

#### 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 : 15 件 以下に示す

症例番号	コース	毒性	対応(担当医コメント)	高リスク事務局検討結果
S031001	HDC	疲労	治療継続し完了となる。	有害事象報告なく、調査が必要。ただし、「疲労」の Grade4を重篤な有害事象ととるかかどうかは再検討が必要か。
S031002	A-3	放射線皮膚炎	治療継続し、完了となる	有害事象報告なく、前回モニタリングレポートを受けて調査済み。不適切な照射野が原因であると判明した。放射線委員会から各施設に、照射方法について注意喚起された。
S031007	A-1	アナフィラキシー	プロトコール OFF	報告受領済み。CDDP および VP-16 によるもので、本プロトコールに特有のものではないと判断した。
S031010	A-1	疲労	化学療法後 19 日目より、ベッド上でゴロゴロ過ごす事が多くなり 22 日頃には直答にも力がなくなり JCOG score で 4 と判断された。このあと 25 日頃に腫瘍増悪による消化管出血を起こし、全身状態は悪化した。追加治療による効果で全身状態は改善した。	報告受領済み。「疲労」の Grade4を重篤な有害事象ととるかかどうか再検討が必要と思われる。
S031012	B-1	口内炎	B-1 終了 3 日目より口腔違和感出現。徐々に増悪して、口内炎・舌炎となった。痛みが強く経口摂取不能となり高カロリー輸液を要したが、化学療法 13 日目に改善した。なお、症状は舌炎がひどく舌の右辺縁にアフタ多数出現した。舌全体が膨大した。	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。
S031011	A-3	疲労	9/7 より A-3 開始し 9/15 には PS30 と低下した。一日中臥床し寝たきり又は活動不能である。同時期は febrile neutropenia を合併し CRP 上昇も認めている。感染合併による全身状態低下である。高カロリー輸液 抗生剤、安静で対応し改善した。	報告受領済み。「疲労」の Grade4を重篤な有害事象ととるかかどうか再検討が必要と思われる。
		放射線皮膚炎	リンパ腺転移部位(両側顎下部)に対し放射線照射施行し、又原発部位(左鼻腔)にも放射線照射を行った。照射は 8/9~9/8(転移)8/9~9/5(原発)で線量は 41.4Gy と 36Gy である。照射部位は 9 月下旬より紅斑が出現し 10 月に入り左右耳介(特に左)に自然出血を認めた。壊死はなく潰瘍もない。出血は 11 月に入り治癒し現在(18年1月)色素脱失が残存するだけである。	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。

症例番号	コース	毒性	対応(担当医コメント)	高リスク事務局検討結果
S031012	A-3	口内炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・化学療法及び放射線療法両方による口内炎を考える</li> <li>・潰瘍・形成、びらん著明で痛みがつよく全く経口摂取が不能であった</li> <li>・IVH から高カロリー輸液を行い、痛みに対してモルヒネを使った。</li> <li>・白血球の回復に比例して軽快した</li> </ul>	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。
S031015	A-1	口内炎	<p>入院当初より病気に対する不安と疼痛(腹部、下肢)のため精神的に非常に不安定になり精神的フォローを必要としていた患者です。</p> <p>化学療法開始後嘔気、嘔吐により摂食できず1週間程度で嘔気回復した頃より口内(主病変は右舌側面で、左舌側面や頬粘膜にも)の疼痛、発赤、潰瘍、周辺浮腫をきたしたため、長期にわたり全く経口より水分食事摂取不能となりました。さらに精神状態も影響あり不安の訴えや不眠も強く摂取促すも聞けない状態でした。このため CV より高カロリー輸液を開始し、次コース開始前日までほとんど食事摂取しないまま経静脈栄養を必要としました。</p>	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。
S031011	HDC	疲労	<p>移前処置開始後悪心、嘔吐により、まずベッド上臥床の時間が増え、次第にトイレもベッド脇あるいはベッド上となった。本人は経口摂取を含め全く日常生活は出来ず、24 時間じっとねている状態となる。無菌室管理し、高カロリー輸液を行った。好中球の回復とともに全身状態も改善し PS も改善している。</p>	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。
		疼痛	<p>口内炎による疼痛が強く塩酸モルヒネの使用を必要とした。好中球の回復とともに口内炎も回復しモルヒネも中止できた。</p>	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。
S031015	A-3	疲労	<p>患児は元来、躁うつがあり、全身状態により精神的な浮き沈みが激しかった。放射線療法とそれに続いて施行された A-3 化学療法により全身状態が不良になったのに合わせて、うつ状態が進行し 2006 年 3 月末～4 月中旬にかけ精神停止状態、即ち無表情、会話が殆どないといった状態に陥った。当院精神科医により抗うつ薬が投与され、4 月中旬頃から全身状態の改善とともに精神状態を改善した。</p>	報告受領済み。特殊な事例であり、全施設への周知は必要無いと判断した。
		疼痛	<p>放射線性皮膚炎から会陰生検部の縫合離開、創部感染、出血をきたし、重度の疼痛の為、排便も困難になった。フェンタネスト等麻薬系のもを含む鎮痛剤によりコントロールを試みたが、ほぼ無効であった。創部処置により創部の感染離開の軽快に伴い疼痛も改善した。</p>	報告未受領。 放射線委員会と共同で検討することとする。

