期が続く場合は研究代表医師に連絡する。

※ 原則として維持療法中の血球検査は 2 週間に 1 回以上実施することとする。

＜維持療法中の肝機能障害について＞

治療中「JPLSG 基準(フローシート参照)の grade 4 の肝機能障害」を認めた場合は、治療を一時中断し、肝庇護剤の投与を開始する。原則として grade 2 以下となった時点で治療を再開する。但し AST/ALT に関しては､年齢別検査基準値(フローシート参照)の 10 倍未満で再開してもよい。

6.4. 予期される有害反応と治療変更基準

6.4.1. 薬剤別予期される有害反応

ここに記載する項目以外のNCI-CTC grade 4の有害事象は、緊急報告の対象となる。（ここに記載の項目は、通常報告の対象となる。「10.2.報告義務のある有害事象」参照）薬剤添付文書も参照のこと。

エンドキサン（CPA）

(1) 骨髄抑制（頻度不明）
(2) 出血性膀胱炎、排尿障害（頻度不明）
(3) イレウス、胃腸出血（0.1～5%未満）
(4) 間質性肺炎、肺線維症（0.1～5%未満）
(5) 心筋障害、心不全（0.1～5%未満）

オンコビン（VCR）

(1) 神経麻痺、筋麻痺、痙攣（頻度不明）
(2) 錯乱、昏睡（頻度不明）
(3) イレウス（頻度不明）
(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
(5) アナフィラキシー様症状（頻度不明）
(6) 心筋梗塞、脳梗塞（頻度不明）
(7) 難聴（頻度不明）

(8) 息切れおよび気管支痙攣（頻度不明）
(9) 間質性肺炎（類似薬）

ソルコーテフ（HDC）

(1) ショック（頻度不明）
(2) 感染症（頻度不明）
(3) 続発性副腎機能不全（頻度不明）
(4) 骨粗鬆症（頻度不明）
(5) 胃腸穿孔（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）、消化性潰瘍（頻度不明）
(6) ミオパチー（頻度不明）
(7) 血栓症（頻度不明）
(8) 頭蓋内圧亢進（頻度不明）、痙攣（頻度不明）
(9) 精神偏重（頻度不明）、うつ状態（頻度不明）
(10) 糖尿病（頻度不明）
(11) 緑内障（頻度不明）、白内障（頻度不明）
(12) 気管支喘息（頻度不明）
(13) 心破裂（頻度不明）
(14) うっ血性心不全（頻度不明）
(15) 食道炎（頻度不明）
(16) カポジ肉腫（頻度不明）
(17) 腱断裂（頻度不明）

サクシゾン（HDC）

(1) ショック
(2) 誘発感染症、感染症の増悪
(3) 続発性副腎機能不全、糖尿病
(4) 消化性潰瘍、膵炎
(5) 心停止、循環性虚脱
(6) 精神変調、うつ状態
(7) 骨粗鬆症
(8) 緑内障、白内障

ハイドロコートン（HDC）

(1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）
(2) 続発性副腎機能不全、糖尿病（頻度不明）
(3) 消化性潰瘍、（頻度不明）
(4) 精神変調、うつ状態、（頻度不明）
(5) 骨粗鬆症、大腿骨および上腕骨等の骨無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）、
緑内障、白内障（頻度不明）

ロイナーゼ（L-ASP）

(1) アナフィラキシーショック(2%)
(2) 凝固異常（脳出血、脳梗塞、肺出血等）（頻度不明）
(3) 高アンモニア血症(12.5%)

(4) 急性膵炎（頻度不明）
(5) 昏睡・意識障害・見当識障害（頻度不明）
(6) 肝障害（頻度不明）
(7) 高脂血症（頻度不明）
(8) 糖尿病（頻度不明）

プレドニン，プレドニゾロン（PSL）

(1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）
(2) 続発性副腎機能不全、糖尿病（頻度不明）
(3) 消化性潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）
(4) 膵炎（頻度不明）
(5) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）
(6) 骨粗鬆症、大腿骨および上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）
(7) 緑内障、白内障
(8) 血栓症
(9) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）

ver キロサイド，キロサイドN（Ara-C）

(1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害
(2) ショック
(3) 消化管障害
(4) 小脳失調症等の中枢神経障害

ダウノマイシン（DNR）

(1) 心筋障害（0.1～5%未満）
(2) 骨髄抑制
(3) ショック(0.1%未満)
(4) ネフローゼ症候群(0.1%未満)

メソトレキセート（MTX）

(1) ショック、アナフィラキシー様症状
(2) 骨髄抑制（頻度不明）
(3) 重篤な肝障害（頻度不明）
(4) 重篤な腎障害（頻度不明）
(5) 間質性肺炎、肺線維症（頻度不明）
(6) 重篤な皮膚障害（頻度不明）
(7) 重篤な腸炎（頻度不明）
(8) 膵炎（頻度不明）
(9) 骨粗鬆症（頻度不明）
(10) 痙攣（5%未満）、片麻痺（5%未満）、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡（痙攣、片麻痺以外は頻度不明）

ロイケリン（6-MP）

(1) 骨髄抑制
(2) 肝障害

ロイコボリン（LV）

(1) 過敏症状（頻度不明）

(2) 血管痛（頻度不明）

6.4.2. プロトコール治療による予期される有害反応

本試験の治療レジメンで予期される有害反応（複数の薬剤併用により予期される有害反応）で最も頻度が高いと予想されるのは好中球減少時の発熱、および L-ASP による膵炎、凝固異常、アレルギー反応等である。本治療レジメンの寛解導入相、早期強化相、CNS 予防相は BFM 90 研究[4)]と類似しているが､同様の治療は既に国内の小児がん研究グループにおいても広く行われており、際立った有害事象の報告は見られていない。

但し、上記以外の重大な有害事象として腫瘍崩壊症候群（Tumor lysis syndrome；TLS）の発生がある。TLS の病態は、腫瘍細胞の崩壊とともに、細胞内に含まれる尿酸、リンが腎から排泄されるが、この際に尿酸、リン酸カルシウムが腎尿細管に結晶を形成し腎不全を引き起こす。また化学療法によく反応する場合も出現しやすい。TLS に対する予防と治療に関しては「6.9.6.腫瘍崩壊症候群」の記載に準じて速やかで適切な対応策をとる必要がある。

6.4.3. 薬剤別治療変更基準

各薬剤固有の副作用に基づく休薬・減量基準を下記に示す。肝機能障害などの副作用の原因薬剤を特定することが困難な項目は「6.4.4.症状別治療変更基準」に記載してする。骨髄抑制による変更基準は設定しないが、施設での判断が困難な場合は研究グループ毎の担当者または研究事務局に相談すること。ビリルビン値は乳児の生理的黄疸、または体質性黄疸と考えられた場合は定められた限りではない。

維持療法中の 6-MP、MTX の投与については別に定める(＜維持療法中の MTX 及び 6-MP 投与量の調整＞「6.3.4. 治療スケジュールおよび治療開始基準」p.27 参照)。

＜投与が中止になった薬剤のプロトコール変更＞

L-ASP が使用不可能となった症例は、これを除いた形で治療を続行する。

VCR

＜スキップ，減量＞

JPLSG 基準(フローシート参照)の grade 3 以上の末梢神経障害

症状が改善するまでスキップ、grade1 に改善したら 1/2 量で再開、その後症状の増悪なければ以後は減量しないで継続する。

CPA

＜スキップ，減量＞

JPLSG 基準(フローシート参照)の grade 3 以上の血尿を伴う出血性膀胱炎

症状が改善するまでスキップ、改善後次の相の CPA は 1/2 量で再開、その後症状の増悪なければ以後は減量しないで継続する(メスナ投与量は一日 CPA 量の 40%を 3 回)。

Ara-C

＜中止＞

重篤な Ara-C 症候群：治療や予防の困難な高熱や皮膚の紅斑・関節痛など

重篤な中枢神経症状：痙攣・重篤な意識障害（特に昏睡）

これらの症状が出現すれば以後の使用を中止する。

MTX

＜中止＞

神経症状を伴う白質脳症またはNCI-CTC基準のgrade 3以上の白質脳症関連の画像所見が認められるときは以後の使用を中止する。

PSL

＜中止＞

骨頭無菌性壊死

症状が出現すれば以後の使用を中止する。

なお高血圧、糖尿病は対症療法につとめ原則として休薬しない。

L-ASP

＜中止＞

膵炎

臨床症状を伴う膵炎または血清amylaseの上昇に加えて、超音波検査（超音波検査で所見が不十分なときはCT）により異常を認めた場合は、以後の使用を中止する。

脳梗塞・脳出血

アレルギー反応

NCI-CTC基準のgrade 3以上のアレルギー反応を起こした場合は、以後の使用を中止する。

＜スキップ＞

高脂血症

中性脂肪が1500 mg/dL以上でスキップし、750 mg/dL以下で再開する。次相以降はプロトコールに従い投与する。

＜中止／休薬は行わない＞

凝固線溶系の異常

AT-Ⅲを70%以上に保つようにAT-Ⅲ製剤を補充する。

6.4.4. 症状別治療変更基準

(1) 痙攣発作

2回以上の痙攣発作を生じた場合は、以後の治療方法変更に関して研究グループ毎の担当者または研究事務局に相談すること。

(2) 腎毒性

治療中「JPLSG基準(フローシート参照)のgrade 4の腎機能障害」を認めた場合は、治療を中断する。

grade 2以下となった時点で治療を再開する。但しHD-MTXの治療開始基準は別に定める。（「6.7.4. MTX投与可能条件」参照）

(3) 心毒性

超音波検査で左室短縮率（FS）が0.28未満（駆出率 EFでは0.63に相当）の場合には、0.28以上になるまでDNR、およびCPAの投与を中断する。

他の心機能異常を認める場合には小児循環器専門医に相談すること。

(4) 肝毒性

治療中「JPLSG基準(フローシート参照)のgrade 4の肝機能障害」を認めた場合は、治療を一時中断し、肝庇護剤の投与を開始する。但し、ビリルビン値は年齢別基準値の5倍を超えた場合に治療を中断する。原則としてgrade 2以下となった時点で治療を再開する。但しAST/ALTに関して年齢別検査基準値(フローシート参照)の10倍以下で再開してもよい。6-MPが肝機能障害に関与していると考えられる治療相では年齢別検査基準値の10倍以下に改善するまで6-MPを規定量の半量投与としてもよい。（それでも改善しないときは研究事務局に問い合わせる。）ビリルビン値は乳児の生理的黄疸、または体質性黄疸と考えられた場合は

