

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 、髄注を行なっていないため、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、「本日または明日、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
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ルには「Day4 ~Day7 の末梢白血球が 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	+2	Day21 より発熱	許容範囲	
			Day29	+4			
			Day36	+4			
		THP	Day22	+2	Day21 より発熱	許容範囲	
L0416022		VCR	Day22,24,26 29,31,33	+4	Day21 より発熱	許容範囲	
			TIT	Day22,29	+4	Day21 より発熱	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	許容範囲
		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	許容範囲	
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	発熱のため。	許容範囲	
		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	Day26	+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 Day15 Day22 Day29	+2 +2 +4 +11	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(ロイターゼ)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
		DNR	Day10,11 Day38,39	+2 +4	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(ロイターゼ)、4/27 より VCR 、CPA は 4/28 に投与を再開し、タウマイシンは 4/29、4/30 に投与した。	許容範囲 許容範囲
		L-Asp	Day24 Day26 Day29 Day31 Day33	+11 +12 +11 +11 +12	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
		CPA	Day9 Day37	+2 +4	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(ロイターゼ)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
		TIT	Day8 Day22	+2	記載なし	許容範囲
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 Day31,32	+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 day10,11 遅延の理由不明
			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。
		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。	逸脱 day8 遅延の理由不明
			L0416062		VCR	Day22 Day29 Day36
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。
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

◇プロトコー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	5.6	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 中止 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%					中止	中止		
		* 右記薬剤、MTX・HDC 随注も中止する。							

寛解導入療法 A

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「J」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えであった。」	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

⑥治療コース逸脱症例

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
L0416032		当初、初期リスク判定は、「TCCSG 登録時の検査値」の WBC と年齢からリスク判定画面に反映されるようになっていた。登録後に WBC の変動が考えられるため、「リスク判定データ」画面に治療開始前の WBC を入力する欄を追加した。それ以前の症例 54 症例に修正依頼として再調査を行ったところ、WBC の検査値が大幅に違いリスクが変わってしまった。初期リスク及び、Day8 リスク共に SR→HR へ変動。治療コース・寛解導入療法 A を施行したが、寛解導入療法 B を施行すべきであった。	プロトコル 4.2.1②には、「初期リスク分類に用いる白血球数は、治療実施施設の検査による治療開始前の最高白血球数を用いる。」と記載はされているが、画面上に最高白血球数の入力を行ってほしいという記載がなく、配慮が足りなかった。	許容範囲 プロトコルと CRF の不整合

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 : 0
- ② 治療期間中または治療終了 30 日以内の死亡 : 0
- ③ 予期されない Grade4 の非血液毒性 : 1
- ④ その他の重篤な有害事象 : 1

= 急送報告として提出された有害事象 =

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名・詳細	データセンターコメント	事務局検討結果
L0416021		早期強化療法 A	輸血によるアナフィラキシー 早期強化療法 A の骨髄抑制中血小板輸血終了後約 15 分で腹痛、嘔吐。直後より顔色末梢色不良、傾眠傾向、呼吸性喘息出現、血圧の低下なし。サクシゾン投与、大量輸液、気管支拡張剤の吸入、酸素投与施行。採血上アシドーシスを認めメイロン投与。約 10 分で低酸素血症改善、30 分で覚醒、45 分で座位が可能となった。	骨髄抑制中の血小板輸血によるものと思われる。	適正

= 通常報告として提出されたが、重篤な有害事象 =

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名・詳細	データセンターコメント	事務局検討結果
L0416042		早期強化療法 B	アレルギー反応 早期強化相 B のロイナーゼ投与開始 30 分で掻痒、膨疹、SpO ₂ の低下を認め、投与中止。その後嘔吐 1 回。ソルコーテフ(300mg i.v.)アタラックス P (12.5mg i.v.)にて軽快。	予期される Grade4 の非血液毒性として通常報告あり。	適正

2. 有害反応・有害事象

1) プレドニゾン先行投与

①検査値から Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	4	20	30	15
白血球数	5	12	33	8
顆粒球数	2	2	18	44
血小板数	8	8	38	4
T-Bill	2	0	0	0
AST	7	4	2	2
ALT	2	3	2	3
クレアチニン	3	1	0	0
蛋白尿	1	0	0	0
アミラーゼ	3	1	1	0
高血糖	4	3	1	0

