

【プロトコール逸脱内容】

B-NHL03 No	内容		委員会見解
	CRF 情報	施設コメント	
116 (G3)	3A(4回目):day4(8/3)のCPA,THPをday9に延期 MTX 血中濃度 48hr 値 5.37 μ M/72hr 値 221 μ M	MTX 血中濃度高く、排泄遅延があったため	治療継続可 注意文章送付済
124 (G3)	3A(2回目):48時間後 MTX 血中濃度未測定	日曜日のため未検	治療継続可 注意文章送付済
132 (G2)	Pコース:PSLが規定量の113.6%投与 規定投与量:22mg/日 実投与量:25mg/日 規定投与量:44mg/日 実投与量:50mg/日	内服で行ったのですが、細粒の内服が困難であり、錠剤を使用いたしましたが、当院にはプレドニン(5)の錠剤しかなく規定量より多い量となってしまっています。	治療継続可 注意文章送付済
136 (G2)	2A(2回目):HD-MTXを1/3量 2A(1回目):MTX 血中濃度 48hr 値 0.96 μ M 72hr 値 0.27 μ M	前回 MTX の排泄遅延が強かったため	治療継続可 嚴重注意 文章送付済
140 (G1)	1A(2回目):好中球 196/ μ Lで治療開始 血小板:26.9万/ μ L	Pltが充分回復していたから	治療継続可 注意文章送付済
145 (G2)	Pコース:VCR1mg/ m^2 のところ1.5mg/ m^2 投与	order miss	治療継続可 注意文章送付済
148 (G4)	治療開始前にVCR0.75mg/ m^2 ×2回投与 脊髄圧迫による両下肢痙性麻痺 骨(多発性)病変:Th9-Th11 C8-Th3 傍脊椎	-	治療継続可
150 (G4)	治療開始7日前にMTXのみ髄注 (PコースのDIT中止)	当初はB-precursor ALLと考えられたため、JACLS ALL HRのプロトコールで開始されたため	治療継続可
152 (G4)	4A2(1回目):MTXを途中で中止 (20時間 4.17g/ m^2) MTX 開始30時間後よりLVを開始 CPA,THP,2回目のTITは中止	MTXによる急性腎不全のため	治療継続可
155 (G3)	登録時: stage II グループ 2 2A(1回目)後:stage IV グループ 3に変更 登録時:12月10日骨髄浸潤なし 初診時レポート:12月11日骨髄腫瘍細胞:2%	登録後骨髄浸潤ありと判明したため	治療継続可
156 (G2)	2A(1回目):72時間後 MTX 血中濃度未測定	測定し忘れました、申し訳ございません。	治療継続可 注意文章送付済

5. 安全性【有害事象 Grading】 一治療コース別、grade 3, 4とその割合一

グループ1：今期対象症例数4症例

コース grade 項目	1A(1回目)				1A(2回目)				
	提出枚数	grade3	grade3(%)	grade4	提出枚数	grade3	grade3(%)	grade4	grade4(%)
Hb	3	0	0	0	2	2	100	0	0
白血球	3	0	0	3	2	0	0	2	100
好中球	3	0	0	3	2	0	0	2	100
血小板	3	1	33	0	2	1	50	0	0
口内炎	3	0	0	0	2	0	0	0	0
嘔吐	3	0	0	0	2	0	0	0	0
下痢	3	0	0	0	2	0	0	0	0
便秘	3	0	0	0	2	0	0	0	0
アミラーゼ	3	0	0	0	2	0	0	0	0
皮膚の変化	3	0	0	0	2	0	0	0	0
クレアチニン	3	0	0	0	2	0	0	0	0
蛋白尿	3	0	0	0	2	0	0	0	0
血尿	3	0	0	0	2	0	0	0	0
24h Cer	3	0	0	0	2	0	0	0	0
総ビリルビン	3	0	0	0	2	0	0	0	0
AST/ALT	3	1	33	0	2	0	0	0	0
左室機能	3	0	0	0	2	0	0	0	0
呼吸困難	3	0	0	0	2	0	0	0	0
中枢神経系	3	0	0	0	2	0	0	0	0
末梢神経系	3	0	0	0	2	0	0	0	0
感染症	3	0	0	0	2	1	50	0	0
疼痛	3	0	0	0	2	0	0	0	0
アレルギー反応	3	0	0	0	2	0	0	0	0
その他	3	0	0	0	2	0	0	0	0

