

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 :なし
- ②治療期間中または終了後 30 日以内の死亡 :なし
- ③Grade4 の非血液毒性 :1 件以下に示す

症例番	コース	毒性	対応(担当医コメント)	事務局検討結果
S041018	I-3	高CPK血症	Day5 の VDC 投与後、血液データ上 CPK4328 IU/L と高値あり。自覚症状、身体所見に異常なし。自然に正常値に。	効果安全性委員へ提出し、コメントいただいている。*

* 効果安全性委員からのコメント: 試験治療の継続には支障がないと考えます。

腎障害を伴っていたか、輸液量を増やすなどといった対処は行わずに低下したのか?
 今度同様の事象が発生した際の対処の参考になる情報が必要。

2. 有害反応/有害事象(化学療法中)

①検査値からの Grading/全コースの最悪値 (対象 20 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球	0	0	0	20
白血球	0	0	0	20
血小板	4	2	5	7
ヘモグロビン	0	3	13	4
GOT	7	8	0	0
GPT	8	5	2	0
ビリルビン	6	1	0	0
低ナトリウム	11	0	0	0
クレアチニン	1	1	1	0
低 Ca 血症	0	1	0	0
高 CPK 血症	0	0	0	1

事務局検討結果
 血液毒性に関しては Grade4 が多いが、予想された有害事象と考え許容範囲と考える。その他、生化学的検査では Grade3 以下であり許容範囲と考える。

②担当医判定の Grading/全コースの最悪値 (対象 20 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱性好中球減少	0	0	15	0
悪心	3	11	4	0
嘔吐	1	13	4	0
イレウス	0	0	0	0
下痢	1	1	0	0
口内炎	2	3	2	0
血尿	4	1	0	0
感覚性神経障害	2	0	0	0
発熱	0	0	1	0
皮下出血	1	0	0	0
急性胃粘膜病変	0	1	0	0
けいれん	0	1	0	0
深部静脈血栓	0	0	1	0

事務局検討結果
 全て Grade3 以下であり許容範囲と考える

3. 有害反応/有害事象(放射線療法)

①検査値からの Grading (対象 7 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球	0	0	0	2
GOT	3	0	0	0
GPT	4	0	0	0
ビリルビン	0	0	0	0
クレアチニン	0	0	0	0

事務局検討結果
好中球に関しては Grade4
の血液毒性であり許容範
囲と考える。その他の項
目は Grade1 で許容範囲と
考える。

②担当医判定の Grading (対象 7 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
粘膜炎	1	2	0	0
神経障害(脳神経)	0	0	0	0
放射線皮膚炎	4	1	0	0
血尿	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0
嚥下障害	0	1	0	0
食道炎	0	0	1	0
疼痛	0	0	1	0

事務局検討結果
全て Grade3 以下の有害
事象であり許容範囲と考
える。

4. 有害反応/有害事象(二期手術)

①担当医判断の Grading (対象 6 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
創傷-非感染症	1	0	0	0
術中損傷	0	1	0	0
褥瘡性潰瘍	0	1	0	0

事務局検討結果
全て Grade2 以下の有害
事象であり許容範囲と考
える。

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 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 試験登録前に患部を全摘した場合の、放射線標的体積の総量のプロトコール上の表記が曖昧であり施設によりばらつきが見られる(症例番号 S041004、S041007、S041014)。統一していくためにプロトコールの改訂が必要。
- ⑦ 腫瘍縮小効果報告用紙はプロトコール 2.0 版に改定致します。

「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

2006 年度第 1 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:登録完了(2006年1月23日)
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:L0416 の 150 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:2006年5月28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

