

- 4) SpO<sub>2</sub>
- 5) 尿検査（随時尿）：尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血
- 6) 24時間クレアチンクリアランス（体表面積補正）
  - ・・・大量化学療法の日 -19～Day -13 および Day -8～Day -6 の間にそれぞれ1回ずつ計測すること
  - 24時間蓄尿が困難な場合は、簡易式による推定値でも可。「5-1 適格規準」参照。
- 7) 胸部XP、病変部位のCTもしくはMRI\*
- 8) 12誘導心電図
  - (\*骨シンテグラム、骨髄穿針・生検などは規定しないが、臨床上の必要性に基づいて行う事)

#### 9-2-5 二期手術前に評価する安全性評価項目

- ・手術日の前7日以内（手術日と同一曜日まで）から手術当日までの検査を許容する。
  - 1) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
  - 2) 血液生化学：ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP

#### 9-2-6 二期手術可能性の評価項目

- ・化学療法3コース後の第11週に評価を行う。
  - 1) 病変部位のCTもしくはMRI\*
    - (\*骨シンテグラム、骨髄穿針・生検などは規定しないが、臨床上の必要性に基づいて行う事)

#### 9-2-7 二期手術後に評価する安全性評価項目（手術も生検も行わない場合は不要）

- ・手術終了後2週間以内に術中・術後有害事象の評価を行う（付表5「JRSG 外科手術ガイドライン」参照）。
  - 1) 自覚症状：低血圧、高血圧、低体温、消化管の瘻孔、イレウス、消化管吻合不全、消化管穿孔、出血、血腫、感染、疼痛、無呼吸、その他

#### 9-2-8 有効性評価項目

- ・大量化学療法開始前の第20週（二期手術または生検あり）または第19週（二期手術または生検なし）、大量化学療法終了後約1ヶ月の時点、つまり第27週（二期手術または生検あり）または第26週（二期手術または生検なし）で病変を評価する。さらに大量化学療法後に外科的治療や放射線治療を行った場合はプロトコール治療全終了後1ヶ月以内に病変を評価する。
  - 1) 胸部XP、病変部位のCTもしくはMRI\*
    - (\*骨シンテグラム、骨髄穿針・生検などは規定しないが、臨床上の必要に基づいて行う事)

### 9-3 治療終了後の検査と評価項目

治療終了後とは、プロトコール治療完了（「7-2-1 プロトコール治療完了の定義」参照）した後と定義する。これ以降の時系列の数は、プロトコール治療完了時を0として、1カ月＝30日として考える。それぞれの評価日には±14日間の誤差を許容する。

#### 9-3-1 治療終了後の安全性評価項目

- ・治療終了後、最初の6ヶ月は1ヶ月毎に、その後は6ヶ月に1回評価する。
  - 1) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
  - 2) 血液生化学：ナトリウム、カリウム、カルシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP
  - 3) 尿検査（随時尿）：尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血
  - 4) 自覚症状（NCI-CTCの有害事象項目）
    - 白血球、好中球/顆粒球、血小板、心血管系、神経障害（脳神経）、二次性悪性腫瘍

#### 9-3-2 治療終了後の有効性評価

- ・治療終了後、最初の1年は3ヶ月に1回、その後は6ヶ月に1回評価する。
  - 1) 胸部XP、病変部位のCTもしくはMRI\*
    - (\*骨シンテグラム、骨髄穿針・生検などは規定しないが、臨床上の必要性に基づいて行う事)

9-4 スタディーカレンダー

1) 12週に二期的手術または生検を行った場合

週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
化療	A	V	V		B	V	V		A	V	V			B	V	V		A			
手術													※								
PS・体重	○				○				○					○				○			
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO <sub>2</sub>	○				○				○					○				○			
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ccr	○				○				○					○				○			
胸部 Xp	○				○				○					○				○			
ECG	○				○				○					○				○			
自他覚 症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CT/MRI	○											○									○

週	21	22	23	24	25	26	27														
月							6*	7	8	9	10	11	12	15	18	24	30	36			
治療完了後 月数							0	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	30			
化療	TEPA / LPAM	TEPA / LPAM																			
PS・体重	○																				
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○			
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○			
SpO <sub>2</sub>	○																				
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○			
Ccr	○	○																			
胸部 Xp	○																				
ECG	○																				
自他覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○			
CT/MRI							○			○			○	○	○	○	○	○			

