

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

(若手医師・協力者活用等に要する研究チーム)

〈研究課題名〉

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

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成17年(2005年)4月

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

(若手医師・協力者活用等に要する研究チーム)

〈研究課題名〉

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

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成17年(2005年)4月

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金
小児疾患臨床研究事業：若手医師・協力者活用等に要する研究チーム

総括研究報告書

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

目次

I. 総括研究報告書	-----	1
総括研究報告書		
「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」 (小児疾患臨床研究事業：若手医師・協力者活用等に要する研究チーム)		
主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科		
II. 資料集	-----	6
資料1. JRSG-1 HR03 定期モニタリングレポート (抜粋)	-----	7
資料2. e-CRF による臨床試験システム “Satellite” 使用の手引	---	22
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	60
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	-----	61

I. 総括研究報告書

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

主任研究者 牧本 敦

国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医員

厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究事業：若手医師・協力者活用等に要する研究チーム)

総括研究報告書

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
(小児疾患臨床研究事業：若手医師・協力者活用等に要する研究チーム)

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医員

研究要旨 小児疾患臨床研究事業によって行われる小児がん領域の研究者主導臨床試験体制の基盤整備の柱として、臨床研究実施チームを中心メンバーとして国立がんセンター中央病院内に小児がんデータセンターを設立した。このデータセンターを運用して、小児疾患領域で3つ、成人疾患領域で1つの臨床試験を計画・推進した。また、チームメンバーは、小児肉腫に対する塩酸イリノテカンの医師主導試験の準備を並行して進め、試験管理室と共同で医師主導試験実施に向けての体制整備を行った。

A. 研究目的

1. ヘルシンキ宣言を遵守し、倫理性と科学性を確保した臨床試験基盤を構築すること
2. その基盤を実際に運用し、小児悪性腫瘍に対する治療開発のための臨床試験および治験を行うこと。

B. 研究方法

1. 臨床試験基盤の構築

国立がんセンター中央病院内に、専任のデータマネージャーを擁する小児がんデータセンターを組織した。データ管理の基礎となる各種手順書を整備し、以下の2. および3. に示す各臨床試験の計画・運営に係る業務を行った。

2. 具体的な臨床試験計画の策定

臨床試験計画における業務内容は、臨床試験計画書の作成支援、症例報告書(CRF)の作成、それに対応した電子データベースの整備、データマネジメント手順・マニュアル・帳票類の整備であり、実際の試験開始時に、研究事務局と共同でキックオフミーティングを行い、計画書の内容と症例報告書の記入・送付方法などを確認した。

- ①「進行性・転移性横紋筋肉腫に対す

る自家造血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法(第II相試験(JRS-1 HR03))計画を、日本横紋筋肉腫研究グループと共同で策定、試験を開始した。

②「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法(第II相試験(JESS04))計画を、日本ユーイング肉腫研究グループと共同で策定、試験を開始した。

③「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験(TCCSG-L0416)」計画を、東京小児がん研究グループと共同で策定すると共に、新たなデータマネジメント法としての電子CRFの開発を行った。

④「遠隔転移を有する膵がん患者を対象とした塩酸ゲムシタピンとS-1の併用療法(第II相試験(G/S))計画を、厚生労働科学研究(がん臨床研究事業)「切除不能膵がんに対する治療法の確立に関する研究(奥坂拓志班長)」と共同で策定し、試験を開始した。

3. 具体的な臨床試験の運営

上記B-2-①～④の臨床試験について、症例登録、CRF回収、CRF目視チェックと問い合わせ、データベース入力、ロジカルチェック施行、等の業務を行った。また、この過程で施設からの提出物の請求や治療進行の確認など、実際の施設と

のやり取りを通して試験の進捗管理に貢献した。なお、症例登録の進んだB-2-①と④に関しては、定期モニタリングを施行して「モニタリングレポートを発行し、研究会議にてグループに還元した。