グループ2：今期対象症例数 19 症例

コース 項目	P		2A(1回目)		2B(1回目)		2A(2回目)		2B(2回目)		サルベージ療法 4A1		サルベージ療法 4A2																					
	提出 枚数	grade 3 3(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)																				
Hb	12	0	0	0	8	100	0	7	70	3	30	10	8	80	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
白血球	12	0	0	0	8	75	6	2	20	8	80	10	2	20	8	80	1	0	0	1	100	1	0	0	1	100								
好中球	12	0	0	0	8	13	7	88	1	13	7	88	10	2	20	8	80	1	0	0	1	100	1	0	0	1	100							
血小板	12	0	0	0	8	13	3	38	4	50	1	13	10	2	20	7	70	1	1	100	0	0	0	1	0	0	0							
口内炎	12	0	0	0	8	5	63	1	13	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	100	0	0	0							
嘔吐	12	0	0	0	8	1	13	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
下痢	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
便秘	12	0	0	0	8	3	38	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
アミラーゼ	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
皮膚の変化	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
クレアチニン	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
蛋白尿	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
血尿	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
24h Cer	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
総ビリルビン	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0							
AST/ALT	12	2	17	0	0	3	38	1	13	8	4	50	2	25	10	2	20	0	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0		
左室機能	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
呼吸困難	12	0	0	0	8	1	13	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
中枢神経系	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
末梢神経系	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
感染症	12	0	0	0	8	7	88	0	0	0	0	0	10	5	50	0	0	1	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	0	
疼痛	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アレルギー反応	12	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
その他	12	0	0	0	8	1	13	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

グループ3：今期対象症例数18症例

コース 項目	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)																		
	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)																
Hb	6	0	0	7	2	29	0	0	0	7	2	29	0	0	0	7	3	43	2	29	9	5	56	1	11	12	8	67	1	8	12	6	50	5	42		
白血球	6	0	0	7	1	14	6	86	7	1	14	6	86	7	0	7	0	0	7	100	9	0	0	9	100	12	1	8	11	92	12	0	0	11	92		
好中球	6	0	0	7	0	0	7	100	7	0	0	7	100	9	0	9	100	12	0	0	12	0	0	12	100	12	0	0	12	100	12	0	0	12	100		
血小板	6	0	0	7	2	29	0	0	7	1	14	0	0	7	0	6	86	9	5	56	2	22	4	33	3	25	12	4	33	3	25	12	3	25	9	75	
口内炎	6	0	0	7	3	43	0	0	7	0	0	0	0	9	1	11	0	0	9	1	11	0	0	11	0	12	2	17	0	0	12	1	8	0	0		
嘔吐	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
下痢	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
便秘	6	0	0	7	1	14	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
アミラーゼ	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
皮膚の変化	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
クレアチニン	6	1	17	0	7	1	14	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
蛋白尿	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
血尿	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
24h Ccr	6	1	17	0	7	1	14	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
総ビリルビン	6	0	0	7	1	14	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
AST/ALT	6	1	17	0	7	2	29	0	7	1	14	0	0	7	1	14	0	0	7	1	14	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	4	33	0	0
左室機能	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
呼吸困難	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
中枢神経系	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
末梢神経系	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
感染症	6	0	0	7	7	100	0	0	7	6	86	0	0	7	5	71	0	0	7	78	9	7	78	0	0	12	10	83	0	0	12	9	75	0	0		
疼痛	6	0	0	7	1	14	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
アレルギー反応	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	
その他	6	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	

グループ4：今期対象症例数19症例

コース 項目	P			4A1(1回目)			4A2(1回目)			4B(1回目)			4A2(2回目)			4B(2回目)																				
	提出 枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)	提出 枚数	grade 3 3(%)	grade 4 4(%)																		
Hb	9	3	33	2	22	12	5	42	5	42	12	11	92	1	8	11	9	82	2	18	9	7	78	0	0	7	6	86	1	14	7	4	57	2	29	
白血球	9	4	44	2	22	12	1	8	11	92	12	1	8	10	83	11	1	9	10	91	9	0	0	9	0	0	7	0	0	7	100	7	0	0	7	100
好中球	9	3	33	3	33	12	0	0	12	100	12	0	0	11	92	11	0	0	11	100	9	0	0	9	0	0	7	0	0	7	100	7	0	0	7	100
血小板	9	1	11	4	44	12	3	25	9	75	12	4	33	2	17	11	2	18	9	82	9	4	44	4	44	4	44	5	71	2	29	5	71	2	29	
口内炎	9	0	0	0	0	12	8	67	0	0	12	2	17	0	0	11	0	0	0	0	0	9	1	11	0	0	7	1	14	0	0	7	0	0	0	0
嘔吐	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0
下痢	9	0	0	0	0	12	1	8	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0
便秘	9	2	22	0	0	12	3	25	0	0	12	1	8	0	0	11	1	9	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
アミラーゼ	9	1	11	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
皮膚の変化	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
クレアチニン	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
蛋白尿	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
血尿	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
24h Cr	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
総ビリルビン	9	1	11	0	0	12	2	17	0	0	12	1	8	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
AST/ALT	9	4	44	0	0	12	5	42	2	17	12	3	25	0	0	11	2	18	0	0	0	9	0	0	0	7	1	14	0	0	7	1	14	0	0	0
左室機能	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
呼吸困難	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
中枢神経系	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
末梢神経系	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
感染症	9	0	0	0	0	12	11	92	0	0	12	8	67	0	0	11	8	73	0	0	0	9	6	67	0	7	6	86	0	0	7	5	71	0	0	
疼痛	9	0	0	0	0	12	1	8	0	0	12	0	0	0	0	11	1	9	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
アレルギー反応	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0
その他	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	9	0	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	0	0

