

5.6.4.2. 細胞表面マーカー

提出検体：

- ・骨髄液（FCM-MRD分も含む）：2 - 4 mL、塗抹標本 未染色 2枚
- ・末梢血（FCM-MRD 分も含む）：7 mL

※骨髄液と末梢血は、抗凝固剤としてヘパリンNa を使用して採取し、滅菌容器に入れて送付。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やチューブに移し替えてから、送付すること。

検体採取時期：BMA-R1

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 FAX：075-752-2361 E-mail; hiramatu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

検体の送付方法

(1) 検体送付事前連絡

検体送付前日までに「JPLSG 免疫学的診断 AML-R11 細胞表面マーカー/FCM-MRD 解析依頼書【事前 FAX 兼用】」を FAX 送信する。電話連絡は不要。

(2) 検体提出

未染の塗抹標本 2 枚および FAX 送信済みの「JPLSG 免疫学的診断 AML-R11 細胞表面マーカー/FCM-MRD 解析依頼書【事前 FAX 兼用】」を検体に同封する。検体はゴム栓スピッツに入れ冷蔵（4℃）指定で即日送付し、翌日午前中に到着するように送付する。凍結は行わない。

* 検体採取翌日が休日・祝日などの場合は、ヘ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）

* 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-R11」と明記すること。

結果の返却について

結果は検体到着日より 2 日以内（土、日、祝日を含まず）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。

検体送付費用：原則各施設負担とする。

5.6.4.3 フローサイトメトリーによるMRD(FCM-MRD)解析

対象症例：

BMA-R1（再発時）は全例。ただし、髄外単独再発は対象外とする。

BMA-R2は、BMA-R1で実施したFCM-MRDにより追跡可能と判断された症例。BMA-R1でFCM-MRD追跡不可能と判定された場合はBMA-R2の提出は不要。

提出検体：

BMA-R1：細胞表面マーカー検査と同じ。「5.6.4.2. 細胞表面マーカー」参照。

BMA-R2：骨髄液 2-4 mL

※抗凝固剤としてヘパリンNaを使用して採取し、滅菌容器に入れて送付。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やチューブに移し替えてから、送付すること。

※BMA-R1に限り、dry tap等で骨髄液採取困難で、かつ末梢血に芽球を認める場合には、ヘパリン加末梢血（7 mL）で代用できる。

検体採取時期：BMA-R1およびBMA-R2（追跡可能と判断された症例のみ）

※FCM-MRD追跡可能であるか否かについては、BMA-R1の検体到着日より14日以内（土、日、祝日は含まず）に、E-mailまたはFAXにて各施設とデータセンターに連絡する。

検体送付先

BMA-R1：細胞表面マーカー検査と同一施設に送付。「5.6.4.2. 細胞表面マーカー」参照。

BMA-R2：BMA-R1と同一施設に送付。

（例；再発時検体(BMA-R1)を三重大学小児科に送付し、FCM-MRD追跡可能症例と連絡が入ったら、BMA-R2のFCM-MRD検体も三重大学小児科に送付する。）

検体送付方法

BMA-R1（再発時）

細胞表面マーカー中央検査検体と同一施設。「5.6.4.2. 細胞表面マーカー」参照。

BMA-R2

検体送付前日までに「JPLSG AML-R11 FCM-MRD 解析依頼書/BMA-R2」をFAX送信する。電話連絡は不要。検体は、ゴム栓スピッツに入れ冷蔵（4℃）指定で、FAX送信済みの「JPLSG AML-R11 FCM-MRD 解析依頼書/BMA-R2」を同封し、包装の表に赤字で「AML-R11」と明記し即日送付する。凍結は行わない。

※検体採取翌日が休日・祝日などの場合は、ヘ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）

※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こぎ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。

結果の返却について：

本検討はFCM-MRDの陽性率を検証することを目的とし、治療介入に用いないことから、それらの解析結果は各担当医には報告されない。後日、本試験の解析に用いる。」

5.6.4.4 キメラ遺伝子と FLT3-ITD スクリーニング

提出検体：

- ・骨髄液 3-5 mL、
(WT1mRNA・G-CSF 受容体用を含み、BML より各検査施設へ分配される。)
※BMLの専用容器 O-97 (骨髄液専用容器) 1 本に採取。(冷蔵保存)
※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 7 mL
(G-CSF 受容体用を含み、BML より各検査施設へ分配される。)
※BMLの専用容器 O-82 (専用容器) 1 本に採取。(冷蔵保存)
※AML-05登録症例はキメラ遺伝子スクリーニングは行わない。
※骨髄液の提出が困難で、BMA-R1 検体として末梢血が提出された場合にのみ
検討を行う。

検体採取時期：BMA-R1

事前準備および検体提出方法：「5.6.3. 検体送付手順」参照。

検査実施施設：

山下友加 (嶋田 明)

