

先進医療に係る試験結果報告書を作成するにあたっての基本方針

1. 症例の解析対象集団への採用について

- (1) 先進医療の実施機関において実施された症例（83例）を採用し、それ以外の機関で実施された症例（20例）は採用しない。
- (2) 各機関で共有された臨床試験の試験計画に基づき、平成20年4月1日から平成22年3月31日の症例登録期間中に登録された症例（46例）を採用し、平成19年度以前もしくは平成22年4月1日以降に治療が実施された症例は採用しない。
- (3) 臨床研究倫理指針において、侵襲を伴う研究については文書によりインフォームドコンセントを受けることが義務付けられていることを踏まえ、臨床試験の同意書の所在が確認されている症例（治療開始後に同意を取得した症例や、同意書に医師の署名がない症例を含む）（28例）を採用し、それ以外の症例（18例）は採用しない。
- (4) 同意以外の被験者の適格基準やレジメンは、当初の試験計画では別紙1の通り定められていたが、臨床試験の開始に先立つ平成20年3月15日に開催された厚生労働科学研究費補助金による研究課題（注1）の参加研究者の会合で、別紙2に掲げる通り変更された。この変更については、改めて倫理審査委員会の承認を得る手続きが行われなかったため、倫理上の問題があるが（注2）、当初の試験計画で定めた適格基準やレジメンに厳格に照らした場合、採用できる症例が殆ど存在しなくなるため、変更された適格基準やレジメンに適合する症例はさしあたり解析対象集団に採用する。また、前治療歴のある症例も同様に解析対象集団に採用する（注3）。
 - （注1）カフェイン併用化学療法は、平成20年4月の制度改正の際の移行措置として、平成19年11月22日に「臨床的試用確認試験」の実施計画申請書を提出したが、同日付で厚生労働科学研究費補助金の研究課題の申請書も提出された。両者の試験計画は実質的に同一であるが、厚労科研費の研究課題においては、その後、先進医療の実施機関以外の機関で自主臨床試験として実施された症例も加えられて報告書が作成された。
 - （注2）平成20年7月31日に改正された臨床研究に関する倫理指針では、研究者による試験計画の変更と、変更した場合の倫理審査委員会の意見聴取とが明記されたが、それ以前の指針においてはこれに直接的に相当する規程が存在していなかった。
 - （注3）これについては別紙2のような明示的な形で変更が記録されていないが、前治療歴がある症例に関しても、①抗がん剤治療のコース数が1～2回と少なく、②評価病変が明確であり、③評価可能な画像が揃っている症例については症例登録を行うこととされた。
- (5) 逸脱症例（13例）については除外せずにすべて採用する（ただし臨床試験の同意書の所在が確認できない症例は除外する。）。その際、2で記す「症例別報告書」に術前化学療法の画像効果の評価が記されている場合は当該評価を採用するが、評価自体が記されていない場合には、「評価不能」として取り扱う。手術が行われなかった症例の病理効果も「評価不能」として取り扱う。

(1) ~ (3) を満たす症例群：黄色マーカー部分

		症例登録期間 (平成20年4月1日 ~22年3月31日)	症例登録期間終了後 (平成22年4月1日 ~中止まで)	計
臨床試験として実施 (症例登録票を作成)	金沢大学附属病院 (厚労科研費の 多施設共同研究に参加)	25 (14)	0	25
	福島県立医科大学附属病院 (〃)	3 (3)	0	3
	大阪市立大学医学部附属病院 (〃)	9 (7)	0	9
	宮崎大学医学部附属病院 (〃)	4 (1)	0	4
	愛媛大学附属病院 (〃)	3 (3)	0	3
	国立病院機構大阪医療センター (※平成21年度に先進医療の実施機 関となったが、厚労科研費の多施設 共同研究の枠組みには組み込まれ ず、独自に症例登録が行われた。)	2 (0)	1	3
	小計	46 (28)	1	47
臨床試験ではない通常 の治療のような形で実 施 (症例登録票はない)	金沢大学附属病院	12	94	106
	福島県立医科大学附属病院	4	9	13
	大阪市立大学医学部附属病院	17	18	35
	宮崎大学医学部附属病院	4	10	14
	愛媛大学附属病院	0	10	10
	国立病院機構大阪医療センター	0	0	0
	小計	37	141	178
合計	83	142	225	

注) 括弧内の数字は、臨床試験の同意書の所在が確認されている症例数で内数

2. 「症例別報告書」に基づく作成について

経過観察期間も含めて倫理審査委員会から承認を受けた試験期間が平成24年3月31日を以て終了した後、試験結果の取りまとめのために、金沢大学に所属する先進医療の実施者の手により、症例報告書中の主要なデータを転記するとともに、登録日から2年を経過した症例の予後調査等を行い、「症例別報告書」が作成された。作業を効率的に進めるために、上記「症例別報告書」を総括報告書を作成するための原資料として活用する。

なおその際、症例報告書は作成されているが、逸脱扱いとされて「症例別報告書」が作成されていない症例が存在するが(臨床試験の同意書の所在が確認されている症例は3例、いずれも金沢大学)、必要な情報は確認可能であるため、これらについても「症例別報告書」を作成し、症例の解析対象集団に含めることとする。

