

＜維持療法中の MTX 及び 6-MP 投与量の調整＞

白血球数が 1500 以上 3500/ μ L 未満になるように調節する。

下記に投与例を示す。

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

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

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

＜維持療法中の肝機能障害について＞

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

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

リンパ腫委員会

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

ALB-NHL03 ダイジェスト版

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班

研究代表者

角南 勝介

所属機関：成田赤十字病院小児血液腫瘍科

研究事務局

担当者：角南 勝介

所属機関：成田赤十字病院小児血液腫瘍科

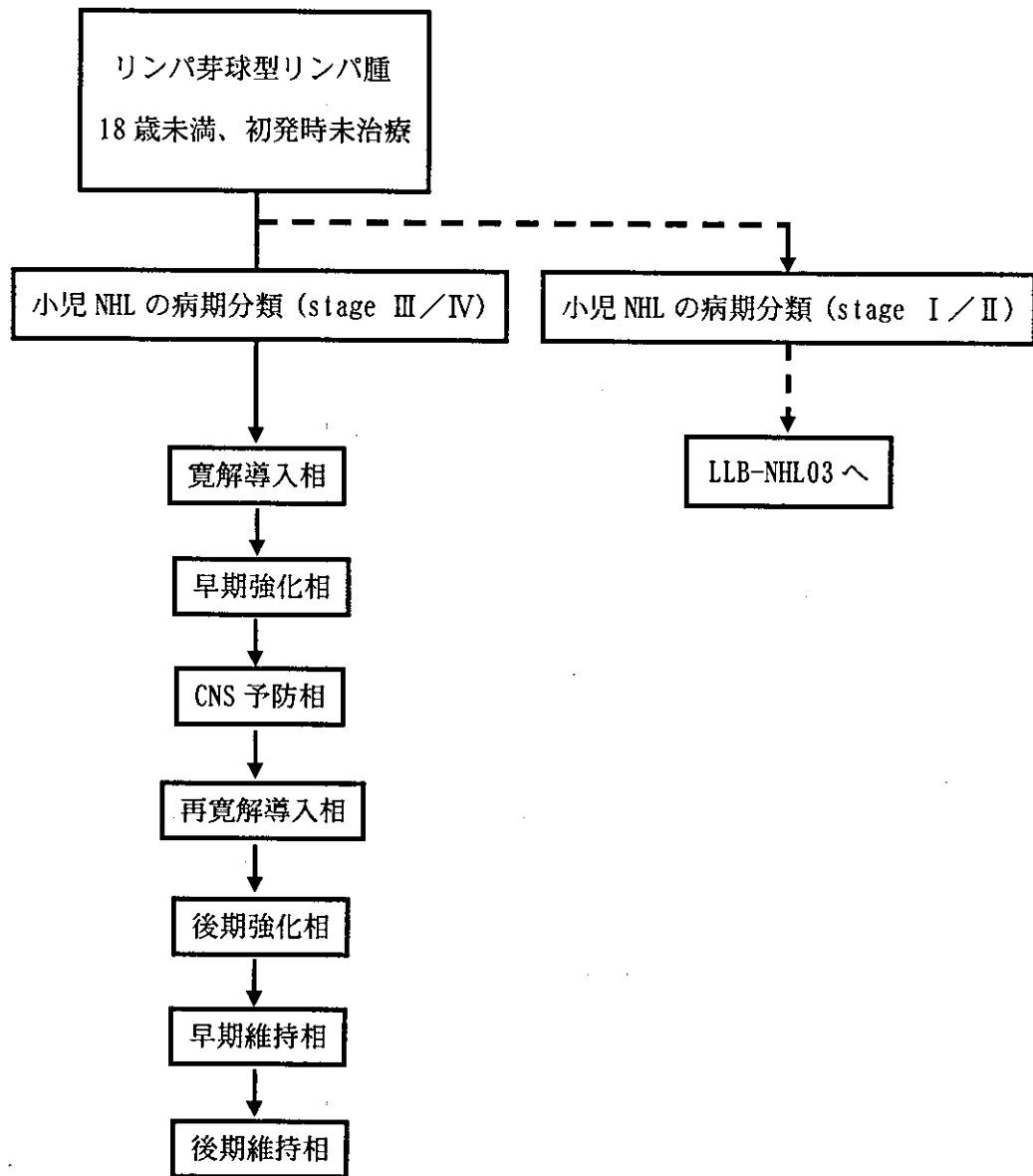
2003年 10月 29日 計画書案第1版作成
2003年 12月 26日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第一次審査
2004年 02月 12日 計画書案第2版作成
2004年 03月 29日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第二次審査
2004年 05月 19日 計画書案第3版作成
2004年 07月 12日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第三次審査
2004年 08月 16日 計画書案第4版作成
2004年 09月 17日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会第四次審査
2004年 09月 21日 計画書案第5版作成
2004年 10月 29日 日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会承認

本ダイジェスト版による治療は行わないようお願い致します。

IRB または倫理委員会の審査には提出しないで下さい。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的とエンドポイント

