

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

## 第10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（帝京大学医学部附属病院 小児科）

モニタリング期間 : 2010年2月1日～2010年7月31日

研究代表者への提出日 : 2010年10月13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 : 2010年10月31日

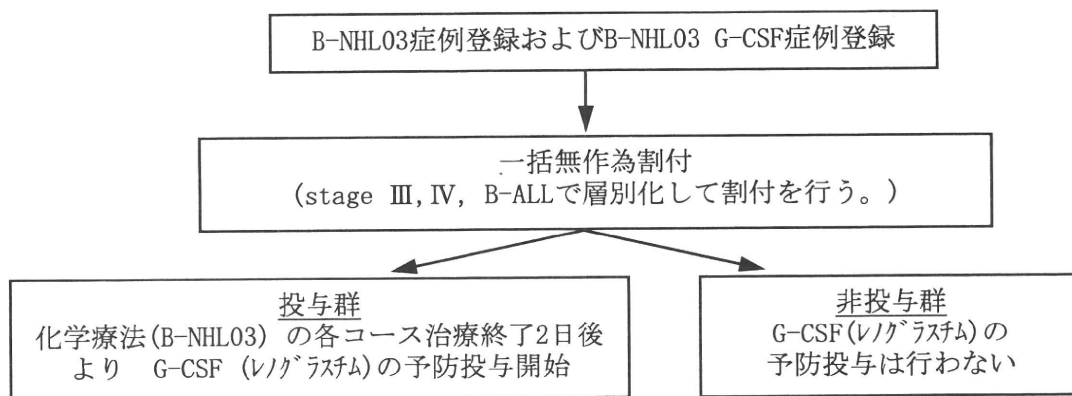
追跡終了予定 : 登録期間終了後2年

作成：NPO 法人 臨床研究支援機構（OSCR データセンター）

（代表：齋藤明子 担当：竹内一美）

# 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;レノグラスタム)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】

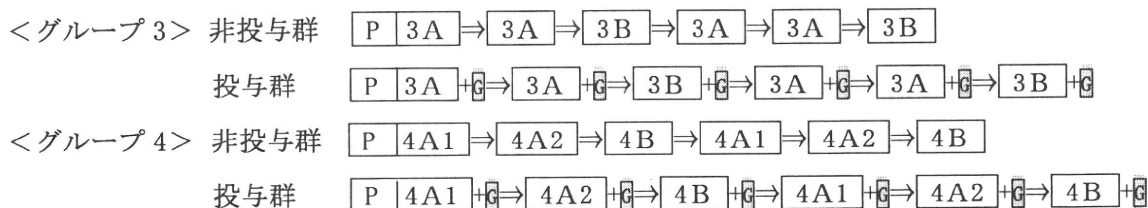
JPLSG 小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第II相臨床試験(B-NHL03)において、進行期(治療グループ3,4)の治療施行例

## 【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プロトコー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 μg/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/μL以上を48時間以上持続するか、1,000/μL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プロトコールに準じる。

2. 登録状況 (2010年7月31日現在)

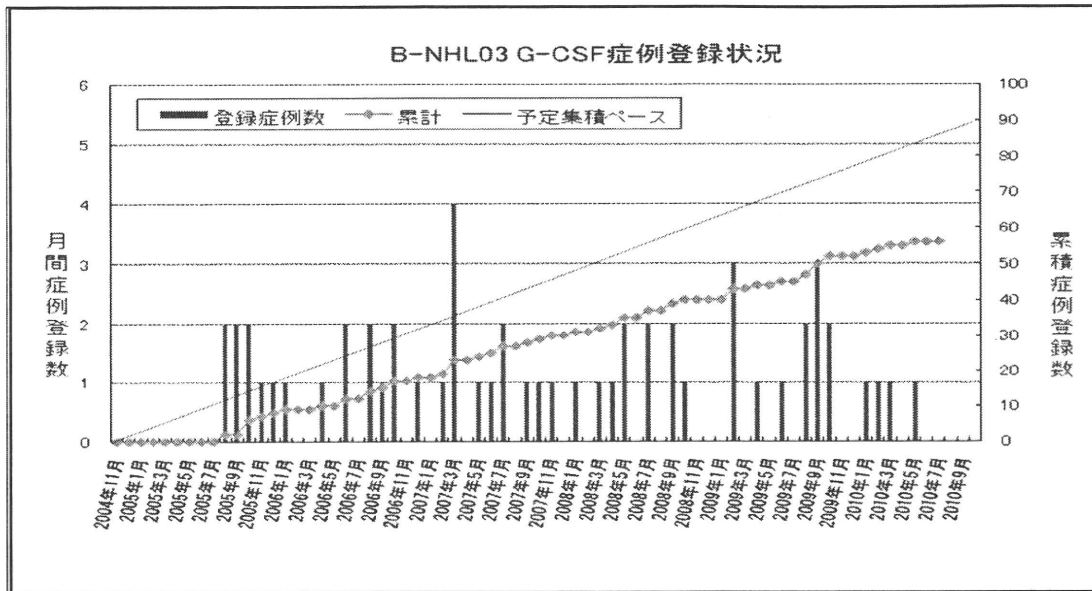
【施設登録数】

参加施設数	倫理委員会承認書提出状況	
98 施設	IRB 承認書提出あり	98 施設
	IRB 承認書提出なし	0 施設

【施設別症例登録数】

施設名	症例数
埼玉県立小児医療センター	7
久留米大学病院	6
三重大学医学部附属病院	4
都立小児総合医療センター	3
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	3
広島赤十字・原爆病院	3
帝京大学ちば総合医療センター	2
千葉県こども病院	2
新潟県立がんセンター新潟病院	2
愛知医科大学病院	2
大阪医科大学附属病院	2
神戸市立医療センター中央市民病院	2
広島大学病院	2
北海道大学病院	1
宮城県立こども病院	1
茨城県立こども病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
成田赤十字病院	1
国保松戸市立病院	1
武蔵野赤十字病院	1
独立行政法人国立成育医療研究センター	1
獨協医科大学病院	1
新潟大学医歯学総合病院	1
安城更生病院	1
名古屋第一赤十字病院	1
豊橋市民病院	1
福井大学医学部附属病院	1
大津赤十字病院	1
高知医療センター	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】



