

治療コース		強化療法 HRブロック(HR3)						治療コース		強化療法 HRブロック(HR2)						治療コース		強化療法 HRブロック(HR1)					
grade項目	対象 症例数	grade3		grade4		grade5		grade	対象 症例数	grade3		grade4		grade5		grade	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	%
貧血	5	3	60%	0	0%	0	0%	貧血	3	2	67%	0	0%	0	0%	貧血	2	2	100%	0	0%	0	0%
白血球減少	5	0	0%	5	100%	0	0%	白血球減少	3	0	0%	3	100%	0	0%	白血球減少	2	0	0%	2	100%	0	0%
好中球減少	5	0	0%	5	100%	0	0%	好中球減少	3	0	0%	3	100%	0	0%	好中球減少	2	0	0%	2	100%	0	0%
血小板減少	5	0	0%	4	80%	0	0%	血小板減少	3	1	33%	1	33%	0	0%	血小板減少	2	0	0%	2	100%	0	0%
播種性血管内凝固	5	0	0%	0	0%	0	0%	播種性血管内凝固	3	0	0%	0	0%	0	0%	播種性血管内凝固	2	0	0%	0	0%	0	0%
発熱性好中球減少症	5	3	60%	0	0%	0	0%	発熱性好中球減少症	3	1	33%	0	0%	0	0%	発熱性好中球減少症	2	1	50%	0	0%	0	0%
アレルギー反応	5	0	0%	0	0%	0	0%	アレルギー反応	3	0	0%	0	0%	0	0%	アレルギー反応	2	0	0%	0	0%	0	0%
アナフィラキシー	5	0	0%	0	0%	0	0%	アナフィラキシー	3	0	0%	0	0%	0	0%	アナフィラキシー	2	1	50%	0	0%	0	0%
左室収縮機能障害	5	0	0%	0	0%	0	0%	左室収縮機能障害	3	0	0%	0	0%	0	0%	左室収縮機能障害	2	0	0%	0	0%	0	0%
発熱	5	1	20%	0	0%	0	0%	発熱	3	0	0%	0	0%	0	0%	発熱	2	0	0%	0	0%	0	0%
水疱性皮膚炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	水疱性皮膚炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	水疱性皮膚炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
紅皮症	5	0	0%	0	0%	0	0%	紅皮症	3	0	0%	0	0%	0	0%	紅皮症	2	0	0%	0	0%	0	0%
斑状丘疹状皮疹	5	0	0%	0	0%	0	0%	斑状丘疹状皮疹	3	0	0%	0	0%	0	0%	斑状丘疹状皮疹	2	0	0%	0	0%	0	0%
腫瘍崩壊症候群	5	0	0%	0	0%	0	0%	腫瘍崩壊症候群	3	0	0%	0	0%	0	0%	腫瘍崩壊症候群	2	0	0%	0	0%	0	0%
高血糖	5	0	0%	0	0%	0	0%	高血糖	3	0	0%	0	0%	0	0%	高血糖	2	0	0%	0	0%	0	0%
腹水	5	0	0%	0	0%	0	0%	腹水	3	0	0%	0	0%	0	0%	腹水	2	0	0%	0	0%	0	0%
下痢	5	0	0%	0	0%	0	0%	下痢	3	0	0%	0	0%	0	0%	下痢	2	0	0%	0	0%	0	0%
イレウス	5	0	0%	0	0%	0	0%	イレウス	3	0	0%	0	0%	0	0%	イレウス	2	0	0%	0	0%	0	0%
口腔粘膜炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	口腔粘膜炎	3	1	33%	0	0%	0	0%	口腔粘膜炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
悪心	5	0	0%	0	0%	0	0%	悪心	3	0	0%	0	0%	0	0%	悪心	2	0	0%	0	0%	0	0%
嘔吐	5	0	0%	0	0%	0	0%	嘔吐	3	0	0%	0	0%	0	0%	嘔吐	2	0	0%	0	0%	0	0%
肺炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	肺炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	肺炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
血尿	5	0	0%	0	0%	0	0%	血尿	3	0	0%	0	0%	0	0%	血尿	2	0	0%	0	0%	0	0%
蛋白尿	5	0	0%	0	0%	0	0%	蛋白尿	3	0	0%	0	0%	0	0%	蛋白尿	2	0	0%	0	0%	0	0%
虫垂炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	虫垂炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	虫垂炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
気管炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	気管炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	気管炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
肺感染	5	0	0%	0	0%	0	0%	肺感染	3	0	0%	0	0%	0	0%	肺感染	2	0	0%	0	0%	0	0%
カテーテル関連感染	5	0	0%	0	0%	0	0%	カテーテル関連感染	3	0	0%	0	0%	0	0%	カテーテル関連感染	2	0	0%	0	0%	0	0%
髄膜炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	髄膜炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	髄膜炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
中耳炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	中耳炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	中耳炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
咽頭炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	咽頭炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	咽頭炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
喉頭炎	5	0	0%	0	0%	0	0%	喉頭炎	3	0	0%	0	0%	0	0%	喉頭炎	2	0	0%	0	0%	0	0%
敗血症	5	0	0%	0	0%	0	0%	敗血症	3	0	0%	0	0%	0	0%	敗血症	2	0	0%	0	0%	0	0%
尿道感染	5	0	0%	0	0%	0	0%	尿道感染	3	0	0%	0	0%	0	0%	尿道感染	2	0	0%	0	0%	0	0%
駆出率減少	5	0	0%	0	0%	0	0%	駆出率減少	3	0	0%	0	0%	0	0%	駆出率減少	2	0	0%	0	0%	0	0%
アスバラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ASIT)	5	1	20%	0	0%	0	0%	アスバラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ASIT)	3	0	0%	0	0%	0	0%	アスバラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ASIT)	2	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	2	40%	0	0%	0	0%	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ALT)	3	2	67%	0	0%	0	0%	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ALT)	2	1	50%	0	0%	0	0%
血清アミラーゼ増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	血清アミラーゼ増加	3	0	0%	0	0%	0	0%	血清アミラーゼ増加	2	0	0%	0	0%	0	0%
血中ビリルビン増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	血中ビリルビン増加	3	0	0%	0	0%	0	0%	血中ビリルビン増加	2	0	0%	0	0%	0	0%
クレアチニン増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	クレアチニン増加	3	0	0%	0	0%	0	0%	クレアチニン増加	2	0	0%	0	0%	0	0%
高トリグリセリド血症	5	0	0%	0	0%	0	0%	高トリグリセリド血症	3	0	0%	0	0%	0	0%	高トリグリセリド血症	2	0	0%	0	0%	0	0%
体重増加	5	0	0%	0	0%	0	0%	体重増加	3	0	0%	0	0%	0	0%	体重増加	2	0	0%	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン減少	5	0	0%	0	0%	0	0%	フィブリノーゲン減少	3	0	0%	0	0%	0	0%	フィブリノーゲン減少	2	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%	血中抗利尿ホルモン検査異常(SIADH)	3	0	0%	0	0%	0	0%	血中抗利尿ホルモン検査異常(SIADH)	2	0	0%	0	0%	0	0%
無腐性壊死	5	0	0%	0	0%	0	0%	無腐性壊死	3	0	0%	0	0%	0	0%	無腐性壊死	2	0	0%	0	0%	0	0%
頭蓋内出血	5	0	0%	0	0%	0	0%	頭蓋内出血	3	0	0%	0	0%	0	0%	頭蓋内出血	2	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%	末梢性運動ニューロパチー	3	0	0%	0	0%	0	0%	末梢性運動ニューロパチー	2	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%	末梢性感覚ニューロパチー	3	0	0%	0	0%	0	0%	末梢性感覚ニューロパチー	2	0	0%	0	0%	0	0%
発作	5	0	0%	0	0%	0	0%	発作	3	0	0%	0	0%	0	0%	発作	2	0	0%	0	0%	0	0%
神経痛	5	0	0%	0	0%	0	0%	神経痛	3	0	0%	0	0%	0	0%	神経痛	2	0	0%	0	0%	0	0%
意識レベルの低下	5	0	0%	0	0%	0	0%	意識レベルの低下	3	0	0%	0	0%	0	0%	意識レベルの低下	2	0	0%	0	0%	0	0%
傾眠	5	0	0%	0	0%	0	0%	傾眠	3	0	0%	0	0%	0	0%	傾眠	2	0	0%	0	0%	0	0%
低酸素症	5	0	0%	0	0%	0	0%	低酸素症	3	0	0%	0	0%	0	0%	低酸素症	2	0	0%	0	0%	0	0%
血栓塞栓症	5	0	0%	0	0%	0	0%	血栓塞栓症	3	0	0%	0	0%	0	0%	血栓塞栓症	2	0	0%	0	0%	0	0%