【重篤な有害事象概要】

B-NHL03 No.	プロトコル治療	治療 group	発症時期 コース名 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	要因	因果関係	予期		重症化		治療継続 (医学的判 断)	コメント	HP 掲載	委員会報告
												される	されない	発症前	発症後				
131	継続	2	2A(1回目) 治療中	2007/8/17	治癒	肝臓	AST/ALT の上昇	4	2コース治療中、AST/ALTの上昇を認めた(最高288U/750U)。漸減中の子カドロン中止と肝臓症薬剤投与にて軽快	薬物療法 発症時期の治療 相すべりの薬剤	definitely	○	適切	適切	可能	DEXのみではなく他の全ての薬剤に肝機能障害の可能性があり。G4の肝障害にたいしては適切な処置が採られていると思います。	不要	不要	
132	継続	2	2B(1回目) 治療中	2007/9/6	軽快	肝臓	AST/ALT の上昇	4	2Bコース治療中、AST/ALTの上昇を認めた。キロサイド中止と肝臓症薬剤投与にて軽快	薬物療法 発症時期の治療 相すべりの薬剤	definitely	○	適切	適切	可能	MTXとAra-CおよびITの全てに肝機能障害の可能性があり。G4の肝障害にたいしては適切な処置が採られていると思います。	不要	不要	
138	継続	2	2A(1回目) 治療中	2007/9/23	治癒	消化管系	口内炎	4	2コース治療後、口内炎が出現し軽口採取不可で、経静脈栄養を必要とした。	薬物療法 HD-MTX 3700mg	definitely	○	適切	適切	可能	通常報告の期限を過ぎています。今後は15日以内に報告して下さいようお願いいたします。	不要	不要	
145	継続	2	2B(1回目) 治療中	2007/11/19	軽快	肝臓	ALTの上昇	4	2Bコース治療後、ALTが1075Uまで上昇した。肝臓症薬剤投与にて軽快	薬物療法 発症時期の治療 相すべりの薬剤	definitely	○	適切	適切	可能	MTXとAra-CおよびITの全てに肝機能障害の可能性があり。	不要	不要	
145	継続	2	2B(2回目) 治療中	2007/12/25	軽快	肝臓	ALTの上昇	4	2Bコース治療後、ALTが2143Uまで上昇。肝臓症薬剤投与にて軽快	薬物療法 発症時期の治療 相すべりの薬剤	definitely	○	適切	適切	可能	MTXとAra-CおよびITの全てに肝機能障害の可能性があり。G4の肝障害にたいしては適切な処置が採られていると思います。	不要	不要	
148	継続	4	4A1(1回目) 治療中	2007/11/21	治癒	肝臓	ALTの上昇	4	4A1治療中、ALTが897Uに上昇。本人の全身症状は特になく肝臓症薬剤投与で軽快した	薬物療法 発症時期の治療 相すべりの薬剤	definitely	○	適切	適切	可能	通常報告の期限を過ぎています。今後は15日以内に報告して下さいようお願いいたします。	不要	不要	
150	継続	4	4A1(1回目) 治療後	2007/12/14	治癒	肝臓	肝機能障害	4	4A1終了後ALTが714Uまで上昇	薬物療法 HD-MTX 5g/m ² iv DEX 10mg/m ² iv	probably	○	適切	適切	可能	報告期限を過ぎていますが、今後は報告期限内の提出をお願いいたします。	不要	不要	
152	継続	4	4A2(1回目) 治療中	2007/12/25	-	腎/ 泌尿生殖器	腎毒性: Cr24h値の 低下	4	4A2の大量MTX投与中に、尿量の減少とそれに伴うMTX血中濃度の高値認め、LV大量投与するも腎不全状態継続、血液透析を施行中。	薬物療法 MTX 5g/m ² DIV	definitely	○	適切	適切	可能	適切な対処方法です。今後のMTX投与は腎機能の回復レベルにもよりますが、より慎重に対処され、MTX3g/m ² への限量も考慮すべきかと思えます。	不要	不要	

