

投与開始基準の不遵守症例はなし

③投与量の不遵守

投与量

VCR: 1.5mg/m²(MAX2.0mg)

DXR: 37.5mg/m²

CPA: 1200mg/m²

IFM: 1800mg/m²

VP-16: 100mg/m²

症例番号	該当コース	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S041001	Ⅱ-1	IFM	1700	1600	許容範囲とする
	同上	VP-16	92	89	許容範囲とする
S041002	Ⅱ-1	VP-16	93	95	許容範囲とする
	Ⅱ-2	VP-16	98	100	許容範囲とする
S041003	I-1	CPA	2000	1990	許容範囲とする
	Ⅱ-1	IFM	3000	2950	許容範囲とする
	I-2	CPA	2000	1980	許容範囲とする
S041005	I-1	DXR	74	73	許容範囲とする
	同上	CPA	2400	2300	許容範囲とする
	I-3	CPA	2000	1980	許容範囲とする
S041006	I-1	DXR	52	51	許容範囲とする
	同上	CPA	1700	1600	許容範囲とする

④投与量変更規準の不遵守

項目	減量規準	VCR	DXR	CPA	IFO	VP-16
開始遅延 (8日以上14日以内)		80%	80%	80%	80%	80%
麻痺性イレウス、神経障害	レベル1	50%				
	レベル2	25%				
	レベル3	スキップ				
腎障害	レベル1				75%	
	レベル2				50%	
	レベル3				中止	
血尿				休止	休止	
心血管系			50%			
			中止			
中枢神経系					研究事務局へ連絡	

投与量変更基準の不遵守症例はなし

⑤検査と評価項目スケジュール時期の不遵守 (各検査項目についてはプロトコル参照)

- ・ 化学療法の各コースごとに評価する項目(開始当日又は前7日の検査を許容)
- ・ 化学療法中週1回以上評価する項目
- ・ 有効性評価項目 (開始当日又は前7日の検査を許容)

化学療法の各コースごとに評価する項目

症例 No	該当コース	検査項目	担当医コメント	事務局検討結果
S041002	I - 3	12 誘導 EKG		注意喚起
S041005	II - 1	Ca 値	検査施行するのを忘れましてコメントあり	注意喚起
	I - 2	同上	同上	注意喚起
	II - 2	同上	同上	注意喚起
S041006	I - 2	尿検査	生理中の為検査できませんでした	事務局了承済み
	I - 3	胸部 XP	治療と転院の日程調節の為施行でき	注意喚起
		12 誘導 EKG	ていません	注意喚起

有効性評価項目

症例 No	該当コース	担当医コメント	事務局検討結果
S041006	11 週目の有効性評価	へ転医の時期の関係上、MRI は施行できていません	事務局了承済み

6. 外科 CRF

2 症例返却あり。その内 1 症例は手術施行せず。

特に問題なし。

7. 放射線 CRF

1 症例返却あり。

特に問題なし。

IV. 安全性の評価

1. 重篤な有害事象

- ①治療関連死と報告された症例
- ②治療期間中または終了後 30 日以内の死亡
- ③Grade4 の非血液毒性
- ①～③報告なし

2. 有害反応/有害事象

①検査値からの Grading/全コースの最悪値 (対象 5 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球	0	0	0	5
白血球	0	0	0	5
血小板	0	2	2	0
ヘモグロビン	0	1	4	0
GOT	0	2	0	0
GPT	0	2	0	0
低ナトリウム	2	0	0	0
クレアチニン	0	0	1	0

事務局検討結果

想定範囲内

②担当医判定の Grading/全コースの最悪値 (対象 5 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
発熱性好中球減少	0	0	3	0
悪心	0	3	2	0
嘔吐	0	3	1	0
イレウス	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
感覚性神経障害	0	0	0	0
聴力	0	0	0	0
心筋障害	0	0	0	0
SIADH	0	0	0	0

事務局検討結果

想定範囲内

V. その他

データセンターからのお願い

- ① 先生の移動等があった場合には、必ずデータセンターに連絡して下さい。
- ② 施設の IRB が承認された場合は、施設の IRB 承認報告書と、予めお渡ししてある牧本班の IRB 承認報告書も一緒に FAX 送信して下さい。
- ③ 症例登録時、施設病理診断に関しては、仮報告書・本報告書に関わらず、患者氏名カルテ番号等をマスキングして症例登録票と一緒に FAX 送信して下さい（手術後の病理診断結果に関しても、同様にすべきか要検討）。
- ④ 症例登録時の体表面積が違う場合があります。正しい値をデータセンターで計算し、「登録確認書」に記載しますので、化学療法投与前に再度ご確認の上、投薬量の計算を行って下さい。
- ⑤ 治療開始予定日の変更や、大幅に治療が遅れている場合には、データセンターに報告して下さい。報告されないと督促状が発行されてしまいます。
- ⑥ 施設によっては患者生年月日が公表できないという施設があります（生年月まで）。そのような場合、症例登録が行われたらデータセンターの処理上「1 日生まれ」として処理されます。ご了承下さい。
- ⑦ 放射線 CRF と外科 CRF はそれぞれ、放射線記録のコピーと照準写真・手術記録のコピーも一緒にデータセンターに郵送して下さい。これは、データセンターから放射線治療研究事務局・外科治療研究事務局へ CRF のコピーと共に転送し、評価の為に使用されます。ご協力をお願い致します。
- ⑧ 化学療法薬剤量は、有効数字 3 桁目を切り捨てではなく、四捨五入となります。間違いが多いのでご注意下さい。
- ⑨ CRF を訂正した場合は、訂正印若しくは自署の記載をお願い致します。