治療コース	HR:再寛解導入療法(III+L)						治療コース	移植前処置							
	grade	対象	grade3		grade4			grade5		grade	対象	grade3		grade4	
項目	症例数	症例数	%	症例数	%	症例数	%	項目	症例数	症例数	%	症例数	%	症例数	%
貧血	1	1	100%	0	0%	0	0%	貧血	1	1	100%	0	0%	0	0%
白血球減少	1	0	0%	1	100%	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%	好中球減少	1	0	0%	1	100%	0	0%
血小板減少	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%	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	1	100%	0	0%	0	0%	発熱性好中球減少症	1	1	100%	0	0%	0	0%
アレルギー反応	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%	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%	左室収縮機能障害	1	0	0%	0	0%	0	0%
発熱	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%	水疱性皮膚炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
紅皮症	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%	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%	腫瘍崩壊症候群	1	0	0%	0	0%	0	0%
高血糖	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%	腹水	1	0	0%	0	0%	0	0%
下痢	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%	イレウス	1	0	0%	0	0%	0	0%
口腔粘膜炎	1	0	0%	0	0%	0	0%	口腔粘膜炎	1	1	100%	0	0%	0	0%
悪心	1	0	0%	0	0%	0	0%	悪心	1	1	100%	0	0%	0	0%
嘔吐	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%	肺炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
血尿	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%	蛋白尿	1	0	0%	0	0%	0	0%
虫垂炎	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%	気管炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
肺感染	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%	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%	髄膜炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
中耳炎	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%	咽頭炎	1	0	0%	0	0%	0	0%
喉頭炎	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%	敗血症	1	0	0%	0	0%	0	0%
尿道感染	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%	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%	1	100%	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%	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%	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%	1	100%	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%	体重増加	1	0	0%	0	0%	0	0%
フィブリノーゲン減少	1	0	0%	1	100%	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%	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%	無腐性壊死	1	0	0%	0	0%	0	0%
頭蓋内出血	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チー	1	0	0%	0	0%	0	0%	末梢性運動ニューロパチー	1	0	0%	0	0%	0	0%
末梢性感覚ニューロパチー	1	0	0%	0	0%	0	0%	末梢性感覚ニューロパチー	1	0	0%	0	0%	0	0%
発作	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%	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%	意識レベルの低下	1	0	0%	0	0%	0	0%
傾眠	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%	低酸素症	1	0	0%	0	0%	0	0%
血栓塞栓症	1	0	0%	0	0%	0	0%	血栓塞栓症	1	0	0%	0	0%	0	0%

【重篤な有害事象概要】(累積) 52 症例 72 事象 (緊急報告: 2、通常報告: 70)。

※報告日順に表示。前回までの報告分はグレイ背景表示。

※集計日までに入力・修正されたデータに基づく集計。

〈緊急報告〉

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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)	発症時期:治療コース名	発症時期:コース内	有害事象名	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	因果関係の他の詳細	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
92	富崎大学医学部附属病院	2013/5/8	2013/5/8	(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	プロトコル治療中の死亡	5/1から先行治療相を開始し5/8の時点でPPRと判断。5/8寛解導入療法(I A4)を開始した。治療開始5時間の血液検査では腫瘍崩壊症候群を強く疑わせる所見を認めなかったが、その約2時間後に意識レベル低下しその後、心臓停止となった。その際の血液検査ではK値>10mEq/Lと著しい高カリウム血症を認め、カリウムの補正、蘇生を行ったが心拍再開せず永眠した。	先行投与:寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	心停止	4	症例は3歳2ヶ月女児、2013年4月15日から発熱が出現し、4月26日には両下腿の紫斑や出血斑を認めるようになった。4月28日、近医受診し肝脾腫と白血球増多(WBC:33700/μl)、貧血(Hb:9.3g/dl)、血小板減少(Plt:3.5万/μl)を指摘され近医総合病院を紹介入院となり、末梢血中に芽球の出現を認めたため急性白血球病と診断し4月30日に当院転院となった。当科転院時は、WBC:21200/μl(blast92%)、Hb:9.3g/dl、Plt:5万/μlであり、肝腫大:右季肋下9cm、脾腫:左季肋下6cmを認めたが全身状態は良好であった。末梢血の検鏡(PO陰性、大小不同、核型不整の核小体を持つ細胞が増殖)、FCMからB-precursor ALLと診断しJPLSG、ALL-B12プロトコルへ症例登録を行った。5月1日、先行治療相としてMTX:12mg IT、PSL:15mg/m <sup>2</sup> /dayを開始した。PSLは漸増し5月4日(day4)には60mg/m <sup>2</sup> /dayとした。先行治療相開始後、電解質異常や腫瘍崩壊症候群を疑わせるような検査結果等は認めなかったが、末梢血中のWBCの低下は不良であり、肝脾腫も進行を認めた。5月8日(day8)の時点でWBC:12500/μl(blast86%)、肝:右季肋下14cm、脾:左季肋下9cmでありPPRと判断しHRのプロトコルを選択した。また、数週間前から内斜視が出現していたため、5月7日(day7)に頭部MRIを施行した。MRI上は外転神経などに明らかな所見は認めなかったが、頭蓋底の骨髄に拡散強調画像での高信号、頭頂部の硬膜下に腫瘍性病変を認めた。5月8日(day8)に寛解導入療法(I A4)を開始した。肝脾腫による著しい腹部膨満は認められたが、昼食を半量摂取するなど特記変化なく経過していた。15時30分に担当医が病勢の確認、腫瘍崩壊症候群等の副作用の確認目的の血液検査のため訪室した際も座位で過ごし明らかな変化は認めなかった。同時刻の血液検査はWBC:24600/μl、UA:4.0mg/dl、K:4.3mEq/l、Ca:7.9mg/dl、IP:3.9mg/dl、LDH:2409IU/lと腫瘍崩壊症候群を疑わせる結果ではなく、血液ガス値(静脈血)もpH:7.44、pCO <sub>2</sub> :44mmHg、HCO <sub>3</sub> :29.4mmol/l、BE:5.2、iCa:1.06mEq/lと大きな問題は認めなかった。15時20分に咳嗽に伴い嘔吐を認めたが全身状態の悪化なく、家族による洗髪をうけた。16時50分には母の介助で病室のトイレで排泄を行った。この際も意識状態に変化は認めなかった。17時15分、担当医が血液検査結果の説明のため訪室すると呼びかけに反応がなく、頻呼吸状態であったためモニター再装着したところHR60/minと徐脈であり、その後更に徐脈となりSpO <sub>2</sub> 測定不能となったため用手換気、心臓マッサージを開始したが自発呼吸、自己心拍確認出来ず、気管挿管後にボクセン等の換気を開始した。同時に急変直後に行った血液検査でpH:8.8、HCO <sub>3</sub> :13.2mmol/l、BE:-19.7とアシトシス、血清K>10mEq/Lと著しい高K血症を認めためメイロンやカルテロール等の投与を行った(UA:5.9mg/dl、IP:10.8mg/dl、iCa:1.06mEq/l)。以降も心肺蘇生を継続するも反応に乏しく、19時30分ご家族に見守られながら永眠された	その他	DNR、VCR	試験薬+原疾患(寛解導入開始後もWBC:1.2⇒2.4⇒8万と増加)	possibly	死亡	2013/5/8
128	東京大学医学部附属病院	2013/8/6	2013/8/6	(1)緊急一次報告(72時間以内に報告)	予期されないgrade4の非血液毒性		SR 早期強化療法(1B)	治療中	心臓タンポナーデ	4	カテーテル感染症にてカテーテルを抜去し、1B化学療法を行っていた。8月6日午前中に全身麻酔下に鎖骨下静脈より中心静脈カテーテル挿入術を施行後、頻脈が続くことから15時に心超音波検査を施行したところ心臓周囲に液体の貯留を認め、心タンポナーデと診断した。人工呼吸器管理下に心臓穿刺を行い、頻脈の改善及び循環動態の安定を得た。貯留していた心臓液は水性であった	その他		中心静脈カテーテル挿入術	not related	軽快	2013/8/6

<通常報告>

治療コース名 \ 有害事象名	アナフィラキシー	アレルギー反応	フィブリノゲン減少	一般・全身障害および投与部位の状態、その他	急性腎不全	胸水	血液およびリンパ系障害、その他	血清アミラーゼ増加	血中ビリルビン増加	高トリグリセリド血症	高血糖	虫垂炎	低ナトリウム血症	低酸素症	脳症	脳浮腫	敗血症	末梢性運動ニューロパチー	末梢性感覚ニューロパチー	膝炎	総計
先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	1	1	26	0	0	2	2	2	1	8	1	0	1	1	2	1	3	0	1	1	54
SR 早期強化療法(II)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
SR 再寛解導入療法(III)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
IR 早期強化療法(II+L)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3
IR 強化療法(M5+L)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
IR 再寛解導入療法(III+L)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
HR 再寛解導入療法(III+L)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
HR 早期強化療法(II+VL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
総計	1	1	32	1	1	2	2	2	1	12	1	1	1	1	2	1	4	1	1	2	70