\* 7-2-1 に定めるプロトコール治療完了時を、便宜上治療開始後 6 ヶ月とし、以上のスケジュールを組み立てること。

すなわち、大量化学療法後に二期手術を行った場合は、二期手術終了した時点でプロトコール治療完了となり、便宜上、そのポイントを治療開始後 6 ヶ月とする。

2) 12週に二期的手術または生検を行なわなかった場合

週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
化療	A	V	V		B	V	V		A	V	V		B	V	V		A			
手術																				
PS・体重	○				○				○				○				○			
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO <sub>2</sub>	○				○				○				○				○			
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ccr	○				○				○				○				○			
胸部 Xp	○				○				○				○				○			
ECG	○				○				○				○				○			
自他覚 症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CT/MRI	○											○								○

週	20	21	22	23	24	25	26													
月							6*	7	8	9	10	11	12	15	18	24	30	36		
治療完了後 月数							0	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	30		
化療	TEPA / LPAM	TEPA / LPAM																		
PS・体重	○																			
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
SpO <sub>2</sub>	○																			
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
Ccr	○	○																		
胸部 Xp	○																			
ECG	○																			
自他覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
CT/MRI							○				○			○	○	○	○	○	○	○

\* 7-2-1 に定めるプロトコール治療完了時を、便宜上治療開始後 6 ヶ月とし、以上のスケジュールを組み立てること。

すなわち、大量化学療法後に二期手術を行った場合は、二期手術終了した時点でプロトコール治療完了となり、便宜上、そのポイントを治療開始後 6 ヶ月とする。

## 10. データ収集

### 10-1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と配布時期、提出期限は以下のとおり

種類	配布時期	提出期限
症例登録票	参加医師へ予め送付	症例発生次第
試験開始報告書	登録後データセンターより送付	登録終了後1週間以内
経過報告書 (A-1, B-1, A-2, B-2, A-3: 各 1/6~6/6 ページに以下 I~V が含まれる) I 化学療法                      IV. 転医・転院 II 検査値                        V. 転帰 III ①~③有害事象	登録後データセンターより送付	該当コース治療終了/中止後2週間以内
二期的手術報告書*	治療第3週目にデータセンターより送付	二期的手術終了/中止後2週間以内
放射線治療報告書**	治療第3週目にデータセンターより送付	放射線治療終了/中止後2週間以内
大量化学療法開始報告書	治療第19週目にデータセンターより送付	大量化学療法の開始日の前日17時まで
大量化学療法経過報告書 (1/6~6/6 ページに以下 I~VI が含まれる) I. 化学療法                      IV. 追加手術 II. 検査値                        V. 転帰 III. ①~③有害事象              VI. 転医・転院	治療第19週目にデータセンターより送付	プロトコル治療完了後2週間以内
追加手術報告書*  放射線治療報告書 (転移巣に対して)**	治療第3週目にデータセンターより送付	・追加手術施行の場合は手術後2週間以内/施行しない場合はその決定後 ・転移巣に対しての放射線治療施行の場合は施行後2週間以内/施行しない場合はその決定後
腫瘍縮小効果報告書 (以下 I~III が含まれる) I. 標的病変 II. 非標的病変 III. 総合判定 プロトコル治療中 (1/6~2/6 ページ) 追跡調査期間中 (3/6~4/6 ページ) 追跡調査期間中 (5/6~6/6 ページ)	登録後データセンターより送付	1/6~2/6 ページは治療完了後1ヶ月以内 3/6~4/6 ページは治療完了後12~13ヶ月以内 5/6~6/6 ページは治療完了後30~31ヶ月の間
追跡調査報告書 (プロトコル治療終了後1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 30ヶ月: 各 1/3~3/3 ページに以下 I~V が含まれる) I. 転帰                              IV. 有害事象 II. 転医・転院                    V. その他の有害事象 III. 検査値	治療終了後4ヶ月までの報告書は治療第19週目までに、5, 6, 12, 18, 24, 30ヶ月の報告書は該当月の1ヶ月前にデータセンターより送付	各調査後の1ヶ月以内
プロトコル中止症例の追跡報告書 (中止後6, 12, 18, 24, 30, 36ヶ月)	該当症例発生後データセンターより送付	各調査後の1ヶ月以内

