

症例No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041005	II-1	Ca値	注意喚起
	I-2	同上	注意喚起
	II-2	同上	注意喚起
S041006	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC（生理のため採尿できず）	事務局了承済み
	I-3	胸部XP・12誘導EKG	注意喚起
S041007	I-1	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041008	II-1	Ca値	注意喚起
	I-2	Ca値	注意喚起
	I-3	Ca値	注意喚起
	I-4	好中球・LDH・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-5	アルブミン・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-3	Ca値	注意喚起
	II-4	Ca値	注意喚起
	II-5	Ca値	注意喚起
S041011	II-4	Ca値	注意喚起
	I-5	Ca値・U-WBC・U-RBC・胸部XP・12誘導EKG	注意喚起
	II-5	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	好中球・Mg値	注意喚起
S041012	I-3	12誘導EKG	注意喚起
	二期手術	Mg値	注意喚起
S041014	II-1	好中球・T-Bill値	注意喚起
	II-2	好中球・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-3	好中球・T-Bill・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC・12誘導EKG	注意喚起
	II-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041005	I'-1	T-Bill値	注意喚起
S041007	II-7	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-1	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-2	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-8	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-3	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041007	I'-4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041017	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041018	II-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041018	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	Mg値	注意喚起
S041019	二期手術	Mg値	注意喚起
S041020	I-3	12誘導EKG	注意喚起
S041021	II-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	Mg値	注意喚起

症例 No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041008	II-6	Na・K・Ca・BUN・クレアチニン・GOT・GPT・LDH・TP・アルブミン・T-Bil・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-1	Ca・アルブミン・尿蛋白・尿糖・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-7	LDH・TP・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-8	胸部 X-P・12 誘導 EKG	注意喚起
	I'-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041011	II-6	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-7	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-8	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I'-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041012	I'-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041014	II-8	12 誘導 EKG	注意喚起
S041021	II-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-4	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-5	T-Bil・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041022	II-4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-5	好中球・Ca・アルブミン・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041024	I-1	SpO <sub>2</sub> ・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II-2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041025	II-1	LDH	注意喚起
S041027	II-1	好中球・Ca・CRP・尿タンパク・尿糖・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041034	I-2	アルブミン	注意喚起

有効性評価項目の未施行（プロトコール P46 9.2.5 参照）

症例 No	該当コース	担当医コメント	事務局検討結果
S041008	11 週目の有効性評価	千葉県へ転医の時期の関係上、MRI は施行できていません	事務局了承済み
S041004	11 週目の有効性評価	腫瘍切除後の状態を、放射線照射後切除不能の B-1am に入れています。Tumor burden がほとんど無かったため週 11-14 週に規定されている画像検査の必要性を重要視しておらず結果的に撮影し忘れてしまいました。	注意喚起

⑥ 評価時期の不遵守（プロトコール P46 9.2.5 参照）

症例 No	評価時期	実際行った評価時期	担当医コメント（原文のまま）	事務局検討結果
S041009	8 週	10 週	8 週目で評価した MRI は体動が激しく評価不能でした。その後の治療を開始した事と MRI の予約の関係で 10 週目での評価となった。	事務局了承
S041011	8 週	5 週	プロトコールの規定による画像評価の時期を十分に把握していなかった為、独自の観点から 5 週目と 14 週目に MRI による評価を行っていました	注意喚起
	11 週	14 週		注意喚起
S041013	治療前(登録 14 日以内)	登録 19 日前	2005 年 8 月中旬発症。9/13 前医受診し CT で腫瘍を指摘され 14 日当院耳鼻科入院。16 日 MRI。20 日 CT。21 日生検。28 日骨シンチ。29 日病理報告より PNET 診断。30 日 PET。10/3 当科転科となり登録行い早期治療必要と考え 5 日より治療を行いました。	事務局了承
S041014	11 週	16 週	11 週目の評価時期が年末年始の時期で (12/26~1/22) 事前予約ができず、私の不注意で 1/23 からの化学療法終了後の評価になってしまいました。	注意喚起
S041008	23 週	24 週	検査日程の調整が必要ですが(予約困難)調整(事前)が十分でなく、タイミングにずれが生じました。担当医によるミスです。	注意喚起
	35 週	38 週		
S041020	8 週	5 週	主治医が退職したため詳細は不明ですが、全摘例なので有効性は評価できないと考えたからかもしれません。	事務局了承
	11 週	15 週		
S041007	プロトコール完了時	プロトコール完了日前 11 日	1300 以上病床のある病院であり、予約が入りませんでした。	事務局了承
S041011	37 週	II-7(38 週)開始後 20 日	26 週以降、担当医が入院中(望月)→外来(伊藤)になりましたが、精査時期に関する連絡が十分に伝わっておらず 37 週時点での検査がぬけてしまい、38 週に行いました。	事務局了承
S041022	23 週	I-4(21 週)開始後 11 日、II-5(24 週)開始前 15 日	当時の主治医が転動して不在であり、詳細は不明です。当院では、MRI の予約が難しく、予測時期が外れたが変更出来なかったためであろうと思われます。	事務局了承
	35 週	I'-1(33 週)開始後 7 日、II-7(36 週)開始前 19 日	当時の主治医が転動して不在であり、詳細は不明です。当院では、MRI の予約が難しく、予測時期が外れたが変更出来なかったためであろうと思われます。	事務局了承

