

mg/m²、G-CSF 5 μg/kg、300 - 400 μg/m²、IDA 10 - 12 mg/m²と施設により差があったが、2 CR 9 例、CRp (complete remission without platelet recovery; 血小板数未回復の寛解) 4 例であり、22 例に移植が行われ 9 例が生存した。FLAG + IDA の 8 例中 5 例が CR または CRp であったが、再発時期別に見ると後期再発 5 例中 3 例、早期再発 3 例中 2 例に CR/CRp が認められた。

FLAG と FLAG+アントラサイクリンの間で有効性を比較した臨床試験は、前述の I-BFM-SG の Relapsed AML 2001/01 だけであり、FLAG+DNX 群の 2 CR 率(68%)が FLAG 単独群(58%)よりも有意に高く、4年 OS も高い傾向(40% 対 35%)が認められ¹¹、アントラサイクリン併用の有効性が示された。同グループの次期試験では FLAG+DNX を基本骨格とする臨床試験が計画されている。FLAG に併用するアントラサイクリンのうち、DNX は我が国では AML に対して保険適応外であり、我が国で使用できる薬剤では MIT や IDA を FLAG に併用した報告が多い⁴⁻¹¹。AML-05 において、MIT は ECM だけではなく強化療法においても繰り返し使用されているが、IDA は各群とも化学療法を全コース受けた場合で 10 mg/m²×2 回の計 20 mg/m²、寛解導入不能例であれば 10 mg/m²単回の投与である。他のアントラサイクリンに関しては、FLAG と併用した治療成績の報告がない。

FLAG+IDA による再発・難治性 AML の寛解率は 42-74%であり^{4,5,8,13-16} (表 2)、治療後の好中球減少期間 (ANC<500/μL) は中央値(または平均値)16-32 日と AML99 や AML-05 の ECM 後 (32 日、35 日) よりも短い傾向がある。AML99 の再発 70 例のうち、LR の 1 例にのみ再寛解導入療法として FLAG-IDA が行われて (表 1 の others に含まれる)、2CR が得られていた¹⁹。FLAG+IDA は AML-05 治療後の再発・難治性 AML に対しても有効性が期待できると共に ECM よりも毒性が強くないと予想されるため、今回の治療レジメンとして採用した。

表 2. 再発・難治性 AML に対する FLAG + IDA の治療成績

	Author/year	n/CR (%)	Survival (months)	Early death (%)	ANC<500/μL
小児	Fleischhack/1998	23/74	10.5 (1-45)	4.3	22.5d (14-42)
	Yalman/2000	9/44	37 days (6d-30)	11.1#	32d (18-42)
	Luczynski/2001*	4/50	7 (3 wk-15)	0	21.8d*(16-31)
成人	Steinmets/1999	29/45	20 wk-OS=24, 78, 55(*)	22.8	18d*(10-36)
	Rubia/2002	19/42	1y-OS=40%	11	18d**
	Pastore/2003	46/52	11 (1-25)	6.6	19d (16-25)
	Virchis/2004	30/63	5y-OS=15%	17	28d (17-64)

Early death: 治療開始 30 日以内の死亡。ただし、# は 35, 35, 37 日を含めると 4/9=44.4%

ANC<500 / μL の日数: *平均、**顆粒球<1,000 / μL

* refractory AML:24%, relapsed AML:78%, secondary AML:55%

2.3.2. FLAG+IDA に用いる治療薬剤の投与量と投与方法

- Fludarabine (Flu) : 25 または 30 mg/m² を 30 分または 1 時間点滴で 4 - 5 日間という報告が多い。
- cytosine arabinoside (Ara-C) : 1 または 2 g/m² を 1-4 時間点滴で、Flu に合わせて 4-5 日間という報告が多い。Flu の投与終了後 4 時間後に投与開始とする。
- G-CSF : 300 または 400 μg/m² を皮下注または点滴。
- Idarubicin (IDA) : IDA の用量探索試験を行った報告はなく、文献上 FLAG+IDA における IDA の併用投与量は 8 - 12 mg/m² × 3 日間となっている^{4-6, 8, 14-18} (表 3)。Yalman らの報告では死亡例が多く、IDA の投与量が途中で 10 mg/m² から 8 mg/m² へ減量されているが、SCT 後再発 5 例と第二再発 2 例が全 9 例中に含まれており、移植後再発や複数回再発例では重症感染症等の毒性が強く厳重な管理が必要であることが示唆されている。一方、他の二つの報告では、いずれも IDA 12 mg/m² × 3 日の併用で治療開始後 30 日以内の早期死亡は少なく、小児の再発・難治性 AML の治療としては許容範囲の毒性としている。最近の小児血液学会において、FLAG+IDA (10 mg/m² × 3) に GO を併用した再発・難治 AML 症例が計 4 例発表されており²⁰⁻²²、いずれも重篤な合併症なく寛解や再寛解が得られていた。以上より、FLAG に併用する IDA の投与量として 10 mg/m² × 3 を妥当と考え、対象を初回骨髄再発例と寛解導入不能例に限定して allo-SCT 後再発例を対象から除外すれば、IDA の安全性に関しての用量探索試験を行う必要はないと判断した。

