

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 頰部: 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可否については 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。
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。一症例数がもう少し蓄積した時点で検討。
S031002	B-2 (二期手術あり)	+17	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可否については 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。
S03005	HDC	+8	理由問い合わせずも返答なし。	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解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
- ・ クレアチニンクリアランスが $70\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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	クレアチニンクリアランス	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 と同量投与を行っている

投与量変更規準の不遵守 (プロトコル 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筋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

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、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>	<p>報告未受領。</p> <p>放射線委員会と共同で検討することとする。</p>

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
血栓性微小血管症	0	0	0	0
GOT	5	0	1	0
GPT	4	2	1	0
T-Bil	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. 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。
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。

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)

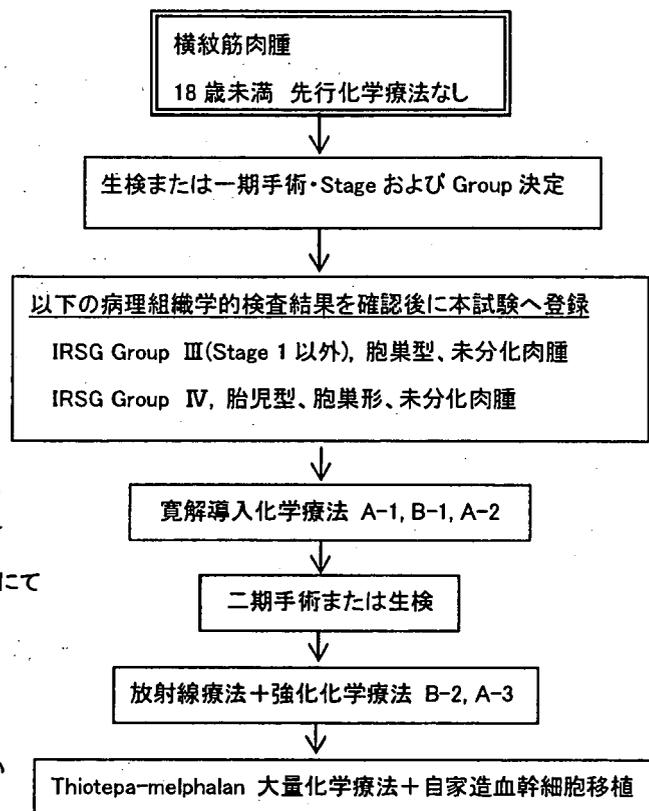
JRS-1 HR03 研究代表者 原 純一

グループ代表幹事 森川 康英

2008年3月3日

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 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 Group IV
 - 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 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

2004 年 5 月 31 日に第 1 症例が登録された。

2008 年 3 月 21 日現在、予定登録数の約 75 % (31 例) が登録されている。

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の第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) GroupIV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) GroupIII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) GroupIV+GroupIII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 JRSG 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 JRSG 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。

GroupIV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%を越える事後確率	判定
	10	4	0.4000	0.1216	0.7376	0.7619	

GroupIII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%を越える事後確率	判定
	6	5	0.8333	0.3588	0.9958	0.9527	

GroupIV+IIIにおける 有効性評価	解析対象集団の症例数	プロトコル治療中止症例数	割合	正確な95%信頼区間 (下限, 上限)		30%を越える事後確率	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) Group IV+Group III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) Group IV+Group IIIに対する大量化学療法と自家造血幹細胞救済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%を越える事後確率	判定
	20	6	0.3000	0.1189 0.5428	0.5133	続行

大量化学療法と自家造血幹細胞救済の早期安全性評価	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%を越える事後確率	判定
	13	2	0.1538	0.0192 0.4545	0.0714	続行

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」発生症例の期間内 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済における「有害事象」発生症例の期間内 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」発生症例の期間内 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済における「その他の有害事象」発生症例の期間内 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