

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業  
「高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究」班  
国立がん研究センター研究開発費 29-A-3  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

# JCOG 0905

## 骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関する

### ランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.5

A Phase III Study Comparing Methotrexate, Adrimycin and Cisplatin (MAP) with MAP + Ifosfamide (MAP + IF) for the Treatment of Osteosarcoma

略称: OS-MAP + IF-P3

グループ代表者:尾崎 敏文

岡山大学病院 整形外科

研究代表者/研究事務局:平賀 博明

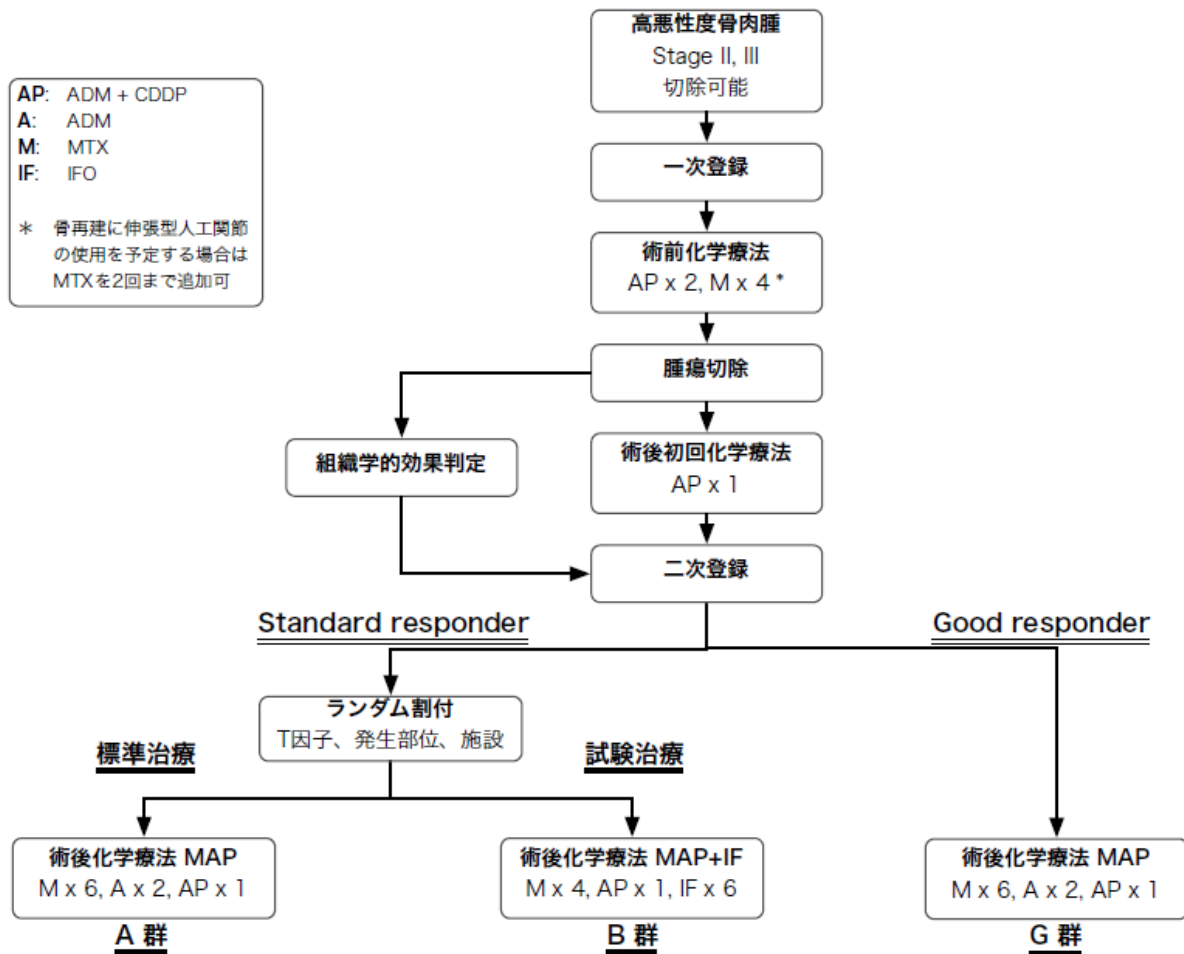
国立病院機構北海道がんセンター 腫瘍整形外科

〒003-0804 北海道札幌市白石区菊水4条2丁目3-54

2008年3月1日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC801)  
2010年1月12日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認  
2011年10月25日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月1日 発効  
2013年8月2日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月13日 発効  
2014年6月23日 ver. 1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月1日 発効  
2016年3月18日 ver. 1.4 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月25日 発効  
2017年12月20日 ver. 1.5 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12月25日 発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