表 3. FLAG+IDA の治療内容

Author/year	Flu (mg/m ²)	Ara-C (g/m ²)	IDA (mg/m ²)	G-CSF dose (μg)	G-CSF
Fleischhack G/1998	30/30m x 4d(1-4)	2/3h x 4d(1-4)	12/1h x3d(2-4)	400/m ² sc (N)	d0-ANC>1,000
Steinmets/1999	25/1h x 5d(1-5)	1/1h x2 x 5d(1-5)	8/ x3d(1, 3, 5)	400/m ² ci (f)	d0-ANC>1,000
Yalman/2000	30/30m x d5(1-5)	2/4h x5d(1-5)	10/30m x3d(2-4)	400/m ² 30mDIV	d0-ANC>1,000
Luczynski/2001	30/iv x 4d(1-4)	2/iv x 4d(1-4)	12/iv x3d(2-4)	400/m ² sc	d0-d4
Rubia/2002	30/30m x 4d(1-4)	2/4h x 4d(1-4)	10/iv x3d(1-3)	300/m ² sc (l)	d0-d5
Pastore/2003	30/30m x 5d(1-5)	2/4h x 5d(1-5)	10/iv x 3d(1-3)	5/kg sc	d6-ANC>500
Virchis/2004	30/30m x 5d(1-5)	2/2h x 5d(1-5)	8/30m x3d	300/m ² sc or 30m (f)	d0-ANC>1,000
Hashmi/2005	30/ x 5d	2/ x 5d	10/ x3d	5/kg	d0-ANC>1,000
Yavuz/2006	25/ x 5d(1-5)	2/ x 5d	12/ x3d(1-3)	unkown	d6-ANC>500

2.3.3. 中央検査の目的と意義

寛解判定時期の微小残存病変 (MRD) と予後との関係は、近年小児 AML の治療研究においても指摘されており^{11,29}、今回 FCM による MRD 解析を行って予後との相関をみることによって本試験の治療効果を検討する。これは将来 FLAG 療法をベースに新規薬剤を導入する治療研究に繋がる意義があると考えられる。さらに、本邦においては WT1-mRNA と FCM-MRD との相関がまだ明らかではないため、同時に WT1-mRNA を測定することを計画した。

また、G-CSF の受容体の一部 (isoform IV) の高発現群において再発率が高いとの報告があるが、本邦においても同様かは現時点では不明である。今回本試験治療前の骨髄検体を用いて検査を行い、G-CSFR が再発のリスク因子であるか検討することは、G-CSF を用いた治療を難治性 AML に対して行うことは非常に重要である。

2.4. 試験デザイン

小児の再発・寛解導入不能 AML に対する標準的治療が我が国には存在しないこと、プラセボの使用が倫理的に不可能であることから、対照群を設定した第 III 相臨床試験は現状にそぐわない。したがって、前述の通り、最も有望なレジメンである FLAG + IDA の単一用量にて対照群を設定しない二段階デザインの第 II 相臨床試験を採用した。

また、本試験では 2 コース目以降の治療について明確な根拠をもって規定できる化学療法が存在しないため、再寛解導入療法 1 コースのみを試験治療と定め、第二寛解期に Allo-SCT を受けることを推奨する。移植幹細胞ソースの選択、移植前処置および GVHD 予防法については、JPLSG の SCT 委員会が別途に定めたマニュアルを参考にする。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

まだ広く行われていない FLAG+IDA という最新の治療の有効性と安全性が確認できれば、その恩恵がいち早く受けられる利益が期待できる。G-CSF 製剤 (day 1-6 の 6 日間分) は中外製薬 (株) から、Fludarabine はジェンザイム・ジャパン (株) から無償提供されるため、薬剤使用にかかる費用の負担がない。

2.5.2. 予想される不利益

FLAG+IDA による血液毒性およびそれに付随する重症感染症などの有害事象が発生する可能性があり、とくに呼吸器系感染症やアスペルギルスなどによる重症感染症のリスクがある。

