

7. 治療計画と治療変更規準 .....	22
7.1. プロトコール治療 .....	22
7.2. プロトコール治療中止・完了規準 .....	40
7.3. 治療変更規準 .....	40
7.4. 併用療法・支持療法 .....	44
7.5. 後治療 .....	45
7.6. 治療に関する相談 .....	45
8. 予期される有害反応 .....	46
8.1. 有害事象/有害反応の評価 .....	46
8.2. 予期される有害反応 .....	46
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール .....	47
9.1. 登録前評価項目 .....	47
9.2. 治療期間中の検査と評価 .....	47
9.3. 治療終了後の検査と評価項目 .....	48
9.4. スタディーカレンダー .....	49
10. データ収集 .....	52
11. 有害事象の報告 .....	53
11.1. 報告義務のある有害事象 .....	53
11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順 .....	53
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務 .....	54
11.4. 効果・安全性評価委員会での検討 .....	54
12. 効果判定とエンドポイントの定義 .....	55
12.1. 効果判定 .....	55
12.2. 解析対象集団の定義 .....	57
12.3. エンドポイントの定義 .....	57
13. 統計的事項 .....	59
13.1. 主たる解析と判断基準 .....	59
13.2. 予定登録数・登録期間・観察期間 .....	59
13.3. SECONDARY ENDPOINTSの解析 .....	59
13.4. 最終解析 .....	59
14. 倫理的事項 .....	60
14.1. 患者の保護 .....	60
14.2. インフォームドコンセント .....	60
14.3. プライバシーの保護と患者識別 .....	60
14.4. プロトコールの遵守 .....	61
14.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認 .....	61
14.6. プロトコールの内容変更について .....	61
14.7. 健康被害補償 .....	62
15. モニタリングと監査 .....	63

---

15. 1. 定期モニタリングおよび監査 .....	63
15. 2. 施設訪問監査.....	64
15. 3. 記録の保存.....	64
<b>16. 特記事項 .....</b>	<b>65</b>
16. 1. 病理診断の中央判定.....	65
16. 2. 附随研究.....	65
16. 3. 適応外医薬品の取り扱い .....	66
<b>17. 研究組織 .....</b>	<b>67</b>
17. 1. 研究組織 .....	67
17. 2. 研究代表者・グループ代表者 .....	67
17. 3. 研究事務局・グループ事務局 .....	67
17. 4. データセンター.....	67
17. 5. 外科治療研究事務局.....	67
17. 6. 放射線治療研究事務局 .....	68
17. 7. 検体センターおよび中央病理診断事務局.....	68
17. 8. 効果・安全性評価委員会.....	68
17. 9. 研究審査委員会 .....	68
17. 9. 参加施設.....	69
<b>18. 研究結果の解析と公表 .....</b>	<b>70</b>
<b>19. 参考文献 .....</b>	<b>71</b>
<b>20. 付表.....</b>	<b>74</b>

## 1. 目的

我が国においていまだ予後不良な限局性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、有効薬剤を多剤併用した標準的化学療法、手術、放射線療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価する。

### 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)

## 2. 背景

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

ユーイング肉腫は、小児や若年者の骨 (まれに軟部組織) に発生する小円形細胞肉腫で、小児・若年者では 2 番目に多い骨原発悪性腫瘍である。分子生物学の進歩によって、骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫、Primitive neuroectodermal tumor (PNET)、Neuroepithelioma、Askin 腫瘍では、t(11;22)(q24;q12)などの共通の染色体転座を有することが明らかとなり<sup>1)</sup>、これらは「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT)」という単一の疾患として扱われるようになった。

その発生頻度は、米国においては小児 100 万人に対して 2.1 名であるが<sup>9)</sup>、黄色人種には頻度が少なく、日本の整形外科学会骨軟部腫瘍登録委員会のデータ<sup>2)</sup>によると年間 20 例が、がんの子供を守る会小児がん全国登録委員会のデータによると、平成 14 年度は 8 例が登録されている<sup>38)</sup>。

年齢分布は、10-20 歳に全体の約半数が集中しており、70%の患者は 20 歳未満、30 歳以上の患者は稀である<sup>9)</sup>。部位としては、全身の骨から発生しうるが、ユーイング肉腫であれば四肢の発症が 53%に対し体幹発症が 47%、PNET は 73%が体幹発症であってそのうち 60%が胸部である<sup>9)</sup>。初発症状は原発部位の腫脹と疼痛であり、骨および周囲軟部組織、領域リンパ節への進展形式を取る。胸部原発の腫瘍では癌性胸水を伴う胸膜浸潤を引き起こす例もある。転移性腫瘍は全体の 25%にあたり、主な転移部位は肺 (38%)、骨 (31%) および骨髄 (11%) である<sup>9)</sup>。

