

**JPLSG B-NHL03 G-CSFフローシート: G-CSF予防投与群**

施設名 \_\_\_\_\_ JPLSG No. \_\_\_\_\_ 性別 \_\_\_\_\_ 記入医師 \_\_\_\_\_

**見本**

**「発熱」の定義**

1日2検の腋窩温の検温で、一度でも38℃以上の体温認めるか、24時間のうちに3回連続して37.5℃以上の体温を認めた場合とする。但し、薬剤投与や輸血などに起因するアレルギー反応によると考えられる発熱は除外する。

以下の項目をご回答下さい。該当する□には✓点を入れてください。

コース名:  3A ( 回目)  3B ( 回目)  4A1  4A2  4B

1) 予防的G-CSF投与について

プロトコールに従って予防的にG-CSF投与  
レノグラスチム 5 μg/kg =   μg/日 div. 1hr  
(全投与期間: \_\_\_月\_\_\_日 ~ \_\_\_月\_\_\_日)

プロトコールに反して予防的G-CSF投与を行わず。  
(理由: \_\_\_\_\_)

2) 好中球数500/μL以下の期間

\_\_\_月\_\_\_日 ~ \_\_\_月\_\_\_日

3) 発熱の有無

なし  あり(有熱期間: \_\_\_日間) ⇒ 発熱性好中球減少症の有無  あり  なし

4) CVカテーテル留置  あり  なし

5) 重症感染症の有無 (grade3または4)

なし  あり⇒

内容:  臨床症状を伴う尿路感染症  蜂窩織炎  肺炎  
 敗血症  敗血症性ショック  広汎性真菌感染症  
 その他 ( \_\_\_\_\_ )  
培養部位:  血液  その他 ( \_\_\_\_\_ )  
起炎菌: ( \_\_\_\_\_ )  不明  
β-D-グルカン: \_\_\_\_\_ pg/mL  施行せず

6) 抗生剤・抗真菌剤投与の有無

1. 腸管滅菌のための使用

なし  あり⇒  ポリミキシンB  バクタ  ファンキゾンシロップ  
 フルコナゾール  その他 ( \_\_\_\_\_ )

2. 上記以外の使用

なし  あり⇒ 薬剤名: \_\_\_\_\_  
投与期間: \_\_\_月\_\_\_日 ~ \_\_\_月\_\_\_日 投与時期:  発熱前  発熱後

7) 有害事象について(該当する症状に○をつけてください。) 観察期間はB-NHL03のフローシートに従う。

grade	0	1	2	3	4
間質性肺炎	正常	軽症	中等度	重症	生命を脅かす 又は活動不能
急性呼吸窮迫症候群	なし	—	—	—	あり
筋肉痛・骨痛	なし	軽度の疼痛 機能障害なし	中等度の疼痛:疼痛又は鎮痛 薬による機能障害があるが 日常生活には支障がない	高度の疼痛:疼痛又は 鎮痛薬により日常生 活に高度な支障あり	活動不能

最終記入日: 西暦20\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日

**JPLSG B-NHL03 G-CSFフローシート: G-CSF非予防投与群**

施設名 \_\_\_\_\_ JPLSG登録コード \_\_\_\_\_ B-NHL03No. \_\_\_\_\_



**「発熱」の定義**

1日2検の腋窩温の検温で、一度でも38℃以上の体温認めるか、24時間のうちに3回連続して38℃以上の体温を認めた場合とする。但し、薬剤投与や輸血などに起因するアレルギー反応によると思われる発熱は除外する。

以下の項目をご回答下さい。該当する□には✓点を入れてください。

コース名: □3A ( 回目) □3B ( 回目)  
 □4A1 ( 回目) □4A2 ( 回目) □4B ( 回目)

1) 予防的G-CSF投与について

- プロトコールに従って予防的にG-CSF非投与
- プロトコールに反して予防的G-CSF投与を行なった。  
(理由: \_\_\_\_\_ )

2) 好中球数500/μL以下の期間

\_\_\_月\_\_\_日~\_\_\_月\_\_\_日

3) 発熱の有無

なし  あり(有熱期間: \_\_\_日間) ⇒ 発熱性好中球減少症の有無  あり  なし

4) G-CSF投与について(発熱後含む)

なし  あり→レノグラスチム= [ ] [ ] μg/日、その他の薬剤 ( )  
(全投与期間: \_\_\_月\_\_\_日~\_\_\_月\_\_\_日)

5) CVカテーテル留置  あり  なし

6) 重症感染症の有無 (grade3または4)

なし  あり⇒

内容:  臨床症状を伴う尿路感染症  蜂窩織炎  肺炎  
 敗血症  敗血症性ショック  広汎性真菌感染症  
 その他 ( )  
 培養部位:  血液  その他 ( )  
 起炎菌: ( )  不明  
 β-D-グルカン: \_\_\_\_\_ pg/mL  施行せず

7) 抗生剤・抗真菌剤投与の有無

1. 腸管滅菌のための使用

なし  あり⇒  ポリミキシンB  バクタ  ファンキゾンシロップ  
 フルコナゾール  その他 ( )

2. 上記以外の使用

なし  あり⇒

薬剤名: \_\_\_\_\_  
 投与期間: \_\_\_月\_\_\_日~\_\_\_月\_\_\_日 投与時期:  発熱前  発熱後

8) 有害事象について(該当する症状に○をつけてください。)観察期間はB-NHL03のフローシートに従う。

grade	0	1	2	3	4
間質性肺炎	正常	軽症	中等度	重症	生命を脅かす 又は活動不能
急性呼吸窮迫症候群	なし	—	—	—	あり
筋肉痛・骨痛	なし	軽度の疼痛 機能障害なし	中等度の疼痛:疼痛又は鎮痛薬による機能障害があるが日常生活には支障がない	高度の疼痛:疼痛又は鎮痛薬により日常生活に高度な支障あり	活動不能

