

<VHR> B-1

項目	grade	VHR armB NEL_Con.C 1クール目						VHR armB Con.A 1クール目						VHR armB Con.B 1クール目								
		対象症 例数	grade3		grade4		grade5		対象症 例数	grade3		grade4		grade5		対象症 例数	grade3		grade4		grade5	
			症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
貧血	5	4	80%	0	0%	0	0%	4	4	100%	0	0%	0	0%	4	4	100%	0	0%	0	0%	
白血球減少	5	0	0%	5	100%	0	0%	4	0	0%	4	100%	0	0%	4	0	0%	4	100%	0	0%	
好中球減少	5	0	0%	5	100%	0	0%	4	0	0%	4	100%	0	0%	4	0	0%	4	100%	0	0%	
血小板減少	5	1	20%	4	80%	0	0%	4	0	0%	4	100%	0	0%	4	1	25%	3	75%	0	0%	
播種性血管内凝固	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
発熱性好中球減少症	5	3	60%	0	0%	0	0%	4	2	50%	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%	0	0%	
アレルギー反応	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
アナフィラキシー	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
左室収縮機能障害	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
発熱	5	1	20%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
水疱性皮膚炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
紅皮症	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
斑状丘疹状皮疹	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
腫瘍崩壊症候群	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
高血糖	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
腹水	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
下痢	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
イレウス	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
口腔粘膜炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
悪心	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
嘔吐	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
肺炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
血尿	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
蛋白尿	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
虫垂炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
気管炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
肺炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
カテーテル関連感染	5	1	20%	0	0%	0	0%	4	2	50%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
髄膜炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
中耳炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
咽頭炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
喉頭炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
敗血症	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
尿道感染	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
駆出率減少	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(AST)	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ALT)	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%	0	0%	
血清アミラーゼ増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
血中ビリルビン増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
クレアチニン増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
高トリグリセリド血症	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%	0	0%	
体重増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
フィブリンノーゲン減少	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	1	25%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
血中抗利尿ホルモン検査異常(SIADH)	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
無腐性壊死	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
頭蓋内出血	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
末梢性運動ニューロパチー	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
末梢性感覚ニューロパチー	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
発作	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
神経痛	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
意識レベルの低下	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
傾眠	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
低酸素症	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	
血栓塞栓症	5	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	4	0	0%	0	0%	0	0%	

<VHR>B-2

項目	治療コース grade	VHR armB NEL_Con.C 2クール目					
		grade3		grade4		grade5	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%
貧血	1	1	100%	0	0%	0	0%
白血球減少	1	0	0%	1	100%	0	0%
好中球減少	1	0	0%	1	100%	0	0%
血小板減少	1	0	0%	1	100%	0	0%
播種性血管内凝固	1	0	0%	0	0%	0	0%
発熱性好中球減少症	1	0	0%	0	0%	0	0%
アレルギー反応	1	0	0%	0	0%	0	0%
アナフィラキシー	1	0	0%	0	0%	0	0%
左室収縮機能障害	1	0	0%	0	0%	0	0%
発熱	1	0	0%	0	0%	0	0%
水疱性皮膚炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
紅皮症	1	0	0%	0	0%	0	0%
斑状丘疹状皮疹	1	0	0%	0	0%	0	0%
腫瘍崩壊症候群	1	0	0%	0	0%	0	0%
高血糖	1	0	0%	0	0%	0	0%
腹水	1	0	0%	0	0%	0	0%
下痢	1	0	0%	0	0%	0	0%
イレウス	1	0	0%	0	0%	0	0%
口腔粘膜炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
悪心	1	0	0%	0	0%	0	0%
嘔吐	1	0	0%	0	0%	0	0%
肺炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
血尿	1	0	0%	0	0%	0	0%
蛋白尿	1	0	0%	0	0%	0	0%
虫垂炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
気管炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
肺感染	1	0	0%	0	0%	0	0%
カテーテル関連感染	1	0	0%	0	0%	0	0%
髄膜炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
中耳炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
咽頭炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
喉頭炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
敗血症	1	0	0%	0	0%	0	0%
尿道感染	1	0	0%	0	0%	0	0%
駆出率減少	1	0	0%	0	0%	0	0%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(AST)	1	0	0%	0	0%	0	0%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ALT)	1	0	0%	0	0%	0	0%
血清アミラーゼ増加	1	0	0%	0	0%	0	0%
血中ビリルビン増加	1	0	0%	0	0%	0	0%
クレアチニン増加	1	0	0%	0	0%	0	0%
高トリグリセリド血症	1	0	0%	0	0%	0	0%
体重増加	1	0	0%	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン減少	1	0	0%	0	0%	0	0%
血中抗利尿ホルモン検査異常(SIADH)	1	0	0%	0	0%	0	0%
無腐性壊死	1	0	0%	0	0%	0	0%
頭蓋内出血	1	0	0%	0	0%	0	0%
末梢性運動ニューロパシー	1	0	0%	0	0%	0	0%
末梢性感覚ニューロパシー	1	0	0%	0	0%	0	0%
発作	1	0	0%	0	0%	0	0%
神経痛	1	0	0%	0	0%	0	0%
意識レベルの低下	1	0	0%	0	0%	0	0%
傾眠	1	0	0%	0	0%	0	0%
低酸素症	1	0	0%	0	0%	0	0%
血栓塞栓症	1	0	0%	0	0%	0	0%

<VHR>

項目	治療コース grade	対象 症例数	移植前処置					
			grade3		grade4		grade5	
			症例数	%	症例数	%	症例数	%
貧血		6	6	100%	0	0%	0	0%
白血球減少		6	0	0%	6	100%	0	0%
好中球減少		6	0	0%	6	100%	0	0%
血小板減少		6	0	0%	6	100%	0	0%
播種性血管内凝固		6	0	0%	0	0%	0	0%
発熱性好中球減少症		6	5	83%	0	0%	0	0%
アレルギー反応		6	0	0%	0	0%	0	0%
アナフィラキシー		6	0	0%	0	0%	0	0%
左室収縮機能障害		6	0	0%	0	0%	0	0%
発熱		6	0	0%	0	0%	0	0%
水疱性皮膚炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
紅皮症		6	0	0%	0	0%	0	0%
斑状丘疹状皮疹		6	2	33%	0	0%	0	0%
腫瘍崩壊症候群		6	0	0%	0	0%	0	0%
高血糖		6	0	0%	0	0%	0	0%
腹水		6	0	0%	0	0%	0	0%
下痢		6	0	0%	0	0%	0	0%
イレウス		6	0	0%	0	0%	0	0%
口腔粘膜炎		6	2	33%	0	0%	0	0%
悪心		6	1	17%	0	0%	0	0%
嘔吐		6	0	0%	0	0%	0	0%
肺炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
血尿		6	0	0%	0	0%	0	0%
蛋白尿		6	0	0%	0	0%	0	0%
虫垂炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
気管炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
肺感染		6	0	0%	0	0%	0	0%
カテーテル関連感染		6	2	33%	0	0%	0	0%
髄膜炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
中耳炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
咽頭炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
喉頭炎		6	0	0%	0	0%	0	0%
敗血症		6	0	0%	0	0%	0	0%
尿道感染		6	0	0%	0	0%	0	0%
駆出率減少		6	0	0%	0	0%	0	0%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(AST)		6	0	0%	0	0%	0	0%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ALT)		6	0	0%	0	0%	0	0%
血清アミラーゼ増加		6	0	0%	0	0%	0	0%
血中ビリルビン増加		6	0	0%	0	0%	0	0%
クレアチニン増加		6	0	0%	0	0%	0	0%
高トリグリセリド血症		6	0	0%	0	0%	0	0%
体重増加		6	0	0%	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン減少		6	0	0%	0	0%	0	0%
血中抗利尿ホルモン検査異常(SIADH)		6	0	0%	0	0%	0	0%
無腐性壊死		6	0	0%	0	0%	0	0%
頭蓋内出血		6	0	0%	0	0%	0	0%
末梢性運動ニューロパチー		6	0	0%	0	0%	0	0%
末梢性感覚ニューロパチー		6	0	0%	0	0%	0	0%
発作		6	0	0%	0	0%	0	0%
神経痛		6	0	0%	0	0%	0	0%
意識レベルの低下		6	0	0%	0	0%	0	0%
傾眠		6	0	0%	0	0%	0	0%
低酸血症		6	1	17%	0	0%	0	0%
血栓塞栓症		6	0	0%	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】(累積) 42症例87事象 (緊急報告:2、通常報告:85)