4. 医師主導治験の準備

「難治性小児固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験 (CPT-PED-05)」計画書、を策定し、他の医師主導治験を目指す研究者と共に、国立がんセンター中央病院内の医師主導治験の体制整備を行った。なお、このプロジェクトは、平成 16 年度から「日本医師会治験推進研究事業」へ移管した。

5. 企業主導治験への協力

研究事業期間に準備、施行された企業主導治験への協力を積極的に行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従って以下を遵守した。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行うこと。

C. 研究結果

上記 B-2-①「JRS-1 HR03」試験に関しては、平成 16 年 5 月に第 1 症例が登録され、平成 17 年 3 月現在 10 例を登録した。症例集積のペースはほぼ予定通りであり、平成 19 年 6 月に予定症例 40 例を登録終了できる見込みである。臨床試験の品質管理のため、2 度の定期モニタリングを行い、グループへ還元した。現在の処、本試験治療の有効性を類推することは不可能であるが、登録 10 症例に関しては特記すべき健康被害もなく、安全

に施行されている。この詳細については、資料 1. 「JRS-1 HR03 定期モニタリングレポート」を参照のこと。

上記 B-2-②「JESS04」に関しては、平成 16 年 9 月にキックオフミーティングを行い、平成 17 年 3 月現在 2 例を登録した。特記すべき問題は起こっていない。

上記 B-2-③「TCCSG-L0416」に関しては、電子 CRF の動作確認を終了し、実際に試験を開始した段階である。本試験における電子 CRF の内容と操作については、資料 2. 「Satellite 使用の手引き」を参照のこと。

上記 B-2-④「G/S」については、別途厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）「切除不能肺がんに対する治療法の確立に関する研究（奥坂拓志班長）」報告書の中に報告される予定であるため割愛する。

医師主導治験 (CPT-PED-05) については、計画書策定の過程において、当時の医薬品機構への対面相談を行い、治験としての妥当性を確認すると共に、治験薬概要書等、施設治験審査委員会への提出書類を準備した。また、院内の他の医師主導治験グループと共同し、院内の手順書の整備や安全性情報の伝達システムの確立を行った。

協力した企業主導治験のうち、小児対象は 3 試験であった。具体的な内容は以下の通り。

① 小児深在性真菌感染症に対する FK-463 の第 III 相試験（藤沢薬品）：実施に関与、1 例を登録、施設データ管理に従事。

② 小児造血器腫瘍の腫瘍融解症候群に対する SR29142（日本サノフィ）：計画に関与

③ 5 歳未満小児に対する造血幹細胞移植前処置薬としての KRN246（麒麟麦酒）：計画に関与

D. 考察

上記 4 つの臨床試験の準備と実行を通し、小児がんデータセンターの人員、

ハード、ソフトを運用した。多施設共同試験のため、参加各施設との間の手続きが、必ずしも円滑に進まない事も経験したが、データ管理の全ての過程（症例登録、データ蓄積、中央モニタリングによる品質管理）において、順調に試験が運営できている。今後、この臨床試験基盤を多分野へ応用する事により、研究者主導の臨床試験の質を高め、かつ、効率的に遂行する事が可能になると考えられる。

医師主導治験に関しては、平成 16 年度の開始を目指して進めてきたが、治験実施施設の体制整備に必須の文書である「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について（薬食審査発第 0722014 号）」が平成 16 年 7 月 22 日に公布されたばかりであり、施設の体制整備が間に合わず、研究としては治験実施計画書等の必須文書の準備にとどまった。小児を対象とした企業主導治験は 1 つの実施、2 つの計画に関与し、小児治験の稀少性を考慮すれば充実した内容であると考えられる。

欧米のみならず、国内成人がん領域と比しても著しく遅れていた小児がん領域の臨床試験を根本から考え直し、ヘルシンキ宣言を遵守した世界標準の方法論に則って行う臨床試験の実施を可能ならしめた社会的意義は非常に大きい。小児がんという稀少疾患においては、将来の臨床実践に還元できる質の高いエビデンスを求めるために、症例数を拡大した国際共同治療開発が望ましい方向性であると考えられるが、本研究で確立した基盤に基づけば世界的な水準のデータ管理が可能となり、国際共同臨床試験の実現への大きな第一歩であると考えている。