2.6. 本試験の意義

FLAG+アントラサイクリンは、Flu や G-CSF が保険適応外であり、我が国の小児の再発・寛解導入不能 AML に対する有効性と安全性が評価されていない点が最大の問題であるが、世界的に行われていて、レジメン自体が 5 - 6 日と比較的短いため新規治療薬の併用を組みやすい。そのため、本試験によって再寛解を得られる症例の発生という直接的効能が期待される上に、次項に述べるような次期臨床試験へとつながる意義が大きい。その結果として AML 再発例の治療成績が向上し、将来的に新規診断例のハイリスク群にも適用されれば小児 AML 全体の治療成績向上が図れる可能性がある。

2.7. 付随研究

本試験においても、中央診断および中央検査の余剰検体を用いた付随研究を募集するが、詳細は別途各付随研究の研究計画書に記載するものとする。

2.8. 次期試験

再発・寛解導入不能例に対する再寛解導入レジメンとして、FLAG に併用する新規薬剤（FLT3 変異例に対する TK 阻害剤など）と FLAG+IDA の比較試験を組むことが可能となり、今後次々に登場してくると予想される新規薬剤の有効性・安全性の検証を行うことが可能となる。

3. 本試験に用いる基準・定義

3.1. 急性骨髄性白血病 (AML) の定義

本試験では急性骨髄性白血病 (AML) の診断基準として WHO 分類を用いることとする。
すなわち、骨髄において骨髄芽球が全有核細胞数の 20 %以上を占める場合を AML とする。

※ M6 のみは、赤芽球が全有核細胞数の 50 %以上でかつ芽球が非赤芽球の 20 %以上。

※ 緑色腫については骨髄における芽球の比率が 20 %未満の場合は、AML としない (顆粒球肉腫とする)。

※ $t(8;21)(q22;q22)$ 、 $inv(16)(p13;q22)$ 、 $t(16;16)(p13;q22)$ 、の染色体異常がクローナルに認められた場合は、芽球の比率にかかわらず AML とする。

< 診断日の定義 >

診断日は診断の根拠となる白血病細胞を採取した日とする。

3.2. 再発の定義

3.2.1. 骨髄再発

初回化学療法により一度完全寛解と判定された症例において、以下の項目 (1)、(2)、(3) のいずれかを満たした場合に骨髄再発と定義する。同時に髄外再発を認めない場合は、骨髄単独再発と定義する。

(1) 骨髄中に合計 20 %以上の芽球を認めた場合

(2) 芽球が 20 %未満であっても、以下の (a) ~ (c) の一つ以上を認めた場合

(a) Auer 小体を有する芽球を認めた場合

(b) 染色体検査にて芽球の有する異常を 20 細胞中 2 細胞以上認めた場合

(c) FISH 法にて診断時芽球の有する異常を 10 %以上認めた場合

(3) 芽球が 5~20 %の場合は 1 週間以上あけて骨髄穿刺を行い、同様の結果であった場合

* 末梢血液中に芽球を認め再発が疑われる時は、速やかに骨髄穿刺にて上記を確認する。

* 骨髄液が採取できなかった場合：末梢血に芽球が 20 %以上あり、芽球が初診時の AML の細胞と判断される場合は再発と診断する。末梢血の芽球が 20 %未満の場合など再発の診断が困難な場合は、骨髄生検を行う。

3.2.2. 髄外再発

いったん完全寛解と診断された患者において、白血病細胞浸潤を髄外臓器に認めることを髄外再発と定義する。髄液細胞数が $5/\mu\text{L}$ 以上で芽球を認める場合 (CNS-3 に該当) を中枢神経系 (CNS) 再発と定義し、その他の臓器、例えば性腺などでは組織生検により浸潤芽球を認めた場合、髄外再発と定義する。

3.3. 完全寛解の定義

3.3.1. 完全寛解

以下の(1)～(4)を全て満たした状態を完全寛解(CR:complete remission)と定義する^{25,26}。

(1) 末梢血液所見で、次の3条件を全て満たしている：

- ・好中球 500/ μ L以上 (G-CSF 投与後 48 時間以上経過していること)
- ・血小板 75,000 / μ L以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)
- ・末梢血スメアに芽球を認めない。

(2) 白血病による臨床症状(例：骨痛・発熱・出血傾向)と検査所見(凝固障害など)の消失。

(3) 白血病細胞の臓器浸潤の消失：髄液所見の正常化を含めた臓器浸潤の消失。

(4) 正形成性または正形成性に近い骨髄細胞密度を有し、3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は 5 %未満で Auer 小体を認めない。

3.3.2. CRi の定義

完全寛解の定義(「3.3.1. 完全寛解」)のうち、(1)の好中球数と血小板数以外をすべて満たす状態を CRi(CR with incomplete blood recovery)と定義する。

3.3.3. CRp の定義

完全寛解の定義(「3.3.1. 完全寛解」)のうち、(1)の血小板数以外をすべて満たす状態を CRp (CR without platelet recovery; 血小板数未回復の寛解)と定義する。

