

症例番号	コース	項目	高リスク事務局検討結果
S031017	完了後4ヶ月	尿蛋白、尿糖、U-WBC、U-RBC	注意喚起
S031023	A-1	Mg	注意喚起
	B-1	TP	注意喚起
	B-2	TP、胸部 X-P、12誘導 EKG	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

評価時期の不遵守（各検査項目時期についてはプロトコール P43 9. 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
S031013	完了後9ヶ月	完了後7ヶ月21日		注意喚起

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
 ③ Grade4 の非血液毒性 : 17 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どうかが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どうかが再検討が必要と思われる。
S031011		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。

S031012	A-3	口内炎	<ul style="list-style-type: none"> ・化学療法及び放射線療法両方による口内炎を考える ・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 ・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。 ・白血球の回復に比例して軽快した 	報告受領済み。全施設への周知は必要無いと判断した。
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	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。	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	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。	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	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。	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	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の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。	報告未受領。 放射線委員会と共同で検討することとする。

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療に至った。	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。
S031019	A-1	口内炎	放射線による咽頭嚥下困難：咽頭、喉頭に照射野がかかっていたため、口内炎・粘膜障害が強すぎてしまいました。B-1 コース予定日より 15 日延期した時点 (3/19) でも経口摂取可能なのはジュース 1 日、数十 ml、プリンも飲み込むと痛いという状態で高カロリー輸液を離脱できないでいます。	予想される有害事象であり全施設への周知は不要と判断した。
S031020	A-1	便秘	VCR2 回目を投与後、便秘から持続する腹痛を認め、腹部 X 線にて麻痺性イレウスの合併と診断し、Grade4 となりました。そのため絶食と高カロリー輸液、パントール投与、肛門ブジーによる減圧による減圧保存的治療を行い約 1 週間の経過で改善しました。プロトコールに従い、2クール目の B-1 コースは VCR を 50% に減量し、その後は便秘、イレウスの合併はありませんでした。	同上

2. 有害反応/有害事象

1) 化学療法中(対象:28 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	28
好中球	0	0	0	28
ヘモグロビン	0	2	16	10
血小板	0	2	18	8
GOT	5	6	11	0
GPT	4	7	11	0
T-Bill	2	1	1	0
低マグネシウム血症	8	2	0	0
低ナトリウム血症	13	0	6	0
クレアチニン	0	1	0	0
低カリウム血症	0	0	3	1
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
問題なし

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	23	0
口内炎	2	3	9	3
悪心	1	6	20	0
嘔吐	4	15	5	0
便秘	1	10	4	1
下痢	5	7	3	0
疲労	6	9	9	3
疼痛	4	0	10	1
SIADH	0	0	2	0
感覚性神経障害	0	2	1	0
頻尿/尿意切迫	1	2	1	0
血尿	4	0	3	0
イレウス	0	3	4	0
放射線皮膚炎	5	0	3	3
アレルギー反応/過敏症	0	0	0	1
脱毛	0	1	0	0
体重減少	0	1	1	0
味覚障害	0	0	1	0
発疹	0	1	0	0
不眠症	0	0	1	0
気分変動 不安	0	0	1	0
うつ	0	1	0	0
Stevens-Johnson 類似	0	1	0	0
放射線による咽頭嚥下困	0	0	1	0
放射線による粘膜炎	0	1	1	0
蛋白尿	0	1	0	0
全身におよぶ紅斑	0	0	1	0

事務局検討結果
前回モニタリング以降、新たな問題は生じていない

2) 二期手術、追加手術(対象:11 症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
低血圧	0	1	0	0
高血圧	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0
消化管の瘻孔	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0
消化管吻合不全	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0
出血	0	0	0	0
血腫	1	1	0	0
術中損傷	0	0	0	0

事務局検討結果
問題なし

感染 (Grade3 または Grade4 の好中球増多を伴うもの)	0	0	1	0
疼痛	2	4	0	0
無呼吸	0	0	0	0

3) 大量化学療法(対象:14 症例)

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	14
好中球	0	0	0	14
ヘモグロビン	0	2	8	2
血小板	0	1	9	4
血栓性微血管症	0	0	0	0
GOT	5	0	1	0
GPT	4	2	1	0
T-Bill	1	0	0	0
低マグネシウム血症	3	1	0	0
低ナトリウム血症	5	0	1	0
クレアチニン	0	0	0	0
低アルブミン血症	1	5	0	0
低カルシウム血症	0	1	0	0

