

日明けに検体を提出、もしくは休日明けに到着するように検体を提出する。(例；日曜発送、月曜着)

- \* 宅配業者にあらかじめ確認のうえ、タイムサービスで午後5時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

〒036-8563 青森県弘前市本町 53

弘前大学医学部附属病院小児科

伊藤悦朗、照井君典 宛

TEL: 0172-39-5070      FAX: 0172-39-5071

#### 検査結果の連絡

中央診断施設は、検体受け取り後概ね 14 日以内に診断結果を、各施設およびデータセンターに E-mail にて連絡する。

## 6.5. *GATA1* 遺伝子変異を利用した微小残存病変の評価

### 検査方法

*GATA1* 遺伝子変異を利用した MRD の解析は、nested PCR と real-time PCR を組み合わせた方法を用いて行う。

初診時の骨髄血から抽出した DNA とヒトコントロール DNA を用いて  $10^{-1}$ – $10^{-5}$  の希釈系列及び陰性コントロールを作成し、1<sup>st</sup> PCR にて *GATA1* 遺伝子の第 2 エクソンを増幅した後、2<sup>nd</sup> PCR として数種類の変異特異的プライマーセットを用いてリアルタイム PCR (サイバーグリーン法) を行う。  $10^{-3}$  以上の感度をもって MRD の測定が可能なプライマーセットが得られた場合、各 MRD 測定ポイントの骨髄血から抽出した DNA を用いて MRD の測定を行う。

同時に、*GATA1* 変異のある AML-DS 芽球では *GATA1* mRNA の発現が高く、正常な末梢白血球では *GATA1* mRNA の発現が低いことを利用した MRD 解析についても、実施可能性と有用性を検討する。初診時および各 MRD 測定ポイントの末梢血から RNA を抽出して cDNA に変換し、*GATA1* 遺伝子特異的プライマーを用いて real-time PCR にて *GATA1* mRNA の発現量の測定を行う。同時に *GAPDH* mRNA の発現量を測定し、*GATA1* mRNA の発現量の補正を行う。

### 検体の種類および採取時期

- (1) 初診時 (BMA-1) : 初診時の *GATA1* 遺伝子変異中央診断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) : *WT1* mRNA 発現を利用した MRD 用を兼ねるため、*GATA1* 変異の有無に関わらず、全例下記の検体を測定施設 (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

### 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*-MRD 中央検査依頼書」に必要事項を記入し、*GATA1* 遺伝子変異を利用した微小残存病変測定施設に 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*-MRD 中央検査依頼書」を検

体に同封して、冷蔵（4℃）指定で下記の *GATA1* 遺伝子変異を利用した微小残存病変測定施設に送付する。

- \* 必ず E-mail にて事前連絡を行うこと。

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に検体を提出する。（例；日曜発送、月曜着）
- \* 宅配業者にあらかじめ確認のうえ、タイムサービスで午後5時までには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

〒036-8563 青森県弘前市本町 53

弘前大学医学部附属病院小児科

伊藤悦朗、照井君典 宛

TEL: 0172-39-5070 FAX: 0172-39-5071

#### 検査結果の連絡

現時点で *GATA1* 遺伝子変異を利用した MRD 測定は十分に確立された方法とはいえ、臨床的意義も不明であるため、原則として各施設に対して結果の報告は行わない。

## 6.6. WT1 mRNA 発現を利用した微小残存病変の評価

### 検査方法

WT1 mRNA 発現量の解析は real-time PCR を使って行われる。骨髓血および末梢血から抽出した RNA を cDNA に変換し、WT1 遺伝子特異的 primer を用いて、WT1 mRNA 発現量の測定を行う。同時に GAPDH mRNA の定量を行い、補正を行い、WT1 mRNA 発現量 (copies/ $\mu$ gRNA) とする。

forward primer in exon 6 (5' -GAT AAC CAC ACA ACG CCC ATC-3' )

reverse primer in exon 6 and 7 (5' -CAC ACG TCG CAC ATC CTG AAT-3' ).

