

I. はじめに

本マニュアルは、小児白血病・リンパ腫の臨床試験を行うにあたって予め決めておくべき事項を示し、かつその定義と取り扱い基準を決めておくことで質の高い臨床試験を可能にするともにわが国の小児白血病・リンパ腫の治療の標準化を図る事を目的に作成された。当面、国内の小児白血病研究グループ間で行われる Intergroup study の研究計画書は本マニュアルに準拠して作成するものとする。さらに、各研究グループで行われる臨床研究においても本マニュアルに準拠することが望ましい。

本マニュアルは、各グループから選ばれたワーキングメンバーによって作成されているが、内容の不備や不十分な合意事項もあるため、今後、さらに改定を重ねて各種基準の標準化を図る予定である。

また、本マニュアルに沿って計画される Intergroup study は、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG)の名のもとに、厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(H14-効果(がん)-031)の支援を受けて行われる。

II. 研究計画書の構成

研究計画書(プロトコル)は、基本的に JCOG プロトコルマニュアル version 1.0 に準じ、原則として以下の書式にて作成する。

1. カバーページ

以下の内容を記載する。

- ・Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group (JPLSG)
- ・治療研究委員会名
- ・研究名、研究略称
- ・研究タイプ(ランダム化比較試験、第Ⅰ相試験、など)
- ・治療研究委員会代表者(氏名、所属機関、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレス)
- ・研究代表者(氏名、所属機関、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレス)
- ・研究事務局(代表者氏名、所属機関、住所、電話番号(内線)、FAX 番号、E-mail アドレス)
- ・作成日
- ・改訂日
- ・承認日(承認された委員会名を含む)

2. 構成と内容

以下の章構成にて作成し、原則として章番号も以下の番号に従う。

0. 概要

シエーマ、目的、対象、治療計画、予定症例数および研究期間を記載する。

1. 目的

2～3 行を目安に簡潔に研究目的を記述。対象集団と評価する治療法を明確に表現する。
プライマリーエンドポイント(原則ひとつ)とセカンダリーエンドポイントを記述する。

2. 背景

以下の内容について、他分野の研究者が理解できる平易な表現にて明確に記述する。略語は、初出時にその旨を記す。

対象疾患、対象リスク群、病期の特定、疫学的事項(疾患の頻度)
対象患者におけるこれまでの治療法とその予後
研究デザインの説明(特定薬剤の臨床試験の場合、その主な毒性と有効性データを含む)
研究デザイン(phase IIか phase IIIか?等)およびエンドポイントの設定根拠
患者集積見込み、臨床的仮説と登録数設定根拠
過去の同一薬剤や類似レジメンの臨床試験データ
研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約
附随研究(保存検体を用いる遺伝子解析など)の概略と意義、本試験に及ぼす影響など

3. 薬剤情報

試験で用いる抗腫瘍剤についての情報を、薬剤ごとに一般名、略号、商品名、剤形・容量、製造元、および教科書的な基本的事項と添付文書の適応(悪性腫瘍のみ)、主な薬物動態(排泄経路)、主な薬物有害反応、重篤な薬物有害反応、禁忌、警告、主な相互作用・使用上の注意事項などを記載する。添付文書は付表としてプロトコルに添付する。

4. 本試験で用いる基準・定義

以下の項目について JPLSG プロトコルマニュアルに準拠して記載する。
診断基準、病期分類、リスク分類、治療法選択基準、PS など。

5. 症例選択基準

治療研究参加の適格基準および除外基準を記す。

6. 症例の登録と割り付け

登録の手順、ランダム割付と割付調整因子を記す。

7. 治療計画

プロトコル治療の定義
治療内容(モダリティ別に詳述する)
プロトコル中止・完了基準
治療変更基準(減量・中止規定を含む)
併用療法・支持療法
プロトコル治療完了・中止後の治療

8. 予想される有害反応

評価法、評価の基準を含む

9. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

治療開始前の評価項目と検査・評価法
治療期間中の評価項目と検査・評価法
治療終了後の評価項目と検査・評価法
スタディカレンダー

10. データの収集

記録用紙の種類と提出期限
記録用紙の送付方法

11. 有害事象の報告

報告義務のある有害事象
報告手順
有害事象発生時の情報公開手順

12. 効果判定とエンドポイントの定義

効果判定および評価指標の定義
解析対象集団の定義
エンドポイントの定義

13. 統計学的事項

主たる解析(プライマリーエンドポイントの解析)と判断基準
予定症例数、登録期間、追跡期間
中間解析と研究早期中止基準
セカンダリーエンドポイントの解析
最終解析

14. 倫理的事項

患者の保護
説明と同意
プライバシーの保護と患者識別
プロトコルの遵守
施設倫理委員会または機関審査委員会(IRB)の承認
プロトコル内容変更について

15. モニタリングと監査

定期モニタリング
施設訪問監査

16. 特記事項

病理中央診断
適応外医薬品を用いる場合の取り扱い、など

17. 研究組織

18. 研究結果の発表

19. 参考文献

20. 付表

説明文書・同意書
ヘルシンキ宣言
治療選択シエーマ
プロトコル図
フローシート(症例報告用紙、CRF)
登録書式一式
体表面積表
毒性基準
有害事象報告用紙
使用薬剤添付文書、など

Ⅲ 診断基準

1. 急性白血病の診断基準

以下のとおり、骨髄所見で定義する。

骨髄穿刺が不可能な場合は、生検による診断を必須とする。

末梢血に芽球が認められる場合、免疫学的診断や細胞遺伝学的診断は、末梢血の代用を可とするが、急性白血病の診断そのものは骨髄の評価が必須である。

1.1. 急性リンパ性白血病(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。

* :悪性リンパ腫の骨髄浸潤はリンパ芽球の比率が25%未満(<)。

根拠は Murphy 分類による¹⁾。

リスク分類に用いる初診時白血球数については、いつの時点のものを用いるのかを明確にしておくこと。(初診時、診断時、治療開始日、治療開始前の最高値など)

