

## 2. 背景と試験計画設定の根拠

### 2.1. 本試験の対象疾患と対象および頻度

- ・対象：診断時年齢が生後4か月以上18歳未満のモザイク型ダウン症も含むダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病（骨髄異形成症候群を含む）。ただし、既往としての Transient abnormal myelopoiesis (TAM) に対する Ara-C 投与の使用歴は許容する。
- ・頻度：日本での正確な発症数は不明であるが、小児 AML の多施設共同研究である AML99 研究では、登録362例中72例（20%）がダウン症候群児に発症した急性骨髄性白血病（以下 AML-DS）であったことから、年間21例から28例程度の発症があると推定される。

### 2.2. 対象患者に対する標準治療と治療成績

AML-DS には長い間、無治療か不十分な治療しかなされず、生存率は低かった。適切な治療を行えば治療反応が良好であるという認識が広まり、徐々に国内外で大規模な臨床研究がなされるようになってきた。

米国の CCG-2861/2891 研究では、シタラビン(Ara-C)大量、エトポシド(VP-16)、アントラサイクリン系薬剤を中心とする AML-non DS の標準治療プロトコールを DS 児にも使用し、6年無イベント生存率(EFS) 77%、6年全生存率(OS) 79%、再発率14%という良好な成績を報告している<sup>1)</sup>。ドイツを中心とするヨーロッパのBFM-93研究ではAML-non DS に準じた治療を受けたDS 44例の3年OS 70%、EFS 68%と良好な成績であったが、寛解導入中治療関連毒性などによる死亡が44例中5例(多臓器不全1例、感染3例、頭蓋内出血1例)に見られた<sup>8)</sup>。これをふまえて、続くBFM-98研究では、寛解導入におけるAra-C大量療法を1コース省略し、アントラサイクリン系薬剤を減量したところ、寛解導入率100%、3年OS 91%、3年EFS 89%という極めて良好な成績が得られた<sup>2)</sup>。

以上のように、AML-DS は、AML-non DS と比較して治療反応性が良好である一方、骨髄抑制をはじめとする治療関連毒性が強いことから、諸外国ではAML-DS の治療はAML-non DS に対する治療を軽減したものが主流となっており、その成績も良好である。現在、ヨーロッパでは International BFM study として、BFM-98 研究をもとにさらに治療減弱をおこなった ML-DS2006 研究が行われている。

わが国でも、小児がん白血病研究グループ (CCLSG) の AML 9805 Down (n = 24) 研究 (CCLSG 9805 DS) で、ピラルビシン(THP-ADR)、Ara-C の持続静注、硫酸ビンクリスチン(VCR)による寛解導入療法と大量 Ara-C、ミトキサントロン(MIT)などを含む強化療法からなる、AML-non DS に対する治療を軽減した治療が行われた。寛解導入率91.7%(寛解導入不能例はいずれも治療関連死亡)、3年EFS 83.1±7.7%、3年OS 87.5±6.8%と諸外国同様、優れた成績であった<sup>3)</sup>。

一方、本邦での特徴的な治療法として1987-97年のKojimaらのAT研究会におけるAML-DSの治療研究(AT-DS)(n = 33)があげられる。すなわち、key drugであるダウノル

ピシン(DNR; 25 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days)と Ara-C (100 mg/m<sup>2</sup>/day × 7 days)に加え、VP-16(150 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days)を組み合わせた、AML-DS に特化した治療で、寛解導入率 100 %、治療関連死 9 %、8 年 OS 80 %という良好な成績が報告されている<sup>4)</sup>。それに引き続いて小児 AML 共同治療研究会で 2000 年 2 月から 2004 年 6 月まで行われた AML99 Down プロトコール研究(AML99 DS、n = 72)では、使用薬剤の減量を目的として治療コースを計 6 回から 5 回に短縮し、DNR をより心毒性の少ないとされている THP-ADR に変更することで治療毒性の軽減を試みた。すなわち THP-ADR(25 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days)、Ara-C(100 mg/m<sup>2</sup>/day × 7 days)、VP-16(150 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days)を繰り返す単純明快な AML-DS に特化した治療が行われ、寛解導入率 97 %、3 年 EFS 83 ± 8 %、3 年 OS 84 ± 9 %、再発率 13 ± 7 %という AT-DS 研究および欧米に遜色ない成績であった<sup>5)</sup>。循環器系の有害事象は 2 例、うち 1 例は THP 抜きで治療終了されている。なお、わが国での AML-DS 研究では、二次がんや重篤な晩期障害の報告はない。

さらに、症例数は少ない (n = 34) が、Ara-C 少量療法 (10 mg/m<sup>2</sup> × 2/day 7 日間) と VCR を 2 週間ごと投与と Retinylpalmitate の内服を 2 年間行うという治療で 5 年 EFS 67 ± 11 %、OS 77 ± 10 %という報告<sup>6)</sup>もあることから、少なくとも一部の症例はさらなる治療軽減が可能であると推察される。

