

標本 2 枚、未染色標本 10 枚 ii) 凍結検体：OCT コンパウンドまたは snap freeze された腫瘍組織 1 個以上である。未染色標本は直ちに免疫染色（デスミン、myogenin、筋肉アクチン、その他）が施され、病理組織診断の補助的手段として用いられる。横紋筋肉腫組織亜分類は IRG 分類、すなわち胎児型横紋筋肉腫（葡萄状型、紡錘形型、退形成型）、胞巣型横紋筋肉腫、未分化肉腫を用いている。

2、横紋筋肉腫に特異的なキメラ遺伝子解析施設は 3 箇所定めたが、実際に活動出来たのは 2 箇所であった。検体センター（国立成育医療センター研究所）にて凍結検体を cDNA とし、同研究所以外の 1 施設に送り別個にキメラ遺伝子の検出を試みた。

3、現在までの中央病理診断・組織バンク活動状況

2006 年 12 月 31 日までに中央病理診断に登録された症例は 72 例である。そのうち 41 例は遺伝子解析用の凍結検体が提供された。

72 例のうち 13 例は横紋筋肉腫が否定された。59 例の横紋筋肉腫のうち 32 例が胎児型、24 例が胞巣型であった。その他、混合型 2 例、亜型分類が不能が 1 例であった。胞巣型 24 例中 20 例でキメラ遺伝子 PAX3/7-FKHR の同定が試みられた。いずれかのキメラ遺伝子が同定されたのは 18 例であった。胎児型は 21 例で遺伝子解析が行われたがキメラ遺伝子は検出されなかった。PAX3/7-FKHR の同定が予後の悪い胞巣型横紋筋肉腫の確定診断に有力な手段であることが確認された。

施設診断と中央病理診断との不一致率は 72 例中 16 例(22%)と高率であった。そのうち胞巣型を施設診断で胎児型と診断したのが 7 例、逆が 1 例であった。より予後の悪い亜型の不一致率が高かったのは深刻な問題である。そのほか、施設診断で横紋筋肉腫とした 8 例が横紋筋肉腫

以外の腫瘍であった。今後、診断の標準化に向け施設病理医とのより密接な関連を構築する必要性を痛感した。検体受付から中央病理診断報告までの期間は 2 週間ほどであった。

余剰検体を横紋筋肉腫の生物学的特異性や新たな診断・治療法の開発を行うトランスレーショナルリサーチのソースとして活用する組織バンクに関して、本年度 2 件の研究申し込みがあり、研究審査委員会ならびに研究委員会で審査され検体の使用が許可された。

今まで行ってきた JRSG 中央病理診断の問題点として、以下が挙げられる。1) 凍結検体が輸送途中で融解してしまった例があったので、その送付方法の徹底をはからなければならない。2) 中央病理診断を行うにあたって施設病理医との連携をさらに緊密にすることによって診断の標準化、検体の送付をさらに迅速にする必要がある。

E. 結論

JRSG における中央病理診断の結果を分析し、横紋筋肉腫亜分類診断にキメラ遺伝子の同定に極めて重要であることが確認された。JRSG では施設診断の結果によって治療が開始されるが、施設病理診断の不一致率が 22%を越えたという事実から、検体送付の迅速化とともに診断の標準化をすすめることが今後の課題となった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1, Maeda, M, Tsuda, A, Yamanishi, S, Uchikoba, Y, Fukunaga, Y, Okita H, Hata, J: Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors of the kidney in a child. *Pediatric Blood and Cancer*

(in press)

- 2, Hamazaki, M, Okita, H, Hata, J, Shimizu, S, Kobayashi, H, Aoki, K, Nara, T,: Desmoplastic small cell tumor of soft tissue: Molecular variant of EWS-WT1 chimeric fusion. *Pathol Int.* 56:543-8, 2006
- 3, Watanabe, N, Nakadate, H, Haruta, M, Sugawara, W, Sasaki, F, Tsunematsu, Y, Kikuta, A, Fukuzawa, M, Okita, H, Hata, J,

Soejima, H, Kaneko, Y: Association of 11q loss, trisomy 12 and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor in Wilms tumor. *Genes, Chromosome & cancer* 45: 592-601, 2006

H. 知的財産件の出願・登録なし。

分担研究報告書

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究
分担研究「小児がんの多施設共同臨床研究におけるデータマネジメント方法論の研究」