【登録症例数】

年月	症例数	累計
～2010年 1月	-	53
2月	1	54
3月	1	55
4月	0	55
5月	1	56
6月	0	56
7月	0	56

【治療グループ別登録症例数】

治療グループ	症例数
3	26
4	30
合計	56

### 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	24枚	問い合わせなし		2枚
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	17枚
			回答なし	5枚 [2症例] ※1 (他、前期より引き続き7枚 [2症例]あり)
未提出	2枚[1症例] ※2			

※1: データセンターより、定期モニタリング用追跡調査時期(1回/週)、それ以外の期間(1回/月)で督促を行い、その後委員会より2回督促を行った。

※2: 定期モニタリング用追跡調査期間終了後、データセンターより1回/週、委員会より2回督促を行った。

**【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】**

進捗状況		症例数	累積 症例数
治療中		1	-
完了		4	41
中止	B-NHL03 臨床試験のプロトコル治療が中止になった	0	7
	B-NHL03 臨床試験のプロトコルに従い、治療変更となった	1	3
	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	2
	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
	中止届未提出のため中止理由不明	1	1
合計		7	56

**【事後不適格症例】** 今期: 該当症例なし

**【プロトコル治療中止理由】** ※下記症例以外に、中止届が未提出の1症例あり。

B-NHL03 No.	中止日	中止時期	中止理由	委員会コメント
294	2010/3/25	3B(1回目)後	B-NHL03臨床試験にてプロトコルに従い治療変更(グループ2, 3: サルベージ療法1回目の4B終了後にCR/CRu以外)	中止基準に該当

【プロトコール逸脱内容】

グループ3) 今期対象例 (1 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)		0	0
3A(2回目)		1	0
3B(1回目)		1	0
3A(3回目)		0	0
3A(4回目)		0	0
3B(2回目)		0	0

グループ4) 今期対象例 (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	2
4A2(1回目)		2	0
4B(1回目)		3	2
4A1(2回目)		3	1
4A2(2回目)		3	2
4B(2回目)		3	2

【プロトコール逸脱状況】

B-NHL03 NO	割付	コース	DCコメント	担当医コメント	委員会判定
277	予防投与群	4B(1回目)	・レノグラステム投与開始日:2009/11/26開始の所、2009/11/27より開始。 ・発熱前よりフルコナゾールの使用あり。	・失念のため投与開始が1日遅れています。 ・使用理由:腸管滅菌のための予防的投与	嚴重注意
		4A1(2回目)	・レノグラステム投与開始日:2009/12/28開始の所、2009/12/31より開始。 ・発熱前よりフルコナゾールの使用あり。	・失念のため投与開始が4日遅れています。 ・使用理由:腸管滅菌のための予防的投与	嚴重注意
		4A2(2回目)	・発熱前よりフルコナゾールの使用あり。	・使用理由:腸管滅菌のための予防的投与	嚴重注意
		4B(2回目)	・発熱前よりフルコナゾールの使用あり。	・使用理由:腸管滅菌のための予防的投与	嚴重注意
299	予防投与群	4A2(2回目)	・レノグラステム投与開始日:2010/5/26開始の所、2010/5/27より開始。	・レノグラステム投与開始1日遅れ:理由→当方の勘違いでした	嚴重注意
		4B(2回目)	・レノグラステム投与開始日:2010/6/20開始の所、2010/6/21より開始。	・レノグラステム投与開始1日遅れ:理由→当方の勘違いでした	嚴重注意
303	非予防投与群	4A1(1回目)	・発熱前よりフルコナゾールの使用あり。	・使用理由:治療開始とともに、当院の予防投薬の基本形がこの形であったため、そのまま投薬を開始した。	嚴重注意
		4B(1回目)	・発熱前よりフルコナゾールの使用あり。	・使用理由:治療開始とともに、当院の予防投薬の基本形がこの形であったため、そのまま投薬を開始した。	
311	予防投与群	4A1(1回目)	・発熱前、ゾピラックスの使用あり。	・使用理由:水痘感染のため	許容

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: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 11 回

小児リンパ芽球型リンパ腫 stageⅢ/Ⅳに対する  
多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験  
(ALB-NHL03)

リンパ腫委員会

研究代表者/研究事務局

角南 勝介(成田赤十字病院小児血液腫瘍科)

モニタリング期間	: 2010年2月1日～2010年7月31日
研究代表者への提出日	: 2010年 10月 13日
試験進捗	: 登録終了
予定登録数	: 124例
登録開始日	: 2004年11月 1日
登録終了日	: 2010年1月31日
追跡終了予定日	: 2013年1月31日

作成: NPO 法人 臨床研究支援機構 (OSCR データセンター)

(代表: 齋藤明子、担当: 井上奈穂子)

## 1. 研究概要

### 【目的】

我が国における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指し、修正 BFM 型多剤併用療法の有効性と安全性を評価する。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

- (1) 3 年無イベント生存率 (event-free survival)