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第5回

進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対する
顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の一次的予防投与の
有用性に関する無作為割付比較試験

B-NHL03 G-CSF

リンパ腫委員会

研究代表者：菊地 陽（埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科）

モニタリング期間 : 2007年8月1日～2008年1月31日

研究代表者への提出日 : 2008年3月24日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 90例

登録開始日 : 2004年11月1日

登録終了予定 : 2008年10月31日

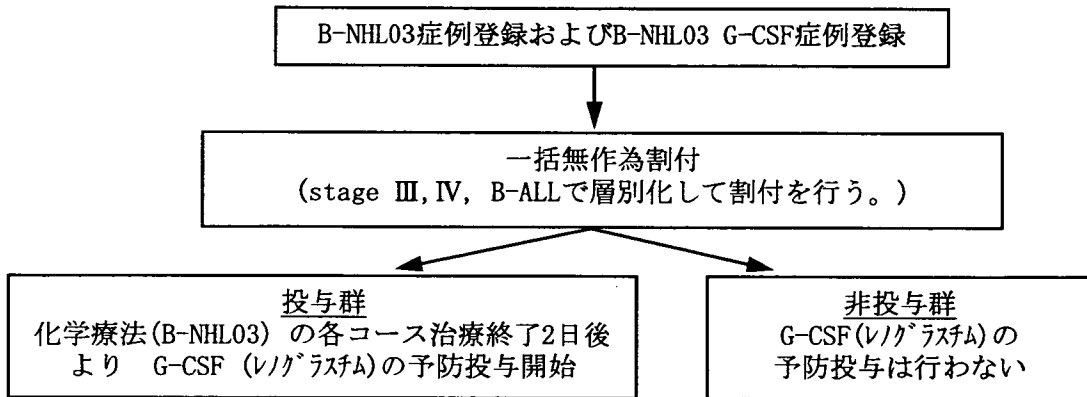
追跡終了予定 : 登録期間終了後2年

作成 : JPLSG データセンター

(代表 : 瀧本哲也、担当 : 高松しのぶ)

1. 研究概要

【シエーマ】



【目的】

進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF;レノグラスチム)の一次的予防投与の有用性および安全性を評価、検証する。

【エンドポイント】

- Primary endpoint : 発熱性好中球減少症(Febrile Neutropenia: FN)の発生割合
- Secondary endpoints : 重症感染症発生割合、好中球減少症の期間、有熱期間、治療期間、Grade3, 4の口内炎・血小板減少症・間質性肺炎・急性呼吸窮迫症候群・筋肉痛・骨痛の発生割合、赤血球・血小板輸血の回数、寛解導入率、1年および2年無イベント生存率、治療期間中に要した総医療費

【対象】

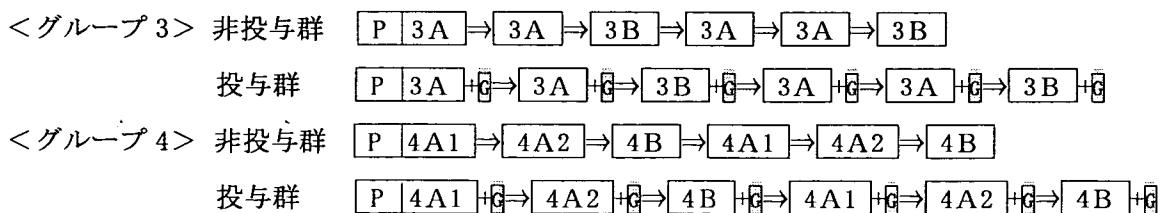
JPLSG 小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第II相臨床試験(B-NHL03)において、進行期(治療グループ3, 4)の治療施行例

【治療計画概要】

B-NHL03 G-CSF 症例登録時にデータセンターにて無作為割付が行われる。登録された全ての症例が「投与群」「非投与群」に分けられる。無作為割付結果に従い、以下のいずれかを行う。

投与群 : B-NHL03プロトコルの各コースの化学療法投与終了2日後よりG-CSF製剤を1回/日 5 μ g/kgを1時間点滴静注にて連日投与する。好中球数が最低値を示す時期を経過後500/ μ L以上を48時間以上持続するか、1,000/ μ Lに達した場合、G-CSFの投与を中止する。

非投与群 : G-CSF製剤の一次的予防投与はしない。発熱がみられた場合のG-CSF投与については、担当医師の判断で実施してもよい。



GはG-CSF投与を示す

※ 各コースの化学療法は、B-NHL03プロトコルに準じる。

2. 登録状況 (2008年1月31日現在)