症例番号	コース	毒性	対応(担当医コメント)	高リスク事務局検討結果
S031015	A-3	放射線皮膚炎	A-3 後に会陰生検部のびらんにはじまり、徐々に悪化。最悪時には縫合が離開し、感染も合併し深い皮膚及び皮下組織の欠損といった状態になった。抗生剤の全身投与、連日の創部洗浄、軟こう塗布を施行し最終的にはデブリードメントを施行し治癒に至った。	同上。
		低K血症	A-3 後の腎機能低下に伴い、低K血症が出現 3/29 には最低値 K:2.4 であった。K 輸液により補正を施行。以後、腎機能改善に伴い K の補正を必要としなくなった。	報告未受領。 全施設への周知は必要ないと判断した。

2. 有害反応/有害事象

1)寛解導入療法(対象:17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	17
好中球	0	0	0	17
ヘモグロビン	0	1	9	7
血小板	0	1	10	6
GOT	3	5	4	0
GPT	4	5	4	0
T-Bill	1	2	1	0
低マグネシウム血症	5	2	1	0
低ナトリウム血症	6	0	4	0
クレアチニン	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	4	0
高血糖	0	0	1	0
低アルブミン血症	0	3	0	0

事務局検討結果  
許容範囲と考える

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	16	0
口内炎	0	1	5	2
悪心	1	3	13	0
嘔吐	2	8	5	0
便秘	1	6	4	0
下痢	2	5	3	0
疲労	3	5	6	3
疼痛	2	0	7	1
SIADH	0	0	0	0
感覚性神経障害	0	2	2	0
頻尿/尿意切迫	1	3	0	0
血尿	1	1	2	0
イレウス	0	3	2	0
放射線皮膚炎	2	1	2	1
アレルギー反応/過敏症	0	0	0	0
脱毛	0	1	0	0
体重減少	0	1	1	0
味覚障害	0	0	1	0
手術疼痛	0	1	0	0
手術血腫	1	0	0	0
術後感染症	0	0	1	0
発疹	0	1	0	0
不眠症	0	1	0	0
気分変動 不安	0	1	0	0

事務局検討結果  
放射線皮膚炎については上記に記載。  
その他は許容範囲と考える

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
うつ	0	1	0	0
Stevens-Johnson 類似	0	1	0	0

2)大量化学療法(対象:11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	11
好中球	0	0	0	11
ヘモグロビン	0	1	8	2
血小板	0	0	7	4
血栓性微小血管症	0	0	0	0
GOT	4	0	0	0
GPT	4	1	0	0
T-Bill	1	0	0	0
低マグネシウム血症	2	1	0	0
低ナトリウム血症	4	0	1	0
クレアチニン	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	4	1	0
低カルシウム血症	0	1	0	0

事務局検討結果  
許容範囲と考える。

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
発疹/落屑	3	0	1	0
下痢	3	3	4	0
口内炎/咽頭炎	0	0	8	0
感染	0	0	9	0
浮腫	1	4	0	0
悪心	0	1	9	0
嘔吐	1	4	6	0
便秘	0	3	2	0
疲労	0	1	7	2
疼痛	2	2	6	1
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	1	0	1	0
イレウス	0	0	1	0
放射線皮膚炎	1	1	1	0
アレルギー/免疫	0	0	1	0