現在公表されている成績の中で、最も信頼性が高いと考えられる米国国立がん研究所 (NCI) 研究 INT-0091 (CCG-7881/POG-8850) は、1988 年から 1992 年に限局例 398 人、遠隔転移例 120 人の ESFT に対して行われた多施設共同のランダム化比較試験である。doxorubicin (DXR)、cyclophosphamide (CPA)、vincristine (VCR)、actinomycin-D (ACT) を組み合わせた標準治療アーム (VDCA) と、この 4 剤に加えて ifosfamide (IFM)、etoposide (VP16) の 6 剤を使用する試験アーム (VDCA-IE) を採用し、これらの化学療法に手術、放射線治療を併用した集学的治療を行った<sup>24)</sup> (2.2.1 を参照)。この試験の結果、少なくとも限局性 ESFT に対する標準化学療法レジメンは 5 年無病生存率 69%をしめした VDCA-IE であるといえる。一方、遠隔転移のある患者の 5 年無病生存率は治療アームにかかわらず 22%に留まり、今後は限局性 ESFT と異なる方向で治療開発を行っていく必要がある

### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

本試験では、30歳未満の限局性ESFTの患者を対象として、現在の標準治療と考えられるVDC-IE療法を採用したプロトコル治療を施行して、その有効性と安全性の評価を行う。

対象から遠隔転移例を除外する理由は上述の通り、限局例と同じ治療を行っても予後は極めて不良であり、異なる方向の治療開発が望ましいと考えられるためである。年齢は予後因子の一つと考えられている(2.1.3参照)ものの、稀少疾患であることを考えると、年齢別に治療開発を行うよりも小児・若年成人を含めた患者群を対象として臨床試験を行って、信頼性の高い成績を得る事が科学的にも妥当であると考えられ、好発年齢でありかつ、本プロトコル治療に十分耐えられると予想される30歳未満を対象と設定した。

### 2.1.3. 予後因子

ESFTの予後因子としては、ステージ<sup>11), 12)</sup>、部位<sup>5), 11), 13), 14)</sup>、腫瘍容積<sup>13)~15)</sup>、年齢<sup>5), 6), 16)</sup>、初期化学療法への反応性<sup>13), 17)~19)</sup>などが挙げられる。特に、初期化学療法に対する組織学的反応性に関しては、米国とイタリアから報告がなされており、それぞれに予後との強い相関が示されている<sup>13), 17)~19)</sup>。

著者	国	報告年	解析対象例	組織学的反応良好例(%)	反応良好例の5年無増悪生存割合(%)
Bacci <sup>13)</sup>	Italy	2000	174	38.5	77
Wunder <sup>17)</sup>	US	1998	74	59	84
Picci <sup>18)</sup>	Italy	1997	118	31.3	95
Picci <sup>19)</sup>	Italy	1993	68	29	90

ESFTにおける共通の分子生物学的異常として、22番染色体上のEWS遺伝子に再構成が認められ、ほとんどの例がDNA転写因子のetsファミリーに属するFLI1との再構成である(90-95%)。少数ではあるがERGなどその他のetsファミリーメンバーとの再構成が見られる場合もある。これらの詳細な解析により、例えばType 1 EWS/FLI1キメラmRNAを有する患者の方が、その他のタイプのmRNAを有する患者よりも予後が良好<sup>20)</sup>である、というように、キメラ遺伝子の再構成タイプが予後に影響する可能性が、いくつかの後方視的研究により示されつつある<sup>20)</sup>。

本試験では、第II相試験の限られた症例数ではあるが、上記のような予後因子の有無と治療成績との関連についても探索的に調査する予定である。

## 2.2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する標準治療

### 2.2.1 化学療法

現在利用可能な薬剤の内、ESFTに対して有効性が高いものは、doxorubicin (DXR)、cyclophosphamide (CPA)、vincristine (VCR)、actinomycin-D (ACT)、ifosfamide (IFM)、etoposide (VP16)の6剤である。cis-platinumやcarboplatinなどのプラチナ製剤は、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しては有効性が低く、これらを追加することの有用性は証明されていない。

