

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
L0416139	[REDACTED]	DEX	Day1	20	28 (140%)	許容範囲
			Day7	13.6	6.5 (209.2%)	許容範囲
			Day8	7.2	3.2 (225%)	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%	休薬	休薬	休薬	
	5mg/dl 以上 7mg/dl 未満 7mg/dl 以上		25% 休薬	25% 休薬	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。
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

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
L0416102	[Redacted]	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	[Redacted]	Day22	VCR	中止。 「敗血症発症のため。」	許容範囲
L0416108	[Redacted]	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	[Redacted]	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	[Redacted]	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
L0416128	[Redacted]	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。」	許容範囲
L0416058	[Redacted]	Day29	VCR	1.5mg→0.75mg へ減量。 「ビリルビンの高値、T-Bil 1.7」	許容範囲
		Day36	VCR	1.5mg→0.75mg へ減量。 「ビリルビンの高値、T-Bil 1.9」	許容範囲
L0416139	[Redacted]	Day29	VCR	<データセンターコメント> T-Bil 値 2.3mg/dl のため、Day22 の VCR をスキップ。スキップ後の投与は、「1.5mg/dl 以上 2mg/dl 未満で 1/2 量にて再開する。1.5mg/dl 未満は減量せずに再開する。」とある。次投与日 (Day29) の時の T-Bil 値 1.9mg/dl だが、1/2 量ではなく 100%量の投与を行っている。	逸脱

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「J」内は担当医コメント)	事務局検討結果
L0416139	[Redacted]	Day24	L-Asp	<データセンターコメント> 「原因不明の高ビリルビン血症 (day24: TB 3.4, DB 1.0, AST 12, ALT 23) のため。」Day24 の L-Asp を 7 日延期。プロトコール上、L-Asp の投与変更基準は、「T-Bil 3mg/dl で休薬、1.5mg/dl 以下で再開」とある。休薬の場合、中止した時点の薬剤を延期しての投与はない。	逸脱
		Day26	L-Asp	<データセンターコメント> 「原因不明の高ビリルビン血症 (day27: TB 2.4, DB 0.7, AST 12, ALT 21) のため。」Day26 の L-Asp を 8 日延期。プロトコール上、L-Asp の投与変更基準は、「T-Bil 3mg/dl で休薬、1.5mg/dl 以下で再開」とある。休薬の場合、中止した時点の薬剤を延期しての投与はない。	逸脱
		Day29	L-Asp	<データセンターコメント> 「原因不明の高ビリルビン血症 (day29: TB 1.9, DB 0.6, AST 14, ALT 24) のため。」Day29 の L-Asp を 7 日延期。プロトコール上、L-Asp の投与変更基準は、「T-Bil 3mg/dl で休薬、1.5mg/dl 以下で再開」とある。休薬の場合、中止した時点の薬剤を延期しての投与はない。	逸脱
L0416150	[Redacted]	Day29	VCR	<データセンターコメント> VCR 投与当日 (Day29) の T-Bil 値 2.1mg/dl。プロトコールの治療変更基準では、「2mg/dl 以上で 1 週間スキップ」とあるが、実際は 100%量投与している。	逸脱

早期強化療法 A

症例 No	施設名	時期	薬剤名	補足説明(「J」内は担当医コメント)	事務局検討結果
L0416022	[Redacted]	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	[Redacted]	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。総回数を合わせるため day15 では施行せず。」	許容範囲
L0416097	[Redacted]	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」	許容範囲

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
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 予防相に入ってしまった。 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と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

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
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ませんでした。	違反 primary end point 評価 不能
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
L0416086		完全寛解	<データセンターコメント> 完全寛解の定義(4.3.1)の④にチェックなし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416106		完全寛解	<データセンターコメント> 完全寛解の定義(4.3.1)の③、④にチェックなし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416128		完全寛解	<データセンターコメント> 完全寛解の定義(4.3.1)の④にチェックなし。	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	[REDACTED]	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>許容範囲 プロトコルと CRF の不整合</p>

