

【プロトコル逸脱内容】 - 許容範囲を超えるもの -

・薬剤

No.	治療相	薬剤名	逸脱の内容	総投与量 (量/回数) (%)	担当医コメント	データセンター コメント	委員会 コメント
002	早期維持相1	6-MP	回数	77.4 (数:79.4)	(day44～day56(12/7～12/19):6MP中止(13日間skip) 理由:grade4の肝毒性(GOT/GPT)基準の20倍)が出現のため。	総投与量 2583mg(41mg/回)投与のところ2000mg(40mg/回)投与(規定回数63日のところ50日投与) 年齢別検査基準値の10倍未満で再開してもよいところスキップ。	・治療継続可 ・施設に注意する。
	後期維持相 1wk～8wk	6-MP	量	37.5※ (量:25.0) (量:50.0)	day1～day28(5/2～5/29): 6MP1/4量11mg 理由:5/2WBC;1200 day29～day56(5/30～6/26): 6MP半量22mg 理由:5/30 WBC;4900(5/16;2000) 研究代表者からの問い合わせ)day29で6-MPを22mg(1/2量)として、day43の白血球数が6,500/μLとなっても22mg(1/2量)で投与を続けた理由: 担当医より)5/2～5/29 6-MP 1/4量(今までの骨髓抑制経過より)→5/30～6MP 半量 6/13WBC増えましたが、いままでの経過(WBC;1000～1500になることがしばしばだった)、および、治療が入ることにより全量とするのを見合わせました。過去の骨髓抑制の履歴による主治医判断です。 後期維持相1wk～8wk;1サイクル目 ・day43(6/13) WBC;6500→ 蚊アレルギーのため63%(4095)がEosinophil(Eosinophilを除くとWBC;2405となるため、6MP半量で続行) ・day 50(6/20) WBC;3000←(このときもEosinophil 37%→除くと1,890/μL	白血球数は1500以上3500/μL未満に調節することになっているが、3500/μLを超えても規定量より減量されている。 ※総投与量は参考(白血球数の値による1回投与量の逸脱のため)。 WBC: day1(5/2);1,200、 day15(5/16);2,000、 day29(5/30);4,900、 day43(6/13);6,500 ・5/2～5/29;28日間11mg/回;25.0% ・5/30～6/26;28日間22mg;50.0%	・治療継続可 ・施設に注意する。 ・蚊アレルギーは免疫不全には、該当せず(症例登録可能)。 ・day43(6/13) WBC6,500のうち好酸球4095。蚊アレルギーであっても、6-MPの減量に過大な点がある。
003	早期維持相2	L-ASP 6-MP	間隔	100.0	week21; day141(3/3→3/7):社会的事情(患者都合)(6-MPIは延期の時には中断しています。)	社会的事情で治療を4日間延期	・治療継続可 ・社会的事情による延期が多いので、プロトコル治療を守るように施設に注意する。
	後期維持相 1wk～8wk	PSL VCR	間隔	100.0	day43(5/4→5/11予定)→5/18) :5/4はGWのため5/11に治療予定だったが、5/10より発熱し、5/18に延期となった。6-MPIは治療延期とともに中断した。	社会的事情で治療を7日間延期予定であった。	
		L-ASP 6-MP			間隔	100.0	
010	再寛解導入相	DEX	量	107.7※ (量:107.7)	-	DEX最大量13mgのところ14mg投与 ※最大量に対する%(参考)	・治療継続可 ・施設に注意する。
020	寛解導入相	DNR	回数	133.3 (数:133.3)	day29(2/17):day29としてのVCR投与のみであったところを誤って、投与規定のないDNRも投与。(DNR計3回投与→4回投与)	総投与量135mgのところ180mg投与(規定回数3回のところ4回投与)	・治療継続可 ・施設に厳重注意する。

・薬剤の続き

No.	治療相	薬剤名	逸脱の内容	総投与量 (量/回・ 数)(%)	担当医コメント	データセンター コメント	委員会 コメント
021	寛解導入相	VCR	量	83.3 (量:83.3)	day8,15,22,29(1/27,2/3,2/10,2/17): 実投与量を1.2mg/回を1.0 mg/回へ変更 理由:体表面積を0.7m ² で計算して しまったため。	総投与量4.8mgのところ 4.0 mg投与(規定投 与量1.2mg/回のとこ ろ1.0mg/回投与)	・治療継続可 ・施設に厳重注 意する。
023	寛解導入相	PSL	回数	112.0 (数:112.0)	day29～day32(3/3～3/6): PSL60mg/ m ² 3日多い 理由:tapering timingの遅れ(単純ミス)	総投与量1825mg (73mg/回)のところ 2044mg(73mg/回)投 与(規定投与日数25 日のところ28日投与)	・治療継続可 ・施設に注意す る。
	CNS予防相	6-MP	量	60.9※ (量:58.6)	day15(5/16→5/27):5/11～5/26: 6-MP一時中止、投与日数減少 MTX,DIT3週以降、順次延期 day1～day9(5/2～5/10): 6-MP 29mg/日 day15～day35(5/27～6/16): 6-MP 17mg/日(半量投与のため) 理由:肝毒性がgrade4になったため。 (研究代表者御報告すみ) 発症日 day7(5/8);有害事象報告書より 5/27;AST31IU/L、ALT57 IU/L	day15～day35(5/27～ 6/15):29日間; grade4のALT値が回 復後、規定投与量で 投与するところ、減量 投与(規定投与量 29mg/回のところ 17mg/回投与) ※投与回数5回スキ ップ(規定35回)は、逸脱 とはせず(85.7%)。総 投与量は参考。	・治療継続可 ・投与回数の5 回スキップは肝 毒性grade IVに よる延期に伴う。
027	寛解導入相	CPA	回数	200.0	day15(4/18):day15に余分にCPAを投 与してしまいました。プロトコルの勘違 い。ダブルチェックもれから、投与して しまいました。御両親に謝罪、起こりうる 副反応など詳細に説明、了承を得まし た。児の経過は概ね良好です。	総投与量0.59g (0.59g/回)のところ 1.18g(0.59g/回)投与 (規定回数1回のとこ ろ2回投与)	・治療継続可 ・施設に厳重注 意する。