1.2. 急性骨髄性白血病(AML)の定義

骨髄において骨髄芽球が全有核細胞数の20%以上(≥)を占める。

M6のみは、赤芽球が全有核細胞数の50%以上でかつ芽球が非赤芽球細胞の20%以上

緑色腫(Chloroma/Myeloblastoma)については、骨髄における芽球の比率が20%未満の場合は、AMLとしない。

* :MDS(RAEB)は骨髄芽球の比率が20%未満(<)。

以上の基準の根拠は新WHO分類²⁾であるが、この分類では更に、t(8;21)(q22;q22)inv(16)(p13q22)t(16;16)(p13;q22)t(15;17)(q22;q12)の染色体異常が、クローナルに再現性をもって認められた場合は、芽球の比率にかかわらずAMLと分類している。この点については現時点では必ずしも国内でのコンセンサスが得られているとは思われないため、各プロトコルで規定する。

【文献】

- 1) Murphy SB: Classification, staging, and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 7:332-339, 1980
- 2) Vardiman J, Harris N, Brunning R: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. J Clin Oncol 100:2292-2302, 2002

2. 臓器浸潤の評価基準

2.1 骨髄浸潤

悪性リンパ腫における骨髄浸潤の定義

骨髄塗抹染色標本でリンパ腫細胞が5%以上認められること。

リンパ腫細胞が5%未満でも病理学的、細胞遺伝学的、分子生物学的手法でリンパ腫細胞の存在が証明された場の取り扱いについては、各プロトコルで規定する。

25%以上の場合は、1.1.に従い、ALLと診断する。

2.2 中枢神経系(CNS)浸潤

2.2.1. CNS status の分類

CNS-1: 髄液中に芽球なし

CNS-2; WBC $<5/\mu\text{l}$ かつ芽球あり

CNS-3; WBC $\geq 5/\mu\text{l}$ かつ芽球あり

芽球の有無はすべて cytospin による。

CNS-1 は CNS 浸潤陰性、CNS-3 は陽性であるが、CNS-2 を CNS 浸潤陽性とするかどうかは、原疾患、治療法により異ならざるを得ないと思われるため、各プロトコルで規定する。

WBC $<5/\mu\text{l}$ でも CNS leukemia/lymphoma の症状・徴候(顔面神経麻痺、視床下部症状など)がある、あるいは CT/MRI で CNS 病変を認めた場合も CNS 浸潤陽性とする。

2.2.2. traumatic tap の取り扱い

髄液中 RBC $\geq 11/\mu\text{l}$ を traumatic tap と定義する(St.Jude の基準²⁾)。

traumatic tap で芽球+の場合は、CSF WBC/CSF RBC $>$ Blood WBC/Blood RBC の場合に芽球ありと判定する(CCG-の基準³⁾)。その取り扱いについてはプロトコルで規定する。細胞数に応じて CNS-2 または CNS-3 とする。

【文献】

- 1) Smith M, Arthur D, Camitta B, et al: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J clin Oncol 14:18-24, 1996
- 2) Gajjar A, Harrison P, Sandlund J, et al: Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 96:3381-3384, 2000
- 3) CCG-1961, CCG-1953: unpublished

2.3 肝浸潤

肝腫大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 単位で記載する。有意とする肝腫大の程度、およびそれを肝浸潤とみなすか否かはプロトコルごとに規定する。肝内に結節性病変がみられる場合には、他の原因が除外されれば肝浸潤とする。

* Rome workshop¹⁾、BFM family cooperative group²⁾ では、「大きさを cm 単位で記載する」となっている。

* KYCCSG では「季肋下5cm 以上」がリスク因子とされている³⁾。

* CCG の lymphoma syndrome で検討された massive hepatomegaly は「臍下まで」⁴⁾。

* ALCL 99 は「季肋下5cm を超える肝腫大が触知または画像で確認される」か、「画像で肝に結節性病変がある」場合を肝浸潤陽性としている。

⇒有意の肝腫大の程度は年齢・体格等によって異なり、また肝腫大がもつ意義は疾患によって異なると考えられるため、肝腫大の程度を客観的に記載し、その意義はプロトコルごとに規定することとした。他疾患が除外されたのであれば、結節性病変は肝浸潤と考えてよいものと思われる。

2.4 脾浸潤

脾腫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 単位で記載する。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 単位で記載する。有意とする脾腫の程度、およびそれを脾浸潤とみなすか否かはプロトコルごとに規定する。脾内に結節性病変がみられる場合には、他の原因が除外されれば脾浸潤とする。

* Rome workshop¹⁾、BFM family cooperative group²⁾ では、「大きさを cm 単位で記載する」となっている。

* KYCCSG では「季肋下5cm 以上」がリスク因子とされている³⁾。

* JACLS は「臍下に達する脾腫」をリスク因子とし、CCG は仰臥位で脾の下端が臍下部に触知される場合を「bulky disease」としている^{4, 5)}。

* ALCL 99 は「季肋下5cm を超える脾腫が触知または画像で確認される」か、「画像で脾に結節性病変がある」場合を脾浸潤陽性としている。

⇒肝浸潤と同様であるが、TCCSG で採用されている左肋骨弓と臍間の距離の併記により、体格に対する相対的な脾腫の程度を把握できるようにした。

2.5 腎浸潤

片側あるいは両側腎の腫大や瀰漫性のエコー所見の異常、あるいは結節性病変がみられるもの。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。

腎腫大は、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とする。

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

- * 白血病およびリンパ腫の腎浸潤には、瀰漫性浸潤が多いが、単独または多発性の結節を呈する場合もある⁶⁾。
 - * 腎腫大の定義は明確でない。年齢別正常平均の2SD以上とする記載がある⁷⁾が、この大きさに達さなくてもエコーで輝度の変化や皮髄境界の不明瞭化などによって疑われる場合もある。
 - * 小児のエコーによる腎計測値は文献^{8, 9)}から作成した。
 - * Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)は表在性でない腫瘍の計測にはエコーを用いるべきでないとしている¹⁰⁾。
- ⇒腎の腫大あるいは腎内部エコーの異常があり、化学療法によって正常化したことが確認されれば、実際的には腎浸潤と考えてよいものと思われる。

2.6 骨浸潤

単純X線で骨に病変がみられるもの。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。骨痛のみでは骨浸潤とみなさない。原則として骨浸潤は寛解の判定には用いない。

- * EURO-LB-02は「NHLの診断が既に組織学的に確定されている場合には、X線で骨病変が存在すれば骨浸潤と診断する」となっている。
 - * 単純X線では、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⁶⁾。圧迫骨折を呈することもある。
 - * ^{99m}Tc 骨シンチではX線より早期に hot lesion(ときに cold)がみられるが、診断基準に明確に含めている記載はないようである。ただしBFMは「(B-NHL/ALLの)診断が確定していれば、画像陽性であれば骨病変」としている¹¹⁾。
 - * 骨痛は、血管浸潤による虚血に起因する骨髄壊死など、他の要因でも生じ得る。
- ⇒単純X線で骨浸潤に合致する像が確認されれば骨浸潤と考えるのが実際的と思われる。骨シンチについては言及しないこととした。治療による変化で修飾されるため、治療効果の判定は一概に規定できない。

