

5. 安全性

【有害事象 Grading】 一治療相別、grade 3, 4 とその割合一

治療相 項目	寛解導入療法				強化療法 第1相				強化療法 第2相				再寛解導入療法				imatinib mesylate単独投与				移植前追加強化療法				前処置							
	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	提出 枚数	grade3 (%)	grade4 (%)		
Hb	10	6	60%	3	30%	1	4	67%	1	17%	3	3	1	33%	1	33%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
白血球	10	0	0%	10	100%	6	0	0%	6	100%	3	2	67%	1	33%	1	33%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
好中球	10	0	0%	10	100%	6	0	0%	6	100%	3	0	0%	2	67%	1	100%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血小板	10	5	50%	4	40%	5	1	17%	5	83%	3	0	0%	2	67%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口内炎/咽頭炎	10	0	0%	1	10%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
嘔吐	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下痢	10	0	0%	0	0%	0	1	17%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
便秘	10	1	10%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺炎	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
クレアチニン	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
蛋白尿	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血尿	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24時間Cr (未実施)	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
総ビリルビン	10	2	20%	1	10%	0	1	17%	0	0%	3	1	33%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AST/ALT	10	3	30%	1	10%	0	1	17%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
左室機能 (評価せず)	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸困難	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
低酸素血症	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系 神経障害	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動性 神経障害	10	1	10%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
知覚性 神経障害	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	10	5	50%	0	0%	0	2	33%	0	0%	3	1	33%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹/発疹	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー反 応	10	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他 骨髄生体骨折	10	1	10%	0	0%	0	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0%	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【重篤な有害事象概要】

患者情報			有害事象内容					委員会見解									
Ph+ No.	施設名	プロトコール治療	発症日	発症時のtherapy名	分類	有害事象名	概要	要因	因果関係	報告時の転帰	予期		施設対応		治療継続(医学的判断)	コメント	HP掲載
											される	されない	grade	発症前後			
06	神戸市立中央市民病院	継続	2005/10/29	再寛解導入療法	代謝/検査	アミラーゼ	4回目のロイナーゼ投与直後から両側耳下腺腫脹が出現、アミラーゼ上昇した。	L-ASP	probably	治癒	○		4	適切	可能	ロイナーゼ投与後の耳下腺腫脹は時々みられる副作用である。高アミラーゼ血症を伴う場合には重篤なことが多い急性肺炎を否定すべきであるが、当症例では否定的であった。	不要
11	福島県立医科大学附属病院	継続	2006/03/19	寛解導入療法	肝臓	総ビリルビン	寛解導入療法最終日から総ビリルビン値が上昇し、5日後には5.0mg/dlとなった。肝庇護剤の投与等により軽快した。	すべて	possibly	軽快	○		4	適切	可能	Grade4であるが、予期される有害事象であり、また薬剤も同定されないため、委員会報告は不要と考えられる。	不要
		継続	2006/03/19	寛解導入療法	肝臓	AST/ALT	寛解導入療法最終日からAST/ALTが上昇し、5日後にはAST 450/ALT 460となった。肝庇護剤の投与等により軽快した。	すべて	possibly	軽快	○		4	適切	可能	Grade4であるが、予期される有害事象であり、また薬剤も同定されないため、委員会報告は不要と考えられる。	不要
13	静岡県立こども病院	継続	2006/03/22	寛解導入療法	疼痛	口内炎/咽頭炎	寛解導入療法後に口内炎が悪化し、経口摂取も減少したため、鎮静剤投与と高力口リー輸液を要した。13日後に軽快した。	すべて	possibly	治癒	○		4	適切	可能	Grade4であるが、予期される有害事象であり、また薬剤も同定されないため、委員会報告は不要と考えられる。	不要
		継続	2006/03/05	寛解導入療法	筋骨格系	腰椎圧迫骨折	洗頭時に腰を曲げた後、腰痛が出現、第1-第2腰椎の圧迫骨折だった。コルセット着用にて軽快した。	PSL	unlikely	軽快		○	3	適切	可能	予期されない有害事象ではあるが、グレード3であり、委員会に報告する必要はないと考えらる。	不要