事務局検討結果  
許容範囲と考える。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
急性血管漏出症候群	0	0	1	0
手足皮膚反応	0	0	1	0
味覚障害	0	1	0	0

3)追跡調査期間中(対象:10例\*) \*1症例は追跡調査報告書の提出なし

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	2	1	1	2
好中球	2	2	2	2
血小板	2	0	2	1
ヘモグロビン	0	0	1	0
GPT	0	1	0	0

事務局検討結果  
許容範囲と考える。

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
二次性悪性腫瘍	0	0	0	0
心血管系	0	0	0	1
聴覚障害	1	0	0	0
甲状腺機能低下	0	1	0	0
続発性無月経	0	1	0	0
月経不順	0	0	1	0
腎血尿	1	0	0	0

事務局検討結果  
心血管系については検討を要する。

\* 詳細の必要な有害事象と判断された有害事象について調査した結果

症例番号	コース	毒性	施設コメント(調査結果)
S031002	HDC	急性血管漏出症候(Grade3)	好中球の増加に伴って肺水腫が出現。生着症候群と考えられる。
		手足皮膚反応(Grade3)	発赤を伴う皮膚の炎症あり、特に手掌、足底は疼痛とそれによる機能障害を伴った。
		アレルギー反応(Grade3)	幹細胞輸注直後にアナフィラキシー反応が出現。細胞保存液によるものと推測される。

## V. その他

### データセンターからのお願い

1. 先生方の移動が生じた場合は、速やかにデータセンターに連絡して下さい。特に実務担当者・責任医師の変更を連絡いただかないと、会議のお知らせや試験進行上重大な問題を起こす可能性があるため、再度お願いいたします。
2. 報告の必要のある有害事象が発生した時（有害事象マニュアル参照）は、速やかに研究事務局へ連絡して下さい。
3. CRF 提出、CLF の回答データセンターからの問い合わせに対しレスポンスの悪い施設に対しては、今後 JRSRG として注意喚起を行う予定です。ご協力の程よろしくお願い致します。
4. 治療が予定より遅れている場合は、その旨をデータセンターにご連絡下さい。ご連絡いただかないと督促状を発行してしまいますのでご了承ください。
5. CRF は修正ペン等で訂正しないで下さい。訂正する際は訂正印の使用をお願いします。
6. JRSRG リスク判定後、高リスクスタディーに症例登録を行わない場合は、その旨データセンターへ連絡して下さい。

「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 相臨床試験」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

JESS041

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 相臨床試験

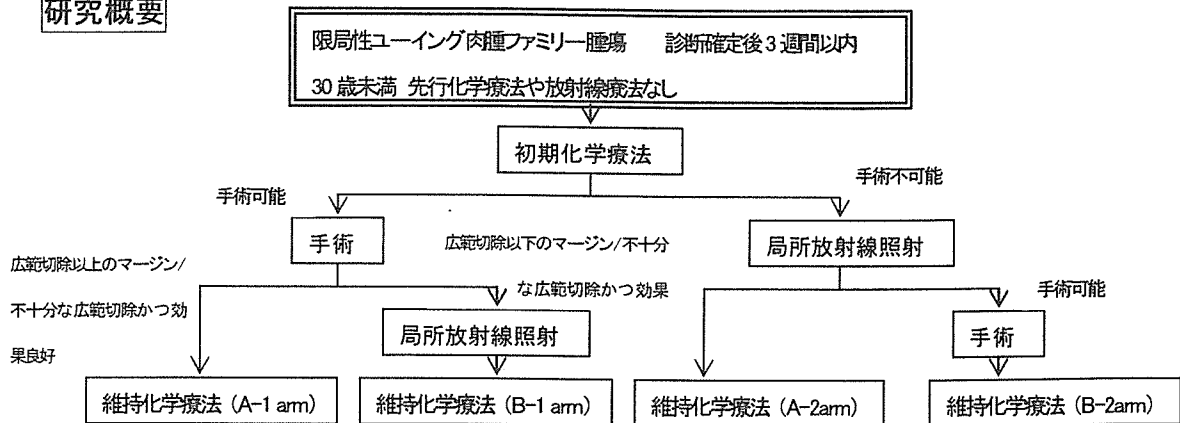
研究略称: 限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法 試験進捗: 登録中  
研究代表者: 麦島 秀雄 日本大学医学部小児科 試験開始日: 2004 年 12 月 27 日  
研究事務局: 陳 基明 日本大学医学部小児科 追跡終了予定: 登録終了後 3 年  
データセンター: 牧本班小児がんデータセンター 主たる解析予定: 登録終了後 3 年  
データマネージャー: 塩川 絵里佳・木原 美和 統計担当: 大橋 靖雄