表 1 にこれらを含む最近の国内外の AML-DS 治療研究の治療成績ならびに薬剤総投与量を示す<sup>1) -9)</sup>。

わが国で現在追跡中の JPLSG AML-D05 研究は、先のわが国での AML99 Down プロトコール研究を受けて、寛解導入療法で寛解を得られなかった群を高リスク群とし、サルベージ治療を設定する一方で、それ以外の標準リスク群に対し、治療減弱を行ったものである。症例登録は順調で、計画通り 2010 年 12 月 31 日で登録終了となった。最終解析の時期に達していないが、試験途中に行われた中間解析や定期モニタリングレポートの結果では、3 年 EFS が表 1 に示す他の AML 治療研究の成績に劣るという証拠は得られていない。なお、高リスク群に組み入れられた患者は、2010 年 6 月時点で総登録数 62 名中 2 人と少なく、形態学的治療反応性だけでは予後良好群 (と思われる群) を抽出できていない。

表 1. AML-DS 研究の治療成績

Study	Registry (Year)	N	Daunorubicin (mg/m <sup>2</sup> )	Ara-C (mg/m <sup>2</sup> )	Etoposide (mg/m <sup>2</sup> )	TRM (%)	OS (%)	EFS (%)
BFM-98 for DS	98-03	67	220-240	23-29000	950	5	91	89 (3y)
BFM-93	NA	44	220-400	23000	950	4	70	68 (3y)
NOPHO AML93	88-02	41	300	48600	1600	5	NA	85 (8y)
MRC AML10/12	88-02	46	670	10600	NA	15	74	74 (5y)
CCG 2861/2891	89-99	160	320	15800	1600	4	79	77 (6y)
POG 9421	95-99	57	100	20700		0	NA	79 (3y)
LD-cytarabine	90-03	34	0	7400	0	0	77	67 (5y)
AT/DS	87-97	33	100-400	4200	2700	9	NA	80 (8y)
AML99 DS	00-04	72	250*	3500	2250	1	84	83 (4y)
CCLSG 9805DS	98-06	24	190*	12600	200	12.5	88	83 (5y)

TRM, treatment-related mortality; OS, overall survival; EFS, event-free survival;  
 NA, not evaluated, \*pirarubicin