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

—定期モニタリングレポート—

第2回

小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験

B-NHL03

リンパ腫委員会

研究代表者：鶴澤 正仁（愛知医科大学医学部小児科）

研究事務局：堀 壽成（愛知医科大学医学小児科）

モニタリング期間 : 2005年8月1日～2006年1月31日

研究代表者への提出日 : 2006年4月3日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 308例

登録開始日 : 2004年11月1日

登録終了予定 : 2010年10月31日

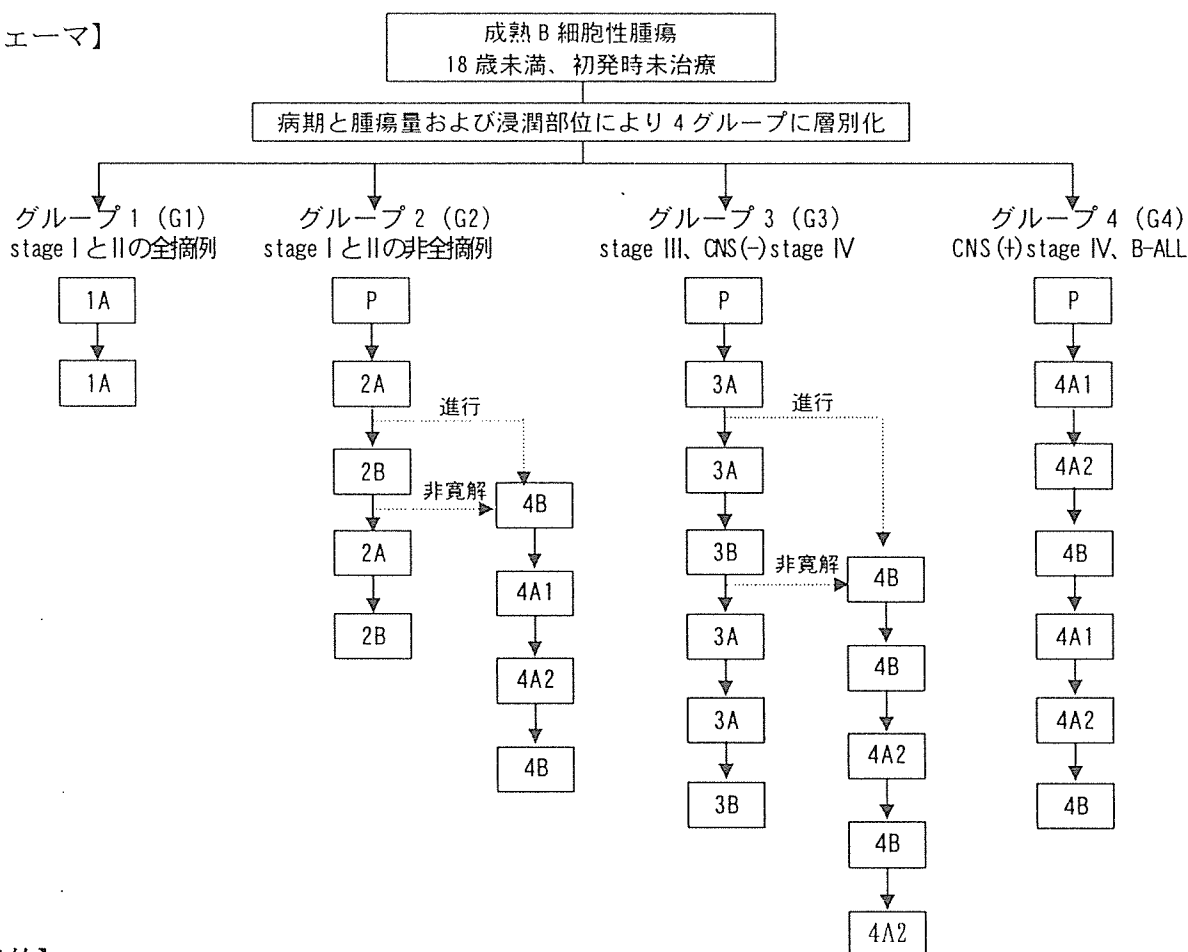
追跡終了予定 : 登録期間終了後2年

作成：JPLSG データセンター

（代表：瀧本哲也、担当：岡部有貴子）

1. 研究概要

【シエーマ】



【目的】

わが国における小児成熟B細胞性腫瘍に対する標準的治療法の確立をめざし、本疾患に対する短期集中型多剤併用化学療法の有効性と安全性の検討を目的とする。

【エンドポイント】

Primary endpoint : 2年無イベント生存率

Secondary endpoint : (1) 2年生存率 (2) 有害事象発生割合 (3) 完全寛解率

【対象】

新たに診断された成熟B細胞性腫瘍で、以下の病型に該当する症例。

- (1) diffuse large B-cell lymphoma
- (2) mediastinal large B-cell lymphoma
- (3) Burkitt lymphoma および Burkitt leukemia (=B-ALL, 骨髄に25%以上のL3芽球陽性例)

追加対象例

- (1) 新WHO分類には記載されていないが、FAB分類でL3以外(L1/L2)の表面免疫グロブリン陽性の mature B-ALL の治療法は確立されていないので本プロトコルの登録対象とする。
- (2) 組織診断未確定の場合は以下の症例も登録対象とする。
 - 1) B-cell タイプの分類不能例
 - 2) 染色体転座 t(8;14)(q24;q32)、t(2;8)(p12;q24)、t(8;22)(q24;q11)のいずれか1つが証明された症例

【治療計画概要】

登録症例は治療前に病期と体内残存腫瘍量および腫瘍の浸潤部位により4つの治療グループ (G1:stage I/IIの全摘例、G2:stage I/IIの非全摘例、G3: stage IIIと CNS 陰性の stage IV、G4:CNS 陽性の stage IVと Burkitt leukemia) に層別化される。治療レジメンは2種類の治療コース (A, B) より構成され、G1はAを2コース、G2はAとBを各々2コースの計4コース、G3はAを4コースとBを2コースの計6コース、G4はA1、A2、Bを各々2コースの計6コースの治療を受ける。コースAはプレドニゾン (PSL) (またはデキサメタゾン: DEX)、大量メトトレキサート (MTX)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)、ピラルピシン (THP) の5剤、コースBはシタラビン (Ara-C) に MTX、VCR、DEX、エトポシド (VP-16) の中から1-3剤を加えた2-4剤で構成される。