「JRS-1 HR03」、「JESS04」、「TCCSG-L0416」については、平成 17 年度の厚生労働科学研究の枠組みで、現在のデータセンターの運用と共に研究の継続を申請中である。「G/S」に関しては、平成 17 年度も同研究班によって試験が

継続される。医師主導治験「CPT-PED-005」については、日本医師会の治験促進事業の枠組みの中で、研究組織を再編成して治験を開始する予定である。

E. 結論

倫理性と科学性を確保した小児がん領域の臨床試験の実践を通して、全国参加施設の医師の臨床能力を向上し、かつ、登録患者の質の高いデータの蓄積により、将来の臨床上の意思決定に役立つような治療開発をなし得る基盤を確立した。また、実際の臨床試験運営を通して、この基盤の feasibility を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 牧本 敦.

臨床試験におけるデータマネジメントと品質管理・品質保証

小児外科 36 巻 7 号: p846-853, 2004.

2) 牧本 敦.

我が国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備について

小児科診療 67 巻 4 号: p577-582, 2004.

3) 崎山美知代, 牧本 敦.

移植治療における関連毒性の評価基準. 細胞医療, 高上洋一編: 医薬ジャーナル社. 東京 2004.

2. 学会発表

1) 小児がん研究の新展開 臨床研究から基盤研究へ 小児医療の特殊性を考慮した小児がんの臨床研究～現状と将来展望～. 牧本 敦.

第 63 回日本癌学会学術総会.

平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日. 於福岡

2) 小児がんデータセンターにおけるデータマネジメントの実際. 牧本 敦.

第 31 回日本小児臨床薬理学会年会

- 平成 16 年 9 月 17-18 日 於静岡
- 3) 小児固形腫瘍領域における臨床試験
推進と基盤整備. 牧本 敦. 第 20
回日本小児がん学会
- 平成 16 年 11 月 21-22 日 於京都
- 4) 小児がん領域における医師主導治験
実現のための活動について. 牧本
敦, 他. 第 107 回日本小児科学会学
術集会 平成 16 年 4 月 9-11 日 於
岡山
- 5) 質の高い臨床試験を支える小児がん
データセンターの活動について. 牧
本 敦, 他. 第 107 回日本小児科学
会学術集会 平成 16 年 4 月 9-11 日
於岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 資料集

- (1) JRS-1 HR03 定期モニタリングレポート (抜粋)
- (2) e-CRF による臨床試験システム “Satellite” 使用の手引

(1) JRS-1 HR03 定期モニタリングレポート (抜粋)

2004 年度第 2 回定期モニタリングレポート

JRS-1 HR03

進行性・転移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 of 第 II 相臨床試験

研究略称: 高リスク横紋筋肉腫に対する大量化学療法	試験進捗:	登録中
研究代表者: 原 純一 大阪大学医学部小児科	試験開始日:	2003 年 12 月 14 日
グループ事務局: 森川 康英 慶應義塾大学医学部外科	追跡終了予定:	登録終了後 3 年
データセンター: 牧本班小児がんデータセンター	主たる解析予定:	登録終了後 3 年
統計担当: 吉永 陽子、大橋 靖雄	プロトコル改訂:	2003 年 12 月 24 日(誤記訂正のみ)
データマネージャー: 塩川 絵里佳、木原 美和		

モニタリング対象: 2005 年 1 月 21 日までに回収された CRF

提出先: 日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)、JRSG 効果・安全性評価委員会、牧本班主任研究者

提出日: 2005 年 1 月 29 日

研究概要

○研究目的

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移植を併用した Thiotepa-melphalan 大量化学療法の有効性と安全性を評価する。