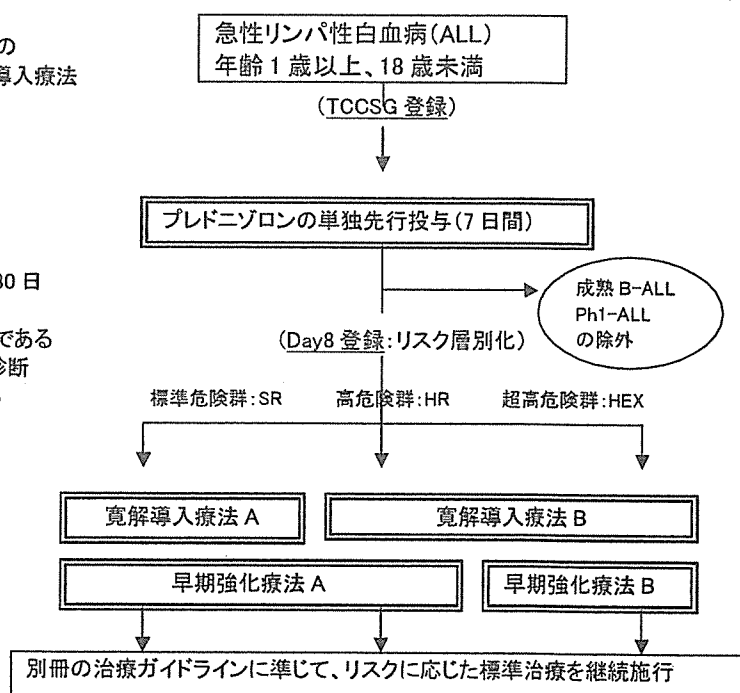
予定登録数:150例、登録期間:1.5年、追跡期間:登録終了後3ヶ月、総研究期間:1年9ヶ月

○ 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 Phase IV 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ことから、本試験においては、中間解析を行わない。

○ 試験進捗状況

2006年1月23日に予定登録数の150症例目が登録。



I. 登録状況および IRB 承認施設

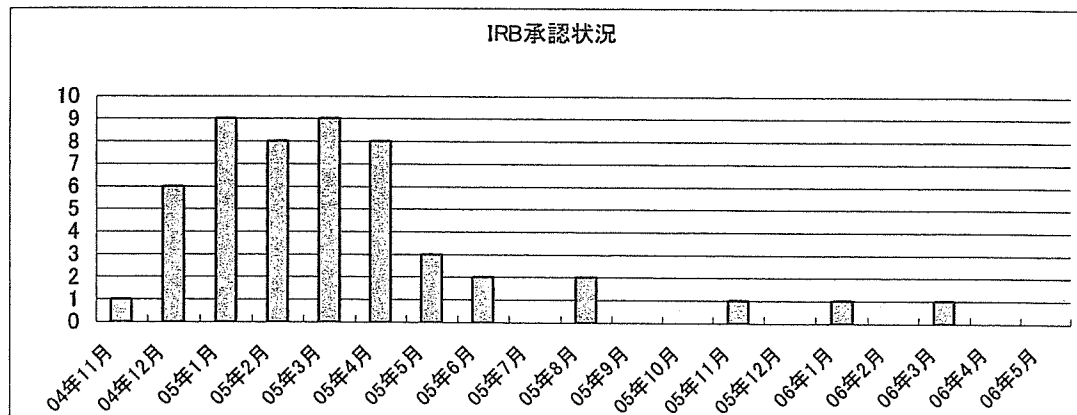
施設 IRB 承認施設

参加施設 63 施設中 51 施設 (2006 年 5 月 12 日現在) * 伊勢原協同病院脱会 (2006 年 1 月)

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
	○	06/03/07
	○	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
	○	06/01/13
	○	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
	○	05/11/28

表



参加医師登録票

参加施設 63 施設中 51 施設 (2006 年 5 月 12 日現在)

臨床検査値施設基準値報告書

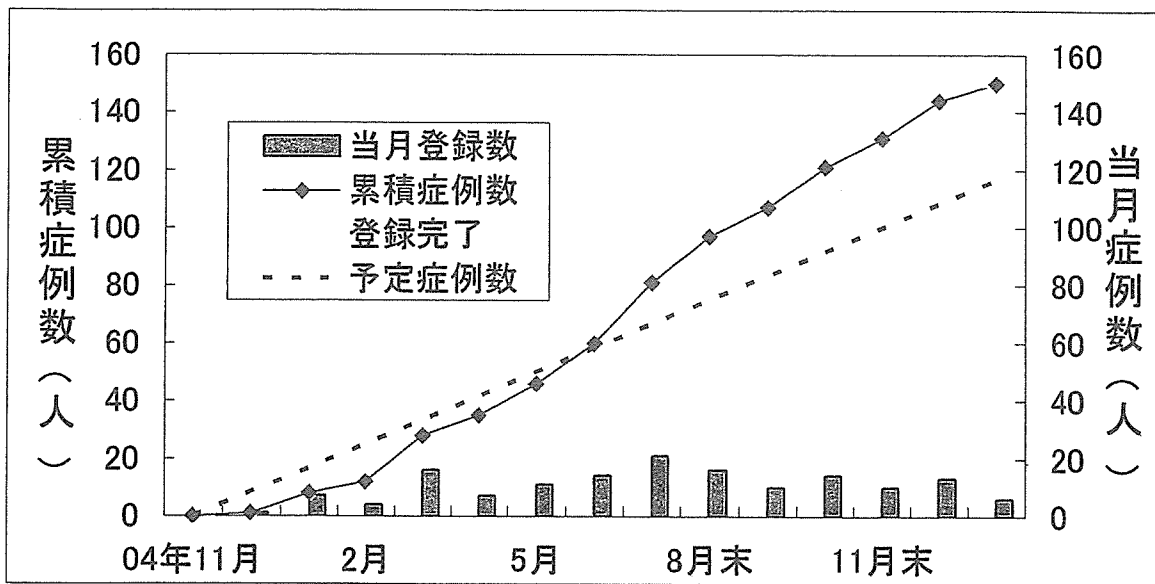
参加施設 63 施設中 54 施設 (2006 年 5 月 12 日現在)