・その他

No.	治療相	逸脱の内容	担当医コメント	データセンター コメント	委員会 コメント
004	早期強化相※	CNS予防相(day1)開始遅延 (早期強化相投薬終了翌 日から35日目)にCNS予防相 を開始 ・早期強化相投薬終了日: 6/6 ・CNS予防相開始日:7/11	骨髄抑制が重篤であったため。	早期強化相投薬終了 日翌日から4週間(28 日)以内にCNS予防 相を開始していない。	・治療継続可
002	早期維持相1	後期強化相で実施規定の Cranial irradiationをday37～ day50(11/30～12/13)に実 施	day37～day50(11/30～12/13): Cranial XRT 18Gy (11/30～12/2, 12/5～12/9, 12/12～ 12/13 計10日間1.8Gy×10回=18Gy) 後期強化相フォローシートより) Cranial irradiation延期 理由:MTX投 与によると考えられる白質脳症のMRI上 の悪化傾向を認めたため。	Cranial irradiation: 後期強化相で実施の ところ早期維持相で実 施。	・治療継続可
013	CNS予防相	肝毒性(AST/ALT)grade4が 発症後、6-MPを全量投与	有害事象報告書より) 06/1/11:HD-MTXとdubleIT 1/13:AST/ALT:185/213、 1/16:625/914、1/18:154/504、 1/23:20/60	day20(1/16):肝毒性 (AST/ALT)grade4が 発症後、改善までは 6-MPを半量のところ 全量投与 ・day15(1/9→1/11)	・治療継続可

※ 第1回定期モニタリングレポート該当

・その他の続き

No.	治療相	逸脱の内容	担当医コメント	データセンター コメント	委員会 コメント
015	後期強化相	早期維持相(day1)開始遅延 (後期強化相投薬終了日翌 日から28日目に早期維持相 を開始) ・後期強化相投薬終了日: 5/9 ・早期維持相開始日:6/6	理由: 骨髄抑制が遅延し、開始基準を 満たすのに時間を要したため。	後期強化相投薬終了 日翌日から3週間(21 日)以内に早期維持相 を開始していない。	・治療継続可
016	再寛解導入相	肝毒性(ALT)grade4の中断 基準に従い中断した後、規 定の開始基準10倍未満より 早く再開	有害事象報告書より) 3月27日: AST464、ALT1073 →治療延期、強ミノ開始 3月31日: AST39、ALT312 →治療再開	day8(3/31): AST/ALT は年齢別検査基準値 の10倍未満で再開し てもよいところ、その前 に再開 11歳男ALT基 準値21(10倍値:210)	・治療継続可 (逸脱理由: 再 開基準から外れ ている)
019	早期強化相	CNS 予防相(day1)開始遅延 (早期強化相投薬終了日翌 日から36日目にCNS 予防相 を開始) ・早期強化相投薬終了日: 3/6 ・CNS 予防相開始日:4/11	理由: 骨髄機能の回復、生検前後の管 理など 詳細) ANO500以上を確認したのが 3/23で網状赤血球が増加したのもこの 頃です。下記の通り3/31に生検(開腹) を行い、術後回復を待って4/11に開始 しました。生検部位: 傍大動脈LN, 生検実施日: H.18 3月31日	早期強化相投薬終了 日翌日から4週間(28 日)以内に CNS 予防 相を開始していない。	・治療継続可
	後期強化相	day29～day42の Cranial irradiationを実施せず (day43(7/11):TIT実施)	day43(7/11): 照射は行わず、day43に TITとした。 理由: 白質脳症によると思われる視覚 異常が時にあり安全を考え髄注とした。	総投与量18Gyのとこ ろ0 Gy (規定回数10回のとこ ろ照射せず)	・治療継続可
021	早期強化相	CNS 予防相(day1)開始遅延 (早期強化相投薬終了日翌 日から34日目に CNS 予防相 を開始) ・早期強化相投薬終了日: 3/23 ・CNS 予防相開始日:4/26	理由: 好中球数の回復(500/ μ L以上)を 待って、CNS 予防相を開始した。	早期強化相投薬終了 日翌日から4週間(28 日)以内に CNS 予防 相を開始していない。	・治療継続可
022	早期強化相	CNS 予防相(day1)開始遅延 (早期強化相投薬終了日翌 日から42日目に CNS 予防相 を開始) ・早期強化相投薬終了日: 3/27 ・CNS 予防相開始日:5/8	理由: day63以降、骨髄回復期に大腿部 の帯状疱疹を発症。CNS 予防相開始を 延期しました。	早期強化相投薬終了 日翌日から4週間(28 日)以内に CNS 予防 相を開始していない。	・治療継続可