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 医長

研究要旨 小児がん領域の多施設臨床研究の質的向上を目的として「小児がんデータセンター」を実際に運用し、3つの臨床試験に関して試験計画書を完成させ、症例報告書、電子データベース、データマネジメントにかかる手順書、必要な帳票類の整備を行った。横紋筋肉腫とユーイング肉腫の2つの臨床試験に関して、症例報告書は紙ベースの報告書の郵送で行ったが、急性リンパ性白血病に対する臨床試験ではWEBを介して情報を送信する電子CRFシステムを適用し、その妥当性について確認した。

A. 研究目的

小児がん臨床試験における倫理性、科学性と質の保証のために必要なデータマネジメントを中心とした方法論を開発し、実際に運用すること。

B. 研究方法

平成15年度に設立した「小児がんデータセンター」を実際に運用して、3つの自主研究グループ（日本横紋筋肉腫研究グループ [JRSG]、日本ユーイング肉腫研究グループ [JESS]、東京小児がん研究グループ [TCCSG]）と共同して、異なる疾患を対象とした具体的な3つの臨床試験を実践し、症例登録業務、症例報告書（CRF）に基づくデータ管理業務と定期モニタリング業務を行う。

本研究で行う具体的な臨床試験は、以下に示す3つであり、患者由来検体のうち、研究利用の同

意が得られたものを利用して行う附随研究もこれに含める。各臨床試験の詳細は、対応する分担研究報告書を参照のこと。

1. 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の第II相試験（JRSG-HR03）
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の第II相試験（JESS04）
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 L04-16）

（倫理面への配慮）

本分担研究内容そのものが、臨床試験の倫理性を確保するための具体的な対策であるため、改めて記載する必要はないと判断し、割愛する。

C. 研究結果

1. 症例登録業務

通常、患者基本情報（性別、生年月日、医療機関名など）と臨床試験への適格規準および除外規準のチェックリストが記載された症例登録用紙を作成している。医療機関が患者情報を記載してデータセンターへFAX送付すると、データセンターは記載内容の確認を目視で行うと同時に、必要があれば問い合わせを行った後にコンピュータ上の症例登録システムに入力し、ロジカルチェックをかける。適格と判断されれば、症例登録番号と症例登録の通知を医療機関宛に発行し、登録が完了する。

急性リンパ性白血病の臨床試験では、電子CRFを運用するため、第一段階の症例登録を電話で行い、症例登録番号を発行した後、基本情報を入力した症例固有のUSBメモリを医療機関宛に郵送する。医療機関は、その後のデータをUSBメモリ内蔵のシステムを使ってWEB経由でデータセンターサーバーへ送信する。本試験特有の「Day8登録に際しては、こうしてWEB経由で適格性判定が行われる。

2. データ管理業務

臨床試験毎に、治療情報、有害事象、効果、転帰などの情報を記載できる症例報告書（CRF）を作成し、電子データベースを構築し、各種データマネジメント手順を示したマニュアルや帳票類の整備を行った。データベース構築に関しては、統計ソフトウェアのSASをエンジンとして(有)電助システムズの開発したデータベース管理ソフトDEMANDを使用して、データセンタースタッフと同社システムエンジニアとの協力の上でカスタマ

イズした。

電子CRFは、USBメモリ内に内蔵されたSatelliteというソフトウェアをカスタマイズして作成した（本研究の平成17年度の総括・分担報告書を参照）。医療機関が、データをUSBメモリ内蔵のシステムに入力し、簡単なロジカルチェックをかけた後に、WEB経由でデータセンターサーバーへ送信する。この通信は、暗号化かつ断片化された形で行われ、かつ、症例登録番号を用いて個人情報を含まない形で行われるため、個人情報流出の危険性は全くない。当該臨床試験では、既に150例のデータを蓄積したが、マイナーで修正可能なものを除き、ソフトウェアの動作不良やシステムとしての欠陥は認められなかった。

3. 定期モニタリング

3つの試験において、各医療機関より送付されたCRF記載に基づいて、以下の項目について中央モニタリングを行った。また、この結果については、各グループの研究会で発表し、参加医療機関と情報共有を行った。

- ① 集積達成状況：登録数-累積/期間別
- ② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者
- ③ プロトコル治療中/治療完了の別
- 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

