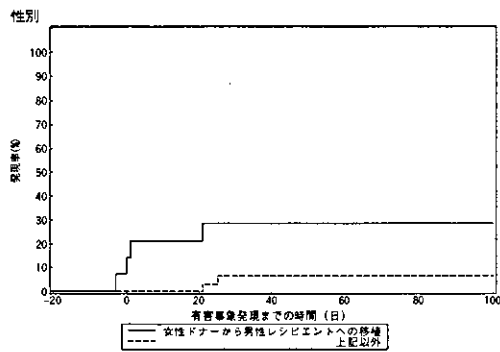
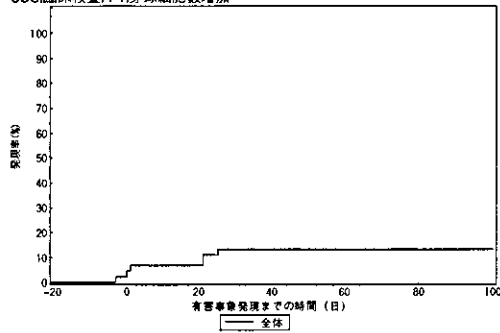


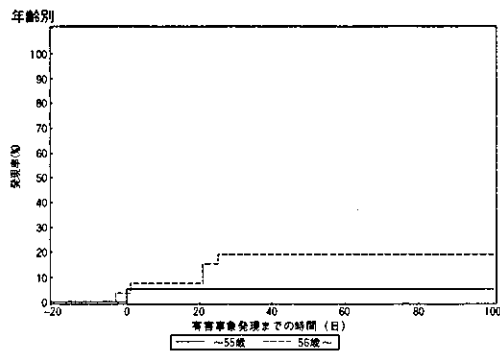
CTD,F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:臨床検査/PT:芽球細胞数増加



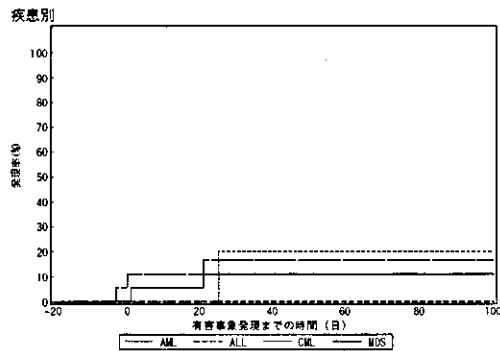
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 4.6099  
自由度 1  
P値 0.0318

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 4.8791  
自由度 1  
P値 0.0272



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.7117  
自由度 1  
P値 0.1908

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.6389  
自由度 1  
P値 0.2005

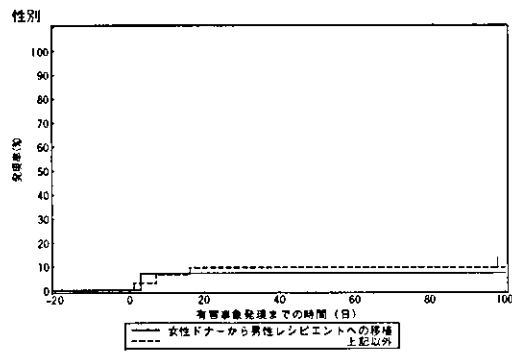
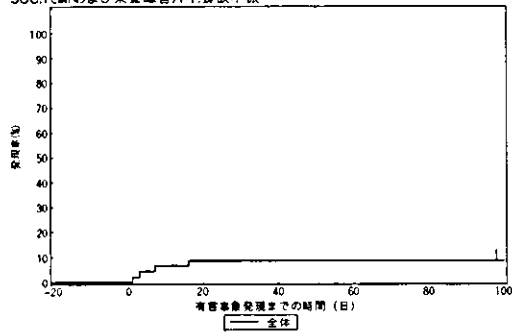


Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.9906  
自由度 3  
P値 0.8035

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.9898  
自由度 3  
P値 0.8037

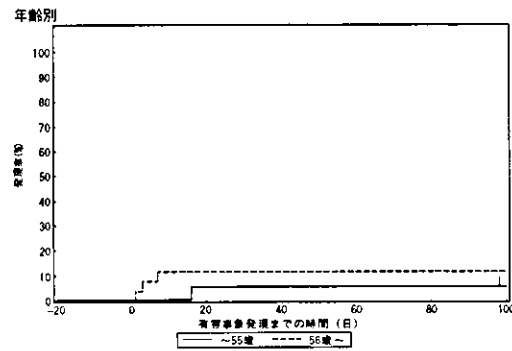
CTD.F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
 SOC:代謝および栄養障害/PT:食欲不振



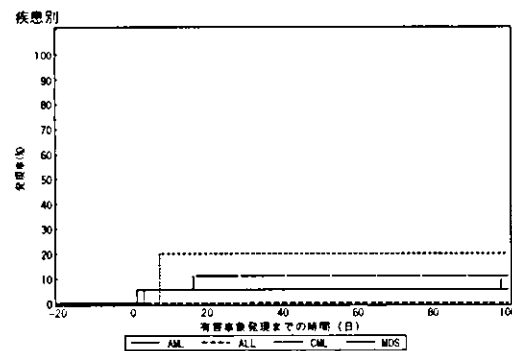
Log-Rank検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 0.0679  
 自由度 1  
 P値 0.7944

Wilcoxon検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 0.0617  
 自由度 1  
 P値 0.8038



Log-Rank検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 0.5692  
 自由度 1  
 P値 0.4506

Wilcoxon検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 0.6208  
 自由度 1  
 P値 0.4307



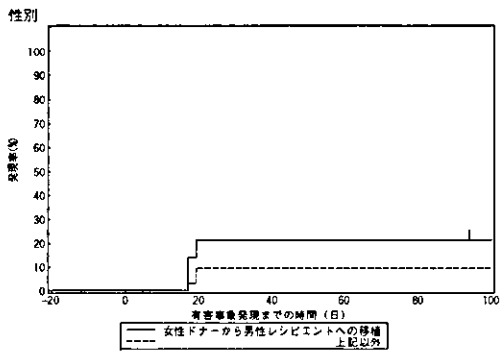
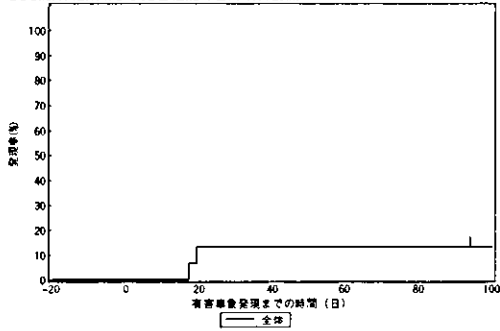
Log-Rank検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 1.4090  
 自由度 3  
 P値 0.7034

Wilcoxon検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 1.3400  
 自由度 3  
 P値 0.7197

CTD.F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

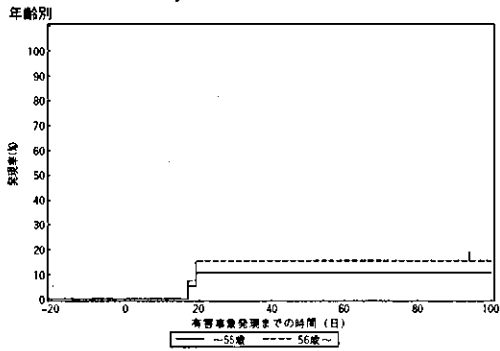
5件以上発生している有害事象の発生時間

SOC:筋骨格系および結合組織障害/PT:背腰痛



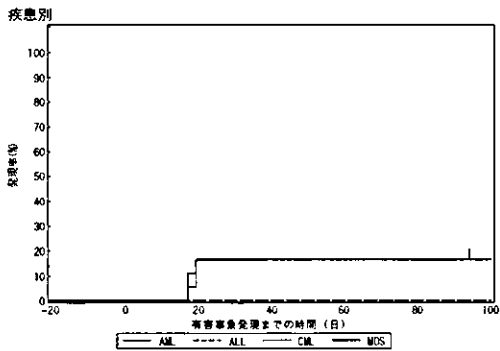
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.2231  
自由度 1  
P値 0.2688