#### Secondary endpoints

- (1) 前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫と前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫それぞれの 3 年無イベント生存率
- (2) 3 年生存率 (overall survival)
- (3) (NCI-CTC grade 3 以上の) 有害事象発生割合
- (4) stage III の寛解導入率 (complete remission rate)
- (5) 中枢神経系再発率

### 【対象】

新たに診断された非ホジキンリンパ腫で新 WHO 分類の

- (1) T-LBL (前駆 T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)
- (2) B-LBL (前駆 B 細胞性リンパ芽球型リンパ腫)

と診断された症例のうち「小児 NHL の病期分類」の stage III/IV に該当する症例。

### 【治療】

#### 使用薬剤

寛解導入相：PSL、VCR、CPA、DNR、L-ASP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

早期強化相：CPA、Ara-C、6-MP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

CNS 予防相：HD-MTX、6-MP、DIT (MTX、HDC)

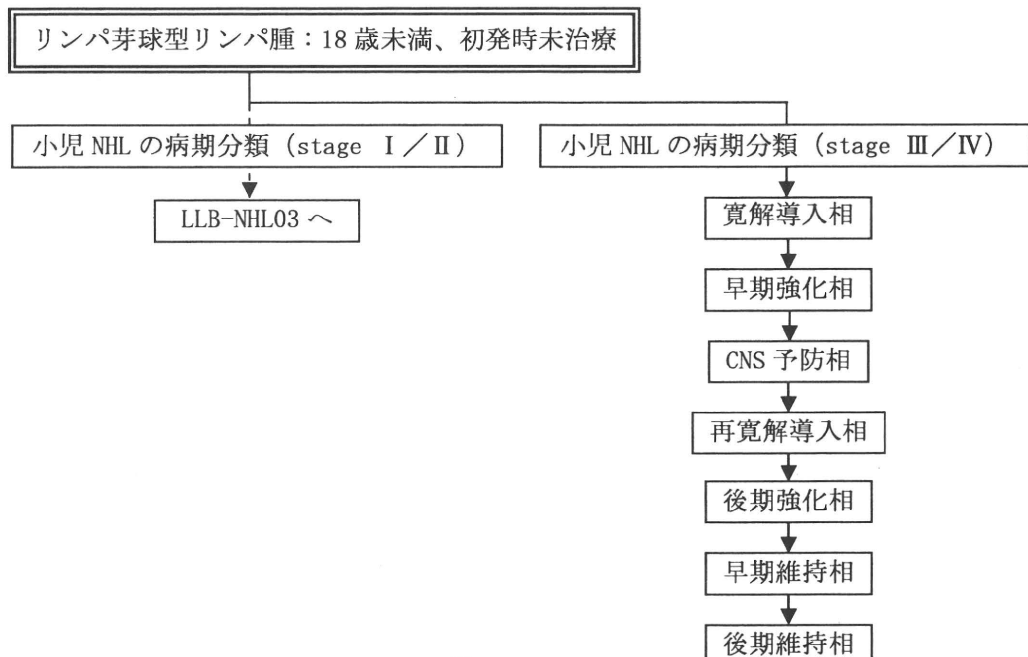
再寛解導入相：DEX、VCR、CPA、DNR、L-ASP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

後期強化相：CPA、Ara-C、6-MP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

早期維持相：MTX、PSL、VCR、CPA、THP、L-ASP、6-MP、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

後期維持相：PSL、VCR、L-ASP、MTX、6-MP、VP-16、TIT (MTX、Ara-C、HDC)