②担当医判定の Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	1	0	0
嘔吐	1	2	0	0
下痢	3	1	0	0
便秘	4	7	2	0
肺炎	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0
低酸素血症	0	0	0	0
発熱性好中球減少	0	0	3	0
好中球減少を伴わない感染	2	1	2	0
アレルギー反応/ 過敏症	1	0	0	0
腫瘍融解症候群	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0
左室機能	1	0	0	0
不整脈	1	0	0	0
気分変動	4	3	0	0
神経障害・運動性	1	1	0	0
神経障害・知覚性	1	1	0	0
痙攣発作	0	0	0	0
発疹/落屑	1	0	0	0
疼痛	2	2	0	1
SIADH	0	0	0	0

③その他の有害事象

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
高Ca血症	0	0	1	0
高尿酸血症	0	0	0	1
高トリグリセリド血症	1	0	0	0
緑内障	1	0	0	0

2) 寛解導入療法

①検査値から Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	1	1	13	9	0	1	18	18
白血球数	1	1	7	15	0	0	1	36
顆粒球数	0	0	0	24	0	0	1	36
血小板数	3	5	8	5	1	4	22	7
T-Bill	9	2	3	0	10	15	5	0
AST	11	2	7	0	10	17	3	1
ALT	6	6	8	1	6	14	13	2
クレアチニン	2	0	0	0	1	1	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	3	0	0	0
アミラーゼ	4	1	0	0	2	2	1	0
高血糖	4	2	0	0	3	2	0	0

②担当医判定の Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	0	4	1	0	1	5	2	0
嘔吐	0	3	0	0	5	6	3	0
下痢	3	1	1	0	5	5	0	0
便秘	1	1	3	0	2	9	4	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素血症	0	0	0	0	0	0	1	0
発熱性好中球減少	0	0	6	0	0	1	18	0
好中球減少を伴わない感染	1	0	0	0	1	2	1	0
アレルギー反応/過敏症	2	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍融解症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
左室機能	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1	0	0	0	1	0	0	0
気分変動	1	0	0	0	1	1	0	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	0	0	1	0
神経障害・知覚性	0	0	0	0	1	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹/落屑	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	3	0	0	6	2	1	1
SIADH	0	0	0	0	0	0	2	0

③その他の有害事象

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
フィブリノーゲン	0	2	12	4	1	5	12	10
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
緑内障	0	1	0	0	2	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	1	1	3	0	0	0	0
高コレステロール血症	1	1	1	1	0	0	0	0
好中球減少を伴う感染	0	0	1	0	0	0	0	0
高CK血症	0	0	1	0	0	0	0	0

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
高 γ -GTP血症	0	1	1	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	2	0	0	0	0	0	0
高Ca血症	0	0	0	0	0	0	0	1
クッシング様外観	0	0	0	0	0	1	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0
脱毛	0	1	0	0	0	0	0	0
凝固-その他 (低AT-III血症)	0	0	1	0	0	0	0	0

3) 早期強化療法

① 検査値から Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	0	2	17	12	0	1	7	0
白血球数	0	0	7	24	0	0	0	8
顆粒球数	0	0	3	28	0	0	0	8
血小板数	1	4	21	5	0	1	6	1
T-Bill	9	5	0	0	1	1	0	0
AST	7	7	13	0	1	0	4	0
ALT	4	9	15	0	2	0	4	0
クレアチニン	0	0	0	0	1	0	0	0
蛋白尿	1	0	0	0	1	0	0	0
アミラーゼ	0	0	0	1	0	0	0	0
高血糖	0	0	1	0	0	0	0	0

② 担当医判定の Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	2	0	0	2	0	0	0
嘔吐	4	4	1	0	1	2	0	0
下痢	4	1	0	0	2	1	0	0
便秘	1	2	1	0	0	1	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素血症	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少	0	0	2	0	0	0	3	1
好中球減少を伴わない感染	0	0	4	0	0	0	0	0
アレルギー反応/ 過敏症	0	1	0	1	1	1	0	1
腫瘍融解症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
左室機能	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0
気分変動	1	0	0	0	1	0	0	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	0	0	0	0
神経障害・知覚性	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹/落屑	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	2	0	1	0	0	0	0	0
SIADH	0	0	0	0	0	0	0	0

