

(参考資料4) 臨床研究プロトコール

日本小児白血病リンパ腫研究グループ
Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group
LCH 委員会

小児ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対するリスク別臨床研究
LSG-09 計画書

プロトコールコンセプト

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業
「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究」班

研究代表者/研究事務局

代表者氏名： 森本 哲
所属機関： 自治医科大学

プロトコールコンセプト作成者名
森本 哲

2009年12月24日 JPLSG プロトコールレビューワーキング承認

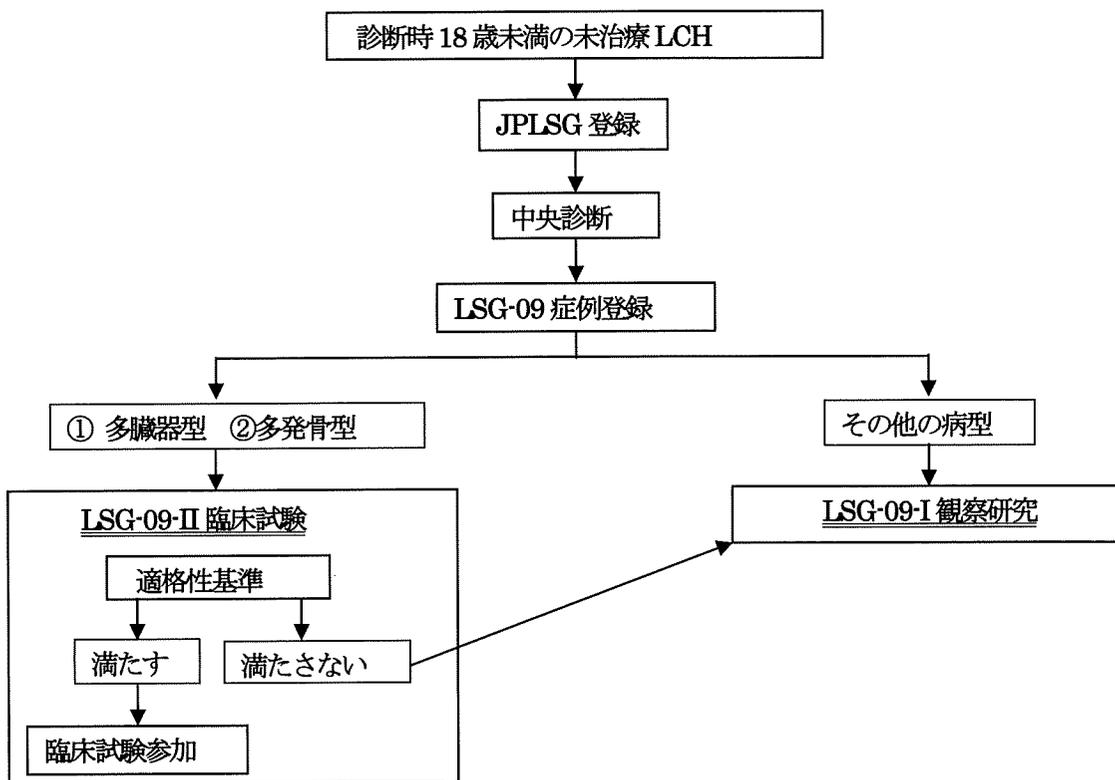
- 0. シェーマ
 - 0-1. 全体のシェーマ
 - 0-2. LSG-09-II 臨床試験のシェーマ
- 1. 目的とエンドポイント
- 2. 対象
- 3. 予定登録数と試験期間
- 4. 背景
 - 4-1. 本研究の対象疾患と対象群および頻度
 - 4-2. 対象群に対する標準治療と治療成績
 - 4-2-1. 海外の治療成績
 - 4-2-2. 国内の治療成績
 - 4-3. 観察研究と臨床試験の治療レジメン設定の根拠
 - 4-3-1. 多発骨型以外の単一臓器型
 - 4-3-2. 多臓器型
 - 4-3-3. 多発骨型
 - 4-3-4. 反応不良例の取り扱い
 - 4-4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約
 - 4-4-1. 予想される利益
 - 4-4-2. 予想される不利益
 - 4-5. 本試験の意義
 - 4-6. 計画されている次期試験
- 5. 本試験に用いる基準・定義
 - 5-1. ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の定義
 - 5-2. 診断日の定義
 - 5-3. 診断時の評価項目
 - 5-3-1. 臨床評価項目
 - 5-3-2. 検査評価項目
 - 5-4. 病型の定義
 - 5-5. 臓器浸潤の評価基準
 - 5-5-1. 骨浸潤
 - 5-5-2. 皮膚浸潤
 - 5-5-3. リンパ節浸潤
 - 5-5-4. 軟部組織浸潤
 - 5-5-5. 粘膜浸潤
 - 5-5-6. 胸腺浸潤
 - 5-5-7. 甲状腺浸潤
 - 5-5-8. 視床下部-下垂体浸潤
 - 5-5-9. 中枢神経浸潤
 - 5-5-10. 消化管浸潤
 - 5-5-11. 肝浸潤
 - 5-5-12. 脾浸潤
 - 5-5-13. 肺浸潤
 - 5-5-14. 造血器浸潤

- 5-6. リスク臓器浸潤の定義
- 5-7. 臓器不全の定義
- 5-8. 治療開始後の評価と検査
- 5-9. 治療反応の定義
 - 5-9-1. 多臓器型
 - 5-9-2. 単一臓器型
- 5-10. 病勢の定義
- 5-11. 不可逆的病変の定義
- 5-12. 再燃の定義
- 6. 患者選択基準
 - 6-1. 適格規準
 - 6-2. 除外基準
- 7. 中央診断
- 8. LSG-09-II 臨床試験の治療計画
 - 8-1. プロトコール治療概要
 - 8-2. 薬剤の名称と投与量算定方法
 - 8-2-1. 本プロトコール治療で使用する薬剤名
 - 8-2-2. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方
 - 8-2-3. 生後1か月未満の児と肥満児の取り扱い
 - 8-2-4. 薬剤投与量計算時の有効数字
 - 8-2-5. 薬剤の変更基準
 - 8-2-5-1. 症状に対する治療変更基準
 - 8-2-5-2. 薬剤毎の変更基準
 - 8-3. 臨床試験レジメン
 - 8-3-1. 臨床試験の適格基準を満たす例は全症例、寛解導入Aで開始する
 - 8-3-2. 寛解導入AにGR/PR例は早期維持相Aに進む
 - 8-3-3. 早期維持相AにGR/PRの多臓器群は後期維持相Cに進む
 - 8-3-4. 寛解導入AにNR例は寛解導入Bに進む
 - 8-3-5. 寛解導入BにGR/PR例は早期維持相Bに進む
 - 8-3-6. 早期維持相BにGR/PR例の多臓器群は後期維持相Cに進む
 - 8-4. 予期される有害反応
 - 8-5. 併用療法
 - 8-6. 支持療法
- 9. 効果判定の方法と判定基準
- 10. エンドポイントと統計学的考察
 - 10-1. エンドポイントの定義
 - 10-1-1. 無イベント生存率
 - 10-1-2. 尿崩症発生率
 - 10-1-3. 有害事象発生率
 - 10-1-4. 寛解導入Aの反応率
 - 10-1-5. 全生存率
 - 10-2. エンドポイントの設定根拠
 - 10-2-1. プライマリーエンドポイントの設定根拠

- 10-2-2. セカンダリーエンドポイントの設定根拠
- 10-3. 症例集積見込み
- 10-4. 臨床的仮説と登録数設定根拠
 - 10-4-1. 多臓器型
 - 10-4-2. 多発骨型
- 11. 観察研究の推奨レジメン
 - 11-1. 単一骨型の症例
 - 11-2. 皮膚単独型の症例
- 12. 文献