最終記入日: 西暦20\_\_年\_\_月\_\_日

見本

速やかに IRB の承認を得て下さい。

## I. 各施設の IRB または倫理委員会への研究申請

別冊の Ph<sup>+</sup> ALL04 実施計画書（紙ファイル）を IRB または倫理委員会へ提出。

※ 必要部数をコピーして使用すること。

## II. IRB または倫理委員会の承認

IRB または倫理委員会の承認が得られたら、IRB または倫理委員会審査結果の通知書（承認されたことを証明するもの）を取得して下さい。

## III. JPLSG データセンターへの通知

IRB または倫理委員会審査結果の通知書（承認されたことを証明するもの）を JPLSG データセンターへ FAX または郵送し、次ページに入れて保管して下さい。

## JPLSG データセンター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

TEL : 052-951-1111(内線 2751)

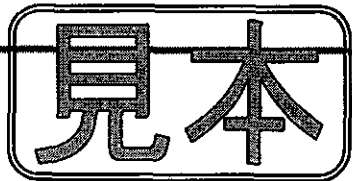
FAX : 052-972-7740



IRB または倫理委員会審査結果の通知書（承認されたことを証明するもの）を JPLSG データセンターへ FAX または郵送していない場合、Ph<sup>+</sup> ALL04 症例登録は受け付けられません。

IRB または倫理委員会提出の際に、「臨床試験参加に関する説明文書（患者様用・代諾者用）および同意書」、「小児血液腫瘍研究のための余剰検体の提供に関する説明文書および同意書・同意撤回書」の内容を変更する必要がある場合には、JPLSG のホームページ（URL : [www.jplsg.jp](http://www.jplsg.jp)）から、ダウンロードしてご利用下さい。

# JPLSG Ph<sup>+</sup> ALL04 症例登録の手順



□内の資料は本ファイルに含まれています。

(1歳以上18歳未満の ALL 症例発生時)

各研究グループ登録

各研究グループへの症例登録票

研究グループ

CCLSG  
JACLS  
TCCSG

**\*登録前検査\***

フィラデルフィア染色体の検索

登録前に行う検査

real-time-PCRによる検索

実施計画書本文 p. 32 参照。

**フィラデルフィア染色体陽性**

**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、至急染色体検査に用いたカルノア固定液で追加検査を行って下さい。**

後日、染色体検査および 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研究からは除外されます。



同意の取得

Ph<sup>+</sup> ALL04 説明文書・同意書 参照。

JPLSG 登録コードおよび Ph<sup>+</sup> ALL04 No. 取得

「Ph<sup>+</sup> ALL04 症例登録票」

FAX 送信

Ph<sup>+</sup> ALL04 登録完了

FAX 返信 「Ph<sup>+</sup> ALL04 登録確認票」

Ph<sup>+</sup> ALL04 CRF セット

内容：初診時レポート、フローシート 等  
Ph<sup>+</sup> ALL04 登録後 1 週間ほどで届きます。  
(適格症例のみ)

MRD 解析用資材のお届け

内容：依頼書、専用試験管

最寄りの営業所を經由して届けられます。

JPLSG  
データセンター

研究グループ

CCLSG  
JACLS  
TCCSG

(株)ビー・エム・エル

Ph<sup>+</sup> ALL04

参加施設

# JPLSG Ph+ ALL04 チェックリスト

—提出すべき書類・検体の種類とその時期—

※ 関連書類は「実施手順ファイル」または「CRF セット」中に含まれております。

Ph+ ALL04 No. \_\_\_\_\_

見本

治療開始前

- 各研究グループ登録
- フィラデルフィア染色体の検索 ( real-time PCR )
- 同意書の作成 → 実施手順ファイル参照

寛解導入療法

**day1** PSL 先行投与開始：各研究グループへの登録後できるだけ速やかに開始する。

**Ph+ ALL 確定次第**

- Ph+ ALL04 症例登録 「FAX 送信票 Ph+ ALL04 症例登録票」を JPLSG データセンター へ FAX

【 適格症例 】

JPLSG 症例登録	( JPLSG 登録コードの入手 )
Ph+ ALL04 症例登録	( Ph+ ALL04 No. 入手 )

**Ph+ ALL04 CRF セット**

Ph+ ALL04 登録完了後1週間ほどで JPLSG データセンターより CRF セット ( フローシート・関連書類 ) が届きます。

**day15**  MRD 解析 ( BMA 1 ) MRD 解析検体を ( real-time PCR ) (株) ビー・エム・エル に送付

**治療開始後 4 週間以内**

以下の書類を JPLSG データセンター に FAX 送信

- 初診時レポート
- 細胞表面マーカー結果
- 染色体検査結果
- ※  FISH 法の結果 初診時検査された場合のみ

**day29**  MRD 解析 ( BMA 2 ) MRD 解析用検体を ( real-time PCR ) (株) ビー・エム・エル に送付

強化療法第1相  
2相

**開始前**  MRD 解析 ( BMA 3 ) MRD 解析用検体を ( real-time PCR ) (株) ビー・エム・エル に送付

**強化療法第1相 開始後2週間以内**  フローシート ( 寛解導入療法 ) の提出 JPLSG データセンター に FAX 送信

**強化療法第2相 開始後2週間以内**  フローシート ( 強化療法第1相 ) の提出 JPLSG データセンター に FAX 送信

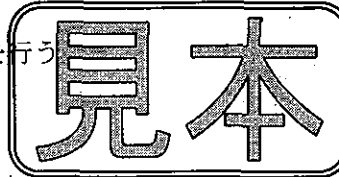
再寛解導入療法

**開始前**  MRD 解析 ( BMA 4 ) MRD 解析用検体を ( real-time PCR ) (株) ビー・エム・エル に送付

**再寛解導入療法 開始後1週間以内**

- imatinib mesylate 送付依頼  
「imatinib mesylate 送付依頼票」を JPLSG データセンター に FAX 送信
- imatinib mesylate 受領連絡  
imatinib mesylate 受領後、「imatinib mesylate 受領書」を JPLSG データセンター に FAX 送信