<目的>

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

<エンドポイント>

Primary endpoint

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

Secondary endpoint

- (1) 前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫と前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫それぞれの 3 年無イベント生存率
- (2) 3 年生存率 (Overall Survival)
- (3) (NCI-CTC grade 3 以上の) 有害事象発生割合
- (4) stageⅢの寛解導入率 (complete remission rate)
- (5) 中枢神経系再発率

0.3. 対象

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「表 1. 小児 NHL の病期分類」の stageⅢ/Ⅳ に該当する症例。

0.4. 治療計画概要

対象症例は Murphy の病期分類 stageⅢ/Ⅳに分類される症例である。腫瘍崩壊症候群予防のため PSL 単剤投与を漸増しながら 1 週間先行させた後、プレドニゾン(PSL)、ビンクリスチン(VCR)、シクロホスファミド(CPA)、ダウノルピシン(DNR)、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)よりなる 5 週間の寛解導入相、6-メルカプトプリン(6-MP)、シクロホスファミド (CPA)、シタラビン(Ara-C)よりなる早期強化相、大量メトトレキサート(MTX) 5 g/m²を× 3 回による CNS 予防相、その後再寛解導入相、後期強化相を行い、維持療法へ移行する。再寛解導入療法では PSL のかわりにデキサメサゾン(DEX)を用いる。維持療法は早期維持相と後期維持相とに分ける。治療期間は 2 年間、髄注は 15 回(初診時中枢神経系浸潤例では 17 回)である。中枢神経系への放射線予防照射は行わない。初診時中枢神経系浸潤のある例のみ中枢神経系放射線予防照射(後期強化相時に 18 Gy (2 歳以下は 12 Gy) の全頭蓋照射を実施)を行い、寛解導入相中の髄注を 2 回追加する。腫瘍に対する治療照射は行わない。但し縦隔腫瘍の圧迫による生命の危険がある時の緊急照射は除く。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数： 124 例

試験期間： 計 7 年間

登録期間： 2004 年 11 月 1 日より 2008 年 10 月 31 日 (4 年間)

追跡期間： 2011 年 10 月 31 日まで (登録期間終了後 3 年)

1. 試験デザイン

1.1. 臨床試験のタイプ

多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験

2. 本試験の意義

本試験の実施により、わが国における小児リンパ芽球型リンパ腫 stageⅢ/Ⅳに対する多剤併用化学療法の有効性と安全性が確認されるのみではなく、将来より毒性の少ない標準的治療法を確立するための第Ⅲ相試験の実施に寄与することができる。

3. 患者選択基準

3.1. 対象疾患

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類の

- (1) Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma
- (2) Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma

と診断された症例のうち「表 1. 小児 NHL の病期分類」の stageⅢ/Ⅳ に該当する症例。

病期分類(staging) は以下の表 1. に従う。

表 1. 小児 NHL の病期分類 (Murphy 分類からの改編, Seminars in Oncology (1980)7:332-339)

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

※1 3 箇所以上の節外性病変が存在する場合は、部位にかかわらず stageⅢ に分類する。

※2 腹部原発腫瘍を摘出しても、残存リンパ節に病理学的に腫瘍が証明された場合は stageⅢ とする。

3.2. 適格基準

以下の基準を全て満たすこと。

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

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

(2) 診断時年齢が18歳未満であること。

(3) 本試験登録時に未治療の症例であること。注2)

注2) 以下は可とする。

- ・プロトコール治療開始前の生検または外科的切除術
- ・プロトコール治療開始日の前7日間 (day-7～day-1) 以内の緊急放射線治療
- ・プロトコール治療開始日の前7日間 (day-7～day-1) 以内のプレドニゾン投与