「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の
有効性・安全性に関する検討試験」モニタリングレポート

2005年度第2回定期モニタリングレポート

TCCSG ALL L04-16

小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験

研究グループ:	東京小児がん研究グループ	試験進捗:登録中
研究代表者:	小原 明 東邦大学医学部附属大森病院輸血部	試験開始日:2004年11月6日
グループ代表者:	土田 昌宏 茨城県立こども病院 小児科	追跡終了予定:登録終了後3ヶ月
データセンター:	TCCSG データセンター	主たる解析予定:1年9ヶ月
統計担当:	大橋 靖雄	プロトコル改訂:2005年3月14日
データマネージャー:	木原 美和 川上 貴弘	

モニタリング対象:2005年7月31日までに TCCSG 登録された症例
提出先:研究事務局、TCCSG グループ代表者、TCCSG 効果・安全性評価委員会
提出日:2005年10月9日

研究概要

○ 研究目的

小児急性リンパ性白血病(ALL)に対する標準的治療確立のための第一歩として、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法および早期強化療法の有効性と安全性を評価する。

○ 対象症例

TCCSG 登録時の適格基準

- (1) 急性リンパ性白血病と診断されている
- (2) 登録時年齢が1歳以上、18歳未満
- (3) 抗がん剤投与・放射線治療の既往、TCCSG 登録前30日以内のステロイド剤投与の既往がない
- (4) プレドニゾン単独先行投与が施行可能な全身状態である
- (5) TCCSG 登録、プレドニゾン投与開始、および中央診断用検体の送付について代諾者の同意が得られている

Day8 登録時の適格基準

- (1) 臨床試験参加について代諾者の同意が得られている。
なお、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するよう努力する。
- (2) 本試験のプロトコル治療の支障となる臓器障害がない。
- (3) 7日間のプレドニゾン単独先行投与がプロトコルの計画投与量に従って行われる。

○ エンドポイント

Primary endpoint : 早期強化療法終了時における完全寛解割合

Secondary endpoint : 1)寛解導入終了時における完全寛解割合
2)寛解導入療法および早期強化療法治療の有害事象発現割合

○ 予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

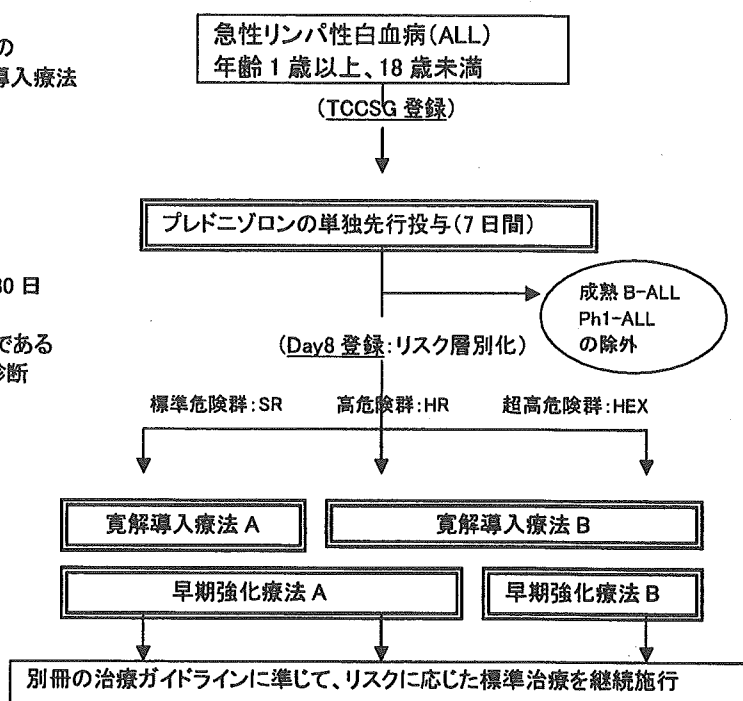
予定登録数:150例、登録期間:1.5年、追跡期間:登録終了後3ヶ月、総研究期間:1年9ヶ月

○ 中間解析

本試験治療が、すでに TCCSG 内で標準治療のプラクティスとして広く行われており、本試験がその再評価の意味の強い PhaseIV 的な試験であること、および、全試験期間が2年未満と比較的短い事から、本試験においては、中間解析を行わない。

○ 試験進捗状況

2005年7月31日現在、予定登録数の54%(81例)が登録。



I.登録状況およびIRB承認施設

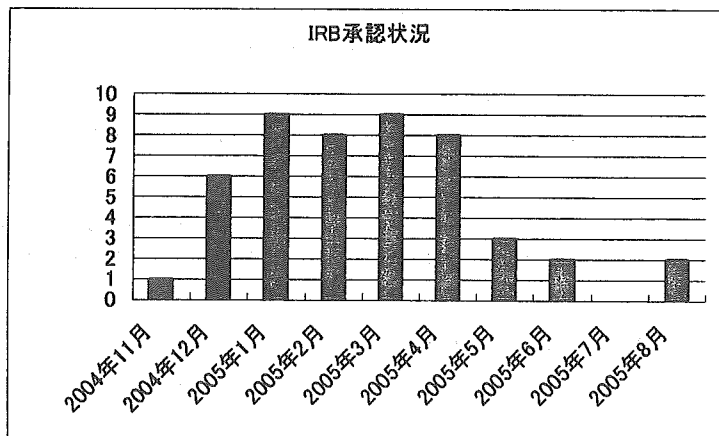
施設 IRB 承認施設

参加施設 64 施設中 48 施設 (2005年8月31日現在)