### 【シエーマ】





## 2. 登録状況 (2010 年 7 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	
159 施設	IRB 承認書提出あり	159 施設
	IRB 承認書提出なし	0 施設

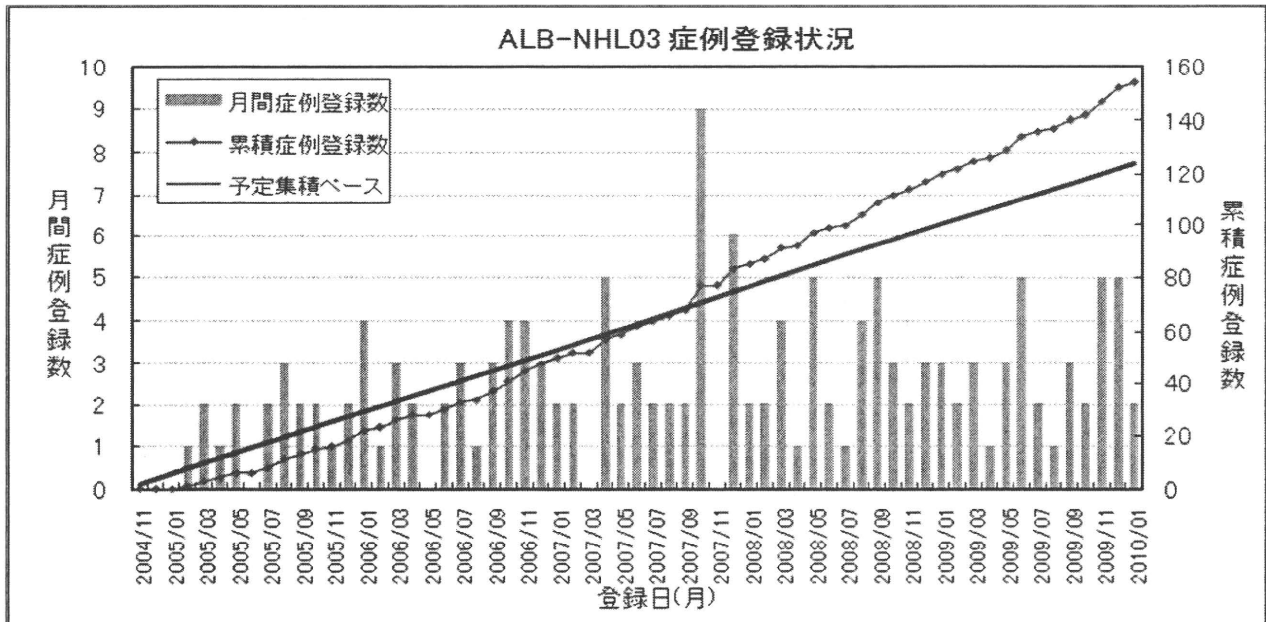
### 【施設別症例登録数】 ※登録終了のため前回と同様。今後も変動なし。

施設名	症例数
札幌医科大学附属病院	1
北海道立子ども総合医療・療育センター	2
特定医療法人北楡会札幌北楡病院	2
北海道大学病院	2
旭川赤十字病院	1
弘前大学医学部附属病院	1
中通総合病院	1
秋田大学医学部附属病院	1
福島県立医科大学附属病院	7
宮城県立こども病院	3
山形大学医学部附属病院	1
筑波大学附属病院	2
済生会横浜市南部病院	1
東海大学医学部附属病院	1
昭和大学藤が丘病院	1
神奈川県立こども医療センター	3
聖マリアンナ医科大学病院	3
埼玉県立小児医療センター	7
防衛医科大学校	2
帝京大学ちば総合医療センター	1
千葉大学医学部附属病院	2
千葉県こども病院	3
国保松戸市立病院	1
帝京大学医学部附属病院	1
東京医科歯科大学医学部附属病院	1
都立小児総合医療センター	5
慶應義塾大学病院	1
東邦大学医療センター大森病院	1
昭和大学病院	1
順天堂大学医学部附属順天堂医院	3
聖路加国際病院	1
杏林大学医学部附属病院	1
獨協医科大学病院	1

施設名	症例数
信州大学医学部附属病院	3
長野県立こども病院	1
新潟大学医歯学総合病院	2
新潟県立がんセンター新潟病院	2
山梨大学医学部附属病院	2
藤田保健衛生大学病院	1
愛知医科大学病院	2
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	1
安城更生病院	4
名古屋第一赤十字病院	1
名古屋市立大学医学部附属病院	1
岐阜市民病院	1
静岡県立こども病院	5
聖隷浜松病院	2
富山大学附属病院	2
福井大学医学部附属病院	2
三重大学医学部附属病院	2
大阪市立大学医学部附属病院	1
近畿大学医学部附属病院	3
大阪大学医学部附属病院	2
大阪医科大学附属病院	1
大阪市立総合医療センター	2
大阪赤十字病院	1
京都桂病院	1
京都大学医学部附属病院	1
京都府立医科大学附属病院	7
滋賀医科大学附属病院	2
天理よろづ相談所病院	1
神戸大学医学部附属病院	3
姫路赤十字病院	1
兵庫県立こども病院	1
兵庫医科大学病院	2
独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	2
高知医療センター	2
島根県立中央病院	1
広島大学病院	4
広島赤十字・原爆病院	1
山口大学医学部附属病院	2
大分大学医学部附属病院	2
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	1
鹿児島大学病院小児診療センター	1
熊本大学医学部附属病院	2

施設名	症例数
長崎大学医学部・歯学部附属病院	1
久留米大学病院	1
九州大学病院	3
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター	2
福岡大学病院	1

【登録症例数・症例登録集積ペース】 ※登録終了のため前回と同様。今後も変動なし。



登録日(月)	月間症例登録数	累積症例登録数
2010/01	-	154
2010/02	0	154

【病期分類・浸潤部位】

病期分類：stageⅢ/Ⅳ

stage	累積登録症例数	累積適格症例数
Ⅲ	91	83
Ⅳ	63	55

浸潤部位：骨髄・CNS・縦隔 ※不適格症例 16 症例は除く

浸潤部位	あり	なし	合計
骨髄	49	87	136
CNS	13	123	136
縦隔	94	42	136

※初診時レポート未提出の 1 症例と、問合わせ中の 1 症例は除く

### 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 集計

#### 【フローシート提出状況】

( ) は累積枚数

提出状況		入力状況		
提出済み	121 枚 (1200 枚)	問い合わせなし		47 枚 (312 枚)
		未記入・矛盾 問い合わせ	回答あり	62 枚 (872 枚)
			回答なし <sup>※1</sup>	12 枚 (16 枚)
未提出 <sup>※2</sup>	55 枚 (12 症例)			

※1: データセンターより、定期モニタリング用追跡調査時期(1 回/週)、それ以外の期間(1 回/月)で督促を行い、その後委員会より 2 回督促を行った。

※2: 定期モニタリング用追跡調査期間終了後、データセンターより 1 回/週、委員会より 2 回督促を行った。

#### 【重篤な有害事象報告書】

発生数	提出状況		提出状況詳細	
	26 事象	提出済み	22 事象	督促なし
督促あり <sup>※1</sup>				11 事象
未提出 <sup>※1</sup>		4 事象		

今期情報取得し AE 報告されたが、委員会判定にて報告対象外だった事象: 2 事象  
前期より引き続き未提出<sup>※1</sup>: 4 事象

※1: 情報取得後、データセンターより 1 回/1-2 週の督促を行った。

#### 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		33	73	
完了		11		
中止	効果判定時に「プロトコール治療継続条件」に該当しなかった	0	7	48
	効果判定時以外で、原疾患が進行した	0	2	
	効果判定時以外で、原疾患が再発した	1	11	
	規定する期間内に治療を終了できなかったおよび治療を再開できなかった (原因がやむをえない有害事象による場合はこの規定から除外される)	0	0	
	患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった	0	1	
	担当医師により中止が必要と判断された	0	9	
	登録後、不適格性が判明した	0	16	
	プロトコール治療中の死亡	0	1	
	著しいプロトコール逸脱のためリンパ腫委員会より中止の指示があった	0	1	
	中止届未提出のため中止理由不明	0	0	
総計		45	154	