\*手術記録のヒ- (患者名・患者IDをマスク)、\*\*放射線照射録のヒ- (患者名・患者IDをマスク) を一緒に郵送すること

---

## 10-2 記録用紙の送付方法

「症例登録票」および「大量化学療法開始報告書」は、迅速性が要求されるためデータセンターに FAX 送信とする。その他すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。

急送有害事象報告書・有害事象報告書は下記の研究事務局宛に FAX 送信する。

大阪大学小児科

原 純一

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

TEL : 06-6879-3932

FAX : 06-6879-3939

## 1.1. 有害事象の報告

本研究における有害事象の報告は付表8の「有害事象マニュアル」に基づく手順に従う。“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

### 11-1 報告義務のある有害事象

#### 11-1-1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- ①プロトコール治療中またはプロトコール治療が最後になされた日から30日以内のすべての死亡  
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、プロトコール治療が最後になされた日から30日以内であれば急送報告の対象となる。（「30日」とは、最終プロトコール治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す）
- ②予期されないGrade IVの非血液毒性（NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象）

#### 11-1-2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- ①プロトコール治療が最後になされた日から31日以降で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

- ②予期されるGrade IVの非血液毒性（NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象）

「8-2 予期される有害反応」に記載されているGrade IVの非血液毒性

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意

- ③予期されないGrade II、Grade IIIの有害事象

「8-2 予期される有害反応」に記載されていないGrade II～III相当の有害事象

- ④永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

- ⑤その他重大な医学的事象

11-1-1の①②、11-1-2の①～④のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と事務局に判断されたもの

### 11-2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

#### 11-2-1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は施設実務担当者または担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

一次報告：

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「急送有害事象報告書」に所定事項を記入し、研究事務局/研究代表者へFAX送付と電話連絡を行う。

二次報告：

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4自由書式）を別紙として作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に両者を研究事務局/研究代表者へ郵送またはFAX送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

追加報告：二次報告に不備があった場合のみ行う

## 11-2-2 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、詳しい情報を記述した症例報告(A4自由書式)を別紙として作成して、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送またはFAX 送付する。

## 11-3 研究代表者/研究事務局の責務

### 11-3-1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止(データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

### 11-3-2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「11-1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会(JRSG事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「急送有害事象報告書」および「有害事象報告書」に研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)等をあわせて報告する。

また、11-1-1 ①の30日以内の死亡、11-1-2 ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、11-1-2 ②予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。

### 11-3-3 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

## 11-4 効果・安全性評価委員会での検討

JRSG効果・安全性評価委員会は、別途定める手順票に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

## 12. 効果判定とエンドポイントの定義

### 12-1 効果判定

腫瘍縮小効果判定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria)に従った以下の手順により行う<sup>30)</sup>。

#### 12-1-1 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 10mm以下のスライスのCTまたはMRIで最大径20mm以上  
ただし、5mm以下のスライスのCTやMRIの場合は最大径10mm以上
- 2) 胸部単純X線写真にて最大径20mm以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている。
- 3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変（皮膚転移など）

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし以下の病変は検査や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

骨病変、髄膜病変、腹水、胸水、心膜液、皮膚/肺リンパ管症、画像により確認できない腹部腫瘤、囊胞性病変

#### 12-1-2 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径（以下、長径）の大きい順に5つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和（以下、長径和）を「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。

#### 12-1-3 非標的病変の選択とベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず、すべて非標的病変(non-target lesion)として、部位、検査法、検査日を「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。

#### 12-1-4 腫瘍縮小効果の判定

二期手術前の治療第11週、大量化学療法前の治療第20週、大量化学療法終了後約1ヶ月の時点、つまり第27週(二期手術または生検あり)または第26週(二期手術または生検なし)で病変を評価する。さらに大量化学療法後に外科的治療や放射線治療を行った場合はプロトコール治療全終了後1ヶ月以内に病変を評価する。標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。

#### 12-1-5 標的病変の効果判定規準

- ①CR: Complete Response 完全奏効  
すべての標的病変が腫瘍による2次的変化を含めて消失した場合
- ②PR: Partial Response 部分奏効  
標的病変の長径和が、治療前の長径和に比し30%以上小さくなった場合
- ③PD: Progression Disease 進行病変  
標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して20%以上大きくなった場合（再発も含む）。ただし、長径和の絶対値が10mm以下であれば、長径和が20%以上増大した場合もPDとしない。
- ④SD: Stable Disease 安定  
CRでもPRでもPDでもない場合
- ⑤NE: Not Evaluable 評価不能  
なんらかの理由で検査が行えない場合、またはいずれとも判定できない場合