〈図1〉 AML99 DS症例の治療経過

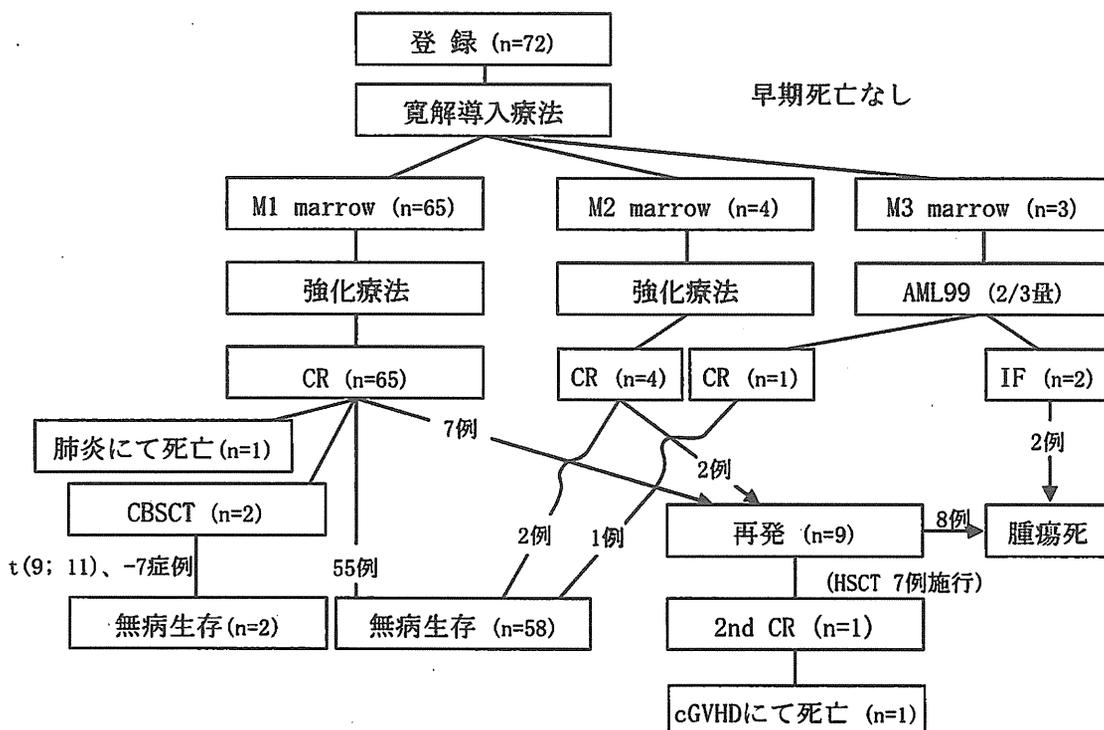


表 2 AML-D05 研究における有害事象

治療相	登録導入療法1: grado	登録導入療法2: grado3以上(%)	登録導入療法3: grado3以上(%)	強化療法S-1: grado3以上(%)	強化療法S-2: grado3以上(%)	強化療法S-3: grado3以上(%)	強化療法S-4: grado3以上(%)	強化療法H-1: grado3以上(%)	強化療法H-2: grado3以上(%)	強化療法H-3: grado3以上(%)
項目										
DIC	1%*	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
肺/上気道出血	1%*	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	0%
粘膜炎/口内炎	1%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
嘔吐	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	0%
下痢	4%	0%	0%	3%	0%	3%	0%	0%	0%	0%
クレアチニン	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
AST	10%	0%	0%	3%	1%	2%	0%	0%	0%	0%
ALT	10%	0%	0%	3%	3%	2%	0%	0%	0%	0%
ビリルビン	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
左室収縮機能不全	1%*	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
低酸素血症	6%*	0%	0%	1%	0%	2%	0%	0%	0%	0%
視覚意欲レベルの低下	1%*	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
皮疹/発疹	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
疼痛	0%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
その他出血	1%*	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Qtc延長	2%*	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
呼吸困難	6%*	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
発熱性好中球減少	71%	0%	50%	40%	19%	44%	25%	0%	0%	0%
grado3-4陽性	21%*	100%	50%	13%	6%	14%	14%	0%	0%	0%
好中球正常または grado1-2陽性	3%	0%	0%	6%	3%	3%	8%	0%	0%	0%
好中球不明感	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
その他 原因(性肺炎)	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

\*印の項目は死亡症例1例で発生した事象を含む

### 2.3. 本試験の意義

急性毒性や晩期合併症が出やすいダウン症では、それらを軽減するための至適な治療軽減が望まれる。その目的のために MRD 検索を用いて特に予後良好な群を判別することは、今後の至適な治療法開発に資するものと考えられる。

#### 2.3.1. AML-D05 を踏襲する意義

現時点での国内外の AML-DS に対する知見から、絶対的な予後因子は見つかっておらず、さらなる予後向上のため、全体の治療強度を高める臨床研究を計画することも一案である。しかし、現在行われている AML-D05 研究をはじめ、わが国でこれまで行われた AML-DS に特化した治療研究は、治療成績は同等かそれ以上にも関わらず、治療関連毒性が少ないという諸外国と一線を画したものであることから、全体の治療強度を高めることは多くの対象患者に不利益をもたらす可能性があり、またわが国がこれまでとってきた対象疾患に対する治療戦略と逆行することもあり、受け入れがたい。そこで、急性リンパ性白血病などで注目されている微小残存病変 (MRD) や GATA1 などを含めた予後に関連する遺伝子異常の検索などを行い、これらの予後因子としての有用性、層別化治療への実施可能性を模索する治療研究としての JPLSG AML-D11 を立案した。

MRD に基づくリスク層別の実施可能性を検討するためには、治療を規定する必要がある。現時点において利用可能な治療法には、すでに治療研究が終了し、結果が公表されている AML99 DS、Ara-C の持続投与や大量療法を多用した BFM-98DS や IBFM の ML-DS2006 研究で用いられているレジメンなどが考えられたが、AML-DS に対し諸外国に先駆けて治療軽減をめざすべく、これまでとってきた我が国における治療戦略の方向性を考慮し、少なくとも安全性の観点から問題がないと考えられる AML-D05 を用いることを候補とし

た。同じ患者群を対象とする AML-D05 の結果との統合解析も可能とすることにより、本試験治療の有効性と安全性をより高い精度で推定可能となることも利点である。又 AML-D05 において、予想に反して症例登録が少なかった高リスク群に対する試験治療の評価もある程度可能になることが想定されることなどから、JPLSG AML-D05 で用いた治療を踏襲することの利点は多いと判断した。

これにより、わが国で行われている本疾患への治療の流れを継承しつつ、高い精度でその治療の有効性や安全性の確認が可能となる。これらを MRD の結果とあわせて評価することにより、次期治療研究の立案に役立つ情報となることが期待される。

### 2.3.2. GATA1 測定の意義

以下の点から意義がある。

- ・AML-DS は GATA1 関連白血病と言われるくらいそのほとんどが GATA1 変異を持っているとされているが、本邦でのまとまった報告はない。一方稀に発症する高年齢（5 歳以上）の AML-DS では GATA1 変異がないとされているが、こちらも十分に検討されていない。現在ヨーロッパで進行中の ML-DS2006 研究では、初診時に全例 GATA1 変異を見ている。現時点で再発例は極めて少ないが（113 例中の 2 例）、そのうちの 1 例は GATA1 変異が見られなかったことから、GATA1 変異有無が重要な予後因子になる可能性があるとして早期の測定が必要であるとしている（Reinhart D, 私信）。
- ・JPLSG AML-D05 で付随研究として GATA1 変異の検索が行われることになっているが、結果が出るのは相当先である。また、付随研究のため登録全例の検討は困難と思われるが本試験の解析結果と合わせて評価できる。

### 2.3.3. MRD 測定の意義

近年、小児 ALL のみならず AML においても治療早期の MRD 測定が有用であるとされているが、AML-DS を対象とした MRD に関する臨床研究の報告はほとんどない。現在国内外では、AML-DS に対し De novo AML の治療をどこまで減弱できるかという命題で治療研究が行われているが、初診時の疾患情報や形態学的な治療反応性では、今のところ絶対的な予後良好群あるいは不良群を抽出できていない。本 AML-D11 研究を含むこれまでに本邦で行われてきている AML-DS に対する治療は比較的治療強度が弱いことから、MRD による治療反応性の相違が確認できる可能性があり、それを評価することで、将来的に層別化治療が行える可能性がある。WT1 mRNA については、AML の MRD として有用であるという報告が散見される。AML99DS 研究での WT1 発現の検討では、初診時 (n=10)、中央値 63,500 copies/° gRNA (140-180,000 copies/° gRNA) で、9 例が感度以上 (>2,500 copies/° gRNA) であった。初発時と寛解導入療法 1 クール後の比較 (n=6) では全例で 2-4 log の低下を認め、第一寛解導入療法後感度以下となった。この 6 例は全例再発なく長期に生存中であった。多数例での検討が必要と考えられ、本研究で検討することとした。