##### 【事後不適格症例】

今期対象症例なし

##### 【プロトコール治療中止理由】

No.	中止日	中止時期	中止理由	委員会コメント
128	2009/07/03	寛解導入相	担当医により中止が必要と判断された 担当医コメント: day2 で腫瘍により気道閉塞から低酸素性脳症、長期間の気管内挿管管理を要し、その後気管穿孔、気管食道瘻発症	中止
145	2010/07/28	早期維持相 1	効果判定時以外で原疾患が再発した	再発中止

※No.128 は前回モニタリング対象、『中止届未提出のため中止理由不明』で掲載

【プロトコール逸脱状況】

・治療開始前

登録症例数	逸脱症例数
0	0

・治療開始後

治療相	症例数	提出症例数	逸脱症例数
寛解導入相		3	1
早期強化相		6	4
CNS 予防相		13	7
再寛解導入相		12	2
後期強化相		16	2
早期維持相	1: week 1～11	13	3
	2: week 12～22	11	2
後期維持相	1) 1wk ～ 8wk	8	1
	2) 9wk ～ 16wk	10	2
	3) 17wk ～ 24wk	11	1
	4) 25wk ～ 32wk	11	1
	5) 33wk ～ 40wk	7	0

【プロトコール逸脱内容】

ALB-NHL03 No.	治療相	内容				担当医コメント	データセンターコメント	委員会コメント
		薬剤名	回数 (%)	総投与量	分類			
109	早期維持相 1	6MP	67	44	回数	6MP: 5/26~6/8 (42mg)、6/9~7/8中止、7/9~7/22(21mg)、7/23~8/3中止、8/4~8/17(21mg): 好中球500>の為一旦中断、骨髓抑制遷延したため1/2量で再開、好中球<500で適宜中断	6MP: 投与回数67%、中断のところでskip	許容
	早期維持相 2	6MP	81	40	回数	10/1~10/12 6MP中断、10/13~11/18再開、11/19~中止: 好中球<500の為	6MP: 投与回数81%、中断のところでskip	
	後期維持相 1-8wk	6MP	88	50	回数	12/10~12/16: 6MP中断、12/17~12/30: 6MP(23mg)で再開、12/31~1/6: 中止、1/7~2/3: 再開: 好中球<500の為	6MP: 投与回数88%、中断のところでskip	
	後期維持相 17-24wk	6MP	88	44	回数	4/8~14: 6MP内服中止(4/5~再開): 肝障害 (AST148、ALT374)と好中球<500の為	6MP: 投与回数88%	注意文書送付
	後期維持相 9-16wk	薬以外			その他	身長体重を開始前に測定していない理由: 外来担当医が測定を忘れたため	身長体重測定日が11w前	
	後期維持相 17-24wk	薬以外			その他	身長体重を開始前に測定していない理由: 外来担当医が測定を忘れたため	身長体重測定日が19w前	
	後期維持相 25-32wk	薬以外			その他	身長体重を開始前に測定していない理由: 外来担当医が測定を忘れたため	身長体重測定日が27w前	
113	後期維持相 9-16wk	薬以外			その他	身長体重を開始前に測定していない理由: 測定し忘れです	身長体重測定日が12w前	注意文書送付
128	寛解導入相	L-ASP	89	92	回数	6/6: 肝機能異常あり、day13のL-ASP skip	L-ASP: 肝毒性grade3で1回スキップ	注意文書送付
129	早期維持相 1	6MP	75	59	回数	1/3~1/6: 6MP内服できず: 強い嘔気のため 1/28~2/8: 6MP一時中止: 骨髓抑制のため 2/9~: 6MPを1/2量に減量して再開: 骨髓抑制のため 2/16~2/25: 6MP一時中止: 骨髓抑制のため 2/26~: 6MP再開 3/11~: 6MP中止: 骨髓抑制のため	6MP: 投与回数75%、中断のところでskip	許容
	早期維持相 2	6MP	81	23	回数	4/6: day92遅延: BM抑制の為 4/15~: 6MP中止: BM抑制の為 4/27~: 6MP1/4量で再開、6/7まで投与	6MP: 投与回数81%、中断のところでskip	
131	早期維持相 1	6MP	78	65	回数	2/21(day48)~3/2: 10日間6MP中止: 2/19発熱あり、採血にて白血球数200/ $\mu$ l(2/17で1300/ $\mu$ l)、白血球減少+感染症の合併と判断し、G-CSF開始 3/3~: 6MP半量、19mg/日で再開: 2/24まで発熱持続した。3/3CRP(-)、症状消失、白血球数/好中球数、G-CSF非依存で1700/505で6MP半量で再開。感染の原因は特定できず、CRPは6.8mg/dlまで上昇。血小板は6.6万まで減少。抗菌薬や抗真菌剤にて軽快。 3/19: 6MP中止: 発熱のため	6MP: 投与回数78%、中断のところでskip	許容
132	CNS予防相	LV			量	効果判定未施行の理由: 予約忘れです	LV: 48hr1.30 $\mu$ M、72hr0.32 $\mu$ Mだが増量せず	許容
		薬以外			その他		その他: 効果判定既定期日以内に未実施、実施日次相day9	注意文書送付
134	早期強化相	薬以外			その他	効果判定未施行の理由: 検査漏れです	効果判定未施行(検査漏れ)	嚴重注意文書送付
135	後期強化相	TIT			回数	1/19: TIT未施行: 骨髓抑制が強く(grade4)、MAP、PC輸血を要する程度であったため中止した。	TIT: 施行回数2回中1回、規定外のskip	注意文書送付
143	CNS予防相	6MP	100	100	その他	grade4の肝毒性で治療を中断しなかった理由: 当初gradeの評価を、フローシートの添付資料、年齢別基準値の数値(AST40、ALT23)を用いず、院内の参照値、AST(12-35)、ALT(6-31)を用いており、誤ってgrade3と認識していました。grade4の評価は次コース開始してフローシートをお送りしてから訂正しました。なお、6MPはその間継続してしまっただけですが、2010/1/30 AST/ALT 539/537 maxに 2/1 336/517 2/3 149/407 と増悪なく経過していました。不手際がございましたことをおわび申し上げる次第です。	6MP: grade4の肝毒性で中断せず	注意文書送付