事務局検討結果

1. 早期強化療法後の骨髄検査未実施では、primary end pointを評価できず。プロトコール違反とした。▲**嚴重注意**。
2. 週末対応によるVCR投与繰り上げによりday8リスク評価が不能になった症例をプロトコール違反とした。
3. Pred減量期間の実投与量と計画投与量の大幅な解離は、逸脱とした。
4. 肥満かつ高年齢の患児に対する大量MTX療法の大減量は逸脱とした。但し最大投与量に関して見直しが必要。
5. 投与日の遅延に関する理由が記載されていない症例は、逸脱とした。
6. 総Bil高値の際のVCR投与量減量規準に関するプロトコール記載が不明瞭であったために逸脱が生じた。
7. day8登録が遅延する症例が未だ散見される。▲**注意**。
8. TCCSG登録が完了する前にPred投与を開始した症例は、不適格として試験参加させなかった。治療開始を急ぐ症例に対する登録対応につき、参加施設と事務局の手順の確認(緊急連絡先など)が必要。
9. 5gHD-MTXによるGrade3以上の有害事象は現時点で報告無し。

データセンターからのお願い

1. 「Day8登録」画面の送信は、必ずDay8登録当日に行ってください。翌日以降に送信する場合、適格性に問題がある症例として取り扱わざるを得ません。
2. 「検体保存同意確認に関する調査票」等、CRF以外でアンケートなど送付しております。必ず、返信をお願いします。
3. 上記事務局検討結果8の対応として症例発生直後、データセンター長にTEL連絡(牧本携帯:090-4363-4211)を行い登録手続きを行ってください。連絡がつかない場合、研究事務局、研究代表者(東邦大学大森病院 小原 明 先生)へ連絡をお願い致します。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
牧本 敦, 河本 博	小児がんの治療開発における 将来の戦略	小児科	第46巻 12号	1995-2002	2005

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

小児がんの治療開発における将来の戦略

牧 本 敦* 河 本 博*

要 旨

小児がんに対する集学的治療は、臨床試験の系統的な実践によって大きな進歩を遂げ、不治の病の克服という大きな目標達成に近づいている。わが国において、がん対策分野は成人がん領域の主導で行われてきたが、平成14年度から小児がん分野の課題も採択され、その活動も注目されつつある。有効な治療法を未来に残していく目的のためには、稀少な患者であればあるほど可能な限り臨床試験に登録し、倫理性が守られる範囲で最大限の科学的なデータを残していくという姿勢は不可欠である。小児科医の不足が叫ばれる昨今、ひとつの確立されたシステムのなかで数少ない専門家が力を合わせて、系統的かつ効率的な治療開発を行っていく必要がある。

はじめに

1970年代から、主に米国を中心として、抗がん剤の併用療法を中心とした集学的治療の臨床試験の系統的実践により、新たな仮説を次々に検証することができた結果、不治の病の克服という大きな目標達成に近づいている(図1)。わが国において、小児がんは依然子どもの死亡原因の第2位であり¹⁾、がんによる死亡をなくすことは、小児医療にかかわる医師にとって長年の最重要課題であった(表)。しかしながら、わが国で行われてきた小児がん研究は、主に基礎研究を中心とするものであり、一部に多施設共同で治療ガイドラインを作成・実践するなどの活動はみられたものの、計画的な臨床試験を基にした系統的な治療開発・研究は行われていなかったといつてよい。

一方、がん医療に対する国家政策の一部として平成13年度から始まった「メディカルフロンティア事業」は、成人がん領域での臨床研究を推進する原動力となり、国立がんセンター、とくに日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)を中心とした治療開発基盤の確立に至っている。この流れは、平成17年度から「第三次対がん総合戦略研究事業・がん臨床研究事業」に引き継がれ、国家が行うがん対策の主流となっている。この流れのなかで、少なくとも成人がんの領域では、世界の標準治療を変えるような研究成果が、わが国から続々と発信されるような状況となりつつある²⁾³⁾。

* Atsushi MAKIMOTO, Hiroshi KAWAMOTO 国立がんセンター中央病院小児科
[連絡先] ☎ 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター中央病院小児科