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いの他の詳細)	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
5	東京都立小児総合医療センター	2013/2/14	2013/1/15	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与:寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	day 26-day35までの検査でフィブリノゲン 60>で出血症状はなく、AT-Ⅲが69.3%と低値であったためFFPは投与せず、AT-Ⅲ製剤を投与した。当院ではフィブリノゲンは60mg/dlまでしか出なく、治療前にCRP 1.77mg/dlと炎症があったためフィブリノゲン597mg/dlと高値を示したためヘースラインの75%以上の減少になりました。治療前に真のヘースラインは測定できませんでした。	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/2/4
47	鹿児島大学病院	2013/3/11	2013/3/10	(5)追加報告(通常報告後)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与:寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	脳浮腫	特に既往疾患はない、21 trisomy. 右上下肢の不全麻痺、左眼球偏位を主訴に、紹介医受診(day 2: 3月2日)。MRAで左後大脳動脈と左中大脳動脈の末梢で描出不良あり、Diffusionでは左後頭葉、左側頭葉にかけて皮質中心に高信号がみられ、血管障害による脳梗塞と診断され、脳梗塞に対しての治療が開始された。汎血球減少もみられたため、day0に骨髄検査を施行。BCP-ALLの診断に至った。day1(3月5日)より、B-12に登録し、MTX it、PSL投与を開始した。(髄液検査の結果は細胞数1/μL(異常細胞なし)、蛋白102mg/dl)。治療開始後、翌日には右上下肢の麻痺も改善、左右差なくなり、四肢の動きも良好になった。経口摂取も問題なくでき、PSLをプロトコールに従い、漸増していった。day5に再度右上下肢の麻痺が出現、脳梗塞の治療を継続していたが、day6の朝方、左下肢がつっぱり、呼吸減弱、瞳孔不同がみられた。緊急CTを施行したところ、左大脳半球全体に脳梗塞像を呈し、脳浮腫も著明で脳ヘルニア状態となっていた。	原疾患			possibly	死亡	2013/6/4
32	大阪医科大学附属病院	2013/3/18	2013/3/11	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与:寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	3月11日の血液検査にてフィブリノゲン値が48mg/dlと低下。同時にATⅢ58%と低下あり、ATⅢ製剤投与とFFP輸血を行った。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/3/18
10	大分大学医学部附属病院	2013/4/1	2013/3/11	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		IR 早期強化療法(IB+L)	治療中	敗血症	2月15日 IR:IB+L開始。身長162cm、体重47.2kg。3月11日(6MP+AraC7ブロック)朝、7時40分、39.7°C、WBC200未満、好中球0、発熱、CRP値0.20、プロカルシニン値2.09、8時9分セフォゾラン(ファーストンR)初回投与、11時9分IVIG(ヘニオンR)投与。以後、間歇的に発熱持続している。発熱と、一過性血圧低下74/45torr 起炎菌 S Pneumoniae。	試験薬	Ara-C, CPA, 6-MP, TTT		definitely	不変	2013/4/1



症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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	因果関係の他の詳細	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
37	浜松医科大学医学部附属病院	2013/4/8	2013/3/25	(5)追加報告(通常報告後)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与:寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	脳症	4	<p>day15ごろより黒色便を認め、上部消化管出血を考慮し、禁食・高カロリー輸液管理としていた。また、同時期より膀胱炎を認め、頻尿となっていたが、CRPの上昇や発熱は認めず、治療は継続可能と判断し、VCR、DNR、L-ASPは中止せず、投与していた。3/23(day27)ごろよりAST、ALTが上昇し始め、高カロリー輸液のアミノ酸が原因と判断し、3/24(day28)にアミノ酸製剤を中止した。3/25(day29)AST、ALTがgrade 4まで上昇したため、VCRの投与を中止し、経過観察としていた。このとき収縮期血圧が124 mmHgと上昇していた。16:10 体温37.5℃と報告あり、発熱のときには特に状態に変わりなかったが、16:15 胸腹部レントゲンの説明のため動室。母より「1時間くらい前から、眼が左の方を向いてしまい、首もそっちのほうへもっていかれるようです。」と報告があった。男はベッド上座位、体幹は正面を向いているが、両側左偏位で顔も左を向いている。呼びかけで元に戻る。四肢はとくに変わらなず、「ん、ん」と喉を鳴らすような音が聞かれる。直後ポータブル撮影が始まったが、すぐに顔は左を向いてしまう。また体位変換するときに、少し嘔吐した。16:25 撮影終了。様子がおかしいため、診察開始。この時点では、自発呼吸減弱なし、チアノーゼなし、心拍数140回/分、自発開眼、両側眼球左方偏位、呼びかけで数秒の間は視線接触あり。</p> <p>瞳孔(4mm,4mm)、対光反射(速達)、問いかけ「うん。」と答える程度の発語のみ、構音障害なし、自覚症なし、舌偏位なし。「んっ、んっ」と規則的に喉を鳴らすような声を、2、3秒して数秒あけて、と繰り返している。刺激や呼びかけで中断した。顔位は左方に45°ほど回旋、呼びかけで正中位となるが顔位と共に左方へ向いてしまう。体幹の向きは変わらず、項部硬直なし、ケルニツク徴候は陰性であった。上肢はバンザイができる、強直なし。指を握んでという指示に応じるが、左手がうまく離すことが出来ない、反射亢進なし、fasciculationなし。</p> <p>下肢筋強直なし。クローヌスなし。17:15 頭部MRIを撮影した。撮影中開眼、怖がりたり声を上げたりすることなかった。心拍数160回/分、SpO2低下はなし、四肢は動かさず、17:30頃 少し口をもごもごさせる動きが間欠的にみられた。SpO2低下なし。心拍数変わらず、17:45 褥室、バイタル変化なし。自発開眼あり、明らかな眼球偏位はなかった。発語はなかった。頭部MRIでは、拡散強調画像において右後頭葉～側頭葉～島にかけて血管支配に一致しない皮質の高信号があり、Flairにて右後頭葉に高信号域(約20x10mm)があった。18:45頃 脳波施行のため訪室すると、眼球右偏位、口をちゅばちゅばさせ、刺激に反応なし SpO2 81%まで低下した。18:46 アンビューでパギング、酸素投与しSpO2 100%に上昇した。18:49 ドルミカムを3mg静注 眼球は正中位となり、口の動きは消失した。四肢は脱力し、痛刺激に反応はなかった。眼球右偏位から正中 左のみ左偏位と変化みられ定まらず「けいれん持続と判断し、18:55 ノーベルバル150mgを10分かけて静注した。19:20 脳波では、右側偏位に前頭部から頭頂部を中心に全般性に高振幅徐波あり 突発波はなくけいれんは頓挫していた。原因究明のため腰椎穿刺を試みたが、血液が多く混入してしまい、評価困難なため中止とした。その後は四肢に動きがみられるようになり、明らかな麻痺はなかった。開眼し「痛い痛い」、「痛いの止めて」などと発語があり、JCSI-3程度まで回復した。</p> <p>これらの経過より当初は脳炎・脳症と診断した。脳炎・脳症の原因は不明であるが、頭部MRIからはウイルスによるもの(特にヘルペスウイルス)も考慮すべき状況であった。脳症によるけいれん重積と意識レベルの低下を認めることから、有害事象としては、CTCAE ver.4.0において脳症のgrade 4にあたることと判断した。脳炎・脳症に対する治療としてのステロイドパルスは原疾患に対し施行している治療研究からの逸脱となりうる可能性はあるが、現時点での救命を優先するため、施行することとした。そのほか、治療として脳圧亢進予防にマンニトール 300mLx4(10ml/kg/day)、ヘルペス感染の可能性もあるため、ピクロククス125mgx3(約10mg/kgx3/day)、けいれん予防としてホストイン(初回22.5mg/kg、維持7.5mg/kg)を投与した。またサイトカインストームを起こしている可能性もありステロイドパルス(ソルメドロール30mg/kg)を行った。</p> <p>抗けいれん薬投与後は発語・自発運動みられており、明らかな麻痺などはみられていないようになった。3/28には意識レベルはますますであり、治療開始後からはけいれんみられていない。会話もでき疎通性あり、従命可、明らかな麻痺もなかった。3/27の朝は眠いとのことであったが、座位は取れており、従命可、明らかな麻痺もなかった。頭部MRIを再撮したが、拡散強調画像での高信号は消失傾向にあり、flairにおいて白質に高信号が認められた。脳波では右偏位の徐波が若干残存した。4/1頃には意識レベルも改善し、4/1、4/8のMRIではほぼ所見は認められない程度となった。脳波ではやはり右偏位の徐波が若干残存した。現時点では脳症の原因は高血圧があったことと、頭部MRI所見からPRESであったと判断している。このため、予期されるgrade 3の非血液毒性と判断される。PRESに伴う臨床症状や画像所見はほぼ軽快しているが、脳波所見が残存していることからけいれんを起こすおそれがあり、抗てんかん薬は内服している。a.発症時治療コース開始時の身長 96cm、体重 13.2kg。</p> <p>b.有害事象発生日までの総投与量及び投与方法 PSL 941mg 全てiv、DNR 36mg 全て1hr div、L-ASP 18000U 全てim、VCR 26.7mg 全てiv、MTX 12mg IT、TIT (MTX 12mg、Ara-C 30mg、PSL 10mg) IT</p>	試験薬	PSL TIT	高血圧	probably	軽快	2013/4/22

