

小児がん学会臨床研究評価委員会

牧本班臨床試験審査委員会

プロトコールコンセプト作成および審査の手順書（案）

作成者 国立がんセンター中央病院 小児科 牧本 敦

初版作成 平成 14 年 10 月 15 日

第二版作成 平成 15 年 2 月 20 日

I プロトコールコンセプトの作成・審査の流れ

データセンター（現時点では牧本班データセンター）にて、登録・データ管理・統計解析等を行う試験のプロトコールは、以下の手順に従って作成・審査を行う。データセンターが関与せず、研究グループ毎に独自に行う試験については別途定める。

1 プロトコールコンセプト（以下、コンセプト）の作成

〔作成に当たっては「II プロトコールコンセプトの書式（p65-67）」を参照〕

- (1) プロトコールコンセプト作成者（原則として研究グループに所属）は、後述の「プロトコールコンセプトの書式」に従ってコンセプトを作成し、研究グループ代表者に提出する。なお、プロトコールコンセプト作成者は、研究事務局の機能を担当することとする。
- (2) 各研究グループは、グループの取り決めに従ってコンセプトを検討。この検討体制に関して規定は設けないか、コンセプト作成者とグループ代表者以外の研究者を含む「プロトコール検討委員会」や「幹事会」等によって review されることか望ましい。
- (3) プロトコールコンセプト作成および研究グループでの検討時に、研究グループ代表者および予定参加施設を決定、明記すること。牧本班およびデータセンターはこれら研究組織の形成には関与しない。
- (4) 研究グループでのコンセプト検討時に、他の臨床試験との整合性、適格基準の重複などに特に注意する。複数試験に症例適格性の重複がある場合には、症例の取り扱い（試験のプライオリティ）を決める、または、適格性の重複を避けるようにコンセプトを作り直すこと。

2 研究グループによるコンセプト承認

- (1) 研究グループ内の「プロトコール検討委員会」等にて、コンセプトの内容が review され、グループの総意としてコンセプト案を確定した後、グループ代表者の責任においてこれを承認する。
- (2) 承認されたコンセプトは、研究グループ代表者から「小児がん学会臨床研究評価委員会事務局（以下、事務局）へ提出する。
- (3) コンセプトの書式は A4 片面 1 枚のカバーペーシ（必要項目は後述）、原則として A4 版 6 ペーシ以内（両面コピーで表裏 3 枚）とし、1 部提出する。

3 臨床試験審査委員会事務局への提出

- (1) 事務局はコンセプト原本を保管し、そのコピーを 1 部ずつデータセンターと臨床試験審査委員長へ郵送する。
- (2) データセンター長は、別途定める作業部会長に依頼して原則月 1 回の作業部会を招集し、これを Protocol Reviewing Committee PRC として機能させる。

- (3) 臨床試験審査委員長はコンセプト毎に、当該グループ代表者（および当該プロトコール作成に関わった研究者）を除く臨床試験審査委員の中から primary reviewer（審査責任者）1名と4名の reviewer を指名してコンセプトを配布する。

4 作業部会（PRC）での作業

- (1) コンセプト作成者、および臨床試験審査委員の Primary reviewer は、必ず出席しなければならない。Primary reviewer かやむを得ず出席できない場合、他の reviewer への代理出席を依頼する。PRC は、別途定める作業部会メンバー、データセンター長およびデータセンタースタッフで構成するか、その他出席を希望する医師、研究者が存在する場合は、守秘義務を確認した上で PRC 委員長かオブザーバー参加を承認する。
- (2) PRC では作業部会長か指名した議長の司会のもと、提出されたプロトコールコンセプトのデザイン、実行可能性などについて、多方面からの検討を行い、コンセプト作成者はその内容を反映した修正案を作成する。
- (3) コンセプト作成者は、PRC での検討内容を反映して1週間以内にコンセプト修正版を作成し、研究グループ代表者の承認を受けた後に、これを1部委員会事務局へ送付する。
- (4) PRC 書記は1週間以内に議事録を作成し、これを1部委員会事務局へ送付する。
- (5) 委員会事務局は、プロトコールコンセプト修正版原本、PRC 議事録原本を保管し、それらのコピーを1部ずつデータセンター、臨床試験審査委員長、および primary reviewer と4名の reviewer へ郵送する。