症例登録数

症例登録数: 150 症例 (2006 年 1 月 23 日現在)

施設名	登録症例数(中止症例)
██████████	4
██████████	2
██████████	3(2)
██████████	2
██████████	2 (1)
██████████	2 (1)
██████████	7 (2)
██████████	1
██████████	4
██████████	2 (1)
██████████	17 (1)
██████████	1
██████████	2
██████████	3
██████████	5 (2)
██████████	7
██████████	3
██████████	1
██████████	6 (1)
██████████	4
██████████	2
██████████	6 (2)
██████████	4 (1)
██████████	1
██████████	3
██████████	2
██████████	1
██████████	5
██████████	1
██████████	6 (1)
██████████	5
██████████	7 (1)
██████████	2
██████████	10
██████████	5
██████████	5
██████████	1
██████████	1
██████████	5 (1)

図 集積ペース



II、今回のモニタリング作業

1. 作業内容

- ① CRF 回収状況チェック
- ② マニュアルチェック
- ③ CRF 不明点・未記入の問い合わせ
- ④ 集計、解析

CRF 回収状況

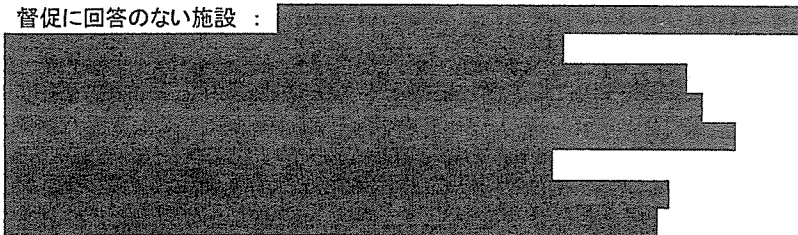
	試験登録	リスク判定	白血病情報データ	寛解導入療法データ	早期強化療法データ	有害事象			転医、転院報告
						先行	寛解	早期	
未回収 CRF	0	0	3	6	8	0	7	9	0
CLF 発行中	0	1	1	7	4	0	9	5	0

CRF の不明点・未記入の問い合わせ

	件数	施設数
CRF 不明点・未記入問い合わせ	558	36

督促した施設 : 25 施設 435 件
 督促後回答あり : 16 施設 395 件
 督促後回答なし : 8 施設 60 件

督促に回答のない施設 :



Ⅲ、データ収集・解析結果

対象症例： 150 例

1. 患者背景

登録時年齢	1 歳～6 歳	97
	7 歳～9 歳	23
	10 歳～18 歳	29
性別	男	85
	女	64

*中止 1 症例(同意撤回の症例)の情報は、情報公開の拒否のため左表にはカウントせず。

	SR	HR	HEX	HEX-SCT	中止
初期リスク	55	68	13	-	14
Day8 リスク	51	55	19	11	14

RT-PCR の所見	
E2A-PBX1	10
ETV6-AML1	31
MLL-AF4	2
MLL-AF9	2

2. 治療経過要約

プロトコール治療中	プレドニゾン先行投与	0
	寛解導入療法	0
	早期強化療法	0
プロトコール治療完了又は中止	完了	133
	中止 先行投与	14
	・Ph1	3
	・転院	1
	・同意撤回	3
	・登録後に診断名が異なった症例	3
	・感染症により PSL 単独投与が超越した症例	1
	・プロトコール違反	1
	・意識障害	1
	・成熟 B	1
	中止 寛解導入療法	2
	・同意撤回	1
	・無気肺、肝膿瘍、腎膿瘍、皮下膿瘍	1
	中止 早期強化療法	1
・治療休止後 10 日以上データ上昇なし	1	