事務局検討結果
問題なし

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	4	0	0	0
下痢	4	4	4	0
口内炎/咽頭炎	1	1	11	0
感染	0	0	11	0
浮腫	1	4	0	0
悪心	1	2	10	0
嘔吐	3	5	6	0
便秘	0	2	2	0
疲労	0	2	9	2
疼痛	4	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	2	0	1	0
イレウス	0	0	1	0

事務局検討結果
問題なし

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
放射線皮膚炎	4	2	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
味覚障害	0	1	0	0
低酸素血症	0	0	1	0

4) 追跡調査期間中

1ヶ月(対象:10症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	0	0	2	2
好中球	2	0	2	2
血小板	2	0	2	1
GPT	0	1	0	0
聴覚障害	1	0	0	0
消化管その他(舌に腫瘍)	0	1	0	0

2ヶ月(対象:10症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	1	2	0	1
好中球	2	0	2	1
血小板	2	0	2	0
ヘモグロビン	0	1	0	0
尿細管障害	1	0	0	0

3ヶ月(対象:10症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	0	3	0	1
好中球	0	2	2	1
血小板	1	1	1	1
ヘモグロビン	0	0	1	0
T-Bill	0	1	0	0
尿細管障害	1	0	0	0

事務局検討結果

問題なし

4ヶ月(対象:10症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	0	3	0	1
好中球	1	3	0	1
血小板	2	1	1	1
ヘモグロビン	0	0	1	0
T-Bill	0	1	0	0
心血管	0	0	0	1

5ヶ月(対象:9症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	1	2	0	0
好中球	2	2	0	0
血小板	2	0	1	0
ヘモグロビン	0	1	0	0
T-Bill	0	1	0	0
腎尿細管障害	Grade なし			

6ヶ月(対象:9症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	3	0	0	0
好中球	2	2	0	0
血小板	2	0	1	0
ヘモグロビン	0	1	0	0
T-Bill	0	1	0	0

12ヶ月(対象:8症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	0	1	1	0
好中球	3	2	1	0
血小板	3	0	0	0
月経不順	0	0	1	0

18ヶ月(対象症例:6症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球	2	1	0	0
血小板	2	0	0	0
月経不順	0	0	1	0
甲状腺機能低下症	0	1	0	0

24ヶ月(対象症例:6症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球	1	0	0	1
好中球	1	0	0	1
血小板	3	0	0	1
甲状腺機能低下症	0	1	0	0
性腺機能低下	0	1	0	0
大腿骨頭壊死	0	0	1	0
白内障	0	1	0	0

30ヶ月(対象症例:2症例)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
甲状腺機能低下症	0	1	0	0
月経不順	0	0	1	0
大腿骨頭壊死	0	0	1	0
角膜びらん・角膜炎	1	0	0	0

* 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. JRSG 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。
4. 3年前のデータセンターの FAX 番号で送信されてくる場合があります。症例登録の時等、迅速に対応出来ない場合がございますのでご確認の上、FAX 送信ください。現在の FAX 番号は、03-3542-1007 です。よろしくお願い致します。

2007 年度第 2 回定期モニタリングレポート

JESS041

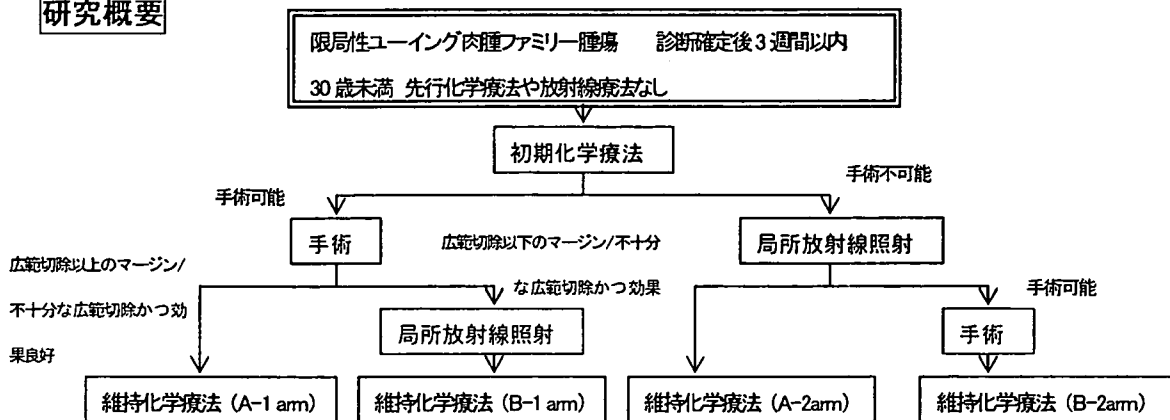
限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相臨床試験

