

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
L0416045	[REDACTED]	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	[REDACTED]	PSL	Day38,39	7.7	10	許容範囲
			Day40,41,42	3.9	5	許容範囲
L0416057	[REDACTED]	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	[REDACTED]	PSL	Day38	8.3	25	逸脱
			Day40	4.2	8	逸脱
L0416071	[REDACTED]	PSL	Day40,41,42	3.4	3	許容範囲
L0416085	[REDACTED]	PSL	Day40~49	Day36 17 Day37 Day38 5.7 Day39 Day40 2.9 Day41 Day42	Day36 17 Day37 17 Day38 5.7 Day39 5.7 Day40 7.8 Day41 15 Day42 プレドニン 10mg +mPSL 20mg Day43 mPSL 40mg Day44 mPSL 40mg Day45 mPSL 24mg Day46 mPSL 24mg Day47 mPSL 16mg Day48 mPSL 16mg Day49 PSL 10mg ~Day53 「プレドニン減量中の day39 夜から発熱を認め、ステロイド離脱によるものかと考え、減量を一旦中止したが、day40 から高熱をきたし、day41 から白血球減少、貧血を認めた。感染症状なし、CRP 上昇なし、各種培養でも有意な菌の生育なし。ステロイド投与を減量せず、続けた。day43 以降は、実際のステロイド投与は、day42 プレドニン 10mg+mPSL20mg、day43,44 mPSL 40mg/day、day45-46 mPSL 24mg/day、day47-48mPSL16mg/day、day49~ PSL 10mg/day 以後、強化療法へ」	許容範囲 臨床判断 追認
L0416094	[REDACTED]	PSL	Day38,39	5	10	許容範囲
			Day40,41,42	2.5	5	許容範囲
L0416098	[REDACTED]	PSL	Day36	17	35	逸脱
			Day37		20	
			Day38	5.6	20	逸脱
			Day39		10	
			Day40	2.8	10	逸脱
			Day41		5	
			Day42		2.5	

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
L0416104	[Redacted]	PSL	Day36,37	17	25	逸脱
			Day38,39	5.8	15	逸脱
			Day40,41	2.9	5	許容範囲
			Day42		0	
L0416110	[Redacted]	PSL	Day36	24	47	逸脱
			Day38	8.1	24	逸脱
			Day40	4.1	8	逸脱
L0416123	[Redacted]	PSL	Day40,41,42	3.8	5	許容範囲
L0416144	[Redacted]	PSL	Day38,39	6.5	9	許容範囲
			Day40,41	3.3	4.5	許容範囲
L0416148	[Redacted]	PSL	Day38,39	6	12	逸脱
			Day40,41,42	3	6	逸脱

寛解導入療法 B

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
L0416002	[Redacted]	PSL	Day40	4.7	5.5	許容範囲
			Day41,42	4.7	4	許容範囲
L0416005	[Redacted]	PSL	Day38,39	13	15	許容範囲
			Day40,41,42	6.6	7.5	許容範囲
L0416017	[Redacted]	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	[Redacted]	PSL	Day40,41,42	5.9	5	許容範囲
L0416030	[Redacted]	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	[Redacted]	PSL	Day40,41,42	4.3	5	許容範囲
L0416033	[Redacted]	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	[Redacted]	PSL	Day36,37	34	30	許容範囲
			Day40,41,42	5.6	5	許容範囲
L0416037	[Redacted]	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	[Redacted]	PSL	Day40,41,42	5.7	5	許容範囲
L0416050	[Redacted]	PSL	Day8~35	34	30	許容範囲
L0416052	[Redacted]	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	0	許容範囲