⑦ 治療サイクルの不遵守（プロトコール P23 7.1.3. 参照）

症例番号	サイクル	実際のサイクル	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041012	A-1 arm 15 週目に手術 →II-3 化学療法	初期化学療法終了 後 II-3 化学療法 →手術	2006/1/17 に第 15 週の手術を予定していたが前日の採血で炎症反応を認めたため手術を延期（感染巣の同定はなし）。延期手術を 1ヶ月後に予定せざるを得なかったため、研究事務局を相談し、本来第 17 週に予定していた治療（II-3）を 1/24（第 16 週に相当）から開始した。	事務局了承
S041018	15 週目に二期手術	16 週目に二期手術	初期化学療法終了後、白血球、血小板の回復に時間がかかり、8/9 に白血球 >2000/mm <sup>3</sup> 、血小板 >10 万/mm <sup>3</sup> と確認し、8/10 に手術となった。	事務局了承

6. 外科 CRF 23 症例返却あり。その内 12 症例は手術施行せず。

外科治療委員からの詳細提示要望項目

症例番号	項目	理由(担当医コメント)
S041018	非感染ながらも創治療に 21 日を要した理由	血管損傷があり、血流障害を起こしていた。 また、創自体は問題なかったが、ドレーン挿入部が一部感染を起こした。

7. 放射線 CRF 19 症例返却あり。その内 5 症例は放射線施行せず。

問題点を以下に示す

① 総線量の不遵守

症例番号	プロトコール上	実際の総量	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041007	0 or 45 Gy	39.6 Gy	正常組織の耐容線量について、化学療法併用時には 5Gy 程度低く線量を上限とすることが望ましい。という記載があるため、脊髄線量を考慮し総線量 39.6Gy で終了した。	事務局了承
S041008	55.8 Gy	50.4 Gy	放射線治療医との相談時に MRI 画像上質的、臨床的に CR とみなして良いとの議論から、総線量を 50.4Gy と設定し治療を行った。 RECIST による病変計測では異常信号部位が残存するため、SD と報告したため矛盾が生じた。	注意喚起
S041013	55.8 Gy	45 Gy	治療計画では 45～55.8Gy で予定されていた。放射線照射中の画像で変化を認めず副作用の点を放射線医師が考慮され 45Gy 終了した時点で休止終了となりました。プロトコールで 55.8Gy となっている事を確認してませんでした。	注意喚起

- ② 開始時期の不遵守 :A-2arm は治療開始 17 週目より E 療法(6 コース目)と同時、B-arm は 5 コース目の VDC 療法の DXR 投与終了翌日から。(プロトコール P23 7.1.3.1.②、P24 7.1.3.2、P25 7.1.3.3. 参照)

症例番号	arm	DXR 終了日	放射線開始日	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041007	B-1	2005/11/30	2006/1/4	10/12 に髄液漏れに対する手術を施行しており年内は同部位への照射を回避するのが適当と考えました。	事務局了承
S041016	B-2	2006/5/14	2006/6/1	治療の方向性について検討していたため。	事務局了承
S041030	B-1	2007/5/25	2007/6/20	問合せするも返答なし。	迅速にご返事を頂ければと思います。