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 μm^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 のピンクリステン、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 繰り上げ投与を施行。「当院の土曜日の業務が隔週で休日業務になってしまうため。」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、ピンクリステ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
L0416128		Day8 登録日の翌日、データ入力、送信。	プロトコルでは、「プロトコル治療 (Day8 のピンクリステン、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 ただし同様の事例複数回あり、注意
L0416150		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 のピンクリステン、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 ただし同様の事例複数回あり、注意

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 Day29 Day36	+2 +4 +4	Day21 より発熱	許容範囲
		THP	Day22	+2	Day21 より発熱	許容範囲
		L-Asp	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
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	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

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	
L0416022		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	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。	許容範囲	
			Day33	+5	感染症から回復後に day38 に延期して施行。	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	
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
L0416080		VCR	Day36	+2	発熱	許容範囲	
		L-Asp	Day31 Day33	+7	発熱	許容範囲	
L0416089		VCR	Day8	+2	記載なし	許容範囲 但し理由を調査	
		THP	Day15	+2	記載なし	許容範囲 但し理由を調査	
		TIT	Day8	+2	記載なし	許容範囲 但し理由を調査	
L0416104		PSL	Day22	+9	MRSE による敗血症 中心静脈カテーテルの刺入部からと思われる MRSE による敗血症のため感染のコントロールと中心静脈カテーテルの入れ替えを要し day22 の治療を 10/19 から 10/28 に延期し、以後プロトコールに従った。	許容範囲	
		VCR	Day22	+9	MRSE による敗血症 中心静脈カテーテルの刺入部からと思われる MRSE による敗血症のため感染のコントロールと中心静脈カテーテルの入れ替えを要し day22 の治療を 10/19 から 10/28 に延期し、以後プロトコールに従った。	許容範囲	
		THP	Day22	+9	MRSE による敗血症 中心静脈カテーテルの刺入部からと思われる MRSE による敗血症のため感染のコントロールと中心静脈カテーテルの入れ替えを要し day22 の治療を 10/19 から 10/28 に延期し、以後プロトコールに従った。	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
L0416104	[REDACTED]	L-Asp	Day22	+9	MRSE による敗血症 中心静脈カテーテルの刺入部から と思われる MRSE による敗血症の ため感染のコントロールと中心静脈 カテーテルの入れ替えを要し day22 の治療を 10/19 から 10/28 に延期 し、以後プロトコルに従い行った	許容範囲
		TIT	Day22	+9	MRSE による敗血症 中心静脈カテーテルの刺入部から と思われる MRSE による敗血症の ため感染のコントロールと中心静脈 カテーテルの入れ替えを要し day22 の治療を 10/19 から 10/28 に延期 し、以後プロトコルに従い行った	許容範囲
L0416110	[REDACTED]	L-Asp	Day24	+10	day24 より day33 まで PSL 内服以外 の治療を中断していたため。	許容範囲 但し中断理由調査
		VCR	Day34	+5	day24 より day33 まで PSL 内服以外 の治療を中断していたため。	許容範囲 但し中断理由調査

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	[REDACTED]	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	[REDACTED]	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	[REDACTED]	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	[REDACTED]	TIT	Day22	+2	記載なし	逸脱 遅延の理由不明
L0416010	[REDACTED]	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 めたため、スキップし、その分を PSL 減量中の day38 に施行。	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
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
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		
		DNR	Day22	+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(ロイナーゼ)、4/27よりVCR、CPAは4/28に投与を再開し、ゲウマイシンは4/29、4/30に投与した。	許容範囲 許容範囲
			Day29	+11		
		L-Asp	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、ゲウマイシンは4/29、4/30に投与した。	許容範囲 許容範囲
			Day38,39	+4		
CPA	Day24	+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)より治療を再開した。	許容範囲 許容範囲		
	Day26	+12				
TIT	Day29	+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		
	Day31	+11				
L-Asp	Day33	+12	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				
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