※報告分類、有害事象名の順に表示。前回までの報告分はグレイ背景表示

<緊急報告>

症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	二次報告日	(1)緊急一次報告(72時間以内に報告)	(2)緊急二次報告(15日以内に報告)	発生時期:治療コース名	発生時期:コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係の試験薬	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
14	社会医療法人明和会 中通総合病院	(2)緊急二次報告(15日以内に報告):緊急一次報告済みまたは一次と同時報告を含む	2012/7/2	2012/7/2	2012/7/5	プロトコール 治療中の死亡	血液培養からブルガリ・セレウスが検出され、敗血症病名が確定した。7月2日の午前2時半から発熱、嘔吐が出現し、心肺停止まで3時間と極めて早い経過だった。6月29日の採血結果で異常値は汎血球減少以外では低AT3血症(59%)のみで、血小板とAT3製剤の補充が行われている。	寛解導入療法 (IA)	治療中		敗血症	2012年6月6日より先行治療相開始。6月13日より寛解導入療法IA開始。PGRでday15:BM=M1にて臓器腫大も消失し、好中球減少に対し6月11日より予防的にオゼックス、ジフルカンの内服を行っていた。7月1日も平熱で、夕食を普通に全量摂取後入眠した。7月2日午前2:30から38.6℃の発熱と嘔気・嘔吐あり、吐物は食物残渣であった。午前4時になって体温37.8℃、嘔気・嘔吐が続くためナウゼリン坐薬を使用した。午前5時になっても嘔気続ため5時15分に末梢確保・点滴(リプラス1号500ml)開始した直後の午前5時30分に吐血、意識レベル低下、血圧低下あり、当直医師による心肺蘇生開始するも心停止、呼吸停止となり、ボスミン1A20分毎、合計12回投与にまったく反応せず、6時30分に気管内挿管するも肺出血あり、瞳孔散大した以降反射無し、RCC4単位、PPF250ml、PC:15単位、生食2000mlを急速静注しつつ心肺蘇生を続けるも反応なく、午前7時48分に死亡を確認した。蘇生中の採血結果はWBC:1610(3日前は160)、Hb5.5、Plt:6.2万、CRP:0.8、GOT/GPL=2540/1560、末梢血スメアでグラム陽性桿菌を多数認め、セレウス菌等による敗血症性ショックと診断した。解剖の承諾を得て解剖したが、主だったマクロの所見として、胃壁に多発性の出血点、肺出血、肝脾腫大を認め、骨髄は肉眼的には正常であった。	試験薬	DEX DNR L-ASP VCR TIT	definitely	死亡	2012/7/2
79	静岡県立こども病院	(2)緊急二次報告(15日以内に報告):緊急一次報告済み、または一次と同時報告を含む	2013/8/24	2013/9/2		プロトコール 治療中の死亡	8月22日よりPSL 0.2mg/kg/dayより開始、適宜漸増するも効果なく、病勢の悪化を認めた。24日朝に脳幹部を含む散在性頭蓋内出血を合併、25日にVCR+DEXの治療を前倒して行うも脳幹部出血の拡大にて自発呼吸および脳幹反射消失、生命予後が極めて不良であることから以後の原疾患に対する治療は中止、29日午前3時28分死亡した。	先行治療相	治療中		頭蓋内出血	5	8月24日朝に意識レベル低下を認めたため頭部CT施行したところ、脳幹部を含む散在性頭蓋内出血を認めた。人工呼吸器管理としたが25日にvilitaの変動あり、脳幹部出血拡大を認め、自発呼吸および脳幹反射の消失を確認、脳神経外科とも協議したが生命予後が極めて不良であったためドレーナージの適応はないと判断し、全ての治療を中止、緩和治療へと移行した。	原疾患	unlikely	死亡	2013/8/29



<通常報告>

行ラベル	G G T 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	カテーテル関連感染	フィブリノゲン減少	顔面筋脱力	血清アミラーゼ増加	血栓塞栓症	血中ビリルビン増加	高トリグリセリド血症	高血糖	腫瘍崩壊症候群	頭蓋内出血	敗血症	発作	発熱	発熱性好中球減少症	皮膚感染	盲腸炎	膵炎	総計	
SR:強化療法(M+L)																			1		1	
SR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)		2	3		2					2												9
SR:再寛解導入療法(II+L:IIIB+L)																				1		1
先行治療相					3							1					1					5
寛解導入療法(IA)		1	1		21	1	1	1	1	2			2	1	1			1				34
早期強化療法(IB)	2		3	1	4		1		1	2				5		2						21
HR:強化療法(HR1(1回目))										3	1											4
HR:強化療法(HR1(2回目))										2												2
HR:強化療法(NEL+HR3(2回目))														1		1						2
HR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)										5				1								6
総計	2	3	7	1	30	1	2	1	2	16	1	1	2	8	1	3	1	1	1	1	1	85

症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択・詳細	発症時期・治療コース名	発症時期・コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
1	埼玉県立小児医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/1/16	2012/3/24	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入療法la day 20 (1/16)のフィブリノゲン(Fib, 当院の最低基準値 160 mg/dl)が49 mg/dlと低下していた。出血・梗塞症状はみられず経過をみていたところ、Fibは61(1/18)→45(1/20)→58(1/23)→43(1/25)→53(1/27)と推移した。1/26のL-aspは発熱性好中球減少症により延期となったが、1/30にはFib 252 mg/dlと上昇を認めており、L-asp投与に伴う低下が考えられた。(a)身長92cm、体重13.0kg (b)L-asp計15,000 U/m <sup>2</sup> (3回投与後)、投与方法:筋注	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2012/1/27
3	公立大学法人横浜市立大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/3/19	2012/6/6	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	3/16/3/23nisonnzaitsitagasizennkelai	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2012/3/27
3	公立大学法人横浜市立大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/5/7	2012/6/7	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療後	発熱	4	high grade fever appeared due to blood stream infection.	試験薬	Ara-C CPA 6-MP		possibly	治癒	2012/5/21
5	琉球大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/4/23	2012/7/19	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療中	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	4/7ALT(223)AST(114)と検査値上昇あり、SMC開始。改善傾向にあったが、4/20より再度上昇する。4/23ALT(522)AST(482)SMC継続中。(a)早期強化療法:身長119cm、体重33.3kg(b)DEX:237.5mg、L-ASP:40000単位	試験薬	DEX L-ASP		probably	軽快	2012/5/1
17	久留米大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/17	2012/8/22	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療後	血清アミラーゼ増加	4	早期強化療法II治療中、の患者。II開始後Day25に嘔吐、腹痛を認め、採血にてアミラーゼ高値を認めた。L-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼによる急性膵炎と考え、絶食、膵炎治療薬、抗生剤を投与し、以後の治療を休止している。a.身長96.5cm、体重12.5kg、b.L-Asp総投与量65000IU/m <sup>2</sup> 、Day29腹部CTで腫瘍大を認めた。現時点では内科的治療で経過観察を行っている。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2012/8/22
21	新潟県立がんセンター新潟病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/6	2012/9/19	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入療法Ia中徐々にフィブリノゲンの低下がみられ、8/6の血液検査でフィブリノゲン40.2mg/dlと低値となる。症状は無く無治療で経過観察し8/20には272.3mg/dlまで改善。a.94.0cm、17.1kg、b.L-asp総投与量27,200IU	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2012/8/20
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/17	2012/9/19	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療後	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2012/9/14 day36 GOT 102、9/15 day37にDEX投与終了。9/17 day39 GOT 2242と上昇みられた。原因としては血球貧血症候群の併発が疑わしい。	試験薬	L-ASP VCR	血球貧血症候群	unlikely	治癒	2012/10/1
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/27	2012/9/19	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2012/8/27 day18 TG 1342と上昇。190.6cm 52.4kg L-ASP 1時間投与。15000単位投与時	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2012/8/31
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/5	2012/9/19	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2012/9/5 day27 L-ASP 37500単位 一時間投与 Fib<50 151cm 49.8kg	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2012/9/18
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/17	2012/9/19	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療後	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	2012/9/17 day36 GPT 233、9/17 day39 GPT 2835に上昇。血球貧血症候群が原因として疑われる。	試験薬	DEX		unlikely	治癒	2012/10/1
15	大阪医科大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/27	2012/10/9	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療後	敗血症	4	身長:153cm 体重:47kg、平成24年8月21日で早期強化療法終了(予定通り)。grade4の血液毒性あり。骨髄抑制中の8月27日より40度台の発熱を認め、抗生剤CFPM開始。翌日CVカテーテル血液培養よりstreptococcus mitisが検出され、抗生剤TEIC追加。GCSF開始。その後も40度の発熱持続し、第3病日には低酸素血症が出現。CT上両側肺炎、胸水貯留を認めた。MCFG、DRPMも追加。治療を続けたが発熱持続し、第7病日には酸素化困難、肺水腫をきたしたため、mPSLパルス療法を行った。以後は解熱し、呼吸状態も徐々に改善した。第10病日には骨髄回復傾向となり軽快した。	試験薬	Ara-C CPA L-ASP 6-MP		definitely	治癒	2012/9/14
22	佐賀大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/7/24	2012/10/27	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	L-asp投与に伴う想定しうる検査値異常としてFib減少あり。当院の方針としてFFP補充は行わず、そのまま慎重に経過観察のみ。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2012/10/27
24	東海大学医学部付属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/3	2012/11/8	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	治療とともにFib値が低下し、2012/9/3には<35mg/dlと測定範囲外まで低下した。特に出血症状はなし	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2012/9/12
24	東海大学医学部付属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/28	2012/11/12	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療中	フィブリノゲン減少	4	Fib値が38mg/dLまで低下(2012/10/6)した。出血症状はなし	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2012/10/15
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/10/21	2012/11/16	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	10月21日の血液検査にてフィブリノゲン50未満。同日までにロイナーゼが6回入っていた。FFP2単位を補充した。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2012/10/23