2.7 精巣浸潤

片側あるいは両側の硬く無痛性の精巣腫大がみられるもの。精巣腫大は Prader の精巣容積計にて年齢相当より大きい場合とし、エコーにて他の疾患を除外する。原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、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行う。

- * エコーでは比較的均質な hypoechoic pattern となる⁶⁾。
- * 診断には、以前は生検による組織学的検索が必要とされた^{1, 2)}が、最近では原則的には不要とする記載が多い(CCG, StJude¹²⁾、BFM¹¹⁾、SFOP¹³⁾、EURO-LB02)。

- * 生検は、CCGは「精巣水腫や白血病浸潤以外の腫瘍が疑われる場合」、BFMは「臨床所見が不明確な場合」に必要としている。
 - * INTERFANT 99では「寛解導入療法後に正常化しなければ生検を行う」となっている。
- ⇒精巣容積計で年齢相当より大きく、エコーで浸潤に一致した所見が得られ、化学療法によって正常化したことが確認されれば精巣浸潤と考えてよいものと思われる。

2.8 リンパ節浸潤

最大径20mm以上の腫大を呈するもの。原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、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。

- * Rome workshop¹⁾、BFM family cooperative group²⁾では、「大きさをcm単位で記載する」となっている。
 - * NHLに関するInternational Working Group Recommendations¹⁴⁾の記載からは、最大横径1~1.5cm以下のリンパ節は正常とみなしているように解釈される(成人)。
 - * JACLSは径3cm以上のリンパ節腫大をリスク因子とし、CCGは単独では径>3cm、隣接するものが融合した場合に径>5cmのものを「bulky disease」としている⁵⁾。Lymphoma syndromeのリンパ節腫大も径>3cm⁴⁾。
 - * 現在作成中のJPLSG-LBLプロトコルにおける測定可能病変の定義は「触診にて触知可能な最大径20mm以上の表在リンパ節」。
- ⇒リンパ節浸潤の定義としては、径3cmは大きすぎるとわれ、便宜上20mm以上とした。生検を義務づけるのは実際的ではないと思われる。

2.9 縦隔浸潤

画像診断(単純X線、CT、MRI等)で縦隔に浸潤像がみられるもの。診断に必要な検査はプロトコルごとに規定する。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。

- * ALCL 99やEURO-LB-02は「縦隔浸潤は胸部X線あるいはCTで確認する」となっている。
 - * 「前縦隔の腫瘍が胸部X線PA像でTh5レベルにおいて胸郭幅の1/3を超える場合、縦隔腫瘍が存在する」とする記載がみられる^{1, 2, 15)}。
 - * 一方、CCGはTh5のレベルで横径が胸腔内径の33%を超える縦隔腫瘍を「bulky disease」としている⁵⁾(lymphoma syndromeのlarge mediastinal massは胸腔横径の $>1/3$)し、Hodgkinリンパ腫でも最大横径がTh5/6間での胸郭横内径の1/3以上を占める縦隔腫瘍は「巨大腫瘍」とみなされる¹⁶⁾。
- ⇒単純X線のみで縦隔浸潤の有無を判定するのは危険であるが、白血病ではCT、MRIはルーチンでは行われな
い。胸部X線で疑われればCTあるいはMRIで確認するのが実際的と思われる。

2.10 皮膚浸潤

臨床的に明らかな皮膚病変。生検を要するかはプロトコルごとに指定するが、他の疾患が疑われる場合や寛解導入療法後に消失しない場合には生検を考慮する。リンパ節病変や軟部組織腫瘍から連続的に皮膚に浸潤している場合には、皮膚浸潤とはみなさない。

- * BFM family cooperative group²⁾は「CNS以外の髄外浸潤はすべて組織学的な確認を要する」とし、ALCL 99でも生検で確診された場合のみ皮膚病変と診断している。
 - * ALCL 99は「リンパ節病変や軟部組織腫瘍から連続的に皮膚に浸潤している場合には、皮膚の病変とみなさない」としている。
- ⇒本来は生検によって確診すべきものであるが、その必要性は疾患によって異なるものと思われ、プロトコルごとに指定することとした。

【文献】

- 1) Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al: Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: Biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 14:191-194, 1986
- 2) van der Does-van den Berg A, Bartram CR, Basso G, et al: Minimal requirements for the diagnosis, classification, and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL) in the "BFM Family" Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol* 20:497-505, 1992
- 3) Matsuzaki A, Ishii E, Nagatoshi Y, et al: Long term outcome of treatment with protocols AL841,AL851,and ALHR88 in children with acute lymphoblastic leukemia: Results obtained by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 73:369-377, 2001
- 4) Steinherz PG, Siegel SE, Bleyer WA, et al: Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 68:751-758, 1991
- 5) Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al: Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features. *Cancer* 82:600-612, 1998
- 6) Parker BR: Leukemia and lymphoma in childhood. *Radiol Clin North Am* 35:1495-1516, 1997
- 7) D'Angelo PD, Mura R, Rizzari C, et al: Prognostic value of nephromegaly at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 94:84-89, 1995
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
- 11) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy :A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90. *Blood* 94:3294-3306, 1999
- 12) Gajjar A, Ribeiro RC, Mahmoud HH, et al: Overt testicular disease at diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 78:2437-2442, 1996
- 13) Dalle J-H, Mechinaud F, Michon J, et al: Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma: The french society of pediatric oncology experience. *J Clin Oncol* 19:2397-2403, 2001
- 14) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999
- 15) Kamps WA, Veerman AJP, van Wering ER, et al: Long-term follow-up of dutch childhood leukemia study group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991. *Leukemia* 14:2240-2246, 2000
- 16) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 11:1630-1636, 1989

3. 免疫学的診断

免疫診断については、免疫診断標準化ワーキンググループで定められる規定に従う。
以下は参考である。

3.1. ALL

前提として、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%未満である。

FAB分類に従って、L1-L3に分類する。

以下の(1)-(3)の基準に合致せず、骨髄性抗原(CD13, 33)陽性の場合には、AML-M0及びM7の検索が必要である。サンプルは骨髄を原則とするが、骨髄が得られず末梢血に芽球が存在する場合は、末梢血で代用可能である。