5. 安全性

【有害事象 Grading】 -治療相別、grade 3, 4 とその割合- (寛解導入相 ~ CNS 予防相)

治療相 項目	寛解導入相				早期強化相				CNS 予防相						
	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)			
Hb	11	5	45%	0	0%	13	7	54%	6	46%	12	4	33%	2	17%
白血球	11	5	45%	6	55%	13	0	0%	13	100%	12	7	58%	4	33%
好中球	11	1	9%	9	82%	13	0	0%	13	100%	12	4	33%	6	50%
血小板	11	2	18%	0	0%	13	1	8%	12	92%	12	1	8%	2	17%
口内炎	11	0	0%	0	0%	13	1	8%	0	0%	12	0	0%	0	0%
嘔吐	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	1	8%	12	0	0%	1	8%
下痢	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	1	8%
便秘	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
脾炎	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
アミラーゼ	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
高血糖	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン	11	5	45%	1	9%	13	1	8%	0	0%	12	0	0%	0	0%
皮膚の変化	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
クレアチニン	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
蛋白尿	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
血尿	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
24時間Ccr	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
総ビリルビン	11	1	9%	1	9%	13	2	15%	2	15%	12	5	42%	1	8%
AST/ALT	11	6	55%	0	0%	13	5	38%	2	15%	12	4	33%	2	17%
左室機能	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
呼吸困難	11	1	9%	1	9%	13	1	8%	0	0%	12	0	0%	0	0%
中枢神経系	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
末梢神経系	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
感染症	11	3	27%	0	0%	13	8	62%	0	0%	12	1	8%	0	0%
疼痛	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
アレルギー反応 /過敏感症	11	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%
その他	11	1	9%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%

【有害事象 Grading】 一治療相別、grade 3, 4 とその割合一 (再寛解導入相 ～ 早期維持相 1)

治療相 項目	再寛解導入相				後期強化相				早期維持相 1						
	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	2	20%	1	10%	7	4	57%	3	43%	0	0%	1	25%	
白血球	10	0	0%	10	100%	7	0	0%	7	100%	4	0%	4	100%	
好中球	10	1	10%	9	90%	7	0	0%	7	100%	4	0%	4	100%	
血小板	10	2	20%	6	60%	7	3	43%	4	57%	4	0%	1	25%	
口内炎	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
嘔吐	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
下痢	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
便秘	10	1	10%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
肺炎	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
アミラーゼ	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
高血糖	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
フィブリノーゲン	10	5	50%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
皮膚の変化	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
クレアチニン	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
蛋白尿	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
血尿	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
24時間Cr	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0%	0	0%	
総ビリルビン	10	2	20%	2	20%	7	1	14%	0	0%	4	1	25%	0	0%
AST/ALT	10	5	50%	1	10%	7	2	29%	0	0%	4	0	1	25%	
左室機能	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	
呼吸困難	10	0	0%	1	10%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	
中枢神経系	10	0	0%	1	10%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	
末梢神経系	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	
感染症	10	7	70%	1	10%	7	3	43%	0	0%	4	0	0	0%	
疼痛	10	1	10%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	
アレルギー反応 /過敏感	10	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	
その他	10	0	0%	2	20%	7	0	0%	0	0%	4	0	0	0%	

【有害事象 Grading】 一治療相別、grade 3,4 とその割合一

※ 今期モニタリング期間は、後期維持相 9wk～16wk 以降該当症例なし。

治療相 項目	早期維持相 2				後期維持相 1wk～8wk			
	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)
Hb	5	0	0%	1	20%	3	0	0%
白血球	5	4	80%	1	20%	3	3	100%
好中球	5	3	60%	2	40%	3	3	100%
血小板	5	2	40%	0	0%	3	0	0%
口内炎	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
嘔吐	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
下痢	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
便秘	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
肺炎	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
アミラーゼ	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
高血糖	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
フィブリノーゲン	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
皮膚の変化	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
クレアチニン	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
蛋白尿	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
血尿	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
24時間Ccr	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
総ビリルビン	5	1	20%	0	0%	3	0	0%
AST/ALT	5	2	40%	0	0%	3	0	0%
左室機能	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
呼吸困難	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
中枢神経系	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
末梢神経系	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
感染症	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
疼痛	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
アレルギー反応 /過敏症	5	0	0%	0	0%	3	0	0%
その他	5	0	0%	0	0%	3	0	0%

訂正:

第1回定期モニタリングレポート

1) p.9:【プロトコール逸脱内容】一許容範囲を超えるもの一
 ・表 治療相: 早期強化相; 逸脱症例数
 誤)1→正)2

第2回定期モニタリングレポート

1) p.9:【プロトコール逸脱内容】プロトコール治療
 ・薬剤; No.004 CNS 予防相のデータセンターコメント
 誤)半量投与のところ、中止。
 →正)半量投与のところ、3回投与後スキップ。
 2) p.10:【プロトコール逸脱内容】プロトコール治療
 ・その他; No.013 データセンターコメント
 誤)早期維持相→正)CNS 予防相