5 Reviewer、Primary reviewer による予備審査

- (1) 3-(3)にて指名を受けた4名の reviewer は、提示された期限内（依頼日から14日以内）に、別に定める審査要項に従ってコンセプトを審査し、審査結果を委員会事務局へ返送する。委員会事務局は審査意見をまとめて primary reviewer へ送付する。
- (2) primary reviewer は、reviewer の審査意見に基づいて審査意見要約を作成し、それを事務局へ提出する（reviewer の審査意見受領後7日以内）。
- (3) 委員会事務局は、審査意見要約および各 reviewer の審査意見をまとめて臨床試験審査委員会の委員長、および事務局代表に送付する。Reviewer 名はマスクしない。

- (4) 臨床試験審査委員会による本審査の時期が決定すれば、委員会事務局は審査に先立って、各審査委員に当該資料を配付する。

6 臨床試験審査委員会での審査

- (1) ワーキンググループによる予備審査を経たコンセプトは、随時開催される臨床試験審査委員会の本審査において検討され、採否が決定される。
- (2) コンセプト、および審査意見は、事務局から臨床試験審査委員全員に事前に配布される（上記 4-(6)）。審査委員は本審査当日、事前に配布された資料を持参する。
- (3) 本審査にはグループ代表者（または全権を委任されたプロトコール委員）の出席を依頼する。

7 臨床試験審査委員会によるコンセプトの採否の決定

- (1) 臨床試験審査委員長か司会を務める。
- (2) 委員会事務局長より、提出されたコンセプト一覧の提示と配付資料の確認。
- (3) データセンター代表者より、データセンターの現状報告と許容可能な試験数の提示。
- (4) 予備審査提出の順に、グループ代表者（または全権を委任されたプロトコール委員）からコンセプトに関する説明。この際に、グループ代表者（またはプロトコール委員）は予備審査に提出したコンセプトに基づいて説明する。予備審査意見を基にした変更点は、当日配布可能な追加資料を用意し、それを用いて説明する。
- (5) primary reviewer より、審査結果要約の説明。質疑応答。
- (6) 質疑応答終了後、次のコンセプトへ進む（(2)-(5)繰り返し）。
- (7) 総合討論によって、コンセプトの採否を決定。
 - ① 審査委員が「1 修正不要、このままで採用」と判定
→直ちに承認手続き。
 - ② 「2 修正の上、採用可、再審査不要」の場合
→a) 字句、タイプミス等極めて minor なコメントの場合は、直ちに承認手続きを行い、研究代表者に対して minor なミスを修正した最終改訂版の提出を願う。
b) 内容に関わる意見や、質問に対しては回答書およびコンセプト改訂版（審査委員数+2部）の提出を研究代表者に依頼する。委員会が改訂版を受け取った後に委員長の権限で承認手続きを行う。
 - ③ 「3 修正の上、採用可、再審査要」または「4 かなりの問題があり、書類審査の他、会議が必要」の判定で、内容に関わる意見が出された場合は、回答書およびコンセプト改訂版の提出を研究代表者に依頼する。事の重要さに応じて、

委員会による再審査をするか、該当委員にのみ再審査を仰ぐかを定める。それにより、改訂版および回答書の提出部数も異なる。

④「5 不合格」の意見が出された場合は、委員長が意見の調整を行うが、なお、「不合格」の意見が出された場合は不採用とし、研究代表者にコンセプトの再考を求める。

8 採択結果の通知

- (1) コンセプトの採否は、本審査後 7 日以内に、審査委員長より研究グループ代表者に文書によって通知される。
- (2) 選択されたコンセプトについては、データセンターの定める試験番号を発行、研究グループ代表者およびデータセンターへ通知される。
- (3) 採択されなかったコンセプトについて、グループ代表者が次回の本審査での検討を希望する場合、変更箇所を明確に記載した修正版コンセプトを次回の本審査にかけることかできる。この場合、研究グループ代表者は修正版コンセプトを原則として一ヶ月以内に委員会事務局に送付する。