TaqMan probe (5' -FAM-ACA CCG TGC GTG TGT ATT CTG TAT TGG-TAMRA-3' )

WT1 mRNA 発現量(copies/mgRNA)

= WT1 mRNA 測定値(copies/mL) /GAPDH mRNA 測定値(copies/mL) X2.7x10<sup>7</sup> (健常人の 1 $\mu$ gRNA 当たりの WT1 mRNA コピー数) (copies/ $\mu$ gRNA)

### 検体の種類および採取時期

弘前大学で行われる *GATA1* 変異解析ならびに *GATA1* 変異特異的 MRD 解析が行われた残余 RNA を用い、後日まとめて国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因診断研究室に送付され、測定される。

(1) 初診時 (BMA-1) : 初診時の *GATA1* 遺伝子変異中央診断のため弘前大学へ送付された残余検体を用いるため、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) : *GATA1* 変異特異的 MRD 解析の残余検体を用いるため、新たな検体提出は不要である。

#### 【提出する検体】

*GATA1* 変異解析ならびに *GATA1* 変異特異的 MRD 解析が行われた残余検体を用いるため、新たな検体提出は不要。

### WT1 mRNA 測定検査実施施設 :

山下友加 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター病因診断研究室

TEL : 052-951-1111 (内線 2778、または PHS 6230(山田)) FAX : 052-951-9075

### 検査結果の連絡

現時点で骨髓血、末梢血ともに WT1 mRNA 発現を利用した MRD 測定は AML-DS で十分に確立された方法とはいえ、臨床的意義も未確定であるため、原則として各施設に対して結果の報告は行わない。

#### 6.7. 中央診断結果の取り扱い

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)の寛解判定は自施設にて行う。

ただし、形態中央診断は後日、名古屋大学大学院医学系研究科小児科学(責任者:濱 麻人)において行う。

形態中央診断結果と自施設判定結果が異なった場合は、形態中央診断結果を採用する。

BMA-2 及び BMA-4 の自施設判定が形態中央診断結果と異なった場合は、プロトコール治療中止とする。

#### 6.8. 中央病理検査

Dry tap など骨髄穿刺標本などでの診断が困難な場合、骨髄線維症との鑑別が困難な場合などは、骨髄生検を施行して診断や反応性の評価を行う。中央病理検査は名古屋第一赤十字病院病理部(責任者:伊藤雅文)に於いて行う。検体の提出方法については、JPLSG ホームページ AML-D11 会員ページを参照。

#### 6.9. 余剰検体の保存

本試験においては、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ腫瘍検体保管・保存と分譲に関する規約」にしたがって、中央診断・中央検査の余剰検体の二次利用について改めて代諾者から同意を得た上で、JPLSG 検体保存施設(独立行政法人国立成育医療研究センター)に余剰検体を保存する。

なお、以下の中央診断の余剰検体を保存の対象とする。

- ・細胞表面マーカー中央検査
- ・FCM-MRD 解析
- ・GATA1 遺伝子変異中央診断
- ・WT1-MRD

## 7. 治療計画と治療変更基準

### 7.1. プロトコール治療概要

AML-D11に登録された全例に対し、寛解導入療法1：CETが行われる。

その後、BMA-2において寛解判定を行い、寛解に到達した症例は標準リスク群に、非寛解の症例は高リスク群に分類され、リスク別に治療を行う。

- 1) 標準リスク群に対しては、更に 4 コースの強化療法 (S-1：CET、S-2：CT、S-3：CET、S-4：CT) を行い治療完了とする。
- 2) 高リスク群に対しては、更に寛解導入療法 2：cCVT、寛解導入療法 3：hCEを行い、BMA-4において寛解判定を行い、寛解に到達した症例は 3 コースの強化療法 (H-1：cCVT、H-2：hCE、H-3：cCVT) を行い治療完了とする。BMA-4の時点で非寛解の症例はプロトコール治療中止とする。
- 3) プロトコール治療中止症例に関してはその後の治療は規定しないが、フォローアップは行う。

### 7.2. 薬剤の名称と投与量算定方法

#### 7.2.1. プロトコール治療薬剤の名称、略語、有効数字

本プロトコール治療で使用する薬剤名を示す。薬剤投与量計算時の有効数字は 2 桁とする。

略語	一般名	代表的な商品名
VP-16	エトポシド	ベプシド、ラストレット
Ara-C	シタラビン	キロサイド、キロサイドN
THP-ADR	塩酸ピラルピシン	テラルピシン、ピノルビン
VCR	硫酸ビンクリスチン	オンコビン

#### 7.2.2. 投与量算定方法

\*本試験においては、年齢に関わらず体表面積から投与量を計算する。

コース毎に身長・体重を測定し、体表面積を計算する。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)} \div 3600\} \text{の平方根}$$

$$\text{投与量} = \text{体表面積あたりの投与量} \times \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

身長は小数第 1 位、体重は小数第 2 位を四捨五入して代入する。

例：身長 123.6 cm → 124 cm    体重 30.13 kg → 30.1 kg

体表面積は、小数第 3 位を四捨五入して小数第 2 位までとする。

例：1.234 → 1.23 m<sup>2</sup>      1.267 → 1.27 m<sup>2</sup>      0.968 → 0.97 m<sup>2</sup>

