Protocol No.: PLS-023

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第 II 相臨床試験 実施計画書

ALL-Ph13

Ver.8.0

禁止事項

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

研究代表者 佐藤 篤
所属機関 宮城県立こども病院 血液腫瘍科

研究事務局 嶋田 博之
所属機関 慶應義塾大学医学部 小児科

2013 年 2 月 6 日 実施計画書第 1 版作成(ver.0.1)
2013 年 2 月 8 日 日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会提出
2013 年 4 月 15 日 実施計画書第 1 版作成(ver.0.2)
2013 年 8 月 29 日 日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会審査承認(ver.1.0)
2015 年 4 月 25 日 実施計画書改訂案作成 (ver.2.0)
2015 年 7 月 7 日 効果安全性評価委員会承認 (ver.2.0)
2015 年 10 月 9 日 実施計画書改訂案作成 (ver.3.0)
2016 年 2 月 4 日 効果安全性評価委員会条件付承認 (ver.3.0)
2016 年 7 月 4 日 実施計画書改訂案作成 (ver.4.0)

2016 年 8 月 25 日　 効果安全性評価委員会承認 (ver.4.0)
2017 年 8 月 2 日　実施計画書改訂案作成(ver.5.0)
2017 年 8 月 23 日　効果安全性評価委員会承認(ver.5.0)
2017年11月30日　実施計画書改訂案作成(ver.6.0)
2017 年 12 月 21 日　効果安全性評価委員会承認(ver.6.0)
2018年11月28日　実施計画書改訂案作成(ver.7.0)
2018 年 12 月 10 日　効果安全性評価委員会承認(ver.7.0)
2019 年 1 月 8 日　実施計画書改訂案作成(ver.7.1)
2019年1月24日　認定臨床研究審査委員会承認 (ver.7.1)
2020 年 3 月 27 日　実施計画書改訂版作成(ver.8.0)

＜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:

研究代表者：佐藤篤
宮城県立こども病院　血液腫瘍科　科長
〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合 4 丁目 3-17
TEL:022-391-5111　FAX:022-391-5118
E-mail: asatoh@miyagi-children.or.jp

研究事務局：嶋田博之
慶應義塾大学医学部小児科
〒160 - 8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL:03-3353-1211　FAX:03-5379-1978
E-mail: hshimada@a5.keio.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)
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

＊ 本研究へ参加される場合には、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「実施計画書修正・補足一覧表」（ホームページ掲載）でご確認ください。

変更区分	計画書Ver	変更日	改正/改訂箇所（修正補足は省略）
修正・補足	1.1	2014/3/11	省略（別紙参照）
改訂	2.0	2015/7/7	P.30 6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧 P.33 6.2. 検査項目別 ALL-Ph13 登録後の中央診断、中央検査一覧 P.36 6.3. Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析 6) 結果連絡 P.40 6.6. イマチニブ血中濃度解析 1) 検体採取日程 P.56 6.14. 余剰検体の対象 P.56.6.15. 余剰検体の取り扱い P.64 8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法 P.82 8.6.3.1. イマチニブ併用再寛解導入療法(III) 治療変更基準（day15 以降） P.98 8.6.5.1. ダサチニブ併用再寛解導入療法(III) 治療変更基準（day15 以降） P.108 8.7.1. 薬剤別治療変更基準 PSL/DEX（P.110） P.114 8.10.1. プロトコール治療中止の基準 P.116 9.1.2. 完全寛解の定義 P.130 12.2.報告義務のある有害事象 P.136 13.6. 施設訪問モニタリング P.141 14.5.3. 中間解析結果の報告と審査 ※説明同意文書(代諾者用)改訂箇所については説明同意文書(代諾者用)参照
修正・補足	2.0	2015/7/7	省略（別紙参照）
改正	3.0	2016/2/4	P.69 8.6.1. イマチニブ併用寛解導入療法(IA)（薬剤投与量

変更区分	計画書Ver	変更日	改正/改訂箇所（修正補足は省略）
			一覧の表内) P.69 8.6.1. イマチニブ併用寛解導入療法(IA) ＜イマチニブの投与＞ P.71 8.6.2.1. イマチニブ併用早期強化療法(IB) 2.Ara-C 4 日間連続投与ブロック（以下、Ara-C ブロック）の開始基準と注意点 P.81 8.6.3.1. イマチニブ併用再寛解導入療法(III) 治療スケジュール(表) P.82 8.6.3.1. イマチニブ併用再寛解導入療法(III) 治療変更基準（day15 以降) P.88 8.6.4.1. ダサチニブ併用早期強化療法(IB) 2.Ara-C 4 日間連続投与ブロック（以下、Ara-C ブロック）の開始基準と注意点 P.97 8.6.5.1. ダサチニブ併用再寛解導入療法(III) 治療スケジュール(表) P.98 8.6.5.1. ダサチニブ併用再寛解導入療法(III) 治療変更基準（day15 以降) P.111 8.7.2. 症状別治療変更基準 (7) 腹痛・下痢・イレウス 1) イマチニブ併用寛解導入療法(IA) 2) イマチニブ併用再寛解導入療法(III) 3) ダサチニブ併用再寛解導入療法(III) P.122 10.2.1.治療期間中に施行する安全性評価項目 P.125 ＜プロトコール期間中の検査スケジュール＞の表内
修正・補足	3.0	2016/2/4	省略（別紙参照）
改正	4.0	2016/8/25	P.4 0.2. 目的 P.5 1.2.2. セカンダリーエンドポイント P.137 14.3.1. 無イベント生存期間・無イベント生存率(EFS) P.139 14.3.6.第一寛解期における移植実施率 P.127 11.1. 提出書類 ※説明同意文書(代諾者用)改訂箇所については説明同意文書(代諾者用)参照
修正・補足	4.0	2016/8/25	省略（別紙参照）
修正・補足	4.1	2016/8/1	省略（別紙参照）
修正・補足	4.2	2016/10/31	省略（別紙参照）

変更区分	計画書Ver	変更日	改正/改訂箇所（修正補足は省略）
改訂	5.0	2017/8/23	P.4 0.5. 予定登録数と試験期間 P.17 2.7.6. 寛解導入不能症例、治療中の MRD 上昇例、イマチニブ反応不能例に対してダサチニブを含んだ化学療法を推奨する根拠 P.68 8.6.1. イマチニブ併用寛解導入療法(I_A) P.71 8.6.2.1. イマチニブ併用早期強化療法(I_B) P.87 8.6.4. ダサチニブ群（I_B・HR3・HR2・HR1） P.97 8.6.5.1. ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)
修正・補足	5.0	2017/8/23	省略（別紙参照）
改訂	6.0	2017/12/21	P.4 0.5. 予定登録数と試験期間
修正・補足	6.0	2017/12/21	省略（別紙参照）
改正	7.0	2017/12/10	裏表紙　＜問い合わせ先＞ P.30 6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧 P.32 6.2.検査項目別 ALL-Ph13 登録後の中央診断、中央検査一覧 P.34 6.3. Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析 P.38 6.5. FCM 法による MRD 解析 P.44 6.8. 細胞表面マーカー中央検査 P.48 6.10. IKZF1 遺伝子欠失解析中央検査 P.50 6.11. ゲノム解析中央検査 P.52 6.12. エピゲノム解析中央検査 P.54 6.13. トランスクリプトーム解析 P.56 6.15. 余剰検体の取り扱い P.57 7. 症例登録 P.59 7.5. 問合せ先と受付時間 P.112 10.1. 治療開始前の検査と評価項目） P.130 11.3. データの管理・保存 P.131 11.4. QOL（Quality of life）研究 P.132 12. 疾病等（有害事象）の報告 P.133 12.3. 有害事象の種類と報告手順 P.135 12.4. 報告後の対応 P.137 13.1. モニタリングの範囲 P.137 13.2. 定期モニタリングの手順

変更区分	計画書Ver	変更日	改正/改訂箇所（修正補足は省略）
			P.138 13.5. 逸脱・違反例発生時の対応 P.138 13.6. 施設訪問監査 P.138 13.7. 定期報告 P.139 14. 統計学的事項 P.145 14.5.5. 最終解析 P.146 15.1. 規制要件と倫理 P.146 15.2. 患者及び患者の代理 P.146 15.3. 患者の保護 P.147 15.4.1. 説明(「臨床研究に関する倫理指針」参照) P.148 15.4.2. 同意 P.148 15.5. プライバシーの保護と患者識別 P.148 15.6. JPLSG Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ P.149 15.7. 試験データの提供 P.149 15.8. プロトコールの遵守 P.149 15.9.認定臨床研究審査委員会の承認 P.149 15.10.1. プロトコールの内容変更の区分 P.150 15.10.2. プロトコールの内容変更の際の手続き P.151 15.11. 健康被害の補償 P.152 16. 研究組織 P.155 16.5. 細胞表面マーカー解析(Immunophenotyping)中央検査施設 P.155 16.6. 微小残存病変(MRD)検査施設 P.155 16.6.3. FCM 法による MRD 解析 P.156 16.8. IKZF1 遺伝子欠失の解析 P.157 16.9. ゲノム解析 P.157 16.10. エピゲノム解析 P.157 16.11. トランスクリプトーム解析 P.158 16.14. 余剰検体保存施設 P.158 16.15. 外部臨床検査業務受委託機関 P.159 16.16. 監査委員会 P.159 16.17. 長期フォローアップ委員会 P.159 16.18. QOL 研究センター P.160 16.19. データセンター（モニタリング責任者） P.160 16.20. 統計解析責任者

変更区分	計画書Ver	変更日	改正/改訂箇所（修正補足は省略）
			P.160 16.21. プロトコール作成支援 P.160 16.22. 研究資金の拠出先 P.161 16.23. 利益相反 P.162 17. 研究成果の発表
修正・補足	7.1	2019/1/8	省略（別紙参照）
改訂	8.0	2020/3/27	表紙 裏表紙　＜問い合わせ先＞ P.43 6.7. ダサチニブ血中濃度解析 P.152 16.1. 研究グループ P.154 16.2. 研究代表者/ 研究事務局 P.159 16.13. ダサチニブ血中濃度解析

目次

略語

薬剤＜一般名＞

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

その他

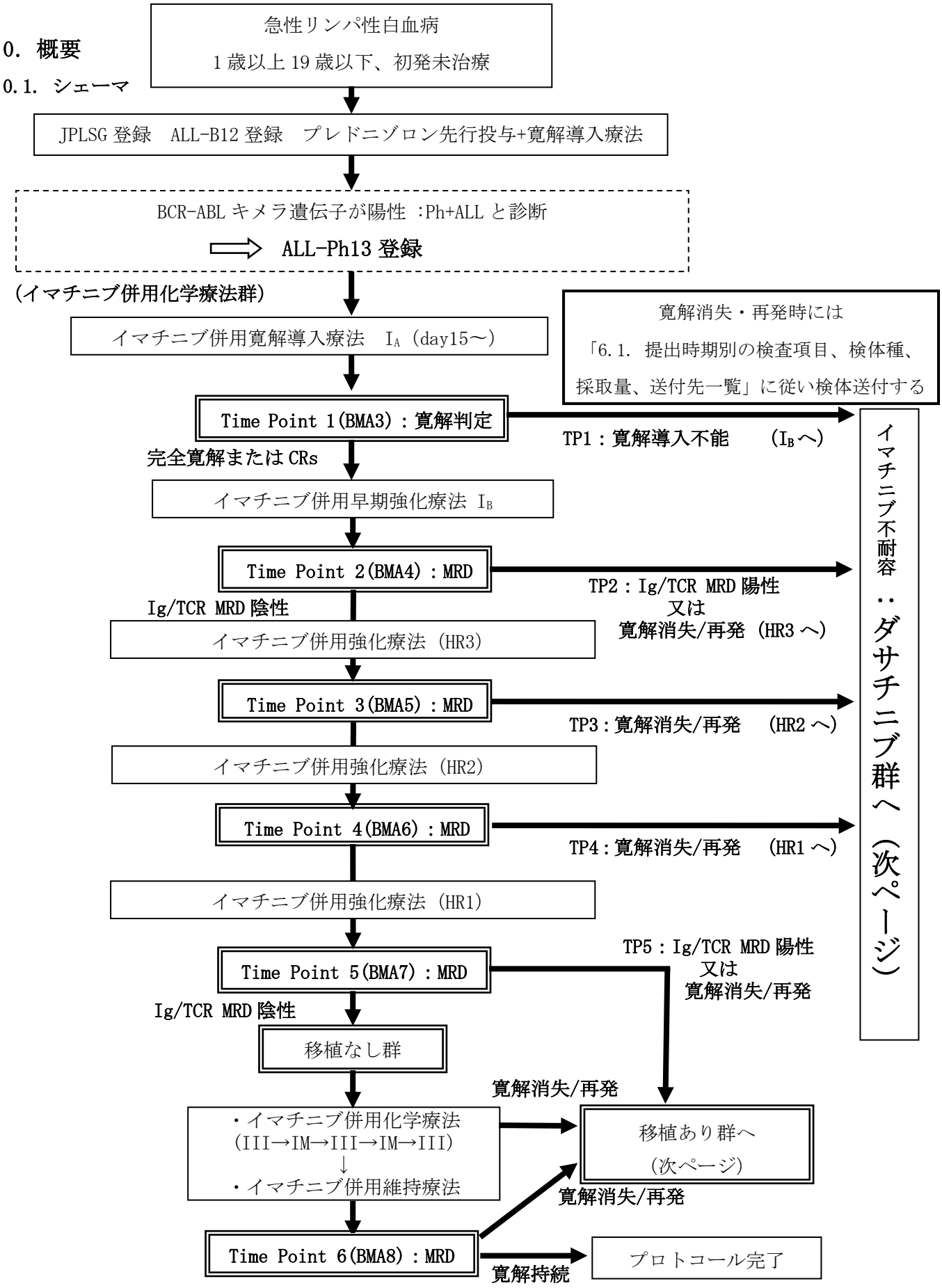
AIEOP	Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology
ALL	acute lymphoblastic leukemia（急性リンパ性白血病）
AMLL	acute mixed-lineage leukemia（急性混合性白血病）
AR	adverse reaction（有害反応）
BCP-ALL	B cell precursor acute lymphoblastic leukemia(B前駆細胞型急性リンパ性白血病)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BM	bone marrow（骨髄）
BMA	bone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

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

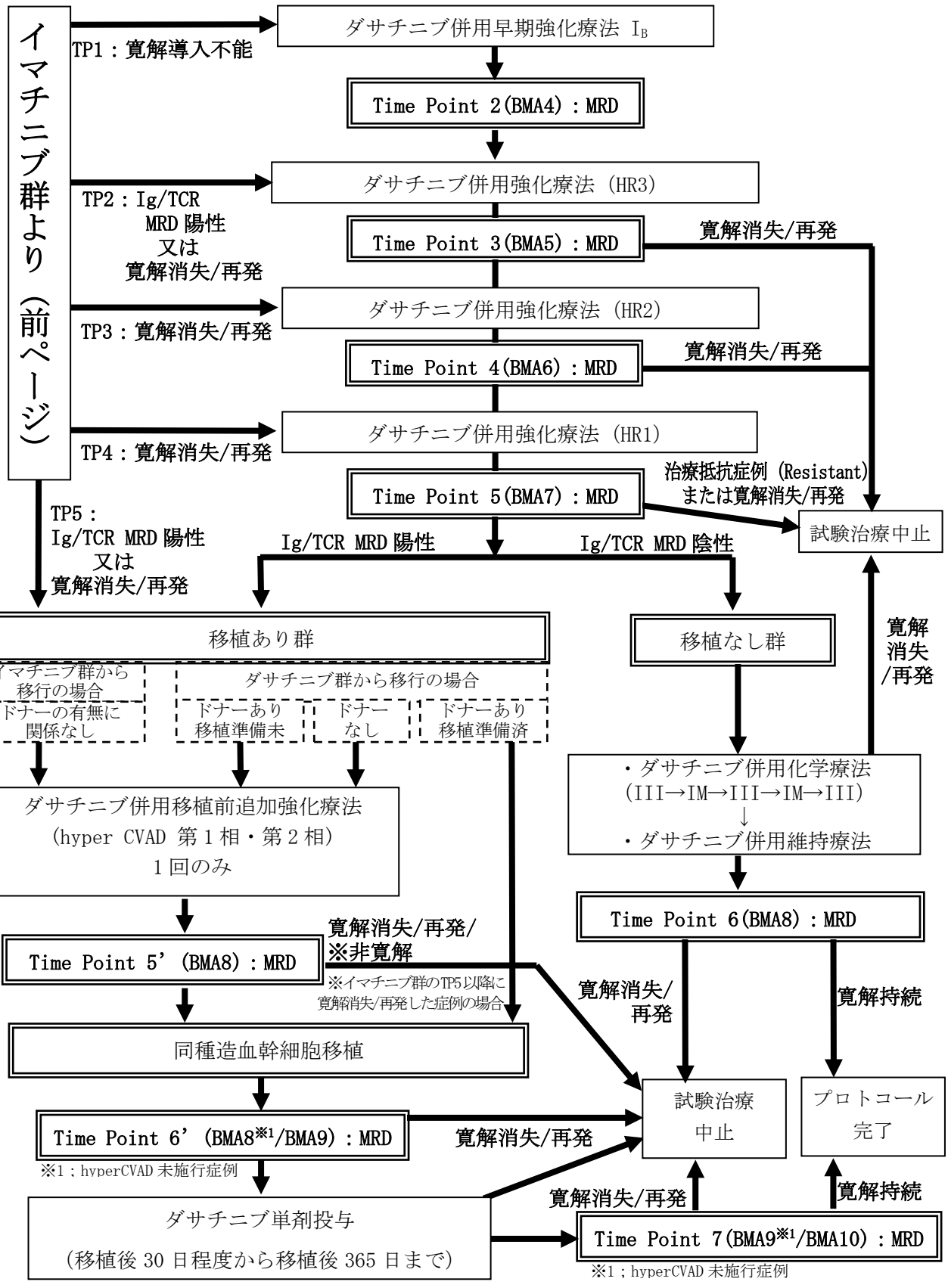
OS	overall survival (全生存率)
OSCR	Organization for Supporting Clinical Research(臨床研究支援機構)
Ph	Philadelphia
PETHEMA	Programa Espanōl de Tratamiento en Hematologia
PGR	prednisolone good responder (プレドニゾロン初期治療反応良好群)
PPR	prednisolone poor responder (プレゾニゾロン初期治療反応不良群)
PK	Phamacokinetics(薬物動態)
POG	Pediatric Oncology Group
PS	performance status
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SIADH	syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)
SCT	stem cell transplantation (造血幹細胞移植)
SJCRH	St.Jude Children's Research Hospital
SR	standard risk(標準リスク)
TBI	total body irradiation (全身放射線照射)
TCCSG	Tokyo Children's Cancer Study Group (東京小児がん研究グループ)
TIT	triple intrathecal therapy (3者髄注)
TKI	tyrosine kinase inhibitor(チロシンキナーゼ阻害薬)
TLS	tumor lysis syndrome (腫瘍崩壊症候群)
TMA	thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)
TRUMP	Transplant Registry Unified Management Program
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)
UCBT	unrelated cord blood transplantation (非血縁者間臍帯血移植)
VOD	hepatic veno-occlusive disease (肝静脈閉塞性疾患)

0. 概要

0.1. シェーマ


急性リンパ性白血病
1 歳以上 19 歳以下、初発未治療
JPLSG 登録　ALL-B12 登録　プレドニゾロン先行投与+寛解導入療法
BCR-ABL キメラ遺伝子が陽性 :Ph+ALL と診断
⇒ ALL-Ph13 登録
(イマチニブ併用化学療法群)
イマチニブ併用寛解導入療法　IA (day15～)
寛解消失・再発時には
「6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、
採取量、送付先一覧」に従い検体送付する
Time Point 1(BMA3) : 寛解判定
TP1 : 寛解導入不能　(IB へ)
完全寛解または CRs
イマチニブ併用早期強化療法 IB
Time Point 2(BMA4) : MRD
TP2 : Ig/TCR MRD 陽性
又は
寛解消失/再発 (HR3 へ)
Ig/TCR MRD 陰性
イマチニブ併用強化療法 (HR3)
Time Point 3(BMA5) : MRD
TP3 : 寛解消失/再発　(HR2 へ)
イマチニブ併用強化療法 (HR2)
Time Point 4(BMA6) : MRD
TP4 : 寛解消失/再発　(HR1 へ)
イマチニブ併用強化療法 (HR1)
Time Point 5(BMA7) : MRD
TP5 : Ig/TCR MRD 陽性
又は
寛解消失/再発
Ig/TCR MRD 陰性
移植なし群
寛解消失/再発
・イマチニブ併用化学療法
(III→IM→III→IM→III)
↓
・イマチニブ併用維持療法
移植あり群へ
(次ページ)
寛解消失/再発
Time Point 6(BMA8) : MRD
寛解持続
プロトコール完了
イマチニブ不耐容 : ダサチニブ群へ (次ページ)

（ダサチニブ併用化学療法群）



寛解消失・再発時には「6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧」に従い検体送付する

0.2. 目的

小児(1 歳以上 19 歳以下)の初発未治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(以下 Ph+ALL) に対してメシル酸イマチニブ (imatinib mesylate) (以下イマチニブ) を併用した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。さらに寛解導入不能例や治療反応不良例などの難治性症例に対しては、イマチニブからダサチニブ水和物 (dasatinib hydrate) (以下ダサチニブ) へ規定した方法で変更した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。このようにイマチニブからダサチニブへ変更する定義を規定することでチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の適正使用をめざす。Ig/TCR PCR を用いた微小残存病変 (MRD) が HR ブロック終了時(TP5)に消失し、予後良好が見込まれる群に対しては同種造血幹細胞移植 (以下 allo-SCT) を行わずイマチニブまたはダサチニブ併用化学療法を続け、その有効性と安全性を確認する。HR ブロック終了時(TP5)に Ig/TCR PCR を用いた MRD が陽性の症例は allo-SCT を行い、治療成績を確認する。

また、BCR-ABL キメラ遺伝子変異や IKZF1 遺伝子欠失と MRD 消失率・MRD 再発率との関係を評価するほか、Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析を行うことにより分子レベルの予後因子を探索する。

多施設共同第 II 相臨床試験。

Primary endpoint

1. 3 年無イベント生存率 (event-free survival: EFS)

Secondary endpoint

1. 3 年全生存率 (overall survival: OS)
2. イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の 3 年 OS
3. イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の 3 年 EFS
4. イマチニブ併用寛解導入療法 (I_A)終了後の寛解導入率
5. イマチニブ併用早期強化療法(I_B)、ダサチニブ併用早期強化療法(I_B)、および全体の早期強化療法(I_B)終了後の寛解導入率
6. TKI 併用化学療法の微小残存病変 (Ig/TCR PCR MRD、 FCM MRD、キメラ遺伝子 MRD) の経時的変化
7. 移植前までの MRD と長期予後との関係
8. BCR-ABL キメラ遺伝子変異と MRD 消失率・MRD 再発率との関係
9. IKZF1 遺伝子欠失と MRD 消失率・MRD 再発率との関係
10. Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析による予後因子の探索
11. イマチニブ血中濃度およびダサチニブ血中濃度と MRD 消失率・MRD 再発率との関係

12. イマチニブ血中濃度およびダサチニブ血中濃度と有害事象との関係
13. 本人と家族（代理評価）によるアンケート調査で得られた患児 QOL の評価
14. 有害事象発生割合
15. 第 1 寛解期での移植実施率

0.3. 対象

診断時年齢 1 歳以上 19 歳以下の初発 Ph+ALL 患児。ALL の初診時の検体を用いておこなった real-time PCR 法で、治療開始 15 日目までに BCR-ABL 陽性を確認できた ALL 患児を対象とする。ただし、その後、染色体分析と FISH 法とのいずれにおいても t(9；22)(q34；q11) の染色体転座が確認できなかったものは、事後不適格症例とする。

0.4. 治療

ALL 診断後、real-time PCR にて BCR-ABL 陽性 (Ph+ALL) と診断された症例に対して、A15 よりイマチニブ併用の寛解導入療法 (I_A) を行い、day33 に効果判定を行う。寛解が確認された症例は、イマチニブ併用の早期強化療法 (I_B) に移行し、I_B 終了後 (Time Point2; TP2) における Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性の場合には、イマチニブ群としてイマチニブ併用の HR ブロック以降の化学療法を行う。寛解導入不能例、TP2 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例、TP2～TP4 における寛解消失/再発例は、ダサチニブ群へ移行する。イマチニブ群もダサチニブ群も HR ブロック終了後 (TP5)、Ig/TCR PCR を用いた MRD が陰性であれば移植なし群として化学療法を継続する。イマチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例または寛解消失/再発例はダサチニブ移植あり群へ移行するが、全症例でダサチニブを併用した hyper CVAD を行った後、allo-SCT を施行する。ダサチニブ群では TP5 における Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性例は移植あり群として allo-SCT を施行するが、ダサチニブへ変更後の寛解消失/再発例、及びダサチニブ併用強化療法(HR1)終了後までに完全寛解に至らない治療抵抗例 (Resistant) は試験治療中止とする。イマチニブ群では TP5 後のイマチニブ併用再寛解導入療法(III)以降の治療中の寛解消失/再発例は移植あり群に移行しダサチニブ hyper CVAD を施行して移植準備を進める。イマチニブ、ダサチニブの内服は移植なし群では維持療法終了時まで継続し、移植あり群ではダサチニブを前処置開始前々日まで内服、移植後は、移植後 30 日(day30)程度から内服再開し、移植後 365 日(day365)まで継続する。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数 ： 44 例
研究期間 ：2013 年 10 月 1 日～2021 年 11 月 30 日計 8 年 2 カ月間
登録期間 ：2013 年 10 月 1 日～2017 年 11 月 30 日 (4 年 2 カ月間)
追跡期間 ：2017 年 12 月 1 日～2021 年 11 月 30 日 (登録期間終了後 4 年間)
(ただし、QOL 調査以外は、登録期間終了後 3 年間)

1. 目的とエンドポイント

1.1. 目的

小児（1 歳以上 19 歳以下）の初発未治療の Ph+ALL に対してイマチニブを併用した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。さらに寛解導入不能例や治療反応不良例などの難治性症例に対しては、イマチニブからダサチニブへ規定した方法で変更した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。このようにイマチニブからダサチニブへ変更する定義を規定することで TKI の適正使用をめざす。Ig/TCR PCR を用いた MRD が HR ブロック終了時(TP5)に消失し、予後良好が見込まれる群に対しては allo-SCT を行わずイマチニブまたはダサチニブ併用化学療法を続け、その有効性と安全性を確認する。HR ブロック終了時(TP5)に Ig/TCR PCR を用いた MRD が陽性の症例は allo-SCT を行い、治療成績を確認する。

また、BCR-ABL キメラ遺伝子変異や IKZF1 遺伝子欠失と MRD 消失率・MRD 再発率との関係を評価するほか、Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析を行うことにより分子レベルの予後因子を探索する。

1.2. エンドポイント

1.2.1. プライマリーエンドポイント

1. 3 年無イベント生存率（event-free survival: EFS）

1.2.2. セカンダリーエンドポイント

1. 3 年全生存率（overall survival: OS）
2. イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の 3 年 OS
3. イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の 3 年 EFS
4. イマチニブ併用寛解導入療法（I_A)終了後の寛解導入率
5. イマチニブ併用早期強化療法(I_B)、ダサチニブ併用早期強化療法(I_B)、および全体の早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率
6. TKI 併用化学療法の微小残存病変（Ig/TCR PCR MRD、 FCM MRD、キメラ遺伝子 MRD）の経時的変化
7. 移植前までの MRD と長期予後との関係
8. BCR-ABL キメラ遺伝子変異と MRD 消失率・MRD 再発率との関係
9. IKZF1 遺伝子欠失と MRD 消失率・MRD 再発率との関係
10. Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析による予後因子の探索
11. イマチニブ血中濃度およびダサチニブ血中濃度と MRD 消失率・MRD 再発率との関係
12. イマチニブ血中濃度およびダサチニブ血中濃度と有害事象との関係
13. 本人と家族（代理評価）によるアンケート調査で得られた患児 QOL の評価
14. 有害事象発生割合

15. 第 1 寛解期での移植実施率

2. 背景と現在までの治療

2.1. イマチニブ導入前の Ph+ALL 治療

2.1.1. 諸外国からの報告

小児における急性リンパ性白血病（ALL）の予後は過去 30 年間に着実に改善し、現在では 80 %以上の長期生存率を得ている[1]。ALL におけるさまざまな予後不良因子が明らかになってきたが、ALL の約 4-5 %にみられる Ph+ALL は、最も予後不良群の一つとされている。Arico らは、2000 年に欧米の多数のグループで行われた Ph+ALL に対する治療研究の成績をメタ解析した[2]。1986-1996 年に発症した 326 例の小児 Ph+ALL において、寛解導入率は 82 %であるものの、5 年 EFS は 28 %、5 年 OS は 40 %であった。発症年齢 10 歳未満かつ白血球数 5 万未満は比較的予後が良好であったが、それでも 5 年 EFS は 49 %であった。その中で、唯一 HLA 一致同胞からの allo-SCT が予後を改善することをあきらかにした。

Schrappe らによる BFM グループの報告では、1986-1995 年発症の Ph+ALL 小児 61 例において、寛解導入率は 74 %、4 年 EFS は 38 %、4 年 OS は 49 %であった[3]。その中で、1 週間のプレドニゾロン（PSL）先行投与後の反応性により、day8 の末梢血の芽球数 1000 /μL 未満の good PSL responder の EFS は 55 %（骨髄移植例 18 例、化学療法例 19 例）と良好であった。この研究では特に移植適応の基準は示されていない。

英国の 1985 年から 1997 年発症例についての研究では 26 例の小児 Ph+ALL において、化学療法のみで治療された 12 例のうち 1 例のみが第 1 寛解で生存であったが、第 1 寛解期に移植を受けた 14 例（HLA 一致同胞 3 例、非血縁ドナー11 例）のうち 8 例が寛解生存中であり、移植療法の優位性が示唆された[4]。一方同じ英国の Bristol から Ph+ALL に対する非血縁ドナーからの T 細胞除去による移植成績が報告されているが、9 例の患児が第 1 寛解期で移植を受け、そのうち寛解生存しているのは 4 例であった[5]。

アメリカの St. Jude 小児研究病院から、1989-1994 年発症の 23 例について報告されており、初診時白血球数 2.5 万/μL 以下の 10 例の 4 年 EFS は化学療法のみの治療で 73 %と良好であった[6]。Children's Cancer Group（CCG）による高危険群に対する強力な化学療法の効果を調べた研究では、1991 年から 1995 年に 7 例の Ph+ALL 患児が登録されたが、2 例のみが寛解生存であり、この 2 例はいずれも骨髄移植を受けていた[7]。Dana-Farber の 1991 年から 1995 年の研究では、6 例の Ph+ALL 全例に対して第 1 寛解期での allo-SCT が行われ、3 例が第 1 寛解で生存しているが、症例数が少ないため意味のある結論は得られていない[8]。

以上をまとめると、イマチニブ導入以前の Ph+ALL 小児の治療においては、背景、経過は様々であるが HLA 一致同胞が得られる場合には第 1 寛解期での allo-SCT は適応があると考えられる。一方 HLA 一致同胞ドナーが得られない場合には、現在まで統一レジメンによる研究が少ないため、的確な治療法は提案されていない。

2.1.2. わが国の状況（JPLSG Ph+ALL04 プロトコール以前）

日本からは TCCSG が 1989-1995 年発症の 32 例の Ph+ALL について報告している。寛解導入率は 94 %と良好であるが、第 1 寛解期に allo-SCT を受けた 8 例中 6 例は 3-8 年寛解を持続しているものの、他の症例はすべて死亡した[9]。移植前再発の時期は、全例、診断から 30 週以降におこっていた。この研究では化学療法は統一されているが、移植の適応、時期、方法は各施設の判断にまかされており、移植についての詳細な解析は困難である。

JACLS のグループ結成前の 1991-1995 年発症例の後方視的解析では、全 22 例のうち 19 例が移植を受け、5 例（同種 3 例、自家 2 例）が長期無病生存だった。この長期生存の 5 例はすべて第 1 寛解期に移植を受けていた[10]。

以上の結果をふまえ、TCCSG と JACLS はそれぞれ、全例で第 1 寛解期の移植を目指した前方視的研究を行っており、1995-2000 年発症の 41 例に対する合同解析が行われた[11]。TCCSG と JACLS の寛解導入療法等の化学療法の内容は異なっており、かつフォローアップ期間は短いが以下に結果を示す。寛解導入率は 85 %（TCCSG は 94 %、JACLS は 79 %）であった。移植をセンサーにして解析した場合、白血球数 3.0 万 /μL 以上の症例は、白血球数 3.0 万/μL 未満の症例に比較して有意に EFS が低かった（p＝0.002)。また、同じく移植をセンサーにして解析すると、男児の EFS は女児に比較して良好であった。この二つの因子は多変量解析により独立した因子であった。以上より、初診時白血球数と性別は、移植前の化学療法に対する反応性を予測する因子と考えられた。次に、第 1 寛解期に移植を受けた 23 例（全 41 例の 56 %）の 3 年 EFS は 63 %で、それ以外の 17 例（フォローアップ期間 140 日の 1 例を除く）の 3 年 EFS（0 %）と比較して有意に良好であった（p＜0.001)。移植レジメンは、全身放射線照射（TBI）にシタラビン（Ara-C）とシクロホスファミド（CPA）を加えたものの成績がよい傾向を認めたが、症例により様々で統一されておらず評価できなかった。移植を受けた 38 例の移植片は、HLA 一致同胞 9 例、HLA 不一致血縁 3 例、非血縁骨髄 20 例、非血縁臍帯血 4 例、自家 2 例、その他 3 例であったが、移植片種別の優劣は判定できなかった。第 1 寛解期に allo-SCT を行えなかった 18 例の内訳は、寛解導入不能 6 例、移植前再発 10 例、脱落 1 例、時期尚早（フォローアップ期間 140 日）1 例だった。この中で、移植前再発例については、TCCSG プロトコールで寛解導入療法をおこなった症例では、すべての再発が診断後 30 週以後におこっていた。全 41 例の 3 年 EFS は 36 %、3 年 OS は 49 %であった。生存 23 例の内訳は、第 1 寛解 17 例、その他が 6 例であった。全症例の EFS と OS は世界の他のグループと同等かそれらを上回る成績ではあったが、いまだに満足の得られるものとは考えられなかった。

最後に日本小児血液学会の造血細胞移植委員会が小児の Ph+ALL に対する移植療法の後方視的解析結果を 1999 年に報告している[12]。同種移植 71 例はすべて骨髄移植であり、1983 年から 1997 年に行われた。移植後の 5 年 EFS は 26 %であり、そのうち第 1 寛解期で allo-SCT を受けた 36 例

の 5 年 EFS は 36 %だった。前処置に関しては、TBI に Ara-C と CPA を加えたもので移植を行った方がそれ以外の前処置で移植を行ったものより成績がよい傾向を認めたが有意ではなかった。慢性 GVHD のあった症例は予後が有意に良好であった。しかしながらドナーはさまざまであり、また移植レジメンも 7 種類と多く、明確な結論は得られなかった。

以上「2.1.1. 諸外国からの報告」と「2.1.2. わが国の状況（JPLSG Ph+ALL04 プロトコール以前)」のイマチニブ導入前の小児 Ph+ALL の治療成績を表 1 に示す。

表 1. イマチニブ導入前の小児 Ph+ALL の治療成績

研究機関（文献）	例数	寛解率	4yEFS	4yOS	コメント
全世界（1995-2005）[13]	620 例	89 %	32 %	45 %	左記数字は 7 年値
欧米 [2]	326 例	82 %	28 %	40 %	同胞移植は 4yEFS65 %、4yOS72 %で予後良好
ドイツ・イタリア [3]	61 例	74 %	38 %	49 %	PSL 反応性良好は 4yOS73 %で予後良好
TCCSG-JACLS(2001) [11]	41 例	85 %	36 %	49 %	第 1 寛解期で移植された 23 例の 3 年 EFS は 63 %
TCCSG（1989-1995）[9]	32 例	94 %			第 1 寛解期に移植された 8 例中 6 例が生存
JACLS（1991-1995）[10]	22 例				第 1 寛解期に移植（2 例は自家）を受けた 5 例が生存
英国 [4]	26 例				化療 12 例中生存 1 例；移植 14 例中 8 例生存
Bristol[5]	9 例				全例第 1 寛解期で非血縁ドナーから移植され 4 例生存
St. Jude 病院 [6]	23 例				初診時白血球 2.5 万 /μL 以下の 10 例の EFS は 73 %
CCG[7]	7 例				同種移植を受けた 2 例のみが生存
Dana-Farber 研究所 [8]	6 例				全例が移植を受け 3 例が生存