以下に分類案を示す。

- (1) B-precursor: CD19&HLA-DR 陽性、かつ sIg 陰性
- (2) mature B: sIg 陽性または形態学的に L3 芽球
- (3) T-ALL: CD3 または cy CD3 陽性、かつ CD7 陽性
- (4) AUL: (1)-(3)のいずれにもあてはまらず、かつ AML の診断基準にも合致しないもの

3.2. AML

FAB の criteria に従う。(Ann Inter Med 1985;103:626-629、Ann Inter Med 1985;103:460-462、Br J Haematol 1991;78:325-329)

M1-M6 は、芽球の 3%以上が、ペルオキシダーゼ(またはズダンブラック)陽性であり、FAB 分類に従って分類される。

M0/M7 は、ペルオキシダーゼ(またはズダンブラック)陰性。

M0 は、CD13 and/or CD33 陽性で、かつ B-lineage(CD10,CD19,cy CD22)陰性、かつ T-lineage(CD2,CD3)陰性。immunocytochemistry または電子顕微鏡 による MPO 陽性の確認が望ましい。

M7 は、電子顕微鏡による PPO の確認または血小板特異的抗原(CD41 等)の確認が必要である。

3.3. 悪性リンパ腫

病理診断は、新 WHO 分類による。

WHO classification Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [ARC press. 2001

- (1) Precursor T cell lymphoblastic lymphoma
- (2) Precursor B-lymphoblastic lymphoma
- (3) B-NHL
- (4) ALCL

4. 細胞遺伝学的診断

JACLS ALL-02、CCG-1961、BFM¹⁾、DFCI²⁾、DCLSG³⁾等の規定を参照して、以下のとおり規定する。

4.1 染色体検査の方法

急性白血病の場合、サンプルは骨髓を原則とするが(aspiration できない時は biopsy)、以下の場合は末梢血でも行なう。

- (1) 骨髓が得られず、末梢血に芽球が存在する時: 無刺激短期間培養
- (2) 体細胞の染色体異常が疑われる時: PHA 刺激培養

骨髓(急性白血病)、腫瘍細胞(悪性リンパ腫)の分析は無刺激短期間培養を行なう。

G-banding を推奨するが、Q-banding も許容される。

4.2 染色体核型の記載方法

核型の記載は、ISCN 1995⁴⁾に従う。

4.3 染色体核型の判定

染色体核型は一般に 20 細胞の核型を解析して決定する。

クローン性の染色体異常が存在すると判定する基準は、

- (1) 染色体の過剰か構造異常: 2 細胞以上に同一の異常がみられた場合
- (2) 染色体の欠失: 3 細胞以上に同一の異常が見られた場合。

である。

この基準を満たさない場合は、再検または FISH 法 and/or RT-PCR 法での確認を必要とする。

分析できた総細胞数が 10 未満の場合も同様である。

4.4 DNA index:

DNA 量の異常の程度は DNA index(DI)で表現する。DI は検体の G_{0/1} 細胞のピークチャンネル 数を、対照の正常2倍体

細胞の $G_{0/1}$ 細胞のピークチャンネル 数で割ったものである。DNA aneuploidy(DA)の判定に際しては、標準試料の混在が確認できる試料で、少なくとも2つ以上の明らかな $G_{0/1}$ ピークが検出されなければならない⁵⁾。

【文献】

- 1) Harbott J, Ritterbach J, Ludwig W-J, et al: Clinical significance of cytogenetic studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience of the BFM trials. *Rec Res Cancer Res* 131:123-132, 1993
- 2) Fletcher JA, Kimball VM, Lynch E, et al: Prognostic implications of cytogenetic studies in an intensively treated group of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 74:2130-2135, 1989
- 3) Slater RM, Smeets DFCM, Hagemeijer A, et al: Update of the cytogenetic study of childhood non-high-risk acute lymphocytic leukemia at diagnosis in protocol VI of the Dutch Childhood Leukemia Group. *Haematol Blood Transfus* 33:169-173, 1990
- 4) An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 1995
- 5) Hiddemann W, Schumann J, Andreeff M et al. Convention of nomenclature for DNA cytometry. *Cytometry* 5:445-446, 1984

5. 分子生物学的診断

分子診断については、分子診断標準化ワーキンググループで定められる規定に従う。
以下は参考である。

5.1 診断、鑑別診断、治療法の選択に必要な検査

以下に例を挙げたものは病型診断、治療法の選択、移植適応、治療中のMRD検索のため有用あり診断時および再発時に検査するのが望ましい。しかし、その検査法、診断基準や診療上の取り扱い基準は未だ標準化されておらず、詳細は各プロトコルにて規定する。とりわけ、Ph1 ALLにおける bcr-abl の検索、乳児 ALL における MLL 遺伝子再構成等、疾患特異的な分子生物学的解析については、各プロトコルに明記する。

5.1.1 ALL

- 5.1.1.1 DNA ploidy (4.4 参照)
- 5.1.1.2 BCR-ABL (major, minor)
- 5.1.1.3 MLL
 - 5.1.2.3.1 再構成
 - 5.1.2.3.2 MLL-AF4
 - 5.1.2.3.3 MLL-AF9
 - 5.1.2.3.4 MLL-ENL
- 5.1.1.4 E2A-PBX1
- 5.1.1.5 TEL-AML1
- 5.1.1.6 IgH(KJH)再構成
- 5.1.1.7 TCR(γ , δ)再構成

5.1.2 NHL

- 5.1.2.1 ALK
 - 5.1.2.1.1 NPM-ALK
 - 5.1.2.1.2 Product
- 5.1.2.2 MYC-IgH

5.1.3 AML

- 5.1.3.1 CBF β -MYH11
- 5.1.3.2 PML-RAR α
- 5.1.3.3 AML1-MTG8

5.1.3.4 FLT3-ITD

5.1.3.5 -7

5.1.3.6 +8

5.2 検査方法

検査方法は、遺伝子の種類により異なるが、主に FISH 法、サザン法(遺伝子再構成検査)、PCR 法(定性または半定量遺伝子増幅法)、real-time PCR 法(定量遺伝子増幅法)が用いられる。

遺伝子増幅法は、少量の陽性細胞の存在(微小残存病変)を証明するには有用であるが、病型診断に用いる場合は、主病変を反映しているとは限らないことや偽陽性の可能性を考慮して慎重を期すべきである。