#### 2.4. 予定登録数と試験期間

予定登録数 : 50 例  
総試験期間 : 計 5 年間  
登録期間 : 2012 年 3 月 1 日～ 2014 年 2 月 28 日 (2 年間)  
追跡期間 : 2017 年 2 月 28 日まで (登録期間終了後 3 年)

#### 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本試験に参加することで、*GATA1* 遺伝子変異解析、細胞表面マーカー検査および形態診断などを中央診断として受けられることが利益となりうる。また、治療においてはその多くを占めると予想される標準リスク群では、二次がんを含む有害事象の頻度が AML99DS 研究に比べ軽減されると予想される。一方、高リスク群では、治療強化 (Ara-C の持続療法、Ara-C 大量療法) が行われており、治療成績の改善が期待される。

不利益としては、AML99DS 研究と比べ、治療軽減にともなう標準リスク群の治療成績低下、治療強化に伴う高リスク群の治療関連毒性増加の可能性がある。

#### 2.6. 次期試験

本試験の結果、MRD に基づくリスク層別化が実施可能であり、MRD 陽性群で再発リスクが高いという示唆が得られれば、MRD を指標として治療強化あるいは軽減を行う治療研究を立案できる。

### 3. 本試験の診断に用いる基準・定義

#### 3.1. Myeloid leukemia with Down syndrome の定義

ダウン症の患者ではAMLとMDSの間に生物学的特徴や治療反応性、予後に差がないことから、WHO分類2008年版では両者がML associated with DSと一括された。本臨床試験でもこれに従って、AMLとMDS患者を対象とする。AML、MDSの定義は非ダウン症患者と同じである。すなわち、骨髄芽球、単芽球（ないしは前単球）が末梢血あるいは骨髄有核細胞の20%以上を占める場合をAMLとし、骨髄が正形成あるいは過形成で芽球比率が20%未満のものをMDSとする。

ただし、t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13.1q22)、t(16;16)(p13.1;q22)の場合は、20%未満でもAMLとする。また、赤芽球が骨髄全有核細胞の50%以上かつ骨髄芽球が非赤芽球の20%以上を占める場合を急性赤芽球性白血病とする。さらに、芽球が骨髄有核細胞の20%以上を占め、かつその中の50%以上が巨核球系統の表現型を示すものを急性巨核芽球性白血病と定義する。

#### 3.2. Transient abnormal myelopoiesis(TAM)との鑑別

新生児期に発症するTransient abnormal myelopoiesis(TAM)との鑑別は臨床症状や白血病細胞の特徴からは困難である。そのため、4か月未満の患者は本臨床試験の対象に含めない。

#### 3.3. クロット標本の作製と骨髄生検について

骨髄線維症の合併などから骨髄穿刺スミア一標本での診断が困難な例が少なからず存在する。そのため、骨髄穿刺時には必ずクロット標本を作製し、病理学的診断を並行して行う。また骨髄が吸引困難(dry tap)であった場合や骨髄が低形成像を示した場合は、骨髄生検を行う。

#### 3.4. 中央診断について

本試験では、骨髄および末梢血スミア一標本、クロット標本、生検標本のすべてについて中央診断を行う。

#### 3.5. Refractory cytopenia of childhood について

骨髄および末梢血の芽球が少なく(骨髄で5%未満、末梢血で2%未満)、Refractory cytopenia of childhoodに該当する場合は、治療開始の時期について研究代表者に相談する。

### 3.6. 臓器浸潤の評価基準

#### 3.6.1. 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とする。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、超音波検査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。

#### 3.6.2. 皮膚浸潤

臨床的に明らかな皮膚病変とする。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。

#### 3.6.3. 中枢神経系浸潤

**注意! : 白血病診断時の髄液検査は、中枢神経系浸潤が強く疑われる場合をのぞき行わないこと**

##### CNS status の分類

CNS-1; 髄液中に芽球なし

CNS-2; WBC < 5 /  $\mu$ L かつ芽球あり

CNS-3; WBC  $\geq$  5 /  $\mu$ L かつ芽球あり

芽球の有無はすべて cytopsin を行って判定する。

CNS-3 を中枢神経系 (CNS) 浸潤と定義する。ただし髄液で WBC 5 /  $\mu$ L 未満でも、中枢神経白血病の症状・徴候 (顔面神経麻痺などの脳神経症状など) があり、かつ CT/MRI で中枢神経系病変を認めた場合は CNS 陽性とする。