ALB-NHL03 No.	治療相	内容				担当医コメント	データセンターコメント	委員会コメント
		薬剤名	回数 (%)	総投与量	分類			
144	CNS予防相	薬以外			その他	1回目HD-MTX48hr血中濃度: 祝日で測定不可	1回目HD-MTX48hr血中濃度: 祝日で未測定 24hr: 118/ $\mu$ M、72hr0.08/ $\mu$ M	嚴重注意文書 送付
	再寛解導入相	DEX	100	115	量	DEX投与量115%の理由: 最大量を見おとしていました	DEX: 投与量115%、最大量の見落とし	注意文書送付
146	早期強化相	CPA	100	77	量	2/4～3/9: 化学療法の投与量を75%に減量: 患児は抗癌剤に対する感受性が高いため 3/2～3/7: 6MP内服を中断: 好中球0のため	CPA(1.0g): 投与量77%、CPA(500mg): 投与量76%、Ara-C: 投与量77%、6MP: 投与量76%、: 研代に相談の上	許容
		CPA	100	76	量			
		Ara-C	100	77	量			
		6MP	100	76	量			
CNS予防相	MTX	100	73	量	3/19、4/6、4/22: メソトレキセート減量: 過去の経過から薬剤感受性が高いため(角南先生に確認済み) 4/9～15: 6MP内服中止: 発熱のため、好中球0のため	MTX: 総投与量73%: 研代に相談済 6MP: 投与量61%	許容	
	6MP	100	61	量				
149	早期強化相	薬以外			その他	好中球開始基準を満たさず開始した理由: G-CSF使用により1000～2000/ $\mu$ lになった6日後の値です。血小板回復から2週間経っており、500/ $\mu$ l以上になるのを待つと治療間隔があき過ぎると思われるため、角南先生とも相談して治療を開始しました。	好中球500/ $\mu$ l以下で開始 血小板数は25.7万/ $\mu$ l	注意文書送付
	再寛解導入相	VCR	75	77	回数	day16～20: day16、18、20のロイナーゼを中止: day16にけいれん、意識障害が起こし、当初脳梗塞も疑われたため	VCR: 4回のところ3回: 痙攣、意識障害のため L-ASP: 6回のところ3回: 痙攣、意識障害のため	当初脳梗塞も疑われたため、臨床的に許容
		L-ASP	50	50	回数	day22: day22のオンコピンを中止: day16から始まる意識障害の遷延化のため		
後期強化相	TIT			量 回数	day29、day43: 髄注を中止: 10回目の髄注後にMTXによる脳症を来たし意識障害が遷延したため、その後の髄注の中止を研究代表者と相談の上決定しました。	TIT: 2回のところ施行せず(研究代表者に相談の上)	許容	
152	CNS予防相	薬以外			その他	開始基準を満たさずに開始した理由: 当院の血液像の結果は、採取翌日に出ること、早期強化相終了より2wk弱経過しこれ以上待てないと判断したため。	開始基準を満たさない好中球 285/ $\mu$ lで開始	注意文書送付
154	早期強化相	CPA	100	50	量	4/12: 急性肺炎再発のリスクを軽減するため、CPAを500mg/ $m^2$ /日に減量。再発なく順調に経過したため4/26は規定の量で施行: 巨大な膀胱性膿胞を形成しており、急性肺炎再発のリスクが高いと考えたため。 4/12～25: 急性肺炎再発のリスクを軽減するため、6MPを30mg/ $m^2$ /日に減量。再発なく順調に経過したため4/26からは規定の量で施行	CPA(1.0): 投与量50%、規定外の減量 6MP: day36～49投与量50%、総投与量75%、規定外の減量	急性肺炎後の膀胱巨大仮性のう胞があったため、臨床的に許容
		6MP	100	75	量			
CNS予防相	MTX	100	67	量	5/26、6/9、6/23: MTX減量、5/26 2mg/ $m^2$ (2180mg)、6/9 3g/ $m^2$ (3270mg)、6/23 5g/ $m^2$ (5450mg): 急性肺炎後の膀胱巨大仮性のう胞があり、HD-MTXの初回は2g/ $m^2$ に減量。排泄遅延があったがそれに伴う症状はなく、2回目は3g/ $m^2$ に増量。問題なかったため3回目は規定の量とした。	MTX: 投与量67%	許容	



5. 安全性

【有害事象 Grading】 - 治療相別、grade 3, 4 とその割合 - (寛解導入相 ~ 後期強化相)