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

結果の返却について：

キメラ遺伝子：概ね 10 日以内にFAX にて施設及びデータセンターに届く。

FLT3-ITD : 概ね 4 週間以内にFAX にて施設及びデータセンターに届く。

5.6.4.5. WT1mRNA 測定

ウィルムス腫瘍の原因遺伝子として発見された13番染色体抑制遺伝子であるWT-1遺伝子は、ほとんどの白血病で大量に発現している。リアルタイムRT-PCR法によるWT-1mRNA測定では、末梢血にて約 10^6 個の白血病細胞を検出することが可能といわれており、末梢血中の同定はAMLの診断の補助または経過観察の検査（MRDのモニタリングマーカー）として保険適応となっている。しかし、FCM-MRDとの相関は明らかではないため、今回骨髄液のWT1mRNAをFCM-MRD測定に合わせて中央検査で行い検討する。測定はBMA-R1とBMA-R2の2ポイントで行う。特にBMA-R2の提出がない場合、本測定の意味がなくなる。骨髄液のWT1mRNAの解析はまとめて行うため、各施設に結果を随時返すことはしない。末梢血のWT-1は、BMA-R1とBMA-R2実施日および1年後、2年後の定期検査時に各施設からビー・エム・エルへ検査を依頼して（保険診療）測定した結果をデータセンターへ報告する。

提出検体：

BMA-R1：

- ・骨髄液 3-5 mL

（キメラ遺伝子スクリーニング、FLT3-ITD、G-CSFR用を含み、BMLより各検査施設へ分配される。）

※BMLの専用容器O-97(骨髄液専用容器) 1本に採取。（冷蔵保存）

BMA-R2：骨髄液 1.0 mL

※BMLの専用容器O-97(骨髄液専用容器) 1本に採取。（冷蔵保存）

検体採取時期：BMA-R1 および BMA-R2

事前準備および検体提出方法：「5.6.3. 検体送付手順」参照。

検査実施施設：

山下友加、（嶋田明）

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

5.6.4.6. G-CSF 受容体(G-CSFR)検査

G-CSFR 測定の根拠 :BFM-98 研究の 50 人の患者検体で G-CSFR isoform I、IV 発現量を定量 PCR 法にて測定し、G-CSF 投与を行った G-CSFR isoform IV 高発現群 16 名の再発率 (50 ±13%) は G-CSFR isoform IV 低発現群 14 名の再発率 (14±10%) より有意に (p=0.04) 高かったと報告されている。(J Clin Oncol 2010; 28: 2591-2597) このため、次期 BFM の次期再発 AML プロトコールでは G-CSF は非採用となっている。現在、京都大学人間健康科学科においても、AML-05 保存検体で G-CSFR isoform IV 発現量と再発率を検討しているが、G-CSFR isoform IV 高発現群において本邦でも再発率が高いのかどうかは現時点では不明である。従って、今回の AML-R11 登録においては G-CSFR isoform IV 高発現群は登録からは除外しないが、AML-R11 登録検体から RNA を抽出し、cDNA を作成し、G-CSFR isoform I、IV 発現量を定量 PCR 法にて測定し、結果は遅くとも造血細胞移植前までには、登録施設およびデータセンターに返却することとする。

提出検体:

- 骨髄液 3-5 mL、
(キメラ遺伝子スクリーニング、FLT3-ITD、WT1mRNA 用を含み、BML より各検査施設へ分配される。)
※BMLの専用容器 O-97(骨髄液専用容器) 1 本に採取。(冷蔵保存)
- 末梢血 7 mL
(キメラ遺伝子スクリーニング、FLT3-ITD用を含み、BMLより各検査施設へ分配される。)
※BMLの専用容器 O-82 (専用容器) 1 本に採取。(冷蔵保存)
※骨髄液の提出が困難で、BMA-R1 検体として末梢血が提出された場合にのみ検討を行う。

検体採取時期 : BMA-R1

事前準備および検体提出方法 : 「5.6.3. 検体送付手順」参照。

検査実施施設:

足立 壮一 ; 京都大学医学部人間健康科学科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

TEL & FAX : 075-751-3949 E-mail : adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

結果の返却について:

概ね 4 週間以内に FAX にて施設及びデータセンターに届く。

5.6.4.7. 病理中央検査

Dry tap などで骨髄穿刺標本などでの診断が困難な場合は、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）にて行う。

検体の提出方法

提出時期

以下のポイントにおいて Dry tap などで骨髄穿刺標本などでの診断が困難な場合。コンサルテーションも可。

＜全症例共通＞ 再発時（BMA-R1）

＜その他必要時＞ BMA-R2

提出検体

骨髄生検もしくはクロット（両方でも可）

HE 染色標本：1 枚 および 未染標本：5 枚

* 検体処理については、実施手順の「中央病理検査：検体の処理方法」参照のこと。

* 提出された塗抹標本は原則的に返却されない。各施設からの返却希望があれば HE 染色標本のみ返却に応じるが、未染標本については返却不可。ただし、AML 委員会最終判断が確定されるまでは返却しない。