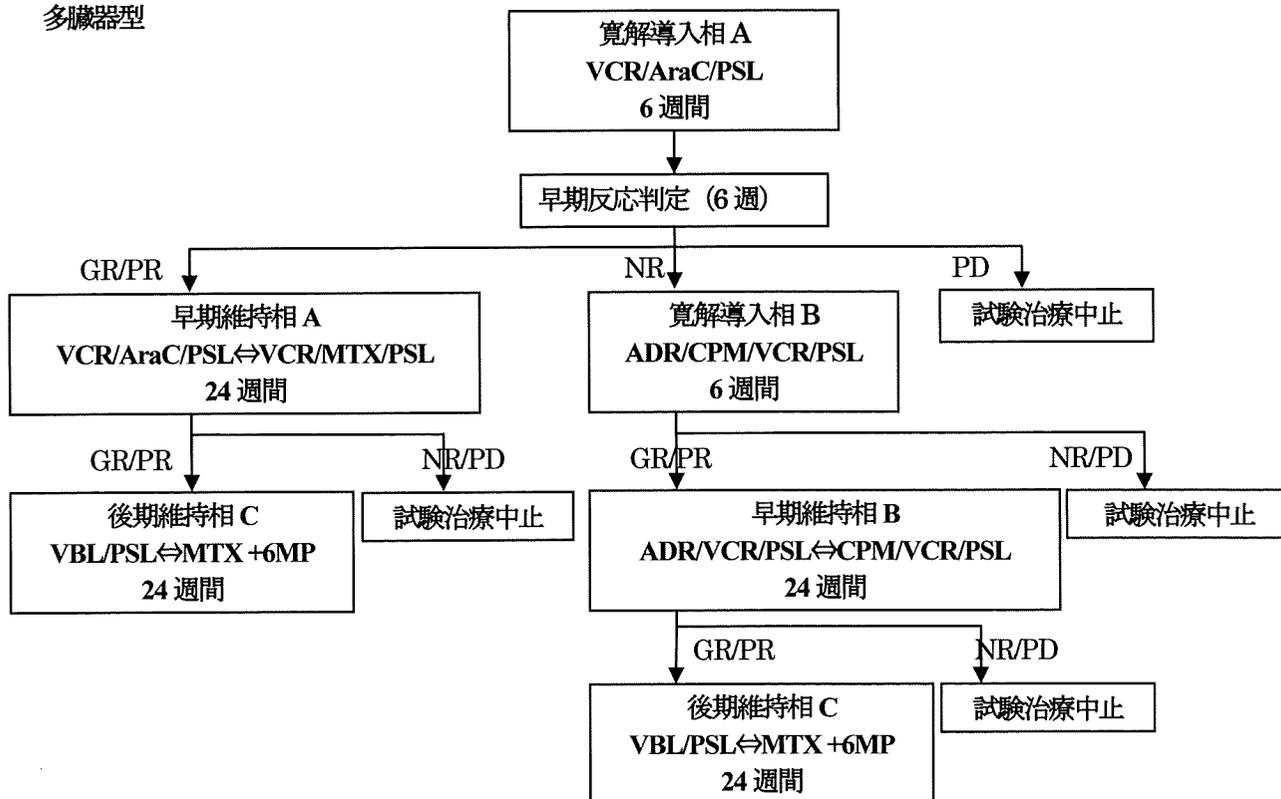
0. シェーマ

0-1. 全体のシェーマ



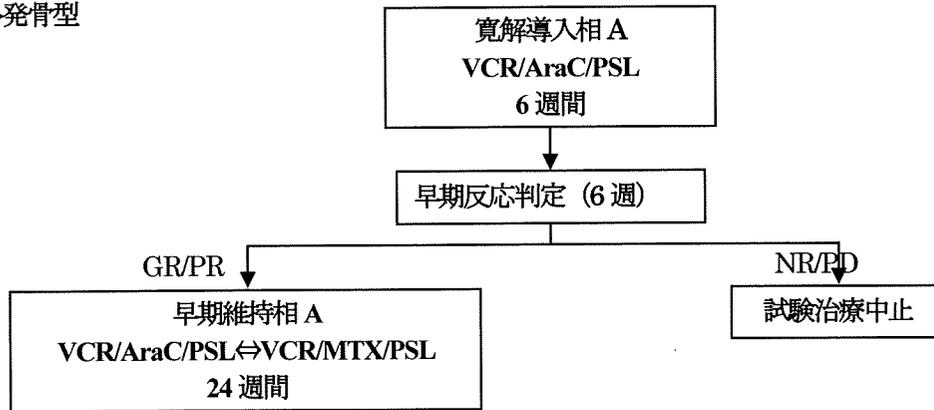
0-2. LSG-09-II 臨床試験のシェーマ

多臓器型



*維持相の途中で、AD-p となった場合には試験治療中止。

多発骨型



*維持相の途中で、AD-p となった場合には試験治療中止。

1. 目的とエンドポイント

1) 前方視的観察研究により 18 歳未満の新規に診断されたランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の治療実態と予後の実像を的確に把握する。

2) 多臓器型と多発骨型の 18 歳未満の新規に診断された LCH に対し、ビンクアルカロイドを強化した化学療法を行なうことにより、再燃率が低下するかどうかを検証する。

臨床試験を行う多臓器型と多発骨型以外の例は治療内容を規定せず観察研究とする。

《LSG-09-I：観察研究における評価項目》

- ・診断 3 年時点での無イベント生存率
- ・診断 3 年時点での全生存率
- ・尿崩症発症率

病型と治療内容と合わせて解析する。

《LSG-09-II：多臓器型及び多発骨型を対象とした早期維持相の強化した化学療法による再燃率低下の検証 多施設共同第 II 相臨床試験臨床試験》

プライマリーエンドポイント

- ・病型別の診断 3 年時点での無イベント生存率

セカンダリーエンドポイント

- ・有害事象発生率
- ・診断 3 年時点での全生存率
- ・寛解導入 A の反応率
- ・LCH 病勢臨床スコアの妥当性
- ・尿崩症発症率

2. 対象

《LSG-09》

18 歳未満の新規に診断されたランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の全例。

《LSG-09-I：観察研究》

LSG-09 の対象から LSG-09-II 臨床試験への参加例を除外した例 (多発骨型以外の単一臓器型)。LSG-09-II 臨床試験に参加後、事後不適格となった場合は、LSG-09-I 観察研究の解析対象とする。

《LSG-09-II：臨床試験》

LSG-09 の対象のうち、多臓器型と多発骨型とする。

3. 予定登録数と試験期間

予定登録数 : I. 観察研究 75 例、II. 臨床試験 123 例 (多臓器型 71 例、多発骨型 52 例)

総試験期間 : 計 7 年間

登録期間 : 2010 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 12 月 31 日 (4 年間)

追跡期間 : 2017 年 12 月 31 日まで (登録期間終了後 3 年)

4. 背景

4-1. 本研究の対象疾患と対象群および頻度

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は主として乳児期に発症する希少疾患である。骨髄に起源を有する抗原提示細胞の 1 つであるランゲルハンス細胞が単クローン性に増殖したものである。この増殖が腫瘍性か反応性か