3) p.13～15: (右上部)モニタリング期間

誤)2005年2月3日～2005年7月31日
 →正)2005年8月1日～2006年1月31日

【重篤な有害事象概要】

ALB-NHL 03 No.	施設名	プロトコル治療	発症時の治療相(療法)治療中 or 治療後	発症日	報告時の転帰	分類	有害事象名	Grade	概要	予期			実施対応	要因	因果関係	治療継続(医学的判断)	コメント	HP掲載
										されない	される	されない						
002	三重大学医学部附属病院	継続	早期維持相治療中	2005/12/7	軽快	肝臓	ALT	4	早期維持相1クール2回目のVOR-THP後12月7日EAST-ALTが522.1188と上昇した。6MPをskipし12月18日AST、ALT31.45に改善。合計13日6MPをskip。	○	適切	適切	薬物療法 6-MP	definitely	可能	L-ASPは寛解導入相中に上肢静脈洞血栓症のため中止している症例。6MPのskipで順調に改善した。対応は適切と考えられる。	不要	
013	聖路加国際病院	継続	GNS予防相治療中	2006/1/16	軽快	肝臓	AST,ALT	4	2回目の大量MTXを1月11日に施行したが1月16日AST625,ALT914まで上昇した。経過観察のみで翌やかに軽快した。	○	適切	適切	薬物療法 MTX 6-MP DIT(MTX+DPC)	probably	可能	原因としてはMTXの過量および静脈内投与が考えやすい。対応は適切。報告書は早めに提出していただき。	不要	
013	聖路加国際病院	継続	再寛解導入相治療後	2006/3/2	軽快	代謝/検査	高トリグリセリド血症	4	再寛解導入相のL-ASP投与後4日でトリグリセリド値が2351mg/dlと高くなったが経過観察のみで軽快した。	○	適切	適切	薬物療法 L-ASP DEX	probably	可能	対応は適切、早めに報告してください。	不要	
016	琉球大学附属病院	継続	再寛解導入相治療中	2006/3/27	治癒	肝臓	ALT	4	再寛解導入相治療中AST464,ALT1073となり治療を延期し、gemt/Cを使用したが、4日後に軽快したため再開した。	○	適切	適切	薬物療法 VCR CPA DNR TIT	probably	可能	対応は適切である。	不要	
017	京福桂病院	継続	再寛解導入相治療中	2006/5/24	軽快	代謝/検査	高トリグリセリド血症	4	再寛解導入相治療中、ロイナーゼ30回投与後トリグリセリド(TG)が1783mg/dlと上昇したためロイナーゼを3回スキャンした。	○	適切	適切	薬物療法 L-ASP	probably	可能	対応は適切である。	不要	
018	旭川赤十字病院	継続	早期強化相治療後	2006/3/4	不変	消化管系	嘔吐	4	早期強化相治療相より嘔吐はあったが治療中11回まで増加、相治療後も20回/日の日があった。	○	適切	適切	薬物療法 Ara-C 6-MP CPA TIT その他 抗生剤抗真菌剤	probably	可能	今回の症例の嘔吐には心因的関与していると考えられる。今後はGrade4の嘔吐は報告が不要になりました。	不要	
018	旭川赤十字病院	継続	早期強化相治療後	2006/2/22	軽快	肝臓	AST,ALT	4	2006年2月16日早期強化相第4週に肺炎と診断された。抗生剤抗真菌剤投与後AST4676,ALT3655,IBIL 2.4mg/dlまで増加、強力ミノプラーゲンC投与で対応した。	○	適切	適切	その他 ペナンパノクス ファンゲート デニン等	not related	可能	対応は適切である。	不要	
018	旭川赤十字病院	継続	早期強化相治療後	2006/2/27	軽快	肝臓	ビリルビン	4	2006年2月16日早期強化相第4週に肺炎と診断された。抗生剤抗真菌剤投与後AST4676,ALT3655,IBIL 2.4mg/dlまで増加、強力ミノプラーゲンC投与で対応した。	○	適切	適切	その他 ペナンパノクス ファンゲート デニン等	not related	可能	対応は適切である。	不要	
018	旭川赤十字病院	継続	再寛解導入相治療中	2006/5/15	軽快	肺	呼吸困難	4	5月2日再寛解導入相開始。5月9日発熱し肺炎と診断した。14日より重症化、発熱後も全身状態悪化および培養データからDEX-L-ASP投与した。14日よりバンコマイシンも併用した。5月15日敗血症性ショックとなり気管内挿管、こん状態となる。ビリルビン値が4.1mg/dlとなった。血液検査過速折断行、MRIで多発性脳腫瘍あり、血液培養でMRSA検出。中心静脈カテーテルよりの感染が疑われた。右片麻痺左動脈神経麻痺を疑った。	○	適切	適切	その他 治療による青腫抑制	probably	可能	再寛解導入相開始時の好中球数は3973。血小板は16万6千であり開始基準は守られている。経過からやむをえない合併症と考えられる。	不要	
018	旭川赤十字病院	継続	再寛解導入相治療中	2006/5/15	軽快	感染/発熱性好中球減少	感染性好中球減少を伴う感染	4	5月2日再寛解導入相開始。5月9日発熱し肺炎と診断した。14日より重症化、発熱後も全身状態悪化および培養データからDEX-L-ASP投与した。14日よりバンコマイシンも併用した。5月15日敗血症性ショックとなり気管内挿管、こん状態となる。ビリルビン値が4.1mg/dlとなった。血液検査過速折断行、MRIで多発性脳腫瘍あり、血液培養でMRSA検出。中心静脈カテーテルよりの感染が疑われた。右片麻痺左動脈神経麻痺を疑った。	○	適切	適切	その他 治療による青腫抑制	probably	可能	再寛解導入相開始時の好中球数は3973。血小板は16万6千であり開始基準は守られている。経過からやむをえない合併症と考えられる。	不要	