- ③ 総治療期間の不遵守

該当なし

- ④ 標的容積の不遵守

放射線治療委員会から別途報告

#### 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 治療関連死と報告された症例 :なし  
 ③ 治療期間中または終了後 30 日以内の死亡 :なし  
 ④ Grade4 の非血液毒性 :3 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。	効果安全性委員会からのコメント 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応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応の参考になる情報が必要。
S041026	手術	手術に関連する出血 (出血量 : 14860ml)	「手術に関連に関連する出血」の Grade3 と経過報告書にて報告あり。  (担当医コメント) 骨盤骨悪性腫瘍の手術であり、大量の出血がおこることは予期していた。予定した手術操作の中での出血であり、特に大血管を損傷するなどして、予期せぬ大出血が発生したわけではない。術中常に対処可能な範囲の出血であり、事実術中に適切に対応された。術後経過観察目的で ICU に収容し、特に問題なく翌朝には一般病棟に帰棟した。ICU で所謂集中管理を要したわけではない。以上より、当施設としましては、「予期されない grade4 の非血液毒性」とは考えていない。	手術に関連する出血の Grade4  (外科治療事務局コメント) 術中出血が 14860ml で、ショックに陥ったことより、grade3 ではなく生命を脅かす grade4 ではないか。「大量出血は予想していたし、適切に対処できた」ので grade4 には当たらないとの回答を得たが、ショックに陥らないように対処できた場合には予想していた範囲内と考えられるが、最終的に対処できたとはいえ、術中にショックに陥った点を考慮すると grade4 にすべきと考える。
S041005	プロトコール治療完了後 352 日	MDS	2007 年 6 月に軽度の pancytopenia あり、6 月 29 日のマルクで MDS の診断あり(7 月 2 日結果判明)。芽球 5%。CTCAE v3.0 の二次性悪性腫瘍の頁に、MDS を含めるとの記載があるため一応、急送としました。  2006 年 6 月 23 日に治療終了後、6 ヶ月での経過観察時は CBC もほぼ正常値まで回復していたが、2007 年 3 月より月に 2 度ほど発熱が出現した。当初は感冒様症状もあり、4 月 16 日の定期経過観察も明らかな異常値がなかったため、特に注目していなかったが、その後も間欠的な発熱が続き、6 月 20 日発熱時の近医での検査で Cr 1.51 mg/dl、CRP	効果安全性委員会からのコメント 本試験で用いられた抗がん剤による治療関連 MDS と考えます。このような二次がんの発症は一定の頻度で起こり得るが、今後も注意深い登録症例のフォローを要します。二次がんが他の登録症例においても続発するようなら、二次がん発症割合に基づく本研究への症例登録の stopping rule を新たに設ける方向で検討せざるを得ないと思います。以下の 2 点についてご検討下さい。 ①二次がん発症の可能性について、

		<p>10.51mg/dl と異常値であったため 6 月 27 日当科入院した。</p> <p>入院後、再発の有無、腎機能障害の有無、その他臓器の放射線障害の有無、感染巣の有無などを念頭に検索をすすめた。CT、骨シンチ、PET-CT で明らかな再発は認めなかった。腎機能は軽度低下しており Cr24 が 81.6 ml/min。回盲部の回腸末端に壁に肥厚を認め、炎症が疑われた。軽度の汎血球減少を認めたため 6 月 29 日に血液内科で骨髓穿刺を行ったところ、7 月 2 日、芽球 5% の骨髓異形性症候群と診断された。骨髓血の染色体は正常であった。</p> <p>その後の経過は別紙 1 参照。</p>	<p>参加施設に周知をお願いします。</p> <p>②観察期間 10 年以上の二次がん観察の附随研究について、ご検討下さい。</p>
--	--	--	--

\* S041026「手術に関連する出血」に対し事務局コメントあり。

## 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 31 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球	0	0	1	30
白血球	0	0	1	30
血小板	5	4	6	12
ヘモグロビン	2	3	13	11
GOT	12	9	3	0
GPT	10	11	3	0
ビリルビン	5	3	0	0
低ナトリウム	17	0	1	0
クレアチニン	1	1	1	0
低 Ca 血症	0	0	2	0
低 K 血症	0	1	0	0
高 CPK 血症	0	0	0	1
低アルブミン血症	0	1	0	0

事務局検討結果
許容範囲

### ② 担当医判定の Grading/全コースの最悪値 (対象 31 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱性好中球減少	0	0	18	0
悪心	5	17	4	0
嘔吐	4	16	3	0
イレウス	0	0	0	0
下痢	2	2	0	0
口内炎	3	7	1	0
血尿	6	1	0	0
感覚性神経障害	4	0	0	0