##### traumatic tap の取り扱い

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

traumatic tap の場合は、「髄液中白血球数/髄液中赤血球数 > 末梢血白血球数/末梢血赤血球数」の場合に芽球ありと判定する (CCG の基準)。

#### 3.6.4. その他の臓器への浸潤

精巣、皮膚、中枢神経以外の臓器浸潤については、組織学的に確認された場合にのみ、髄外浸潤とする。

#### 4. 症例選択基準

##### 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。

- 1) Down 症候群に発症した急性骨髄性白血病(急性前骨髄性白血病をのぞく)。
- 2) 診断時年齢が生後 4 か月以上 18 歳未満。
- 3) 米国 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) スコアが 0-3 である。乳児例については、ECOG の PS を乳児に合わせて改変したわが国の JPLSG 乳児白血病委員会の PS を用いる。

※乳児白血病委員会 PS は次頁参照

- 4) 抗がん剤治療や放射線治療を受けていない。ただし、Transient abnormal myelopoiesis (TAM) に対する Ara-C 投与の既往は許容する。
- 5) 下記の条件を満たす十分な肝・腎・心機能を有していること。心奇形はあってもよい。

T-Bil 値：年齢別検査基準値上限の 3 倍未満

クレアチニン値：年齢別検査基準値上限の 3 倍未満

心電図：補正 QT 時間 (QTc) が 0.45 秒以上などの重篤な異常がない

※ 男女別・年齢別臨床検査基準範囲一覧は付表 7 参照

- 6) 本試験参加について代諾者から文書で同意が得られている。

※ 本試験参加の同意取得に先立って、JPLSG 登録の同意を得ていることが必須である。

##### 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) 治療遂行に支障をきたす頭蓋内出血 (具体的には CTCAE Ver. 4.0 ; grade 3 以上) を伴う。
- 2) コントロール不良の糖尿病を伴う。
- 3) コントロール不良の心不全を伴う (ただし、心奇形の存在だけでは除外とならない)。
- 4) 妊娠中、または妊娠の可能性がある。
- 5) コントロール不能な感染症を伴う。
- 6) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある。
- 7) 白血病の中樞神経系浸潤が判明している (ただし、白血病診断時の髄液検査は、中樞神経系浸潤が強く疑われる場合以外は行わない)。
- 8) その他担当医師が不相当と判断する場合。

<乳児白血病委員会 Performance Status (PS)>

Grade	Performance Status
0	四肢の運動は全く制限されない。 哺乳や摂食は通常通り。 啼泣は力強い。機嫌が良い、あやすとよく笑う。
1	四肢の運動は制限されないが、活気がやや低下。 哺乳・摂食量は通常の 50 %以下。不機嫌、あまり笑わない。
2	四肢の運動が低下。 哺乳・摂食量が通常の 70 %程度まで低下。 啼泣はやや弱い。やや笑顔に乏しい。
3	四肢をほとんど動かさない。 哺乳・摂食は可能だが、量は通常の 25 %に満たない。 泣き声はか細い、あやしてもほとんど笑わない。
4	全く動けない。 経口摂取不能。 啼泣せず。あやしても反応せず。

上記の status は月齢に応じた発達段階を勘案して用いること。

## 5. 症例登録の手順

本試験参加には、施設の倫理審査委員会にて「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」計画書およびAML-D11臨床試験計画書が承認されていることが必要である。

<本試験における登録の流れ>

本試験の参加に際して、JPLSG登録(JPLSG登録コードの取得)およびAML-D11症例登録を行う。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」に則って行う。

JPLSG登録およびAML-D11症例登録：

原則としてオンライン上で行う(オンライン登録)。オンラインシステムを利用できない施設は、FAXによる登録(FAX登録)を受け付ける。

### 5.1. JPLSG登録

前述の通り 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実施計画書」に従って行う。

#### 5.1.1. オンライン登録の手順

- 1) JPLSG Ptoshオンラインシステム(<https://ptosh.herokuapp.com>)にアクセスし、患者登録を含むJPLSG登録画面で必要事項を入力する(患者登録の際、重複チェック検査が自動で行われる)。
- 2) 必要事項を入力送信後、JPLSG登録コードが発行される(入力内容が不十分な場合は、登録は受け付けられない)。

※JPLSG登録日は、オンラインでJPLSG登録コードが発行された日付とする。JPLSG登録画面印刷は各施設の必要に応じて対応。

#### 5.1.2. FAX登録の手順(データセンターによる代理入力)

- 1) 「FAX送信票(1) JPLSG登録票」に必須事項を記入し、データセンターにFAX送信する。
- 2) データセンターにて登録内容を確認の上、代理入力を行う。
- 3) データセンターからJPLSG登録コードがFAXまたはメールにて届く。

#### (注意事項)

※オンラインへのアクセスに必要なID、パスワードの他人への譲渡は厳禁。

※施設外検査(中央診断、中央検査)に使用する患者識別用のコードとしてはJPLSG登録コードを使用してください(患者名をJPLSG登録コードに書き替える)。

※オンライン登録が不可能な場合で、緊急に治療を開始する必要がある場合は、「FAX送信票(1) JPLSG登録票」と「FAX送信票(2) AML-D11症例登録票」の両方をFAX送信の上、治療を開始することを許容する。