定められた限りではない。

(5) 高血糖

1) 空腹時血糖≧250 mg/dL が持続、尿ケトン(－)の時：ステロイドは半量で、L-ASP は規定量のまま投与する。L-ASP 投与時の高血糖は輸液中の糖濃度を調節し血糖をコントロールする。血糖 300 mg/dL 以上が持続すればインスリンを併用する。

2) 空腹時血糖≧250 mg/dL が持続、尿ケトン(＋)の時：ステロイド、L-ASP の投与は中断し、血糖とケトアシドーシスの補正を行う。改善後はステロイド半量で、L-ASP は規定量で治療を再開する。L-ASP 投与時の高血糖は、輸液中の糖濃度を調節し血糖をコントロールする。血糖 300 mg/dL 以上が持続すればインスリンを併用する。

6.4.5. 年齢と体重による変更基準

(1) 1 歳未満は薬剤投与量をプロトコール規定の 2/3 に減量する。髄注については、年齢規定量(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)で投与する。

(2) 肥満児に対する薬剤投与量は IBW (ideal body weight) の 30%肥満までを最大とし、それ以上は増量しない。(付表「幼児学童用肥満度判定曲線」参照)

6.5. 治療中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

(1) 寛解導入相終了後の効果判定時に「6.2.3. 効果判定時期とプロトコール治療継続条件」の「プロトコール治療継続条件」に該当しなかった場合

(2) 原疾患が再発、進行した場合

(3) 以下に規定する期間内に治療を終了できなかった場合および治療を再開できなかった場合
(下記の原因がやむをえない有害事象による場合はこの規定から除外される。)

- 寛解導入相開始から 12 週以内に早期強化相を終了出来ない場合
- CNS 予防相を 6 週以内に終了出来ない場合
- 再寛解導入相を 6 週以内に終了できない場合
- 早期強化相投薬終了日翌日から 4 週間以内に CNS 予防相を開始できなかった場合
- CNS 予防相投薬終了日翌日から 3 週間以内に再寛解導入相を開始できなかった場合
- 再寛解導入相投薬終了日翌日から 4 週間以内に維持療法を開始できなかった場合
- 6 週間以上維持療法を中断した場合

(4) 患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合

(5) 担当医師により中止が必要と判断された場合

(6) 登録後、不適格性が判明した場合

(7) プロトコール治療中の死亡

(8) 著しいプロトコール逸脱のためリンパ腫委員会より中止の指示があった場合

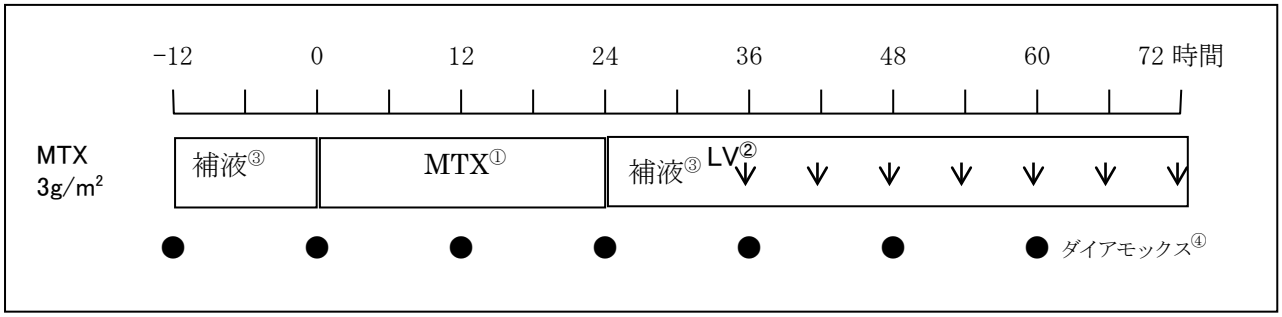
※ プロトコール中止日は(7)の場合は死亡日、他の場合は治療中止と判断した日とする。
なお、中止が決まり次第、中止届を提出すること。

6.6. 治療完了基準

すべてのプロトコール薬剤投与が終了した時を治療完了とする。治療開始から 2 年で終了とする。完了日は最終薬剤投与日とする。

6.7. MTX 大量療法の方法

6.7.1. MTX 投与スケジュール



6.7.2. 大量 MTX (3 g/m²)投与法

① 24 時間投与法：MTX3 g/m² を 2400 mL/m² の電解質液（ソリタ T_3 など） 500 mL+メイロン 20 mL 混液に溶解し、24 時間持続静注。電解質液 500 mL+メイロン 20 mL 液を 100 mL/m²/hr で持続静注し、側管より MTX を原液のまま輸注する方法もある。使用するメイロンの濃度は 8%、7.2%のどちらでも良い（十分な尿のアルカリ化が得られれば良い）。

② Citovorum factor（ロイコボリン：LV）は MTX 投与開始 36 時間目より 15 mg/m² を 6 時間毎 7 回静注する。

③ 電解質液 500 mL+メイロン 20 mL 液による輸液を、MTX 投与 12 時間以上前より 100 mL/m²/hr の速度で持続静注開始し、72 時間まで行う。①の MTX 投与中は中止する。

④ ダイアモックス（5 歳未満：125 mg、5 歳以上：250 mg）を MTX 投与前 12 時間より、12 時間毎に 7 回経口または静注で投与する。

⑤ 投与開始より 48 時間までに、尿の pH が 7.0 未満に低下したときは、メイロン 10 mL を静注する。

⑥ 尿の pH を酸性化する薬剤（フロセミド、エタクリン酸、サイアザイド系利尿剤）の投与は避ける。

6.7.3. MTX 投与時注意事項

① MTX 投与後最低 3 日間は、血中 MTX 濃度、BUN、Cre、肝機能、血清電解質を連日測定する。水分出納には厳重な注意を払う必要がある。

② 他剤との相互作用：

- アミノグリコシドなどの腎機能を悪化させる薬剤は MTX の排泄を遷延させ、全身毒性を生じさせる可能性がある。
- サリチル酸やスルホンアミドのような NSAID の同時投与も避ける。
- ペニシリンは MTX の尿細管からの能動的な分泌を妨げることがある。
- ST 合剤の予防投与は、MTX 投与後血中濃度が 0.1μM 以下となったときより 3 日間連続投与（3 投 4 休）し、次の MTX の投与 1 週間前には休止しておく。

6.7.4. MTX 投与可能条件

① クレアチニン・クリアランスが 60 mL/min/1.73 m² 以上、または血清クレアチニンが年齢上限値（97.5%）以下。

② 好中球数（band+seg）500/μL 以上、血小板数 50,000/μL 以上。いずれも骨髄が回復傾向にあることを確認すること。

③ 総ビリルビン値が年齢上限値（97.5%）以下、AST（GOT）と ALT（GPT）は年齢別検査基準値（フローシート参照）の 10 倍以下。

④ 重症感染症、胸水や腹水等の体腔内への液体貯留、脱水症状がある場合はこれを改善させた後に開始する。

6.7.5. 血中 MTX 濃度測定とロイコボリン（LV）救助の条件

血中 MTX 濃度は、投与開始後 48 時間、72 時間の 2 回測定する。可能であれば 24 時間も測定するのが望ましい。各投与法での予想血中 MTX 濃度は表 2 に示してある。通常では 5 g/m^2/24hr 投与時を除いて MTX 濃度が危険基準値（48 時間値で 1 μM、72 時間値で 0.1 μM）以上に増加する可能性は低い。MTX 濃度が危険基準値以下の場合は予定どおり LV 15 mg/m^2 を 6 時間ごとに経口または静注で投与する。経口投与する場合には、LV 投与前後 30 分は他の経口薬剤の投与を避ける。投与後 30 分以内に嘔吐した場合は、同量を再投与する。嘔吐や下痢が持続しているときには、静注にて投与する。MTX 濃度が危険基準値以上であるときには LV 救助を追加または増量すると共に MTX が 0.1 μM※以下になるまで 24 時間ごとに血中 MTX 濃度を測定する。口腔粘膜障害予防のためのロイコボリンによる含嗽は使用しない。

※ 但し、MTX 濃度測定下限が 0.1μM より高い検査室では、72 時間の MTX 濃度が 0.2 μM 以下になれば以後の LV 救助は中止して良い。

表 2　予想血中 MTX 濃度（μM）

MTX 投与法	3 g/m^2/24hr
投与開始後時間(hr)	
24	10 - 100
48	0.1 - 1
72	＜ 0.1

MTX 3 g/m^2/24hr 投与時の危険基準値

- 48 時間値で MTX の血中濃度が 1μM を超えた場合：LV の投与量を表 3 に従って増量し、MTX の血中濃度が 0.1μM 以下に低下するまで 6 時間毎に投与（静注）を継続する。
- 72 時間値で MTX の血中濃度が 0.1μM※を超えた場合：＞0.1-≦1μM の場合は LV 15 mg/m^2 の 6 時間毎投与（静注）を MTX の血中濃度(24 時間毎に測定）が 0.1μM 以下に低下するまで継続する。MTX の血中濃度が 1μM を超える場合や予想どおり低下しない場合は冊子「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法」の図 10 を参考に LV 投与計画を立てるか、研究事務局に相談する。