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
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
L0416063		PSL	Day38,39	6.4	10	許容範囲
			Day40,41	3.2	5	許容範囲
			Day42	3.2	0	許容範囲
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
L0416083		PSL	Day40,41,42	2.9	2.5	許容範囲
L0416092		DNR	Day10,11 Day31,32	29	25	許容範囲
L0416101		PSL	Day40,41,42	5.7	5	許容範囲
L0416109		PSL	Day38,39	5.5	8	許容範囲
			Day40,41,42	2.8	4	許容範囲
L0416111		PSL	Day36,37	25	30	許容範囲
			Day38,39	8.4	20	逸脱
			Day40,41,42	4.2	10	逸脱
L0416114		PSL	Day38,39	8	24	逸脱
			Day40,41	4	24	逸脱
			Day42	4	12	逸脱
L0416115		PSL	Day38,39	13	15	許容範囲
			Day40,41,42	6.7	8	許容範囲
L0416117		PSL	Day36,37	15	20	許容範囲
			Day38,39	4.9	10	逸脱
			Day40,41	2.5	5	許容範囲
			Day42	2.5	2.5	許容範囲
L0416119		L-Asp	Day15,17,19 Day22,24,26 Day29,31,33	11000 U	15000 U	逸脱
L0416120		PSL	Day38,39	6.7	6	許容範囲
			Day40,41,42	3.4	3	許容範囲
L0416124		PSL	Day36,37	38	30	許容範囲
			Day38,39	13	15	許容範囲
			Day40,41	6.3	10	許容範囲
			Day42	6.3	5	許容範囲
L0416130		PSL	Day40,41,42	7	6	許容範囲
L0416145		PSL	Day38,39	6.5	10	許容範囲
			Day40,41,42	3.3	5	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)	実投与量 (mg)	事務局検討結果
L0416036		CPA	Day1	700	600	逸脱
L0416098		6MP	Day1~Day22	32	37	許容範囲
		CPA	Day1	540	610	逸脱
		Ara-C	Day1~5 Day8~12 Day15~19	41	46	許容範囲
L0416104		Ara-C	Day1~5 Day8~12 Day15~19	45	50	許容範囲
L0416140		6MP	Day1	37	18.5 「処方ミス。 処方ミスのため分2処方になっており、これを 眼前1回分内服させた。」	逸脱
			Day4	37	18.5 「処方ミス 投薬ミス。 処方の誤りで分2で処方 されていたものの眼前 一回分を投薬し忘れた。 投薬忘れの報告が翌日 であった。」	逸脱

早期強化療法 B

症例 No	施設名	薬剤名	時期	計算量 (mg)	実投与量 (mg)	事務局検討結果
L0416013		DEX	Day6	12	10	許容範囲
		DEX	Day7	5.9	5	許容範囲
		DEX	Day8	2.9	2.5	許容範囲
L0416030		DEX	Day7	7.5	10	許容範囲
		DEX	Day8	3.8	5	許容範囲
L0416037		DEX	Day6	16	10	許容範囲
		DEX	Day7	8	5	許容範囲
		DEX	Day8	4	2.5	許容範囲
L0416063		DEX	Day1~5	13	Day1~4 13 Day5 6	許容範囲
			Day6	6.7	Day6 6	
			Day7	3.4	Day7 6	
			Day8	1.7	Day8 8	
					Day9 6 Day10 4 Day11 2	
担当医コメント: 「Day5-6は6mg(9mg/m2) に減量した。DEX 再増量 Day8(9/20):8mg(12.5mg/ m2),Day9(9/21):6mg(9mg/ m2),Day10(9/22):4mg(6 mg/m2),Day11(9/23):2mg (3mg/m2)。Day5-7で早 期に減量したため。」						
L0416070		DEX	Day6	7	10	許容範囲
			Day7	3.5	5.4	許容範囲
			Day8	1.8	0	許容範囲