ESFTに対するDXRの有用性は、米国で1973年に始まったIntergroup Ewing Sarcoma Study (IESS)を通して証明された。IESS-IではVCR、ACT、CPAの組み合わせ(VAC)、VACとDXR(VAC+DXR)、VACと両肺への放射線照射(VAC+BPR)について三者比較試験が行われ、VAC+DXR群の5年無病生存率が60%と最も良かった<sup>5)</sup>。つづくIESS-IIでは、限局例に対し、従来型VAC+DXRとDXRを増量し

た VAC+DXR での比較試験が行われ、5 年無再発生存率はそれぞれ 56%と 73%と DXR 増量の有効性が示された<sup>6)</sup>。また、DXR の Dose-intensity の強化と奏効率の相関関係も示されている<sup>21)</sup>。

一方ヨーロッパでも 1980 年代初頭からユーイング肉腫に対する多施設共同研究 (Cooperative Ewing's Sarcoma Study: CESS) が開始された。CESS-81 では VCR, ACT, CPA, DXR を組み合わせた VACA レジメンで 93 例の限局性腫瘍に対して

治療を行い、5 年無病生存率は 55%であった<sup>4)</sup>。CESS-86 では腫瘍の体積によってリスク分類を行い、容積が 100ml 未満の症例には VACA、100ml 以上の症例に対しては CPA の代わりに IFM を用いた VAIA を使用した<sup>8), 22)</sup>。301 例の成績は前者の 10 年無病生存率が 51%、後者は 52%と差を認めなかった。

これらの臨床試験の結果、VCR, DXR, CPA の組み合わせ (VDC) がユーイング肉腫ファミリー腫瘍の標準的な化学療法として広く受け入れられ、この化学療法と適切な局所療法により骨盤原発を除く限局例の約 60%が治癒に至るようになった。

一方、NCI のパイロット研究において、再発・既治療のユーイング肉腫に対する IFM と VP16 の組み合わせ (IE) の有効性が示された<sup>23)</sup>。その後、1988 年 12 月から 1992 年 11 月に行われた NCI プロトコール INT-0091 (CCG-7881/POG-8850) では、VCR, DXR, CPA, ACT (VDCA) と IE の交代療法と VDCA 単独療法のランダム化比較試験を非遠隔転移例 398 人、遠隔転移例 120 人に対して施行した。遠隔転移例では VDCA+IE 群と VDCA 群とで成績に差はなかったが、非遠隔転移例では VDCA+IE 群の 5 年無病生存率が 69%、VDCA 単独群が 54%と VDCA+IE 群で有意に成績が良かった<sup>24)</sup>。

以上より、現時点での限局性 ESFT に対する「標準的」な化学療法レジメンは VDCA+IE であると見なして良い。実際、上記の INT-0091 (CCG-7881/POG-8850) の後継の研究である CCG-7942/POG-9354 (1995-1998) および COG-AWES0031 (2001-) では、標準治療アームとして ACT を使用しない VDC レジメンが採用されている。2001 年に発表された CCG-7942/POG-9354 の public report では、局所 ESFT に対するこの標準レジメンの 5 年無病生存率は 72.4%と良好であり、本試験においてもこのレジメンを用いることとした。

### 2.2.2. 放射線療法

ESFT は高度に放射線感受性の腫瘍であることが知られており、放射線治療は化学療法の発達以前から、ESFT に対する標準治療の一環として用いられてきた。放射線治療の線量については 50-60Gy が根治量であるという大筋のコンセンサスがあるものの、臨床試験毎に幅があるのが現状である。手術での切除度合い、または、化学療法による奏効の度合いによって、放射線量を変更して用いた二つの試験結果は、この線量の妥当性を示唆するものである。なお、化学療法が最適化された現在では、完全摘出が可能、または広範切除以上マージンをもって、切除を施行された症例に対しては、放射線治療を行わない傾向にある<sup>24)</sup>。

ドイツの後方視的な検討<sup>35)</sup>において、CESS-81 では、手術 (+/-放射線療法 36Gy) と放射線療法単独 (46-60Gy) で、当初手術の方が成績が良い印象であったが、腫瘍サイズを加味すると有意差は無かった。さらに、CESS-86 では、手術で切除マージン陽性だった例には 46Gy の放射線、手術なしの例では 60Gy の放射線治療を行い、両者の間に治療成績の差は認めなかった。これらの結果から、60Gy の放射線量で十分な局所コントロールが得られる事が示された。さらに、St. Jude 病院からの 60 例のケースシリーズ報告<sup>36)</sup>では、初期化学療法で反応良好群 48 例には 30-36Gy、反応不良群 12 例では 50-60Gy を使用しているが、5 年無病生存率 58%、局所コントロール率 68%と満足の出来る成績ではなく、30-36Gy という低線量の放射線治療の妥当性は確立していない。

