

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. 1.61

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(研究代表医師)/研究事務局: 平賀 博明

国立病院機構北海道がんセンター 骨軟部腫瘍科

〒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
2018年10月17日 ver. 1.6 改訂(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会事務局長確認
2018年12月11日 ver. 1.61 修正 JCOG データセンター長承認
2018年12月20日 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

0. 概要

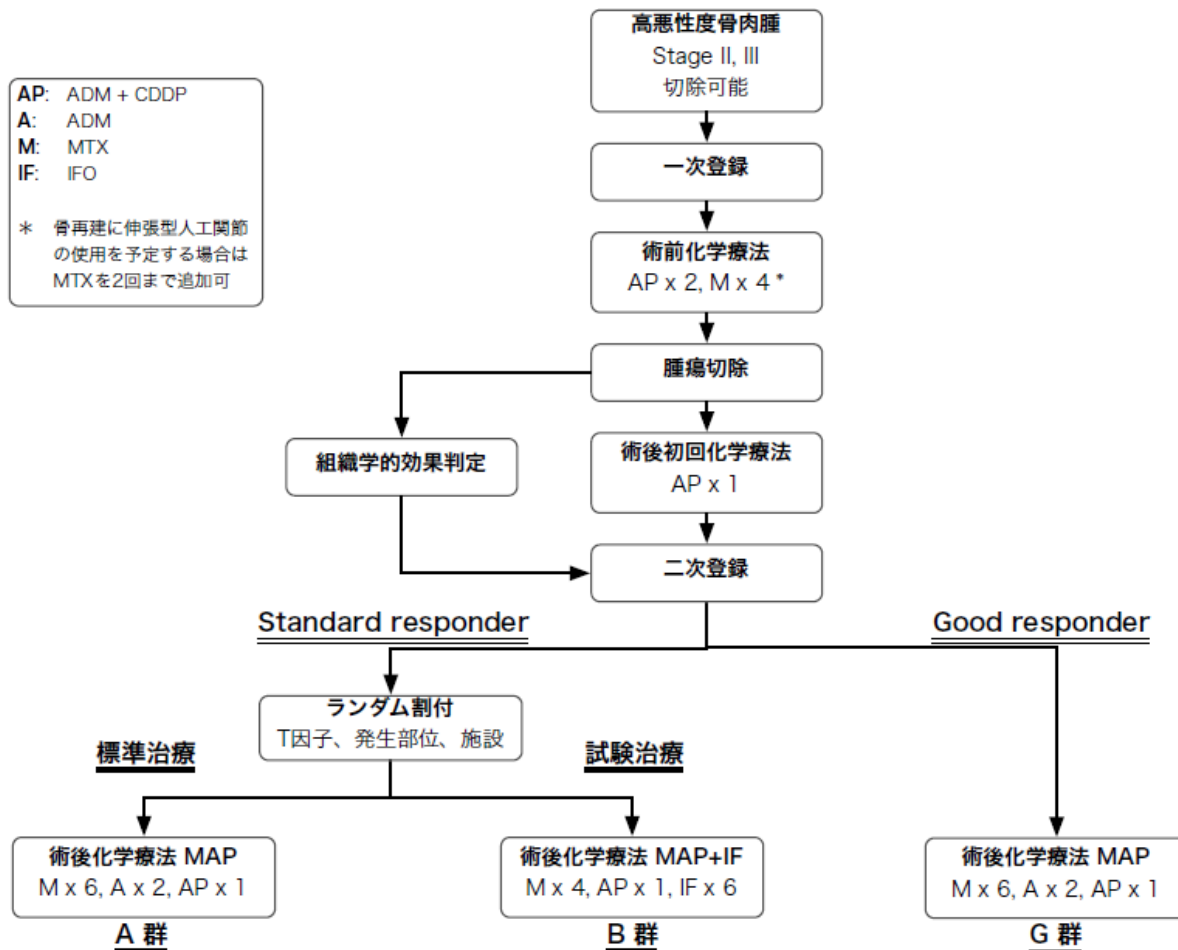
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「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」

平易な研究名称:「骨肉腫術後に対するイフォスファミド併用補助化学療法のランダム化比較試験」

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1.73m²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) ≤ 500 U/L

⑤ クレアチンクリアランス*¹ ≥ 70 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 1.73m²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: $\{(140 - \text{年齢}^{*2}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$ 女性: $0.85 \times \{(140 - \text{年齢}^{*2}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$ 11 歳以下*²: 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)

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

*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 全身的治疗を要する感染症がない。

0.4. 治療

略称	薬剤	用量 mg/m ² /day	投与方法/投与時間	投与日程
AP	ADM	30	静注/24 時間	day 1,2
	CDDP	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) 10,000(20 歳以上) 8,000(40 歳以上)	静注/4~6 時間	day 1
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)

<ver. 1.6 での追記事項>

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が 100 名に達するまで、試験全体の登録数を追加する。

登録期間: 10.5 年。追跡期間: 登録終了後 10 年。総研究期間: 20.5 年

臨床研究の開始日 2010 年 2 月 16 日

臨床研究の終了予定日 2030 年 8 月 16 日

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.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.12.)