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.2845  
自由度 1  
P値 0.2571



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.2183  
自由度 1  
P値 0.6403

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.2176  
自由度 1  
P値 0.6409

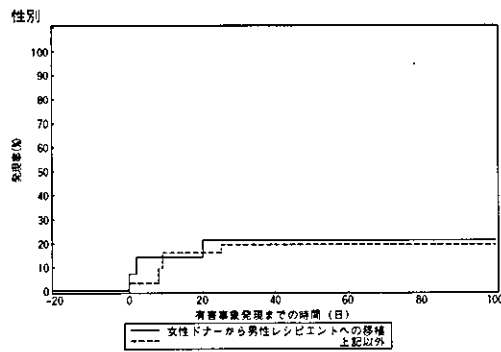
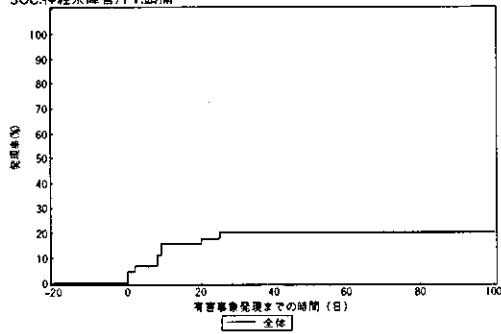


Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.6475  
自由度 3  
P値 0.6487

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.6478  
自由度 3  
P値 0.6486

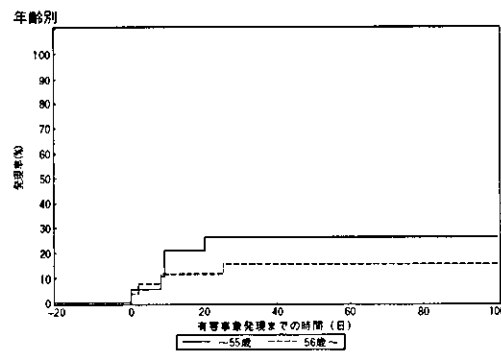
CTD\_F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:神経系障害/PT:頭痛



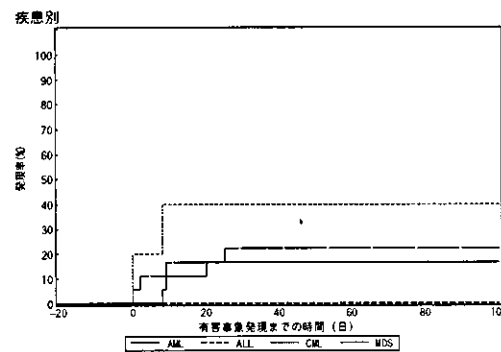
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0455  
自由度 1  
P値 0.8312

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0614  
自由度 1  
P値 0.8043



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.7351  
自由度 1  
P値 0.3912

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.6780  
自由度 1  
P値 0.4103

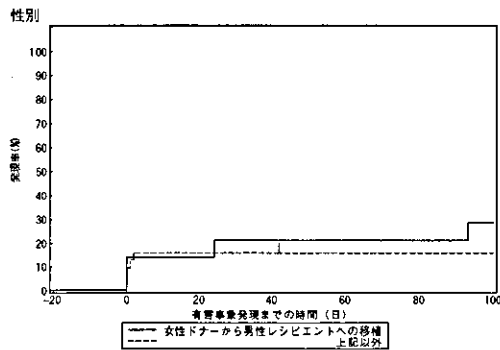
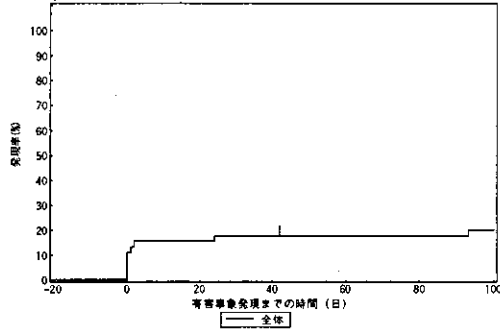


Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.8524  
自由度 3  
P値 0.4149

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 3.1494  
自由度 3  
P値 0.3692

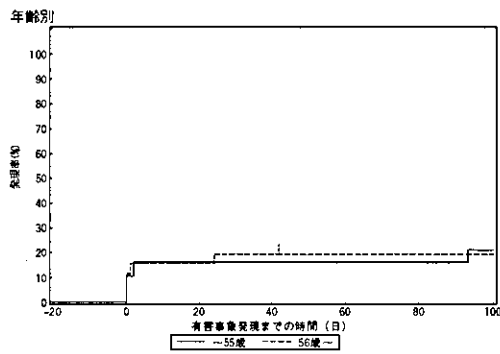
CTD,F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:精神障害/PT:不眠症



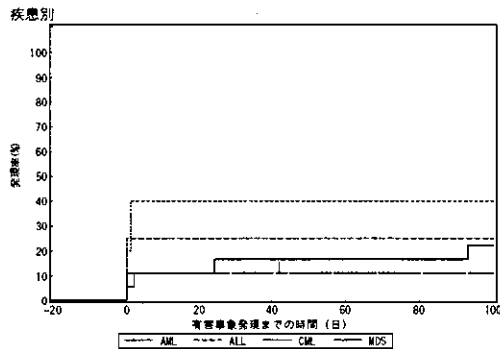
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.8092  
自由度 1  
P値 0.3683

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.6861  
自由度 1  
P値 0.4075



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0126  
自由度 1  
P値 0.9105

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0043  
自由度 1  
P値 0.9474

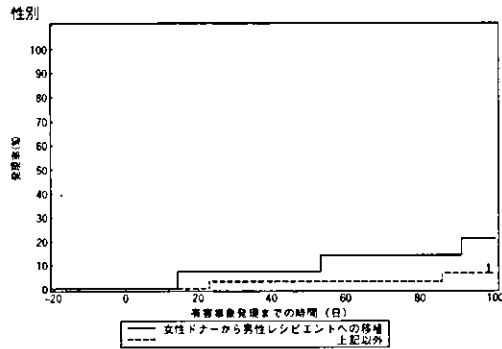
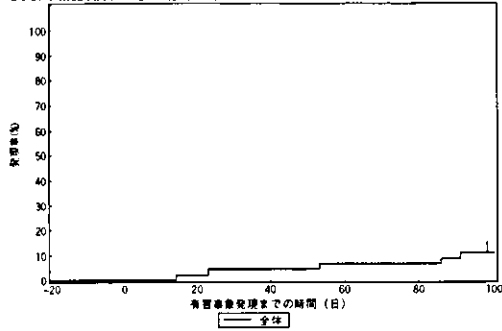


Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.3898  
自由度 3  
P値 0.4955

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.4260  
自由度 3  
P値 0.4888

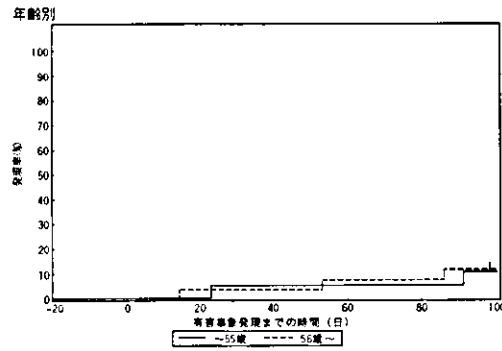
CTD.F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:呼吸器、胸郭および縦隔腫瘍/PT:咳嗽



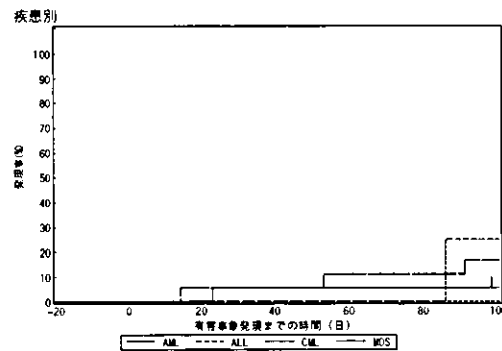
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.1908  
自由度 1  
P値 0.1388

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.1835  
自由度 1  
P値 0.1395



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0161  
自由度 1  
P値 0.8991

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0216  
自由度 1  
P値 0.8831

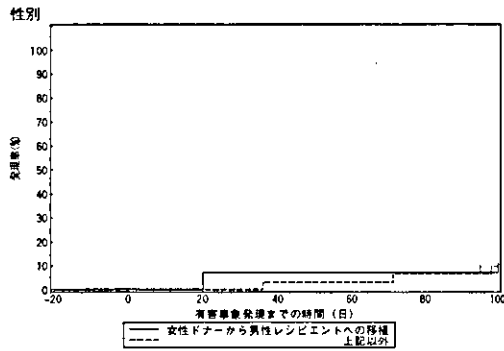
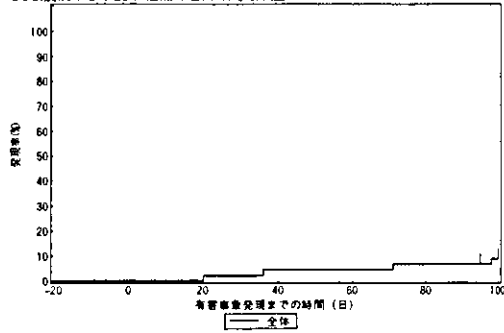


Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.3703  
自由度 3  
P値 0.4992

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 2.2821  
自由度 3  
P値 0.5160

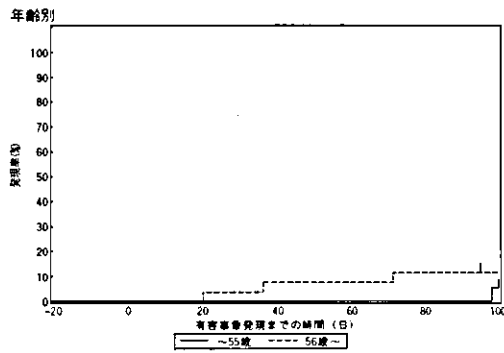
CTD\_F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:皮膚および皮下組織障害/PT:その程度



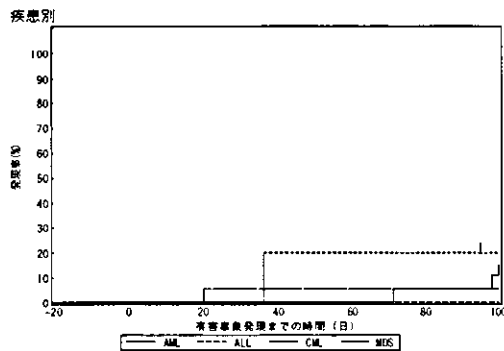
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0601  
自由度 1  
P値 0.8064

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0402  
自由度 1  
P値 0.8410



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.5856  
自由度 1  
P値 0.4441

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.6647  
自由度 1  
P値 0.4149

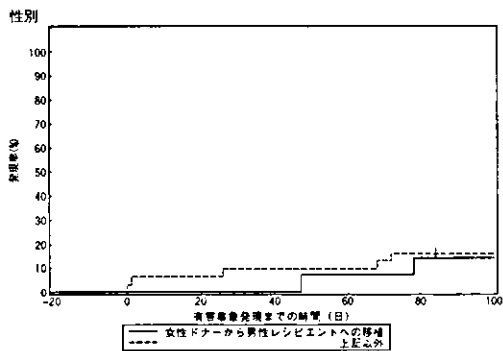
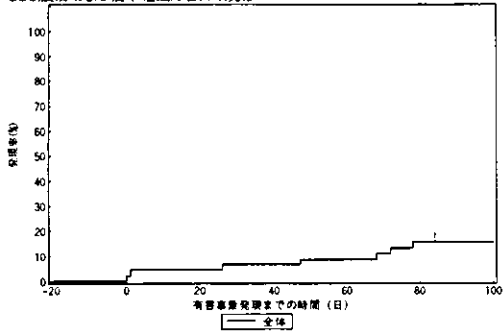


Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.6237  
自由度 3  
P値 0.6540

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.6066  
自由度 3  
P値 0.6579

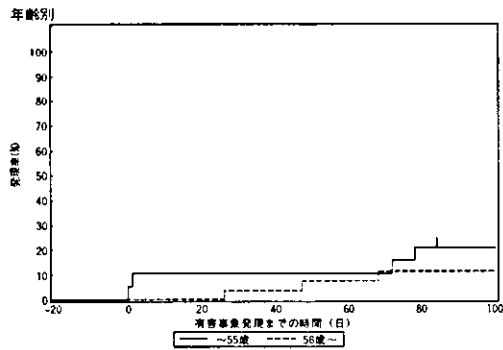
CTD\_F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:皮膚および皮下組織障害/PT:発疹



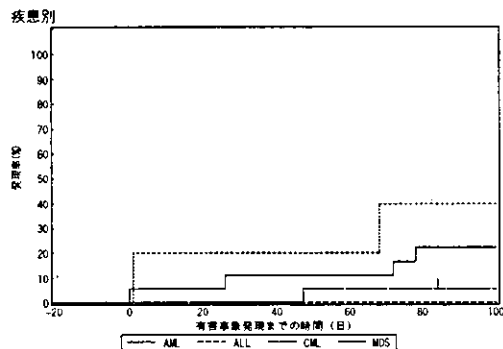
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0454  
自由度 1  
P値 0.8313

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.0725  
自由度 1  
P値 0.7878



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.7385  
自由度 1  
P値 0.3902

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.7373  
自由度 1  
P値 0.3905



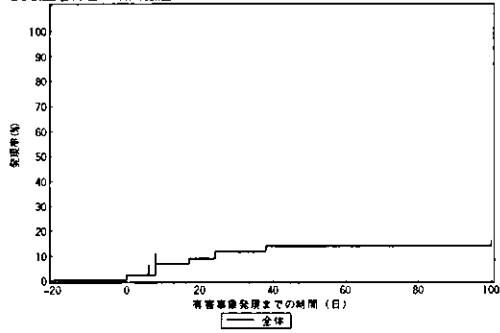
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 5.2344  
自由度 3  
P値 0.1554

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 5.2439  
自由度 3  
P値 0.1546

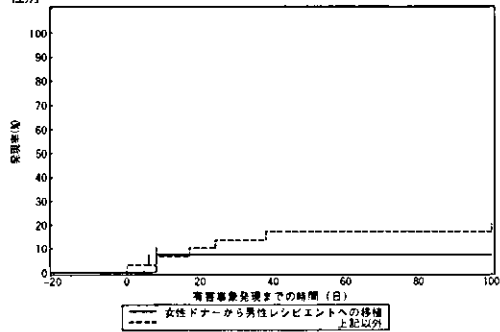


CTD.F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
 SOC:血管障害/PT:高血圧



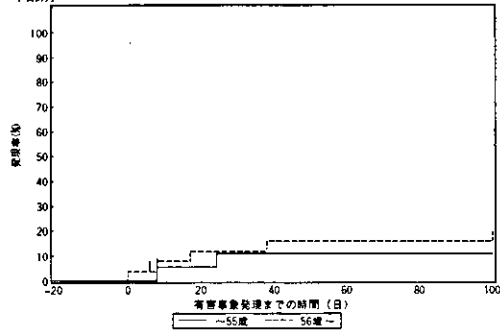
性別



Log-Rank検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 1.1230  
 自由度 1  
 P値 0.2893

Wilcoxon検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 1.0189  
 自由度 1  
 P値 0.3128

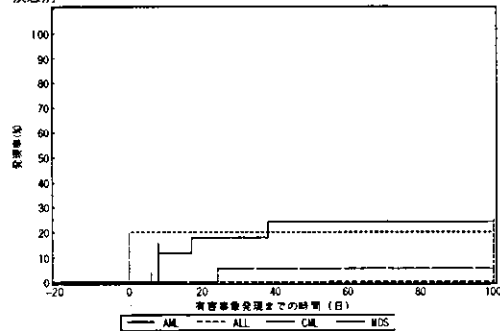
年齢別



Log-Rank検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 0.6106  
 自由度 1  
 P値 0.4346

Wilcoxon検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 0.5925  
 自由度 1  
 P値 0.4415

疾患別

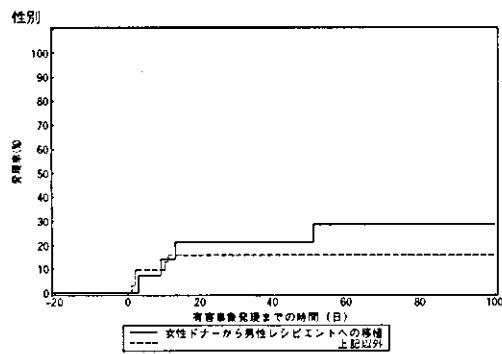
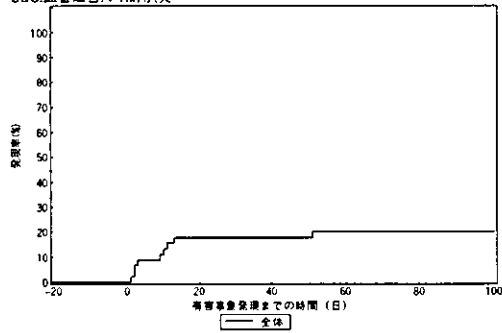