各コースの薬剤投与量と投与方法は治療グループにより異なっている。G2-G4の3グループは本コースの治療開始前に体内腫瘍量減少の目的にて PSL、CPA、VCR の3剤よりなる7日間の前治療 (コース P) を受ける。髄注は MTX、ヒドロコルチゾン (HDC) の2剤または Ara-C も追加した3剤をコース毎に実施する。CNS 浸潤の予防および治療目的の頭蓋放射線照射は実施しない。各グループの標準治療期間は、G1は4週間、G2は12週間、G3とG4は18週間である。

2. 登録状況 (2006年1月31日現在)

【施設登録数】

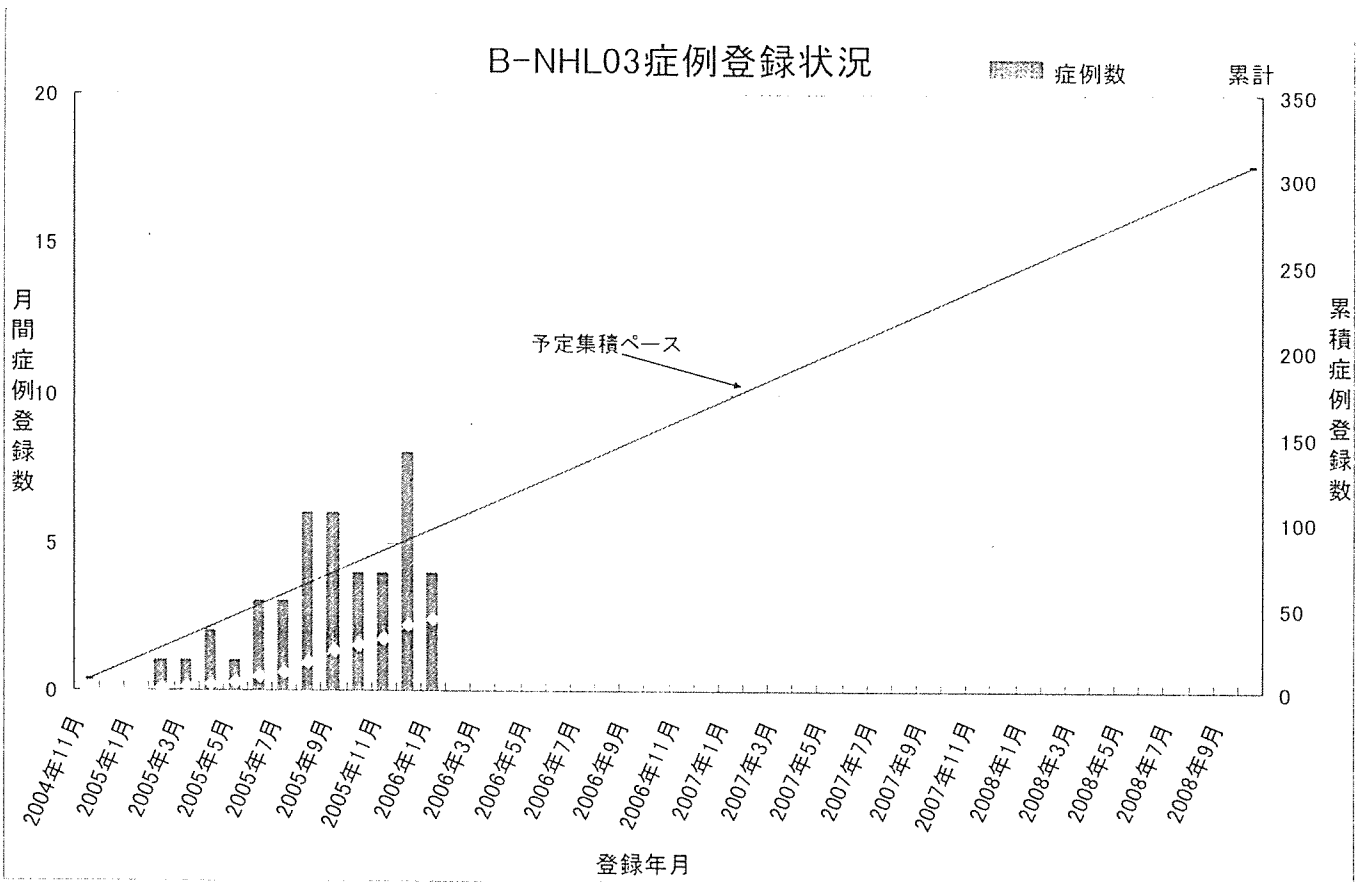
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	183 施設	IRB 承認書提出あり
IRB 承認書提出なし		47 施設

【施設別症例登録数】

(登録のある施設のみ表示)