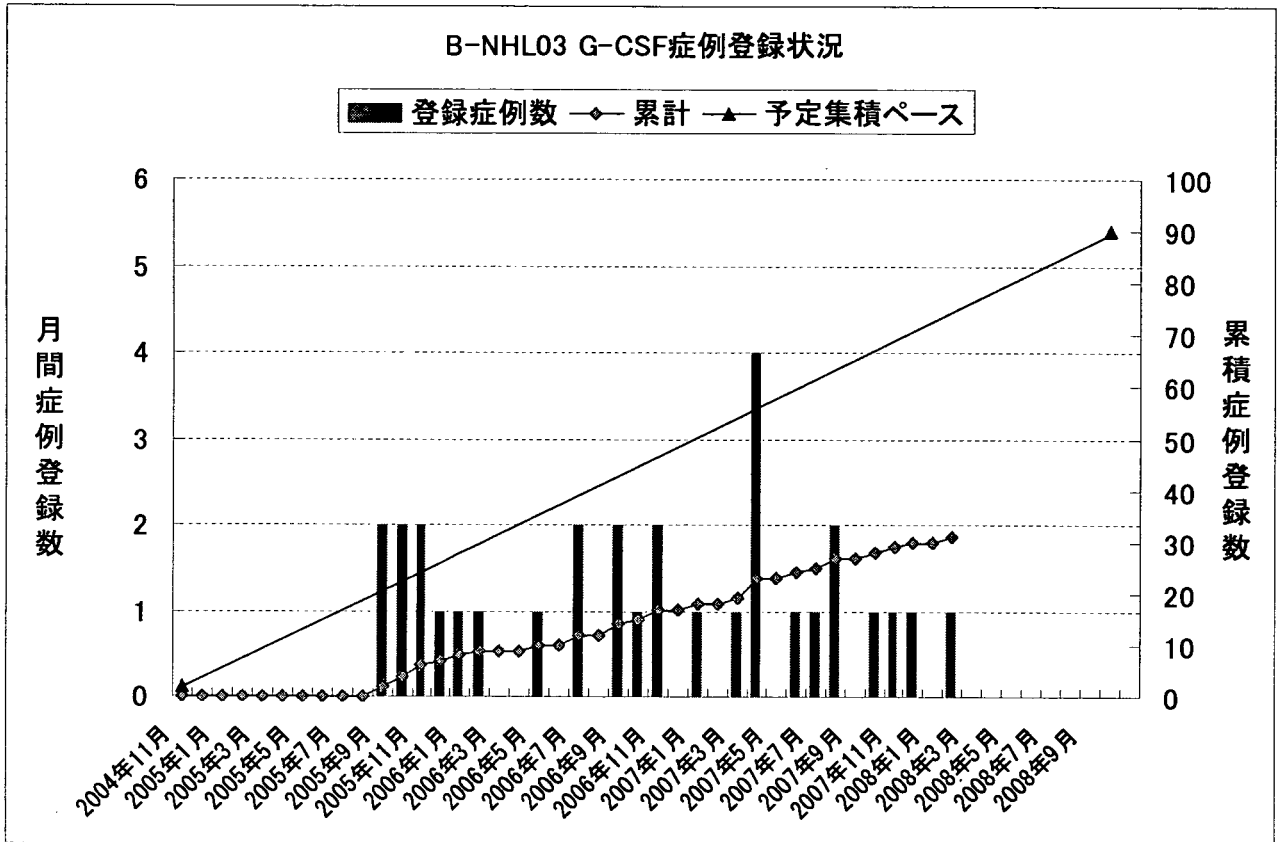
【施設登録数】

参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	129 施設	IRB 承認書提出あり
IRB 承認書提出なし		21 施設

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

施設名	症例数
久留米大学医学部附属病院	5
埼玉県立小児医療センター	5
三重大学医学部附属病院	2
千葉県こども病院	2
都立清瀬小児病院	2
愛知医科大学病院	1
安城更生病院	1
茨城県立こども病院	1
広島赤十字・原爆病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
新潟県立がんセンター新潟病院	1
神戸市立医療センター中央市民病院	1
大阪医科大学附属病院	1
帝京大学ちば総合医療センター	1
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	1
福井大学医学部附属病院	1
名古屋第一赤十字病院	1
豊橋市民病院	1
大津赤十字病院	1
宮城県立こども病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



年月	症例数	累計
2004年 11月	0	0
12月	0	0
2005年 1月	0	0
2月	0	0
3月	0	0
4月	0	0
5月	0	0
6月	0	0
7月	0	0
8月	2	2
9月	2	4
10月	2	6
11月	1	7
12月	1	8
2006年 1月	1	9
2月	0	9
3月	0	10
4月	1	10
5月	0	10
6月	2	12
7月	0	12
8月	2	14
9月	1	15
10月	2	17
11月	0	17
12月	1	18
2007年 1月	0	18
2月	1	19
3月	4	23
4月	0	23
5月	1	24
6月	1	25
7月	2	27
8月	0	27
9月	1	28
10月	1	29
11月	1	30
12月	0	30
2008年 1月	1	31