※ 但し、MTX 濃度測定下限が 0.1 より高い検査室では、72 時間の MTX 濃度が 0.2 μM 以下になれば以後の LV 救助は中止して良い。

表 3　MTX 投与開始後 48 時間の血中 MTX 濃度とロイコボリン投与方法

MTX 濃度(μM)	＞1-≦2	＞2-≦3	＞3-≦4	＞4-≦5	＞5*
LV 投与量	30 mg/m^2 iv 6 時間毎	45 mg/m^2 iv 6 時間毎	60 mg/m^2 iv 6 時間毎	75 mg/m^2 iv 6 時間毎	LV(mg)=MTX 濃度(μM)x 体重(kg) **div 6 時間毎
報 告	報告不要				研究事務局に連絡を要する

＊　MTX 濃度 5μM を超える場合の LV 投与量は表 3 のように Equimolar Rescue で計算すると体重の多い年長児では LV 投与量が 100mg を大幅に超える場合が生じるので、この場合には冊子「メトトレキサート・ロイコボリン救助療法」の Bleyer の図 10 に従って LV 投与量を決定してもよい。

＊＊高 Ca 血症を生じないように 1 時間点滴で投与する。

6.8. 併用療法

6.8.1. 外科的治療

骨病変

骨の単独病変の場合は生検が必須である。他部位の病変により診断がされた場合には、骨病変に対する外科的処置（生検を含む）は原則として行わない。但し治療中あるいは治療終了後、腫瘍残存もしくは新病変発生の疑いがある場合は生検を行う必要がある。

6.8.2. 放射線療法

原発巣、中枢神経系を含め放射線照射は行わない。

6.8.3. 造血幹細胞移植

初回寛解状態での移植は行わない。

6.8.4. 許容されない併用療法

本試験では以下のいずれの治療も行わない。

(1) プロトコール治療レジメンに含まれない抗腫瘍剤の使用
　「輸血」や「アレルギー反応」時のステロイド投与は可とする。
(2) 腫瘍切除を目的とした外科的治療　（残存腫瘍に対する生検は除く）
(3) 放射線治療

6.9. 支持療法

以下の支持療法が推奨される。但し、行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

6.9.1. 中心静脈カテーテル

小児悪性リンパ腫の治療では、抗がん剤の投与、大量輸液や輸血のために血管の確保が必要になる。従って個人差はあるが、末梢からの血管確保が困難になる状況では治療継続のため長期に使用可能な中心静脈カテーテルの留置が強く勧められる。

6.9.2. 感染予防

全症例において、治療終了 3 ヵ月後までの期間は、ST 合剤（バクタ、バクトラミン）を 0.05-0.1 g/kg/day で週に 3 回ないしは 1 日毎の内服投与が強く勧められる。但し、ST 合剤は MTX 代謝遅延を生じる可能性があるので大量 MTX 治療開始 1 週前には休薬しておく。ST 合剤の予防投与は、MTX 投与後血中濃度が 0.1μM 以下となったときより 3 日間連続投与（3 投 4 休）する。

6.9.3. 発熱と好中球減少

プロトコール治療中には大多数の患者に 38℃以上の発熱が予測される。もし末梢血の好中球数 500/μL 未満の発熱が認められる場合には、適切な培養検査施行後、広範囲スペクトルの抗生物質を投与する。発熱の原因が不明で好中球数 500/μL 未満の発熱が 5 日以上持続する場合には、抗真菌剤の投与も考慮する必要がある。広範囲スペクトルの抗生物質投与は好中球数が 500/μL 以上で発熱が 24 時間以上認められなくなるまで続けるのが望ましい。

6.9.4. 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)

使用については特に規定しない。

6.9.5. 血液製剤

化学療法や出血により貧血が進行した場合にはヘモグロビン濃度8 g/dL以上を保つように濃厚赤血球輸血を実施する。輸血後移植片対宿主病(GVHD)予防の為に血液製剤に対する放射線照射実施は必須である。

血小板輸注は血小板数が 1～3 万/μL 以下で出血症状を認める場合、あるいはその危険がある場合に適応となる。輸血後移植片対宿主病(GVHD)予防の為に血液製剤に対する放射線照射実施は必須である。

6.9.6. 腫瘍崩壊症候群 (Tumor lysis syndrome;TLS)

TLS の病態は、腫瘍細胞の崩壊とともに、細胞内に含まれる尿酸、リン（リンパ芽球に多い）が腎から排泄されるが、この際、尿酸、リン酸カルシウムが腎尿細管に結晶を形成し腎不全を引き起こす。カリウムも同時に上昇し高カリウム血症をきたす。治療開始前でも自然に腫瘍崩壊が起こり、TLS を来すことも多いので注意する。化学療法によく反応する場合も出現しやすい。体内腫瘍量の多い進行例では、高頻度に TLS を来すので透析可能な施設で治療を開始する。また治療開始前より心電図モニターを行い、最初の 2～3 日は 6～8 時間毎に、血液生化学検査や尿量を測定することが望ましい。

＜よくみられる異常＞

(1) 高尿酸血症→嘔吐（10～15 mg/dL)、腎不全（＞20 mg/dL）
(2) 高 K 血症→テント状 T 波、P 波の消失、QRS 波の増大
(3) 高 P 血症、低 Ca 血症→腎不全、テタニー

＜予防＞

化学療法を開始すればどんな例でも尿酸腎症の危険がある。予防のために十分な輸液、尿のアルカリ化、アロプリノールの投与を化学療法開始 12 時間以上前から行う。

(1)尿酸拮抗剤：アロプリノール（10 mg/kg, 300 mg/m^2 分 3）
アロプリノールは、xanthine oxidase を阻害するため、尿酸の産生を低下させる。

(2)輸液：2,400～3,000 mL/m^2/day（Max: 4000 mL/day)
K を含まない液を用いる。尿量が十分得られない時や浮腫を認める時は利尿剤としてダイアモックスを使用する。ラシックスは尿を酸性化するが、高尿酸血症の兆候がなければ、尿 pH のチェックを行いながらラシックスを投与してもよい。尿量は 100ml/m^2/hr 以上を保つようにする。

(3)尿のアルカリ化(pH7～7.5)：メイロン 100～150 mL/m^2/day。尿 pH は 1 日 3 回以上チェック。K を含まない液（500 mL）+メイロン 1A（20 mL）の基液で 3000 mL/m^2/day の投与が勧められる。尿 pH が 7.0 未満ならさらにメイロン 1A（半量輸液ボトル内、半量静注）を追加する。3000 mL/m^2/day の輸液を行えば、輸液過剰となる可能性があるので注意を要する。
尿 pH は 7.0～7.5 でのコントロールが望ましい。pH が 7.5 を超えるとヒポキサンチン結晶が、pH8.0 を超えるとリン酸カルシウム結石が出現しやすい。血清重炭酸塩レベルが 30mEq/L を超えるか、または尿 pH が 7.5 を超えるときにはメイロン投与を中止する。

(4) ラスリテック（ラスブリカーゼ）またはフェブリク（フェブキソスタット）を使用する。

上記予防治療にも関わらず、電解質代謝異常が進行する場合には以下の治療法を考慮する。

これらの治療に反応せず電解質代謝異常と腎不全が進行する場合には透析を考慮する[26]。
腹膜透析は腹部・骨盤部病変のある患者には禁忌である。

1. 高尿酸血症

予防と基本的に同一。

2. 高 K 血症

K 投与中止、ラシックス投与（0.5～1 mg/kg 静注)。

GI 療法

20%ブドウ糖液 50 mL+レギュラー(即効型)インシュリン 2 単位を 2.5 mL/kg/hr で点滴静注。
効果の出現は 30 分、K を 1～2 mEq/L 減少させ、効果は数時間持続する。
細胞内へ K を移動させる。

メイロン（1～2 mL/kg）

アルカリ化により K を細胞内にシフトする。効果は 15 分以内に出現し、その効果は 1～2 時間持続。

ケイキサレート（0.5～1 g/kg）

1 g につき 2～5 mL の蒸留水に懸濁し注腸（30～60 分放置）または経口投与。

カルチコール（0.1～1.0 mL/kg）

緊急時に使用。ゆっくり（3～5 分）と心電図モニターをみながら投与。最も即効性があり効果は 1～2 時間持続。細胞外の Ca 濃度を上昇させ、細胞膜の閾値電位を低下させる。

3. 高 P 血症、低 Ca 血症

高 P 血症、低 Ca 血症が続くと、尿路結石や胆石が生じる。まず輸液と利尿剤投与で尿中 P 排泄を促進する。尿の PH が 8 以上になるとリン酸カルシウムが析出してくるので、尿の過度のアルカリ化をさけ尿PHを7以上7.5以下に保つ。また水酸化アルミニウムを100～150 mg/day を分 3 で内服させ、腸管からの吸収を抑える。なお高 P 血症に伴う低 Ca 血症を Ca 製剤で補正すると結石が生じるので禁忌である。

7. 薬剤情報

ここでは本試験で使用する薬剤情報の主なものを記述する。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

7.1. アルキル化薬

核酸蛋白などにアルキル基を結合させる能力をもつ化合物の総称。DNA をアルキル化して DNA 複製を阻害し、細胞死をもたらす。この作用は細胞周期に無関係に働き、G_0期の細胞にも作用する。増殖が盛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。

エンドキサン(CPA)