施設名	IRB 承認	承認日
	○	05/02/01
	○	05/03/09
	○	05/06/14
	○	05/04/27
	○	04/12/24
	○	05/05/10
	○	05/02/03
	○	05/04/26
	○	05/05/11
	○	05/05/26
	○	05/01/14
	○	05/03/22
	○	05/02/24
	○	05/02/02
	○	04/12/20
	○	05/04/16
	○	05/04/16
	○	05/04/16
	○	05/01/18
	○	05/03/10
	○	05/02/08
	○	05/01/21
	○	04/12/21
	○	05/02/25
	○	05/01/31

施設名	IRB 承認	承認日
	○	05/06/10
	○	04/11/29
	○	05/01/17
	○	05/01/28
	○	05/08/10
	○	05/02/28
	○	05/01/28
	○	05/03/24
	○	05/08/08
	○	05/01/19
	○	05/03/09
	○	05/04/18
	○	05/03/29
	○	05/03/18
	○	05/04/01
	○	04/12/21
	○	05/04/27
	○	05/01/27
	○	05/03/25
	○	05/02/03
	○	04/12/17
	○	04/12/28
	○	05/03/14

表



参加医師登録票

参加施設 64 施設中 48 施設 (2005 年 8 月 31 日現在)

臨床検査値施設基準値報告書

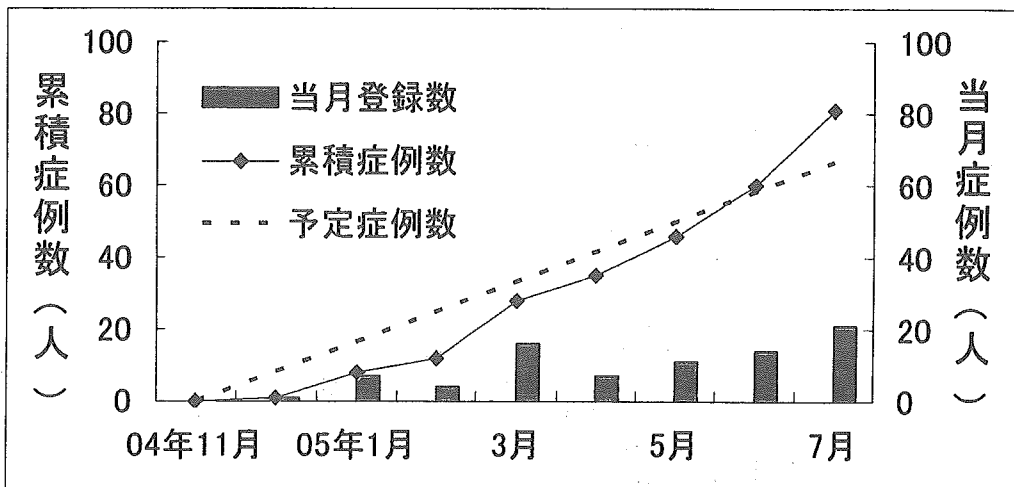
参加施設 64 施設中 45 施設 (2005 年 8 月 31 日現在)

症例登録数

症例登録数: 81 症例 (2005 年 7 月 31 日現在)

施設名	登録症例数(中止症例)
██████████	3
██████████	1
██████████	1
██████████	2 (1)
██████████	12
██████████	3
██████████	2
██████████	4 (2)
██████████	4
██████████	1
██████████	1
██████████	3 (1)
██████████	1
██████████	5 (1)
██████████	2 (1)
██████████	1
██████████	2
██████████	1
██████████	2
██████████	1
██████████	2
██████████	3
██████████	4 (1)
██████████	1
██████████	6
██████████	5
██████████	4
██████████	4 (1)