治療相	寛解導入相				早期強化相				ONS 予防相				再寛解導入相				後期強化相								
	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)					
Hb	3	1	33%	0	0%	6	1	17%	5	83%	13	3	23%	1	8%	12	2	17%	2	8%	16	8	50%	7	44%
白血球	3	1	33%	2	67%	6	0	0%	6	100%	13	8	62%	4	31%	12	1	8%	11	92%	16	0	0%	16	100%
好中球	3	1	33%	2	67%	6	0	0%	6	100%	13	5	38%	6	46%	12	0	0%	12	100%	16	0	0%	16	100%
血小板	3	1	33%	0	0%	6	1	17%	4	67%	13	0	0%	1	8%	12	6	50%	2	17%	16	4	25%	11	69%
口内炎/咽頭炎	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
嘔吐	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
下痢	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	1	8%	0	0%	16	0	0%	0	0%
便秘	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
肺炎	3	0	0%	1	33%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
アミラーゼ	3	1	33%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
高血糖	3	1	33%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	1	8%	0	0%	15	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン	3	1	33%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	4	33%	3	25%	15	0	0%	0	0%
皮膚	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
クレアチニン	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
蛋白尿	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
血尿	3	1	33%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
Ccr24	1	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	8	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%	5	0	0%	0	0%
総ビリルビン	3	1	33%	2	67%	6	2	33%	0	0%	13	1	8%	1	8%	12	4	33%	0	0%	16	2	13%	1	6%
AST/ALT	3	2	67%	0	0%	6	1	17%	0	0%	13	5	38%	3	23%	12	7	58%	0	0%	16	6	38%	0	0%
左室機能	2	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	9	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%
呼吸困難	3	0	0%	1	33%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
中枢神経	3	0	0%	1	33%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	1	8%	16	0	0%	0	0%
末梢神経	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
感染症	3	2	67%	0	0%	6	4	67%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	5	42%	0	0%	16	3	19%	0	0%
疼痛	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%
アレルギー反応/ 過敏症	3	0	0%	0	0%	6	0	0%	0	0%	13	0	0%	0	0%	12	0	0%	0	0%	16	0	0%	0	0%

【有害事象 Grading】 続き - 治療相別、grade 3, 4 とその割合 - (早期維持相 1 ~ 後期維持相 33-40wk)

治療相	早期維持相1				早期維持相2				後期維持相1-8wk				後期維持相9-16wk				後期維持相17-24wk				後期維持相25-32wk				後期維持相33-40wk																
	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)	提出 枚数	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 4 (%)									
Hb	13	2	15%	0	0%	0	0%	0	0%	8	1	13%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	2	18%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%			
白血球	13	6	46%	7	54%	8	55%	3	38%	10	6	60%	0	0%	10	6	60%	0	0%	0	0%	11	8	73%	0	0%	1	5	45%	1	9%	7	5	71%	1	14%	7	0	0%	0	0%
好中球	13	2	15%	11	85%	8	82%	5	63%	10	6	60%	1	10%	10	6	60%	1	10%	0	0%	11	6	55%	2	18%	5	45%	1	9%	7	4	57%	2	29%	7	0	0%	0	0%	
血小板	13	0	0%	0	0%	8	18%	2	27%	8	1	13%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
口内炎/咽頭炎	13	0	0%	0	0%	8	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
嘔吐	13	0	0%	0	0%	8	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
下痢	13	0	0%	0	0%	8	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
便秘	13	0	0%	0	0%	8	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
肺炎	13	0	0%	0	0%	11	9%	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
アミラーゼ	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	1	9%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
高血糖	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	1	10%	0	0%	0	0%	11	2	18%	0	0%	1	9%	1	9%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
フィブリンゲン	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
皮膚	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
クレアチニン	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
蛋白尿	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
血尿	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
Cr24	4	0	0%	0	0%	2	0	0	0%	0	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	2	0	0%	0	0%	
総ビリルビン	13	5	38%	1	8%	11	9%	1	9%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	1	9%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
AST/ALT	13	7	54%	2	15%	11	5	45%	1	9%	8	3	38%	0	0%	10	3	30%	0	0%	11	4	36%	1	9%	4	36%	1	9%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%		
左室機能	5	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	3	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%	1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%		
呼吸困難	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
中枢神経	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
末梢神経	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
感染症	13	3	23%	0	0%	11	1	9%	0	8	1	13%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	1	14%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
疼痛	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
アレルギー反応 /過敏症	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	
その他 虫歯炎	13	0	0%	0	0%	11	0	0	0%	8	0	0%	0	0%	10	0	0%	0	0%	0	0%	11	1	9%	0	0%	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	7	0	0%	0	0%	