3.4. M1 marrow, M2 marrow, M3 marrow の定義²⁶

骨髄中の芽球の割合により、以下のように定義する。

M1 marrow : 芽球 < 5 %

M2 marrow : 芽球 5 % ≤、≤ 25 %

M3 marrow : 芽球 25 % <

3.5. 本試験の参加登録対象に関する定義

3.5.1. 寛解導入不能の定義

初回治療として行った化学療法 2 コース後に骨髄の所見が M1 marrow を得られていない場合を寛解導入不能と定義する。

3.6. 本試験の治療反応性に関する定義

3.6.1. 本試験における「寛解」=overall response (OR)の定義

本試験では、CR と CRi を合わせて寛解 overall response (OR)と定義して寛解率を計算する。

4. 症例選択基準

4.1. 適格基準

以下の基準をすべて満たしているものを適格とする

- 1) AML (ただし、ダウン症候群に伴う AML、APL、二次性 AML、NK/myeloid leukemia、顆粒球肉腫例は除く) と診断された症例。
- 2) 初回骨髄再発例 (髄外同時再発を含む) または寛解導入不能例 (「3.5.1. 寛解導入不能の定義」)。
- 3) 初診時 (AML 診断時) 年齢が 18 歳未満。
- 4) 本試験登録時年齢 2 歳以上、20 歳未満。
- 5) ECOG performance status (PS) スコアが 0-3 である。
- 6) 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。

T-Bil 値 : 3 mg/dL 未満

ALT 値 : 施設基準値上限の 10 倍以内

年齢補正クレアチニン : 5 歳未満 血中クレアチニン (mg/dL) 値 0.8 mg/dL 以下
5-10 歳未満 血中クレアチニン (mg/dL) 値 1.2 mg/dL 以下
10-18 歳 血中クレアチニン (mg/dL) 値 1.5 mg/dL 以下

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

心臓超音波検査 : EF \geq 50 %、FS \geq 25 % で心機能低下の所見がない。

- 7) 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。年齢的に本人の同意も必要な年齢では本人の同意 (アセント) が得られていること。

4.2. 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) 髄外単独再発症例。
- 2) 同種造血幹細胞移植の既往。
- 3) FLAG 療法の既往。
- 4) 以下の合併症を有する場合。
活動性あるいはコントロール不能の感染症、治療遂行に支障をきたす中枢神経出血 (具体的には CTCAE Ver. 4.0 ; grade 3 以上)、コントロール不良の糖尿病、重度の精神発達障害、心疾患、血友病、自己免疫疾患。
- 5) 妊娠中、または妊娠の可能性のある患者。
- 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) Ara-C または IDA の投与禁忌の項目に該当する患者。
- 8) 登録前 14 日以内に抗がん剤の投与を受けた患者。
- 9) 初回治療として明らかに標準的な方法を逸脱している場合や患者希望等により初回治療を中断していた場合。
- 10) その他担当医師が不適当と判断する場合。

5. 参加施設基準、症例登録、中央診断・中央検査、余剰検体保存の手順

本試験参加には、施設倫理審査委員会にて「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」（JPLSG 登録）および本試験計画書が承認されていることが必要である。

なお、本試験は、適応外薬剤である G-CSF 製剤と Flu 製剤を各製薬会社より無償提供を受けるため、JPLSG 早期臨床試験推進委員会が定めた施設選定基準に準じて、以下の基準を満たす施設に参加を限定する。「付表 1. 参加施設一覧」参照。

1. JPLSG 臨床試験の IRB 承認が迅速に得られていること
2. JPLSG 臨床試験が問題なく実施されていること
3. JPLSG AML-05 の症例登録数が上位であること
4. JPLSG 臨床試験の症例報告書の提出率が高いこと
5. 適応外薬品の管理が施設の薬剤部において可能であること（「5.5. 適応外薬剤の入手・配布方法」）

<本試験における登録の流れ>

本試験の参加に際して、JPLSG 登録および AML-R11 症例登録を行う。但し、AML 初発時に JPLSG 登録を行っている症例は、再度 JPLSG 登録を行うことはせず、AML-R11 症例登録のみ行う。

5. 1. JPLSG 登録

AML 初発時に JPLSG 登録を行っていない症例は、「5. 1. 1. JPLSG 登録に関する同意の取得」ならびに「5. 1. 2. JPLSG 登録の手順」に従い JPLSG 登録を行い JPLSG 登録コードを取得すること。