○対象症例

- 1) 組織病理学的に横紋筋肉腫(①胎児型横紋筋肉腫②胞巣型横紋筋肉腫)または未分化肉腫の確定診断がついている
- 2) 術前ステージ分類、術後ステージ分類にて以下の病期に分類される
 - ① 胎児型横紋筋肉腫では、IRSG の術後病期分類にて Group IV
 - ② 胞巣型横紋筋肉腫または未分化肉腫では IRSG の術前分類にて Stage 2,3 かつ術後病期分類で Group III、または Group IV
- 3) 多発性の脳転移がなく、かつ髄液に腫瘍細胞が陰性である
- 4) 登録時年齢が 18 歳未満
- 5) 先行する化学療法および放射線治療(緊急照射は除く)の既往がない
- 6) 本試験におけるプロトコル治療の支障となる臓器障害がない
- 7) 患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られている

○エンドポイント

Primary endpoint : 3 年無増悪生存割合

Secondary endpoints : 第 20 週および第 27 週の完全寛解割合、有害事象発生割合
および重篤な有害事象発生割合、3 年全生存割合

○予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

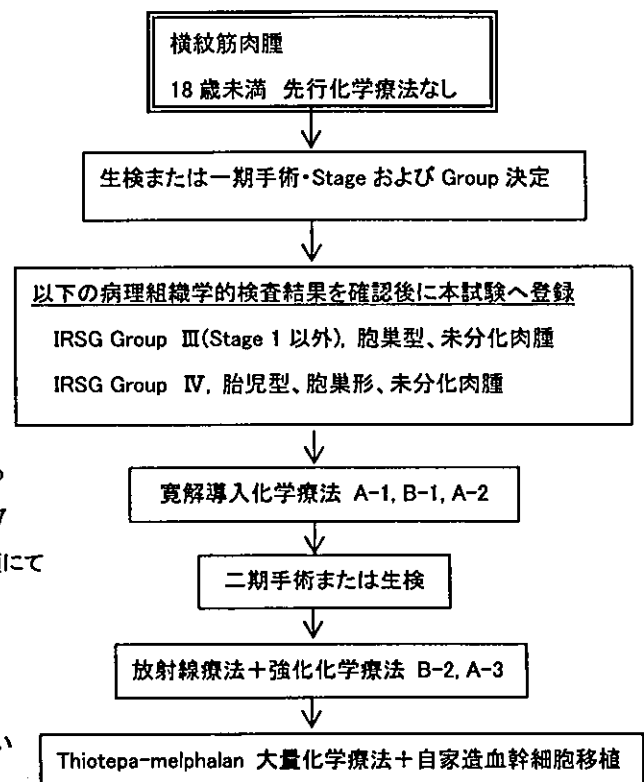
予定登録数: 40 例、登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後: 3 年、総研究期間: 6 年

○中間解析

半数の登録が得られた時点から 20 週後をめぐりに Secondary endpoints の「第 20 週および第 27 週の完全寛解割合」について中間解析を行う。中間解析中も、登録は中止しない。

○試験進捗状況

2005 年 1 月 21 日現在、予定登録数の 18% (7 例) が登録。



I. 登録状況

●IRB 承認施設:参加施設 76 施設中 41 施設

●必須文書未提出施設

参加医師登録票 (5 施設)	臨床検査値施設基準値報告書 (4 施設)
■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■
■■■■■	

