

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

〈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17－19年度 総合研究報告書

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17-19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：臨床試験推進研究

総括・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

目次

I. 総合研究報告書（総括）	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 小児科 牧本 敦	2
II. 総合研究報告書（各臨床試験）	7
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 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 原 純一	9
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 日本大学医学部小児科 麦島 秀雄	44
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 東邦大学医療センター 小児科 小原 明	72
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	115
IV. 研究成果の刊行物・別刷	119

I. 総合研究報告書（総括）

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 小児科

牧本 敦

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）

総合研究報告書

「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」

(H17-小児-一般-001)

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

平成 17 年度に、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（H17-小児(一般)-001）」が採択されて以来、3 年が経過した。以降、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である小児がんデータセンターを国立がんセンター内に設立・運営し、本研究で行う 3 つの臨床試験を含め、小児がん臨床試験のオペレーションとデータ管理を行った。また、小児がんの治療開発を目的として、手術療法や放射線治療の標準化、および多施設共同臨床試験の効率的運営と実践のために必要な研究を実施した。また、小児悪性腫瘍領域の治療開発を行うための科学性の保証において最も重要である正確な診断を行うための中央病理診断、および、患者由来腫瘍検体を取り扱う検体センターを国立成育医療センター内に整備した。それらの基盤の上に、進行横紋筋肉腫の第 II 相試験、ユーイング肉腫に対する第 II 相試験、および急性リンパ性白血病に対する第 II 相試験を計画、実行した。前 2 つの試験は 3 年間でそれぞれ目標症例数の 75%、80%を登録し、現在も症例登録を進めている。急性リンパ性白血病の第 II 相試験に関しては、予定症例数 150 例を登録終了し、最終解析を終了した。

分担研究者

[平成 17～19 年度]

麦島秀雄 日本大学医学部

小原 明 東邦大学医学部

原 純一 大阪市立総合医療センター

[平成 17～18 年度]

森川康英 慶應義塾大学医学部

秦 順一 国立成育医療センター

角美奈子 国立がんセンター中央病院

[平成 19 年度]

横山良平 九州がんセンター

大喜多肇 国立成育医療センター研究所

A. 研究目的

欧米に比して立ち遅れている我が国の小児がん臨床試験体制を改革し、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCP に沿った臨床試験を行える環境を構築し、その基盤の上に、臨床試験を体系的・効率的に運用、実践し、その有効性・安全性データを基に治療開発を推進する事を本研究の目的とする。

B. 研究方法

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、全国多施設の臨床医のトレーニングを行うと共に、抗がん剤併用療法、手術療法、放射線療法に係る有効性・安全性データを集積し、最終解析に基づく治療評価を行う。

全国多施設の臨床医は、具体的な試験計画を実行し、正確なデータを積み重ね、データを解析して結論づける、という実際のプロセスを経て、EBM・臨床試験と治療開発について学習していく。一方、データセンターは、診療で多忙な臨床医が、効率よく試験データを送付・蓄積できるような支援を行うと共に、利用者の負担の少ない電子CRF システムの開発研究を行う。

さらに、試験の結果として、新規の抗がん剤併用療法の有効性と安全性が確認された場合には、医薬審第 104 号通知等に基づいた承認申請を考慮する。これによって厚

生労働行政上の課題解決に貢献する。

本研究で行った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。

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)

18 歳未満で新規発症した高リスク横紋筋肉腫患者を対象として、多剤併用化学療法、手術、局所放射線療法、自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を包含する集学的治療の有効性と安全性を評価する。3 年間で 40 例を登録し、主要評価項目である 3 年無増悪生存割合を算出する。

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)

30 歳未満で新規発症した限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の患者を対象として、多剤併用化学療法、手術、局所放射線療法からなる集学的治療法を施行し、標準治療としての妥当性をみる。3 年間で 53 例を登録し、主要評価項目である 3 年無増悪生存割合を算出する。

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)

1 歳以上 18 歳未満の小児急性リンパ性白血病の患者を対象に、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法と強化療法（約 3 ヶ月）の有効性と安全性を厳密に評価する。全 150 例を 1.5 年で集積し、寛解患者割合

で評価をする。副次的目的として、データ収集システムとしての電子 CRF の妥当性を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究では、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と同時に、各方面からの委員を糾合して適正な指針の確立を目指す。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則、および臨床研究倫理指針を遵守する。