9 研究代表者および研究事務局の決定

- (1) 採択されたコンセプトについて、研究グループ代表者は研究代表者・研究事務局を決定（コンセプト作成者＝研究事務局であることが望ましい）し、データセンターに通知する。以後、研究事務局はデータセンターと共同でプロトコール作成を進める。
- (2) データセンターでは、別に定める手順書に従って Protocol review を行う。
- (3) 研究事務局とデータセンターの打ち合わせは、最低一回、研究事務局かデータセンターを訪問して行う（データセンターでの作業の実際についてのオリエンテーションを兼ねるため）。

[以下の過程はまだ検討中]

10 プロトコールドラフトの作成

11 プロトコールドラフトの審査（最終審査 臨床試験審査委員会および牧本班倫理委員会）

附) 事務局における関係資料の取扱いについて

I プロトコールコンセプトの予備審査

1 プロトコールコンセプトの受け取り

- 1) 必要書類のチェック・・・プロトコール・コンセプト作成、審査に関する手順書に従い研究代表者が提出したプロトコールコンセプトと関係書類について、委員会事務局に

必要な書類が揃っているかどうかを、チェックリストに従ってチェックをする。委員会事務局で受理可と認められた時点で、プロトコールコンセプトに PCNo をつける。(プロトコールの表紙に No を押印する。)

- 2) 審査委員の決定・・・事務局でプロトコールコンセプトの表紙及び概要、治療法、研究組織等主要頁の記載を確認し、審査委員リストから、当該研究に関係のない4名の審査員と1名の Primary reviewer (これをワーキンググループとする) を指名する。
- 3) 受理通知の発送・・・研究代表者にプロトコールコンセプト受理通知を発送し、審査の締切日(依頼日より約14日後)及び審査結果通知予定日をお知らせする。

2 ワーキンググループへの予備審査依頼

1) 審査依頼

上記1-2)で選出された審査委員に以下(①~④)の書類を添えて、審査の依頼をする。

- ①審査依頼の手紙(審査意見の締切日を記載。署名付き)
- ②プロトコールコンセプト等
- ③予備審査用紙、予備審査の check 項目(1頁)
- ④返信用封筒(院外の委員には切手を貼る。)

Primary reviewer へは、選ばれたこと、審査結果がまとまり次第通知する旨を伝える手紙と上記の②④及び Primary reviewer 用の予備審査用紙等を予め送付する。

2) 予備審査

- ①4人の reviewer による審査意見及び判定結果(5段階)を書いた予備審査用紙を収集し、まとめる。
- ②審査意見締切日の時点でまだ意見を頂いていない委員に関しては、次の日の朝、催促状をFAXする。
- ③フローチャートに審査意見受取日、催促状発送日等をまとめる。

3) Primary reviewer への依頼

4人の reviewer による予備審査用紙4組が揃ったら、そのコピー1組を Primary reviewer に送付すると共に、①reviewer の評価のまとめと②primary reviewer の予備審査意見の要約まとめをすでに送付済みの予備審査用紙に記入し、1週間以内で送ってもらうように依頼する。

4) Primary reviewer と審査委員会委員長、委員会事務局代表者の間の事前協議

4人の reviewer による予備審査用紙と Primary reviewer による予備審査用紙が提出された

時点で、審査委員会委員長に依頼して、当該プロトコールコンセプトの扱いを事前協議し、以下のいずれかに決定してもらう。

(1) 当該プロトコールコンセプトに対する本審査を行う是非、およびその時期（原則として、この協議より一ヶ月以内）の決定。

(2) 本審査の以前に再度検討が必要と判断されたコンセプトに関しては、研究代表者に通知して当該プロトコールコンセプトの修正および再提出を依頼。

5) 予備審査まとめの通知

上記4) -(1)の場合、臨床試験審査委員会の開催通知と共に、4人の reviewer による予備審査用紙と Primary reviewer による予備審査用紙のコピーを審査委員全員並びに研究代表者或いは研究事務局へあらかじめ送付する。同時に、研究代表者あるいは全権を委任されたプロトコール委員の出席を依頼する。