2.2. イマチニブ導入後の治療

イマチニブは BCR-ABL 融合遺伝子産物を特異的に阻害する薬剤であり、TKI とし開発された分子量 590 の小分子化合物である。イマチニブは BCR-ABL 融合タンパクの ABL 部分の ATP 結合部位に ATP に代わってはまり込むことにより、BCR-ABL のチロシンキナーゼを特異的に阻害する。その結果として白血病細胞は増殖ができなくなり、アポトーシスを起こして死滅する。従来の抗がん剤とは作用機序が異なり、いわゆる分子標的薬剤の嚆矢とも呼ぶことができる経口薬であり、またその副作用は従来の抗がん剤と比較し軽微である。

2.2.1. イマチニブ導入後の成人領域の Ph+ALL 治療

イマチニブはまず成人の慢性骨髄性白血病（CML）に対して用いられ、単独投与で、血液学的にも細胞遺伝学的にも長期にわたり第一慢性期を維持することが示された。次いで Ph+ALL の再発成人において第 I 相試験が行われ、一時的ではあるものの一部の症例が寛解に誘導された [14]。そ

の後、第 II 相試験でもイマチニブの Ph+ALL に対する安全性と有効性が確認された[15]。しかし、Ph+ALL に対するイマチニブ単独治療は CML と比較して耐性が獲得されやすいことが問題とされた。

その後、初発 Ph+ALL 成人患者に対してイマチニブと化学療法が併用されるようになった。まず M.D.Anderson がんセンターにおいて 15 例（11 例は初発、4 例はイマチニブを含まない化学療法で寛解導入不能）の active disease の成人患者に対して hyper CVAD（分割 CPA + ビンクリスチン(VCR) + ドキソルビシン(DXR) + デキサメサゾン（Dex)）とイマチニブの併用療法が行なわれた[16]。1 コース後 15 例中 14 例（93 %）で寛解に至り、2 コース終了後で 15 例全例が寛解に至った。複数回の hyper CVAD とイマチニブの併用療法のみで 13 例（87 %）が染色体レベルで、8 例（53 %）が分子学的レベルに寛解に達した。特記すべきは、少数例であるがイマチニブを含まない化学療法で非寛解であった 4 例すべてが、hyper CVAD とイマチニブの併用療法で寛解に至り、うち 3 例が染色体レベルで、1 例が分子学的レベルで寛解が確認されたことである。日本の JALSG では 80 例の成人に対してプレドニゾロン（PSL） + VCR + ダウノルビシン（DNR） + CPA の化学療法とイマチニブの併用から成る寛解導入療法を行ない、96 %が寛解に入り、39 例が第 1 寛解期に allo-SCT を受けた[17]。1 年 EFS は 60 %、1 年 OS は 76 %である。PCR による分子寛解が 71 %の症例で達成されており特筆に値する[17]。

成人（高齢者を除く）に対する報告を表 2.に示す。多くが第 1 寛解期に allo-SCT を施行されての報告であり、観察期間も短いものが多いが、ほとんどがヒストリカル・コントロールに比較しての成績の向上を報告している。

表 2. 成人 Ph＋ALL に対するイマチニブ併用化学療法の治療成績

研究機関（文献）	例数	寛解率	4yEFS	4yOS	コメント
JALSG[17]	80 例	96.2 %	60 %	76.1 %	CR1 で移植された症例の 1 年 OS は 73.3 %
韓国[18]	29 例	79.3 %	78.1 %	78.1 %	86.2 %が第一寛解で SCT
M.D.Anderson[16]	20 例	93 %			hyper CVAD を併用
ドイツ[19]	92 例	95 %		80 %	症例の 77 %が CR1 で SCT
GRAAPH-2003(仏)[20]	45 例	96 %	51 %	65 %	CR 例は全例 SCT
米国[15]	20 例	70 %			CML の blast crisis 例を含む

2.2.2. COG AALL0031 プロトコール

Children’s Oncology Group (COG)は、Ph+ALL などの高危険度群 ALL 患児に対し、強化療法から維持療法まで強力な化学療法をおこなうパイロット研究（AALL0031）をおこなった[21]。その中で、イマチニブを併用した Ph+ALL 患児に対する治療成績が発表された。対象患児は、様々な ALL プロトコールで寛解導入がおこなわれた後、AALL0031 に組み込まれることになっており、寛解導入療法

ではイマチニブは投与されず、寛解導入療法後の地固め療法からイマチニブが併用された。イマチニブの投与は、当初副作用の発現増加の有無を検証するため、最初の 7 名(cohort 1)の安全性を確認してから投与期間を次第に延長していくパイロット研究を進めたが、地固め療法から治療終了までほぼ継続してイマチニブを投与する群（cohort 5）での安全性が確認できたことから、途中からすべての患児にイマチニブの長期投与をおこなっている。寛解導入療法後、エトポシド(VP-16)、イフォスファマイド(IFO)を用いた地固め療法 block 1 と高用量メトトレキサート(HD-MTX)と Ara-C を用いた地固め療法 block 2 をおこない、終了後、HLA 一致同胞のいる患児に対しては骨髄移植をおこなった。それ以外の患児には、その後、VCR、DNR、CPA、PEG-アスパラギナーゼ(PEG-ASP)、DEX を用いた再寛解導入療法と HD-MTX、VP-16、CPA、Ara-C、L-アスパラギナーゼ（L-ASP）を用いた強化療法が交互に各々2 回繰り返された。その後、8 週におよぶ HD-MTX、VCR、DEX、6-メルカプトプリン（6-MP)、MTX、VP-16、CPA を用いた維持療法を 4 サイクル繰り返し、全例に 12 Gy（CNS 浸潤が認められた 3 症例は 18 Gy）の全脳照射を施行した。その後 VCR、DEX、6-MP、MTX の維持療法（8 週間）を 8 サイクル繰り返し治療終了となる。維持療法終了までイマチニブの内服は続けるが、維持療法終了時にイマチニブも終了した。

93 例の Ph+ALL 患児がエントリーされた。9 例が寛解導入不能例であり、AALL0031 プロトコールから除外された。Cohort 5（地固め療法から治療終了までイマチニブが継続して投与された群）の治療成績は他の cohort より有意に良好であり、イマチニブの継続投与の安全性と有効性が示された。Cohort 5 で治療された 44 例（化学療法のみ群 25 例、血縁一致ドナーからの骨髄移植群 13 例、代替ドナーからの骨髄移植群 6 例)の 3 年無イベント生存率(EFS)は、80.5％+/-11.2％で、Pediatric Oncology Group(POG)の以前の Ph+ALL 患児に対するプロトコールや他の報告の EFS と比較して統計学的有意差をもって良好であったと報告した。治療期間を通して血液毒性や肝トランスアミナーゼの上昇以外 grade 3 以上の重篤な治療関連毒性はほとんどみられなかった。一方、概要で述べた通り HLA 一致同胞のいる患児 21 例（コホート 1-4 が 8 名、コホート 5 が 13 名）に対しては骨髄移植がおこなわれており、その 3 年 EFS は 56.6 % +/-21.5 %であった。

2.2.3. EsPhALL プロトコール

European Intergroup Study on Post-Induction Treatment of Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia with Imatinib (EsPhALL)は PhALL 患児に対して BFM 骨格の化学療法の寛解導入療法後からイマチニブを追加してその治療効果を比較する randomized study を行った。プレドニン反応性と、その後の化学療法反応性により Good Risk 群と Poor Risk 群に層別化され、Good Risk 群においてイマチニブ投与のランダマイズが行われた。Good Risk のイマチニブ投与群（Poor Risk 群では全例）では寛解導入終了後、化学療法に併用する形で断続的にイマチニブが投与された。allo-SCT は Poor Risk 群全例と HLA 一致のドナーがいる Good Risk 群で、BFM HR 骨格（AIEOP-BFM-ALL 2000）の化学療法後、行われるよう推奨された。それ以外の患児には BFM HR

骨格の化学療法が継続され、2 歳以上の CNS3 症例、4 歳以上の CNS1,2 症例でそれぞれ 18Gy、12Gy の全脳照射を行った。

178 人（Good risk=108 人,Poor risk=70 人）を観察し、allo-SCT は Good risk 群　72.2 %,Poor risk 群 84.3 %で施行された。全体の 4 年 OS は 72.1 %、EFS は 61.9 %で、AIEOP-BFM2000 (n=79, 3y-EFS 51.9 % 3y-OS 66.6 %))、Ponte di Legno(n=610, 3y-EFS 40.1 % 3y-Survival 55.3 %)) と比べても良好な成績であった。Good risk 群における imatinib あり群(n=46)となし群(n=44)の randomized study では Disease Free Survival において有意差はないものの、imatinib あり群の方が良い傾向があった[22]。

2.2.4. JPLSG Ph+ALL04 プロコール

一方、JPLSG は Ph+ALL の予後の改善を目指すために多数の患児による全国共同研究「小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL)に対する imatinib mesylate 第 II 相臨床試験」(Ph+ALL04) を 2004 年 12 月から行った。

治療レジメンの選択に関しては、まず寛解導入や強化に用いる化学療法は、前述した TCCSG と JACLS の合同解析の結果から、より早期再発の少なかった TCCSG の治療レジメン（化学療法）を用いることとした。TCCSG の L95-14-HEX プロトコールは、当時すでに 250 例以上に行われ、安全性が確認されており、高い寛解導入率（94 %）と高い寛解維持率が期待でき、かつ再発は診断後 30 週までは起こらなかった。

この TCCSG の L95-14-HEX プロトコールに準じた寛解導入療法、強化療法（第 1 相、第 2 相)、再寛解導入療法を行った後、移植準備の間にイマチニブ単独投与相をおいた。イマチニブの小児用量設定と安全性を検討し、かつ分子生物学的手法を用いて微小残存腫瘍(MRD)を測定し、その増減をもって小児 Ph+ALL におけるイマチニブの効果を検討することとした。なおイマチニブは当時小児 Ph+ALL への保険適応が無く製薬会社より無償提供を受けていた。

諸外国の報告や我が国の過去のデータから、化学療法のみの症例の長期予後は極めて不良であったため、全症例に allo-SCT を治療に組み込んだ。移植時期に関しては、遅くとも再発がおこってくる診断後 30 週以前の第一寛解期に、全症例で allo-SCT を行うこととした。なお、移植前処置については、TCCSG で 1995 年から用いられていた TBI 12 Gy（6 分割）＋ VP16 ＋ CPA を採用した。

2007 年にイマチニブの Ph+ALL への適応が拡大されたことを踏まえ、早期にイマチニブを併用した次期プロトコールの作成を検討する必要があったことと、登録症例総数が予定されていた中間解析に必要な総数に達したことから、効果安全性委員会の承諾を得た上で中間解析を行った。

登録総数は 32 例で、内 2 例は事後不適格症例であったため、残る 30 例について中間解析を行った。寛解導入不能例は 3 例あり、寛解導入率は 90％（27/30）であった。allo-SCT 前の化学療法中再発症例は 4 例であった。allo-SCT を行った症例は 19 例あったが、移植後再発例はなかった。

なお、化学療法の治療効果が予想以上に高くイマチニブ単独投与相前に MRD が消失している症例が多かったためイマチニブの効果については検討できなかった。安全性については、試験開始当初、イマチニブ単独相における肝障害が認められたが、3 者髄注との相互作用が疑われたため、髄注時期を変更したところ肝障害はみられなくなった。

以上、イマチニブ導後の小児 Ph+ALL の治療成績を表 3 に示す。

表 3. イマチニブ導入後の小児 Ph+ALL の治療成績

研究機関（文献）	例数	寛解率	3yEFS	3yOS	コメント
米国[21]	44 例	-	80.5 %	-	
欧州(EsPhALL)	178 例	-	75.4 %	62.4 %	imatinib の randamized study
JPLSG	42 例	88 %	56.6 %	79.5 %	

2.3. ダサチニブ併用の治療

ダサチニブはイマチニブとは全く異なる化学構造を有するBCR－ABLチロシンキナーゼ阻害薬である[23]。BCR－ABLが示す2つの立体構造に結合可能で、in vitroにおいてイマチニブと比較し325倍のBCR－ABLチロシンキナーゼ阻害活性を有する。BCR-ABLやT3151，F317L，V299Lを除く変異ABLキナーゼ活性を阻害するだけでなく，SRCファミリーキナーゼ，c－KIT，EPH（エフリン）A2受容体およびPDGF（血小板由来増殖因子）β受容体をも強力に阻害する。さらには血液脳関門透過性の低いイマチニブと比較し、中枢神経系病変に対しても有効性が知られており、これらの作用により臨床的にもイマチニブ抵抗性、不耐容性の慢性骨髄性白血病およびPh+ALLに対して治療効果を示すことが知られている[24-26]。特に前治療抵抗性または不耐容Ph+ALL患者を対象とした臨床試験では、8か月の時点で血液学的寛解33 %、細胞遺伝学的寛解58 %と高い治療効果を示している[27]。副作用としては、血小板減少、好中球減少が見られ、血液毒性以外では胸水貯留がイマチニブと比較し多くみられる副作用であるが[28]、国内臨床試験において投与中止に至る副作用が認められたのは54例中、4例（7％）のみと報告されている[29]。また、小児症例に対しても第 I 相試験が施行され成人と同様、安全性が確認された[30]。このようにダサチニブは小児を含む前治療抵抗性または不耐容Ph+ALL患者において治療効果向上への貢献を期待されている。

2.3.1. 前治療抵抗性または不耐容 Ph+ALL 患者に対するダサチニブ併用 hyper CVAD 療法

Thomas らは 4 例の寛解導入不能例を含む 15 名の成人に対し、イマチニブ併用の hyper CVAD 療法をおこなった [16]。その結果、15 例全例が血液学的寛解に達し、そのうち 13 例（87 %）が染色体レベルで、8 例（53 %）が分子学的レベルで寛解に達した。特記すべきは、わずか 4 例ではあるが 4 例の寛解導入不能例が全例血液学的寛解に入り、うち 3 例が染色体レベルで、1 例が分子

学的（PCR 法）レベルで寛解が確認されていることである。本研究においてのこの時期の治療の主な目的は、微小残存腫瘍の減少・消失であることから目的にかなった治療法であると考えた。さらに、Ravandi らは 35 人の初発時 Ph+ALL に対してダサチニブ併用の hyper CVAD 療法をおこなった[31]。その結果、33 症例（94 %）が完全寛解を得た。またこの治療に関連する重篤な有害事象は認められず、骨髄回復も従来の化学療法と同程度であった。以上のことから、移植前ダサチニブ併用療法として、安全に施行可能であり、微小残存腫瘍の減少・消失が期待できるダサチニブ+hyper CVAD 療法を採用することにした。

2.4. BCR-ABL キメラ遺伝子の変異解析の有用性

イマチニブの投与が行われ効果のあったPh+ALL患者においてイマチニブが効かなくなる二次（獲得）耐性の主要な原因は、BCR-ABL キメラ遺伝子の変異によるとされている[32]。成人における臨床研究の結果であるが、Ph+ALLの再発患者の84％でBCR-ABL キメラ遺伝子の変異を認めている[33]。その中でABL キナーゼドメインのP-ループ部位の変異(G250E, Q252H, Y253H, E255K/V)が最も多く46％を占めていた。また、T315Iの変異も15％で認めた。イマチニブ使用前の患者の91％からPh+ALL細胞のマイナー・クローンにおいてすでにBCR-ABL キメラ遺伝子の変異を認めており、再発時にはそれらのクローンがドミナント・クローンになることも報告されている。特に、T315I変異は耐性の強度も強く、イマチニブのみならずダサチニブに対しても耐性を示すことから再発後の治療選択の問題点となる。

そこで今回は再発症例に対して初診時、再発時の白血病細胞から抽出したDNAを用いて、アークレイ法で頻度の高い12種類（T3151, M244V, G250E, Q252H, Y253H, E255K, T315A, F317L, M351T, E355G, F359V, H396P）の変異を測定する。また同様に、初発時、再発時の白血病細胞から抽出したRNAからcDNAを作成してダイレクトシークエンス法でも230～420番アミノ酸領域の変異について解析し、検出した変異とMRD消失率・MRD再発率との関係を評価する。

2.5 .IKZF1 遺伝子欠失の解析

IKZF1 遺伝子の欠失は小児 Ph+ALL の 76 %、成人 Ph+ALL の 91 %に認められる[34]。成人 Ph+ALL を対象とした臨床試験で IKZF1 欠失の有無により無病生存率を比較すると、IKZF1 欠失がある群で有意に再発率が高く、無病生存率が低いことが明らかになった[35]。本研究では HR ブロック終了後の MRD を指標に移植なし群を規定したが、将来は IKZF1 欠失の有無をリスク因子に加えることによって、移植なし群の抽出がより適正化される可能性がある。そこで本研究では初発時の白血病細胞から抽出した DNA を用いて IKZF1 欠失を解析し、MRD 消失率・MRD 再発率との関係を評価する。今回用いる検査キットでは、IKZF1 のほか、IKZF3、PAX5、ETV6、RB1、BTG1、EBF1、CDKN2A、CDKN2B、CRLF2、CSF2RA、IL3RA1、MIR31、MIR24-2、MIR27、MIR23A の全 16 遺伝子（うち 4 つは miRNA）のコピー数を同時に解析できる。これらは Ph+ALL およびその他の ALL でコピー数の異常

が報告されている遺伝子および IKZF1 の発現を調節する miRNA（MIR24-2、MIR27、MIR23A）である。IKZF1 と同様に、これらの遺伝子のコピー数異常も MRD 消失率・MRD 再発率との関係を評価する。さらに、再発時の白血病細胞から抽出した DNA を用いて同様の解析を行い、これらの 16 遺伝子のコピー数の変化と再発との関連を評価する。

2.6. Ph+ALL 細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析

チロシンキナーゼ阻害剤による治療強化やMRDによる治療の層別化によって今後Ph+ALLの治療成績の向上が期待されるが、救命が難しい一部の高危険群に対する治療法の改善は将来も課題となり続ける。また、第 1 寛解での移植を全廃するためには、より治療効果の高い新たな分子標的薬の開発が切望される。今後一層の治療成績向上を目指すためには、Ph+ALL 細胞のゲノム構造、エピゲノム情報や遺伝子発現の特性を明らかにして、難治の原因となる病態を分子レベルで解明し、個々の亜群に応じた治療法を確立して行くことが不可欠と考えられる。そこで本研究では、初発時・再発時の Ph+ALL 細胞から抽出した DNA および RNA を用いて、次世代シーケンサーによる全エクソンシークエンシング、RNA-Seq、およびマイクロアレイによるゲノムコピー数の解析、ゲノム DNA のメチル化の解析、網羅的な遺伝子発現解析を行い、分子レベルの予後因子を探索する。次世代シークエンシングではエクソンキャプチャー法を組み合わせることにより Ph+ALL 細胞の全エクソン塩基配列異常の検出が可能となる。また、RNA-Seq により付加的キメラ遺伝子の検出が可能となる。マイクロアレイでは、ゲノムコピー数の解析、ゲノム DNA のメチル化の解析、mRNA および miRNA の発現プロファイリングにより単一疾患である Ph+ALL 細胞を亜群に分類することが可能となる。これらは白血病細胞の異常のみを対象とする探索的研究であるが、全エクソン塩基配列解析に関しては、白血病細胞の解析に加え、正常対照として、寛解期の正常白血球からゲノム DNA を抽出して用いる。これは、白血病細胞で検出された異常が白血病に特有のものであることを確認するための対照として用いるものであって、指針上、ヒトゲノム・遺伝子解析研究には該当しない。また、それ以外の目的にはいっさい使用しない。本研究で予後因子として明らかとなった分子レベルの異常に関しては、治療プロトコールの開発や創薬の基礎研究に応用する。

2.7. 試験計画の根拠

2.7.1. Ph+ALL の寛解導入療法中からイマチニブを用いる根拠

「2.2.1.イマチニブ導入後の成人領域の Ph+ALL 治療」に述べたように、JALSG や諸外国からの成人における臨床試験の結果から、成人領域の Ph+ALL に対する治療成績は、イマチニブ導入後目覚ましく進歩している。また、小児科領域においては、Ph+ALL04 におけるイマチニブ単独相におけるイマチニブ投与、COG AALL0031 プロトコールおよび EsPhALL プロトコールにおける化学療法との併用でのイマチニブ投与で、安全性は確認できており、さらに有効性に関しても十分に期待できると考えた。

イマチニブの開始時期に関して、Amended EsPhALL プロトコールでは day15 からイマチニブ（300 mg/m^2）を開始し、寛解導入は安全に治療を行えたと報告している。またスペインのグループでも寛解導入療法 day15 から中等量（260 mg/m^2）のイマチニブを使用し、寛解導入療法後 100 %の症

例で寛解となり、大きな有害事象はなかった[36]。また成人領域では JALSG において寛解導入療法 day8 からイマチニブを併用し、寛解導入率は 96.2 %で historical control との比較で 51 %から有意に上昇したと報告した。同報告では 26.2 %で肝障害、嘔気などの有害事象のために寛解導入中にイマチニブの中断を行ったとされている[18]。これらの報告と Ph+ALL の再発症例に対して治療開始日からイマチニブを併用し大きな有害事象がない事実から、本研究においても寛解導入療法中からイマチニブ（340 mg/㎡）を開始することとした。なおイマチニブの投与量は COG AALL0031 プロトコールでは 340 mg/㎡で、EsPhALL では 300 mg/㎡である。ALL-Ph13 は EsPhALL 同様 BFM 骨格だが、化学療法がより強い COG プロトコールでの安全性が確認されており、Ph+ALL04 で採用され単独量だが日本人での安全性が確認できている 340 mg/㎡を採用する。

イマチニブ併用期間に関しては、ドイツの GMALL06/99 の成績から、イマチニブを継続的に投与する方法が、治療間歇期に投与する方法よりも生存率が高く、合併症発症率が増加することがないことから、イマチニブを継続的に投与することとした[17]。さらに、COG AALL0031 プロトコールでは維持療法中もイマチニブを継続し良好な成績を収めたことから、本研究においても維持療法終了までイマチニブを継続することとした。allo-SCT 症例に関しては、FHCRC からの骨髄非破壊的移植レジメを用いた報告では最低 1 年間と規定してあったが、実際の使用は様々で臨床医と患者の判断でされたとしてあり、その報告の Discussion の中で副作用、再発などのイベントのない限りは継続するのがよいのではないかとされている[37]。しかし未だ移植後 TKI 投与に関する報告は少なく、allo-SCT 後の TKI の使用期間に関する定まった見解がないのが現状であり、TKI の成長障害[38]などの小児特有な合併症の側面からも、今回のプロトコールではダサチニブを移植後 12 か月までの使用と規定し検討することとした。

2.7.2. 治療骨格に BFM2000 を用いる根拠

EsPhALL プロトコールで述べているように BFM 骨格のプロトコールにイマチニブを加えることの安全性と有効性が示されていること、さらに COG AALL0031 プロトコールと比較し EsPhALL では 2 次がんの発症に関与するアルキル化剤などの使用量が少なく治療期間も短いにも関わらず、同等の成績を収めている（表 4)。また Amended EsPhALL では寛解導入療法中のイマチニブ併用が問題にならないこと、EsPhALL と COG の共同研究である CA180372 では、BFM 骨格が採用されていることなどから、本研究においても BFM 骨格を採用することは妥当であると判断した。

表 4. COG AALL0031 と EsPhALL の治療比較

	COG AALL0031	EsPhALL
総治療期間	127 週	104 週
Cyclophosphamide	11,000 mg/㎡	4,000 mg/㎡
Ifosfamide	9,000 mg/㎡	4,000 mg/㎡

Etoposide	3,500 mg/㎡	500 mg/㎡

2.7.3. Allo-SCT なし群を設定する根拠

Allo-SCT には短期、長期を含め様々な合併症が伴うことから、小児では可能な限り回避することが望まれる。その中で前述のように COG AALL0031 の allo-SCT を施行せずイマチニブ併用化学療法だけでの高い EFS は、Ph+ALL がイマチニブを併用することで化学療法のみでも治癒可能である可能性を示した。しかし、AALL0031 の観察期間が 3 年であることと、cohort 5 の化学療法のみ群（25 例）と血縁一致ドナーからの骨髄移植群（コホート 1-4 が 8 例、コホート 5 が 13 例の計 21 例）の成績はそれぞれ 3 年 EFS で 87.7 %+/-10.9 %と 56.6 %+/-21.5 %という数字であり統計学的には有意差はないことから、全例に対して移植なしで治療をおこなうことは時期尚早であると考えた。一方で、EsPhALL と COG の共同研究である CA180372 では Ig/TCR PCR を用いた MRD で移植適応を決定している。具体的には TP2 で Ig/TCR PCR を用いた MRD で≧0.05 %、または TP2 で Ig/TCR PCR を用いた MRD が 0.005 %から 0.05 %かつ TP5 で Ig/TCR PCR を用いた MRD 陽性の症例を移植症例と定めている。本研究においてはチロシンキナーゼ阻害剤の適正使用を目指しているので、TP2 はチロシンキナーゼ阻害剤の選択のポイントとし、移植の適応に関しては、CA180372 と同様に TP5 で Ig/TCR PCR を用いた MRD が陽性であれば移植あり群とすることとした。さらに現在のところ移植なしで治療を行った臨床試験は COG AALL0031、EsPhALL プロトコールがあり、今後 Ph+ALL において移植なしで治療した場合のデータを他の臨床試験（CA180372 など）と比較検討することを考えても、ALL-Ph13 においても移植の適応をほぼ同様にそろえることは妥当性があると考えた。

2.7.4. MRD として Ig/TCR PCR を採用する根拠

治療早期（寛解導入直後、3 か月後）における Ig/TCR PCR を用いた MRD が最も強い予後因子であることが BCP-ALL、T-ALL の症例で報告されている[39,40]。さらに AIEOP-BFM ALL2000 研究で Ig/TCR PCR を用いた MRD を用いてリスク因子としての PCR 法による MRD の有用性を証明した。その中で day33(TP1)と day78(TP2)で MRD を測定し、標準リスク群は両者で陰性（0.01 %未満）と定義され、中間リスク群は TP1、2、両方、もしくは片方で陽性で、かつ TP2 で 0.1 %未満、高リスク群は TP2 で 0.1 %以上と定義された。その中で Ph+ALL54 例が他の ALL とは別に解析され、標準リスク群の 8 例中 6 例が無病生存（その内 3 例は移植）、中間リスク群の 24 例中 16 例が無病生存（その内 13 例が移植）、高リスク群の 22 例中 4 例のみが無病生存（全例移植）であり、Ph+ALL でも Ig/TCR PCR を用いた MRD の予後因子としての有用性が示唆された。[41]。一方 Ph+ALL04 においては、MRD としてはキメラ遺伝子を用いていたが、キメラ遺伝子による MRD での層別化はこれまで報告がないこと、キメラ遺伝子は RNA での測定であり、DNA に比較して検査として不安定であり、検査施設間で RNA 抽出に相当な誤差が生じる可能性がある[42]ことから分子学的な判定としては一般的に用い

られないこと[43]、また CA180372 においても Ig/TCR PCR を用いた MRD を使用し層別化をおこなっていることから、本研究においては MRD として Ig/TCR PCR を用いることとした。同時にキメラ遺伝子の MRD を測定することで Ph+ALL04 と比較し、さらには簡便で迅速性の高い Flowcytometry による MRD も測定し、その有用性を検討することとした。

2.7.5. Allo-SCT において移植前処置を規定しない根拠

Ph+ALL に従来から行われている骨髄破壊的前処置を用いた移植方法(TBI 12Gy ＋ VP16 ＋ CPA レジメン）と骨髄非破壊的前処置を用いた移植方法(Flu ＋ Mel レジメン)の両者が行われる可能性があるが、プロトコール作成時点では TKI 併用の allo-SCT の移植前処置としていずれが望ましいかの十分な根拠がないため、本研究では規定しないこととした。推奨レジメンとしては、Ph+ALL04 において第 1 寛解期で allo-SCT を行った 26 症例の解析で治療関連死はなく、移植後再発は 5 例と安全性、有効性ともに示された TBI 12Gy＋VP16＋CPA レジメンを推奨することとした。将来は SCT 委員会推奨の移植前処置を規定することとする可能性はある。

2.7.6. 寛解導入不能症例、治療中の MRD 上昇例、イマチニブ反応不能例に対してダサチニブを含んだ化学療法を推奨する根拠

イマチニブを含む化学療法を施行しても、寛解導入不能症例、化学療法中の Ig/TCR PCR を用いた MRD 上昇例、反応不能例はある一定の割合で存在する。ダサチニブは臨床的にイマチニブ抵抗性、不耐容性の慢性骨髄性白血病および Ph+ALL に対して治療効果を示すことが知られている[24-26]。特にイマチニブ抗性または不耐容 Ph+ALL 患者を対象とした臨床試験では、8 か月の時点で血液学的寛解 33 %、細胞遺伝学的寛解 58 %と高い治療効果を示している[27]。副作用としては、血小板減少、好中球減少が見られ、血液毒性以外では胸水貯留がイマチニブと比較し多くみられる副作用であるが[28]、国内臨床試験において投与中止に至る副作用が認められたのは 54 例中、4 例（7 %）のみと報告されている[29]。このようにダサチニブはイマチニブ抗性または不耐容 Ph+ALL 患者において治療効果向上への貢献を期待されている。さらに、小児症例に対しても第 I 相試験が施行され成人と同様、安全性が確認されている[30]。以上から、イマチニブを含んだ化学療法でも寛解に至らなかった症例、治療中再発（分子学的再発も含む）の症例、反応不能例においてダサチニブを含む化学療法を行うことは妥当と考えた。また、従来の化学療法に併用する際の最大投与量としては成人で 140 mg への増量が報告されているが[31]、安全性の観点から最大投与量を、成人のダサチニブ併用化学療法の初期量として採用されている 100 mg/日と規定する。

2.7.7. 頭蓋照射を 2 歳以上の CNS3 の症例のみで行う根拠

予防的頭蓋照射（CRT）は、中枢神経再発予防において有用な治療であるが、成長障害、内分泌障害、二次がんなど重篤な晩期合併症があり、小児 ALL 研究は CRT の縮小に向けて進歩してきた。

これまで予防的 CRT を撤廃したいくつかの治療成績は満足できるレベルではなかったが、近年、DEX の採用、髄注の強化、L-アスパラギナーゼなど全身治療の強化などにより予防的 CRT を全廃した治療研究において良好な治療成績が報告されつつある。特に St. Jude total XV 研究では、予防的 CRT を全廃して全体の 5y-EFS 86 %と極めて良好な成績を報告している [44]。その他、同じく予防的 CRT を全廃した研究として DCOG-ALL9（5y-EFS 81 %）[45]、UKALL2003（4y-EFS 88 %）[46]、EORTC58951（5y-EFS 84 %）[47] などが挙げられる。St. Jude total XV 研究での髄注の回数は中間・高危険群で 16-25 回、L-ASP の総投与量は 30 万-33 万 U/m^2、HD-MTX 療法は 5 g/m^2 が 4 回であった。EORTC 58951 研究では BFM 骨格を採用した上で、髄注の回数は中間危険群 17 回、高危険群 21 回に強化、L-ASP の総投与量は中間危険群で 8 万または 16 万 U/m^2、高危険群で 19 万 U/m^2 に強化、HD-MTX 療法は BFM 同様に 5 g/m^2 が中間危険群で 4 回、高危険群で 2 回もしくは 4 回であった。

本研究では BFM 2000 HR 治療を骨格として、移植なし群の CNS1 または CNS2 の症例においては CRT を撤廃し、髄注を維持療法期間に 6 回加え、さらに CNS2 においては寛解導入療法で 2 回を追加することから、それぞれ計 20 回、22 回にすることで中枢神経再発は予防可能と判断した。また 2 歳未満の CNS3 に関しては、先行する欧米の Ph+ALL 研究(Amended EsPhALL、COG-EsPhALL joint プロトコール CA180372) で放射線晩期合併症の高リスク群である低年齢での CRT を撤廃していることから、髄注の回数を Amended EsPhALL の 2 歳未満の CNS3 症例（CRT なし）で採用している計 25 回まで増量することで CRT 撤廃が可能であると判断した。しかし 2 歳以上の CNS3 において CRT を廃止することは時期尚早と判断し、移植なし群では 18 Gy の CRT を加えることとし、移植症例に関しては移植前処置が参考レジメン程度であるため CNS3 症例に対しては施設判断で移植前処置の中で対応することとした。

2.8. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

予想される利益

これまでは Ph+ALL 全症例に対し、allo-SCT を適用していたが、短期・長期にわたる高頻度の合併症が問題となっていた。TKI 併用化学療法を行うことにより、allo-SCT を行うことなく、化学療法のみでの治癒が期待できる症例が増える効果が期待される。更に allo-SCT の適用を制限したことによる移植関連合併症に伴う患者の短期・長期的安全性、生活の質向上が期待できる。

予想される不利益

Ph+ALL に対して allo-SCT の適用を制限することにより、全体の治療成績が過去の成績に比較して低下する可能性がある。

2.9. 本試験の意義

国内の Ph+ALL 治療において TKI を併用した化学療法の確立を図ることができる。また MRD を用いた TKI 適正使用と allo-SCT の適応範囲を制限することの妥当性を評価することで、今後の治療

戦略を立てるための重要な資料となる。

2.10. 計画されている次期以降の試験

1) 本試験による TKI 適正利用法の確立により、全例移植なしを目指すプロトコールを作成する。

2) 新規 TKI を導入し現行 TKI 治療反応性不良の予後不良群を救済する。

3) 本試験により MRD の解析実施体制が確立することが期待されるため、キメラ PCR MRD や FCM MRD による層別化を導入し MRD を用いた層別化を拡大する。

4) 本試験で得られた Biology と予後の相関に基づいて Biology による層別化を拡大する。

5) 国際共同試験へ参画し、ランダム化比較試験により MRD 陰性群に対する化学療法軽減を目指す。

3. 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4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/

3.1. アルキル化薬

核酸蛋白などにアルキル基を結合させる能力をもつ化合物の総称。DNA をアルキル化してDNA 複製を阻害し、細胞死をもたらす。この作用は細胞周期に無関係に働き、G_0 期の細胞にも作用する。増殖がさかんな細胞に対する作用が強く、骨髄、消化管粘膜、生殖細胞、毛根などに傷害を与えやすい。

【使用薬剤】

・イホスファミド（IFO）
・シクロホスファミド（CPA）

3.2. 代謝拮抗薬

核酸や蛋白合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物で、DNA 合成のさかんな時期に核酸合成を阻害するなどして細胞を傷害する。拮抗する部位によって、葉酸拮抗薬、プリン拮抗薬、ピリミジン拮抗薬に分類される。分裂期の細胞に特異的に作用することが多い。

【使用薬剤】

・メトトレキサート（MTX）
・シタラビン（Ara-C）
・メルカプトプリン（6-MP）
・L-アスパラギナーゼ（L-ASP）

3.3. DNA トポイソメラーゼ阻害薬

細胞周期のS 期後半からG_2 期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、DNA 構造変換を伴う酵素トポイソメラーゼの活性を阻害する。

【使用薬剤】

・エトポシド（VP-16）

3.4. 抗生物質（アンスラサイクリン系）

トポイソメラーゼII活性阻害作用をもつ。優れた抗腫瘍効果があるが、心毒性などが強い。

【使用薬剤】

・ダウノルビシン（DNR）

・ドキソルビシン(DXR)

3.5. 微小管阻害薬

微小管は細胞分裂の際に紡錘体を形成するなど、細胞の正常機能の維持に重要な役割を果たしている。薬剤はビンカアルカロイドとタキサンに大別される。細胞分裂がさかんな細胞や神経細胞などに作用を及ぼす。