**再寛解導入療法 開始後2週間以内**  フローシート ( 強化療法第2相 ) の提出 JPLSG データセンター に FAX 送信



開始前

- MRD 解析 (BMA 5) MRD 解析用検体を ( real-time PCR )  (株) ビー・エム・エル  に送付
- 染色体検査 染色体検査結果は imatinib mesylate 単独投与終了後提出
- ※ FISH 法 染色体検査にて分裂像が得られなかった場合は、FISH 法を行う。  
結果は imatinib mesylate 単独投与終了後提出
- ※ imatinib mesylate 追加送付依頼  
imatinib mesylate の追加が必要な場合のみ「imatinib mesylate 追加送付依頼票」を  
 研究事務局  に FAX 送信
- ※ imatinib mesylate 受領連絡  
imatinib mesylate 受領後、「imatinib mesylate 受領書」を  JPLSG データセンター  に FAX 送信

imatinib mesylate  
単独投与開始後  
2週間以内

- フローシート(再寛解導入療法)の提出  JPLSG データセンター  に FAX 送信

day15

- MRD 解析 (BMA 6) MRD 解析用検体を ( real-time PCR )  (株) ビー・エム・エル  に送付
- 染色体検査 染色体検査結果は imatinib mesylate 単独投与終了後提出
- ※ FISH 法 染色体検査にて分裂像が得られなかった場合は、FISH 法を行う。  
結果は imatinib mesylate 単独投与終了後提出

終了時

- ※ MRD 解析 (BMA 6-2) MRD 解析用検体を ( real-time PCR )  (株) ビー・エム・エル  に送付  
ただし、14-20 日間の imatinib mesylate 内服で前処置に入った場合は、省略可。

SCT

SCT 後  
1週間以内

- imatinib mesylate 単独投与レポートの提出  JPLSG データセンター  に FAX 送信

- 染色体検査(または FISH 法)結果の提出  
染色体検査(または FISH 法)結果(imatinib mesylate 単独投与 day1(開始前)および day15)を  
 JPLSG データセンター  に FAX 送信

- フローシート(imatinib mesylate 単独投与)の提出  
 JPLSG データセンター  に FAX 送信

SCT 後  
4週間以内

- フローシート(前処置)の提出 ※ 移植後 2 週間までの内容を記載のこと。  
 JPLSG データセンター  に FAX 送信。

- ※ フローシート(移植前追加強化療法)の提出  
移植前追加強化療法を行った場合は、フローシート(前処置)と併せて  
 JPLSG データセンター  に FAX 送信



移植後転院される場合は、「移植後レポート(100日目)」に  
移植情報をご記入の上、転院先の施設へお渡し下さい。

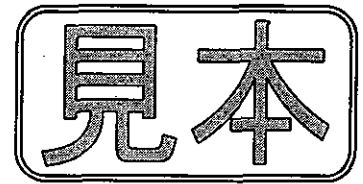
SCT 後 3ヶ月

- MRD 解析 (BMA 7) MRD 解析用検体を ( real-time PCR )  (株) ビー・エム・エル  に送付

SCT 後 100 日目

- 移植後レポート (100 日目) の提出  JPLSG データセンター  に FAX 送信

## JPLSG 登録について



Ph<sup>+</sup> ALL と診断された患者さま、あるいは患者さまの保護者の方へ

現在、あなた(あなたのお子さま)は、Ph<sup>+</sup> ALL と診断されました。この後は、化学療法および移植療法による治療に入りたいと思います。これについては担当の医師から、あらためて説明がありますが、ここでは治療に先立ち、あなた(あなたのお子さま)の JPLSG への症例登録について、ご説明させていただきます。

### 1. JPLSG とは？

JPLSG とは、日本小児白血病リンパ腫研究グループのことで、白血病および悪性リンパ腫などの小児血液腫瘍性疾患の治療成績の向上を目指し、臨床的な研究を進めることを目的として設立され、公費の支援を受けて活動している全国的規模の医師ならびに研究者のグループです。現在 JPLSG では、治療の効果と安全性を確認するための臨床研究を進めており、それにとまないデータセンターへの症例登録をしています。

### 2. JPLSG 登録について

JPLSG 登録とは、病気が診断された(疑われた)ときに、担当の医師から JPLSG データセンターに、患者さまの医療情報の一部を登録することです。このデータセンターは、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内に設置しております(責任者:瀧本哲也 臨床疫学研究室長)。

小児の白血病には Ph<sup>+</sup> ALL をはじめとして、いろいろなタイプがありますが、今まで日本でどのようなタイプの患者さまがどのくらいおられるのか、どのような治療をしてどのような成績であったかなどを集積することができませんでした。データを集め分析することにより、より良い治療法が開発できることから、症例登録は将来の患者さまの治療のために大変重要な情報になります。また、今回の登録を患者さまに行っていただくことによって、担当医師ならびに患者さまがかかっている医療機関の先生だけでなく、他の患者さまの治療経過や治療後観察から得られた新しい情報をお互いにすぐに手に入れることができ、場合によっては早期に対応できるなど、患者さまご自身にとっても利益になると考えています。

JPLSG 登録に同意された場合、すぐにデータセンターに連絡し患者さまの JPLSG 登録番号を取得、速やかに登録番号をつけさせていただきます。これは臨床研究に参加されるかどうかとは別のことです。臨床研究による治療を選択された場合には、治療開始後も、経過や副作用などを、定期的にデータセンターに報告いたします。


### 3. 個人情報保護について

登録の内容は、医療機関名のほかに、病名および検査結果の一部とあなた(あなたのお子さま)のイニシャル、性別、年齢などで、あなた(あなたのお子さま)のお名前は個人情報保護の観点から登録しません。また、JPLSG 登録に際しては、登録番号にあなた(あなたのお子さま)のイニシャルを組み合わせた JPLSG 登録コードを使用しています。これにより、患者さまが誰であるかすぐにはわからないように(匿名化)しています。治療の経過にともなう医療情報の送付などは、すべて JPLSG 登録コードによっておこない、個人情報が外部にもれないようにしています。