一般に、定性 PCR 法は病型診断には適さない。定量 PCR 法を用いる場合も染色体検査や FISH 法での確認が必要である。

5.3 診断基準

臨床試験においては、原則として全症例を対象に標準化された検査法と一定の診断基準を用いるのが望ましい。

分子生物学的診断の取り扱い、プロトコルごとに記載する。

限られた症例でのみ可能な検査結果については参考に留める。

5.3.1 臓器浸潤の診断

従来の診断法(細胞診、病理組織診断)による。ただし形態学的に正常であっても染色体または FISH 法でクロソナルな異常が認められた場合は浸潤陽性と診断する。

RT-PCR 法でのみ陽性の場合には浸潤陽性とはしない。

5.3.2 寛解および再発の診断

形態学的には正常であっても染色体または FISH 法で診断時と同様の異常が証明されれば、細胞遺伝学的非寛解あるいは再発と診断する。

RT-PCR 法でのみ陽性の場合には非寛解、再発とは診断しない。

IV. 治療研究参加症例適格基準

1. 症例適格基準

1) 対象の基準は2)の基準に沿ってプロトコルごとに明記する。

2) 治療研究参加にあたっては下記の条件を満たすこと。

- ① 研究期間中の追跡観察が可能であること。
- ② 治療研究に支障をきたす臓器障害を持たないこと。
- ③ 治療研究参加の同意が得られていること。
- ④ 妊娠中でないこと。
- ⑤ その他担当医師が不適当と判断する症例は除く。

3) 先天性疾患、併存疾患、前治療がある場合の取扱いはプロトコルごとに記載すること

2. Performance Status の評価法

Performance Status (PS) は、ECOG の基準に準じるが、小児では、Lansky Score、乳児では、乳児白血病委員会作成の Scale を用いる(付表9)。

V. 薬剤の投与量および投与法

1. 薬剤投与量の決め方

1-1. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方

1-1-1. 計算式

{身長 cm × 体重 Kg ÷ 3600}の平方根

次の*印の位を四捨五入して代入する。

例:身長 123. * cm

体重 30. 1* Kg

小数点以下3桁目を四捨五入して体表面積とする。

例:1. 234→1. 23m²

1. 267→1. 27m²

0. 968→0. 97m²

1-1-2. 計算式に代入する身長、体重はいつのものをを用いるのか？

各治療相の開始時の身長、体重を用いる。治療相の区別が明確でない場合はおよそ1カ月以内のそれを用いる。

1-2. 投与量の誤差および端数の取り扱い

1-2-1. 薬剤投与量の誤差に関する原則

○原則として薬剤投与量は3%以内の誤差までは許容するものとするが、プロトコルごとに規定する。

1-2-2. 薬剤投与量の端数の取り扱いの原則

○薬剤ごとに有効数字の桁数(原則として2桁)を決め、次桁を四捨五入する。(V-2.「各薬剤の有効数字と溶解方法」参照)

1-3. 乳児における薬剤投与量の決め方

1-3-1 随注以外の薬剤投与量

乳児白血病およびリンパ腫の薬剤投与量については/m²で計算されている場合が多い。しかし詳細にみてゆくと乳児を扱う代表的な治療プロトコル間で以下に示す相違がみられ、場合によっては約1.5倍の投与量の差違がみられることとなる。しかしながら、その薬剤投与量の妥当性については根拠が乏しく^{1),2)}、今後乳児において抗腫瘍剤のPharmacokinetics (P.K.) 研究³⁾をおこない根拠に基づいた投与量設定が必要であると考えられる⁴⁾。

日本 MLL02	/m ² で計算 日齢60以下:2/3量 日齢61以上120以下:3/4量 日齢121以上:全量
日本 AML99	2歳未満は1m ² =30kgとし体重換算
海外 Interfant99	/m ² で計算 <6ヶ月:2/3量 6~12ヶ月:3/4量 >1歳:全量
海外 CCG-1953 POG-9407	原則 /m ² で計算 VCRについては一部mg/kgで規定。DNRについては寛解導入時は通常より多量であり mg/kgで計算し、6、9、12ヶ月で投与量が変わる規定、寛解導入時以外は/m ² で計算

1-3-2 随注の薬剤投与量

随注の乳児薬剤投与量は日本では3ヶ月、1歳で変更するように規定しているのに対し、海外では1歳のみで変更するように規定している。

日本 MLL02	日齢90以下: MTX 3mg HDC 10mg Ara-C 6mg 日齢91以上1歳未満: MTX 6mg HDC 10mg Ara-C12mg 1歳以上: MTX 8mg HDC 15mg Ara-C20mg
日本 AML99	3ヶ月未満: MTX 3mg HDC 10mg Ara-C 6mg 3ヶ月-1歳未満: MTX 6mg HDC 10mg Ara-C12mg 1-2歳: MTX 7.5mg HDC 15mg Ara-C15mg
海外 Interfant99	1歳未満:MTX 6mg Ara-C 15mg PSL 6mg、 1歳以上:MTX 8mg Ara-C 20mg PSL 8mg
海外 CCG-1953 POG-9407	1歳未満: MTX 7.5mg HDC 7.5mg Ara-C 15mg 1歳以上2歳未満: MTX は10mgに増量、Ara-C は30mgに増量

参考文献

- 1)Rodman JH, Relling MV, Stewart CF, et al.:Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anticancer Drugs in Children. Seminars in Oncology 20:18-29, 1993
- 2)McLeod HL, Relling MV, CromWR, et al.:Disposition of antineoplastic agents in the very young child. Br J Cancer 66 :Suppl.18S23-S29, 1992
- 3)湯川栄二:Population pharmacokinetics とは 小児内科 34 2002
- 4)小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 平成12年12月15日

1-4. 肥満児の取り扱い

1-4-1. 背景:

肥満児を対象にした抗腫瘍薬の PK/PD 研究はなく、投与量変更の根拠となるデータはない。

数少ない報告の中で乳がん・肺小細胞癌の欧米成人肥満者(>20% IBW)を対象にした PK 研究では、CPA, IFM, DXR, VP-16, CDDP のクリアランス(CL)、分布容積(V_{ss})が検討されたが、肥満者と正常者で CL, V_{ss} に一定の傾向は示されていない。CL は薬剤により異なり、また肥満度が極めて高度(>30%IBW)な時に有意に変化するとした記載が目立つ。治療毒性に関する情報は更に少ない。これらの研究を総括した総説では肥満がん患者に対する「日和見的」な投与量減量を諫めている。また正常者でも PK/PD の個体差が大きいことに注意を促している。以上から、抗腫瘍薬の投与量を肥満児で減量または増量する PK/PD を根拠にした指針は現状では提示できない。