### 2.2.3. 外科手術療法

外科手術の有効性を示唆する報告は枚挙にいとまがないが、それらの報告は全て患者の治療選

択にバイアスがかかっている可能性がある。すなわち、通常予後良好とされている、腫瘍サイズが小さく、限局性で、四肢遠位に位置するものほど外科治療の適応になるため、外科治療を良い条件で行い得た例では良好な治療成績が得られた、という可能性が否定できない。外科治療と放射線治療とのランダム化比較試験は行われておらず、標準的な局所療法を根拠に基づいて規定することは不可能である。

Pritchardら<sup>27)</sup>は1912年から1968年の間に治療された遠隔転移のないユーイング肉腫の患者194名について、外科治療（生検のみの場合を除く）を受けた70名の5年生存率が34.3%だったのに対し、生検のみの124名の5年生存率は10.5%に過ぎなかった（ $p=0.00001$ ）、と報告した。

Bacci<sup>28)</sup>らは、四肢切断術のみ、腫瘍切除+放射線治療、放射線のみと多様な局所療法を施行された80名の限局性ユーイング肉腫の患者について解析し、原発巣が四肢に限局し、かつ化学療法に加えて腫瘍切除術（完全または不完全）と放射線治療を受けた場合に、局所再発および遠隔転移の割合が最も低かった、と報告した。

Wilkinsら<sup>29)</sup>は140名の骨ユーイング肉腫患者を解析し、初診時遠隔転移のなかった92名を治療によって以下の3群に分けた。内訳は放射線のみ（16名）、放射線+化学療法（49名）、放射線+化学療法+完全腫瘍切除（27名）であった。外科治療を受けた群と受けなかった群とで5年生存率がそれぞれ74%、24%であった。

その他、原発巣に対する外科治療は、放射線の有無に関わらず、局所コントロール率、生存率、機能温存に寄与することが報告されている<sup>19), 30), 31)</sup>。

結論として、頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いて、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、切除度に応じて最適な放射線治療を行うのが標準的な局所コントロール方針であるといえる。

## 2.3. 本試験におけるプロトコル治療設定の根拠

### 2.3.1. 化学療法レジメン

限局性ESFTに対する標準化学療法レジメンと考えられるVCR, DXR, CPA (VDC)と、IFM, VP-16 (IE)の5剤を用いた交代療法 (VDC+IE) を用いる。すなわち、本試験では米国の臨床試験において標準治療アームに用いられている化学療法レジメンの有効性と安全性をそのまま追試することとなる。保険制度上の問題としては、2004年7月現在、この5つの化学療法薬剤のうち、VCRを除く4つの薬剤がユーイング肉腫ファミリー腫瘍に関しては適応外である。しかしながら、2003年に始まった抗がん剤併用療法に関する検討委員会の活動によって、DXR, IFM, VP-16の3剤については「小児悪性固形腫瘍」に対する効能拡大が数ヶ月以内に承認される見込みである。また、CPAに関して「骨腫瘍」に対する適応があるため、実際の保険請求上は問題が生じる事は少ないと考えられる。

### 2.3.2 局所療法（手術+放射線療法）

2.2.3に記載したとおり、頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いて、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、切除度に応じて最適な放射線治療を行うのが標準的な局所コントロール方針であるといえる。本試験においてもこの方針を踏襲することとし、部位別の手術ガイドラインを定めて手術手技のばらつきを少なくするよう配慮した。

放射線療法に関しては、原則として手術後に行う。2.1.3および2.2.2の記載にあるように、切除マージンと病理組織学的な効果の度合いを加味して放射線量を決定することは、一般診療において日常的に行われており、本試験においても一定の規則（7.1.5 放射線療法 参照）に従って線量を修正して行う事とする。すなわち、治癒切除・広範切除が困難な例においても、病理組織学的な効果が良好であれば照射線量を減量し、治療効果を保ちつつ毒性を抑えるように計画した。