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
L0416075	[REDACTED]	DEX	Day6	14	10	許容範囲
			Day7	6.8	5	許容範囲
			Day8	3.4	2.5	許容範囲
		LV	48 時間後	30mg/m ² (40.5mg)	15mg/m ² で投与。 48 時間 MTX 血中濃度 は、 1.35×10^{-6} mol/L。	許容範囲
L0416079	[REDACTED]	DEX	Day6	15	10	許容範囲
			Day7	7.6	4.8	許容範囲
			Day8	3.8	2.4	許容範囲
L0416096	[REDACTED]	DEX	Day6	14	10	許容範囲
			Day7	6.8	5	許容範囲
			Day8	3.4	2.5	許容範囲
L0416116	[REDACTED]	LV	72 時間	15mg/m ² (9.3mg)	72 時間 MTX 血中濃度 は、 0.15×10^{-6} mol/L。 72 時間から LV 投与なし。	許容範囲
L0416120	[REDACTED]	DEX	Day8	1.6	1	許容範囲
L0416130	[REDACTED]	DEX	Day8	3.6	3	許容範囲
L0416137	[REDACTED]	DEX	Day6	5.6	5	許容範囲
			Day7	2.8	2.5	許容範囲
			Day8	1.4	1	許容範囲
L0416149	[REDACTED]	LV	48 時間後	30mg/m ² (22.05mg)	15mg/m ² で投与。 48 時間 MTX 血中濃度 は、 2.28×10^{-6} mol/L。	許容範囲

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%				
	5mg/dl 以上 7mg/dl 未満 7mg/dl 以上		25%	25%	休薬 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 随注も中止する。				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。
L0416132		Day22	VCR	投与量 1.25mg→0.62mg に減量。 「ビリルビン高値。」 T-Bil 1.8 mg/dL(Day22)	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 と上昇しプロトコールに従い延期した。黄疸はみられていない。回復傾向をなかなか見せず、VCR 抜きでプロトコールを進め、Day38 に 3 回目の VCR を投与した。」 「検査値で T-Bil 2.1 と上昇しプロトコールに従い延期した。黄疸はみられていない。回復傾向をなかなか見せず、VCR 抜きでプロトコールを進め、Day45 に 4 回目の VCR を投与した。」 「プロトコー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。
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。
		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。
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。プロトコールの読み違えであった。」	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。

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
L0416051		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。
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。
L0416096		Day22	VCR	投与量 2mg→1mg に減量。 「Tbil 1.5mg/dl のため。」	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。
L0416097		Day36	VCR	投与量 0.81mg→0.4mg に減量。 「day29 の VCR の後強い腹痛を認めた。」	許容範囲
L0416102		Day29	VCR	投与量 0.75mg→0.35mg に減量。 「2.0>T-bil>1.5」	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。
		Day36	VCR	投与量 0.75mg→0.35mg に減量。 「2.0>T-bil>1.5」	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。
L0416105		Day22	VCR	中止。 「敗血症発症のため。」	許容範囲
L0416108		Day29	VCR	投与量 1.2mg/dl→0.6mg/dl に減量。 「T-bil が 2.0mg/dl となったため。」	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。
L0416114		Day22	L-Asp	中止。 「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
		Day37	CPA	中止。 「11/23 より発熱、侵襲性カンジダ症のため。」	許容範囲
		Day38	DNR	中止。 「上記 CPA と同じ理由により中止。」	許容範囲
		Day39	DNR	中止。 「上記 CPA と同じ理由により中止。」	許容範囲
L0416115		Day29	VCR	投与量 2mg→1mg に減量、延期。 「T-Bil 高値であったため、1 週間延期。」	プロトコール記載が不適切であったための逸脱。 但し、値が不明

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
L0416128		Day36	VCR	中止 「T.Bil が高値であったことと、発熱していたため。」 「T.Bil が高値であったことと、発熱し、CRP が 3.7 mg/dl (12/22 CRO 7.7 mg/dl)と上昇していたため。」	許容範囲
		Day36	L-Asp	中止。 「T.Bil が高値であったことと、発熱していたため。」 「T.Bil が高値であったことと、発熱し、CRP が 3.7 mg/dl (12/22 CRO 7.7 mg/dl)と上昇していたため。」	

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。総回数を含わせるため day15 では施行せず。」	許容範囲
L0416097		Day19 Day20 Day21	6MP	中止。 「感染症に伴う発熱。」	許容範囲
		Day19	AraC	中止。 「感染症に伴う発熱」	