Log-Rank検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 2.4979  
 自由度 3  
 P値 0.4757

Wilcoxon検定  
 X<sup>2</sup>乗統計量 2.5839  
 自由度 3  
 P値 0.4603

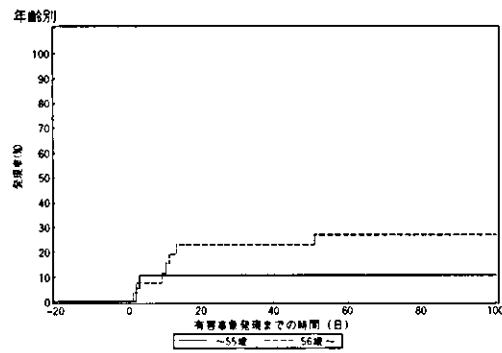
CTD.F3 多く見られる有害事象の背景因子による比較

5件以上発生している有害事象の発生時間  
SOC:血管障害/PT:肺炎



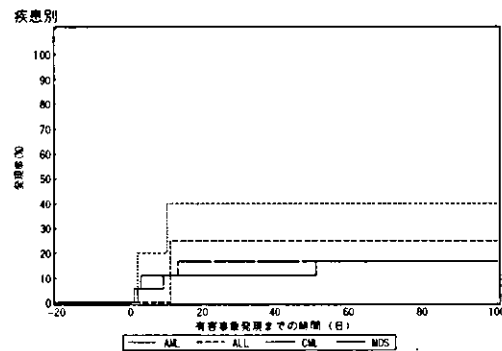
Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.7250  
自由度 1  
P値 0.3945

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 0.5397  
自由度 1  
P値 0.4626



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.6378  
自由度 1  
P値 0.2006

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.4705  
自由度 1  
P値 0.2253



Log-Rank検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.7604  
自由度 3  
P値 0.6236

Wilcoxon検定  
X<sup>2</sup>乗統計量 1.7984  
自由度 3  
P値 0.6153

## 14.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な副作用の一覧表

### 14.3.2.1 死亡症例の一覧表

本項目に関する表は、「10.1 患者の内訳」及び「12.3.3.1 死亡症例の分析及び考察」に記載している。

### 14.3.2.2 重篤な有害事象の一覧表

本項目に関する表は、「12.3.1.2 その他の重篤な有害事象」に記載している。

### 14.3.2.3 重要な副作用の一覧表

本項目に関する表は、「12.3.1.3 他の重要な副作用」に記載している。

## 14.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な副作用の叙述

### 14.3.3.1 死亡症例の詳細な経過

以下に死亡症例の詳細な経過と、これらの死亡症例が発生した際、本試験の継続・中止に関する方針を検討した際に使用した資料を添付する。

資料は、死亡症例 6 例、及び患者に末梢血幹細胞を提供したドナーの死亡例 1 例の併せて 7 例に関するものである。

患者・ドナーごとに、死亡日の早い方から順に添付する(R-021, R-028, R-005, R-017, R-027, R-009, D-009)。

安全性モニタリング報告書

|                                   |             |                           |                            |                                     |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| 報告書登録番号<br>63                     | 登録番号<br>021 | 緊急報告入手日<br>6/16/2003      | 原疾患・合併症<br>急性骨髄性白血病<br>高血圧 | 既往症<br>なし                           |
| 性別<br>女                           | 年齢<br>55    | 身長<br>149.6               | 体重<br>52.2                 |                                     |
| 副作用/有害事象名<br>Grade3-4の好中球減少を伴った感染 |             | 発現日<br>6/9/2003           | 転帰<br>死亡                   | 転帰日<br>6/15/2003                    |
| 試験薬との因果関係                         |             | F <sub>4u</sub><br>多分関連有り | C <sub>5a</sub><br>多分関連有り  | MTX<br>多分関連有り                       |
| 重篤・非重篤                            |             | 重篤・重篤と判断した理由<br>死亡        |                            | 死亡日 死亡の場合)<br>6/15/2003             |
|                                   |             |                           |                            | 重篤・重篤と判断した理由<br>報告された死因<br>敗血症性ショック |
|                                   |             |                           |                            | 剖検所見の有無<br>なし                       |

| 薬剤名          | 用法・用量                               | 開始日       | 終了日       | 使用理由     | 事象発現後の措置       | 副作用の発現情報・症状及び処置等の経過     |
|--------------|-------------------------------------|-----------|-----------|----------|----------------|-------------------------|
| リン酸フルダラビン    | 41mg/day 点滴                         | 1/9/2003  | 1/14/2003 |          | 変更せず           | [移植日] 1/17/2003<br>別紙参照 |
| ブスルファン       | 188mg/day 内服                        | 1/11/2003 | 1/12/2003 |          | 変更せず           |                         |
| シクロスポリン      | 150mg点滴～適宜増減                        | 1/16/2003 | 5/30/2003 |          | 中止             |                         |
| メトトレキサート     | 13.6mg(1/18), 9.5mg(1/20, 1/23), 点滴 | 1/18/2003 | 1/23/2003 |          | 変更せず           |                         |
| メチルプレドニゾロン   | 120mg/day 点滴                        | 6/3/2003  | 6/9/2003  | GVHD治療   | 減量 80mg/day)   |                         |
| ホスカルネット      | 0.312g/回 1日3回 点滴                    | 6/7/2003  | 6/15/2003 | CMV感染の治療 | 変更せず           |                         |
| パニペナム/ベタミプロン | 0.5g/day 点滴                         | 6/5/2003  | 6/9/2003  | 細菌感染の治療  | 中止             |                         |
| ミカファンギン      | 150mg/day 点滴                        | 6/4/2003  | 6/15/2003 | 真菌予防     | 変更せず           |                         |
| 酢酸オクノチド      | 100 μg/day 点滴                       | 6/4/2003  | 6/15/2003 | 下痢の治療    | 変更せず           |                         |
| ドパミン         | 300mg/day 点滴                        | 5/31/2003 | 6/15/2003 | 利尿、血圧安定  | 変更せず           |                         |
| フィルグラスチム     | 150 μg/day 点滴                       | 5/30/2003 | 6/9/2003  | 白血球増加促進  | 増量(300 μg/day) |                         |
| ジルチアゼム       | 300mg/day 点滴                        | 6/5/2003  | 6/9/2003  | 血圧安定     | 中止             |                         |
| オメプラゾール      | 40mg/day 点滴                         | 5/14/2003 | 6/15/2003 | 潰瘍予防     | 変更せず           |                         |
| 塩酸モルヒネ       | 20mg/day 点滴                         | 5/29/2003 | 6/9/2003  | 疼痛治療     | 中止             |                         |

|                 |   |
|-----------------|---|
| 担当医コメント<br>別紙参照 | 総括責任医師コメント<br><input type="checkbox"/> 試験中止<br><input type="checkbox"/> 試験継続 → (実施計画の変更 <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要)<br>別紙参照 |
|-----------------|---|



骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究～骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならびに急性GVHDの予防方法に関する検討～

安全性モニタリング報告書

|         |      |         |            |          |     |
|---------|------|---------|------------|----------|-----|
| 報告書登録番号 | 登録番号 | 緊急報告入手日 | 11/19/2003 | 原疾患-合併症  | 既往症 |
| 66.69   | 028  | 詳細報告入手日 | 11/25/2003 | 急性骨髄性白血病 | なし  |
| 性別      | 年齢   | 身長      | 体重         | 過敏症薬因    |     |
| 女       | 60   | 154     | 50         | なし       |     |

| 副作用/有害事象名 | 発現日        | 転帰 | 転帰日        | 試験薬との因果関係 |      |      |      |
|-----------|------------|----|------------|-----------|------|------|------|
|           |            |    |            | F組        | BU   | CSA  | MIX  |
| GVHD      | 9/20/2003  | 死亡 | 11/16/2003 | 関連なし      | 関連なし | 関連なし | 関連なし |
| CMV腸炎     | 10/14/2003 | 死亡 | 11/16/2003 | 関連なし      | 関連なし | 関連なし | 関連なし |
| 敗血症       | 11/10/2003 | 死亡 | 11/16/2003 | 関連なし      | 関連なし | 関連なし | 関連なし |
| 多臓器不全     | 11/15/2003 | 死亡 | 11/16/2003 | 関連なし      | 関連なし | 関連なし | 関連なし |