一般名	：	シクロホスファミド
剤型	：	注 100 mg および 500 mg
溶解方法	：	シクロホスファミド 100 mg に注射用水 5 mL を加えて溶解する。
保存方法	：	室温保存（30℃以下）
主な副作用	：	骨髄抑制、悪心、嘔吐、脱毛、出血性膀胱炎、性腺機能不全、肝機能障害、二次癌（白血病，膀胱癌など）
薬物動態	：	肝臓で代謝。投与 2～3 時間目に血中濃度は最高値に達し、以後漸減して 24 時間後にはほぼ血中より消失し、主として腎より排泄される。
注意事項	：	出血性膀胱炎に注意が必要

7.2. 代謝拮抗薬

核酸や蛋白合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物で、DNA 合成の盛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かれる。分裂期の細胞に特異的に作用することが多い。

＜葉酸代謝拮抗薬＞

メソトレキセート(MTX)

一般名	：	メトトレキサート
剤型	：	注 5 mg、50 mg、200 mg　錠 2.5 mg
溶解方法	：	生理食塩水または 5%ブドウ糖液等に加えて 250～500 mL となるように調整する。
保存方法	：	室温保存
主な副作用	：	骨髄抑制、悪心、嘔吐、口内炎、潰瘍、粘膜障害、脱毛、肝機能障害（大量投与にて肝細胞壊死)、腎障害(尿細管や集合管で結晶化し急性腎不全を起こす)、出血、神経毒性（主として髄腔内注入の際生じる） ・急性の髄膜炎とミエロパチー（髄注 2 時間～3 日後から起こる） ・白質脳症（慢性期に生じる） 髄注時には他に頭痛、悪心、嘔吐、頸部硬直などが起きる可能性がある。
薬物動態	：	肝臓で代謝され活性体となり、投与 24 時間までに 68～100% が腎臓より排泄される。大量投与の際には脳脊髄液へ移行。
注意事項	：	尿のアルカリ化と十分な水分の補給を行う。尿を酸性化する利尿剤の使用を避ける。

ロイコボリン(LV)

一般名　：ロイコボリンカルシウム
剤型　：注 3 mg
保存方法　：室温保存
主な副作用　：ショック、アナフラキシー様症状（本剤のみで副作用発現頻度が明確となる調査は実施していない。）
薬物動態　：健常成人に 15 mg を静脈内投与した時の血清中ロイコボリン濃度は投与 5 分後に最高値に達し、半減期は 5 時間である。また、活性型葉酸は、1 時間後に最高値となり、半減期は 2.5 時間である。

＜ピリミジン代謝拮抗薬＞

キロサイド，キロサイドN(Ara-C)

一般名　：シタラビン
剤型　：注 20 mg、40 mg、60 mg、100 mg、200 mg、400 mg（キロサイドN）
溶解方法　：静注の場合は、250～500 mL の生理食塩水または 5%ブドウ糖液等に混合する。
保存方法　：室温保存
主な副作用　：骨髄抑制（1 回投与では 10～14 日間で最低値となる。持続静注では 1 回投与より強い骨髄抑制となる)、悪心・嘔吐、粘膜障害、胃腸障害、中枢神経障害（大量で)、アナフィラキシーショック、 急性呼吸促迫症候群、Ara-C 症候群
薬物動態　：生体内半減期 2～3 時間。生体内に広く分布し、髄液内にも移行する。90% が肝で非活性体に代謝され 24 時間以内に尿中に排泄。
注意事項　：皮下･筋肉内投与後神経麻痺または硬結をきたす事がある。

＜プリン代謝拮抗薬＞

ロイケリン(6-MP)

一般名　：メルカプトプリン
剤型　：散 10%
保存方法　：室温保存
主な副作用　：骨髄抑制、肝障害、血尿、胃腸障害、過敏症、脱毛
薬物動態　：投与後 2 時間で血中濃度は最高値。投与 6 時間後 11%が尿中排泄。
注意事項　：感染症・出血傾向の発現または増悪に十分注意すること。

＜その他＞

ロイナーゼ(L-ASP)

一般名　：L-アスパラギナーゼ
剤型　：注 5000 KU、10000 KU
溶解方法　：2～5 mL の注射用水に溶解し、その溶液を更に補液で 200～500 mL に希釈する。生理食塩水で直接溶解すると塩析のため白濁することがあるので､極力避ける。筋注の時は 5000 単位を 5%TZ 1 mL で溶解する。
保存方法　：冷所保存
主な副作用　：アナフィラキシーショック、凝固異常（脳出血、脳梗塞、肺出血等)、急性膵炎、高アンモニア血症、昏睡・意識障害・見当識障害、肝障害、高脂血症、脳の器質的障害、悪心・嘔吐、糖尿病、骨髄抑制、
薬物動態　：6 日間連続点滴静注で 5 日目に血中濃度は最高値。投与 24 時間以内に 0.014～0.032%しか排泄されない。
注意事項　：ショックがあらわれるおそれがある。

7.3. 抗生物質（アントラサイクリン系）

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。

ダウノマイシン(DNR)

一般名　：ダウノルビシン
剤型　：注 20 mg
溶解方法　：10 mL の生理食塩水を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。
保存方法　：室温保存
主な副作用　：骨髄抑制、心筋障害、貧血、出血傾向、発熱、悪寒、脱毛、発疹、心不全、ショック、ネフローゼ症候群
薬物動態　：投与 24 時間までの尿中総排泄率は 6.5～17%。
注意事項　：薬液が血管外に漏れると硬結、壊死。

7.4. 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。細胞分裂が盛んな細胞や神経細胞などに作用を及ぼす。

＜ビンカアルカロイド＞

オンコビン(VCR)

一般名　：ビンクリスチン
剤型　：注 1 mg
溶解方法　：オンコビン 1 mg に注射用水又は生食 10 mL を加えて溶解し、必要量を静注する。血管外漏出を生じないように注意する。
保存方法　：冷所保存
主な副作用　：末梢神経障害（指先の痺れ感と深部腱反射の減弱、消失. 後期は運動機能障害、手の伸展筋、足の背屈筋の減弱から手足の下垂）、自律神経障害（便秘、麻痺性イレウス、尿貯留、排尿困難）、脱毛、痙攣、起立性低血圧、ADH 分泌異常症候群（SIADH）、骨髄抑制、局所壊死（薬剤の血管漏出時）
薬物動態　：生体内半減期 10～155 時間。肝代謝で 40～70% は胆汁排泄。
注意事項　：髄腔内、皮下、筋肉内投与はしない。薬液が血管外に漏れると硬結･壊死。

7.5. 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。

プレドニン，プレドニゾロン(PSL)

一般名　：プレドニゾロン
剤型　：錠 5 mg　注 10、20、50 mg（水溶性）（プレドニン）
散 1%、錠 5 mg（プレドニゾロン）
保存方法　：室温保存
主な副作用　：誘発感染症、感染症の増悪、副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、食欲亢進、膵炎、精神障害、大腿骨・上腕骨の骨頭壊死、脂肪肝、血圧上昇、緑内障・白内障、多毛、満月様顔貌、体重増加、長期投与で発育抑制、頭蓋内圧亢進症状、痙攣、体液・塩分貯留、高血圧、高脂血症

薬物動態　：肝臓で代謝し、活性化することによって作用を発揮する。投与 1～2 時間目に血中濃度は最高値に達し、血中半減期は約 150 分。7 日間で 40～75%が尿中に排泄される。

注意事項　：長期投与により、発育抑制、頭蓋内圧亢進が現れることがある。抗けいれん剤との併用でその作用が減弱する。抗凝固剤の作用を減弱させることがある。利尿剤との併用で低 K 血症が現れることがある。大量投与により、CSA の血中濃度が上昇することがある。

ソルコーテフ，サクシゾン，ハイドロコートン(HDC)

一般名　：ヒドロコルチゾン

剤型　：注 100、250、500、1000 mg （ソルコーテフ)、 注 100、200、500、1000 mg（サクシゾン)、注 100、500 mg（ハイドロコートン）

保存方法　：室温保存(遮光)

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

薬物動態　：血中半減期は約 100 分。

注意事項　：β2刺激剤との併用で低カリウム血症が出現することがある。

8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

8.1. 治療開始前の検査と評価

(1) 完全な病歴と理学的所見の採取、体表面積（身長と体重から計算式にて算出する）

(2) 尿検査：定性(PH、比重、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体)、沈渣

(3) 血球検査：白血球、血小板、Hb、Hct、赤血球、白血球分画

(4) 生化学検査：TP、ALB、AST、ALT、T.Bil、BUN、Cre、UA、LDH、ALP、AMY、Na、K、Cl、Ca、P、血糖、CRP、sIL-2R、T-Cho、TG

(5) 免疫学検査： IgG、IgA、IgM

(6) ウイルス検査：HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBsAg、HCV 抗体、
（HIV 抗体、HTLV-1 抗体は同意を得てから実施する。）

(7) 凝固機能検査：PT、APTT、fibrinogen、AT-Ⅲ、FDP、D dimer

(8) 骨髄検査：複数箇所の骨髄穿刺、有核細胞数、巨核球数、分類（少なくとも有核細胞 500 個をカウントする)、必要に応じて骨髄生検

(9) 髄液検査：細胞数、蛋白、糖、細胞診

(10) 画像検査

胸腹部単純写 2 方向
腹部 CT、腹部 MRI のいずれか１つ以上
骨シンチないしは全身骨 X 線（臨床適応時のみ）
脳、脊髄の CT ないしは MRI（CT、MRI は可能なかぎり早期に行う）