事務局検討結果
許容範囲

発熱	0	1	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
吃逆	0	1	0	0
瘻瘍	0	1	0	0
痔核	0	1	0	0
食道炎	0	0	1	0
蛋白尿	0	1	0	0

3. 有害反応/有害事象(放射線療法)

① 検査値からの Grading (対象 13 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球	0	0	0	2
GOT	4	1	0	0
GPT	5	1	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
許容範囲

② 担当医判定の Grading (対象 13 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	6	2	0	0
血尿	1	0	0	0
蛋白尿	1	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
許容範囲

4. 有害反応/有害事象(二期手術)

① 担当医判断の Grading (対象 8 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
創傷-非感染症	2	0	0	0
術中損傷	0	1	0	0
褥瘡性潰瘍	0	1	0	0
イレウス	0	0	1	0
出血	0	0	0	1*
深腓骨神経麻痺	0	1	0	0

事務局検討結果
許容範囲
* 前回の研究会では Grade3 でしたが、議論の結果、Grade4 としました。



5. 有害反応/有害事象(追跡調査)

1) 0ヶ月 (対象 13 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球減少	2	0	1	2
白血球減少	2	2	3	0
血小板減少	1	0	0	0

2) 3ヶ月 (対象 12 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球減少	1	0	0	0
白血球減少	2	0	0	0
血小板減少	1	0	0	0
骨格筋-その他	0	0	1*	0

\* 移植骨の癒着不全による偽関節形成

3) 6ヶ月 (対象 5 症例)

	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade4
白血球減少	2	0	0	0
骨格筋-その他	0	0	1*	0

\* 脛骨と移植した腓骨の癒合不全で骨移植追加と際接合術施行

4) 9ヶ月 (対象 5 症例)

なし

5) 12ヶ月 (対象 6 症例)

	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade4
骨折	0	1*	0	0
好中球減少	0	0	1	0
白血球減少	0	0	1	0
血小板減少	0	1	0	0
二次性悪性腫瘍	0	0	0	1
不登校	Grade なし			

\*再建のため用いた腓骨が骨折

6) 18ヶ月 (対象 1 症例)

なし

事務局検討結果
許容範囲

## V. その他

### データセンターからのお願い

- ① 先生の異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 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。
- ④ 「追跡調査報告書」は、プロトコル治療終了後 0 ヶ月と 3 ヶ月を一緒に回収し、また 6 ヶ月と 9 ヶ月を一緒に回収するようになっております。追跡報告書の時期に合わせての評価をお願いいたします。
- ⑤ 3 年前のデータセンターの FAX 番号で送信されてくる場合があります。症例登録の時等、迅速に対応出来ないことがございますのでご確認の上、FAX 送信ください。現在の FAX 番号は、03-3542-1007 です。よろしくお願い致します。
- ⑥ 中央診断、付随研究の検体送付先及び輸送会社の変更とプロトコル記載の不備がありましたので、別紙をお配り致します。今後は、お配りしました送付先と輸送会社への連絡をお願い致します。

別紙 1.

登録番号 S041005

【診断】①傍脊椎 PNET、②治療関連 MDS/AML

【経過】6/29 の骨髄穿刺で NCC23.8 万 MgK31 G 系 59.6% E 系 27.2% blast5.0%(一部 Auer body 陽性) ProM 7.2% My18.8% など幼若顆粒球の増多があり、mono5.4%、E 系では megaloblastic change、karyorrhexis、G 系では pseudo-Pelger anomaly、Meg 系では hypolobulated micromegakaryocyte、multiple, widely-separated nuclei など 3 系統の異形成が認められ、治療関連 MDS/AML と診断した。染色体は正常核型であった。予後不良な病型であることから治療として造血幹細胞移植を行う方針としたが妹と HLA は一致せず、骨髄バンク(迅速コース)に登録し、北大病院第三内科で非血縁骨髄移植を行うことになった。その後病状の悪化を認め、8/3 再度骨髄穿刺を行ったところ、NCC25.3 万 MgK44 G 系 70.8% E 系 8.4% blast20.4% ProM22.2% My21.8% など幼若顆粒球の増多があり、染色体検査ではトポイソメラーゼ II 阻害剤による MDS/AML でよくみられる 46,XY,t(11;19)(q23;p13.1)の転座が認められた。血清 lysozyme も 39  $\mu$ g/ml と高値で FAB 分類であれば AML-M4 への移行期と考えられ、治療目的に 8/15 血液内科に転科した。8/22 より AraC 180mg civ day1-7+DNR90mg day1-5 の予定で寛解導入療法を開始した。8/27(day6)WBC70 に著減したため、AraC は同日で中止した。9/10WBC8180(mono90%)に増加したが、その後減少していった。9/12 骨髄穿刺では NCC0.8 万 MgK6 G 系 24.6% E 系 20.7% blast3.6% ProM8.7% Promono4.8% mono48.6% と単球系細胞の増加が顕著であり、FISH(11q23 転座)では 92.4%陽性であった。10/3 の骨髄穿刺では NCC2.3 万 MgK13 G 系 36.3% E 系 13.2% blast4.5% ProM5.4% monoblast5.7% Promono12.6% mono15.6% と幼若な単球系細胞が増加しており、FISH(11q23 転座)では 78.7%陽性で、induction failure と考えられた。その後、