| 薬剤名             | 用法・用量   | 投与期間 | 開始日        | 終了日        | 使用理由      | 事象発現後の措置 | 副作用の発現情報、症状及び処置等の経過 |  |    |
|-----------------|---|------|------------|------------|-----------|----------|---------------------|--|----|
|                 |   |      |            |            |           |          | 重篤                  | 非重篤  |    |
| リン酸フルダラビン       | 54mg/日 静脈内投与  |      | 1/13/2003  | 1/18/2003  |           |          |                     |  |    |
| ブスルファン          | 288mg/日 経口内服  |      | 1/15/2003  | 1/16/2003  |           |          |                     |  |    |
| シクロスポリン(サンディエム) | 216mg 静注→ネオラル錠口へ適宜増減→サンディエム静注(150mg 9/25～)→135mg 9/28～) |      | 1/20/2003  | 10/15/2003 | GVHD予防 治療 | 中止       |                     | [移植日] 6/8/2003<br>10/1 発熱を認めC7HRPチエックしたところ(+)であり、デノジン開始。9/22のキメリスム検査では全血100%以上、Tcell 99.8%以上。10/5 下痢は血便となり尿100gぐらいたったため、ソルメト25mg投与した。GVHDはG↑stages3でG-N。10/14 血小版の増えが悪化傾向も認めチエックしたところ牙bg 80、FDP 10でありFFPも補充。10/16 下痢と尿あわせて4000g前後でありサイクロスポリンをプロログラフに変更。10/20 C7-HRP 800台と上昇しデノジン→ホスカビルに変更。10/24 LDH↑T-Bil↑しかLALP、γ-GTPはあまり上昇せず、GVHDの悪化よりTMAの合併を考慮してタクロロリムス中止。10/29 下血量減ってきておりLDH、T-Bil、Crとも低下。11/2 朝から高熱出現。カルベニンを中止しデノジンをシプロロキサリンに変更。11/5 C7-HRP また陽性となり、一旦中止していたホスカビル投与。11/6 朝から下血1000ml以上。データからTMAとCMV腸炎の合併と考え | 死亡 |
| プロログラフ          | 1.25mg 静注   |      | 10/16/2003 | 10/24/2003 | GVHD治療    | 中止       |                     |  |    |
| モダシン            | 1g/×2回/日 静注   |      | 9/20/2003  | 10/2/2003  | 感染症       | 中止       |                     |  |    |
| カルベニン           | 0.5g×2 or 3回/日 静注                                       |      | 10/3/2003  | 11/16/2003 | 感染症       | 変更せず     |                     |  |    |
| トリアード           | 500ml×1 or 2回/日 静注                                      |      | 9/20/2003  | 11/16/2003 | 栄養補給 脱水補正 | 該当せず     |                     |  |    |
| アミフリード          | 500ml×1回/日 静注   |      | 9/20/2003  | 9/26/2003  | 栄養補給 脱水補正 | 該当せず     |                     |  |    |
| フルカリック2号        | 1003ml×2回/日 静注  |      | 9/27/2003  | 9/29/2003  | 栄養補給 脱水補正 | 該当せず     |                     |  |    |
| フルカリック2号        | 1103ml×2回/日 静注  |      | 9/30/2003  | 11/17/2003 | 栄養補給 脱水補正 | 該当せず     |                     |  |    |
| ラクテック           | 500ml×1回/日 静注   |      | 9/27/2003  | 10/24/2003 | 低カルシウム血症  | 該当せず     |                     |  |    |
| 25%アルブミン        | 50ml×2本/日 静注  |      | 9/26/2003  | 11/5/2003  | 低カルシウム血症  | 該当せず     |                     |  |    |
| カルチコール5ml       | 1～2A×1/日 静注   |      | 9/26/2003  | 11/16/2003 | 高血糖       | 該当せず     |                     |  |    |
| ヒューマリンR         | 12～24単位 静注  |      | 9/30/2003  | 11/16/2003 | CMV抗原血症   | 該当せず     |                     |  |    |
| デノジン            | 250mg/日 静注  |      | 2003/9/30  | 10/18/2003 | 下血        | 該当せず     |                     |  |    |
| アドナ             | 50ml×1/日 静注   |      | 10/5/2003  | 11/16/2003 | 真菌血症に対して  | 中止       |                     |  |    |
| ジフルカン           | 200mg/日 経口→静注 (00/5～)                                   |      | 6/11/2003  | 11/6/2003  | GVHD治療    | 減量       |                     |  |    |
| ソルメドロール         | 125mg/日 静注  |      | 10/5/2003  | 10/18/2003 | GVHD治療    | 減量       |                     |  |    |
| プレドニン           | 60mg 静注→適宜漸減  |      | 10/19/2003 | 11/6/2003  | 低カルシウム血症  | 変更せず     |                     |  |    |
| KCL             | 20～60ml 静注  |      | 10/18/2003 | 11/16/2003 | CMV感染     | 変更せず     |                     |  |    |
| ホスカビル           | 5.4g×2/日 静注   |      | 10/19/2003 | 11/16/2003 |           |          |                     |  |    |

担当医コメント  
移植後100までは何ともなかったが、day100頃突然キメリスム上全血100%トナー、T cell 99.8%トナーとなり、同時に感冒様症状から下痢を起しGVHDを合併した。その後CMV腸炎やTMAを合併し、それぞれに対し処置したがコントロール十分されず。電解質異常、ビリルビン上昇によるけいれんも合併し、更に敗血症(起原因菌は同定されていない。10月下旬にも腸球菌による菌血症ありを合併し、ショック状態から死に至ったものと考えられた。試験薬との直接的因果関係はないものと思われる。CMV腸炎に関しては大腸の生検はしていないが、C7HRPが急激に高値になったのと、下痢、下血がひどくなったことで診断しました。

総括責任医師コメント  
□試験中止  
■試験継続 → (実施計画の変更 □要 □不要) 不要  
不幸にして、移植後GVHD、サイトメガロウイルス肺炎に引続く多臓器不全で死亡したが、同種移植に全般的に認められる事象であり、特に試験薬との直接的関連を示すものではない。