### 4. JPLSG 登録に同意されない場合について

登録をしても、後にご説明する臨床治療研究に参加しなければならないわけではありません。具体的な治療研究に参加されるかどうかについては、治療研究の内容に関する説明を受けてからお考えください。また、JPLSG 登録も治療研究への参加も、どちらについても同意されない場合でも、通常治療の中で最善の治療を受けることができますので、ご安心ください。

## 5. いつでも同意の撤回ができること

いったん同意をされた後でも、いつでもご同意の撤回は可能です。この場合、 締結した場合は破棄いたします。

## 6. いつでも問合せができること(問合せ先)

JPLSG 登録について、ご不明な点がございましたら、いつでも下記までご質問ください。

担当医: ( 氏名 )  
( 所属 )  
( 連絡先電話番号 )

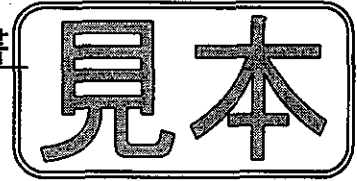
JPLSG 運営委員長:堀部敬三  
国立病院機構名古屋医療センター  
臨床研究センター  
052-951-1111 (内線 2775)

以上の説明をご理解いただき、JPLSG 登録についてご判断ください。その上で、次の同意書にその意思をお示しください。

平成 16 年 10 月 20 日  
日本小児白血病リンパ腫研究グループ



## JPLSG 登録についての同意書



\_\_\_\_\_  
 病院長

JPLSG 登録について、\_\_\_\_\_ 医師より説明を受け、以下の内容を理解しました。

説明内容(ご理解された内容にチェックをしてください)

- JPLSG(日本小児白血病リンパ腫研究グループ)とは
- JPLSG 登録について(なぜ登録をおこなうのか)
- 個人情報保護について(登録内容と匿名化)
- JPLSG 登録に同意をしなくても、通常の治療を受けられること
- いつでも同意の撤回(登録の取りやめ)ができること
- いつでも問合せができること(問合せ先)

私は、上記の内容をふまえて、JPLSG 登録について次のとおり判断します。(いずれかにチェックをしてください)

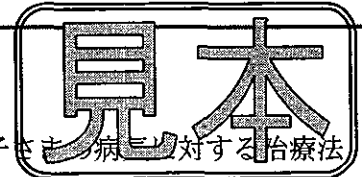
同意します

同意しません

西暦 20\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

患者氏名 \_\_\_\_\_

保護者氏名(自署) \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

Ph<sup>+</sup> ALL04 臨床試験参加にあたって（保護者用）

## はじめに

これからご説明する内容は、この病院が行っている、あなたのお子さまの病に対する治療法のひとつです。説明の中には専門的なことも含まれますが、よくお読みいただき、また担当の医師の説明と合わせて、あなたのお子さまがお受けになる治療法として選択されるかどうかを十分に検討して下さい。内容にわかりにくい、あるいは不安な点がある場合や、さらに詳しい説明が必要でしたら、ご遠慮なく担当医師にお申し出下さい。

## 1. あなたのお子さまの病気について

あなたのお子さまの病名は急性リンパ性白血病（ALL）です。白血病は血液の悪性腫瘍（がん）で、血液の中にあるリンパ球とよばれる白血球が異常を起こして無秩序に増え続け、その結果、健康な血液が作られなくなる病気です。お子さまの病気は、その中でも、フィラデルフィア染色体（Ph）という異常な染色体を持つ特殊な ALL（フィラデルフィア染色体陽性型急性リンパ性白血病；以後、Ph<sup>+</sup> ALL と略します）です。

一般的に ALL に対する治療法としては、抗がん剤を用いる化学療法をまず行い、白血病細胞が血液および骨髄から顕微鏡検査のレベルで消失し、正常な骨髄細胞が再び増えてくる「寛解」という状態を目指します。寛解に到達しても治療を止めれば、再び白血病細胞が増えてくることが多く（それを再発と呼びます）、そのため寛解に到達した後も化学療法を継続し、寛解状態をより確実なものにします。同時に薬の届きにくい脳を包む膜（髄膜）にも白血病細胞が住み着くことがあるので、これに対する治療として、背中から針を刺して（腰椎穿刺）、脊髄液中に抗がん剤を直接注入する治療（髄注）も行われます。

現在の治療法では小児の ALL 全体として、約7割以上の患者さまが長期に生存されています。しかし、一部の患者さまでは、化学療法だけでは不十分で、骨髄移植などの造血幹細胞移植を組み合わせる治療されています。特に Ph<sup>+</sup> ALL は、この化学療法だけでは治りにくいタイプにあたり、多くの場合、骨髄移植などの造血幹細胞移植と組み合わせる治療されます。

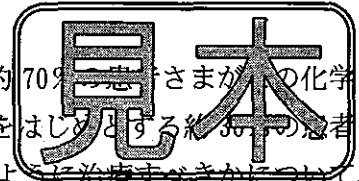
## 2. 臨床試験とその必要性

私たちは、白血病および悪性リンパ腫などの小児血液腫瘍性疾患の治療成績の向上を目指し、臨床的な研究を進めることを目的として、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）という全国的規模の研究組織を設立し、公費の支援を受けて活動しています。これから説明する治療法は、この JPLSG が行う「Ph<sup>+</sup> ALL04 プロトコール」と呼ばれる臨床試験です。これからお話しするあなたのお子さまの病気に関する多くのことも、過去の患者さまのご協力による臨床試験によって明らかになったことに基づいています。

「臨床試験」とは、これまでに使用経験が多く、効果や有害事象が確認されている治療法を用いる「一般診療」とは異なり、一般診療で使用する治療法よりもさらにより成績を目指して新たに考案された治療方法ですので、その効果や有害事象は未だ確定されていません。ただし、使用される薬剤は、後述するグリベックを除いて、これまでに国内外で多くの使用経験があるものです。