検体受付日/時間

月曜日～金曜日の午後 5 時までの到着を原則とする。（祝日は受け付けられない。）

検体送付事前連絡

検体提出の際に検体送付連絡を E-mail にて行うこと。

あて先：名古屋第一赤十字病院病理部 伊藤雅文 (itom@nagoya-1st.jrc.or.jp)

* 検体送付事前連絡はメールのみで FAX による連絡や電話連絡は不要。

* 結果は、メールで送信されるので、必ずメールで事前連絡を行うこと。

（結果送付先の指定も可。指定が無い場合は、結果はメール送信元へ送信。）

検体送付方法

「AML-R11：中央病理検査依頼書」を同封して、下記検体送付先へ宅配便（郵送または持参も可）にて送付する。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。

注意：検体の提出にあたっては、氏名などの個人の特定に関わる項目の記載をせざるに、JPLSG 登録コードへの変更を確実にすること。

検体送付先

名古屋第一赤十字病院病理部 伊藤雅文 宛

〒453-8511 名古屋市中村区道下町 3-35

TEL (052)481-5111 FAX (052)485-1181

5.7. 中央診断結果の取り扱い

BMA-R1、BMA-R2 の判定は自施設にて判定する。

ただし、形態中央診断は後日、東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学（責任者：宮地勇人）において行う。

5.8. 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。

- ・表面マーカー中央検査
- ・フローサイトメトリーによる MRD の評価
- ・キメラ遺伝子と FLT3-ITD スクリーニング
- ・WT1mRNA 測定
- ・G-CSF 受容体検査

6. 治療計画

6.1. プロトコール治療概要

AML-R11 に登録された全例に対し、再寛解導入療法：FLAG+IDA が行われる。

6.2. 治療スケジュール

6.2.1. プロトコール記載薬剤の名称、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
G-CSF	レノグラスチム	ノイトロジン
Flu	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ
Ara-C	シタラビン	キロサイド, キロサイドN
IDA	イダルビシン塩酸塩	イダマイシン
MTX	メトトレキサート	メソトレキセート
HDC	ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム	ソルコーテフ, サクシゾン, ハイドロコートン

6.2.2. 投与量算定方法の基準になる体表面積の求め方

本試験は、登録時年齢を 2 歳以上としているので、原則として体重換算での投与量の計算は行わない。

以下の換算式で体表面積を求めてから、投与量を計算する。

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

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

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 m² 1.267 → 1.27 m² 0.968 → 0.97 m²

6.2.3. 治療のスケジュール

再寛解導入療法=FLAG+IDA

Day	1	2	3	4	5	6
G-CSF	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Flu		↓	↓	↓	↓	↓
Ara-C		■	■	■	■	■
IDA		▼	▼	▼		
TIT	●					

G-CSF 5 μg/kg, 1 hr 点滴静注 計 6 回 day 1-6

Flu 30 mg/m² (最大 50 mg/日), 30 min 点滴静注 計 5 回 day 2-6

Ara-C 2 g/m², 3 hr 点滴静注 計 5 回 day 2-6

IDA 10 mg/m², 1 hr 点滴静注 計 3 回 day 2-4

TIT: MTX + Ara-C + HDC 髄注 (投与量は「6.2.4.1. 髄注の投与量 (全症例共通)」参照)
計 1 回 day 1

・注意 1: 同日に投与される薬剤は、G-CSF、Flu、Ara-C、IDA の順に投与されること。

Ara-C は Flu 投与終了後 4 時間後に投与開始されること。

・注意 2: 本試験治療で使用される G-CSF 製剤 (day 1-6) と Flu 製剤は、各々中外製薬 (株)、ジェンザイム・ジャパン (株) より無償提供される薬剤を使用すること。

・注意 3: day 7 以降に、感染症治療における好中球数回復の目的で G-CSF 製剤を投与する場合は、保険適応の範囲内での投与量・期間を施設において判断し製剤を選択すること。

1) BMA-R2 は day 35 までに実施する。

2) day 1 における髄液検査にて CNS-2 または CNS-3 の場合は、髄液中の芽球が消失するまで週に 1 回同量の髄注を続ける。

6.2.4. 髄注に使用する薬剤および施行時の注意点

6.2.4.1 髄注の投与量 (全症例共通)

