

症例 No	施設名	早期強化療法終了後の判定	未施行理由(担当医コメント)	事務局検討結果
L0416055		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416059		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416102		完全寛解	治療終了前の骨髄穿刺実施せず。	違反 primary end point 評価 不能
L0416116		完全寛解	当科の不注意によるものです。	違反 primary end point 評価 不能
L0416121		完全寛解	骨髄検査施行前に中枢神経治療相に入ってしまったためです。	違反 primary end point 評価 不能
L0416126		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416127		完全寛解	感染により予定より若干遅れており、現在早期強化療法終了後、骨髄抑制状態にあります。回復しだい骨髄検査を行う予定です。	許容範囲
L0416132		完全寛解	早期強化療法 A 後の骨髄穿刺を実施しませんでした。	違反 primary end point 評価 不能
L0416135		完全寛解	合併症の対応に追われているうち抜けてしまいました。	違反 primary end point 評価 不能
L0416137		完全寛解ではないが進行中	早期強化相後の骨髄検査を行なわなかったため寛解の判定不能。	違反 primary end point 評価 不能
L0416148		完全寛解	記載なし。問合せに返答なし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416086		完全寛解	<データセンターコメント> 完全寛解の定義(4.3.1)の④にチェックなし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416106		完全寛解	<データセンターコメント> 完全寛解の定義(4.3.1)の③、④にチェックなし。	違反 primary end point 評価 不能
L0416128		完全寛解	<データセンターコメント> 完全寛解の定義(4.3.1)の④にチェックなし。	違反 primary end point 評価 不能

⑥治療コース逸脱症例

症例 No	施設名	理由	データセンターコメント	事務局検討結果
L0416032	[REDACTED]	<p>当初、初期リスク判定は、「TCCSG 登録時の検査値」の WBC と年齢からリスク判定画面に反映されるようになっていた。登録後に WBC の変動が考えられるため、「リスク判定データ」画面に治療開始前の WBC を入力する欄を追加した。それ以前の症例 54 症例に修正依頼として再調査を行ったところ、WBC の検査値が大幅に違いリスクが変わってしまった。初期リスク及び、Day8 リスク共に SR→HR へ変動。治療コース・寛解導入療法 A を施行したが、寛解導入療法 B を施行すべきであった。</p>	<p>プロトコル 4.2.1②には、「初期リスク分類に用いる白血球数は、治療実施施設の検査による治療開始前の最高白血球数を用いる。」と記載はされているが、画面上に最高白血球数の入力を行ってほしいという記載がなく、配慮が足りなかった。</p>	<p>許容範囲 プロトコルと CRF の不整合</p>

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 : 0
 ② 治療期間中または治療終了 30 日以内の死亡 : 0
 ③ Grade4 の非血液毒性 : 29