\*肥満児の場合の体重計算法

体重が「付表 4 幼児/学童用 肥満度判定曲線」から求めた標準体重の 120 %を超える場合  
 → 標準体重の 1.2 倍を体重として投与量を求める。

\*髄注は原則として施行しない。

(髄液検査については、中枢神経系浸潤が強く疑われた場合以外は行わない。)

中枢神経系浸潤が認められた場合はプロトコール治療中止となる。

### 7.3. 治療スケジュール

#### 7.3.1. 寛解導入療法 1 : CET (全症例共通)

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓	↓					
VP-16			↓	↓	↓		
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR	25 mg/m <sup>2</sup> /day、1 hr 点滴静注	計 2 回	day 1, 2
VP-16	150 mg/m <sup>2</sup> /day、2 hr 点滴静注	計 3 回	day 3-5
Ara-C	<u>100 mg/m<sup>2</sup>/day、1 hr 点滴静注</u>	計 7 回	day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照

#### 【BMA-2 の実施及び寛解判定について】

寛解導入療法 1 : CET の開始日を day 1 とし、day 56 までに以下の(1)～(3)を満たした場合は BMA-2 を施行し、寛解の判定をする

- (1) 治療遂行に支障のある感染症や臓器障害(「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照)がみられない
- (2) 好中球数 500 / $\mu$ L 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 / $\mu$ L 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

\* day 56 までに明らかに末梢血芽球が増えるなど寛解導入不能が疑われる場合は、直ちに BMA-2 を行い、寛解導入療法 2 : cCVT を開始する。

\* day 56 までに上記基準を満たさない場合は day 56 で BMA-2 を施行する。BMA-2 で非寛解の場合には高リスク群として速やかに寛解導入療法 2 : cCVT に進む。BMA-2 で寛解の場合には、更に 2 週間(寛解導入療法 1 : CET の開始日を day 1 とした場合の day 70) を限度として上記基準を満たすまで待ち、基準を満たした時点で再度骨髄検査(BMA-2') を施行し、速やかに次の治療を開始する。

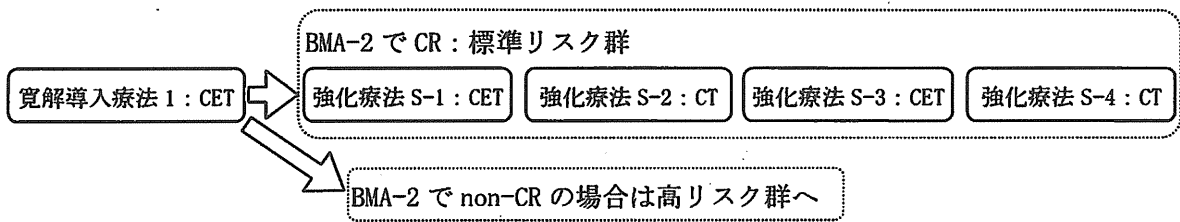
day 70 の時点でも上記基準を満たさない場合には day 70 の時点で BMA-2' を施行し、研究代表者に相談する。

寛解判定の骨髄穿刺による判定が dry tap などで困難な場合は、骨髄生検を施行する。

(「6.8. 中央病理検査」参照)

\* BMA-2 施行時に骨髄染色体検査 (G-band) を行い、検査結果を OSCR データセンターへ提出すること。

### 7.3.2. 標準リスク群の化学療法（寛解導入療法1：CET以降の治療）



#### 【標準リスク群の開始基準について（標準リスク群の全コース共通）】

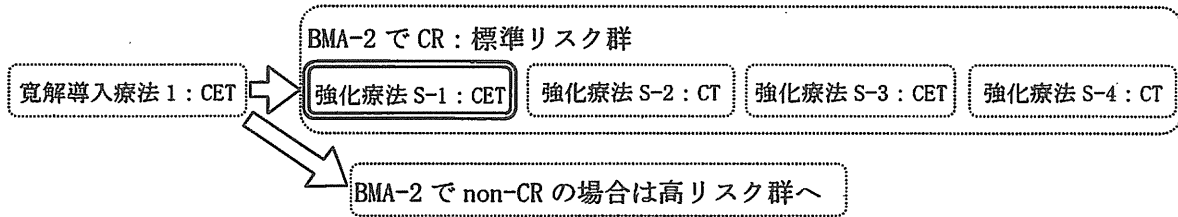
以下の(1)～(3)の全てを満たした時点ですみやかに治療を開始する。

- (1) 治療遂行に支障のある感染症や臓器障害（「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照）がみられない。
- (2) 好中球数 500/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 以上（3 日以内に血小板輸血を行っていないこと）

\* なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。



<標準リスク群 強化療法 S-1 : CET>



【標準リスク群の開始基準 (標準リスク群の全コース共通)】

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(「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照)がみられない。
- (2) 好中球数 500/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