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いのその他詳細)	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
22	財団法人 聖路加国際病院	2013/4/12	2013/2/27	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	4	治療コース開始時 身長 137cm, 体重 43.2kg (標準体重 31.4x1.3 = 40.8kgで体表面積を計算), 2/19 (d19)は195だったTGが, 2/25 (d25)は915, 2/27 (d27)は1019まで上昇, 特に症状はなかったがALTも826まで上昇し脂肪性肝炎を疑い2/28以降はPSLのみ継続の上, L-ASP, VCR, TITをomitした(研究代表者と相談済), L-ASPは5000U/m <sup>2</sup> = 6300Uを5回投与している。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/4/12
22	財団法人 聖路加国際病院	2013/4/12	2013/2/19	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	治療コース開始時 身長 137cm, 体重 43.2kg (標準体重 31.4x1.3 = 40.8kgで体表面積を計算)。2/2 (d2)は445だったフィブリノゲンが, 2/19 (d19)以降, 50未満となった。特に症状はないためFFPの補充は行わず, L-ASPは5000U/m <sup>2</sup> = 6300Uを3回 (2/12, 2/15, 2/18)投与している。脂肪性肝炎を疑いにて2/28以降はPSLのみ継続の上, L-ASP, VCR, TITをomitした(研究代表者と相談済)。3/4に77, 3/6 130, 3/8 219と徐々に改善した。L-ASPは5000U/m <sup>2</sup> = 6300Uを5回投与している。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/4/12
24	国立大学法人 信州大学医学部附属病院	2013/4/22	2013/2/28	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2/28(Day23)TG上昇, 徐々に悪化, 3/8(Day31)TG3152まで上昇するが, 3/20徐々に改善, 身長108cm体重15.8kg	試験薬	PSL, L-ASP		definitely	治癒	2013/4/22
37	浜松医科大学医学部附属病院	2013/4/30	2013/3/13	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	ALL-B12 IA2を実施中, Day 12 (3/8)にL-ASP開始後, フィブリノーゲンはday 13(3/9) 108 mg/dl, day 14 (3/10) 75 mg/dl, day 15 (3/11) 60 mg/dlと低下してきた。Day 13(3/9)頃より腹痛を認め, 食事摂取量が低下してきた。このため, day 17 (3/13)に腹部造影CTを撮影したが, 膀胱炎を認めたほかは, 有意な所見を認めなかった。膀胱炎による腹痛から食事摂取量が減量したこと, L-ASPの合併症によりフィブリノーゲンが day 17 (3/13)に 45 mg/dlとgrade 4まで低下したと判断される。その後フィブリノーゲンに関しては特に処置を行わなかったが, day 19 (3/15)には93 mg/dlに上昇し, day 20 (3/16)に 76 mg/dlと低下したものの, 以後はgrade 4までの低下を認めず, 自然に改善した。a コース開始時の身長は 96 cm, 体重は 13.2 kg, b 有害事象発生日までのL-ASPの総投与量は 6000 U, 投与方法は全て筋注である。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/4/30
19	熊本赤十字病院	2013/4/12	2013/2/28	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されないgrade3の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	胸水	3	2/26より発熱・右胸痛が出現しPIPC/TAZ開始, 2/28より右胸水貯留傾向となり, 同日よりVCM併用とした。3/2胸腔穿刺施行(胸水培養-MRSA), 臍胸と診断, 依然として右胸水貯留あり, 3/4胸腔ドレーン留置, 3/7-9ワカナーセ胸腔内注入行っても効果乏しく, 3/12胸腔鏡下胸膜剥離術-胸腔ドレーン再挿入術施行, その後右気胸を併発し, 3/15開胸下にエアーク閉鎖術および肺生換施行した, 同日よりVCM→LZDへ変更, 3/16より解熱, 病理組織では真菌・抗酸菌の検出なし。	その他			probably	軽快	2013/3/29
59	鹿児島大学病院	2013/5/7	2013/4/23	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	高血糖	4	化学療法day33(寛解導入療法4週目day5)に体重減少, 多尿, 持続する低Na血症の精査を行い, 高血糖が判明, インスリン持続静注を開始し, 血糖をコントロールしながら, 治療を継続した, 化学療法day39にはインスリン投与を終了し, その後血糖は安定している, a. 寛解導入療法開始時, 身長143 cm, 体重29.5 kg, b. 総投与量 PSL 2,307 mg(内服+静注), L-ASP 38,500 U(筋注)	併用薬	PSL, L-ASP		definitely	悪化	2013/5/1

症例登録番号	シート作成施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いの他の詳細)	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
61	独立行政法人 国立成育医療研究センター	2013/5/8	2013/5/4	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	高トリグリド血症および敗血症のため治療中断し4/30再開。4/30、5/3、5/6にL-asp投与、TG値、156(4/30)、1325(5/4)、1686(5/7)と上昇あり、無症状、無治療、1898(5/10)をピークに低下あり、736(5/13)を確認した。同日よりI b+L開始、L-asp投与後再上昇の可能性あり、followしていく。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/5/13
41	静岡県立こども病院	2013/5/8	2013/3/11	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	3/6よりコースI A4開始。3/10L-Asp筋肉内注射実施。翌3/11採血でフィブリノーゲンが<50と検査感度以下まで低下。その後もL-Asp投与後に頻回に同様のレベルまでフィブリノーゲンの低下が見られている。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/4/8
65	名古屋第二赤十字病院	2013/5/10	2013/5/6	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	肺炎	2013/05/05 腹痛、Amy/Lipa上昇あり、フサン、ミラクルド開始。2013/05/06 血圧80/、脈拍160BPM、循環虚脱性ショックと診断しICU入室、大量輸液開始。2013/05/07 肺水腫のため挿管、人工呼吸管理開始。2013/05/10 循環改善傾向にある。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/6/5
41	静岡県立こども病院	2013/7/3	2013/4/24	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		SR 早期強化療法(II)	治療中	フィブリノゲン減少	4/13よりコースI B+L開始。4/15、18、22にL-Asp9500単位を筋肉内注射実施。4/24採血でフィブリノーゲンが<50と検査感度以下まで低下。その後もL-Asp投与後に頻回に同様のレベルまでフィブリノーゲンの低下が見られている。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/6/11
1	兵庫県立塚口病院	2013/5/27	2013/5/16	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		SR 再寛解導入療法(III)	治療中	フィブリノゲン減少	4/5/16~5/26まで検査値でFib <50mg/dlが持続した。明らかな出血症状は認めていない。	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/5/27
69	鹿児島大学病院	2013/6/3	2013/5/10	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	L-ASP投与中の2013年5月10日の凝固検査でFib <70 だったためFFPを投与し、5月12日Fib 97、5月15日Fib 127 まで改善した。しかし、5月17日Fib <70 まで低下したためFFPを投与し、5月20日Fib 173 まで改善した。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/5/20
25	久留米大学病院	2013/6/20	2013/2/26	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	敗血症	2013.2.6寛解導入療法開始 2.26 Day 20好中球減少中の発熱を認めた。直ちに発熱性好中球減少と判断しセフトロム、トランソにて治療開始。プロコール治療はDay21から休止とした。翌日血液培養からStaphylococcus Epidermidis (MRS)が検出されたため、バンコマイシンに変更。その後解熱傾向になった。血液培養から菌が検出されなくなったことを確認し、7日間の休薬ののち3.6よりDay21のオゾンを経過。3.8抗生剤を終了として、以後治療を継続した。	試験薬	PSL,D NR,VC R		possibly	軽快	2013/6/20
120	埼玉県立小児医療センター	2013/6/28	2013/6/12	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4/94cm、14.2kg、ロイターセ総投与量9300U、筋注	試験薬	L-ASP		definitely	不変	2013/6/28
120	埼玉県立小児医療センター	2013/6/28	2013/6/24	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	4/94cm、14.2kg、ロイターセ21700U、筋注	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/6/28
11	大分大学医学部附属病院	2013/7/1	2013/2/12	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	血液検査にてフィブリノーゲンの低下、ペーラインを280としたときに、2013年2月12日に最低値で68まで減少。臨床症状は認めず、自然軽快しています。a.身長124cm、体重24.1kg b.PSL 1470mg(初期は内服、Day5より筋注) L-ASP 40000単位	試験薬	PSL,L-ASP		probably	軽快	2013/7/1
102	東京医科歯科大学医学部附属病院	2013/7/1	2013/5/13	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与・寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	L-ASP投与(5月20、22、24、28日)後、6月1日フィブリノーゲン最低値13mg/dlとなり、6月1日、5日、8日にそれぞれFFP2単位投与した。5月27、30、31日、6月1、5日にAT3をそれぞれ1500U投与した。5月30日day24より重症肺炎のためL-ASP中止したため、凝固障害は改善した。経過中明らかな出血傾向、血栓は認めなかった。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/6/12