髄腔内注射の投与量は年齢を基準に下記の通りとする。

	2 歳	3 歳以上
MTX	10 mg	12 mg
Ara-C	25 mg	30 mg
HDC	20 mg	25 mg

MTX は、注射用蒸留水で溶解し、2.5 mg/mL にする。

6.2.4.2 髄注施行日

検査日等の事情により前後 3 日以内の変更は可とする。

6.3. 効果判定基準

6.3.1. 再発の診断

骨髄再発と髄外再発の定義は、それぞれ「3.2. 再発の定義」の各項と同じ基準に従う。

6.3.2. 寛解の判定

骨髄と同時に末梢血（形態、白血球数、好中球数、血小板数）も検査し、「3.3. 完全寛解の定義」に記載する定義を満たした場合を完全寛解(CR)と判定する。好中球数、血小板数以外のすべてが寛解の定義を満たす場合をCRi (CR with incomplete blood recovery)とする。骨髄検査はday 35までに行うこととする。

*BMA-R2の骨髄検査を骨髄生検標本により行う場合

病理中央診断により骨髄所見が完全寛解の定義の(4)に相当すると判断される場合に限り、末梢血所見によりCRまたはCRiと判定する。

6.3.3. FCM-MRD 陽性の判定

骨髄全有核細胞における、微小残存白血病細胞の割合が0.1%以上の場合、FCM-MRD陽性と判断する。尚、本検討はFCM-MRDの陽性率を検証することを目的とし、治療介入に用いないことから、それらの解析結果は各担当医には報告されない。

6.4. 有害事象の判定

- 1) 判定時期：試験治療開始日＝day 1よりday 35までに発生した症状、診察所見、検査結果をもって有害事象を評価、判定する。ただし、次の化学療法や移植前処置がday 35までに開始された場合は、その治療の開始前日までの有害事象をもって評価、判定する。
- 2) 治療中断例の判定：day 6までの治療が完了しない場合も、day 35までの観察を行って、完了した症例と同様に有害事象を評価、判定する。
- 3) 早期死亡：プロトコール治療開始よりday 35までの死亡を早期死亡 early death とする。

6.5. 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、または治療相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：治療相は規定どおり行なうなかで治療相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：次の治療相全体の開始を規定より遅らせること。治療相単位で用いる。結果として治療相間の間隔が延長する。

休止：すでに開始された治療相の途中で、治療相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：治療相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、治療相、または治療全体の投与を止めて、以後再開しないこと。

6.5.1. 薬剤別投与量変更基準

6.5.1.1. シタラビン(Ara-C)

Ara-C 症候群

発熱の原因がAra-C 投与によるものである可能性が高い場合には、Ara-C の休薬は行わない(血液培養は採取しておく)。紅斑や結膜炎の場合には、grade 3-4 であれば、回復するまでAra-C を休薬する。回復後は、Ara-C を再開し、投与できなかった分は追加投与しない。結膜炎の予防および治療にはステロイド点眼を用いる。また、Ara-C 症候群予防目的での、Ara-C投与前のmPSL の使用は許容する。

腎機能障害

Ara-C を開始するにあたり、腎機能が保たれていなければならない(血清クレアチニン値が正常であること；「年齢別基準値」を参照)。もし、血清クレアチニン値の上昇を認める、または腎機能障害が疑われる場合には、クレアチニン・クリアランス(CCr)を求め、 $CCr < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった場合には、Ara-C を中止する。

小脳失調を含む中枢神経障害

grade 3以上の場合にはただちに投与を中止する。grade 2以下の場合には他のgrade 2以上の副作用を伴う場合は中止し、中枢神経障害単独の場合は主治医の判断で継続可能とする。

6.5.1.2. フルダラビン (Flu)

変更基準は設けない。

6.5.1.3. イダルビシン(IDA)

Idaによると思われる心毒性（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、以後のIDAの投与を中止する。

6.5.2. 有害事象別治療変更

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。評価基準は、CTCAE ver. 4.0を用いる。

(1) 血液毒性

血液毒性による治療変更基準は設定しない。

(2) 痙攣、意識障害

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。grade 2 に

とどまる場合は、他の grade 2 以上の副作用を伴う場合は中止し、中枢神経系障害単独の場合は主治医の判断で継続可能とする。原因薬剤としてはシタラビンが多い。

(3) アナフィラキシー

grade 3 のアレルギー反応やアナフィラキシーが出現した場合は、原因薬剤の使用は以後中止する。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。

(4) 腎毒性

急性腎不全またはクレアチニン増加の grade 3 以上を認めた場合、化学療法中であれば以後の薬剤の投与をすべて中止する。

(5) 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、以後の薬剤の投与をすべて中止し、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。

(6) 肝毒性

肝機能障害の grade 3 以上を認めた場合は、化学療法中であれば以後の薬剤の投与をすべてスキップする。但しアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加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。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が正常上限の 10 倍以下となった時点で治療を再開しても良い。

(7) 感染症

感染症および寄生虫症の grade 3 以上を認めた場合は、化学療法中であれば、以降の薬剤の投与をすべて休止する。回復した時点で化学療法を再開してもよい。

6.5.3. 肥満児の取り扱い

体重が「付表 6 幼児/学童用肥満度判定曲線」から求めた標準体重の 20 %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。