コード	施設名	症例数
006	福島県立医科大学附属病院	3
021	大阪医科大学附属病院	1
313	神戸大学医学部附属病院	2
332	京都府立医科大学附属病院	2
510	佐賀大学医学部附属病院	1
701	弘前大学医学部附属病院	3
822	埼玉県立小児医療センター	5
829	聖マリアンナ医科大学附属病院	1
832	千葉県こども病院	1
857	杏林大学医学部附属病院	1
867	成田赤十字病院	1
417	愛媛大学医学部附属病院	1
507	大分県立病院	2
309	大阪府立母子保健総合医療センター	1
213	岐阜大学医学部附属病院	1
502	九州大学医学部附属病院	1
310	近畿大学医学部附属病院	1
513	久留米大学医学部附属病院	2
816	慶応義塾大学病院	1
217	県西部浜松医療センター	1
604	神戸市立中央市民病院	1
819	国立成育医療センター	1
212	小牧市民病院	1
615	市立岸和田市民病院	1
841	都立清瀬小児病院	1
005	新潟県立がんセンター新潟病院	1
314	兵庫県立こども病院	1
408	広島大学医学部附属病院	1
205	藤田保健衛生大学附属病院	1
864	前橋赤十字病院	1
031	琉球大学医学部附属病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



登録月	月別登録症例数	累積症例数
2004年11月	0	0
2004年12月	0	0
2005年1月	0	0
2005年2月	1	1
2005年3月	1	2
2005年4月	2	4
2005年5月	1	5
2005年6月	3	8
2005年7月	3	11
2005年8月	6	17
2005年9月	6	23
2005年10月	4	27
2005年11月	4	31
2005年12月	8	39
2006年1月	4	43

【治療グループ別登録症例数】

治療グループ	症例数
1	3
2	14
3	16
4	10
合計	43

【病期別登録症例数】

病期 (stage)	症例数
stage I	7
stage II	10
stage III	12
stage IV	10
B-ALL	4
合計	43

【CNS 浸潤有無別症例数】

CNS 浸潤	症例数
あり	6
なし	37
合計	43

【骨髄浸潤有無別症例数】

骨髄浸潤	症例数
あり	10
なし	33
合計	43

【縦隔浸潤有無別症例数】

縦隔浸潤	症例数
あり	2
なし	41
合計	43

【縦隔リンパ節浸潤有無別症例数】

縦隔浸潤	症例数
あり	3
なし	40
合計	43

3. 今回のモニタリング作業

【作業内容】

- ① フローシート回収状況チェック
- ② 未回収フローシートについての督促
- ③ フローシート不明点・未記入の問い合わせ
- ④ 集計

【フローシート回収状況】

提出状況		入力状況		
提出済み	129 枚	問い合わせなし		65 枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	63 枚
			回答なし	5 枚
未提出	0 枚			

	提出状況		入力状況		
	G1	提出済み	5 枚	問い合わせなし	
未記入・矛盾 問い合わせ				回答あり	3 枚
				回答なし	0 枚
未提出		0 枚			
G2	提出済み	33 枚	問い合わせなし		21 枚
			未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	12 枚
				回答なし	0 枚
	未提出	0 枚			
G3	提出済み	61 枚	問い合わせなし		28 枚
			未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	33 枚
				回答なし	0 枚
	未提出	0 枚			
G4	提出済み	30 枚	問い合わせなし		14 枚
			未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	12 枚
				回答なし	4 枚
	未提出	0 枚			

【重篤な有害事象報告書回収状況】

発生数	提出状況		提出状況詳細		
	22	提出済み	13	督促なし	
督促あり				提出あり	11
		未提出	9	提出なし	

G1	発生数			提出状況詳細		
		0	提出済	-	督促なし	
督促あり	提出あり				-	
	未提出		-	提出なし		-

G2	発生数			提出状況詳細		
		6	提出済	4	督促なし	
督促あり	提出あり				2	
	未提出		2	提出なし		2

G3	発生数			提出状況詳細		
		7	提出済	7	督促なし	
督促あり	提出あり				7	
	未提出		0	提出なし		0

G4	発生数			提出状況詳細		
		9	提出済	2	督促なし	
督促あり	提出あり				2	
	未提出		7	提出なし		7

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】 今期モニタリング対象例 42

進捗状況		症例数		累積症例数	
治療中		19		/	
完了		15			
中止	再発	0		0	
	評価時に以下のいずれかを認めた例 ・ 治療グループ 2・3 の治療変更例で、4B 終了後の評価が CR/CRu 以外 ・ 治療グループ 4 の 4A1(1 回目)終了後の評価が CR/CRu/PR 以外の場合、または 4B(1 回目)終了後の評価が CR/CRu 以外 ・ mediastinal large B-cell lymphoma の場合で、腫瘍が再増大を認めた例	0	8	0	8
	有害事象により以下に規定する期間内に治療を再開できなかった例 ・ コース治療中、有害事象が発生し治療を中断したが、10 日以内に治療が再開できなかった。	2	8	2	8
	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	0		0	
	担当医師により中止が必要と判断された	1		1	
	登録後、不適格性が判明した	5		5	
	プロトコール治療中の死亡	0		0	
	著しいプロトコール逸脱のため、リンパ腫委員会より中止の指示があった	0		0	
総計		42		43	