また、治療第12週目の初期化学療法終了時評価の時点で、予定している切除方法では広範切除

---

が不能であると判断される例において、術前に放射線療法を行うことは、手術の実行可能性を高め、局所コントロール率を改善させることが期待できるため、患者利益を優先してこれを許容することとした。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. 計画されている次期試験

本試験により、VDC-IE 療法が、日本の ESFT に対する標準治療レジメンとして確立すれば、次期試験として二つの方向性が考えられる。一つは化学療法 *Dose-intensity/density* の強化であり、もうひとつは新規薬剤の導入である。米国においては、上述の INT-0091 (CCG-7881/POG-8850) 研究に続く CCG/POG プロトコール (CCG-7942/POG-9354) および現在進行中の COG (Children's Oncology Group) プロトコール (AEWS0031) で、それぞれアルキル化剤の強化、G-CSF 使用による治療間隔の短縮による *dose-density* 強化を試験治療アームとしたランダム化比較試験である。これらの結果が良好であればその方向性を取り入れるが、そうでなければ、新規薬剤である塩酸イリノテカンを併用した試験治療アームを設定したランダム化比較試験により、一層の治療成績改善を目指すことを考慮する。なお、塩酸イリノテカンは、他の厚生労働省班研究のプロジェクトとして、本年度中に単剤での医師主導試験が開始される予定であるため、本臨床試験が終了して、次期研究を開始する時期には小児悪性固形腫瘍に対する効能拡大がなされ、試験治療として利用できる見込みである。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験では、限局性の ESFT 患者に対して、米国で行われている標準治療レジメンに準じた治療を施行し、有効性と安全性を評価することとした。限局性 ESFT においては、診断後 3 年経過してからの再発・増悪は極めて稀であること、および、小児・若年患者においては再発や増悪のない生存に価値が置かれることから、3 年無増悪生存割合を Primary endpoint 設定した。また、secondary endpoints として、有害事象の種類と割合、3 年全生存割合、および初期化学療法における奏効割合を設定した。本試験の観察期間は 3 年と設定して最終解析を行う。その後 1 年ごとに 2 年間の追跡調査を行い、5 年無増悪および全生存割合を算出する予定とする。

### 2.4.3. 患者集積見込み

日本における ESFT の発症頻度を明らかにした研究は存在しないが、地域的な一次登録データや日本整形外科学会の登録データ<sup>2)</sup>、およびがんの子供を守る会小児がん全国登録委員会のデータ<sup>38)</sup> から類推すると、日本で 1 年間に発生する数は 40-50 名と考えられる。本研究には、全国の ESFT を治療している治療施設の参加が見込めるため、種々の理由での登録不能例を全体の 50%と低めに見積もっても、2 年間で 53 例の目標症例数を達成できると考えられる。

## 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険の要約

### 2.5.1. 予想される利益

前述のとおり日本整形外科学会の登録データによると、本試験の対象群は依然予後不良であるため、米国での治療成績が再現できると仮定すれば、本試験に参加することにより従来の治療法より治癒する可能性が高くなることが期待される。

### 2.5.2. 予想される危険と不利益

初期寛解導入療法および維持化学療法に起因する感染症を初めとする有害事象発生や、外科切除術や放射線治療による有害事象発生の危険にさらされる可能性がある。これらの有害事象のリス

クや不利益を最小化するために、「患者選択規準」、「治療変更規準」、「併用支持療法」等が慎重に検討されている。また、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「有害事象報告マニュアル」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

## 2.6. 本試験の意義

従来、日本では、欧米から発表された論文データを参考に、各施設が独自に、必ずしも最適とはいえない医療実践を行ってきたのが実情である。このような状況では、化学療法レジメン、手術方法、放射線治療のタイミング、照射野設定、線量は、全て施設毎、経験則的に行われ、日本の治療成績向上に貢献してこなかった。また、年間 2-3 例以上経験する施設がほとんど存在しない稀少な疾患であるため、臨床診断、病理確定診断のいずれにおいても迅速に行われているとはいえない。日本整形外科学会骨腫瘍登録委員会による 1986 年から 1996 年の 185 例の登録データでは限局性腫瘍の 5 年粗生存率ですら 47.5%<sup>2)</sup>と不良であった。

1996 年、小児内科医を中心として結成した PBSCT 研究会では、ESFT 治療における化学療法の重要性を認識し、Dose-intensity を高めた統一化学療法レジメンと自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を導入した治療研究を行ったが、この転移性を含む 42 例のケースシリーズにおいても 5 年無病生存率は 37.8%にとどまった<sup>10)</sup>。この経験から、ESFT の治療成績の向上のためには、有効かつ安全な化学療法レジメンを開発すると同時に、手術や放射線治療を含む集学的治療を最適化して効率的に行うために多分野の専門家による連携を強め、さらに、各施設における ESFT の診断能力を高める事が必要であると考えられる。