## 12-1-6 非標的病変の効果判定規準

①CR: Complete Response 完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合

②IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease 不完全奏効/安定

一つ以上の非標的病変が消失しない

③PD: Progression Disease 進行病変

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)

④NE: Not Evaluable 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、またはいずれとも判定できない場合

## 12-1-7 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」「非標的病変の効果」いずれも「PD」になるとされているが、次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

## 12-1-8 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall Response) は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って、その度ごとに判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は、総合評価は NE とする。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR, PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間」は不要であり、総合効果 CR, PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

## 12-1-9 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NE の順に良好であるとし、全コースを通じて良好な総合効果を持って最良総合効果とする。

## 12-2 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

最終解析および中間解析における有効性のエンドポイントの解析には全適格症例を用い、安全性の解析には全治療例を用いる。

### 12-2-1 全登録例

「6-1 登録の手順」によって登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

### 12-2-2 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当

医・施設実務担当者・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

### 12-2-3 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上決定してよい。

## 12-3 エンドポイントの定義

### 12-3-1 3年全生存割合

全生存期間(overall survival) は、登録日を起算日としあらゆる原因による死亡日までの期間である。

それに対し、打ち切りを考慮して推定した登録後3年の全生存割合（点推定値および区間推定値）を、3年全生存割合とし、本試験ではこちらをエンドポイントとする。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

### 12-3-2 3年無増悪生存割合

無増悪生存期間(Progression-free survival) は、登録日を起算日とし増悪/再発と判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間である。

打ち切りを考慮して推定した登録後3年の無増悪生存割合（点推定値および区間推定値）を、3年無増悪生存割合とし、本試験ではこちらをエンドポイントとする。

- ・「増悪 progression」は、「12-1-8 総合効果」における画像上のPD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。
- ・増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- ・毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日でなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日を持ってイベントとする。
- ・再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断しえず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

### 12-3-3 奏効割合

測定可能病変を有する適格例のうち、「12-1-9 最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。ある週において評価する場合は「12-1-8 総合効果」がCRである患者の割合を完全寛解割合、CRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

### 12-3-4 有害事象（有害反応）発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれNCI-CTC日本語訳JCOG版-第2版による全コース中の最悪のgradeの頻度を求める。

---

血液/骨髄：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板  
全身状態：疲労、発熱  
皮膚科/皮膚：発疹/皮膚炎  
心血管系（不整脈）  
胃腸：食欲不振、悪心/嘔吐、便秘、イレウス、下痢、口内炎/咽頭炎、  
肝臓：ビリルビン、GOT、GPT  
腎/泌尿生殖器：クレアチニン、血尿  
感染/発熱性好中球減少：発熱性好中球減少  
神経学その他：内耳（聴力）、神経障害（脳神経）、神経障害（知覚性）

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合にのみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

#### 12-3-5 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が一つ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコール治療期間中、あるいはプロトコール治療完了/中止から 30 日以内のすべての死亡。  
（死因は治療との因果関係を問わない）
- 2) プロトコール治療完了/中止から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade IV の非血液毒性

#### 12-3-6 自家造血幹細胞救療法後の幹細胞の正着の早さ

##### 1) 顆粒球系の正着の早さ

好中球の正着は「白血球数×好中球割合」から算出された好中球数が、3ポイント以上の連続した検査日において  $500/\text{mm}^3$  となった場合と定義し、この最初の日を正着日とする。なお、休日などで白血球分画の検査が実施できない日の検査結果については、直前の検査可能日の分画値を用いて好中球を計算することとする。

##### 2) 巨核球系の早さ

血小板の回復は、7日以内に血小板輸血を実施しておらず、3ポイント以上の連続した検査日において、それぞれ  $2000/\text{mm}^3$ 、 $5000/\text{mm}^3$  となった場合と定義し、この最初の日をそれぞれ回復日とする。

### 13. 統計学的事項

#### 13-1 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、Dose-intensity を強化した寛解導入療法と自家造血幹細胞救援療法を併用した Thiotepa-melphalan 大量化学療法の有効性と安全性を評価することである。