【重篤な有害事象概要】の続き

ALB-NHL 03 No.	施設名	プロトコル治療	発症時の治療相(術法)治療中 or 治療後	発症日	報告時の転帰	分類	有害事象名	grade	概要	予期		施設対応		要因	因果関係	治療継続(医学的判断)	コメント	HP掲載
										される	されない	発症前	発症後					
018	旭川赤十字病院	継続	再寛解導入相治療中	2006/5/15	軽快	肝臓	ビリルビン	4	5月2日再寛解導入相開始。5月9日発熱し肺炎と診断した。14日より重症化、発熱後も全身状態および検査データからDEXA-L-ASP投与した。14日より心コマンダも併用した。5月15日敗血症シンドロームとなり気管内挿管、心臓状態となる。ビリルビン値が4.1mg/dlになった。血液透過透析施行。MRIで多発性脳膿瘍あり。血液培養でMRSA検出。中心静脈カテーテルより肺炎の感染が疑われた。右片麻痺左動眼神経麻痺を疑った。	○	適切	適切	その他 治療による骨髄抑制	probably	可能	再寛解導入相開始時の好中球数は3973、血小板は16万6千であり開始基準は守られている。経過からやむをえない合併症と考えられる。		
018	旭川赤十字病院	継続	再寛解導入相治療中	2006/5/15	軽快	神経学	意図しべル低下	4	5月2日再寛解導入相開始。5月9日発熱し肺炎と診断した。14日より重症化、発熱後も全身状態および検査データからDEXA-L-ASP投与した。14日より心コマンダも併用した。5月15日敗血症シンドロームとなり気管内挿管、心臓状態となる。ビリルビン値が4.1mg/dlになった。血液透過透析施行。MRIで多発性脳膿瘍あり。血液培養でMRSA検出。中心静脈カテーテルより肺炎の感染が疑われた。右片麻痺左動眼神経麻痺を疑った。	○	適切	適切	その他 治療による骨髄抑制	probably	可能	再寛解導入相開始時の好中球数は3973、血小板は16万6千であり開始基準は守られている。経過からやむをえない合併症と考えられる。		
020	神奈川県立こども医療センター	継続	寛解導入相治療中	2006/1/28	軽快	肝臓	ビリルビン	4	寛解導入相day13で総ビリルビン値が2.2mg/dlとなった。プレドニン以外の薬剤を休薬し軽快後VCR半量で再開、強力ミノファンゲンCを投与しながら治療を続行した。	○	適切	適切	薬物療法 VCR CPA DNR L-ASP MTX, Ara-C, IT	definitely	可能	対応は適切である。		
020	神奈川県立こども医療センター	継続	早期強化相治療中	2006/3/17	軽快	肝臓	ビリルビン	4	早期強化相12日目総ビリルビン値が4.8mg/dlとなった。Ara-C, CPA, TITを3日延期しgrade2となってから再開した。以後は体質性黄疸と考え治療を続行した。	○	適切	適切	薬物療法 Ara-C CPA 6-MP	probably	可能	原因薬剤の特定は困難だが、6-MPが最も考えやすい、対応は適切である。		
020	神奈川県立こども医療センター	継続	CNS予防相治療中	2006/5/29	軽快	肝臓	ビリルビン	4	CNS予防相最終日に総ビリルビン値が2.5mg/dlとなったがそのまま終了した。	○	適切	適切	薬物療法 6-MP	probably	可能	原因薬剤の特定は困難だが、早期強化相と同様6-MPが最も考えやすい、対応は適切である。		
020	神奈川県立こども医療センター	継続	再寛解導入相治療中	2006/6/15	軽快	肝臓	ビリルビン	4	再寛解導入相開始4日目総ビリルビン値が2.7mg/dlとなったが体質性黄疸が疑われたため治療を継続その後はビリルビン値は徐々に低下しgrade4には至らなかった。	○	適切	適切	薬物療法 VCR CPA DNR TIT	possibly	可能	対応は適切、体質性黄疸の診断が確定できることが望ましいと思います。		
023	都立清瀬小児病院	継続	早期強化相治療後	2006/4/22	軽快	肝臓	ALT	4	早期強化相治療終了後6日でAST563/ALT1044となったため、肝症疑い投与を投与して軽快した。	○	適切	適切	薬物療法 CPA Ara-C 6-MP TIT	probably	可能	原因はCPA, 6-MP, Ara-Cなどが考えられる。対応は適切である。		
023	都立清瀬小児病院	継続	CNS予防相治療中	2006/5/8	軽快	肝臓	ALT	4	CNS予防相の一回目のMTX投与後6日でAST669/ALT1043に上昇した。6-MPスキップ、肝症疑い投与により軽快した。	○	適切	適切	薬物療法 MTX 6-MP DIT	probably	可能	対応は適切である。		
024	愛知医科大学病院	継続	寛解導入相治療中	2006/4/3	軽快	凝固	フィブリノーゲン	4	寛解導入相day29でフィブリノーゲンが50mg/dl以下になった。	○	適切	適切	薬物療法 L-ASP	probably	可能	ダウンマインではなくロイナゼによる有害事象と判断できません。有害事象報告書には対応も記載してください。今回は最後のロイナゼ投与後のため様子を見たと理解しました。		
026	九州大学医学部新附属病院	中止	寛解導入相治療後	2006/4/25	悪化	肺	呼吸困難	4	寛解導入相終了後疑い呼吸困難の再拡大のため明らかなる呼吸困難を呈した。プロトコル治療中止とした。	○	適切	適切	その他 再発による呼吸困難	not related	不可	明らかでない進行例であり、病理診断の確認が必要と考ええる。		