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

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
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 予防相に入っていました。 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
L0416043		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416048		中止	早期強化療法終了時に骨髄の評価を行わなかった。	違反 primary end point 評価 不能 中止理由?
L0416050		中止	早期強化療法終了時に骨髄の評価を行わなかった。	違反 primary end point 評価 不能 中止理由?
L0416052		完全寛解ではないが進行中	プロトコルをしっかり読まなかった事による重大なミスです。	違反 primary end point 評価 不能
L0416053		完全寛解	早期強化相終了後の骨髄検査ならび IgG, IgM, IgA の検査を忘れてしまいました。	違反 primary end point 評価 不能
L0416055		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416059		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416102		完全寛解	治療終了前の骨髄穿刺実施せず。	違反 primary end point 評価 不能
L0416116		完全寛解	当科の不注意によるものです。	違反 primary end point 評価 不能
L0416121		完全寛解	骨髄検査施行前に中枢神経治療相に入ってしまったためです。	違反 primary end point 評価 不能
L0416126		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416127		完全寛解	感染により予定より若干遅れており、現在早期強化療法終了後、骨髄抑制状態にあります。回復したい骨髄検査を行う予定です。	許容範囲
L0416132		完全寛解	早期強化療法 A 後の骨髄穿刺を実施してませんでした。	違反 primary end point 評価 不能

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
L0416135		完全寛解	合併症の対応に追われているうち抜けてしまいました。	違反 primary end point 評価不能
L0416137		完全寛解ではないが進行中	早期強化相後の骨髄検査を行なわなかったため寛解の判定不能。	違反 primary end point 評価不能
L0416148		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	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 Grade4 の非血液毒性 : 22