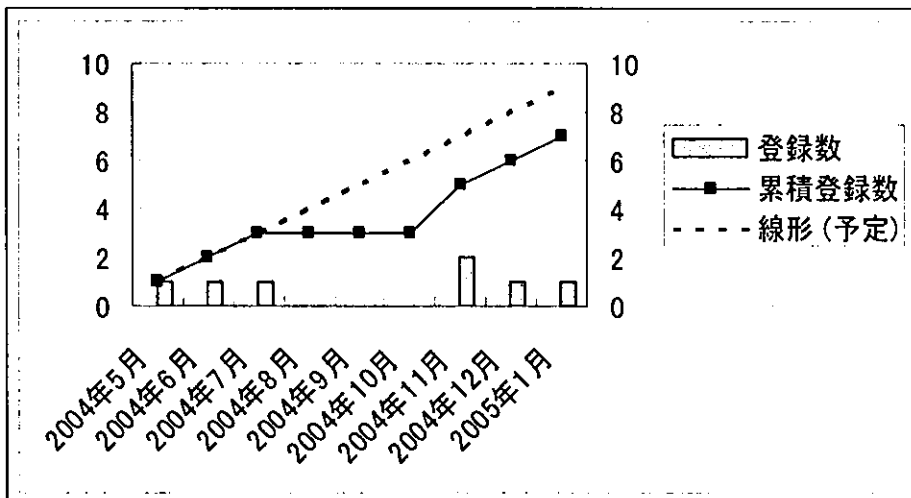
● 参加医師登録票に不備があり、問い合わせを行うも返答がない施設:4 施設

岩手医科大学病院・鳥取大学病院・茨城県立こども病院・奈良県立医科大学病院

症例登録数(7 施設)

登録番号	施設名	症例登録数
S031001	■■■■■	1
S031002	■■■■■	1
S031003	■■■■■	1
S031004	■■■■■	1
S031005	■■■■■	1
S031006	■■■■■	1
S031007	■■■■■	1

図 1 集積ペース



II. モニタリング作業

1. 作業内容

- ① CRF の回収状況チェック
- ② 未回収 CRF についての問い合わせ
- ③ マニュアルチェック
- ④ CRF 不明点・未記入の問い合わせ
- ⑤ データ入力
- ⑥ 集計、解析

2. 未回収 CRF の問い合わせと回収状況

	種類(枚数)	施設数
未回収 CRF 督促	6 (17 枚)	4 施設
督促に対する回答なし	0	0

3. CRF 不明点・未記入の問い合わせ(CLF)と回収状況

	種類(枚数)	施設数
CLF 発行	24 (37 枚)	5 施設
CLF に対する回答なし	0	0

問い合わせの具体的な内容は、「V. その他」へ記載した。

4. 追跡調査について

(現在コース毎の CRF による定期的な転帰調査を行っているため、モニタリング毎の追跡調査は行っていない。)

Ⅲ. データ集積・解析結果

対象： 7 例 （2005 年 1 月 21 日までの登録症例）

1. 適格性について検討が必要な症例

※ 網掛け・・・グループによる検討済み。

症例番号	施設名	担当医による CRF の記載	データセンターコメント	事務局検討結果
S031001		<p>登録日:2004 年 5 月 31 日</p> <p>登録の際に使用された検査データ: 2004 年 5 月 11 日</p> <p>白血球数:5,400/mm³ 好中球数:2,916/mm³ 血小板数:22.7 × 10⁴/mm³ GPT:16 IU/L T-Bil:0.23 mg/dl Cr:0.45 mg/dl</p> <p>5 月 11 日→5 月 28 日に変更</p> <p>白血球数:19,700/mm³ 好中球数:16,942/mm³ 血小板数:42.4 × 10⁴/mm³ GPT:16 IU/L T-Bil:0.21 mg/dl Cr:0.32 mg/dl</p>	<p>登録時、血算、生化学検査は「登録前 7 日以内」と規定があるため、この規定に反する。問い合わせを行い、7 日以内にもデータを取るとの事で訂正を行い、再提出頂いた。適格性に問題なく登録となった。</p>	<p>問題ない。</p> <p>本来、登録時のこのようなミスは少なくあるべきだが、本試験が、本データセンターを用いた初の臨床試験であることを考慮すると、登録時のこれからの問題を個々に解決していくことに教育があるため、問題なしとした。</p>
S031003		<p>代諾者の同意なし</p>	<p>患者の同意は得られているも代諾者の同意欄が空欄。施設へ電話にて問い合わせを行った結果、記入ミスとのことで DC にて直接記入し、登録完了。後日登録票を再送し確認した。</p>	<p>プロトコール上、適格規準に患者もしくは代諾者のみで可となっているが、未成年の場合、代諾者の同意も必要となるため、データセンターの対応で問題はない。</p>
S031004		<p>適格規準①クレアチニンクリアランス値 提出中と記載</p>	<p>登録適格性の判断のための必須項目であるため、クレアチニンクリアランス値の結果が出次第再度症例登録票を FAX するように電話にて伝える。</p> <p>翌日、クレアチニンクリアランス値が記載された症例登録票が FAX され、値に問題なく登録完了。</p>	<p>問題ない。</p>
		<p>適格規準③緊急照射の有無にチェックなし</p>	<p>電話にて緊急照射の有無を確認。記入漏れとのことで再度登録票を FAX され登録完了。</p>	<p>問題ない。</p>