(4) 治療開始後、最低3年間は経過観察ができること。

(5) 本試験参加の同意書が代諾者から取得されること。

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

3.3. 除外基準

以下のいずれかにあてはまるものは不適格とする。

(1) Down 症候群

(2) 悪性腫瘍あるいは造血細胞移植・臓器移植の既往のあるもの

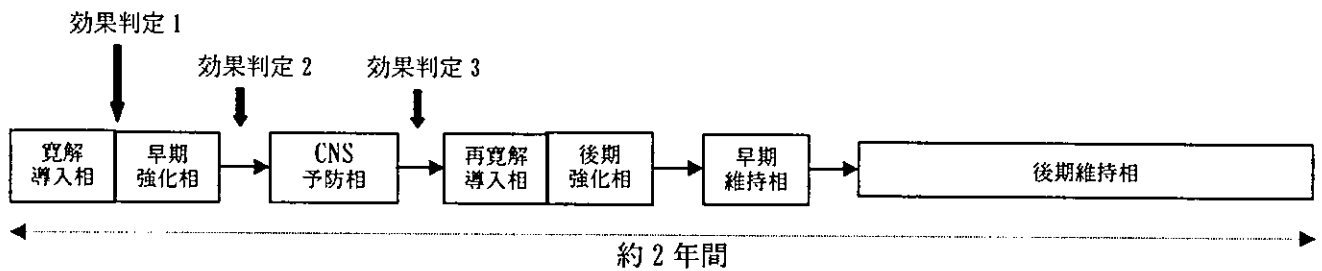
(3) 先天性あるいは後天性免疫不全症の既往のあるもの

(4) その他担当医師が不相当と判断する場合

4. 治療計画

4.1. プロトコール治療概要

4.1.1. 治療概要図



4.2. 治療スケジュール

4.2.1. 治療スケジュールおよび治療開始・中断基準（「6.5. 治療中止基準」参照） stage III/IV

寛解導入相

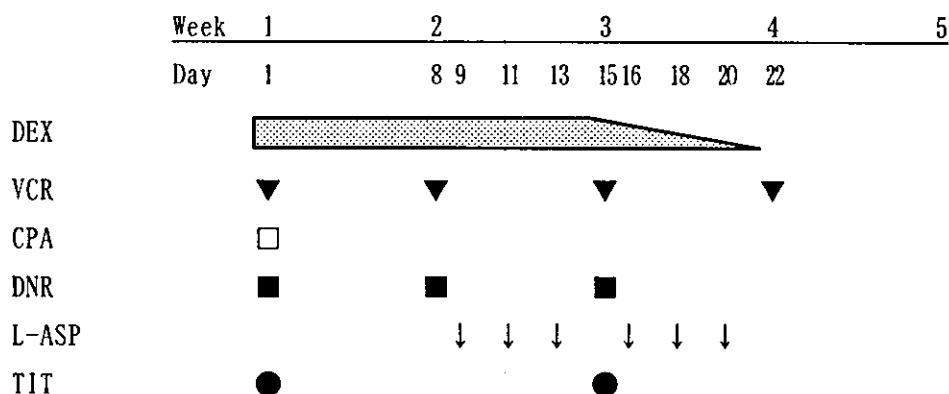
Week	1	2	3	4	5	6
Day		8 9	11 13	15 16 18 20	22 23 25 27 29	
PSL	[PSL投与期間: Day 1-3, Day 4-28 (Day 29-35で漸減中止)]					
VCR		▼	▼	▼	▼	
CPA		□				
DNR		■	■	■		
L-ASP		↓	↓	↓	↓	↓
TIT	●	(●)	●	(●)	●	

PSL	30 mg/m ² (最大 45 mg) 経口分3投与又は静注	day 1-3
PSL	60 mg/m ² (最大 80 mg) 経口分3投与又は静注	day 4-28 (day 29-35で漸減中止)
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg) 静注	day 8, 15, 22, 29
CPA	1.0 g/m ² (上限なし) 1hr 点滴静注	day 8
DNR	40 mg/m ² (最大 60 mg) 1hr 点滴静注	day 8, 15, 22
L-ASP	6000 u/m ² (上限なし) 筋注または 1hr 点滴静注	day 9, 11, 13, 16, 18, 20, 23, 25, 27
TIT	MTX + Ara-C + HDC 髄注	day 1, 15, 29 (CNS 陽性例は day 8, 22 に追加投与)

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

再寛解導入相

再寛解導入相の開始基準：好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 5 万/ μ L 以上
(但し、造血が回復過程にあること)

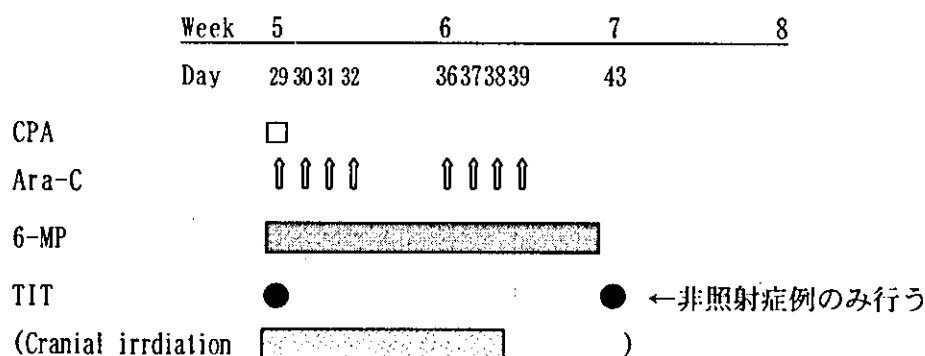


DEX	10 mg/m ² (最大 13 mg) 経口分 3 投与又は静注	day 1-14 (day 15-21 で漸減中止)
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg) 静注	day 1, 8, 15, 22
CPA	1.0 g/m ² (上限なし) 1hr 点滴静注	day 1
DNR	40 mg/m ² (最大 60 mg) 1hr 点滴静注	day 1, 8, 15
L-ASP	6000 u/m ² (上限なし) 筋注または 1hr 点滴静注	day 9, 11, 13, 16, 18, 20
TIT	MTX + Ara-C + HDC 髄注	day 1, 15

(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」 p.28 参照)

後期強化相

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



注意：初診時中枢神経系浸潤がある症例のみ中枢神経系予防照射を行う。予防照射施行症例は 5 週の髄注を最終とし、後期強化相 7 週以後の髄注は一切施行しない。

CPA	1.0 g/m ² (上限なし) 1hr 点滴静注	day 29
Ara-C	75 mg/m ² (上限なし) 15m 点滴静注	day 29-32, 36-39
6-MP	60 mg/m ² (上限なし) 経口分 1 就寝前投与	day 29-42
TIT	MTX + Ara-c + HDC 髄注	day 29, 43