図 集積ペース



3. 適格性について検討が必要な症例

=Day8 登録時=

症例 No	施設名	理由	データセンターコメント	事務局検討結果
L0416013		Day8 時点で WBC3 万mm ³ 、髄注を行っていないため、CNS を判断できず。さらに、Day8 以降の治療を髄注を飛ばして進めているとのこと。 週末に研究事務局に問い合わせるが、連絡つかず、翌週月曜日に DC へ連絡がきた。	研究事務局へ報告を行い、「本日は明日、初回の髄注をし、細胞数、細胞形態の観察を済ませて、可能な限り早くデータを入力して送信してもらうように依頼した。」との回答を得た。	違反 protocol15.1.3 担当医に原因 臨床的に不適切
L0416016		Day8 登録日にデータ送信は、されているがデータセンター時間外(17 時以降)にデータ送信を行なっている。	プロトコルでは、「プロトコル治療(Day8 のピンクリスチン、三者髄注)の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」との記載がある。Day8 登録日にデータ入力、送信を行なっているが 17 時以降であり、それ以降にピンクリスチン投与、三者髄注を施行することは、考えにくい。 この症例については、当該施設のデータ送信を待って、Day8 登録日当日、「Day8 登録確認書」の発行を行っている。	許容範囲
L0416037		Day8 登録日にデータを確定していたが、送信していなかった。送信していたと思っていた。Day8 登録日の 4 日後にデータの送信。	プロトコルでは、「プロトコル治療(Day8 のピンクリスチン、三者髄注)の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」と記載があるため、Day8 登録日当日にデータ送信を行なって頂きたい。	許容範囲
L0416039		「Day8 に行なった腰椎穿刺が trauma tap になってしまいました。なお、採取した脳脊髄液が凝固してしまったため細胞数は不明のままですが、末血中の blast が多かったこともあり、髄注は行ないました。」 CNS 細胞数 ?/3/μl Day8 芽球数 2352/μl	研究事務局へ報告を行い、 ・ Day8 登録は、行う。 ・ CNS2 として取り扱う。 ・ Day8 リスクを HEX として治療を続行。 という回答を得る。 上記を DC より当該施設へ伝えた。	許容範囲
L0416052		Day8 登録日の翌日、データ送信。	プロトコルでは、「プロトコル治療(Day8 のピンクリスチン、三者髄注)の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」と記載があるため、Day8 登録日当日にデータ送信を行なって頂きたい。	許容範囲 但し 2 回目
L0416055		Day8 登録日の 1 週間後、データ送信。	プロトコルでは、「プロトコル治療(Day8 のピンクリスチン、三者髄注)の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」と記載があるため、Day8 登録日当日にデータ送信を行なって頂きたい。	許容範囲 ただし要注意!
L0416059		Day8 登録日の翌日、データ送信。	プロトコルでは、「プロトコル治療(Day8 のピンクリスチン、三者髄注)の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」と記載があるため、Day8 登録日当日にデータ送信を行なって頂きたい。	許容範囲
L0416068		大学内の LAN の不具合のため、送信できず、翌日に送信。	プロトコルでは、「プロトコル治療(Day8 のピンクリスチン、三者髄注)の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」と記載があるため、Day8 登録日当日にデータ送信を行なって頂きたい。	許容範囲

症例 No	施設名	理由	データセンターコメント	事務局検討結果
L0416069		Day8 登録日に必要項目はすべて入力。データを「確定」した後、「送信」を忘れていた。	プロトコールでは、「プロトコール治療 (Day8 のピンクリスチン、三者髄注) の開始前に、必ず Day8 登録を完了すること。プレドニゾロン以外の抗がん剤投与後の登録は、例外なく認められない。」と記載があるため、Day8 登録日当日にデータ送信を行なって頂きたい。	許容範囲
L0416073		VCR 繰上げ投与を施行。「当院の土曜日の業務が隔週で休日業務となってしまうため。」のため、Day7 に投与。	VCR 繰り上げ投与はプロトコールには「Day4 ~ Day7 の末梢血白血球が 100,000/mm ³ 以上で、かつ末梢血芽球数が Day1 の末梢血芽球数の 1.5 倍以上に増加する場合、ただちに Day8 登録を行って、ピンクリスチンの投与を含む寛解導入療法を開始する。」と記載されている。 研究事務局に報告を行い、プロトコール違反のため Day8 登録は不適格とするとの回答を得た。研究事務局より当該施設へ通達を行い、後日データセンターより「Day8 登録不適格確認書」の発行を行った。	違反 day8 判定出来ず

4. プロトコール逸脱の可能性がある症例

① 投与期間に関するもの

寛解導入療法 A

投与予定日より±1 日、L-Asp は±2 日以上異なる症例をリストアップ

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由 (担当医コメント)	事務局検討結果
L0416009		VCR	Day22 Day29 Day36	+2 +4 +4	Day21 より発熱	許容範囲
		THP	Day22	+2	Day21 より発熱	
		L-Asp	Day22,24,26 29,31,33	+4	Day21 より発熱	
		TIT	Day22,29	+4	Day21 より発熱	
L0416022		VCR	Day15 Day22 Day29 Day36	+3	肝機能障害のため。 AST: 212 IU/L ALT: 1212 IU/L T-Bil: 0.4mg/dl D-Bil: 0.1mg/dl	許容範囲
		THP	Day15 Day22	+3	肝機能障害のため。 AST: 212 IU/L ALT: 1212 IU/L T-Bil: 0.4mg/dl D-Bil: 0.1mg/dl	
		L-Asp	Day15,17,19 22,24,26 29,31,33	+3	肝機能障害のため。 AST: 212 IU/L ALT: 1212 IU/L T-Bil: 0.4mg/dl D-Bil: 0.1mg/dl	
		TIT	Day22	+3	肝機能障害のため。 AST: 212 IU/L ALT: 1212 IU/L T-Bil: 0.4mg/dl D-Bil: 0.1mg/dl	
L0416024		L-Asp	Day31	+5	感染症を併発したため。 感染症から回復後に day36 に延期して施行。 感染症から回復後に day38 に延期して施行。	許容範囲
			Day33	+5		許容範囲
L0416038		VCR	Day29	+5	α ストレプトの敗血症を発症したため。	許容範囲
			Day36	+10		
		L-Asp	Day29,31,33	+6	α ストレプトの敗血症を発症したため。	許容範囲

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416047		VCR	Day15 Day22 Day29 Day36	+10	肝機能障害 AST:221 IU/L ALT:1183 IU/L	許容範囲
		THP	Day15 Day22	+10	肝機能障害 AST:221 IU/L ALT:1183 IU/L	許容範囲
		L-Asp	Day15,17,19 22,24,26 29,31,33	+10	肝機能障害 AST:221 IU/L ALT:1183 IU/L	許容範囲
		TIT	Day22	+10	肝機能障害で Day15 の投与が延期したため。	許容範囲