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
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
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。	逸脱 day9 遅延の理由不明
		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。	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。	逸脱 day8 遅延の理由不明
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
L0416063	[REDACTED]	VCR	Day22 Day29 Day36	+6	Day21(2005/7/25)の好中球が0だった。	逸脱
		DNR	Day31 Day32	+7	Day21(2005/7/25)の好中球が0だった。	逸脱
		L-Asp	Day19 Day22,24,26 Day29,31,33	+6	Day18(2005/7/22)の好中球が0となった。 Day21(2005/7/25)の好中球が0だった。	逸脱
		CPA	Day30	+6	Day18(2005/7/22)～ day22(2005/7/26)まで好中球が0だったため。	逸脱
		TIT	Day22	+6	Day18(2005/7/22)～ day22(2005/7/26)まで好中球が0だったため。	許容範囲
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
L0416078	[REDACTED]	VCR	Day29 Day36	+3	grade4の高TG血症とPT,APTTの 延長が認められたため。	許容範囲
		DNR	Day31 Day32	+3	grade4の高TG血症とPT,APTTの 延長が認められ,VCR投与を延期したため。	許容範囲
		L-Asp	Day29,31,33	+7	grade4の高TG血症とPT,APTTの 延長が認められたため。	許容範囲
		CPA	Day30	+3	grade4の高TG血症とPT,APTTの 延長が認められ,VCR投与を延期したため。	許容範囲
L0416079	[REDACTED]	VCR	Day36	+7	高 Bil 血症のため。 (T-Bil 2.0 mg/dl)	許容範囲
L0416092	[REDACTED]	VCR	Day36	+2	高 Bil 血症のため。	許容範囲
L0416100	[REDACTED]	VCR	Day15 Day22 Day29 Day36	+7	肝障害がNCI-CTCのGrade4になったため。	許容範囲
		DNR	Day31 Day32	+7	肝障害がNCI-CTCのGrade4になったため。	許容範囲
		L-Asp	Day15,17,19 Day22,24,26 Day29,31,33	+9	肝障害がNCI-CTCのGrade4になったため。	許容範囲
		CPA	Day30	+7	肝障害がNCI-CTCのGrade4になったため。	許容範囲
		TIT	Day22	+7	肝障害がNCI-CTCのGrade4になったため。	許容範囲
L0416105	[REDACTED]	L-Asp	Day22,24,26 Day29,31,33	+7	敗血症発症のため。	許容範囲
		TIT	Day22	+7	敗血症発症のため。	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
L0416108		VCR	Day29 Day36	+8	T-bil が 2.0mg/dl となったため。 T-bil が 1.7mg/dl だったため。	許容範囲
L0416114		VCR	Day22	+3	ブドウ球菌敗血症、アデノウイルス 感染症のため。	許容範囲
		TIT	Day22	+7	ブドウ球菌敗血症、アデノウイルス 感染症のため。	許容範囲
L0416115		VCR	Day29 Day36	+9	T-Bil 高値であったため、1 週間延 期。	許容範囲
		DNR	Day31 Day32	+9	T-Bil 高値のため。	許容範囲
		L-Asp	Day31 Day33	+9 +10	T-Bil 高値のため。	許容範囲
		CPA	Day30	+9	T-Bil 高値を伴う著明な肝機能障害 を認めたため。	許容範囲
L0416116		TIT	Day15 Day22	+2	記載なし。	許容範囲 但し理由調査
L0416124		VCR	Day29 Day36	+13	12/5 頭蓋内出血を認め水分コント ロールの必 要があったため。	許容範囲
		DNR	Day31 Day32	+13	頭蓋内出血を認め一時治療を中断 していたため。	許容範囲
		L-Asp	Day29,31,33	+13	頭蓋内出血のリスクがあり凝固線溶 系の評価 を行いながらの投与が必要 と判断したため。	許容範囲
		CPA	Day30	+13	頭蓋内出血を認め一時治療を中断 していたため。	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		DIT	Day15	+6	白血球減少のため。 WBC400	許容範囲
L0416022		Ara-C	Day8 ~ Day12	+2	喘息発作のため。	許容範囲
L0416024		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つ 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。総回数を含わせるため day15 では施行せず。	許容範囲
L0416047		6MP	Day8~ Day21	+2	発熱および CV 挿入部位の汚染。 敗血症を疑い抗生剤投与を開始した が、血液培養では菌の検出はなかつ た。 8 月 14,15,18,19 日に 38 度以上の発 熱を認め、CV 挿入部位の汚染を認 めたために、敗血症を疑い、 抗生剤を開始した。8 月 15,16,19 日 の化学療法は延期し、8 月 20 日より 再開したため、順次延期投与となつ 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
L0416047		Ara-C	Day8~	+2	発熱および CV 挿入部位の汚染。 敗血症を疑い抗生剤投与を開始したが、血液培養では菌の検出はなかった。 8月14,15,18,19日に38度以上の発熱を認め、CV挿入部位の汚染を認めたために、敗血症を疑い、抗生剤を開始した。8月15,16,19日の化学療法は延期し、8月20日より再開したため、順次延期投与となった。	許容範囲
		DIT	Day15	+3	発熱および CV 挿入部位の汚染。 敗血症を疑い抗生剤投与を開始したが、血液培養では菌の検出はなかった。 8月14,15,18,19日に38度以上の発熱を認め、CV挿入部位の汚染を認めたために、敗血症を疑い、抗生剤を開始した。8月15,16,19日の化学療法は延期し、8月20日より再開したため、順次延期投与となった。	許容範囲
L0416065		6MP	Day18~21	+5	発熱、肝障害、凝固異常、汎血球減少認めたため中断。	許容範囲
		Ara-C	Day18 Day19	+5	発熱、肝障害、凝固異常、汎血球減少認めたため中断。	許容範囲
L0416104		6MP	Day3	+2	感染症併発。感冒症状、発熱、CRP上昇を認め、症状が改善するまで治療を延期した。	許容範囲
			Day9	+7	白血球減少。白血球370となったため12/8に1000を越えるまで延期した。	許容範囲
		Ara-C	Day3	+2	感染症併発。	許容範囲
			Day8	-4	Day3の投与を感染症併発のため、2日延期しDay5に投与を再開。再開後、続けて予定投与日のDay6、Day7にAra-C投与。その次の投与予定日はDay10だが、当初の予定投与日のDay8に続けて投与している。Day8、Day9、Day10、Day11は、当初の予定日に投与。予定ではDay1~5とDay8~12の治療の間が2日間あくが、あけずに投与している。(データセンターコメント)	逸脱
			Day12	+7	白血球減少。	許容範囲
		DIT	Day15	+7	白血球減少。	許容範囲
L0416108		DIT	Day1 Day15	+2	記載なし	許容範囲 但し調査必要
L0416109		6MP	Day5 Day6	+2	肝障害 grade4 のため。 エンドキサンによると思われる肝障害(ALT 1002)を生じた。肝障害改善後、day22,23に6MPをずらして投与した。	許容範囲
L0416118		DIT	Day15	+2	年始の休みであったため。	許容範囲
L0416122		6MP	Day15	+6	細菌性肺炎を併発したため。	許容範囲
		Ara-C	Day15	+6	細菌性肺炎を併発したため。	許容範囲
		DIT	Day15	+6	細菌性肺炎を併発したため。	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
L0416063	[Redacted]	Ara-C	Day5	+3	Day5(9/17)は土曜日で Day7(9/19)月)も祭日だったため。	許容範囲
		L-Asp	Day6	+3	Day5(9/17)は土曜日で Day7(9/19)月)も祭日だったため。	許容範囲