Hb9~10, WBC1000~2000, PLT10~13 万で比較的落ち着いていたが、発熱は続いた。10/22MRI, 10/23 骨シンチでは異常所見みられず、Ewing 肉腫の再発は認められなかった。11/21 の骨髄穿刺では NCC2.25 万、blast30.0%と芽球が増加し、11/23 頃から再び高熱がみられるようになり AML の悪化に伴う腫瘍熱と考えた。移植日は H20 年 2/5 に決まったがまだ期間があるため、再度化学療法を行うこととした。但し、強い骨髄抑制や腸炎などで移植に悪影響がでる危険性を考慮し、MEC 変法・減量療法 (MIT8mg day1+ETP100mg day1-3+AraC100mg day1-3)を 11/28 より開始した。12/6WBC130(nadir)になり、その後徐々に回復したが、WBC 回復とともに芽球や単球の増加がみられ、治療効果は得られなかった。12/25 の骨髄穿刺では NCC2.4 万 blast10.5%と芽球はやや減少していたが、前単球~単球が増加しており、FISH(11q23 転座)では 93.9%陽性であった。12/28WBC3220(mono61% blast7%)、12/31WBC10060 と単球を主とした増加がみられ、12/31 から 3 日間の予定で AraC100mg/日 civ を開始したが、H20 年 1/2WBC1210 に減少したため、AraC は同日で中止した。1/7 北大病院第 3 内科に移植目的で転院した。

# 最終版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	プロトコール改訂: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  
提出日:2007年11月\* \*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) 本試験のプロトコー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ー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

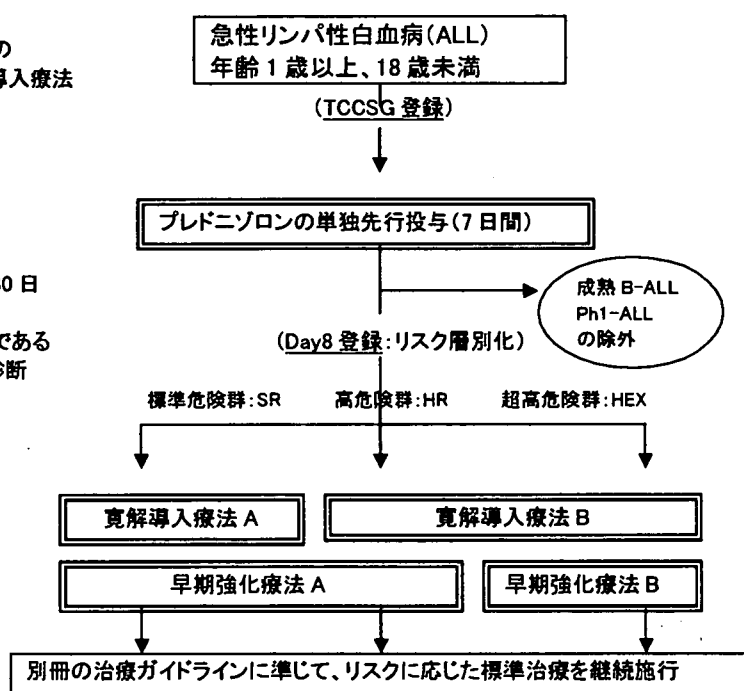
予定登録数:150例、登録期間:1.5年、追跡期間:登録終了後3ヶ月、総研究期間:1年9ヶ月