寛解導入療法 B

投与予定日より±1 日、L-Asp は±2 日以上異なる症例をリストアップ

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416003		VCR	Day8 Day15 Day22 Day29 Day36	+3	記載なし	許容範囲 day8+3 から一様に遅延していると解釈した。
		DNR	Day10,11 Day31,32	+3	記載なし	許容範囲 day8+3 から一様に遅延していると解釈した。
		L-Asp	Day15,17,19 22,24,26 29,31,33	+3	記載なし	許容範囲 day8+3 から一様に遅延していると解釈した。
L0416003		CPA	Day9 Day30	+3	記載なし	許容範囲 day8+3 から一様に遅延していると解釈した。
		TIT	Day8 Day22	+3	記載なし	許容範囲 day8+3 から一様に遅延していると解釈した。
L0416005		VCR	Day15 Day22 Day29 Day36	+2	記載なし	逸脱 遅延の理由不明
		DNR	Day10 Day31,32	+3 +2 +2	記載なし	許容範囲
		CPA	Day9 Day30	+2	記載なし	許容範囲
		TIT	Day8 Day22	+2	記載なし	許容範囲
L0416008		TIT	Day22	+2	記載なし	逸脱 遅延の理由不明
L0416010		L-Asp	Day28	+12	肝障害のため。 翌日にさらにビリルビンの上昇を認めたため、スキップし、その分を PSL 減量中の day38 に施行。	許容範囲
L0416013		TIT	Day8	+4	記載なし	違反 protocol15.1.3 担当医に原因 臨床的に不適切

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416017		VCR	Day8	+2	記載なし 肺炎を併発し、SpO2の低下をみたため抗ガン剤投与を中止した。 肺炎の軽快した 4/22(day 35)より治療(ロイナーゼ)を再開し、4/27 より VCR も再開した。	許容範囲 day8+2 から一様に遅延していると解釈した。 許容範囲
			Day15	+2		
			Day22	+4		
			Day29	+11		
		DNR	Day10,11	+2	記載なし 肺炎を併発し、SpO2の低下をみたため抗ガン剤投与を中止した。 肺炎の軽快した 4/22(day 35)より治療(ロイナーゼ)、4/27 より VCR 、 CPA は 4/28 に投与を再開し、ダウマイシンは 4/29, 4/30 に投与した。	許容範囲 許容範囲
	Day38,39	+4				
L-Asp	Day24	+11	肺炎を併発し、SpO2の低下をみたため抗ガン剤投与を中止した。 肺炎の軽快した 4/22(day 35)より治療を再開した。	許容範囲 許容範囲		
	Day26	+12				
	Day29	+11				
	Day31	+11				
		Day33	+12			
		CPA	Day9	+2	記載なし 肺炎を併発し、SpO2の低下をみたため抗ガン剤投与を中止した。 肺炎の軽快した 4/22(day 35)より治療(ロイナーゼ)を再開し、4/27 より VCR も再開し CPA は 4/28 に投与した。	許容範囲 許容範囲
		Day37	+4			
		TIT	Day8	+2	記載なし	許容範囲
			Day22			
L0416020		L-Asp	Day29,31,33	+3	上腹部痛を認め急性膵炎も疑われたため。 オンコピン静注後腹痛出現し、膵炎も疑ったがアミラーゼの上昇もなく腹痛改善したため再開した。	許容範囲
L0416026		VCR	Day22 Day29	+16	検査値でT-Bil2.1と上昇しプロトコルに従い延期した。 黄疸はみられていない。回復傾向をなかなか見せず、VCR 抜きでプロトコルを進め、Day38に3回目のVCRを投与した。 黄疸はみられていない。回復傾向をなかなか見せず、VCR 抜きでプロトコルを進め、Day45に4回目のVCRを投与した。	許容範囲
L0416030		DNR	Day32	+14	黄疸と肝障害 T Bil 7.1 D-Bil 6.3 GOT 1288 GPT 1515	許容範囲
		L-Asp	Day33	+13	黄疸と肝障害 T Bil 7.1 D-Bil 6.3 GOT 1288 GPT 1515	許容範囲
L0416034		DNR	Day32	+2	発熱、腹痛を認め急性膵炎も疑われたため2日延期した。 アミラーゼの上昇もなく解熱したため再開した。	許容範囲

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416041		VCR	Day22 Day29 Day36	+5	2005/05/29 (Day19)より感染症のため(グラム陽性球菌による敗血症?)発症、各々の治療を4日間延期した。	許容範囲
		CPA	Day30	+5	2005/05/29 (Day19)より感染症のため(グラム陽性球菌による敗血症?)発症、各々の治療を4日間延期した。	許容範囲
		DNR	Day31 Day32	+5	2005/05/29 (Day19)より感染症のため(グラム陽性球菌による敗血症?)発症、各々の治療を4日間延期した。	許容範囲
		L-Asp	Day22,24,26 29,31,33	+5	2005/05/29 (Day19)より感染症のため(グラム陽性球菌による敗血症?)発症、各々の治療を4日間延期した。	許容範囲
		TIT	Day22	+5	2005/05/29 (Day19)より感染症のため(グラム陽性球菌による敗血症?)発症、各々の治療を4日間延期した。	許容範囲
L0416043		VCR	Day8 Day15 Day22 Day29 Day36	+3 +10	記載なし。 day21 より発熱し、day22 には肺炎に罹患したため治療を延期。治療後、一週間遅れで治療を続行。	逸脱 day8,15 遅延の理由不明
			CPA	Day9 Day30	+3 +10	記載なし。 day21 より発熱し、day22 には肺炎に罹患したため治療を延期。治療後、一週間遅れで治療を続行。
		DNR	Day10,11	+3	記載なし。	逸脱 day10,11 遅延の理由不明
			Day31,32	+10	day21 より発熱し、day22 には肺炎に罹患したため治療を延期。治療後、一週間遅れで治療を続行。	
		L-Asp	Day15,17,19 Day22,24,26 29,31,33	+3 +10	記載なし。 day21 より発熱し、day22 には肺炎に罹患したため治療を延期。治療後、一週間遅れで治療を続行。	逸脱 day15-19 遅延の理由不明
			TIT	Day8 Day22	+3 +10	記載なし。 day21 より発熱し、day22 には肺炎に罹患したため治療を延期。治療後、一週間遅れで治療を続行。
L0416062		VCR	Day22 Day29 Day36	+7 +5	発熱 day20 より発熱、血液培養にて Staphylococcus 検出されたため、Day22CV カテーテル抜去。	許容範囲
		L-Asp	Day24,26 Day31,33	+3	発熱 day20 より発熱、血液培養にて Staphylococcus 検出されたため、Day22CV カテーテル抜去。	許容範囲
		TIT	Day22	+5	発熱 day20 より発熱、血液培養にて Staphylococcus 検出されたため、Day22CV カテーテル抜去。	許容範囲