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416003		寛解導入療法 A	ALT 上昇	ALT 1029IU/l	想定内の重篤な有害事象
L0416015		早期強化療法 B	発熱性好中球減少症	5月13日夜より発熱、12日のWBC 100/ μ l, Neutro40/ μ l。PAPM/BP,G-CSFにて加療し軽快。	想定内の重篤な有害事象
L0416019		寛解導入療法 A	高コレステロール血症	T-chol 値が 596mg/dl となったが治療終了とともに軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416019		寛解導入療法 A	高トリグリセリド血症	トリグリセリド値が 4040mg/dl となったが、治療終了とともに軽快した。	想定内の重篤な有害事象
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。	適正
L0416029		プレドニゾン先行投与 寛解導入療法 A	腰痛	治療前からの痛み。治療とともに、徐々に改善した。寛解導入終了時も、その痛みに対する恐怖から、ADL の拡大はゆっくりであり、リハビリテーションを開始した。入院時からの痛みは、白血病細胞が増殖しての骨髄腔内圧上昇による痛みと判定した。8月29日整形外科受診。正常といわれた。9月1日強化療法時には痛みはほぼなくなったが、姿勢の異常が持続した。10月4日胸腰椎レントゲンで椎体骨変形(多発圧迫骨折、骨粗しょう症)と診断された。永続的な姿勢の異常が予想される。	想定内の重篤な有害事象
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、麻疹、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。	適正
L0416047		寛解導入療法 A	高トリグリセリド血症	ロイナーゼによる副作用。脂肪制限食とリボクリン投与にて速やかに改善。	想定内の重篤な有害事象
L0416047		寛解導入療法 A	ALT 高値	Day8 のオンコピン、3 者髄注後、6月13日よりAST,ALT の上昇を認め、6月15日にAST:664,ALT:1433 となり Day15 の投薬を延期した。Grade2 以下になった 6月27日より再開した。	想定内の重篤な有害事象
L0416060		早期強化療法 A	ALT	ALT 972 IU/dl	想定内の重篤な有害事象
L0416078		寛解導入療法 B	高脂血症	全身状態の悪化とともに高脂血症、凝固異常、ロイナーゼの副作用と判断し、高脂血症治療薬を使用。翌週には検査値も正常化したため延期していた化学療法を再開した。この後、高血糖が出現した。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416078		寛解導入療法 B	高血糖	day33 頃から BS300 前後と高値が持続。一時期、500 以上まで上昇した。血糖コントロールのためインスリン投与(持続 div→定期皮下注)を要した。day43 には血糖 100 台で安定し、インスリンも不要となった。原因は PSL によるものと考えられ、漸減中止に伴い改善したと思われる。	想定内の重篤な有害事象
L0416093		寛解導入療法 A	高 TG 血症	1525mg/dl 寛解導入療法の最後でみられた。無治療で軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416100		寛解導入療法 B	ALT 上昇	ダウノマイシン投与後、ALT 値が施設基準値上限の 20 倍を超えた。(上限値 43) 9 月 17 日 515、9 月 20 日 1280。9 月 27 日は 253 で、Grade3 となり、再開基準を満たしていなかったが、小原先生と電話で連絡をとり、VCR は投与した。9 月 29 日は ALT158 と Grade2 になってロイナーゼも再開した。その後は ALT 値は漸減している。9 月 29 日は ALT158 と Grade2 になってロイナーゼも再開した。その後は ALT 値は漸減している。AST も上昇がみられたが、ALT 値ほど著明ではなく(9 月 20 日の 519 が最高、施設基準値上限 38 で Grade3)、こちらで問題になることはなかった。	想定内の重篤な有害事象
L0416109		早期強化療法 A	肝障害(ALT の上昇)	エンドキサンによると思われる肝障害(ALT 1002)を生じた。day 5, 6 の 6MP は中止。肝障害改善後 day 7 から 6MP 再開し、day 22, 23 に 6MP をずらして投与。エンドキサンによると思われる肝障害を生じた。day2 AST 33, ALT 41 day4 AST 699, ALT 717 day5 AST 718, ALT 1002 ↑, 全身状態良好、感染徴候なし → day5, 6 の 6MP は中止、グリチロン 4tab 分 2 を 5 日間のみ使用。day7 AST 99, ALT 452 肝機能改善後し、6MP 再開。AraC は中止することなく 3 週間続行。中止分の 6MP は day 22, 23 にずらして投与した。以降、肝機能は増悪することなく、早期強化療法を終了した。以上の経過から、肝障害はエンドキサンによるものと考えられた。	想定内の重篤な有害事象
L0416117		寛解導入療法 B	ALT 異常値	肝機能異常: GOT 20.0 × ULN(Grade 4)、GPT 20.0 × ULN(Grade 4)、それ以外の肝臓の項目は全て Grade 0。 寛解導入療法 B 施行中。day 12 の採血で肝機能異常 GOT 652(20.0 × ULN: Grade 4)、GPT 1334(20.0 × ULN: Grade 4)、LDH 1027、T-Bil 1.0(Grade0)のため、強力ネオミノファーゲン C 静注開始して経過観察。全身状態は良好で、著変なし。翌日には GOT 170(Grade 2)、GPT 980(Grade 3)、LDH 362、T-Bil 1.2(Grade 0)、day 15 の採血では GOT 33(Grade 0)、GPT 443(Grade 2)、LDH 262、T-Bil 0.9(Grade 0)と低下傾向を認めた。day 15 の治療に関しては、東邦大学大森病院の小原先生に指示を仰ぎ、強力ネオミノファーゲン C を併用しつつ、day 15 に予定通り VCR、day 16 に L-aspar をずらして投与する事とした。患者さんの全身状態は著変なく経過している。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416117		寛解導入療法 B	運動性神経障害	11月15日頃からVCRによると思われるサ声あり。軽度反回神経麻痺をみとめた。寛解導入療法終了後徐々に改善。	想定内の重篤な有害事象
L0416118		プレドニゾン先行投与	AST上昇	治療開始前に既に原疾患の肝浸潤によると思われるGrade3のAST上昇(365)が存在していた。プレドニン開始後にやや改善傾向であった。10/29よりウイルス性上気道炎を発症した後からAST上昇が増悪し、10/31にAST 1024に上昇した。その後はいったんGrade3に改善傾向となるも、day8のitとVCR投与後に再びGrade4に悪化。その後は再び改善傾向となり、11/7には軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416118		プレドニゾン先行投与	ALT上昇	治療開始前に既に原疾患の肝浸潤によると思われるGrade3のALT上昇(236)が存在していた。プレドニン開始後にやや改善傾向であった。10/29よりウイルス性上気道炎を発症した後からALT上昇が増悪し、11/2にALT 814に上昇した。その後はいったんGrade3に改善傾向となるも、day8のitとVCR投与後に再びGrade4に悪化。その後は再び改善傾向となり、11/9にはGrade1まで改善した。	想定内の重篤な有害事象
L0416124		寛解導入療法 B	頭蓋内出血	12/5夕方より突如けいれん発作を認めた。頭部CTを施行したところ右側頭部に出血性梗塞を認め、左半身の麻痺を認めた。以後グリセオール、水分コントロールにて経過観察を行い12/7より徐々に麻痺は改善傾向にある。現在CTにて新たな出血は認めず、浮腫、梗塞巣の増悪も認めない。12/13頭部CTにて浮腫は変わらないが出血部の吸収は進んでいた。以後グリセオールの減量を開始、経口摂取も再開の方針とした。頭蓋内浮腫の治療と共に12/21より寛解導入療法を再開した。治療経過中に頭部CTを施行したが増悪は認めなかった。1/20現在、左手背筋の萎縮を認めるが、上下肢の粗大運動に明らかな異常は認めない。治療は早期強化療法Bが進行しているが、初日の髄注時の髄液より細胞数1920/3を認めている。	想定内の重篤な有害事象
L0416126		寛解導入療法 B	肝機能障害 (ALT上昇)	6MPによると思われるALT上昇がみられたが、黄疸もなく症状はなかった。6MPによると思われるALT上昇で黄疸なく、3日後には121 IU/L、更に2日後には61 IU/Lと低下した。	想定内の重篤な有害事象