1-4-2. 肥満児の取り扱い基準

IBW の 30%肥満までは実測体重をもとに体表面積を算出し、投与量を決定する。すなわち 30%肥満までは減量をしない(註:30%肥満者の投与量は標準体重者の 14-15%増となる)。

30%以上肥満の児の投与量に関しては、プロトコルごとに協議し記載する。

1-5. Down 症児の取り扱い

1-5-1. MTX

Down 症児においては MTX 治療の治療毒性が報告されている。

Down 症児の平均 MTX クリアランスは健常児の約 80%であり[1]、大量投与で治療毒性(粘膜炎など)の発症頻度が健常児に比べて多い[2]。

500mg/M² の中等量 MTX では治療毒性に健常者と比べて頻度に差がない[2]。

以上より、1.0g/M²以上の大量MTX投与の場合は、減量規定をプロトコルに必ず記載することとする。

[1] J Pediatr1987;111:606-612:St.JudeのALL/MTX pharmacokinetics 研究

[2] Leukemia1998;12:645-651:ALL-BFM 81, 83, 86,90のDown症解析

1-5-2. その他

その他の治療薬剤の減量は規定しない。

2. 各薬剤の有効数字と溶解方法

2-0. 凡例(一般名)

:略称(商品名)

:有効数字

:販売名、溶解用法、投与方法

2-1. Plant Alkaloids

2-1-1. ビンクリスチン

:VCR(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(小数点以下1桁まで有効、2桁目を四捨五入)で可。最大2mg。

:オンコビン注射用1mg、1バイアル1mg/生食水10mlで溶解、静注

2-1-2. ビンデシン

:VDS(フィルデシン)

:小数点以下1桁まで有効、2桁目を四捨五入。

:フィルデシン注射用1mg、3mg/生食水または注射用水で溶解

2-1-3. ビンプラスチン

:VBL(エグザール)

:少数点以下1桁まで有効、2桁目を四捨五入

:エグザール注射用10mg、1mg/1ml生食水または注射用水で溶解

2-1-4. エトポシド

:VP-16(ペプシド、ラストット)

:有効数字2桁

:ペプシド注、100mg/5ml液状、100mg/250ml以上の生食水で混和、点静

2-2. Anthracyclines

:有効数字2桁

2-2-1. ドキソルビシン

:DXR(ADM)(アドリアシン)

:アドリアシン注、1バイアル10mg/生食水5-10mlで溶解、点静

2-2-2. ミトキサントロン

:MIT(ノバントロン)

:ノバントロン注10mg、20mg、10mg/5ml液状、希釈して静または点静

2-2-3. ダウノルビシン

:DNR(ダウノマイシン)

:ダウノマイシン、1バイアル20mg/10ml生食水で溶解、静または点静

2-2-4. ピラルビシン

:THP(テラルビシン)

:注射用テラルビシン10mg、20mg、5%糖液または注射用水(生食不適)10mlで溶解、点静

2-2-5. イダルビシン

:IDR(イダマイシン)

:イダマイシン注. 1バイアル5mg/5ml 注射用水で溶解. 静または点静

2-4. Alkylatings

2-4-1. シクロホスファミド

:CPA(CY)(エンドキサン)

:有効数字2桁

:注射用エンドキサン 100mg, 500mg, 100mg/注射用水5ml で溶解. 静または点静

2-4-2. イホスファミド

:IFM(イホマイド)

:有効数字2桁

:21 * * mg

:注射用1g, 生食水または注射用水25mL で溶解, 40mg/mL 水溶液. 点静

2-5. Antimetabolites

2-5-1. シタラビン

:Ara-C(キロサイド, キロサイドN)

:大量g=有効数字2桁, 通常量mg=有効数字2桁

:23 * * mg, 13 * mg, 30. * mg

:キロサイド注, 20mg, 40mg, 60mg, 100mg, 200mg, 20mg/1ml 液状. 静または点静

2-5-2. メトレキセート

:MTX(メトレキサート)(随注は別途記載)

:大量g=有効数字2桁, 通常量mg=有効数字2桁

:325 * mg, 50. * mg

:注射用メトレキセート5mg, 50mg, 200mg/8ml 液状.

(溶解および投与方法及は各プロトコールによる)

:MTX経口

:有効数字2桁

:30. * mg

2-5-3. メルカプトプリン

:6-MP(ロイケリン)

:有効数字2桁

:54. * mg, 経口

2-6. L-アスパラギナーゼ

:L-ASP(ロイナーゼ)

:有効数字2桁

:65 * * mg

:ロイナーゼ注 5000KU, 10000KU, 点静(添付文書)

(溶解および投与方法は各プロトコールによる)

2-7. Steroids (プレドニゾン, デキサメタゾン)

:PDL(プレドニン), DEX(デカドロン)

:有効数字2桁

:30. * mg, 経口

3. 随注に使用する薬剤および施行時の注意点

3-1. 薬剤の種類と投与量 (mg)

	3カ月未満	1歳未満	1歳	2歳	3歳以上
MTX ¹⁾	3	6	8	10	12
Ara-C ²⁾	6	15	20	25	30
HDC	10	10	15	20	25

3-2. 溶解方法

MTX は、注射用水で溶解し、2.5mg/mlにする。

Ara-C、HDC は、必要量をシリンジにとる。

MTX、Ara-C、HDC を1本の注射器にまとめて随注する。

根拠:

髄液浸透圧は血漿浸透圧とほぼ同一

MTX: 注射用水で溶解(2.5mg/ml)した時、浸透圧が約1となる

また、Ara-C、HDC も浸透圧は約1である

MTX、Ara-C、HDC の3剤の混合による配合変化はない³⁾

HDC 製剤については、下記に記載する

3-3. 随注に用いる HDC 製剤について

国内で発売されている、ヒドロコルチゾン製剤を示す。

①コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム

商品名: ソルコーテフ(住友ファルマシア)

サクシゾン(日研化学)

適応症: 本疾患に適応あり

ソルコーテフは防腐剤としてのパラオキシ安息香酸を含有する

サクシゾンは、防腐剤を含まない

②リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム

商品名: 水溶性ヒドロコートン(万有)