※中央診断提出同意がない場合は、中央診断施設への検体提出ができません。

※余剰検体提出同意が未確認の場合は、JPLSG 登録後 4 週間以内に余剰検体同意取得報告シートを提出すること。

## 5.2. AML-D11 臨床試験症例登録

### 5.2.1. AML-D11 臨床試験参加に関する同意取得

JPLSG 登録された症例において本試験適格基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認した時点で、担当医は速やかに、AML-D11 症例登録の同意を取得する。

### 5.2.2. AML-D11 臨床試験症例登録の手順

#### 5.2.2.1. オンライン登録の手順

- 1) オンラインシステム (<https://ptosh.herokuapp.com>) にアクセスし、AML-D11 症例登録画面で必要事項を入力する。
- 2) 適格性を満たしていれば AML-D11 症例登録番号が発行される。

#### 5.2.2.2. FAX 登録の手順 (データセンター代理入力)

- 1) 「FAX 送信票 (2) AML-D11 症例登録票」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 送信する。
- 2) データセンターにて登録適格性を確認し、代理入力を行う。
- 3) データセンターから AML-D11 症例登録番号が FAX またはメールにて届く。

#### (注意事項)

※本試験実施計画書が施設の倫理審査委員会にて未承認の場合、登録は受け付けられない。

※AML-D11 症例登録は必ず治療開始前に行うこと (治療開始日が AML-D11 症例登録日以降であることが必須)。

※症例登録前の試験治療開始は許容されないため、オンラインによる JPLSG 登録が行えない場合で、緊急に治療を開始する必要がある場合は、「FAX 送信票(1) JPLSG 登録票」と「FAX 送信票(2) AML-D11 症例登録票」の両方を FAX 送信の上、開始すること。

※電話での登録は受け付けない。

※一度症例登録された症例は、患者本人または代諾者から症例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、AML-D11 症例登録番号のどちらを用いてもよいものとする。

※オンラインが利用できない施設へは、AML-D11 症例登録後 1 週間以内に CRF セット (フローシート、対象診断時レポートなどの書類一式) が AML-D11 実務担当者宛に郵送される。

### 5.3. AML-D11 リスク分類

寛解導入療法1：CET終了後のBMA-2 寛解判定(自施設結果)によりリスクを決定する。

標準リスク群：寛解導入療法1：CET終了後の骨髄検査(BMA-2)にて寛解(「7.9.1.1. 完全寛解の定義」参照)に到達した症例。

高リスク群：寛解導入療法1：CET終了後の骨髄検査(BMA-2)にて非寛解(「7.9.1.1. 完全寛解の定義」参照)であった症例。

\*寛解導入療法1：CET後次のコース開始前までにリスク分類を行うこと。

\*中央診断結果の取り扱いについては「6.7.中央診断結果の取り扱い」参照のこと。

\*担当医は、寛解導入療法1：CET後の寛解判定(BMA-2)後速やかにオンラインシステム(<https://ptosh.herokuapp.com>)にアクセスし、フローシート画面に入力・送信し、データ提出を行う。

\*形態中央診断の結果返却は、迅速ではないため(概ね1か月後)、自施設の結果で寛解判定及びリスク分類を行うこと。

### 5.4. JPLSG 臨床研究不参加報告

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、その旨を報告すること。この場合も原則として、オンラインによる報告を行う。JPLSG臨床試験に参加しないことが判明した時点で、担当医は速やかに、オンラインシステム(<https://ptosh.herokuapp.com>)にアクセスしJPLSG臨床試験不参加報告画面で必要事項を入力する。オンラインシステムを利用できない施設は、FAX登録を受け付ける。

### 5.5. 問合せ先と受付時間

#### 【問合せ先】

OSCR データセンター

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構

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 : [oscrdata@nnh.hosp.go.jp](mailto:oscrdata@nnh.hosp.go.jp)

※) 問い合わせの際には JPLSG 登録コードまたは AML-D11 症例登録番号のどちらかを用いて下さい。

#### 【受付時間】

平日 9 時～17 時

## 6. 中央診断・中央検査、及び余剰検体の手順

### 6.1. 形態中央診断

#### 対象：

BMA-1、BMA-2(2´を含む)、BMA-3(3´を含む)(高リスク群のみ)、BMA-4(高リスク群のみ)  
および再発時の骨髄および末梢血塗抹標本

#### 提出検体：

##### BMA-1

- (1) 骨髄塗抹標本 5 枚(MG 染色 2 枚、POX 染色 1 枚、未染 2 枚)
- (2) 末梢血塗抹標本 5 枚(MG 染色 2 枚、POX 染色 1 枚、未染 2 枚)

##### BMA-2、BMA-3(高リスク群のみ)、BMA-4(高リスク群のみ)および再発時

- (1) 骨髄塗抹標本 4 枚(MG 染色 2 枚、未染 2 枚)
- (2) 末梢血塗抹標本 4 枚(MG 染色 2 枚、未染 2 枚)

#### 検体採取時期：

BMA-1、BMA-2(2´を含む)、BMA-3(3´を含む)(高リスク群のみ)、BMA-4(高リスク群のみ)および再発時

#### 検体受付可能日：

平日(月～金)午後 5 時までの到着を原則とする。(土日、祝日は受け付けられない。)