【治療グループ別登録症例数】

治療グループ	症例数
3	17
4	14
合計	31

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	34 枚	問い合わせなし		23 枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	11 枚
			回答なし	0 枚
未提出	0 枚			

【重篤な有害事象報告書回収状況】

今期該当事象なし

4. データ解析・集計結果

【進捗状況】 今期モニタリング対象症例 11 症例

進捗状況		症例数	累積 症例数		
治療中		4	4		
完了		7	19		
中止	B-NHL03 臨床試験のプロトコール治療が中止になった	0	0	5	8
	B-NHL03 臨床試験のプロトコールに従い、治療変更となった	0		1	
	重篤な他の疾患が併発した	0		1	
	G-CSF による明らかなアレルギー症状が出現した	0		0	
	原疾患が憎悪し、本試験の継続が困難と判断された	0		0	
	各観察・検査項目に異常が認められ(有害事象も含む)、本試験の継続が困難と判断された	0		0	
	患者本人ないしは代諾者が、その自由意志により本試験参加続行を拒否した	0		1	
上記以外で試験参加医師がやむを得ず中止が必要と判断した	0	0			
総計		11	31		

【事後不適格症例】

今期は該当事例なし

【プロトコール治療中止理由】

今期は該当事象なし

【プロトコール逸脱内容】

グループ3) 今期対象症例数 6 症例

B-NHL03 治療コース	症例数	提出症例数	逸脱症例数
3A(1回目)		2	1
3A(2回目)		3	0
3B(1回目)		3	1
3A(3回目)		2	1
3A(4回目)		5	1
3B(2回目)		5	1

グループ4) 今期対象症例数 5 症例

B-NHL03 治療コース	症例数	提出症例数	逸脱症例数
4A1(1回目)		3	0
4A2(1回目)		3	0
4B(1回目)		3	1
4A1(2回目)		2	0
4A2(2回目)		1	0
4B(2回目)		2	0

【プロトコール逸脱状況】

B-NHL03 No	CRF 情報	委員会検討
107 (3G)	3B(2回目):レノグラステム 290 μ g/日のところ 250 μ g/日(86%) 担当医コメント:規格が 250 μ g、増量しませんでした。	研究継続可
	3B(2回目):腸管滅菌以外のための使用:ケイテン、プロジフを発熱前に投与	研究継続可
124 (3G)	3A(3回目)/3A(4回目):レノグラステム投与開始が化学療法投与終了 2 日後ではない。 担当医コメント:主たる抗生剤が day5 で終了し、デカドロンだけであったこと、白血球(好中球)が急に 1000 近くまで低下していたので day8 から始めました。	研究継続可
142 (3G)	3A(1回目):腸管滅菌以外のための使用:フルマリンを発熱前に投与	研究継続可
	3B(1回目):レノグラステム投与開始が化学療法投与終了 3 日後担当医コメント:当方の不手際による治療開始日の遅延	研究継続可
148 (4G)	4B(1回目):腸管滅菌以外のための使用:カルベニンを発熱前に投与	研究継続可

5. 安全性

【有害事象 Grading】 -治療コース別、grade 3,4 とその割合-

今期は該当事象なし

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第1回

Treatment Protocol of the Second International HLH Study

HLH-2004

JPLSG HLH 委員会

研究代表者(日本)/ 研究事務局: 石井 榮一 (愛媛大学大学院医学系研究科小児医学)

モニタリング期間 : 2006年12月1日～2007年5月31日

研究代表者への提出日: 2007年8月1日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 50例(全体で300例)

登録開始日 : 2006年12月1日

登録終了予定: 2011年11月30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: 永井かおり)

1. 研究概要

【目的】

1. 家族歴あり、あるいは遺伝子異常を認める家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) に対して、シクロスポリン A (CSA)、デキサメタゾン (DEX)、エトポシド (VP-16) による初期治療と継続療法中のできるだけ早期の造血幹細胞移植を併用した場合、HLH-94 に比較して 3 年 OS が向上するか評価する。
2. 家族歴なし、かつ遺伝子異常を認めないものも含む小児の難治性血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対して、シクロスポリン A (CSA)、デキサメタゾン (DEX)、エトポシド (VP-16) による初期治療により、HLH-94 に比較して 3 年 OS が向上するか評価する。なおここで言う“難治性”とは、ステロイド や γ -グロブリンなどの治療で臨床所見が改善しない場合とする。