クレイトン(三共エールアズウエル)

ドージフリン(東和薬品)

適応症: 外科的ショック、術中術後のショック

水溶性ヒドロコートン、ドージフリンは防腐剤を含む

クレイトンは防腐剤を含まない

コハク酸エステル型副腎皮質ステロイド薬や防腐剤で過敏反応をきたすことがある。

そのため、下記のガイドラインに沿って薬剤選択するのが望ましい。

- 1) アスピリン喘息の患者では、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムは禁忌であり、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウムの中でもクレイトン(アズウエル)を用いることが強く勧められる。
- 2) 喘息の既往がある患者に対しては、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、特にクレイトン(アズウエル)が推奨される。やむを得ずコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを随注薬に使用する場合は、十分な経過観察が必要である。
- 3) 喘息の既往がない患者に対しては、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを随注薬に使用することは差し支えない。しかし、随注後にアレルギー症状が発症した場合は、アスピリン喘息患者に準じる。

根拠:

アスピリン喘息は、成人喘息の10%を占めるが、その半数はNSAIDs過敏歴を持たず、負荷試験をしないと確定診断できない。アスピリン喘息は、NSAIDsだけでなく、コハク酸エステル型副腎皮質ステロイド薬などにも過敏反応を持つことがあり、静注されると喘息発作の誘発、喘息症状の悪化をみる。文献によると75%(15/20)にみられたという。

ただ、過敏症を有していても、急速静注しない限り激しい過敏症状が誘発されることはまれである。なお、リン酸エステル型副腎皮質ステロイド薬には、このような報告はない。

防腐剤としてのパラオキシ安息香酸は、安全性が高いとされ、多くの薬品等に使用されているが、安息香酸ナトリウムやパラオキシ安息香酸エステル類もアスピリン喘息の病因、増悪因子となることがある。文献によると12-14%とされている。

そのため、髄注に、ヒドロコルチゾンを用いるならば、リン酸製剤で防腐剤を含まない、クレイトン(アズウエル)が、最良の製剤ということとなるが、本剤が採用されている病院は少ない。また、適応症の問題もある。

また、過敏症をもつていても、急速静注しない限り重篤な症状が出現することはまれである。髄注に用いるコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムは、静注量に比べて絶対量が少なく、血管内に急速に注入される量としても少ない。よって、アスピリン喘息ではない患者については、コハク酸製剤、防腐剤含有の薬剤を使用することも容認できると考えられる。

3-4. 具体的手順、処置後の対応

側臥位で、ヤコビーラインもしくはその1椎体上から、腰椎穿刺する。

自然滴下にて髄液採取する。なお、髄液採取量は注入量と同量とする。

髄液採取後に3剤を混ぜた注射液を注入する。

髄注後は、仰臥位(枕なし)とし、2時間安静とする⁴⁾。

- 1) W. Archie Bleyer : Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II An improved dosage regimen derived age-related pharmacokinetics. Cancer Treat Rep 61 : 1419-1425 1977
- 2) Frank M.Balis : Central nervous system pharmacology of Anti leukemic drugs. Am. J. Pediatr Hematol Oncol 11 : 74-86 1989
- 3) Cheung YW. Stability of Cytarabine, Methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. Am J Hosp Pharm 41 1802-1806 1984
- 4) 新井博美ら : Cisternography と髄液循環 小児科 MOOK4 小児の髄液 小林登他編 金原書房 東京 1978. 270-281

4. MTX 大量療法の方法

4-1. 臓器障害から見た開始基準

- 1) 腎機能 血清クレアチニンが年齢別正常値上限値(別表参照)以下であること。
可能な限りクレアチニンクリアランスを測定し、
正常(CCR 60ml/min/1.73m² 以上)であることを確認することが望ましい。
- 2) 肝機能 T.Bil 2 mg/dl 未満であること。
ALT, AST は年齢別正常値上限値(別表参照)の5倍以下であること。
- 3) 胸水、腹水など第3スペースへの水分貯留がないこと。

尚、MRI 上の白質病変の有無やその程度と MTX 大量療法の開始基準の関連については、各プロトコル毎に記載すること。

4-2. MTX 血中濃度とロイコボリンカルシウム投与

MTX 血中濃度が 0.1・M 以下であればロイコボリンカルシウム投与は不要である。

しかし、MTX 血中濃度が 0.1・M 以上の場合、MTX 投与後から採血までの時間と MTX 血中濃度の値に応じて、以下のようなロイコボリンカルシウム投与が必要である。

- 1) MTX 血中濃度 48 時間値

0.1 μM 以上	1.0 μM 未満	の場合	15 mg/m ² を6時間毎静注
1.0 μM 以上	10.0 μM 未満	の場合	15 mg/m ² を6時間毎静注
10.0 μM 以上	100.0 μM 未満	の場合	10 mg/m ² を3時間毎静注

	100.0 μM 以上		の場合	100 mg/m^2 を 3 時間毎静注
2) MTX 血中濃度	72, 96, 120 時間値			
	0.1 μM 以上	1.0 μM 未満	の場合	15 mg/m^2 を 6 時間毎静注
	1.0 μM 以上	10.0 μM 未満	の場合	10 mg/m^2 を 3 時間毎静注
	10.0 μM 以上	100.0 μM 未満	の場合	100 mg/m^2 を 3 時間毎静注
	100.0 μM 以上		の場合	1000 mg/m^2 を 3 時間毎静注