【使用薬剤】

・ビンクリスチン (VCR)

・ビンデシン (VDS)

3.6. 副腎皮質ステロイド

白血球類からのサイトカインの産生抑制や、液性抗体の産生抑制により免疫抑制作用を示す。

【使用薬剤】

・デキサメタゾン (DEX)

・プレドニゾロン (PSL)

・ヒドロコルチゾン(HDC)

3.7. 免疫抑制剤

【使用薬剤】

・シクロスポリン (CyA)

・タクロリムス (TAC)

3.8. 活性型葉酸

【使用薬剤】

・ロイコボリン(LV)

3.9. チロシンキナーゼ阻害剤

【使用薬剤】

・イマチニブ

・ダサチニブ

4. 試験で用いる診断基準

4.1.1. 急性リンパ芽球性白血病(ALL)の定義

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

本試験の対象はB前駆細胞性急性リンパ性白血病であり、以下に述べる免疫学的診断基準で定めるB-precursor ALLとPre-B ALLのいずれかであり、WHO分類2008年版では、B-ALL、B-ALL(*MLL*)、B-ALL(*TEL-AML1*)、hypodiploid B-ALL、hyperdiploid B-ALL、B-ALL(*IL3-IGH*)、B-ALL(*E2A-PBX1*)が該当する。通常のB前駆細胞性急性リンパ性白血病とともに、Mixed lineage leukemiaとして分類される骨髄抗原陽性B細胞系ALLも本試験の対象症例とする。

4.1.2. Ph+ALLの定義

(4.1.1. 急性リンパ芽球性白血病(ALL)の定義) に加え、以下の条件を満たすものを「Ph+ALL」とする。

すなわち、染色体検査とFISH法のいずれかにおいて、t(9;22)(q34;q11)の染色体転座を有するもので、かつ、real-Time PCR法にてBCR-ABLが250コピー/μgRNA以上の症例。

・サンプルは骨髄を原則とするが、末梢血に芽球が存在する場合は末梢血で行ってもよい。

・染色体検査は無刺激短期間培養でG-bandingを推奨するが、Q-bandingも許容される。核型の記載はISCN1995に従う。

・染色体核型は一般に20細胞の核型を解析して決定するが、t(9;22)(q34;q11)の染色体転座が2細胞以上に認めるものを陽性とする。

・Major BCR-ABL 陽性の症例は、好中球が消失しない間に速やかに、day15 までに末梢血好中球 BCR-ABL (FISH 法) を提出する。末梢血好中球 BCR-ABL が陽性の場合は CML の急性転化発症の可能性を否定できないが、本試験では Ph+ALL と診断して適格症例とする。

4.2. 診断日の定義

診断日は診断の根拠となる腫瘍細胞を採取した日とする。

4.3. 臓器浸潤の評価基準

4.3.1. 中枢神経系(CNS)浸潤

4.3.1.1. CNS status の判定のための検査

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

CNS status の分類

CNS-1: 髄液中 WBC 数に関わらず、髄液中に芽球なし

CNS-2: 以下の場合を CNS-2 とする

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

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

CNS-2c: 髄液中 RBC 数 ≧ 10 /μL; 髄液中 WBC 数 ≧ 5 /μL かつ芽球あり
かつ Steinherz/Bleyer 基準(※)を満たさない

CNS-3; 以下の場合を CNS-3 とする

CNS-3a: 髄液中 RBC 数 ＜ 10 /μL; 髄液中 WBC 数 ≧ 5 /μL かつ芽球あり

CNS-3b: 髄液中 RBC 数 ≧ 10 /μL; 髄液中 WBC 数 ≧ 5 /μL かつ芽球あり
かつ Steinherz/Bleyer 基準(※)を満たす

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

1) 芽球の有無はすべてサイトスピンを行って判定する。

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

3) traumatic tap の取り扱い

髄液中 RBC 数 ≧ 10 /μL を traumatic tap と定義する(COG の基準)。

traumatic tap の場合で、髄液中 WBC ≧ 5 /μL かつ芽球ありの場合に、以下に示す Steinherz/Bleyer 基準により CNS-2 または CNS-3 に分類する。

＜Steinherz/Bleyer 基準＞

髄液中 WBC 数 / 髄液中 RBC 数 ＞ (末梢血 WBC 数 /末梢血 RBC 数) ×2

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

4.3.2. 精巣浸潤

片側あるいは両側の硬く無痛性の精巣腫大が疑われる場合は、原則として Prader の精巣容積計を用いて左右の精巣容量を測定し、以下の暦年齢別精巣容量 [49] を目安に年齢相当より大きい(平均値+2SD 以上)場合、精巣腫大有と評価する。精巣浸潤の診断は、超音波検査にて他の疾患を除外して行う。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。尚、Prader の精巣容量計の最大値は 25 mL であること、下記の表において 14 歳の平均値+2SD は 25.3 mL であることから、15 歳以上では精巣容積 25 mL を超える場合に、性成熟度、硬さ、対側との比較、超音波所見などの画像診断を用いて、総合的に浸潤の有無を判断する。

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

4.3.3. 肝腫大、肝浸潤

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

4.3.4. 脾腫大、脾浸潤

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

4.3.5. 腎浸潤

片側あるいは両側腎の腫大や瀰慢性のエコー所見の異常、あるいは結節性病変がみられる場合、腎浸潤有と評価する。原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、寛解導入後には正常化を確認する。下記の正常小児腎のエコーによる計測値+2SD 以上の大きさを呈するものを腎腫大と定義する [50,51]。

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

4.3.6. 骨浸潤

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

4.3.7. リンパ節浸潤、リンパ節腫大

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

4.3.8. 縦隔浸潤、縦隔腫大

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

4.3.9. 皮膚浸潤

臨床的に明らかな皮膚病変を認める場合、皮膚浸潤有と評価する。原疾患の診断が確定している場合には、生検は不要であるが、他の疾患が疑われる場合や寛解判定時に消失しない場合には生検を考慮する。リンパ節病変や軟部組織腫瘤から連続的に皮膚に浸潤している場合には、皮膚原発病変とはみなさない。

5. 患者選択基準

5.1. 適格基準

以下の基準を全て満たしているものを適格とする。[注1]

1) フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断されている。[注 2、注3]

2) 診断時年齢が 1 歳以上、19 歳以下である。

3) 診断時 ECOG performance status(PS)スコアが 0-2 である。ただし、PS の悪化が白血病に起因すると考えられる場合は PS スコア 3 まで許容する。

4) 初発未治療時に下記の 2 つ条件を同時に満たす臓器機能を有している。

検査値は初期治療[注4]開始日より前 7 日以内の値とする。

T-Bil 値:年齢別検査基準値上限の 3 倍未満

クレアチニン:年齢別検査基準値上限の 3 倍未満

※ 年齢別検査基準値は「5.3.年齢別基準値」参照

5) 本試験参加について本人または代諾者から文書で同意が得られている。[注5]

注 1: 本試験参加に先立ち、JPLSG 登録、ALL-B12 登録が必要である。

注 2: real-Time PCR 法にて BCR-ABL が 250 コピー/μgRNA 以上を適格とするが、「4.1.2.Ph+ALL の定義」に従いさらに、染色体検査と FISH 法のいずれにおいても、t(9;22)(q34;q11)の染色体転座を確認できなければ、事後不適格とする。

注 3: Major BCR-ABL 陽性の症例は、好中球が消失しない間に速やかに、day15 までに末梢血好中球 BCR-ABL (FISH 法) を提出する。末梢血好中球 BCR-ABL が陽性の場合は CML の急性転化発症の可能性を否定できないが、本試験では Ph+ALL と診断して適格症例とする。

注 4: 初期治療とは、ALL-B12 登録症例として受けた先行治療相(MTX 単独髄注＋PSL 単独投与 7 日間)を指す。

注 5:

a. 患者が 16 歳以上の場合：代諾者からの文書同意に加え、患者本人からも文書による同意を取得する(インフォームドコンセント)。

b. 患者が 12 歳以上 16 歳未満の場合：代諾者からの文書同意に加え、患者自身には、年齢に応じた説明を行い、理解を得るよう努めた上で、文書による意思確認を行う(インフォームドアセント)。

c. 患者が 7 歳以上 12 歳未満の場合：代諾者からの文書同意に加え、患者自身の口頭によるインフォームドアセントを取得する。

5.2. 除外基準

以下のいずれかにあてはまるものは不適格とする。

1) CTCAE v4.0 で grade 3 以上の中枢神経出血を伴う。

2) コントロール困難な感染症(活動性の結核、HIV 抗体陽性例を含む)を伴う。

3) 妊娠中、授乳中、または妊娠している可能性が高い場合。

4) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある。

5) ダウン症候群である。

6) T-lineage ALL である。

7) 次式に従って Fridericia 補正を行なった QTfc 値が 0.45 秒以上である。

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

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

8) 腎不全の既往がある。

9) コントロール不良の糖尿病を伴う。

10) 肝硬変を伴う。

11) 重度の精神障害がある。

12) その他担当医が不適当と判断する場合。

5.3. 年齢別基準値

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

※クレアチニン、総ビリルビンは基準範囲の上限値を示す。

＜参考文献＞

クレアチニン、総ビリルビン

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

5.4. QTfc値(Fridericia補正＜RR3乗根補正＞したQT値)換算表

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

6. 中央診断、中央検査

ALL-Ph13の初発診断時検体を用いた中央診断はJPLSG番号を用いて行われたALL-B12中央診断に提出された検体の余剰分を用いて行う。

6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧

提出時期	検査項目	検体種：採取量	検体容器/送付先
全登録例： BMA2(day 15)(FCM のみ) TP1(I_A後) TP2(I_B後) TP3(HR3 後) TP4(HR2 後) TP5(HR1 後) **移植なし群：** TP6(治療終了時) **移植あり群：** TP5’(hyper CVAD 後) TP6’(移植後 1 か月) TP7 (治療終了時) ※TP5’は hyper CVAD 実施症例のみ	Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析	骨髄：3-5 mL (RPMI1460＋EDTAの専用容器O-97)	BML
	BCR-ABL キメラ遺伝子を標的とした MRD 解析	骨髄：1 mL (RPMI1460＋EDTAの専用容器O-97)	BML
	FCM 法による MRD 解析	骨髄：2 mL(最低 1 mL)	国立成育医療研究センター ※ ALL-B12の初発時マーカー提出施設へ提出。ただし、大阪大学に提出した場合は国立成育医療研究センターへ提出
イマチニブ併用群のみ： IA(day22) TP1(I_A後) TP2(I_B後) TP3(HR3 後) TP4(HR2 後) TP5(HR1 後) TP6(治療終了時)	イマチニブ血中濃度解析	末梢血：2mL (EDTA2Na 採血管 B-7)	BML

ダサチニブ併用群のみ： TP2(I_B後) TP3(HR3 後) TP4(HR2 後) TP5(HR1 後) **移植なし群：** TP6(治療終了時) **移植あり群：** TP5’(hyper CVAD 後) TP6’(移植後 1 か月) TP7 (治療終了時) ※TP5’は hyper CVAD 実施症例のみ	ダサチニブ血中濃度解析	末梢血：2mL (EDTA2Na 採血管 B-7)、遠心分離後の血漿 または 全血	慶應義塾大学
寛解消失・再発時、TP5 で Resistant	細胞表面マーカー	骨髄：1-2 mL および 末梢血：5 mL (ﾍﾊﾟﾘﾝ Na 加滅菌容器) ※未染塗抹標本 2 枚添付	国立成育医療研究センター ※ FCM-MRD 提出施設へ提出。
	BCR-ABL キメラ遺伝子変異解析	骨髄：1 mL (RPMI1460＋EDTA の専用容器 O-97) または 芽球割合が多い場合のみ 末梢血：5 mL (ACD＋EDTA の専用容器 O-82)	BML
	IKZF1 遺伝子欠失の解析	骨髄：1 mL (RPMI1460＋EDTA の専用容器 O-97) または 芽球割合が多い場合のみ 末梢血：5 mL	

		（ACD＋EDTA の専用容器 O-82））	
	ゲノム解析 および エピゲノム解析	骨髄：2 mL （RPMI1460＋EDTA の専用容器 O-97） または 芽球割合が多い場合のみ 末梢血：10 mL （ACD＋EDTA の専用容器 O-82）	
	トランスクリプトーム解析	骨髄：2 mL （RPMI1460＋EDTA の専用容器 O-97） または 芽球割合が多い場合のみ 末梢血：10 mL （ACD＋EDTA の専用容器 O-82 を 2 本）	

6.2. 検査項目別 ALL-Ph13 登録後の中央診断、中央検査一覧

検査項目	検査施設	提出時期
Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析	名古屋医療センター ※ BML にて DNA 抽出処理後、搬送される	初発診断時（プライマー作成：ALL-B12で実施） TP1、TP2、TP3、TP4、TP5、移植なし群：TP6、移植あり群：TP5’(hyper CVAD実施例)、TP6’、TP7 ※プライマー設計不能例は提出不要
BCR-ABL キメラ遺伝子を標的とした MRD 解析	BML	TP1、TP2、TP3、TP4、TP5、移植なし群：TP6、移植あり群：TP5’(hyper CVAD実施例)、TP6’、TP7
FCM 法による MRD 解析	国立成育医療研究センター ※ ALL-B12 の初発時マーカー提出施設へ提出。大阪大学に提出した場合は国立成育医療研究センターへ提出	BMA2(day 15)、TP1、TP2、TP3、TP4、TP5、移植なし群：TP6、移植あり群：TP5’(hyper CVAD実施例)、TP6’、TP7 ※追跡不能例は提出不要

イマチニブ血中濃度解析	BML	IA(day22)、TP1、TP2、TP3、TP4、TP5、TP6
ダサチニブ血中濃度解析	慶應義塾大学	TP2、TP3、TP4、TP5、移植なし群：TP6、移植あり群：TP5’(hyper CVAD実施例)、TP6’、TP7
細胞表面マーカー	国立成育医療研究センター ※ FCM-MRD 提出施設へ提出。	寛解消失・再発時、TP5 で Resistant
BCR-ABL キメラ遺伝子変異解析	京都大学 ※ BML にて DNA 抽出処理後、搬送される	初発診断時、寛解消失・再発時、TP5 で Resistant ※ 初発診断時は、ALL-B12 の中央診断に用いられた余剰検体を用いる
IKZF1 遺伝子欠失の解析	国立成育医療研究センター ※ BML にて DNA 抽出処理後、搬送される	初発診断時、寛解消失・再発時、TP5 で Resistant ※ 初発診断時は、ALL-B12 の中央診断に用いられた余剰検体を用いる
ゲノム解析	国立成育医療研究センター ※ BML にて DNA 抽出処理後、搬送される	初発診断時、寛解消失・再発時、TP5 で Resistant ※ 初発診断時は、ALL-B12 の中央診断に用いられた余剰検体を用いる。正常対照として、MRD 解析に用いた余剰検体（寛解期の正常白血球）を用いる。
エピゲノム解析	国立成育医療研究センター ※ BML にて DNA 抽出処理後、搬送される	初発診断時、寛解消失・再発時、TP5 で Resistant ※ 初発診断時は、ALL-B12 の中央診断に用いられた余剰検体を用いる。正常対照として、MRD 解析に用いた余剰検体（寛解期の正常白血球）を用いる。
トランスクリプトーム解析	国立成育医療研究センター ※ BML にて RNA 抽出処理後、搬送される	初発診断時、寛解消失・再発時、TP5 で Resistant ※ 初発診断時は、ALL-B12 の中央診断に用いられた余剰検体を用いる

※形態中央診断（初発診断時骨髄および初期治療におけるday8末梢血）および細胞表面マーカー（初発診断時骨髄および末梢血）については、ALL-B12の中央診断の結果を転用する。

6.3. Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析

初発未治療時の検体については、ALL-B12の中央診断においてBMLに提出された検体から分離されたDNAがPCR-MRD研究担当施設である国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室(飯島(山下)友加、堀部敬三)に送付される。Ig/TCR遺伝子の再構成が検索され、再構成が認められた症例においてはMRDを検出するためのプライマーを含む系が作出される。以後、当該プライマーを用いたMRD解析が行われる。

尚、ALL-B12登録症例として既に実施されたBMA1におけるプライマー設計は90 %以上の症例で可能と考えられるが、10 %未満の症例では設計不能となる。

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

1)骨髄穿刺日程

ALL-B12登録症例として既に提出されたデータを収集する（改めての提出は不要）：

・BMA1(ALL-B12で実施): ALL-B12治療開始前(Ig/TCR遺伝子再構成のスクリーニング)

全登録例：

・BMA3(TP1): イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後 day33-40の初回寛解判定時

*骨髄穿刺のタイミングについては、P.71「＊イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後の骨髄穿刺:BMA3（TP1）のタイミング」を参照のこと。

・BMA4(TP2): イマチニブ（またはダサチニブ）併用早期強化療法（I_B）終了後

・BMA5(TP3): イマチニブ（またはダサチニブ）併用強化療法（HR3）終了後

・BMA6(TP4): イマチニブ（またはダサチニブ）併用強化療法（HR2）終了後

・BMA7(TP5): イマチニブ（またはダサチニブ）併用強化療法（HR1）終了後

移植なし群：

・BMA8(TP6)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用維持療法終了時

移植あり群：

<u>hyper CVAD 実施症例</u>

・BMA8(TP5’)：ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD 後

・BMA9(TP6’)：移植後 1 か月

・BMA10(TP7)：移植後ダサチニブ投与終了時

hyper CVAD 非実施症例

・BMA8(TP6') ：移植後 1 か月

・BMA9(TP7) ：移植後ダサチニブ投与終了時

2) 採取方法

骨髄検体 ：3-5 mL (RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる)

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する

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

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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:bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中 (BML業務時間内) に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLによりDNA抽出処理後、搬送される。

責任者: 飯島(山下)友加、堀部敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室

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

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

6) 結果連絡

BMA1(B12で実施)におけるプライマー設計が不可能の場合、各参加施設およびデータセンターにその旨がFAXで通知され、TP1以降のIg/TCR MRD用検体送付は不要となる（キメラ遺伝子MRD、FCM MRDの送付は継続する)。

TP1およびTP2の結果はTP2の検体受領後10日以内にまとめて、各施設およびデータセンターに連絡される。TP3、TP4およびTP5の結果はTP5の検体受領後10日以内にまとめて、各施設およびデータセンターに連絡される。移植なし群のTP6の結果、移植あり群のTP5’(hyper CVAD実施症例のみ)、TP6’(移植後1か月)およびTP7は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

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

6.4. BCR-ABL キメラ遺伝子を標的とした MRD 解析

BMA3(TP1)以降の骨髄検体を用いてBCR-ABLキメラ遺伝子を標的とした定量PCRによるMRD解析を行う。ABL比による国際標準法のデータが得られる。解析結果は治療介入の基準には用いない。

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

1) 骨髄穿刺日程

ALL-B12のデータを転用（提出不要）：

・BMA1(ALL-B12で実施)：ALL-B12治療開始前

全登録例：

・BMA3(TP1)：イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後 day33-40の初回寛解判定時

*骨髄穿刺のタイミングについては、P.71「＊イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後の骨髄穿刺:BMA3（TP1）のタイミング」を参照のこと。

・BMA4(TP2)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用早期強化療法（I_B）終了後

・BMA5(TP3)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用強化療法（HR3）終了後

・BMA6(TP4)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用強化療法（HR2）終了後

・BMA7(TP5)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用強化療法（HR1）終了後

移植なし群：

・BMA8(TP6)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用維持療法終了時

移植あり群：

hyper CVAD 実施症例

・BMA8(TP5’) ：ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD 後

・BMA9(TP6’) ：移植後 1 か月

・BMA10(TP7) ：移植後ダサチニブ投与終了時

hyper CVAD 非実施症例

・BMA8(TP6’) ：移植後 1 か月

・BMA9(TP7) ：移植後ダサチニブ投与終了時

2) 採取方法

骨髄検体 ：1 mL (RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる)

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する

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

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中 (BML業務時間内) に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLにて、定量RT-PCR法を用いて解析される。

6) 結果連絡

検体受領後4日から10日に、各施設およびデータセンターに連絡される。

6.5. FCM 法による MRD 解析

初発時検体から個々の患児の白血病細胞に特異的な表面マーカーを絞り込み、FCM-MRD解析を行う。FCM-MRD解析は国立成育医療研究センターで行う。一方、追跡不能例については、検査施設からその旨が各施設およびデータセンターにメール(FAX)で通知され、以降の検体送付は不要である。

実際の測定パネルは以下をベースに対応していく予定である。St. Jude小児病院のパネルを改変し、治療中にTdTが陰性化する症例にも対応できるようにカラーを増やしている。

IgG1 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD58 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD38 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD66c - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

CD33 - CD19 - CD10 - CD34 - CD20 - CD45

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

1) 検体採取日程(追跡不能例は提出不要)

ALL-B12のデータを転用 (提出不要) :

・BMA1(ALL-B12で実施): ALL-B12治療開始前

・PB1(ALL-B12で実施): ALL-B12寛解導入療法(I_A) day8

全登録例:

・BMA2 : イマチニブ併用寛解導入療法 day15

*BMA2のMRD解析は、FCM法によるMRD解析のみ提出となる。

・BMA3(TP1): イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後 day33-40の初回寛解判定時

*骨髄穿刺のタイミングについては、P71「＊イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後の骨髄穿刺:BMA3 (TP1) のタイミング」を参照のこと。

・BMA4(TP2): イマチニブ (またはダサチニブ) 併用早期強化療法 (I_B) 終了後

・BMA5(TP3): イマチニブ (またはダサチニブ) 併用強化療法 (HR3) 終了後

・BMA6(TP4): イマチニブ (またはダサチニブ) 併用強化療法 (HR2) 終了後

・BMA7(TP5): イマチニブ (またはダサチニブ) 併用強化療法 (HR1) 終了後

移植なし群：

・BMA8(TP6)：イマチニブ（またはダサチニブ）併用維持療法終了時

移植あり群：

hyper CVAD 実施症例

・BMA8(TP5’)：ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD 後（実施例のみ）

・BMA9(TP6’)：移植後 1 か月

・BMA10(TP7)：移植後ダサチニブ投与終了時

hyper CVAD 非実施症例

・BMA8(TP6’)：移植後 1 か月

・BMA9(TP7)：移植後ダサチニブ投与終了時

2) 採取方法

骨髄検体　：2 mL(最低 1 mL)（ヘパリン Na 加滅菌容器に入れる）

3) 送付方法

3-1. 「ALL-Ph13 FCM-MRD 解析依頼書（事前 FAX 兼用）」を、FCM-MRD 解析検査施設宛てに FAX 送信する。

3-2. ゴム栓付スピッツ等に入れて、万一破損した場合でも血液等が外部に漏出しないように十分配慮して、翌日午前中に到着するように指定して即日送付する。夏季 5～9 月は保冷剤を入れるか(検体と接触して凍結しないように注意する)、クール便を利用する。

3-3. FAX 送信済みの「ALL-Ph13 FCM-MRD 解析依頼書（事前 FAX 兼用）」を検体に同封する。

4) 送付先

出口隆生（2018 年 2 月 28 日で終了）
三重大学医学部小児科臨床研究棟 3F 免疫研究室
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174
TEL:059-232-1111(内線 5640) FAX:059-231-5412
E-mail:taka-d@clin.medic.mie-u.ac.jp

清河信敬
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所　小児血液・腫瘍研究部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: PHS 直通：03-5494-8162

ダイヤルイン：03-5494-7120（内線 7713/4605)、

代表:03-3416-0181、内線 7713/4605

FAX: 03-3417-2496

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

出口隆生

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所　小児血液・腫瘍研究部

〒：157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181　　FAX：03-3417-2496

E-mail： deguchi-t@ncchd.go.jp

5）検体受付日

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

（検体到着前日までに担当者へ FAX 送付にて連絡を行うこと）

6）結果連絡

本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

6.6. イマチニブ血中濃度解析

イマチニブの血中トラフ値（前日内服 24 時間後 ± 3 時間）を高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計により測定する。提出には ALL-Ph13 用の専用伝票を用いるが、各施設で保険適用の扱いになるよう運用される。

1）検体採取日程

イマチニブ併用群のみを対象とする。

※必ずしも骨髄穿刺実施日（TPx）に検体を採取しなくても良い。検体到着日を優先し、次クール前であれば数日のズレを許容する。

- イマチニブ併用寛解導入療法(IA)day22（数日の遅れは許容）
- TP1: イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後 day33-40の初回寛解判定時
- TP2: イマチニブ併用早期強化療法（I_B）終了後
- TP3: イマチニブ併用強化療法（HR3）終了後
- TP4: イマチニブ併用強化療法（HR2）終了後
- TP5: イマチニブ併用強化療法（HR1）終了後
- TP6：イマチニブ併用維持療法終了時

2) 採取方法

末梢血　：2 mL (EDTA2Na 採血管(B-7)に入れる)

＊採血は、イマチニブ内服直前時（前日内服 24 時間後±3 時間）とする。この規定を守れなかった場合には正確なトラフを反映しないため検査が実施されない。提出を控え、ただちに再検査を実施する。

＊トラフになるよう、朝内服の患者は朝採血とし、夕方内服の患者は夕方採血とする。

＊休日などにより採血直後に提出ができない場合は、休日明けに検体を提出する。ただし、正確な血中トラフ値を測定できるように、検体は冷蔵で保存すること。

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する

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

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中 (BML業務時間内) に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLにて高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計を用いて解析される。

6) 結果連絡

検体受領後概ね2週間以内に、各施設およびデータセンターに連絡される。

6.7. ダサチニブ血中濃度解析

ダサチニブの血中濃度測定は、高速液体クロマトグラム/タンデム型質量分析法により測定する。測定費用は研究費により負担される。

1) 検体採取日程

ダサチニブ併用群のみを対象とする。

※必ずしも骨髄穿刺実施日（TPx）に検体を採取しなくても良い。検体到着日を優先し、次クール前であれば数日のズレを許容する。

ダサチニブ群全症例：

- TP2: ダサチニブ併用早期強化療法（I_B）終了後
- TP3: ダサチニブ併用強化療法（HR3）終了後
- TP4: ダサチニブ併用強化療法（HR2）終了後
- TP5: ダサチニブ併用強化療法（HR1）終了後

移植なし群：

- TP6：ダサチニブ併用維持療法終了時

移植あり群：

hyper CVAD 実施症例

- TP5’：ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD 後
- TP6’：移植後ダサチニブ再開後、60 mg/㎡に増量約 1～2 週間後※
- TP7 ：移植後ダサチニブ投与終了時

hyper CVAD 非実施症例

- TP6’： 移植後ダサチニブ再開後、60 mg/㎡に増量約 1～2 週間後※
- TP7 ：移植後ダサチニブ投与終了時

※60 mg/㎡に増量できない場合、投与量を定めてから提出

2) 採取方法

末梢血 ：2 mL（EDTA2Na 採血管に入れる）。遠心分離後の血漿 または 全血（下記参照）

＊遠心分離後の血漿は「サーモフィッシャークライオチューブ」(慶應に送付依頼) に移す。

＊採血時間は以下の通りとする。

①内服直前、②内服 0.5～1.5 時間後、③3～5 時間後、④8～12 時間後

＊移植なし群 TP6 および移植あり群 TP7 は「①内服直前」のみの採血とする。

＊検体は採取後直ちに冷蔵で保管すること。

＊④の検体を採取後直ちに、血漿分離を行い凍結する。

ただし、採血日から 2 日後以内に「検体受付日」に到着する場合には全血のまま送付可。

3）送付方法

3-1. 検体の送付に先立ち、「ダサチニブ血中濃度解析中央検査依頼書（FAX 兼用）」に患者情報（内服時間、採血時間、遠心分離の有無など）を記入し、慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室 今村知世宛てに FAX 送信する。電話連絡は不要。

3-2. FAX 送信後の「ダサチニブ血中濃度解析中央検査依頼書（FAX 兼用）」を検体に同封して、指定の提出時期に慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室 今村知世宛てに送付する。

＊検体提出の詳細については、ALL-Ph13 臨床試験実施手順内の**「ダサチニブ血中濃度測定用検体の取り扱いに関する留意事項」**を参照すること。

＊凍結血漿の場合は、ドライアイスとともに、クール宅急便（冷凍タイプ）で送付する。

＊全血の場合は、クール宅急便（冷蔵タイプ）で送付する。

4）送付先

測定責任者(送付先)：今村 知世

慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35　総合医科学研究棟 2N9

TEL：03-5363-3706　FAX：03-5269-4576

E-mail: imamurack@med.showa-u.ac.jp

実務責任者：嶋　晴子

慶應義塾大学医学部小児科

TEL:03-5363-3816　FAX:03-5379-1978

E-mail:haruko-s@umin.ac.jp

5）検体受付日

月～金の 9 時～18 時まで（祝日除く）に到着するように送付する(検体到着前日までに担当者へ FAX 送付にて連絡を行うこと)。

6）検査施設および解析法

慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室にて高速液体クロマトグラム/タンデム型質量分析法にて、

米国 FDA によるガイダンス「Bioanalytical Method Validation」に準じて測定される。また母集団解析法にて薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、$t_{1/2}$ など）が求められ、有効性および安全性との関連性が評価される。

7）結果連絡

探索的検討であるため、結果は治療施設には報告されない。

6.8. 細胞表面マーカー中央検査

寛解消失・再発時、TP5 で Resistant の骨髄血あるいは末梢血を用いて、細胞表面マーカーの中央診断のために中央診断施設への検体送付を行う。各中央診断施設では、DNA index の測定も併せて行う（末梢血を対照として使用）。自施設の細胞表面マーカー検査で再発と診断された場合も再発治療開始前の検体送付を必須とする。

【解析パネル】

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

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

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

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

1）検体採取日程

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

2）採取方法

検体量の（必要最少量）の目安：

骨髄検体　：1-2 mL（ヘパリン Na 加滅菌容器に入れる）

および

末梢血検体：5 mL*（ヘパリン Na 加滅菌容器に入れる）

* 芽球の割合が多い場合で、末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば 5 mL、100,000/μL 以上であれば 0.5 mL 程度で十分検査可能だが、できるだけ多くの検体を送付するように心掛ける。

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

3) 送付方法

3-1. 施設で Ph+ALL の寛解消失・再発、TP5 で Resistant が疑われた時点で「ALL-Ph13 細胞表面マーカー検査依頼書（事前 FAX 兼用）」を、マーカー中央検査施設宛てに FAX 送信する。

3-2. ゴム栓付スピッツ等に入れて、万一破損した場合でも血液等が外部に漏出しないように十分配慮して、翌日午前中に到着するように指定して即日送付する。夏季 5～9 月は保冷剤を入れるか(検体と接触して凍結しないように注意する)、クール便を利用する。

3-3. FAX 送信済みの「ALL-Ph13 細胞表面マーカー検査依頼書（事前 FAX 兼用）」を検体に同封する。

3-4. 未染の塗抹標本 2 枚を添付する。

4) 送付先

施設により異なる。「FCM 法による MRD 解析」を提出した施設に、提出する。

出口隆生（2018 年 2 月 28 日で終了）
三重大学医学部小児科臨床研究棟 3F 免疫研究室
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174
TEL:059-232-1111（内線5640） FAX:059-231-5412
E-mail:taka-d@clin.medic.mie-u.ac.jp

清河信敬
国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: PHS 直通：03-5494-8162
ダイヤルイン：03-5494-7120（内線 7713/4605)、
代表:03-3416-0181、内線 7713/4605
FAX: 03-3417-2496
E-mail: kiyokawa-n@ncchd.go.jp

出口隆生
国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所　小児血液・腫瘍研究部
〒：157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181　　FAX：03-3417-2496
E-mail： deguchi-t@ncchd.go.jp

5) 検体受付日

月～金の午前中に到着するように送付する(検体到着前日までに担当者へ FAX 送付にて連絡を行うこと)。原則として、土、日、祝日は受け付けない。

可能な限り、診断用の骨髄穿刺を行う曜日を各施設で調整する。合併症などにより待機困難な症例、ゴールデンウィークや年末年始などで、マーカー中央検査施設が対応できない場合には、自施設等での細胞表面マーカー解析結果を代用することはやむを得ない。その場合には、細胞表面マーカー検査結果のコピーを、患者名を消してJPLSG登録コードまたはALL-Ph13症例登録番号を追記し、データセンターにFAX送信する。

6) 結果連絡

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

6.9. BCR-ABL キメラ遺伝子変異解析

初発診断時、寛解消失・再発時、TP5 で Resistant の白血病細胞を用いて変異を測定する。現時点では、ダイレクトシークエンス法およびアークレイ法を用いる予定である。

1) 検体採取日程

・初発診断時 (提出不要)

初発時の白血病細胞の解析には、ALL-B12でMRD解析 (プライマー作成) または細胞表面マーカー検査に用いられた余剰検体を利用する。余剰検体が利用できない場合には、初発時の骨髄塗抹標本※の提出が必要な場合もある。余剰検体が利用不可の症例については後日Ph1-ALL小委員会から連絡が入る。

※初発時の骨髄塗抹標本のほか、施設で保存した初発時のDNA、RNA、凍結細胞も利用可。

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

2) 採取方法

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

骨髄検体 ：1.0 mL (RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる)

または

芽球割合が多い場合のみ

末梢血検体：5.0 mL* (ACD＋EDTA の専用容器(O-82)に入れる)

* 芽球の割合が多い場合で、末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば 5 mL、100,000/μL

以上であれば 0.5 mL 程度で十分検査可能だが、できるだけ多くの検体を送付するように心掛ける。

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

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する。検査施設への事前FAXは不要。

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

※初発時検体について、ALL-B12中央診断での余剰検体が利用不可の症例に限り「JPLSG ALL-Ph13 BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析・IKZF1遺伝子欠失解析中央検査・ゲノム解析/エピゲノム解析/トランスクリプトーム解析 依頼書（事前FAX兼用）」を使用して検体を送付する。送付先、送付方法などについてはPh1-ALL小委員会から連絡が入る。

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中（BML業務時間内）に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLにより処理後、国立成育医療研究センターを介して搬送される。

連絡先：平松　英文

京都大学医学部附属病院発達小児科学教室

〒606-8507　京都市左京区聖護院川原町54

TEL：075-751-3297　　FAX：075-752-2361

E-mail：hiramatu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

責任者：足立壮一
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻
〒 606-8507　京都市左京区聖護院川原町54
TEL/FAX：075-751-3949
E-mail：adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

6) 結果連絡

本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

6.10. IKZF1 遺伝子欠失解析中央検査

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法により、MRC-Holland 社の MLPA キットを用いて、IKZF1 遺伝子などの欠失および重複を解析する。現時点では、SALSA MLPA KIT P335-A1 ALL-IKZF1 および SALSA MLPA KIT P202-A1 IKZF1(IKAROS)を用いる予定だが、MLPA キットの開発状況により、解析時に MLPA キットを変更する可能性がある。

1) 検体採取日程

・初発診断時（提出不要）

初発時の白血病細胞の解析には、ALL-B12でMRD解析（プライマー作成）または細胞表面マーカー検査に用いられた余剰検体を利用する。余剰検体が利用できない場合には、初発時の骨髄塗抹標本※の提出が必要な場合もある。余剰検体が利用不可の症例については後日Ph1-ALL小委員会から連絡が入る。

※初発時の骨髄塗抹標本のほか、施設で保存した初発時のDNA、RNA、凍結細胞も利用可。

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

2) 採取方法

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

骨髄検体　：1.0 mL（RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる）

または

芽球割合が多い場合のみ

末梢血検体：5.0 mL*（ACD＋EDTA の専用容器(O-82)に入れる）

＊ 末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば 5 mL、100,000/μL 以上であれば 0.5 mL が目安。

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

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する。検査施設への事前FAXは不要。

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

※初発時検体について、ALL-B12中央診断での余剰検体が利用不可の症例に限り「JPLSG ALL-Ph13 BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析・IKZF1遺伝子欠失解析中央検査・ゲノム解析/エピゲノム解析/トランスクリプトーム解析 依頼書（事前FAX兼用）」を使用して検体を送付する。送付先、送付方法などについてはPh1-ALL小委員会から連絡が入る。

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中（BML業務時間内）に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLによりDNA抽出処理後、搬送される。