添付資料1~3として、それぞれの試験のモニタリングレポートを示す。

4. 解析作業

急性リンパ性白血病の臨床試験において、登録

証例数が 150 例に達したため、データセットを固定し、現在、最終解析の作業中である。また、横紋筋肉腫の臨床試験においては、現在、全予定登録数 40 症例のうち 21 症例を登録し、中間解析の準備中である。

D. 考察

これまでの小児がん領域の臨床研究体制を振り返ってみると、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複しているにも関わらず、研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものがほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコルの作成やその評価においても、第三者的な評価システムが確立しておらず、倫理性の確保ができなかった。

このような状況を鑑み、倫理性と科学性の保証された質の高い臨床試験を複数同時進行させるためには、各自主研究グループが共同利用可能な共通の臨床試験基盤を作り上げることでありと考へ、本研究を進めてきた。

今年度は、3 つの臨床試験について、症例登録業務、データ管理業務、およびモニタリング業務を行い、データセンターとしての手順の確認と経験の蓄積が行われた。

E. 結論

小児がんデータセンターを運用して、3 つの臨床試験を実際に運営し、症例登録業務、データ管理業務、およびモニタリング業務を行った。定期

モニタリングにおいて、試験が問題なく運営されている事も確認した。共通基盤としてのデータセンターを運用する事によって、複数の臨床試験が、質を担保しながら並行して実施できる事が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. 永吉美智枝, 牧本 敦, 他.
終末期小児がん幹事の同胞への看護支援～単親家庭の同胞が直面した問題への介入事例～
小児がん看護 第1巻 第1号 2006年
2. Imataki O, Makimoto A, et al; Cocidental outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hematopoietic stem cell transplantation unit. *Am J Hematol.* 2006 Sep;81(9):664-9.
3. Imataki O, Makimoto A, et al; Intensive multimodality therapy including paclitaxel and reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adrenal cancer with multiple metastases. *Int J Clin Oncol.* 2006 Apr;11(2):156-8.
4. Imataki O, Makimoto A, et al; Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006 Oct;81(10):747-52.
5. Hosono A, Makimoto A, et al. Utility of immunohistochemical analysis for

cyclooxygenase-2 (COX-2) in the differential diagnosis of osteoblastoma and osteosarcoma. J Clin Pathol. 2006 Jul 5; [Epub ahead of print]

(総説)

1. 河本 博, 牧本 敦.

日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策: 悪性固形腫瘍 (総説)

小児科 第47巻 第5号 648-655頁 2006年

2. 牧本 敦.

がん化学療法の実践—EBMを中心に 小児がん
医学と薬学 第55巻 第5号 702-711頁 2006年

3. 河本 博, 牧本 敦.

小児の耳鼻咽喉頭・頭頸部疾患—診断と治療
頭頸部悪性腫瘍

小児外科 第38巻 第11号 1372-1378頁
2006年

4. 牧本 敦.

医師主導治験 小児がん領域
Cancer Frontier 第8巻 170-175頁 2006年

5. 細野亜古, 牧本 敦, 他.

PETを利用した小児固形腫瘍の診断・治療戦略
小児がん 第43巻 第2号 203-209頁

(教科書)

1. 牧本 敦. (分担執筆)

「横紋筋肉腫」

大関 武彦, 他 編: 今日の小児治療指針 第14版 医学書院 (東京) 2006年

2. 牧本 敦, 他. (分担執筆)

「小児固形がん」「小児の白血病とリンパ腫」
日本臨床腫瘍学会 編: 新臨床腫瘍学 南江堂
(東京) 2006年

(学会発表)

1. The medical point of view regarding the childhood cancer. Makimoto A. The Opened Pediatric Conference of the Central Zone, September 14-15, 2006. Hue, Vietnam.