4-3. 補液 維持輸液を用いて、2400~3000 $\text{ml}/\text{m}^2/\text{日}$ が必要。

4-4. 尿アルカリ化

1) 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 0.1 μM 以下となるまで投与する。

2) セタゾラミド投与 5才未満 125 mg 、5才以上 250 mg を、

MTX 投与開始 12 時間前から 8 回、経口または静注する。

3) 尿 pH は 7.0 以上 8.0 未満となるよう努める。

4-5. 併用薬剤

ST 合剤や非ステロイド性抗炎症薬は MTX の作用が増強されるため、MTX 投与中及び MTX 血中濃度が 0.1 μM 以下となるまで投与しないこと

VI. プロトコル治療開始、変更、中止、および完了基準

1. 治療開始基準

1-1. 寛解導入療法・初回治療開始基準

寛解導入療法・初回治療を開始する患児は以下に定める条件を満たす必要がある。

診断時重症感染症罹患、頭蓋内出血、腫瘍崩壊症候群、DIC、上大静脈症候群等の予想される合併症を呈している患児の治療開始に関する規定を明記すること。

1-1-1 肝機能

T-Bil と ALT(GPT)で評価し規定する。

T-Bil 値が年齢相当上限以内であること。かつ

ALT 値が年齢相当上限の 2 倍以内であること。

ただし、いずれの肝疾患も否定され、異常値が白血病に伴うものと判断される場合はこの制限の外とする。

1-1-2 腎機能

年齢補正 Creat または CCR で評価し規定する。

年齢	最高血中 Creatinine (mg/dl) 値
----	---------------------------

5 歳未満	0.8 mg/dl 以下
-------	------------------------------

5-10 歳	1.2 mg/dl 以下
--------	------------------------------

10-15 歳	1.5 mg/dl 以下
---------	------------------------------

CCR $\geq 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 以上

ただし、いずれの腎疾患も否定され、異常値が白血病に伴うものと判断される場合はこの制限の外とする。

1-1-3 血清電解質

患児は血清 K, Mg, 遊離 Ca 値が施設基準正常範囲内を原則とする。補正可能な異常は治療開始前に補正する。

1-1-4 心機能

患児は ECG 検査を施行し、補正 QT 時間が正常範囲であることを確認する。

心エコーによる心機能評価を施行し正常であることを確認するのが望ましい。

1-2 強化療法の開始基準

本基準を適用する治療ブロックをプロトコルに明記する。

1-2-1 肝機能 1-1-1.に同じ(MTX 大量療法時はこの限りでない)

1-2-2 腎機能 1-1-2.に同じ

1-2-3 血清電解質 1-1-3.に同じ

1-2-4 心機能 1-1-4.に同じ

1-2-5 血液検査

治療開始予定3日以内の検査値で評価する。

検査はG-CSF投与終了後48時間以上経過していること。

厚生労働省輸血ガイドラインに準拠した輸血療法で、血小板輸血非依存であること。

1-2-5-1 白血病寛解例の強化療法開始基準はプロトコルごとに明記する。

検査はG-CSF投与終了後48時間以上経過していること。

厚生労働省輸血ガイドラインに準拠した輸血療法で、血小板輸血非依存であること。

目安となる白血球数、好中球数、および血小板数を記載する。

1-2-6 感染症

全ての感染症がコントロールされていること。

ウイルス感染と接触した時の対応法をプロトコルに記載すること。

2. 治療変更基準

2-1. 用語の定義

延期 (delay): 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。延長可能な期間をプロトコルに明記すること。

中止 (terminate): 治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開はしない。

休薬 (hold/suspend): 治療薬の1割以上を一旦休み、再開する条件が揃うのを待つこと。薬剤単位で規定するとき用いる。

休止 (hold/suspend): 治療全体または特定のモダリティを一旦休み、再開する条件が揃うのを待つこと。モダリティ単位で用いる。

スキップ (skip): 治療薬の1剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。

各薬剤に関するそれぞれの基準を各プロトコルで定めるべきである。また、薬剤の投与量や投与方法の変更した場合の取り扱いも明記しておくこと。

ここでは各薬剤の休薬および中止基準を示す。

2-2. 薬剤別変更基準: 各薬剤固有の副作用にもとづく休止・休薬基準

2-2-0. 総論

骨髄抑制による休薬(休止)・中止基準は各プロトコルで定めるものである。同様に各プロトコルで別途定められた規定はそれに従うものとする。

定められていない場合は研究責任者あるいは指定されたコンサルタントに相談する

ビリルビン値は乳児の生理的黄疸、または体質性黄疸と考えられた場合は定められた限りではない

2-2-1. VCR

<休薬・減量>

1) T-BIL: 2mg/dl 以上で休止

1.5 mg/dl 以上2mg/dl 未満で1/2量にて再開

1.5mg/dl 未満は減量しない

2) 末梢神経障害

以下症状が改善するまで休薬。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。

* 重症の筋力低下(立位不能、手指の作業ができない)。

* 重症の便秘(イレウス、頑固な腹痛)。

* jaw pain,

3) 痙攣

次回は休薬、次々回は1/2量で再開、痙攣がなければ以後は減量しないで継続

2-2-2. Anthracyclines

<中止>

1) 心不全

<休薬・減量>

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| 1) T-BIL: 2mg/dl 以上 3mg/dl 未満 | 75% |
| 3mg/dl 以上 5mg/dl 未満 | 50% |
| 5mg/dl 以上 7mg/dl 未満 | 25% |
| 7mg/dl 以上 | 3mg/dl 以下になるまで休薬 |

2-2-3. CPA(CY)

<中止>

1) 重篤な出血性膀胱炎

- * 輸血を必要とするほど血色素値が低下した血尿、
- * 種々の対症療法にもかかわらず軽快しない1カ月以上続く肉眼的血尿特に凝血塊を伴う場合、
- * 耐えがたい頻尿ないし排尿痛を伴う場合

2) 心不全

<休薬・減量>

1) 出血性膀胱炎

- * 凝血塊のない肉眼的血尿が続くが無症状である場合はメスナ投与及び十分な利尿下に 1/2 量で投与、血尿が消失したら全量で継続、ただし、顕微鏡的血尿は続くが無症状である場合はメスナ投与及び十分な利尿下に減量しないで投与し、血尿の増悪がない場合は継続する。
- * 排尿痛・膀胱刺激痛などの身体症状が続く場合は身体症状が消失するまで休薬、症状が消失したら 1/2 量で再開、症状の増悪がないことを確認して全量で継続する。

2-2-4. VP-16

<中止>

1) 重症なアナフィラクシー特に生命を脅かすショック・重篤なアレルギー症状

<休薬>

1) 肝障害

T-BIL 3N(N:正常上限値)mg/dl 以上 または ALT 20N 以上 で休薬

2-2-5. Ara-C

<中止>

1) 重篤なAra-C症候群

- * 治療や予防の困難な高熱や皮膚の紅班・関節痛など

2) 重篤な中枢神経症状

- * 痙攣・重篤な意識障害(特に昏睡)。

<休薬>

1) 肝障害

T-BIL 3Nmg/dl 以上 または ALT 20N 以上 で休薬
T-BIL 1.5N 以下 かつ ALT 5N以下で再開

2-2-6. 6-MP

<休薬>

1) 肝障害

T-BIL 3Nmg/dl 以上 または ALT 20N 以上 で休薬