

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

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援における期間内 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 JRSG 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 恆 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 | |

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
臨床試験 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の第Ⅱ相臨床試験

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

研究要旨 日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)では、わが国における ESFT の治療成績の向上のために、多分野の専門家による有効かつ安全な化学療法レジメン、手術や放射線治療を含む集学的治療である「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」を 2005 年 1 月から開始した。

臨床試験プロトコルの施設 IRB 承認施設、症例登録、データセンターにおけるモニタリングは順調に行われている。登録予定症例数 53 例、登録予定期間 3 年間で、2007 年 12 月 26 日で終了予定であったが、2008 年 1 月 31 日現在、登録症例数は、44 例で、予定登録数に達していないため、登録期間を 6 ヶ月延長する事とした。プロトコルによる重篤な有害事象報告は、薬剤性によると考えられる二次がん (Myelodysplastic Syndrome, MDS) が、一例発症した。

現在の臨床研究は「限局例」に限定したプロトコルであるが、間もなく終了するので、次期、限局例に対するプロトコルの検討を行う予定である。この臨床研究が、わが国における ESFT に対する全ての病期における標準的な治療の確立に寄与するものと考えている。

担当分担研究者

麦島秀雄 日本大学医学部小児科

横山良平 九州がんセンター

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

織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立していない。

このため、今回、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)を設立し、欧米で標準的治療法とされている治療法を用いて、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療による「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」を行い、わが国での ESFT に対する標準的治療

A. 研究目的

Ewing sarcoma family 腫瘍 (ESFT) は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組

を確立する。

B. 研究方法

わが国における小児および若年成人の ESFT の治療成績を欧米並みに向上させる為には本症に対する標準治療法を確立すること及び小児内科、整形外科医、放射線治療医、病理診断医、その他専門家の集学的連携に基づく本疾患の治療研究の基盤整備をすることである。

そこで欧米のような多施設共同研究を進めるための JESS を設立し、標準治療の第 II 相試験を立案して 2005 年 1 月から多施設共同研究を開始した。

参加施設を限定し、外科療法、放射線療法のガイドラインを作成し、中央病理診断、組織バンク、登録センター、データセンター、データセンターでのデータ収集、解析、モニタリング、有害事象の報告のシステムを整備した。

C. 研究結果

(1) 『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』

目的：限局例のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma family of tumors: ESFT) 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ことである。今回、「限局性」に限定した理由は、「転移性」ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しての大量化学療法を併用した欧米の成績でも、まだ 20-30% 前後であるため、標準的治療法は未だ確立

されていないと考え今回の臨床試験は「限局性」に限定した。参加施設は、全国 36 施設に限定 2005 年 1 月から開始した。

① Primary endpoint

3 年間無増悪生存割合

② 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)

③ その他の endpoints

5 年無増悪生存割合および 5 年全生存割合

手術可能症例における病理組織学的奏効割合

(治療第 15 週時点)

予定登録数と研究期間

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

なお、3 年間の経過観察終了後、1 年毎に 2 年間の追跡調査を行って 5 年全生存割合及び無増悪生存割合を算出する。

おもな治療骨子は、

1) 標準的化学療法として用いる薬剤は、Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Etoposide を選択し、約 50 週の治療期間とする。

2) 局所療法では、原則的に可能な限り原発巣の外科的切除を行い、術後に放射線照射を行う。原発巣の外科的切除が難しい場合は術前に放射線照射を行う。

3) 放射線照射では、原発巣の切除後の切除程度および病理組織学的治療奏効率により照射線量を減量する。

診断に関しては、施設病理診断で治療を開始するが、中央病理診断を併せて行うこととした。また診断時に採取した生検病理検体を患者の同意を得られれば二次利用のため国立成育医療センター研究所内の組織バンクに保存しトランスレーショナルリサーチを行う。

附随研究は以下の課題である。

附随研究1.

腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索

附随研究2.

骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出

附随研究3.

p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析

附随研究4.

c-kit 蛋白発現及びc-kit 遺伝子発現／変異の解析

プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

本研究では最小限の識別情報を用いるが、本研究グループのすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

(2) 登録状況(2005年12月現在)

1) 施設IRB承認施設数

全登録36施設中24施設

2) 症例登録数

15例

3) データセンター・モニタリング作業

- ・CRF回収状況チェック
- ・未回収CRFについての問い合わせ
- ・マニュアルチェック
- ・CRF不明点・未記入の問い合わせ
- ・データ入力
- ・集計、解析

上記のモニタリング作業内容に関して

CRFが未回収の施設は1例のみで、CRFの不明点、未記入の問い合わせは5施設にあったが、いずれも全ての施設で返事を得た。以上からモニタリング作業としては良好であったと考える。CRFレビューに関しては事務局が2005年11月29日に行った。

(3) データ収集・解析結果

対象 43 例 (2007年12月28日現在)

1) 治療経過要約

- ・プロトコール治療中 13例
- 初期化学療法 4例

維持化学療法前半 5例

維持化学療法後半 4例

- ・プロトコール治療中止 11例
 - 登録後不適格 5例
 - 登録後進行例 2例
 - 登録後転院例 1例
 - 同意撤回例 1例
 - 他施設での治療を希望 1例
- ・プロトコール治療完了 17例

2)背景因子

・発症年齢

0-10歳 8例

11-20歳 23例

21-30歳 10例

・性別

男：女=24：17

・病理診断 対象33例

ESFT 30例

その他 3例

・原発部位

頭蓋骨 3例 硬膜 1例

胸椎 3例 右肺上葉 1例

肋骨 3例 傍脊髄 1例

椎体 1例 腸骨 2例

仙骨 1例 大腿骨 4例

脛骨 3例 恥骨 3例

腓骨 2例 骨盤内 2例

腰椎 1例 肩甲骨 2例

下腿 1例 尺骨 1例

右腰部 1例 前縦隔 1例

胸膜 1例

3)プロトコール遵守

・治療コースに関する逸脱症例無し

・投与開始基準の許容範囲内

・投与量の不遵守例は全て許容範囲内

・投与量変更基準の不遵守例は、注意を喚起した。

・検査と評価項目スケジュール時期の不遵守例に対しては事務局から注意を喚起した。

4)外科CRF

23症例返却有り。11例手術施行する。
特に問題なし。

5)放射線CRF

19症例返却有り。14例放射線施行する。

(4)安全性の評価

1)重篤な有害事象

・治療関連死と報告された症例

・治療期間中または終了後30日以内の死亡

以上の件についての報告はない。

・Grade4の非血液毒性

・高CPK血症

・手術に関する大量出血

・プロトコール終了後の骨髄異形成症候群の発症

治療終了後の骨髄異形成症候群で、治療関連2次がんと考えられる。効果安全性評価委員会からは、参加施設への周知徹底と観察期間10年以上の2次がん観察の附随研究について検討の必要性があると提言があった。

2)有害反応、有害事象

・検査値からのGrading

・担当判定医のGrading

Grade1-3 までの報告は、あったが、事務局では、全て想定、許容範囲内と考えた。

(5) 中央病理診断

中央病理診断は必須となっており、36例に中央病理診断が行われている。未送付検体は6例である。キメラ遺伝子が検出されたのは11例である。

(6) トランスレーショナルリサーチ

- ・ 附随研究1：腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索に関しては、現在、新たな腫瘍関連遺伝子変異は検出されていない
- ・ 附随研究2：骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出に関しては、14 例の検体が送付され解析が行われている。
- ・ 附随研究3：p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析では、10例の検体が送付されて解析が行われている。