3 臨床試験審査委員会での本審査とその通知

本審査におけるコンセプトの採否は、審査委員長からの文書により、本審査後 7 日以内に研究グループ代表者へ通知する。

II プロトコールコンセプトの書式

1 カバーページ

以下の内容を記載する。

グループ名、研究名、研究略称、試験タイプ (Phase)、グループ代表者名 (署名もしくは捺印)、グループ代表者承認日、研究代表者、研究事務局 (原則としてプロトコール作成者)、提出日

2 章構成と内容

以下の章構成にて作成し、章番号も以下の番号に従う。目次は不要。

0 シェーマ

ランダム化比較試験、複数のレジメンの組み合わせ、複数のモダリティの組み合わせの場合、シェーマを作成する

1 目的

(ア) 2-3 行を目安に簡潔に試験目的を記述、対象集団 (stage) と評価する治療法を明確に表現する

(イ) エンドポイント (評価項目) を記述する Primary endpoint は通常 1 つ、Secondary endpoint(s) についても記述

2 背景

以下の内容について、他分野の研究者が理解できる平易な表現にて明確に記述する 略称は極力用いない

- ① 対象疾患、対象 stage の特定、疫学的事項 (疾患の頻度)
- ② 対象患者における「標準治療」と予後。標準治療が確立されていない場合はその旨を明記し、広く用いられている治療に言及する
- ③ 使用する薬剤の説明 (単剤における主な毒性、有効性データを含む)
- ④ 治療レジメン選択の根拠、過去の同一薬剤、類似レジメンの臨床試験データ
- ⑤ 試験デザイン (Phase II か Phase III か? 等) およびエンドポイントの設定根拠

3 症例選択基準

以下の項目について、他分野の研究者が理解できる平易な表現にて明確に記述する

① 疾患、組織型

組織学的・細胞学的確診を要求する場合、生検、過去の手術材料の組織診、細胞診等、許容される方法・検体等を明確に定義する。要求しない場合、臨床診断として許容される範囲を明確にする。