モニタリング対象: 2006 年 11 月 30 日までに回収された CRF

提出先: 研究事務局、グループ代表、効果安全性評価委員

提出日: 2007 年 1 月 21 日

## 研究概要



## ○研究目的

限局性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対して、標準化学療法及び必要な症例には放射線療法、外科手術療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価する。

## ○対象症例

- 1) 病理学的にユーイング肉腫ファミリー腫瘍と診断された症例
- 2) 中枢神経原発以外の限局性腫瘍
- 3) 病理学的診断確定後 3 週間以内
- 4) 登録に先立って化学療法や放射線治療を受けていない
- 5) 年齢 30 歳未満
- 6) 化学療法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 年間無増悪生存割合

Secondary endpoints : 有害事象の種類と割合/3 年間全生存割合/初期化学療法における奏効割合 (治療第 11 週時点)

## ○予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

予定登録数: 53 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

なし

## ○試験進捗状況

2006 年 12 月 1 日現在、予定全登録数の 49% (26 例) が登録。現時点の予定登録数の 73%。

# I. 登録状況

## 1. 施設 IRB 承認施設数

34 施設中 33 施設

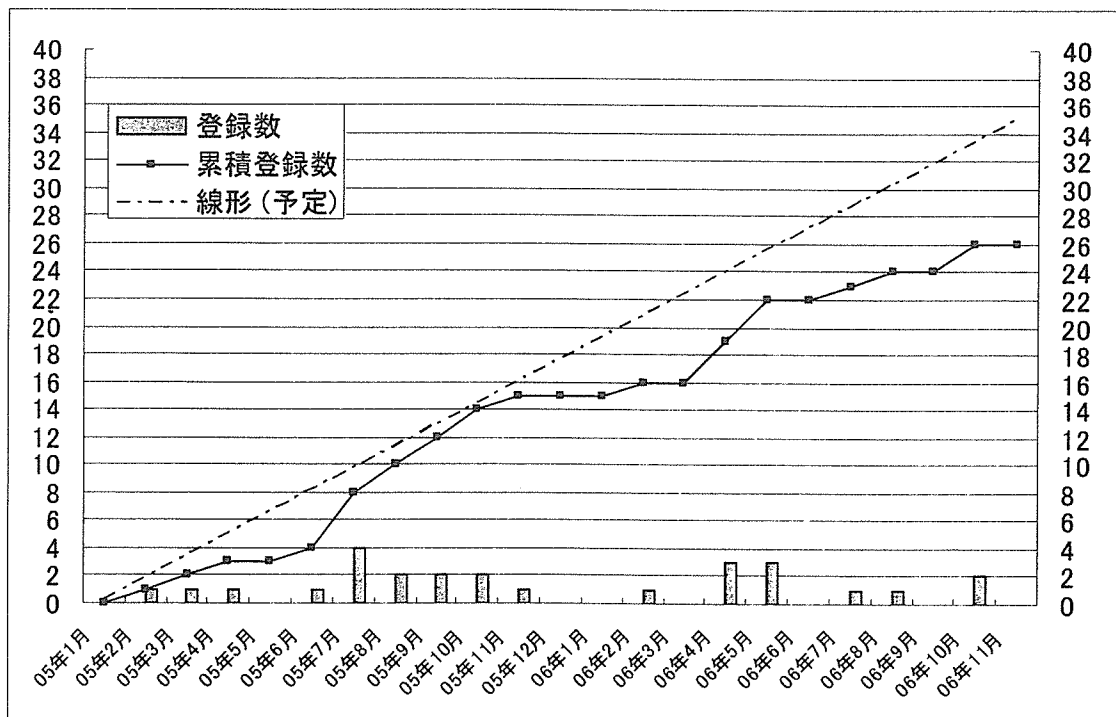
## 2. 必須文書未提出施設

なし

## 3. 症例登録数 (26 症例)

登録番号	施設名	登録番号	施設名
S041001	[Redacted]	S041014	[Redacted]
S041002	[Redacted]	S041015	[Redacted]
S041003	[Redacted]	S041016	[Redacted]
S041004	[Redacted]	S041017	[Redacted]
S041005	[Redacted]	S041018	[Redacted]
S041006	[Redacted]	S041019	[Redacted]
S041007	[Redacted]	S041020	[Redacted]
S041008	[Redacted]	S041021	[Redacted]
S041009	[Redacted]	S041022	[Redacted]
S041010	[Redacted]	S041023	[Redacted]
S041011	[Redacted]	S041024	[Redacted]
S041012	[Redacted]	S041025	[Redacted]
S041013	[Redacted]	S041026	[Redacted]