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: 木原 美和	統計担当: 大橋 靖雄

モニタリング対象: 2007 年 12 月 28 日までに回収された CRF

提出日: 2008 年 1 月 25 日 研究事務局、グループ代表、効果安全性評価委員

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

2008 年 1 月 11 日現在、予定全登録数の 83.0% (44 例) が登録。現時点の予定登録数の 83.0%

I. 登録状況

1. 施設 IRB 承認施設数

34 施設中 33 施設 * IRB 未承認施設: [REDACTED]

2. 必須文書未提出施設

なし

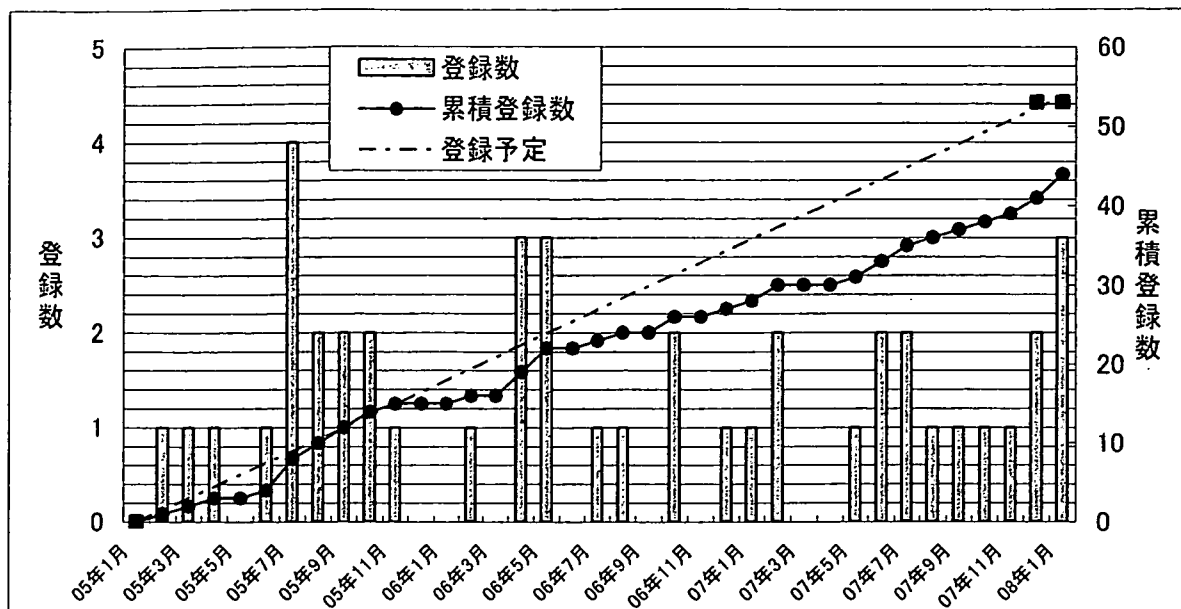
3. 症例登録数(43 症例)----2008 年 1 月 21 日現在

登録番号	施設名	登録番号	施設名
S041001	[REDACTED]	S041023	[REDACTED]
S041002	[REDACTED]	S041024	[REDACTED]
S041003	[REDACTED]	S041025	[REDACTED]
S041004	[REDACTED]	S041026	[REDACTED]
S041005	[REDACTED]	S041027	[REDACTED]
S041006	[REDACTED]	S041028	[REDACTED]
S041007	[REDACTED]	S041029	[REDACTED]
S041008	[REDACTED]	S041030	[REDACTED]
S041009	[REDACTED]	S041031	[REDACTED]
S041010	[REDACTED]	S041032	[REDACTED]
S041011	[REDACTED]	S041033	[REDACTED]
S041012	[REDACTED]	S041034	[REDACTED]
S041013	[REDACTED]	S041035	[REDACTED]
S041014	[REDACTED]	S041036	[REDACTED]
S041015	[REDACTED]	S041037	[REDACTED]
S041016	[REDACTED]	S041038	[REDACTED]
S041017	[REDACTED]	S041039	[REDACTED]
S041018	[REDACTED]	S041040	[REDACTED]
S041019	[REDACTED]	S041041	[REDACTED]
S041020	[REDACTED]	S041042	[REDACTED]
S041021	[REDACTED]	S041043	[REDACTED]
S041022	[REDACTED]	S041044	[REDACTED]

