

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(臨床研究基盤整備推進研究)

〈研究課題名〉

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

平成19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20年(2008年)3月

平成19年度 厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（臨床研究基盤整備推進研究）

総括研究報告書

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

目次

I. 総括研究報告書	1
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 国立がんセンター中央病院 牧本 敦	2
II. 添付資料	5
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 の第 II 相試験」 モニタリングレポート	6
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 相臨床試験」 モニタリングレポート	28
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	49

I. 総括研究報告書

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

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

総括研究報告書

「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」

（臨床研究基盤整備推進研究）

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 臨床試験推進研究等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、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では、小児がんを主として合計6つの臨床試験を運用しているが、本研究にて雇用した若手医師1名および協力者1名は、本研究に関わる横紋筋肉腫、Ewing肉腫、急性リンパ性白血病に対する3つの臨床試験、および神経芽腫に対する2つの臨床試験を担当し、臨床試験のオペレーションとデータ管理に関わる業務を行った。

A. 研究目的

本研究では、小児がん領域におけるエビデンスに基づく医療（EBM）の推進と治療開発、および抗がん剤併用療法の最適化と医療行政への反映、を目的として、以下の多施設共同臨床試験を支援し、データの品質管理を実践する。なお、A-2に記載するふたつの臨床試験の研究成果に関しては、該当する厚生労働科学研究の報告書にて記載する。

1. 臨床試験推進研究「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」に関連する臨床試験
 - (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（JESS 04）
- (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）

2. がん臨床研究事業「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究」に関連する臨床試験

- (1) 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画の早期第II相臨床試験
- (2) 高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第II相臨床試験

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。

3. 具体的な臨床試験の運営

「A. 研究目的」に記載した各臨床試験について、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。また、6ヶ月に1回の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（資料1～3）、グループ研究会議にてグループに還元した。

（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 A-1-(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 20 年 3 月現在 31 例を登録した。臨床試験の品質管理のため、6 ヶ月に一度の定期モニタリングを行い、研究グループへ還元した。平成 19 年 10 月に予定登録症例の半数である 20 症例を対象として中間解析を行った。この結果、有効性においても安全性においても、本試験が問題なく遂行されていることが確認され、引き続き症例登録を継続している。現在の進捗の詳細については、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 A-1-(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 19 年 3 月現在 47 例を登録した。試験を中止するような重大な問題は起こっていない。この詳細については、資料 2. 「JESS04 定期モニタリングレポート」を参照のこと。

上記 A-1-(3)「TCCSG-L0416」に関しては、平成 16 年 11 月にキックオフミーティングを行い、平成 18 年 1 月に予定登録症例 150 例の登録を完

了した。現在、150 例全例を登録終了し、最終解析の作業中である。現在の進捗の最新状況については、資料 3. 「L0416 定期モニタリングレポート」を参照のこと。最終解析結果については、厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究）「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」の研究報告書に分担研究報告として記載する。

D. 考察

上記の臨床試験の実行を通し、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。

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するために、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。

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。若手医師 1 名および協力者 1 名は、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫、急性リンパ性白血病に対する 3 つの臨床試験、および、神経芽腫に対する 2 つの臨床試験を担当し、臨床試験のオペレーションとデータ管理に関わる業務を行い、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

論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 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

2007 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済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小児外科	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:	木原 美和		

モニタリング対象: 2007 年 12 月 28 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: 2008 年 1 月 26 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、JRSG 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 JRSG 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

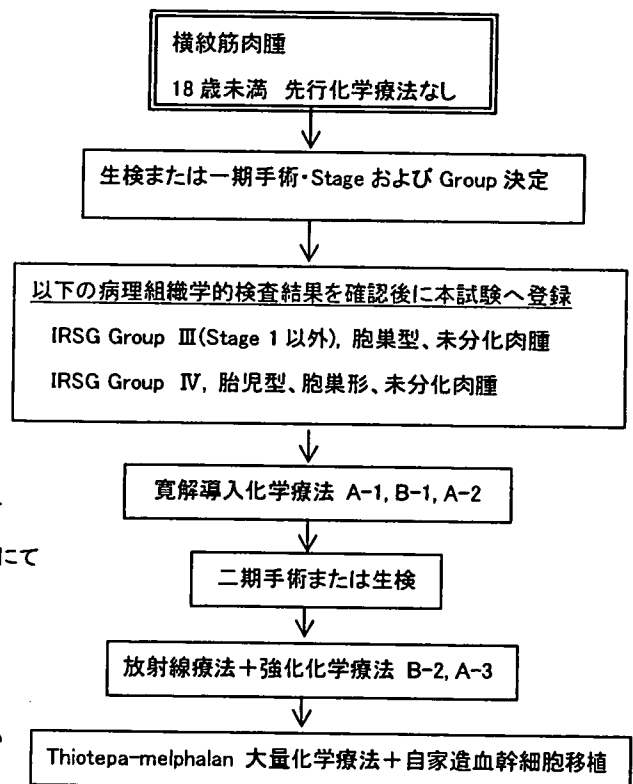
予定登録数: 40 例、登録期間: 4 年 6 ヶ月、追跡期間: 登録終了後: 3 年、総研究期間: 7 年 6 ヶ月