試験プロトコールについては、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、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。

C. 研究結果

以下の 1~3 の臨床試験において、試験実施計画書の作成、症例報告書 (CRF) と電子データベースの構築、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。データベースは、試験 1, 2 に関しては、統計ソフトウェアの SAS をエ

ンジンとして(株)電助システムズの開発したデータベース管理ソフト DEMAND、試験 3 に関しては、電子 CRF-Satellite を使用してカスタマイズした。さらに、分担研究者と協力して 3 つの臨床試験で共用する中央病理診断システムと検体保存・二次利用のシステムを確立した。

このような準備の完了後に、参加医療機関の代表者を招集して、キックオフミーティングを行い、臨床試験計画書と関連書類を配布し、試験計画、患者登録方法、評価方法などの詳細な説明を行って臨床試験計画と方法を周知させた。これらの手続きの後、各臨床試験への患者登録を開始した。詳細な進捗状況は、6 ヶ月に 1 回発行するモニタリングレポートによって、参加医療機関と効果・安全性評価委員会に報告している。

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)

予定登録患者数 40 症例のうち、75%にあたる 31 症例の登録を完了している。20 症例について中間解析を行い、中間解析報告書を作成した。3 年間で 40 症例を集積する予定であったが、症例登録の遅れにより、症例登録期間を 2008 年 10 月まで 1 年延長し、症例登録を継続することとなった。

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)

予定登録患者数 53 症例のうち、80%にあ

たる 47 症例の登録を完了している。3 年間で 53 症例を集積する予定であったが、これも症例登録の遅れにより、症例登録期間を 2008 年 6 月まで 6 ヶ月間延長することとなった。

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)

予定登録患者数 150 症例のうち、平成 18 年 1 月に 150 例全例の登録を完了し、現在、最終解析の作業中である。当初の計画よりも症例集積は迅速であり、参加医療機関に対する教育効果の実績と考えられる。これらのデータクリーニングを完了し、最終解析を行った。

D. 考察

内科領域に比べて稀少かつ多様な疾患群を取り扱う小児領域では、統計学に基づいた臨床試験を通して治療開発を進めるために、正しい臨床試験方法論に基づいた多施設共同臨床試験体制を組織し、それぞれの施設が研究計画書に沿った厳密な手順を踏んで治療を行っていく必要がある。小児悪性腫瘍の領域では、多施設共同研究の素地は存在したものの、正しい臨床試験方法論に基づいた試験が行われた事はなく、従来の研究は単なる医療実践の後方視的解析に過ぎず、治療開発はおろか将来の医療の発展に資するレベルのものではなかった。本研究の目的達成のためには、データセンターを中心とした臨床試験体制を整備し、正しい方法論に基づく臨床試験の実践を通し

た全国施設・臨床医のトレーニングが不可欠である。

平成 14 年度からの研究活動「小児肉腫に対する至適治療確立のための臨床試験とその基盤整備に関する研究」によって、小児がん領域における臨床試験体制を整備し、臨床試験に対する全国の臨床医の意識も高めてきた。平成 17 年度からの本研究では、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、および急性リンパ性白血病に対する臨床試験を、この基盤の上でそれぞれ実走させた。これによって、小児科、外科、整形外科、放射線科、等、小児がん治療に携わる多くの医師が、臨床試験に参加して EBM および治療開発について実践的に学習できたと考えられる。また、各々の試験が持つ研究仮説の検証は、新たな研究仮説を生む事になるため、全体として臨床試験に関する動きを活性化し、小児がん分野における治療開発活動を質・量共に高めていく事につながった。さらに、3 つの臨床試験はそれぞれの抗がん剤併用療法等の治療法の有効性と安全性を評価するという目的を持っており、今後、信頼性の高い試験結果を選元する事によって厚生労働行政に貢献できると期待される。

E. 結論

小児がんの臨床試験基盤の上に、複数の疾患別プロジェクトを同時進行させ、3 つの臨床試験「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」、「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」、「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」を施行し、2 試験は現在進行中、1 試験では合計 150 例の症例登録を終了し、最終解析を行った。

F. 健康危険情報

各臨床試験において、重篤な有害事象が報告されている。詳細は本研究報告書内の各モニタリングレポートを参照のこと。

G. 研究発表

本研究報告書の別章で記載する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 総合研究報告書（各臨床試験）