2. 稀少がん領域の治療開発を可能にする多角的体制整備. 牧本 敦. 第65回日本癌学会学術総会
2006年9月28日 (木) ~30日 (土) 横浜市

3. 実施医師からみた医師主導治験—塩酸イリノテカン第I-II相臨床試験の経験から— 牧本 敦.
第6回CRCと臨床試験のあり方を考える会議
2006年10月7日 (土) ~8日 (日) 大宮市

4. 医師主導治験の現状. 血液腫瘍領域の取り組み—塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験. 牧本 敦.
第33回日本小児臨床薬理学会 2006年11月30日 (木) ~12月1日 (金) 東京

5. 小児神経外科領域の悪性腫瘍における小児腫瘍内科医の役割 (招待講演). 牧本 敦. 第34回日本小児神経外科学会 2006年5月31日 (水) 6月1日 (木) 札幌市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 添付資料

1. 「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法第 II 相試験」
モニタリングレポート
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 相臨床試験」
モニタリングレポート
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」
モニタリングレポート

「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢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」モニタリングレポート

2006 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 大阪市立総合医療センター	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: 2006 年 12 月 15 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: 2007 年 1 月 20 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

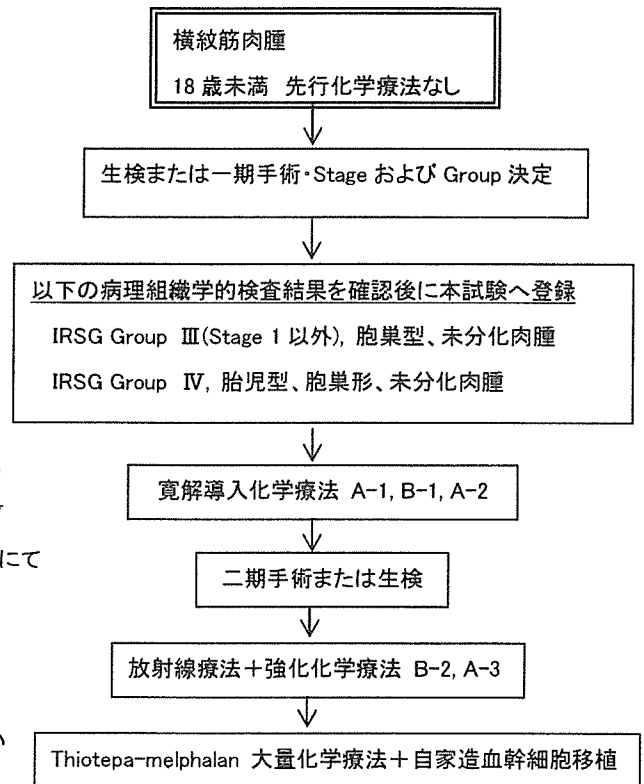
予定登録数: 40 例、登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後: 3 年、総研究期間: 6 年

○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 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