(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」 p.28 参照)

(Cranial irradiation : CNS 陽性例のみ後期強化相に行う)

18Gy	1.8 Gy×10	day 29-38
(2 歳未満 12Gy)	1.2 Gy×10	

後期維持相

後期維持相の開始基準：好中球数 500/ μ L 以上かつ血小板数 5 万/ μ L 以上

	Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Day	1	8	15	22	29	36	43	50	
PSL								□		
VCR								▼	▼	
L-ASP								↓	↓	
MTX		◆		◆		◆				
6-MP		■								
TIT		●								

注：後期維持相中の L-ASP は副作用予防のため PSL 投与がない day50 は hydrocortisone (5-10 mg/kg) の前投与を行う。髄注は 1 回目のみ。

PSL	40 mg/m ² (最大 60 mg) 経口分 3 投与又は静注	day 43-47
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg) 静注	day 43, 50
L-ASP	6000 u/m ² (上限なし) 筋注または 1hr 点滴静注	day 43, 50
MTX	150 mg/m ² (上限なし) 静注	day 1, 15, 29
6-MP	60 mg/m ² (上限なし) 経口分 1 就寝前投与	day 1-56
TIT	MTX + Ata-C + HDC 髄注	day 1 (week 9 以降は行わない)

(「6.3.3. 髄注薬剤投与量と投与方法」 p. 28 参照)