については結論が出ていない。

従来 histiocytosis X と呼ばれ、Letterer-Siwe、Hand-Schuller-Christian、eosinophilic granuloma の3型に分類されていたが、すべて Langerhans 細胞由来の疾患であることが判明し、一括して LCH と呼ばれるようになった。現在では、多臓器に浸潤を認める多臓器型と、単一臓器に局限した Single-system 型 (SS 型) に分類され、後者はさらに、単一臓器単一病変型の Single-system syngle-site 型 (SS-s 型) と、単一臓器多病変型の Single-system multi-site 型 (SS-m 型) に分類される。SS 型のほとんどは骨病変で、皮膚、リンパ節などに単独病変を示す例も少数みられる。多臓器型では皮膚と骨病変の頻度が高いが、肝、脾、肺、胸腺、造血器などのさまざまな臓器に病変が見られる[1]。診断時年齢が2歳未満の例と、肝または脾・肺・造血器 (リスク臓器) に浸潤のある例の生命予後は不良である[2]。

1980年代後半から1990年代前半に本邦で行われた疫学調査では、本邦でのLCHの年間発症数は数十例と推計される。発症年齢のピークは病型により大きく異なり、多臓器型はほとんどが3歳未満であるのに対し、SS型は3歳未満になだらかなピークがあるが、年長児にも多く見られる。死亡率はSS-m型で0-3%、多臓器型で20%近くに上った[3,4]。

また、一旦病変が消えても多臓器型 LCH の約半数の例は再燃すること、尿崩症や成長障害、難聴などの不可逆的病変が多臓器型の70%以上に、SS型の24%に発生すること、再燃例では特に不可逆的病変が多いことが報告されている[5,6]。

長幹骨の単一病変や皮膚単独病変などのLCHは自然治癒することもあるが、多発骨型や多臓器型LCHは、生命予後や再燃、不可逆的病変の観点からすると、臨床的には悪性腫瘍の性格をもつ。多臓器型LCHについては、全例が化学療法の適応となるコンセンサスが得られている[7]。多発骨型は多剤併用化学療法を行ったほうが、再燃率が低下すること[8]が報告され、Histiocyte SocietyによるLCH-III studyでは、多発骨型も化学療法の適応としている[9]。単一の骨病変や皮膚単独病変など多発骨型以外のSS-m型については、標準的な治療はない。その中で、CNSリスク型 (「5.4. 病型の定義」参照) は尿崩症発症率が高いこと[10]が報告され、Histiocyte SocietyによるLCH-III studyでは化学療法の適応としている[9]。

本邦での18歳以下のLCHの年間発症頻度は、多臓器型で25-30例、多発骨型で15-20例、SS-S型で25-30例と推定される。

4.2. 対象群に対する標準治療と治療成績 (表1,2)

4.2-1. 海外の治療成績

LCHに対しては、1980年代までに、ビンクリスチン (VCR)、ビンブラスチン (VBL)、シクロフォスファミド (CPM)、メソトレキセート (MTX)、6メルカプトプリン (6MP)、アントラサイクリン、ステロイド剤などの化学療法薬が、単剤または組み合わせて使用され、一時的な効果も含め、50-60%の患者に有効であると報告されてきた。Egelerら[11]は、シタラビン (AraC) 100mg/m² x 4日、VCR 1.5mg/m² x 1日にプレドニゾン (PSL) を組み合わせ、2週ごとから6週ごとに9回繰り返す治療の成績を報告した。多臓器型LCHでは、リスク臓器浸潤 (肝・脾・肺・造血器浸潤: 「5.5. 臓器浸潤の評価基準」、 「5.6. リスク臓器浸潤の定義」参照) のある8例中、5例がNAD (no active disease: 「5.10. 病勢の定義」参照)、1例が再燃、2例が死亡、リスク臓器浸潤のない8例中、7例がNAD、1例が再燃、多発骨型LCHでは2例中、1例がNAD、1例が再燃であった。少数例での検討ではあるが、過去の報告に比べその成績は優れていた。一般的には、ビンクアルカロイド (VCR または VBL) とステロイド剤を組み合わせ、それにMTXのような第3薬を加えるのが多臓器型LCHの標準的な第1選択治療とされている[12]。

オーストリアグループによるDAL-HX83/90プロトコール[8,13]では、多臓器型とSS-m型LCHを対象とした。寛解導入としてエトポシド (VP16) にVBL/PSLを併用した強力なレジメンを用い、維持療法としてDAL-HX83では6MP/VBL/PSL (SS-m型)、6MP/VBL/VP16/PSL±MTX (多臓器型)、DAL-HX90ではVP16/PSL (SS-m型)、6MP/VBL/VP16/PSL (多臓器型) で治療を行った。治療期間は12か月で、VP16の投与量は、SS-m型で900-1,850

mg/m²、多臓器型で2,100-2,300 mg/m²であった。ビンクアルカロイドとVP16の組み合わせによる初期治療の強化と長期の維持療法の効果を検証するための試験であったが、ビンクアルカロイドとしてVBLを選択した理由は示されていない。SS-m型の初期反応率94%、再燃率18%、死亡率0%、DI発症率4%（観察期間3.9-11.5年）、多臓器型の初期反応率79%、再燃率30%、死亡率19%、DI発症率22%（観察期間4-11.7年）であった。多臓器型の初期反応率の高さと再燃率の低さは優れていたが、死亡率は低いとは言えなかった。また、この治療研究では、初期治療反応不良群の死亡率は69%にも上り、死亡例の3/4はこの群からであり、初期反応率（6週時点）が生命予後因子となることが明らかとなった[14]。

Histiocyte societyによる初の国際プロトコールLCH-I（1991-95年）[15]では、多臓器型LCHに対しVBL/PSLとVP16/PSLのランダム比較試験が行われた。治療期間は6か月であり、VP-16の投与量は、3,600 mg/m²であった。VBL群とVP16群で、初期反応率、再燃率（寛解後3年時点）、死亡率（3年時点）はそれぞれ、58% vs 65%、61% vs 55%、24% vs 17%で、両群間に有意な差はなかった。DI発症率は23%で、これも両群に差はなかった。このことより、二次性AMLの副作用が知られているVP16を多臓器型LCHの全例に対し使用する利点は否定された。また、3剤以上の薬剤を用い12か月間治療をしたDAL-HXプロトコールに比べ、全生存率に差はなかったが、初期反応率・再燃率ともに劣り、多剤での長期治療の重要性が明らかとなった。生命予後因子として、診断時年齢とリスク臓器（肝・脾・肺・造血器）浸潤に加え、初期反応率（6週時点）が重要であることが明らかとなった。この治療研究では、初期治療反応不良群の死亡率は36%とDAL-HXプロトコールよりも低かった。これはVBL/PSLまたはVP16/PSLによる初期治療反応率が53%、特にリスク臓器浸潤のある例では45%と低く、DAL-HXでは初期治療に反応した例がLCH-Iでは初期治療反応不良群に含まれていたためと考えられる。

Histiocyte societyによる2つめのプロトコールLCH-II（1996-2001年）では[16,17]、多臓器型の患者を「低リスク群」（2歳以上かつリスク臓器浸潤なし）と「リスク群」（2歳未満またはリスク臓器浸潤あり）に分類した。リスク群に対するVP16による治療強化の有用性を検討するため、低リスク群はVBL/PSLで、リスク群はVBL/PSLに±VP16（投与量1,800mg/m²）のランダム試験を行った。いずれも治療期間は、6か月であった。「低リスク群」と「リスク群」で、初期反応率、再燃率、死亡率（2年時点）はそれぞれ、87% vs 55%、45% vs 51%、0% vs 40%であった。低リスク群では初期反応率・死亡率とも優れていたが、再燃率の高さが問題として残った。「リスク群」全体で見ると、VP16(-)群とVP16(+)群で、初期反応率、5年生存率、再燃率、不可逆的病変発生率ともに差はなかった（それぞれ、63% vs 71%、74% vs 79%、46% vs 46%、43% vs 37%）。しかし、リスク臓器浸潤あり例では、VP16(-)群よりVP16(+)群のほうが初期反応率、生存率ともに有意に高く、リスク臓器浸潤のある例での治療強化の有効性が示された。しかし、それでも、リスク臓器浸潤あり例の初期反応率は62%にとどまり、リスク臓器浸潤がありかつ6週時点で反応のない例の生存率は35%と著しく低く、予後不良群の救済が課題となった。一方、2歳未満であってもリスク臓器浸潤のない例は、初期反応率（6週時点）、全生存率ともに良好（80%と100%）で、2歳未満というだけでは予後不良因子とならないことが明らかとなった。なお、「低リスク群」については中間成績までしか報告されていない。