* 2 例以上症例登録の施設

- [REDACTED]8 症例
- [REDACTED]5 症例
- [REDACTED]4 症例
- [REDACTED]4 症例
- [REDACTED]3 症例
- [REDACTED]2 症例
- [REDACTED]2 症例
- [REDACTED]2 症例
- [REDACTED]2 症例
- [REDACTED]2 症例

図1 集積ベース



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

	件数
未回収 CRF 督促	59
督促に対する回答なし	3

CRF 未回収症例: S041008、S041018()

S041027()

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	94
CLF 回答まち	2

4. CRF レビュー

研究事務局レビュー: 2008 年 1 月 8 日

Ⅲ. データ収集・解析結果

対象: 41 例 (2007 年 12 月 28 日までの回収分)

1. 適格性について検討が必要な症例 (プロトコル P16 5.1. 参照)

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ル治療中止となる。	不適格症例
S041023	中央病理診断にてユーイング肉腫ファミリー腫瘍が否定された。(紡錘細胞肉腫)	2006/7/30 プロトコル治療開始し、左記理由から 2006/11/9 プロトコル治療中止となる。	不適格症例
S041031	診断が変更されたため。 (横紋筋肉腫)	2007/5/23 プロトコル治療開始し、左記理由から 2007/5/30 プロトコル治療中止となる。	不適格症例
S041039	病理組織が ESFT ではない。 (紡錘細胞肉腫)	2007/11/9 プロトコル治療開始し、左記理由から 2007/11/28 プロトコル治療中止となる。	不適格症例

2. 治療経過要約(治療開始日からの予想)

プロトコル治療中	初期化学療法	4	*中止理由 登録後不適格: S041010, S041015, S041023, S041031 S041039
	維持化学療法前半	5	
	維持化学療法後半	4	
プロトコル治療完了 又は中止	完了	17	進行: S041001, S041009 転院: S041002 同意撤回: S041020 他施設の治療を希望: S041006 放射線治療中の有害事象: S041025
	中止*	11	

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 P38 7.2.2 参照)

症例 No	項目	担当医コメント	事務局検討結果
S041008	B-1armで治療第26週又は第38週の時点でSDの場合、プロトコル治療中止 → 中止せずプロトコル続行	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、GradeIV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
S041025	骨髄回復遅延により総治療期間が80日以上となった。→プロトコル中止	好中球減少のため、放射線治療が断続となり、総治療期間が80日以上がみられたため。	プロトコル中止。 (放射線治療研究時事務局からプロトコル治療中止が妥当との見解を得た。)
S041016	B-2arm、II-4(18W)開始からDay21で手術施行。手術後65日で次コースI-4(23W)を開始。	手術の合併症でOpe後化学療法までかなり時間が空いてしまいました。この症例をプロトコル中止になるか、どうか事務局に判断をお願いしたいと思います。	事務局了承

4. 背景因子

年齢	0~10歳: 8 11~20歳: 23 21~30歳: 10	病理診断(中央診断) 返却症例: 33 未返却: 2 中央診断未提出症例 S041016、S041028 S041037	ESFT: 30 (うちPNET: 1/ possible ESFT: 2) その他: 3 (紡錘細胞肉腫: 2 / 小円型細胞肉腫 NOS: 1 リンパ芽球性リンパ腫: 1)
性別	男: 24 女: 17	原発部位 *2例: 症例登録後試験中止の為不明	脛骨:3 肋骨:3 傍脊髄:1 腸骨:2 硬膜:1 仙骨:1 胸椎:3 大腿骨:4 右肺上葉:1 頭蓋骨:3 恥骨:3 腓骨:2 橈骨:1 骨盤内:2 下腿:1 腰椎:1 肩甲骨:2 胸膜:1 縫工筋:1 右腎:1 尺骨:1 右腰部:1 前縦隔:1

5. プロトコル逸脱の可能性のある症例 (プロトコル P39 7.2.2 及び プロトコル P39 7.3.2 参照)