【エンドポイント】

Primary endpoint

3 年全生存率 (overall survival; OS)

Secondary endpoints (日本独自の endpoint)

初期治療相による寛解導入率

移植前の寛解の有無による同種造血幹細胞移植後の 3 年全生存率の比較

中枢神経系合併症の有無による 3 年全生存率の比較

プロトコール治療による有害事象発生割合

移植関連死亡率

遺伝子異常の種類による臨床像、予後の比較

NK 細胞活性、CTL 活性の差による予後の比較

臨床データに基づいた重症度分類による予後の比較

ドナーおよび前処置の種類による造血幹細胞移植の有効性の比較

【対象】

18 歳未満で HLH-2004 診断ガイドラインを満たす HLH 症例

【治療】

初期治療相 (8 週間)

DEX、VP-16、CSA、髄注 (MTX、HDC) ※

※髄注：初診時検査で髄液の異常がみられた例、あるいは神経症状が最初の 2 週間で進行した例では 3 週目に髄注を実施する。3 週目の髄液検査で異常がない場合には以後の髄注は中止、異常がみられる場合には 4 週目以降も髄液所見が正常化するまで最大 4 回 (3-6 週) 髄注を実施。

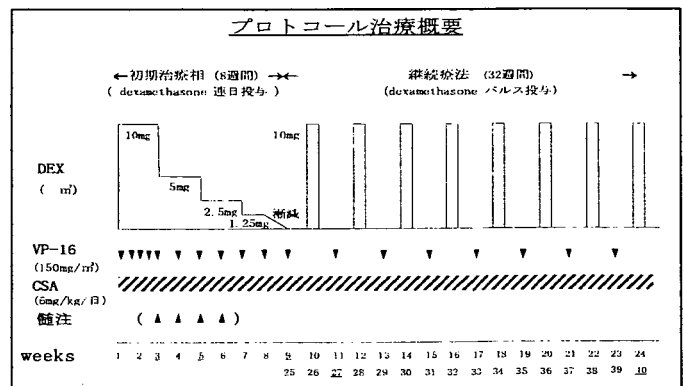
継続療法 (造血幹細胞移植までの最大 40 週までの 32 週間)

DEX、VP-16、CSA

移植前処置 (HS の推奨)

BU、VP-16、CPA

非血縁者間の移植には ATG の併用を考慮する。



2. 登録状況 (2007年5月31日現在)

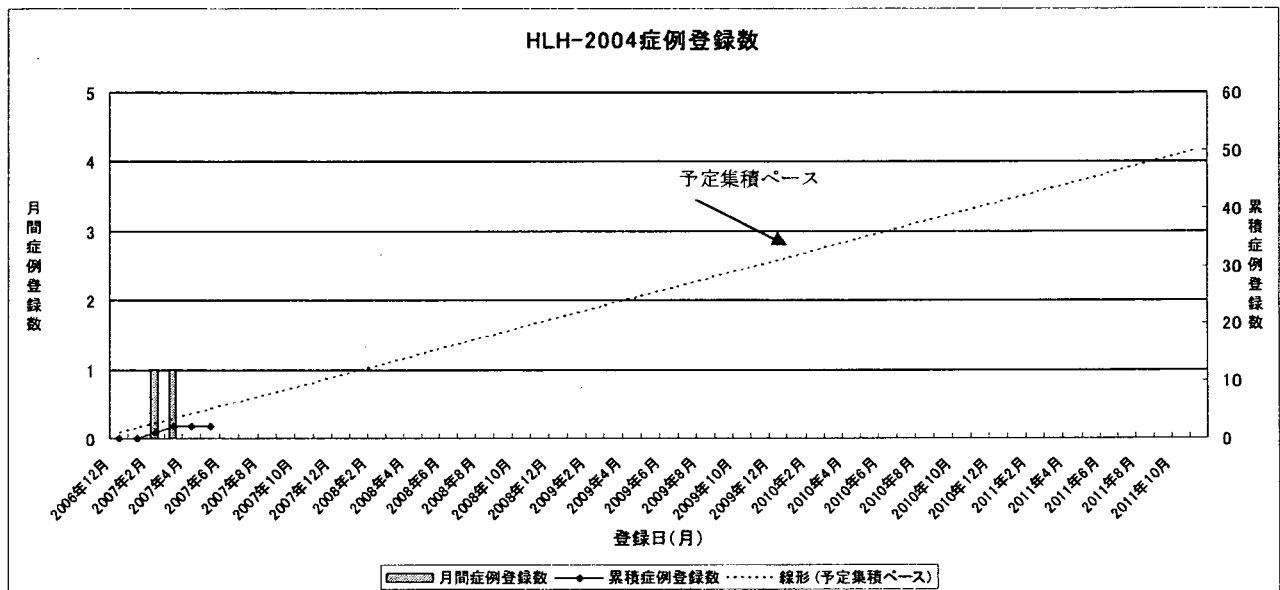
【施設登録数】

参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
	167	提出あり
	提出なし	91

【施設別症例登録数】 (初回症例登録施設を表示)