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する
多施設共同後期第 II 相臨床試験 (LLB-NHL03)

リンパ腫委員会

研究代表者 / 研究事務局：角南 勝介 (成田赤十字病院小児血液腫瘍科)

モニタリング期間 : 2006 年 3 月 17 日～2006 年 7 月 31 日

研究代表者への提出日 : 2006 年 10 月 3 日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 48 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 : 登録終了後 3 年

作成 : JPLSG データセンター

(代表 : 瀧本哲也、 担当 : 鶴見容子)

1. 研究概要

【目的】

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

【エンドポイント】

Primary endpoint

- (1) 3 年無イベント生存率 (event-free survival)

Secondary endpoints

- (1) (NCI-CTC grade 3 以上の) 有害事象発生割合
- (2) 3 年生存率 (overall survival)

【対象】

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類¹⁾の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「小児 NHL の病期分類」の stage I / II に該当する症例。

【治療】

・ 使用薬剤

寛解導入相 : PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、DIT (MTX、HDC)

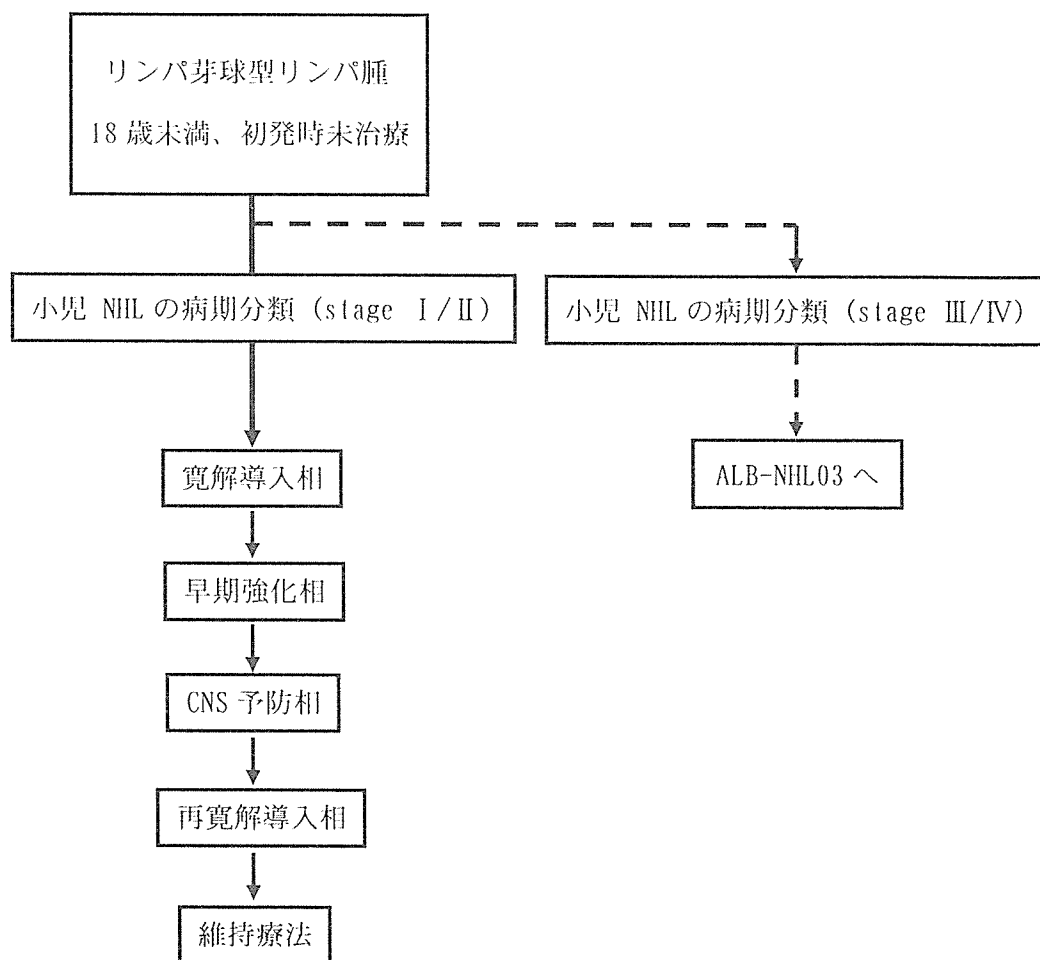
早期強化相 : PSL、CPA、Ara-C、6-MP、DIT (MTX、HDC)