【事後不適格症例】 5 例

B-NHL03 No (group)	事後不適格理由	理由: 詳細
015 (2G)	登録後、不適格性が判明した: 許容されない治療開始後の登録	治療開始から登録までの日数: 65 日 医師が少なく、臨床が多忙であったため。登録の手順等が分からなかったわけではない。
017 (4G)	登録後、不適格性が判明した: 施設の対応が不適切であったことが判明	CRF が全く提出されず、提出された時点で、それまでに主治医が複数変わっており、初診時病変部位や効果判定時の病変陽性部位の情報が「不明」とのこと。 委員会コメント: 臨床試験を行う以前の問題であり許容されない。
020 (2G)	登録後、不適格性が判明した: 許容されない治療開始後の登録	治療開始から登録までの日数: 15 日 FAX(1)JPLSG 登録で登録終了だと認識していたため。
038 (4G)	登録後、不適格性が判明した: 許容されない治療開始後の登録	治療開始から登録までの日数: 13 日 腰部に病変があり、初診時髄液検査不能、CNS 評価できず。病変縮小得られた後、12/26 ルンバール施行し治療 group 決定したため。 DC コメント: 初診時に MRI にて病変陽性であった。
041 (4G)	登録後、不適格性が判明した: 許容されない治療開始後の登録	治療開始から登録までの日数: 19 日 年末年始のため。

【プロトコール治療中止理由】

B-NHL03 No (group)	中止日	中止時期		中止理由	委員会 コメント
013 (2G)	05' / 10/17	2B (1回目)	治療後	担当医師により中止が必要と判断された 主治医コメント: 2A 後 PR、2B 後 NR または PD (腫瘍辺縁が不明瞭で判定困難、生検で腫瘍細胞確認) のため、家族と相談の上、サルベージ療法に進まず、プロトコール治療中止としました。	中止基準 に該当
016 (3G)	05' / 12/5	4A2 (1回目)	治療後	コース間に有害事象が発生し、次コースが前コース開始後 6 週間以内に開始できなかった。 前コース開始日: 2005/10/24 4B(1回目) 開始日: 2006/12/12 (12/12 好中球数 2820/ μ L、血小板数 19.8 万/ μ L) 主治医コメント: コース開始遅延理由: 骨髄回復が遅れたため。また、PET の日程さらには治療開始 1 週間前に感染 (上気道感染) を認めため。前コース開始後 6 週間の時点の採血結果 (12/5): 好中球数: 3159/ μ L、血小板数: 16.7 万/ μ L	中止基準 に該当
031 (4G)	06' / 1/4	4A1 (1回目)	治療後	コース間に有害事象が発生し、次コースが前コース開始後 6 週間以内に開始できなかった。 主治医コメント: 前コース開始日: 2005/11/21 4A2(1回目) 開始日: 2006/1/30 コース間隔が 10 週間なので中止基準に該当するが治療継続。 大量消化管出血 (800~1000ml/日) あり、毎日、赤血球・血小板、新鮮凍結血漿輸血が必要であったため。 前コース開始後 6 週間の時点の採血結果: (1/4 好中球数: 7100/ μ L、血小板数: 2.1 万/ μ L) * 前コース 6 週間後の 1/2 は測定せず。	中止基準 に該当

【プロトコル逸脱状況】

治療開始前)

登録症例数	逸脱症例数
32	16

グループ1) 今期対象症例数 3 症例

治療コース	症例数	提出症例数	逸脱症例数
1A(1回目)		3	1
1A(2回目)		2	2

グループ2) 今期対象症例数 11 症例 (完了: 1 症例)

治療コース	症例数	提出症例数	逸脱症例数
P		9	0
2A(1回目)		9	0
2B(1回目)		7	0
2A(2回目)		4	0
2B(2回目)		4	0
4B(1回目)		0	0
4A1		0	0
4A2		0	0
4B(2回目)		0	0

グループ3) 今期対象症例数 15 症例 (初回コース治療中: 1 症例)

治療コース	症例数	提出症例数	逸脱症例数
P		10	0
3A(1回目)		10	0
3A(2回目)		9	0
3B(1回目)		9	0
3A(3回目)		7	1
3A(4回目)		7	1
3B(2回目)		7	1
4B(1回目)		1	1
4B(2回目)		1	0
4A2(1回目)		0	0
4B(3回目)		0	0
4A2(2回目)		0	0

グループ4) 今期対象症例 7 症例

治療コース	症例数	提出症例数	逸脱症例数
P		6	0
4A1(1回目)		5	1
4A2(1回目)		4	1
4B(1回目)		4	0
4A1(2回目)		4	0
4A2(2回目)		1	0
4B(2回目)		2	0

【プロトコル逸脱内容】

1) プロトコル治療開始後のプロトコル症例登録： 16例(4症例は事後不適格症例と判定し8頁に記載)