Group IV と Group III (胞巣型・Stage 2, 3) で予後が異なると考えられるため、主たる解析は Group 別に行う。Primary endpoint である 3 年無増悪生存割合について、両側 95%信頼区間を算出する。累積生存曲線、年次無増悪生存割合の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求める。Group IV では 95%信頼区間の下限が 30%以上の場合には本試験の治療法が有効であると判断し、上限が 45%以下の場合には無効と判断し、下限が 30%未満かつ上限が 45%を越える場合は判断を保留する。Group III (胞巣型・Stage 2, 3) では 95%信頼区間の下限が 50%以上の場合には本試験の治療法が有効であると判断し、上限が 60%以下の場合には無効と判断し、下限が 50%未満かつ上限が 60%を越える場合は判断を保留する。

#### <判断基準の設定根拠>

現時点では 3 年無増悪生存割合についての日本のデータはなく、米国 IRSG の報告では Group IV で 25% (95%信頼区間 17-33%、n=127) である。米国 IRSG の報告では Group III (special pelvic および組織学的予後良好型の眼窩、頭頸部原発を除く) で 3 年無増悪生存割合が 65% (n=289) であるが、本試験の対象者では Group III、胞巣型のうち予後良好部位である stage 1 の症例を除くため、生存割合はさらに低いと予想される。また、米国 IRSG との Personal communication より Group III (Stage 2, 3, 胞巣型) の 3 年無増悪生存割合は 50% である (対象人数は不明である)。本試験の治療法ではこれらの成績に優ることを期待しているため上記有効の判断基準を設けた。

一方、本試験では実施可能性より予想症例数が Group IV で 16 人、Group III (Stage 2, 3, 胞巣型) で 24 人であり、十分な検出力を持たないため、さらに無効の判断基準を設け、いずれの規準も満たさない場合には有効性に関する判断を保留することとした。

#### 13-2 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2-4-3 患者集積見込み」より予定登録数 40 例、登録期間 3 年とする。途中打ち切りがない場合の割合の 95% 信頼区間を表に示す。Primary endpoint である 3 年無増悪生存割合の推定に関しては、途中打ち切りがない場合、Group IV では症例数 16 人、予想割合 50%のもと 95%信頼区間の幅は±24.5%の精度となり、95%信頼区間の下限が 30%以上で有効と判断する検出力は 36%である。Group III (Stage 2, 3, 胞巣型) では症例数 24 人、予想割合 70%のもと 95%信頼区間の幅は±18.3%の精度となり、95%信頼区間の下限が 50%以上で有効と判断する検出力は 57%である。

表 割合の 95%信頼区間の幅 (途中脱落なしの場合)

割合	12 人	16 人	20 人	24 人	40 人
0.2 / 0.8	±22.6	±19.6	±17.5	±16.0	±12.4
0.3 / 0.7	±25.9	±22.5	±20.1	±18.3	±14.2
0.4 / 0.6	±27.7	±24.0	±21.5	±19.6	±15.2
0.5	±28.3	±24.5	±21.9	±20.0	±15.5

#### 13-3 中間解析と試験の早期中止

##### 13-3-1 有効性の中間解析の目的と時期

登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に登録を中止する (無効中止する) 目的で、登録中に 1 回の中間解析を行う。逆に予想したよりも有効性が優れていることが判明した場合は、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、有効性・安全性について十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない (有効中止はしない)。

Primary endpoint である3年無増悪生存割合は3年間の登録途中に得られないことから、secondary endpoint の一つである第20週（寛解導入療法後）の完全奏効割合により試験中止の判断を行う。Group IVと Group III（胞巣型・Stage 2, 3）で予後が異なるため、中止の判断は Group 別に行い、一方の Group のみ中止と判断された場合にも、本プロトコールにおける寛解導入療法の効果が十分でないと判断して試験全体を中止する。

また、第20週までのプロトコール治療中止症例割合により試験中止の判断を行う。第20週までのプロトコール治療中止の主な理由は進行病変のためと予想され、これは有効性を反映する。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