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
S041004	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。
S041007	II-2	+20	I-2 終了後、髄液漏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。
S041019	II-3		(データセンターコメント) A-1arm 施行。手術前コース(I-3)開始からDay27で手術施行し、手術後24日で次コース(II-3)開始。手術後の化学療法開始が規定の期間を超えている。 (担当医コメント) 手術としては、2006年8月16日に腫瘍切除を行いました。加えて複合遊離組織移植(腓骨+皮弁+内外腓腹神経)を行いました。左下腿の皮膚欠損に対して、植皮術を2006年9月1日に計画的に行いました。その術後経過を見て術後維持療法を開始しましたので、規定の期間を超えました。	事務局了承
S041024	II-1	-4	WBCの改善が著明であったため。	注意喚起
S041018	II-3	+7	(データセンターコメント) A-1arm 施行。手術前コース(I-3:12w)開始からDay30で手術施行し、手術後14日で次コース(II-3:17w)開始。プロトコルには、「手術をはさむレジメンの開始日の間隔は最長5週間とする。」とあり、許容期間の記載がない。	事務局了承

② コース開始基準の不遵守 (プロトコル P39 7.3.1. 参照)

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/mm³以上
- ・ 血小板数が5万/mm³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 No	該当コース	項目	検査値	事務局検討結果
S041003	I'-1	GPT	76IU/L (Grade2)	注意喚起
S041004	I-4	好中球	未検査	注意喚起

症例 No	該当コース	項目	検査値	事務局検討結果
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 ³	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 ³	注意喚起
	I-3	好中球	255/mm ³	注意喚起
S041023	I-2	GPT	107IU/L (Grade2)	注意喚起
S041008	II-6	Cr	未検査	注意喚起
	II-7	好中球	未検査	注意喚起
	I-3	好中球	400/mm ³	注意喚起
	I-4	好中球	200/mm ³	注意喚起
S041022	II-5	好中球	未検査	注意喚起
S041016	II-3	Cr	1.9mg/dl (Grade2)	注意喚起
	II-4	Cr	2.2mg/dl (Grade2)	注意喚起
	I-1	K	2.9mEq/L (Grade3)	注意喚起
	I-3	好中球	100/mm ³	注意喚起
S041030	II-1	アルブミン	2.89 (Grade2)	注意喚起
	II-2	好中球	130/mm ³	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。(プロトコール P23 7.1.3. 参照)

投与量 VCR:1.5mg/m²(MAX2.0mg) DXR:37.5mg/m² CPA:1200mg/m² IFM:1800mg/m² VP-16:100mg/m²

症例 No	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

症例 No	該当コース	薬剤名	計算量 (mg)	実際量 (mg)	事務局検討結果
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
S041011	I'-1	DXR	0	27	逸脱
			(担当医コメント) 治療前半での DXR 誤投与(減量)を補う為。		
	I'-2	DXR	0	30	逸脱
			(担当医コメント) 治療前半での DXR 誤投与(減量)を補う為。		
I'-3	DXR	0	30	逸脱	
		(担当医コメント) 治療前半での DXR 誤投与(減量)を補う為。			
I'-4	DXR	0	30	逸脱	
		(担当医コメント) 治療前半での DXR 誤投与(減量)を補う為。			
S041017	I'-1	CPA	1800	1900(+5.5%)	注意喚起
S041023	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
S041024	II-2	VP-16	170	160(-6%)	注意喚起
S041021	I'-3	CPA	1800	1650(-8.4%)	注意喚起
	I'-4	CPA	1800	1650(-8.4%)	注意喚起
S041029	II-5	VP-16	160	150(-6.3%)	注意喚起

④ 投与量変更規準の不遵守 (プロトコル P39 7.3.2.1. 参照)

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
S041017	II-7	開始遅延	IFM	2200	2700	注意喚起
			VP-16	120	150	注意喚起
S041024	II-4	開始遅延 (+8)	IFM	2400	3000	注意喚起
			VP-16	130	160	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 (プロトコル P45 9.2 参照)

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

症例 No	該当コース	検査項目	事務局検討結果
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
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
	II-5	Ca 値	注意喚起
S041011	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
	二期手術	好中球・Mg 値	注意喚起
S041012	I-3	12 誘導 EKG	注意喚起
	二期手術	Mg 値	注意喚起
S041014	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
	II-3	尿糖・尿蛋白・U-WBC・U-RBC	注意喚起
S041005	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
S041018	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