B-NHL03 No (group)	症例 登録日	治療 開始日	治療開始から登録までの日数・ 登録が治療開始に間に合わなかった理由	委員会 検討
016 (3G)	05' /8/24	05' /8/22	治療開始から登録までの日数:2日 8/22 中央病理診断施設より口頭で B-NHL03 の対象診断と確認したが、自施設の病理結果が書類で届くのを待ったため。	治療継続 可
019 (1G)	05' /9/9	05' /9/8	治療開始から登録までの日数:1日 9/8 に治療開始したが、主治医が外来だったため 17 時まで症例登録票の記入・提出できず。提出は治療開始日の 23 時。	治療継続 可
021 (2G)	05' /9/14	05' /9/13	治療開始から登録までの日数:1日 同意書作成に時間がかかったため。	治療継続 可
025 (3G)	05' /10/14	05' /10/13	治療開始から登録までの日数:1日 FAX 送信が 17 時まででできなかったため。(DC での FAX 受信は 17:25)	治療継続 可
027 (2G)	05' /10/28	05' /10/25	治療開始から登録までの日数:3日 治療開始前登録の必要性の認識ができていなかった。	治療継続 可
029 (3G)	05' /11/15	05' /11/14	治療開始から登録までの日数:1日 登録票の FAX が遅れたので、事務手続き上のためと思われます。 (DC での FAX 受信は 19:33)	治療継続 可
031 (4G)	05' /11/17	05' /11/14	治療開始から登録までの日数:3日 全身状態不良であり、診断のための生検を検討していたため。 (結果的に生検施行せず)。登録が遅れました。	治療継続 可
033 (3G)	05' /12/12	05' /12/8	治療開始から登録までの日数:4日 完全に手違いです。	治療継続 可
034 (2G)	05' /12/12	05' /12/5	治療開始から登録までの日数:7日 治療開始前登録の必要性の認識ができていなかった。	治療継続 可
035 (3G)	05' /12/13	05' /12/7	治療開始から登録までの日数:6日 TLS を来し、その対応に追われ遅くなった。	治療継続 可
039 (2G)	05' /12/27	05' /12/26	治療開始から登録までの日数:1日 同意書を提出していただくのが遅くなったため。	治療継続 可
040 (1G)	06' /1/6	05' /12/27	治療開始から登録までの日数:10日 年末年始のため。	治療継続 可

2) その他の逸脱:

分類	B-NHL 03No	治療 コース	内容		委員会 見解
			CRF 情報	施設コメント	
開始基準	011 (3G)	3B (2回目)	好中球数の開始基準を満たしていない状況 (好中球数 396 / μ L) で治療開始。	血小板数 35.8 万/ μ L のため骨髄は立ち上がっていると判断し開始しました。	治療継続 可
薬剤投与量	031 (4G)	4A2 (1回目)	①HD-MTX 投与せず ②CPA 1g/m ² /回を 0.5 g/m ² /回で投与(実投与量 50%)	①前回 4A1(1回目)時に grade4 の粘膜障害あり ②骨髄抑制遷延したため	治療継続 不可 (中止基準に該当し中止の症例)
Mx 血中濃度測定	006 (3G)	3A (3回目) 3A (4回目)	72 hr 後の測定をしていない。 3A(3回目): 48hr 値・0.84 μ M 3A(4回目): 48hr 値・2.3 μ M	土日だったため、測定できませんでした。	治療継続 可
	018 (4G)	4A1 (1回目) 4A2 (1回目)	72 hr 後の測定をしていない。 4A1(1回目): 48hr 値・0.505 μ M 4A2(1回目): 48hr 値・0.170 μ M	JACLS ALL02 プロトコールに則って行ったため。(48hr 後がよければ 72hr 後は測定不要)	治療継続 可
	019 (1G)	1A (1回目) 1A (2回目)	①1A(1回目): 48・72hr 後の測定をしていない。 24hr 値・0.73 μ M ②2A(2回目) 72hr 後の測定をしていない。 48hr 値・0.04 μ M	①測定忘れ ②48 hr 値が十分に下がっていたので 72 hr 後の測定は省略した。	治療継続 可
	036 (1G)	1A (2回目)	72 hr 後の測定をしていない。 48 hr 値・0.10 μ M	土日のため測定できなかった。	治療継続 可
中止基準	016 (3G)	4B (1回目)	前コース開始日: 2005/10/24 4B (1回目) 開始日: 2006/12/12 (12/12 好中球数 2820/ μ L、血小板数 19.8 万/ μ L) コース間隔が 7 週間なので中止基準に該当するが治療継続。 4B (1回目) の効果判定で PR。効果判定時の検査は PET で所見は「左頸部に集積あり」とのこと。中止基準に該当するがプロトコール治療を継続。効果判定には PET は判定に用いないと規定している。	コース開始遅延理由: 骨髄回復が遅れたため。また、PET の日程さらには治療開始 1 週間前に感染 (上気道感染) を認めたため。 前コース開始後 6 週間の時点の採血結果(12/5): 好中球数: 3159/ μ L、血小板数: 16.7 万/ μ L PET 以外で評価していません。	治療継続 不可
	031 (3G)	4A2 (1回目)	4A1 (1回目) 開始日: 2005/11/21 4A2 (1回目) 開始日: 2006/1/30 コース間隔が 10 週間なので中止基準に該当するが治療継続。	大量消化管出血 (800~1000ml/日) あり、毎日、赤血球・血小板、新鮮凍結血漿輸血が必要であったため。 前コース開始後 6 週間の時点の採血結果: (1/4 好中球数: 7100/ μ L、血小板数: 2.1 万/ μ L) *前コース 6 週間後の 1/2 は測定せず。	治療継続 不可