症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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
41	静岡県立こども病院	2013/7/3	2013/7/1	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		IR強化療法(M5+L)	治療中	フィブリノゲン減少	4	6/18よりM5+L開始。6/27week13のL-Aspを24000単位筋肉内注射実施。7/1血液検査でフィブリノゲンが検出感度以下である50mg/dl未満に低下した。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/7/12
127	順天堂大学医学部附属順天堂医院	2013/7/4	2013/6/17	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	検査データ異常のみ、症状なし。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/7/4
123	順天堂大学医学部附属順天堂医院	2013/7/6	2013/6/24	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	症状なし。検査値のみ。6月24日に最低値45mg/dl	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/7/6
83	国立大学法人岐阜大学医学部附属病院	2013/7/12	2013/5/17	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	5月17日、血液検査にて49mg/dl出血症状なし、経過観察。ロイターセ5回終了後、A)身長137.9cm、体重34.3kg、B)ロイターセ28750単位、静注	試験薬	L-ASP		possibly	軽快	2013/5/24
28	日本大学医学部附属板橋病院	2013/7/16	2013/3/1	(3)通常報告(15日以内に報告)	その他重大な医学的事象→下記に詳細入力	敗血症 Strept. oralis	先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	敗血症	4	3月1日から広域抗生剤(CAZ+AMK)で治療開始し、3月3日には解熱傾向となった。	原疾患			unlikely	治癒	2013/3/11
141	学校法人獨協学園 獨協医科大学病院	2013/7/22	2013/7/2	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	7/2採血にてFbg50未満であった。AT-IIIの低下もあり、AT-IIIを補充した。	試験薬	L-ASP	L-aspl	possibly	軽快	2013/7/12
10	大分大学医学部附属病院	2013/7/24	2013/1/28	(5)追加報告(通常報告後)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	1月28日から2月22日までフィブリノゲンが35-60で経過しました。同時に認められたAT-III80%前後に對してのみAT-III製剤の補充を行い70%以上を維持するよう治療介入しましたが、フィブリノゲンに對しては特に対応は行っていません。明らかな血栓形成、出血などの事象は出現せず、検査データは2月22日以降、改善傾向となりました。	試験薬	PSL/D EXL-ASP		probably	軽快	2013/7/24

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いの他の詳細)	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
166	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	2013/7/31	2013/7/29	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与、寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	脳症	4	2013年7月29日(IA2 day 25)、午前6:40、全身性強直性痙攣発症。セルシン静注にて強直性痙攣は頓挫したが、呼吸が不安定のため、気管内挿管し人工呼吸管理開始。頭部MRIでは、後頭葉及び視床の異常信号を認め、脳症であると診断した。7月30日(day26)も痙攣が出現し、脳波上も痙攣波が観察されたため、インソール、フェノバルによる痙攣コントロールを開始した。7月31日-8月2日(day26-28)ステロイドパルスを施行した。その後day27以降のロイナーゼ3回、オンコビン1回はスキップした。プレドニンはパルス施行中の3日間を除いて予定通り投与した。8月8日(day34)にBMA3を行い寛解を確認した。有害事象が発生した7月31日までにオンコビン 4.5mg/m <sup>2</sup> 、DNR 60mg/m <sup>2</sup> 、L-ASP 25,000単位、MIT1回、TIT2回、プレドニンは先行治療と併せて規定通り投与した。なお患児はBMA2では明らかな腫瘍細胞は認めなかった。また8月3日に肺炎を発生した。CT上肺腫大、乏尿、アミラーゼの上昇を認めたため、循環状態の改善を図ったうえでナファモスタット、ミラクリッドを使用した。呼吸状態は徐々に改善していき、8月14日、人工呼吸管理を終了した。当初、急性散在性脳脊髄炎、細菌、真菌、ウイルス等の感染によるもの等の可能性も考え、抗炎症作用を期待してステロイドパルスを行いました。 2) 初診時、髄注時、発症時、すべて細胞数は正常、その他の所見も正常でした。痙攣発症時はごくわずかな蛋白増加がみられました。 3) 110～120/50～60前後と高血圧は認めませんでした。 4) 発症時発熱はありませんでした。 5) 症状や脳波所見が重篤な割に画像や髄液所見に乏しく、PRES等に代表される予期されるものとは異なるという理由です。また8月3日に肺炎を発生した。GT上肺腫大、乏尿、アミラーゼの上昇を認めたため、循環状態の改善を図ったうえでナファモスタット、ミラクリッドを使用した。	試験薬	PSLL-ASP、VCR		probably	不変	2013/8/14
151	埼玉県立小児医療センター	2013/8/1	2013/7/29	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されないgrade3の非血液毒性		SR 早期強化療法(IB)	治療中	虫垂炎	3	1b 最初の週のAraCの3日目に発熱、腹痛を認め、CT、エコー上虫垂炎、同日虫垂切除術を行った。	その他		偶発的	unlikely	軽快	2013/8/6
107	昭和大藤が丘病院	2013/8/2	2013/6/5	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与、寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入療法IA4施工中、day27(6月5日)の血液検査でFib 36 mg/dlと低下しました。6月5日から腹痛が出現し、腹部造影CTを施行し、急性肺炎と診断しました。以後、ロイナーゼは中止しています。a身長91cm、体重12.9kg bロイナーゼ5回投与、25000単位/kg	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/8/2
107	昭和大藤が丘病院	2013/8/2	2013/6/5	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与、寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	血清アミラーゼ増加	4	寛解導入療法施工中、day27(6月5日)の血液検査でAMY 829U/lまで上昇した。同日より腹痛が出現し、腹部造影CTにて急性肺炎と診断した。	試験薬	PSLL-ASP		definitely	軽快	2013/8/2
25	久留米大学病院	2013/8/5	2013/2/26	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与、寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	敗血症	4	2013.2.26 (Induction Day21)深夜に39度台の発熱。直ちに血液培養、採血を行い抗生剤投与開始。(セフトロム、トラマイシン)。翌日血液培養にて耐性表皮ブドウ球菌(MRS)検出。同日白血球600、好中球24と著明な好中球減少。CRPはDay22に最高値9.33まで上昇。Day22敗血症の診断で抗生剤をバンコマイシン、セフトロムに変更。Day23にいったん37度台まで解熱したが、Day25に再び38度台の発熱。その際血液培養は検出されなかったが、抗生剤投与で軽快しないため、中心静脈カテーテル感染症と判断し、Day28にカテーテル抜去。その後解熱し、Day29より治療を再開した。休薬期間は9日間であった。	原疾患			possibly	治癒	2013/3/18
167	学校法人獨協学園 獨協医科大学病院	2013/8/5	2013/7/31	(3)通常報告(15日以内に報告)	その他重大な医学的事象→下記に詳細入力	7月31日、L-ASP2000単位投与後に顔面、顔面にかけて蕁麻疹様の発疹を認めまし	先行投与、寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	アレルギー反応	2	2013/7/31 L-ASP 3000単位を静脈内投与予定でしたが、約2000単位を投与後に顔面、顔面にかけて蕁麻疹様の発疹を認めました。L-ASPの投与を中止とし、抗ヒスタミン薬(ロキソニン塩酸塩)投与後速やかに改善を認めました。a身長93.4cm、体重14kg b、L-ASP総投与量17000単位を静脈内投与。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/7/31
35	岩手医科大学附属病院	2013/8/5	2013/4/25	(3)通常報告(15日以内に報告)	永続的または顕著な障害		先行投与、寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	血液およびリンパ系障害、その他(具体的に記載)	3	4/25の採血で好中球数が200/μlまで低下。特に処置なし。	試験薬	Ara-C、CPA、6-MP		possibly	不明	2013/5/20