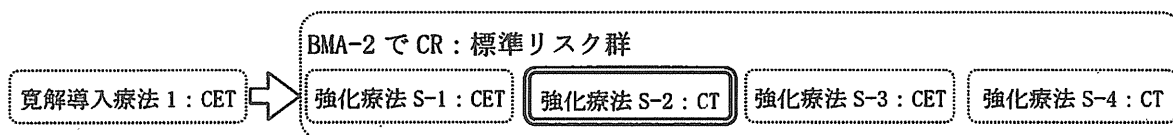
\* なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓	↓					
VP-16			↓	↓	↓		
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR	25 mg/m <sup>2</sup> /day、1 hr 点滴静注	計 2 回	day 1, 2
VP-16	150 mg/m <sup>2</sup> /day、2 hr 点滴静注	計 3 回	day 3-5
Ara-C	100 mg/m <sup>2</sup> /day、1 hr 点滴静注	計 7 回	day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

<標準リスク群 強化療法 S-2 : CT>



【標準リスク群の開始基準（標準リスク群の全コース共通）】

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（「7.4.1. 症状別治療変更基準」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）

\* なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓	↓					
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR 25 mg/m<sup>2</sup>/day、1 hr 点滴静注

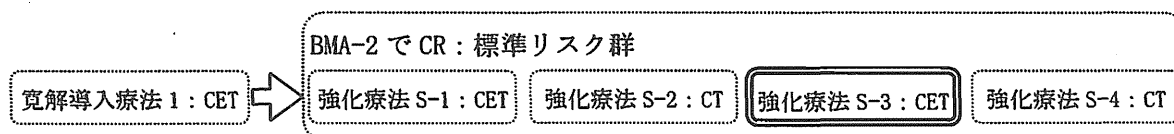
計 2 回 day 1, 2

Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/day、1 hr 点滴静注

計 7 回 day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

<標準リスク群 強化療法 S-3 : CET>



【標準リスク群の開始基準（標準リスク群の全コース共通）】

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(「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照)がみられない。
- (2) 好中球数 500/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)。

\* なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓	↓					
VP-16			↓	↓	↓		
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR 25 mg/ $m^2$ /day、1 hr 点滴静注

計 2 回 day 1, 2

VP-16 150 mg/ $m^2$ /day、2 hr 点滴静注

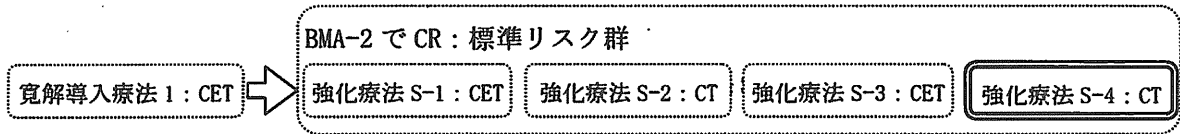
計 3 回 day 3-5

Ara-C 100 mg/ $m^2$ /day、1 hr 点滴静注

計 7 回 day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

<標準リスク群 強化療法 S-4 : CT>



【標準リスク群の開始基準（標準リスク群の全コース共通）】

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（「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照）がみられない。
- (2) 好中球数 500/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 以上（3 日以内に血小板輸血を行っていないこと）

\* なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓	↓					
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR 25 mg/ $m^2$ /day、1 hr 点滴静注

計 2 回 day 1, 2

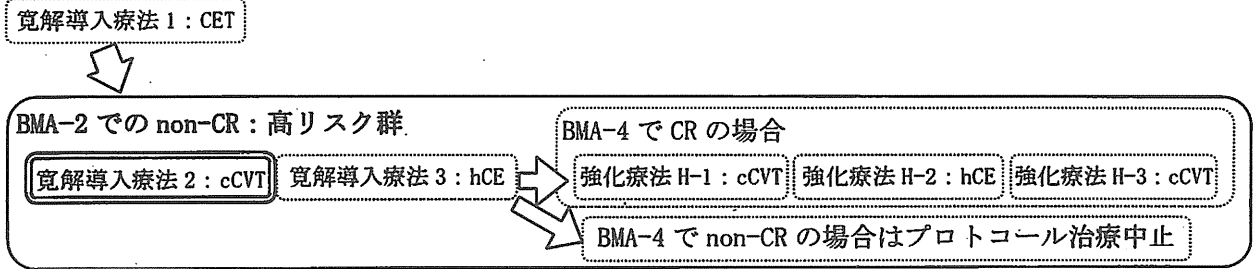
Ara-C 100 mg/ $m^2$ /day、1 hr 点滴静注

計 7 回 day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

7.3.3. 高リスク群の化学療法（寛解導入療法2以降の治療）

<高リスク群 寛解導入療法2：cCVT>



Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓						
VCR		↓					
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR 40 mg/m<sup>2</sup>/day、1 hr 点滴静注