CNS 予防相 : HD-MTX、DIT (MTX、HDC)

再寛解導入相 : PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、DIT (MTX、HDC)

維持療法 : MTX、6-MP

【シエーマ】



2. 登録状況 (2006年7月31日現在)

【施設登録数】

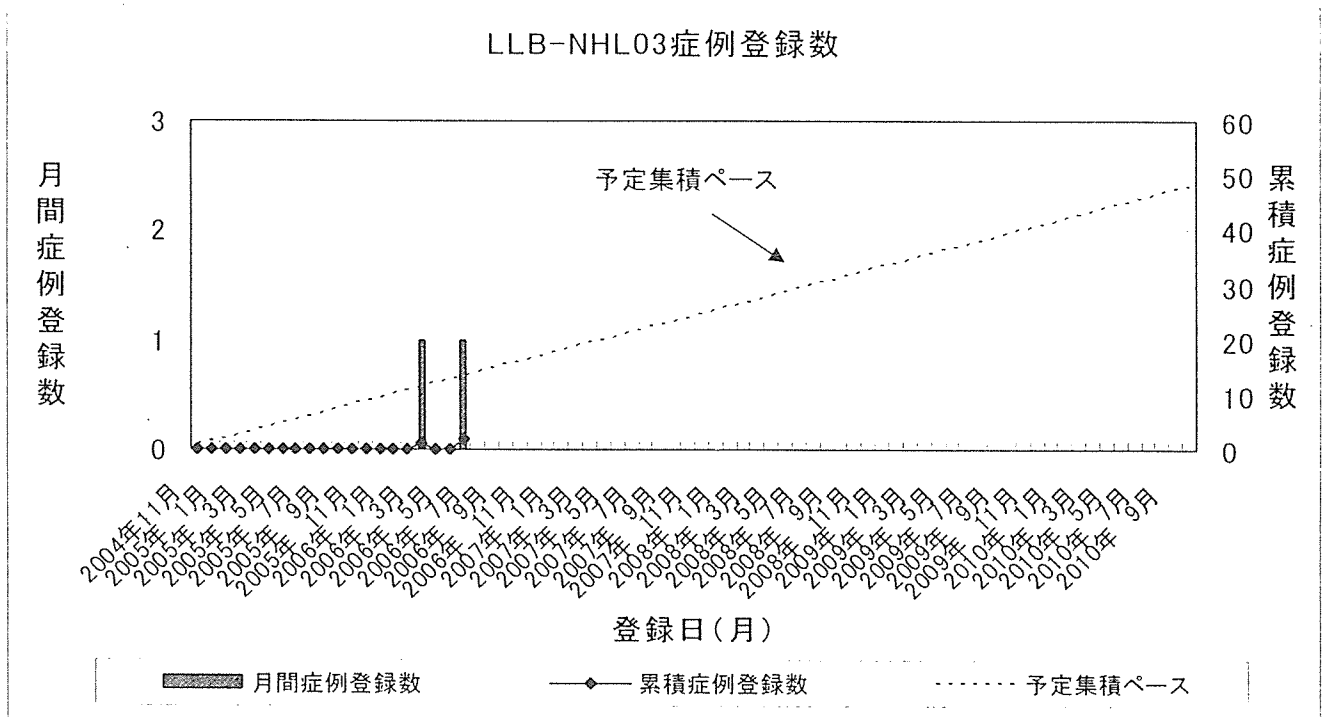
参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	181 施設	IRB 承認書提出あり
IRB 承認書提出なし		32 施設

【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
511	浜の町病院	1
862	長野県立こども病院	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	0	0
2005年 3月	0	0
2005年 4月	0	0
2005年 5月	0	0
2005年 6月	0	0
2005年 7月	0	0
2005年 8月	0	0
2005年 9月	0	0
2005年 10月	0	0
2005年 11月	0	0
2005年 12月	0	0
2006年 1月	0	0
2006年 2月	0	0
2006年 3月	1	1
2006年 4月	0	1
2006年 5月	0	1
2006年 6月	1	2
2006年 7月	0	2

【病期分類】

・病期分類 (staging I/II)

stage	症例数
I	1
II	1

3. 今回のモニタリング作業

【作業内容】

- ① フローシート提出状況チェック
- ② 未提出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

【フローシート提出状況】

提出状況		入力状況		
提出済み	3枚	問い合わせなし		0枚
		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	—		

【重篤な有害事象報告書】

発生数	提出状況		提出状況詳細		
	1事象	提出済み	1事象	督促なし	
督促あり				提出あり	1事象
		未提出	0事象	提出なし	

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例数
治療中		1
完了		0
中止	寛解導入相終了後の効果判定時に「プロトコール治療継続条件」に該当しなかった	0
	効果判定時以外で進行した	0
	再発した	0
	有害事象により、規定する期間内に治療を終了できなかった場合および治療を再開できなかった	0
	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
	担当医師により中止が必要と判断された	0
	登録後、不適格性が判明した	1
	プロトコール治療中の死亡	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
総計	2	