安全性モニタリング報告書

| 報告書整理番号         |   | 登録番号       |             | 緊急報告入手日     |      | 原疾患/合併症  |               | 既往症        |          |
|-----------------|---|------------|-------------|-------------|------|----------|---------------|------------|----------|
| 66.69           |   | 028        |             | 11/19/2003  |      | 急性骨髄性白血病 |               | なし         |          |
| 性別              |   | 年齢         |             | 身長          |      | 体重       |               | 診断症薬因      |          |
| 女               |   | 60         |             | 154         |      | 50       |               | なし         |          |
| 副作用/有害事象名       | 発現日                                     | 転帰         | 転帰日         | 試験薬との因果関係   |      |          | 重篤・重篤発症       | 死亡日(死亡の場合) |          |
|                 |   |            |             | CI          | BU   | CA       |               |            | MTX      |
| GVHD            | 9/20/2003                               | 死亡         | 11/16/2003  | 関連なし        | 関連なし | 関連なし     | 重篤            | 11/16/2003 |          |
| CMV肺炎           | 10/14/2003                              | 死亡         | 11/16/2003  | 関連なし        | 関連なし | 関連なし     | 重篤(重要と判断した理由) | 報告された死因    |          |
| 敗血症             | 11/10/2003                              | 死亡         | 11/16/2003  | 関連なし        | 関連なし | 関連なし     | 死亡            | 敗血症・多臓器不全  |          |
| 多臓器不全           | 11/15/2003                              | 死亡         | 11/16/2003  | 関連なし        | 関連なし | 関連なし     |               |            | 副作用の発現情報 |
| 薬剤名             | 用法/用量                                   | 開始日        | 終了日         | 投与期間        |      | 副作用の発現情報 |               |            |          |
| バンコマイシン         | 0.5g×2回/日 静注                            | 10/27/2003 | 11/3/2003   | 11/3/2003   |      | 中止       |               |            |          |
| ラシックス           | 20mg×1~3回/日 静注                          | 11/3/2003  | 11/7/2003   | 11/7/2003   |      | 該当せず     |               |            |          |
| インソルビドテープ EME   | 1日 1枚 貼付                                | 10/31/2003 | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 該当せず     |               |            |          |
| シプロキサロ          | 300mg×2/日 静注                            | 11/1/2003  | 11/3/2003   | 11/3/2003   |      | 中止       |               |            |          |
| ファンガード          | 300mg/日 静注                              | 11/7/2003  | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 変更せず     |               |            |          |
| 5%ブドウ糖          | 500ml×2回/日 静注                           | 11/8/2003  | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 変更せず     |               |            |          |
| ガスター            | 20mg×2回/日 静注                            | 11/7/2003  | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 変更せず     |               |            |          |
| 10%ブドウ糖         | 500ml×1/日 静注                            | 11/8/2003  | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 変更せず     |               |            |          |
| ソリタ4 KCL-カルチコール | ST4 200ml, KCL 40mEq, カルチコール 2A 全て/日 静注 | 11/13/2003 | 11/14/2003  | 11/14/2003  |      | 変更せず     |               |            |          |
| アレビアチン          | 250mg~500mg/日 静注                        | 11/11/2003 | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 該当せず     |               |            |          |
| コンクライ HMg       | 2A/日 静注                                 | 11/11/2003 | 11/11/2003  | 11/11/2003  |      | 該当せず     |               |            |          |
| カタボンHI 600mg    | 360mg/日 静注                              | 11/16/2003 | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 該当せず     |               |            |          |
| メイロン            | 3A/日 静注                                 | 2003/11/16 | 11/16/2003  | 11/16/2003  |      | 増量       |               |            |          |
| ノルバスク           | 5mg/日 静注                                | 6/20/2003  | 10/30/2003  | 10/30/2003  |      | 増量       |               |            |          |
| バクダ錠            | 4錠/日(夕食) 経口                             | 7/1/2003   | 10/29/2003  | 10/29/2003  |      | 該当せず     |               |            |          |
| サクジゾン           | 100mg 静注(38.5℃↑の発熱時に使用)                 | 10/20/2003 | 11/5/2003   | 11/5/2003   |      | 該当せず     |               |            |          |
| ロピオン            | 1/2~1A 静注(38.5℃↑の発熱時に使用)                | 10/20/2003 | 11/5/2003   | 11/5/2003   |      | 変更せず     |               |            |          |
| ベニロン            | 2本/日(10/10, 11/3, 4) 静注                 | 10/10/2003 | 11/4/2003   | 11/4/2003   |      | 変更せず     |               |            |          |
| チアドンcap         | 30mg/日 経口                               | 9/21/2003  | 2003/10/21頃 | 2003/10/21頃 |      | 変更せず     |               |            |          |
| エンテロノール         | 3g/日 経口                                 | 9/22/2003  | 10/5/2003   | 10/5/2003   |      | 変更せず     |               |            |          |
| ロベミンcap         | 3cap/日 経口                               | 9/22/2003  | 10/5/2003   | 10/5/2003   |      | 変更せず     |               |            |          |

### 安全性モニタリング報告書

|         |      |         |           |                              |
|---------|------|---------|-----------|------------------------------|
| 報告書管理番号 | 登録番号 | 緊急報告入手日 | 8/8/2002  | 既往症                          |
| 27      | 005  | 詳細報告入手日 | 8/14/2002 | 肺気腫(過敏性肺炎の疑いあり)<br>狭心症様症状の出現 |
| 性別      | 年齢   | 身長      | 体重        |                              |
| 男       | 61   | 171     | 55.3      |                              |
|         |      |         | あり        |                              |

| 副作用/有害事象名 | 発現日      | 転移  | 転移日       | 試験薬との因果関係 |      |      | 死亡(死亡の場合) |
|-----------|----------|-----|-----------|-----------|------|------|-----------|
|           |          |     |           | CR        | BU   | MTX  |           |
| 低酸素血症     | 8/7/2002 | 未回復 | 8/14/2002 | 関連なし      | 関連なし | 関連なし | 死亡        |
| 間質性肺炎     | 8/7/2002 | 死亡  | 9/24/2002 | 関連なし      | 関連なし | 関連なし | 死亡        |

| 薬剤名       | 用法・用量                        | 投与期間      | 終了日       | 使用理由 | 発現後の措置 | 副作用の発現情報、症状及び処置等の経過  |
|-----------|------------------------------|-----------|-----------|------|--------|--|
|           |                              |           |           |      |        |  |
| リン酸フルダラビン | 静脈内点滴 52mg/日                 | 3/31/2002 | 4/5/2002  |      |        | 移植日 4/8/2002   |
| ブスルファン    | 散剤 経口投与 264mg/日              | 4/2/2002  | 4/3/2002  |      |        | 02/8/14 移植後、経過観察にて退院し、外来で経過観察されていたが、2002年7月31日、呼吸困難感を自覚した。2002年8月7日の外来にてPaO2 52.8mmHg(Room Air)と悪化したため緊急入院となった。  |
| シクロスポリン   | 静脈注射 198mg/日                 | 4/7/2002  | 4/8/2002  |      |        | CT、単純X線にて8月7日の段階では両側の斑状の浸潤影を認めBPOOPを疑ってPSL 1mg/kg投与を開始。しか8月12日のCTでは両側性肺炎が両側に拡大しており著明な低酸素血症の増悪を認めた。   |
| シクロスポリン   | 経口投与 400mg/日から適宜減量 10mg/日で中止 | 4/9/2002  | 7/16/2002 |      |        | 8月12日よりステロイドパルス療法を開始、又、同日挿管の上、呼吸器管理とした。  |
| 血小板       |                              | 4/17/2002 | 4/17/2002 |      |        | 9/24 3日間のパルス療法後、2mg/kgでmPSLを2週投与し、1mg/kgに減量した。<br>呼吸器のweaningもすすんでいったが、IP再増悪をきたしPSLを增量。呼吸困難によるバイタルサイン変動があり、再度sedationを行いFiO2 100%の管理となった。<br>以降、FiO2を減じることはできず、シクロスポリン併用も試みたが改善なし。9月24日呼吸不全にて死亡。 |

担当医コメント  
試験薬は全て中止後であり、今回の低酸素血症及び間質性肺炎との関連は考えにくい。免疫抑制剤であるシクロスポリンについては、減量しながらも移植後9日まで継続投与していたのを中止したのをきっかけに、ドナー由来の免疫系が活性化され、GVHD様の病態を引き起こし、肺病変に関与したという可能性も否定できない。

総括責任医師コメント  
□試験中止  
■試験継続 → (実施計画の変更 □要 ■不要)  
左記コメントは妥当と考える。移植治療後には、同種免疫の操作による肺合併症は一定の率で発生することは避けることができない。



安全性モニタリング報告書

|         |      |         |                           |       |     |     |
|---------|------|---------|---------------------------|-------|-----|-----|
| 報告書整理番号 | 登録番号 | 緊急報告入手日 | 5/2/2003                  | 原疾患   | 合併症 | 既往症 |
| 53      | 017  | 詳細報告入手日 | 2003/5/13(追加報告:2003/5/29) | MDS   |     | なし  |
| 性別      | 年齢   | 身長      | 体重                        | MDS   |     |     |
| 男       | 59   | 163.5   | 57.5                      | 過敏症薬因 |     |     |
|         |      |         |                           | なし    |     |     |

| 副作用/有警事象名     | 発現日      | 軽微 | 転帰日       | 観察薬との因果関係 |        |     | 重篤/非重篤 | 死亡日/死亡の場合) |
|---------------|----------|----|-----------|-----------|--------|-----|--------|------------|
|               |          |    |           | FS        | ES     | MTX |        |            |
| 全身性アデノウイルス感染症 | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |
| 高K血症          | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |
| 血清クレアチニン値上昇   | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |
| ヘモグロビン低下      | 5/6/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |
| 血小板減少         | 5/6/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |
| 意識障害          | 5/6/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |
| 肝機能障害         | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003  |