6.6. プロトコール治療終了

6.6.1. プロトコール治療完了基準

day 6 までの治療をすべて終了した場合、「プロトコール治療完了」と定義する。

6.6.2. プロトコール治療中止の基準

- 1) AML-R11 症例登録後、不適格性が判明した場合
- 2) 著しいプロトコール違反のため、AML 委員会より中止の指示があった場合
- 3) CTCAE Ver. 4.0 の分類「臨床検査」「代謝および栄養障害」以外の grade 4 の有害事象を認めた場合。（「6.5. 治療変更基準」にて治療中止ではなく変更が規定されているものは除く）
- 4) 患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合

- 5) プロトコール治療中の死亡※1
- 6) AML委員会から有害事象や無効性のため中止の指示があった場合
- 7) 1)～6) 以外の理由で担当医師により中止が必要と判断された場合

※1 プロトコール中止日は5) の場合は死亡日、それ以外は中止と判断した日とする。

※2 プロトコール中止症例の以後のフォローアップは行う。ただし、4) の場合に限り、以後のフォローアップは患者本人または代諾者の申し出に従う。

6.7. 併用療法・支持療法

6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法

本治療には以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくともプロトコール逸脱とはしないが、できるだけ行うことが望まれる。

6.7.1.1. 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。

6.7.1.2. 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) 赤血球輸血：貧血の症状や心肺所見に十分注意をしながら Hb 7 g/dL を輸血実施の目安にすることを推奨する。輸血量は1回10 mL/kgの赤血球濃厚液を2～6時間かけて輸血する。

(2) 血小板輸血：発熱や重症感染症を合併していない安定した状態では血小板数1～2万/ μ Lを保つように血小板輸血を行う。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/ μ L以上に維持する。

6.7.1.3. 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管で形成され腎不全を引き起こす。カリウムも同時に細胞内液から細胞外液に放出され高カリウム血症をきたす。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。

TLS予防

1) 輸液量の確保：カリウムを含まない2000-3000 mL/m²/日の十分な輸液を行った上で尿量を確保し、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ヒポキサンチンや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霊長類はurate oxidaseを持たないため、尿酸がプリン代謝系の最終段階となる。AMLにおいてはWBC \geq 5万/ μ L、単球性の場合に予防としての使用を推奨する。
ラスリテック®(1.5 mg/バイアル) は1 mLの添付溶解液で溶解し、0.2 mg/kgの投与量を生理食塩液10 mLで希釈し、化学療法開始4~24時間前に、1日1回30分以上かけて点滴静注する。投与期間は最長7日間まで保険適応となるが、尿酸値が十分に低値または検出不能となれば、それ以上の投与は不要である(平均投与期間は2日間)。
Rasburicaseは、室温では血液検体中でも尿酸からアラントインへの変換を継続させるため、採血後は速やかに氷冷し4時間以内に測定する。
なお、Rasburicaseはグルコース6リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損症患者には投与禁忌である。

TLS治療

1) 高カリウム血症

血清カリウム値が7-7.5 mEq/Lに達する場合や心電図上でQRS波の増大がみられる場合は次に述べるような緊急の処置を要する。以下、即効性のある順に高K血症の対処法を列挙する。

- (1) グルコン酸カルシウム(0.1~1.0 mL/kg)：緊急時に使用。ゆっくり(3~5分)と心電図モニターをみながら投与。最も即効性があり効果は1~2時間持続。細胞外のCa濃度を上昇させ、細胞膜の閾値電位を低下させる。高P血症の際にはカルシウム製剤を使用すると結石が生じる可能性があるので注意して使用する。
- (2) GI療法：20%ブドウ糖液50 mL+レギュラー(即効型)インスリン2単位を2.5 mL/kg/hrで点滴静注。効果の出現は30分、血清カリウム濃度を1~2 mEq/L減少させ、効果は数時間持続する。細胞内へKを移動させる。
- (3) 8.4%炭酸水素ナトリウム(1~2 mL/kg)：アルカリ化により細胞外液中のカリウムを細胞内にシフトする。効果は15分以内に出現し、その効果は1~2時間持続。
- (4) フロセミド投与(0.5~1 mg/kg 静注)
- (5) ケイキサレート(0.5~1 g/kg)：ケイキサレート1グラムにつき2~5 mLの蒸留水に懸濁し注腸(30~60分放置)または経口投与。

2) 高リン血症、低カルシウム血症

高リン血症、低カルシウム血症が続くと、尿路結石や胆石が生じ易くなる。まず輸液と利尿剤投与で尿中リン排泄を促進する。尿の pH が 8.0 以上になるとリン酸カルシウムが析出してくるので、尿の過度のアルカリ化をさけ尿 pH を 7.0 以上 7.5 以下に保つことが必要である。高リン血症が持続する場合は血液浄化療法を考慮する。また水酸化アルミニウムを 100~150 mg/day (分 3) を内服させ、腸管からの吸収を抑える。なお高リン血症に伴う低カルシウム血症をカルシウム製剤で補正すると結石が生じる可能性があるのが原則禁忌であるが、テタニー症状が著明な際は上記 (1) のようにグルコン酸カルシウムの静注を行う。