症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発生時期:治療コース名	発生時期:コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係の試験薬	因果関係疑いその他詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
20	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/10/24	2012/11/16	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(1B)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2012年10月24日TG 2081mg/dと上昇あり。ロイナーゼはこの日までに8回入っていた。脂肪制限食にし、MDSコーワの内服を行い、改善みられた。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2012/10/28
30	神戸大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/18	2012/11/26	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	L-ASP投与開始後、フィブリノゲン値が徐々に低下。9/18に41mg/dLでgrade 4となり、9/23に<35mg/dL(最低値)となった。出血傾向その他有害事象なく全身状態は安定。FFP投与は行わなかった。経過観察のみで、10/11に65mg/dLまで回復した。1a開始時の身長は170cm、体重は67kg、9/18までのL-ASP総投与量は44500単位、全て筋注投与。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2012/10/1
30	神戸大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/10/11	2012/11/26	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(1B)	治療中	フィブリノゲン減少	4	1aにてフィブリノゲン値が低下後、自然回復を待ったが、ベースには回復しないまま1bに進んだ。1bのL-ASP投与を開始後、再びフィブリノゲン値が低下し10/11にて43mg/dLとgrade4に至った。出血傾向その他有害事象なく全身状態良好のためFFPは投与せず経過観察のみを行った。その後徐々に回復。10/30に73mg/dL、11/3には144mg/dLとベース値に回復した。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2012/11/3
32	東海大学医学部付属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/28	2012/11/27	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	敗血症	4	2012/9/28:E.coliを血液培養で検出し、CPR+AMKにて改善 2012/10/12:Neisseria、2012/10/13:Capnocytophagaを血液培養で検出し、10/12からCPR+AMK、血液培養結果から翌日にMEPM+AMKに変更し改善	原疾患			probably	治癒	2012/10/20
10	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/11/28	2012/11/29	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L:IIb+L)	治療後	肺炎	4	2012年11月12日から24日にかけて再寛解導入療法(b+l)施行。抗腫瘍薬投与中には明らかな有害事象出現なし。11月28日より腹痛出現、11月29日早朝より頻回の嘔吐と腹痛の増強あり。血液検査で酵素の上昇、超音波検査と腹部CTで脾臓大と腹水貯留を認め、上記診断となった。a.身長118cm、体重21.1kg。b. L-Asp 210000U/m <sup>2</sup> 。寛解導入療法の40000U/m <sup>2</sup> は1時間点滴静注、残り170000U/m <sup>2</sup> は筋注。	試験薬	L-ASP		definitely	不変	2012/11/29
32	東海大学医学部付属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/11/22	2012/12/10	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(1B)	治療後	フィブリノゲン減少	4	2012/11/22に47mg/dLまで低下したが、11/26には改善した。特に臨床症状は認めなかった。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2012/11/26
39	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/12	2012/12/12	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(1B)	治療中	GGT増加	4	2012/12/12。朝の定期採血検査結果にて判明。症状なし。処置なし。a.身長170cm、体重55.2kg b.CPA 1600mg(div),Ara-C 1440mg(iv),L-asp 48600U(im),5MP 2134mg(po)	試験薬	Ara-C GPA L-ASP 6-MP		probably	不変	2012/12/12
44	兵庫県立塚口病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/11/9	2012/12/21	予期されるgrade4の非血液毒性		先行治療相	治療中	腫瘍崩壊症候群	4	2012/11/9 初発時末梢血 WBC 137万/μl、ALLと診断確定後 PSLの先行投与を行ったところ腫瘍崩壊症候群に伴う乏尿がみられ人工透析管理を行った。	試験薬	PSL		probably	軽快	2012/11/13
17	久留米大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/6/22	2012/12/26	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	血清アミラーゼ増加	4	寛解導入療法Day17の2012.6.22発症の緑膿菌による敗血症。血液培養より緑膿菌が検出された。当時のWBC200、ANC 12と著明な好中球減少症。発熱、全身倦怠感、口内炎を認め、抗生剤セフトロム、トブラマイシンを投与。38度以上の発熱を6日間認め、CRP最高値は8.16(発熱5病日)で軽快。寛解導入療法を5日間休止し、2012.7.5寛解導入療法を再開した。	試験薬	PSL DNR、VGR		probably	軽快	2012/8/22
40	北海道大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/11/4	2013/1/8	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	11/4、11/5、11/13、11/15の血液検査でフィブリノゲン<50mg/dL。特に処置なく自然に回復。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/1/8
15	大阪医科大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/21	2013/1/16	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L:IIa+L)	治療中	アラニン・アミノランスフェラーゼ増加	4	再寛解導入治療中、12月21日(Day25)にALT 448と上昇を認めた。肝底腫瘍を併用しながらgrade3まで低下したため、DEXは漸減を続け、そのまま治療を続行した。その後再上昇はなかった。	試験薬	DEX DXR L-ASP VGR		probably	軽快	2013/1/4
15	大阪医科大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/6	2013/1/16	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L:IIa+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	再寛解導入療法中の12月6日(Day10)にTG 3308と上昇した。食事療法、フェノフィブラート製剤内服を開始したが、TG<750 とならず、Day11のL-Aspはスキップした。その後 TG 524まで低下し、以後のL-Aspは予定通り投与した。12月21日(Day25)にTG 1106と再上昇した。フェノフィブラート内服を再開したが低下せず、2000以上となった。高血糖、ケトシスも伴ったため、漸減中のDEXは直ちに中止し、糖尿病性高TG血症の判断にてインスリンを開始した。以後は血糖、TG共に正常化した。	試験薬	DEX L-ASP		probably	軽快	2013/1/4

症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発症時期:治療コース名	発症時期:コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
18	東邦大学医療センター大森病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/20	2013/1/16	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(IB)	治療中	カテーテル関連感染	4	2012年8月17日WBC600、NEU108個のため、寛解導入でアスペルギルス肺炎の罹患があったためMKFGの予防投与を開始。18日、19日AraC投与、20日から38℃の発熱があり、血液培養陰性でFNとしてCMZ併用、AraCとGMP中止。以後発熱が持続し、21、22はGMPを内服したが、咽頭痛が強クファンタネスト併用開始し、23日から6MP中止。(治療中断と決定)以後発熱が持続し、26日から高熱で弛張熱パターンに。当初はFNとしてCMZ→OPRの対応していたが反復した血液培養で、27日から9月3日まで連続して血液培養が陽性(Staphylococcus epidermidis GNS coagulase negative staphylococcus Staphylococcus haemolyticus)を認め、CVを9月3日抜去した。全身状態が悪化し、強い消耗、口内痛、肛門痛が生じ、嘔吐、全身性浮腫を呈した。強い骨髄抑制のため、頻回の輸血に加えて、AMK→VCM+MEPM投与。γ-glb、Alb、G-CSF、AT3、FOYを投与。経過中8月25日にBP84、8月28日40.3度でHR170であった。明らかに意識障害の判定はないが、極めて状態は悪かった。WBC1000未満は8月15日から9月19日まで、G-CSFの影響がなく、1000を確保したのは、9月24日。予期せぬ高度な骨髄抑制、FN→菌血症一敗血症、ひき続いた低蛋白血症のために治療再開は10月15日でアモキシシリンからはずれ、6MP少量開始。幸い心内膜炎、脳膿瘍・肝・脾膿瘍の形成はなかった。本来であれば昨年8月中に御報告すべき事項でしたが、このように遅くなり大変申し訳ありませんでした。	試験薬	Ara-C OPA L-ASP		probably	軽快	2012/9/26
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/12	2013/1/18	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(IB)	治療中	敗血症	4	2012年12月10日より発熱、血液培養採取し、MEPM開始した。12月12日に10日の血液培養の結果、緑膿菌が検出されていたことが判明したため、GPFX開始した。高熱が約1週間持続するも、12月17日より発熱傾向。CRPも低下みられ、12月26日にはCRP陰性化した。	その他		骨髄抑制が敗血症の発症に 関与している可能性が考えら	probably	治癒	2013/1/18
38	鹿児島大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/7	2013/1/18	予期されるgrade4の非血液毒性	血球貪食症による骨髄細胞減少(GTGAEの10048580に該当)	早期強化療法(IB)	治療後	敗血症	4	2012/12/18に最後のエンドキサンを投与、12/20に発熱、敗血症(MRSとE.coli)と診断。しかし発熱続く。110まで減少した白血球数は12/31には350まで回復したが、その後再び減少し、2013/1/5には120まで低下。1/7 フェリチン 12713ng/ml、IL-2R 4487 U/mlと上昇、1/8 骨髄検査は低形成で、活性化したマクロファージと多数の貪食像を認め、血球貪食症と診断。同日からプレドニン 1mg/kg/dayを開始した。原因は特定できないが、敗血症に続発したと考えられる。	その他		血球減少期の敗血症(MRSとE.coliの重複)が原因の可能性あると考える	probably	軽快	2013/1/18
11	国立大学法人富山大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/10/1	2013/1/31	予期されるgrade4の非血液毒性		HR強化療法(HR1(1回目))	治療中	高トリグリセリド血症	4	2012年9月24日よりHR1第19週治療開始。9月24日治療開始前の血中TGは、308mg/dlであった。10月1日(第20週day8)TG 2313mg/dlと上昇あり。L-ASPによる高TG血症が疑われた。嘔気、腹痛、食欲不振あり、輸液を行った。10月4日TG 726mg/dlと低下しており、TG<750mg/dlのため、プロコロール通9day11のL-ASPを投与した。10月9日TG 167mg/dlと低下した。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2012/10/9
29	旭川医科大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/31	2013/2/14	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	8/20より先行治療開始。8/27よりIA開始した。その後、徐々にフィブリノゲン低下し、8/31に50以下となった。FDP、Dダイマーの上昇はなかったが、フラグミンを併用した。同日より予定通りL-ASP投与を開始したが、むしろフィブリノゲンは上昇傾向となった。身長166cm、体重53.1kg。総投与量VCR2mg、DNR47mg、PSL382.5mg、DEX64mg。	試験薬	PSL DEX DNR VCR		possibly	治癒	2012/10/5
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/2/22	2013/2/22	予期されるgrade4の非血液毒性		HR強化療法(HR1(1回目))	治療中	高トリグリセリド血症	4	強化療法1 day6にLASP投与。day9の血液検査でTG4326に上昇。身長151cm、体重48.2kg。LASP 5000K*16回 25000K*5回	試験薬	L-ASP		probably	不明	2013/2/22
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/2/22	2013/2/25	予期されるgrade4の非血液毒性		HR強化療法(HR1(1回目))	治療中	高血糖	4	2/22 BS 582と上昇。尿糖4+出現。a 46.2kg/151cm b DEX 10mg/m2*14days、5mg/m2*3days、2.5mg/m2*3days、1.25mg/m2/day*4day、20mg/m2*15days	試験薬	DEX		probably	軽快	2013/2/25
49	宮崎大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/2/24	2013/3/5	その他重大な医学的事象(下記に詳細入力)	早期強化療法開始が1W遅延したため	寛解導入療法(IA)	治療後	顔面筋脱力	2	day45から味覚障害出現、day47には右顔面神経麻痺出現した。頭部MRI、髄液検査異常なく、ウイルス性の顔面神経麻痺と診断しVACV+DEX投与を開始した。後日、VZV-IgGの著しい上昇を認め、VZV再活性化による顔面神経麻痺と判断。当初、day47から早期強化療法開始予定であったが、1W延期しday54から早期強化療法を開始した。 ※寛解導入療法終了後ですののでa,bに関しては提出シートをご参照ください。	試験薬	すべて		probably	軽快	2013/3/5
55	新潟大学医学部総合病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/3/23	2013/3/25	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013年3月23日(day 15)の血液検査で、フィブリノゲンが36mg/dlと低下。3月25日(day 17)では45mg/dlとやや上昇していたが、50mg/dl以下であった。出血症状なし。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/3/25
24	東海大学医学部付属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/2/19	2013/4/1	予期されるgrade4の非血液毒性		SR再寛解導入療法(II+IIA+L)	治療中	フィブリノゲン減少	4	治療とともにFib値が低下し、2012/2/19には46mg/dlと低下した。特に出血症状はなし。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/3/13
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/4/8	2013/4/22	予期されるgrade4の非血液毒性		HR強化療法(NEL+HR3(2回目))	治療後	敗血症	4	2013/4/7 WBC 200の状態 で23時過ぎに39.6℃の発熱。MEPM投与を開始しました。その後血液培養からstreptococcus thoraltensisが検出、敗血症と診断。4/9からTEIC.PAPMで加療、4/10からG-CSF使用しました。	その他		骨髄抑制	probably	治癒	2013/4/17
52	埼玉県立小児医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/3/4	2013/4/24	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013年3月4日の血液検査でフィブリノゲン49mg/dl。臨床症状なし。処置はせず。a.身長121cm、体重29.3kg、L-ASP投与量5000単位/回、5回、筋注。	試験薬	L-ASP		possibly	不変	2013/8/11