Histiocyte societyによる3つめのプロトコールLCH-III（2002-2007年）では、「グループ1」（多臓器型リスク臓器浸潤あり）、「グループ2」（多臓器型リスク浸潤なし）、「グループ3」（多発骨型+CNSリスク型）に分類した。「グループ1」では、生存率の向上にMTXによる初期治療の強化が有用かを検証するためVBL/PSL±MTXのランダム試験が行われた。6週時点で反応不良例には、さらに6週間、計12週間の寛解導入療法がおこなわれた。再燃と不可逆的病変の減少を目指し治療期間は12か月に延長された。「グループ2」では、VBL/PSLによる寛解導入療法を継承し、再燃と不可逆的病変の減少に治療期間の延長が有用かを検証するため、治療期間6か月と12か月のランダム試験が行われた。「グループ3」では、VBL/PSLの治療が再燃と不可逆的病変の減少に有用かを検証するため、6か月の治療が行われた。中間解析の結果では、「グループ1」では、初期治療反応率（12週時点）はMTXの有無で差はなく約70%でMTXによる強化の有効性は示されていない。12週時点での反応率をみると71%にまで上昇しており、6週時点の反応不良例に対する寛解導入療法（VBL/PSL）の繰り返しは効果を上げている。「グループ2」では12か月への治療延長により3年時点での再燃率が55%から42%に減少し、「グループ3」

では、再燃率は約20%と推定されている。中間解析の結果であり、これ以上は明らかにされていない[18]。

Histiocyte societyにより現在検討中の4つめのプロトコールLCH-IVでは、「グループ1」と「グループ2」(多臓器型)に対して、寛解導入治療はLCH-II/IIIと同様にVBL/PSL(6週時点で反応不良例にはさらに6週間、計12週間)とし、維持療法はVBL/PSL±6MPのランダム試験・12か月or24か月のランダム試験としている。LCH-IIIの初期反応率をよしとし、再燃率をいかに下げるかを旨とした試験となっている。「グループ1」(リスク臓器浸潤あり)の初期反応不良例(約30%)に対するサルベージ治療として、2CdA/大量AraC療法[19]を設定している。リスク臓器に再燃した例もこの2CdA/大量AraC療法で治療する。また、「グループ2」(多臓器でリスク臓器浸潤なし)反応不良例とリスク臓器浸潤のない再燃例に対しては、Egelerら[11]のVCR/AraC/PSLによる24週間の治療と、それに続く6MP/MTXによる維持療法、計24か月の治療をサルベージ治療として導入しようとしている。「グループ3」(多発骨型とCNSリスク型)については[グループ1・2]と同じ寛解導入治療を計画しているが、維持療法については未定である。

単一の骨病変や皮膚単独病変など多発骨型以外の単一臓器型については、臨床試験はない。前方視的研究としては、DAL-HX83/90による観察研究があるのみである[8]。DAL-HX83/90では、単一骨型で化学療法を受けた率は8%とわずかであった。再燃率は21%であった。

4-2-2. 国内の治療成績

本邦では、小児LCHの最適な治療を確立することを目的として、1996年に日本LCH研究会(JLSG)が発足し、多病変(SS-m型と多臓器型)LCHに対する多施設共同プロトコール研究が開始された。JLSG-96研究(1996年-2001年)では、Egelerらの方法[11]を応用し6週間のAra-C/VCR/PSLを寛解導入療法(導入A)として用い、それに続く24週間のAra-C/VCR/PSL⇔MTX/PSLによる維持療法(維持A)を設定し、治療期間は計30週間であった。6週時点で導入Aに不応例は、アドリアマイシン(ADR)/CPM/VCR/PSLによる6週間の救済療法(導入B)に移行し、その後ADR/VCR/PSL⇔CPM/VCR/PSLによる24週間の維持療法(維持B)が行われた。

SS-m型:32例と多臓器型:59例が治療され、治療中止を必要とする有害事象はなかった。初期反応率(6週時点)はSS-m型(32例)で97%、多臓器型(59例)で76%とDAL-HX[13]と同等に良好であった。また、リスク臓器浸潤あり群の初期反応率は68%とLCH-I/IIよりも良好であった。多臓器型で維持Aまで完遂できた率は64%であった。全生存率はSS-m型で100%、多臓器型で95%と著しく改善した[20]。欧米のプロトコールの多臓器型の全生存率は、DAL-HXが81%[11]、LCH-Iが80%[15]、LCH-IIが83%[16,17]であり、JLSG-96での多臓器型の全生存率は明らかに良好であった。また、導入Aに6週時点で反応不良であった多臓器型14例のうち、導入Bにより9例(64%)にGR/PR(「5-9. 治療反応の定義」参照)が得られ、そのうち6例が維持Bで寛解を維持した。導入Bに反応があった9例は全例生存した。導入Bによっても、2例がPD(「5-9. 治療反応の定義」参照)で死亡、3例がNR(「5-9. 治療反応の定義」参照)であったがこの3例はその後の造血細胞移植などの治療で生存した。その結果、多臓器型の反応不良例の生存率は79%と、海外の治療成績に比べ著しく良好で(DAL-HX:31%、LCH-I:64%、LCH-II:64%)、導入Bの有効性が示唆された。導入Aに6週時点で反応不良であったSS-m型は1例のみで、導入Bと維持Bによって寛解を維持した。しかし、5年の無イベント生存率はSS-m型で69%、多臓器型で29%と満足のできるものではなく、寛解後の再燃率はSS-m型で約30%、多臓器型で約半数に上った[17]。多臓器型の20%近くに尿崩症、成長・発達障害、中枢神経変性症などの非可逆的な非治療関連の不可逆的病変が残り、これらの不可逆的病変は再燃例に有意に多かった[21]。

2002年からJLSG-02研究が開始された。JLSG-02では、寛解導入率を上げるため、導入AのPSLを連日投与とし、導入Aに不応で急速進行する例に対しJLSG-96の導入Bにシクロスポリン(CSA)を併用した導入B2を新たに設けた(JLSG-02では96の導入Bを導入B1と呼称)。また、再燃率を低下させるため、VBL/PSL⇔MTX+6MP連日による24週間の後期維持相(維持C)を追加し、治療期間を54週間に延長した。JLSG-02の中間解析(2009年3月)では、SS-m型:79例と多臓器型:130例が解析され、治療中止を必要とする有害事象はなかった。