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416003		寛解導入療法 A	ALT 上昇	ALT 1029IU/l	想定内の重篤な有害事象
L0416015		早期強化療法 B	発熱性好中球減少症	5月13日夜より発熱、12日のWBC 100/ μ l, Neutro40/ μ l。PAPM/BP,G-CSFにて加療し軽快。	想定内の重篤な有害事象
L0416019		寛解導入療法 A	高コレステロール血症	T-chol 値が 598mg/dl となったが治療終了とともに軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416019		寛解導入療法 A	高トリグリセリド血症	トリグリセリド値が 4040mg/dl となったが、治療終了とともに軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416021		早期強化療法 A	輸血によるアナフィラキシー	早期強化療法 A の骨髄抑制中血小板輸血終了後約 15 分で腹痛、嘔吐。直後より顔色末梢色不良、傾眠傾向、呼吸性喘息出現、血圧の低下なし。サクシゾン投与、大量輸液、気管支拡張剤の吸入、酸素投与施行。採血上アシドーシスを認めメイロン投与。約 10 分で低酸素血症改善、30 分で覚醒、45 分で座位が可能となった。	適正
L0416029		プレドニゾン先行投与 寛解導入療法 A	腰痛	治療前からの痛み。治療とともに、徐々に改善した。寛解導入終了時も、その痛みに対する恐怖から、ADL の拡大はゆっくりであり、リハビリテーションを開始した。入院時からの痛みは、白血病細胞が増殖しての骨髄腔内圧上昇による痛みと判定した。8月29日整形外科受診。正常といわれた。9月1日強化療法時には痛みはほぼなくなったが、姿勢の異常が持続した。10月4日胸腰椎レントゲンで椎体骨変形(多発圧迫骨折、骨粗しょう症)と診断された。永続的な姿勢の異常が予想される。	想定内の重篤な有害事象
L0416042		早期強化療法 B	アレルギー反応	早期強化相 B のロイナーゼ投与開始 30 分で掻痒、膨疹、SpO ₂ の低下を認め、投与中止。その後嘔吐 1 回。ソルコーテフ (300mg i.v.)アタラックス P(12.5mg i.v.)にて軽快。	適正
L0416047		寛解導入療法 A	高トリグリセリド血症	ロイナーゼによる副作用。脂肪制限食とリボクリン投与にて速やかに改善。	想定内の重篤な有害事象
L0416047		寛解導入療法 A	ALT 高値	Day8 のオンピン、3 者髄注後、6 月 13 日より AST,ALT の上昇を認め、6 月 15 日に AST:664,ALT:1433 となり Day15 の投薬を延期した。Grade2 以下になった 6 月 27 日より再開した。	想定内の重篤な有害事象
L0416060		早期強化療法 A	ALT	ALT 972 IU/dl	想定内の重篤な有害事象
L0416078		寛解導入療法 B	高脂血症	全身状態の悪化とともに高脂血症、凝固異常、ロイナーゼの副作用と判断し、高脂血症治療薬を使用。翌週には検査値も正常化したため延期していた化学療法を再開した。この後、高血糖が出現した。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416078		寛解導入療法 B	高血糖	day33 頃から BS300 前後と高値が持続。一時期、500 以上まで上昇した。血糖コントロールのためインスリン投与(持続 div→定期皮下注)を要した。day43 には血糖 100 台で安定し、インスリンも不要となった。原因は PSL によるものと考えられ、漸減中止に伴い改善したと思われる。	想定内の重篤な有害事象
L0416093		寛解導入療法 A	高 TG 血症	1525mg/dl。寛解導入療法の最後でみられた。無治療で軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416100		寛解導入療法 B	ALT 上昇	ダウノマイシン投与後、ALT 値が施設基準値上限の 20 倍を超えた。(上限値 43) 9 月 17 日 515、9 月 20 日 1280。9 月 27 日は 253 で、Grade3 となり、再開基準を満たしていなかったが、小原先生と電話で連絡をとり、VCR は投与した。9 月 29 日は ALT158 と Grade2 になってロイナーゼも再開した。その後は ALT 値は漸減している。9 月 29 日は ALT158 と Grade2 になってロイナーゼも再開した。その後は ALT 値は漸減している。AST も上昇がみられたが、ALT 値ほど著明ではなく(9 月 20 日の 519 が最高、施設基準値上限 38 で Grade3)、こちらで問題になることはなかった。	想定内の重篤な有害事象