転移のない切除可能な高悪性度骨肉腫に、MTX (methotrexate)、ADM (adriamycin)、CDDP (cisplatin) の 3 剤による術前化学療法を行い、Standard responder に対する術後化学療法として、IFO (ifosfamide) の併用が非併用に対して優れているかどうかをランダム化比較にて評価する。また、第 2 の目的として、Good responder に対する MAP 療法の有効性、安全性の情報も収集する。

Primary endpoint: A、B 群の無病生存期間

Secondary endpoints: G 群の無病生存期間、群ごとの無再発生存期間、群ごとの全生存期間、術前増悪割合、一次登録日を起算日とし全群を併合した全生存期間、有害事象、患肢機能

### 0.3. 対象

#### 一次登録の適格規準

- 1) 原発巣の画像と切開生検により得られた腫瘍材料の病理組織診断により、高悪性度骨肉腫(3.3.参照)と診断されている。
- 2) 1)の診断に用いた生検材料で、未染標本が 10 枚以上作成できる、もしくは作成済みである。
- 3) 原発巣が上肢帯を含む上肢、下肢帯を含む下肢、胸骨、肋骨のいずれかに存在する。ただし、下肢帯に存在する原発巣が仙腸関節を超えて仙骨に広がるものは不適格とする。
- 4) 原発巣が切除可能(3.5.参照)と判断される。
- 5) 臨床病期がIIA、IIB、IIIのいずれかである(3.2.参照)。
- 6) 骨肉腫(3.3.参照)の既往がない。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。
- 8) 以下のいずれにも該当しない。
  - ① リ・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome)の定義(3.6.参照)を満たす
  - ② 患者本人に網膜芽細胞腫(retinoblastoma)の既往がある。

- 9) 登録日の年齢が 50 歳以下である。
- 10) Performance Status (ECOG)が 0、1 のいずれかである\* (PS は必ず診療録に記載すること)。  
\*この規準は全身状態の指標である。骨折等、局所症状を除いた状態で判断すること。
- 11) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
  - ② 好中球 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ③ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
  - ④ 血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑥ AST(GOT) $\leq 100 \text{ U/L}$
  - ⑦ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ U/L}$
  - ⑧ 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$ (10 歳以下は血清クレアチニン $\leq 0.8 \text{ mg/dL}$ )
  - ⑨ クレアチンクリアランス\* $\geq 70 \text{ mL/min}$
- 12) 登録前 28 日以内の最新の安静時 12 誘導心電図にて正常、または、治療を要する変化を認めない(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)。
- 13) 試験参加について登録日の年齢が 20 歳以上の患者は本人から、19 歳以下の患者は保護者から文書による同意が得られている。

\*クレアチンクリアランスは下記の推定式により算出した値(推定値)が 70 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿による実測値を体表面積 1.73m<sup>2</sup>で補正した値で 70 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。

12 歳以上: Cockcroft-Gault の Ccr 計算式

男性:  $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

女性:  $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

11 歳以下: Schwartz の式

$0.55 \times \text{身長}(\text{cm}) / (\text{血清 Cr 値} + 0.2)$

クレアチンクリアランス(体表面積での補正值)

$\{\text{尿中クレアチニン濃度}(\text{mg/dL}) \times \text{尿量}(\text{ml/min}) \times 1.73\} / \{\text{血清クレアチニン濃度}(\text{mg/dL}) \times \text{体表面積}(\text{m}^2)\}$