多臓器型では(図1A)、初期反応率(6週時点)はJLSG-96に比べ76%から86%に改善し、特にリスク臓器浸

潤あり群では68%から80%に上昇した。全生存率は95%とJLSG-96と同様に良好で、3年の無イベント生存率はJLSG-96に比べ有意に改善していた(58% vs. 29%, $p < 0.001$)。導入Aに6週時点でNRであった多臓器型11例のうち、導入B1により8例(73%)にGR/PRが得られ、このうち3例は維持B・C終了後に再燃したが、これら8例は全例生存した。導入B1に対し3例がNR/PDのうち2例死亡した。導入Aに6週時点でPDであった多臓器型6例のうち、2例は導入B2をできずに死亡。4例が導入B2により治療を受け、2例がGR/PR(1例生存、1例移植関連死)、2例がNR/PD(2例とも移植で生存)であった。NR群に対する導入B1の効果は70%以上と良好であり、6週時点で反応不良(NR/PD)群の死亡率は26%とJLSG-96と同様に海外の成績に比べて低く、導入Bの有効性が示唆された。JLSG-02の治療失敗例の内訳は、6週時点(導入A終了時)での反応不良(NP/PD)例が14%、維持療法(維持Aと維持C)中の再燃または反応不良例が9%、治療終了後6か月以内の再燃例が6%、6か月以降の再燃例が7%であった。

SS-m型では(図1B)、初期反応率(6週時点)・無病生存率ともに、JLSG-96に比べ明らかな治療成績の向上は得られなかった(3年無病生存率69% vs 65%, $p = 0.899$)。治療期間を延長した分、再燃が後ろにずれただけで、PSLによる寛解導入強化と後期維持相の追加による治療期間の延長(54週間)による再燃抑制効果はなく、再燃はいずれも治療終了後1年以内であった。LCH-IIIによる初期反応率(=寛解率)、観察期間が公表されていないことから比較は困難であるが、JLSG-96/02では寛解後の再燃率は約30%であり、無イベント生存率はLCH-IIIよりも低い可能性がある。導入Aに6週時点で反応不良であったSS-m型は7例で、6例に導入B1が行われ、そのうち4例が維持Bと続く維持Cによって寛解を維持している。これら7例とも生存している。

JLSG-02の治療成績のまとめとして、多臓器型は、強化した導入Aにより初期治療反応率は向上した、強化した導入Aと維持Cの付加により再燃率は低下した、導入Aに対しNRであった例に対する導入B1は有効であった。その結果、多臓器型の全生存率は95%、特にリスク臓器浸潤型で92%と海外のプロトコル(DAL-HX, LCH-III)に比べ著しく良好であった。しかし、未だ多臓器型の約30%が再燃し、SS-m型でも20%以上の例が再燃する。よって、再燃率を下げるのがLSG-09の最大の目標である。

単一の骨病変や皮膚単独病変など多発骨型以外の単一臓器型については、国内においても前方視的研究はない。日本小児血液学会のHLH/LCH委員会による、単一臓器単一病変型の後方視的研究によると[22]、80%以上が骨病変、10%余りが皮膚病変であった。また、全例の14%がCNSリスク型(「5.4. 病型の定義」参照)であった。化学療法を受けた率は、全体で1/3、CNSリスク型では70%以上であり、国内ではDAL-HXに比べ多くの症例が化学療法を受けていた。全例のうち99%が寛解に達し、死亡例はなく、尿崩症を発症した例もなかった。再燃は7%にみられたのみで、DAL-HX83/90よりも有意に低かった[8]。診断時骨病変のあった例は骨のみに再燃していたのに対し、皮膚病変のあった例は多臓器に移行した例がみられた。また、単一骨型の23%は無治療で経過観察され、そのうち90%以上が再燃なく経過していた。化学療法により、SS-s型の再燃や不可逆的病変を低下させることができる可能性が示唆されるが、これらは後方視的なデータであり、前方視的な検討による検証が必要である。

4.3. 観察研究と臨床試験の治療レジメン設定の根拠

4.3-1. 多発骨型以外の単一臓器型

国内の後方視的な解析[22]では、化学療法が多くの例に適応され、再燃率は低かった。特に、尿崩症の発症率が高いと言われるCNSリスク型では70%以上の例に化学療法が適応され、尿崩症の発症はみられなかった。これらを疫学的に偏りのない前方視的観察により確かめる必要がある。しかし、多発骨型以外の単一臓器のなかで、CNSリスク型は20%未満で年間3-4例と推定され少数である。皮膚病変型は多臓器型に移行する可能性があり注意深い観察を要するが、この群も症例数は年間5例前後と推定され少数である。多くを占める単一骨型では、20%余りが生検のみで無治療経過観察され、その90%以上が再燃なく経過していた。このことより、治療レジメンを設定した臨床試験の実施は困難であると考えられ、後方視的な解析結果を検証するための前方視的観察研究を設定することとした。

4.3.2. 多臓器型

多臓器型においては、リスク臓器浸潤例の生存率をいかに上げるか、不可逆的病変を減らすため再燃率をいかに下げるかが治療目標となる。

LCH-IV では、寛解導入療法の強度を強くせず、反応不良例を強力な治療で救済し生存率を上げる方針となっている。LCH-IV の寛解導入療法では「グループ 1」の 30%は反応不良例であり、これら 30%に対して、非常に骨髄抑制の強い 2CdA/大量 AraC 療法を行うことの是非については疑問がある。JLSG-96/02 の寛解導入療法 VCR/AraC/PSL は、LCH-I/II/III の寛解導入を継承する VBL/PSL より治療強度が高いと考えられるが、初期反応率（6 週時点）と全生存率ともに LCH-I/II/III に比べ良好であることから、LSG-09 においても JLSG-96/02 の基本骨格を継承し、VCR/AraC/PSL による寛解導入を採用することとした。

多臓器型の再燃率をさらに低下させる方策として、治療期間の延長、治療の強化、の 2 つの選択肢が考えられる。LCH-IV では、維持療法を延長しまたは強化し再燃率を下げる方針となっている。JLSG-96 と 02 を比較して約 30%成績が向上したが、維持 A 終了時点での活動性病変の消失例は 64%から 84%に上昇していたことから、寛解導入を強化したことによる効果が 20%以上、治療期間を延長した効果が 10%未満と推定される。また、前述のように、JLSG-02 の再燃は維持療法中と治療終了早期に多い。これらのことから、再燃率を下げるためには、治療期間延長よりも早期維持相の治療強化のほうが妥当と考えられる。VP16 を含まない海外のプロトコールでは、ピンクアルカロイドをキードラッグとし、その投与量は治療開始 24 週間で VBL 6mg/m² 12~24 回である。JLSG-96/02 のピンクアルカロイドの投与量は治療開始 30 週間で VCR 0.05mg/kg 9 回と、海外のプロトコールに比べ少ない。LCH に対し VCR と VBL の有効性を比較した臨床試験はない。in vitro で単球から誘導した樹状細胞に対する薬剤感受性を検討した報告では、単剤としては VBL、AraC、VCR、ADR に対する感受性が示されたが、他の薬剤に対する感受性は高くなかった[23]。これらのことから、治療強化の方法として、治療開始 30 週までのピンクアルカロイド：VCR の投与量上げることは可能であり、これによって再燃率が低下するかを検証することとした。すなわち、JLSG-02 の導入 A（6 週間）に反応群（GR/PR）に対し、現在の JLSG-02 の維持 A の MTX/PSL にも VCR を加え VCR/AraC/PSL⇔VCR/MTX/PSL（2 週ごと 24 週間）と早期維持相とする。その後、JLSG-02 の維持 C（24 週間）を行う。この改変により、VCR が初期の 30 週間で 15 回（JLSG-02 では 9 回）投与され、VBL がその後 24 週間で 6 回、ピンクアルカロイドが 1 年間で計 21 回投与されることになる。導入 A の 6 週間は入院治療が必要であるが、維持 A と C は基本的に外来治療が可能と考えられる。