症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発生時期:治療コース名	発生時期:コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他:詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
27	日本赤十字社 成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/4/8	2013/5/3	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:強化療法(NEL+HR3(2回目))	治療後	発熱	4	2013/4/7 WBC 200の状態では23時過ぎに39.6°Cの発熱。MEPM投与開始しました。その後血液培養からstreptococcus thoraltensisが検出、敗血症と診断。4/9からTEIG,PAPMで加療、4/10からG-CSF使用しました。4/8夕方から10日昼まで40°Cを超える発熱がみられました。	その他		敗血症	probably	治癒	2013/4/10
54	公立大学法人福島県立医科大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/3/8	2013/5/12	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013年3月8日の血液検査でフィブリノーゲン41mg/dlと低下を認めました。	原疾患			possibly	不変	2013/5/12
52	埼玉県立小児医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/13	2013/5/16	予期されないうgrade3の非血液毒性		SR:強化療法(MH)	治療中	盲腸炎	3	5/12夜間より軽度腹痛あり。5/13腹痛強くなること、微熱を認めること、臨床所見から虫垂炎を疑い、腹部超音波検査を行い、虫垂炎の診断に至る。PS:血圧は保たれていること、白血球数200/μlであることから、抗生剤とG-CSFの治療を先行させた。現在、解熱傾向であり、白血球数の増加傾向を認めるため、骨髄が回復した時点で、待機的手術を予定中である。	その他	偶然	unlikely	軽快	2013/5/16	
34	昭和大学藤が丘病院	(5)追加報告(通常報告後)	2012/9/12	2013/1/4 2013/5/16	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	頭蓋内出血	5	2012.9.11 PPRにてday4に寛解導入療法を繰り返して開始。2012.9.12 朝方より意識混濁を認め、ベッドより転落。頭部を打撲したため緊急CTを施行したところ、DICによる頭蓋内の多発出血を認めた。2012.9.13 脳幹出血を来し、不可逆的な脳虚血状態となった。2012年9月6日 当科入院。WBC50万(blast95%), Hb11, Plt7.5万 骨髄検査を施行し、T-ALLと確定診断した。入院時の頭部CTでは異常所見を認めなかった。2012年9月7日 PSL先行投与開始。腫瘍崩壊症候群を予防するため、ラスブリカーゼを併用。2012年9月10日(PSL先行投与day4) WBC90万(blast97%)と上昇傾向で、PPRと判断。2012年9月11日 寛解導入療法を開始。DEX10mg/、VCR1.5mg/、DNR30mg/を投与。同日夕方より発熱を認め、夜間より不穏な状態が続く。2012年9月12日 午前8時頃に尿意を訴えてベッドから上体を起こすと同時に、横にふらつきながら頭部よりベッドから転落。頭部打撲を認めたため、緊急頭部CTを施行したところ、DICによる頭蓋内多発出血を認めた。呼吸器管理下にDICに対する支持療法と脳浮腫改善のための浸透圧利尿薬を併用し、DEXの投与は継続した。2012年9月13日 臨床試験の研究グループ担当者に今後の治療に関して相談し、以降の註記は省略し、L-ASPは予定通り施行する方針とした。同日17時頃より徐脈と血圧上昇を認め、瞳孔散大を確認した。緊急頭部CTを施行したところ、脳幹に及ぶ出血巣の拡大を認め、不可逆的な脳虚血の状態が示唆された。DEX以外の以降の化学療法は中止し、支持療法で経過を診ているが、改善を認めていない。2012年12月23日 死亡確認	試験薬	DEX DNR VCR	possibly	死亡	2012/12/23	
22	佐賀大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/4/10	2013/5/16	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:強化療法(HR1(2回目))	治療中	高トリグリセリド血症	4	強化療法HR1(2回目)を4月2日から開始して、4月10日(day9)に血液検査でTG:1928mg/dlまで上昇していたことが判明した。本人には特に症状はなかった。特別な治療は行わず経過観察し、day11のL-ASPは延期。4月15日(day14)にはTGの値は750mg/dlより下がったため延期していたday11のL-ASPを投与した。その後も高TG血症の再燃なく経過した。	試験薬	DEX L-ASP		definitely	軽快	2013/4/15
22	佐賀大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/15	2013/5/16	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	5月6日より再寛解導入療法(A+L)によるデキサメサゾン14mg内服開始を行った。5月13日(day8)DNR、VCR、L-ASP14000U投与を行った。10歳以上のためDEXは中止した。5月14日(day9)に左肘と両足首の疼痛を訴え、プルフェン内服するも痛みは改善しなかった。5月15日(day10)の血液検査でTG:3804mg/dlと上昇した。輸液2000ml/m <sup>2</sup> /day、ヘパリン8000U/day、ベザトール内服、低脂肪食で治療を行った。翌日にはTG:2576mg/dlに減少傾向になり、骨の痛みも自制範囲内である。	試験薬	DEX L-ASP		definitely	軽快	2013/5/16
55	新潟大学医歯学総合病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/20	2013/5/24	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療中	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	2013年5月20日(早期強化療法開始36日目)に、ALTが728U/Lと上昇。5月22日(開始38日目)には742U/Lと上昇。自覚症状無し。5月24日(開始40日目)には471U/Lまで低下。a.175cm, 56.5kg; b. L-ASP 80000単位/m <sup>2</sup> (138400単位) 筋注、6MP 1680mg/m <sup>2</sup> (2800mg) 内服 就寝前 分1	試験薬	L-ASP 6-MP	probably	軽快	2013/5/24	
62	愛知県厚生農業協同組合連合会 安城東生病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/22	2013/5/30	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	5月22日から現在も、フィブリノーゲン値が50mg/dl未満です。ロイカーゼの投与中です。出血に注意しながら経過を見ています。ATも低下しておりますが、ATは補充しております。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/5/30