計1回 day 1

VCR 1 mg/m<sup>2</sup>/day（最大投与量 1mg）、静注

計1回 day 2

Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/day、24 hr 持続静注

計7回 day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

【BMA-3の実施及び寛解判定について】

寛解導入療法2：cCVTの開始日をday 1とし、day 56までに以下の(1)～(3)を満たした場合はBMA-3を施行し、寛解の判定をする。

- (1) 治療遂行に支障のある感染症や臓器障害（「7.4.1. 症状別治療変更基準」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）

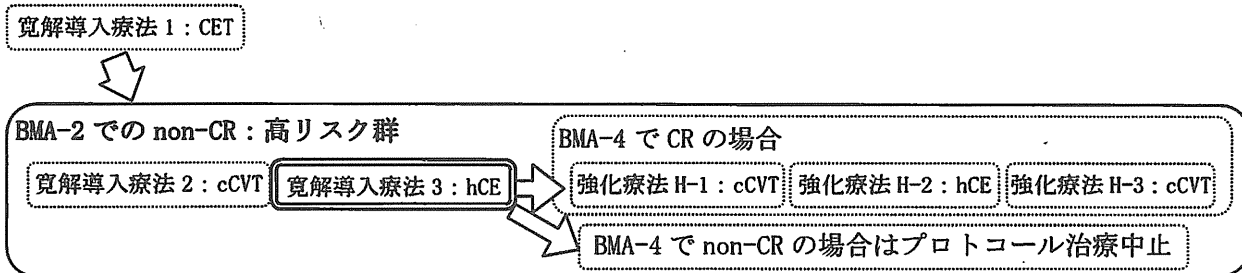
\* day 56 までに上記基準を満たさない場合は day 56 で BMA-3 を施行する。BMA-3 で非寛解の場合には速やかに寛解導入療法3：hCEに進む。BMA-3 で寛解の場合には、更に2週間（寛解導入療法2：cCVTの開始日をday 1とした場合のday 70）を限度として上記基準を満たすまで待ち、基準をみたした時点で再度骨髄検査（BMA-3'）を施行し、速やかに次の治療を開始する。

day 70 の時点でも上記基準を満たさない場合には day 70 の時点で BMA-3' を施行し、研究代表者に相談する。

寛解判定の骨髄穿刺による判定が dry tap などで困難な場合は、骨髄生検を施行する。

（「6.8. 中央病理検査」参照）

<高リスク群 寛解導入療法 3:hCE>



Day	1	2	3	4	5
VP-16		↓	↓	↓	
大量 Ara-C	■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■

VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/day、2 hr 点滴静注 計 3 回 day 2-4  
 大量 Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/回、2 hr 点滴静注 12 hr 毎、計 10 回 day 1-5

\*VP-16 と Ara-C の投与間隔は、各薬剤終了後 3 時間とする

\*Ara-C 症候群の予防のために Ara-C 投与前に mPSL またはプレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/回 (上限 60 mg)、0.5 hr 点滴静注 12 hr 毎、または Hydrocortisone (ソルコーテフ、サクシゾンなど) を 3-5 mg/kg の静注を推奨する。同時にステロイドの点眼も行う。「7.6. 推奨される支持療法」参照。

\*肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

\*BMA-4 の実施及び寛解判定について\*

寛解導入療法 3:hCE の開始日を day 1 とし、day 56 までに以下の(1)~(3)を満たした場合は BMA-4 を施行し、寛解の判定をする。

- (1) 治療遂行に支障のある感染症や臓器障害(「7.4.1. 症状別治療変更基準」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)

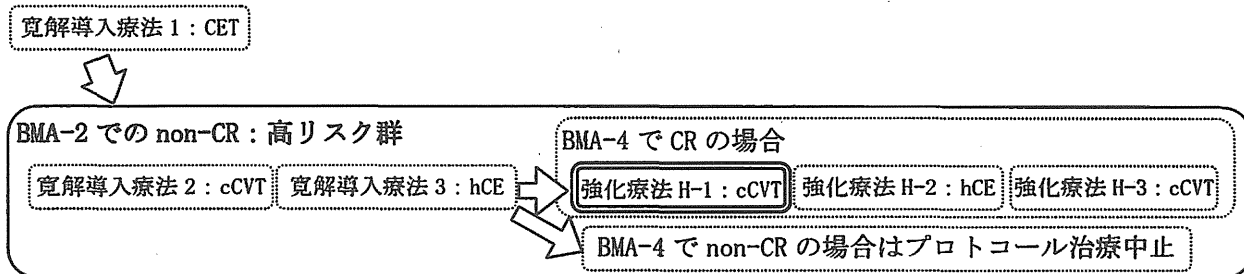
\* day 56 までに上記基準を満たしていない場合は、基準を満たした時点で BMA-4 を施行する。BMA-4 で非寛解の場合にはプロトコール治療中止となる。day 70 の時点でも上記基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。