別紙 1

当初の試験計画（臨床的な使用確認試験実施計画）で定めていた 被験者の適格基準及び治療計画

○被験者の適格基準（赤字が別紙 2 に記された訂正箇所）

- 1) 切開生検標本により病理学的に確認された悪性骨腫瘍（骨肉腫、悪性線維性組織球腫）と悪性軟部腫瘍（非円形細胞軟部肉腫）：悪性線維性組織球腫、繊維肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、多形横紋筋肉腫、未分化肉腫）。
- 2) 切開生検標本を用いた組織学的悪性度が FNCLCC（French Federation of Cancer Center） system の **Grade2-3** の高悪性度と診断された症例
- 3) 登録前 28 日以内の最新の画像検査（胸部 CT、局所 MRI）により **T2bN0M0**（AJCC 6th edition: American Joint Committee on Cancer）と診断
- 4) **腫瘍占拠部位は四肢に限られる**（四肢とは、上肢では肩、腋窩、上腕、肘関節部、前腕、手関節、手、下肢では殿部、腓脛部、大腿、膝関節部、下腿、足関節部、足のいずれか）
- 5) MRI 画像横断像にて測定可能病変を有する。
- 6) **切除可能**
- 7) 悪性骨軟部腫瘍の既往がない
- 8) 悪性骨軟部腫瘍に対して未治療で、他の悪性腫瘍に対して化学療法・放射線治療の既往がない。
- 9) **PS (ECOG) が 0-1**
- 10) 本試験への参加について患者本人（患者が未成年の場合は保護者）から文書による同意が得られている。

○治療計画（抜粋、赤字が別紙 2 に記された訂正箇所）

骨腫瘍：シスプラチン（120mg/m²/日×1日、4時間）、**アドリアマイシン**（30mg/m²/日×2日、**24時間**）、カフェイン（1500mg/m²/日×3日、24時間）を静脈内投与もしくは動脈内投与（動脈内カテーテルを留置して投与）を行い、これを1コースとする。3週間ごとに同コースを繰り返し行い、**3コース**終了後にMRIによる画像評価をする。

・有効であれば、同じレジメンで更に**2コース**施行する。無効であれば、**イホマイド**（3g/m²/日×3日、**1時間**）、エトポシド（60mg/m²/日×3日間、1時間）、カフェイン（1500mg/m²/日×3日、24時間）のレジメンに変更し静脈内投与で**2コース**施行する。

・術後は、病理学的評価が有効と判断されれば、術前のレジメンと交互にメソトキシレート（12g/m²/日×1日、5時間）、ビンクリスチン（1.5mg/m²/日（最大2.0mg）、1日、静注）のレジメンを3週間ごとにそれぞれ3コースすべて静脈内投与で**合計6コース**行う。病理学的効果が無効と判断された場合、イホマイド（3g/m²/日×3日、1時間）、エトポシド（60mg/m²/日×3日間、1時間）、カフェイン（1500mg/m²/日×3日、24時間）とメソトキシレート（12g/m²/日×1日、5時間）、ビンクリスチン（1.5mg/m²/日（最大2.0mg）、1日、静注）のレジメンと交互に3週間ごとにそれぞれ3コースすべて静脈内投与で**合計6コース**治療する。

軟部腫瘍：略

すべての治療期間中のカフェイン投与後 24 時間、48 時間、72 時間後のカフェインの血中濃度を各施設の薬剤師が測定し（すべての施設で測定のための設備が整っている）、**カフェインの血中濃度が 80 μ g/ml を超えないようにモニタリングし適宜投与量を調節する。**

別紙 2

第 1 回の研究実行委員会での決定事項

「高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書」(平成 20 年 3 月)より抜粋

C. 研究成果

本年度は、本研究が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)として採用されてからすぐに、研究開始の準備を行った。具体的には、実施計画書を作成し第一回の研究実行委員会を開催した(※平成 20 年 3 月 15 日 於金沢大学附属病院)。そのときに、以下の点を確認、訂正した。

- ①対象年齢を、5 歳から 75 歳までとする(原案では、FNCLCC (French Federation of Cancer Center) system の Grade2-3、Performance Status (ECOG) が 0-1 に基づいて判断していた)。
- ②対象症例の腫瘍占拠部位を四肢のみから、四肢、体幹、後腹膜に変更。手術での切除縁の確保のしづらさなどから四肢のみとしていたが、これまでの治療経験から薬剤の有効性には差がないことなどから、プライマリーエンドポイントの解析には影響しないとの判断より。
- ③対象症例の病期を、Stage III:T2bN0M0 (AJCC 6th edition: American Joint Committee on Cancer) までから Stage IV までとすることに。すなわち、初診時に転移を伴う症例でもプライマリーエンドポイントには影響しないとの判断から。
- ④アドリアマイシンの投与速度を 24 時間から 1 時間以上に変更(施設によっては末梢静脈からの投与となるため静脈炎を防ぐため)。
- ⑤イホマイドの投与速度を 1 時間から 3 時間へ変更(症例によっては頭痛などの軽度な副作用を生じることがあるため)。
- ⑥イホマイド投与時のカフェインの投与をイホマイドと同時開始からイホマイド投与終了後から開始に変更(イホマイドの投与速度が遅くなったことより、イホマイドが作用し始めるまでの時間を待ったほうがよいとの判断にて)。
- ⑦術前化学療法の回数を 5 コースから 3~5 コースに変更(プロトコルの逸脱を最小限にするため。またこれまでの治療経験から化学療法が有効な症例では 3 コースでも、十分効果が得られているため)。
- ⑧術後の化学療法の回数を 6 回から原則 3 コース以上に変更(プロトコルの逸脱を最小限とするため)。
- ⑨治療経過中のカフェイン血中濃度の結果から、72 時間値の目標が 60~80 μ g/ml であるが、48 時間値から、72 時間値がこの値を大きく下回ることが予想されるときは、カフェインを増量することが可能と追記することとした。
- ⑩病理診断は中央判定を行うが、その際未洗標本 10 枚を送付としていたが原則 10 枚に変更した(標本の状態によっては 10 枚作成できない場合があるため)。また、標本の送付時に各施設の病理医の診断を添付することを追記した。

以上を、第一回の研究実行委員会で決定した。