症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発症時期:治療コース名	発症時期:コース内	CTCAE v4.0	g r a d e	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
18	東邦大学医療センター大森病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/20	2013/6/3	予期されるgrade4の非血液毒性		先行治療相	治療中	発熱性好中球減少症	4	2012年8月17日WBC600、NEU108個のため、寛解導入でアスベルギルス肺炎の罹患があったためMKFGの予防投与開始。18日、19日AraC投与。20日から38℃の発熱があり、血液培養陰性でFNとしてCMZ併用。AraCと6MP中止。以後発熱が持続し、21、22は6MPを内服したが、咽頭痛が強くフェンタネスト併用開始し、23日から6MP中止。(治療中断と決定)以後発熱が持続し、24日も血液培養陰性。26日から高熱で弛張熱パターンに。当初はFNとしてCMZ→CPRの対応していたが反復した血液培養で、27日から9月3日まで連続して血液培養が陽性(Staphylococcus epidermidis CNS coagulase negative staphylococcus、Staphylococcus hemolyticus)を認め、CVを9月3日抜去した。全身状態が悪化し、強い消耗、口内痛、肛門痛が生じ、嘔吐、全身性浮腫を呈した。強い骨髄抑制のため、頻回の輸血に加えて、AMK→VCM+MEPM投与。γ glib、Alb、G-CSF、AT3、FOYを投与。経過中8月25日にBP84、8月28日40.3度でHR170であった。明らかな意識障害の判定はないが、極めて状態は悪かった。WBC1000未満は8月15日から9月19日まで。G-CSFの影響がなく、1000を確認したのは、9月24日。予期せぬ高度な骨髄抑制、FN→菌血症→敗血症、ひき続いた低蛋白血症のために治療再開は10月15日で7日間からはずれ、6MP少量開始。幸い心内膜炎、脳膿瘍・肝・脾膿瘍の形成はなかった。	試験薬	Ara-C CPA L-ASP 6-MP	not related	治療	2012/9/22	
18	東邦大学医療センター大森病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/29	2013/6/3	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(1B)	治療中	発熱	4	2012年8月17日WBC600、NEU108個のため、寛解導入でアスベルギルス肺炎の罹患があったためMKFGの予防投与開始。18日、19日AraC投与。20日から38℃の発熱があり、血液培養陰性でFNとしてCMZ併用。AraCと6MP中止。以後発熱が持続し、21、22は6MPを内服したが、咽頭痛が強くフェンタネスト併用開始し、23日から6MP中止。(治療中断と決定)以後発熱が持続し、26日から高熱で弛張熱パターンに。当初はFNとしてCMZ→CPRの対応していたが反復した血液培養で、27日から9月3日まで連続して血液培養が陽性(Staphylococcus epidermidis CNS coagulase negative staphylococcus、Staphylococcus hemolyticus)を認め、CVを9月3日抜去した。全身状態が悪化し、強い消耗、口内痛、肛門痛が生じ、嘔吐、全身性浮腫を呈した。強い骨髄抑制のため、頻回の輸血に加えて、AMK→VCM+MEPM投与。γ glib、Alb、G-CSF、AT3、FOYを投与。経過中8月25日にBP84、8月28日40.3度でHR170であった。明らかな意識障害の判定はないが、極めて状態は悪かった。8月29日はほぼ一日中、40.40度であった。WBC1000未満は8月15日から9月19日まで。G-CSFの影響がなく、1000を確認したのは、9月24日。予期せぬ高度な骨髄抑制、FN→菌血症→敗血症、ひき続いた低蛋白血症のために治療再開は10月15日で7日間からはずれ、6MP少量開始。幸い心内膜炎、脳膿瘍・肝・脾膿瘍の形成はなかった。	試験薬	Ara-C L-ASP 6-MP	probably	軽快	2012/9/1	
18	東邦大学医療センター大森病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/28	2013/6/3	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(1B)	治療中	敗血症	4	2012年8月17日WBC600、NEU108個のため、寛解導入でアスベルギルス肺炎の罹患があったためMKFGの予防投与開始。18日、19日AraC投与。20日から38℃の発熱があり、血液培養陰性でFNとしてCMZ併用。AraCと6MP中止。以後発熱が持続し、21、22は6MPを内服したが、咽頭痛が強くフェンタネスト併用開始し、23日から6MP中止。(治療中断と決定)以後発熱が持続し、26日から高熱で弛張熱パターンに。当初はFNとしてCMZ→CPRの対応していたが反復した血液培養で、27日から9月3日まで連続して血液培養が陽性(Staphylococcus epidermidis CNS coagulase negative staphylococcus、Staphylococcus hemolyticus)を認め、CVを9月3日抜去した。全身状態が悪化し、強い消耗、口内痛、肛門痛が生じ、嘔吐、全身性浮腫を呈した。強い骨髄抑制のため、頻回の輸血に加えて、AMK→VCM+MEPM投与。γ glib、Alb、G-CSF、AT3、FOYを投与。経過中8月25日にBP84、8月28日40.3度でHR170であった。明らかな意識障害の判定はないが、極めて状態は悪かった。敗血症と診断した。WBC1000未満は8月15日から9月19日まで。G-CSFの影響がなく、1000を確認したのは、9月24日。予期せぬ高度な骨髄抑制、FN→菌血症→敗血症、ひき続いた低蛋白血症のために治療再開は10月15日で7日間からはずれ、6MP少量開始。幸い心内膜炎、脳膿瘍・肝・脾膿瘍の形成はなかった。	試験薬	Ara-C L-ASP 6-MP	probably	軽快	2012/9/1	
64	神奈川県立こども医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/6/3	2013/6/6	その他重大な医学的事象(下記に詳細入力)		寛解導入療法(1A)	治療中	血栓塞栓症	2	寛解導入療法後day33のLAsp防注後に痙攣発作を認めた。発症前、発症時、D-dimer、AT3は異常なし。CT、MRIで評価したところ、上矢状静脈洞に血栓を認め、また前頭葉から頭頂様の皮質に、微小多発血栓と梗塞後の微小出血を認めた。痙攣は群発しており、その都度ミダゾラムやラボナールでとん挫しているが、バルプロ酸の内服だけでは頓挫せず、ミダゾラムの持続を要している。day36に骨髄検査を行っており、形態学的にはCRFCM-MRD、PCR-MRD提出済み)。痙攣の群発から考えて、day37よりイーケブラの内服を重ねているが、今後のday40までの早期強化治療開始が難しいと考えられ、報告する。神経学的には麻痺を含めた神経学的後遺症は認めない。以下、発症時の詳細について記載する。day 33 L-Asp 11時に筋注その後 17時台に全身性けいれんあり自然に頓挫したが、その後群発し、計6回の痙攣を起こした。a 開始時122cm 41kgだが、肥満基準にのっとり体表面積1.04m <sup>2</sup> で、計算している。b 5200単位のL-Aspを計8回すべて筋注で終了している。	試験薬	L-ASP	probably	不変	2013/6/6	



症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発症時期:治療コース名	発症時期:コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
31	長崎大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/10/1	2013/6/6	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療後	高トリグリセリド血症	4	2012/10/01の血液検査にてTG 1008となるも症状はなし。翌日2012/10/03にはTG 349、2012/10/09にはTG 154と正常化した。 □ a身長116cm 体重23.2kg b 4,400U×8 筋注	試験薬	L-ASP		possibly	治癒	2012/10/10
31	長崎大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/10/1	2013/6/6	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療後	フィブリノゲン減少	4	2012/10/01にFib 49と減少する。2012/10/03にはFib 122、2012/10/05にはFib 214と正常化した。a身長116cm b体重23.2kg b 4400U×8	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2012/10/5
46	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/17	2013/6/10	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	平成24年12月17日の血液検査にて、フィブリノーゲン50mg/dl未満であった。症状なく経過観察のみで軽快。	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/6/10
23	旭川医科大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/8/13	2013/6/25	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入療法(IA)施行中の7/29よりフィブリノーゲンは100以下となっていたが、その後も徐々に低下し8/13に50以下となった。L-ASP終了後よりフィブリノーゲンは上昇し、8/20に88、8/22に121となった。出血傾向や血栓症はなく、FFP投与はおこなっていない。なおAT-IIIの補充はおこなった。L-ASPが原因と考えられる。身長123cm、体重24kg。4500単位×5回の2,2500単位を静注投与した。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/6/25
23	旭川医科大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/9/20	2013/6/25	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(IIb)	治療中	フィブリノゲン減少	4	早期強化療法(IIa)を8/30に開始後、徐々にフィブリノーゲンは低下。9/10で74となっていたが、9/20に50以下となった。9/22に59と上昇したが、9/26に再び50以下。10/1に133と上昇した。症状はなく、対処はしていない。身長124cm、体重24.5kg。L-ASPは4600単位を6回投与(総量27600単位)したところ発生。筋注投与。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/6/25
61	京都府立医科大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/4/26	2013/6/25	予期されるgrade4の非血液毒性		先行治療相	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入IA中(4/26)にFib:43と低下。PT: 67.4sと著明に延長しており、FFP4単位補充。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/5/16
42	香川大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/2	2013/6/28	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2013年5月2日と5月13日にTGが1000mg/dLとなるが、全身状態は安定していた。その後は低下	その他		偏食傾向あり	unlikely	軽快	2013/5/20
59	国立大学法人岐阜大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/11	2013/7/12	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	5月11日、ロイナーゼ8回目投与時の血液検査にてフィブリノーゲン30mg/dLであった。出血などの症状はなし。経過観察した。a)身長150.6cm、体重41.3kg、b)ロイナーゼ46,200単位 静注	試験薬	L-ASP		possibly	軽快	2013/5/16
39	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/12	2013/7/16	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(IIb)	治療中	GGT増加	4	2012/12/12、朝の定期採血検査結果にて判明。症状なし。処置なし。a身長170cm、体重55.2kg b.CPA 1600mg(div),Ara-C 1440mg(iv),L-asp 48600U(im),6MP 2134mg(po)	試験薬	Ara-C CPA L-ASP 6-MP		probably	軽快	2013/1/4
39	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2012/12/19	2013/7/16	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(IIb)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2012年12月19日: TG 1779mg/dl。朝の定期採血検査結果にて判明。症状なし。処置なし。a.身長170cm、体重55.2kg b.Ara-C 1800mg(iv),L-asp 56700U(im),6MP 2522mg(po)	試験薬	Ara-C L-ASP 6-MP		probably	軽快	2013/1/4
72	九州大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/7/15	2013/7/20	予期されないgrade3の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	皮膚感染	3	7月12日より左陰囊周囲の発赤(皮疹?)、37度台後半の発熱あり、15日よりはっきりとした水泡形成、皮疹の集簇あり、帯状疱疹と診断し、化学療法を中断、ACV開始した。	試験薬	DEX		probably	不変	2013/7/20
67	京都大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/6/28	2013/7/24	予期されるgrade4の非血液毒性		先行治療相	治療中	フィブリノゲン減少	4	先行治療開始後、徐々にFibrinogen値は低下傾向であったが、6月28日朝の採血にてFibrinogen <50mg/dlまで低下した。特に本人の訴えや他覚的症はなし。無治療経過観察にて再びFibrinogenは正常化した。	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/7/5
47	公立大学法人横浜市立大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/23	2013/7/29	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013/1/23 フィブリノーゲン42と低値。出血傾向がないため、経過観察し、早期強化療法終了後に、正常値に改善した。	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/3/1
47	公立大学法人横浜市立大学附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/6/24	2013/7/29	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013/6/24 フィブリノゲン45まで減少。出血傾向なく経過観察した。治療終了した2013/7/4に改善した	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/7/4
71	愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/6/13	2013/7/30	予期されるgrade4の非血液毒性		先行治療相	治療中	フィブリノゲン減少	4	白血球数が著明に増加していたTALL症例。初発時からDICの傾向があり、来院時からFOY併用。症状がないため、6月12日からブレドニン開始。フィブリノーゲンは、12日の85mg/dlから13日に40mg/dlに低下。FFP補充(6月13日および6月14日)。以後もフィブリノーゲン低め(14日59、15日86、以後100以上)で推移したが、白血球数減少とともにDICの所見は改善した。DICによる臨床所見は、採血部位の止血が少し困難であった以外は、特に症状なし。	原疾患		原疾患によるDICによると考えました。Predのよる腫瘍崩壊が助長した可能性はありませんが。	probably	不変	2013/6/19
73	浜松医科大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/7/18	2013/8/1	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入療法A day 28である7月18日にフィブリノーゲン <50 mg/dLに低下した。それ以前にロイナーゼは1回6000単位を6回予定通り投与されている。ロイナーゼによるものと判断し、経過観察としたところ、day 33(7月23日)にはgrade 3(68 mg/dL)となり、7月29日にはgrade 2(119 mg/dL)まで改善した。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/8/1