寛解判定の骨髄穿刺による判定が dry tap などで困難な場合は、骨髄生検を施行する。

(「6.8. 中央病理検査」参照)

\*BMA-4 施行時に骨髄染色体検査 (G-band) を行い、検査結果を OSCR データセンターへ提出すること。

<高リスク群 強化療法 H-1 : cCVT>



【高リスク群の開始基準について（強化療法 H-1 以降共通）】

BMA-4 は強化療法開始直前に行うこと。

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(「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照)がみられない。
- (2) 好中球数 500/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

\*なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準を満たしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓						
VCR		↓					
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR 40 mg/ $m^2$ /day、1 hr 点滴静注

計 1 回 day 1

VCR 1 mg/ $m^2$ /day (最大投与量 1mg)、静注

計 1 回 day 2

Ara-C 100 mg/ $m^2$ /day、24 hr 持続静注

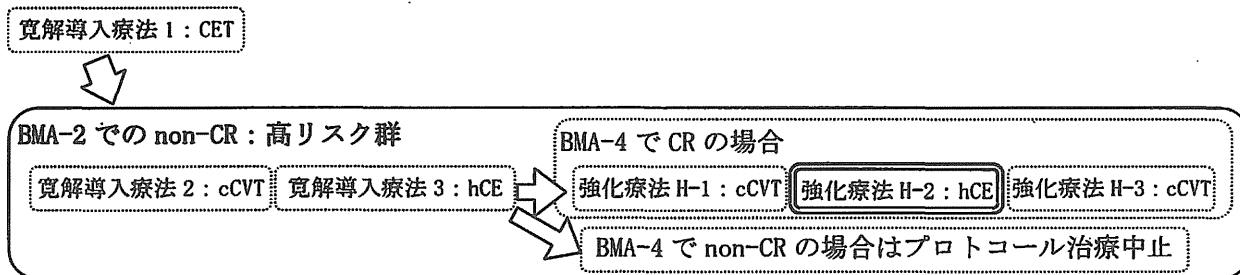
計 7 回 day 1-7

\*肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

【高リスク群 強化療法 H-1 : cCVT の治療変更基準】

寛解導入療法 2 : cCVT で感染/発熱性好中球減少 grade 4 (すなわち生命を脅かす敗血症) および、その他生命を脅かす又は活動不能の有害事象を認めた時は各薬剤の投与を 2/3 量として治療する。

<高リスク群 強化療法 H-2 : hCE>



【高リスク群の開始基準について（強化療法 H-1 以降共通）】

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（「7.4.1. 症状別治療変更基準」参照）がみられない
- (2) 好中球数 500/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 以上（3 日以内に血小板輸血を行っていないこと）

\*なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準をみたしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5
VP-16		↓	↓	↓	
大量 Ara-C	■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■

VP-16            100 mg/ $m^2$ /day、2 hr 点滴静注            計 3 回                            day 2-4  
 大量 Ara-C    1 g/ $m^2$ /回、2 hr 点滴静注            12 hr 毎、計 10 回            day 1-5

\*VP-16 と Ara-C の投与間隔は、各薬剤終了後 3 時間とする。

\*Ara-C 症候群の予防のために Ara-C 投与前に mPSL またはプレドニゾン 60 mg/ $m^2$ /回（上限 60 mg）、0.5 hr 点滴静注 12 hr 毎、または Hydrocortisone（ソルコーテフ、サクシゾンなど）を 3-5 mg/kg の静注を推奨する。同時にステロイドの点眼も行う。「7.6. 推奨される支持療法」参照。

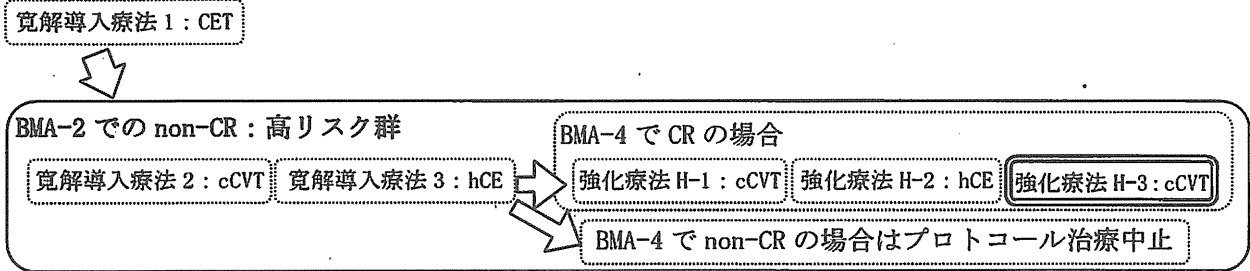
\*肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