2006 年 12 月 31 日現在、予定登録数の 42.5% (17 例) が登録。



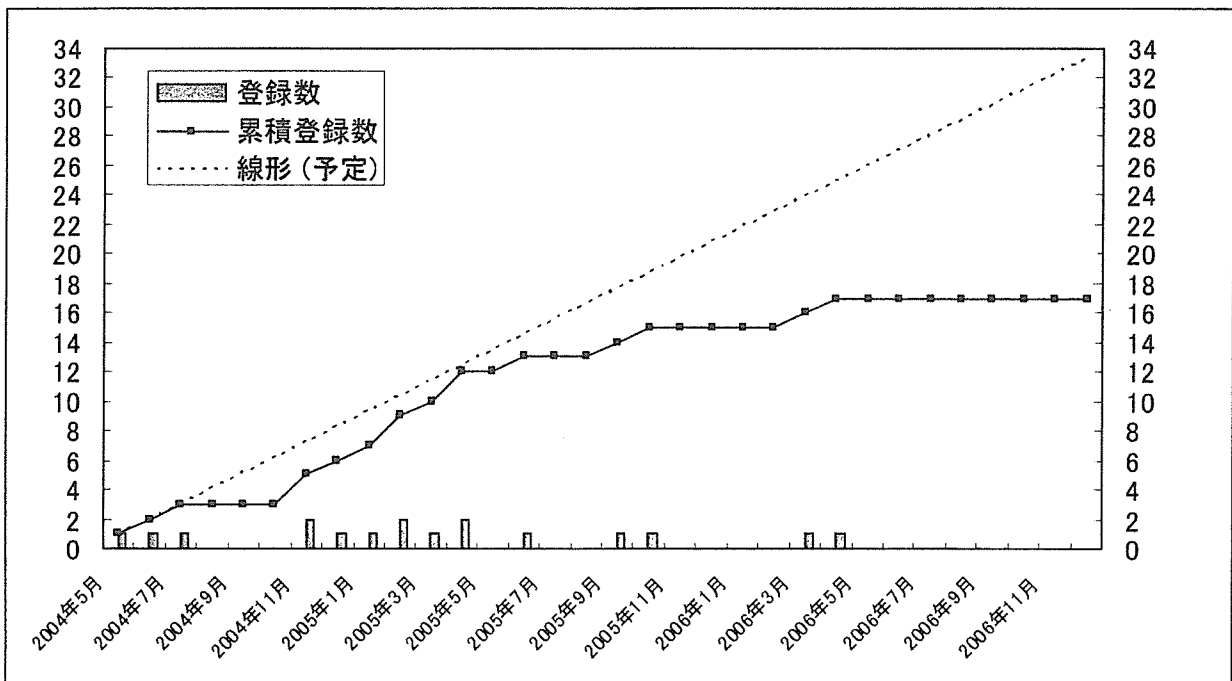
I. 登録状況

●IRB 承認施設:参加施設 72 施設中 54 施設

症例登録数(17 症例)

登録番号	施設名
S031001	[Redacted]
S031002	[Redacted]
S031003	[Redacted]
S031004	[Redacted]
S031005	[Redacted]
S031006	[Redacted]
S031007	[Redacted]
S031008	[Redacted]
S031009	[Redacted]
S031010	[Redacted]
S031011	[Redacted]
S031012	[Redacted]
S031013	[Redacted]
S031014	[Redacted]
S031015	[Redacted]
S031016	[Redacted]
S031017	[Redacted]

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	施設数
未回収 CRF 督促	62	15
督促に対しての回答なし	11	2 ()

督促に対して回答のない施設に関しては現在高リスク事務局から督促中

3. CRF 不明点・未記入の問い合わせ(CLF)と回収状況

	種類	施設数
CLF 発行	121	17
CLF に対しての回答なし	1	1 ()

回答のない施設に関しては現在高リスク事務局から督促中

Ⅲ. データ集積・解析結果

対象： 17 例 （2006 年 12 月 31 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	担当医による CRF の記載	データセンターコメント	高リスク事務局検討結果
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</p> <p>好中球数：2,916/mm³</p> <p>血小板数：22.7 × 10⁴/mm³</p> <p>GPT：16 IU/L</p> <p>T-Bil：0.23 mg/dl</p> <p>Cr：0.45 mg/dl</p> <p>5 月 11 日→5 月 26 日に変更</p> <p>白血球数：19,700/mm³</p> <p>好中球数：16,942/mm³</p> <p>血小板数：42.4 × 10⁴/mm³</p> <p>GPT：16 IU/L</p> <p>T-Bil：0.21 mg/dl</p> <p>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	代諾者の同意なし	<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	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>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>	問題ない。
	適格規準③緊急照射の有無にチェックなし	<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>	問題ない。
S031007	JRSG 一次登録前に高リスクデータセンターに症例登録票が FAX される。	<p>施設へ電話し、JRSG 一次登録・リスク判定後再登録してもらう。適格性には問題なく、後日登録となる。</p>	問題なし。

症例番号	担当医による CRF の記載	データセンターコメント	高リスク事務局検討結果
S031011	T-bill 7mg/dl (施設基準値上限 1.2mg/dl)	T-bill の適格基準は施設上限値の 1.5 倍以内。 その為、問い合わせを行い、記入ミスであることが判明。訂正し、再 FAX していただき、値に問題なく登録となる。	問題なし。
S041012	症例登録日:2005 年 4 月 28 日 (時間 16:30) GPT/T-Bill 値検査日:2005 年 4 月 20 日	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。 問い合わせを行うも検査施行していないとの事。検査施行するも夜にならないと結果がでない。また翌日登録とすると、クレアチンクリアランス値検査日が不適格となる事から、至急検査施行し、結果出次第(夜)登録となった。値に問題なく登録となる。	参加施設が臨床試験という形態に慣れてくれば、今後このようなケースは減少すると思われる。問題なし。
S031013	症例登録日:2005 年 6 月 17 日(金)	翌日が土曜日である事。また、JRSG リスク判定前に HR と評価され、また早急な治療開始の必要性があるため、正式なリスク判定前に高リスクへ登録。 また、クレアチンクリアランス値検査施行なく、翌日まで検査施行し、値に問題なく 6 月 18 日(土)付けにて症例登録となる。	問題なし。