### 3. 小児 ALL と臨床試験

小児の ALL の治療成績は過去 30 年間に劇的に改善して、今では約 70% の患者さまが、化学療法によって治癒するようになりました。しかしながら、Ph<sup>+</sup> ALL をはじめとする約 30% の患者さまは化学療法だけでは治りにくいため、それらの患者さまをどのように治療すべきかについて、世界中で専門家による研究が進められています。日本では小児の ALL の 1 年間の発生数は、わずかに約 600 人です。特に Ph<sup>+</sup> ALL は、この中の 4~5% (20~30 人くらい) とされています。このような状況で個々の病院が少数の患者さまに思い思いの治療法を行っても、その治療法が本当に有効であるか、また他の治療法より優れているのかはいつまでたってもわかりません。そこで、その時点で最も良い治療法と考えられるものをできるだけ多数の患者さまに対して行い、問題点を探し出して解決し、より良い治療法を開発するという手法が必要であると考えられています。白血病は、その中でいくつかの病型に分類されます (Ph<sup>+</sup> ALL もその一つです) が、それぞれの病型により病気の性質や治療効果が異なります。そのため、患者さまひとりひとりの白血病細胞の性質を統一した検査方法で詳しく調べ診断し、治療効果と対比して、新たな治療法を開発する必要があります。



### 4. この臨床試験の目的

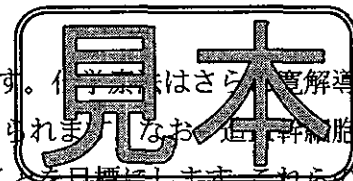
多くの白血病では、その細胞が特別な染色体異常を持つことが知られています。染色体には生命の設計図である遺伝子が存在しますが、白血病では他の細胞の染色体は正常でありながら、白血病細胞だけが特別な染色体異常を持っています。先にも述べましたが、これらの染色体異常の中にフィラデルフィア染色体 (Ph) の異常があり、9 番の染色体と 22 番の染色体の一部が入れ替わっている状態になっています (転座といいます)。Ph を持つ白血病では成人に多くみられる慢性骨髄性白血病がよく知られていますが、ALL でも Ph を持つものがあり、成人 ALL の 20% 以上、小児 ALL の 4~5% の割合で見られます。Ph 異常が起こる原因はわかっていませんが、Ph を持つ ALL (Ph<sup>+</sup> ALL) は、化学療法だけで治癒させることが難しいことが近年の研究からわかってきました。化学療法により寛解に入る症例は多いのですが、再発することが多く、一旦再発すると治癒は困難となります。そのため、Ph<sup>+</sup> ALL の患者さまに対しては、化学療法で寛解に入ったあとに骨髄移植などの造血幹細胞移植が試みられてきました。その結果、日本でも諸外国でもこれらの移植療法によって治癒した患者さまが多数報告されています。現在の課題は、いかに早く Ph<sup>+</sup> ALL を診断できるか、またいかに多くの Ph<sup>+</sup> ALL の患者さまに対して寛解中に移植療法が行えるかということです。

以上をふまえて、本臨床試験の目的として下記の 4 項目を定めました。

- 1) 第 1 寛解期の小児 Ph<sup>+</sup> ALL に対するメシル酸イマチニブ (商品名 グリベック) の効果を定量的微小残存病変検出法により評価すること。
- 2) 寛解導入率を上昇させること。
- 3) 第 1 寛解期での移植可能症例の割合を増加させること。
- 4) Ph<sup>+</sup> ALL 症例の予後を改善させること。

## 5. 臨床試験の方法について

治療は抗がん剤を用いた化学療法と、造血幹細胞移植から成ります。治療はさらに寛解導入療法、強化療法、再寛解導入療法、グリベック単独投与法に分けられます。なお、造血幹細胞移植は強化療法中に定められた時点からできるだけ速やかに行うことを目標とします。これらのすべての治療を終了するまでに、だいたい7~9ヶ月かかります。



### 寛解導入療法

寛解状態にする治療を寛解導入療法とよびます。まず1週間のプレドニゾロンの単独投与を行います。この期間に、その後の多剤併用化学療法に向けて体の状態を整えるとともに、ALLの病型を決定します。初診時の検査でフィラデルフィア染色体が陽性の患者さまは、本臨床試験の登録をお願いすることになります（それがこの説明です）。

2週目から5週目まではプレドニゾロン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、ダウノルビシン、L-アスパラギナーゼの5種類の薬剤を使用します。プレドニゾロンは通常内服で投与されますが、他の薬剤は静脈内に投与されます。

この期間中、腰椎穿刺を行い、3回の髄注が行われます。用いられる薬剤は、メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾンです。

治療開始後43~50日たち、正常造血が回復してきた時点で骨髄穿刺を行い、寛解の有無を確かめます。

### 強化療法

寛解導入療法で寛解になると血液検査所見は正常になりますが、それでも体の中にはまだ白血球細胞が残っています。せっかく寛解になっても白血球細胞が残っているとそれがまた増えてきて再発してしまうことがこのデータからわかっています。そこで残っている白血球細胞を、化学療法を用いてより少なくするのが強化療法です。強化療法は2つの要素から成っています。この治療は東京小児がん研究グループ (TCCSG) において1995年から行われているもので、すでに250例以上の小児のALLに対して用いられています。