### 13-3-2 有効性の中間解析の方法

登録数が予定登録数の半数に達した時点で、データセンターは研究事務局にその旨通知し、中間解析を行えるデータ（第20週）が得られる時期を予想する。第20週（寛解導入療法後）の完全奏効割合の事後分布が Group IVでは30%、Group III（胞巣型・Stage 2, 3）では50%を越える確率が10%未満の場合、あるいは、第20週までのプロトコール治療中止症例割合の事後分布が30%を越える確率が97.5%を越える場合、本治療法は期待された効果が得られる見込みがないと判断して試験を中止する。

中間解析時点で得られている人数をN人、完全奏効（あるいはプロトコール治療中止）の人数をn人とし、事後分布はBeta(0.5+n, 0.5+N-n)を用いる。中間解析時点で得られている人数別に完全奏効が何人以下、あるいはプロトコール治療中止が何人以上の場合に試験が中止となるかを表に示す。

表 試験中止となる完全奏効の人数

Group IV 30%を越える事後確率が10%未満で中止		Group III（胞巣型・Stage 2, 3） 40%を越える事後確率が10%未満で中止	
中間解析時点で得られている人数 (N)	試験が中止となる完全奏効の人数 (n)	中間解析時点で得られている人数 (N)	試験が中止となる完全奏効の人数 (n)
4~9人	0人	2~4人	0人
10~13人	1人以下	5~7人	1人以下
14~18人	2人以下	8~10人	2人以下
19人~22人	3人以下	11~12人	3人以下
—	—	13~14人	4人以下
—	—	15~17人	5人以下
—	—	18~19人	6人以下

表 割合が30%を越える事後確率が97.5%を越える例数

対象症例数 (N)	中止例数 (n)	対象症例数 (N)	中止例数 (n)
15~17人	9人以上	23, 24人	12人以上
18, 19人	10人以上	25~27人	13人以上
20~22人	11人以上	28, 29人	14人以上

#### <中止規準の設定根拠>

現時点では完全奏効割合についての日本のデータはなく、米国 IRSG の報告では20週 complete clinical response が Group IVで regimen 34 (VAC): 42% (n=29)、regimen 35 (VAC+ADR+CDDP): 30% (n=65)、regimen 36 (VAC+ADR+CDDP+VP-16): 38% (n=56)、Group III (Special pelvic、組織学的予後良好な眼窩、頭頸部を除く) で regimen 34: 39% (n=58)、regimen 35: 45% (n=113)、regimen 36: 48% (n=118)である。これらの値に比べ、著しく劣っていない場合として上記の規準を設けた。

### 13-3-3 安全性の中間解析の目的と時期

安全性に関して、寛解導入化学療法および大量化学療法と自家造血幹細胞救済におけるそれぞれの重篤な有

害事象の早期発生をモニタリングし、発生割合が30%を越えるベイズの事後確率が97.5%以上の場合に効果安全性評価委員会に諮り、研究の継続を審議する。ただし、対象症例数が4例以下の時点で重篤な有害事象が2例以上発症した場合にはその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。

#### 13-3-4 安全性の中間解析の方法

##### ①寛解導入化学療法 of 早期安全性

年2回の定期モニタリング時と、寛解導入化学療法開始後80日までに重篤な有害事象が発生した時に、寛解導入化学療法開始後80日までの重篤な有害事象の発症割合が30%を越える事後確率が97.5%を越えているかを確認する。ただし、対象症例数が4例以下の時点では2例以上重篤な有害事象が発生した場合を規準とする。重篤な有害事象を発症せず、80日が経過していない症例は計算に含めない。

##### ②大量化学療法と自家造血幹細胞救援の早期安全性

年2回の定期モニタリング時と、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法終了後30日までに重篤な有害事象が発生した時に、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法終了後30日までの重篤な有害事象の発症割合が30%を越える事後確率が97.5%を越えているかを確認する。ただし、対象症例数が4例以下の時点では2例以上重篤な有害事象が発生した場合を規準とする。重篤な有害事象を発症せず、30日が経過していない症例は計算に含めない。

対象症例数をN人、発症例数をn人とし、事後分布はBeta(0.5+n, 0.5+N-n)を用いる。対象症例数別に発症例数が何人以上の場合に試験が中止となるかを表に示す。

表 割合が30%を越える事後確率が97.5%を越える例数（対象症例数5人より）

対象症例数	重篤な有害事象 発症例数	対象症例数	重篤な有害事象 発症例数
5人	4人以上	23, 24人	12人以上
6, 7人	5人以上	25~27人	13人以上
8~10人	6人以上	28, 29人	14人以上
11, 12人	7人以上	30~32人	15人以上
13, 14人	8人以上	33~35人	16人以上
15~17人	9人以上	36, 37人	17人以上
18, 19人	10人以上	38~40人	18人以上
20~22人	11人以上		