○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

2007 年 12 月 28 日現在、予定登録数の 72.5% (29 例) が登録。現時点の予定登録数の 87.8%。



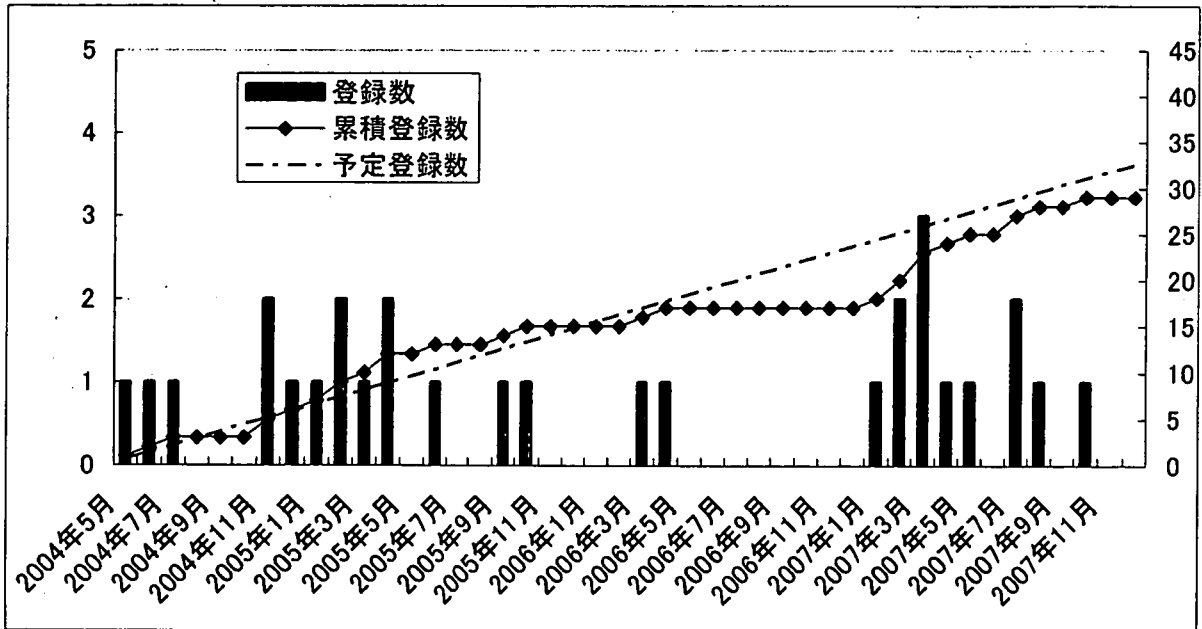
I. 登録状況

●IRB 承認施設:参加施設 72 施設中 54 施設

症例登録数(29 症例) ...2007 年 12 月 28 日現在

登録番号	施設名	登録番号	施設名
S031001	[Redacted]	S031016	[Redacted]
S031002	[Redacted]	S031017	[Redacted]
S031003	[Redacted]	S031018	[Redacted]
S031004	[Redacted]	S031019	[Redacted]
S031005	[Redacted]	S031020	[Redacted]
S031006	[Redacted]	S031021	[Redacted]
S031007	[Redacted]	S031022	[Redacted]
S031008	[Redacted]	S031023	[Redacted]
S031009	[Redacted]	S031024	[Redacted]
S031010	[Redacted]	S031025	[Redacted]
S031011	[Redacted]	S031026	[Redacted]
S031012	[Redacted]	S031027	[Redacted]
S031013	[Redacted]	S031028	[Redacted]
S031014	[Redacted]	S031029	[Redacted]
S031015	[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