5. 安全性【有害事象 Grading】 ー治療コース別、grade 3,4 とその割合ー

グループ1：今期対象症例3症例

項目	コース		1A		1A(2回目)	
	提出枚数		3		2	
	grade3 症例数	割合(%)	Grade4 症例数	割合(%)	grade3 症例数	Grade4 割合(%)
Hb	-	-	-	-	-	-
白血球	-	-	3	100	-	2 100
好中球	-	-	3	100	-	2 100
血小板	-	-	-	-	-	-
口内炎	-	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	-
便秘	-	-	-	-	-	-
アミラーゼ	-	-	-	-	-	-
皮膚の変化	-	-	-	-	-	-
クレアチニン	-	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-	-
血尿	-	-	-	-	-	-
24h Cr	-	-	-	-	-	-
総ビリルビン	-	-	-	-	-	-
AST/ALT	-	-	-	-	-	-
左室機能	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	-	-	-	-
中枢神経系	-	-	-	-	-	-
末梢神経系	-	-	-	-	-	-
感染症	2	66	-	-	1	50
疼痛	-	-	-	-	-	-
アレルギー反応	-	-	-	-	-	-
その他	-	-	-	-	-	-

グループ2：今期対象症例11症例（治療完了症例1症例）

コース	P		2A(1回目)		2B(1回目)		2A(2回目)		2B(2回目)		サルベージ療法							
	9		9		7		4		4		4B(1回目)		4A1		4A2		4B(2回目)	
	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)	Grade3 症例数	Grade4 割合(%)
提出枚数																		
項目																		
Hb	-	-	4	44	-	4	57	-	3	75	1	25	3	75	-	-	-	-
白血球	-	-	-	-	9	100	1	14	5	71	-	4	100	1	25	3	75	-
好中球	-	-	-	-	9	100	-	-	6	86	-	4	100	-	-	4	100	-
血小板	-	-	3	33	1	11	5	71	1	14	1	25	1	25	3	75	-	-
口内炎	-	-	6	67	-	-	-	1	25	-	-	1	25	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	1	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	1	11	1	11	-	-	-	-	-	1	25	-	-	-	-	-
便秘	1	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミラーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚の変化	-	-	1	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
クレアチニン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24h Ccr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総ビリルビン	1	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AST/ALT	-	-	1	11	-	-	3	43	-	-	-	-	1	25	1	25	-	-
左室機能	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中枢神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
感染症	-	-	7	78	-	-	1	14	-	-	1	25	-	-	1	25	-	-
疼痛	-	-	-	-	1	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー反応	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
その他	-	-	-	-	2	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

グループ3：今期対象症例15症例（うち1症例は1/31現在Pコース治療中のため含めず。）

コース	サルベージ療法																																						
	P			3A(1回目)			3A(2回目)			3B(1回目)			3A(3回目)			3A(4回目)			3B(2回目)			4B(1回目)			4B(2回目)			4A2(1回目)			4B(3回目)			4A2(2回目)					
	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)			
提出枚数	10			10			9			9			7			7			7			7			1			1			0			0			0		
項目	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)	grade	症例数	割合(%)
Hb	-	-	7/70	-	7/78	-	8/89	-	5/71	-	3/43	-	6/86	-	1/100	-	1/100	-	1/100	-	1/100	-	1/100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球	-	1	10	-	9	100	-	9	100	-	7	100	-	7	100	-	7	100	-	7	100	-	7	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100
好中球	-	1	10	-	9	100	-	9	100	-	7	100	-	7	100	-	7	100	-	7	100	-	7	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100
血小板	-	1	10	4	40	10	2	22	7	78	2	29	-	5	71	1	14	2	29	5	71	-	2	29	-	1	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100	-	1	100
口内炎	-	-	3/30	-	2/22	-	1/11	-	1/14	-	2/29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
アミラーゼ	2	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
皮膚の変化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
クレアチニン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
蛋白尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
血尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
24h Ccr	-	1	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
総ビリルビン	-	1	10	-	1	11	-	1	11	-	1	14	-	1	14	-	1	14	-	1	14	-	1	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
AST/ALT	4	40	-	3	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
左室機能	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
呼吸困難	-	1	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
中枢神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
末梢神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
感染症	2	20	-	9	90	-	4	44	-	3	43	-	2	29	-	4	57	-	1	100	-	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
疼痛	1	10	-	-	-	-	1	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
アレルギー反応	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
その他	2	20	2	20	1	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

グループ4：今期対象症例7症例

コース	P		4A1(1回目)		4A2(1回目)		4B(1回目)		4A1(2回目)		4A2(2回目)		4B(2回目)	
	6		5		4		4		4		1		2	
	grade3	Grade4	grade3	Grade4	grade3	Grade4	grade3	Grade4	grade3	Grade4	grade3	Grade4	grade3	Grade4
提出枚数	1	3	5	1	4	4	1	20	4	100	1	100	2	100
項目	割合(%)	症例数	割合(%)	症例数	割合(%)	症例数	割合(%)	症例数	割合(%)	症例数	割合(%)	症例数	割合(%)	症例数
Hb	14	43	83	17	80	4	80	1	20	4	100	1	100	-
白血球	-	3	43	6	100	-	100	5	100	-	100	1	100	2
好中球	-	4	57	6	100	-	100	5	100	-	100	1	100	2
血小板	14	2	29	2	33	4	67	1	20	2	50	1	100	1
口内炎	-	-	2	33	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-
嘔吐	14	-	-	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	-	-	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミラーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚の変化	-	-	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
クレアチニン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血尿	-	-	-	-	-	-	-	-	1	25	-	-	-	-
24h Cr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総ビリルビン	14	-	1	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AST/ALT	2	29	-	1	17	-	-	1	20	-	-	-	-	-
左室機能	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中枢神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢神経系	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
感染症	14	-	5	83	1	17	3	60	-	4	100	1	100	2
疼痛	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー反応	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【重篤な有害事象概要】