附随研究4：c-kit 蛋白発現、及びc-kit 遺伝子発現/変異の解析は10例の検体が送付されて解析が行われている。

(7) 委員会構成と委員の承認

2008年1月の総会で委員会構成と委員の一部変更が承認が行われた。

- ・ グループ代表者：麦島秀雄
- ・ グループ副代表者：横山良平
- ・ グループ事務局：陳基明
- ・ 運営委員会：麦島秀雄、横山良平、
陳基明、牧本敦、秦順一、
角美奈子、浅見恵子、

川井章、石井猛

尾崎敏文、大喜多肇

- ・ 外科治療委員会：横山良平、石井猛

川井章、尾崎敏文、田仲和宏

- ・ 内科治療委員会：陳基明、小川淳

牧本敦、細野亜古、渡邊健一郎

- ・ 放射線治療委員会：角美奈子、井上武宏

淡河恵津世、秋元哲夫

- ・ 中央診断委員会：石田剛、大喜多肇

長谷川匡

- ・ 効果安全性評価委員会：金成元

井田孔明、川村眞智子

- ・ データセンター：牧本敦

- ・ 検体センター：大喜多肇

- ・ 組織バンク：藤本純一郎

- ・ 基礎研究協力者：西尾和人、鈴木孝

D. 考察

(1) 症例登録期間の延長

「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」

2005年1月から開始し、2007年12月末で登録期間は終了する予定であったが、登録例は43例であり、予定登録数の53例には満たないため登録期間を6ヶ月延長し2008年6月30日までとした。効果安全評価委員会に審議をお願いした。

(2) JESS04 終了後の次期試験案

臨床試験グループとして次期試験案を提示する必要があるが、実際JESS04の観察期間は3年間であるため、歴史対象としておく事は難しい。

試験案としては、現在、施行しているJESS04の治療期間の短縮や、欧米で行われ

ているVIDE療法の追試を行うなどの案などが考えられる。今後検討する予定である。

E. 結論

ESFT に対する全国的な前向き臨床研究の第Ⅱ相試験が開始されて、予定登録期間の3年間がすぎたが、登録数は43例で予定登録数の53例には達しないため、6ヶ月間登録期間を延長する事にした。

データセンターでのモニタリングも順調

に行われている。重篤な有害事象は、非血液毒性 gradeⅣは、3例報告されている。

このうち1例は、治療終了後の骨髄異形成症候群で治療関連2次がんであり、長期に観察を行う必要があると考えた。

F. 健康危険情報 抗悪性腫瘍剤エトポシドの既知の副作用である二次性悪性腫瘍としての骨髄異形成症候群が報告された。

2007 年度第 2 回定期モニタリングレポート

JESS041

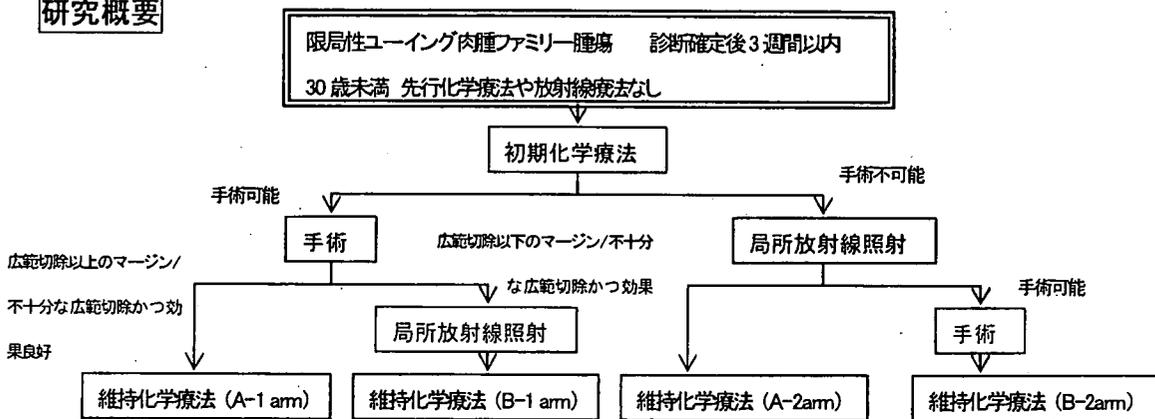
限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験