現在、初期治療反応不良例に対する有効な治療法は確立されていない。その中で、2CdA に大量 AraC を組み合わせた治療[19]は最も期待できる治療法であるが、著しい骨髄抑制が問題であり、また、保険適応の問題より 2CdA を日本で多施設共同臨床試験に導入することは困難である。前述のように、初期治療反応不良例は急速進行し、その死亡率は海外では極めて高いが、JLSG-96/02 では著しく低い。そこには ADR/CPM/VCR/PSL からなる導入 B と引き続き維持 B の果たした役割が大きいと考えられる。導入 B1 は反応不良例に対する有効率が高く、重大な有害事象を生じなかった。よって、導入 B1 を導入 A に NR の例に対するサルベージ療法として設定した（LSG-09 では導入 B と呼称）。導入 B も入院治療が必要であるが、維持 B と C は基本的に外来治療が可能と考えられる。導入 A に PD の例については、例数が少数であること、造血細胞移植が最も有望な治療と考えられることより、ガイドライン治療を挙げるが治療レジメンは規定せず、観察研究とすることとした。

4.3.3. 多発骨型

多発骨型においては、生命予後は良好であるので、不可逆的病変を減らすため再燃率をいかに下げるかが治療目標となる。

多発骨型においても JLSG-96/02 の寛解導入反応率は 93%と良好であり、問題になる有害事象も生じていないことから、JLSG-96/02 の基本骨格を継承し、VCR/AraC/PSL による寛解導入を採用することとした。LCH-III による初期反応率は公表されていない。

JLSG-96/02 の治療対象となった SS-m 型の 90%以上は多発骨型であったが、これらの群では、30 週から 54 週への治療期間の延長により成績の向上は見られなかった。すなわち、治療延長分、再燃が後ろにずれただけで、

再燃のほとんどは治療終了後1年以内であった。VP16を用いないLCH-IIIの多発骨型では、VBL/PSLで6か月治療しVBLの投与量は6mg/m² x 12回/24週間となっている。治療終了早期の再燃が多いことを考えると、多発骨型においても再燃率を低下させるために早期維持相の強化が有効である可能性がある。JLSG-96/02のピンクアルカロイドの投与量は、VCR 0.05mg/kg x 9回/30週間とLCH-IIIより少なかったことから、治療強化の方法として早期維持相のピンクアルカロイドの投与量を上げることは可能であり、これによって再燃率が下がるかを検証することとした。また、追加による効果が得られなかった後期維持相は省略することとした。すなわち、JLSG-02の導入A(6週間)に反応群(GR/PR)に対し、現在のJLSG-02の維持AのMTX/PSLにもVCRを加えVCR/AraC/PSL⇔VCR/MTX/PSL(2週ごと24週間)を早期維持相とし、この30週で治療を終了することとする。この改変により、ピンクアルカロイドは多発骨型ではVCRが初期の30週間で15回(JLSG-02では9回)投与されることとなる。導入Aの6週間は入院治療が必要であるが、維持Aは基本的に外来治療が可能と考えられる。

導入Aに反応不良な例に対しては、JLSG-96/02においてADR/CPM/VCR/PSLからなる導入B1に対するサルベージ療法として設定していた。しかし、導入Aに反応不良な多発骨型は少数であること、そのような例に対する導入B1の評価は不十分であること、また、このような例の生命予後は良好なことより、ガイドライン治療は挙げるが治療レジメンは規定せず、観察研究とすることとした。

4-3-4. 反応不良例の取り扱い

多臓器型

寛解導入Aに対し、NR例(6週時点)は寛解導入Bに移行する。PD例はプロトコール治療を中止し、その後の治療は規定しない。

寛解導入Bに対し、NR/PD例(12週時点)はプロトコール治療を中止し、その後の治療は規定しない。

早期維持相A、早期維持相Bに対してNR/PD例、および、維持療法中にAD-p(「5-10. 病勢の定義」参照)となった例は、プロトコール治療を中止し、その後の治療は規定しない。

多発骨型

寛解導入Aに対し、NR/PD例(6週時点)はプロトコール治療を中止し、その後の治療は規定しない。

早期維持相Aに対しNR/PD例、および、維持療法中にAD-pとなった例は、プロトコール治療を中止し、その後の治療は規定しない。

4.4. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

4-4-1. 予想される利益

観察研究：患者に対する直接の利益はない。

臨床試験：強化された化学療法を受けることにより、高い初期反応率が得られることが期待され、再燃率が低下する可能性がある。

4-4-2. 予想される不利益

観察研究に参加することによる患者に対し診療上の不利益が生じることはない。

臨床試験に参加することによって、有害事象が増加する可能性は否定できない。ピンクアルカロイドが増量(初期の30週間でVCRが15回、多臓器型では続く24週間でVBLが6回)されることにより末梢神経障害の増加が懸念される。現在日本で行われているALLプロトコールではVCRは初期の1年間に16から17回投与されており、多臓器型ではそれよりも投与量が多くなる。しかし、JLSG-02の救済プロトコール(導入B・維持B・維持C)が行なわれた例では、初期の36週間でVCRが18回、その後24週間でVBLが6回、計24回投与され、LCH-IIIでは多臓器型に対しVBLが計22から26回投与されているが、小児LCHに対してこのピンクアルカロイドの投与量で問題は起こっていない。小児横紋筋肉腫に対してはさらにVCRを強化したプロトコール(29回/42週)が行われているが、ピンクアルカロイドの有害事象は問題となっていない。よって、今回のピンクアルカロイドの投与量により問題となる有害事象は生じる可能性は低いと推察される。

4.5. 本研究の意義

本観察研究を行なうことによって、LCHの実像の把握が可能になり、今後の治療研究開発に資することができる。

本臨床試験を行なうことによって、本治療プロトコールが日本における小児および若年成人の新規発症 LCH に対し、寛解導入率、再燃率ともに優れた安全性の高い標準的治療となることが期待される。さらに本試験の有効性と安全性が確認された場合には、これらの結果に基づいて、将来、より毒性の少ない標準的治療やより良好な成績を期待できる治療法を確立するための基準治療となる。

4.6. 計画されている次期臨床試験

本臨床試験により、過去に我が国で実施された JLSG-96/02 の結果と比べ、多臓器型および多発骨型の再燃率が低下し、死亡率や毒性の発生率に増加がみられず安全性が確認された場合は、本試験における治療を日本における標準的治療とみなすことができる。次期試験では、初期治療反応不良例の救済と更なる再燃率の低下、不可逆性病変なき生存を目指したビスフォスフォネートや 2CdA などの新規薬剤を導入した試験を計画する。

5. 本試験に用いる基準・定義

5-1. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の定義

本試験では、組織学的診断により、Histiocyte Society の診断基準[24]の「Definitive diagnosis」をランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) とする。すなわち、生検組織の HE 染色所見で特徴的な組織球の浸潤があり、その組織球が免疫染色で CD1a 陽性または電子顕微鏡で Birbeck 顆粒陽性により確定する。

5-2. 診断日の定義

診断日は診断の根拠となる組織を採取した日とする。

5-3. 診断時の評価項目

5-3-1. 臨床評価項目

病歴 (発熱、疼痛、多飲、多尿、下痢、発疹、中耳炎、食思不振、体重減少、活動性低下、易刺激性、行動異常、精神変化など)

身体所見 (体温、身長、体重、頭囲、思春期発来、発疹、出血斑、黄疸、耳漏、口腔内所見、歯牙異常、軟部腫脹、リンパ節腫脹、呼吸回数、陥没呼吸、肝腫大、脾腫大、腹水、浮腫、脳神経、小脳症状、腱反射、眼科的診察、耳鼻科的診察など)

5-3-2. 検査評価項目

血算、白血球分類、フェリチン、血清鉄、赤沈、電解質、BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、 γ GPT、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン、総蛋白、アルブミン、凝固系検査、尿浸透圧