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

大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 原 純一

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

日本大学医学部 小児科 麦島 秀雄

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

東邦大学医療センター 小児科 小原 明

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 相臨床試験

小児肉腫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 相臨床試験

分担研究者 原 純一 大阪市立総合医療センター 小児医療センター血液腫瘍科部長

研究要旨 小児横紋筋肉腫のうち予後不良群（高リスク群）に対して、チオテパ・メルファラン大量化学療法を用いた第 II 相試験を継続中である。平成 19 年 12 月時点で、29 例が登録された。登録数は集積見込みを下回っており、その原因を解析した。同時期の当臨床試験に該当する横紋筋肉腫例は集積見込みとほぼ同じであったが、登録施設での病理診断の誤り、検査値が不適合、治療開始後登録などの理由により、本試験への登録ができなかった。登録が 19 例に到達した時点で中間解析に先立ち、予備的解析を行ったが、中間解析の評価項目はすべて満たしており、効果安全性評価委員会から試験継続の許可を得た。これに基づき、試験期間を延長して登録を継続しており、平成 20 年度中に登録完了の予定である。

担当分担研究者

原 純一 大阪市立総合医療センター
森川康英 慶應義塾大学医学部
角美奈子 国立がんセンター中央病院
秦 順一 国立成育医療センター
大喜多肇 国立成育医療センター研究所

A. 研究目的

術後残存病変を有する胞巣型横紋筋肉腫およびすべての遠隔転移を有する横紋筋肉腫は現時点で最も優れた米国 IRS の治療法でも 30-50%の3年無病生存率にとどまり、あらたな治療法の開発が望まれている。そのため、本臨床試験を計画した。

小児横紋筋肉腫のうち3年無増悪生率が50%以下である高リスク横紋筋肉腫に対して、

予後の改善を目指して、強化寛解導入療法と自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の安全性と有効性を評価する。

B. 研究方法

臨床試験の概要

高リスク群（Group IV および胞巣型 Group III）に対し、これまでに海外で行われたパイロット試験、第 II、III 相試験およびわれわれの自験例に基づいて大量化学療法を組み込んだ第 II 相臨床試験計画を作成し、平成 15 年 12 月より開始した。

寛解導入療法として、ピンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン、シクロフォスファミドよりなるレジメン A とエトポシド、アクチノマイシン、イフォスファミドよりなるレジメン B を交

互に合計5コース行う。局所療法終了後に当科で開発したチオテパ・メルファラン大量化学療法(自家造血幹細胞救援併用)を用いる。

予定登録数40例、登録期間3年、追跡期間3年(登録終了後)で平成16年5月に第一例が登録された。

(倫理面への配慮)

横紋筋肉腫に対する試験では倫理的、科学的に整合性のとれた試験計画書、および試験参加と腫瘍検体提供についての同意書による同意のもと実施している。施設倫理審査委員会または IRB の許可が得られた施設からのみ患者登録を受理している。

C. 研究結果

1. 臨床試験

施設 IRB で承認が得られた 54 施設で試験が実施されている。平成 16 年 5 月に第一例目が登録されて以来、平成 19 年 12 月の時点で 29 例の患者が登録された。目標症例数の半数の登録が得られた時点で、中間解析を行い、現在、結果を待っている状況である。予定された症例集積ペースを下回っていることもあり、平成 19 年 4 月に、19 例を対象に中間解析に先立って予備的解析を行い、効果安全性評価委員会に試験の継続の可否を諮問した。その結果 Group III, IV において 20 週での完全奏効割合の事後分布がそれぞれ 0.5 と 0.3 を超える確率が 0.64551 と 0.61438 と中止規準である 0.1 未満を上回ること、また、中止症例の割合も 0.3 を超える確率が 0.1633 と規定の 0.975 を下回ることから試験の継続が許可された。また、試験の進捗の遅れについては、後述するよ