| 薬剤名         | 用法・用量                          | 発学期間 | 開始日        | 終了日       | 使用理由       | 事象発現後の措置 | 副作用の発現情報、症状及び処置等の経過   |            |
|-------------|--------------------------------|------|------------|-----------|------------|----------|---|------------|
|             |                                |      |            |           |            |          | [移植日]   | 11/11/2002 |
| リン酸フルダラビン   | 点滴 39mg/day                    |      | 11/3/2002  | 11/8/2002 | 該当せず       |          | 02/11/11 同種末梢血幹細胞移植を施行する。11/22 血小板数が2万/ $\mu$ Lを超え、11/25好中球数が500/ $\mu$ Lを超え、生着を確認する。11/27 血小板数が5万/ $\mu$ Lを超える。12/10 退院となる。退院時のネオラーラル投与量は200mg/dayである。12/20 ネオラーラル 100mg/day内服に減量を開始する。  |            |
| ブスルファン      | 内服 244mg/day                   |      | 11/5/2002  | 11/6/2002 | 該当せず       |          | 03/11/10 キメリズム検査を行い、20%のレンチエン細胞を認める。1/17 実施計画書の投与通り、ネオラーラル15mg/dayに減量する。1/20 実施計画書の投与通り、ネオラーラル50mg/dayに減量する。03/2/6 キメリズム検査を行い、レンチエン細胞が10%未満となる。2/6 皮膚紅斑は36%、総ビリルビン値は1.4mg/dL、下痢は認められなかったため、grade Iの急性GVHDと診断し経過観察目的で再入院となる。2/7 下部消化管内視鏡検査を行い、生検にて急性GVHDと診断する。2/8 皮膚紅斑は36%、総ビリルビン値は1.4mg/dL、下痢量は1185ml/dayとなったため、grade IIIの急性GVHDと診断する。2/9 メチルプレドニゾン64mg/dayの投与を開始する。2/16 症状の増悪が無いため、メチルプレドニゾン30mg/dayに減量する。2/19 メチルプレドニゾン20mg/dayに減量する。3/16 下痢の増悪によりメチルプレドニゾン16mg/dayに減量する。3/24 下部消化管内視鏡検査により、大腸の潰瘍が残存しており、GVHDは改善していない。4/8 メチルプレドニゾン20mg/dayに減量する。4/21 肉眼的血尿が出現する。5/2 尿PCRにてアデノウイルス、BKウイルスを検出する。また、AST、ALT、LDの上昇を認め、他の感染症所見が認められないことから、全身性のアデノウイルス感染症と診断する。5/2 Ara-A 600mg/day投与を開始する。5/3 メチルプレドニゾン10mg/dayに減量する。5/6 意識障害が出現し、増悪したため、Ara-Aによる副作用も考え、5/8 Ara-Aの投与を中止する。 |            |
| シクロスポリン     | 183mg静注→適宜増減(発現時、点滴 100mg/day) |      | 11/10/2002 | 3/5/2003  | 該当せず       |          |   |            |
| メチルプレドニ     | 点滴 64mgより開始。発現時 20mg/day       |      | 2/9/2003   | 5/2/2003  | GVHDの治療    |          |   |            |
| ゾピラックス      | 点滴 250mg/day                   |      | 3/14/2003  | 5/2/2003  | 感染予防       |          |   |            |
| 強力ミノファアゲンシン | 点滴 100ml/day                   |      | 2/15/2003  | 5/11/2003 | 肝機能障害の改善目的 |          |   |            |
| ファンガード      | 点滴 150mg/day                   |      | 2/21/2003  | 5/11/2003 | 変更せず       |          |   |            |
| モダシン        | 点滴 2g/day(4/24のみ4g)            |      | 4/24/2003  | 5/2/2003  | 感染の治療      |          |   |            |
| アマカシン       | 点滴 200mg/day(4/24のみ400mg)      |      | 4/24/2003  | 5/2/2003  | 感染の治療      |          |   |            |

|         |            |
|---------|------------|
| 担当医コメント | 経路責任医師コメント |
| 別紙参照    | 別紙参照       |

安全性モニタリング報告書

|         |      |         |                          |       |     |     |
|---------|------|---------|--------------------------|-------|-----|-----|
| 報告書整理番号 | 登録番号 | 緊急報告入手日 | 5/2/2003                 | 原疾患   | 合併症 | 既往症 |
| 53      | 017  | 詳細報告入手日 | 2003/5/13(追加報告2003/5/29) | MDS   |     | なし  |
| 性別      | 年齢   | 身長      | 体重                       | 過敏症薬因 |     |     |
| 男       | 59   | 163.5   | 57.5                     | なし    |     |     |

| 副作用/有害事象名     | 発現日      | 転帰 | 転帰日       | 試験薬との因果関係 |        |     |        | 重篤 非重篤    | 死亡日 死亡の場合) |
|---------------|----------|----|-----------|-----------|--------|-----|--------|-----------|------------|
|               |          |    |           | Flu       | BU     | MTX | 重篤 非重篤 |           |            |
| 全身性アデノウイルス感染症 | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 5/17/2003 |            |
| 高K血症          | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 報告された死因   |            |
| 血清クレアチニン値上昇   | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 報告された死因   |            |
| ヘモグロビン低下      | 5/6/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 多臓器不全     |            |
| 血小板減少         | 5/6/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 死亡        |            |
| 意識障害          | 5/6/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 副検査所見の有無  |            |
| 肝機能障害         | 5/2/2003 | 死亡 | 5/17/2003 | 多分関連あり    | 多分関連あり |     | 重篤     | 無         |            |

担当医コメント

[高カリウム血症] 2003年5月2日より全身性アデノウイルス感染症に伴う尿量を認め、5月2日にはカリウム値が6.80(Mmol/L)に上昇し、5月2日よりカリウムの投与を中止し、5月3日グルコース インスリン療法を1回施行したところ、5月6日 3.4(Mmol/L)とカリウム値の上昇が止まり経過観察とした。5月11日より無尿となり以後持続的にカリウム値が上昇したため5月14日 グルコース インスリン療法を3回、5月14日 カルチコリド、血液透析を5月14日、15日施行し透析後のカリウム値はそれぞれ3.7(Mmol/L)、3.9(Mmol/L)と改善した。しかし、5月17日に血圧低下をきたし永眠される。本治療における薬剤の投与は終了しているが直接の因果関係は否定できない。

[血清クレアチニン値上昇] 2003年5月2日より全身性アデノウイルス感染症に伴う尿量を認め、血清クレアチニンは5月1日 2.0(mg/dL)から5月2日 3.5(mg/dL)に上昇した。5月2日より生食1000から1500ml/dayを施行し血清クレアチニンは5月7日 3.1(mg/dL)まで改善し経過観察とした。しかし、5月11日より無尿となり以後持続的に血清クレアチニンは5月15日 6.7(mg/dL)まで上昇する。血液透析を5月14日、15日に施行し透析後の血清クレアチニンはそれぞれ4.3(mg/dL)、4.4(mg/dL)となるも、5月17日に血圧低下をきたし永眠される。本治療における薬剤の投与は終了しているが直接の因果関係は否定できない。

[ヘモグロビン低下] 2003年4月21日より肉眼的血尿が出現。5月2日尿PCRにてアデノウイルス、BKウイルスを検出、またAST、ALT、LDの上昇を認め全身性アデノウイルス感染症と診断。5月2日よりAra-A 800(mg/day)投与を開始した。5月6日より意識障害出現、増悪したため、Ara-Aによる副作用も考え5月8日Ara-Aの投与を中止した。Ara-A及び血尿に伴うヘモグロビンの低下を考慮、濃厚赤血球を5月6日2単位、5月10日はヘモグロビン 5.8(g/dL)まで低下したため4単位、5月11日 4単位、5月16日 2単位投与しヘモグロビンの低下をコントロールした。しかし5月17日に血圧低下をきたし永眠される。本治療における薬剤の投与は終了しているが直接の因果関係は否定できない。

[血小板減少] 2003年4月21日より肉眼的血尿が出現。5月2日尿PCRにてアデノウイルス、BKウイルスを検出、またAST、ALT、LDの上昇を認め全身性アデノウイルス感染症と診断。5月2日よりAra-A 800(mg/day)投与を開始した。5月6日より意識障害出現、増悪したため、Ara-Aによる副作用も考え5月8日Ara-Aの投与を中止した。Ara-A及び血尿に伴う血小板減少の低下を考慮、血小板を5月6日15単位、5月10日 10単位、5月14日 20単位投与し血小板減少をコントロールした。しかし5月17日に血圧低下をきたし永眠される。本治療における薬剤の投与は終了しているが直接の因果関係は否定できない。

[肝機能障害] 2003年4月21日より肉眼的血尿が出現。5月2日尿PCRにてアデノウイルス、BKウイルスを検出、5月2日 総ビリルビン 8.4(mg/dL)、AST 1359(U/L)、ALT 796(U/L)、LDH 925(U/L)まで上昇を認め、全身性アデノウイルス感染症と診断。5月2日よりAra-A 800(mg/day)投与を開始した。5月6日より意識障害出現、増悪したため、Ara-Aによる副作用も考え5月8日Ara-Aの投与を中止した。5月10日より肝機能障害は改善せず、5月10日より深昏迷の状態となり5月17日に血圧低下をきたし永眠される。本治療における薬剤の投与は終了しているが直接の因果関係は否定できない。