図1 集積ペース



## Ⅱ. モニタリング作業

### 1. 作業内容

- ① CRF 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	39	18
督促に対する回答なし	1	1*

\* 

### 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	59	24
CLF に対する回答なし	0	0

### 4. CRF レビュー

研究事務局レビュー: 2006 年 12 月 5 日

### Ⅲ. データ収集・解析結果

対象： 26 例 (2006 年 11 月 30 日までの回収分)

#### 1. 適格性について検討が必要な症例

症例 No	担当医コメント(原文通り)	データセンターコメント	事務局検討結果
S041010	2005.9.1 に Osteosarcoma へ診断が訂正となりました。	症例登録日 2005/8/29 治療開始は来週には行う予定と連絡あり。 治療開始前に診断訂正あり治療開始前にプロトコール治療中止となる。	不適格症例
S041015	症例登録後、主病変の他に MRI にて左大腿骨頭、頸部に異常信号あり転移と判断。	症例登録日 2005/11/4 症例登録後の検査にて転移巣認められ、治療開始前にプロトコール治療中止となる。	不適格症例

#### 2. 治療経過要約(治療開始日からの予想)

プロトコール治療中	初期化学療法	3	*中止理由 登録後不適格: S041010, S041015 進行: S041001, S041009 転院: S041002, S041006 同意撤回: S041020 診断違い: S041023
	維持化学療法前半	4	
	維持化学療法後半	2	
プロトコール治療完了又は中止	完了	9	
	中止*	8	

#### 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	項目	担当医コメント	事務局検討結果
S031008	B-1arm で治療第 26 週又は第 38 週の時点で SD の場合、プロトコール治療中止 → 中止せずプロトコール続行	腫瘍は存在部位と大きさから切除不能であり術前化学療法後の反応も SD であったため、放射線化学療法を行う B となった。B-arm の治療計画には“手術が不能であっても適切な時期に生検を行い、病理組織学的効果判定を行って治療の参考にすることが望ましい。”とあったため、放射線化学療法後に開放生検を施行、Grade IV のため治療有効と考えられた。そのため、画像上は SD であったが、他アーム(B2 と同様)と同様に治療は継続しました。	事務局了承

#### 4. 背景因子

年齢	0～10歳：4 11～20歳：14 21～30歳：8	病理診断(中央診断) *2例:症例登録後試験中止の為 不明	Ewing肉腫：19 PNET：5 Askin腫瘍：0 Neuroepithelioma：0
性別	男：16 女：10	原発部位 *2例:症例登録後試験中止の為 不明	脛骨：2 肋骨：2 傍脊髄：1 腸骨：2 硬膜：1 仙骨：1 胸椎：3 大腿骨：1 右肺上葉：1 頭蓋骨：2 恥骨：3 腓骨：1 橈骨：1 骨盤内：1 下腿：1 腰椎：1

#### 5. プロ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(前コース開始日より22日)より-3または+14日以上異なる症例をリストアップ

症例No	該当コース	日数	担当医コメント	事務局検討結果
S031004	I-2	+25	II-1 終了後外来通院期中にカテ先熱と思われる 感染症状あり。治療に約2週間を要した為。	当該治療による開始遅延 ではないので適切と判 断。
S031007	II-2	+20	I-2 終了後、髄液漏れに対する手術施行した為。	状況によりやむを得ない と判断し適切と判断。

②投与開始基準の不遵守:

##### 投与開始基準

- ・ G-CSFの最終投与日から24時間以上経過していること
- ・ 好中球数が500/mm<sup>3</sup>以上
- ・ 血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上
- ・ 脱毛及び血液毒性以外の毒性がGrade1以下
- ・ 活動性感染症がない
- ・ 年齢別クレアチニン上限以下