うに原因が明確であるため、試験期間を延長して実施することが認められた。現在の症例集積ペースに基づけば来年度中に登録が終了する予定である。

2. 登録集積が予定を下回っていることの原因分析

平成 17 年 6 月まではほぼ予定された集積ペースで登録されていたが、その後登録数が伸び悩んでおり、平成 19 年 5 月で 40 例の予定される登録が完了する予定であったが、実際には平成 19 年末で 29 例の登録にとどまっている。特に平成 18 年度の登録が極めて不良であった。登録が伸び悩んでいる原因について調査を行った。その結果、JRSG には高リスク試験対象例は平成 19 年 12 月までに 51 例が登録されており、ほぼ見積もり通りの症例が発生していることが判明した。これに対し、実際に高リスクに登録されたのはそのうちの 27 例である。その理由については以下の通り。

施設病理診断の誤り	8例
検査値が不適格	6例
施設倫理委員会未承認	2例
治療開始後登録	7例
施設でのリスク分類の誤り	1例

施設病理診断の誤りについては施設診断に基づいて登録後治療開始するが、その後中央病理診断に基づいてリスク分類が決定されるという構造的問題がある。なお、診断誤りのうち 5 例では横紋筋肉腫との正診は行われていたが、胞巣型と胎児型を誤った結果である。検査値の適格規準を満たさなかった例はすべて原疾患に起因するものでその多くは治療により検査値が改善することが期待されるものであった。治療開始後登録は担当医の登録システムの理解が不十分である

ことに加え、病理診断を待たずに治療を開始せざるを得ない oncologic emergency 症例で発生していた。これは小児横紋筋肉腫が症状の出現した進行期で発見されることが多いこと、脊髄や気道の近傍に発生する例がしばしばあることなど、小児特有の事象に起因するものである。

3. 今後の予定

平成20年度の登録終了を待って、解析に入る予定である。

D. 考察

本試験はわが国で初めての小児固形腫瘍に対する臨床試験であるが、試験遂行上の種々の問題点が明らかとなった。以下にその問題点を列記する。

1. 一施設あたりの発生頻度が少ないため（多くても年2例、多くの施設では2-3年に1例）、IRB への申請が遅れる。
2. 治療開始前登録の意義など、臨床試験への理解が不十分
3. 成人癌と異なり、緊急に治療を開始せざるを得ない症例が多い。
4. 疾患の多様性への配慮が不十分であったため、適格規準が厳しすぎた。
5. 小児固形腫瘍を適格に診断できる施設病理医が少ない。

上記のうち、1と2については、試験開始時よりは各施設での認識が深まり、今後、問題となることは少なくなると思われる。3については疑診例も含めて一旦発生時の治療開始前に研究事務局に登録を行い、その後適格規準を満たすことが明らかとなった時点で高リスク臨床試験に登録すれば、その時点でたとえ治療がすでに開始されていても選択バイアスを防ぐことができる。一方、

治療を急ぐ必要のあるような重症例を臨床試験にエントリーすることのリスクも考慮に入れる必要があるが、そのような症例が多い疾患では、それらを除外して得られた試験結果を一般化することは困難となる。4は具体的には骨髄転移例での血小板減少が不適格となった事例が多く、このような症例を予測していなかったのが原因である。5は臨床試験を行う上で極めて重要なことであり、病理診断の中央化と迅速性の確保が求められる。

小児がんは希少疾患であるがゆえ、登録不適格となる例は一例でも減らしたいところである。今回明らかとなった問題はこれから行われようとしている他の小児がんの臨床試験でも予想されることであり、それゆえ、これらの問題点を抽出できたことの意義は大きいと考えている。

E. 結論

高リスク横紋筋肉腫に対し、大量化学療法を用いた有効性と安全性を備えた治療法を開発するための臨床試験を遂行中であるが、登録例集積が予想を下回っている。施設病理診断の誤りと緊急治療を要したり、検査値が適格規準を満たさない重症例が多いことがその原因であった。

F. 健康危険情報

該当事項なし

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援療法を併用した大量化学療法の第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、IRSGの術後病期分類にてGroupIV
 - 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GroupIII、またはGroupIV
- 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