② ステージ・

用いる分類基準とともに明記する。

③ 病変の評価可能性
測定可能病変のみ／測定可能病変または評価可能病変

④ 前治療の規定

特定の前治療からの治療休止期間を設ける場合、月・週でなく、「日」で規定する。

⑤ PS . ECOG performance status を用いる。

⑥ 併用薬・併用療法に関する制限事項（ある場合）

⑦ 臓器機能（臨床検査値）・主なもののみ

*除外条件はコンセプトでは不要。

4 治療計画

特に複数のレジメンや複数のモダリティによる治療レジメンの場合、「プロトコール治療」の定義を明確に行う。後治療との区別を明確に定義する。

まず、全体の治療計画を示した上で、モダリティ別に小見出しをつけてそれぞれ記述する。

例 4.1 手術
 4.2 放射線治療

5 効果判定の方法と判定基準

① 効果判定の時期（○コース毎、○コース終了後、プロトコール治療終了後○日・・・等）

② 評価方法（頭部 CT、胸部 CT、胸部 X 線等、必須のものと許容範囲とが明確になるように記述）

③ 判定基準（RECIST に従う、等）

6 エンドポイントと統計学的考察

① Primary endpoint と Secondary endpoints を明記

② ランダム割付を行う場合の層別因子

③ 第三相試験 コントロール群の生存時間分布の推定値（5 年生存率や 50% 生存期間）とその根拠 根拠をもって予想される（臨床的に意味のある群間の差）

④ 第二相試験 期待奏効率や閾値奏効率等

⑤ 予定症例数と予定登録期間の概算

7 症例集積見込み

① 年間登録数の見込みおよび予定登録期間内の登録見込み

② 参加施設の年間適格患者数など、過去のデータから推定した結果を記述

8 その他特記事項

該当する場合、簡潔に記述する

① 病理中央診断

- ② 腫瘍縮小効果の中央判定や施設外校閲
- ③ 凍結検体等を用いた附随的研究
- ④ 適応外医薬品を用いる場合、その取扱について

III プロトコール・コンセプト（PC）の予備審査における評価要領

1 審査意見の書き方

本手順書に記された流れに従い審査する。特に、下記の事項について、問題があれば記述する。

- 1) 「プロトコールコンセプトの書式」に示された各項目について、要点が要領よく示されているかどうか。
- 2) プロトコールコンセプトが明確に示されているかどうか。
- 3) 医学的根拠（rationale）と意義
- 4) 方法論上の妥当性
- 5) 実施上の問題点（保険診療、入院期間、適応外使用の時は evidence-based medicine (EBM) の観点と診療報酬の査定状況、研修費購入医薬品の場合は適否、医薬品の白箱提供の場合は法的、論理的な手順の適否と医学的妥当性）
- 6) 実行可能性（feasibility） 施設の能力
- 7) 臨床安全性 リスク・ベネフィットのバランス
- 8) 倫理性
- 9) 社会的行政的観点（その成果は EBM として、患者に対し質の高い医療の提供に資する可能性、適応拡大申請の可能性など）・審査意見として記載。

2 評価要素

- 1) 専門的・学術的観点から
 - ① 研究の重要性（医学的根拠や意義から評価）（5段階評価）
 - ② 研究の発展性（5段階評価）
 - ③ 研究の独創性（5段階評価）
 - ④ 研究目標の実現可能性（5段階評価）
 - ⑤ 診療行為上の問題（3段階評価）
 - ⑥ 臨床安全性（3段階評価）
 - ⑦ 学会の目的への合致性（3段階評価）
- 2) 倫理的な観点から（3段階評価）

3 評価

- 1) 5段階評価の評価区分
 - 5 特に優れている
 - 4 優れている
 - 3 良好なもの（普通程度）
 - 2 普通程度よりやや劣る

1 劣るもの

2) 3段階評価区分

○ 妥当であるもの

△ 注意を要するが妥当であるもの

× 妥当性を欠くもの

4 審査・評価用紙（別紙2枚）

小児がん臨床研究のプロトコール・コンセプトの予備審査
小児がん学会臨床試験審査委員会：reviewer 用

- 1 審査・評価対象 グループ名・PC 番号、タイトル等

- 2 審査意見（意見が書ききれない場合は、適当な用紙に追加して下さい）

3 評価

1) 専門的・学術的観念（該当する所に○印）

	評 価 点*		3 段階評価#
①研究の重要性	5・4・3・2・1	⑤診療行為上の問題	○・△・×
②研究の発展性	5・4・3・2・1	⑥臨床安全性	○・△・×
③研究の独創性	5・4・3・2・1	⑦学会の目的への合致性	○・△・×
④研究目標実現性	5・4・3・2・1		

2) 論理的観念（3段階評価） ○・△・× （該当する所に○印）

3) 総合評価（5段階評価） 5・4・3・2・1 （該当する所に○印）

*評価点 5(特に優れている)、4(優れている)、3(普通)、2(やや劣る)、1(劣る)

#3段階評価 ○(妥当)、△(注意を要するが妥当)、×(妥当性を欠く)

平成____年____月____日 reviewer 名_____ (自署下さい)

小児がん臨床研究のプロトコール・コンセプトの予備審査
 小児がん学会臨床試験審査委員会：Primary reviewer 用

1 審査・評価対象 グループ名・PC番号、タイトル等

2 Primary reviewer のまとめ

①reviewer の評価のまとめ

reviewer 名	1) 専門的・学術的観点							2) 倫理的観点	3) 総合評価
	①研究の重要性	②研究の発展性	③研究の独創性	④研究目標実現可能性	⑤診療上の問題点	⑥臨床安全性	⑦学会の目的への合致性		
計									
平均									
	点数表示					○、△、×で表示 計の欄に△の数 平均の欄に×の数		点数表示	

②Primary reviewer の予備審査意見の要約

平成____年____月____日 reviewer 名_____ (自署下さい)

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」

グループ名：日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）

研究名

「進行性・難治性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第 II 相試験」プロトコールコンセプト

