

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のある症例：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