L0416109		早期強化療法 A	肝障害(ALT の上昇)	エンドキサンによると思われる肝障害(ALT 1002)を生じた。day 5, 6 の 6MP は中止。肝障害改善後 day 7 から 6MP 再開し、day 22, 23 に 6MP をずらして投与。エンドキサンによると思われる肝障害を生じた。day2 AST 33, ALT 41 day4 AST 899, ALT 717 day5 AST 718, ALT 1002 ↑, 全身状態良好、感染徴候なし → day5, 6 の 6MP は中止、グリチロン 4tab 分 2 を 5 日間のみ使用。day7 AST 99, ALT 452 肝機能改善後し、6MP 再開。AraC は中止することなく 3 週間続行。中止分の 6MP は day 22, 23 にずらして投与した。以降、肝機能は増悪することなく、早期強化療法を終了した。以上の経過から、肝障害はエンドキサンによるものと考えられた。	想定内の重篤な有害事象
L0416117		寛解導入療法 B	ALT 異常値	肝機能異常: GOT 20.0 × ULN(Grade 4)、GPT 20.0 × ULN(Grade 4)、それ以外の肝臓の項目は全て Grade 0。寛解導入療法 B 施行中。day 12 の採血で肝機能異常 GOT 852(20.0 × ULN: Grade 4)、GPT 1334(20.0 × ULN: Grade 4)、LDH 1027、T-Bil 1.0(Grade0)のため、強力ネオミノファーゲン C 静注開始して経過観察。全身状態は良好で、著変なし。翌日には GOT 170(Grade 2)、GPT 980(Grade 3)、LDH 362、T-Bil 1.2(Grade 0)、day 15 の採血では GOT 33(Grade 0)、GPT 443(Grade 2)、LDH 262、T-Bil 0.9(Grade 0)と低下傾向を認めた。day 15 の治療に関しては、東邦大学大森病院の小原先生に指示を仰ぎ、強力ネオミノファーゲン C を併用しつつ、day 15 に予定通り VCR、day 16 に L-aspar をずらして投与する事とした。患者さんの全身状態は著変なく経過している。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416117		寛解導入療法 B	運動性神経障害	11月15日頃からVCRによると思われるサ声あり。軽度反回神経麻痺をみとめた。寛解導入療法終了後徐々に改善。	想定内の重篤な有害事象
L0416118		プレドニゾン先行投与	AST 上昇	治療開始前に既に原疾患の肝浸潤によると思われるGrade3のAST上昇(365)が存在していた。プレドニン開始後にやや改善傾向であった。10/29よりウイルス性上気道炎を発症した後からAST上昇が増悪し、10/31にAST 1024に上昇した。その後はいったんGrade3に改善傾向となるも、day8のitとVCR投与後に再びGrade4に悪化。その後は再び改善傾向となり、11/7には軽快した。	想定内の重篤な有害事象
L0416118		プレドニゾン先行投与	ALT 上昇	治療開始前に既に原疾患の肝浸潤によると思われるGrade3のALT上昇(236)が存在していた。プレドニン開始後にやや改善傾向であった。10/29よりウイルス性上気道炎を発症した後からALT上昇が増悪し、11/2にALT 814に上昇した。その後はいったんGrade3に改善傾向となるも、day8のitとVCR投与後に再びGrade4に悪化。その後は再び改善傾向となり、11/9にはGrade1まで改善した。	想定内の重篤な有害事象
L0416124		寛解導入療法 B	頭蓋内出血	12/5夕方より突如けいれん発作を認め、頭部CTを施行したところ右側頭部に出血性梗塞を認め、左半身の麻痺を認めた。以後グリセオール、水分コントロールにて経過観察を行い12/7より徐々に麻痺は改善傾向にある。現在CTにて新たな出血は認めず、浮腫、梗塞巣の増悪も認めていない。12/13頭部CTにて浮腫は変わらないが出血部の吸収は進んでいた。以後グリセオールの減量を開始、経口摂取も再開の方針とした。頭蓋内浮腫の治療と共に12/21より寛解導入療法を再開した。治療経過中に頭部CTを施行したが増悪は認めなかった。1/20現在、左手背筋の萎縮を認めるが、上下肢の粗大運動に明らかな異常は認めない。治療は早期強化療法Bが進行しているが、初日の髄注時の髄液より細胞数1920/3を認めている。	想定内の重篤な有害事象
L0416128		寛解導入療法 B	肝機能障害 (ALT 上昇)	6MPによると思われるALT上昇がみられたが、黄疸もなく症状はなかった。6MPによると思われるALT上昇で黄疸なく、3日後には121IU/L、更に2日後には61IU/Lと低下した。	想定内の重篤な有害事象
L0416055		寛解導入療法 B	肝機能障害	ALTが7/6(第3週目)に999IU/Lと高値となった。	想定内の重篤な有害事象
L0416103		寛解導入療法 B	ALT	ALT 844IU/DL。特に症状なく、検査上の異常値のみでした。	想定内の重篤な有害事象
L0416109		寛解導入療法 B	ALT 上昇	day9のCY投与後、day11頃からAST、ALT上昇傾向。Day13(10/23)のALTが最高値で996となった。その後次第に低下、正常化した。	想定内の重篤な有害事象
L0416115		寛解導入療法 B	GOT	明らかな臨床症状はなく、休業とタチオン、ユベラ、ウルソの内服により改善した。	想定内の重篤な有害事象