症例番号	該当コース	項目	検査値	事務局検討結果
S031003	I'-1	GPT	76IU/L (Grade2)	注意喚起
S041004	I-4	好中球	未検査	注意喚起
S041008	II-3	GPT	109IU/L (Grade2)	注意喚起
	I-4	好中球	未検査	注意喚起
S041014	II-1	好中球	未検査	注意喚起
	II-2	好中球	未検査	注意喚起
	I-3	好中球	未検査	注意喚起
S041016	II-2	好中球	400/mm <sup>3</sup>	注意喚起
		Cr	2.0mg/dl	注意喚起
	I-3	Cr	2.5mg/dl	注意喚起
S041017	II-2	好中球	400/mm <sup>3</sup>	注意喚起
	I-3	好中球	255/mm <sup>3</sup>	注意喚起
S041023	I-2	GPT	107IU/L (Grade2)	注意喚起

③投与量の不遵守 \* ±5%以内を許容範囲とし、それ以外を記載した

投与量 VCR:1.5mg/m<sup>2</sup>(MAX2.0mg) DXR:37.5mg/m<sup>2</sup> CPA:1200mg/m<sup>2</sup> IFM:1800mg/m<sup>2</sup> VP-16:100mg/m<sup>2</sup>

症例番号	該当コース	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S041001	II-1	IFM	1700	1600	許容範囲とする
		VP-16	92	89	許容範囲とする
S041002	II-1	VP-16	93	95	許容範囲とする
	II-2	VP-16	98	100	許容範囲とする
S041003	I-1	CPA	2000	1990	許容範囲とする
	II-1	IFM	3000	2950	許容範囲とする
	I-2	CPA	2000	1980	許容範囲とする
	I-3	CPA	2000	1980	許容範囲とする
S041005	I-1	DXR	74	73	許容範囲とする
		CPA	2400	2300	許容範囲とする
S041006	I-1	DXR	52	51	許容範囲とする
		CPA	1700	1600	許容範囲とする
S041007	I-2	IFM	1200	1100 (-8%)	注意喚起
	II-3	IFM	1200	1100 (-8%)	注意喚起
	II-4	IFM	1200	1100 (-8%)	注意喚起
S041008	II-1	VP-16	180	190 (+6%)	注意喚起
S041011	I-1	DXR	54	27 (-50%)	不適格と判断し逸脱症例とする
	I-2	DXR	54	27 (-50%)	不適格と判断し逸脱症例とする
	I-3	DXR	54	27 (-50%)	不適格と判断し逸脱症例とする
	II-3	VP-16	140	130 (-7%)	注意喚起
S041016	II-1	VP-16	160	150 (-7%)	注意喚起
S041017	II-2	VP-16	140	150(+7%)	注意喚起
	I-2	DXR	69	65(-6%)	注意喚起
	II-2	VP-16	180	190(+6%)	注意喚起
	I-3	DXR	69	65(-6%)	注意喚起

④投与量変更規準の不遵守

項目	減量規準	VCR	DXR	CPA	IFM	VP-16
開始遅延 (8日以上14日以内)		80%	80%	80%	80%	80%
麻痺性イレウス、神経障害	レベル1	50%				
	レベル2	25%				
	レベル3	スキップ				
腎障害	レベル1				75%	
	レベル2				50%	
	レベル3				中止	
血尿				休止	休止	
心血管系	レベル1		50%			
	レベル2		中止			
中枢神経系					研究事務局 局へ連絡	

症例番号	該当コース	理由	薬剤名	計算量(mg)	実際量(mg)	事務局検討結果
S041007	II-2	開始遅延	IFM	920	1100	注意喚起
			VP-16	51	63	注意喚起
	I-3	開始遅延	VCR	0.77	0.95	注意喚起
			DXR	19	24	注意喚起
			CPA	610	760	注意喚起
	I-5	開始遅延	VCR	0.78	0.99	注意喚起
DXR			20	25	注意喚起	
CPA			620	790	注意喚起	
S041011	I-4	開始遅延	VCR	1.7	2.0	注意喚起
			DXR	43	27	注意喚起
			CPA	1400	1700	注意喚起
S041007	II-6	開始遅延	IFM	960	1200	注意喚起
			VP-16	54	66	注意喚起

⑤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)
- ・ 化学療法中週1回以上評価する項目
- ・ 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を施行せず