清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: PHS 直通：03-5494-8162

ダイヤルイン：03-5494-7120（内線 7713/4605)、

代表:03-3416-0181、内線 7713/4605

FAX: 03-3417-2496

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

6) 結果連絡

本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

6.11. ゲノム解析中央検査

エクソンキャプチャー法と次世代シークエンサーを組み合わせた全エクソン塩基配列決定およびマイクロアレイによるゲノムコピー数の解析を行う。初発時および寛解消失・再発時、TP5 で Resistant の白血病細胞から分離されたゲノム DNA を解析に用いる。

白血病細胞の全エクソン塩基配列解析の際に、寛解期の正常白血球（MRD 解析に用いた余剰検体）を対照として同様の解析を行い、双方の試料から得られた全エクソン塩基配列情報をコンピューター上で比較し、白血病細胞に特有の異常を選択的に抽出して解析する。正常細胞（生殖細胞系列）の遺伝子変異は対象としないので、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に該当する内容は含まないが、ヒトゲノム・遺伝子研究指針の趣旨に従って研究を実施する。

1) 検体採取日程

・初発診断時（提出不要）

初発時の白血病細胞の解析には、ALL-B12でMRD解析（プライマー作成）または細胞表面マーカー検査に用いられた余剰検体を利用する。余剰検体が利用できない場合には、初発時の骨髄塗抹標本※の提出が必要な場合もある。余剰検体が利用不可の症例については後日Ph1-ALL小委員会から連絡が入る。

※初発時の骨髄塗抹標本のほか、施設で保存した初発時のDNA、RNA、凍結細胞も利用可。

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

2) 採取方法

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

（エピゲノム解析と合わせて）

骨髄検体　：2.0 mL（RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる）

または

芽球割合が多い場合のみ

末梢血検体：10.0 mL*（ACD＋EDTA の専用容器(O-82)に入れる）

＊ 末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば 5 mL、100,000/μL 以上であれば 0.5 mL が目安。

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

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する。検査施設への事前FAXは不要。

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

※初発時検体について、ALL-B12中央診断での余剰検体が利用不可の症例に限り「JPLSG ALL-Ph13 BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析・IKZF1遺伝子欠失解析中央検査・ゲノム解析/エピゲノム解析/トランスクリプトーム解析 依頼書（事前FAX兼用）」を使用して検体を送付する。送付先、送付方法などについてはPh1-ALL小委員会から連絡が入る。

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中（BML業務時間内）に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLによりDNA抽出処理後、搬送される。

清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: PHS 直通：03-5494-8162

ダイヤルイン：03-5494-7120（内線 7713/4605)、

代表:03-3416-0181、内線 7713/4605

FAX: 03-3417-2496

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

6) 結果連絡

本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

6.12. エピゲノム解析中央検査

Infinium 解析により DNA メチル化状態の網羅的解析を行い、その結果に応じて、MassARRAY によるプロモーター領域全域の DNA メチル化状態の定量的な評価、パイロシークエンシング法による CpG 部位の DNA メチル化状態の定量、等により、さらに精密な解析を行なう。この解析は、ゲノム DNA を亜硫酸水素塩処理すると、メチル化していない CpG はシトシンからウラシルへと変換されるが、メチル化している場合はこの変換が起こらないことを利用して、その変換の有無をマイクロアレイで検出することによって、ゲノム DNA のメチル化の状態を解析する。初発時および寛解消失・再発時、TP5 で Resistant の白血病細胞から分離されたゲノム DNA を解析に用いる。

1) 検体採取日程

・初発診断時（提出不要）

初発時の白血病細胞の解析には、ALL-B12でMRD解析（プライマー作成）または細胞表面マーカー検査に用いられた余剰検体を利用する。余剰検体が利用できない場合には、初発時の骨髄塗抹標本※の提出が必要な場合もある。余剰検体が利用不可の症例については後日Ph1-ALL小委員会から連絡が入る。

※初発時の骨髄塗抹標本のほか、施設で保存した初発時のDNA、RNA、凍結細胞も利用可。

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

2) 採取方法

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

（ゲノム解析と合わせて）

骨髄検体　：2.0 mL（RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる）

または

芽球割合が多い場合のみ

末梢血検体：10.0 mL*（ACD＋EDTA の専用容器(O-82)に入れる）

＊ 末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば 5 mL、100,000/μL 以上であれば 0.5 mL が目安。

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

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する。検査施設への事前FAXは不要。

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

※初発時検体について、ALL-B12中央診断での余剰検体が利用不可の症例に限り「JPLSG ALL-Ph13 BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析・IKZF1遺伝子欠失解析中央検査・ゲノム解析/エピゲノム解析/トランスクリプトーム解析 依頼書（事前FAX兼用）」を使用して検体を送付する。送付先、送付方法などについてはPh1-ALL小委員会から連絡が入る。

BMLの担当責任者および連絡先

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4) 検体回収受付日

月～金の日中（BML業務時間内）に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5) 検査施設

BMLによりDNA抽出処理後、搬送される。

清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: PHS 直通：03-5494-8162

ダイヤルイン：03-5494-7120（内線 7713/4605)、

代表:03-3416-0181、内線 7713/4605

FAX: 03-3417-2496

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

6) 結果連絡

本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

6.13. トランスクリプトーム解析

次世代シーケンサーを用いた RNA-Seq により白血病細胞の付加的キメラ遺伝子を検出する。マイクロアレイ解析により白血病細胞の mRNA および miRNA の発現プロファイリングを行う。初発時と寛解消失・再発時、TP5 で Resistant の白血病細胞を対象とする。

1) 検体採取日程

・初発診断時 (提出不要)

初発時の白血病細胞の解析には、ALL-B12でキメラ遺伝子スクリーニングまたは細胞表面マーカー検査に用いられた余剰検体を利用する。余剰検体が利用できない場合には、初発時の骨髄塗抹標本※の提出が必要な場合もある。

※初発時の骨髄塗抹標本のほか、施設で保存した初発時のDNA、RNA、凍結細胞も利用可。

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

2) 採取方法

・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant

骨髄検体 ：2.0 mL (RPMI1460＋EDTA の専用容器(O-97)に入れる)

または

芽球割合が多い場合のみ

末梢血検体：10.0 mL* (ACD＋EDTA の専用容器(O-82)に入れる)

* 末梢血白血球数が 10,000/μL 以上であれば 5 mL、100,000/μL 以上であれば 0.5 mL が目安。

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

3) 送付方法

3-1. BMLの担当者に検体の回収を依頼する。検査施設への事前FAXは不要。

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

※初発時検体について、ALL-B12中央診断での余剰検体が利用不可の症例に限り「JPLSG ALL-Ph13 BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析・IKZF1遺伝子欠失解析中央検査・ゲノム解析/エピゲノム解析/トランスクリプトーム解析 依頼書（事前FAX兼用）」を使用して検体を送付する。送付先、送付方法などについてはPh1-ALL小委員会から連絡が入る。

<u>BMLの担当責任者および連絡先</u>

担当責任者：山本　善規

資材準備担当：神代　亜理紗

検体回収担当：矢野　清孝、中元　真紀

(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: bml-gakujutsu@bml.co.jp

4）検体回収受付日

月～金の日中（BML業務時間内）に受付(土日、祝日、夜間を除く)。

5）検査施設

BMLによりRNA抽出処理後、搬送される。

清河信敬

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: PHS 直通：03-5494-8162

ダイヤルイン：03-5494-7120（内線 7713/4605)、

代表:03-3416-0181、内線 7713/4605

FAX: 03-3417-2496

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

松本健治

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー研究部

〒154-8567 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

6）結果連絡

本解析は治療の層別化には用いられないため、結果は治療施設には報告されない。

6.14. 余剰検体の対象

以下の中央診断の余剰検体を本試験での保存の対象とする。ただし、カルノア固定液は施設診断に用いた検体の余剰分を保存の対象とする。

・キメラ遺伝子スクリーニング（ALL-B12 の余剰検体を移管）
・Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析（初発診断時検体は ALL-B12 の余剰検体を移管）
・BCR-ABL キメラ遺伝子を標的とした MRD 解析
・FCM 法よる MRD 解析（PB1 は ALL-B12 の余剰検体を移管）
・初発時・寛解消失・再発時、TP5 で Resistant の細胞表面マーカー検査（初発時検体は ALL-B12 の余剰検体を移管）
・BCR-ABL キメラ遺伝子変異解析
・IKZF1 遺伝子欠失解析
・ゲノム解析
・エピゲノム解析
・トランスクリプトーム解析
・染色体分析(および FISH 検査）の後に残ったカルノア固定液

6.15. 余剰検体の取り扱い

本試験においては、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ保存検体の収集・保存と分譲に関する規約」にしたがって、中央診断及び中央検査の余剰検体の二次利用について代諾者から同意を得られた場合、JPLSG 検体保存施設(国立研究開発法人国立成育医療研究センター)に余剰検体を送付の上、保存する。

保存の同意が得られなかった検体、保存の同意が撤回された検体は破棄される。

染色体分析(および FISH 検査）の後に残ったカルノア固定液については、JPLSG 登録コード以外のデータは削除され、JPLSG 検体保存センターに保存する。

試料は、本試験終了後 5 年よりも可能な限り長期間保管・管理される。

7. 症例登録

「JPLSG 登録」、及び「ALL-B12 症例登録」が既に行われている症例が本試験への症例登録候補となる。本試験への参加には、「ALL-Ph13 症例登録」が必要であり、オンラインシステム（ptosh.com）を用いて行う。事情によりオンラインへのアクセスが不可能な場合は、事前にデータセンターへ連絡を行った症例について FAX 登録も受け付けるが電話登録は受け付けない。なお JPLSG 登録は「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究」、ALL-B12 症例登録は「小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第 II 相および第 III 相臨床試験実施計画書」にそれぞれ則って行う。

本試験参加には、事前に施設 IRB または倫理審査委員会にて本試験実施計画書が承認されていること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、各実施医療機関の管理者の許可が得られ、厚生労働大臣に実施計画を届け出たのち、本試験への書面による参加同意取得が必要である。

7.1. JPLSG 登録

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

7.1.1. オンライン登録の手順

オンラインシステムにアクセスし、患者登録を含むJPLSG登録画面に必要事項を入力し、データセンターに送信する。登録内容に不備が無ければ、速やかにJPLSG登録コードが発行され画面上に表示される。(入力内容が不十分な場合は、登録は受け付けられない)。

7.2. ALL-B12 症例登録

JPLSG 登録後、BMA1 にて診断が確定した B-ALL 症例において、ALL-B12 臨床試験の適格性を満たした場合に行う。

7.2.1. オンライン ALL-B12 症例登録の手順

オンラインシステムにアクセスし、ALL-B12症例登録画面で必要事項を入力し、送信する。適格性を満たしていれば、速やかにALL-B12症例登録番号が発行され画面上に表示される。
※症例登録日は、ALL-B12 症例登録番号が発行された日付とする。

7.3. ALL-Ph13 症例登録

ALL-B12 症例登後、real-time PCR にて BCR-ABL が 250 コピー/μgRNA 以上を確認した症例において、本試験の適格性を満たした場合に行う。尚、real-time PCR にて BCR-ABL が 250 コピー/μgRNA

以上を確認した段階で、ALL-B12 の事後不適格例となるため、速やかに ALL-B12 の中止届を提出すること。

7.3.1. オンライン ALL-Ph13 症例登録の手順

オンラインシステムにアクセスし、ALL-Ph13症例登録画面で必要事項を入力し、送信する。適格性を満たしていれば、速やかにALL-Ph13症例登録番号が発行され画面上に表示される。

※症例登録日は、ALL-Ph13 症例登録番号が発行された日付とする。

＜ALL-Ph13 症例登録時の注意事項＞

※ALL-Ph13 症例登録は必ず ALL-B12 治療開始日から day15 までに行うこと(ALL-Ph13 としての治療開始日（day15）が症例登録日以降になるようにする)。

※ Major BCR-ABL 陽性の症例は、好中球が消失しない間に速やかに、day15 までに末梢血好中球 BCR-ABL（FISH 法）を提出する。末梢血好中球 BCR-ABL が陽性の場合は CML の急性転化発症の可能性を否定できないが、本試験では Ph+ALL と診断して適格症例とする。

※ Minor BCR-ABL 陽性例、Major BCR-ABL 陽性例とも、染色体検査と（通常の）FISH 法のいずれかで、t(9；22)(q34；q11）転座を確認する必要があるため、初診時に FISH 法を行っていない症例で、染色体検査陰性あるいは細胞増殖不良などの場合は、染色体検査に用いたカルノア固定液で FISH 法の追加検査を行うこと。なお、染色体検査と FISH 法のいずれにおいても t(9；22)(q34；q11）の染色体転座が確認できなかったものは、事後不適格症例として本試験の解析対象から除外する。

※ 一度登録された症例は、患者本人または代諾者から登録同意の撤回があった場合を除き、いかなる場合も取り消されることはない。

※ 施設外検査に使用する患者識別用のコードとしては JPLSG 登録コードを使用する。ただし、データセンターとの問い合わせの際には、JPLSG 登録コード、ALL-Ph13 症例登録番号のどちらを用いてもよいものとする。

※ オンライン登録不可施設は、ALL-Ph13 症例登録後、該当症例の経過を記載する為に必要な調査票に相当する Web 画面を各自印刷して使用する。

7.4. JPLSG 臨床研究不参加報告

臨床試験参加予定として JPLSG 登録済みの症例で、何らかの理由により JPLSG 臨床試験に参加しない場合は、不参加が決定した時点で、速やかに不参加報告を行う。

7.5. 問合せ先と受付時間

【問合せ先】

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)

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

【受付時間】

平日 9～17 時

8. 治療計画と治療変更基準

8.1. 薬剤の名称と薬剤投与量の計算について

8.1.1. プロトコール記載薬剤の名称、略語、有効数字

本試験治療で使用する薬剤名(略語、一般名、代表的な商品名)および薬剤投与量計算時の有効数字を下記に示す。

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

＜プロトコールで使用される薬剤に関連するその他の略語＞
HD：大量、 TIT：3者髄注、PO：経口、NG:経鼻胃管、IM:筋注、
IV：ワンショット又は投与時間を規定しない静注
IV(○h)：時間を規定する静注
IV(push)： ワンショットで静注
IV(push or ○min) (push or ≤○min)：ワンショット、又は投与時間を規定する静注

8.1.2. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方

体表面積＝｛身長　cm　×　体重　kg　÷　3600｝の平方根

上記式に、以下の＊印の位を四捨五入して代入する。
身長・体重は、各治療コースの開始時のものを用いること。維持療法では 8 週に 1 回身長、体重を測定し体表面積を修正する。
例：　身長　　123. ＊　cm（小数点以下 1 桁目を四捨五入）
　　体重　 30. 1＊　kg（小数点以下 2 桁目を四捨五入）

得られた値の小数点以下 3 桁目を四捨五入して体表面積とする。
例 1：1. 234　→　1. 23 m^2
例 2：1. 267　→　1. 27 m^2
例 3：0. 968　→　0. 97 m^2

8.1.3. 肥満の場合の体重計算法

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

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

8.1.4. ダウン症児の取り扱い

本研究ではダウン症児は対象外とする。

8.1.5. 髄外病変について

1）初発時 CNS 陽性例の治療

初発時 CNS3 の患者はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)での髄注の追加および頭蓋照射（18Gy）を加える。ただし、頭蓋照射はイマチニブ併用またはダサチニブ併用中間維持療法 1 回目開始時の年齢が 2 歳以上の CNS3 のみとする。CNS2 および上記 2 歳未満の CNS3 の患者はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)から維持療法までの髄注の追加のみを行う。Traumatic Lumbar Puncture（TLP）については、「4.3.1.1. CNS status の判定のための検査」「3）traumatic tap の取り扱い」の記載に従い、CNS status を分類後治療変更を行う。

2）初発時精巣病変について

最初から片側および両側切除は計画されない。再寛解導入療法(III)前に正常サイズとなれば、照射も行わない。再寛解導入療法の前にも病変が疑われた場合は研究代表者または研究事務局に相談し、生検を行い、vital leukemia が確認されれば切除もしくは照射を行う。

2）初発時骨病変について

再発のリスクファクターではなく、原則として寛解判定には用いない。

8.2. 治療レジメン

8.2.1. 治療群分類

治療群は、イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の 3 群に分類される。本研究では、治療群決定時期が長期に渡るので、注意が必要である。

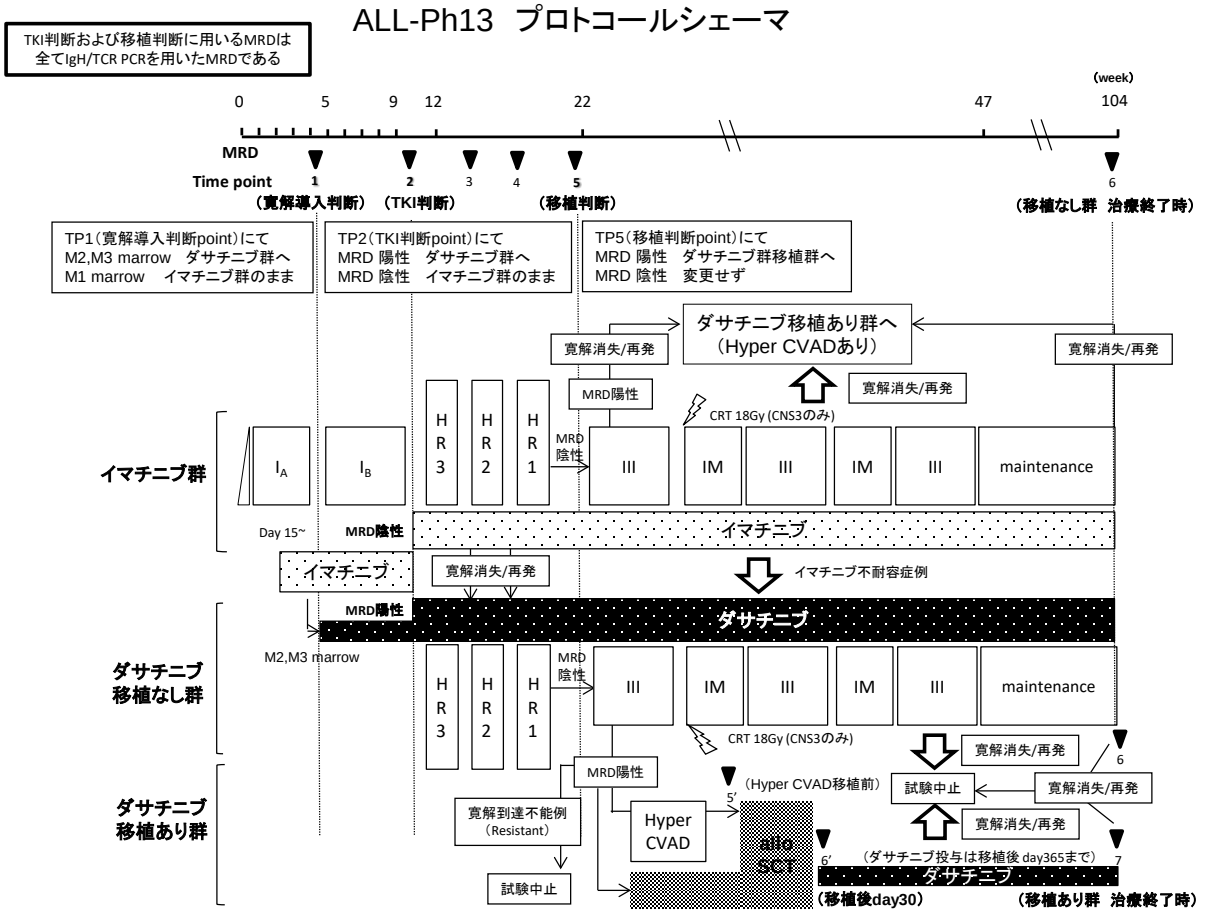
- イマチニブ群：イマチニブ併用早期強化療法(I_B)終了時（TP2）に Ig/TCR PCR MRD 陰性であり、その後陰性が継続している症例
- ダサチニブ移植なし群：イマチニブ併用寛解導入療法(I_A) 終了時（TP1）に寛解導入不能もしくはイマチニブ併用早期強化療法(I_B)終了時（TP2）以降に Ig/TCR PCR MRD 陽性または寛解消失/再発だが、ダサチニブ群移行後 HR ブロック終了時（TP5）に陰性となった症例。TP4 までの完全寛解の有無、MRD の結果は問わない
- ダサチニブ移植あり群：イマチニブ群で HR ブロック終了時（TP5）に Ig/TCR PCR MRD 陽性である症例または寛解消失/再発した症例。イマチニブ併用再寛解導入療法(III)以降に寛解消失/再発した症例。ダサチニブ群で HR ブロック終了時（TP5）に Ig/TCR PCR MRD 陽性である症例。ただし、ダサチニブ群で HR ブロック終了時（TP5）に寛解消失/再発した症例、またはプロトコール治療抵抗症例（Resistant）と最終判定された症例は試験治療中止のため除外する。

8.3. 治療概略

- BFM の治療骨格をベースに Ig/TCR PCR MRD を指標として、併用する TKI の変更および allo-SCT の適応を決める（ALL-Ph13 プロトコールシェーマ図）。
- イマチニブ群では、TP1 における寛解導入不能例、TP2 における Ig/TCR MRD 陽性例、TP2～TP4 で寛解消失/再発例がダサチニブ群へ変更する。
- イマチニブ群、ダサチニブ群とも、TP5 における Ig/TCR MRD 陽性例、イマチニブ群の TP5 における寛解消失/再発症例、およびイマチニブ併用再寛解導入療法(III)以降の治療中の寛解消失/再発例を allo-SCT の適応とする。ただし、TP5 以降にイマチニブ群からダサチニブ移植あり群へ移行する際には、ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)（day14 まで）、ダサチニブ併用 hyper CVAD を全症例で施行した後に allo-SCT を実施する。
- イマチニブ群の寛解消失/再発症例は検体を中央検査に提出後（「6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧」参照）、ダサチニブ群へ移行する。
- ダサチニブ群の寛解消失/再発症例、TP5 で寛解に至らないプロトコール治療抵抗症例（Resistant）は検体を中央検査に提出後（「6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧」参照）、試験治療中止とする。

- MRD は、Ig/TCR PCR に加え同時に、キメラ遺伝子、FCM を用いて、TP1～TP6（移植あり群は TP7）に測定するが、TKI の変更および allo-SCT の適応は Ig/TCR PCR MRD を基準に決定する。
- 初診時の検体で Ig/TCR MRD のプライマーを設定できない場合にはイマチニブ群とするが、キメラ遺伝子 MRD によって施設判断で TKI 変更、allo-SCT の適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。
- Ig/TCR MRD とキメラ遺伝子 MRD の結果に乖離があり、施設判断で TKI 変更、allo-SCT の適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。
- TKI は血液毒性による減量・中止は行わない
- 予防的頭蓋照射は行わない。
- 中間維持療法 1 回目開始時の年齢が 2 歳未満の CNS-3 は頭蓋照射を行わない。

ALL-Ph13 プロトコールシェーマ



8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法

投与量は下記の年齢別基準を用いる。

髄注薬剤の投与量設定に用いる年齢は各コース開始時(維持療法は各サイクル開始時)年齢を用いる。

年齢別髄注量:

初回の髄注(IT-MTX) (ALL-B12)

年齢(歳)	1	2	3≦
MTX(mg)	8	10	12

2回目以降の髄注(TIT) (2回目までALL-B12)

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

・MTX は、注射用蒸留水で溶解し、2.5 mg/mL にする。PSL は、注射用蒸留水で溶解し、10 mg/mL にする。Ara-C は、必要量をシリンジにとる。
・MTX、Ara-C、PSL を 1 本の注射器にまとめて髄注する。
・髄注については祝休日などの社会的事情による 3 日までの投与日の変更は許容する。

8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点

各治療コースの開始基準・治療変更基準に加えて以下の基準を適用する。

(1) HD-MTX 投与の開始基準

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

(2) 実施にあたっての注意点

1) HD-MTX 投与は 14 時開始を推奨する:髄注、MTX 血中濃度測定が通常勤務時間内に行いやすいため。
2) MTX 血中濃度測定は開始後 24、42、48、66 時間の血中濃度は必ず測定し、他のポイントでの測定は施設ごとに判断する。
3) 補液 : HD-MTX 投与の 3 時間前までには 3,000 mL/m^2/日の補液を開始し、MTX 血中濃度が

0.25μmoL/L 以下となるまで継続する。ただし、MTX 血中濃度が基準範囲より高値を示した場合は基準範囲となるまで 4,500 mL/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：水分バランスが+400 mL/m²/12hr 未満となるように利尿を保つよう努める。ダイアモックス(5 歳未満:125 mg、5 歳以上:250 mg)を MTX 投与前 12 時間より、6 時間毎に 7 回経口または静注で投与し、水分バランス、尿 pH などを評価し、増減を検討する。

5)尿のアルカリ化：炭酸水素ナトリウム(7 %または 8.4 %)投与:維持輸液 500 mL に対して 20 mL(16-20 mEq)を混和し、MTX 血中濃度が 0.25 μmoL/L 以下となるまで投与する。尿 pH は 7.0 以上となるよう努める。

6)HD-MTX 投与に前後して投与される可能性のある薬剤についての注意点：ST 合剤や非ステロイド性抗炎症薬は MTX の排泄遅延が起こるため、MTX 投与中及び MTX 血中濃度が 0.25μmoL/L 以下となるまで投与しないこと。また、感染症に対する抗生剤についても同様の作用がみられるため､極力使用を控えること｡尿の pH を酸性化する薬剤(フロセミド、エタクリン酸、サイアザイド系利尿剤)の投与も避ける。ST 合剤は HD-MTX 投与の 6 日前から必ず中止すること。

7)HD-MTX 投与中に以下の症状が出現した場合には MTX 排泄遅延の可能性を疑わなくてはならない；MTX 投与開始後に急に下痢が始まる、激しい嘔吐、前値と比較して血清クレアチニンの明らかな上昇。一般生化学検査や血液凝固検査により重度肝障害や急性腎不全（乏尿性あるいは非乏尿性）が認められた場合には、その時点までに体内に投与された MTX 量を記録したうえで MTX 投与を中断する。

8)ロイコボリン(LV)救済の具体的方法：異常値を示さない場合は MTX 投与開始から 42 時間、48 時間、54 時間の各ポイントで LV 15 mg/m² を 3 回のみ投与する。3 回で予定通り終了するためには 54 時間値の測定が必須となるが､本邦の小児白血病診療の実態からは MTX 血中濃度の夜間迅速検査ができない施設も多いことが予想されるため､54 時間値の迅速検査ができない施設においては、48 時間の次の MTX 血中濃度測定（必須ポイントとしては 66 時間値）のデータが 0.25 μmoL/L 以下となったことが確認できるまで LV を継続することを容認する。具体的には、54 時間値が迅速測定できない施設では、42、48、54 時間に引き続き、60、66 時間も LV を同量で投与する。66 時間値の測定結果により LV が中止可能かを判断する。

MTX 血中濃度基準値とロイコボリン(LV)救済

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

(3) MTX 血中濃度が異常値を示した場合の対応

1) 24 時間の血中濃度が 150 μmoL/L を越える場合は 36 時間から LV 救済(30 mg/m^2)を開始する。この場合、さらに増量が必要なことがあり得るため、42 時間値の測定結果をできるだけ早く得て、迅速に LV 投与量調整を行うこと。
2) 36 時間 (任意測定ポイント) については、24 時間で 150 μmoL/L を越える場合や利尿不全、クレアチニン上昇などのみられる症例において迅速測定を強く推奨する。それ以外では、時間通りに採血を行ったうえで 42 時間のサンプルと同時に測定し、後方視的にデータを確認してもよい (この場合には当然、36 時間値の異常による LV 救済変更はない)。
3) 36 時間値が 3 μmoL/L を越える場合、直ちに LV 救済を 30 mg/m^2 で開始する。この場合、さらに増量が必要なことがあり得るため、42 時間値の測定結果をできるだけ早く得て、迅速に LV 投与量調整を行うこと。
4) 42 時間の血中濃度が 1 μmoL/L を越え 5 μmoL/L 以下の場合、以下の表に従い、LV 救済を継続する(この場合も開始後 66 時間の血中濃度は必ず測定し、以後の LV 投与スケジュールを適宜変更する)。LV の投与量変更は血中濃度が判明した時点で行ってよい(追加分を次の定期救済時間の前に投与してもよい)。
5) 42 時間の血中濃度が 5 μmoL/L を越える場合は 5 μmoL/L 以下になるまで次に掲げる計算式に従って LV 救済を継続する。最も新しい測定値で計算する：LV 投与量(mg)=MTX (μmoL/L) × 体重 (kg) 投与　(6 時間あたりの投与量：これを 1 時間以上かけて点滴静注、あるいは持続静注する。
6) 48 時間の血中濃度が 0.4 μmoL/L を越え 1 μmoL/L 以下の場合は、LV の増量なし。以降の測定値によって継続期間が決定される。1 μmoL/L を越える場合の対応は 42 時間での対応と同様。
7) 48 時間の時点で 0.25 μmoL/L 以下を達成した場合にのみ、54 時間測定なしに LV 投与を 3 回で終了することを認める。この場合も 66 時間値測定は必須であり、0.25 μmoL/L を再び越えた場合には LV 再開する (15 mg/m^2)。
8) 54 時間値で 0.25 μmoL/L 以下が確認されたら LV 投与は 3 回で終了する。この場合、

66 時間値の測定は不要となる。基準を満たさない場合(かつ 1.0 μmoL/L 以下)には、0.25 μmoL/L 以下になるまで LV 15 mg/m^2 を 6 時間毎に投与する。1.0 μmoL/L を越える場合の対応は 42 時間での対応と同様。

9) 54 時間値が迅速測定できない施設では、60、66 時間にも LV を投与したうえで、66 時間値（必須ポイント）が 0.25 μmoL/L 以下であれば LV 終了とする。0.25 μmoL/L を越えている場合には 0.25 μmoL/L 以下になるまで LV 15 mg/m^2 を 6 時間毎に投与する。

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

MTX(μmoL/L)	0.25< C≦1.0	1.0< C≦2.0	2.0< C≦3.0	3.0< C≦4.0	4.0< C≦5.0	5.0< C
LV (mg/m^2)	15	30	45	60	75	※(下記参照)
投与経路	IV	IV	IV	IV	IV	※IV(1h 以上)
投与間隔	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎	6 時間毎

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

8.6. 治療スケジュール

以下の治療スケジュールは、イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群に分けて記載する。

スケジュール

化学療法

ALL-Ph13 プロトコールの寛解導入療法は I_A からなる。

イマチニブは ALL-B12 プロトコール I_A の day15 までに real-time PCR 法で BCR-ABL 陽性が判明した症例に対して、day15 より開始する。

注意）Major BCR-ABL 陽性の症例は、好中球が消失しない間に速やかに、day15 までに末梢血好中球 BCR-ABL（FISH 法）を提出すること。末梢血好中球 BCR-ABL が陽性の場合は CML の急性転化発症の可能性を否定できないが、本試験では Ph+ALL と診断して、規定通りにプロトコール治療を行う。

8.6.1. イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)

開始基準:以下の 1）2）のすべてを満たすことが必要である。

1) ALL-B12 プロトコールの開始基準に従って治療が開始されたこと

2) day14 まで ALL-B12 プロトコールの規定に従って治療が行われたこと。

	ALL-B12 I_A		ALL-Ph13 I_A		
week	1	2	3	4	5
day	1	8	15	22	29
PSL	▲	■	■	■	▼
VCR		○	○	○	○
DNR		●	●	●	●
L-ASP		◇	◇ ◇ ◇	◇ ◇	◇ ◇
TIT (CNS2またはCNS3)	○MTX IT	◎	(◎)	(◎)	◎
Imatinib			■	■	■
骨髄検査	★ BMA 1		★ BMA2		★ BMA3(TP1)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max.2.0 mg)	day 8, 15, 22, 29
PSL	PO or IV　分 3	15 mg/m^2 から 60 mg/m^2 まで漸増	day 1-7
PSL	PO or IV　分 3	60 mg/m^2	day 8-28
PSL	PO or IV　分 3	30→15→7.5 mg/m^2	day 29-37 (9 日間で漸減中止)

DNR	IV(1h)	30 mg/m^2	day 8, 15, 22, 29
L-ASP	IM or IV(1h)	5,000 U/m^2	day 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
IT MTX	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 12, 33 CNS2 または CNS3 は day 18,27 を追加する
Imatinib	PO 朝食後 分 1	270 mg/m^2 投与量は体表面積別基準を用いる	day 15- continuous

I_Aの注意

- day8の末梢血のblast数を評価する。(ALL-B12で実施)
- day15の骨髄を評価する。(9.1.3. M1,M2,M3 marrowの定義参照)
- BMA3/TP1: day33に骨髄を評価する。

＜イマチニブの投与＞

寛解導入開始 (day15) からイマチニブ 270 mg/m^2 を 1 日 1 回 (朝食後) の経口投与を開始する。イマチニブは、錠剤(100 mg)なので、下記の表に従い処方する。錠剤には割線がついており半割は可能であるので、1.5 錠、2.5 錠の時は半割して投与する。錠剤が飲めない児については、院内で粉砕し内服させてもよい。

治療変更基準：

grade 2 以上の腹痛・下痢・イレウスを認めた場合には PSL 以外の治療薬を中断する PSL の総投与期間は延ばさず、化学療法だけ中断した場合には PSL だけ先に終了する。

腹痛・下痢・イレウスが grade1 まで改善したら imatinib 以外を再開し、grade0 になったら imatinib を半量で再開する。さらに改善のない時には、ダサチニブ群への変更を考慮するため研究代表者もしくは研究事務局に相談する。

＜イマチニブの投与量　換算表＞ イマチニブ 270mg/m2

体表面積	1 日投与量	(100mg 錠)	(実際の投与量の範囲)
- 0.45	100 mg/日	(1錠)	(- 222 mg/m^2)
0.46 - 0.64	150 mg/日	(1.5錠)	(326 - 234 mg/m^2)
0.65 - 0.83	200 mg/日	(2錠)	(308 - 241 mg/m^2)
0.84 - 1.01	250 mg/日	(2.5錠)	(298 - 248 mg/m^2)
1.02 - 1.21	300 mg/日	(3錠)	(294 - 248 mg/m^2)
1.22 - 1.39	350 mg/日	(3.5錠)	(287 - 252 mg/m^2)
1.40 - 1.57	400 mg/日	(4錠)	(286 - 255 mg/m^2)
1.58 - 1.74	450 mg/日	(4.5錠)	(285 - 259 mg/m^2)
1.75 - 1.92	500 mg/日	(5錠)	(286 - 260 mg/m^2)
1.93 - 2.11	550 mg/日	(5.5錠)	(285 - 260 mg/m^2)
2.12 - 2.31	600 mg/日	(6錠)	(283 - 260 mg/m^2)
2.32 - 2.48	650 mg/日	(6.5錠)	(280 - 262 mg/m^2)
2.49 - 2.67	700 mg/日	(7錠)	(281 - 262 mg/m^2)
2.68 - 2.86	750 mg/日	(7.5錠)	(280 - 262 mg/m^2)
2.87 -	800 mg/日	(8錠)	(279 - mg/m^2)

注釈＊イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後の骨髄穿刺: BMA3 (TP1) のタイミング

イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了時の骨髄穿刺のタイミングは、必ずしも day33 に固定ではなく、一定の骨髄回復が認められる状況で行うこととするため、骨髄回復の遅滞が窺われる場合には day33 よりも遅くなることは許容される。しかし、day33～40 の期間に、イマチニブ併用早期強化療法(I_B)開始基準「3)好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること」を満たさない場合は day40 を超えない時期で骨髄検査を行い、以下のように対応する。

・芽球が 5 %以上の場合 (寛解導入不能)

ただちにダサチニブ併用早期強化療法(I_B)を開始する (ダサチニブ群に移行)。

・芽球が 5 %未満の場合 (CRs : 「9.1.2. 完全寛解の定義」参照)

イマチニブを継続し、好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上になった時点でイマチニブ併用早期強化療法(I_B)を開始する。