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416115		寛解導入療法 B	GPT	明らかな臨床症状はなく、休薬とタチオン、ユベラ、ウルソの内服により改善した。	想定内の重篤な有害事象
L0416137		寛解導入療法 B	肝機能障害	12/22 AST 782, ALT 1264 入院時より肝脾腫を認めていたが、ステロイド投与開始後より徐々にAST,ALTが上昇傾向となり、初回のVCR投与後2日目 がピークとなった。以後はVCR投与は継続しているがAST,ALTともに下降傾向であり、肝機能障害の原因としては原疾患による浸潤が最も関連が強いと考える。 検査異常のみで患者に症状はなく、原疾患に起因するものと考えたため、治療変更もなし。	想定内の重篤な有害事象
L0416148		早期強化療法 A	ALTの上昇	キロサイド、エンドキサンの影響か。	想定内の重篤な有害事象
		早期強化療法 A	ASTの上昇	キロサイド、エンドキサンの影響か。	想定内の重篤な有害事象

④ Grade3の非血液毒性（予期されないGrade2、Grade3の非血液毒性）：1

症例 No	施設名	該当コース	有害事象名	詳細	事務局検討結果
L0416125		寛解導入療法 B	肺真菌症	12月15日より発熱続き、12/22に胸痛訴えたため、CT施行し、肺真菌症と診断しました。 2008年1月4日に左肺上葉及び左S8の部分切除施行した。真菌同定はできなかった。	想定内の重篤な有害事象

2. 有害反応・有害事象

1) プレドニゾン先行投与

①検査値から Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	8	35	51	31
白血球数	8	20	48	22
顆粒球数	4	5	25	87
血小板数	11	18	68	12
T-Bill	4	0	0	0
AST	16	11	8	4
ALT	16	10	6	4
クレアチニン	4	1	0	0
蛋白尿	2	0	0	0
アミラーゼ	3	1	2	0
高血糖	8	3	3	0

②担当医判定の Grading

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	1	0	0
嘔吐	2	3	0	1
下痢	4	1	0	0
便秘	7	13	4	0
肺炎	0	0	0	0
呼吸困難	0	1	1	0
低酸素血症	0	1	1	0
発熱性好中球減少	0	0	10	1
好中球減少を伴わない感染	3	1	3	0
アレルギー反応/過敏症	2	1	1	0
腫瘍融解症候群	0	0	1	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0
左室機能	1	0	0	0
不整脈	2	0	0	0
気分変動	8	4	0	0
神経障害・運動性	2	1	0	0
神経障害・知覚性	1	1	0	0
痙攣発作	0	0	0	0
発疹/落屑	3	0	0	0
疼痛	4	3	0	1
SIADH	0	0	0	0

③その他の有害事象

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
高Ca血症	0	0	1	0
高尿酸血症	0	0	0	1
高トリグリセリド血症	2	0	0	0
緑内障	1	0	0	0
フィブリノーゲン	0	0	0	1
眼振	0	0	1	0
消化管潰瘍	0	1	0	0
高コレステロール血症	1	0	0	0

2) 寛解導入療法

① 検査値から Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	2	1	29	17	0	2	50	34
白血球数	2	1	19	27	0	1	1	85
顆粒球数	0	0	2	47	0	0	1	85
血小板数	5	10	21	8	7	12	47	13
T-Bill	14	14	3	0	20	37	11	0
AST	19	9	10	1	21	26	17	3
ALT	9	17	18	2	16	23	30	10
クレアチニン	2	1	0	0	2	2	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	5	0	0	0
アミラーゼ	5	2	0	0	3	2	1	0
高血糖	5	4	0	0	5	2	0	1

② 担当医判定の Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	1	4	1	0	3	9	5	0
嘔吐	3	5	0	0	13	13	3	0
下痢	4	3	1	0	11	5	1	0
便秘	6	5	6	0	4	18	13	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2	0
低酸素血症	0	0	1	0	0	1	1	0
発熱性好中球減少	0	0	13	0	0	1	41	1
好中球減少を伴わない感染	2	2	0	0	1	4	1	0
アレルギー反応/過敏症	2	0	0	0	0	1	2	0
腫瘍融解症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0	0	0	0	1
血尿	0	0	0	0	2	1	0	0
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
左室機能	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	2	0	0	0	1	0	0	0
気分変動	3	2	0	0	6	4	0	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	1	2	1	1
神経障害・知覚性	1	0	0	0	1	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1	0
発疹/落屑	0	0	0	0	0	2	0	0
疼痛	3	4	0	0	10	3	2	1
SIADH	0	0	0	0	0	0	2	0

③ その他の有害事象

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
フィブリノーゲン	0	5	25	9	1	8	25	26
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	2	0
緑内障	0	1	0	0	2	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	1	2	5	0	2	0	1
高コレステロール血症	1	2	1	1	0	0	1	0
好中球減少を伴う感染	0	0	1	0	0	0	2	0
高CK血症	0	0	1	0	0	0	0	0
高γ-GTP血症	0	1	1	0	0	0	1	0
低アルブミン血症	0	2	0	0	0	0	0	0
高Ca血症	0	0	0	0	0	0	0	1

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
クッシング様外観	0	0	0	0	0	1	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0
脱毛	0	1	0	0	0	0	0	0
凝固-その他 (低AT-Ⅲ血症)	0	0	1	0	0	0	0	0
心膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	2	0	0
残尿	0	0	0	0	1	0	0	0