【高リスク群 強化療法 H-2 : hCE の治療変更基準】

寛解導入療法 3 : hCE で感染/発熱性好中球減少 grade 4(すなわち生命を脅かす敗血症) および、その他生命を脅かす又は活動不能の有害事象を認めた時は各薬剤の投与を 2/3 量として治療する。



<高リスク群 強化療法 H-3 : cCVT>



【高リスク群の開始基準について（強化療法 H-1 以降共通）】

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（「7.4.1. 症状別治療変更基準」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）

\*なお、強化療法各治療コースはその直前の治療コースの治療開始日を day 1 とし day 56 までに開始するのを原則とする。day 56 までに上記基準を満たしていない場合は基準を満たした時点で開始する。day 70 を越えても基準をみたしていない場合は研究代表者に相談する。

Day	1	2	3	4	5	6	7
THP-ADR	↓						
VCR		↓					
Ara-C	■	■	■	■	■	■	■

THP-ADR	40 mg/m <sup>2</sup> /day、1 hr 点滴静注	計 1 回	day 1
VCR	1 mg/m <sup>2</sup> /day（最大投与量 1mg）、静注	計 1 回	day 2
Ara-C	<u>100 mg/m<sup>2</sup>/day、24 hr 持続静注</u>	計 7 回	day 1-7

\* 肥満児の薬剤投与量については、「7.2.2. 投与量算定方法」参照。

【高リスク群 強化療法 H-3 : cCVT の治療変更基準】

強化療法 H-1 : cCVT で感染/発熱性好中球減少 grade 4（すなわち生命を脅かす敗血症）および、その他生命を脅かす又は活動不能の有害事象を認めた時は各薬剤の投与を 2/3 量として治療する。強化療法 H-1 : cCVT で 2/3 に減量されたにも関わらず、同様の有害事象を認めた場合には研究代表者に相談する。

#### 7.4. 治療変更基準

用語の定義は以下のとおりとする。尚、治療中止に至ると考えられる場合で判断に困る場合は研究代表者に相談すること。

##### <用語の定義>

- 中断： プロトコール治療の途中で、特定の薬剤、または治療コース全体の投与を一旦止めること。中断は、以下のように分類される。
- 休薬： 治療コースは規定どおり行なうなかで治療コースに含まれる一部の薬剤の投与を一旦止めること（条件が揃えば再開する）。薬剤単位で用いる。
- 延期： 次の治療コース全体の開始を規定より遅らせること。治療コース単位で用いる。結果として治療コース間の間隔が延長する。
- 休止： すでに開始された治療コースの途中で、治療コースのすべての薬剤の投与を一旦止めること（条件が揃えば再開する）。
- スキップ： 治療コースの一部またはすべての薬剤を投与せず、次のスケジュールに進むこと。
- 中止： 特定の薬剤、治療コース、または治療全体の投与を止めて、以後再開しないこと。

##### 7.4.1. 症状別治療変更基準

本プロトコール治療により出現する可能性のある重大な副作用症状に対する治療変更基準を下記に示す。

###### (1) 血液毒性

「7.3.2. 標準リスク群の化学療法（寛解導入療法1：CET以降の治療）」【標準リスク群の開始基準について】（各リスク・各コース共通）を参照のこと。

###### (2) 感染症

化学療法中に grade 3 以上の感染症を認めた場合は、このコースの以後の薬剤投与をすべて休止する。回復した時点で再開してもよい。

###### (3) 発作、意識レベルの低下

神経系障害の grade 3 以上（CTCAE Ver. 4.0）に相当する発作、意識レベルの低下が出現した場合、以後の治療方法変更に関しては研究代表者に相談すること。原因薬剤としては Ara-C が多い。

###### (4) アナフィラキシー

grade 4 のアレルギー反応、アナフィラキシーが認められた場合は、プロトコール治療を休止する。以降、原因薬剤の使用は中止する。grade 3 のアレルギー反応、アナフィラキシーが認められた場合は、プロトコール治療を休止し、grade 2 以下に回復した時点でステロイドを併用しつつ投与を再開する。grade 2 以下のアレルギー反応の場合は、ステロイドを併用しつつ投与を続ける。

###### (5) 腎毒性

急性腎不全またはクレアチニン増加の grade 3 以上（CTCAE Ver. 4.0）を認めた場合、化学療法中であれば、その治療コースの以後の薬剤の投与をすべてスキップする。次の治療