(11) 心機能検査：心電図、心エコー

(12) 病理学的検査：「3.3.病理学的診断」参照

(13) 染色体分析：腫瘍組織または腫瘍細胞を含む胸水・腹水・骨髄などの検体を提出

8.2. 治療期間中の検査と評価

8.2.1. 治療期間中の検査

寛解導入相の検査

・寛解導入相中（「8.2.2. 注意事項」参照）

血球、生化学、尿検査
凝固機能検査
髄液検査

・寛解導入相終了時

血球、生化学、尿検査
腫瘤性病変の画像評価

早期強化相の検査

・早期強化相開始前

身長、体重
血球、生化学、尿検査

・早期強化相中（「8.2.2. 注意事項」参照）

血球、生化学、尿検査
髄液検査

・早期強化相終了時

血球、生化学、尿検査

CNS 予防相の検査

・CNS 予防相開始前

身長、体重
血球、生化学、尿検査
24 時間 Ccr
頭部 MRI は HD-MTX 開始前までに一度は実施する

・CNS 予防相中（「8.2.2. 注意事項」参照）

髄液検査

・各 HD-MTX 投与前

血球、生化学、尿検査

・各 HD-MTX 投与後

血球、生化学（BUN・Cre・肝機能・血清電解質に特に注意）、尿検査
24 時間 Ccr（HD-MTX 投与後少なくとも 1 回は測定する）
血中 MTX 濃度（投与開始後 24・48・72 時間：可能であれば 24 時間も測定する）

・CNS 予防相終了時

血球、生化学、尿検査

再寛解導入相の検査

・再寛解導入相開始前

身長、体重
血球、生化学、尿検査
凝固機能検査

・再寛解導入相中（「8.2.2. 注意事項」参照）

血球、生化学、尿検査
凝固機能検査
髄液検査

・再寛解導入相終了時

血球、生化学、尿検査

維持療法の検査

・維持療法開始前

身長、体重
血球、生化学、尿検査

・維持療法中

身長、体重
血球、生化学、尿検査

・維持療法終了時

血球、生化学、尿検査
画像検査
頭部 MRI
心エコー、心電図
内分泌学的検査

8.2.2. 注意事項

(1) 脳脊髄液：各髄注時に細胞数、髄液蛋白／糖、細胞診を行う。

(2) 寛解導入相中、再寛解導入相中ではL-ASPの副作用チェックのため、少なくとも週2回PT、APTT、fibrinogen、AT-Ⅲ、脂質、血清AMY、血糖、尿糖等を測定する。再寛解導入相における血清AMY値は特に注意する。

8.2.3. 治療終了時

全ての症例に病変部位のCR確認のために画像検査などを実施する。頭部MRI、心エコー、内分泌学的検査(「8.3.3.性腺機能モニタリング」参照)も併せて実施する。

＜　検査スケジュール　＞

	治療開始前	寛解導入相		早期強化相			CNS予防相			再寛解導入相			維持療法		
		期間中	終了時	開始前	期間中	終了時	開始前	期間中	終了時	開始前	期間中	終了時	開始前	期間中	終了時
身長・体重	◎			◎			◎			◎			◎	◎	
尿検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血球検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
生化学検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
24時間Ccr							◎	◎							
免疫学検査	◎														
ウイルス検査	◎														
凝固機能検査	◎	◎								◎	◎				
骨髄検査	◎														
髄液検査	◎	◎			◎			◎			◎				
画像検査	◎		◎												◎
頭部MRI	◎（HD-MTX前に一度は検査実施）														◎
心機能検査	◎														◎
病理学的検査	◎														
染色体分析	◎														
内分泌学的検査															◎
血中MTX濃度								◎							

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 治療後経過観察

治療終了後 1 年間は毎月 1 回外来で経過観察する。治療終了後 2 年目は 3 ヶ月に 1 回、治療終了後 3 年目は 6 ヶ月に 1 回外来で経過観察する。

治療終了後 4 年目以降は年 1 回の外来経過観察とする。BFM 90 研究[4]においては再発の危険性が治療開始後 18 ヶ月以後に少なくなると報告されているが、長期観察は治療による晩期障害の発見のために重要である。

この晩期障害は主として心毒性と性腺機能障害である。

8.3.2. 心機能モニタリング

心エコーと心電図は治療終了時に実施する。結果が正常の場合はその後、治療終了後 3 年に 1 回実施する。

8.3.3. 性腺機能モニタリング

男児

男児は思春期終了まで睾丸容積検査、Testosterone、LH、FSH 検査を 2 年に 1 回実施する。
異常があれば更に検査回数を増やす。精子検査も実施するのが望ましい。

女児

女児は初潮と月経周期を記録する。思春期終了後 1 回は Estradiol、 LH、 FSH 検査を実施する。

9. データの収集

以下の書類は FAX にて提出する。但し郵送も可とするが、その場合は施設にコピーを保管する。

9.1. 初診時レポート

患者背景、初診時所見を記録するための用紙。

プロトコール治療開始後 4 週間以内に FAX にて提出。

※プロトコール治療が途中で中止した症例については、初診時レポートが未提出の場合、速やかに提出すること。

9.2. フローシート

治療経過(薬剤投与量、治療変更、有害事象の grading など)を記録するための用紙。

次治療相開始後 2 週間以内に FAX にて提出。

※プロトコール治療を途中で中止した症例については、中止日までのフローシートを速やかに提出すること。

＜用語の定義＞

中断：特定の薬剤または治療全体を一旦休み、治療再開する条件が揃うのを待つこと。

中断後の対応は、以下の項目に分類される。

休薬：治療薬一剤以上の投与間隔の延長または投与を規定より遅らせること。

延期：治療薬全体の投与間隔の延長または投与を規定より遅らせること。

スキップ：治療薬一剤以上を投与せず、次に進むこと。

中止：特定の薬剤または治療全体の永久的・継続的取りやめ。再開はしない。

・フローシートに使用される薬剤投与法の略語は下記のとおりである。

po：経口投与、iv：静注、div：点滴静注、im：筋注、HD：大量
DIT:2 剤髄注、

9.3. 中止届

中止を報告するための用紙。「6.5. 治療中止基準」のいずれかに該当する場合、速やかに FAX にて提出する。

9.4. 転院届

転院を報告するためのもの。転院した場合、転院前の施設より報告する。

9.5. 追跡調査

治療完了後の経過を報告する用紙。半年に 1 回追跡調査用紙が各施設に送られる。
記入後速やかに提出。

9.6. その他の提出書類

下記の書類については、プロトコール治療開始後 4 週間以内にデータセンターへ提出する。

1) 自施設での病理診断結果
（コピーし、患者名を JPLSG 登録コードまたは LLB-NHL03 登録 No.に変更後 FAX にて提出）
2) 自施設での染色体検査結果のコピー
（コピーし、患者名を JPLSG 登録コードまたは LLB-NHL03 登録 No.に変更後 FAX にて提出）
3) 自施設でのマーカー検査結果のコピー
（施行例のみ；コピーし、患者名を JPLSG 登録コードまたは LLB-NHL03 登録 No.に変更後 FAX にて提出）

9.7. データクリーニング

データセンターでは提出された書類を確認し、空欄・内容矛盾があった場合は、FAX あるいは電話にて施設に問い合わせを行う。全ての情報が揃い次第、データをシステムに入力する。予め、JPLSG リンパ腫委員会にて定められた許容範囲を超える逸脱例に関しては、データセンターよりリンパ腫委員会に報告され、審査・検討される。著しい逸脱例に関しては、データセンターより研究代表医師に速やかに報告され、迅速に対応される。

9.8. データの管理・保存

本試験では、診療情報の管理に記録用紙（CRF）を使用する。研究責任医師または研究責任医師に指名されたものは収集された症例情報を速やかに CRF に記入し、データセンターに提出する。
研究責任医師または研究責任医師に指名された者が、記入・訂正の全てを実施し、必要に応じて問合せを行い、また担当データマネージャー等が作成した問合せに対応する。
研究責任医師は全記入値の原データを施設内で適切に管理し、CRF 記入値が正確であることを確認する。情報については、データセンターにて当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日までの期間、適切に保管する。
参加施設側における本試験に係る文書、原資料は、本試験が終了した日から 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。

10. 疾病等（有害事象）の報告

10.1. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価にはフローシートの急性毒性判定基準及び付表の NCI-CTC Version2.0 を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれ定義内容に最も近いものに grading する。

10.2. 報告義務のある有害事象

緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となる。

(1) 予期されない grade 4 の非血液毒性

(2) プロトコール治療中またはプロトコール治療薬最終投与日から 30 日以内のすべての死亡

※プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、プロトコール治療薬最終投与日から 30 日以内であれば緊急報告の対象となる。(「30 日」とはプロトコール治療薬最終投与日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す。)

通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

(1) 予期される grade 4 の非血液毒性（但し、下痢と嘔吐は除く）

(2) 予期されない grade 2、3 の非血液毒性

(3) プロトコール治療薬剤最終投与日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。

(4) 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

(5) その他重大な医学的事象

上記のいずれにも該当しないが、研究代表医師・研究委員会・研究参加施設で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

10.3. 有害事象の報告手順

10.3.1. 実施医療機関の管理者への報告と研究代表医師の義務

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、臨床研究実施者または、研究責任医師が「報告義務のある有害事象」の発生を知った場合は、速やかに患者に適切な治療を行う。また、研究責任医師は実施医療機関の管理者へ報告するとともに、「緊急報告と通常報告」の手順に従い当該研究との因果関係の有無にかかわらず、速やかに研究代表医師に報告しなければならない。

研究代表医師は「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、研究代表医師と研究責任医師は、必要な対応を行う。

10.3.2. PMDA と認定臨床研究審査委員会への報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、研究代表医師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。

10.3.3. 緊急報告と通常報告

重篤な有害事象が生じた場合、施設研究責任医師は以下の手順に従う。

緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに施設研究責任医師に伝える。

連絡がとれない場合は、担当医師はその責務を代行しなければならない。

なお、研究代表医師へは以下の手順で報告する。

一次報告：

施設研究責任医師は有害事象発生後 24 時間以内に、「重篤な有害事象報告書」の所定事項を記入し、データセンターに FAX 送信を行う。（極めて緊急性の高い場合は研究代表医師に電話連絡も行う。）速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。受領後、データセンターより速やかに研究代表医師へ FAX 転送される。