3) 早期強化療法

① 検査値から Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ヘモグロビン	1	3	65	33	1	7	19	5
白血球数	0	0	25	76	0	0	1	31
顆粒球数	0	1	8	91	0	0	0	32
血小板数	6	15	67	14	1	6	20	5
T-Bill	22	15	3	0	4	7	1	0
AST	18	22	31	1	5	2	7	0
ALT	21	29	35	4	10	2	6	0
クレアチニン	0	0	0	0	3	0	0	0
蛋白尿	2	0	0	0	4	0	0	0
アミラーゼ	0	1	0	1	0	0	1	0
高血糖	2	0	2	0	1	1	0	0

② 担当医判定の Grading

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
口内炎	2	3	0	0	4	2	2	0
嘔吐	10	9	1	0	2	8	1	0
下痢	8	4	1	0	2	2	1	0
便秘	6	8	3	0	0	4	1	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0	0
低酸素血症	0	0	1	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少	0	0	14	0	0	1	12	1
好中球減少を伴わない感染	0	4	5	0	0	0	2	0
アレルギー反応/過敏症	1	1	1	1	2	2	0	1
腫瘍融解症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系の出血	0	0	0	0	0	0	0	1
血尿	2	0	0	0	0	0	0	0
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
左室機能	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0
気分変動	2	0	0	0	2	2	1	0
神経障害・運動性	0	0	0	0	0	1	0	0
神経障害・知覚性	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1	0
発疹/落屑	1	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	3	0	1	0	1	0	0	0
SIADH	0	0	0	0	0	0	1	0

③その他の有害事象

治療コース	A				B			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
汎血管内凝固症候群	0	0	1	0	0	0	0	0
口唇ヘルペス	0	1	0	0	0	0	0	0
外陰部びらん	0	0	0	0	1	0	0	0
フィブリノーゲン	1	0	0	0	0	2	1	0
残尿	0	0	0	0	1	0	0	0

事務局検討結果

1. CRF督促に回答がない症例が14例と多く、そのうち5例はprimary endpointに関連する重要質問事項への回答無し。
2. Day8登録の遅れが同一施設で複数回有り、注意。
3. プロトコルで指定した投与期間に関する逸脱の可能性がある症例:ほとんどが感染症、薬剤副作用による投与時期全体のスライドであり許容範囲であった。
4. 寛解導入療法Bで、好中球Zeroを理由にした治療の休止は逸脱。
5. 早期強化療法開始基準の不遵守9件。開始基準の妥当性検討が必要。
6. VCR中止減量指示に関するプロトコル記載不備によりVCR減量がされた例が、記載不備伝達の後も続いた。15次研究までの変更方法が用いられていた。伝達の不備。
7. 高度肥満のための大量MTX治療の投与量変更、検討が必要。
8. 早期強化療法終了後の骨髄穿刺 実施無し22症例。ほとんどが実施忘れによるもので、primary endpointを評価できず。違反。
9. 重篤な有害事象はいずれも想定内の事象であった。

データセンターからのお願い

「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 相臨床試験」中間解析報告書

**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相試験
(JRS-1 HR03)**

中間解析報告書

日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)

JRS-1 HR03 研究代表者 原 純一

グループ代表幹事 森川 康英

2008年3月3日

1. 報告書の概要

この中間解析報告書は、「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」において、同試験実施計画書に従い、「有効性の中間解析」を行った結果を報告する文書である。また、年2回の定期モニタリングの一環として実施計画書に記載された「安全性の中間解析」、及び、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）高リスク研究委員会により別途計画された「詳細な安全性の中間評価」を実施したため、その結果も合わせて報告する。

本報告書は、実施計画書13-3-5の記載に従い、効果安全性委員会に提出され、当該臨床試験継続の可否及び結果公表の可否についての審査を受ける際の基礎資料とされる。

2. 症例の背景因子

今回の中間解析の対象は、当該臨床試験に登録が行われた第1症例から第20症例の合計20症例である。いずれも症例登録手続き時の適格性には問題がなかったが、登録後の中央病理診断によって2例に登録時と異なる診断が得られた。()内の数字はこの2例が含まれることを示す。

■ 年齢	10歳以上	9	10歳未満	11 (2)
■ 性別	男	8 (2)	女	12
■ 病理組織型	胎児型	5	胞巣型	13 (1:胎児型横紋筋肉腫)
	未分化肉腫	2 (1:悪性ラブドイド腫瘍)		
■ IRSG-Group	Group III	8 (1)	Group IV	12 (1)
■ 原発部位				

後腹膜	4 (1)	副鼻腔	5
陰茎	1	傍脊椎	1
下腿	1	腹膜	1
骨盤内/膀胱	2	骨盤内	1
鼻腔・副鼻腔・眼窩	1	大腿	1
肘・その周囲	1	不明	1 (1)