【重篤な有害事象概要】 寛解導入相開始時に発症した原疾患による有害事象は掲載なし。

患者情報	有害事象内容					委員会見解								
	発症日	発症時の therapy 名	分類	有害事象名	報告時の 転帰	概要	要因	因果関係	予期 される されない	grade	発症前 発症後	施設 継続 (医学 的判 断)	コメント	HP 掲 載
ALB - NHL 03 No.														
083	2009/08/07	後期維持相 17-24wk	肝臓	AST/ALT	軽快	後期維持相3サイクルでMTX(190mg)投与後7日でAST660IU/l ALT2006IU/lになった。治療中止肝臓薬剤点滴2週間で軽快したため肝臓薬剤内服しながら再開した。	MTX 190mg 6MP 76mg iv po	definitely	○	4	適切	可能	AST,ALTがgrade4となったが治療の中断と肝臓薬剤により速やかに軽快した。対応は適切である。	不要
083	2009/11/24	後期維持相 25-32wk	肝臓	ALT	軽快	後期維持相4サイクルでMTX(190mg)投与後4日でAST176IU/l ALT468IU/lになった。6MPを半量にした。同時に肝臓薬剤点滴施行10日後、肝機能異常継続ため6MP中止。最初から約3週間で軽快した。	MTX 190mg 6MP 76mg iv po	definitely	○	4	適切	可能	ALTがgrade4となり肝臓薬剤にて軽快した。grade4のときは6MPも減量ではなく中止して欲しい。	不要
093	2009/12/16	後期維持相 17-24wk	肝臓	ALT	軽快	後期維持相3サイクルDay25にAST330,ALT1532となったため治療を中断した。肝臓薬剤投与2週間で回復した。	MTX 95mg 6MP 40mg iv po	definitely	○	4	適切	可能	ALTがNCI-CTC grade IVとなった。対応は適切である。	不要
106	2009/12/29	後期維持相 9-16wk	肝臓	ALT	軽快	後期維持相2コース目day36でALT530とgradeIVとなり、治療中断し強ミノ使用14日で86まで軽快した。	MTX 135mg 6MP 54mg iv po	definitely	○	4	適切	可能	対応は適切である。	不要
111	2009/12/23	後期維持相 1-8wk	肝臓	ALT	軽快	後期維持相1クール治療中AST255,ALT515まで上昇した、治療中断し速やかに軽快した。	MTX 110mg 6MP 10mg iv po	definitely	○	4	適切	可能	対応は適切である。	不要
117	2009/08/03	早期維持相 1	肝臓	ALT	軽快	早期維持相1のday36終了後1週でALT590とgradeIVとなり、治療中断7日間で軽快した。	VCR 1.50mg CPA 510mg L-ASP 6100U iv div div	definitely	○	4	適切	可能	対応は適切である。	不要
126	2010/04/08	早期維持相 2	肝臓	ALT	治癒	早期維持相2の18週にAST157/ALT592となりALTがgrade4となった。すべての治療を2週間延期し改善した。	すべて	probably	○	4	適切	可能	対応は適切である。	不要
139	2010/03/31	後期強化相	肝臓	ビリルビン	治癒	後期強化相day5総ビリルビン値が3.4mg/dlとなった。JPLSG基準でgrade4に相当、NCI/CTCではgrade3に相当した。その後はJPLSG基準でもgrade3となったため治療継続でき(1.3~2.9)自然に軽快した。	すべて	probably	○	4	適切	可能	対応は適切。	不要

【重篤な有害事象概要】 続き

患者情報	有害事象内容					委員会見解								
	発症日	発症時のtherapy名	分類	有害事象名	報告時の転帰	概要	要因	因果関係	予期される されない	g r a d e	施設 発症前 発症後	治療 継続 (医学的判 断)	コメント	HP 掲載
ALB - NHL 03 No.														
141	2009/11/20	寛解導入相	凝固	フィブリノーゲン	治癒	寛解導入相L-ASP9回投与後、フィブリノーゲンが50mg/dl以下に低下した。そのまま経過観察したところ、4日後125mg/dlに軽快した。	L-ASP 4300U div	definitely	○	4	適切	可能	対応は適切である。	不要
149	2010/03/23	CNS予防相	肝臓	AST/ALT	治癒	一回目大量MTX+髄注後 AST761/ALT1177になった。二回目 AST683/ALT1001。三回目 AST632/ALT1322まで上昇した。いずれも 肝庇護剤投与と治療中断により速やかに 軽快した。	MTX 3.15g 6MP 16mg MTX 12mg	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。	不要
149	2010/04/05	CNS予防相	肝臓	AST/ALT	治癒	一回目大量MTX+髄注後 AST761/ALT1177になった。二回目 AST683/ALT1001。三回目 AST632/ALT1322まで上昇した。いずれも 肝庇護剤投与と治療中断により速やかに 軽快した。	MTX 3.15g 6MP 16mg MTX 12mg	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。	不要
149	2010/04/21	CNS予防相	肝臓	AST/ALT	治癒	一回目大量MTX+髄注後 AST761/ALT1177になった。二回目 AST683/ALT1001。三回目 AST632/ALT1322まで上昇した。いずれも 肝庇護剤投与と治療中断により速やかに 軽快した。	MTX 3.15g 6MP 16mg MTX 12mg	probably	○	4	適切	可能	対応は適切です。	不要
149	2010/05/15	再寛解導入相	神経学	意識レベルの低下	不明	再寛解導入相開始後2週間で頭痛、意識障害痙攣が認められ昏睡となった。 CT,MRIからは脳浮腫があり脳圧降下剤を使用し減圧した。治療は中断した。昏睡は2週間持続し、その後、皮質盲発語障害などが続いたが約2カ月で症状はほぼ回復した。	すべて	probably	○	4	適切	可能	原因はPRESであったと推定される。対応は適切。	不要
150	2010/01/04	寛解導入相	肝臓	ビリルビン	軽快	寛解導入相day32にAST214,ALT642,T-Bil 7.9mg/dlとなった。T-Bilはday34に11.3まで上昇した。寛解導入相の終わりのため保存的に経過観察し軽快した。肝不全兆候は認められなかった。	すべて	definitely	○	4	適切	可能	VCR、L-ASP、PSL等が原因と考えられる。対応は適切である。	不要
150	2010/01/04	寛解導入相	肝臓	ALT	軽快	寛解導入相day32にAST214,ALT642,T-Bil 7.9mg/dlとなった。T-Bilはday34に11.3まで上昇した。寛解導入相の終わりのため保存的に経過観察し軽快した。肝不全兆候は認められなかった。	すべて	definitely	○	4	適切	可能	VCR、L-ASP、PSL等が原因と考えられる。対応は適切である。	不要