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 (Day50 に治療開始)	違反 protocol15.1.3 担当医に原因 臨床的に不適切
L0416034	[Redacted]	早期強化療法 A	開始日	Day49 に治療開始 (WBC: 8720/mm ³ 好中球: 6801/mm ³ PLT: 29.9 × 10 ⁴ /mm ³)	逸脱
L0416040	[Redacted]	早期強化療法 A	開始日	Day48 に治療開始 (WBC: 3750/mm ³ 好中球: 825/mm ³ PLT: 48.8 × 10 ⁴ /mm ³)	逸脱
L0416065	[Redacted]	早期強化療法 A	開始日 好中球	Day49 に治療開始 448.5/mm ³ (WBC: 3450/mm ³ PLT: 39.4 × 10 ⁴ /mm ³)	違反
L0416101	[Redacted]	早期強化療法 A	開始日	Day49 に治療開始 (WBC: 3100/mm ³ 好中球: 868/mm ³ PLT: 44.9 × 10 ⁴ /mm ³)	逸脱
L0416105	[Redacted]	早期強化療法 A	好中球	240/mm ³ (Day52 に治療開始)	違反
L0416111	[Redacted]	早期強化療法 A	開始日 好中球	Day49 に治療開始 好中球: 475/mm ³ (WBC: 1900/mm ³ PLT: 20.8 × 10 ⁴ /mm ³)	違反
L0416123	[Redacted]	早期強化療法 A	開始日 好中球	Day48 に治療開始 好中球: 439.2/mm ³ (WBC: 2440/mm ³ PLT: 20 × 10 ⁴ /mm ³)	違反
L0416126	[Redacted]	早期強化療法 A	好中球	472.5/mm ³ (Day50 に治療開始、好中球データは、 Day47 のもの。)	違反

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
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
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
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
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)	実投与量(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