すなわち、**いかなる症例もday33～40の間に必ず1回は骨髄穿刺を施行する**こととなる。

尚、上記CRsと判定された場合の、造血回復後の骨髄再検は施設判断とするが、再検した場合においても、原則としてTP1のIg/TCR PCR MRD、キメラ遺伝子によるMRD、FCM MRDのいずれも検体の送付は1回のみとする。中央検査施設での検体処理の負担増加を防ぐためである。このことから、

明白な低形成髄のためにもう一度骨髄穿刺を行う必要があると判断される場合には、その骨髄サンプルの送付は行わず、早期強化療法(I_B)治療開始前の2回目の骨髄検体をMRD測定用に送付すること。

イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)後の治療

day33～40 までの骨髄検査 BMA3(TP1)で

1) 寛解導入不能と判定された場合には、ただちにダサチニブ併用早期強化療法(I_B)に進む（ダサチニブ群に移行)。
2) 完全寛解と判定された場合には、イマチニブ併用早期強化療法(I_B)に進む。
3) CRs（「9.1.2. 完全寛解の定義」参照）と判定された場合には、イマチニブを継続し、好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上になった時点でイマチニブ併用早期強化療法(I_B)を開始する。

8.6.2. イマチニブ群（I_B・HR3・HR2・HR1）

8.6.2.1. イマチニブ併用早期強化療法(I_B)

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

1.開始基準:以下の 1)2)3)4)を満たすことが必要である。

1) BMA3 の芽球が 5 %未満であること。
2) day36 以降であること。
3) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
ただし、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。
4) 重篤な感染症や合併症がない。

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

1) 毎回の Ara-C ブロックは白血球数 500/μL 以上且つ好中球 200/μL 以上且つ口腔粘膜炎などの粘膜障害が Grade2 以内で開始すること。
2) Ara-C ブロックは可能な限り途中で中断(休止)しない（ただし、好中球数 0/μL の場合はブロック途中でも中断(休止)する）。
3) Ara-C ブロックを途中で中断(休止)せざるを得ない場合は、イマチニブ以外の全ての薬剤投与を中断(休止)する。

3.2回目のCPA投与開始基準

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

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

薬剤	投与経路	投与量	投与日
CPA	IV(1h)	1,000 mg/m^2	day 36, 64
Ara-C	IV(push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-MP	PO 夜就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 36-63
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 45, 59
Imatinib	PO 朝食後 分 1	340 mg/m^2 投与量はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)イマチニブの投与参照	continuous

＜イマチニブの投与量 換算表＞ イマチニブ 340mg/m2

体表面積	1 日投与量	(100mg 錠)	(実際の投与量の範囲)
＜ 0.37	100 mg/日	(1 錠)	(- 278 mg/m^2)
0.37 - 0.51	150 mg/日	(1.5 錠)	(405 - 294 mg/m^2)
0.52 - 0.66	200 mg/日	(2 錠)	(385 - 303 mg/m^2)
0.67 - 0.80	250 mg/日	(2.5 錠)	(373 - 313 mg/m^2)
0.81 - 1.02	300 mg/日	(3 錠)	(370 - 300 mg/m^2)
1.03 - 1.32	400 mg/日	(4 錠)	(388 - 303 mg/m^2)
1.33 - 1.61	500 mg/日	(5 錠)	(376 - 311 mg/m^2)
1.62 - 1.91	600 mg/日	(6 錠)	(370 - 314 mg/m^2)
1.92 - 2.20	700 mg/日	(7 錠)	(365 - 318 mg/m^2)
2.21 - 2.50	800 mg/日	(8 錠)	(362 - 320 mg/m^2)

治療変更基準:

1. 好中球数 0 で中断、200/μL 以上で再開する。白血球数による中断はしない。中断期間が 21 日以上続いた場合は、研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。
2. イマチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少により治療開始が 14 日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液合併症、肝機能異常の場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

支持療法

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

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

(2) メチルプレドニゾロン(mPSL) 1～2 mg/kg を投与する。

＊ Ara-C 症候群(シタラビン症候群)とは、薬剤投与後通常 6～12 時間で発現し、発熱・筋肉痛・骨痛・皮疹・胸痛・結膜炎・倦怠感などを認める薬剤特異的な副作用である。発症時には副腎皮質ステロイド投与などが有効とされている。

2) シクロホスファミド(CPA)による出血性膀胱炎と SIADH 予防するための大量補液および利尿剤の投与:3,000 mL/m^2/日の補液とラシックス®などの利尿剤を投与し、充分な利尿を保つよう努める。
3) CPA による出血性膀胱炎を予防するためのメスナ(ウロミテキサン®)の投与:メスナ(ウロミテキサン®)200-400 mg/m^2/回を、CPA 投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に投与することを許容する。
4) 感染症とG-CSFの投与:治療中断中は、G-CSFは投与せずに最大10日間経過観察する。この期間に感染徴候が見られた場合には、G-CSFは施設判断で投与する。

注釈＊イマチニブ併用早期強化療法(I_B)終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点

骨髄穿刺(BMA4)は、イマチニブ併用強化療法 (HR3) の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに、好中球数 500 /μL 以上かつ**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。なお、BMA4(TP2)で完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず寛解消失 (M2 marrow) または再発 (M3 marrow) と判定された場合には、TP2 の Ig/TCR PCR MRD の結果を待たず、ダサチニブ群に移行する。

イマチニブ併用早期強化療法(I_B)後の治療

1) BMA4(TP2)を施行後、寛解消失または再発と判定された場合には、ただちにダサチニブ群に移行する。

2) BMA4(TP2)を施行後、完全寛解の定義を満たし寛解維持と判定された場合には、イマチニブ併用強化療法（HR3）に進んで、Ig/TCR PCR MRD の結果を待つ。

3) Ig/TCR PCR MRD 陰性の症例はそのままイマチニブ併用強化療法（HR3）を継続する。

4) Ig/TCR PCR MRD 陽性の症例はただちにイマチニブをダサチニブに変更し、ダサチニブ併用強化療法（HR3）に進み（ダサチニブ群に移行）、allo-SCT ドナーの検索を開始する。

5) 初診時の検体でIg/TCR MRDのプライマーを設定できない場合にはイマチニブ併用強化療法（HR3）に進むが、キメラ遺伝子MRDによって施設判断でTKI変更を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。

6) Ig/TCR MRDとキメラ遺伝子MRDの結果に乖離があり、施設判断でTKI変更を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。

8.6.2.2. イマチニブ併用強化療法（HR3）

開始基準:以下の 1）2）の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA4)施行例はこの基準を満たす。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	12							13	14
day	1	2	3	4	5	6		11	
DEX									
HD-Ara-C	○ ○	○ ○	.						
VP-16			▲	▲ ▲	▲ ▲				
L-ASP						◇		◇	
TIT					◎				
Imatinib									
骨髄検査									★ BMA5(TP3)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
HD-Ara-C	IV (3h)	2,000 mg/m^2	day 1-2 12hr 毎に 4 回投与する。
VP-16	IV (1h)	100 mg/m^2	day 3-5 12h 毎に 5(1+2+2)回投与する (day 3 の初回投与は午後に開始すること)
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 5
Imatinib	PO 朝食後 分 1	340 mg/m^2 投与量はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)イマチニブの投与参照	continuous

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

支持療法

1) 毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する (体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する)。
2) 全ての症例でHD-Ara-C投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン®等)の1日3回(両)点眼を行う。
3) HRブロックを規定通り行うために、G-CSFの使用を推奨する。G-CSFはHR3開始後7～11日目のいずれかで開始し、WBCが3,000/μLを超えるまで継続する。

注釈＊イマチニブ併用強化療法(HR3)終了後の骨髄穿刺:BMA5(TP3)に関する注意点
骨髄穿刺(BMA5)は、イマチニブ併用強化療法 (HR2) の開始基準 1) 「G-CSF や血小板輸血の影響なしに好中球数 500 /μL 以上、**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。なお、BMA5(TP3)で完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず寛解消失 (M2 marrow) または再発 (M3 marrow) と判定された場合には、ダサチニブ群に移行する。

イマチニブ併用強化療法(HR3)終了後の治療

1)BMA5(TP3)を施行後、寛解消失または再発と判定された場合には、ただちにダサチニブ群に移行する。

2)BMA5(TP3)を施行後、完全寛解の定義を満たし寛解維持と判定された場合には、イマチニブ併用強化療法（HR2）に進む。

8.6.2.3. イマチニブ併用強化療法（HR2）

開始基準:以下の 1）2）の両者を満たすことが必要である。

1）好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA5)施行例はこの基準を満たす。

2）重篤な感染症や合併症がない。

week	15						16	17
day	1	2	3	4	5	6	11	
DEX								
VDS	○		.			○		
DNR								
HD-MTX								
LV-Rescue			↑ ↑ ↑					
IFO		▲	▲ ▲	▲ ▲				
L-ASP						◇	◇	
TIT (CNS3)	◎				(◎)			
Imatinib								
骨髄検査								★ BMA6(TP4)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
VDS	IV	3 mg/m^2 (max 5.0 mg)	day 1, 6
HD-MTX	IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h	5 g/m^2	day 1
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42, 48 and 54h
IFO	IV (1h)	800 mg/m^2	day 2-4 mesna を使用し、12 時間毎に 5 回投与する。day 2 の初回投与は午後に開始すること。
DNR	IV (24h)	30 mg/m^2	day 5
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。 CNS3 のみ day 5 を追加する。
Imatinib	PO 朝食後 分 1	340 mg/m^2 投与量はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)イマチニブの投与参照	continuous

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

支持療法

1) HD-MTX 投与においては「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。
2) IFO(イホスファミド：イホマイド®)による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与:3,000 mL/m^2/日の補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、充分な利尿を保つよう努める。
3) IFO による出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン®)投与:
メスナ(ウロミテキサン®)160 mg/m^2/回を、IFO 投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に静注投与することを推奨する。

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

5) HRブロックを規定通り行うために、G-CSFの使用を推奨する。G-CSFはHR2開始後7～11日目のいずれかで開始し、WBCが3,000/μLを超えるまで継続する。

注釈＊イマチニブ併用強化療法(HR2)終了後の骨髄穿刺:BMA6(TP4)に関する注意点

骨髄穿刺(BMA6)は、イマチニブ併用強化療法（HR2）の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに好中球数 500 /μL 以上、**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。なお、BMA6(TP4)で完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず寛解消失（M2 marrow）または再発（M3 marrow）と判定された場合には、ダサチニブ群に移行する。

イマチニブ併用強化療法(HR2)終了後の治療

1) BMA6(TP4)を施行後、寛解消失または再発と判定された場合には、ただちにダサチニブ群に移行する。

2) BMA6(TP4)を施行後、完全寛解の定義を満たし寛解維持と判定された場合には、イマチニブ併用強化療法（HR1）に進む。

8.6.2.4. イマチニブ併用強化療法（HR1）

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA6)施行例はこの基準を満たす。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	18						19	20	21
day	1	2	3	4	5	6	11		
DEX									
VCR	○		.			○			
HD-MTX									
LV-Rescue			↑ ↑ ↑						
HD-Ara-C					● ●				
CPA		▲	▲ ▲	▲ ▲					
L-ASP						◇	◇		
TIT	◎								
Imatinib									
骨髄検査									★ BMA7(TP5)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 6
HD-MTX	IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h	5 g/m^2	day 1
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42, 48 and 54h
HD-Ara-C	IV (3h)	2,000 mg/m^2	day 5 12h 毎に 2 回投与する。
CPA	IV (1h)	200 mg/m^2	day 2-4 12h 毎に 5 回投与する。day 2 の初回投与は午後に開始すること。
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。
Imatinib	PO 朝食後 分 1	340 mg/m^2 投与量はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)イマチニブの投与参照	continuous

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

支持療法

1) HD-MTX 投与においては「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。
2) 全ての症例で大量 Ara-C 投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン®等)の 1 日 3 回(両)点眼を行う。
3) 毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する (体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する) 。
4) HR ブロックを規定通り行うために、G-CSF の使用を推奨する。G-CSF は HR1 開始後 7～11 日目のいずれかで開始し、WBC が 3,000/μL を超えるまで継続する。

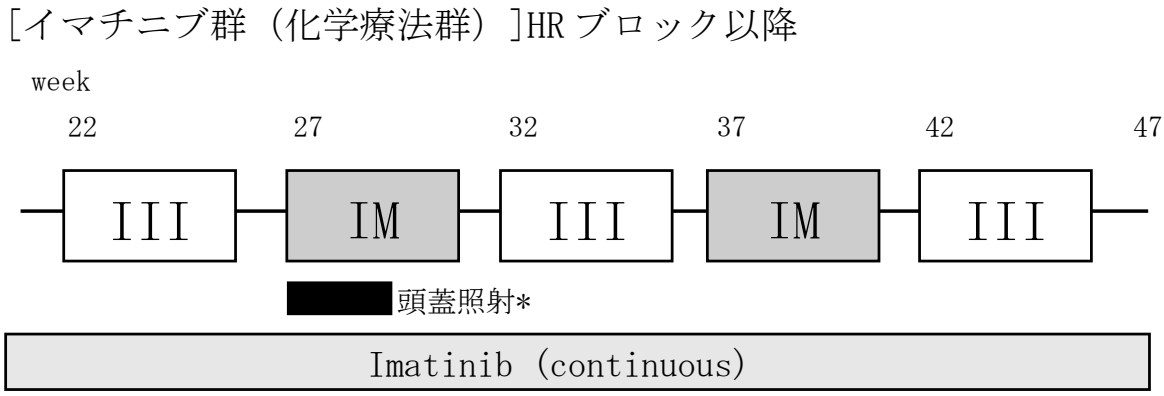
注釈＊イマチニブ併用強化療法(HR1)終了後の骨髄穿刺:BMA7(TP5)に関する注意点

骨髄穿刺(BMA7)は、イマチニブ併用再寛解導入療法（Ⅲ）の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに好中球数 500 /μL 以上、**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。なお、BMA7(TP5)で完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず寛解消失 (M2 marrow) または再発 (M3 marrow) と判定された場合には、TP5 の Ig/TCR PCR MRD の結果を待たず、ダサチニブ**移植あり**群に移行する。

イマチニブ併用強化療法 (HR1) 後の治療 (BMA7(TP5)における移植適応判断について)

1) BMA7(TP5)を施行後、寛解消失または再発と判定された場合には、ただちにダサチニブ移植あり群に移行し、全症例でダサチニブ併用 hyper CVAD を行い、BMA8(TP5')施行後、allo-SCT を施行する。
2) BMA7(TP5)を施行後、完全寛解の定義を満たし寛解維持と判定された場合には、イマチニブ併用再寛解導入療法(III)に進んで、Ig/TCR PCR MRD の結果を待つ。
3) Ig/TCR PCR MRD陰性の症例はそのままイマチニブ併用再寛解導入療法(III)を継続する。
4) Ig/TCR PCR MRD陽性の症例はただちにイマチニブをダサチニブに変更し、ダサチニブ**移植あり**群へ移行する。再寛解導入療法(III) をday14で終了し、全症例でダサチニブ併用hyper CVADを施行し、BMA8(TP5')施行後、allo-SCTを実施する。
5) 初診時の検体でIg/TCR MRDのプライマーを設定できない場合にはイマチニブ併用再寛解導入療法(III)に進むが、キメラ遺伝子MRDによって施設判断でTKI変更、allo-SCTの適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。
6) Ig/TCR MRDとキメラ遺伝子 MRDの結果に乖離があり、施設判断でTKI変更、allo-SCTの適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。

8.6.3. イマチニブ群（化学療法群）HR ブロック以降（III・IM・維持）



＊ IM 1 回目開始時の年齢が 2 歳以上の CNS3 のみ；18Gy 照射

8.6.3.1. イマチニブ併用再寛解導入療法(III)

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA7)施行例はこの基準を満たす。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

注意：ⅢB の開始にも上記 1),2)の基準を満たすことが必要である。

イマチニブ併用再寛解導入療法(III)	ⅢA			ⅢB		
week(1回目)	22	23※		24	25	26
week(2回目)	32	33※		34	35	36
week(3回目)	42	43※		44	45	46
day	1	8	15	22	29	36
DEX						
VCR	○	○				
DXR	▲	▲				
L-ASP	◇ ◇	◇ ◇				
CPA				■		
Ara-C				IIII	IIII	
6-MP						
TIT 注:day1 は CNS3 のみ、day1,17,24 とも 2 回目以降は 2 歳以上の CNS3 症例は省略	(◎)			◎	◎	
Imatinib						

※week23、week33、week43 については 14 日間を 1week とする。

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 8
DEX	PO or IV 分 3	10 mg/m^2 ※1	day 1-14
DEX	PO or IV 分 3	5→2.5→1.25 mg/m^2 ※1	day15-23(9 日間で漸減中止)
DXR	IV (1h)	30 mg/m^2	day 1, 8
L-ASP	IM	10,000 U/m^2	day 1, 4, 8, 11
CPA	IV (1h)	500 mg/m^2	day 22
Ara-C	IV (push or ≤ 15min)	75 mg/m^2	day 24-27,31-34
6-MP	PO 就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 22-35
TIT	髄注	年齢別基準を用いる 「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 CNS3のみ追加。ただし、2回目以降は頭蓋照射を行った2歳以上のCNS3症例は省略 day 24,31 全例実施。ただし、2回目以降は頭蓋照射を行った2歳以上のCNS3症例は省略
Imatinib	PO 朝食後 分 1	(ⅢA)270 mg/m2 (ⅢB)340 mg/m2	continuous

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

治療変更基準（ⅢB）：

1. I_Bと同様に、Ara-Cブロックは白血球数500/μL 以上且つ好中球200/μL以上且つ口腔粘膜炎などの粘膜障害がGrade2以内で開始すること。
2. 好中球数0 で中断、200/μL 以上で再開する。白血球数による中断はしない。中断期間が21日以上続いた場合は、研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。
3. イマチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少に

より治療開始が 14 日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液合併症、肝機能異常の場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

4. grade2 以上の腹痛・下痢・イレウスを認めた場合には DEX を含むすべての治療薬を中断する。grade1 まで改善したらイマチニブ以外を再開し、grade0 になったらイマチニブを半量で再開する。IIIB 以降は規定量で投与する。

8.6.3.2. イマチニブ併用中間維持療法 (IM; Interim Maintenance)

Protocol IIIとProtocol IIIの間に中間維持療法として、5週間 (4週＋1週) のIMを行う。

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week(1回目)	27	28	29	30	31
week(2回目)	37	38	39	40	41
day	1	8	15	22	29
MTX	◆	◆	◆	◆	
6-MP					
Imatinib					
骨髄検査					
治療的頭蓋照射 (CRT;wk27) 2 歳以上の CNS3 のみ					

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-28
Imatinib	PO 朝食後　分 1	340 mg/m^2	continuous

治療的頭蓋照射(CRT)　中間維持療法の1回目(wk27開始)に合計18 Gyを1.2 Gy/day の15分割(施設により1回線量､分割数は変更可)で行う｡(中間維持療法1回目開始時の年齢が2歳以上のCNS3のみ)

治療変更基準:

1)①イマチニブ、②MTX・6-MP 投与量の調整

①イマチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少により治療開始が 14 日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液毒性、肝機能異常の場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

②MTX・6-MPは末梢白血球数2,000-3,000/μLおよびリンパ球数300/μL以上の維持を目標に調節する。

以下に、MTX ・6-MPの調節の目安としての案を示す。

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

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

2)休薬による維持療法期間の調整

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

8.6.3.3. イマチニブ併用維持療法

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な 感染症や合併症がない。

維持療法の開始から合計 58 週間(104 治療週まで)の治療を行う。そのため、強化療法の期間が延びれば、全治療期間が 2 年より長くなる。また、7 日以上の休薬期間が生じた場合には、1 週間の単位で治療期間を延長する。

例①：3 日の休薬→延長しない。

例②：8 日間の休薬→7 日の延長。

例③：16 日間の休薬→14 日の延長。

サイクル1	wk 47	48	49	50	51	52	53	54
サイクル2	wk 55	56	57	58	59	60	61	62
サイクル3	wk 63	64	65	66	67	68	69	70
サイクル4	wk 71	72	73	74	75	76	77	78
サイクル5	wk 79	80	81	82	83	84	85	86
サイクル6	wk 87	88	89	90	91	92	93	94
サイクル7	wk 95	96	97	98	99	100	101	102
サイクル8	wk 103	104	★BMA8					
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP								
TIT	◎ (CNS1,2 は#1 から#6 までの day1 に計 6 回、2 歳未満の CNS3 は#1 から#5 までの day1 に計 5 回)							
Imatinib								

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 CNS1,2 はサイクル#1～#6 まで 中間維持療法 1 回目開始時の年齢が 2 歳未満の CNS3 はサイクル#1～#5 まで
Imatinib	PO 朝食後　分 1	340 mg/m^2	continuous

治療終了時（104 週終了後）に骨髄穿刺を施行し（BMA8、TP6）、MRD 検査を提出する。

治療変更基準:

1)①イマチニブ、②MTX・6-MP 投与量の調整

①イマチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少により治療開始が 14 日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液毒性、肝機能異常の場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

②MTX・6-MPは末梢白血球数2,000-3,000/μLおよびリンパ球数300/μL以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

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

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

2)休薬による維持療法期間の調整

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

8.6.4. ダサチニブ群 (I_B・HR3・HR2・HR1)

[ダサチニブ群]

「0.1.シェーマ」、「8.2.1.治療群分類」、「8.3.治療概略」に従いイマチニブ群からダサチニブ群へ移行する。

＜ダサチニブの投与＞

ダサチニブ群に移行した症例はダサチニブ（**スプリセル**）60 mg/m^2（最大投与量　100 mg/日)を 1 日 1 回（朝食後）の経口投与を開始する。ダサチニブは、錠剤(20 mg、50 mg)なので、下記の表に従い処方する。錠剤が飲めない患児については、ALL-Ph13 臨床試験実施手順内の「ダサチニブを溶解して飲む方法」を参照すること。

＜ダサチニブの投与量　換算表＞ ダサチニブ 60 mg/m2

体表面積	1 日投与量	(20mg/50mg 錠)	(実際の投与量の範囲)
＜ 0.5	20 mg/日	(1 錠/0 錠)	(　-40 mg/m^2)
0.50 - 0.66	40 mg/日	(2 錠/0 錠)	(60-80 mg/m^2)
0.67 - 0.83	50 mg/日	(0 錠/1 錠)	(60-75 mg/m^2)
0.84 - 1.00	60 mg/日	(3 錠/0 錠)	(60-71 mg/m^2)
1.01 - 1.17	70 mg/日	(1 錠/1 錠)	(60-64 mg/m^2)
1.18 - 1.33	80 mg/日	(4 錠/0 錠)	(60-68 mg/m^2)
1.34 - 1.50	90 mg/日	(2 錠/1 錠)	(60-67 mg/m^2)
1.51 -	100 mg/日	(0 錠/2 錠)	(-66 mg/m^2)

8.6.4.1. ダサチニブ併用早期強化療法(I_B)

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

1.開始基準:以下の 1)2)3)を満たすことが必要である。

1) day36 以降であること。
2) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
   なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。ただし、day33～40 までの骨髄検査 BMA3(TP1)で寛解導入不能と判定された場合には、ただちにダサチニブ併用強化療法(I_B)を開始する。。
3) 重篤な感染症や合併症がない。

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

1) 毎回の Ara-C ブロックは白血球数 500/μL 以上且つ好中球 200/μL 以上且つ口腔粘膜炎などの粘膜障害が Grade2 以内で開始すること。

2) Ara-C ブロックは可能な限り途中で中断(休止)しない（ただし、好中球数 0/μL の場合はブロック途中でも中断(休止)する）。

3) Ara-C ブロックを途中で中断(休止)せざるを得ない場合は、ダサチニブ以外の全ての薬剤投与を中断(休止)する。

3.2回目のCPA投与開始基準

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

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

薬剤	投与経路	投与量	投与日
CPA	IV(1h)	1,000 mg/m^2	day 36, 64
Ara-C	IV(push or ≤ 15min)	75 mg/m^2	day 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-MP	PO 夜就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 36-63
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 45, 59
dasatinib	PO 朝食後 分 1	60 mg/m^2 ダサチニブの投与量参照	continuous

治療変更基準:

1. 好中球数 0 で中断、200/μL 以上で再開する。白血球数による中断はしない。中断期間が 21 日以上続いた場合は、研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。

2. ダサチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少に

より治療開始が 14 日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液毒性、肝機能異常の場合も、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

支持療法

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

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

(2) メチルプレドニゾロン(mPSL) 1～2 mg/kg を投与する。

＊ Ara-C 症候群(シタラビン症候群)とは、薬剤投与後通常 6～12 時間で発現し、発熱・筋肉痛・骨痛・皮疹・胸痛・結膜炎・倦怠感などを認める薬剤特異的な副作用である。発症時には副腎皮質ステロイド投与などが有効とされている。

2) CPA による出血性膀胱炎と SIADH を予防するための大量補液および利尿剤の投与:
3,000 mL/m^2/日の補液とラシックス®などの利尿剤を投与し、充分な利尿を保つよう努める。

3) CPA による出血性膀胱炎を予防するためのメスナ(ウロミテキサン®)の投与:メスナ(ウロミテキサン®)200-400 mg/m^2/回を、CPA 投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に投与することを許容する。

4) 感染症とG-CSFの投与:治療中断中は、G-CSFは投与せずに最大10日間経過観察する。この期間に感染徴候が見られた場合には、G-CSFは施設判断で投与する。

注釈＊ダサチニブ併用早期強化療法(I_B)終了後の骨髄穿刺:BMA4(TP2)に関する注意点
骨髄穿刺(BMA4)は、ダサチニブ併用強化療法 (HR3) の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに、好中球数 500 /μL 以上かつ**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。

ダサチニブ併用早期強化療法(I_B)後の治療

1) BMA4(TP2)を施行後、完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず、寛解導入不能と判定されても、ダサチニブ併用強化療法 (HR3) に進む。最終的な寛解判定 (プロトコール治療抵抗性) は、ダサチニブ併用強化療法 (HR1) 終了後の BMA7(TP5)で行う。

8.6.4.2. ダサチニブ併用強化療法 (HR3)

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

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

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA4)施行例はこの基準を満たす。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	12						13	14
day	1	2	3	4	5	6	11	
DEX								
HD-Ara-C	○ ○	○ ○	.					
VP-16			▲	▲ ▲	▲ ▲			
L-ASP						◇	◇	
TIT					◎			
dasatinib								
骨髄検査								★ BMA5(TP3)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
HD-Ara-C	IV (3h)	2,000 mg/m^2	day 1-2 12hr 毎に 4 回投与する。
VP-16	IV (1h)	100 mg/m^2	day 3-5 12h 毎に 5(1+2+2)回投与する (day 3 の初回投与は午後に開始すること)
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 5
dasatinib	PO 朝食後 分 1	60 mg/m^2 投与量はダサチニブの投与参照	continuous

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

支持療法

1) 毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する（体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する)。
2) 全ての症例でHD-Ara-C投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン®等)の1日3回(両)点眼を行う。
3) HR ブロックを規定通り行うために、G-CSF の使用を推奨する。G-CSF は HR3 開始後 7～11 日目のいずれかで開始し、WBC が 3,000/μL を超えるまで継続する。

注釈＊ダサチニブ併用強化療法（HR3）終了後の骨髄穿刺:BMA5(TP3)に関する注意点
骨髄穿刺(BMA5)は、ダサチニブ併用強化療法（HR2）の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに、好中球数 500 /μL 以上かつ**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。

ダサチニブ併用強化療法（HR3）後の治療

1) BMA5(TP3)を施行後、寛解消失/再発と判定された場合には試験治療中止。
2) BMA5(TP3)を施行後、完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず、寛解導入不能と判定されても、ダサチニブ併用強化療法（HR2）に進む。最終的な寛解判定（プロトコール治療抵抗性 Resistant）は、ダサチニブ併用強化療法（HR1）終了後の BMA7(TP5)で行う。

8.6.4.3. ダサチニブ併用強化療法 (HR2)

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

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

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA5)施行例はこの基準を満たす。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	15						16	17
day	1	2	3	4	5	6	11	
DEX	▒	▒	▒	▒	▒			
VDS	○		.			○		
DNR					▒			
HD-MTX	■							
LV-Rescue			↑ ↑ ↑					
IFO		▲	▲ ▲	▲ ▲				
L-ASP						◇	◇	
TIT (CNS3)	◎				(◎)			
dasatinib	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒
骨髄検査								★ BMA6(TP4)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
VDS	IV	3 mg/m^2 (max 5.0 mg)	day 1, 6
HD-MTX	IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h	5 g/m^2	day 1
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42, 48 and 54h
IFO	IV (1h)	800 mg/m^2	day 2-4 mesna を使用し、12 時間毎に 5 回投与する。day 2 の初回投与は午後に開始すること。
DNR	IV (24h)	30 mg/m^2	day 5
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる	day 1

		「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	CNS3 のみ day 5 を追加する。 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終了までに行う。
dasatinib	PO　朝食後　分 1	60 mg/m^2 投与量はダサチニブの投与参照	continuous

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

支持療法

1) HD-MTX 投与においては「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。
2) IFO(イホスファミド：イホマイド®)による出血性膀胱炎予防のための大量補液および利尿剤の投与:3,000 mL/m^2/日の補液とラシックスなどの利尿剤を投与し、充分な利尿を保つよう努める。
3) IFO による出血性膀胱炎予防のためのメスナ(ウロミテキサン®)投与:
メスナ(ウロミテキサン®)160 mg/m^2/回を、IFO 投与の直前、開始後 4 時間、開始後 8 時間に静注投与することを推奨する。
4) 毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する（体重 20kg 未満の患児では 50 mg、20kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する)。
5) HRブロックを規定通り行うために、G-CSFの使用を推奨する。G-CSFはHR2開始後7～11日目のいずれかで開始し、WBCが3,000/μLを超えるまで継続する。

注釈＊ダサチニブ併用強化療法 (HR2) 終了後の骨髄穿刺:BMA6(TP4)に関する注意点
骨髄穿刺(BMA6)は、ダサチニブ併用強化療法 (HR1) の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに、好中球数 500 /μL 以上かつ**血小板数 50,000 /μL 以上**を満たす」時期に施行する。

ダサチニブ併用強化療法 (HR2) 後の治療

1) BMA6(TP4)を施行後、寛解消失/再発と判定された場合には試験治療中止。
2) BMA6(TP4)を施行後、完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず、寛解導入不能と判定されても、ダサチニブ併用強化療法 (HR1) に進む。最終的な寛解判定 (プロトコール治療抵抗性 Resistant) は、ダサチニブ併用強化療法 (HR1) 終了後の BMA7(TP5)で行う。

8.6.4.4. ダサチニブ併用強化療法 (HR1)

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA6)施行例はこの基準を満たす。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week	18						19	20	21
day	1	2	3	4	5	6	11		
DEX									
VCR	○		.			○			
HD-MTX									
LV-Rescue			↑ ↑ ↑						
HD-Ara-C					● ●				
CPA		▲	▲ ▲	▲ ▲					
L-ASP						◇	◇		
TIT	◎								
dasatinib									
骨髄検査									★ BMA7(TP5)

薬剤	投与経路	投与量	投与日
DEX	PO or IV 分 3	20 mg/m^2	day 1-5
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 6
HD-MTX	IV (24h) 投与量の 10 %を 0.5h で、残りの 90 %を 23.5h	5 g/m^2	day 1
LV 救済	IV	15 mg/m^2	at 42, 48 and 54h
HD-Ara-C	IV (3h)	2,000 mg/m^2	day 5 12h 毎に 2 回投与する。
CPA	IV (1h)	200 mg/m^2	day 2-4 12h 毎に 5 回投与する。 day 2 の初回投与は午後に開始すること。
L-ASP	IM	25,000 U/m^2	day 6, 11
TIT	髄注	年齢別基準を用いる 「8.4. 髄注薬剤投与	day 1 HD-MTX 投与開始 30 分後以降から終

		量と投与方法」参照	了までに行う。
dasatinib	PO　朝食後　分 1	60 mg/m^2 投与量はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)イマチニブの投与参照	continuous

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

支持療法

1) HD-MTX 投与においては「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。
2) 全ての症例で大量 Ara-C 投与に伴う角結膜炎予防のために、ステロイド点眼薬(0.02 %フルメトロン®等)の 1 日 3 回(両)点眼を行う。
3) 毎回、L-ASP 投与開始前に HDC を投与する（体重 20 kg 未満の患児では 50 mg、20 kg 以上の患児では 100 mg 静脈内投与する）。
4) HR ブロックを規定通り行うために、G-CSF の使用を推奨する。G-CSF は HR1 開始後 7～11 日目のいずれかで開始し、WBC が 3,000/μL を超えるまで継続する。

注釈＊ダサチニブ併用強化療法 (HR1) 終了後の骨髄穿刺:BMA7(TP5)に関する注意点
骨髄穿刺(BMA7)は、ダサチニブ併用再寛解導入療法 (III) の開始基準 1)「G-CSF や血小板輸血の影響なしに、好中球数 500 / μL 以上かつ**血小板数 50,000 / μL 以上**を満たす」時期に施行する。

ダサチニブ併用強化療法 (HR1) 後の治療 (BMA7(TP5)における移植適応判断について)

1) BMA7(TP5)を施行後、寛解消失/再発と判定された場合には試験治療中止。
2) BMA7(TP5)を施行後、完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たさず、プロトコール治療抵抗性 (Resistant) と最終判定された場合には試験治療中止。
3) BMA7(TP5)を施行後、完全寛解の定義(「9.1.2. 完全寛解の定義」を参照)を満たしていれば、ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)に進んで、Ig/TCR PCR MRD の結果を待つ。ただし、経過から明らかに Ig/TCR PCR MRD 陽性と予測可能で、かつドナー準備が完了している場合には、ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)に進まず、移植前処置に進んでも良い。
4) Ig/TCR PCR MRD 陰性の症例はそのままダサチニブ併用再寛解導入療法(III)を継続する。
Ig/TCR PCR MRD 陽性の症例はダサチニブ**移植あり**群へ移行する。可能であれば、再寛解導入療法

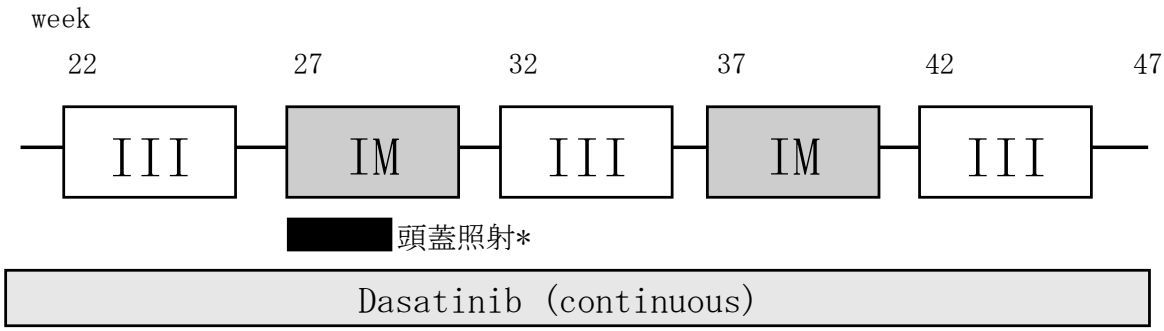
(III) を day14 で終了し、allo-SCT を実施する。ドナー準備で時間がかかるなど正当な理由がある場合には、ダサチニブ併用再寛解導入療法(III) を day14 で終了し、骨髄の回復後(基準は hyper CVAD の項を参照) ダサチニブ併用移植前追加強化療法(hyper CVAD)を施行した後に allo-SCT を行ってもよい。ダサチニブ併用 hyper CVAD を開始後、hyper CVAD 中に allo-SCT の準備が整ったとしても第 2 相まで hyper CVAD を完遂する。ダサチニブ併用 hyper CVAD 終了後、allo-SCT まで一定の間隔が空く場合も hyper CVAD をもう 1 回繰り返さず、移植前処置開始前々日までダサチニブの投与のみ継続する。ダサチニブ併用 hyper CVAD 終了後も、移植準備が整わない場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ連絡する。

5) 初診時の検体でIg/TCR MRDのプライマーを設定できない場合にはダサチニブ併用再寛解導入療法(III)に進むが、施設判断でキメラ遺伝子MRDによって、allo-SCTの適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。