2. 治療経過要約 (2006 年 12 月 31 日現在 CRF 回収済みのもの)

プロトコール治療中 0 症例	A-1	0
	B-1	0
	A-2	0
	(二期手術あり)	
	B-2	0
	A-3	0
	HDC	0
	追加手術 or/and 放射線	
プロトコール治療完了又は中止 17 症例	完了	12
	中止	5

中止症例と理由

S031007:有害事象
S031008:PD
S031009:診断違い
S031010:PD
S031015:HDC 開始基準に達しない

3. プロトコール中止の妥当性の検討が必要な症例

症例番号	理由(担当医コメント)	データセンターコメント	高リスク事務局検討結果
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、又自家造血幹採取に苦慮した為、HDC 開始予定日がプロトコール上大幅に遅延し 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。	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。→症例数がもう少し蓄積した時点で検討。
S031005	HDC 登録完了前に HDC 治療開始。	他の試験登録の際に担当医より報告を電話にて受ける。 至急開始報告書を FAX するように伝えるも「夜には FAX します」との事。 JRSRG-HR 事務局へ伝え判断を仰ぐ。	HDC 治療は行われてしまっており、プロトコール治療施行例としてフォローアップせざるをえない。HDC 登録は、試験を安全に遂行するために設けたものであり、以後このようなことのないように注意喚起が必要である。
	A-3 治療開始:2005年3月22日 HDC 治療開始:2005年5月10日	理由問い合わせするも返答なし。 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。	同上
	血小板値 2.3 万/mm ³	大量化学療法開始基準で血小板は 5.0 万/mm ³ となっている。	同上
S031011	A-3 治療開始:2005年9月7日 HDC 治療開始:2005年10月20日 原発部位の外科手術・放射線照射後の粘膜破壊により緑膿菌感染及び周囲の蜂窩織炎により 2 週間の発熱持続 CRP 高値全身状態不良を認め治療開始が遅れた。	予め左報告あり。 活動性の感染症ありと判断でき、また 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。	妥当な判断と考える。

4. 背景因子

*...試験開始報告書に「不明」と記載。

年齢	10 歳未満: 8 10 歳以上: 9	Group	Group III: 6 Group IV: 11
性別	男: 7 女: 10	原発部位	後腹膜: 4 傍脊椎: 1 大腿: 1 副鼻腔: 4 不明: 1* 肘・その周辺: 1 陰茎: 1 下腿: 1 骨盤/膀胱: 2 鼻腔~眼窩: 1
組織	胎児型: 6 胞巣型: 11* #...中央病理診断にて後に胎児型と診断。	転移巣 (複数選択)	肺: 4 骨髓: 4 遠隔リンパ節: 2 胸水: 2 骨: 2 縦隔: 1 領域リンパ節: 4 腹水: 2 脾臓: 1 髄膜: 1 腹膜播種: 1 左頭皮下: 1 肺門部: 1 頬部: 1

5. プロトコル逸脱の可能性がある症例

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	該当コース	日数	理由(担当医コメント)	高リスク事務局検討結果
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。→症例数がもう少し蓄積した時点で検討。
S031001	B-2 (二期手術あり)	+20	・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
	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。→症例数がもう少し蓄積した時点で検討。
S031002	B-2 (二期手術あり)	+17	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。→症例数がもう少し蓄積した時点で検討。
S03005	HDC	+8	理由問い合わせするも返答なし。	前述どおり。注意喚起。
S031011	HDC	+2	活動性の感染症があり、CRP の陰性化を待ったため	臨床上必要な逸脱
S031015	B-2	+22	手術所見により照射線量に変更となるため放射線科との確認、術者である先生との確認などが必要であり、位置決めと放射線療法開始可能となるまでに日数を要していたと思います。化学療法と放射線療法が同日スタート(プロトコル規定)でなければ、化学療法はもう少し早く開始できる状態であったと思います。 もう一点、手術前までの患者の状態から、B-1 療法での粘膜症状が強く、また会陰生検部位の創離解の経験もあり、もともと化学療法の感受性として粘膜症状が強く予想されたため、同様治療である B-2 治療と線量の多い広範な放射線療法の併用では放射線腸炎や、特に腹部の手術創離開のリスクも高いとの懸念から、術後十分期間を経て術創の回復後治療を開始したいとの判断もあり、総合的に検討した結果、B-2 治療開始の日程が決まりました。	詳細の調査を要する。