第1相では大量シタラビン、L-アスパラギナーゼ（皮下注）、メチルプレドニゾロンと髄注が1回行われます。約3週間で造血が回復します。

第2相ではシクロホスファミド、シタラビンと6-メルカプトプリン（経口）を用います。また髄注治療が3回行われます。この治療からの造血の回復には2-3週を要します。

### 再寛解導入法

強化療法終了後、再び寛解導入療法に似た治療が行われます。

デキサメタゾン（経口）、ピンクリスチン、ドキシソルビシン、L-アスパラギナーゼの4種類の薬剤を約3週間にわたって使用します。髄注が1回行われます。

## グリベック単独投与法

グリベックは、Ph 陽性細胞で特異的にみられる分子のみを標的として使われた薬剤と同じく Ph を持つ慢性骨髄性白血病に対する有効性が認められ、厚生労働省が認可した薬です。この臨床試験の目的の一つはグリベックが Ph<sup>+</sup> ALL に対して効果を有するかどうかを調べることです。この段階では白血病細胞は見かけ上骨髄から消えています。しかし、骨髄の分子生物学的手法を用いた精細な検査を行うと、多くの例では、100 個の細胞に 1 個以下と少ないレベルではあるものの、白血病細胞が残存していることがわかっています。グリベックを 2 週間用いることにより、この少ないレベルの白血病細胞をさらに減少させることを目標にします。骨髄細胞を用いて後述するような分子生物学的な検査を行うことにより、Ph を有する細胞、すなわち残っている白血病細胞数を推計することが可能と考えられていますので、この検査を行うことにより、グリベックの効果を測定します。グリベックは内服で投与され、通常の抗がん剤にくらべ副作用は少ないとされていますが、吐き気や食欲不振等の消化器症状や浮腫（むくみ）、貧血などが知られており、胸水（胸に水がたまる）や心不全などの重篤な副作用もわずかですが報告されています。ただし、今まで小児に対してはあまり多く用いられていませんので、予期せぬ副作用が出ないかどうか、注意して観察します。

2 週間の治療が終了した後、同種造血幹細胞移植が行われますが、すぐにドナーが見つからない場合等には、引き続きグリベックの投与を続け、最大 5 週間まで延長して用います。

グリベックを 5 週間投与してもドナーが得られない場合には、次の強化療法を行います。

## 移植前追加強化療法

大量シタラピン、エトポシド、メチルプレドニゾンと髄注が 1 回行われます。約 3 週後に造血が回復します。その後、同種造血幹細胞移植が行われます。

## 造血幹細胞移植 (SCT)

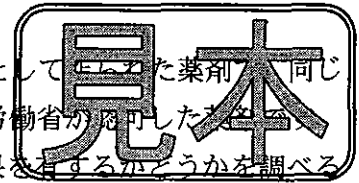
この治療プロトコールでは、すべての第 1 寛解の患者さまに対して SCT を行うことを目的とします。あなたのお子さまの HLA（白血球のタイプ）を調べ、適合するドナーが得られるかどうかを次の優先順位にしたがって調べます。

1. 血縁ドナー
2. 非血縁骨髄バンクドナー（日本骨髄移植推進財団による骨髄バンクにて）
3. 非血縁臍帯血ドナー（日本臍帯血バンクネットワークにて）

なお自家移植（患者さま本人の細胞を用いる移植）は行いません。

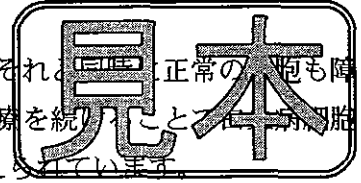
SCT の前処置は、全身放射線照射とシクロホスファミド、エトポシドですが、この方法は今までに小児の白血病に対して数多く行われているものです。

SCT を行われた患者さまはこれで治療が終了します。



## 6. この臨床試験において期待される効果と予期される副作用

治療で用いる抗がん剤により白血病細胞が死滅していきませんが、それと同時に正常の細胞も障害を受けます。しかしながら正常の細胞の方が障害が軽いので、治療を続けることにより白血病細胞の方がどんどん減ってゆく状態となり、治療効果が得られると考えられています。



白血病では正常の白血球の機能が低下するために、細菌や真菌に対する抵抗力が弱くなり、肺炎や敗血症（細菌が血液に入り全身に波及すること）などの感染症にかかりやすくなります。また、止血作用を担う血小板の減少や凝固因子の欠乏が起き、出血しやすい状態になります。これは化学療法により一時的に増強されることもあります。これらを予防したり治療したりするために、必要に応じて好中球（白血球の一種で、細菌や真菌を殺す作用があります）産生刺激因子（G-CSF）、抗生物質、赤血球・血小板の輸血などの補助療法を受ける必要があります。また、清潔な個室に入らなければならないこともあります。

抗がん剤の治療による主な副作用・合併症は、吐き気、嘔吐、下痢、口内炎、脱毛、造血障害（白血球減少、貧血、血小板減少）、感染症（肺炎、敗血症）、出血、梗塞（脳が多い）、発熱、末梢神経障害（手足のしびれ、便秘、麻痺性イレウスなど）、膀胱炎、薬物に対するアレルギー、心臓・肝臓・腎臓などの内臓に対する毒性です。これらのほとんどは一過性・可逆性であり、また予期することが可能です。しかしながら予期できない副作用や合併症が出現する可能性があります。ひどい場合にはこれらの副作用や合併症が致死的になる場合もあり得ます。

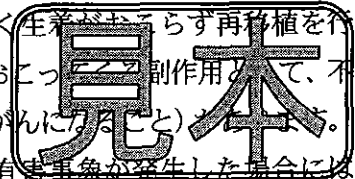
本臨床試験で使用するグリベックはこれらの抗がん剤にくらべ副作用は少ないとされていますが、吐き気や食欲不振等の消化器症状や浮腫（むくみ）、貧血などが知られており、胸水（胸に水がたまる）や心不全などの重篤な副作用もわずかですが報告されています。

以上のような副作用・合併症に対しては可能な限り予防処置を施行します。また、副作用・合併症が出現した場合には、速やかに適切な処置を行います。

同種 SCT に際しては、しばしば移植片対宿主病（GVHD）が起こることがあり、それを予防あるいは治療するために免疫抑制剤を使用することがあります。GVHD が強く出すぎてしまうと危険ですが、ある程度の GVHD には白血病の再発を予防する効果も知られています。