6) Ig/TCR MRDとキメラ遺伝子 MRDの結果に乖離があり、施設判断でallo-SCTの適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。

8.6.5. ダサチニブ移植なし群　HR ブロック以降（III・IM・維持）

[ダサチニブ移植なし群]HR ブロック以降



＊ IM 1 回目開始時の年齢が 2 歳以上の CNS3 のみ；18Gy 照射

8.6.5.1. ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)

開始基準:以下の 1）2）の両者を満たすことが必要である。

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

なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。骨髄穿刺(BMA7)施行例はこの基準を満たす。

2）重篤な感染症や合併症がない。

注意：ⅢB の開始にも上記 1),2)の基準を満たすことが必要である。

ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)	ⅢA			ⅢB		
week(1回目)	22	23※		24	25	26
week(2回目)	32	33※		34	35	36
week(3回目)	42	43※		44	45	46
day	1	8	15	22	29	36
DEX						
VCR	○	○				
DXR	▲	▲				
L-ASP	◇　◇	◇　◇				
CPA				■		
Ara-C				IIII	IIII	
6-MP						
TIT 注:day1 は CNS3 のみ、day1,17,24 とも 2 回目以降は 2 歳以上の CNS3 症例は省略	(◎)			◎	◎	
dasatinib						

※week23、week33、week43 については 14 日間を 1week とする。

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	1.5 mg/m^2 (max 2.0 mg)	day 1, 8
DEX	PO or IV　分 3	10 mg/m^2 ※1	day 1-14
DEX	PO or IV　分 3	5→2.5→1.25 mg/m^2 ※1	day1-14(14 日間)投与後 9 日間で漸減中止
DXR	IV (1h)	30 mg/m^2	day 1, 8
L-ASP	IM	10,000 U/m^2	day 1, 4, 8, 11
CPA	IV (1h)	500 mg/m^2	day 22
Ara-C	IV (push or ≤15min)	75 mg/m^2	day 24-27,31-34,
6-MP	PO 就寝前 分 1	60 mg/m^2	day 22-35
TIT	髄注	年齢別基準を用いる 「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 CNS3のみ追加。ただし、2回目以降は頭蓋照射を行った2歳以上のCNS3症例は省略 day 24,31 全例実施。ただし、2回目以降は頭蓋照射を行った2歳以上のCNS3症例は省略
dasatinib	PO 朝食後 分 1	(ⅢA)48 mg/m2 (ⅢB)60 mg/m2	continuous

＜ダサチニブの投与量　換算表＞ ダサチニブ 48mg/m2

体表面積	1 日投与量		(20mg/50mg 錠)	(実際の投与量の範囲)
- 0.42	20	mg/日	(1 錠/0 錠)	(　- 48 mg/m2)
0.43 - 0.83	40	mg/日	(2 錠/0 錠)	(93　- 48 mg/m2)
0.84 - 1.04	50	mg/日	(0 錠/1 錠)	(60　- 48 mg/m2)
1.05 - 1.25	60	mg/日	(3 錠/0 錠)	(57　- 48 mg/m2)
1.26 - 1.45	70	mg/日	(1 錠/1 錠)	(56　- 48 mg/m2)
1.46 - 1.66	80	mg/日	(4 錠/0 錠)	(55　- 48 mg/m2)
1.67 - 1.87	90	mg/日	(2 錠/1 錠)	(54　- 48 mg/m2)
1.88 -	100	mg/日	(0 錠/2 錠)	(53　-　mg/m2)

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

治療変更基準（ⅢB）：

1. I_Bと同様に、Ara-Cブロックは白血球数500/μL 以上且つ好中球200/μL以上且つ口腔粘膜炎などの粘膜障害がGrade2以内で開始すること。

2. 好中球数 0 で中断、200/μL 以上で再開する。白血球数による中断はしない。中断期間が 21 日以上続いた場合は、研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。

3. ダサチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少により治療開始が 14 日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液毒性、肝機能異常の場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

4. grade2 以上の腹痛・下痢・イレウスを認めた場合には DEX を含むすべての治療薬を中断する。grade1 まで改善したらダサチニブ以外を再開し、grade0 になったらダサチニブを半量で再開する。IIIB 以降は規定量で投与する。

＜ダサチニブの投与量　換算表＞ ダサチニブ 60 mg/m^2

体表面積	1 日投与量	(20mg/50mg 錠)	(実際の投与量の範囲)
＜ 0.5	20 mg/日	(1 錠/0 錠)	(-40 mg/m^2)
0.50 - 0.66	40 mg/日	(2 錠/0 錠)	(60-80 mg/m^2)
0.67 - 0.83	50 mg/日	(0 錠/1 錠)	(60-75 mg/m^2)
0.84 - 1.00	60 mg/日	(3 錠/0 錠)	(60-71 mg/m^2)
1.01 - 1.17	70 mg/日	(1 錠/1 錠)	(60-64 mg/m^2)
1.18 - 1.33	80 mg/日	(4 錠/0 錠)	(60-68 mg/m^2)
1.34 - 1.50	90 mg/日	(2 錠/1 錠)	(60-67 mg/m^2)
1.51 -	100 mg/日	(0 錠/2 錠)	(-66 mg/m^2)

8.6.5.2. ダサチニブ併用中間維持療法 (IM; Interim Maintenance)

Protocol IIIとProtocol IIIの間に中間維持療法として、5週間 (4週＋1週) のIMを行う。

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

1) 好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上であること。
なお、この検査値は、最終の G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終の血小板輸血から 3 日間が経過していることを条件とする。

2) 重篤な感染症や合併症がない。

week(1回目)	27	28	29	30	31
week(2回目)	37	38	39	40	41
day	1	8	15	22	29
MTX	◆	◆	◆	◆	
6MP					
dasatinib					
骨髄検査					
治療的頭蓋照射 (CRT;wk27) 2 歳以上の CNS3 のみ					

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2/week	day 1, 8, 15, 22
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-28
dasatinib	PO 朝食後　分 1	60 mg/㎡	continuous

治療的頭蓋照射(CRT)　中間維持療法の1回目(wk27開始)に合計18 Gyを1.2 Gy/day の15分割(施設により１回線量､分割数は変更可)で行う｡(中間維持療法１回目開始時の年齢が２歳以上の CNS3 のみ)

治療変更基準:

1) ①ダサチニブ、②MTX・6-MP 投与量の調整
①ダサチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少により治療開始が14日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中止を考慮する。非血液毒性、肝機能異常の場合も、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。
②MTX ・6-MPは末梢白血球数2,000-3,000/μLおよびリンパ球数300/μL以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

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

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

2)休薬による維持療法期間の調整

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

8.6.5.3. ダサチニブ併用維持療法

開始基準:以下の 1) 2) の両者を満たすことが必要である。

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

維持療法の開始から合計 58 週間(104 治療週まで)の治療を行う。そのため、強化療法の期間が延びれば、全治療期間が 2 年より長くなる。また、7 日以上の休薬期間が生じた場合には、1 週間の単位で治療期間を延長する。

例①:3 日の休薬→延長しない。

例②:8 日間の休薬→7 日の延長。

例③:16 日間の休薬→14 日の延長。

サイクル1	wk 47	48	49	50	51	52	53	54
サイクル2	wk 55	56	57	58	59	60	61	62
サイクル3	wk 63	64	65	66	67	68	69	70
サイクル4	wk 71	72	73	74	75	76	77	78
サイクル5	wk 79	80	81	82	83	84	85	86
サイクル6	wk 87	88	89	90	91	92	93	94
サイクル7	wk 95	96	97	98	99	100	101	102
サイクル8	wk 103	104	★BMA8					
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6MP								
TIT	◎ (CNS1,2 は#1 から#6 までの day1 に計 6 回、2 歳未満の CNS3 は#1 から#5 までの day1 に計 5 回)							
dasatinib								

薬剤	投与経路	投与量	投与日
MTX	PO 分 1	20 mg/m^2	day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
6-MP	PO 夜就寝前　分 1	50 mg/m^2	day 1-56
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1 CNS1,2 はサイクル#1～#6 まで 中間維持療法 1 回目開始時の年齢が 2 歳未満の CNS3 はサイクル#1～#5 まで
dasatinib	PO 朝食後　分 1	60 mg/m^2	continuous

＊治療終了時（104 週終了後）に骨髄穿刺を施行し（BMA8、TP6)、MRD 検査を提出する。

＊TP6 における再発/寛解消失例は試験治療中止とする。

治療変更基準:

1) ①ダサチニブ、②MTX・6-MP 投与量の調整

①ダサチニブの投与量は、原則として減量などの調整を行わないが、好中球減少や血小板減少により治療開始が14日間以上延期になった場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて中断を考慮する。非血液毒性、肝機能異常の場合は、「8.7.1. 薬剤別治療変更基準」に準じて調整する。

②MTX・6-MPは末梢白血球数2,000-3,000/μLおよびリンパ球数300/μL以上の維持を目標に調節する。

以下に、調節の目安としての案を示す。

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

・白血球数 3,000/μL 以上の時: 6-MP を 25 %増量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。

この場合、依然白血球数 3,000/μL 以上の時は 6-MP をそのままに MTX を 25 %増量して

再検する。 MTX 増量後の再検でも白血球数 3,000/μL 以上の時は 6-MP を 25 %増量し再検する。ただし、リンパ球の絶対数 300 /μL 以下の場合は感染症の危険性が高いため、白血球数が高くても、リンパ球の減量の規定を優先する。

- 白血球数 3,000/μL 未満かつ 2,000/μL 以上の時: 変更せず
- 白血球数 2,000/μL 未満かつ 1,500/μL 以上の時: 6-MP を 25 %減量し 2 週間後に再検する。MTX はそのままの量で続行。
- 白血球数 1,500/μL 未満の時: 6-MP, MTX いずれも 2 週間休薬し、2 週間休薬後に再検する。
- リンパ球数 300/μL 未満の時: 6-MP を 50 %減量し 2 週間後に再検。MTX はそのまま。

2)休薬による維持療法期間の調整

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

8.6.6. ダサチニブ移植あり群 (hyper CVAD・移植前処置)

［ダサチニブ移植あり群］

8.6.6.1. ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD (ダサチニブ併用 hyper CVAD)

イマチニブ群における TP5 での寛解消失・再発の症例は、直ちにダサチニブ移植あり群に移行し、全症例でダサチニブ併用 hyper CVAD を施行する。イマチニブ群における TP5 での MRD 陽性例は、MRD の結果が判明後、直ちにイマチニブをダサチニブに変更し、ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)を day14 で終了し、開始基準を満たした後に全症例ダサチニブ併用 hyper CVAD を施行する。イマチニブ群で化学療法を継続した群も、イマチニブ併用再寛解導入療法(III)以降で再発・寛解消失した際にはダサチニブ移植あり群へ移行するが、その際にもダサチニブ併用 hyper CVAD を施行した後に allo-SCT を行う。また、ダサチニブ群でもドナー準備で時間がかかるなど正当な理由がある場合には、ダサチニブ併用 hyper CVAD を施行した後に allo-SCT を行ってもよい。MRD 陽性判明までに、ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)を開始していた場合には day14 で終了し、開始基準を満たした後にダサチニブ併用 hyper CVAD を施行する。ダサチニブ併用再寛解導入療法(III) (day14) の後にはダサチニブ併用中間維持療法は行わない。

ダサチニブ併用 hyper CVAD を開始後、hyper CVAD 中に allo-SCT の準備が整ったとしても第 2 相まで hyper CVAD を完遂する。ダサチニブ併用 hyper CVAD 終了後、allo-SCT まで一定の間隔が空く場合も hyper CVAD をもう 1 回繰り返さず、移植前処置開始前々日までダサチニブの投与のみ継続する。ダサチニブ併用 hyper CVAD 終了後も、移植準備が整わない場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ連絡する。

hyper CVAD　第 1 相開始基準：

G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500 /μL 以上、好中球 500 /μL 以上、血小板 75,000 /μL 以上のすべてを満たすことを条件とする。

※DXR は投与前に心エコー検査を行い、心機能障害（shortening fraction の低下）がみられた場合には DXR 投与は中断する。（「8.7.2.症状別治療変更基準」参照。）

ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD　第 1 相

day	1	8	15
VCR	○	○	
DXR	▲		
CPA	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
DEX	■■■■	■■■■	
TIT	◎		
dasatinib			

薬剤	投与経路	投与量	投与日
VCR	IV	2.0 mg/m^2　(max 2.0 mg)	day 4, 11
CPA	IV (2h)	300 mg/m^2	day 1-3 12h 毎,計 6 回投与する。
DXR	IV (24h)	50 mg/m^2	day 4
DEX	IV (1h)	20 mg/m^2	day 1－4, day 11-14
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4.髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1
dasatinib	PO　朝食後　分 1	60 mg/m^2 投与量はダサチニブの投与参照	continuous

hyper CVAD を開始後､hyper CVAD 中に allo-SCT の準備が整った場合も第 2 相まで終了すること。

hyper CVAD　第 2 相 開始基準：

G-CSF 製剤や輸血なしで、白血球数 1,500 /μL 以上、好中球 500 /μL 以上、血小板 75,000 /μL 以上のすべてを満たすことを条件とする。

ダサチニブ併用移植前追加強化療法 hyper CVAD　第 2 相

day	1	8	15	22	29	35
6-MP						
MTX	○					
HD-Ara-C	▲▲ ▲▲					
TIT	◎					
dasatinib						

薬剤	投与経路	投与量	投与日
6-MP	PO　夜就寝前　分 1	60 mg/m^2	day 1-21
MTX	IV (24h)	1 g/m^2	day 1
HD-Ara-C	IV (2h)	3 g/m^2	day 2,3 12h 毎の計 4 回投与する
TIT	髄注	年齢別基準を用いる「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照	day 1
dasatinib	PO　朝食後　分 1	60 mg/m^2 投与量はダサチニブの投与参照	continuous

※MTX 投与に当たり「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。

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

参考:

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

メチルプレドニゾロン(mPSL) 1～2 mg/kg を投与する。

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

ダサチニブ併用 hyper CVAD 終了後、allo-SCT まで一定の間隔が空く場合も hyper CVAD をもう 1 回繰り返さず、移植前処置開始前々日までダサチニブの投与のみ継続する。ダサチニブ併用 hyper CVAD 終了後も、移植準備が整わない場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ連絡する。

＊移植前処置を始める前に骨髄穿刺を施行し（TP5’）、MRD 検査を提出する。

8.6.6.2. 移植ドナー候補と選択順位

移植ドナー候補と選択順位は下記を推奨する。

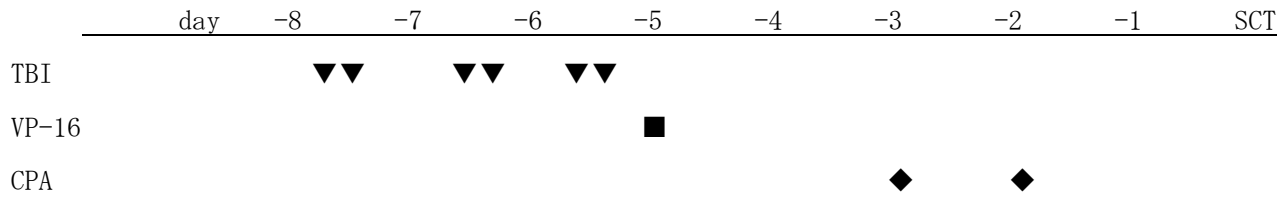
1. HLA 一致同胞
2. HLA 表現型一致血縁
3. a～e のいずれか
   a. HLA 1 抗原不一致血縁
   b. HLA アリル一致非血縁骨髄
   c. HLA-DRB1-1 アリル不一致非血縁骨髄
   d. HLA2 抗原不一致までの非血縁臍帯血
   e. HLA アリル一致非血縁末梢血細胞

8.6.6.3. 移植前処置および GVHD 予防について

移植前処置前々日までダサチニブを内服し、前処置前日から内服を中止する。

移植レジメンに関してプロトコール規定はしない。以下に推奨レジメンを示す。

＜骨髄破壊的前処置＞



TBI	12 Gy	6 分割	day -8, -7, -6
VP-16		12hr div	day -5
	60 mg/kg/day	(実測した身長による標準体重 30 kg 未満)	
	1,800 mg/㎡/day	(実測した身長による標準体重 30 kg 以上)(max 3,000 mg)	
CPA	60 mg/kg/day	2hr div	day -3, -2

注意点

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

＊　TBI および化学療法剤の順序変更はプロトコール逸脱とはしない。

＊　標準体重より痩せた症例は実体重で投与量を決定する。

〈GVHD 予防〉

上記前処置による移植の GVHD 予防は JPLSG SCT 委員会で規定された GVHD 予防にて行う事を推奨する。

8.6.6.4. 移植後ダサチニブの投与について

移植後 day30 に MRD を提出後（TP6’）、血球回復（白血球 >1500/μL, 好中球 >500/μL, 血小板 >5 万/μL)が 15 日以上継続すればダサチニブの内服を再開し、移植後 day 365 まで継続する。ダサチニブは 48 mg/m^2 から開始し、問題なく内服可能であれば内服再開後 1 か月以内に 60 mg/m^2 に増量する。60 mg/m^2 に増量約 1～2 週間後（TP6’）および移植後 day365 投与終了時（TP7）にダサチニブ血中濃度解析中央検査を提出すること。

8.7. 治療変更基準

用語の定義は以下のとおりとする。尚、治療中止に至ると考えられる場合で判断に困る場合は研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。

＜用語の定義＞

中断:	治療の途中で、特定の薬剤、または治療コース全体の投与を一旦止めること。中断は、以下のように分類される。
休薬:	治療コースは規定どおり行うなかで治療コースに含まれる一部の薬剤の投与を一旦止めること(条件が揃えば再開する)。薬剤単位で用いる。
延期:	次の治療コース全体の開始を規定より遅らせること。治療コース単位で用いる。結果として治療コース間の間隔が延長する。
休止:	すでに開始された治療コースの途中で、治療コースのすべての薬剤の投与を一旦止めること(条件が揃えば再開する)。
スキップ:	治療コースの一部またはすべての薬剤を投与せず、次のスケジュールに進むこと。
中止:	特定の薬剤、治療コース、または治療全体の投与を止めて、以後再開しないこと。

8.7.1. 薬剤別治療変更基準

各薬剤固有の副作用に基づく休薬・減量基準を下記に示す。

肝機能障害などの副作用の原因薬剤を特定することが困難な項目は「8.7.2. 症状別治療変更基準」に記載した。骨髄抑制による変更基準は設定しないが、施設での判断が困難な場合は研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。ビリルビン値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 の投与については各治療群に記載されている調整方法を参照。

＜投与が中止になった薬剤のプロトコール変更＞

L-ASP が使用不可能となった症例は、これを除いた形で治療を続行する。

TKI不耐用ではgrade 3以上の副作用を認めた場合に、減量を含めて検討する。

Imatinib

＜スキップ、減量＞

- 血液学的副作用

grade 1-4 変更なし

好中球減少 and/or 血小板減少により治療開始が14日以上延期になった場合

治療開始がさらに7日以上延期される場合は骨髄穿刺にてcellularityと芽球の割合を確認する。cellularityが10 %未満の際には白血球が500/μL以上になるまでイマチニブを中断し、再開時にはfull doseから再開する。cellularityが10 %以上の際にはイマチニブの再開を検討する。必要に応じて治療開始まで骨髄穿刺を7-10日ごとに繰り返す。

- 非血液毒性

grade 1； 介入なし

grade 2；対症療法にて改善しない場合はイマチニブをいったん中断しgrade 1以下に回復後に各治療相の規定投与量で再開する。再燃時には各治療相で定めた規定投与量の80 %量への減量を考慮する

grade 3； grade 1になるまで治療を中断しgrade 1以下に改善したら各治療相で定めた規定投与量の80 %量で再開する

出血； いかなる部位や重症度の出血であれ適宜投与量の調整もしくは中断を考慮する

- 肝機能異常

直接ビリルビン 年齢別基準値上限5倍以上； 正常値もしくは年齢別基準値上限の1.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相の規定投与量で再開する。再燃する場合は正常値もしくは年齢別基準値上限の1.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相で定めた規定投与量の80 %量で再開する

AST/ALT 年齢別基準値上限15倍以上； 正常値もしくは年齢別基準値上限の2.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相の規定投与量で再開する。再燃する場合は正常値もしくは年齢別基

準値上限の2.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相で定めた規定投与量の80％量で再開する

Dasatinib

＜スキップ,減量＞

- 血液学的副作用

grade 1-4； 変更なし

好中球減少 and/or 血小板減少により治療開始が14日以上延期になった場合

治療開始がさらに7日以上延期される場合は骨髄穿刺にてcellularityと芽球の割合を確認する。cellularityが10 %未満の際には白血球が500/μL以上になるまでダサチニブを中断し、再開時にはfull doseから再開する。cellularityが10 %以上の際にはダサチニブの再開を検討する。必要に応じて治療開始まで骨髄穿刺を7-10日ごとに繰り返す。

- 非血液毒性

grade 1； 介入なし

grade 2； 対症療法にて改善しない場合はダサチニブをいったん中断しgrade 1以下に回復後に各治療相の規定投与量で再開する。再燃時には各治療相で定めた規定投与量の80 %量への減量を考慮する。

grade 3； grade 1になるまで治療を中断しgrade 1以下に改善したら各治療相で定めた規定投与量の80 %量で再開する

出血； いかなる部位や重症度の出血であれ適宜投与量の調整もしくは中断を考慮する

- 肝機能異常

直接ビリルビン 年齢別基準値上限5倍以上； 正常値もしくは年齢別基準値上限の1.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相の規定投与量で再開する。再燃する場合は正常値もしくは年齢別基準値上限の1.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相で定めた規定投与量の80％量で再開する

AST/ALT 年齢別基準値上限15倍以上； 正常値もしくは年齢別基準値上限の2.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相の規定投与量で再開する。再燃する場合は正常値もしくは年齢別基準値上限の2.5倍以下に改善するまで治療中断し、各治療相で定めた規定投与量の80％量で再開する。

VCR

＜スキップ,減量＞

grade 3 以上の末梢神経障害症状が改善するまでスキップ、改善したら1/2 量で再開、その後症状の増悪なければ以後は減量しないで継続する。

CPA

＜スキップ,減量＞

grade 3 以上の血尿を伴う出血性膀胱炎症状が改善するまでスキップ、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）、grade 3 以上の中枢神経症状（痙攣・重篤な意識障害(特に昏睡)）、これらの症状が出現すれば以後の使用を中止する。

MTX

＜中止＞

神経症状を伴う白質脳症またはNCI-CTC 基準のgrade 3 以上の白質脳症関連の画像所見が認められる時は以後の使用を中止する。その他、「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。

＜スキップ＞

「8.5. 大量メトトレキサート (HD-MTX)投与の注意点」を参照。

PSL/DEX

＜症状に応じて方針を決定＞

(1)無症候性・症候性に関わらず、骨壊死と診断されてもステロイドの減量・中止は行わない。

(2)無症候性・症候性に関わらず、骨壊死と診断された症例における TIT で PSL は中止しない。

(3)L-ASP　使用前の副作用予防のためのHDCに関しては中止しない。

なお高血圧は対症療法につとめ原則として中止/休薬しない。

高血糖に関しては症状別治療変更基準に従って変更する。

＜注射剤への変更＞

PSLは注射剤を選択する場合も投与量は同一。

DEXは何らかの理由により注射剤(デカドロン注 1.65 mg・3.3 mg・6.6 mg)に変更する際には、内服量に変換係数「0.825」を乗することにより注射剤投与量を計算する。

(DEX内服量)×0.825　＝(デカドロン注の投与量)

IV 変更時も 1 日 3 回に分けて投与する。

L-ASP

＜中止＞

膵炎；

臨床症状を伴う膵炎または血清アミラーゼの上昇に加えて、超音波検査(超音波検査で所見が不

十分なときはCT)により異常を認めた場合は、以後の使用を中止する。

アレルギー反応；

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

＜スキップ＞

高脂血症；

中性脂肪が1,500 mg/dL 以上でスキップし、750 mg/dL 以下で再開する。次相以降はプロトコールに従い投与する。

＜中止/休薬は行わない＞

凝固線溶系の異常；

日本小児血液学会がん診療ガイドライン委員会による支持療法ガイドライン(ver.0.1)を参照。

＜症状に応じて方針を決定＞

脳梗塞・脳出血；

以後の治療方法変更に関して研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。

8.7.2. 症状別治療変更基準

(1) 痙攣発作

2 回以上の痙攣発作を生じた場合は､以後の治療方法変更に関して研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。

(2) 腎毒性

治療中「grade 4 の腎機能障害」を認めた場合は、治療を中断する。

grade 2 以下となった時点で治療を再開する。ただし大量MTX の治療開始基準は別に定める。

(「8.5. 大量メトトレキサート(HD-MTX)投与の注意点」を参照)

(3) 心毒性

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

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「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。ただし、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。ただしAST/ALT に関して年齢別検査基準値の10 倍以下で再開してもよい。6-MPが肝機能障害に関与していると考えられるコースでは年齢別検査基準値の10 倍以下に改善するまで6-MP を規定量の半量投与としてもよい｡(それでも改善しないときは研究代表者もしくは研究事務局に問い合わせる｡)ビリルビン値は体質性黄疸と考えられた場合は定められた限りではない。

(5) 高血糖

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

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

(6) 脳梗塞・脳出血

(7) 腹痛・下痢・イレウス

1) イマチニブ併用寛解導入療法(IA)

grade2 以上の腹痛・下痢・イレウスを認めた場合には PSL 以外の治療薬を中断する。
PSL の総投与期間は延ばさず、化学療法だけ中断した場合には PSL だけ先に終了する。
腹痛・下痢・イレウスが grade1 まで改善したら imatinib 以外を再開し、grade0 になったら imatinib を半量で再開する。

2) イマチニブ併用再寛解導入療法(III)

grade2 以上の腹痛・下痢・イレウスを認めた場合には DEX を含むすべての治療薬を中断する。grade1 まで改善したらイマチニブ以外を再開し、grade0 になったらイマチニブを半量で再開する。IIIB 以降は規定量で投与する。

3) ダサチニブ併用再寛解導入療法(III)

grade2 以上の腹痛・下痢・イレウスを認めた場合には DEX を含むすべての治療薬を中断する。grade1 まで改善したらダサチニブ以外を再開し、grade0 になったらダサチニブを半量で再開する。IIIB 以降は規定量で投与する。
以後の治療方法変更に関して研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。

8.7.3. 年齢と体重による変更基準

(1) 髄注については、年齢規定量(「8.4. 髄注薬剤投与量と投与方法」参照)で投与する。

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

8.8. 併用療法

ダサチニブに変更後、寛解消失または再発するまでは、試験期間中に以下のいずれの治療も行ってはならない。

・プロトコール治療に含まれない抗がん剤を用いた治療

・プロトコール治療に含まれない放射線治療

8.9. 支持療法

8.9.1. 推奨される支持療法

日本小児血液学会がん診療ガイドライン委員会による支持療法ガイドライン (ver.0.1) に従うことを推奨する。ただし、記述に従っていなくともプロトコール逸脱とはしない。

8.9.2. 許容される支持療法

以下の支持療法は必要に応じて行ってもよい。

(1) 白血球除去:初診時白血球数が 30 万/μL 以上の症例においては、各施設の判断により白血球除去療法 (leukapheresis)あるいは交換輸血を行ってもよい。また、白血球数 10 万/μL 以上の場合、赤血球輸血は粘調度を増加させ血管障害を助長する可能性があるので、ヘモグロビンのレベルを8 g/dL以上にしないよう注意する。交換輸血およびアフェレーシスの効果は一時的なので、臓器障害が改善したら、ただちに全身的抗癌剤投与を開始する。また白血球除去療法血小板数には十分注意し血小板数≧20,000/μL に保つように血小板輸血(PC)も返血ラインから同時に行なう。

(2) 播種性血管内凝固症候群(DIC)

初診時白血球数の多い場合など播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併する可能性が強い時や、すでにDダイマー高値や凝固線溶系の異常がみられる場合には、以下に示す抗DIC療法を適宜組み合わせて行う。

1)蛋白分解酵素阻害剤

メシル酸ガベキサート 1～2 mg/kg/hr 24時間持続点滴:配合禁忌薬に注意、末梢血管から点滴する場合には、静脈炎や壊死などを起こすことがあるので、0.2 %以下の濃度で投与する。

メシル酸ナファモスタット 0.06～0.2 mg/kg/hr 24時間持続点滴。

2)ヘパリン製剤

ヘパリンナトリウム 150～200 単位/kg/日 24 時間持続点滴で開始し、以後は APTT を参考にして、使用量を調節する。ただし、出血症状をきたしている場合はヘパリン製剤を使用しないこと。

ダルテパリンナトリウム 75単位/kg/日 24時間持続点滴:ヘパリンに比べ出血の合併症が少ないとされている。

3)ATIII製剤(アンスロビンP®、ノイアート®)

活性が70 %以下の場合は使用を考慮する。1単位/kgの使用でATIII活性が1 %上昇する。

4)新鮮凍結血漿(FFP)

①PT INR 2.0 以上あるいは 30 %以下でビタミン K 1-2 mg 投与で改善しない場合、②APTT が

各医療機関の基準値上限の 2 倍以上あるいは 25 %以下の場合、③フィブリノーゲン 50 mg/dL 以下の場合に、10～15 mL/kg/日を投与する。

ただし血栓形成による臓器不全を助長する可能性があるので、その使用は他の抗凝固療法施行下に、活動性の出血があるとき、出血の危険が高いとき、観血的治療を要するときなどに限定するべきである。

5)トロンボモデュリンアルファ製剤(リコモジュリン®)

1 日 1 回 380 U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

6)その他:過剰線溶傾向(一例として、α2PI活性60 %以下)がある場合はトラネキサム酸使用(10～50 mg/kg/日、24時間持続点滴)を考慮する。DICには慎重投与。

(3)G-CSF：HRブロック治療の際にはHRブロックを規定通り行うために、G-CSFの使用を推奨する。

(4)その他 ：その他の特殊な薬剤(未承認薬など)の使用については研究代表者もしくは研究事務局と相談する。

8.10. プロトコール治療中止・完了の定義

8.10.1. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

(1) ダサチニブ群で強化療法HR1終了後のBMA7（TP5）までに寛解に至らなかった場合（プロトコール治療抵抗症例（Resistant））

(2) ダサチニブ群（移植なし群及び移植あり群）で原疾患が寛解消失/再発した場合

(3) 以下に規定する期間内に治療を終了できなかった場合および治療を再開できなかった場合

・イマチニブ併用寛解導入療法開始から20 週以内にイマチニブまたはダサチニブ併用早期強化療法（I_B）を終了出来ない場合

・イマチニブまたはダサチニブ併用強化療法（HR3～HR1）を16 週以内に終了出来ない場合

・イマチニブまたはダサチニブ併用再寛解導入療法(III)を18 週以内に終了出来ない場合

・イマチニブまたはダサチニブ併用早期強化療法(I_B)のイマチニブまたはダサチニブを除く薬剤の投薬終了日翌日から6 週間以内に次のコースを開始できなかった場合

・イマチニブまたはダサチニブ併用強化療法(HR1)のイマチニブまたはダサチニブを除く薬剤の投薬終了日翌日から9 週間以内に再寛解導入療法(III)を開始できなかった場合

・再寛解導入療法(III)のイマチニブまたはダサチニブを除く薬剤の投薬終了日翌日から9 週間以内に維持相を開始できなかった場合

・6週間以上維持療法を中断した場合

・ 上記以外のコースの間隔が9 週間以上あく場合

(4) 有害事象の発生に対し、患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合

(5) 有害事象以外の理由で、患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合
(6) 有害事象の発生に対し、担当医により中止が必要と判断された場合
(7) 有害事象以外の理由で、担当医により中止が必要と判断された場合
(8) 登録後、不適格性が判明した場合
(9) プロトコール治療中の死亡
(10) 著しいプロトコール逸脱のためPh1-ALL小委員会より中止の指示があった場合

※ プロトコール中止日は(9)の場合は死亡日、(8) は症例登録日、(10)は違反が発生した日、他の場合は治療中止と判断した日とする。
※試験治療中止症例の以後のフォローアップは行う。ただし、(4)(5)の場合に限り、以後のフォローアップは本人ないしは代諾者の申し出に従う。

8.10.2. プロトコール治療完了の定義

規定されたすべてのプロトコール薬剤投与が終了した時をプロトコール治療完了とし、その最終薬剤投与日をプロトコール治療完了日とする。同種移植を施行した症例については、移植後ダサチニブ最終投与日をプロトコール治療完了日とする。
なお、TP6またはTP7で寛解持続だった場合は、TP6またはTP7の実施をもってプロトコール完了とし、その実施日をプロトコール完了日とする。

8.10.3. プロトコール治療完了後の追加治療について

上記「8.10.2. プロトコール治療完了の定義」に定めたプロトコール治療完了症例では、白血病の再発が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、放射線療法を行わない。プロトコール治療中止症例については後治療を規定しない。

9. 効果判定の方法と判定基準

9.1. 効果判定基準

9.1.1. 本試験における芽球の定義

本試験においてはリンパ芽球をもって芽球とする。

9.1.2. 完全寛解の定義

以下の(1)～(3)を全て満たした状態を完全寛解(CR)と定義する。

(1)末梢血液所見で、次の条件を全て満たしている:

G-CSF の影響なしに好中球数 500 /μL 以上、

血小板数 50,000 /μL 以上、

末梢血スメアに芽球を認めない。

(2)正形成ないしは正形成に近い骨髄細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満(M1 marrow)である。

(3)白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失。

本試験では完全寛解の判定はイマチニブ併用寛解導入療法(I_A)の終了後の BMA3(TP1)で行い、芽球が 5 %以上の症例を寛解導入不能例とする。

ただし、イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)の終了後は重症感染症などの合併症がない限り造血回復を待たずに早期強化療法(I_B)の速やかな開始を優先するため、イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)後の day33～day40:BMA3 において芽球 5 %未満であるものの造血回復が不十分である場合には CRs(CR in suppression)と暫定判定し、イマチニブを継続し、好中球数 500/μL 以上かつ血小板数 50,000/μL 以上になった時点でイマチニブ併用早期強化療法(I_B)を開始する。この CRs の判定には前記(1)～(3)の完全寛解の定義のうち、 (3)は満たしているものとする。CRs の症例に限って、イマチニブ併用早期強化療法(I_B)後の BMA4(TP2)で完全寛解の判定を行う。

なお、イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)後の day33～day40:BMA3 において、造血回復が不十分でも芽球 5 %以上の場合には寛解導入不能例と判定し、早期強化療法(I_B)の開始基準を満たしていなくても、ただちにダサチニブ併用早期強化療法(I_B)を行う。

ダサチニブ併用強化療法(HR1)終了後までに、完全寛解に至らない症例をプロトコール治療抵抗症例 (Resistant) として試験治療中止とする。

9.1.3. M1, M2, M3 marrow の定義

骨髄中の芽球の割合により、以下のように定義する。

M1 marrow: 芽球 ＜5 %

M2 marrow: 芽球 5 %≦, ≦25 %

M3 marrow:　芽球　25 %<

9.1.4. 微小残存病変(MRD)測定の方法と判定基準

PCR-MRD解析センターにて、再発時、治療開始前の骨髄血あるいは芽球60 %以上を含む末梢血からDNAを抽出し、PCRを用いて免疫グロブリン(Ig)遺伝子およびT細胞受容体遺伝子(TCR)の再構成スクリーニングを行う。検出された再構成の塩基配列を解析して、症例特異的プライマーを作成し、これを用いて治療後の骨髄血のMRDをリアルタイム定量的PCR法により定量する。

なお、本試験ではBCR-ABLキメラ遺伝子を標的とした定量PCR、フローサイトメトリーによるMRD解析も行うが、TKI変更とallo-SCT適応の判定にはIg/TCR PCR MRDを用いることとする。また本試験ではIg/TCR PCR陽性を定量的PCR法で10^{-4}以上、陰性を10^{-4}未満または検出感度以下と定義する。Ig/TCR MRDとキメラ遺伝子 MRDの結果に乖離があり、施設判断でTKI変更、allo-SCTの適応を検討する場合には、研究代表者もしくは研究事務局へ相談する。