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416066	[REDACTED]	VCR	Day22 Day29 Day36	+7	発熱 day21より発熱、血液培養より Staphylococcus、 α -Streptococcus 検出。Day22に解熱。	許容範囲
		TIT	Day22	+5	発熱 day21より発熱、血液培養より Staphylococcus、 α -Streptococcus 検出。Day22に解熱。	許容範囲
L0416068	[REDACTED]	TIT	Day22	+2	WBC50/ μ lと減少していたため。	許容範囲
L0416072	[REDACTED]	VCR	Day36	+10	高ビリルビン血症 8/19 T-Bil 5.0 D-Bil 2.3 8/22 3.5 1.0 8/24 3.0 0.6 8/26 2.6 0.4 8/29 1.2 0.2	許容範囲

早期強化療法 A

投与予定日より±1日以上異なる症例をリストアップ

症例 No	施設名	薬剤名	時期	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416019	[REDACTED]	DIT	Day15	+6	白血球減少のため。 WBC400	許容範囲
L0416022	[REDACTED]	Ara-C	Day8 ~ Day12	+2	喘息発作のため。	許容範囲
L0416024	[REDACTED]	DIT	Day15	-6	day1の髄液検査結果から、中枢神経再発の可能性が否定できなかったため、day8に髄液検査の再検およびDITを行ったため。 day1に施行した髄液検査で細胞数が37/3(芽球とは言えない異型リンパ球)と、中枢神経再発の可能性が否定できなかったため、1週間後のday8に髄液検査の再検およびDITを行った。総回数を合わせるためday15では施行せず。	許容範囲

早期強化療法 B

・投与予定日より±1日以上異なる症例なし。

②投与開始基準の不遵守

投与開始基準

1)早期強化療法

- ・Day50以降である。
- ・白血球数 1500/mm³以上、好中球 500/mm³以上、血小板数 80000/mm³以上
(最終 G-CSF 投与から 48 時間以上経過し、最終血小板輸血から 7 日間経過している)
- ・コントロール不能な感染症がない。
- ・T-Bil ≤ 1.5mg/dl

症例 No	施設名	該当コース	項目	検査値	事務局検討結果
L0416002	[REDACTED]	早期強化療法 A	好中球	440/mm ³	違反 protocol15.1.3 担当医に原因 臨床的に不適切

③投与量の不遵守

◇プロトコルに規定された投与量

* ±10%を許容範囲とする。

コース名	薬剤名	
プレドニゾン単独先行投与	PSL	60mg/m ² /日(最大 80mg/日)
寛解導入療法 A	PSL	60mg/m ² /日(最大 80mg/日 Day36-42に漸減終了)
	VCR	1.5mg/m ² (最大 2mg)
	THP	20mg/m ²
	L-Asp	6000U/m ²
	MTX	1歳 7.5mg 2歳 10mg 3歳以上 12.5mg
	Ara-C	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg
	HDC	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg
寛解導入療法 B	PSL	60mg/m ² /日(最大 80mg/日 Day36-42に漸減終了)
	VCR	1.5mg/m ² (最大 2mg)
	DNR	25mg/m ²
	L-Asp	6000U/m ²
	CPA	1000mg/m ²
	MTX	1歳 7.5mg 2歳 10mg 3歳以上 12.5mg
	Ara-C	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg
	HDC	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg
早期強化療法 A	6-MP	60mg/m ² /日
	CPA	1000mg/m ²
	Ara-C	75mg/m ²
	MTX	1歳 7.5mg 2歳 10mg 3歳以上 12.5mg
	HDC	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg
早期強化療法 B	DEX	20mg/m ² /日(最大 20mg Day6-8で漸減中止)
	MTX	5g/m ² /24時間(最大 5g)
	LV	15mg/m ² /回(MTX開始後 36時間から 6時間毎に 6回)
	CPA	200mg/m ²
	Ara-C	2g/m ²
	L-Asp	25000U/m ²
	MTX	1歳 7.5mg 2歳 10mg 3歳以上 12.5mg
	Ara-C	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg
	HDC	1歳 15mg 2歳 20mg 3歳以上 25mg