SCT に際しては特有の副作用や合併症があります。一つは移植前処置により起こるものです。この時用いられる大量エトポシド、大量シクロホスファミドによる副作用は、上記の抗がん剤による一般的なものに加えて、出血性膀胱炎と心毒性が特徴的であり、対策が必要になります。全身放射線照射に際しては頭痛・吐き気・嘔吐が起こりますが、長期的には内分泌系（ホルモン）の障害により不妊症や低身長になることがあります。移植後は好中球減少が長期にわたるため、無菌室に入り厳重に感染症に対する予防処置を講じます。生着（好中球が回復すること）後はウイルス感染症（サイトメガロウイルス肺炎、アデノウイルス膀胱炎など）に気をつけなければなりません。また先に述べた GVHD が起こることがあります。移植後3ヶ月までにみられる急性 GVHD の症状は発熱・皮疹・下痢・肝機能異常です。一方、それ以後にみられる慢性 GVHD の症状は肝機能異常・皮疹のほか、眼の乾燥・口内の乾燥・肺や消化管（胃や大腸）の問題など多彩です。症状に応じて免疫抑制剤を用いることとなります。免疫抑制剤にも、感染をおこしやすくなるこ

とや時には脳症を引き起こす等の副作用があります。また、うまく生着がとれず再移植を行わなければならないこともあります。さらに、移植から何年も後におこった副作用として、不妊や成長障害、二次がん（治療に用いた放射線や抗癌剤によって別のがんになること）などがあります。予想される危険については十分配慮して治療を行います。万一有害事象が発生した場合には、直ちに適切な処置を行います。



## 7. 他の治療法の有無とそれを行う際の利益・不利益

この臨床試験に参加されない場合でも、この病気を治すためには抗がん剤による寛解導入療法を受けなければなりません。ご希望があればここで述べた臨床試験による治療法以外の化学療法を行うことも可能です。しかし、使用する薬剤が異なっても上で述べたものと同じような副作用があります。また、SCTを行わず化学療法だけで治療をすることも可能ですが、これは今までの研究からSCTを行なう場合に比べて治癒の可能性が低くなることが予測されますので、現時点ではあまりおすすめしていません。

従来の治療法を用いることの利益は、既に治療成績や副作用が明らかになっているため、治療効果などの予測が可能なこと。一方、不利益としては、明らかになっている以上の治療成績を期待できないことがあげられます。

## 8. この臨床試験に参加することで得られる利益・不利益

この臨床試験に参加することによる経済的な利益も不利益も生じません。

本臨床試験は、現時点で得られるあらゆる情報を総合して、最も優れた治療成績が得られるように治療計画を作成しています。そのため、従来の治療法より優れた治療効果が得られる可能性が期待できます。しかし一方で、予測される治療成績はあくまでも見込みです。個々の患者さまの状態（体力などを含む）にも左右されますので、場合によっては従来の治療法を下回ることも考えられます。また、予想外の副作用や晩期障害が起こる可能性があります。

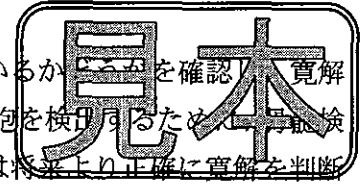
## 9. 使用される薬剤と医療費負担について

グリバックを除いて、この治療プロトコールで使用する薬剤は全て厚生労働省より認可を受け保険適応になっているもので、これまで国内だけでなく、欧米でも広く使用され、白血病治療薬として評価されているものです。グリバックは慢性骨髄性白血病に対する保険適応はありますが、ALLに対する承認は得られていません。この臨床試験はALLに対する効果を明らかにしようとするものです。

医療費については、18歳未満発症の急性白血病の患者さまに対しては20歳までは保険診療における自己負担金は小児慢性疾患事業によって支払われます。また治験薬剤であるグリバックは製薬会社から無償で提供されます。ただし、場合によっては、差額室料やHLA検査、移植コーディネートにかかる費用等は患者さまに請求されます。また、副作用により健康に被害が生じた場合の補償は、一般診療での対処法に準じます。製薬会社からの補償はありません。

## 10. 微小残存白血病細胞の検出検査について

本臨床試験では、顕微鏡で血液または骨髄に白血病細胞が残っているかどうかを確認し、寛解の判定を行っています。さらに客観的かつ高感度に残存白血病細胞を検出するために、寛解検査時に採取した骨髄を用いて遺伝子レベルで検査を行います。これは将来より正確に寛解を判断する方法として期待されていますが、まだ研究の段階でこの検査によってお子さまの診断をするわけではありません。（お子さまの残存細胞の確認は従来通り顕微鏡によって行います。）



## 11. プライバシーの保護

この臨床試験に参加された場合、あなたのお子さまの診療録（カルテ）および診療情報の一部は、治療期間の3.3年に加え、治療後の観察期間の4年の間、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内に設置されたJPLSGデータセンター（責任者：瀧本哲也 臨床疫学研究室長）に報告されますが、厳重に管理され、プライバシーは保護されます。

## 12. 本臨床試験への参加は任意であること

この臨床試験に参加されるかどうかは任意であり、強制するものではありません。たとえこの臨床試験に参加されなくても、今後の治療において不当な扱いを受けることは決してありません。その場合には、別の治療を受けていただくことが必要になりますので、担当の医師をよくご相談ください。

また、一旦この臨床試験への参加を同意された後や、すでに治療を開始した後であっても、いつでもご同意を撤回することができます。それによってあなたのお子さまが治療面で何ら不利益を被ることはありません。かりに、あなたが同意を撤回された場合でも、あなたのご希望やあなたのお子さまの病状に基づいて、その後のことについてご相談させていただきます。このほか、この臨床試験について何か疑問などございましたら、治療のどの段階であっても、どうぞご遠慮なくお申し出ください。

## 13. 医療記録の閲覧、臨床試験の結果公表について

この臨床試験に参加された場合、データが正しく記載されているかどうかを確認するために、あなたのお子さまの診療記録が関係者に閲覧される可能性があります。これについてもご了解ください。