* 8 週間終了後は初めに戻り (week 9=week 1)、繰り返す。合計 5 サイクル施行して終了する。ただし髄注は初回サイクルの 1 回目のみ行う。

<後期維持相中の MTX 及び 6-MP 投与量の調整>

白血球数が 1500 以上 3500/ μ L 未満になるように調節する。

下記に投与例を示す。

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

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

※ 原則として後期維持相中の血球検査は 2 週間に 1 回以上実施することとする。

＜後期維持相中の肝機能障害について＞

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

ALCL 99 治療研究実施計画書

ダイジェスト版

2002年 5月 1日 実施計画書(日本版)作成

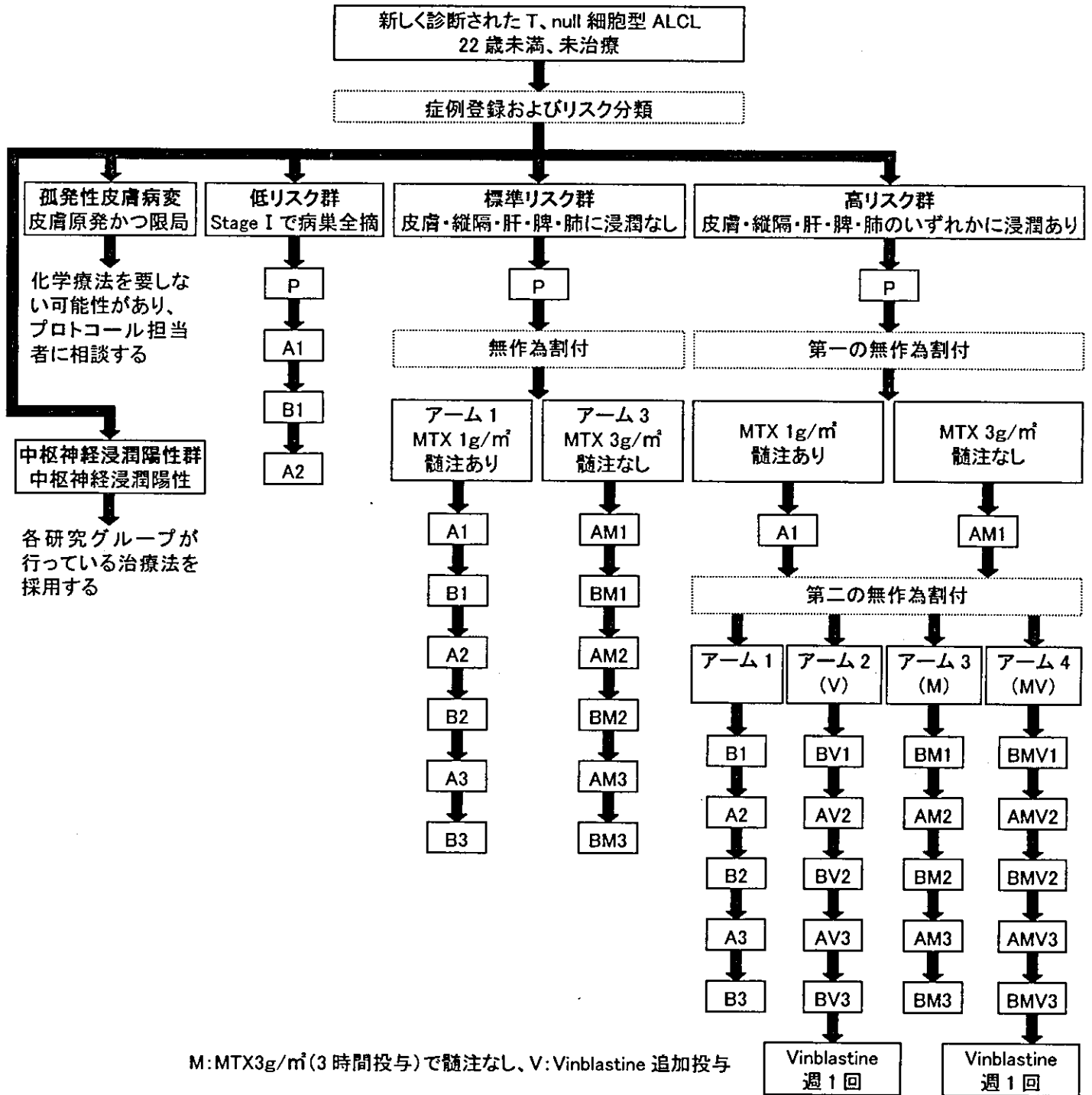
2003年 9月 21日 修正

2003年 12月 18日 修正

Japanese Pediatric Leukemia/
Lymphoma Study Group (JPLSG)
日本小児白血病リンパ腫研究グループ
&
European Intergroup Co-operation
on Childhood Non-Hodgkin Lymphoma
(EICNHL)

本ダイジェスト版による治療は行われないようにお願いいたします。
また、IRB(または倫理審査委員会)提出用ではございませんのでご注意ください。

0. シェーマ



1. 目的

<目的>

本治療研究は Vinblastine を寛解導入相に加え、さらに維持療法として毎週投与し治療期間を1年間とすることにより、新しく診断された高リスクの ALCL 症例の EFS が改善するかを調べることを主目的とする。

第二の目的として、現在BFMで採用されている1g/m²(24時間投与、髄注併用)と、SFOPが採用している3g/m²(3時間投与、髄注なし)の二つの異なる MTX 投与量および投与スケジュールを、EFS と中枢神経再発予防に対する効果、および毒性の両面から比較する。

2. 試験デザイン

2.1. 試験のタイプ

本治療研究は多施設共同無作為化群間比較臨床第Ⅲ相試験である。

2.2. エンドポイント

<エンドポイント>

Main endpoint

主要評価項目は Event Free Survival (EFS) であり、無作為割り付けの時点から、以下のイベントまでの最短期間と定義する。

①あらゆる理由による死亡 ②再発 ③治療中の原疾患の増悪 ④二次がん

Secondary endpoints

①Overall Survival (OS) ②第三のコースB終了時に完全寛解が達成され、最低4週間持続すること
③急性および晩期の毒性の評価 ④リンパ腫に関連しない死亡、および早期死亡 ⑤中枢神経再発

2.3. 予定登録数と登録期間

登録目標症例数は400例(ヨーロッパの症例を含めて)であり、この例数が登録されるまでの期間を登録期間とする。最終解析は、最後の登録から2年後に行われるため、登録期間+2年が研究期間となる。

登録期間は無作為割り付けが行われた症例数や治療成績によっては、増減することもあり得る。

3. 患者選択基準

3.1. 対象疾患

新しく診断された全てのT、null細胞型ALCL症例(B細胞型は対象としない)。

3.2. 適格基準

- 1)各施設の病理医によって診断されたALCLである。
- 2)全ての症例について、各国の中央病理診断に供するスライドが存在する。もし中央診断に供する(細胞学的あるいは組織学的)スライドがない場合には、t(2;5)などALCLに特異的な細胞遺伝学的あるいは分子生物学的異常が証明されている例を除いて、対象とすることはできない。
- 3)未治療例である(8日を超えない期間の副腎皮質ステロイド療法を除く)。
- 4)年齢が22歳未満である。
- 5)各施設の審査委員会によるプロトコルの承認が得られている。

4. 治療研究

4.1. 治療研究の概要

本研究は、以下の1)および2)を含んでいる。

- 1)治療研究プロトコルに参加しない例も含む、全ての新しく診断されたALCL症例の登録(臨床研究)
- 2)後述するような二種類の連続した無作為割り付け試験からなる治療研究

治療研究は、二段階の構成をもつ国際的多施設共同無作為割り付け試験を主体とする。

第一の割り付けは、Methotrexateの投与量および投与スケジュールに関するものであり、第二の割り付けは、Vinblastineの追加投与の有無に関するものである。

この二種類の無作為割り付けが行われれば、結果として4つの治療アームに分かれることになる。

- ◎アーム1(レファレンスアーム):BFM-K2プロトコル(MTX 1g/m²、24時間投与、髄注あり)
- ◎アーム2:BFM-K2プロトコル(MTX 1g/m²、24時間投与、髄注あり)にVinblastineの投与を追加する。
- ◎アーム3:BFM-K2プロトコルでMTX 3g/m²、3時間投与とし、髄注を省略する。
- ◎アーム4:BFM-K2プロトコルでMTX 3g/m²、3時間投与とし、髄注を省略したものにVinblastineの投与を追加する。