（報告書添付用：抜粋）

研究略称 高リスク横紋筋肉腫に対する自家移植

試験タイプ . Phase II

グループ代表者名 土田嘉昭

グループ代表者承認日：平成 14 年 9 月 27 日

研究代表者 . 原 純一

グループ事務局 . 森川康英



後療法として、転移巣に対する切除術、放射線治療を認める場合がある

1 目的とエントポイント

遠隔転移または術後残存病変を有する高リスク横紋筋肉腫患者に対し、Dose-intensity を強化した寛解導入化学療法と自家造血幹細胞救援を併用した Thiotepa-melphalan 大量療法の有効性と安全性を評価する。

① Primary endpoint

3年無増悪生存割合

② Secondary endpoints

治療カレンダーにおける第20週評価時（二期手術および原発巣に対する放射線治療後）の奏効割合（部分奏効（PR）と完全奏効（CR）を加えた割合）

3年全生存割合

自家造血幹細胞救援後の幹細胞の生着の早さ

化学療法及び Thiotepa-melphalan 大量化学療法の有害事象

2 対象

IRSG の術前病期分類にて Group IV の胎児型横紋筋肉腫、または IRSG の術前病期分類にて Stage 2, 3 かつ Group III、または Group IV の胞巣型横紋筋肉腫、未分化肉腫。

年齢 18 歳未満で、先行する化学療法の既往がなく、大量化学療法の支障となる臓器障害がない症例。

3 背景

3-1 本研究の対象疾患と対象群および頻度

横紋筋肉腫（以下 RMS）は、将来骨格筋を形成する、胎児の中胚葉または間葉組織に由来する悪性腫瘍であり、米国において 20 歳未満の小児 100 万人に 43 人、約 350 人の新規発症がある。アジア人種の発症頻度は相対的に低く、日本における 18 歳未満の患者を対象とした小児慢性特定疾患登録の統

計によると、平成 11 年度の新規発症 RMS は年間 65 例と米国の半分以下である。

予後因子としては年齢、部位、病理組織型の他、腫瘍の進展度（術前 Staging）と初回手術での残存腫瘍の程度（術後 Grouping）が上げられる。初診時に遠隔転移の見られる例は約 15%であり、その予後は 3 年無病生存率で 20-30%と不良である。米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) の報告では、stage 2, 3 かつ group III の胞巣型横紋筋肉腫は 5 年無病生存率が 50%台に留まるため、全ての stage 4/ group IV にこの群を加えて日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) の高リスク群と定義し、本プロトコールの対象集団とした。

3-2 横紋筋肉腫に対する標準的治療

標準治療としては、化学療法に加え、外科摘除術および放射線療法を組み合わせた約 11 カ月間の集学的治療が行われている。現在、米国 IRSG においては、ビンクリスチン (VCR)、アクチノマイシン D (Act-D)、シクロホスファミド (CY) を用いた VAC 療法が横紋筋肉腫の標準化学療法として認められている。患者に対してはまず外科摘除術を施行し、Adjuvant として VAC 療法を行うことが標準的である。しかしながら、初診時に遠隔転移の見られる例の予後は 3 年無病生存率で 20-30%と不良であり、この点では標準治療が確立していると言えない。

3-3 治療レジメン選択の根拠

3-3-1 寛解導入療法に用いる化学療法レジメン

強化寛解導入療法の有効性に関して、Regimen A, B に使われているいずれの薬剤も、横紋筋肉腫に対して有効とされている。小児横紋筋肉腫や未分化肉腫症例に対する単剤治療のデータではシスプラチン (CDDP) の有効率 21%、エトポシド (VP-16) の有効率 20%、Act-D の有効率 43%、アトリアマイシン (ADR) の有効率 30%である。世界的には VAC 療法が標準化学療法として認知されているが、IRS-IV の報告では VCR, Act-D, イホスファミド (IFO) を組み合わせた VAI 療法、VCR, IFO, VP-16 を組み合わせた VIE 療法との 3 者無作為割付試験において、いずれも同等の生存率を示した。このデータを根拠に、IFO と VP-16 を組み込むこととした。また、CDDP と ADR は IRS-III でその優位性は証明できず、IRS-IV 以降では治療レジメンから除かれたものの、治療開始第 20 週での初期治療反応性（完全寛解割合）をみると、統計学的有意差はないものの、VAC 群よりも VAC-CDDP 群および VACA-CDDP 群が勝っており、初期化学療法における有効性の改善のために、ADR の類縁体であるピラルヒシンおよび CDDP を併用することは合理的であると考えられる。