5. 1. 1. JPLSG 登録に関する同意の取得

JPLSG 登録に先立ち JPLSG 登録の同意取得が必要となる。担当医は、白血病又はリンパ腫などの血液腫瘍性疾患と診断した時点(推定を含む)で速やかに「JPLSG 登録と中央診断のための検体提出について」を用いて十分に研究内容の趣旨を説明した上で、同意を取得する。JPLSG 登録の同意が得られていない場合には、JPLSG 登録を行うことはできない。又、JPLSG 登録と中央診断・検査のための検体提出の同意が得られている症例に対しては、JPLSG 登録同意から 1 か月以内を目処に必要な診断・検査が終了した中央診断・検査の残余検体を二次的に研究利用させていただくことについての説明を「小児血液腫瘍研究のための余剰検体の提供に関するお願い」を用いて十分に説明を行った上で同意を取得する。

5. 1. 2. JPLSG 登録の手順

オンライン登録を原則とし、何らかの理由でオンライン登録が行えない場合は「FAX 送信票(1)JPLSG 登録票」の提出による登録も受け付ける。電話での登録は受け付けられない。それぞれの手順を以下に示す。

5. 1. 2. 1. オンライン登録による JPLSG 登録の手順

- ver. 1.1
- 1) JPLSG Ptoshオンラインシステム(URL:http://ptosh.jp)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. 2. FAX による JPLSG 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」に必要事項を記入し、OSCRデータセンターにFAX送信する。
- 2) OSCR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。

5. 1. 2. 3. JPLSG 登録に関する注意事項

※ 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登録番号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-R11 症例登録票」の双方を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-R11 臨床試験症例登録

5.2.1. AML-R11 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-R11 臨床試験症例登録の同意を取得する。

5.2.2. AML-R11 臨床試験症例登録の手順

本試験は Ptosh によるオンライン登録を原則とする。ただし、何らかの理由でオンライン登録が行えない場合は「FAX 送信票(2)AML-R11 症例登録票」の提出による登録も受け付けるが、電話での登録は受け付けない。それぞれの手順を以下に示す。

5.2.2.1. オンライン登録による AML-R11 臨床試験症例登録の手順

- ver. 1.1
- 1) オンラインシステム(URL:<http://ptosh.jp>)にアクセスし、AML-R11 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-R11 症例登録番号が発行される。

5.2.2.2. FAX による AML-R11 臨床試験症例登録の手順

- 1) 「FAX 送信票(2)AML-R11 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-R11 症例登録番号が FAX またはメールにて届く。

<注意事項>

- ※ AML-R11 症例登録は必ず治療開始前に行うこと(治療開始日が症例登録日以降であることが必須)。
- ※ 一度登録された症例は、患者本人または代諾者から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-R11 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-R11 症例登録後 1 週間以内に CRF セット(フローシート、初診時/再発診断時レポートなどの書類一式が AML-R11 実務担当者宛に郵送される。

5.3. JPLSG 臨床試験不参加報告

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、不参加が決定した後、速やかその旨を報告すること。

5.3.1. JPLSG 臨床試験不参加報告の手順

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、担当医師は速やかに、オンラインシステム (URL: <http://ptosh.jp>) 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。

5.4. 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

※) 問い合わせの際には JPLSG 登録コードまたは ALL-RT11 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

5.5. 適応外薬剤の入手・配布方法

G-CSF 製剤と Flu 製剤は AML に対しては適応外薬剤であるため、別途定められた「JPLSG 臨床試験における未承認薬等の取り扱いに関する手順書」に従って、管理と記録を行う。

5.5.1. 管理責任者と管理者

本試験で用いる試験薬剤のうち、G-CSF 製剤、リン酸フルダラビンは、それぞれ中外製薬（株）、ジェンザイム・ジャパン（株）より無償提供を受ける。これらの適応外医薬品 2 剤を取扱うに際し、管理責任者を国立病院機構名古屋医療センター臨床研究支援室副室長 松本修一（薬剤師）、管理者を本試験参加施設の各薬剤部長とする。