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

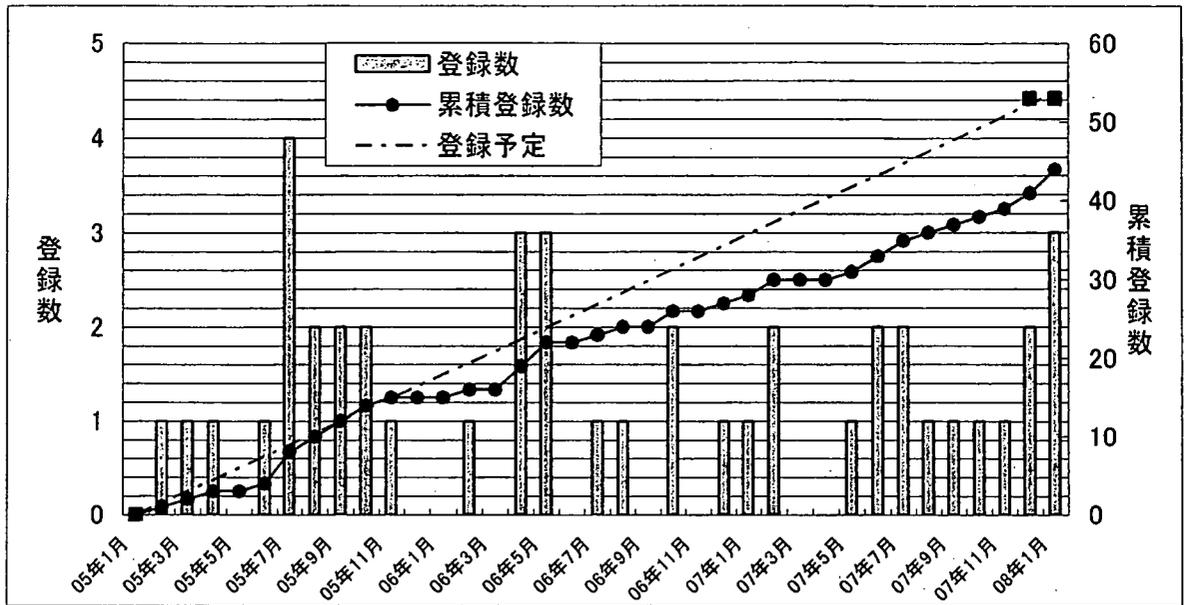
3. 症例登録数(43 症例).....2008 年 1 月 21 日現在

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

図1 集積ペース



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 (プロトコール 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ール治療中止となる。	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ール治療中止となる。	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 プロトコール治療開始し、左記理由から 2006/11/9 プロトコール治療中止となる。	不適格症例
S041031	診断が変更されたため。(横紋筋肉腫)	2007/5/23 プロトコール治療開始し、左記理由から 2007/5/30 プロトコール治療中止となる。	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 プロトコール治療開始し、左記理由から 2007/11/28 プロトコール治療中止となる。	不適格症例

2. 治療経過要約(治療開始日からの予想)

プロトコール治療中	初期化学療法	4	*中止理由 登録後不適格: S041010, S041015, S041023, S041031 S041039 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
	維持化学療法前半	5	
	維持化学療法後半	4	
プロトコール治療完了 又は中止	完了	17	
		生存: 17 無増悪確認: 12 (2007年6月~2007年12月までの期間に無増悪の確認が 出来ている症例)	
	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、Grade IV 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がある症例（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		<p>（データセンターコメント）</p> <p>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。</p> <p>（担当医コメント）</p> <p>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。</p>	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	<p>（データセンターコメント）</p> <p>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。</p>	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 $500/\text{mm}^3$ 以上
- ・ 血小板数が $5 \text{万}/\text{mm}^3$ 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。
			0	30	
	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。
			0	30	
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。	
		0	30		
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。	
		0	30		
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