本試験で用いられる強化寛解導入療法レジメンの安全性に関して、Regimen A は、既に多施設研究でその安全性が確認されている日本神経芽腫研究グループの標準レジメンに準じて作られている。Regimen B は、肉腫の標準化学療法として汎用される IFO と VP-16 の併用療法に通常量の Act-D を加えたものであり、十分に安全に施行できると推測される。また、大阪大学小児科では、1995 年以降現在までに 8 カ月から 12 歳の横紋筋肉腫患者 10 名に対して本 Regimen A, B による治療を行っているが、重篤な副作用なく、全例が治療遂行可能であった。

3-3-2 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

本試験で計画されているチオテパ・メルファラン大量療法に関しては大阪大学での第一相試験が既に終了しており、小児の肉腫患者に対する最大耐用量 (Thiotepa 800mg/m², Melphalan 280mg/m²) が決定されている。さらに、それを受けて大阪大学で行われている Dose-intensity を強化した寛解導入療法と自家幹細胞移植の組み合わせでは、胞巣型 6 例、Group IV 2 例を含む 7 例中 6 例全てが 20 ヶ月以上生存中であり、有望な治療法であると考えられる。

3-3-3 外科切除術および放射線治療

外科手術および放射線治療による腫瘍の局所コントロールに関しては我が国独自のエヒテンスが不足しているため IRS-IV プロトコールの手術ガイドラインに準じて行う。

3-4 試験デザイン及びエンドポイントの設定根拠

本試験では、高リスク横紋筋肉腫の患者集団に強化化学療法と自家造血幹細胞移植を併用した治療を施した際の 3 年非進行生存割合を phase IIB タイプの臨床試験において検証することとした。過去の IRS

大量化学療法のリシメン

移植前治療は表 4-1 における治療計画の第 20 週から開始する。開始基準は以下の通り。

- ・ Karnofsky/Lansky performance status が 70%以上
- ・ ANC \geq 750/mm³ かつ血小板 \geq 75,000/m³
- ・ 酸素非投与での動脈血液酸素飽和度が 94%以上
血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以下
血清総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下、あるいは GOT 値が施設基準値上限の 4 倍以下

① 2 歳以上の患者

	一回投与量	投与法	総投与量
Thiotepa (TT)	XXX mg/m ² /day	24 h continuous iv	XXX mg/m ²
Melphalan (L-PAM)	XX mg/m ² /day	1h iv drip	XXX mg/m ²

② 2 歳未満の患者

	一回投与量	投与法	総投与量
Thiotepa (TT)	XX mg/kg/day	24 h continuous iv	XX mg/kg
Melphalan (L-PAM)	XX mg/kg/day	1h iv drip	X mg/kg

上記 2 剤を以下のスケジュールで投与し、Day 0 に末梢血幹細胞を移植する。幹細胞輸注手技に関しては、施設のプロトコールに従って施行する。

	Day	-12	-11	----	-5	-4	-3	-2	-1	0
TT		*	*		*	*				
L-PAM		*	*		*	*				

4-3 外科手術および放射線治療

別途、外科手術ガイドラインおよび放射線治療ガイドラインに沿って施行する。

4-4 プロトコール治療

4-4-1 プロトコール治療の完了

本研究の治療プロトコールに基づき、寛解導入化学療法、自家末梢血幹細胞採取、外科切除、放射線療法、大量化学療法および自家末梢血幹細胞移植が行われた場合。ただし、転移巣に対する放射線治療は後治療として追加することを認める。

4-4-2 プロトコール治療中止の規準

- 1) 治療第 19 週以前に進行病変と判定された場合
- 2) 有害事象により次コースの化学療法開始が 2 週間以上遅延した場合
- 3) 有害事象により化学療法の継続が不可能、または大量化学療法・自家末梢血幹細胞移植の施行が不可能な場合
- 4) 有害事象またはそれ以外の理由により、患者（または代諾者）がプロトコール治療の中止を求めた場合、または担当医が中止が必要と判断した場合