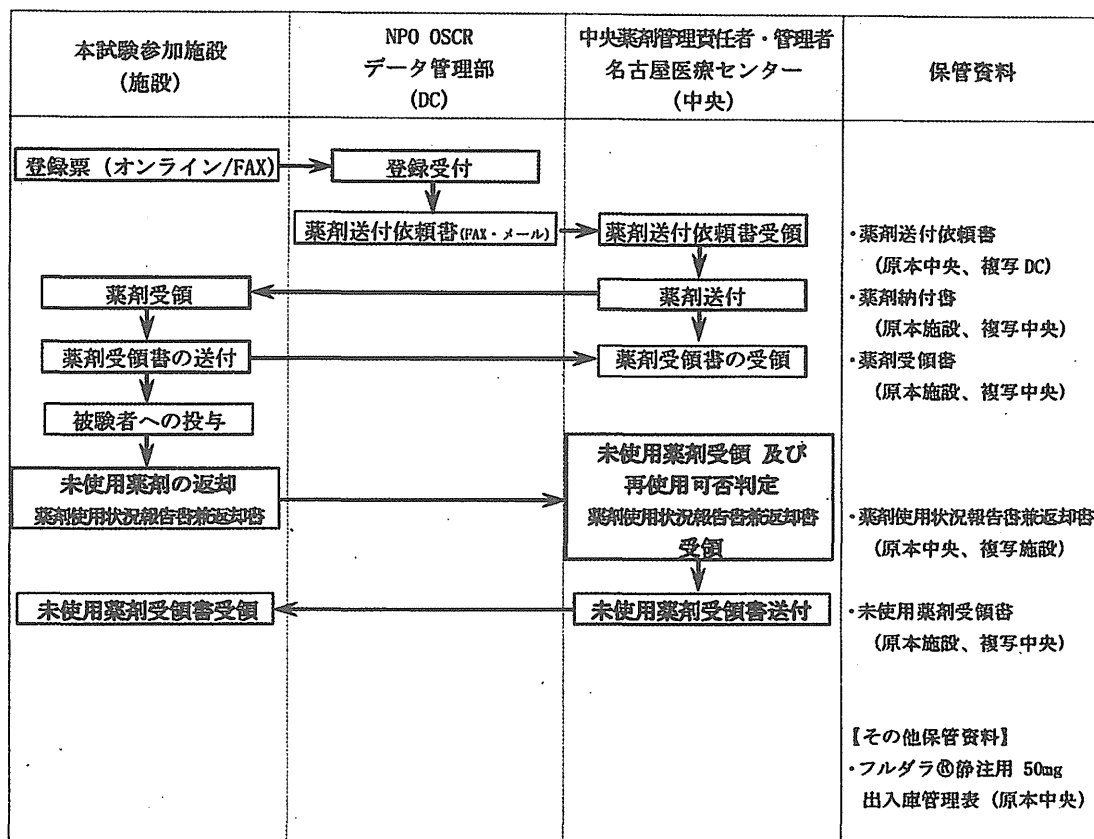
ver. 1.1

管理責任者は、試験開始に先立ち、適応外医薬品 2 剤の概要書（薬剤添付文書）を各製薬企業（中外製薬（株）、ジェンザイム・ジャパン（株））より研究代表者を介して入手し、当該薬剤の保管・管理の方法の詳細を確認し、薬剤の受領から処方、回収までに必要な業務を検討し、両薬剤の取り扱い手順書を作成する。

5.5.2. 適応外薬剤の管理上の確認事項

管理責任者と各参加施設の管理者は、本試験における G-CSF 製剤と Flu 製剤の各取り扱い手順書に基づいて、両薬剤の受領、取り扱い、保管（冷蔵、室温、遮光、その他）、管理（参加施設への送付方法を含む）、処方、使用状況確認と未使用薬の回収・返却、およびその他関連して必要な業務について事前に確認する。

AML-R11 症例登録から適応外薬剤の入手・使用までの流れ



- 登録受付後、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO-OSCR) (以下、データセンター) は薬剤送付依頼書を作成し、中央薬剤管理責任者・管理者(名古屋医療センター臨床研究支援室 副室長 松本修一(薬剤師))に FAX 又はメール添付送信する。
- 中央薬剤管理責任者・管理者は薬剤送付依頼書の内容に従い、症例登録を行った研究参加施設に研究用医薬品(フルダラ®静注用 50 mg、ノイトロジン注 250 μg)を、薬剤納付書、薬剤受領書、薬剤使用状況報告書兼返却書と共に送付する。
- 研究参加施設の薬剤管理実務担当者は、医薬品の到着後、薬剤納付書の内容通りの研究用医薬品が送付されたことを確認し、問題なければ薬剤受領書を中央薬剤管理責任者宛に FAX 送付する。
- 研究参加施設は、受領した医薬品を被験者への試験治療薬剤として使用する。
- 研究参加施設の薬剤管理実務担当者は、当該施設において被験者への試験治療薬剤投与終了後、又は試験治療の使用中止・延期が決まった時点で、薬剤使用状況報告書兼返却書を作成し、未使用医薬品がある場合はこれと併せて中央薬剤管理責任者宛に送付する。

ver. 1.1

6. 中央薬剤管理責任者は、薬剤使用状況報告書兼返却書の内容を確認し、使用済医薬品が正しく施設内で廃棄されていること、及び未使用医薬品がある場合は適切に中央薬剤管理責任者宛に返却されたことを確認した上で、薬剤返却受領書を研究参加施設の薬剤管理実務担当者宛に返送する。なお、返送された未使用医薬品については、薬剤使用状況報告書兼返却書に記載された施設での保管状況及び返送時の外観検査結果が適切であったか確認し、さらに受領した医薬品の外見検査を行った上で、問題なければ再使用してもよいこととする。それ以外の場合には、再使用は行わずに中央薬剤管理責任者が適切に廃棄する。