また、この臨床試験の結果を広く知ってもらうために、結果を医学雑誌や学会で発表することを予定しています。このとき、この臨床試験に関連する範囲内に限って、あなたのお子さまの医学的情報を公表することとなりますが、患者さまがどなたであるかが特定されるような個人情報は保護され、公表されることはありません。



## 14. 本臨床試験に参加される場合の手続き

この臨床試験では、参加を決められた方から書面による同意を得ることになっております。以上の内容を十分理解し、参加することを選択された場合は、別紙の同意書にご記入ください。また、お子さまご自身にも病気のことやこれからはじめる治療について説明し、理解して治療を受けてもらいたいと考えています。16歳以上の患者さまからはご本人の了解（アセント）も書面でいただきたいと考えておりますので、ご理解ください。



## 15. いつでも質問できること

この臨床試験について、また治療上のさまざまな質問については、いつでも各施設の担当医師または研究代表者に質問できます。遠慮なさることなくお尋ねください。

## ○ 相談、問い合わせ時の連絡先

担当医師：氏名 \_\_\_\_\_

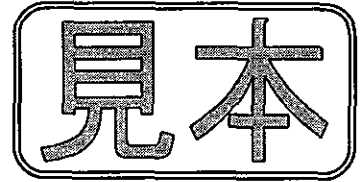
所属 \_\_\_\_\_

## JPLSG Ph1-ALL 委員会

研究代表者：真部 淳（聖路加国際病院 小児科）  
〒104-8560 中央区明石町 9-1  
TEL：03-3541-5151 / FAX：03-3547-3330  
E-mail：manabe-luke@umin.ac.jp

ピーエイチプラス エーエルエル リンパ性白血病  
Ph<sup>+</sup> ALLO4 臨床試験について

かんじゃほんにんよう  
(患者本人用)



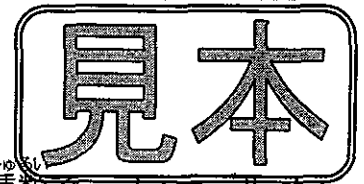
はじめに

これから、この病院でのあなたの病気の治療をどうするか、あなたといっしょに考えたいと思います。すこしむずかしいかもしれませんが、よく読んで、またわからないことはお医者さんにも説明してもらって、あなたのこれからの治療について決めたいと思います。わからないことや、心配なことがあるときは、遠慮せず、どしどし質問してください。

1. あなたの病気とこれからのこと

これまでの検査の結果で、あなたの病気は「急性リンパ性白血病（ALLとよびます）」という病気であることがわかりました。白血病というのは、骨の中にある「骨髓」という血液を作る場所で、働きの悪い白血球が増えていって、健康な血液をじょうずに作れなくなる病気です。この病気はそのままにしておくと、悪い細胞がどんどん増えてしまって、命にかかわる状態になります。ですから、できるだけ早く治療をはじめることが必要です。

この病気の治療には、抗がん剤という薬を使います。これを「化学療法」とよびます。そして、化学療法で悪い細胞をやっつけた後、健康な人の骨髓の細胞をもらってあなたの骨髓がちゃんと血液を作ることができるようにする「骨髓移植」を



する場合もあります。

あなたの病気は、急性リンパ性白血病の中でも特別な種類で、フィラデルフィア

ア染色体陽性型急性リンパ性白血病といえます。

## 2. フィラデルフィア染色体陽性型急性リンパ性白血病について

ALLという病気は、あなたの体の中にある「染色体」という体の設計図にあたるものの中のほんの一部が他の人たちと少し違っていることによってなる病気です。そしてフィラデルフィア染色体とよばれているところに違いがあることによってかかるのが、フィラデルフィア染色体陽性型急性リンパ性白血病（これからはPh<sup>+</sup> ALLとよびます）です。Ph<sup>+</sup> ALLは子どものALLの中の4~5%（1年で25人）くらいで、とても少ない病気です。

さっきも少し説明をしましたが、Ph<sup>+</sup> ALLは、いままでの薬だけの化学療法では治りにくい病気です。薬で治療すると血液と骨髄から白血病細胞が減っていき、顕微鏡で見ても見つからなくなります。これを「寛解」といって、この状態になるとあなたの体もずいぶん楽になります。でも、いちど白血病細胞が減ってもまた増えてくることがあります。これを「再発」といいます。再発する人は60~70%と多くて、再発をしたらとても治りにくくなります。だから、再発する前に骨髄移植（健康な人の骨髄細胞をもらうこと）や臍帯血移植（赤ちゃんの臍の緒に



ある血液の細胞をもらうこと) をします。こういった移植を、

移植といいます (ここからあとは「移植」とよびます)。化学療法と造血幹細胞移植

をすることで、日本でも外国でもたくさんの患者さんが治っています。

### 3. 臨床試験 (新しい治療法を試す研究) について

この病気の治療法は進歩して、治る患者さんはどんどん増えてきました。でも、

これまでの治療法では必ずしも全部の患者さんを治すことはできませんでした。そ

こで、より多くの患者さんを治すことのできる、より良い治療法の研究を進めてい

ます。このような、これまでとは違った新しい治療法を試みることを臨床試験と

いいます。いま、この病院でも P h<sup>+</sup> ALL の新しい治療法の臨床試験をし

ています。この新しい治療法は、日本中のたくさんの専門の先生たちが協力し

て考え、進めています。そして、できるだけたくさんの P h<sup>+</sup> ALL の患者さん

にこの新しい治療を受けてもらって、いままでの治療よりどのくらい良いのか、ど

ういう悪い点があるのかを調べたいと思っています。

あなたの病気の場合は、この臨床試験に参加し、これから説明する新しい

治療法を受けるのが良いと、先生は考えています。これから、この臨床試験につ

いてくわしく説明しますので、しっかり理解してほしいと思っています。そして、

お父さん、お母さんとよく話し合って、どういう治療を受けるかを決めてください。