コースは、grade 2 以下に回復した時点で開始する。

(6) 心毒性

化学療法中に、CTCAE Ver. 4.0 の「心臓障害」に分類されるいずれかの項目に grade 3 以上が認められた場合は、その治療コースの以後の薬剤の投与をすべてスキップし、小児循環器専門医に相談すること。プロトコール治療の再開については研究代表者に相談すること。

(7) 肝毒性

肝機能障害の grade 3 以上 (CTCAE Ver. 4.0) を認めた場合は、化学療法中であれば、その治療コースの以後の薬剤の投与をすべて休止する。次の治療コースは、grade 2 以下に回復した時点で開始する。但し AST/ALT に関しては化学療法中に grade 4 (CTCAE Ver. 4.0) を認めた場合に、以後の薬剤の投与をすべて休止する。AST/ALT が正常値上限の 10 倍以上となった時点で治療を再開しても良い。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。

7.4.2. 薬剤毎の変更基準

Vincristine

肝障害 : 高ビリルビン血症 T-Bil 1.5 mg/dL 以上の時 1/2 量に減量する。2 mg/dL 以上の時投与しない。

イレウス : 前回投与で消化管イレウスの grade 3 以上のイレウスを認めた時は、改善を確認した上で次回以降の VCR の投与量は 2/3 量とする。減量しても再び grade 3 以上のイレウスを認めた時は次回以降の VCR 投与は中止する。

7.5. 併用療法

再発するまでは、試験期間中に以下のいずれの治療も行ってはならない。

- ・ 造血幹細胞移植
- ・ プロトコール治療に含まれない抗がん剤を用いた治療
- ・ 抗がん剤・非抗がん剤に関わらず臨床試験薬を使用した治療
- ・ 放射線による治療

## 7.6. 推奨される支持療法

以下の支持療法が推奨されるが、記述に従っていなくともプロトコール逸脱とはしない。

### 1) 中心静脈ラインの確保

すべての症例は治療の開始前、あるいは治療開始後早期の段階で、中心静脈ラインを確保し、採血や薬剤の投与を行う。

### 2) 輸血

輸血については厚生労働省の「血液製剤の使用指針」および「輸血療法の実施に関する指針」を遵守する。

・成分輸血を原則とする。濃厚赤血球、血小板等は GVHD 予防のため 15 Gy から 30 Gy の放射線照射をおこない輸血を行う。

(1) 濃厚赤血球輸血：Hb 8 g/dL を輸血基準値とするが、出血のある時には出血量に応じて施行し、重症感染症のある時等は 10 g/dL を維持することを推奨する。ただし寛解導入時や hyperleukocytosis のある時は Hb 低値が著しくとも濃厚赤血球のみの輸血を行わない。また貧血が高度なときには急速な輸血は心不全を誘発する危険があるので緩徐に行う。

(2) 血小板輸血：通常は血小板2万/ $\mu$ L を輸血基準値とするが、腰椎穿刺・中心静脈ライン確保施行時や外科的処置を行う時は5万/ $\mu$ L 以上に維持する。

### 3) 腫瘍崩壊症候群(Tumor lysis syndrome; TLS)

寛解導入時などで多量の腫瘍細胞が存在する場合、腫瘍の崩壊時に多量の尿酸やリンが放出される。これらの物質は主として腎臓から排泄されるが、この時、尿酸やリン酸カルシウムの結晶が尿細管で形成され腎不全を引き起こす。TLSは発症を予防することが最も重要であり、以下のような管理を推奨する。

(1) 輸液量の確保： カリウムやカルシウム、リン酸塩を含まない開始液(KNIBなど)で、200 mL/kg/dをめどにして開始する。4-6 mL/kg/hrの尿量を維持し、輸液量と尿量が等しくなるように調節する。閉塞性腎障害や hypovolemia がなければ、適宜利尿剤を使用する。

(2) 尿のアルカリ化： 従来TLSの予防として尿のアルカリ化が一般的に行われてきたが、効果に対しての明らかなエビデンスが存在しないこと、さらにアルカリ化がリン酸カルシウム結晶の尿細管への沈着の可能性を高めることから推奨しない。

(3) Allopurinol(ザイロリック®)の内服： 寛解導入時や尿酸上昇または上昇が予想される時には、治療開始12-24時間前からallopurinolの内服(10 mg/kg/日、分3)を行うことを推奨する。腎機能低下時は50%または、それ以上の減量を要す。

(4) Rasburicase(ラスリテック®)： ほとんどの哺乳類はurate oxidaseの働きによって、尿酸は、より可溶性のアラントインへと変換される。しかしヒトを含めた