3) 高尿酸血症

Rasburicase(ラスリテック®)の使用を推奨する(投与量、投与法は TLS 予防の項を参照すること)。

6.7.1.4. 制吐剤

悪心・嘔吐に対しては予防的に制吐剤を使用する。5HT₃受容体拮抗薬(カイトリル®0.04 mg/kg/日 分1、ゾフラン® 2.5 mg/m²/日 分1など)を使用する。また中枢性制吐剤(プリンペラン®、ナウゼリン®)の併用も可能である。

6.7.1.5. 感染症対策

本治療は骨髄抑制が強くおこりうるため、細菌・ウイルス・寄生虫・真菌感染のリスクが高く、感染予防に対しては厳重な注意が必要であり、また、罹患時には迅速な治療が要求される。以下に推奨される対策を示す。

1) 環境整備

原則的に個室またはそれに準じる部屋に収容とし感染症患者との接触は極力避ける。病院スタッフ、患児の家族は感染予防や標準予防策について十分な知識を持つように啓蒙し、面会者は患児と接触する前に十分な手洗いを行う。病室に生物(観賞用の花なども含む)を持ち込まず、工事中の場所には近づかないようにする。

2) 衛生管理

- (1) 食事：生もの(生魚、生卵、Processed肉など)の摂取は避け、缶詰や缶ジュースは開口部を石鹼や熱湯で消毒して使用する。食事の過度の制限は行わない。
- (2) 清潔：患児はできるだけ毎日入浴、洗髪を行い、清潔を保つように心がける。手洗いは抗菌石鹼で行い、患児に接触する人も同様に抗菌石鹼で手洗いを行う。
- (3) 肛門直腸粘膜の保護：便秘はできるだけ避けるようにし、必要時にはピコスルファートナトリウム(ラキソベロン®)や酸化マグネシウムの予防投与を行う。坐薬の挿肛や浣腸は必要最低限とし、直腸温の測定も原則行わない。

6.7.1.6. 感染症の予防と治療

発熱時には血液培養ならびに可能な培養をおこない感染巣・起炎菌の特定に努めると同時に直ちにempirical therapyを開始する。抗生剤投与を開始し解熱や症状の改善がみられない場合には抗真菌剤および免疫グロブリン製剤を追加する。

各感染症に対しては以下のことを推奨する。

細菌に対する治療

初期治療に用いられる抗菌薬は タゾバクタム /ピペラシリン (TAZ/PIPC)、イミペネム・シラスタチン (IPM/CS)、メロペネム (MEPM)、パニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP)、セフトジジム (CAZ)、セフェピム (CFPM) などである。単剤投与と2剤投与を比較した場合、初期治療の効果としてはどちらも同等であるとされている。初期投与薬剤に対する耐性が懸念される場合には、初期治療から2剤投与を考慮してもよいが、バンコマイシン (VCM) を併用投与することの優位性は否定されている。VCMなどのグラム陽性球菌を対象とした薬剤を初期から投与することを考慮するのは、カテーテル感染症、皮膚や軟部組織の感染症、肺炎、血行動態の不安定性がみられる場合などである。初期からVCMを開始した場合でもグラム陽性球菌感染の証拠がない場合は、2日後には投与の中止を考慮する。治療開始後、検査結果が出た時点で再評価を行い、抗菌薬投与内容を調整する。

真菌に対する予防と治療

1) 真菌に対する予防

近年、真菌感染症の頻度は増加しており、薬剤選択は個々の施設環境に応じて選択することが適切である。フルコナゾール (FLCZ) の予防投与は表在性および深在性真菌感染症の頻度と死亡率を減少させるが、FLCZは*C. krusei*、*C. glabrata*、および糸状菌に対して抗菌作用を示さない。イトラコナゾール (ITCZ) の予防投与はカンジダの全身感染症と感染による死亡率を減少させ、ミカファンギン (MCFG) は造血幹細胞移植時の深在性真菌症の予防に有効である。アスペルギルスは空気感染し、鼻腔、肺に感染症を形成することも多くHEPA フィルター、laminar flow の使用が望まれる。