5.6. 中央診断・中央検査、及び余剰検体

本試験で実施する中央診断・検査の概略は以下のとおりである。

項目	提出先/検査施設	BMA-R1 提出検体	BMA-R2 提出検体
形態中央診断	東海大学 ※提出先と検査施設は共通	骨髄塗抹標本 5 枚 末梢血塗抹標本 1 枚	骨髄塗抹標本 5 枚 末梢血塗抹標本 1 枚
細胞表面 マーカー	【到着日：月・水・金】 三重大学 【到着日：火・木】 京都大学	骨髄液 2-4 mL (末梢血 7 mL ^{*1})	
FCM-MRD	※提出先と検査施設は共通		骨髄液 2-4 mL ^{*2} (末梢血は不可)
キメラ FLT3	【提出先】 (株) ビー・エム・エル ※共通の資材/伝票を使用。 ※BMLより各検査施設へ分配。	骨髄液 3-5 mL (末梢血 7 mL ^{*1}) (末梢血の WT1mRNA は保険診療で提出)	
WT1mRNA	【検査施設】 キメラ・FLT3・WT1mRNA 名古屋医療センター		骨髄液 1 mL (末梢血は保険診療で 提出)
G-CSFR	G-CSFR 京都大学		

*1：塗抹標本以外の末梢血検体は、いずれも BMA-R1 で骨髄液検体が提出できない場合に
限る。

*2：BMA-R2 の FCM-MRD は、BMA-R1 で追跡可能と判断された症例のみ提出する。

5.6.1. BMA-R1：再発・寛解導入不能診断

本試験における骨髄（または末梢血）検体採取（BMA-R1）は、臨床的にAML再発あるいは初回寛解導入不能を疑う患者が発生したら、治療開始前に行う。この検体は、まず施設内での診断に必須であるスメア、染色体検査あるいは転座遺伝子の検査などに用いられる。

さらに、JPLSG登録（「5.1.2. JPLSG登録の手順」参照）を経て、中央診断および中央検査送付用の検体を各検査施設へ送付する（「5.6.3. 検体送付手順」と「5.6.4. 検査別手順」参照）。

【骨髄】

1) 施設診断用

自施設の方法に従う：例—スメア・形態診断用 0.1 mL、染色体G-band用 0.5 mL、等

2) 中央診断・検査用

(1) 形態中央診断用（提出先：東海大学）

- ・既染骨髄塗抹標本 5枚、既染末梢血塗抹標本 1枚

※AML-05非登録例は初発時の既染標本（骨髄 5枚、末梢血 1枚）も同時に送ること。

(2) 細胞表面マーカーおよび保存・FCM-MRD解析用（提出先：月・水・金の到着：三重大学、火・木の到着：京都大学）

- ・骨髄液：2-4 mL
- ・塗抹標本 未染色 2枚

(3) キメラ遺伝子とFLT3-ITDスクリーニング・WT1mRNA・G-CSF受容体用

（提出先：BML、検査施設：キメラ遺伝子とFLT3-ITDスクリーニング、WT1mRNAは名古屋医療センター、G-CSF受容体は京都大学）

- ・骨髄液 3-5 mL。

※AML-05登録症例はAML-05にてキメラ遺伝子スクリーニングを行っているため、AML-R11ではキメラ遺伝子スクリーニングを行わない。

【末梢血】

1) 施設診断用

自施設の方法に従う：例—スメア・形態診断用 0.1 mL、染色体G-band用 5 mL、等

2) 中央診断・検査施設送付用

(1) 形態中央診断用（提出先：東海大学）

- ・メイ・ギムザ染色（またはライト・ギムザ染色）1枚

※可能であればPOX染色 1枚追加

(2) 細胞表面マーカーおよびFCM-MRD解析用（提出先：月・水・金の到着：三重大学、火・木の到着：京都大学）

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、BMA-R1に限り末梢血検体で代用する（必要量、注意事項は各項目を参照）。

- ・末梢血 7 mL

(3) キメラ遺伝子とFLT3-ITDスクリーニング・G-CSF 受容体

(提出先：BML、検査施設：キメラ遺伝子、FLT3-ITDスクリーニングは名古屋医療センター、G-CSF受容体は京都大学)

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、BMA-R1に限り末梢血検体で代用する (必要量、注意事項は各項目を参照)。