#### ○ 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PhaseIV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事から、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。





参加医師登録票

参加施設 63 施設中 51 施設

臨床検査値施設基準値報告書

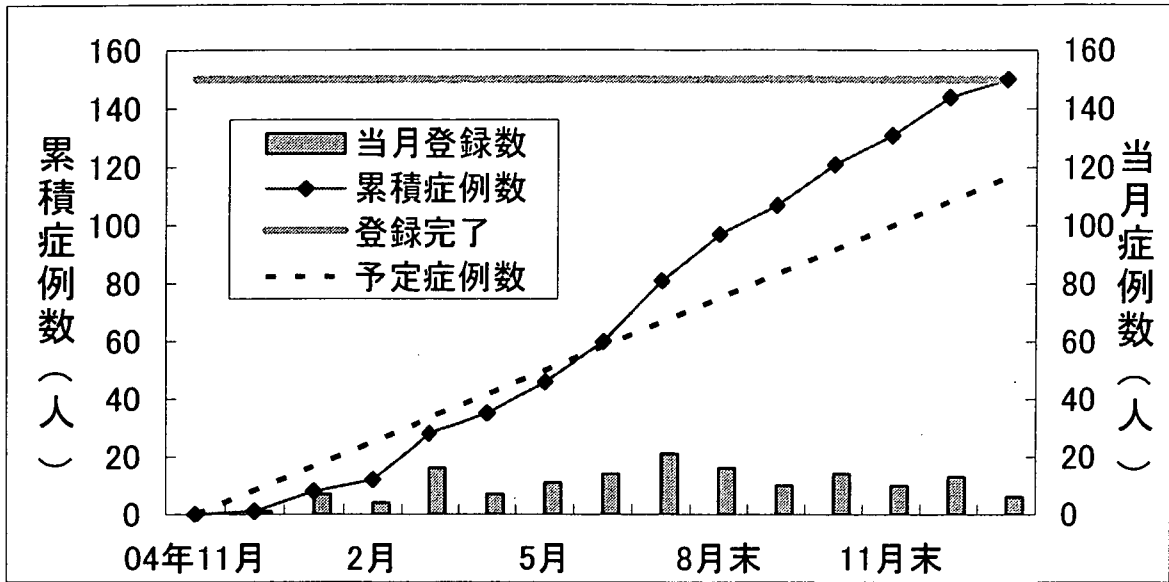
参加施設 63 施設中 54 施設

症例登録数

症例登録数: 150 症例

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	0	0	0	0	0	0	0
CLF 発行中	0	0	0	0	0	0	0	0	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

USB 未回収の施設 : [REDACTED] (L0416058、L0416129、L0416146)

### 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
	・プロトコル違反	1
	・意識障害	1
	・非ホジキンリンパ腫	1
	中止 寛解導入療法	2
	・同意撤回	1
	・無気肺、肝臓瘍、腎臓瘍、皮下臓瘍	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 $\text{mm}^3$ 、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/ $\mu\text{l}$ Day8 芽球数 2352/ $\mu\text{l}$	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 のピンクリスチン、三者随注) 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 繰上げ投与を施行。「当院の土曜日の業務が隔週で休日業務となってしまうため。」のため、Day7 に投与。	VCR 繰り上げ投与はプロトコルには「Day4 ~Day7 の末梢白血球が 100,000/mm <sup>3</sup> 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、ピンクリスチ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 のピンクリスチン、三者随注) 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 のピンクリスチン、三者随注) 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	
		L-Asp	Day22,24,26 29,31,33	+4	Day21 より発熱	
		TIT	Day22,29	+4	Day21 より発熱	
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	
		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	

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		TTT	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	$\alpha$ 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	$\alpha$ ストレプトの敗血症を発症したため。	許容範囲			
L0416047		VCR	Day15	+10	肝機能障害 AST:221 IU/L ALT:1183 IU/L	許容範囲			
			Day22						
			Day29						
			Day36						
L0416047		THP	Day15	+10	肝機能障害 AST:221 IU/L ALT:1183 IU/L	許容範囲			
			Day22						
			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
			Day22						
Day36									
Day22									
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			
		TTT	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
		TTT	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。
		TTT	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
		TTT	Day8 Day22	+2	記載なし	許容範囲
L0416008	[REDACTED]	TTT	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