[全身性アデノウイルス感染症] 2003年4月21日より肉眼的血尿が出現。5月2日尿PCRにてアデノウイルス、BKウイルスを検出、5月2日 総ビリルビン 8.4(mg/dL)、AST 1359(U/L)、ALT 796(U/L)、LDH 925(U/L)まで上昇を認め、他の感染症所見が認められないことから、全身性アデノウイルス感染症と診断した。5月2日よりAra-A 800(mg/day)投与を開始した。5月6日より意識障害出現、増悪したため、Ara-Aによる副作用も考え5月8日Ara-Aの投与を中止し経過観察とした。5月10日より深昏迷の状態となり5月17日に血圧低下をきたし永眠される。本治療における薬剤の投与は終了しているが直接の因果関係は否定できない。

総括責任医師コメント

試験中止  
試験継続 ⇒ (実施計画の変更) 不要 必要  
 不幸な経過をとったが、いずれも試験薬剤が有する免疫抑制作用が、直接的、間接的にウイルスなどの感染症の誘因となったことは否定できない。同種移植後には頻発する合併症と考える。

安全性モニタリング報告書

| 報告書整理番号       | 登録番号                       | 緊急報告入手日   | 4/28/2004               | 原疾患/合併症    | 既往症      |          |   |              |            |
|---------------|----------------------------|-----------|-------------------------|------------|----------|----------|---|--------------|------------|
| 73            | 027                        | 詳細報告入手日   | Day100以降の腫瘍による死亡の為、詳細なし | MDS (RAEB) | 肺炎 (2歳)  |          |   |              |            |
| 性別            | 年齢                         | 身長        | 体重                      | 過剰症薬因      | 胃潰瘍 (2歳) |          |   |              |            |
| 男             | 53                         | 175       | 78                      | なし         |          |          |   |              |            |
| 副作用/有害事象名     |                            | 発現日       | 転帰日                     | Flu        | BU       | CSA      | MTX   | 重篤/重篤        | 死亡日 死亡の場合) |
| 白血病による死亡 (重篤) |                            | 4/27/2004 | 死亡                      | 4/27/2004  | -        | -        | -   | 重篤/重篤と判断した理由 | 4/27/2004  |
|               |                            |           |                         |            |          |          |   | 死亡           | 報告された死因    |
|               |                            |           |                         |            |          |          |   |              | 副検査所見の有無   |
|               |                            |           |                         |            |          |          |   |              | 無          |
| 薬剤名           | 用法・用量                      | 投与期間      | 開始日                     | 終了日        | 使用理由     | 事象発現後の措置 | 副作用の発現情報、症状及び処置等の経過   |              |            |
| リン酸フルタラビン     | 点滴 54mg/day                | 6/23/2003 | 6/18/2003               | 6/23/2003  |          | 該当せず     | [移植日] 6/26/2003   |              |            |
| ブスルファン        | 内服 284mg/day               | 6/21/2003 | 6/20/2003               | 6/21/2003  |          | 該当せず     | [生着日] 2003/7/14 (day18) 好中球<500)  |              |            |
| シクロスポリン       | 213mg静注～適宜増減               | 9/1/2003  | 6/25/2003               | 9/1/2003   |          | 該当せず     | [退院日] 2004/3/6(day254)  |              |            |
| メトトレキサート      | day1 18.1mg, day3,6 12.7mg | 7/2/2003  | 6/27/2003               | 7/2/2003   |          | 該当せず     | {再入院日} 2004/3/15(day263)  |              |            |
|               |                            |           |                         |            |          |          | [再発日] 2004/3/18(day266)   |              |            |
|               |                            |           |                         |            |          |          | 2003年6月26日にMDS (RAEB)に対しミニ移植を施行。生着不全 (2003/9/10(day76 Neut<500に低下)、GVHDのため長期入院となり2004年3月6日(day254)に退院。  |              |            |
|               |                            |           |                         |            |          |          | しかしながら、2004年3月15日に肺炎のため再入院。入院時より末血にBlast出現。徐々にBlast増加、3月18日 (day266)に骨髓にて急性骨髄性白血病と診断。骨髓細胞の77%はHost Type。免疫抑制剤中止 (3月18日)にても改善せずBlastが増加するため、4月15日より化学療法を行った。 |              |            |
|               |                            |           |                         |            |          |          | しかしながら肺炎が増悪し、呼吸不全に至り4月27日(day306)PM6:19永眠された。   |              |            |
|               |                            |           |                         |            |          |          | 後治療] キロサイド30mg/day sc 2004/4/15～2004/4/26<br>アクラシニン 20mg/day iv 2004/4/15～2004/4/18   |              |            |

骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究～骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならびに急性GVHDの予防方法に関する検討～

安全性モニタリング報告書

|         |      |         |           |          |           |
|---------|------|---------|-----------|----------|-----------|
| 報告書整理番号 | 登録番号 | 緊急報告入手日 | 6/13/2003 | 原疾患・合併症  | 既往症<br>なし |
| 62      | 009  | 詳細報告入手日 | 7/10/2003 | 急性骨髄性白血病 |           |
| 性別      | 年齢   | 身長      | 体重        | B.O.     |           |
| 男       | 53   | 167     | 61.8      | 消化管出血    |           |

| 副作用/有害事象名                   | 試験薬との因果関係 |          |          |     | 重篤・非重篤       | 死亡日/死亡の場合) |
|-----------------------------|-----------|----------|----------|-----|--------------|------------|
|                             | F相        | BU       | CsA      | CTX |              |            |
| 細菌性肺炎疑い、起炎菌同定なし<br>B.O.の増悪) | 関連なし      | 関連なし     | 関連なし     |     | 重篤           | 6/8/2003   |
|                             | 転移        | 転移       | 転移       |     | 重篤           | 6/8/2003   |
|                             | 発現日       | 発現日      | 発現日      |     | 重篤・増悪と判断した理由 | 報告された死因    |
|                             | 5/20/2003 | 6/8/2003 | 6/8/2003 |     | 死亡           | 細菌性肺炎      |
|                             |           |          |          |     |              | 副検査員の有無    |
|                             |           |          |          |     |              | なし         |

| 薬剤名       | 用法・用量         | 投与期間      |           | 使用理由     | 発熱発現後の措置 | 副作用の発現情報・症状及び処置等の経過  |
|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|----------|--|
|           |               | 開始日       | 終了日       |          |          |  |
| リン酸フルダラビン | 40mg/day      | 6/11/2002 | 6/16/2002 |          |          | [移植日] 6/19/2002  |
| ブスルファン    | 216mg/day     | 6/13/2002 | 6/14/2002 |          |          | 02/12/16 自治医大医療センターにてB.O. s/o. 12/17 当院入院にてB.O. Dx. 3/17 B.O.増悪にて気管内挿管。3/25 気切となり呼吸器管理となる。4月以降、ステロイドの増減によるB.O.の増悪・軽快をくり返す。 |
| シクロスポリン   | 162mg静注～適宜増減  | 6/18/2002 | 4/10/2003 |          |          |  |
| ソルメトロール   | 20mg×2 静注     | 2/12/2003 | 6/8/2003  | B.O.加療目的 | 死亡にて中止   |  |
| チエナム      | 0.5g×1 静注     | 4/23/2003 | 6/8/2003  | 感染症疑い    | 死亡にて中止   | 5/20 胸部レントゲンにて左肺野に肺炎と思われる浸潤像を認める。6/8 午前中より血圧の低下を認め、尿量の減少、酸素圧の低下となる。午後11時8分 心停止となり死亡確認する。                                   |
| プログラフ     | 0.25mg/day 静注 | 4/10/2003 | 6/8/2003  | B.O.加療目的 | 死亡にて中止   |  |

|   |  |
|---|--|
| 担当医コメント   | 移植責任医師コメント   |
| 今回の死亡事象は、移植後合併症であるB.O.の経過中に肺炎と考えられる感染を合併したこと起因するものである。シクロスポリンは既に投与を中止しており、この度の件は一般移植医療に付随して起こった事象であり、試験薬との直接的因果関係は否定的である。 | <input type="checkbox"/> 試験中止<br><input checked="" type="checkbox"/> 試験継続 ⇒ (実施計画の変更 <input type="checkbox"/> 要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要)<br>担当医のコメントのように、移植後に通常に見られる事象であり、試験薬との直接的関係を考える根拠は極めて薄い。同種移植後には、試験薬とは直接関係なく、免疫学的機作に基づいた肺合併症が発生することは避けられない。 |