9.1.5. 造血幹細胞移植における生着の定義

造血幹細胞移植学会による生着の定義に準じ、白血球数×好中球割合から算出された好中球数が、3 ポイント以上の連続した検査日において500/μL以上となった場合を「生着」と定義し、この最初の日を生着日とする。

白血球数、血小板数、網状赤血球数についても以下の通り定義する。

白血球 :3ポイント以上の連続した検査日において白血球数が1000/μLを上回った最初の日。

血小板 2万 :7日間以内に血小板輸血を実施しておらず、3ポイント以上の連続した検査日において血小板数が2万/μLを上回った最初の日。

血小板 5万 :7日間以内に血小板輸血を実施しておらず、3ポイント以上の連続した検査日において血小板数が5万/μLを上回った最初の日。

網状赤血球 :3ポイント以上の連続した検査日において網状赤血球が10‰を上回った最初の日。

9.1.6. 生着不全の定義

移植後、白血病再発がなく、60 日以上好中球数500/μL未満が持続した場合に生着不全とする。ただし、移植後28 日以降の時点で好中球数500/μL未満であり、臨床的に生着不全と考えられる場合には、再度の造血幹細胞移植前処置を開始した時点で生着不全とみなす。

生着不全は以下の 2 種類を区別して報告する。移植後造血能の回復徴候を認めない場合を一次性生着不全、いったん生着が確認された後に造血能が再び低下する場合を二次性生着不全と定義する。

9.1.7. 再発の定義

BMA3(TP1)からBMA7(TP5)までに完全寛解と判定された症例において、骨髄再発、髄外再発、骨髄髄外複合再発を以下の様に定義する。

再発時には、検体を「6.1. 提出時期別の検査項目、検体種、採取量、送付先一覧」に基づいて提出すること。

9.1.7.1. 骨髄再発

下記の1)2)3)4)のいずれかの状態を生じた場合を骨髄再発と定義する。

同時に髄外再発を認めない場合は、骨髄単独再発と定義する。

1) 1回の骨髄塗抹標本で50 %以上のリンパ芽球を認める(末梢血所見は問わない)。
2) 1回の骨髄塗抹標本で5 %以上かつ50 %未満のリンパ芽球を認めた場合、1週間以上の間隔をあけて複数回の骨髄穿刺を行い、2回目以降の骨髄塗抹標本でリンパ芽球の増加傾向を認め、かつ、リンパ芽球の最高値が25 %を超える。
3) 骨髄中に25 %を超えるリンパ芽球を認め同時に2 %以上のリンパ芽球を末梢血中にも認める。
4) 骨髄中に25 %を超えるリンパ芽球を認め、同時にその他の検査法で白血病細胞と確定できる(診断時の白血病細胞と同じ細胞遺伝学的特徴が同定できる場合)。

9.1.7.2. 髄外再発

いったん完全寛解と診断された患者において、白血病細胞(リンパ芽球)の浸潤を髄外臓器に認めることを髄外再発と定義する。

1) 中枢神経再発:
   a) 髄液細胞数が5/μL 以上で、かつサイトスピン標本で芽球を認める場合に中枢神経再発と定義する。
   b) CT/MRIで非出血性の頭蓋内占拠性病変を認める場合には、髄液細胞数やサイトスピン標本での芽球証明の有無を問わず、中枢神経系再発と判定する。ただし、脳腫瘍など他の中枢神経疾患が疑われる場合は、組織診断などにより中枢神経浸潤との鑑別を要する。
   c) 顔面神経麻痺や視床下部症状などの中枢神経浸潤を示唆する臨床症状を認める場合であっても、髄液サイトスピン標本で芽球を認めない場合には原則として中枢神経再発とは判定しないこととするが、その判断にはMRIなどの画像精査を用いて、異常所見の有無を慎重に判断することが求められる。判断に迷う場合には研究代表者もしくは研究事務局に相談すること。
   d) 髄液中 赤血球(RBC) ≧10/μLを traumatic lumber puncture (TLP)と定義し、TLPで芽球陽性の場合は、白血球数(WBC) 5/μL以上かつ「髄液WBC / 髄液RBC ＞ 2 × 末梢血WBC / 末梢血RBC」の場合に CNS 再発とする。

e) 判断に迷う場合には、1週ないしは2週間後の髄液穿刺を含めた再検査が推奨される。

2) 精巣再発 ： 組織生検によりリンパ芽球の精巣への浸潤を認めた場合を精巣再発と定義する。ただし、骨髄再発を合併している場合など、精巣再発が明らかな場合は組織生検を省略してもよい。

3) その他の臓器 ： 皮膚、腎臓、肝臓などにおける再発は、原則、組織生検によりリンパ芽球の浸潤を認めた場合を髄外再発と定義するが、骨髄再発を合併している場合など、これらの臓器における再発が明らかな場合は組織生検を省略してもよい。胸腺など生検困難な部位の再発評価方法については細胞診を含む病理組織学的に他のどこかに再発が確認できていれば画像診断だけで評価する。問題の部位だけでしか再発が疑われない場合には、生検を原則とする。危険度が高いなどの理由で生検実施困難な場合は研究代表者もしくは研究事務局に相談する。治療効果の判定のためには、画像評価のみとする。

9.1.7.3. 骨髄髄外複合再発

再発の診断時に骨髄再発と同時に髄外再発を認める場合。この際、骨髄再発とは骨髄塗抹標本で5 %以上のリンパ芽球を認める場合とする。

9.2. 予期される有害反応

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

1) アレルギー/免疫：アレルギー反応/過敏症
2) 血液/骨髄：骨髄抑制/血球減少
3) 心血管系：不整脈、左心機能障害、浮腫、高血圧、心嚢液/心膜炎、血栓症/塞栓症
4) 凝固：播種性血管内凝固、フィブリノーゲン/PT/APTT の異常
5) 全身症状：疲労、発熱、戦慄/悪寒、体重増加、体重減少
6) 皮膚：脱毛、出血斑/点状出血、皮膚乾燥、多形紅斑、掻痒症、発疹/落屑、蕁麻疹
7) 内分泌：Cushing 様外観、SIADH
8) 消化器系：食欲不振、腹水、脱水、便秘、大腸炎、下痢、胃/十二指腸潰瘍、胃炎、消化不良、/胸やけ、イレウス（神経性便秘)、粘膜炎、悪心/嘔吐、膵炎、口内炎、味覚異常
9) 出血：中枢神経の出血、鼻出血、吐血、血尿、消化管出血、点状出血/紫斑、血便
10) 肝臓：肝機能障害、総ビリルビン/AST/ALT の異常、低アルブミン血症
11) 感染/発熱性好中球減少
12) 代謝：アミラーゼ異常、高血糖、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症/高カリウム血症等の電解質異常
13) 骨・筋系：骨壊死（無血管性壊死)、筋脱力
14) 神経系：気分変動、末梢性ニューロパシー（知覚性/運動性)、白質脳症関連の画像所見、傾眠、感覚減退、錯覚感、けいれん様発作（けいれん、大発作けいれん、てんかん重積状

態を含む)、錯乱状態

15)眼球/視覚：眼球乾燥、緑内障

16)疼痛：腹痛、関節痛、骨痛、頭痛、神経性疼痛（顎痛など）

17)肺：咳、呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎

18)腎/泌尿器：蛋白尿、排尿痛、クレアチニン異常、腎不全、残尿/尿閉

19)その他：腫瘍融解症候群、二次がん

10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

10.1. 治療開始前の検査と評価項目((1) ～ (5) は ALL-B12 治療開始前評価項目と一致)

(1) 身体所見 (後述(5) その他の髄外浸潤および臓器腫大の評価項目も参照)

PS (ECOG)、身長、体重、体表面積、血圧

(2) 臓器機能の評価

血液・尿検査

・末梢血算:白血球数、白血球分画(好中球数、腫瘍細胞数)、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数

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

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

・免疫血清:IgG、IgA、IgM

・尿:尿定性(糖、蛋白、潜血)、尿沈渣

安静時12誘導心電図

心エコー(治療開始までに施行できない場合でも治療開始後8日目までに必ず行う)

経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2)

画像検査:

・胸部X線単純写真:心胸郭比、胸水

・腹部のCT、MRIのいずれか1つ以上

・頭部MRI(MRI不可能ならCTは必須)

※下記2項目の画像検査は臨床適応時

・脊髄MRI(特に中枢神経浸潤陽性例)

・全身骨X線(または骨シンチ)

(3) 骨髄浸潤評価項目 ※1

1) 有核細胞数、芽球比率

2) メイギムザ染色(and/orライトギムザ染色)、ペルオキシダーゼ染色

3) 細胞表面マーカー(内容は、「4. 試験で用いる診断基準」および「6. 中央診断、中央検査」を参照)

4) 白血病キメラ遺伝子スクリーニング：中央 (筑波大学)

5) 染色体G分染 ※2

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

7) フローサイトメトリーによるMRD解析：中央 (国立成育医療研究センター)

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

※2 染色体G分染あるいはキメラ遺伝子スクリーニングで特異的異常が検出された場合FISH検査で確認すること。各施設の実情に合わせて、追加検査依頼が翌月となる事を容認。

(4) 中枢神経浸潤評価

中枢神経浸潤の評価は、day1の初回髄注の際に行う。髄注を伴わず腰椎穿刺を行ってはならない。前記のとおり、治療開始前に頭部MRIもしくはCTを行う。画像検査の結果、髄液検査が安全に施行できないと推測される場合には、治療開始初日に髄液検査(髄注)を行わなくても逸脱とはしない(研究代表者もしくは研究事務局との協議が必要)。

・髄液検査(腰椎穿刺):細胞数(白血球および赤血球)、蛋白、糖、髄液病理細胞診

(5) その他の髄外浸潤および臓器腫大の評価項目

評価臓器:精巣、肝臓、脾臓、腎臓、縦隔、骨、リンパ節、皮膚など(「4.3. 臓器浸潤の評価基準」の項も参照)

精巣浸潤 :超音波検査にて浸潤の確認を行い、orchidometer にて精巣容量を測定する。

肝腫大 :仰臥位において右鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さをcm単位で記載する。

脾腫大 :仰臥位において左鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さをcm単位で記載する。

リンパ節腫大:腫大リンパ節の部位および最大のものの長径をmm単位で記載する。

(6) 遺伝子解析 (ALL-Ph13中央診断、中央検査)

1) BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析 : (京都大学) 初発時余剰検体を使用する。

2) IKZF1遺伝子欠失の解析 : (国立成育医療研究センター) 初発時余剰検体を使用する。

3) ゲノム解析 : (国立がん研究センター研究所) 初発時余剰検体を使用する。

4) エピゲノム解析 : (国立がん研究センター研究所) 初発時余剰検体を使用する。

5) トランスクリプトーム解析 : (国立成育医療研究センター) 初発時余剰検体を使用する。

10.2. 治療期間中の検査と安全性評価項目

10.2.1. 治療期間中に施行する安全性評価項目

入院中は、以下の項目を週一回以上、実施する。

- 末梢血算:白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、血小板数、網状赤血球
- 血液生化学:TP、Alb、T.Bil、AST、ALT、LDH、γ-GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、P、AMY、CRP、CPK、血糖

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

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

以下の各項目は、各コースごとに施行する。

- 免疫:IgG
- 尿:尿定性
- 24時間クレアチニンクリアランス検査:Cr高値の場合などの臨床適応時。特にHD-MTX施行前。

（「8.5.　大量メトトレキサート（HD-MTX）投与の注意点」を参照のこと）

- 胸部レントゲン、心エコー、心電図；イマチニブまたはダサチニブによる胸水、心嚢液、QT延長の評価目的に各コースごとに施行する。但し、維持療法中の各サイクル開始時については必要時のみとする。
- 画像検査:中枢神経浸潤以外の臓器浸潤が画像で証明されている場合は、寛解導入療法後に必ず施行し、その後も臨床適応に合わせて適宜施行する。
- 発熱が遷延する場合には、胸部レントゲン/胸部CTなどを各症例の真菌感染症罹患リスクを鑑みて適宜施行する。（日本小児血液・がん学会がん診療ガイドライン委員会による、支持療法ガイドライン参照のこと）
- 有害反応:心血管系/脈拍数、不整脈、血圧

  全身症状/発熱、胃腸/便秘、下痢、粘膜炎、悪心、嘔吐、口内炎

  出血/血小板減少やDIC による出血

  感染症、発熱性好中球減少症

  カテーテル感染

  発熱時の血液等培養検査

  発熱時のCRP 最高値、真菌感染症特異検査(β-D-グルカン、各種抗原検査)

  38 度以上の有熱期間

＊身長・体重は、コース開始前に必ず測定すること。

＊最終コースについては、最終薬剤投与日から30 日が経過するまで毒性の観察を行うこと。

10.2.2. 移植あり群において同種移植前に施行する安全性評価項目

「10.1. 治療開始前の検査と評価項目」に加えて以下の項目を施行する。

クレアチニンクリアランス

肺機能検査:肺活量（VC)、%肺活量(%VC)、1秒量($FEV_{1.0}$)、1秒率($FEV_{1.0}$%)。

ただし肺機能検査は、年齢的に、かつ臨床的に可能な場合のみでよい。

10.2.3. 移植なし群における維持療法の直前、または移植あり群の移植後100日に施行する安全性評価項目

(1) 全身状態 :身長、体重、BMI、血圧、Tanner分類判定(思春期以降)、男児はorchidometerによる精巣容積、甲状腺触診、診断時の初潮有無、初潮の年齢、現在の月経(診断時の初潮有の女子)

(2) 血液生化学:空腹時血糖/HbA1c、BNP、T-Cho、LDL-Cho、TG、IGF-1、FSH(5歳以上)、LH(5歳以上)、TSH、FT4、Teststerone(10歳以上の男子)、Estradiol(8歳以上の女子)

(3) 尿検査(推奨)：尿蛋白、尿糖、尿潜血

(4) 画像検査:頭部MRI、股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合)、心エコー、ECG、

胸部X-P、脊椎骨X-P、骨年齢(手根骨X-P)、骨密度(10歳以上)

(5) 眼科受診

10.2.4. 治療終了(完了・中止)時に施行する安全性評価項目

(1) 全身状態 :身長、体重、BMI、Tanner分類判定(思春期以降)、
男児はorchidometerによる精巣容積、腹囲、血圧、甲状腺触診、現在の月経

(2) 画像検査:骨年齢(手根骨X-P; -1.5SD以下の身長の場合(20歳まで))、
股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合は2から3年に1回)、骨密度(10歳以上)

(3) 眼科受診(必要時)

10.2.5. 治療終了後に施行する安全性評価項目

プロトコール治療終了後の検査は以下の評価項目を行う。

(1) 全身状態 :PS (ECOG)、身長、体重、血圧、

(2) 末梢血算 :白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、血小板数

(3) 血液生化学:TP、Alb、T.Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ-GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Ca、P、
IgG、AMY、CRP、血糖

(4) 尿検査:尿定性、沈渣

(5) 心肺機能 :心電図、心エコー(EF、 FS)、SpO2、肺機能(VC、%VC、$FEV_{1.0}$、$FEV_{1.0}$%)、ただし
肺機能検査は可能な場合のみでよい。

10.2.6. 治療終了 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後に施行する安全性評価項目

(1) 全身状態 :身長、体重、BMI、腹囲(20歳以上)、血圧、Tanner計測(思春期以降)、男児は
orchidometerによる精巣容積、甲状腺触診(5年後のみ) 、現在の月経

(2) 血液生化学:空腹時血糖/HbA1c、BNP、T-Cho、LDL-Cho、TG、IGF-1、FSH(5歳以上)、
LH(5歳以上)、TSH、FT4、Teststerone(10歳以上の男子)、
Estradiol(8歳以上の女子)、

(3) 尿検査:尿蛋白、尿糖、尿潜血

(4) 画像検査:骨年齢(手根骨X-P; -1.5SD以下の身長の場合(20歳まで))、心エコー、ECG、
股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合は2から3年に1回)

10.2.7. 臨床適応時に施行する安全性評価項目

画像検査 :胸部単純写真、胸部CT、腹部エコー、腹部CT、頭部CT/MRI

骨髄検査 :有核細胞数、分画、芽球割合、キメリズム解析、染色体分析、FISH

肝中心静脈閉塞症に関する検査:tPAI-1、P-III-P

移植後感染症:血液培養、血清β-D-グルカン、血中ガラクトマンナン抗原(プラテリア・アスペルギルス)、サイトメガロウイルス(CMV)抗原血症、鼻咽腔ぬぐい液によるインフルエンザ・RS ウイルス抗原検査、シェルバイアル法によるウイルス抗原検査(CMV、ADV)、ウイルス分離(CMV、ADV 等)、血漿あるいは髄液中ヘルペス属ウイルスゲノム検査(HSV、EBV、VZV、HHV-6 等)

10.3. 有効性評価項目

骨髄穿刺をTP1、TP2、TP3、TP4、TP5、移植なし群はTP6、移植あり群はTP5’（hyper CVAD実施症例のみ）、TP6’、TP7、及び再発時点で行い、有核細胞数、巨核球数、芽球比率を算出し治療効果を評価する。骨髄と同時に末梢血(形態、白血球数、好中球数、血小板数)も検査し、また、day8では骨髄穿刺は不要だが、末梢血塗抹標本を作成・評価する（PB1：ALL-B12で実施）。TP1の時点では、上記項目に加えて「9.1.2. 完全寛解の定義」に記載されている項目の検査を実施し、完全寛解の定義を全て満たしているかどうか判定を行う。

本試験における治療群選択にはIg/TCR PCR-MRD結果が極めて重要な意義を持つため、検査不能とならないように十分量の検体を確実に提出する。

TP1、TP2、TP3、TP4、TP5（、TP5’）、TP6、TP6’、およびTP7に関してはIg/TCR PCR-MRD、FCM-MRD、キメラ遺伝子MRDを提出する。BMA2（day15）に関してはFCM-MRD のみを提出する。

各髄注の際には、自施設で髄液細胞診を実施、芽球の有無を評価する。

10.4. 再発時の評価項目

1) 細胞表面マーカー
2) BCR-ABLキメラ遺伝子変異解析
3) IKZF1遺伝子欠失の解析
4) ゲノム解析
5) エピゲノム解析
6) トランスクリプトーム解析

10.5. 治療終了後の経過観察

治療終了後1 年間は毎月1 回外来で経過観察する。外来では一般診察に加えて、臨床検査と必要に応じた補足的検査を実施する。治療終了後2 年目は3 か月に1 回、治療終了後3 年目は6 か月に1 回を目安に外来で経過観察する。治療終了後4 年目以降は年1 回の外来経過観察とする。

加えて、移植例では日本造血細胞移植学会定期報告に基づき、移植後100日目、1年目までの経過を観察する。

＜プロトコール期間中の検査スケジュール＞

項目			時期	day15	寛解導入療法(I_A) day 22	寛解導入療法(I_A)後	早期強化療法(I_B)後	HR:各アーム1クール毎終了後	維持療法開始時(1週間前まで容認)	維持療法各サイクル開始時(1週間前まで容認)	治療終了(完了・中止)時	寛解消失/再発時
身体所見	身長・体重・PS・血圧・BMI					○	○	○	○	○	○	○
	Tanner分類(思春期以降)・思春期早発徴候					－	－	－	○	－	○	－
経皮的酸素飽和度(SpO2)						－	－	－	－	－	○	○
血液検査	末梢血算（入院中週1回以上）			○	○	○	○	○	○	○	○	○
	凝固（L-ASP投与前後は少なくとも毎週、各コースごと）					○	○	○	△		○	○
	血液生化学	生化学(下記項除く※1)（入院中週1回以上）				○	○	○	○	○	○	○
		※1 空腹時血糖/HbA1c・BNP				－	－	－	○	△		－
	免疫血清（各コースごと）					○	○	○	○	○	○	○
末梢血好中球BCR-ABL (FISH法)				●～day15までに実施								
骨髄(NCC,blast, FCM-MRD,Ig/TCR PCR-MRD,キメラ遺伝子MRD)				○ BMA2 FCM-MRDのみ提出		○ TP1	○ TP2	○/△ TP3、4、5	△	△	△ TP6 (移植なし群) TP7 (移植あり群)	
骨髄(NCC,blast, マーカー,染色体,各種遺伝子中央検査)						－	－	－	－	－	－	○
髄液検査						○	○	○	△	△	△	○
尿（各コースごと）						○	○	○	△	△	○	○
安静時12 誘導心電図						○	○	○	○	△	○	○
心エコー						○	○	○	○	△	○	○
胸部X 線						○	○	○	△	△		○
頭部CT または MRI						△	△	△	○			○
腹部CT または MRI												○
股関節MRI(8歳以上で治療開始の場合)						－	－	－	○		△	－
臓器浸潤						△	△	△	△			○
臓器腫大						△	△	△	△			○
脊髄MRI												△
全身骨XPまたは骨シンチ												△

○必須、△必要時、●Major BCR-ABL 陽性症例のみ

11. データの収集

本試験への登録及びその後の症例情報に関する施設からの報告は個人アカウントを用いてオンラインシステム(ptosh.com)にログインし、該当画面に入力・内容確認した上でデータセンターに情報送信することでデータ提出したと定義する(一時保存機能はデータ提出にならないので注意)。事情によりオンラインシステムが利用できない施設は、事前にデータセンターに相談した上でFAX送信を許容する場合がある。登録手順については「7. 症例登録」に従う。

11.1. 提出書類

1) JPLSG登録票 (ALL-B12症例登録前に行う)

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

2) ALL-B12症例登録票 (ALL-Ph13症例登録前に行う)

ALL-B12 症例登録を行うためのものであり、1) JPLSG 登録 に引き続いて行う。治療開始前に提出。「7.2. ALL-B12 症例登録」参照。

3) ALL-B12中止・完了届

4) ALL-Ph13症例登録票

ALL-Ph13 症例登録を行うためのものであり、1) JPLSG 登録、2) ALL-B12 症例登録に引き続いて行う。イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)day15 開始までに提出。「7.3. ALL-Ph13 症例登録」参照。

5) JPLSG 臨床研究不参加報告

JPLSG で行われる臨床試験への不参加が決定した場合、速やかに提出する。「7.4. JPLSG 臨床研究不参加報告」参照。

6) 初診時レポート

患者背景、初診時所見を記録するためのもの。ALL-Ph13症例登録後2週間以内に提出。

7) 検査結果報告(BMA4/TP2, BMA7/TP5)

TP2でイマチニブからダサチニブへの変更の適応および、TP5ではダサチニブ移植あり群への適応を確認するためのもの。TP2, TP5の検査結果が確定した段階で1週間以内に提出。

8) フローシート

ALL-B12 登録症例として受けた先行治療相(MTX 単独髄注＋PSL 単独投与 7 日間)以降の治療経過(薬剤投与量、治療変更、有害事象の grading など)を記録するためのもの。次コース開始後 2 週間以内に提出。ただし、最終コース後は試験治療完了後 4 週間以降 6 週間以内とする。

QOLアンケートを患者と保護者に手渡ししたことを該当時期のフローシートにて報告する。

プロトコール治療を途中で中止した症例については、中止日までの情報を報告すること。

同種造血細胞移植を施行した症例は移植前処置およびそれに関連する毒性について移植後5～6週の間に提出。

なお、本試験での移植例は日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム（TRUMP：Transplant Registry Unified Management Program）に従い、日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）に報告する。移植施設はTRUMP登録番号報告にてデータセンターに「TRUMP登録番号」のみ報告し、詳細な移植後データを送る必要はない。

JPLSGは、JDCHCTとの合意に基づき、「一元管理番号（TRUMP登録番号）」リスト内に格納されているALL-Ph13 該当症例の臨床情報について、電子媒体での情報提供を受ける。情報提供に含まれる項目は以下の通りである：生存状況（PS、KS）、移植後血液回復、移植後合併症（急性・慢性GVHD、ウィルス・真菌感染症）、晩期合併症（甲状腺機能障害、性腺機能障害および低身長の有無）等である。

9) 化学療法の影響調査票Ⅰ、II、III

診断時年齢18歳未満の化学療法の影響を調査するためのもの。各規定の時期から2週間以内に提出。QOLアンケートを患者と保護者に手渡ししたことおよび入退院歴を該当時期の調査票にて報告する。

10) 追跡調査

プロトコール治療進捗状況、完了・中止後の経過を報告するためのもの。1年に1回、追跡調査報告の依頼がデータセンターから届くため、その後 1 週間以内 に提出。

11)TRUMP登録番号報告

移植例についてTRUMP番号を報告するもの。

12)ダサチニブ移植あり群変更報告

イマチニブ群の症例について、TP5以降にダサチニブ移植あり群へ変更となった場合に報告するもの。ダサチニブ移植あり群へ変更が決まり次第速やかにデータセンターへ提出。

13)中止・完了届

試験治療の中止・完了を報告するためのもの。速やかに提出。

14)有害事象報告

「12. 疾病等（有害事象）の報告」に記載されている有害事象報告を行うためのもの。事象発生後、速やかに提出。

15)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FAX にて提出する。書類の提出にあたっては、氏名など個人の特定に関わる項目の記載をせず、JPLSG 登録コードあるいはALL-Ph13 症例登録番号への変更を確実に行うこと。

初診時染色体検査あるいはFISH 法の結果報告書のコピー(複数の検査を行った場合は、複数提出してもかまわない)

11.2. データクリーニング

データセンターでは提出されたデータの内容を確認し、疑義があった場合は、施設に問い合わせを行う。プロトコール治療内容に関して、予めPh1-ALL小委員会にて定められた許容範囲を超える逸脱例は、データセンターよりPh1-ALL小委員会に報告され、審査・検討される。著しい逸脱例に関しては、データセンターより研究代表者もしくは研究事務局に速やかに報告され、迅速に対応される。同じく、移植施行例でJDCHCTにTRUMPに従って報告された内容は、両者間でのデータ授受に関する契約を締結した上で、JDCHCTからデータセンターに電子媒体として提供される。

11.3. データの管理・保存

本研究では診療情報の管理に EDC を使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名(ID とパスワード)を用いて EDC にログインし、収集された症例情報を速やかに EDC に入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じて EDC 内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全入力値の原データを施設内で適切に管理し、EDC 入力値が正確であることを確認する。

情報については、データセンターにて当該研究の終了について報告された日から 5 年以上、適切に保管する。
参加施設側における本研究に係る文書、原資料は、本研究が終了した日から 5 年間保管する。
記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

患者に対するアンケート調査結果は、QOL 研究センターにて管理される。

11.4. QOL (Quality of life) 研究

イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の 3 群において Ph+ALL 患児・家族の視点から、QOL をセカンダリーアウトカムとして比較する。また患児・家族の QOL に影響する臨床的な要因を明らかにすることで、将来の診療ケアとプロトコールの質を改善することを目的とする。アンケート調査対象は本研究に登録され治療を施行される ALL 症例の患児を持つ全家族と本人(5 歳以上) である。調査方法は QOL を治療相別に比較するが、調査票としては世界的に小児がんで最も多く使用されている PedsQL－Generic Core module、Cancer Module と Fatigue module の日本語版を使用し、治療病院の担当医を介して対象者に配布し、郵送法にて、イマチニブ群およびダサチニブ移植なし群では、イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後、強化療法 HR2 ブロック終了時 (TP4) 、再寛解導入療法(III)3 回目終了時(退院時)、維持療法終了時、維持療法終了 1 年後(ダサニチブ移植あり群では、イマチニブ併用寛解導入療法(I_A)終了後、強化療法 HR2 ブロック終了時 (TP4) 、移植後ダサチニブ投与開始時、移植後ダサチニブ投与終了時、移植後ダサチニブ投与終了1年後)の1症例あたり5回回収する。調査票に JPLSG 登録コードを明記し、連結可能匿名化で臨床経過を対照できるようにする。

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

12. 疾病等（有害事象）の報告

重篤な有害事象あるいは有害反応が生じた場合には、オンライン上の「有害事象報告」を用いて迅速に報告する。

12.1. フローシートによる有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には、フローシートおよび付表を用いる。

フローシートに記載のある有害事象項目に関しては、grading を0～5で評価する。フローシートに記載がない有害事象に関しては、報告義務がある有害事象に該当する場合はCTCAE ver.4.0 日本語訳JCOG2011年4月25日版に従い評価する。

有害事象のgrading に際しては、それぞれ定義内容に最も近いものにgrading する。

フローシートに記載のある非血液毒性はgrade 4以上は「有害事象報告」にて報告する。

フローシートに記載のない有害事象が報告義務のある有害事象に該当する場合は「有害事象報告」にて報告する。

12.2.報告義務のある有害事象

有害事象の予期される／されないは、「3.薬剤情報」、試験治療薬剤の医薬品添付文書、及び「9.2. 予期される有害反応」に記載の有無とする。

緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となる。

(1)予期されないgrade 4 の非血液毒性

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

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

通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

(1)予期されるgrade 4 の非血液毒性(ただし、AST・ALT・トリグリセリド・フィブリノゲンを除く)

(2) 予期されないgrade 3 の非血液毒性

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

(4)永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

(5)その他重大な医学的事象

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

12.3. 有害事象の種類と報告手順

12.3.1. 各参加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。

12.3.2. PMDA と認定臨床研究審査委員会への報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号) ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、研究代表者は重篤な疾病等に関する事項を知ったときは認定臨床研究審査委員会に報告する。また、重篤な疾病等に関する事項の内、未知のもの関しては PMDA へ同じ期限までに報告する。

12.3.3. 緊急報告と通常報告

有害事象報告のうち、緊急報告と通常報告の手順を以下に示す。

緊急報告

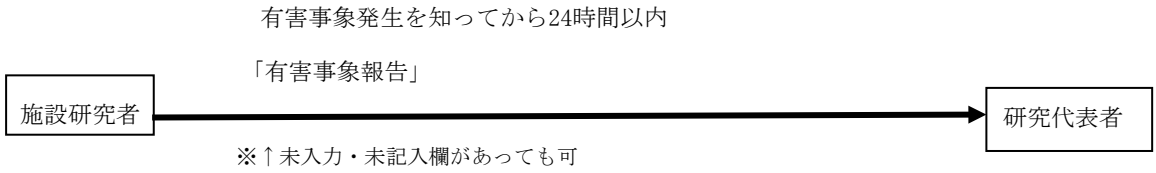
緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに施設研究責任者に伝える。連絡がとれない場合は、担当医師はその責務を代行しなければならない。

なお、研究代表者へは以下の手順で報告する。

一次報告:

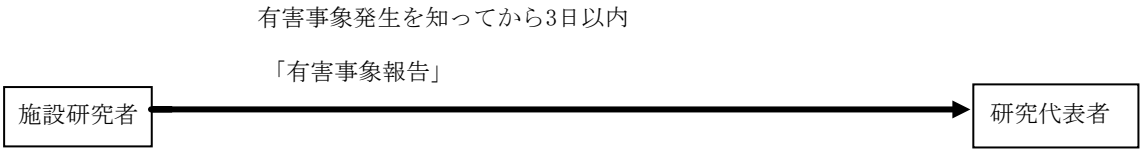
施設研究責任者は有害事象発生後24時間以内に、有害事象報告を行う。研究グループ内へ速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告内容に未入力項目があっても構わない。

尚、下図では省略しているが、臨床研究に関連する重篤な有害事象に該当する場合は、施設研究責任者は当該医療機関の管理者に対し報告する。又、医薬品・医療機器安全性情報報告に相当する事象については各施設の規定に従って適切に対応する。



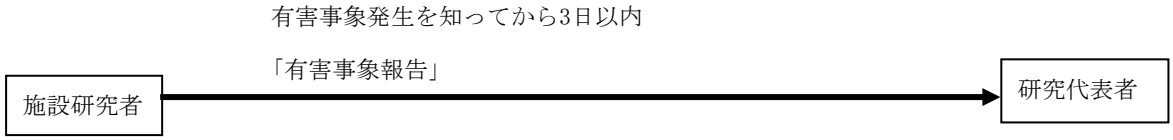
二次報告:

さらに施設研究責任者は緊急二次報告が可能となったら3日以内に「追加報告」に必要事項を入力し、有害事象報告を行う。



通常報告

施設研究責任者はオンライン有害事象報告画面に所定事項を入力し、有害事象発生後3日以内に報告する。



12.4. 報告後の対応

12.4.1. 研究代表者および有害事象検討委員会での検討

(1)「有害事象報告書」は、施設より研究代表者及びデータセンターに報告される。「緊急報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者は「有害事象報告書」の内容に関して、有害事象検討委員会の意見書を作成する。

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

(2) 各研究代表者は、有害事象検討委員会にて審査・検討された「有害事象報告書」を定期モニタリングレポートと併せて、効果安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する有害事象検討委員会の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「有害事象報告書」に対する有害事象検討委員会としての検討結果や対策(臨床試験の続行/中止の判断を含む)等を添付すること。

また「治療関連死」と判断されるもの、及び、「予期されるgrade 4 の有害事象」については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。

12.4.2. 施設の責任者への通知

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

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

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

＜有害事象報告に関連する用語の定義＞

(1)有害事象(adverse event, AE):

被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。治療との因果関係は問わない。

(2)有害反応(adverse reaction, AR):

AE のうち、医薬品、放射線、手術などのすべての治療法との因果関係が否定できないもの。

(3)薬物有害反応(adverse drug reaction, ADR):

AE のうち医薬品との因果関係が否定できないもの。AR のうち医薬品に関係するものを特にADR と言う。

(4)因果関係の程度:

definitely(確実)、probably(多分あり)、possibly(可能性あり)、unlikely(ありそうにない)、not related (unrelated)(関係なし)

13. モニタリングおよび監査

13.1. モニタリングの範囲

試験が安全に、かつ実施計画書に従って遂行されているか、精確なデータが収集されているかを確認する目的で、全登録例を対象として、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。研究代表者より指定されたモニタリング責任者は、業務を実施するデータマネージャーを任命することができる。本試験においては、業務内容、およびデータ品質に対する責務はモニタリング責任者が負う。

モニタリングはデータセンターに収集された症例報告書（Case Report Form; CRF）に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）とする。参加施設を訪問し原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは原則として行わない。

13.2. 定期モニタリングの手順

データセンターは、定期モニタリングレポートを年 2 回作成し、本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、試験治療中止・続行などに対する判断を含む）を集約した治療研究委員会意見書を作成し、定期モニタリングレポートと併せて効果安全性評価委員会に提出する。効果安全性評価委員会での審議を経て作成された審査結果は、その後研究代表者へ返却され、治療研究委員会で確認した後、必要な対応が施される。また、その内容について他の研究責任者に情報提供を行う。

13.3. 定期モニタリングの項目

(1) 集積達成状況 ：登録数(全施設および施設別の累積)
(2) 登録適格性 ：全登録例の内訳（適格・不適格の症例数/不適格理由/施設）
(3) 症例別進捗状況 ：試験治療中・中止・完了の別、中止理由/施設
(4) 安全性 ：重篤な有害事象の事象名・重症度・関連性・詳細/施設
(5) 実施計画書遵守状況：逸脱症例/施設（治療研究委員会が事前に設定した許容範囲を超えるもの）
(6) その他：臨床試験の進捗や安全性に関する問題点

13.4. 逸脱・違反の定義

薬剤の投与量・投与経路、および放射線・外科処置などの治療法、及び各種臨床検査、有効性・安全性の評価時期・評価方法等が実施計画書で規定した方法に従わない症例が生じた場合、実施計画書からの「逸脱例」と定義する。この中で特に、臨床試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性がある（科学性の欠如)、あるいは患者への危険性がある（安全性・倫理性の欠如）と判断され

るような「逸脱例」を、「違反例」と定義する。

13.5. 逸脱・違反例発生時の対応

試験開始前に治療研究委員会で定めた“想定される「逸脱」の許容範囲”を基に、逸脱・違反発生が観察・管理される。定期モニタリングレポートにて、逸脱・違反一覧及びその内容が報告される。研究代表者は、治療研究委員会と協議しながら個々の逸脱内容を確認すると共に、当該症例の試験治療継続の可否が妥当であるか検討し、前述した違反に該当すると判断した場合は、治療研究委員会より施設にその旨連絡すると共に、試験全体の遂行に影響を及ぼすと判断した場合はプロトコール変更をはじめとした対応策を検討する。治療研究委員会からの指示にて、当該違反症例の中止が決定された場合、施設は速やかに中止届、及びそれ以前の臨床情報をまとめた症例報告書の提出を行わなければならない。