胸部 X 線、全身骨 X 線、骨シンチ、腹部エコー

骨髄検査とクロット標本の CD1a 染色 (血算で異常があるまたは多臓器型の場合)

胸部 CT (胸部 X 線で異常があるまたは呼吸器症状がある場合)

呼吸機能検査 (胸部 X 線で異常があるまたは呼吸器症状があり、検査可能な年齢の場合)

造影頭部 MRI、精神的検査 (眼科的異常、神経学的異常、耳漏・難聴

または視床下部下垂体異常がある場合)

下垂体負荷試験、尿濃縮試験 (視床下部下垂体異常がある場合)

歯科受診、歯科パノラマ X 線撮影、顎 CT (歯肉浸潤または歯牙欠損がある場合)

5-4. 病型の定義

多臓器型 : 2 臓器以上に病変がある。

多臓器型は、下記のリスク臓器浸潤の定義により、リスク臓器浸潤あり、なしの2病型に分ける。

多発骨型 : 骨病変のみであるが2か所以上の骨に病変がある。

骨病変部位に隣接する軟部組織腫瘍は単一病変とみなし、これをもって多臓器型とはしない。

CNS リスク型 : 眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、

中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う例。多臓器型、多発骨型、単一骨型のいずれにおいても、これらの部位に病変がある場合は CNS リスク型とする。

5-5. 臓器浸潤の評価基準

5-5-1. 骨浸潤

他の原因が除外できる単純 X 線で確認可能な病変、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-2. 皮膚浸潤

生検による組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-3. リンパ節浸潤

他の原因が除外できる 1cm より大きいリンパ節腫大、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-4. 軟部組織浸潤

他の原因が除外できる 1cm より大きい腫瘍、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-5. 粘膜浸潤

他の原因が除外できる粘膜変、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-6. 胸腺浸潤

他の原因が除外できる CT での胸腺腫大、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-7. 甲状腺浸潤

他の原因が除外できる III 度の甲状腺腫大、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-8. 視床下部-下垂体浸潤

他の原因が除外できる頭部 MRI での視床下部-下垂体の腫大または造影効果、下垂体後葉の高輝度スポットの消失、下垂体前葉または後葉ホルモン分泌不全

5-5-9. 中枢神経浸潤

他の原因が除外できる頭部 MRI での異常所見

5-5-10. 消化管浸潤

他の原因が除外できる蛋白漏出性胃腸症、または、内視鏡所見と組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-11. 肝浸潤

他の原因が除外できる肝腫大 (季肋下 3cm を越える腫大)、組織学的「Definitive diagnosis」、または、「5-7. 臓器不全の定義」の肝機能不全がある。

5-5-12. 脾浸潤

他の原因が除外できる脾腫大 (季肋下 2cm を越える腫大)、または、組織学的「Definitive diagnosis」。

5-5-13. 肺浸潤

高解像度胸部 CT による所見、組織学的「Definitive diagnosis」、または、「5-7. 臓器不全の定義」の呼吸機能不全がある。

5-5-14. 造血器浸潤

組織学「Definitive diagnosis」、または、「5-7. 臓器不全の定義」の造血機能不全がある。

5-6. リスク臓器浸潤の定義

肝または脾、肺、造血器浸潤がある場合をリスク臓器浸潤ありとする。

5-7. 臓器不全の定義

下記のいずれかがあるとき臓器不全ありと判定する。

- 肝機能不全 : LCH による、総蛋白<5.5g/dl、または、アルブミン<2.5g/dl、総ビリルビン>1.5mg/dl、 γ -GTP/アルカリフォスファターゼ/AST/ALT>年齢正常値の3倍、浮腫、腹水。
- 呼吸機能不全 : LCH による、多呼吸、または、呼吸困難、チアノーゼ、咳嗽、気胸、胸水がある。
- 造血機能不全 : LCH による、ヘモグロビン<10g/dl (1歳未満では<9g/dl) (鉄欠乏性と慢性炎症による貧血を除外)、または、白血球減少<4,000/ μ l、好中球<1,500/ μ l、血小板<10万/ μ lがある。

5-8. 治療開始後の評価と検査

各治療相終了時に、既存病変の評価を行う。AD-p (「5-10. 病勢の定義」参照) が疑われるときには適宜検査を行う。治療終了後は表3に沿って検査を行う。

5-9. 治療反応の定義

5-9-1. 多臓器型

- GR : 諸症状の消失、かつ、理学的所見および骨病変以外の画像所見の正常化、かつ、骨病変の画像所見の増悪がない。
- PR : 治療開始時に比べ、骨病変の増悪がない、かつ、骨を除く腫瘍性病変の長径の和が70%未満に縮小、かつ、皮膚・粘膜病変の面積が50%未満に縮小、かつ、新たな病変の出現がない、かつ、リスク臓器浸潤と臓器不全が改善している。
- NR : 治療開始時に比べ、骨を除く腫瘍性病変の長径の和が70%以上残存、または、皮膚・粘膜病変の面積が50%以上残存、または、既存病変の一部は改善するが新たな病変の出現、または、リスク臓器浸潤と臓器不全の改善がない。
- PD : 治療開始時に比べ、骨を除く2か所以上の臓器で病変の増悪(腫瘍病変の場合は長径の和が20%以上増大、皮膚・粘膜病変の場合は面積が50%以上増大)、または、既存病変の改善なく他臓器への進展、または、リスク臓器浸潤・臓器不全の増悪がある。

5-9-2. 単一臓器型

- GR : 諸症状の消失、かつ、理学的所見の正常化、画像所見の増悪がない。
- PR : 治療開始時に比べ、骨病変の増悪がない、または、腫瘍病変の長径の和が70%未満に縮小、または、皮膚・粘膜病変の面積が50%未満に縮小、ただし、新たな病変の出現がない。
- NR : 治療開始時に比べ、骨病変の増悪がある、または、腫瘍病変の長径の和が70%以上残存、または、皮膚・粘膜病変の面積が50%以上残存、または、リスク臓器以外に新たな病変の出現がある。
- PD : リスク臓器への進展がある。

皮膚及び粘膜病変の面積は9の法則またはBlockerの法則（図2を参照）によって算出する

5-10. 病勢の定義

Non active disease (NAD)

諸症状の消失、かつ、理学的所見および画像所見の正常化。

かつ、骨病変の画像所見の増悪がない。

画像所見上のみので骨病変が残存していても増悪がない場合はNADとする。

不可逆的病変の有無は問わない。

Active disease regression (AD-r)

不可逆的病変以外の病変が存在するが、改善している。

Active disease stable (AD-s)

不可逆的病変以外の病変があり、変化がない。

Active disease progressive (AD-p)

不可逆的病変以外の病変があり、増悪している。

5-11. 不可逆的病変の定義

LCHの病変に伴い生じた、尿崩症、下垂体前葉機能不全、甲状腺機能低下症、整形外科的障害、硬化性胆管炎、長期間固定した肝機能・呼吸機能障害、CNS変性病変、難聴、視力障害、歯牙欠損、皮膚癬痕、二次がんなどは不可逆的病変とする。

尿崩症（中枢性）の定義：1. 多尿(3000ml/m²/日以上または3L/日以上)、2. 尿検査で尿糖陰性、尿浸透圧低値、3. 5%高張食塩水負荷試験でADH分泌機能低下、4. 頭部MRIによる視床下部・下垂体領域の異常、5. デスマプレシン投与により尿濃縮あり、の5項目を満たす。