症例No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041002	I-3	12誘導EKG	注意喚起
S041004	I-4	好中球・Ca値・血清総蛋白・アルブミン・尿糖・尿蛋白 U-WBC・ U-RBC	注意喚起
S041005	II-1	Ca値	注意喚起
	I-2	同上	注意喚起
	II-2	同上	注意喚起

症例 No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
S041006	I -2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC (生理のため採尿できず)	事務局了承済み
	I -3	胸部 XP・12 誘導 EKG	注意喚起
S041007	I -1	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041008	II -1	Ca 値	注意喚起
	I -2	Ca 値	注意喚起
	I -3	Ca 値	注意喚起
	I -4	好中球・LDH・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I -5	アルブミン・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II -3	Ca 値	注意喚起
	II -4	Ca 値	注意喚起
S041011	II -5	Ca 値	注意喚起
	II -4	Ca 値	注意喚起
	I -5	Ca 値・U-WBC・U-RBC・胸部 XP・12 誘導 EKG	注意喚起
	II -5	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041012	二期手術	好中球・Mg 値	注意喚起
	I -3	12 誘導 EKG	注意喚起
S041014	二期手術	Mg 値	注意喚起
	II -1	好中球・T-Bill 値	注意喚起
	II -2	好中球・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I -3	好中球・T-Bill・尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC・12 誘導 EKG	注意喚起
S041005	II -3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I' -1	T-Bill 値	注意喚起
S041007	II -7	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I' -1	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I' -2	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	II -8	U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I' -3	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041007	I' -4	U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041017	I -2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041018	II -1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I -2	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	Mg 値	注意喚起
S041019	二期手術	Mg 値	注意喚起
S041020	I -3	12 誘導 EKG	注意喚起
S041021	II -1	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	I -3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
	二期手術	Mg 値	注意喚起



有効性評価項目の未施行

症例 No	該当コース	担当医コメント	事務局検討結果
S041006	11 週目の有効性評価	千葉県へ転医の時期の関係上、MRI は施行できていません	事務局了承済み
S041004	11 週目の有効性評価	腫瘍魂切除後の状態を、放射線照射後切除不能の B-1arm に入れています。Tumor burden がほとんど無かったため週 11-14 週に規定されている画像検査の必要性を重要視しておらず結果的に撮影し忘れてしまいました。	注意喚起

⑥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 9.2.5 参照)

症例 No	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
S041009	8 週	10 週	8 週目で評価した MRI は体動が激しく評価不能でした。その後の治療を開始した事と MRI の予約の関係で 10 週目での評価となった。	事務局了承
S041011	8 週	5 週	プロトコルの規定による画像評価の時期を十分に把握していなかった為、独自の観点から 5 週目と 14 週目に MRI による評価を行っていました	注意喚起
	11 週	14 週		注意喚起
S041013	治療前(登録 14 日以内)	登録 19 日前	2005 年 8 月中旬発症。9/13 前医受診し CT で腫瘍を指摘され 14 日当院耳鼻科入院。16 日 MRI。20 日 CT。21 日生検。28 日骨シンチ。29 日病理報告より PNET 診断。30 日 PET。10/3 当科転科となり登録行い早期治療必要と考え 5 日より治療を行いました。	事務局了承
S041014	11 週	16 週	11 週目の評価時期が年末年始の時期で (12/26~1/22) 事前予約ができず、私の不注意で 1/23 からの化学療法終了後の評価になってしまいました。	注意喚起
S041008	23 週	24 週	検査日程の調整が必要ですが(予約困難)調整(事前)が十分でなく、タイミングにずれが生じました。担当医によるミスです。	注意喚起
	35 週	38 週		
S041020	8 週	5 週	主治医が退職したため詳細は不明ですが、全摘例なので有効性は評価できないと考えたからかもしれません。	事務局了承
	11 週	15 週		

⑦治療サイクルの不遵守

症例番号	サイクル	実際のサイクル	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041012	A-1 arm 15 週目に手術 →II-3 化学療法	初期化学療法終了 後 II-3 化学療法 →手術	2006/1/17 に第 15 週の手術を予定していたが前日の採血で炎症反応を認めたため手術を延期(感染巣の同定はなし)。延期手術を1ヶ月後に予定せざるを得なかったため、研究事務局を相談し、本来第 17 週に予定していた治療 (II-3) を 1/24 (第 16 週に相当) から開始した。	事務局了承
S041018	15 週目に二期手術	16 週目に二期手術	初期化学療法終了後、白血球、血小板の回復に時間がかかり、8/9 に白血球 >2000/mm <sup>3</sup> 、血小板 >10 万/mm <sup>3</sup> と確認し、8/10 に手術となった。	事務局了承