二次報告：

さらに施設研究責任医師は一次報告として提出した「重篤な有害事象報告書」の未記入箇所を埋め、より詳しい情報を記述した症例報告（A4 自由書式）を別紙として作成し、両者を有害事象発生後 3 日以内にデータセンターへ FAX 送信する。受領後、データセンターより速やかに研究代表医師へ FAX 転送される。

通常報告

施設研究責任医師は「重篤な有害事象報告書」に所定事項を全て記入し、有害事象発生後 3 日以内にデータセンターに FAX 送信する。受領後、データセンターより速やかに研究代表医師へ FAX 転送される。

10.4. 報告後の対応

10.4.1. 研究代表医師および有害事象検討委員会での検討

(1) 重篤な有害事象報告書は、施設からの報告がデータセンターから研究代表医師に転送される。「緊急報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表医師は有害事象報告書の内容に関して、有害事象検討委員会の意見書を作成する。

「通常報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表医師は有害事象の治療との因果関係の有無の判定等を含む有害事象検討委員会の統一見解を、その都度データセンターへ通知する。緊急に連絡すべき事項がある場合には、研究代表医師から臨床試験参加施設およびデータセンターに通知する。

(2) 研究代表医師は、有害事象検討委員会にて審査・検討された「重篤な有害事象報告書」を定期モニタリングレポートと併せて、JPLSG 効果安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する有害事象検討委員会の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「重篤な有害事象報告書」に対する有害事象検討委員会としての検討結果や対策（臨床試験の続行/中止の判断を含む）等を添付すること。また「治療関連死」と判断されるもの、及び、「予期される grade 4 の有害事象」については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期

された範囲内か否かについての考察を含めること。

10.4.2. 施設の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に通知し情報を共有する。緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は研究責任医師に通知する。

PMDA に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。

認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生にかかわる情報を共有する。

＜用語の定義＞

(1) 有害事象 (adverse event, AE)：
被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。治療との因果関係は問わない。

(2) 有害反応 (adverse reaction, AR)：
AE のうち、医薬品、放射線、手術などのすべての治療法との因果関係が否定できないもの。

(3) 因果関係の程度：
definitely (明確に)、probably (多分、十中八九は)、possibly (ありそうな)、unlikely (ありそうにない)、not related (unrelated) (関係ない)

11. 定期モニタリング

11.1. 定期モニタリングの定義

試験が安全に、かつプロトコールに従い実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

研究代表医師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。

データセンターでは、フローシートの記入データに基づいて行われる中央モニタリングを行う。

研究代表医師は定期モニタリングレポート作成に先立って記録用紙の検討(CRF review)を行う。

また、リンパ腫委員会は、逸脱症例に対する委員会コメントを作成する。

データセンターは定期モニタリングレポートをまとめ、研究代表医師、リンパ腫委員会へ提出する。その後、研究代表医師は定期モニタリングレポートの内容に関して、リンパ腫委員会の見解および対応（試験続行についての判断を含む）を集約したリンパ腫委員会意見書を作成し、効果安全性評価委員会、JPLSG 運営委員長に提出する。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。

11.2. 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　　：不適格例
(3) 症例別進捗状況　：プロトコール治療中・中止・終了の別、中止・終了理由
(4) 安全性　　：重篤な有害事象概要一覧、有害事象 grading（治療相別 grade 3, 4）
(5) 遵守状況　　：逸脱症例（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など

11.3. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査、有効性・安全性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱という。あらかじめ、リンパ腫委員会とデータセンターとで取り決めた一定許容範囲を超える逸脱例は、データセンターからリンパ腫委員会に報告される。委員会において以下の項目を検討し、治療継続の可否を審査する。リンパ腫委員会にてプロトコール治療中止の必要があると判断された症例（プロトコール違反症例）については、研究代表医師より施設に連絡される。逸脱のうち「重大な不適合」に該当する場合、研究代表医師は重要な不適合報告書（統一書式７）を作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

・検討する項目
(1) 逸脱の内容
(2) 逸脱の理由
(3) 治療継続の可否
(4) 解析時の処理方法

12. 統計学的事項

統計解析責任者は、データベースを固定する前に、統計解析計画書を確定する。データベースを固定する前に、解析に含める研究対象者の選択、ならびに欠測データや使用しないデータ、異常値への対処を確定する。当初の主要評価項目に関わる統計的な解析計画に変更がある場合は、研究計画書及び統計解析計画書を改訂し、総括報告書においても説明する。

12.1. 主たる解析（プライマリーエンドポイントの解析）と判断基準

12.1.1. 主たる解析

プライマリーエンドポイントである 3 年無イベント生存率をKaplan-Meier法で評価する。EFSの点推定値とGreenwoodの公式による95%信頼区間を求める。95%信頼区間の下限が閾値有効率（80%）を上回る場合には、本プロトコールによる治療は有効と判断する。

12.1.2. セカンダリーエンドポイントの解析

有害事象発生割合については、原則として定期モニタリングの項目に関して、点推定値と 95%信頼区間を二項分布を用いて算出する。3 年生存率は Kaplan-Meier 法で評価する。

12.2. 症例数と試験期間の設定

12.2.1. 予想登録症例数

これまで、国内の主要な小児がん研究グループの過去の治療研究実績より、本試験への 18 歳未満の小児リンパ芽球性リンパ腫のうち、stage Ⅰ/Ⅱの登録症例数は年 8 例と見込んでいたが、プロトコール開始後の登録ペースは年 4 例の実績である。研究の重要性に鑑みて、解析可能症例数が 42 例に達するまで登録を行う。本試験の必要症例数 42 例で 10 %の不適格例があるとすると 47 例となるため年 4 例として、総登録期間は 15 年間(48 例)を予定するが、登録期間が当初の予定よりかなり延長されたことから､解析可能症例数が必要症例数 42 例に到達した時点で登録を終了する。

12.2.2. 目標有効率と必要症例数

これまでの国内外の報告から、小児リンパ芽球性リンパ腫 stage I/II の治療成績は良好と予想されるものの、症例数が少ないため、明確な基準となり得る無イベント生存率は公表されていない。そこで本試験においては、百分率で示される EFS に関して、期待有効率を 95%、閾値有効率を 80%と設定することとした。1 アームの試験で、第一種の過誤を 0.05、第二種の過誤を 0.2 とすると、必要症例数は 42 例となる。10%の不適格症例を見込めば、47 例となり、本邦の見込み登録数年間 8 例からは、6 年の登録期間で上記の統計学的仮説の検討に必要な症例数が得られるものと予想される。

12.2.3. 目標登録数と予定登録期間・追跡期間

上記の根拠により、予定登録期間は 15 年、目標症例数は 48 例とする。登録期間終了後 3 年を追跡期間とする。もし予定登録期間内に目標とする症例数に達しなかった場合には、リンパ腫委員会、効果安全性評価委員会の検討を経た上で登録期間を延長することもあり得る。

12.3. エンドポイントの設定

12.3.1. エンドポイントの設定根拠

stage Ⅰ/Ⅱにおいては、これまでの症例数が著しく少ない報告を総合すれば、ある程度良好な無イベント生存率が期待できる。本プロトコールでは、primary endpoint を 3 年無イベント生存率とし、多数例でもこれまでと同様良好な成績を達成できるかどうか評価する。あわせて治療強度を落とすことなく有害事象を軽減するために行った改変を評価するため、有害事象発生割合を secondary endpoint とする。

12.3.2. エンドポイントに関する用語の定義

全生存期間(overall survival；OS)

診断日を起算日として以下の項目の中で最短の期間と定義する。
なお診断日は自施設または中央病理診断にて病理組織診断が確定した時、あるいは病理診断未確定で細胞診、表面マーカー、染色体、遺伝子検査などにて診断が確定した時とする。

(1) あらゆる原因による死亡
(2) 生存例は最終観察日
(3) 追跡不能例は追跡不能となる以前での最終観察日

・累積生存曲線の描出、年次生存率等の計算には Kaplan-Meier 法を用い、有意差の判定には、ログランク検定を用いる。
・解析は、リンパ腫委員会での検討を経て決定した、プロトコール違反例を除く全適格例を対象として行う。

無イベント生存期間 (event-free survival； EFS)

化学療法開始日から計算して以下の項目の中で最短の期間と定義する。

(1) あらゆる原因による死亡
(2) 寛解導入不能例
　　効果判定：CR/CRu 以外 (PR、NR、PD)
(3) 再発 (Relapse)
(4) 二次がん

・累積無イベント生存曲線の描出、年次無イベント生存率等の計算には Kaplan-Meier 法を用い、有意差の有無はログランク検定を用いて判定する。
・解析は、リンパ腫委員会での検討を経て決定したプロトコール違反例を除く全適格例を対象として行う。
・追跡不能例は、追跡不能となる以前での最終確認日をもって打ち切り (センサー) とする。

＜イベント日の定義＞

(1) あらゆる原因による死亡
　死亡日
(2) 寛解導入不能例
　効果判定において上記「(2) 寛解導入不能例」で寛解導入不能と判定された場合、プロトコール治療開始日のイベントとする。
(3) 再発 (Relapse)
　画像診断で診断した場合は画像検査施行日のイベントとし、生検病理診断で診断した場合は生検施行日のイベントとする。また、臨床診断で診断した場合は臨床診断日のイベントとする。
(4) 二次がん
　画像診断で診断した場合は画像検査施行日のイベントとし、生検病理診断で診断した場合は生検施行日のイベントとする。また、臨床診断で診断した場合は臨床診断日のイベントとする。