2) 真菌に対する治療

抗生剤に反応しない発熱や β -Dグルカンの上昇は真菌感染症を考慮する(ニューモシスチス肺炎の可能性も考慮する)。カンジダの可能性が高いと考えられる場合はMCFG、FLCZあるいはホスフルコナゾール (F-FLCZ)、ボリコナゾール (VRCZ)、アムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB)、ITCZを選択する。ただし、FLCZやF-FLCZは*C. krusei*、*C. glabrata*に対して抗菌作用を示さない。アスペルギルス様の画像所見陽性で β -Dグルカン、ガラクトマンナンとともに陰性の場合など、接合菌が否定できない場合にはL-AMBでスタートすべきである。すでに使用されている抗真菌薬を変更する場合には系統(すなわち作用機序)の異なる薬剤を選択すべきである。なおVRCZは小児では成人よりも増量する必要性が指摘されており、血中濃度のモニタリングが重要である。抗真菌薬併用療法の有用性についてはエ

ビデンスの高い報告はまだ存在しない。しかし、単剤治療で改善しない場合には、真菌感染症以外の可能性を踏まえつつ、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法 (VRCZ + MCFG、L-AMB + MCFGなど) が考慮される。

ウイルスに対する予防と治療

化学療法中のウイルス感染症は、多くが二次性免疫不全を背景にした潜在するウイルスの再活性化であるが、一部では医療関係者や面会者からのウイルスの伝播による院内感染もみられる。通常、健康人であれば、軽症あるいは無症状で経過するウイルス感染が、非定形な経過をとる場合や重症化することも少なくなく、それが適切な診断・治療の遅れにつながることもある。

1) 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)

水痘に未罹患の患者が、化学療法中にVZVに暴露された時は、高率に重症化し、致命的になることが報告されている。また、免疫不全状態では非定形な経過 (水痘疹の出現が少数または無い状態で、強い腹痛や背部痛で発症) をとる場合があることも報告され、診断・治療開始の遅れにつながっている。

一方、血清学的にVZV抗体陽性の患者も、化学療法で細胞性免疫が低下した時には、VZVウイルスの再活性化、すなわち帯状疱疹をしばしば合併する。この場合も、強い免疫抑制状態下では、水泡が帯状疱疹の病変部だけでなく、全身に広がる汎発性帯状疱疹を発症することがある。

VZVの初感染 (水痘)、帯状疱疹いずれの場合でも、初期治療としてアシクロビル10 mg/kg または500 mg/m²の8時間毎1日3回投与が推奨され、投与期間は7日以上で且つすべての発疹が痂皮化した後2日まで行う。

水痘の暴露後の予防法としては、暴露後7~9日目にアシクロビル40~80 mg/kg/日の投与を7日間行うことにより、水痘の発症率の低下、重症化の予防に有効とされている。

2) サイトメガロウイルス (CMV)

小児の造血器腫瘍の同種造血幹細胞移植の患者のみならず、合併症発症の頻度は低いが、化学療法でもT-リンパ球の抑制によってCMVの再活性化が起り、腸炎や網膜炎、間質性肺炎を合併することもある。

CMV感染症を発症した時には、ガンシクロビルの静注の導入 (5 mg/kgを12時間毎に点滴静注) が推奨される。通常3~4週間投与され、その後4週間の維持療法 (5 mg/kgを1日1回) を行うことが多い。間質性肺炎では、抗ウイルス剤治療に免疫グロブリンを併用することがしばしば行われるが、免疫グロブリンの有効性について明確なエビデンスは少ない。

3) インフルエンザウイルス

医療従事者や患児の家族など、患児に接触する可能性のある者は、流行期前にインフルエンザワクチン接種を行う。

インフルエンザウイルスに罹患した場合には、Oseltamivir (タミフル®) やZanamivir (リ

レンザ®)などの抗インフルエンザウイルス薬投与を行う。化学療法開始前であれば、治療延期を考慮する。

インフルエンザウイルス感染症患者との接触が疑われる場合には、Oseltamivir(タミフル®)やZanamivir(リレンザ®)など抗インフルエンザウイルス薬の予防的投与を考慮する。

4) 単純ヘルペスウイルス (HSV)

悪性腫瘍治療中のHSV感染症は、一部には初感染のケースもあるが、多くは化学療法中の二次性免疫不全状態に伴う再活性化で発症する。造血幹細胞移植患者では重症の歯肉口内炎、さらに肺炎、肝炎、脳炎などの合併症をきたすことが知られているが、急性白血病の寛解導入などの際にもHSVの再活性化はしばしば経験される。大部分は口腔内の粘膜病変であるが、まれにHSVによる重篤な臓器病変をきたした報告もある。

治療としてのアシクロビルの静注（5 mg/kgまたは250 mg/m²を8時間ごとに1日3回、7日から10日間投与）の有効性は確立しており、さらに肺炎、髄膜脳炎などの臓器病変を合併している時はアシクロビルの倍量投与（10 mg/kgまたは500 mg/m²を8時間毎14日から21日間投与）が推奨される。重篤な臓器病変がなく、口腔粘膜病変が軽度の場合には、成人ではアシクロビル（200 mg～400 mgを1日5回10日間）またはバラシクロビル（500 mgを1日2回10日間）の経口投与も考慮される。