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。

13.6. 施設訪問監査

JPLSGで行われる研究の科学性・倫理性の確認と臨床研究の質向上のための教育を目的として、監査委員会による施設訪問監査を行う。 監査委員会の委員長が指名する監査担当者が本試験参加施設を訪問し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、監査結果は当該施設の研究責任者、監査委員会および運営委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合、施設名は伏せられる。

13.7. 定期報告

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

14. 統計学的事項

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

14.1. 臨床的仮説と目標症例数の設定根拠

14.1.1. 目標症例数の設定根拠

本試験の臨床仮説は、「小児初発未治療の Ph+ALL に対してチロシンキナーゼ阻害剤を併用した強化化学療法を導入することにより、これまでの治療法に比べて有意に高い治療成績が得られる」である。本試験のプライマリーエンドポイントの解析のために、これまでの本邦における Ph+ALL の治療成績から閾値 3 年 EFS 率を 50％、期待 3 年 EFS 率を 70％と設定した。本試験の登録期間を 4 年間とし、その間継続的に症例登録がなされるものと仮定し、登録期間終了後 4 年間の追跡期間を置くと仮定した。αエラー0.05(両側)、βエラー0.2 で検出するために必要な症例数は、ノンパラメトリックな方法で 40 例と算出され、10％が種々の理由で不適格として除外されると仮定し、44 例と設定した。

14.1.2. 症例集積見込み

Ph+ALL04 での 3 年間での検討可能症例数が 42 例であり、症例集積は可能であると考えらえる。各群の内訳としては移植なし群が約6割、そのうちイマチニブ群が約2/3、ダサチニブ群が約1/3、ダサチニブ移植あり群が約 4 割と予測する。

14.2. 解析対象集団

解析対象集団として「最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)」、「試験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)」の 2 つを定義する。

FAS は、事後に判明した不適格症例・重複登録・誤登録例を除いた、本試験への登録適格症例のうち、プロトコール治療が開始された症例と定義する。また、FAS のうち主要評価項目に重要な影響を及ぼし得る大きな試験実施計画書違反により、Ph1-ALL 小委員会の検討によって解析対象外とされた症例を除き、評価項目の利用可能性が妥当であると判断された全症例を PPS と定義する。本試験の有効性・安全性の解析対象集団は FAS と規定する。但し、主要評価項目については、PPS を対象とした解析結果についても参考値として算出し、FAS 対象内が PPS 対象外となった理由を併せて考察に加える。

14.3. エンドポイントの定義と解析方法

14.3.1. 無イベント生存期間・無イベント生存率(EFS)

・イベントの定義は、寛解導入不能、再発、あらゆる原因による死亡および二次がん(骨髄異形成症候群を含む)とする。上記以外の有害事象はイベントとしない。
・診断日を起算日とし、上記イベントが最初に確認された日までの期間を無イベント生存期間とする。
・寛解導入不能例は、起算日のイベントとする。
・再発および二次がん例は再発あるいは二次がんの診断の根拠となる検査を施行した日のイベントとする。
・無イベント生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
・追跡不能例は無イベント生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。
・生存曲線、年次生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用いて求める。年次生存率の 95 %信頼区間は Greenwood の近似公式を用いて求める。
・プロトコール変更前、途中から変更、変更後のグループに分け、グループの EFS への影響を評価する。

14.3.2. 全生存期間・全生存率(Overall survival)

・ イベントの定義は、あらゆる原因による死亡とする。
・ 診断日を起算日とし、上記イベントが確認された日までの期間を全生存期間とする。
・ 生存例は最終生存確認日をもって打ち切りとする。
・ 追跡不能例は追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとする。
・ 生存曲線、年次生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用いて求める。年次生存率の 95 %信頼区間は Greenwood の近似公式を用いて求める。

14.3.3. 寛解導入率

寛解導入(CR, CRs)の定義は、「9.1. 効果判定基準」に従う。

イマチニブ併用寛解導入療法 (I_A)終了後の寛解導入率は、I_Aの一部以上が遂行された症例を分母とし、I_A後に CR 又は CRs が得られた症例数を分子として百分率で表す。芽球比率は施設での形態診断の数値を採用する。

イマチニブ併用早期強化療法(I_B)終了後の寛解導入率については、I_B の一部以上が施行された症例を分母とし、I_B後に CR が得られた症例数を分子とした百分率で表す。

ダサチニブ併用早期強化療法(I_B)終了後の寛解導入率についても同様に評価する。

尚、全登録例のうち全適格例に対するそれぞれの解析対象数(内訳)を併せて示す。

いずれも区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

14.3.4. 有害事象発生率

予め設定した有害事象項目(CTCAE ver.4.0 日本語訳 JCOG 2011 年 4 月 25 日版に従い評価する。)に関して、治療コース別の grade 3 以上の最重症の grade について、有害事象発生割合を集計する。該当する治療コースの一部以上を施行した症例数を分母とし、当該の有害事象発生症例数を分子とした百分率で算出する(1 症例に複数回同じ事象が発生した場合も”1”とカウントする)。尚、治療コース開始前からの変動差から、プロトコール治療に伴う異常変動ではないと医学的に判断される事象については集計に含めない。

分類	フローシートに記載の有害事象項目
免疫系障害	アレルギー反応、アナフィラキシー
血液およびリンパ系障害	貧血、播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症
心臓障害	左室収縮機能障害、心嚢液貯留
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、顔面浮腫、四肢浮腫
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎、紅皮症、斑状丘疹状皮疹、皮膚萎縮、皮膚色素減少
代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群、高血糖、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症
胃腸障害	腹水、下痢、イレウス、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、膵炎、上部消化管出血、下部消化管出血
腎および尿路障害	血尿、蛋白尿、急性腎不全
感染症および寄生虫症	虫垂炎、気管炎、肺感染、カテーテル関連感染、髄膜炎、中耳炎、咽頭炎、喉頭炎、敗血症、尿路感染
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、血小板減少、駆出率減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血清アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高トリグリセリド血症、体重増加、フィブリノゲン減少、CPK 増加、心電図 QT 補正間隔延長
筋骨格系および結合組織障害	無腐性壊死、筋肉痛、関節痛
神経系障害	頭蓋内出血、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、発作、神経痛、意識レベルの低下、傾眠
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症、胸水、肺水腫、肺線維症
血管障害	血栓塞栓症

また、上記の他に移植関連合併症として、移植後 100 日(輸注日を day0 として day100)及び 1 年(365 日、day365)までの、生存数・割合、Karnofsky score 、移植後血液回復(生着までの日数)、移植後合併症（一次・二次生着不全、肝中心静脈閉塞症(veno-occlusive disease, VOD)、急性・慢性 GVHD、ウィルス・真菌・細菌感染症）、晩期合併症（甲状腺機能障害、性腺機能障害および低身長の有無）等を集計する。移植症例に対する有害事象発生割合については、移植実施例数に対する、前述の移植後合併症発生数とこの発生割合を併せて算出する。ただし、慢性 GVHD に関しては 100 日以降までの生存例を評価可能症例とする。

その他、重篤な有害事象及び医学的に重要な副作用が発生した場合は、その一覧を提示すると共に、事象毎の発生数及び割合を示す。なお、「12.2.報告義務のある有害事象」にて定義した「緊急報告義務のある有害事象」を重篤な有害事象、同章の「通常報告義務のある有害事象」のうち、「プロトコール治療薬最終投与日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。」を医学的に重要な副作用と定義する。

14.3.5.MRD 消失率・MRD 再発率

- Ig/TCR MRD の判定は「9.1.4. 微小残存病変(MRD)測定の方法と判定基準」に従う。Ig/TCR MRD が一度でも検査された症例を分母とし、TP2 までに Ig/TCR MRD が陰性と判断された症例の割合を TP2 までの MRD 消失率とする。また同様の分母に対し、TP5 までに Ig/TCR MRD が陰性と判断された症例の割合を TP5 までの MRD 消失率とする。
- Ig/TCR MRD が一度陰性と判断された症例を分母とし、その後に Ig/TCR MRD が陽性と判断された症例の割合を MRD 再発率とする。
- 「9.1.7. 再発の定義」に従った再発症例において、同様に MRD 消失率・MRD 再発率を定義する。
- キメラ遺伝子変異解析で検出した変異、IKZF1遺伝子の欠失、遺伝子のコピー数異常および変化、イマチニブ血中濃度、ダサチニブ血中濃度とMRD消失率・MRD再発率の関係を検討する。

14.3.6.第一寛解期における移植実施率

FASのうち一度寛解となった症例を対象とし、再発または本試験追跡終了までの早い期間の中で、試験治療内外に関わらず移植が実施されたことが確認された症例の割合を移植実施率とする。ただし、TP5以前に試験中止になった症例は対象から除外する。また、FASのうち移植実施率の対象から除外された症例における移植の有無を示す。

14.4. エンドポイントの設定根拠

本試験では有効性評価のプライマリーエンドポイントとして、3 年 EFS を採用した。がん臨床試験のエンドポイントとして一般的に OS が採用されることが多いが、小児を対象としておりイベント観察までの時間が長期間に及ぶこと(この間に新薬が開発されるなど研究継続が困難になる

事象が発生する可能性があること)、後治療の影響を加味する必要が有ることなどから本試験では EFS を用いることが妥当であると考えた。Ph+ALL においては、治療中の再発は比較的少なく、治療終了後に再発が多く認められる。大部分の再発は治療終了後早期に発生するため、治療成績の評価としては 3 年無イベント生存率が妥当である。国際的にも治療成績の比較は 3 年無イベント生存率が用いられることが多い。

14.5. 中間解析と安全性モニタリング

14.5.1. 中間解析の必要性及び中間解析時期

本試験は試験期間 8 年と長期に及び、その間に新規薬剤・生物製剤等が開発される可能性があるという社会的事情を鑑み、年次生存率と安全性を評価し、試験の続行や改訂を検討するために、予定登録数の 2/3 が登録された時点を目処に最も近接する追跡調査時期に併せて中間解析を実施する。中間解析を実際に行う時期については、研究代表者、研究事務局、統計解析責任者、データセンター長の協議に基づいて決定する。中間解析中の症例登録は停止しない。

14.5.2. 中間解析の方法

中間解析ではプライマリーエンドポイントおよび有害事象発生率の評価を行う。プライマリーエンドポイントについては、年次生存率とその 95 %信頼区間を求め、95 %信頼区間の上限が閾値有効率を下回る場合、早期無効中止の可否について効果安全性評価委員会に諮問する。統計的有意な結果が得られなかった場合には試験を継続する。

14.5.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は、統計解析責任者が非公開下に行い、「中間解析報告書」として解析担当者より直接、効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、及びプロトコール改訂の要否、結果公表の可否を勧告する。

中間解析報告書の審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部又は一部について中止又は変更の勧告がなされた場合、研究代表者及び Ph1ALL 委員会は勧告内容を検討し、試験の中止又はプロトコールの変更を行うか否かを決定する。効果安全性評価委員会の勧告に基づいて試験を中止、又は試験の一部を変更する場合には、研究代表者は JPLSG 運営委員会の了承を得なければならないが、緊急を要する時は研究代表者の判断で試験を一旦中断することができる。研究代表者は効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JPLSG 運営委員会の指示に従う。

14.5.4. 安全性モニタリング

プロトコール治療期間中（試験薬投与終了後 30 日以内）の死亡および血液毒性を除く CTCAE grade 4 以上の有害事象について、研究責任者は速やかに研究代表者及びデータセンターに報告する。研究代表者は、死亡及び grade 4 以上の有害事象発生数に応じて、以下の基準を基に患者登録を一旦中止した上で、効果安全性評価委員会に試験中止に関する諮問を行う。

本試験の対象は、ALL-B12 登録症例として先行治療相(MTX 単独髄注＋PSL 単独投与 7 日間)と寛解導入療法(I_A)を day14 まで施された症例が、ALL-B12 事後不適格例となった後 ALL-Ph13 の症例登録が成されて入ってくるものである。ALL-B12 における先行治療相及び寛解導入療法(I_A)中の有効性に関する情報は全て本試験で収集されることから、同時期に発生した安全性情報についても本試験の安全性モニタリングの範囲内で対処する。

1) 累積評価可能症例中における当該有害事象（死亡）の発生頻度の二項分布に基づく信頼区間の下限が 10 %以上となった場合

評価可能な治療患者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5

評価可能な治療患者数	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	8	8	8

評価可能な治療患者数	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44			
試験薬投与終了後 30 日以内の死亡患者数	8	8	8	8	9	9	9	9	9	9	9	10			

2) 累積評価可能症例中における血液毒性を除く CTCAE grade 4 以上の有害事象発症患者数の二項分布に基づく信頼区間の下限が 20 %以上となった場合

評価可能な治療患者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
血液毒性を除くGrade4以上の有害事象発症患者数	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8	8

評価可能な治療患者数	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
血液毒性を除くGrade4以上の有害事象発症患者数	8	8	9	9	9	10	10	10	10	11	11	11	12	12	12

評価可能な治療患者数	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44			
血液毒性を除くGrade4以上の有害事象発症患者数	12	13	13	13	13	14	14	14	14	15	15	15			

14.5.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期には、研究実施計画書に記載した場合、または効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、あらゆる有効性、安全性の解析は行わない。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「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者に提出する。研究代表者および治療研究委員会は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、データセンター長の承認も得た上で、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の総括報告書承認をもって「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。

15. 倫理的事項

15.1. 規制要件と倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い遂行されてきた。平成 30 年度より臨床研究法が施行されたことに伴い、以降の試験遂行に際しては、以下のものに従って実施する：

・世界医師会ヘルシンキ宣言

・個人情報の保護に関する法律

・「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（平成 30 年 3 月 2 日 医政発 0302 第 1 号 医政局研究開発振興課長通知）・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

・医薬品等の承認又は許可等に係る申摘等に関する電磁的記録 ・電子署名利用のための指針

・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

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、各実施医療機関の管理者の許可を必要とする。

15.2. 患者及び患者の代理

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

15.3. 患者の保護

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

ゲノム解析中央検査で行われる全エクソン塩基配列解析については、白血病細胞の解析に加え、正常対照として、寛解期の正常白血球からゲノム DNA を抽出して用いる。これは、白血病細胞で検出された異常が白血病に特有のものであることを確認するための対照として用いるものであって、指針上、ヒトゲノム・遺伝子解析研究には該当しない（注 1)。

注 1:「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正、平成 26 年 11 月 25 日一部改正）より、一部(p.32-33)を抜粋。

（３）ヒトゲノム・遺伝子解析研究　の中の細則

＜本指針の対象とするヒトゲノム・遺伝子解析研究の範囲に関する細則＞

１．本指針の対象とするヒトゲノム・遺伝子解析研究は、提供者の白血球等の組織を用いて、DNA 又は mRNA から作られた相補ＤＮＡの塩基配列等の構造又は機能を解析するものであり、その主た

るものとして、いわゆる生殖細胞系列変異又は多型（germline mutation or polymorphism）を解析する研究がある。一方、がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究（いわゆる体細胞変異（somatic mutation）を解析する研究をいい、変異の確認のために正常組織を解析する場合を含む)、遺伝子発現に関する研究及びたんぱく質の構造又は機能に関す研究については、原則として本指針の対象としない。ただし、このような研究であっても、子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにする目的で研究が実施される場合には、本指針の対象とする。なお、本指針の対象としないこれらの体細胞変異、遺伝子発現及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究においても、本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる。

15.4. インフォームドコンセント

15.4.1. 説明(「臨床研究に関する倫理指針」参照)

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

・「ALL-Ph13 臨床試験」が JPLSG の臨床試験であること
・「ALL-Ph13 臨床試験」参加と同意の撤回について
・本治療が臨床試験であること
・あなた（あなたのお子さま）の病気について
・「ALL-Ph13 臨床試験」の目的と方法について
・「ALL-Ph13 臨床試験」の内容について
・試験治療の中止について
・QOL アンケート調査の時期と方法について
・本試験に参加されない場合の代わりの治療法について
・本試験参加に伴って予想される利益と不利益について
・予想される副作用とその対応方法について
・本試験における中央診断および中央検査について
・費用負担について
・補償について
・プライバシーの保護について
・他の施設の医療関係者または第三者がカルテなどを見ること、公表について

・研究に関する情報公開について
・本試験の審査・承認について
・本試験の資金源について
・利益相反について
・本試験に伴う試料の保存、使用方法、保存期間とデータ二次利用について
・「ALL-Ph13 臨床試験」に参加している間のお願い
・質問の自由と同意について

15.4.2. 同意

本試験の同意を得る際は、代諾者または/および患者へ説明後十分な時間を与えた後、内容をよく理解したことを確認した上で、本試験参加への意思確認を行う。本試験参加に同意した場合は、別紙の同意書を用いて、説明した医師、治療を受ける患者(可能なかぎり)、代諾者が自署をする。

ただし、患者が 16 歳以上の場合で本試験に参加する場合は患者本人も必ず自署をすること。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付も記載すること。

同意文書の写しを被験者または代諾者に手渡し、原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を患者本人または代諾者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した患者本人または代諾者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じることとする。

15.5. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名及び住所・電話番号・FAX番号・メールアドレスなどの登録患者連絡先など強固な個人情報が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、登録時にデータセンターより発行される登録番号(JPLSG番号、ALL-Ph13番号)を用いて行う。

15.6. JPLSG Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ

登録に使用するJPLSG Ptoshオンライン登録システムは、JPLSGとNPO OSCRとの契約によって使用され、以下の方法でセキュリティが確保されている。

1) ネットワークセキュリティ

・毎日マシンウイルスチェックとシステム動作確認を行っている。
・毎日データのフルバックアップを行っている。
・1日以内にバックアップデータからスタンバイサーバへのシステム復旧が可能である。

・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当ては必要に応じて迅速に行われる。

2) システムセキュリティ

・データ通信内容はSecure Socket Layer(SSL)方式による暗号化で保護されている。

・全てのデータがサーバで保管され、ユーザーのパーソナルコンピュータにデータを残さない。したがって、登録用のパーソナルコンピュータを専用化する必要はない。

・システム利用にはユーザー認証(ユーザーIDとパスワード)が必要である。

・一定時間が経過すると自動的にログアウトされる。

3) データ変更履歴

・1度保存されたデータが修正・変更された場合、 変更者、変更日時、変更内容および変更理由等はデータ変更履歴として保存される。

15.7. 試験データの提供

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

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の内容に応じた適切な審査委員会の承認を得ることが必要である。

15.8. プロトコールの遵守

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

15.9.認定臨床研究審査委員会の承認

本試験の実施に際しては、各施設で事前に倫理審査委員会による承認に基づく各実施医療機関の管理者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に対する審査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、各実施医療機関の管理者の許可が得られた上で、厚生労働大臣に実施計画が提出されていなければならない。

15.10. プロトコールの内容変更

15.10.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容を変更したい場合は、研究代表者は認定臨床研究審査委員会への提出に先だち「プロトコール改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

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

(1) 改正

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のプライマリーエンドポイントに関連するプロトコールの部分的変更。

(2) 改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のプライマリーエンドポイントにも関連しないプロトコールの変更。

(3) 修正・補足 (軽微な変更)

本研究に従事するものの氏名の変更であって、特定臨床研究を従事する者の変更を伴わないもの、また、地域の名称の変更または地番の変更に伴う変更。

15.10.2. プロトコールの内容変更の際の手続き

まず、JPLSG 参加施設においては、Ph1-ALL 小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。

15.11. 健康被害の補償

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害がやむを得ず発生することが予測される。本試験は通常の保険診療の範囲内で使用される医薬品などを用いたがん領域の臨床試験であり、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合は、後述する医療補償が行われる。本試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。

本臨床試験に参加中または終了後にこの臨床試験に参加したことが原因となって予想しなかった重い副作用等の健康被害を受けた場合は通常の診療同様に適切に対処を行う(医療補償)。その際の医療費は被験者が加入している健康保険を用いて行われ、被験者自身に負担をしていただく。この臨床試験に参加されることにより支払われる補償金はない。

16. 研究組織

16.1. 研究グループ

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

JPLSG の治療研究委員会のひとつである Ph1-ALL 小委員会は、JPLSG の治療研究委員会の一つとして各研究グループから推薦された委員および公募の委員で構成され、本試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

JCCG理事長
水谷修紀　2019年6月14日まで
足立　壮一　2019年6月15日より

JCCG 運営委員会委員長
福澤　正洋　2019 年 6 月 14 日まで
越永　従道　2019 年 6 月 15 日より

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

JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）運営委員会委員長
真部淳　2019 年 3 月 31 日まで
聖路加国際病院 小児科
〒104-8560 東京都中央区明石町 9 番 1 号
TEL: 03-3541-5151 FAX: 03-3547-3330
E-mail: manabe-luke@umin.ac.jp

多賀崇　2019 年 4 月 1 日より
滋賀医科大学小児科
〒520-2192 大津市瀬田月輪町
TEL:077-548-2228　FAX:077-548-2230
Email:ttaga@belle.shiga-med.ac.jp

Ph1-ALL 小委員会

委員長:嶋田博之　2019 年 4 月 6 日まで

慶應義塾大学医学部小児科

〒160 - 8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL:03-3353-1211　FAX:03-5379-1978

E-mail: hshimada@a5.keio.jp

委員長:佐藤　篤　2019 年 4 月 7 日から

宮城県立こども病院　血液腫瘍科

〒989-3126　宮城県仙台市青葉区落合 4 丁目 3-17

TEL:022-391-5111　FAX:022-391-5118

asatoh@miyagi-children.or.jp

委員:

加藤　格(京都大学医学部附属病院発達小児科学教室) *2

加藤啓輔(茨城県立こども病院小児血液腫瘍科)

加藤元博(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)

梶原道子(東京医科歯科大学附属病院輸血部) *1

河崎裕英(群馬県立小児医療センター血液腫瘍科)

児玉祐一(鹿児島大学病院小児科)

嶋田 博之 (慶應義塾大学医学部小児科)

佐藤典子(国立国際医療研究センター小児科) *1

陳　基明(日本大学医学部小児科) *1

平松英文(京都大学大学院医学研究科発達小児科学)

松本公一(国立成育医療研究センター小児がんセンター)*3

真部　淳(聖路加国際病院小児科) *2

渡辺　力(徳島赤十字病院小児科) *1

坂口 大俊(名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科)*4

*1: 2012 年 3 月まで

*2: 2014 年 3 月まで

*3 : 2016 年 3 月まで

*4 : 2016 年 4 月から

16.2. 研究代表者/ 研究事務局

研究代表者：河崎裕英　2020 年 3 月 18 日まで
関西医科大学附属病院小児科
〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL: 072-804-0101、FAX: 072-804-2569
E-mail: kawasaki@hirakata.kmu.ac.jp

佐藤 篤　2020 年 3 月 19 日から
宮城県立こども病院血液腫瘍科
〒989‐3126 宮城県仙台市青葉区落合 4 丁目 3-17
TEL:022-391-5111　FAX:022-391-5118
E-mail: asatoh@miyagi-children.or.jp

研究事務局：嶋田博之
慶應義塾大学医学部小児科
〒160‐8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL:03-5363-3816　FAX:03-5379-1978
E-mail: hshimada@a5.keio.jp

16.3. 参加施設

「付表 1)参加予定施設一覧」参照

16.4. 効果安全性評価委員会委員

審査責任者:（東條 有伸）

委員長：東條 有伸
東京大学医科学研究所附属病院　血液腫瘍内科
〒108-8639　東京都港区白金台 4-6-1
TEL: 03-3549-5540　FAX: 03-5449-5429
e-mail: a-tojo@ims.u-tokyo.ac.jp

委員：森　慎一郎
聖路加国際病院　血液腫瘍科
〒104-8560 東京都中央区明石町 9-1
TEL: 03-3541-5151、FAX: 03-3545-5939
e-mail: shmori@rio.odn.ne.jp

委員：水田　秀一

豊橋医療センター　血液内科

〒440-8510　豊橋市飯村町字浜道上 50 番地

TEL: 0532-62-0301　FAX: 0532-62-3352

e-mail: mizuta@mb.ccnw.ne.jp

16.5. 細胞表面マーカー解析(Immunophenotyping)中央検査施設

責任者:清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所　小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

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

出口隆生

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所　小児血液・腫瘍研究部

〒：157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181　　FAX：03-3417-2496

E-mail： deguchi-t@ncchd.go.jp

16.6. 微小残存病変(MRD)検査施設

16.6.1. Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD 解析

責任者: 飯島(山下)友加、堀部敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因・診断研究室

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

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

16.6.2. BCR-ABL キメラ遺伝子を標的とした MRD 解析

(株) ビー・エム・エル

山本　善規

〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-21-3

学術営業部　学術営業課

TEL: 03-3350-0219　　FAX: 03-3350-5540

16.6.3. FCM 法による MRD 解析

責任者:清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

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

出口隆生
国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所　小児血液・腫瘍研究部
〒：157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181　　FAX：03-3417-2496
E-mail： deguchi-t@ncchd.go.jp

16.7. BCR-ABL 変異解析

連絡先：平松　英文
京都大学医学部附属病院発達小児科学教室
〒606-8507　京都市左京区聖護院川原町 54
TEL：075-751-3297　　FAX：075-752-2361
E-mail:hiramatu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

担当者：平位秀世
京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部
〒606-8507　京都市左京区聖護院川原町 54
TEL：075-751-3630　　FAX：075-751-4283
E-mail：hhirai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

責任者：足立壮一
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻
〒 606-8507　京都市左京区聖護院川原町 54
TEL/FAX：075-751-3949
E-mail：adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

16.8. IKZF1 遺伝子欠失の解析

責任者:清河信敬
国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL:03-5494-7120 (内線 4605)、FAX:03-3417-2496
E-mail: kiyokawa-n@ncchd.go.jp

16.9. ゲノム解析

責任者: 清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

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

16.10. エピゲノム解析

責任者: 清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

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

16.11. トランスクリプトーム解析

責任者:清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

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

松本健治

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー研究部

〒154-8567 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

16.12. イマチニブ血中濃度解析

(株) ビー・エム・エル

山本　善規

〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-21-3

学術営業部　学術営業課

TEL: 03-3350-0219　　FAX: 03-3350-5540

16.13. ダサチニブ血中濃度解析

連絡先：嶋　晴子

慶應義塾大学医学部小児科

〒160 - 8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL:03-3353-1211　FAX:03-5379-1978

E-mail:haruko-s@umin.ac.jp

担当者（検体送付先）：今村 知世

慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35　総合医科学研究棟 2N9

TEL：03-5363-3706　FAX：03-5269-4576

E-mail: imamurack@med.showa-u.ac.jp

16.14. 余剰検体保存施設

JPLSG 検体保存センター

責任者: 清河信敬

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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

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

16.15. 外部臨床検査業務受委託機関

(株)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： キメラ遺伝子スクリーニング用の RNA 抽出・PCR-MRD 用の DNA 抽出、イマチニブ血中濃度解析

外部受委託機関の監督方法： 核酸（DNA・RNA）の抽出については BML 内の手順書を遵守していただき、核酸の品質をそのつど中央検査機関で確認する。品質に不備がある場合は、研究代表者から BML 担当者に確認をおこない、改善を依頼する。

16.16. 監査委員会

委員長:今泉益栄

宮城県立こども病院血液腫瘍科

〒989-3126　宮城県仙台市青葉区落合4-3-17

TEL: 022-391-5111、FAX: 022-391-5118

E-mail: imaizumi@miyagi-children.or.jp

16.17. 長期フォローアップ委員会

(QOL 調査 WG が本研究の QOL 研究を立案・協議・解析する)

QOL 調査 WG 代表: 石田也寸志

愛媛県立中央病院小児科

〒790-0024　松山市春日町 83

TEL: 089-947-1111　内線(2284)　FAX: 089-943-4136

E-mail: yaishida2009@yahoo.co.jp

ALL-Ph13 担当：瓜生英子

独立行政法人国立国際医療研究センター病院 小児科

〒162-0052 東京都新宿区戸山 1 丁目 21-1

TEL:03-3202-7181　FAX: 03-3207-1038

E-mail:huryuu@hosp.ncgm.go.jp

ALL-Ph13 担当：岩井艶子

四国こどもとおとなの医療センター 小児血液腫瘍内科

〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町 2 丁目 1-1

TEL　0877-62-1000　FAX　0877-62-6311

E-mail:iwai-t@shikoku-med.jp

16.18. QOL 研究センター

責任者: 上別府圭子

東京大学大学院医学系研究科家族看護学分野内

〒113-0033　東京都文京区本郷 7-3-1

TEL: 03-5841-3556　FAX: 03-3818-2950

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

16.19. 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)

OSCR 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

臨床研究企画部　臨床疫学研究室

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

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

16.20. 統計解析責任者

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

臨床研究企画部　生物統計研究室

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

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、 FAX:052-972-7740

E-mail: akiko.kada@nnh.go.jp

16.21. プロトコール作成支援

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究企画管理部　臨床疫学研究室

齋藤明子

西岡絵美子

16.22. 研究資金の拠出先

本試験は、日本医療研究開発機構委託研究開発費　革新的がん医療実用化研究事業「小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法の確立」（研究代表者：真部　淳、聖路加国際病院小児科)、成育医療研究開発費【22 指-5】「小児がん分子診断の標準化、均てん化」（主任研究者：清河信敬、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)(平成 22 年度～平成 24 年度)、成育医療研究開発費【25-2】「小児がんの QOL 向上を目指した分子中央診断の推進を基盤とする高度先駆的診断法開発 及び 心理社会的評価法確立」（主任研究者：清河信敬、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)(平成 25 年度)、成育医療研究開発費【26-20】小児がんの登録･中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発(主任研究者：清河信敬、 国立研究開発法人 国立成育医療研

究センター)(平成 26 年度～平成 30 年度)の援助を得ている。

16.23. 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。

17. 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。また、厚生労働省の臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials = jRCT）にも結果を公表する。

(1)主たる研究成果の公表は最終解析後に行う。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、Ph1-ALL 小委員会の了解を得たうえで個々の施設の責任において発表して差しつかえない。ただし、本試験の終了を待って結論を導くべき事柄、例えば治療成績などについては言及してはならない。

(3)共同研究の成果の学会発表、論文執筆に関しては、Ph1-ALL 小委員会の推薦を受けて JPLSG 運営委員会が発表者、執筆者を指名する。原則として筆頭を執筆者とし、以下研究代表者、研究メンバー、統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、Ph1-ALL 小委員会委員長の順とする。論文発表の共著者、学会発表の共同演者の選択は以下の条件のいずれか一つ以上を満たすものとする。

1)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(研究代表者、研究事務局、Ph1-ALL 小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。

(4)研究の紹介目的の学会･論文(総説)発表は Ph1-ALL 小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 Ph1-ALL 小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 Ph1-ALL 小委員会の了承を得て決定する。

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

(7)発表された研究の成果は、発表・執筆者および JPLSG 運営委員会の了解を得て、全会員が利用

できるものとする。そのため、発表者は使用したスライド一式を、執筆者は論文原稿コピーの一部を発表・論文投稿後ただちに JPLSG 運営委員会に提出しなければならない。

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

18. 参考文献

1. Schrappe, M., *et al.* Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **14**, 2193-2194 (2000).
2. Arico, M., *et al.* Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **342**, 998-1006 (2000).
3. Schrappe, M., *et al.* Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* **92**, 2730-2741 (1998).
4. Wheeler, K.A., *et al.* Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission: results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood* **96**, 2412-2418 (2000).
5. Marks, D.I., *et al.* Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **16**, 931-936 (1998).
6. Ribeiro, R.C., *et al.* Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia* **11**, 1493-1496 (1997).
7. Nachman, J.B., *et al.* Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* **338**, 1663-1671 (1998).
8. Silverman, L.B., *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* **97**, 1211-1218 (2001).
9. Mori, T., *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) studies L89-12 and L92-13. *Med Pediatr Oncol* **37**, 426-431 (2001).
10. Horibe, K., *et al.* Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Int J Hematol* **72**, 61-68 (2000).
11. 真部淳, 吉田真 & 生田孝一郎. 小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）の治療：TCCSG と JACLS の合同解析（抄録）. *臨床血液* **42**, 1037 (2001).
12. 岡村純, 松山孝治 & 矢崎信. Ph1 陽性小児急性リンパ性白血病に対する幹細胞移植：全国登録 89 症例の解析結果. *日小血会誌* **13**, 170-177 (1999).
13. Arico, M., *et al.* Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin*

Oncol **28**, 4755-4761 (2010).

14. Druker, B.J., *et al.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* **344**, 1038-1042 (2001).
15. Ottmann, O.G., *et al.* A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* **100**, 1965-1971 (2002).
16. Thomas, D.A., *et al.* Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* **103**, 4396-4407 (2004).
17. Yanada, M., *et al.* High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* **24**, 460-466 (2006).
18. Lee, S., *et al.* The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **105**, 3449-3457 (2005).
19. Wassmann, B., *et al.* Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* **108**, 1469-1477 (2006).
20. de Labarthe, A., *et al.* Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* **109**, 1408-1413 (2007).
21. Schultz, K.R., *et al.* Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* **27**, 5175-5181 (2009).
22. Biondi, A., *et al.* Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *The Lancet Oncology* (2012).
23. Talpaz, M., *et al.* Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* **354**, 2531-2541 (2006).
24. Hochhaus, A., *et al.* Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* **22**, 1200-1206 (2008).
25. Guilhot, F., *et al.* Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in

accelerated phase. *Blood* **109**, 4143-4150 (2007).

26. Cortes, J., *et al.* Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* **22**, 2176-2183 (2008).
27. Ottmann, O., *et al.* Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* **110**, 2309-2315 (2007).
28. Kelly, K., Swords, R., Mahalingam, D., Padmanabhan, S. & Giles, F.J. Serosal inflammation (pleural and pericardial effusions) related to tyrosine kinase inhibitors. *Target Oncol* **4**, 99-105 (2009).
29. Sakamaki, H., *et al.* Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* **89**, 332-341 (2009).
30. Aplenc, R., *et al.* Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol* **29**, 839-844 (2011).
31. Ravandi, F., *et al.* First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **116**, 2070-2077 (2010).
32. Gruber, F., Mustjoki, S. & Porkka, K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **145**, 581-597 (2009).
33. Pfeifer, H., *et al.* Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* **110**, 727-734 (2007).
34. Mullighan, C.G., *et al.* BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* **453**, 110-114 (2008).
35. Martinelli, G., *et al.* IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol* **27**, 5202-5207 (2009).
36. Rives, S., *et al.* Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol* (2011).

37. Dieter, S.M., *et al.* Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases. *Cell Stem Cell* **9**, 357-365 (2011).

38. Shima, H., *et al.* Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* **159**, 676-681 (2011).

39. van Dongen, J.J.M., *et al.* Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *The Lancet* **352**, 1731-1738 (1998).

40. Panzer-Grumayer, E.R., Schneider, M., Panzer, S., Fasching, K. & Gadner, H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **95**, 790-794 (2000).

41. Conter, V., *et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* **115**, 3206-3214 (2010).

42. Pfeifer, H., *et al.* International Standardization of Minimal Residual Disease Assessment for in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Expressing m-BCR-ABL Transcripts: Updated Results of Quality Control Procedures by the EWALL and ESG-MRD-ALL Consortia. *ASH Annual Meeting Abstracts* **118**, 2535- (2011).

43. Liu-Dumlao, T., Kantarjian, H., Thomas, D.A., O'Brien, S. & Ravandi, F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. *Current oncology reports* **14**, 387-394 (2012).

44. Pui, C.H., *et al.* Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* **360**, 2730-2741 (2009).

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

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

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

48. Duggan, D.E., Yeh, K.C., Matalia, N., Ditzler, C.A. & McMahon, F.G. Bioavailability of oral dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* **18**, 205-209 (1975).

49. 藤枝憲二. 精巣の大きさ. *小児科* **46 巻別冊**, 45-46.

50. 田島政晴. 腎の超音波計測に関する研究 第 1 報 乳児・学童期の腎計測 *泌尿紀要 33*, 1735-1741 (1987).

51. 厚生省.「幼児検尿のシステム化とその意義に関する研究班」編:乳幼児腎臓検診マニュアル : 17. (1992).

52. Hazeki, D., *et al.* Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J* **74**, 1663-1669 (2010).