② プロトコル治療完了後追跡調査周期:プロトコル治療完了時を 0 として、1 ヶ月=30 日として考え、それぞれの評価日は±14 日間の誤差を許容する。

症例番号	該当コース	日数	理由(担当医コメント)	高リスク事務局検討結果
S031001	完了後 2 ヶ月	+22	提出義務の失念です。	注意喚起。
S031002	完了後 6 ヶ月	+16	来院日とあわせて(画像診断の日程に合わせて)	臨床上やむを得ない。
	完了後 9 ヶ月	-19	来院日とあわせて(画像診断の日程に合わせて)	臨床上やむを得ない。
S031003	完了後 9 ヶ月	-36	治療終了が予定より遅れているので追跡調査の報告も遅れて提出する必要がありますが、それを間違えていました。再発したため至急知らせた方がよいと判断したのも一因と思います。	注意喚起
S031012	完了後 4 ヶ月	+22	高校の中間テストと重なったため	臨床上やむを得ない
S031013	完了後 1 ヶ月	+23	外来日程によるもの	臨床上やむを得ない
S031001	完了後 18 ヶ月	-41	外来日程によるもの	臨床上やむを得ない
S031012	完了後 6 ヶ月	+39	高校生で、試験と重なったため。	臨床上やむを得ない
	完了後 9 ヶ月	+28	高校生で、補習を行ったため。	臨床上やむを得ない

③ 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	該当コース	項目	検査値	高リスク事務局検討結果
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。
S031005	A-3	血小板値	$33000/\text{mm}^3$	同上
S031008	A-2	GPT	$81\text{IU}/\text{L}(\text{Grade}2)$	同上
S031013	B-2	GOT	$87\text{IU}/\text{L}(\text{Grade}2)$	同上
		GPT	$140\text{IU}/\text{L}(\text{Grade}3)$	同上
	A-3	好中球	$500/\text{mm}^3$	同上
		GOT	$106\text{IU}/\text{L}(\text{Grade}3)$	同上
		GPT	$205\text{IU}/\text{L}(\text{Grade}3)$	同上

④ 投与量の不遵守 今回から±5%は許容範囲とし、それ以外を記載する事とした。

投与量

VP-16: 100mg/m²/day CPA: 1200mg/m²/day THP: 60mg/m²/day
 CDDP: 20/mg/m²/day VCR: 1.5mg/m²/day (MAX 2mg/day) IFM: 1800mg/m²/day
 ACD: 0.015mg/kg/day TEPA: 200mg/m²/day (MAX 300mg) LPAM: 70mg/m²/day (MAX 100mg)

A-1 コース

症例番号	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031003	CDDP	34	35	許容範囲
S031005	CDDP	23	22	許容範囲
	CPA	1400	1300	許容範囲
	THP	68	65	許容範囲
S031014	VP-16	120	110	許容範囲
	THP	69	68	許容範囲
S031015	CDDP	27	28	許容範囲
	CPA	1600	1700	許容範囲
	THP	82	80	許容範囲

B-1 コース

症例番号	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031001	ACD	0.24	0.25	許容範囲
S031003	VP-16	164	165	許容範囲
	ACD	0.24	0.25	許容範囲
S031005	VP-16	104	110	許容範囲
S031017	VP-16	180	190 (+6%)	許容範囲

A-2 コース

症例番号	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031003	CDDP	33	35	許容範囲
S031005	VP-16	96	100	許容範囲
	THP	59	60	許容範囲
S031011	THP	90	89	許容範囲
S031014	THP	65	66.4	許容範囲

B-2 コース

症例番号	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031001	VP-16	69	68	許容範囲
	ACD	0.24	0.25	許容範囲
S031005	VP-16	98	100	許容範囲
	IFM	1800	1760	許容範囲
S031011	ACD	0.66	0.65	許容範囲

A-3 コース

症例番号	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031001	CDDP	13	14	許容範囲
	CPA	804	840	5%以内の差であり、許容範囲。注意喚起
S031005	VP-16	96	100	許容範囲
	CPA	1200	1150	許容範囲
S031013	CPA	1700	1600	許容範囲
	THP	81	80	許容範囲