症例登録番号	シート作成施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いの他の詳細)	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
173	東邦大学医療センター大森病院	2013/8/15	2013/8/7	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	低ナトリウム血症	4	1A治療開始時a)身長96.1cm 体重15.8kg BSA:0.64 b)day15 VCR2回目の投与(1.5mg/m <sup>2</sup> 総投与量:2mg 投与方法10mlの生食で希釈 緩徐に静注) day20より発熱、(α streptococcus)による敗血症を合併) 採血上Na:127mmol/Lと低Na血症を呈していた。Na補正を行うも(310meq/l 1.8%NaCl)低Na血症が進行。day23にあたる8/7にはCTCAEのgrade4となる120mmol/Lを下回る hyponatremiaを呈した。水分制限とフロゼミドの使用、Na補正にて24時間後には127mmol/Lまで改善。敗血症を呈していたが、病態としてSIADH診断手引きを満たしており、使用薬剤のVCRとの因果関係が疑われたため通常報告とした。	試験薬	VCR	SIADH	probably	軽快	2013/8/15
95	千葉大学医学部附属病院	2013/8/27	2013/6/5	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2013/6/5 血液検査にてTG 1234mg/dLと高値あり。	試験薬	PSL,L-ASP		definitely	軽快	2013/6/17
168	東北大学病院	2013/9/2	2013/8/7	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	寛解導入療法IA2施行中、L-Asp投与開始後より徐々にフィブリノゲンの減少が見られていたが、day 27の6回目のL-Asp投与後翌日(8/7)の採血にて53mg/dlまで低下し、治療開始前の値である216 mg/dlから75%以上の減少が見られた。そのため、体重当たり10ml量のFFP 1単位を投与し、出血症状の防止を図った。その後、特に出血症状や血栓形成などを疑わせる症状は見られなかったが、8/11にも再び同じ直までフィブリノゲンが低下し、同様にFFP 1単位を投与した。この日はAT-IIIも72%と低下しており、FFP投与前にAT-IIIも500単位補充した。その後、低フィブリノゲン血症は徐々に改善し、正常化した。その後も特に合併症なく経過している。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/8/19
201	兵庫県立こども病院	2013/9/11	2013/9/11	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	4	2013.9.11 乳糜を認め、高脂血症の検査にてTG 3832mg/dlと高値。治療開始時身長153cm、体重59.4kg、肥満度40%のため体重を57kg(肥満度30%)として治療。ロイナーゼ5000U/m <sup>2</sup> (7800U)を筋注で7回(3900U)投与した時点で発症。ロイナーゼ8回目はバス、hydration、内服:MDSコウ、スタチン系、フィブラート系を開始し、徐々に改善。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/9/18
49	浜松医科大学医学部附属病院	2013/9/19	2013/9/9	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		IR再寛解導入療法 (III+L)		高トリグリセリド血症	4	a.発生時治療コース開始時の身長と体重:身長 89cm、体重 12.6kg b.有害事象発生日までの総投与量及び投与方法:L-ASPは治療開始からでは170000U/m <sup>2</sup> (実投与量 90800U)、今回のコース開始からでは40000U/m <sup>2</sup> (実投与量 22400U)である。DEXは今回のコースしか使用していないため、130mg/m <sup>2</sup> (実投与量 74.1mg)である。 2012年8月27日よりIII+Lを開始した。治療開始前(8月26日)はトリグリセリド 71mg/dlと正常範囲であったが、治療開始後上昇を始め、9月2日には805mg/dlとなり、9月9日には1493mg/dlまで上昇した。このため、CTCAE grade 4の基準に当てはまることとなった。プロトコルの規程に従い、ロイナーゼの減量は行わずに治療を継続したが、DEXが減量となる時期に入ったためか、9月11日には1118mg/dl、9月13日には869mg/dl、9月17日には415mg/dl、9月19日には406mg/dlといまだ高値ではあるもののgrade 2まで改善してきている。抗高脂血症薬なども使用しなかった。	試験薬	DEX,L-ASP		definitely	不変	2013/9/19
145	国立大学法人三重大学医学部附属病院	2013/9/21	2013/7/10	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療後	血液およびリンパ系障害、その他(具体的に記載)	1	治療中にFib<50となりましたが、無症状でした。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/9/21
99	社会医療法人北楡会札幌北楡病院	2013/9/26	2013/9/26		予期されるgrade4の非血液毒性		IR強化療法(M5+L)	治療中	急性腎不全	4	H25.9.17強化療法(M5+L)開始(6MP内服)。H25.9.24よりHD-MTX開始(開始時の尿量は2200ml/day、前日よりhydration開始)。H25.9.25朝までの尿量は4150ml、しかし、24時間後のMTX血中濃度が154.53μMであった。また血清クレアチニンは1.50mg/dlと前日の0.52mg/dlより上昇していた。このため規定通りにロイコボリンを開始、furosemideも追加投与して尿量の確保を図った。しかし、9.26、42時間後の血中濃度は50.29μMで48時間は39.80μMであった。尿量は3200ml/dayと減少しており、血清クレアチニンは3.39mg/dlと上昇した。このため9.26 15時より人工透析、血漿吸着療法を開始した。	試験薬	MTX		definitely	治癒	2013/11/4

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いの他の詳細)	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
239	帝京大学医学部附属病院	2013/10/1	2013/10/1	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	血中ビリルビン増加	4	* 10月1日 寛解導入療法IA4 治療25日に総ビリルビン12.66mg/dlと、年齢(13歳)の上限(1.2mg/dl)の10倍以上の上昇でGrade 4 a.コース開始時の身長158.0cm、体重77.4kg、45%肥満のため30%肥満として体表面積1.69で薬剤量計算。b.総投与量 VCR 6mg, DNR 153mg, L-ASP 43500 単位。診断時より、Grade 1のt-bil,AST,ALT上昇あり寛解導入療法開始後に徐々に上昇、治療23日はt-bil 4.50 mg/dl年齢上限の5倍以下、AST,ALT Grade 3であった。治療24日のL-ASP投与後にt-bil 10.19 mg/dlが判明、治療25日の10月1日 12.26mg/dlとGrade 4まで上昇。Grade 1の悪心・嘔吐、腸蠕動低下あり、パントール、ウルソ、ミノファージェン治療開始し、抗腫瘍剤治療は中断している。治療28日 10月4日 t-bil 20.68 mg/dl d-bil 16.73 mg/dl AST 388U/l ALT 765U/lまで上昇した。その後は徐々に検査値は改善し治療39日 10月15日 t-bil 4.53 mg/dl d-bil 2.18 mg/dl,AST 244 U/l, ALT 451 U/lまで改善している。WBC 7500 好中球4575 Hb 7.4 g/dl Plt 23.0万まで骨髓回復を認めている。	試験薬	DNR,L-ASP,VCR		definitely	軽快	2013/10/15
189	埼玉県立小児医療センター	2013/10/5	2013/9/11	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	la中のday33でフィブリノゲン58であり、ペーラインからの75%以上の減少を認めた。症状なし。処置は行っていない。	試験薬	L-ASP		probably	治癒	2013/9/18
130	国立大学法政大学医学部附属病院	2013/10/5	2013/6/24	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	6月24日 フィブリノゲン46と低下。ロイターゼ投与中。特に症状などなし。6月29日 65まで上昇。以降は改善。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/7/8
42	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	2013/10/7	2013/4/1	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	4/1血液検査にてフィブリノゲン52mg/dl	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/4/12
42	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	2013/10/7	2013/5/27	(3)通常報告(15日以内に報告)	その他重大な医学的事象→下記に詳細入力	アナフィラキシーショック	IR 早期強化療法 (IB+L)	治療後	一般・全身障害および投与部位の状態、その他(具体的に記)	4	好中球減少期に発熱と胸痛の訴えあり。画像検査にて左肺に結節影を認めた。真菌感染を疑いVRCZ投与を開始したが改善なく経過したためLAMBを開始した。投与開始後10分経過したところ発疹と上下気道閉塞、心拍数上昇を認めた。	併用薬	LAMB		definitely	治癒	2013/5/27
201	兵庫県立こども病院	2013/10/7	2013/9/26	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されないgrade3の非血液毒性		IR 早期強化療法 (IB+L)	治療中	末梢性運動ニューロパチー	3	ロイターゼによる高脂血症に対して、ロイターゼ投与をスキップし、抗高脂血症薬としてMDSコウ、リパロ、ベザトール、ゼチアを使用。徐々に改善したため、MDSコウとベザトールのみとし、9/24から早期強化療法開始。9/26下肢の脱力が出現。CT、MRI検査では出血や梗塞の所見なし。化学療法中止。抗高脂血症薬による薬剤性を考え中止。症状は徐々に改善した。	併用薬	VCR	MDSコウ、リパロ、ベザトール、ゼチア	unlikely	軽快	2013/10/7
238	新潟大学医学部総合病院	2013/10/9	2013/9/24	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	治療前のフィブリノゲン値は316mg/dlだった。寛解導入療法14日目(9/24)のフィブリノゲン値は75mg/dlで、ペーラインから75%以上の減少を認めた。a.身長 136cm、体重 26.7kg、b. L-aspl 5000U 筋肉注射、PSL 675mg 経口、VCR 1.5mg 静注、DNR 30mg 静注。	試験薬	PSL,DNR,L-ASP,VCR		definitely	不変	2013/10/9
201	兵庫県立こども病院	2013/10/10	2013/8/30	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	症状を伴わない。検査所見のみのフィブリノゲンの低下。ロイターゼ5000U/m <sup>2</sup> 4回筋注による投与後に発症。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/9/24
177	佐賀大学医学部附属病院	2013/10/31	2013/8/16	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与_寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	ダウン症候群合併B前駆細胞性ALL。7月19日よりステロイド先行投与を開始して7月26日に末梢血芽球は22/ulへ減少、PGR 寛解導入療法開始(IA4)した。day12,15,18,21,24,27ロイターゼ 5000単位/m <sup>2</sup> を点滴投与を行い、8月16日(day29)にフィブリノゲンが49mg/dlまで減少した。臨床症状は無く、新鮮凍結血漿5単位を2回投(2日間)行い、その後の治療を予定通り行った。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/9/6