本研究に登録された症例は全て治療研究の対象となるが、皮膚に原発・限局している例、Stage I で病巣が全摘された例、および中枢神経浸潤陽性例については、上記無作為割り付けの対象としない。

標準リスク群は、ヨーロッパのグループ間共同研究によって得られた予後不良因子(皮膚病変、縦隔、肝、脾、肺浸潤)のいずれもない例とし、アーム1と3に割り付けられる(すなわち第一の割り付けのみの対象とする)。

高リスク群(上述の予後不良因子のいずれかをもつ例)は、4つのアーム全てに割り付けられる(すなわち二種類の割り付けを行う)。無作為割り付けは参加国を統括するデータセンターごとに行われる。

<第一の無作為割り付けの適格症例>

- 1) 治療研究参加の適格症例である。
- 2) コースPが開始されている。
- 3) コースA開始前1週間以内である。
- 4) 最低 36 ヶ月フォローアップ可能である。
- 5) 文書によるインフォームドコンセントが得られている。
- 6) 先天性免疫不全、AIDS、臓器移植や悪性腫瘍の既往がない。
- 7) 以下の場合を除く、全ての病期の症例が対象となる。
 - a) 皮膚に原発し、かつ限局している例
 - b) 全摘された Stage I 症例
 - c) 中枢神経浸潤陽性例

<第二の無作為割り付けの適格症例>

- 1) 治療研究参加の適格症例である。
- 2) t(2;5)などの特異的な細胞遺伝学的あるいは分子生物学的異常がなく、また古典的診断基準(典型的病理組織像、免疫化学染色所見: CD30 陽性、EMA 陽性、ALK 陽性、Tあるいは null 細胞形質)も満たしていない例はすべて、中央病理診断施設による中央診断で診断が確定している必要がある。
- 3) 最低 36 ヶ月フォローアップ可能である。
- 4) 文書によるインフォームドコンセントが得られている。
- 5) 先天性免疫不全、AIDS、臓器移植や悪性腫瘍の既往がない。
- 6) 以下のいずれかをもつ高リスク例である。
 - a) 生検にて確診された皮膚病変あり(リンパ節や軟部組織病変に被さる皮膚病変と、孤発性の皮膚病変を除く)
 - b) 縦隔病変(単純X線または胸部CTにて)あり
 - c) 肝病変(季肋下5cmを超える肝腫大、あるいは結節性病変)あり
 - d) 脾病変(季肋下5cmを超える脾腫、あるいは結節性病変)あり
 - e) 肺病変(単純X線または胸部CTにて)あり
- 7) 中枢神経浸潤陽性例は除く。
- 8) 最初のコースA施行例である。
- 9) 最初のコースAの後、原疾患の悪化がない。
- 10) 第二のコース開始前1週間以内である。

<両親(あるいは患者本人)によって無作為割り付けが拒否された場合>

Methotrexate に関する割り付けのみに同意が得られない例には、Vinblastine に関する割り付けを行うことは可能である。

割り付けが全く拒否された場合には、レファレンスアーム(アーム1)で治療する。

- 1) 第一の割り付け拒否例には、MTX 1g/m²を投与する(アーム1、2)。
- 2) 第二の割り付け拒否例には、Vinblastine は投与しない(アーム1、3)。

5. 治療グループ

5.1. 孤発性の皮膚病変

皮膚に原発し、かつ病変が皮膚に限局しているもの

5.2. 低リスク群 (Low Risk group : LR)

Stage I で病巣が全摘された例

5.3. 標準リスク群 (Standard Risk group : SR)

皮膚、縦隔、肝、脾、肺浸潤のいずれもない例

リンパ節病変や軟部組織病変(腫瘤)に被さる皮膚浸潤陽性例は、他に生検で確診された皮膚病変がなく、また縦隔、肝、脾、肺浸潤も存在しない場合には標準リスクとなる。

5.4. 高リスク群 (High Risk group : HR)

以下のうち、いずれかをもつ例

- 1) 生検で確診された皮膚病変(リンパ節や軟部組織病変に被さる皮膚病変、および孤発性の皮膚病変を除く)
- 2) 縦隔浸潤
- 3) 肝浸潤(肝腫大あるいは結節性病変)、脾浸潤(脾腫あるいは結節性病変)、肺浸潤(明瞭な病変であれば生検は不要)

5.5. 中枢神経浸潤陽性群 (CNS)

中枢神経浸潤のある例

6. 治療計画

5つの治療グループによって治療戦略が異なる。孤発性の皮膚病変と中枢神経浸潤陽性例はALCL 99 治療研究プロトコールの対象とならない(臨床研究の対象にはなるので、登録はして下さい)。

6.1. 治療グループ別の治療方針

6.1.1. 孤発性の皮膚病変

小児にはきわめてまれで、おそらく全身型のALCLとは生物学的に異なる病型と思われる。

このような例は、病巣が切除されたか否かにかかわらず、注意深い検索によって他の部位に病変が存在しないことが判明している場合には、化学療法を要しない可能性がある。進展の有無について綿密にフォローするとともに、治療方針について所属するグループ事務局(プロトコール担当者)と相談する。