#### 13-3-5 中間解析の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとして、データセンターより効果安全性評価委員会へ提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果安全性評価委員会の委員のうち、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）のメンバーは審査には加わらない。

中間解析レポートの審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール改正願い」を文書で提出する。効果安全性評価委員会の承認を経て、研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てをできるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には研究をサポートする牧本班運営委員会の意見に従う。

## 13-4 Secondary endpointsの解析

### 13-4-1 安全性の secondary endpoints の解析

#### ① 有害事象（有害反応）発生割合

12-3-4 で規定される有害事象発生人数と割合を算出する。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。12-3-4 に挙げた有害事象に関しては、それぞれの発生人数と割合、Grade 別発生人数と割合を算出する。

#### ② 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

12-3-5 で規定される重篤な有害事象発生人数と割合を算出する。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

### 13-4-2 有効性の secondary endpoints の解析

#### ① 第20週（寛解導入療法後）および第27週（大量化学療法後）の完全寛解割合

Group 別に、各完全寛解割合について、両側 95%信頼区間を算出する。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。第20週（寛解導入療法後）の完全寛解と第27週（大量化学療法後）の完全寛解の関連をみるため分割表を作成する。

現時点では完全寛解割合についての日本のデータはなく、米国 IRSG の報告では20週の complete clinical response が Group IV で regimen 34 (VAC): 42% (n=29)、regimen 35 (VAC+ADR+CDDP): 30% (n=65)、regimen 36 (VAC+ADR+CDDP+VP-16): 38% (n=56)、Group III (Special pelvic、組織学的予後良好な眼窩、頭頸部を除く) で regimen 34: 39% (n=58)、regimen 35: 45% (n=113)、regimen 36: 48% (n=118) である。

#### ② 3年全生存割合

Group 別に、12-3-1 で規定される3年生存割合について、両側 95%信頼区間を算出する。累積生存曲線、年次全生存割合の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求める。

日本のアンケート調査では、大量化学療法を行わなかった場合の3年全生存割合は Group IV (10歳未満胎児型を除く) で 16.4% (n=20)、Group III (胞巣型・Stage 2, 3) および Group IV (10歳未満胎児型) で 57.7% (n=29)、大量化学療法を行った場合にそれぞれ 58.2% (n=22)、64.5% (n=35) である。米国 IRSG の報告では Group IV で3年全生存割合は 39% (95%信頼区間 30-48%, n=127) である。米国 IRSG の報告では Group III (special pelvic、組織学的予後良好な眼窩、頭頸部を除く) で5年全生存割合が 65% (標準誤差 3%, n=289) であるが、本試験の対象者では予後良好な Stage 1 の例を除くため、さらに低いと考えられる。また、米国 IRSG との Personal communication より Group III (Stage 2, 3, 胞巣型) の3年全生存割合は 65% である (対象人数は不明)。

### 13-4-3 その他の endpoints の解析

#### ① 第20週（寛解導入療法後）および第27週（大量化学療法後）の奏効割合

Group 別に、各奏効割合について、両側 95%信頼区間を算出する。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。第20週（寛解導入療法後）の奏効と第25週（大量化学療法後）の奏効の関連をみるため分割表を作成する。

現時点では奏効割合についてのデータはない。

#### ② 自家造血幹細胞救済療法後の幹細胞の生着の早さ

幹細胞生着日数の Median、25%点、75%点、範囲を集計する。

## 13-5 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary

---

endpoint、有効性の secondary endpoints の解析を行わない。

最終解析結果はデータセンターが統計解析担当者と協力の上「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、JRS Gグループ代表者、JRS G研究成果公表チェック委員会、牧本班運営委員会に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、JRS Gグループ代表者の承認を得て、JRS G研究成果公表チェック委員会、牧本班運営委員会に提出する。

JRS G研究成果公表チェック委員会および牧本班運営委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。



