T-ALL213-O改訂についてのコメント

NELの添付文書を参照すると、神経系障害の項目に「傾眠（23％）、末梢性ニューロパシー（感覚性及び運動性）（21％）、感覚減退（17％）、錯感覚（15％）及びてんかん様発作（痙攣、大発作痙攣、てんかん重積状態を含む）（1％）があらわれることがある。また、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似した上行性の末梢性ニューロパシー、進行性多巣性白質脳症、あるいは致死的なてんかん重積状態も報告されている。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、CTCAEのグレード2以上に該当するこれらの神経系の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。」と記載されています。プロトコール作成時は、VCRなど他剤の影響でNELが投与できない可能性を少なくするよう原案のようになっていました。

　昨年末に３例の神経障害の有害事象報告を受けた段階では、VCR前投与によるGrade2以上の有害事象でNEL50%とする改訂案を検討していました。しかしながら検討中に4例目の神経障害の有害事象の報告があったことから、データセンターに問い合わせてCRFを確認すると登録症例２８例中5例と高頻度に有害事象が発現していることが判明しました。今後同様の有害事象の発症を回避する必要があること、NELの有害事象が遅発性に発現していることから自覚症状がなくても慎重に投与を検討する必要があると判断いたしました。　　　CTCAEv4より、末梢性運動ニューロパチーのGrade1の有害事象は『症状がない、臨床所見または検査所見のみ：治療を要さない』、末梢性感覚ニューロパチーのGrade1の有害事象は『症状がない、深部腱反射の低下または知覚異常』を参考として、自覚症状がなくても神経学的所見をとることが重要であると判断しております。

　また、CTCAEv4では、錯感覚はGrade1軽度の症状がある, Grade2中等度の症状があるとなっており、傾眠もGrade1は軽度, Grade2は中等度のため、区別するのが困難な症状も多く含まれています。これらを考慮し安全性を優先しGrade１としました。

また昨年９月に最終登録が終了しており、報告例の進行状況からすると、今後NELを投与する可能性がある症例は、C3で４例、C5で６例かと考えられます。

　昨年９月に最終登録が終了しているため、寛解導入療法2のNELを投与する時期の症例はいないと考えられます。

プロトコール改訂では以下のコメントを追加しています。

『神経毒性はVCRとNELが相乗的効果を及ぼす可能性があり、NELの有害事象は遅発性に発現する可能性があることから自覚症状がなくても神経学的所見をとることが重要である。』

また、今回のプロトコールの内容変更について、ALL213委員会で検討して、NELの投与を全例でやめるわけではないので、改訂と判断しています。

2016年3月18日

ALL213委員会委員長

今井陽俊（札幌北楡病院）