6.1.2. 低リスク群 (グループLR : Stage I 全摘例)

コース P → A1 → B1 → A2 で終了する。

全治療期間 : 10週

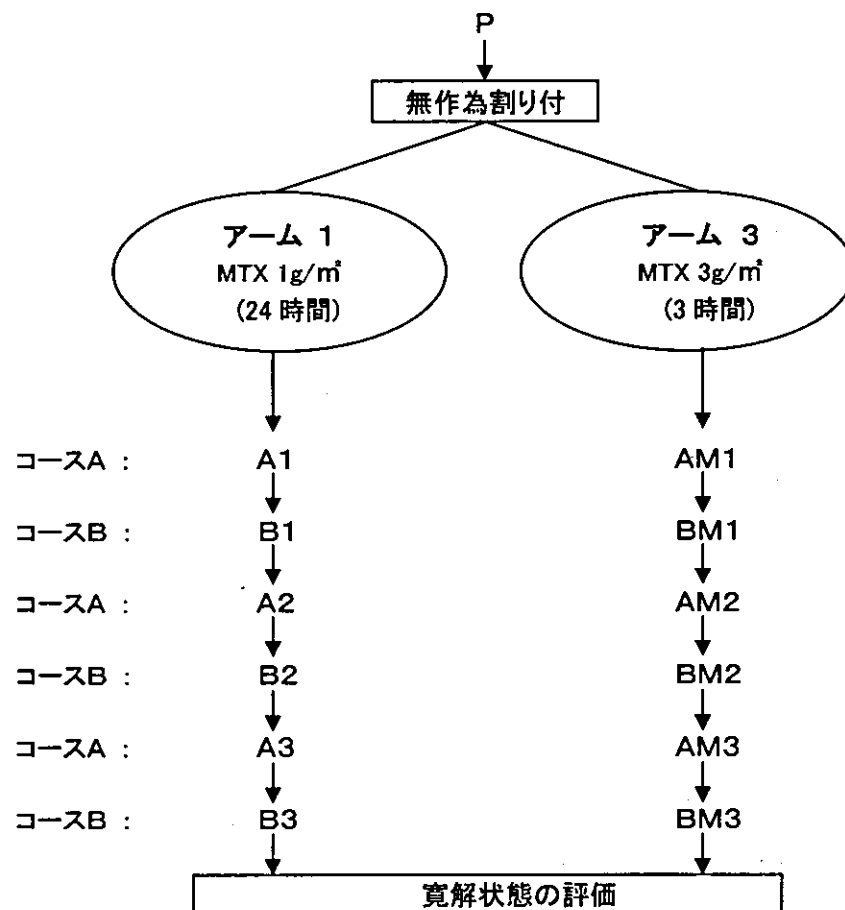
6.1.3. 標準リスク群 (グループSR)

全ての症例は同一の Prephase 療法(コースP)を受ける。

無作為割り付けは最初のコースAの前に行われ、これによってアーム1とアーム3のどちらかに割り付けられる。

3回目のコースB(B3またはBM3)終了までを「寛解導入相」とし、これの終了後、造血が回復した時期に寛解状態の評価および血液、骨髓穿刺液の保存を行う。標準リスク群では、以後の維持療法は行わない。

コースP :