症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発症時期:治療コース名	発症時期:コース内	CTCAE v4.0	Grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他:詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
17	久留米大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/9	2013/8/5	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L)	治療後	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	2012.12.31 強化療法(A+L)開始。2013.1.9(Day 10)ALT2754と上昇。身体所見上倦怠感と不機嫌を認めた。化学療法(特にDEXA)による肝機能障害と判断したが、そのまま化学療法を継続した。肝庇護剤として強力ネオミノファーゲンCを1日1回投与し、経過観察した。その4日後のDay14にはALT439まで低下。Day25には32まで低下した。強力ネオミノファーゲンCはDay1016まで投与(7日間)した。 a.身長:98.7cm、体重:13.6kg b.総投与量:デカドロン 60mg 経口投与。	試験薬	DEX		probably	軽快	2013/2/13
17	久留米大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/9	2013/8/5	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L)	治療中	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2012.12.31 強化療法(A+L)開始。2013.1.9(Day 10)AST 1362と上昇。身体所見上倦怠感と不機嫌を認めた。化学療法(特にDEXA)による肝機能障害と判断したが、そのまま化学療法を継続した。肝庇護剤として強力ネオミノファーゲンCを1日1回投与し、経過観察した。その4日後のDay14にはALT41まで低下。Day25には19まで低下した。強力ネオミノファーゲンCはDay1016まで投与(7日間)した。 a.身長:98.7cm、体重:13.6kg b.総投与量:デカドロン 60mg 経口投与。	試験薬	DEX		probably	軽快	2013/1/15
40	北海道大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/7	2013/8/12	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療後	血中ビリルビン増加	4	治療中後半より血液検査にて総ビリルビン値が上昇傾向にあり、治療終了後まもなく発熱。血液培養よりStreptococcus mitis, MRSEを検出。総ビリルビン値は11.2まで上昇。ビリルビン上昇の原因は治療薬剤と考えられるが、Grade4まで達したことについては敗血症が増悪因子となった可能性大。敗血症に対する治療にともなって改善、治癒。	試験薬	Ara-C 6-MP	敗血症	probably	治癒	2013/1/31
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/7/23	2013/9/4	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:強化療法(HR1(2回目))	治療中	高トリグリセリド血症	4	7月21日にロイナーゼ21000単位投与、7月23日の採血にてTG 1754と上昇あり。MDSコーワ内服と脂質制限食を行い、7月25日にはTG 200と低下がみられた。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/9/4
67	京都大学医学部附属病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/8/5	2013/10/9	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療中	敗血症	4	2013年7月13日より早期化学療法を開始。その後は特に異常なく経過していた。8月5日朝も身体所見に異常なく、白血球1300/μl、好中球82.0%と血球数は保たれていた。17時に38.0℃の熱発あり。全身状態は良好で活気も良好。血液培養採取後ファーストシリン100mg/kg/dayを開始した。夜間に40℃まで上昇するも、8月7日より解熱した。8月5日に採取した血液培養から後日Klebsiella oxytocaが発育したが、その後の再検では陰性化していた。	その他		カテーテル感染が疑われた。	possibly	軽快	2013/10/9
27	日本赤十字社成田赤十字病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/2/22	2013/10/15	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:強化療法(HR1(1回目))	治療中	高トリグリセリド血症	4	強化療法1 day6にLASP投与。day9の血液検査でTG4326に上昇。身長151cm、体重46.2kg。LASP 5000K*16回 25000K*5回	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/2/26
55	新潟大学医学部総合病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/5/20	2013/10/15	予期されるgrade4の非血液毒性		早期強化療法(II)	治療中	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	2013年5月20日(早期強化療法開始36日目)に、ALTが723U/Lと上昇。5月22日(開始38日目)には742U/Lと上昇。自覚症状無し。5月24日(開始40日目)には471U/Lまで低下。 a. 175cm, 56.5kg; b. L-ASP 80000単位/m2 (138400単位) 筋注、6MP 1680mg/m2 (2800mg) 内服 就寝前 分1	試験薬	L-ASP 6-MP		probably	軽快	2013/5/24
17	久留米大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/9	2013/10/16	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L)	治療中	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	再寛解導入相Day9のトランスアミナーゼ上昇。倦怠感などの自覚症状を認めた。総ビリルビンは最高値1.88。デキサメタゾン中止し、強力ネオミノファーゲンを投与し、再寛解導入相17日目で基準値まで回復した。同日より中止していた治療を再開。	試験薬	DEX DXR VCR		probably	軽快	2013/1/24
17	久留米大学病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/1/9	2013/10/16	予期されるgrade4の非血液毒性		SR:再寛解導入療法(II+L)	治療中	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	再寛解導入相Day9のトランスアミナーゼ上昇。倦怠感などの自覚症状を認めた。総ビリルビンは最高値1.88。デキサメタゾン中止し、強力ネオミノファーゲンを投与し、再寛解導入相17日目で基準値まで回復した。同日より中止していた治療を再開。	試験薬	DEX DXR VCR		probably	軽快	2013/1/24
82	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/10/14	2013/10/18	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	血中ビリルビン増加	4	10月10日day29、総ビリルビン5.4mg/dl(基準の5倍以内)にてオンコピン投与。10月12日、8.0mg/dl、10月14日11.4mg/dlと上昇。黄疸出現。腹痛、便秘、悪心にて経口摂取不良。ウルソ等の投薬なし。	試験薬	VCR		definitely	不変	2013/10/18
82	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/10/19	2013/10/21	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療後	頭蓋内出血	4	9月19日、IA開始。10月18日、IA day37、血小板1.6万(10単位輸血)、Fib 135、ATIII 77、PTINR 1.39。10月19日未明より意味不明な発音あり。5時過ぎ、頻脈、高血圧、意識障害、けいれんが出現。CTにて高脚被殻周囲の梗塞と、脳室穿破、水頭症をお伴う左被殻部出血を認め、同日、血腫除去術と脳室ドレーン留置術を施行。現在、PICU入室、鎮静中で意識は確認できない。	試験薬	L-ASP		definitely	不変	2013/10/21
77	学校法人帝京大学帝京大学ちば総合医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/8/30	2013/10/22	予期されるgrade4の非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	フィブリノゲン減少	4	day15-17、25-39に、Fib70(測定感度以下)となりました。a164cm64.0kg、b day15までにはLasp 8600U i.m. 1回のみ。(day12) day25までには同5回。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/10/4
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/9/13	2013/10/28	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:再寛解導入療法(II+L)	治療中	敗血症	4	8月16日よりB+L開始。9月13日 day29のVCR、DXR投与予定であったが発熱あり、投与中止。血液培養検査の結果、Brevibacteriumが検出された。抗生剤、γグロブリン投与により、解熱し、症状軽快した。9月13日敗血症発症時までVCR、DXR3回投与済み、L-aspは4階投与済みであった。	試験薬	すべて		probably	軽快	2013/10/7