	件数
未回収 CRF 督促	77
督促に対する回答なし	12

未回収 CRF ありの症例: S031005()・・・大量化学療法後の追加手術、放射線の施行不明。
追跡調査の提出一切無し。CLF の返答無し。

S031007()

S031013()

S031016()

S031028()

3. CRF 不明点・未記入の問い合わせ(CLF)と回収状況

	件数
CLF 発行	161
CLF に対する回答まち	0

Ⅲ. データ集積・解析結果

対象： 29 例 （2007 年 12 月 28 日までの登録症例）

1. 適格性について検討が必要な症例（プロトコール P23 5. および P43 9-1 参照）

※ 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	登録日: 2004 年 5 月 31 日 登録の際に使用された検査データ: 2004 年 5 月 11 日 白血球数: 5,400/mm ³ 好中球数: 2,916/mm ³ 血小板数: 22.7 × 10 ⁴ /mm ³ GPT: 16 IU/L T-Bil: 0.23 mg/dl Cr: 0.45 mg/dl 5 月 11 日→5 月 26 日に変更 白血球数: 19,700/mm ³ 好中球数: 16,942/mm ³ 血小板数: 42.4 × 10 ⁴ /mm ³ GPT: 16 IU/L T-Bil: 0.21 mg/dl Cr: 0.32 mg/dl	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つて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。	問題ない。 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。
S031003	代諾者の同意なし	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。	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。
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	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次次第再度症例登録票を FAX するように電話にて伝える。 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。	問題ない。
	適格規準③緊急照射の有無にチェックなし	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。	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。	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。	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、クリアチニ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、クリアチニ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。
S031024	JRSG 登録:2007 年 4 月 13 日 高リスクプロトコルへの登録:2007 年 4 月 13 日 担当医コメント:「外科報告用紙の記載事項を確定するのに時間を要したため、JRSG の不適格症例となってしまいました。さらに、永久標本では横紋筋肉腫の確定診断が得られませんでした。」	高リスクプロトコルへの登録は、JRSG 番号発行後に行われたため、特に問題はなく症例登録された。但し、JRSG 事務局への外科治療報告用紙の送付は後日行われた。	当該施設への注意喚起を行った。

2. 治療経過要約 (2007年12月28日現在 CRF 回収済みのもの)

プロトコール治療中 4症例	A-1	0
	B-1	0
	A-2	1
	二期手術	0
	B-2	1
	A-3	0
	HDC	2
	追加手術 or/and 放射線	0
プロトコール治療完了または中止 24症例 *1 症例プロトコール治療完了か、中止か分からず。	完了	12
	生存 (2007年6月~12月までの間に生存が確認出来ている症例)	6
	死亡	4
	中止	12
	生存 (2007年6月~12月までの間に生存が確認出来ている症例)	3
	死亡	1

～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
- S031016:プロトコール以外の治療施行のため
- S031018:診断違い
- S031019:B-1 開始基準に達しない
- S031022:骨髄の回復が遅く、造血幹細胞の採取が出来なかったため
- S031023:プロトコール規定外の治療をおこなったため
- S031024:診断違い
- S031025:次コース開始基準に達しない

～死亡原因～

- S031003:原病死
- S031004:原病死
- S031013:原病死
- S031014:原病死
- S031015:原病死

3. プロトコル中止の妥当性の検討が必要な症例

(プロトコル P40 7-3-3 参照)

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。一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。 JRSG-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。
S031021	A-2(3 コース目)治療開始:2007 年 5 月 9 日 二期手術施行日:2007 年 6 月 21 日 B-2(4 コース目)治療開始:2007 年 7 月 18 日	「プロトコル 7-1-2-4) 治療スケジュールに関する規定」には、「手術をはさむレジメンの開始日の間隔は 5 週間とする。」とある。手術前コース開始から二期手術までが 44 日、手術後から次コース開始日までが 27 日となっている。合計 71 日となりプロトコル記載の 5 週間を上回る。中止基準に抵触。	手術前も手術後も期間が長過ぎる理由を確認する必要がある。その理由によって、対応を考える。