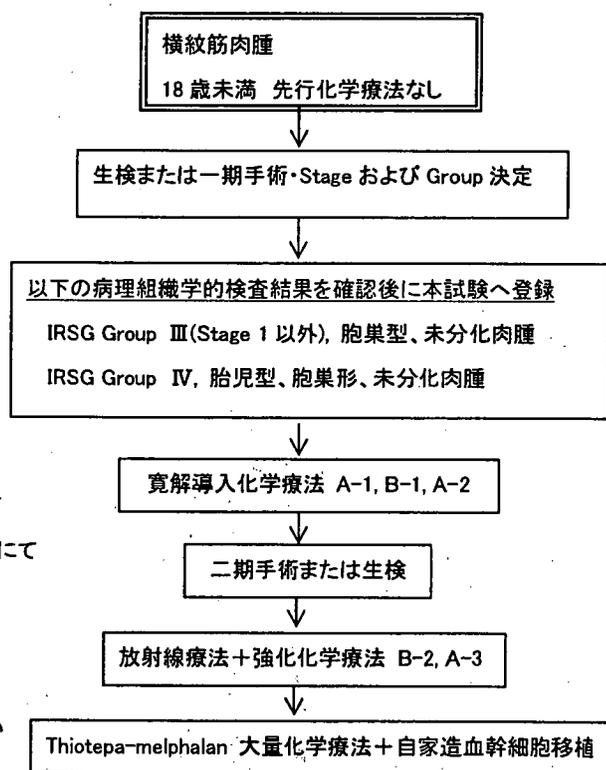
予定登録数:40例、登録期間:4年6ヶ月、追跡期間:登録終了後:3年、総研究期間:7年6ヶ月

○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%。



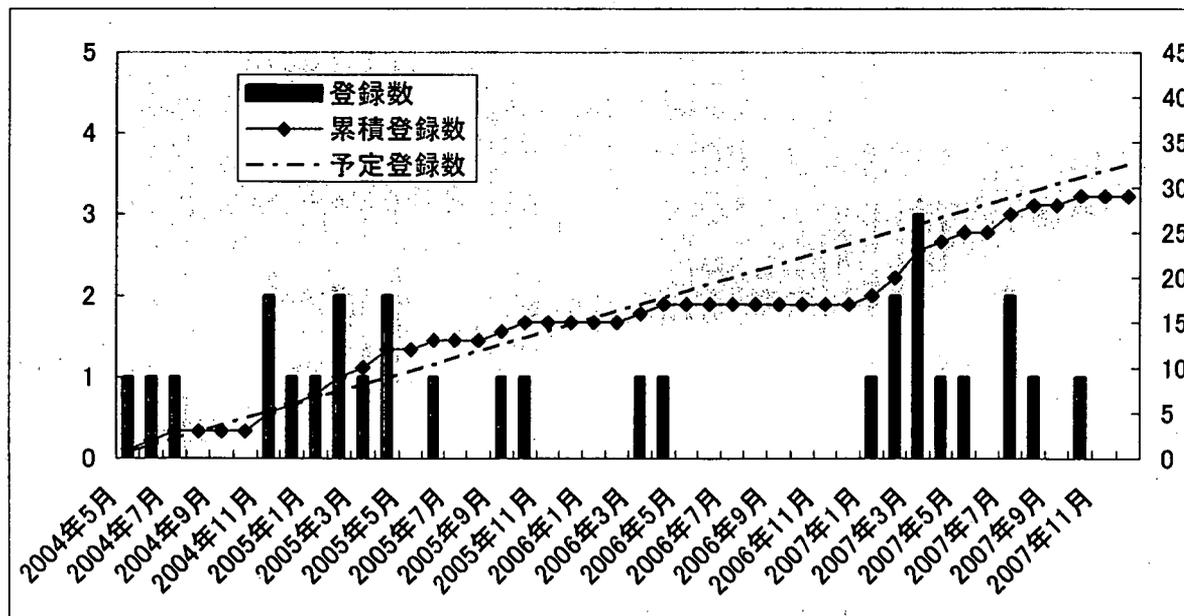
I. 登録状況

●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		S031016	
S031002		S031017	
S031003		S031018	
S031004		S031019	
S031005		S031020	
S031006		S031021	
S031007		S031022	
S031008		S031023	
S031009		S031024	
S031010		S031025	
S031011		S031026	
S031012		S031027	
S031013		S031028	
S031014		S031029	
S031015		*****	*****

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 ⁹ /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 ⁹ /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っ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①①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出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、クレ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、JRSJG 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	JRSJG 登録: 2007 年 4 月 13 日 高リスクプロトコールへの登録: 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、JRSJG 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。」	高リスクプロトコールへの登録は、JRSJG 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、JRSJG 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、中止か分ならず。	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。一症例数も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。