症例登録番号	シート作成時施設名	報告分類	有害事象発生日	有害事象報告日	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的事象」選択:詳細	発生時期:治療コース名	発生時期:コース内	CTCAE v4.0	grade	経過内容	因果関係(原因と考えられる治療法)	因果関係疑いの試験薬	因果関係疑いその他詳細	該当する因果関係を選択して下さい	報告時の転帰	転帰確認日
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/9/9	2013/10/28	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	8月16日よりB+L開始。9月9日採血の結果TG 1860mg/dlと上昇みられた。同日までにL-aspl 4回、筋注で投与していた。MDSコーワ内服、脂質制限食とし、TGはすみやかに低下みられた。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/9/17
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/9/9	2013/10/28	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	8月16日よりB+L開始。9月9日採血の結果TG 1860mg/dlと上昇みられた。同日までにL-aspl 4回、筋注で投与していた。MDSコーワ内服、脂質制限食とし、TGはすみやかに低下みられた。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/9/17
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/9/9	2013/10/28	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	8月16日よりB+L開始。9月9日採血の結果TG 1860mg/dlと上昇みられた。同日までにL-aspl 4回、筋注で投与していた。MDSコーワ内服、脂質制限食とし、TGはすみやかに低下みられた。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/9/17
36	宮城県立こども病院	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/9/9	2013/10/28	予期されるgrade4の非血液毒性		HR:再寛解導入療法(II+L:IIA+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	8月16日よりB+L開始。9月9日採血の結果TG 1860mg/dlと上昇みられた。同日までにL-aspl 4回、筋注で投与していた。MDSコーワ内服、脂質制限食とし、TGはすみやかに低下みられた。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/9/17
88	群馬県立小児医療センター	(3)通常報告(15日以内に報告)	2013/10/21	2013/11/18	予期されな いgrade3の 非血液毒性		寛解導入療法(IA)	治療中	発作	3	2013年10月21日 朝より血圧は140/90mmHgと高値であった。L-Asp投与後にベッド上で横になりテレビを見ている際に突然焦点が合わずHR上昇(180前後)。その後嘔吐あり、SpO2 80台に低下。吸引及びバグ&マスクにてSpO2は改善。ジアゼパム5mg iv施行し嘔吐は頓挫。その後、痙攣発作を反復することなく、意識状態も改善した。その後血圧に対してはニカルジピン持続投与し安定したため、セバミットR内服に切り替えた。その後も血圧安定しており11/5(day39)に髄注、L-Asp投与施行。同日午後より血圧上昇をみとめセバミット屯用にて対応するも、血圧高値が持続し、再び痙攣発作。痙攣は抗けいれん薬にて速やかに頓挫。血圧に対しては、ニカルジピン持続投与にてコントロールした。11/12(day46)にマルク施行。低形成性骨髄であり、一部血球貪食像あり。芽球はく5%。翌日午後より血圧再び上昇し、ニカルジピン漸増及びフラッシュにて調整を行い、110/70mmHg台で安定するも、夜間再び血圧の上昇を認め痙攣発作。その際の血圧は177/80mmHg。抗けいれん薬投与にて再び頓挫。その後は意識状態も改善し、骨髄回復も認めている。	試験薬	DEX L-ASP	L-ASP投与後1時間程度で発症した痙攣。因果関係は不明。DEXによると思われる血圧高値による高血圧性脳症を考えている。	probably	軽快	2013/11/18

**【生存期間（安全性情報）】**

## 1. はじめに

本報告書の目的は、「小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第 II 相臨床試験」における安全性モニタリングの一環として行われる統計解析の結果を示すことである。この報告書に示された解析結果は、定期モニタリングレポートの基礎資料となる。

## 2. 対象

本解析のデータカットオフ日は2013年11月30日であった（リスクおよびBMA3、BMA4の寛解判定報告のカットオフ）。2013年11月30日現在の登録患者数は96人であった。この内、4人が事後不適格であった。

## 3. データ収集状況

2013年11月30日時点で、事後不適格の4人以外に21人の患者について、寛解判定前またはCRF未提出のためリスク層別が不明であった。事後不適格の4人以外に8人の患者について、追跡データが得られていなかった。事後不適格または追跡データが得られていない12人を除く84人の患者において、追跡期間（登録日と最終転帰確認日の差）は、中央値で288日（5日から694日）であった。

## 4. 結果

事後不適格の4人を除く登録患者92人を対象に解析を行った。BMA3では、26人が評価不能（判定前16人、CRF未提出6人、試験治療中止2人、寛解判定前の死亡2人）であり、評価可能であった66人中、CR33人、CRs22人、non-CR11人であった。BMA4では、28人が評価不能（判定前16人、CRF未提出6人、試験治療中止4人、寛解判定前の死亡2人）であり、評価可能であった64人中、CR62人、non-CR2人であった。事後不適格または追跡データが得られていない12人を除く84人の患者において、再発は1件、二次がんは1件、死亡は6件観察された。図1に無イベント生存期間に関するKaplan-Meier曲線を、図2に全生存期間に関するKaplan-Meier曲線を示す。無イベント生存期間中央値、全生存期間中央値はいずれも推定不能であった。

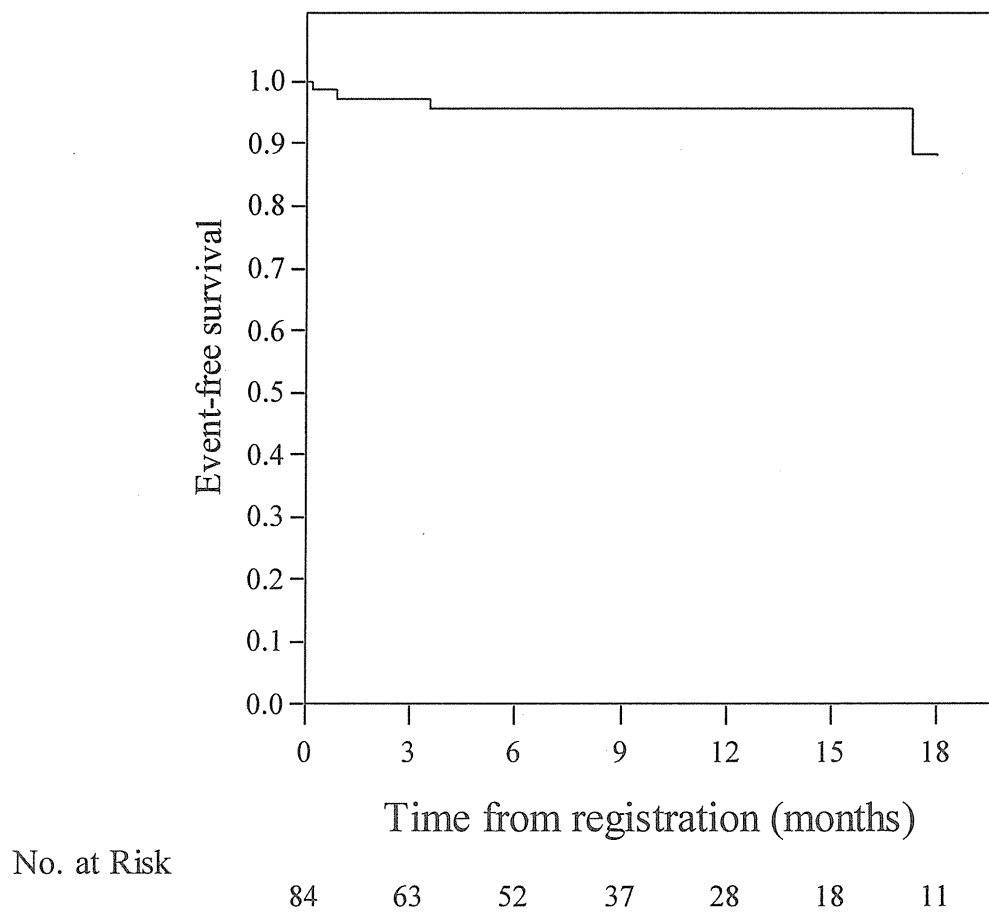


図1. 無イベント生存期間に関するKaplan-Meier曲線

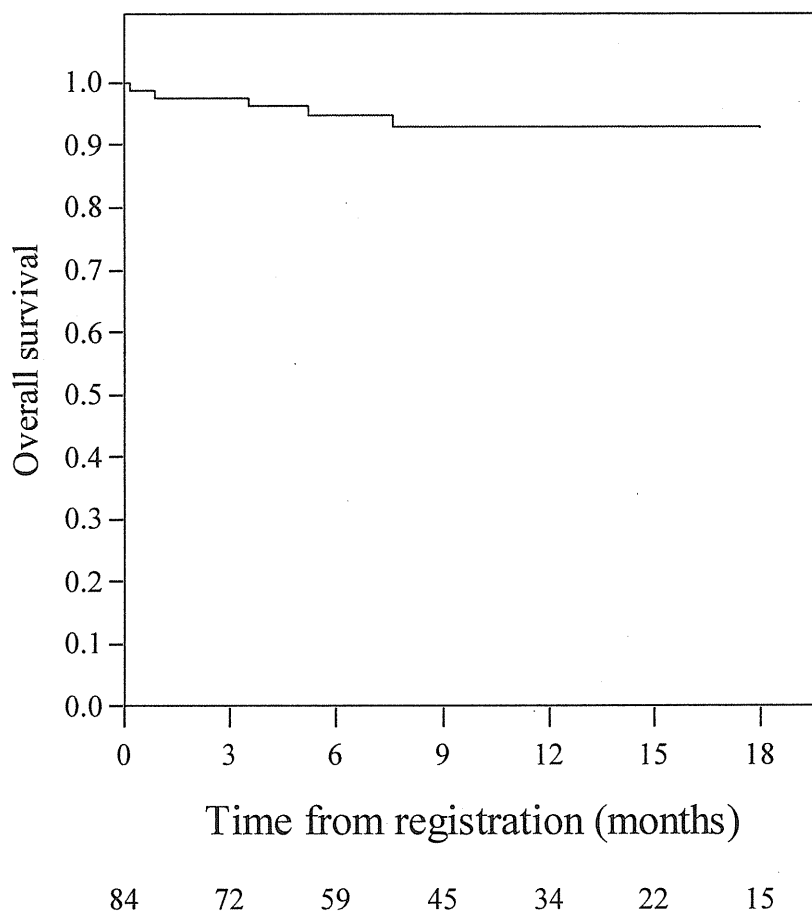


図2. 全生存期間に関するKaplan-Meier曲線

以上



Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第2回

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する

多施設共同第 II 相および第 III 相臨床試験

ALL-B12

JPLSG ALL 委員会

研究代表者：康 勝好

所属機関：埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

研究事務局：加藤 元博

所属機関：東京大学医学部附属病院小児科

モニタリング期間 : 2013 年 6 月 1 日～2013 年 11 月 30 日

研究代表者への提出日 : 2014 年 2 月 26 日

試験進捗 : 登録中

予定登録数 : 1560例 (SR群:800例、IR群:490例、HR群:270例)