■ 転移巣

髄膜	1	腎臓	1 (1)
骨髄	5 (1)	肝臓	1 (1)
脊髄	1 (1)	領域リンパ節	5
骨	2	遠隔リンパ節	2
肺	4 (1)	腹膜	1
肺門部	1	大網	1
胸水	3	頬部	1
腹水	2	頸部	1 (1)
横隔膜	1	膵臓	1
縦隔	1	皮膚	1 (1)
左頭皮下	1		

3. 有効性の中間解析

実施計画書 13-3-2 項の記載に従い、登録数が予定登録数の半数に達し、その時点の最終登録症例の第 20 週における有効性評価が可能な時期となったため、「有効性の中間解析」を行った。

実施計画書 13-3-1 項の記載によれば、有効性の中間解析の評価項目は 3 項目あり、その 3 項目のいずれかにおいて「中止」と判定された場合、本臨床試験の登録を中止する。3 項目全てにおいて「続行」と判断された場合のみ本臨床試験を「続行」とする。有効性の中間解析における評価項目は、以下の 3 項目である。

- (1) Group IVにおける第 20 週(寛解導入療法および強化療法後)の完全奏効症例割合
- (2) Group IIIにおける第 20 週(寛解導入療法および強化療法後)の完全奏効症例割合
- (3) Group IV+Group IIIにおける第 20 週(寛解導入療法および強化療法後)までの
プロトコール治療中止症例割合

上記 3 項目を評価する解析対象集団の定義に関しては、実施計画書 12-2 項をもとに JRS G 高リスク研究委員会によって別途作成された「症例の取り扱いに関する資料」に従い、20 症例のうち、登録時と診断が異なった 2 例、有害事象にて早期にプロトコール治療中止となった 2 例、を除く 16 症例を解析対象集団とした。完全奏効症例の定義に関しては、実施計画書 12-1 項に従い、治療中止症例の定義に関しては、実施計画書 12-1 項をもとに JRS G 高リスク研究委員会によって別途作成された「症例の取り扱いに関する資料」に従う。

以上、実施計画書及び「症例の取り扱いに関する資料」の記載に従い、有効性 3 項目の結果を算出した。

Group IVにおける 有効性評価	解析対象集団の症例数	完全寛解症例数	割合	正確な95%信頼区間 (下限, 上限)		30%を超える事後確率	判定
	10	4	0.4000	0.1216	0.7376	0.7619	

Group IIIにおける 有効性評価	解析対象集団の症例数	完全寛解症例数	割合	正確な95%信頼区間 (下限, 上限)		50%を超える事後確率	判定
	6	5	0.8333	0.3588	0.9958	0.9527	

Group IV+IIIにおける 有効性評価	解析対象集団の症例数	プロトコール治療中止症例数	割合	正確な95%信頼区間 (下限, 上限)		30%を超える事後確率	判定
	16	3	0.1875	0.0405	0.4565	0.1633	

3 項目全てにおいて「続行」と判定されたため、実施計画書の記載に従い、有効性の中間解析の結果、本臨床試験の登録を「続行」と判定する。

4. 安全性の中間解析

実施計画書 13-3-4 項の記載に従い、年 2 回の定期モニタリングの一環として実施される「安全性の中間解析」を行った。

実施計画書 13-3-3 項の記載によれば、安全性の中間解析の評価項目は 2 項目あり、その 2 項目のいずれかにおいて「要審議」と判定された場合、効果安全性委員会に諮り研究の継続を審議する。安全性の中間解析における評価項目は、以下の 2 項目である。

- (1) GroupⅣ+GroupⅢに対する寛解導入化学療法における重篤な有害事象発生割合
- (2) GroupⅣ+GroupⅢに対する大量化学療法と自家造血幹細胞救援における重篤な有害事象発生割合

上記2項目を評価する解析対象集団の定義に関しては、別途作成されたJRSG高リスク研究委員会による「症例の取り扱いに関する資料」に従い、寛解導入化学療法の安全性評価対象集団としてはプロトコール治療が一部でも行われた20例全例、大量化学療法の安全性評価対象集団としては大量化学療法が行われた13例とした。大量化学療法が行われなかった7例の理由の内訳は、登録時との診断違いが2例、有害事象によるプロトコール治療中止が2例、病状悪化によるプロトコール治療中止が2例、大量化学療法の開始規準を満たせなかった例が1例、であった。重篤な有害事象の定義に関しては、実施計画書12-3-5項に従う。尚、12-3-5項の記載における「非血液毒性」とは、「赤血球」「白血球」「血小板」「ヘモグロビン」の4項目を除く全ての有害事象を指すこととする。