4-4-3 化学療法の開始時期延長規定

2 コース目以降の化学療法は、前コースの化学療法の day 29 から始めることを原則とする。ただし、以下の治療開始基準を満たさない場合は 2 週間を限度として化学療法開始を延期する。

- 1 好中球数が 750/mm³ 以上、かつ 2 血小板数が 5 万/mm³ 以上、かつ
- 3 脱毛および血液毒性以外が Grade I 以下 (NCI-CTC) に回復

4-4-4 プロトコール治療終了後の後治療について

4-4-1 に定めたプロトコール治療完了した症例では、肉腫の再発または転移が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、手術療法は行わない。放射線治療に関しては、あらかじめ予定されていた転移巣に対する照射は移植後に行っても良い。プロトコール治療完了後に再発を来した症例に対する治

療は、特に規定を定めない。

5 効果判定の方法と判定基準

本プロトコールでは、primary endpoint を 3 年非進行生存割合に定めているため、その評価および手術可能性の評価のために、以下のタイミングで効果判定を行う。また、毒性評価は NCI-CTC に従って Grading を行う。重篤な有害事象とは Grade IV の非血液毒性または移植関連死亡と定義する。

1) 効果判定の時期 化学療法 3 コース後の第 11 週と 4 コース後の第 15 週に手術可能性の評価を行う。大量化学療法開始前の第 19 週、およびプロトコール治療終了後 1 カ月以内に病変を評価する。

2) 評価方法 該当部位の CT もしくは MRI によって病変を計測する、初診時は骨病変の評価として骨シンチを施行し、陽性部位は造影 MRI を撮影することを推奨する。

3) 判定基準 RECIST によって判定を行う（骨病変についても、計測はしないがその存在は記載する）

6 エントポイントと統計学的考察

6-1 エントポイント

(1) Primary endpoint

3 年非進行生存割合

(2) Secondary endpoints

移植前化学療法、外科手術、および放射線治療の奏功割合（部分寛解（PR）と完全寛解（CR）を加えた割合）、自家造血幹細胞移植後の生着の早さ、化学療法及び Thiotepa-melphalan 大量化学療法の重篤な有害事象の頻度、Time-to-event 解析による 3 年全生存割合

6-2 主たる解析と判断規準

Primary endpoint に関し、登録から 3 年後の非進行生存割合における期待成功率を 40%、閾値成功率を 20%として、成功率 20%未満の治療を $\alpha=0.05$ 、成功率 40%以上の治療を $\beta=0.20$ の過誤の確率で棄却する条件下で計算すると、合計 38 例が必要となる。安全性に関して、移植前化学療法および自家幹細胞移植におけるそれぞれの重篤な有害事象の発生を持続的にモニタリングし、ヘイスの事後確率による 95%信頼区間下限が 20%（仮）を越えた時点で効果安全性評価委員会に諮り、研究の継続を審議する。さらに、有効性に関する中止基準として、研究開始後 1.5 年の時点で中間解析を行い、自家移植前の第 19 週に進行病変と判断され、プロトコール治療中止となる症例の割合を算出して効果安全性評価委員会に諮り、研究の継続について検討する。

6-3 予定登録数・登録期間・追跡期間

1) 登録は 2003 年 月より 3 年間で合計 38 例を予定する。

2) 最終登録症例の登録後 3 年間で経過した時点で主たる評価項目および副次的評価項目に関する最終解析を行う。

7 症例集積見込み

日本における横紋筋肉腫の発症頻度を明らかにした研究は存在しないか、18 歳未満の患者を対象とした小児慢性特定疾患登録の統計によると、平成 11 年度の新規発症横紋筋肉腫は年間約 65 例であった。この中で 25-30%がこの研究の対象と考えられ、年間約 20 名の発症が予想される。本研究の母体となる日本横紋筋肉腫研究グループでは、全国の小児がん治療施設の参加が見込めるため、種々の理由での登録不能例を全体の 50%と考慮しても、3 年間で 38 例の目標症例数を達成できると考えられる。