### 二次登録の適格規準

- 1) 術前化学療法、手術療法、術後初回化学療法のすべてが完了している(6.2.1参照)。
- 2) 術後初回化学療法開始 3 週以降、8 週以内である(術後初回化学療法開始日を day 1 とし、day 22 以降、day 57 を含む)。なんらかの理由で二次登録が 9 週以降(術後初回化学療法開始日を day 1 とし、day 58 以降)になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。二次登録が術後初回化学療法開始 12 週以内(術後初回化学療法開始日を day 1 として day 85 以内)に行えなかった場合はプロトコール治療中止する。
- 3) 登録時までに施設病理医による組織学的効果判定結果が判明している。
- 4) 登録前 3 日以内の検査で下記のすべてを満たす。
  - ① 好中球 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ (Standard responder)  
好中球 $\geq 250/\text{mm}^3$ (Good responder)
  - ② 血小板 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$ (Standard responder)  
血小板 $\geq 50,000 /\text{mm}^3$ (Good responder)
  - ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ④ ALT(GPT) $\leq 500 \text{ U/L}$
  - ⑤ クレアチンクリアランス\* $\geq 70 \text{ mL/min}$

\*1:クレアチンクリアランスは下記の推定式により算出した値(推定値)が 70 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿による実測値を体表面積 1.73m<sup>2</sup>で補正した値で 70 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。

12 歳以上\*2: Cockcroft-Gault の Ccr 計算式

男性:  $\{(140 - \text{年齢}^{*2}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

女性:  $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}^{*2}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

11歳以下<sup>\*2</sup>: Schwartz の式

$0.55 \times \text{身長(cm)} / (\text{血清 Cr 値} + 0.2)$

クレアチンクリアランス(体表面積での補正值)

$\{\text{尿中クレアチニン濃度(mg/dL)} \times \text{尿量(mL/min)} \times 1.73\} / \{\text{血清クレアチニン濃度(mg/dL)} \times \text{体表面積(m}^2)\}$

\*2: 一次登録時の年齢を用いる。

5) 登録前 24 時間以内に下記のすべてを満たす。

- ① 38°C以上の発熱がない
- ② 以下の自覚症状が Grade 1 以下である。
  - a) 下痢
  - b) 粘膜炎(機能/症状)-(口腔、肛門)
  - c) 膀胱炎
  - d) 不整脈\*: 上室性不整脈-(上室性頻拍/心房細動/粗動)、心室性不整脈-心室性期外収縮/心室頻拍、伝動異常-I~III 度房室ブロック  
\*症状や脈不整がなければ Grade 0 とし、心電図の施行は必須とはしない。
- ③ 全身的治療を要する感染症がない。

#### 0.4. 治療

略称	薬剤	用量 mg/m <sup>2</sup> /day	投与方法/投与時間	投与日程
AP	ADM	30	静注/24 時間	day 1,2
	GDDP	120(29 歳以下) 100(30 歳以上)	静注/24 時間	day 1
A	ADM	30(39 歳以下) 25(40 歳以上)	静注/24 時間	day 1、2、3
M	MTX	12,000(19 歳以下)	静注/4~6 時間	day 1
		10,000(20 歳以上)		
		8,000(40 歳以上)		
IF	IFO	3,000(39 歳以下)	静注/6 時間	day 1、2、3、4、5
		2,400(40 歳以上)		

術前化学療法、手術療法(腫瘍切除術と再建術)、術後初回化学療法、術後化学療法の順に行う。

##### 術前化学療法

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	(12)	(13)
コース	1			2	3	4			5	6		(7)	(8)
治療	AP			M	M	AP			M	M		(M)	(M)

##### 手術療法

##### 術後初回化学療法

週	1	2	3	4
コース	1			
治療	AP			

**A 群と G 群: 術後化学療法 MAP**

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
コース	1	2	3			4	5	6				7	8	9		
治療	M	M	A			M	M	AP				M	M	A		

**B 群: 術後化学療法 MAP+IF**

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
コース	1			2			3	4	5				6			7		
治療	IF			IF			M	M	AP				IF			IF		

週	19	20	21	22	23	24	25	26
コース	8	9	10			11		
治療	M	M	IF			IF		

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録患者数: 250 名。ただし、standard responderとして二次登録ランダム割付される患者数として 100 名。

登録期間: 9 年。追跡期間: 登録終了後 10 年。総研究期間: 19 年。

(主たる解析は登録終了後 3 年で行う)

**0.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.15.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.12.)