PSL 先行投与

・±10%を許容範囲とした場合、不遵守に相当する症例なし。

寛解導入療法 A

症例 No	施設名	薬剤名	時期	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
L0416007	[Redacted]	PSL	Day38,39	7.0	10	許容範囲
			Day40,41,42	3.5	5	許容範囲
L0416019	[Redacted]	PSL	Day36,37	17	20	許容範囲
			Day38,39	5.7	15	許容範囲
			Day40,41,42	2.9	10	許容範囲
L0416022	[Redacted]	PSL	Day40,41,42	2.6	3	許容範囲
L0416023	[Redacted]	PSL	Day36,37	16	14	許容範囲
			Day38,39	5.2	6	許容範囲
			Day40,41,42	2.6	3	許容範囲
L0416024	[Redacted]	PSL	Day40,41,42	3.5	3	許容範囲
L0416040	[Redacted]	PSL	Day38	5.8	18	逸脱
			Day39	5.8	9	許容範囲
			Day40,41	2.9	9	逸脱
			Day42	2.9	4.5	逸脱
L0416044	[Redacted]	PSL	Day38,39	5.4	8	許容範囲
			Day40,41	2.7	4	許容範囲
			Day42	2.7	2	許容範囲

症例 No	施設名	薬剤名	時期	計算量 (mg)	実際量 (mg)	事務局検討結果
L0416045		PSL	Day36,37	16	20	許容範囲
			Day38,39	5.4	10	逸脱
			Day40,41,42	2.7	5	許容範囲
L0416053		PSL	Day38,39	7.7	10	許容範囲
			Day40,41,42	3.9	5	許容範囲
L0416057		PSL	Day38,39	7.0	6	許容範囲
			Day40,41	3.5	3	許容範囲
			Day42	3.5	0	許容範囲
L0416064		PSL	Day38	8.3	25	逸脱
			Day40	4.2	8	逸脱
L0416071		PSL	Day40,41,42	3.4	3	許容範囲

寛解導入療法 B

症例 No	施設名	薬剤名	時期	計算量 (mg)	実際量 (mg)	事務局検討結果
L0416002		PSL	Day40	4.7	5.5	許容範囲
			Day41,42	4.7	4	許容範囲
L0416005		PSL	Day38,39	13	15	許容範囲
			Day40,41,42	6.6	7.5	許容範囲
L0416017		PSL	Day36,37	17	20	許容範囲
			Day38	5.8	20	許容範囲
			Day39	5.8	10	許容範囲
			Day40	2.9	10	許容範囲
			Day41,42	2.9	5	許容範囲
L0416029		PSL	Day40,41,42	5.9	5	許容範囲
L0416030		PSL	Day36,37	45	60	許容範囲
			Day38	15	60	許容範囲
			Day39	15	50	許容範囲
			Day40	7.5	50	許容範囲
			Day41,42	7.5	40	許容範囲
L0416031		PSL	Day40,41,42	4.3	5	許容範囲
L0416033		PSL	Day36,37	27	30	許容範囲
			Day38,39	9.0	10	許容範囲
			Day40,41,42	4.5	5	許容範囲
L0416035		PSL	Day36,37	34	30	許容範囲
			Day40,41,42	5.8	5	許容範囲
L0416037		PSL	Day36,37	45	40	許容範囲
			Day38,39	15	20	許容範囲
			Day40,41	7.5	10	許容範囲
			Day42	7.5	5	許容範囲
L0416048		PSL	Day40,41,42	5.7	5	許容範囲
L0416050		PSL	Day8~35	34	30	許容範囲
L0416059		PSL	Day36	32	60	逸脱
			Day38	11	30	逸脱
			Day39	11	15	許容範囲
			Day40	5.3	15	逸脱
L0416066		PSL	Day40,41,42	3.7	1.8	許容範囲
L0416070		PSL	Day40	3.5	7	逸脱
L0416072		PSL	Day40,41	7.5	10	許容範囲
			Day42	7.5	5	許容範囲
L0416076		PSL	Day40,41,42	3.7	3	許容範囲

早期強化療法 A

症例 No	施設名	薬剤名	時期	計算量 (mg)	実際量 (mg)	事務局検討結果
L0416036		CPA	Day1	700	600	逸脱

早期強化療法 B

症例 No	施設名	薬剤名	時期	計算量 (mg)	実際量 (mg)	事務局検討結果
L0416013		DEX	Day6	12	10	許容範囲
		DEX	Day37	5.9	5	許容範囲
		DEX	Day8	2.9	2.5	許容範囲
L0416046		MTX	Day1	5800	5000	逸脱

④投与変更基準の不遵守

◇プロトコールに規定された投与変更基準

項目	VCR	DNR	THP	CPA	Ara-C	6-MP	L-Asp	DEX・PSL
肝障害 (T-Bil)	2mg/dl 以上	skip						
	2mg/dl 以上 3mg/dl 未満		75%	75%				
	3mg/dl 以上 5mg/dl 未満		50%	50%		休薬	休薬	休薬
	5mg/dl 以上 7mg/dl 未満		25%	25%		休薬	休薬	休薬
7mg/dl 以上		休薬	休薬		休薬	休薬	休薬	
末梢神経麻痺	重症の筋力低下 重症の便秘 下顎痛	skip						
中枢神経症状	痙攣 重篤な意識障害	skip			中止 中止			
心不全			中止	中止	中止			
出血性膀胱炎	重篤な出血性膀胱炎 身体的症状が続く場合 肉眼的血尿あるが無症状				中止 休薬 50%			
麻痺を残した血栓症・頭蓋内出血							中止	
アナフィラキシーショック							中止	
喘息・呼吸障害							中止	
肺炎							中止	
アミラーゼ上昇	500IU/L 以上						skip	
SIADH		skip						
Ara-C 症候群	治療や予防が困難な高熱や皮膚の紅斑・関節痛				中止			
無血管性骨壊死								中止
白血球数減少 (早期強化療法 A のみ)	500/mm ³ 未満または好中球数が 0% * 右記薬剤、MTX・HDC 髄注も中止する。				中止	中止		