6. 外科 CRF 13 症例返却あり。その内 7 症例は手術施行せず。

外科治療委員からの詳細提示要望項目

症例番号	項目	理由(担当医コメント)
S041018	非感染ながらも創治癒に 21 日を要した理由	血管損傷があり、血流障害を起こしていた。 また、創自体は問題なかったが、ドレーン挿入部が一部感染を起こした。

7. 放射線 CRF 12 症例返却あり。その内 5 症例は放射線施行せず。

問題点を以下に示す

①総線量の不遵守

症例番号	プロトコール上	実際の総量	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041007	0 or 45 Gy	39.6 Gy	正常組織の耐容線量について、化学療法併用時には5Gy程度低く線量を上限とすることが望ましい。という記載があるため、脊髄線量を考慮し総線量39.6Gyで終了した。	事務局了承
S041008	55.8 Gy	50.4 Gy	放射線治療医との相談時に MRI 画像上質的、臨床的に CR とみなして良いとの議論から、総線量を 50.4Gy と設定し治療を行った。 RECIST による病変計測では異常信号部位が残存するため、SD と報告したため矛盾が生じた。	注意喚起
S041013	55.8 Gy	45 Gy	治療計画では 45~55.8Gy で予定されていた。放射線照射中の画像で変化を認めず副作用の点を放射線医師が考慮され45Gy終了した時点で休止し終了となりました。プロトコールで 55.8Gy となっている事を確認してませんでした。	注意喚起

②開始時期の不遵守 : A-2arm は治療開始 17 週目より IE 療法(6コース目)と同時、B-arm は 5コース目の VDC 療法の DXR 投与終了翌日から。

症例番号	arm	DXR 終了日	放射線開始日	理由(担当医コメント)	事務局検討結果
S041007	B-1	2005/11/30	2006/1/4	10/12 に髄液漏れに対する手術を施行しており年内は同部位への照射を回避するのが適当と考えました。	事務局了承

③総治療期間の不遵守

該当なし

④標的容積の不遵守

放射線治療委員会から別途報告

## 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治療期間中または終了後 30 日以内の死亡 :なし
- ③Grade4 の非血液毒性 :1 件以下に示す

症例番	コース	毒性	対応(担当医コメント)	事務局検討結果
S041018	I-3	高CPK血症	Day5 の VDC 投与後、血液データ上 CPK4328 IU/L と高値あり。自覚症状、身体所見に異常なし。自然に正常値に。	効果安全性委員へ提出し、コメントいただいている。*

\* 効果安全性委員からのコメント:試験治療の継続には支障がないと考えます。

腎障害を伴っていたか、輸液量を増やすなどといった対処は行わずに低下したのか？  
 今度同様の事象が発生した際の対処の参考になる情報が必要。

### 2. 有害反応/有害事象(化学療法中)

#### ①検査値からの Grading/全コースの最悪値 (対象 20 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
好中球	0	0	0	20
白血球	0	0	0	20
血小板	4	2	5	7
ヘモグロビン	0	3	13	4
GOT	7	8	0	0
GPT	8	5	2	0
ビリルビン	6	1	0	0
低ナトリウム	11	0	0	0
クレアチニン	1	1	1	0
低 Ca 血症	0	1	0	0
高 CPK 血症	0	0	0	1

事務局検討結果  
 血液毒性に関しては Grade4 が多いが、予想された有害事象と考え許容範囲と考える。その他、生化学的検査では Grade3 以下であり許容範囲と考える。

#### ②担当医判定の Grading/全コースの最悪値 (対象 20 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
発熱性好中球減少	0	0	15	0
悪心	3	11	4	0
嘔吐	1	13	4	0
イレウス	0	0	0	0
下痢	1	1	0	0
口内炎	2	3	2	0
血尿	4	1	0	0
感覚性神経障害	2	0	0	0
発熱	0	0	1	0
皮下出血	1	0	0	0
急性胃粘膜病変	0	1	0	0
けいれん	0	1	0	0
深部静脈血栓	0	0	1	0

事務局検討結果  
 全て Grade3 以下であり許容範囲と考える