有害事象発生割合

・フローシートに示すそれぞれの有害事象項目（JPLSG 基準）について治療相別の最重症の grade を集計する。各治療相が一部以上遂行された症例を分母とする。

	フローシートに記載の有害事象
血液学的	ヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数
消化管系	口内炎、嘔吐、下痢、便秘
膵臓	膵炎、アミラーゼ、高血糖
皮膚	皮膚の変化
凝固	フィブリノーゲン
腎毒性	クレアチニン、蛋白尿、血尿、24 時間 Ccr
肝毒性	Total Bilirubin、AST/ALT
心毒性	左室機能
肺毒性	呼吸困難
神経毒性	中枢神経系、末梢神経系
感染症	
疼痛	
アレルギー反応/過敏性	

上記以外の有害事象項目については、血液毒性以外の grade 3 以上の有害事象のみフローシートに記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて、原則として発生割合は集計しない。

・プロトコール治療の一部以上が遂行された症例（安全性評価可能症例）を分母とし、以下のそれぞれについて発生割合を求める。

1）プロトコール治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内のすべての死亡
2）最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡
3）事象別grade 4の非血液毒性(予期されるものも含む)

12.4. 中間解析

12.4.1. 中間解析と試験早期中止

登録途中で予想よりも有効性が明らかに劣っていることが判明した場合に本試験を中止する目的で、登録期間中に 2 回の中間解析を行う。中間解析は、予定登録例の 3 分の 1（16 例）、および 3 分の 2(32 例）が登録された時点以降に行う最初のモニタリングのデータを用いて行う。原則として、中間解析中も登録は継続する。

12.4.2. 中間解析の方法

本試験の中間解析実施の時点では、解析対象例はいずれも治療開始後 3 年には達しないと予想されるため、中間解析での有効性の判定には、中間解析の時点でのEFSを用いる。区間推定の上限（区間推定としては99%を用いる）が閾値無イベント生存率（80%）を下回る場合には、明らかに本プロトコールによる治療法は閾値無イベント生存率を下回る、と判断して試験を中止する。
secondary endpointに関しては、点推定値とその99%信頼区間を算出し、効果安全性評価委員会に報告する。

12.4.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとして解析担当者より直接、効果安全性評価委員会に提出され、臨床試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表医師に臨床試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

中間解析レポートの審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師は勧告内容を検討し、臨床試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。効果安全性評価委員会の承認を経て、研究代表医師は臨床試験を中止または一部を変更することができる。研究代表医師は、効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的にはJPLSG運営委員長の指示に従う。

12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコール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のぞき、primary endpoint、secondary endpointの解析は行わない。最終解析結果は統計解析責任者がデータセンターと共に「最終解析報告書」としてまとめ、研究代表医師に提出する。研究代表医師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. 規制要件と倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言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。

13.2. 患者の代理

本試験の対象である患者は未成年者であるため、担当医師は適用法の下で法的な資格のある代諾者からインフォームドコンセントを取得することを要する。また、患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかにさらに未成年者である患者の意思を確認することを必要とする。

13.3. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は、前述の「規制要件と倫理」に従って本試験を実施する。

13.4. インフォームドコンセント

13.4.1. 説明

本試験は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づきプロトコール症例登録に先立ち、担当医師は別紙の説明文書を患者または代諾者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明するとしていた。平成 30 年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、以降の試験遂行に際しては、「規制要件と倫理」を満たした説明文書について認定臨床研究審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可が得られ、実施計画を厚生労働大臣に届け出たのち、説明文書を代諾者または/および患者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

・病名・推測される予後
・臨床試験と一般診療の違い
・プロトコール治療により期待される効果
・病理中央診断用に検体の一部を送付
・本試験のデザイン及び根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的等）
・プロトコール治療の内容
　薬品名、投与法、投与量、プロトコール全体の期間等
・臨床試験に参加することで患者に予想される利益と不利益
・予期される有害事象とその対処法について
　予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法
・費用負担と補償
　治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般

診療での対処法に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。保険適応外の使用の場合はその負担に関することの説明

・代替治療法

現在の一般的治療法について

代替治療を選択した場合の利益と不利益

・同意拒否と同意撤回

臨床試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も随時自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

・プライバシーの保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること

・医療情報の閲覧・公表について

「正しくデータが記載されているかどうか調査するため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧する可能性があること」等の監査の受け入れに関する説明

・データと試料の保存内容と二次利用

JCCG 運営委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること

・質問の自由

担当医師の連絡先のみではなく、本試験の研究代表医師（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

・臨床試験の審査・承認

・臨床試験の資金源と利益相反

13.4.2. 同意

臨床試験の同意を得る際は、患者または代諾者に十分な時間を与えた後、内容を良く理解したことを確認した上で、臨床試験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、別紙の同意書を用いて、説明をした医師氏名、プロトコール治療を受ける患者氏名（患者が同意した場合は自署)、代諾者氏名（自署）および患者との続柄、同意を得た日付けを記載し、医師、患者ないしは代諾者各々が捺印する。同意文書は 2 部作成し、1 部は患者ないしは代諾者に手渡し、1 部は施設で保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を患者本人または代諾者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任医師または研究分担医師は、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。

13.5. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号等を用いて行われる。カルテ番号を用いれば個人情報漏洩の危機は常に存在することになるが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することとなり、担当医師の転勤や退職などにより患者の同定が不可能となる危険も無視はできない。

以上より本試験では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、本試験に参加する全ての研究者はこうしたリスクを踏まえた上で個人情報保護のため最大限の努力を払う。

13.6. 試験データの提供

本試験の概要は大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新される。平成 30 年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、本試験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。

13.7. プロトコール（臨床試験実施計画書）の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守しなければならない。

13.8. 認定臨床研究審査委員会の承認

本試験は、各施設で倫理審査委員会による承認に基づく各実施医療機関の長の許可を以って実施され、本試験実施計画書および患者への説明文書の承認が得られていなければならない、としていた。平成 30 年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、以降の試験遂行に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書について認定臨床研究審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可が得られていなければならない。

13.9. プロトコールの内容変更

13.9.1. プロトコールの内容変更の区分

日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認後に、リンパ腫委員会がプロトコール内容を変更したい場合には、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への提出に先だって「プロトコール改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

プロトコール内容の変更は、改正、改訂、修正・補足の3種類に分けて取り扱う。改正・改訂の区別は効果安全性評価委員会が行うため、これについての研究者の委員会審査申請はすべて「改訂申請」でよい。プロトコールの修正・補足に関しては、効果安全性評価委員会への審査申請は不要であるが、報告を要するものとする（書式は問わない）。改正、改訂、修正・補足は以下の定義に従う。

(1) 改正

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpoint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primary endpoint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）

本試験に従事するものの氏名の変更であって、本試験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。

13.9.2. プロトコールの内容変更の際の手続き

まず、JPLSG参加施設においては、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、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

（1） プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更（改正・改訂）する場合

（2） プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画（jRCT 登録内容）を変更する場合

（3） 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う場合、変更が承認された後、プロトコールや同意説明文書にJCCG効果安全性評価委員会の承認日と認定臨床研究審査委員会の承認日を記載する。認定臨床研究審査委員会の承認後、プロトコール変更改正内容について各医療機関の管理者の許可を得た後、厚生労働大臣へ実施計画の変更届（省令様式第二）を提出する。認定臨床研究審査委員会への変更申請の結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。各医療機関は各医療機関の管理者の許可書の写しをデータセンターへ送付する。

研究代表医師は、軽微な変更をしたときは、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届書（省令様式第三）を提出する。

13.10. 施設訪問監査

JPLSG で行われる研究の科学性･倫理性の確認と臨床研究の質向上のための教育を目的として、監査委員会による施設訪問監査を行う。 監査委員会の委員長が指名する JPLSG 内の研究者(監査担当者)が本試験参加施設を訪問し施設 IRB/認定臨床研究審査委員会承認文書の確認、患者への説明記録や同意文書原本の確認、CRF 記入データと診療録など原資料の直接閲覧に基づくデータの照合（Source document verification; SDV）等を監査委員会の定める監査規約及び監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書(Standard operating procedure; SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は当該施設の施設研究責任医師、監査委員会および JCCG 運営委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合、施設名は伏せられる。

13.11. 定期報告

研究代表医師は年に一度実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して一年ごとに当該期間満了後二月以内に認定臨床研究審査委員会に定期報告書（統一書式５、統一書式６）を提出し、その結果をもって、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して一月以内に厚生労働大臣へ報告する。

14. 研究組織

14.1. 研究グループ

本試験は、特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ（JCCG）の血液腫瘍分科会(JPLSG)の臨床研究であり、小児白血病研究会（JACLS）、東京小児がん研究グループ（TCCSG）、小児がん・白血病研究グループ（CCLSG）、九州山口小児がん研究グループ（KYCCSG）のグループ間共同研究として行われる。

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選出の委員で構成され、本試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

なお本試験は、厚生労働科学研究費補助金　がん臨床研究事業「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班（主任研究者：堀部敬三、国立病院機構 名古屋医療センター）、日本医療研究開発機構　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の確立」（研究班代表: 小林良二、札幌北楡病院小児思春期科）、「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（研究班代表：関水 匡大、名古屋医療センター）の援助を得ている。

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
〒606-8507　京都府京都市左京区聖護院川原町 53
TEL: 075-753-4300 FAX: 075-753-4348
E-mail: adachi.souichi.2c@kyoto-u.ac.jp

JCCG 運営委員会委員長
越永 従道
日本大学医学部 小児外科
〒173-8610　東京都板橋区大谷口上町 30-1
TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-0015
E-mail: oklahoma104@gmail.com

JCCG 血液腫瘍分科会（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

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: 052-963-5503

E-mail：masahiro.sekimizu@nnh.go.jp

委員：

森　鉄也　（聖マリアンナ医科大学　小児科）
古賀友紀　（九州大学病院　小児科）
三井哲夫　（山形大学医学部　小児科学講座）
深野玲司　（山口大学医学部附属病院　小児科）
大木健太郎　（国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部）
森　健　（兵庫県立こども病院　血液腫瘍内科）
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）