HDC コース

症例番号	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031001	TEPA [#]	130	150	減量が必要な上、計算量よりも 10%を超える量が投与されており、危険である。注意喚起する。
	LPAM [#]	48	53	同上。
S031013	TEPA [*]	270	260	許容範囲
	LPAM [*]	93	90	許容範囲
S031011	TEPA	250	240	許容範囲

day-8~-6 の CCR により減量が必要(CCR 値:96 ml/min/1.73m²)。

* day-8~-6 の CCR 施行せず DAY-5--4 の投与量は DAY-12--11 と同量投与を行っている

⑤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

B-2 コース

症例番号	理由	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	高リスク事務局検討結果
S031006	開始遅延	IFM	780	970	注意喚起
	同上	VP-16	43	54	同上
	同上	ACD	0.14	0.18	同上
	同上	VCR	0.65	0.81	同上

⑥治療タイミングの不遵守

原発巣に対する放射線治療は第 12 週の始め B-2 コースと同時に開始する。

症例番号	B-2 開始日	放射線治療 開始日	理由(担当医コメント)	高リスク事務局検討結果
S031013	2005/9/6	2005/9/12	放射線照射部は原発巣の肋骨洞付近であり頭頸部照射のためには、照射部位固定目的のマスク着用が必要です。一方患者は化学療法時に輸液により利尿剤の指示併用による排尿促進下でも顔面の浮腫が必発であり、抗がん剤投与時はマスク着用不可となること推測されたため、大量輸液終了時に開始する事にした。	臨床上必要な逸脱

⑦検査と評価項目スケジュール時期の不遵守（各検査項目についてはプロトコール参照）

- ・化学療法の各コースごとに評価する項目（開始当日又は前 7 日の検査を許容）
- ・大量化学療法中 day-8~-6 の CCR 施行
- ・有効性評価項目（開始当日又は前 7 日の検査を許容）

化学療法の各コースごとに評価する項目（開始当日又は前 7 日の検査を許容）の未実施

症例番号	コース	項目	高リスク事務局検討結果
S031001	A-1	好中球、Mg、SPO2	注意喚起
	完了後 2 ヶ月	Ca	注意喚起
	完了後 3 ヶ月	好中球	注意喚起
S031005	B-1	SPO2	注意喚起
	A-2	Ca、SPO2、尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
	A-2	Ca、SPO2、尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
	B-2	Alb、SPO2、胸部 X-P、12 誘導 EKG	注意喚起
	A-3	Mg、Alb、SPO2、尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
	HDC	Ca、Mg、SPO2、24 時間 Ccr	注意喚起
S031013	A-1	尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
	B-1	SPO2	注意喚起
S031014	A-1	Mg	注意喚起
S031001	完了後 12 ヶ月	BUN、Alb	注意喚起
S031006	追加手術	Mg	注意喚起
	完了後 2 ヶ月	BUN	注意喚起
	完了後 3 ヶ月	BUN	注意喚起
S031013	完了後 1 ヶ月	Na、K、Ca、尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
	完了後 2 ヶ月	検査項目全て未検査	注意喚起
	完了後 3 ヶ月	検査項目全て未検査	注意喚起

症例番号	コース	項目	高リスク事務局検討結果
S031013	完了後 4ヶ月	Na、K、Ca、尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
	完了後 5ヶ月	検査項目全て未検査	注意喚起
	完了後 6ヶ月	検査項目全て未検査	注意喚起

大量化学療法中 day-8~-6 の CCR 未施行

症例番号	高リスク事務局検討結果
S031005	注意喚起
S031013	注意喚起

有効性評価項目

有効性評価項目の不遵守なし

⑧評価時期の不遵守(各検査項目時期についてはプロトコル 9-2-8 及び 9-3 参照)

症例番号	評価時期	実際行った評価時期	担当医コメント (原文のまま)	事務局検討結果
S031001	完了後 3ヶ月	完了後 4ヶ月 1日	治療終了時期を規定より 1ヶ月遅れた日としたため	注意喚起
	完了後 6ヶ月	完了後 7ヶ月 12日	同上	注意喚起
	完了後 9ヶ月	完了後 10ヶ月 25日	同上	注意喚起