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
S031026	A-2(3 コース目)治療開始:2007 年 9 月 4 日 二期手術施行日:2007 年 10 月 10 日 B-2(4 コース目)治療開始:2007 年 10 月 23 日	「プロトコール 7-1-2-4) 治療スケジュールに関する規定」には、「手術をはさむレジメンの開始日の間隔は 5 週間とする。」とある。手術前コース開始から二期手術までが 37 日、手術後から次コース開始日までが 13 日となっている。合計 50 日となりプロトコール記載の 5 週間を上回る。中止基準に抵触。	手術前の期間が長くなった理由が、化学療法の有害事象などによるものか、手術日設定の問題か、などを確認する必要がある。その理由によって、対応を考える。
	A-3(5 コース目)治療開始:2007 年 11 月 20 日 HDC 登録日:2008 年 1 月 7 日 HDC 開始予定日:2008 年 1 月 9 日	A-3(5 コース目)開始日から 49 日目の 2008 年 1 月 7 日に HDC 開始報告書がデータセンターへ届き、1 月 9 日より HDC 治療開始との報告があった。プロトコールには「A-3 コース開始日から数えて 43 日目になっても大量化学療法前登録が完了できない場合は、プロトコール治療中止とする。」とあるため、HDC 登録不適格としたが、HDC の開始に関しては、該当施設の担当医の判断に任せた。中止基準に抵触。	プロトコールで定めた治療間隔設定に問題があることも考えられる。HDC 実施の有無などの確認を行った上で、検討する。

4. 背景因子

* ()内は登録後に横紋筋肉腫とは異なる診断が得られた例

年齢	10 歳未満: 16 (2) 10 歳以上: 13 (1)	Group	Group III: 11 (2) Group IV: 18 (1)
性別	男: 14 (3) 女: 15	原発部位	後腹膜: 5 (1) 副鼻腔: 5 陰茎: 1 傍脊椎: 1 下腿: 2 腹膜: 1 骨盤内/膀胱: 2 骨盤内: 1 大腿: 3 鼻腔、副鼻腔、眼窩: 1 肘・その周囲: 1 鼻咽頭: 1 (1) 咽頭周囲: 1 副鼻腔間隙間部: 1 肛門: 1 横隔膜: 1 不明: 1 (1)
組織	胎児型: 8 胞巣型: 18 (2) 未分化肉腫: 3 (1)	転移巣 (複数選択)	胸水: 3 領域リンパ節: 9 (1) 髄膜: 1 骨髄: 5 (1) 骨: 2 大網: 2 腹水: 4 肺: 4 (1) 腹膜: 2 横隔膜: 1 肺門部: 2 頸部: 1 皮下: 1 遠隔リンパ節: 5 縦隔: 3 脾臓: 1 頸部: 1 (1) 腎臓: 2 (1) 肝臓: 2 (1) 骨盤内: 2 脊椎: 1 (1) 皮膚: 1 (1) 脳: 1 胸膜: 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。

(プロトコル P35 7-2 および P36 7-3 参照)

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	+20 (二期手術あり)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> B-1A-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	+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。→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	临床上必要な逸脱
S031015	B-2	+22	<p>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。</p> <p>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。</p>	詳細の調査を要する。

② 投与開始規準の不遵守 (プロトコール P36 7-3-1 参照)

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 IU/L(Grade2)	同上
S031013	B-2	GOT	87 IU/L(Grade2)	同上
		GPT	140 IU/L(Grade3)	同上
	A-3	好中球	$500/\text{mm}^3$	同上
		GOT	106 IU/L(Grade3)	同上
		GPT	205 IU/L(Grade3)	同上
S031023	A-2	GPT	105 IU/L(Grade2)	同上
	B-2	好中球	$512/\text{mm}^3$	同上
S031027	A-2	GPT	117 IU/L(Grade2)	同上
	B-2	GPT	110 IU/L(Grade2)	同上

③ 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 (プロトコール P36 7-3-1 参照)

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	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
S031020	IFM	1500	1400(-6.7%)	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 (プロトコール P30 7-1-4 参照)

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
S031020	TEPA	160(Day-5)	投与なし (担当医コメント: 8/23 で T-bil 1.1、GOT 240、GPT 234 と肝障害、全身状態不良のため、投与中止としました。)	「全身状態不良」の詳細を確認する必要がある。その内容により、対応を検討する。
	LPAM	57(Day-5)		
	TEPA	160(Day-4)		
	LPAM	57(Day-4)		
	PBSCT		Day-4 に移植施行。	同上

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 と同量投与行っている

投与量変更規準の不遵守 (プロトコール P37 7-3-2 参照)

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

④ 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。(プロトコール P31 7-1-5 参照)

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篩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。	临床上必要な逸脱

検査と評価項目スケジュール時期の不遵守 (プロトコール P43 9. 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3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3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
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
S031021	B-1	Ca	注意喚起
S031017	完了後3ヶ月	尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起