- ・末梢血 7 mL

5.6.2. BMA-R2：本試験治療(FLAG + IDA)後の寛解判定

本試験治療後に末梢血の回復が認められたら、治療効果判定のための骨髄検査および末梢血検査を行う (BMA-R2)。完全寛解の定義(「3.3.1. 完全寛解の定義」参照)の条件を満たすためには、G-CSF 投与後 48 時間以上および最終の血小板輸血より 3 日以上経過を考慮して検査を行う。末梢血が完全寛解の条件を満たさなくても、day 35 までには必ず BMA-R2 としての骨髄検査および末梢血検査を行う (「5.6.3. 検体送付手順」と「5.6.4. 検査別手順」参照)。

【骨髄】

1) 施設診断用検体

自施設の方法に従う。例ースメア・形態診断用 0.1 mL、染色体G-band 用 0.5 mL、等

2) 中央診断・検査施設送付用

(1) 形態中央診断用 (提出先：東海大学)

- ・既染骨髄塗抹標本 5 枚、既染末梢血塗抹標本 1 枚

(2) FCM-MRD解析用 (提出先：BML、検査施設：BMA-R1提出先=三重大学または京都大学)

- ・骨髄液：2-4 mL
- ・塗抹標本：未染色 2 枚

(3) WT1mRNA (提出先：BML、検査施設：名古屋医療センター)

- ・骨髄液：1.0 mL

【末梢血】

1) 施設診断用検体

自施設の方法に従う。例ースメア・形態診断用 0.1 mL、染色体G-band 用0.5 mL、等

2) 中央診断・検査施設送付用

(1) 形態中央診断用 (提出先：東海大学)

- ・メイ・ギムザ染色(またはライト・ギムザ染色)1枚

※可能であれば POX 染色 1 枚追加

注意1) BMA-R2のFCM-MRDは末梢血検体での代用はできない。

注意2) 末梢血でのWT1mRNAは保険診療で提出し、中央検査としては取り扱わない。

5.6.3. 検体送付手順

- 1) 形態中央診断および細胞表面マーカー中央検査、FCM-MRD 解析
 - (1) JPLSG 登録後、検体送付を行う予定の日時を各中央診断・中央検査依頼書に記入し FAX にて検体送付施設へ事前連絡する。なお、専用の検査依頼書は JPLSG ホームページよりダウンロードして使用すること。
 - (2) 検体採取後、FAX 送信済みの中央診断・各中央検査依頼書と共に検体を送付する。
- 2) キメラ遺伝子と FLT3-ITD スクリーニング・ G-CSF 受容体・WT1mRNA

事前準備：

本試験の IRB 承認書をデータセンターに提出するとデータセンターから (株) ビー・エム・エル学術営業課に連絡され、(株) ビー・エム・エルより施設に資材 (専用依頼書+専用容器) が届く。

不足等の場合は、(株) ビー・エム・エル学術営業課 (TEL : 03-3350-0219) に、資材 (専用依頼書+専用容器) の発送を依頼し資材を入手する。使用期限付専用容器を用いる為、取り扱い及び在庫確認に注意する。

検体提出：

(株) ビー・エム・エル営業所へ電話で検体回収を依頼。(可能な限り前日までに連絡。) BML が指定の期日、場所 (夜間、土日祝日は除く) に回収。

なお、指定された時期以外の提出は提出した施設の費用負担になるので注意すること。

5.6.4. 検査別手順

5.6.4.1. 形態中央診断

提出検体：

(1) 既染骨髄塗抹標本 5 枚：

メイ・ギムザ染色（またはライト・ギムザ染色）、POX 染色、特異的エステラーゼ染色、非特異的エステラーゼ染色、同フッ化ソーダ阻害を各 1 枚

(2) 既染末梢血塗抹標本 1 枚：

メイ・ギムザ染色（またはライト・ギムザ染色）（可能であれば POX 染色 1 枚追加）

検体採取時期：BMA-R1、BMA-R2

検体送付先および受付可能日：

- ・検体送付先 東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

宮地勇人 宛

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

TEL：0463-93-1121(内線 2450) FAX：0463-93-8607

- ・受付可能日 平日(月～金)午後 5 時までの到着を原則とする（土日祝日は不可）。

検体送付方法：

- ・検体送付事前連絡

検体送付前に「AML-R11：JPLSG 形態中央診断依頼書(FAX 兼用)」の FAX 送信を行う。

- ・検体送付

「AML-R11：JPLSG 形態中央診断依頼書(FAX 兼用)」を同封して、検体送付先へ送付する。

※検体の送付にあたっては、スライドガ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 2か月以内（祝日を除く）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。

*骨髄液が採取できなかった場合：骨髄生検もしくはクロットにて、HE標本 1 枚および未染色標本 5 枚を病理中央検査診断施設（名古屋第一赤十字病院病理部）へ送る。送付方法については「5.6.4.7. 病理中央検査」参照。