④ Grade3の非血液毒性（予期されないGrade2、Grade3の非血液毒性）：1

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416125		寛解導入療法 B	肺真菌症	12月15日より発熱続き、12/22に胸痛訴えたため、CT施行し、肺真菌症と診断しました。2006年1月4日に左肺上葉及び左S6の部分切除施行した。真菌同定はできなかった。	想定内の重篤な有害事象

2. 有害反応・有害事象

1) プレドニゾロン先行投与

①検査値から Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	8	34	51	29
白血球数	8	34	51	29
顆粒球数	4	5	25	83
血小板数	11	18	65	12
T-Bill	3	0	0	0
AST	16	10	7	5
ALT	16	8	7	5
クレアチニン	3	1	0	0
蛋白尿	1	0	0	0
アミラーゼ	3	1	2	0
高血糖	8	3	2	0

②担当医判定の Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	1	0	0
嘔吐	2	3	0	0
下痢	4	1	0	0
便秘	6	13	4	0
肺炎	0	0	0	0
呼吸困難	0	1	1	0
低酸素血症	0	1	1	0
発熱性好中球減少	0	0	10	1
好中球減少を伴わない感染	3	1	3	0
アレルギー反応/過敏症	2	1	1	0
腫瘍融解症候群	0	0	1	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	2	0	0	0
気分変動	8	4	0	0
神経障害・運動性	2	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	3	0	0	0
疼痛	4	3	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	2	0	0	0
緑内障	1	0	0	0
フィブリノーゲン	0	0	0	1
眼振	0	0	1	0
消化管潰瘍	0	1	0	0
高コレステロール血症	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	2	1	28	16	0	1	48	32
白血球数	2	1	18	26	0	1	1	79
顆粒球数	0	0	2	45	0	0	1	80
血小板数	5	11	18	8	6	11	46	13
T-Bill	11	14	3	0	20	33	9	0
AST	18	9	9	1	19	25	17	3
ALT	9	15	16	2	14	23	29	8
クレアチニン	2	1	0	0	1	1	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	4	0	0	0
アミラーゼ	5	2	0	0	3	2	1	0
高血糖	5	3	0	0	5	2	0	1