14.2. 研究代表医師

関水匡大：名古屋医療センター小児科　研究開発推進室長
〒460-0001　名古屋市中区三の丸 4-1-1
TEL：052-951-1111
FAX：052-963-5503
E-mail：masahiro.sekimizu@nnh.go.jp

角南勝介：成田赤十字病院 小児血液腫瘍科 院長
〒286-0041　千葉県成田市飯田町 90-1
TEL：0476-22-2311
FAX：0476-20-1606
E-mail：s-sunami@sc4.so-net.ne.jp

14.3. 研究事務局

関水匡大：名古屋医療センター小児科
〒460-0001　名古屋市中区三の丸 4-1-1
TEL：052-951-1111
FAX：052-963-5503
E-mail：masahiro.sekimizu@nnh.go.jp

14.4. 病理判定委員会

14.4.1. 病理中央診断事務局

JPLSG 病理中央診断事務局

中澤温子　　国立研究開発法人国立成育医療研究センター　病理診断部

〒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

14.4.2. 病理中央診断医

＜CCLSG 担当・KYCCSG 担当＞

大島孝一

検体送付先)

〒830-0011　福岡県久留米市旭町 67 番地

久留米大学医学部　病理学教室

TEL：0942-35-3311（代表）（内線：3167）

0942-31-7547（教室直通）

FAX：0942-31-0342（教室直通）

＜TCCSG, JACLS 担当＞

中澤温子

検体送付先)

〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立研究開発法人国立成育医療研究センター　病理診断部　中澤温子

TEL：03-5494-7120　(内線：7499)

FAX：03-5727-2879

14.4.3.　病理判定委員会

大島孝一	久留米大学医学部　病理学教室
田丸淳一	埼玉医科大学総合医療センター　病理
中澤温子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター　病理診断部
中村栄男	名古屋大学医学部附属病院　病理部
中峯寛和	日本バプテスト病院中央検査部病理
藤本純一郎	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所
北條　洋	福島県立医科大学会津医療センター　病理診断科
松野吉宏	北海道大学病院病理部
吉野　正	岡山大学大学院医歯学総合研究科病理学

14.5. 参加施設

(別紙参照)

14.6. 効果安全性評価委員会

本試験期間中は効果安全性評価委員会による監視を受ける。

審査責任者 小椋美知則　　春日井市民病院　血液・腫瘍内科
審査員　　鈴宮淳司　　社会医療法人　駿甲会　コミュニティーホスピタル甲賀病院
　　木下朝博　　愛知県赤十字血液センター

14.7. データセンター（モニタリング責任者）

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
特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)
〒460-0001　名古屋市中区三の丸 4-1-1
国立病院機構名古屋医療センター　臨床研究センター内
TEL：052-951-1111（内線 2751）FAX：052-972-7740
E-mail：datacenter@nnh.go.jp

14.8. 統計解析責任者

渡邉 智之
愛知学院大学心身科学部健康栄養学科

14.9. プロトコール作成者

豊田恭徳　（神奈川県立こども医療センター　腫瘍科、故人）
角南勝介　（成田赤十字病院　小児血液腫瘍科）
藤本純一郎（国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所）

14.10. JCCG 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

14.11.利益相反

本試験に従事する者および本試験に関連する企業の利益相反は、利益相反管理基準および利益相反管理計画に基づき適切に管理する。

15. 研究成果の発表

論文・学会発表における JCCG 内規に準拠する。

(1) 主たる研究成果の公表は最終解析後に行なう。研究成果の発表の場は、原則的に、国際的欧文雑誌、国際学会ないしは全国レベルの学会とする。

(2) 本試験の各参加施設は、共同研究の一部であっても、個々の施設で得られた研究成果に関しては、リンパ腫委員会の了解を得たうえで個々の施設の責任において発表して差しつかえない。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) 研究成果の学会発表、論文執筆に関しては、JPLSG 運営委員会において筆頭発表者・執筆者を決定・依頼する。原則として筆頭を該当研究代表者とし、以下研究メンバー、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、リンパ腫委員会委員長の順とする。研究メンバーは、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い施設の施設研究責任者を選び共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を閲覧し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論においても合意が得られない場合、研究代表者はリンパ腫委員会の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

(4) 研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表はリンパ腫委員会委員長およびデータ解析担当者の了解を得て行うことができる。この場合は、JPLSG リンパ腫委員会のデータであることを明記する。

(5) 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究代表者以外に研究メンバーで登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うことができる。発表者は研究代表者がリンパ腫委員会の了承を得て決定する。

(6) 研究成果の発表にあたっては、発表・執筆者はあらかじめその発表や執筆内容を運営委員会で説明して、内容につき了解を得なければならない。

(7) 発表された研究の成果は、発表・執筆者および JPLSG 運営委員会の了解を得て、全会員が利用できるものとする。そのため、発表者は使用したスライド一式を、執筆者は論文原稿コピーの一部を発表・論文投稿後ただちに JPLSG 運営委員会に提出しなければならない。

16. 参考文献

1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. WHO classification of tumors, pathology and genetics, tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC press,Lyon, 2001

2)Patte C , et al: Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2-L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. Med Pediatr Oncol 20:105-113, 1998

3)Hvizdala EV,Berard C,Callihan T et al:Lymphoblastic lymphoma in children-a randomized trial comparing LSA2-L2 with the A-COP+ therapeutic egimen :A Pediatric Oncology Group Study.J Clin Oncol 6:26-33,1988

4)Reiter A , Schrappe M, Ludwig W-D, et al: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90%event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report.
Blood 95:416-421, 2000.

5)Kavan P,Kabickova E, Gajidos P, et al: Treatment of Children and adolescents with non- Hodgkin's lymphoma: Results based on the NHL Berlin-Frankfurt-Munster 90 protocols.
Cas Leu Ces 138: 40-46,1999.

6)Anderson JR et al: Loner-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2-L2" therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: A report of CCG-551 from Children's Cancer Group. J Clin Oncol 11: 1024-1043, 1993.

7)鶴澤 正仁、山本 嘉史、片野 直之 他. 小児非 Hodgkin リンパ腫の治療研究―小児癌白血病研究グループ (CCLSG) NHL855/890 研究の長期治療成績と二次癌の発症率 臨床血液 39;281- 289, 1998

8) 豊田恭徳、高山順、角南勝介、他：東京小児がん研究グループ(TCCSG)
非ホジキンリンパ腫治療プロトコール NHL9604 の成績 1. 日小血会誌 15:311,2001

9)赤在あゆみ、伊藤 剛、井上雅美、他；JACLS NHL-98 治療研究における小児 T 細胞型悪性リンパ腫の治療成績. 日小血会誌 17、p. 276, 2003

10) 勇村啓子、原純一、倉橋浩樹、小児 T 系 leukemia/lymphoma の phenotype と予後. 日小血会誌 7:41-46,1993

11)Reiter A, Schrappe M, Pawaresch P,et al:Non-Hodgikin's Lymphomas of Childhood and Adolescence:Result of a Treatment Stratified for Biologic Subtypes and Stage-A Report of the Berlin-Frankfurut-Munster Group.J Clin Oncol.13(2):359-72,1995

12)Lauer SJ, Camitta BM, Leventhal BG, et al ; Intensive alternating drug pairs for treatment of high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 71: 2854-2861, 1993

13)Barredo JC,Synold TW,Laver J, et al ; Differences in constitutive and post-Methotrexate folylpolyglutamate synthetase in B-lineage and T-lineage leukemia. Blood 84 : 564-569, 1994

14)Matherly LH,Taub JW,Wong SC, et al : Increased frequency of elevated dihydrofolate reductase in T-cell versus B-precursor acute lymphoblastic leukemia in children. Blood 90: 578- 589, 1997

15)Hirano S, Wakazono K, Agata N et al.Comparison of cardiotoxicity of pirarubicin, epirubicin and doxorubicin in the rat. Drug Exp Clin Res 20;153-160, 1994

16)Aman B,Connie M,Terry S et al.Early and delayed clinical cardiotoxicity of Doxorubicin. Cancer 55:2761-2765,1985

17) Ingram L, Mott MG, Mann JR et al.Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukaemia with the UKCCSG regimens. Br J Cancer 55;463-466, 1987

18)Hawkins MM, Kinnier-Wilson LM, Stovall MA et al. Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer. Br Med J 304;951-958, 1992

19)Heyn R, Haeberian V, Newton WA, Ragab AH. et al. Second malignant neoplasms in children treated for rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 11;262-270, 1993

20)Cheson BD, Horning SJ, CoiffierB et al. Report of an international workshop to standaraize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 17; 1244-1253, 1999

21)Therasse P, Arbuck AG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Nat Cancer Inst 92:205-216, 2000

22)Gajjar A, Harrison P, Sandlund J et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood (2000) 96;3381-3384

23)小児腫瘍カラーアトラス　第1巻悪性リンパ腫、白血病および関連病変　日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編集、金原出版、2002

24) JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル、第1版、 31-32 頁
JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会編　 2003　長寿科学振興財団

25)Murphy S：Classification, staging, and end results of treatments of childhood non- Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. Semin.Oncol. 7：332-339, 1980

26)Kaplan HS, Rosenberg SA : The treatment of Hodgkin's disease. Med.Clin.North Am. 50: 1591-1610 (1966)

27)Kairo M, Gerrard M, Sposto R et al. Poor response to initial reduction therapy(COP) and combinedbone marrow and CNS disease are poor prognostic factor in children with advanced (BM+/-CNS)B-NHL treated on the international study FAB/LMB96. Proceedings of ASH (2003) 102: 143a abstract 492