寛解導入療法 早期安全性評価	解析対象集団の症例数	一度でも重篤な有害事象が 起こった症例数	割合	正確な95%信頼区間 (下限, 上限)		30%を超える事後確率	判定
	20	6	0.3000	0.1189	0.5428	0.5133	

大量化学療法と 自家造血幹細胞救援の 早期安全性評価	解析対象集団の症例数	一度でも重篤な有害事象が 起こった症例数	割合	正確な95%信頼区間 (下限, 上限)		30%を超える事後確率	判定
	13	2	0.1538	0.0192	0.4545	0.0714	

2項目いずれにおいても「続行」と判定されたため、実施計画書の記載に従い、安全性の中間解析の結果、本臨床試験の登録を「続行」と判定する。

5. 詳細な安全性の中間評価

本臨床試験が比較的長期間に渡って実施されていることから、より慎重な安全性の中間評価を実施する必要があると判断されたため、実施計画書に記載された「安全性の中間解析」に加え、実施計画書12-3-4、12-3-5及び13-4-1項をもとにJRSG高リスク研究委員会によって計画された「詳細な安全性の中間評価」を行った。具体的には、以下の4つの項目に関してそれぞれ有害事象項目別に頻度表を作成した。

- (1) 寛解導入化学療法における「有害事象」発症症例の期間内 Grade 最大値に関する集計
- (2) 大量化学療法と自家造血幹細胞救援における「有害事象」発症症例の期間内 Grade 最大値に関する集計
- (3) 寛解導入化学療法における「その他の有害事象」発症症例の期間内 Grade 最大値に関する集計
- (4) 大量化学療法と自家造血幹細胞救援における「その他の有害事象」発症症例の期間内 Grade 最大値に関する集計

上記4項目を評価する解析対象集団の定義に関しては、別途作成されたJRSG高リスク研究委員会による「症例の取り扱いに関する資料」に従い、寛解導入化学療法の安全性評価対象集団としてはプロトコール治療が一部でも行われた20例全例、大量化学療法の安全性評価対象集団としては大量化学療法が行われ

た13例とした。「有害事象」「その他の有害事象」の定義に関しては、実施計画書12-3-4項に従う。

「有害事象」に関しては、各症例において、有害事象項目ごとにGradeの最大値を求めて集計した。「その他の有害事象」に関しては、実施計画書12-3-4項に挙げられていない自由記載の有害事象を同様に集計した。

(1) 寛解導入化学療法における「有害事象」発症症例の期間内Grade最大値に関する集計

以下の有害事象項目に関して、解析対象全20症例に対して寛解導入化学療法の期間内Grade最大値を算出して集計した。

有害事象項目名	期間内Grade最大値に関する内訳					合計
	0	1	2	3	4	
SGOT	7	3	6	4	0	20
SGPT	6	3	7	4	0	20
SIADH	20	0	0	0	0	20
クレアチニン	19	0	1	0	0	20
ビリルビン	18	1	0	1	0	20
ヘモグロビン	0	0	1	13	6	20
悪心	1	2	6	11	0	20
下痢(小児の移植研究)	10	5	3	2	0	20
血小板	0	0	2	12	6	20
血尿	16	1	1	2	0	20
口内炎/咽頭炎	9	0	3	5	3	20
好中球/顆粒球	0	0	0	0	20	20
心血管系(不整脈)-その他	20	0	0	0	0	20
神経障害-感覚性	17	0	2	1	0	20
神経性の疼痛	7	6	0	7	0	20
腸閉塞	15	0	2	3	0	20
低ナトリウム血症	9	7	0	4	0	20
低マグネシウム血症	12	7	1	0	0	20
白血球	0	0	0	0	20	20
発熱性好中球減少	5	0	0	15	0	20
疲労	2	5	6	6	1	20
頻尿/尿意逼迫	16	1	3	0	0	20
便秘	8	1	7	3	1	20
放射線皮膚炎	19	1	0	0	0	20
嘔吐	2	3	10	5	0	20