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	1	4	1	0	3	8	5	0
嘔吐	3	5	0	0	13	12	3	0
下痢	4	3	1	0	11	5	0	0
便秘	5	4	6	0	5	18	13	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2	0
低酸素血症	0	0	1	0	0	1	1	0
発熱性好中球減少	0	0	13	0	0	1	39	1
好中球減少を伴わない感染	2	2	0	0	1	4	1	0
アレルギー反応/過敏症	2	0	0	0	0	1	2	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	1
血尿	0	0	0	0	2	1	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	2	0	0	0	1	0	0	0
気分変動	3	2	0	0	5	4	0	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	1	2	1	1
神経障害・知覚性	1	0	0	0	1	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1	0
発疹/落屑	0	0	0	0	0	2	0	0
疼痛	3	4	0	0	10	3	2	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	5	24	8	1	8	25	22
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	2	0
緑内障	0	1	0	0	2	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	1	2	5	0	2	0	1
高コレステロール血症	1	2	1	1	0	0	1	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
高γ-GTP血症	0	1	1	0	0	0	1	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

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
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
凝固ーその他 (低 AT-Ⅲ血症)	0	0	1	0	0	0	0	0
心膜炎	1	0	0	0				
高血圧	0	0	0	0	0	2	0	0
残尿	0	0	0	0	1	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	1	3	60	29	1	7	17	5
白血球数	0	0	21	71	0	0	1	29
顆粒球数	0	1	7	83	0	0	0	30
血小板数	6	12	61	14	1	5	19	5
T-Bill	20	14	3	0	3	5	2	0
AST	16	20	29	1	5	2	5	2
ALT	19	22	33	4	8	1	5	2
クレアチニン	0	0	0	0	2	0	0	0
蛋白尿	2	0	0	0	3	0	0	0
アミラーゼ	0	1	0	1	0	0	1	0
高血糖	2	0	1	0	1	1	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	3	0	0	4	2	2	0
嘔吐	10	9	1	0	2	7	1	0
下痢	7	4	1	0	2	2	0	0
便秘	6	8	3	0	0	4	1	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0	0
低酸素血症	0	0	1	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少	0	0	13	0	0	1	12	1
好中球減少を伴わない感染	0	4	5	0	1	0	2	0
アレルギー反応/過敏症	1	1	1	1	2	2	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	1
血尿	2	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	2	0	0	0	3	1	1	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	0	1	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	1	0
発疹/落屑	1	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	3	0	1	0	1	0	0	0
SIADH	0	0	0	0	0	0	1	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
汎血管内凝固症候群	0	0	1	0	0	0	0	0
口唇ヘルペス	0	1	0	0	0	0	0	0
外陰部びらん	0	0	0	0	1	0	0	0
フィブリノーゲン	0	0	0	0	0	2	1	0
残尿	0	0	0	0	1	0	0	0

事務局検討結果

1. CRF督促に回答がない症例が14例と多く、そのうち5例はprimary endpointに関連する重要質問事項への回答無し。
2. Day8登録の遅れが同一施設で複数回有り、注意。
3. プロトコルで指定した投与期間に関する逸脱の可能性のある症例：ほとんどが感染症、薬剤副作用による投与時期全体のスライドであり許容範囲であった。
4. 寛解導入療法Bで、好中球Zeroを理由にした治療の休止は逸脱。
5. 早期強化療法開始基準の不遵守9件。開始基準の妥当性検討が必要。
6. VCR中止減量指示に関するプロトコル記載不備によりVCR減量がされた例が、記載不備伝達後も続いた。15次研究までの変更方法が用いられていた。伝達の不備。
7. 高度肥満のための大量MTX治療の投与量変更、検討が必要。
8. 早期強化療法終了後の骨髄穿刺 実施無し22症例。ほとんどが実施忘れによるもので、primary endpointを評価できず。違反。
9. 重篤な有害事象はいずれも想定内の事象であった。

データセンターからのお願い

- ・データ収集にご協力いただき誠にありがとうございました。次臨床試験の際も引き続きご協力お願い致します。
- ・データ未送付の症例がある御施設は、早急に送信ください。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
牧本 敦	治験計画と運営について －医師主導治験と自主臨床試験の違い－	日本小児臨床 薬理学会雑誌	印刷中	印刷中	2007