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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
41	静岡県立こども病院	2013/11/4	2013/7/1	(5)追加報告(通常報告後)	予期されるgrade4の非血液毒性		IR 強化療法(M5+L)	治療中	フィブリノゲン減少	4	6/27L-Asp24000U(12500U/平米)投与。7/1採血でフィブリノーゲン検出感度未満まで低下。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/7/12
159	徳島赤十字病院	2013/11/5	2013/7/18	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013年7月18日の血液検査でフィブリノーゲンが50mg/dL以下であった。特に出血などの症状はなかった。新鮮凍結血漿6単位を輸注した。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/8/4
45	東京大学医学部附属病院	2013/11/6	2013/9/4	(5)追加報告(通常報告後)			SR 再寛解導入療法(III)	治療中	フィブリノゲン減少	4	再寛解導入相開始後から徐々にFib値が低下し、治療開始後16日目には測定感度以下まで低下しました。臨床的には特に異常なく経過し、治療を要さずFib値も自然に元の値付近まで回復しました。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/11/6
248	神戸大学医学部附属病院	2013/11/6	2013/10/25	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	治療開始前のFibrinogen値は303-336mg/dlでしたが、PSL開始後TLS、DICを発症しFibrinogenが低下、L-ASPが始まりさらに低下し最低50mg/dlになりました。出血症状は顕微鏡的血尿以外なく、自然に軽快しています。発生時治療コース開始時の身長:150cm、体重:38.7kg。有害事象発生日までのL-ASP投与量は38400KU、投与方法は筋注です。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/11/6
247	東京慈恵会医科大学附属病院	2013/11/10	2013/10/23	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されないgrade3の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	アナフィラキシー	3	10月23日(Day30)のL-asp投与(静注)15分後より、全身の掻痒感と腹痛、咳嗽を認めました。(血圧低下やSpO2低下、発赤・膨疹などはみられません)計1/3程度の投与で中止とし、その後、HDC静注にて改善いたしました。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/10/23
60	長崎大学病院	2013/11/11	2013/4/18	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	2013年4月18日に発生、Fib 44mg/dl、新鮮凍結血漿を同年4月22日に投与し、検査データは改善した。この間臨床的な症状は発生しなかった。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/4/30
239	帝京大学医学部附属病院	2013/11/11	2013/10/29	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療後	高トリグリセリド血症	4	10月29日 トリグリセリドのGrade 4の上昇。a身長158cm 体重77.4kg 45%肥満のため、30%肥満相当で体表面積計算。b.L-ASP 8500U 8回。t-bil.ALT Grade 4の上昇あり、10月3日のL-ASPは延期した。PSLは10月13日に終了。10月18日t-bil 3.05mg/dl ALT284U/i TG 384 mg/dlであり、10月19日からハイドロコート前点滴で筋注で再開した。10月21日VCR+DNR 10月22日L-ASP 10月25日L-ASP、髄注で治療終了。TGは18日以降徐々に増加した。29日外治後に嘔気あり採血(夕食後)に1024mg/dlとGrade4まで上昇した。持ち込み食・外泊中の食事について簡単な指導した。その後の朝食前の採血では徐々に低下している。11月2日t-bil 1.36mg/dl AST 160 U/l ALT 113 U/l TG 637mg/dlで早期強化療法IB+L開始した。早期強化45日の11月11日t-bil 2.0mg/dl.AST66 U/l.ALT73 IU/l TG 233mg/dlまで改善した。	試験薬	PSL,L-ASP		definitely	軽快	2013/11/11
252	福井大学医学部附属病院	2013/11/11	2013/11/5	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法(IA2/IA4)	治療中	高トリグリセリド血症	4	登録後、2013年10月3日より先行治療層を開始。その後10月10日よりIa治療を開始。治療経過中食欲は亢進していたが、脂質の過剰摂取などはなかったが、11月5日(day33)TG 1168 mg/dlと高値を示した。アミラーゼなどの上昇もなく、腹痛もなかったことから、ロイターゼを含む治療は継続した。リビテルの内服を行いながら経過をみたところ、11月7日に1906mg/dlまで上昇したものの、11月11日 940mg/dlまで低下したためリビテルを終了した。	試験薬	L-ASP		probably	軽快	2013/11/11



症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(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	有害事象名	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(疑いの他の詳細)	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
260	千葉県こども病院	2013/11/11	2013/11/5	(3)通常報告(15日以内に報告)	その他重大な医学的事象(下記に詳細入力)	VCRIによる予期されるgrade3の末梢神経ニューロパチーであるが、同時にブドウ球菌敗血症を発症したため、ベッドから置き上げることができないほどになった。このためALLの治療を延期さざるを得なかった。	先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	末梢性感覚ニューロパチー	3	2013年11月5日、治療開始day21の日に髄注が行われた。そのころから手足にしびれ感があったようだが、本人からの訴えがなかったためそのまま治療が行われた。5日の夜になり38度の発熱と左上下肢の痛みを訴え、6日朝には両側上下肢の痛みがありベッドから起き上がれない状態になった。翌日血液培養から表皮ブドウ球菌が培養された。	試験薬	VCR		probably	軽快	2013/11/11
152	九州大学病院	2013/11/17	2013/8/26	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		HR 早期強化療法 (IB+VL)	治療中	高トリグリセリド血症	4	8月26日にTG1880まで上昇、6MPを一時中断、9月2日110まで低下し治療再開した。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/9/2
259	名古屋大学医学部附属病院	2013/11/18	2013/11/9	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されないgrade3の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	胸水	3	2013年11月9日より呼吸障害と腹部膨満が出現、SpO2 93%まで低下、胸腹部CTにて著明な胸腹水を認めた。ステロイド投与による高血圧に対して、ヘルジピンを2.3γで投与しており、本剤による副作用と考えられた。利尿剤投与にて、呼吸状態は改善し、胸腹水ともに消失した。	併用薬			possibly	治癒	2013/11/18
61	独立行政法人 国立成育医療研究センター	2013/11/20	2013/4/12	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	フィブリノゲン減少	4	L-asparaginase投与によると思われる。症状なし。治療なし。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/4/25
61	独立行政法人 国立成育医療研究センター	2013/11/20	2013/9/17	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		HR 再寛解導入療法 (III+L)	治療中	フィブリノゲン減少	4	L-asparaginase投与によると思われる。症状なし。治療なし。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/9/24
61	独立行政法人 国立成育医療研究センター	2013/11/20	2013/9/17	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		HR 再寛解導入療法 (III+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	L-asparaginaseによると思われる。症状なし。治療なし。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/9/24
59	鹿児島大学病院	2013/11/20	2013/9/20	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		IR 再寛解導入療法 (III+L)	治療中	高トリグリセリド血症	4	9月18日に再寛解導入療法3回目のL-aspを筋注した。9月20日の血液検査でトリグリセリドが2630mg/dLと急上昇あり、症状はなし、同日よりリビテイル80mg内服開始した。翌日には3353mg/dLまで上昇するも、その後は低下し、9月26日には116mg/dLまで低下した。4回目のL-aspのみ投与をプラットコールに従い、スキップした。	試験薬	DEX,L-ASP		probably	治癒	2013/9/26
65	名古屋第二赤十字病院	2013/11/22	2013/5/6	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	血清アミラーゼ増加	4	2013/05/06 腹痛、Amy/Lipa上昇あり、ロイナゼ肺炎発症 7サン、ミラクリッド、SBT/CPZ、ヘンタジン投与。05/07 重症、壊死性肺炎、Hypovolemic shock、のためICUに入室。大量輸液、フエンタール、7サン、ミラクリッド、MEPM投与、Max Amy/Lipa 929/1860、05/07-05/11 人工呼吸管理。05/14 ICU退室。06/05 保存的治療のみで軽快。次コースの化療開始。	試験薬	L-ASP		definitely	軽快	2013/6/5
65	名古屋第二赤十字病院	2013/11/22	2013/5/7	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されるgrade4の非血液毒性		先行投与-寛解導入療法 (IA2/IA4)	治療中	低酸素症	4	2013/05/06 腹痛、Amy/Lipa上昇あり、ロイナゼ肺炎発症 7サン、ミラクリッド、SBT/CPZ、ヘンタジン投与。05/07 重症、壊死性肺炎、Hypovolemic shock、のためICUに入室。大量輸液、フエンタール、7サン、ミラクリッド、MEPM投与、Max Amy/Lipa 929/1860、05/07-05/11 人工呼吸管理。05/14 ICU退室。06/05 保存的治療のみで軽快。次コースの化療開始。	試験薬	L-ASP		definitely	治癒	2013/6/5

症例登録番号	シート作成時施設名	有害事象報告日	有害事象発生日	報告分類	(3)通常報告(15日以内に報告)	「その他重大な医学的専門家」選択:詳細	発生時期:治療コース名	発生時期:コース内	有害事象名	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
130	国立大学法人岐阜大学医学部附属病院	2013/11/22	2013/11/12	(3)通常報告(15日以内に報告)	予期されないgrade3の非血液毒性		SR再寛解導入療法(III)	治療中	膵炎	3	11/9 ロイターゼ4回目投与, AMYなどは正常, 11/12 昼食後に突然の腹痛, 嘔吐あり, AMY187と上昇し, 急性膵炎と診断, 画像上も矛盾なし, 絶食, フサンなど内科療法を行い, 腹痛は翌日に消失し, AMyも正常化した, a. 120.3cm, 30.2kg, b. 40000U 筋注	試験薬	L-ASP		probably	不明	2013/11/18

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

# 一定期モニタリングレポート

第4回

小児難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドを用いた寛解導入療法第 I/II 相臨床試験 (ALL-RT11)

再発 ALL 委員会

研究代表者／研究事務局

熊本忠史

聖路加国際病院 血液腫瘍科

モニタリング期間 : 2013 年 7 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 : 第 I 相臨床試験

予定登録数 : 第 I 相臨床試験 6-18 例、第 II 相臨床試験 22-25 例

登録開始日 : 2011 年 12 月 1 日

登録終了日 : 2016 年 11 月 30 日

(2013 年 7 月 16 日～2013 年 11 月 24 日登録中断)

追跡終了予定 : 2017 年 11 月 30 日 (最終症例登録後 1 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 : 三和郁子)

## 1. 研究概要

### 【目的】

初回寛解導入不能、または、第1再発以降の小児難治性T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)例に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドの3剤併用化学療法(FLEND療法)の安全性と有効性を検証する。