施設名	症例数
独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター	1
宮崎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
2006年12月	0	0
2007年1月	0	0
2007年2月	1	1
2007年3月	1	2
2007年4月	0	2
2007年5月	0	2

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 データ入力
- ⑤ 入力データとフローシートの整合性
- ⑥ 集計

【フローシート提出状況】 () は累積数

提出状況(枚)		入力状況(枚)		
提出済み	2	問い合わせなし		0
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	2
			回答なし	0
未提出	0	-		

(1枚：1治療相)

【重篤な有害事象報告書提出状況】

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

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	累積	
治療中		0	-	
完了	初期治療相終了後	1	1	1
	継続療法終了後	0	0	
中止	MAS、先天性免疫不全症(Chediak-東症候群、XLP、など)と登録後に不適格性が判明した	0	0	1
	有害事象や重篤な臓器障害により治療中断後、支持療法に基づく治療を行っても治療が再開できないなど、担当医により中止が必要と判断された	0	0	
	プロトコル規定外の抗がん剤または免疫抑制剤の使用をなど含む著しいプロトコル違反のため、HLH委員会より中止の指示があった	0	0	
	プロトコル治療中の死亡	1	1	
	患者本人または代諾者から治療中止の申し出があった	0	0	

【事後不適格症例】

なし。

但し、HLH-2004No. 002 はプロトコル治療完了後再燃し ALCL と診断された。

【プロトコル治療中止理由】(中止届より)

HLH-2004No.	治療中止日	治療相	中止理由	担当医コメント
001	2007/2/17	初期治療相 1wk	プロトコル治療中の死亡	死亡原因は HLH からくる多臓器不全の進行の結果

【プロトコル逸脱状況】 -許容範囲を超えるもの-

治療相	症例数	対象症例	逸脱症例
初期治療相(wk 1-8)	2	0	0
継続療法(wk 9-24)	0	0	-
継続療法(wk 25-40)	0	0	-

【プロトコル逸脱内容】 一許容範囲を超えるもの
 今期は該当症例なし

5. 安全性

【有害事象 grade】 一治療相別、grade 3, 4 とその割合—

治療相	初期治療相 (wk 1-8)						継続療法 (wk 9-24)						継続療法 (wk 25-40)					
	grade	対象症例数	grade3		grade4		対象症例数	grade3		grade4		対象症例数	grade3		grade4			
			症例数	%	症例数	%		症例数	%	症例数	%		症例数	%	症例数	%		
Allergic		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Hypertension		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Hypotension		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Rash/desquamation		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Glucose		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Bilirubin		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Serum transaminases		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Infection		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Avascular osteonecrosis		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Creatinine		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
CFR		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Dyspnea		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Other adverse reaction		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

※1例：初診時より重度の合併あり評価不能

【重篤な有害事象概要】

患者情報		有害事象内容				委員会原簿					HP掲載		
プロトコル治療	発生日	発症時の phase	分類	有害事象名	概要	要因	プロトコル治療との因果関係	報告時の転帰	予断	再発	治療継続 (医学的判断)	コメント	HP掲載
中止	2007/2/17	初期治療相	全身症状	多臓器不全	1月31日発症。原病による全身浸潤による末梢循環不全、中枢神経浸潤、肺浸潤などがあり、全身状態の管理を行いつつながら2月12日よりHLH-2004の治療を開始した。しかし全身浸潤による多臓器不全の進行を止めることができず、腎不全、肝不全により死亡した。	原疾患による	not related	死亡	○	5	適切	本疾患は除外基準のうち、“コメントロールされていない心不全や腎不全がある。ただしHLH自体に起因する場合は除外しない”の項目から考えて、HLH-2004に登録された。死亡原因は原疾患によるが、プロトコル治療との因果関係はないと判断される。	不要

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

一定期モニタリングレポート

第2回

Treatment Protocol of the Second International HLH Study

HLH-2004

JPLSG HLH 委員会

研究代表者(日本)/ 研究事務局：石井 榮一 (愛媛大学大学院医学系研究科小児医学)

モニタリング期間 : 2007年6月1日～2007年11月30日

研究代表者への提出日 : 2008年1月25日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 50例(全体で300例)

登録開始日 : 2006年12月1日

登録終了予定 : 2011年11月30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 : 永井かおり)