2. 治療経過要約 (2005年1月21日現在)

プロトコール治療中 6 症例	A-1	2
	B-1	0
	A-2	2
	二期手術	0
	B-2	0
	A-3	1
	HDC	1
プロトコール治療完了又は中止 1 症例	完了	1
	中止	なし

3. プロトコール中止について妥当性の検討が必要な症例

症例番号	施設名	理由(担当医コメント)	データセンターコメント	事務局検討結果
S031001		A-3 治療開始:2004年10月26日 HDC 治療開始:2005年1月26日	造血の回復に時間がかかり、又自家造血幹細胞採取に苦慮した為、HDC 開始予定日がプロトコール規定よりも大幅に遅延し HDC 登録が「不適格」となる。しかし、A-3 までは治療が終了している為、事務局と相談の上 HDC の実施については該当施設の判断に任せた。	本症例を有効性の評価対象とするか否か、治療間隔の規定に関する改訂の要否について 2005年1月29日の高リスク委員会にて行う予定。

4. 背景因子

年齢	10歳未満: 4 10歳以上: 3	Group	Group III: 1 Group IV: 6
性別	男: 4 女: 3	原発部位	後腹膜: 2 傍脊椎: 1 副鼻腔: 2 不明: 1* 陰茎: 1
組織	胎児型: 3 胞巣型: 4	転移巣 (複数選択)	肺: 2 骨髄: 2 胸水: 1 骨: 1 領域リンパ節: 2 腹水: 1 髄膜: 1 腹膜播種: 1

*..試験開始報告書に「不明」と記載。

5. プロトコール逸脱の可能性のある症例

- ① 治療コースの周期に関するもの: 投与予定日(前コース開始日 28日後)より-3 または+14 日以上異なる症例をリストアップ。但し、B-2 開始日は A-2 開始日より 35 日後として計算した。

症例番号	施設名	該当コース	日数	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S031001		二期手術	+18	・造血能回復に時間がかかった。(A-2 DAY25 まで WBC<1000) ・B-1 コースでの幹細胞採取失敗し再度採取を行ったため。 ・腎機能評価のため MAG3 シンチを施行したため。	治療間隔についての規定の改訂の要否については 2005年1月29日の高リスク委員会にて行う予定。

S031001	順天堂大学	B-2	+20 (二期手術あり)	・A-2コースの遅延が影響している。 ・二期手術後 DAY8 に B-2 を開始している。	同上
同上	同上	HDC	+92	・B-1,A-2 での幹細胞採取に失敗したため B-2 コース終了後に再度採取を施行した。 (充分量の CD34 細胞を採取) ・機能的片腎となったため、HDC 施行前に右腎摘出術を施行したため。	解析対象とするか否かを 2005 年 1 月 29 日の高リスク委員会にて行う予定。
S031002	■■■■	B-2	+17 (二期手術あり)	二期手術が実施できたのが 9 月 14 日と A-2 開始後から 35 日目だった。これは手術場と執刀医の都合もあり、最も早く選択できた日だった。 さらに 9 月 21 日の週は連休も多く放射線治療のシミュレーションの日がなかなかとれず、放射線治療開始可能日が B-2 開始日となったため総合して開始に遅れが生じた。	治療間隔についての規定の改訂の要否については 2005 年 1 月 29 日の高リスク委員会にて行う予定。