#### <第I相臨床試験の目的>

初回寛解導入不能、または、第1再発以降の小児難治性T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドの3剤併用化学療法(FLEND療法)のdose limiting toxicity(DLT)を評価することにより、第II相臨床試験において推奨される薬剤投与量(recommended phase2 dose: RP2D)を決定する。

#### <第II相臨床試験の目的>

初回寛解導入不能、または、第1再発以降の難治性小児T-ALL例に対し、第I相臨床試験において決定されたRP2Dを用いて第II相臨床試験を実施し、第I相臨床試験においてRP2Dで治療された症例を含めた全適格例を対象として、FLEND療法の安全性と有効性を確認する。

### 【エンドポイント】

#### Primary endpoint

<第I相臨床試験>・DLTの評価

<第II相臨床試験>・第2サイクル後の治療反応率

#### Secondary endpoints

<第I相臨床試験>

- ・有害事象発生率
- ・各サイクル後の治療反応率(完全寛解率と部分寛解導入率の和)
- ・各サイクル後の完全寛解率
- ・4か月無イベント生存率(Event-free survival: EFS)
- ・4か月全生存率(Overall survival: OS)
- ・1年無イベント生存率(EFS)
- ・1年全生存率(OS)
- ・血漿中Ara-G、Fara-A、細胞内Ara-GTPのPharmacokinetic(PK) study
- ・PCR-MRDおよびFCM-MRDとEFSおよびOSとの相関
- ・薬剤耐性関連遺伝子検査

<第II相臨床試験>

- ・有害事象発生率
- ・第1、3サイクル後の治療反応率
- ・各サイクル後の完全寛解率
- ・4か月EFS
- ・4か月OS
- ・1年EFS
- ・1年OS
- ・血漿中Ara-G、Fara-A、細胞内Ara-GTPのPK study
- ・PCR-MRDおよびFCM-MRDとEFSおよびOSとの相関
- ・薬剤耐性関連遺伝子検査

【対象】

\* 初発時1歳以上18歳未満、症例登録時20歳未満の小児難治性T-ALLを対象とする。難治性T-ALLとは初回寛解導入不能例、または、第1再発以降例とする。白血病細胞の骨髄浸潤を伴う症例を対象とし、中枢神経系浸潤合併例、および、髄外単独再発例は除く。また、造血細胞移植後の症例も除外する。

【治療】

本臨床試験はネララビン、フルダラビン、エトポシドの3剤併用療法（FLEND療法）からなる。エトポシドを1時間点滴静注し、その終了直後からフルダラビンを30分間点滴静注する。ネララビンはフルダラビン開始4時間後から開始し、1時間点滴静注する（表4）。このエトポシド→フルダラビン→ネララビンの5日間連日投与をFLEND1サイクルとし、1症例あたり最大3サイクルのFLEND療法を実施する。

第I相臨床試験では、薬剤投与量を4レベルに設定する（表3）。ネララビンの投与量は650 mg/m<sup>2</sup>/日に固定し、フルダラビンとエトポシドの投与量増量を実施する。FLEND療法のDLTを評価することにより、maximum tolerated dose (MTD)とrecommended phase 2 dose (RP2D)を決定する。第II相臨床試験における薬剤投与量は、ネララビン650 mg/m<sup>2</sup>/日、フルダラビンとエトポシドはRP2Dとする。

各サイクルは骨髄機能回復後に開始するものとする。ただし、各サイクル中、あるいは、各サイクル後にDLTを呈した症例、および、progressive disease (PD)となった症例、または、再発症例は、次サイクルには進まず、試験終了となる。なお、本臨床試験では診断時（試験治療前）を除き抗がん剤の髄注は行わない。

表 4. 薬剤投与方法

	投与方法	第1日	第2日	第3日	第4日	第5日
エトポシド	1時間点滴静注	○	○	○	○	○
フルダラビン	エトポシド終了直後より30分間点滴静注	○	○	○	○	○
ネララビン	フルダラビン開始から4時間後より1時間点滴静注	○	○	○	○	○

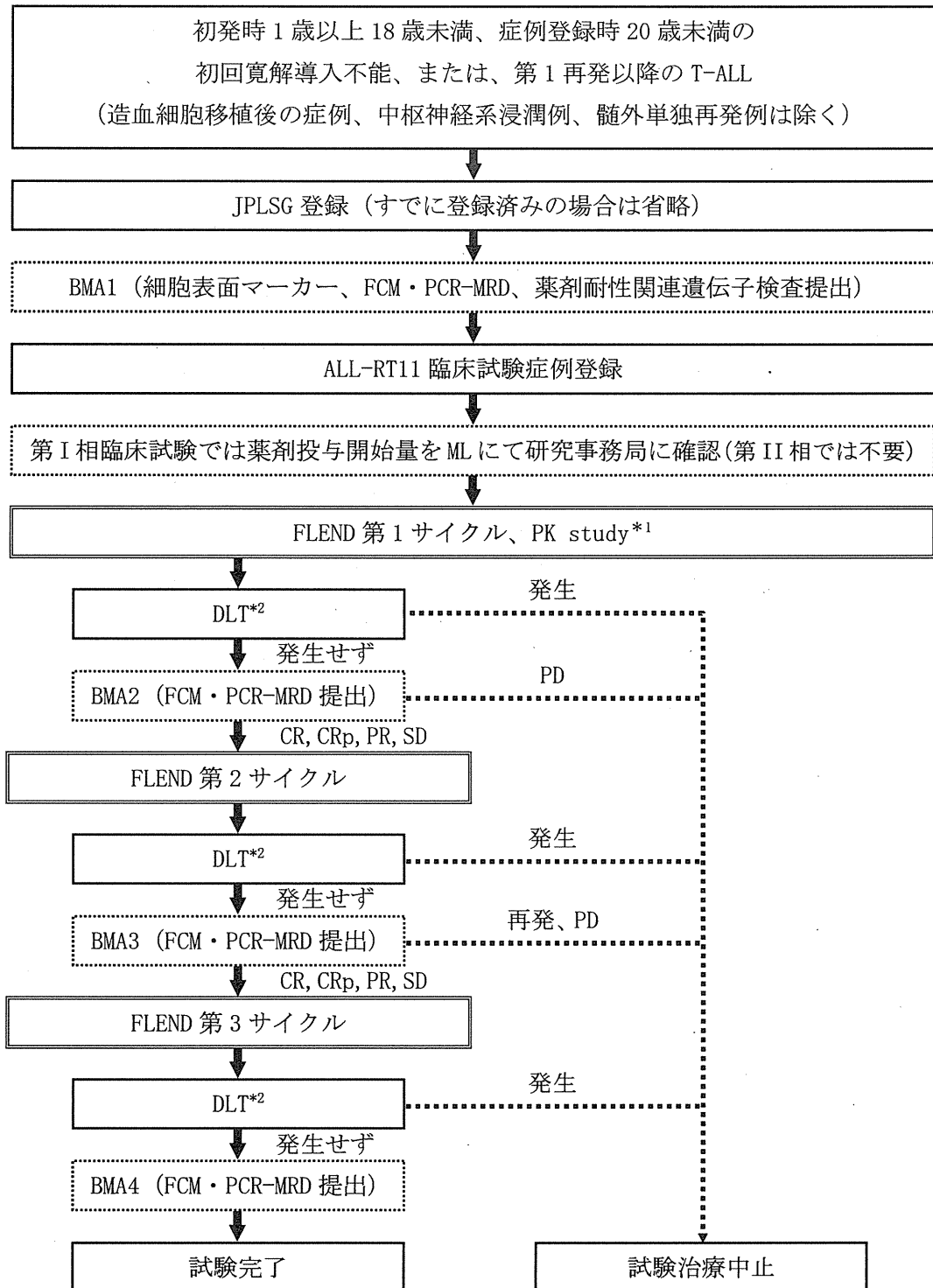
表 3. 薬剤投与量(mg/m<sup>2</sup>/日)

投与レベル	症例数	ネララビン	フルダラビン	エトポシド
第I相				
-2	3-6	650	20	50
-1	3-6	650	20	75
1	3-6	650	30	75
2	3-6	650	30	100
第II相				
	22-25	650	RP2D	RP2D



【シエーマ】

＜ FLEND3 サイクルのシエーマ＞



\*1 第 II 相臨床試験では可能な施設のみ実施

\*2 第 I 相臨床試験第 2 サイクル以降の DLT は DLT の基準に該当する有害事象

※DLT : dose limiting toxicity (用量規制毒性)

2. 進捗状況 (2013年11月30日現在)

【施設倫理審査委員会承認状況】

第 I 相臨床試験

参加施設(予定含む)	倫理審査委員会承認状況	施設数
16	承認書提出あり	14
	承認書提出なし	2

※2012年11月に参加施設追加

第 II 相臨床試験

参加施設(予定含む)	倫理審査委員会承認状況	施設数
39	承認書提出あり	31
	承認書提出なし	8

【施設別症例登録数】 (登録のある施設のみ表示)

第 I 相臨床試験

#	施設名	レベル1
		累積症例数
1	国立大学法人三重大学医学部附属病院	1
2	埼玉県立 小児医療センター	1
3	名古屋第一赤十字病院	1
合計		3