## 14. 倫理的事項

### 14-1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表2）に従って本試験を実施する。

### 14-2 インフォームドコンセント

#### 14-2-1 患者および代諾者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人および代諾者に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表1の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JRSJ の研究として行われる臨床試験であること  
臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間。
- 5) 病理中央診断や研究用の検体採取、遺伝子解析について
- 6) プロトコル治療により期待される効果  
腫瘍縮小効果、長期生存。
- 7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について  
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
- 8) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること。  
健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 9) 代替治療法  
現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等。  
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 11) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」  
など監査の受け入れに関する説明。
- 12) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- 13) 人権保護  
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 14) データの二次利用  
JRSJ 研究評価委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。
- 15) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

#### 14-2-2 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者および代諾者が試験の内容をよく理解したことを確認した

上で、試験への参加について依頼する。患者本人および代諾者が試験参加に同意した場合、付表1の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者（および代諾者）各々が署名する。

同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設実務担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

#### 14-3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんにかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

#### 14-4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

#### 14-5 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

##### 14-5-1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

IRB承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者はIRB承認文書のコピーをJRSG事務局（慶応大学外科：事務局専用FAX 03-3356-8804）へ送付する。IRB承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーはJRSG事務局が保管する。

##### 14-5-2 IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JRSGとしてIRBの年次更新承認書の提出は求めない。

#### 14-6 プロトコールの内容変更について

##### 14-6-1 プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコール改訂申請」をJRSG効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

試験開始後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別はJRSG効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

##### 1) 改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。JRSGグループ代表者の承認、JRSG効果・安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。

カバーページにJRSG効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

##### 2) 改訂（Revision）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しない

---

プロトコールの変更。

JRSG グループ代表者と JRSG 効果・安全性評価委員長の承認を要する。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページにグループ代表者の承認日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。委員会申請不要。JRSG グループ代表者の承認と JRSG 効果・安全性評価委員会への報告を要する。

14-6-2 プロトコール改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会（または IRB）で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会（または IRB）の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB 承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者は IRB 承認文書のコピーを JRSG 事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーは JRSG 事務局が保管する。

## 15. モニタリングと監査

### 15-1 定期モニタリングおよび監査

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。本研究では中央モニタリングを採用しており、定期的な各施設への訪問は行わない。しかしながら、本試験は長期間にわたる調査が必要となるため、各施設のCRFの記載内容の品質確保の目的で、牧本班研究協力者（作業部会メンバー）で構成されるデータマネジメント検討小委員会の定める手順に従って、施設訪問にて記録用紙（CRF）と原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリング（on site monitoring）を行う。これは、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を兼ねて行う場合がある（15-2）。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、グループ代表者、効果・安全性評価委員会へ提出され、検討される。「13-3-4」安全性の中間解析の部分を参照すること。

#### 15-1-1 モニタリングの項目

- ① 集積達成状況：登録数-累積／期間別、全施設／施設別
- ② 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者：施設別
- ③ プロトコール治療中／治療終了の別、中止／終了理由：施設別
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害反応／有害事象
- ⑦ プロトコール逸脱
- ⑧ 全生存期間：全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 15-1-2 有害事象の許容範囲

##### (1) 寛解導入化学療法および局所療法

寛解導入化学療法として行われるレジメン A およびレジメン B を交互に繰り返す治療の有害事象は、大阪大学小児科にて治療された横紋筋肉腫患者 12 例のデータに基づくと Grade 3 の好中球減少性発熱が全例、Grade III の麻痺性イレウスが 1 例であったが、それ以外の重篤な非血液毒性は認めていない。また、小児固形腫瘍患者に標準的に行われる化学療法と比べて大きな用量の差を認めないことから、寛解導入化学療法および局所療法中の治療関連死亡割合許容範囲は 5%未満と設定する。

##### (2) 大量化学療法

メルファランとチオテパを併用した大量化学療法および自家造血幹細胞移植の有害事象は、大阪大学小児科にてこの方法で治療された小児がん患者 23 例のデータに基づくと、好中球減少性発熱を除く Grade 3 以上の毒性は消化管が 6 例、腎が 1 例で、死亡例は認めなかった<sup>33)</sup>。また、一般的に難治性小児固形がん患者に対する自家造血幹細胞移植を併用した試験治療の治療関連死亡率は 5-10%の範囲で報告されているものが多い<sup>28-43)</sup>。よって、大量化学療法および自家造血幹細胞移植における治療関連死亡割合許容範囲は 10%未満と設定する。

#### 15-1-3 プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

##### 1) 違反violation