B-NHL03 No.	施設名	プロトコル治療	治療グループ	発症時期 発症日 or 治療中	有害事象名	発症時の段階	分類	有害事象名	grade	概要	要因	因果関係 さ れ な い	予期 され ない	経過対応		治療 継続 (医学的 判断)	コメント	HP 掲載
														発症前	発症後			
001	杏林大学医学部附属病院	継続	2	2005/3/15 (1回目)治療中	下痢	治癒	消化管系	下痢	4	頻回の下痢と腹痛	薬物療法 MTX 3.2g/24hr div	○	○	適切	適切	可能	-	不要
013	慶応義塾大学病院	継続	2	2005/8/30 (1回目)治療中	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	軽快	感染代謝	好中球減少を伴う感染、低Na血症	3 4	発熱と好中球減少を伴う感染および低Na血症が見られたが、白血球増加と共に改善。	薬物療法 CPA(250mg/m ²)div MTX(3g/m ²)div THP(30mg/m ²)div	○	○	適切	適切	可能	好中球減少を伴う感染はgrade 3で報告の必要はありませんが、低Na血症はgrade 4で報告対象です。	不要
016	岐阜大学医学部附属病院	継続	3	2005/8/13 P 治療前	肝機能障害	軽快	代謝/検査	肝胆腫大異常	4	AST/ALT/γ-GTP/ALP/Amylase/TL bil上昇	原疾患	○	-	-	適切	可能	治療のどの時期に発症し、経過はどのように経過したのかわかりません。	不要
016	岐阜大学医学部附属病院	継続	3	2005/10/28 3B (1回目)治療中	肝機能障害	軽快	肝臓	肝機能異常	4	AST/ALT上昇	薬物療法 MTX(500mg/m ²)div VP-16(100mg/m ²)div	○	○	適切	可能	-	-	不要
021	市立和田市市民病院	継続	2	2005/12/5 2B (2回目)治療後	肝機能障害(肝毒性)(AST/ALT)	軽快	肝臓	肝機能障害	4	肝トランスアミナーゼの上昇: AST 893、ALT 1100	薬物療法 MTX(410mg/日)6hr div Ara-C(123mg/日)div	○	○	適切	可能	好中球減少を伴う感染はgrade 3で報告の必要はありませんが、低Na血症はgrade 4で報告対象です。	不要	
022	埼玉医科大学小児医療センター	継続	4	2005/9/23 P 治療中	AST/ALT grade4	軽快	肝臓	肝機能障害	4	AST/ALT上昇の肝機能障害が見られたが、自然軽快した。	薬物療法 PRD(300-90mg/m ²)経口 VCR(1.5mg/m ²)div	○	○	適切	可能	DCへの報告が通常報告期限を越えています。報告者の判断のように今回の有害事象はTLSよりも肝障害での報告で妥当かと思われます。	不要	
030	小牧市民病院	継続	2	2005/12/7 2A (1回目)治療後	抗がん剤による嘔吐症	軽快	消化管系	嘔吐	4	頻回の嘔吐	薬物療法 MTX 3.2g/24hr div	○	○	適切	可能	-	-	不要
031	神戸市立中央市民病院	継続	4	2005/11/8 P (治療中)	肝機能障害(grade4)	軽快	肝臓	肝機能障害	4	AST、ALT上昇あり 肝底腫大投与にて軽快	薬物療法 PRD(93mg/day) 経口	○	○	適切	可能	-	-	不要
033	九州大学医学部附属病院	継続	3	2005/12/19 3A (1回目)治療中	下痢	治癒	消化管系	下痢	4	1日10回程度の下痢で高力ロリ一輸液施行	薬物療法 大量MTX 2700mg/m ² div	○	○	適切	可能	今回は有害事象発生から報告日まで1ヶ月以上経過しています。通常報告は発生から15日以内の報告事項ですので、以後は期間内の報告をお願いします。	不要	
035	久慈大学医学部附属病院	継続	3	2005/12/9 P 治療中	腫瘍崩壊症候群(高尿酸血症、低カルシウム血症)腎毒性(24Cr)	治癒	腎/泌尿生殖器	腫瘍崩壊症候群 高尿酸血症	4	尿量減少とBUN、Cr上昇、高尿酸血症、低Ca血症	原疾患	○	-	適切	可能	本件の該当分類とstageが間違っています。 ①TLSは分類「腫瘍崩壊」でgrade3に相当します。 ②高尿酸血症は「代謝障害」ではありません。 ③高尿酸血症と低Ca血症は「代謝障害」のgrade4に相当し、報告義務があります。Caの単位を記入しないgrading判定不可です。 ④薬剤副作用の判定にはone-phaseの項目で発生したものの記載が必要です。VCR/CPAの投与は？	不要	
035	久慈大学医学部附属病院	継続	3	2005/12/10 P 治療中	呼吸困難	治癒	肺	呼吸困難	4	脱水増加による呼吸困難	原疾患	○	-	適切	可能	因果関係が予想される薬剤投与を記入してください。報告期日を大幅に過ぎていますので今後はこちらで報告して下さい。	不要	