#### 検体送付先及び送付方法：

##### 検体送付事前連絡)

検体送付前に「JPLSG 形態中央診断依頼書(FAX 兼用)」の事前 FAX 送信を行うこと。

##### 検体送付)

「JPLSG 形態中央診断依頼書(FAX 兼用)」を同封して、下記検体送付先へ送付する。

※検体の送付にあたっては、スライドグラスケースなどに保管し、かつ破損防止を施した状態で送付する。

※送付方法は、郵送、宅配便、持参のいずれでもよい。

※提出された塗抹標本は返却されない。

##### 検体送付先)

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

濱 麻人 宛

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65

TEL : 052-744-2294、FAX : 052-744-2974

**検体送付費用：**

原則各施設負担とする。

**結果の返却について：**

標本受け取り後、概ね 1 か月後に診断結果を各施設およびデータセンターに FAX にて連絡する。

## 6.2. 細胞表面マーカー中央診断

### 検査方法

初診時の骨髄血または末梢血を用いて、中央診断施設で JPLSG 診断抗体パネルを用いてフローサイトメトリー法で検査を行う。

尚、dry tap 等の理由で十分量の骨髄が採取不可能な場合、末梢血芽球が陽性であれば末梢血検体で代用することができる。

### 検体の種類および採取時期

担当医師は JPLSG 登録コードを取得後、速やかに下記の初診時（未治療）の検体（BMA-1）を中央検査施設（三重大学あるいは京都大学）へ提出する。

#### 【提出する検体】

(1) 原則へパリン加骨髄血：2.0 mL（最低 1.0 mL）

尚、へパリン加末梢血の場合：5 mL

（抗凝固剤としてへパリン Na を使用して採取。シリンジのまま送付すると検体破損の原因になるため、必ずゴム栓付スピッツに移し替えてから送付の事）

(2) 塗抹標本 未染色 2 枚

検体の提出にあたっては、氏名など個人の特定に関わる項目は記載せず、JPLSG 登録コードへの変更を確実にを行うこと。

\* 尚、上記検体量は初診時（BMA-1）の FCM-MRD 解析用（「6.3. フローサイトメトリー（fluorescence activated cell sorting; FACS）による MRD（FCM-MRD）の評価」を参照）を含む。

### 検体受付日および受付時間

#### 【受付日・時間（検体到着日）】

祝日を除く月曜日～金曜日の午前中に到着するように送付する。

（検体送付前日までに必ず FAX にて事前連絡を行うこと。）

### 検体送付方法

(1) 検体送付の前に、「JPLSG AML-D11 細胞表面マーカー/FCM-MRD 中央診断依頼書（事前 FAX 兼用）」に必要事項を記入し、検体送付前日までに FAX にて事前連絡する。電話連絡は不要。

(2) 検体採取後、FAX 送信済みの「JPLSG AML-D11 細胞表面マーカー/FCM-MRD 中央診断依頼書（事前 FAX 兼用）」を検体に同封して、冷蔵（4℃）指定で送付する。

\* 検体採取翌日が休日・祝日などの場合は、へパリン加検体のまま 4℃で保管し、休み明けに検体を提出、もしくは休日明けに到着するよう休日明け前日に検体を提出すること。（例；日曜発送、月曜着）

- \* 検体の送付にあたっては、ゴム栓スピッツに入れて、冷蔵指定（4℃）で即日送付し、翌日午前中に到着するように送付する。凍結は行わない。
- \* 宅配業者にあらかじめ確認のうえ、送付日翌日に到着可能な集荷時間までに必ずとりにきでもらいタイムサービスで翌日午前中までに到着するように送る。
- \* 包装の表に赤字で「AML-D11」と明記すること。

#### 検体送付先

検体到着曜日により中央検査施設が異なるので注意すること。

##### 到着日 月・水・金

〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174  
三重大学医学部小児科臨床研究棟 3F 免疫研究室  
出口隆生、駒田美弘 宛  
TEL : 059-232-1111 (内線 5640) FAX : 059-231-5412

##### 到着日 火・木

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
京都大学医学部附属病院小児科  
平松英文 宛  
TEL : 075-751-3297 or 3298、 FAX : 075-752-2361  
E-mail; hiramatu@kuhp.kyoto-u.ac.jp  
\* 検体送付費用は原則各施設負担とする。

#### 検査結果の連絡

結果は検体到着日より2日以内（土、日、祝日含まず）に、E-mail（FAX の場合もあり）にて各施設およびデータセンターに連絡を行う。

### 6.3. フローサイトメトリー (fluorescence activated cell sorting; FACS) による MRD (FCM-MRD) の評価

#### 検査方法

具体的には FACS CantoII を用いて 6 カラー解析で行う。CD7、CD33、CD34、CD41、CD45、CD56、CD117 等の抗体を組み合わせ、症例毎に適切な抗体セットを決定する。

#### 検体の種類および採取時期

(1) 初診時 (BMA-1) : 初診時の細胞表面マーカー中央検査の検体を用いるため、新たな検体提出は不要である。

(2) 寛解導入療法 1 後 (BMA-2 (2' を含む)) および標準リスク群では全治療終了後 (BMA-S)、高リスク群では寛解導入療法 2 後 (BMA-3 (3' を含む)、寛解導入療法 3 後 (BMA-4)、全治療終了後 (BMA-H) : 下記の検体を FCM-MRD 解析施設 (三重大学または京都大学) へ提出する。