【事後不適格症例】

No.	内容	治療研究委員会コメント
02	自施設病理診断結果に基づき、プロトコール治療を開始。 担当医コメント: 中央診断で diffuse large B-cell と診断された(中央診断を優先)	診断名が異なり不適格

【プロトコール治療中止理由】

No.	中止日	中止の時期	中止理由	委員会コメント
02	2006/06/12	寛解導入相 day4	登録後、不適格性が判明した	診断名が異なり不適格

【プロトコール逸脱状況】 ー許容範囲を超えるものー

・治療開始前

登録症例数	逸脱症例数
2	1

・治療開始後

治療相	症例数	提出症例数	逸脱症例数
寛解導入相		1	0
早期強化相		1	0
CNS 予防相		1	0
再寛解導入相		0	0
維持療法	1) 1wk ～ 12wk	0	0
	2) 13wk ～ 24wk	0	0
	3) 25wk ～ 36wk	0	0
	4) 37wk ～ 48wk	0	0
	5) 49wk ～ 60wk	0	0
	6) 61wk ～ 72wk	0	0
	7) 73wk ～ 84wk	0	0
	8) 85wk ～ 88wk	0	0

【プロトコール逸脱内容】 ー許容範囲を超えるものー

今期該当なし

5. 安全性

【有害事象 Grading】 ー治療相別、grade 3, 4 とその割合ー (寛解導入相～ CNS 予防相) ※ 今期モニタリング期間は、再寛解導入相以降該当症例なし。

治療相 grade 項目	寛解導入相				早期強化相				CNS 予防相				
	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	提出枚数	grade3 (%)	grade4 (%)	grade4 (%)	
Hb	1	0	0%	0	1	100%	0	0%	1	0	0%	0	0%
白血球	1	1	100%	0	1	100%	0	0%	1	0	0%	0	0%
好中球	1	1	100%	0	1	100%	0	0%	1	0	0%	0	0%
血小板	1	0	0%	0	1	0	1	100%	1	0	0%	0	0%
口内炎	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
嘔吐	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
下痢	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
便秘	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
肺炎	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
アミラーゼ	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
高血糖	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
フィブリンゲン	1	1	100%	0	1	100%	0	0%	1	0	0%	0	0%
皮膚の変化	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
クレアチニン	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
蛋白尿	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
血尿	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
24時間Cr	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
総ビリルビン	1	1	100%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
AST/ALT	1	1	100%	0	1	100%	0	0%	1	0	0%	1	100%
左室機能	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
呼吸困難	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
中枢神経系	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
末梢神経系	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
感染症	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
疼痛	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
アレルギー反応 /過敏症	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%
その他	1	0	0%	0	1	0	0	0%	1	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】

LLB - NHL 03 No.	患者情報				委員会記録				HP掲載							
	施設名	プロトコール治療	発症時の治療相(療法)治療中 or 治療後	発症日	報告時の経緯	分類	有害事象名	grade		概要	予期	施設対応	原因	因果関係	治療推奨(医学的判断)	コメント
01	長野県立こども病院	継続	CNS予防相治療中	2006/6/1	軽快	肝臓	ALT	4	大量MTX投与一回目AST16、ALT946まで上昇した。肝臓器損傷とし基準値の10倍になるまで休止軽快後2回目のMTXを開始した。	される ○	されない	適切 適切	藥物療法 MTX	probably	可能	対応はプロトコール規定通りで適切である。

小児白血病に対してフルダラビンとメルファランを前処置
として用いた同種骨髄移植に関する早期第Ⅱ相臨床試験

FM-05

実施手順ファイル

— IRB 承認申請から FM-05 症例記録 —

見本

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班
FM-05 臨床試験グループ

—目次—

1. FM-05 施設登録の手順
2. IRB 審査結果通知書保存ポケット
3. FM-05 症例登録の手順
4. FM-05 チェックリスト (2 枚)
5. 本人/代諾者用説明文書・アセント文書・同意書
6. FM-05 症例登録票 (2 枚)
7. 年齢別検査値正常上限 (下限) 値 一覧
8. FM-05 キメリズム解析検体採取および送付方法
9. キメリズム解析用検体送付方法 (宅配便利用方法)
10. 症例登録完了後からフルダラビン送付・受領まで
11. フルダラビンの取り扱いに関する注意事項
12. フルダラビン残薬確認/返却に関する注意事項
13. フルダラビン返送方法 (宅配便利用方法)

同意取得の手順

- ① 説明文書・同意書をコピーして患者さまおよび代諾者にお渡し下さい。
- ② 説明文書・同意書を用い患者さまおよび代諾者に説明し、同意された場合は、同意書に患者様および代諾者の署名をもらってください。
- ③ 同意書を一部コピーし、代諾者にお渡し下さい。
原本は施設で保管して下さい。CRF セット内に同意書保存ポケットがございます。
(→CRF セット：症例登録後に送付されます)。

* 同意説明文書のファイルが必要な場合は下記メールアドレスまでご連絡下さい。

E-mail : jplsgdata@nnh.hosp.go.jp (JPLSG データセンター)