② 投与開始規準の不遵守

投与開始規準

- ・ G-SCF の最終投与日から 24 時間以上経過していること
- ・ 好中球が $750/\text{mm}^3$ 以上
- ・ 血小板数が $50000/\text{mm}^3$ 以上
- ・ 脱毛および血液毒性以外の毒性が Grade1 以下
- ・ 活動性感染症がない
- ・ クレアチンクリアランスが $70\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上

症例番号	施設名	該当コース	項目	検査値	事務局検討結果
S031001	■■■■	B-1	クレアチンクリアランス	検査施行せず	注意を喚起することとした。

③ 投与量の不遵守

投与量

VP-16: $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$	CPA: $1200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$	THP: $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$
CDDP: $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$	VCR: $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (MAX $2\text{mg}/\text{day}$)	IFM: $1800\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$
ACD: $0.015\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$	TEPA: $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (MAX 300mg)	LPAM: $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (MAX 100mg)

A-1 コース

症例番号	施設名	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S031003	■■■■	CDDP	34	35	許容範囲

B-1 コース

症例番号	施設名	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S031001	■■■■	ACD	0.24	0.25	許容範囲
S031003	■■■■	VP-16	164	165	許容範囲
同上	同上	ACD	0.24	0.25	許容範囲

A-2 コース

症例番号	施設名	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S031003		CDDP	33	35	許容範囲

B-2 コース

症例番号	施設名	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S031001		VP-16	69	68	許容範囲
同上	同上	ACD	0.24	0.25	許容範囲

A-3 コース

症例番号	施設名	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S031001		CDDP	13	14	許容範囲
同上	同上	CPA	804	840	5%以内の差であり、許容範囲。注意喚起

HDC コース

症例番号	施設名	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S031002		LPAM	96*	98	問題ない

*CLFにて実際量:96mgと記載間違いありと報告される。

④ 投与量変更規準の不遵守

項目	減量規準	CPA	THP	VP-16	CDDP	IFM	ACD	VCR
開始遅延 (8 以上 14 日以内)		80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
開始遅延(80%に減量したコースの次のコースが 8 日以上 14 日以内の延長を要する場合)		50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
麻痺性イレウス、神経毒性	レベル 1							50%
	レベル 2							25%
	レベル 3							中止
腎毒性	レベル 1				80%			
	レベル 2				中止			
血尿	レベル 1	50%				50%		
	レベル 2	中止				中止		
心血管系	レベル 1		50%					
	レベル 2		スキップ			50%		
	レベル 3		中止			中止		
放射線による非血液毒性			30mg/m ²	50mg/m ²				中止

投与量変更規準の不遵守は認めなかった。

IV. 安全性の評価

1. 重篤な有害事象

- ①治療関連死と報告された症例 : なし
- ②治療期間中または治療終了 30 日以内の死亡 : なし
- ③Grade4 の非血液毒性 : なし

2. 有害反応/有害事象

1)寛解導入療法(対象:4例)

① 検査値から Grading/全コースの最悪値

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	0	0	0	4
好中球	0	0	0	4
ヘモグロビン	0	0	2	2
血小板	0	0	4	0
血栓性微小血管症	0	0	0	0
GOT	1	1	1	0
GPT	1	1	1	0
T-Bill	0	1	0	0
低 Mg 血症	3	0	0	0
低 Na 血症	1	0	2	0
クレアチニン	0	1	0	0