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 : 29

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-choI 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 の骨髓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。採血上アン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髓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、膨疹、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。脂肪制限食とリポ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 1, 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 ていない。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
L0416055		寛解導入療法 B	肝機能障害	ALT が 7/6 (第 3 週目)に 999IU/L と高値と なった。	想定内の重篤な有害事象
L0416103		寛解導入療法 B	ALT	ALT 844IU/DL。特に症状なく、検査上の 異常値のみでした。	想定内の重篤な有害事象
L0416109		寛解導入療法 B	ALT 上昇	day9 の CY 投与後、day11 頃から AST、 ALT 上昇傾向。Day13(10/23)の ALT が最 高値で 996 となった。その後次第に低下、 正常化した。	想定内の重篤な有害事象
L0416115		寛解導入療法 B	GOT	明らかな臨床症状はなく、休業とタチオ ン、ユベラ、ウルソの内服により改善した。	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
L0416115		寛解導入療法 B	GPT	明らかな臨床症状はなく、休薬とタチオン、ユベラ、ウルソの内服により改善した。	想定内の重篤な有害事象
L0416137		寛解導入療法 B	肝機能障害	12/22 AST 782, ALT 1264 入院時より肝脾腫を認めていたが、ステロイド投与開始後より徐々にAST,ALTが上昇傾向となり、初回のVCR投与後2日目がピークとなった。以後はVCR投与は継続しているがAST,ALTともに下降傾向であり、肝機能障害の原因としては原疾患による浸潤が最も関連が強いと考える。検査異常のみで患者に症状はなく、原疾患に起因するものと考えたため、治療変更もなし。	想定内の重篤な有害事象
L0416148		早期強化療法 A	ALTの上昇	キロサイド、エンドキサンの影響か。	想定内の重篤な有害事象
		早期強化療法 A	ASTの上昇	キロサイド、エンドキサンの影響か。	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) プレドニゾン先行投与

①検査値から Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	8	35	51	31
白血球数	8	20	48	22
顆粒球数	4	5	25	87
血小板数	11	18	68	12
T-Bill	4	0	0	0
AST	16	11	8	4
ALT	16	10	6	4
クレアチニン	4	1	0	0
蛋白尿	2	0	0	0
アミラーゼ	3	1	2	0
高血糖	8	3	3	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	1
下痢	4	1	0	0
便秘	7	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	29	17	0	2	50	34
白血球数	2	1	19	27	0	1	1	85
顆粒球数	0	0	2	47	0	0	1	85
血小板数	5	10	21	8	7	12	47	13
T-Bill	14	14	3	0	20	37	11	0
AST	19	9	10	1	21	26	17	3
ALT	9	17	18	2	16	23	30	10
クレアチニン	2	1	0	0	2	2	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	5	0	0	0
アミラーゼ	5	2	0	0	3	2	1	0
高血糖	5	4	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	9	5	0
嘔吐	3	5	0	0	13	13	3	0
下痢	4	3	1	0	11	5	1	0
便秘	6	5	6	0	4	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	41	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	6	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	25	9	1	8	25	26
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	2	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-その他 (低 AT-III血症)	0	0	1	0	0	0	0	0
心膜炎	1	0	0	0	0	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	65	33	1	7	19	5
白血球数	0	0	25	76	0	0	1	31
顆粒球数	0	1	8	91	0	0	0	32
血小板数	6	15	67	14	1	6	20	5
T-Bill	22	15	3	0	4	7	1	0
AST	18	22	31	1	5	2	7	0
ALT	21	29	35	4	10	2	6	0
クレアチニン	0	0	0	0	3	0	0	0
蛋白尿	2	0	0	0	4	0	0	0
アミラーゼ	0	1	0	1	0	0	1	0
高血糖	2	0	2	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	8	1	0
下痢	8	4	1	0	2	2	1	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	14	0	0	1	12	1
好中球減少を伴わない感染	0	4	5	0	0	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	2	2	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	1	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がある症例：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、記載不備伝達の後も続いた。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

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牧本 敦	横紋筋肉腫	大関 武彦, 他	今日の小児治療指針 第14版	医学書院	東京	2006	432-433
牧本 敦, 他	小児の白血病とリンパ腫	日本臨床腫瘍学会 編	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2006	584-593
牧本 敦, 他	小児固形がん	日本臨床腫瘍学会 編	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2006	573-579
横山良平	骨腫瘍	別所文雄、杉本徹、横森欣司(編)	新小児がんの診断と治療	診断と治療社	東京	2007	307-310