\* BMA-2 以降の FCM-MRD 用検体送付先は、初診時検体を送付した施設である。

(例 ; 初診時検体 (BMA-1) を三重大学小児科に送付した場合、BMA-2 以降の FCM-MRD 検体はすべて三重大学小児科に送付する。)

#### 【提出する検体】

ヘパリン加骨髄血 2.0 mL (最低 1.0 mL)

\* FCM-MRD フォロー検体はできるだけ検体採取翌日 (平日) 着が望ましい。

\* 検体の提出にあたっては、氏名など個人の特定に関わる項目は記載せず、JPLSG 登録コードへの変更を確実にすること。

#### 検体受付日および受付時間

【受付日・時間 (検体到着日)】

祝日を除く月曜日～金曜日の午前中に到着するように送付する。

(検体送付前日までに必ず FAX にて事前連絡を行うこと。)

#### 検体送付方法

(1) 検体送付に先立ち、「JPLSG AML-D11 FCM-MRD 解析依頼書 (事前 FAX 兼用)」に必要事項を記入し、FAX にて事前連絡する。電話連絡は不要。

(2) 検体採取後、FAX 送信済の「JPLSG AML-D11 FCM-MRD 解析依頼書 (事前 FAX 兼用)」を検体に同封して、冷蔵 (4℃) 指定で送付する。

\* FCM-MRD フォロー検体はできるだけ検体採取翌日 (平日) 着が望ましい。しかし、検体採取翌日が休日・祝日などの場合は、ヘパリン加骨髄液のまま 4℃で保管し、休日明けに検体を提出、もしくは休日明けに到着するよう休日明け前日に検体を提出すること。その場

合、72時間以内にFCM-MRD解析施設に到着するよう発送すること（例；金曜採取、日曜発送、月曜着）。

- \* 検体の送付にあたっては、ゴム栓スピッツに入れて、冷蔵指定（4℃）で即日送付し、翌日午前中に到着するように送付する。凍結は行わない。
- \* 宅配業者にあらかじめ確認のうえ、送付日翌日に到着可能な集荷時間までに必ずとりきてもらいタイムサービスで翌日午前中までに到着するように送る。
- \* 包装の表に赤字で「AML-D11」と明記すること。

#### 検体送付先

BMA-2以降のFCM-MRD用検体送付先は、初診時検体を送付した施設である。

すなわち、

〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174  
三重大学医学部小児科臨床研究棟 3F 免疫研究室  
岩本彰太郎、駒田美弘 宛  
TEL：059-232-1111（内線 5640） FAX：059-231-5412

もしくは

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
京都大学医学部附属病院小児科  
平松英文 宛  
TEL：075-751-3297 or 3298、 FAX：075-752-2361

- \* 検体送付費用は原則各施設負担とする。

#### 検査結果の連絡

結果の返却は行わない。

#### 6.4. *GATA1* 遺伝子変異中央診断

##### 検査方法

初診時の骨髄血および末梢血から RNA と DNA を抽出し、direct-sequence 法を用いて中央診断施設で *GATA1* 遺伝子変異の検索を行う。骨髄線維化などの影響により採取した骨髄血中の芽球の割合が低い場合には解析が困難なため、骨髄血と末梢血の両者を提出することを原則とする。

##### 検体の種類および採取時期

担当医師は JPLSG 登録コードを取得後、速やかに下記の初診時（未治療）の検体を中央診断施設（弘前大学）へ提出する。

##### 【提出する検体】

- (1)ヘパリン加骨髄血 2.0 mL
- (2)EDTA・2Na 加末梢血 5.0 mL

なお、上記検体量は初診時（BMA-1）の *GATA1*-MRD 解析用（「6.5. *GATA1* 遺伝子変異を利用した微小残存病変の評価」を参照）および *WT1* mRNA 発現を利用した微小残存病変解析用（「6.6. *WT1* mRNA 発現を利用した微小残存病変の評価」を参照）を含む。

##### 検体受付日および受付時間

##### 【受付日・時間（検体到着日）】

祝日を除く月曜日～金曜日の午後 5 時までに到着するように送付する。  
（検体送付前日までに必ず E-mail にて事前連絡を行うこと。）

##### 検体送付方法

- (1) 検体送付の前に、「JPLSG AML-D11 *GATA1* 遺伝子変異/MRD 中央診断依頼書」に必要事項を記入し、*GATA1* 遺伝子変異中央診断施設に E-mail にて事前連絡する。FAX 送信および電話連絡は不要。
- (2) 検体採取後、必要事項を記入済みの「JPLSG AML-D11 *GATA1* 遺伝子変異/MRD 中央診断依頼書」を検体に同封して、冷蔵（4℃）指定で下記の *GATA1* 遺伝子変異中央診断施設に送付する。

\* 必ず E-mail にて事前連絡を行うこと。E-mail 送信元に結果を返送します。

事前連絡 E-mail 送信先：To；伊藤悦朗 (eturou@cc.hirosaki-u.ac.jp)

Cc；照井君典 (teru@cc.hirosaki-u.ac.jp)

\* 検体の送付にあたっては、破損防止を施した状態で冷蔵指定（4℃）で送付する。凍結は行わない。

\* 休日などの場合は、ヘパリン加骨髄血および EDTA・2Na 加末梢血のまま 4℃で保管し、休