CNS変性病変の定義：脳MRIで、両側・左右対称性に、小脳灰白質のT2高信号病変または大脳基底核のT1高信号病変を認める。

5-12. 再燃の定義

NADが得られた後、不可逆的病変以外の既存の病変が再度活動性となった場合、または、不可逆的病変以外の新たな病変が出現した場合を再燃とする。再燃が疑われる場合、病変の生検が望ましいが必須ではなく、理学所見と画像診断から再燃と判断してもよい。ただし、画像のみで再燃が疑われ無症状の場合、直ちに再燃とは判断しない。1-2か月経過観察し、画像所見が増悪する、または症状が出現した場合に再燃とし、再燃が確定した日を再燃日とする。再燃判断に迷うときは事務局に相談する。

6. 患者選択基準

6-1. LSG-09-I 観察研究の適格基準

以下のすべてを満たす全症例の登録を行い、前方視的観察研究の対象とする。

- (1) 組織学的にLCHと診断されている。診断は、生検組織のHE染色所見と、浸潤組織球が免疫染色でCD1a陽性または電子顕微鏡でBirbeck顆粒陽性により確定する。
- (2) 診断時年齢が18才以下。
- (3) 本観察研究参加について代諾者から文書によるインフォームドコンセントが得られている

6-2. LSG-09-II 臨床試験の適格基準

6-1. LSG-09 観察研究の適格基準を満たしかつ、下記の適格基準を満たす。

- (1) 外科的処置とステロイド剤を除いた他の治療を受けていない。

- (2) ①多臓器型（リスク臓器浸潤あり型、リスク臓器浸潤なし型）
②多発骨型
- (3) 本臨床試験参加について代諾者から文書によるインフォームドコンセントが得られている

6-3. LSG-09-II 臨床試験の除外基準

以下のいずれかにあてはまる症例は不適格とする。

- (1) CNS 変性病変がある。
- (2) Karnofsky Performance Scale (PS) スコアが 10%以下である。
- (4) 妊娠中、または妊娠の可能性がある。
- (5) 体重 2500 g 未満の児
- (6) その他担当医師が不相当と判断する場合。

7. 中央診断

診断時の生検組織の形態中央診断を行う。国立成育医療センター研究所（責任者：藤本純一郎）に於いて行い、検体の提出方法については別途定める。LCH の診断は中央診断結果を採用する。

8. LSG-09-II 臨床試験の治療計画

8-1. プロトコール治療概要

LSG-09-II 臨床試験に登録された全例に対し、寛解導入療法 A を行う。その後、初期反応率（6 週時点）に基づき、リスク別に治療を行う。

- 1) GR/PR の場合、24 週間の早期維持相 A を行う。多臓器型に対しては、その後引き続き 24 週間の早期維持相 C を行う。
- 2) NR の場合、寛解導入療法 B を行い、GR/PR が得られれば、24 週間の早期維持相 B を行う。多臓器型に対しては、その後引き続き 24 週間の早期維持相 C を行う。NR/PD ならば、プロトコール治療中止とし、その後の治療は規定しない。
- 3) PD の場合、プロトコール治療中止し、その後の治療は規定しない。
- 4) 維持相の途中で AD-p となった場合、プロトコール治療中止とし、その後の治療は規定しない。

8-2. 薬剤の名称と投与量算定方法

8-2-1. 本プロトコール治療で使用する薬剤名

略語	一般名	代表的な商品名
VCR	ビンクリスチン	オンコビン
Ara-C	シタラビン	キロサイド、サイトサル
ADM	アドリアマイシン	アドリアシン
CPM	シクロフォスファミド	エンドキサン
VBL	ビンブラスチン	エクザール
MTX	メトトレキサート	メソトレキセート
PSL	プレドニゾン	プレドニン
6-MP	6メルカプトプリン	ロイケリン

8-2-2. 投与量算定の基準と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

身長と体重は 2 週毎に測定し、これを元に体表面積を算出する。

8-2-3. 生後 1 か月未満の児と体重 10kg 未満の児、肥満児の取り扱い

Vinblastine (6.0mg/m², max 6.0mg) に変更して投与する。

Vinblastine 投与で grade 3 のイレウスを認めた時は、Vinblastine を継続し投与量を 2/3 量とする。

Vinblastine 投与量を 2/3 量に減量しても再び grade 3 のイレウスを認めた時は、次回以降の投与は中止する。

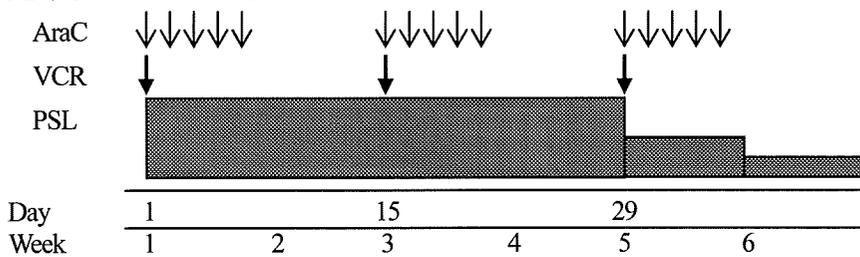
(2) PSL

寛解導入相において経口投与が不可能な場合、静注投与に変更してもよい。

8.3. 臨床試験レジメン

8-3-1. 臨床試験の適格基準を満たす例は全症例、寛解導入相 A で開始する

寛解導入相 A (第1週から第6週)



↓ AraC	100mg/m ² /day, 6hr 点滴静注	Day1-5, 15-19, 29-33
↓ VCR*	1.5mg/m ² /day, 静注	max. 2.0mg Day1, 15, 29
■ PSL	40mg/m ² /day, 分3 経口	Day1-28
	20mg/m ² /day, 分3 経口	Day29-35
	10mg/m ² /day, 分3 経口	Day36-42

VCR 投与量は、体重<10kg のときは0.05mg/kg とする。

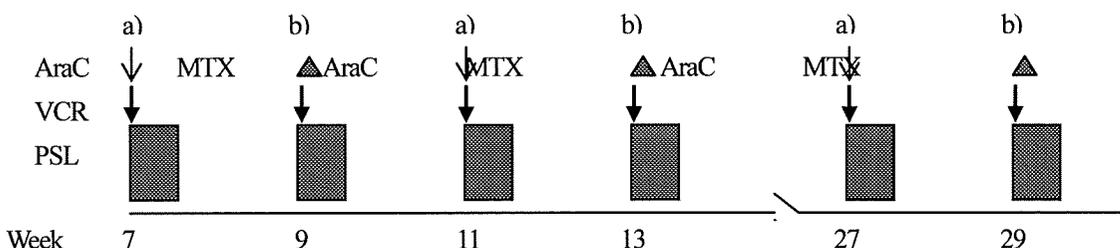
8-3-2. 寛解導入 A に GR/PR 例は早期維持相 A に進む

* 早期維持相 A の開始基準について* (全コース共通)

以下の①~③の全てを満たした時点ですみやかに治療を開始する。

- ①治療遂行に支障のある感染症や臓器障害 (「8-2-5-1. 症状に対する治療変更基準」参照) がみられない
- ②好中球数 500/μL 以上 (G-CSF 投与終了後 48 時間以上経過していること)
- ③血小板数 75,000/μL 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

早期維持相 A (第7週から第30週)



a) ↓ AraC	150mg/m ² /day, 2hr 点滴静注	Day1
↓ VCR*	1.5mg/m ² /day, 静注	max. 2.0mg Day1
■ PSL	40mg/m ² /day, 分3 経口	Day1-4
b) ▲ MTX	20mg/m ² /day, 静注	Day1
↓ VCR*	1.5mg/m ² /day, 静注	max. 2.0mg Day1
■ PSL	40mg/m ² /day, 分3 経口	max. 60mg Day1-3