ニューモシスチス肺炎の予防と治療

予防として寛解導入時より ST 合剤(パクタ®、バクトラミン®)の投与(0.05-0.1 g/kg/日、分2)を隔日または1週間のうちの3日連続で行う。罹患時には ST 合剤の投与(0.2 g/kg/日)を連日行うが、必要時にはベナンボックスの吸入(10 mg/kg、刺激が強いのでアレベールの前吸入をおこなってもよい。吸入投与に際しては部屋を可能な範囲で換気の良い状態とし、取扱者や付き添っているものは防護手段を講じ、できるだけ被曝されないようにする。)、静注(4 mg/kg/日)(副作用強い)も考慮する。ST 合剤による予防は骨髄抑制を増強させる場合には一時的に中止してもよい。

6.7.1.7. その他

化学療法中や移植時には臓器障害が起こることが知られている。関連のある比較的頻度の高いものについて以下に示す。

1) 心筋障害

うっ血性心不全がみられる、心エコーの評価でEjection fraction やFractional Shortening の低下がみられるなど心筋障害が強い場合には強心剤や利尿剤を併用する。

2) 播種性血管内凝固症(DIC)

あくまでも基本は原因除去のための基礎疾患の治療である。下記の治療薬剤がDICの改善に寄与するという真のエビデンスは殆どないが、実際の臨床の間では確かに効果をあげていると思われる。これらの薬剤選択は、各薬剤の利点と欠点、またDICが出血優位型もしくは臓器障害優位型のいずれかを理解した上で行うべきである。

・ 蛋白分解酵素阻害剤

メシル酸ガベキサート 1~2 mg/kg/hr 持続静注。配合禁忌薬に注意。末梢血管から点滴
する場合には、静脈炎や壊死などを起こすことがあるので 0.2 %以下の濃度で投与。

メシル酸ナファモスタット 0.06~0.2 mg/kg/hr 持続静注。高 K 血症に注意。

・ヘパリン製剤

すでに重篤な出血症状をきたしている場合は使用しないこと。

未分画ヘパリン 5~10 単位/kg/hr 持続静注。

低分子ヘパリン 75 単位/kg/日 持続静注。ヘパリンに比べ出血の合併症が少ない。

・アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) 製剤

活性が 70 %以下の場合には使用を考慮。1 単位/kg 静注で 1 %活性が上昇。

・遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤

1 日 1 回 380 単位/kg 静注。

・新鮮凍結血漿 (FFP)

FFP 輸注には凝固因子のみならず、抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子を含め総合的な
補充の意義もある。しかし、DIC の本態は全身性持続性凝固活性化であるので抗凝固療
法の併用が原則である。PT や fibrinogen 値を参考に投与するが fibrinogen は 100 mg/dL
を保つように 8~12 mL/kg/日を投与する。

6.7.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用療法・支持療法は必要に応じて行ってもよい。その他の支持療法につい
ては事務局と相談する。

- ・ TLS などの危険がある場合でも尿量が少ない時または浮腫出現時、ダイアモックス®を投
与しても改善が不良の場合には furosemide (ラシックス®) 1 mg/kg を 4 時間以上あけて
尿 pH と電解質に留意し (ラシックス®は尿を酸性化し血中 Na や K を低下させる) 静注
してもよい。
- ・ 肝機能障害に対する強力ミノファゲンCの投与は認める。
- ・ 鎮静のための diazepam (セルシン®、ホリゾン®) や thiamylal sodium (イソゾール®) な
どの使用は認める。
- ・ 不整脈・伝導障害やうっ血性心不全がみられ、心電図上、QTc 延長、T波逆転・平定化、
上室性頻拍、期外収縮、低電位が出現する、心エコー評価で EF や VSF の低下がみられ
るなど心筋障害が疑われるときにはubidecarenone (ノイキノン®) を投与してもよい。
- ・ IVH の閉塞予防や DIC の予防のため出血に十分注意して、ヘパリンナトリウムや低分子
ヘパリン (フラグミン) を持続的に使用してもよい。髄注実施時は、硬膜外血腫の合併を
避けるために、ヘパリン投与の一時中断を考慮する。

6.7.2.1. 感染対策

- ・ G-CSF とは併用しない M-CSF の投与は認める。
- ・ 感染予防のための予防的抗生剤および抗真菌剤の投与は認める。
- ・ 感染治療のための顆粒球輸血も必要時認める。

6.7.2.2. その他

その他、本計画書内に記載のない薬剤使用については研究代表者と相談する。

6.8. プロトコール治療完了・中止後の治療

推奨治療

- 1) 本試験治療（再寛解導入療法）後の化学療法：推奨治療はない。治療施設の任意で治療を行う。
- 2) 第二寛解期に allo-SCT を行うことを推奨する。移植幹細胞、移植前処置および GVHD 予防法は治療施設の任意で行う。