(2) 大量化学療法と自家造血幹細胞救済における「有害事象」発症症例の期間内 Grade 最大値に関する集計

以下の有害事象項目に関して、解析対象全 13 症例に対して大量化学療法と自家造血幹細胞救済における期間内 Grade 最大値を算出して集計した。

有害事象項目名	期間内Grade最大値に関する内訳						合計
	0	1	2	3	4	不明	
SGOT	7	5	0	1	0	0	13
SGPT	6	4	2	1	0	0	13
SIADH	13	0	0	0	0	0	13
クレアチニン	13	0	0	0	0	0	13
ビリルビン	12	1	0	0	0	0	13
ヘモグロビン	0	0	2	9	2	0	13
悪心	1	0	2	10	0	0	13
下痢(小児の移植研究)	1	4	3	4	0	1	13
血小板	0	0	1	8	4	0	13
血栓性微小血管症	13	0	0	0	0	0	13
血尿	11	1	0	1	0	0	13
口内炎/咽頭炎	1	1	1	10	0	0	13
好中球/顆粒球	0	0	0	0	13	0	13
心血管系(不整脈)-その他	12	0	0	1	0	0	13
神経障害-感覚性	12	1	0	0	0	0	13
神経性の疼痛	0	3	2	7	1	0	13
腸閉塞	12	0	0	1	0	0	13
低ナトリウム血症	5	7	0	1	0	0	13
低マグネシウム血症	10	2	1	0	0	0	13
白血球	0	0	0	0	13	0	13
発疹/落屑	9	4	0	0	0	0	13
発熱性好中球減少	1	0	0	12	0	0	13
疲労	1	0	2	8	2	0	13
頻尿/尿意逼迫	13	0	0	0	0	0	13
浮腫	8	1	4	0	0	0	13
便秘	9	0	2	2	0	0	13
放射線皮膚炎	8	3	2	0	0	0	13
嘔吐	0	2	5	6	0	0	13

(3) 寛解導入化学療法における「その他の有害事象」発症例の期間内 Grade 最大値に関する集計

症例報告書における「その他の有害事象」の項目に記入された有害事象項目に関して、寛解導入化学療法の安全性解析対象全 20 症例中の当該有害事象発症例数及び期間内 Grade 最大値を算出して集計した。

その他の有害事象項目名	20症例中の 発症例数	期間内Grade最大値に関する内訳		
		2	3	4
Stevens-Johnson類似	1	1	0	0
アレルギー反応	1	0	0	1
気分変動 不安	1	1	0	0
気分変動 鬱	2	1	1	0
高血糖	1	0	1	0
体重減少	2	1	1	0
脱毛	1	1	0	0
低アルブミン血症	3	3	0	0
低カリウム血症	3	0	3	0
発疹	1	1	0	0
不眠症	1	1	0	0
放射線による咽頭嚥下困難	1	0	1	0
放射線による粘膜炎	1	1	0	0
味覚障害	1	0	1	0

(4) 大量化学療法と自家造血幹細胞救済における「その他の有害事象」発症例の期間内 Grade 最大値に関する集計

症例報告書における「その他の有害事象」の項目に記入された有害事象項目に関して、大量化学療法と自家造血幹細胞救済の安全性解析対象全 13 症例中の当該有害事象発症例数及び期間内 Grade 最大値を算出して集計した。

その他の有害事象項目名	13症例中の 発症例数	期間内Grade最大値に関する内訳		
		2	3	不明
SpO2の低下	1	0	0	1
アレルギー/免疫 その他	1	0	1	0
心血管系 急性血管漏出症候群(一般)	1	0	1	0
低アルブミン血症	7	6	1	0
低カルシウム血症	1	1	0	0
皮膚科/皮膚 手足皮膚反応	1	0	1	0
味覚障害	1	1	0	0

6. 結び

実施計画書及び JRSRG 高リスク研究委員会の「症例の取り扱いに関する資料」「詳細な安全性の中間評価計画」に従い、当該臨床試験の「有効性の中間解析」、「安全性の中間解析」、「詳細な安全性の中間評価」を実施し、その結果を報告した。解析には、SAS system version 9.1 を用いた^[1]。実施計画書に記載された「正確な信頼区間」に関しては、Clopper&Pearson 信頼区間を用いた^[2]。

7. 文献

[1] SAS system version 9.1(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

[2] Clopper CJ and Pearson ES, The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial, *Biometrika*, 1934, 26, 404-413

8. 研究組織

- | | | |
|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| ■ 研究代表者 | 原 純一 | 大阪市立総合医療センター血液腫瘍科 |
| ■ 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) | | |
| グループ事務局: | 森川 康英 | 慶應義塾大学医学部小児外科 |
| 高リスク研究委員会: | 原 純一 池田 恢 正木英一 米田光宏 池田 均 | |
| | 岸本誠司 上田孝文 西村真一郎 | |
| ■ データセンター (小児がんデータセンター) | | |
| データセンター責任者: | 牧本 敦 | 国立がんセンター中央病院小児科 |
| データマネージャー: | 木原 美和 | |
| 統計担当: | 金子徹治 大橋 靖雄 | |