寛解導入療法 A

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「」内は担当医コメント)	事務局検討結果
L0416007		Day22	VCR	投与量 1.05mg → 0.52mg に減量。「T-Bil 1.8mg/dl」	プロトコール記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。
L0416014		Day22	VCR	投与量 0.89mg → 0.45mg に減量。「Day20 で T.Bil 1.5、D.Bil 0.6 のため。また、Day15 で軽度歩行障害を認めたため。」	プロトコール記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければ、スキップ、減量なし。

寛解導入療法 B

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「」内は担当医コメント)	事務局検討結果
L0416026		Day36	VCR	中止。 Day22→Day38へ延期。 Day29→Day45へ延期。 Day36→中止 「検査値で T-Bil 2.1 と上昇しプロトコルに従い延期した。黄疸はみられていない。回復傾向をなかなか見せず、VCR 抜きでプロトコルを進め、Day38 に 3 回目の VCR を投与した。」 「検査値で T-Bil 2.1 と上昇しプロトコルに従い延期した。黄疸はみられていない。回復傾向をなかなか見せず、VCR 抜きでプロトコルを進め、Day45 に 4 回目の VCR を投与した。」 「プロトコル責任者に確認をし、延期の指示および、5 回目投与の中止を決定した。」	適正
L0416033		Day36	VCR	投与量 1.35mg→0.67mg に減量。 「T-Bil 値 1.62 だったため」	プロトコル記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。
L0416037		Day22	VCR	投与量 2.0mg→1.0mg に減量。 「総ビリルビン値が 1.6mg/dL と高値であったため。」	プロトコル記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。
		Day29	VCR	投与量 2.0mg→1.0mg に減量。 「総ビリルビン値が 1.8mg/dL と高値であったため。」	プロトコル記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。
L0416051		Day22	VCR	投与量 0.87mg→0.435mg に減量。 「T-Bil 1.6mg/dl であったため半量とした。あとで全量でよかったことが判明した。プロトコルの読み違いであった。」	プロトコル記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。
		Day29	VCR	投与量 0.87mg→0.435mg に減量。 「T-Bil 1.8mg/dl であったため半量とした。以下同上。」	プロトコル記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。
L0416068		Day22	VCR	投与量 1.6mg→0.8mg に減量。 「T-Bil が 1.8mg/dl と上昇していたため。」	プロトコル記載が不適切であったための逸脱。 2mg/dl 以上でなければスキップ、減量なし。

早期強化療法 A

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「」内は担当医コメント)	事務局検討結果
L0416022		Day5 ~ Day21	6MP	投与量 31mg→15mg に減量。 「肝機能障害のため。」 AST 553 IU/L ALT 678 IU/L LDH 576 U/L T-Bil 0.6mg/dl	許容範囲
L0416024		Day15	DIT	中止。 「day1 に施行した髄液検査で細胞数が 37/3(芽球とは言えない異型リンパ球)と、中枢神経再発の可能性が否定できなかったため、1 週間後の day8 に髄液検査の再検および DIT を行った。総回数を合わせるため day15 では施行せず。」	許容範囲

早期強化療法 B

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「」内は担当医コメント)	事務局検討結果
L0416001		Day6	L-Asp	投与量 89U。 「6 時間で点滴静注の予定で開始したが、20 分したところで不機嫌、発疹、頻拍、一時的血圧低下(ショックにはいたらず)が認められたため、投与を中断した。 抗ヒスタミン剤、ステロイドで改善。 ロイナーゼは、今後使用しない方針とする。」	適正・許容範囲
L0416030		Day1	MTX	投与量 7500mg→4500mg に減量。 「肥満のため。」 早期強化療法開始前 身長 152cm(151.5cm) 体重 52.5kg 体表面積 1.49 m ² 肥満度 16%	逸脱 但し 5gHD-MTX の最大投与量規定は今後議論すべき課題。

⑤早期強化療法終了後の骨髄未検査症例

症例 No	施設名	早期強化療法終了後の判定	未施行理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416018		完全寛解	未施行の理由は、“忘れ”です。	違反 primary end point 評価不能
L0416029		完全寛解ではないが進行中	未施行の理由は、“忘れ”です。	違反 primary end point 評価不能
L0416030		完全寛解	寛解導入治療終了後に骨髄検査を行ったため、早期強化療法終了後は行いませんでした。	違反 primary end point 評価不能
L0416033		完全寛解	プロトコルを理解してませんでした。	違反 primary end point 評価不能
L0416034		完全寛解	①治療開始規準を満たしていたため、マルクの有無を確認せず、CNS 予防相に入ってしまった。 ②主治医も早期強化療法終了後と CNS 予防相の前にマルクを行うという認識がありませんでした。	違反 primary end point 評価不能
L0416035		完全寛解ではないが進行中	(1)治療開始時と研究終了時の blast は、いずれも myeloblast です。 (2)治療終了時の好中球数は 500 に達していませんが、単球が WBC 1500 のうち 34%と多く、次の HD-MTX 療法に進んでも構わないと判断しました。 (3)よって治療終了時の骨髄検査は行わないまま、次に進んでいます。	違反 primary end point 評価不能