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
Matsubara H, Makimoto A, et al.	A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement.	Bone Marrow Transplant	35	763-766	2005
牧本 敦	がん薬物療法の実際	Progress in Medicine	第25巻8号	131-137	2005
牧本 敦, 陳 基明, 永利義久	厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」第2回 小児がん	がん分子標的療法	第3巻3号	92-94	2005
牧本 敦, 陳 基明, 永利義久	小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大	月刊薬事	第47巻7号	47-52	2005
Imataki O, Makimoto A, et al.	Cocidental outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a hematopoietic stem cell transplantation unit.	Am J Hematol	81(9)	664-9	2006
Imataki O, Makimoto A, et al.	Intensive multimodality therapy including paclitaxel and reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adrenal cancer with multiple metastases.	Int J Clin Oncol	11(2)	156-8	2006

Imataki O, <u>Makimoto A</u> , et al.	Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Am J Hematol	81(10)	747-52	2006
Hamazaki M, Hata J, et al.	Desmoplastic small round cell tumor of soft tissue: Molecular variant of EWS-WT1 chimeric fusion	Pathol Int	56	543-8	2006
Watanabe N, Hata J, et al.	Association of 11q loss, trisomy 12 and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor in Wilms tumor	Genes, Chromosome and Cancer	45	592-601	2006
Sekine I, Sumi M, et al.	Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients	Radiother Oncol	80	93-97	2006
Sekine I, Sumi M, et al.	Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III NSCLC	J Thoracic Oncol	1	810-815	2006
河本 博, <u>牧本 敦</u>	日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策:悪性固形腫瘍(総説)	小児科	第47巻第5号	648-655頁	2006
<u>牧本 敦</u>	がん化学療法の実際—EBMを中心に 小児がん	医学と薬学	第55巻第5号	702-711頁	2006
河本 博, <u>牧本 敦</u>	小児の耳鼻咽喉頭・頭頸部疾患—診断と治療—頭頸部悪性腫瘍	小児外科	第38巻第11号	1372-1378頁	2006
永吉美智枝, <u>牧本 敦</u>	終末期小児がん患児の同胞への看護支援	小児がん看護学会雑誌	1	41-47	2006
細野亜古, <u>牧本 敦</u> , 他	PETを利用した小児悪性固形腫瘍の診断・治療戦略	小児がん	43(2)	203-209	2006
手島昭樹, <u>角美奈子</u> , 他.	JASTRO平成15.16年度研究課題報告 医療実態調査研究における放射線治療施設構造基準化(案)の改訂 (日本版ブルーブック)	日本放射線腫瘍学会誌	18	107-112	2006
<u>角美奈子</u> , 池田恢	放射線肺臓炎の臨床	分子呼吸器病	10	333-339	2006
Hosono A, <u>Makimoto A</u> , et al.	Utility of immunohistochemical analysis for cyclo-oxygenase 2 in the differential diagnosis of osteoblastoma and osteosarcoma.	J Clin Pathol	60	410-414	2007

Tateishi U, <u>Makimoto A</u> , et al.	Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas.	J Pediatr Hematol Oncol	29	608-612	2007
Yonemori K, <u>Makimoto A</u> , et al.	Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population.	J Cancer Res Clin Oncol	134	389-395	2007
Uno T, <u>Sumi M</u> , et al.	Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: results of the 1999-2001 patterns of care study nation- wide process survey in Japan.	Lung Cancer	56	357-362	2007
Sekine I, <u>Sumi M</u> , et al.	Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitax e I, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.	Jpn J Clin Oncol.	37	175-180	2007
Shimizu T, <u>Sumi M</u> , et al.	Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-disease Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years or Older.	Jpn J Clin Oncol.	37	181-185	2007
Maeda M, <u>Hata J</u> , et al.	Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney in a child.	Pediatr Blood Cancer	50	180-183	2008
Oda Y, Yokoyama R, et al.	Diffuse-type giant cell tumor/p igmented villonodular synovitis arising in the sacrum: Malign ant form.	Pathol International	57	627-631	2007
斎藤祐介、 <u>横山良平</u> 、他.	ホジキンリンパ腫瘍の治療後 に発症した二次がんの2例	日小血会誌	21	172-175	2007
Takahashi D, <u>Yokoyama R</u> , et al.	Primary Ewing's Sarcoma Fam ily Tumors of the lung. A ca se report and review of the lit erature.	Jpn J Clin Oncol	37	874-877	2007
大喜多 肇	Ewing肉腫ファミリー腫瘍の 分子生物学	小児外科	39巻 11号	1344- 1347	2007