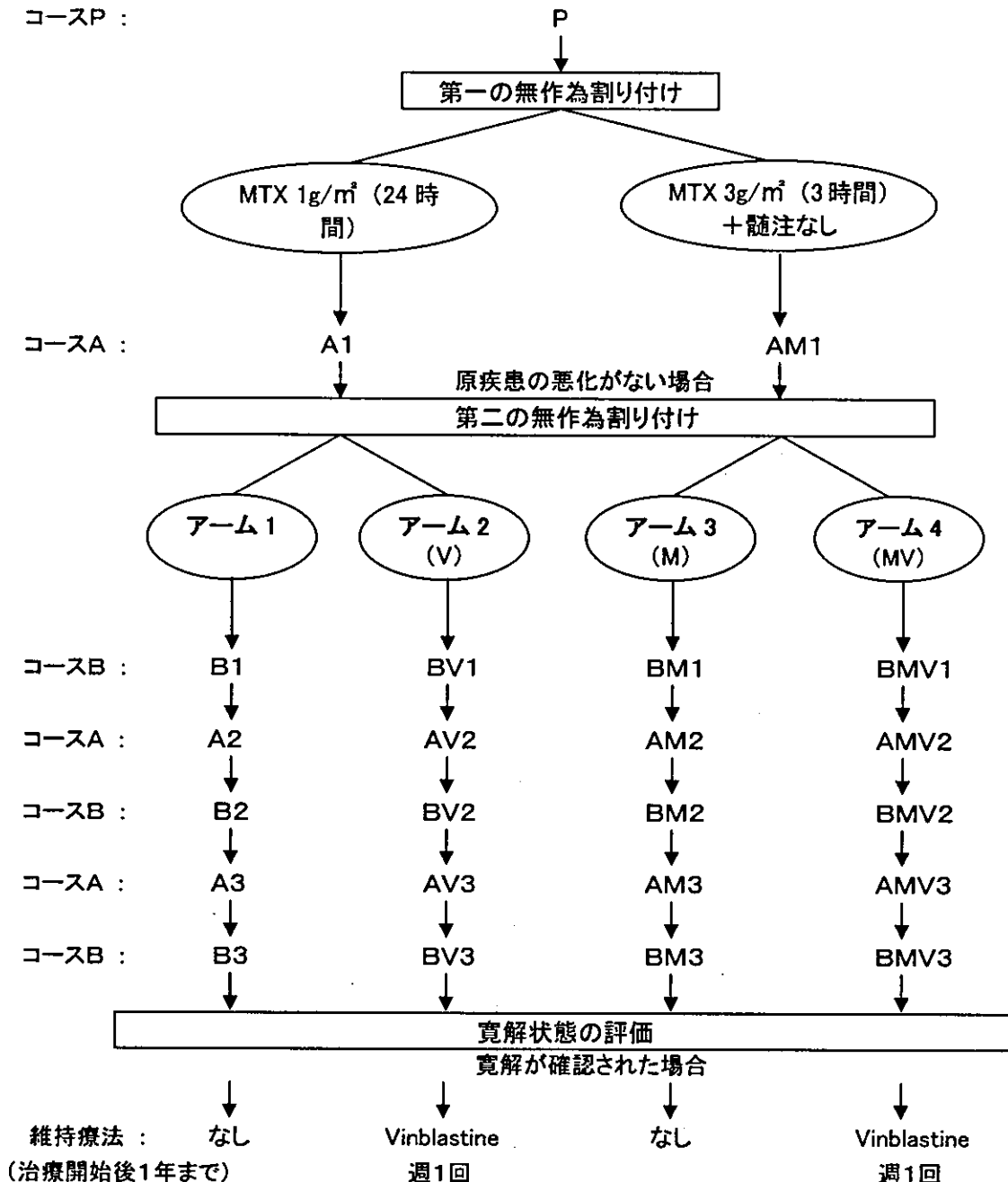
*コース名に付された'M'は「MTX 3g/m²(3時間投与)で髄注なし」を意味する。

6.1.4. 高リスク群 (グループHR)

全ての症例は同一の Prephase 療法(コースP)を受ける。

第一の、MTX 投与量と投与法に関する無作為割り付けは最初のコースAの前に行われ、第二の、Vinblastine 追加の有無に関する無作為割り付けは、原疾患の悪化のない例のみを対象として最初のコースBの前に行われ、結果として、4つのアームに分けられる。

3回目のコースB(B3、BV3、BM3、BMV3)終了までを「寛解導入相」とし、これの終了後、造血が回復した時期に寛解状態の評価および血液、骨髓穿刺液の保存を行う。寛解導入相終了時に寛解が確認され、かつ第二の無作為割り付けでアーム2、アーム4に割り付けられた例ではひき続いて Vinblastine による維持療法が行われる。



*コース名に付された 'M' は「MTX 3g/m²(3時間投与)で髓注なし」、'V' は「Vinblastine 追加投与」を意味する。

第一の割り付け(MTXの投与量と投与法)のみに参加する症例は、アーム1とアーム3のどちらか、第二の割り付け(Vinblastine 追加の有無)のみに参加する症例は、アーム1とアーム2のどちらかに割り付けられる。

治療研究に参加しない症例は、アーム1(レファレンスアーム)で治療する。

◎注意：最初のコースA(A1あるいはAM1)終了後、原疾患が悪化した例は、所属グループ事務局(プロトコール担当者)と相談のうえで、off study とする。

寛解導入相(3回目のコースBまで)終了時に完全寛解でない場合も、所属するグループ事務局(プロトコール担当者)に相談し、off study とする。ただし、縦隔の残存腫瘍については、初発時の30%未満の大きさであれば、他にfailureであることを示唆する証拠がない限り、治療方針は変更しない。

◎当初、孤発性の皮膚病変として無治療で経過観察されていた例が、後に進展して化学療法を必要とするようになった場合には、その時点で高リスク群に準じて無作為割り付けが行われる。

6.1.5. 中枢神経浸潤陽性群 (CNS)

初診時に中枢神経浸潤が陽性の例はきわめてまれである。治療は中枢神経浸潤陽性の悪性リンパ腫に各研究グループが現在行っている治療法を採用する(本研究プロトコールの対象とならない)。放射線照射については、年齢や化学療法への反応性を考慮して検討する。

6.2. ALCL 99 治療研究で用いられる抗腫瘍剤

- 1) Dexamethasone
- 2) Cyclophosphamide
- 3) Methotrexate
- 4) Cytarabine
- 5) Hydrocortisone
- 6) Ifosfamide
- 7) Etoposide
- 8) Doxorubicin
- 9) Vinblastine
- 10) Leucovorin calcium

支持療法として必要に応じて用いられる薬剤を除く。

使用薬剤の投与方法はプロトコールに従うが、副作用や使用上の注意点は添付文書等を参照すること。