登録開始日 : 2012 年 11 月 16 日

登録終了予定日 : 2017 年 11 月 30 日

追跡終了予定日 : 2022 年 11 月 30 日 (登録期間終了後 5 年)

作成 : NPO 法人 臨床研究支援機構 (OSCR データセンター)

(データセンター長 : 齋藤明子、担当 : 永井かおり)

## 1. 研究概要

### 【目的】

- 1) BFM骨格に基づく全国統一研究を実施し、本邦における小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病の治療成績を改善する。
- 2) 微小残存病変 (MRD) の評価体制を確立する。全国レベルでの検体搬送システムを整備し、また約80%の症例でMRDの評価が可能となることを目標とする。
- 3) 標準危険群においては、ダウノルビシンの投与回数を2回としたBFM95-SRの寛解導入療法を採用することによってより安全かつ有効な寛解導入療法を確立する。同時に維持療法におけるデキサメタゾン/ビンクリスチンパルス療法の有用性を検証する。
- 4) 中間危険群においては、強化L-アスパラギナーゼ(L-ASP)療法の有効性・安全性を検証する。
- 5) 高危険群においては、強化L-ASP療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃する。さらにBFM-HR型Block治療とVCRを強化したBFM治療との比較を行う。
- 6) 各リスク群においてランダム化された2つのアームにおいて、本人と家族(代理評価)の視点から患児QOLを検討し、患児のQOLに影響する臨床的な要因を探索する。

### 【エンドポイント】

プライマリーエンドポイント

SR群、IR群、HR群の5年無イベント生存率(EFS)

セカンダリーエンドポイント

- ・全体の5y-EFS, OS, CNS再発率
- ・各危険群の5y-OS, CNS再発率
- ・各危険群および全体の、寛解導入療法(I<sub>A</sub>)および早期強化療法(I<sub>B</sub>)終了後の寛解導入率
- ・有害事象発生割合
- ・TP1およびTP2のMRDを評価できた症例割合および、これらのMRDと5y-EFS, 5y-OSとの相関
- ・本人と家族(代理評価)によるアンケート調査で得られた患児Quality of life (QOL)の評価
- ・分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価

### 【対象】

診断時年齢1歳以上19歳以下の初発、未治療のBCP-ALL。研究参加の同意が文書で取得されている症例を対象とする。ただし、治療施行に支障をきたすと担当医が判断する場合、抗癌剤および放射線治療の既往がある症例を除く。

### 【治療】

診断時の年齢、白血球数、染色体・遺伝子異常、初期治療に対する反応性、中枢神経浸潤の有無によって、SR群、IR群、HR群に層別化し、以下の治療を行う。

モニタリング期間 2013年6月1日～2013年11月30日

SR群：DNRの投与回数を2回とした寛解導入療法(I<sub>A</sub>)、早期強化療法(I<sub>B</sub>)、2 g/m<sup>2</sup> ×4回の大量メトトレキサート(HD-MTX)療法、Protocol III ×2回の再寛解導入療法、維持療法を行う。

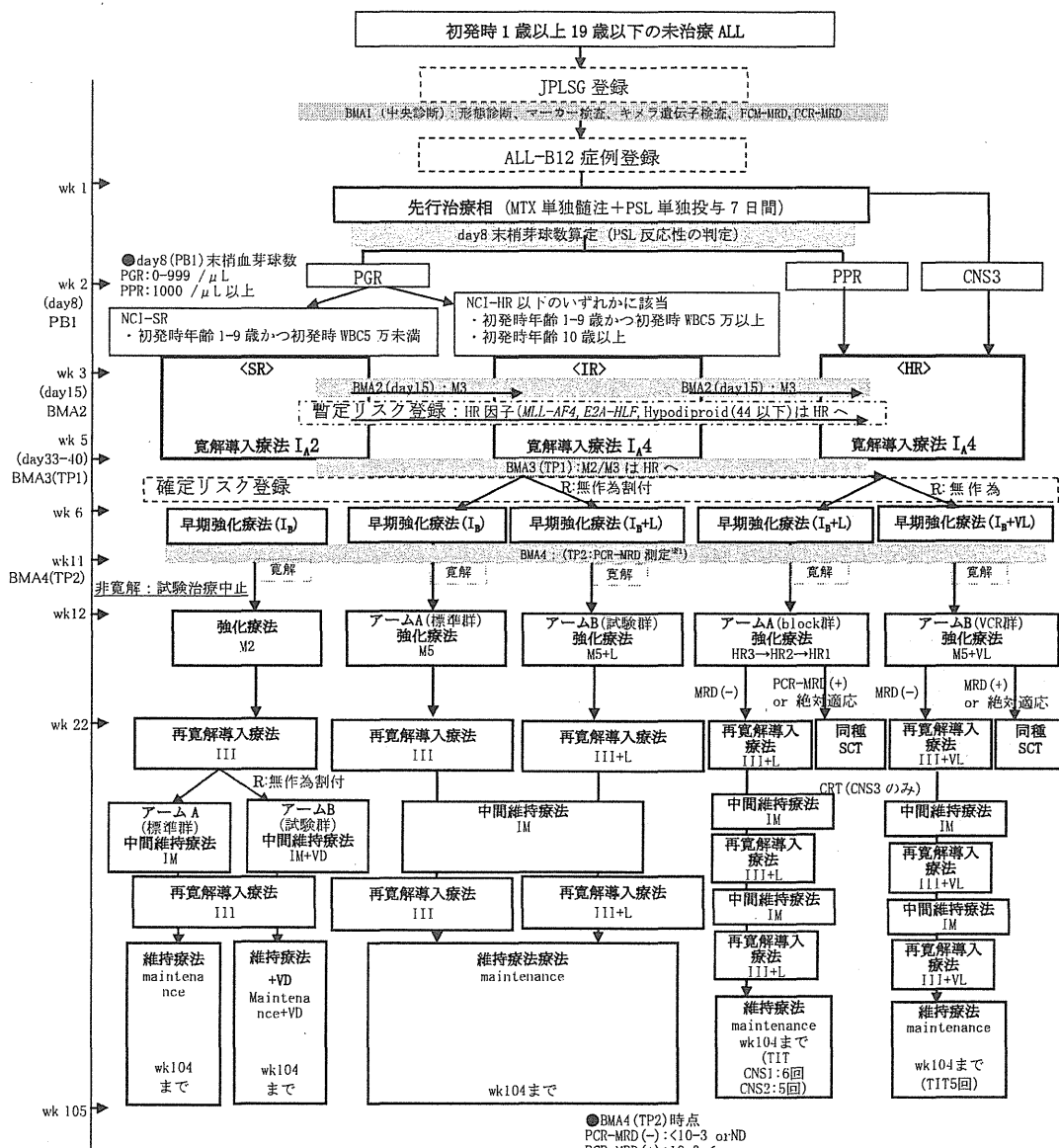
維持療法中DEX/VCRパルス療法の有無で第III相無作為割付比較試験を行う。1回目の再寛解導入療法後に無作為割付を行う。

IR群：寛解導入療法(I<sub>A</sub>)、早期強化療法(I<sub>B</sub>)、5 g/m<sup>2</sup> ×4回のHD-MTX療法、Protocol III ×2回の再寛解導入療法、維持療法を行う。

標準治療群と強化L-ASP療法群で第III相無作為割付比較試験を行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。

HR群：寛解導入療法(I<sub>A</sub>)、早期強化療法(I<sub>B</sub>)、強化療法、Protocol III ×3回の再寛解導入療法、維持療法を行う。

BFM-HR型Block治療(HR-block群)と、VCR、L-ASPを強化したBFM治療(HR-VCR群)の比較を探索的なランダム化第II相デザインで行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。移植の適応群に対しては、HR-block群に割り付けられた患者には3クルールの強化療法の後に、HR-VCR群に割り付けられた患者にはHD-MTX療法(8週間に4回)の後に、許容されるドナーから同種造血細胞移植を行う。



●BMA4 (TP2) 時点  
 PCR-MRD (-) < 10<sup>-3</sup> or ND  
 PCR-MRD (+) : 10<sup>-3</sup> ≤  
 ※MRD 測定不能例は MRD < 10<sup>-4</sup> として扱う

●HR のうち以下は MRD の結果に拘らず SCT の絶対適応  
 ・day 33 (BMA3: TP1) で非寛解  
 ・E2A-HLF 陽性  
 ・MLL-AF4 かつ PPR  
 ・染色体 43 本以下  
 ※HR block 強化療法/強化療法 M5+VL 終了後可及的に移植を実施