事務局検討結果

問題ない。

② 担当医判定の Grading/全コースからの最悪値

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
感染	0	0	2	0
口内炎	0	1	2	0
悪心	0	1	2	0
嘔吐	0	3	0	0
便秘	0	2	0	0
下痢	0	1	0	0
疲労	0	2	2	0
疼痛	2	1	1	0
心血管系	0	0	0	0
SIADH	0	0	0	0
感覚性神経障害	1	0	0	0
頻尿/尿意切迫	0	2	1	0
血尿	0	0	2	0
イレウス	0	1	0	0
放射線皮膚炎	0	0	0	1
手術疼痛	1	0	0	0

事務局検討結果

放射線皮膚炎 Grade 4 の有害事象報告が研究事務局へ提出されていない。
グループ代表者への報告を要する有害事象はないものと判断した。

2)大量化学療法(対象:1例)

① 検査値から Grading/全コースの最悪値

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	0	0	0	1
好中球	0	0	0	1
ヘモグロビン	0	0	1	0
血小板	0	0	0	1
血栓性微小血管症	0	0	0	0
GOT	1	0	0	0
GPT	1	0	0	0
T-Bill	0	0	0	0
低 Mg 血症	0	0	0	0
低 Na 血症	1	0	0	0
クレアチニン	0	0	0	0

事務局検討結果

問題ない。

③ 担当医判定の Grading/全コースからの最悪値

発疹/落屑	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	1	0	0	0
口内炎/咽頭炎	0	0	0	0
感染	0	0	0	0
浮腫	0	1	0	0
悪心	0	0	1	0
嘔吐	0	1	0	0
便秘	0	1	0	0
疲労	0	0	1	0
疼痛	0	0	1	0
心血管系	0	0	1	0
SIADH	0	0	0	0
感覚性神経障害	1	0	0	0
頻尿/尿意切迫	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0
放射線皮膚炎	0	1	0	0
アレルギー/免疫	0	0	1	0
急性血管漏出症候群	0	0	1	0
手足皮膚反応	0	0	1	0

事務局検討結果

問題はないが、一部の項目の Grade 3 については具体的な内容の把握を行う。
--

V. その他

1. CRF 不明点、未記入の問い合わせと回答状況

※ 網掛け…グループによる検討済み。

◎ 症例登録票 ◎

症例番号	施設名	担当医による CRF の記載	データセンターコメント	事務局検討結果
S031002		身長 150cm 体重 53.4kg 記載された体表面積: 1.44m ² (正しい体表面積: 1.49m ²)	プロトコルの「体表面積の計算式」で計算すると、記載された体表面積とは異なる。問い合わせを行い、訂正を頂いた。	問題なし。
S031003		担当医師名: ○藤○典	参加医師登録票に記載のない先生が記載。 参加医師登録票を訂正し提出し直すか、登録票に参加医師登録票に記載のある先生に訂正するかを問い合わせした。 参加医師登録票に記載された医師名に訂正頂き登録完了。	問題なし。

◎ 試験開始報告書 ◎

症例番号	施設名	担当医による CRF の記載	データセンターコメント	事務局検討結果
S031002		RECIST の標的病変を記載する欄には「中咽頭」と記載あるも、転移部位を選択する欄には「中咽頭」なし	原発部位が「副鼻腔」のため、中咽頭は副鼻腔と連続する一塊ではないかと想像し、その場合は原発を考えられる「副鼻腔」のみ記載していただくよう問い合わせした。 最大病変を原発部位として記載して頂いた。	データセンターの対応で問題なし。

◎ A-1 コース ◎

症例番号	施設名	担当医による CRF の記載	データセンターコメント	事務局検討結果
S031001		検査値報告書 好中球数: 空欄 Ca: 102 mg/dl Mg: 空欄 SpO ₂ : 空欄 CLF 発行後 好中球数: 未検査 Ca: 10.2mg/dl Mg, SpO ₂ : 未検査	CLF にて問い合わせた。なお、プロトコル内には左項目も検査する事になっている。	複数回にわたって検査未実施でない限りは許容範囲。
S031002		検査値報告書 Mg: 空欄 CLF 発行後 Mg: 2.1mg/dl	CLF にて問い合わせた。記入漏れである事が判明。	問題なし。