このような現状に鑑み、以下の①②を具体的目標として、限局性 ESFT に対する標準治療の第 II 相試験を計画した。

①本試験の結果を受けて小児および若年成人における ESFT に対する標準治療法を確立する。

②本試験の実践を通じて、小児内科、整形外科、放射線治療、中央病理診断、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を整備する。

## 2.7. 附随研究

本試験は、限局性 ESFT の患者に対して、標準的な化学療法レジメンおよび最適化された局所療法を画一的に行い、70%以上の 3 年無増悪生存割合を期待するものである。今後、さらなる治療成績の向上および毒性の軽減による患者利益を目指すためには、2.4.1 に述べた治療開発を進めると共に再発リスク因子のさらなる検討を行い、層別化した治療方針を採用していく事が必要となる。よって附随研究としては、このような再発リスク因子の候補に関連する附随研究や診断精度を高めるための附随研究が考えられる。

また、中央病理診断に使用した診断時の生検標本で、患者同意が得られたものに関しては、二次利用のために、国立成育医療センター研究所内の組織バンクに保存し、これを利用した前向きトランスレーショナルリサーチの実践を行う予定である。組織バンクへの検体保存システムに関しては、付表 7 に記載する。

附随研究は次の二種類に分類される。ひとつは、本臨床試験開始に先立って研究計画を作成し、前向きに検体を収集して行うものであり、もうひとつは、前述の組織バンクに保存された腫瘍検体を用いて研究を行うものである。これらの附随研究については、「16.2 附随研究」に解説すると共に、プロトコールと同意説明文書を付表 8 に示す。これらの附随研究は、JESS グループ参加施設の医師・研究者であれば、誰でも申請することができ、「17.9. 研究審査委員会」の第三者的評価を受けて、その承認・採択と優先順位が決定される。



### 3. 薬剤情報

ここでは薬物情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。  
なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。

#### 3.1. Vincristine (VCR) : 硫酸ビンクリスチン

商品名 : オンコピン (日本イーライリリー、塩野義)、剤形・容量 : 注 1 mg

##### 特徴・作用機序

作用機序の詳細は不明だが、微小管および/または構成蛋白であるチューブリンに関連したものと考えられている。

##### 適応

白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫等）

##### 主な薬物動態

T<sub>1/2</sub> :  $\alpha$  期 (約 5 分)、 $\beta$  期 (2.27 時間)、 $\gamma$  期 (85 時間)

排泄 : 胆汁中 : 28.4 %、尿中 : 26.2 %、糞便中 : 2.6 %

##### 主な薬物有害反応

神経毒性、骨髄抑制（軽度）、嘔気・嘔吐、粘膜皮膚症状（血管外漏出により強い炎症）、脱毛

##### 重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

神経麻痺、筋麻痺、痙攣、錯乱、昏睡、イレウス、SIADH、アナフィラキシー様症状、心筋梗塞、脳梗塞、難聴、息切れおよび気管支痙攣

##### 禁忌

髄腔内投与

##### 主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール) : 筋神経系の副作用増強

フェニトイン : 抗痙攣剤の血中濃度低下、

白金含有の抗悪性腫瘍剤 : 第 VIII 脳神経障害が増強、他の抗悪性腫瘍剤、マイトマイシン C

#### 3.2. Doxorubicin (DXR) : 塩酸ドキソルビシン

商品名 : アドリアシン (協和発酵)、剤形・容量 : 注 10mg

##### 特徴・作用機序

anthracyclines 系抗がん性抗生剤。二本鎖 DNA の塩基対間に入り込み、DNA の解離を阻害する。また、topo-II の阻害剤でもある。

##### 適応

急性リンパ性白血病、固形腫瘍

##### 主な薬物動態

T<sub>1/2</sub> :  $\alpha$  0.89 分、 $\beta$  0.46 時間、 $\gamma$  14.2 時間 (30 mg/m<sup>2</sup> 静注)

生体内半減期 18~30 時間。

肝代謝で 40~50%が胆汁内排泄、4~5%が尿中排泄。

##### 主な薬物有害反応重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

骨髄抑制（10~14 日で最低）、悪心、嘔吐、粘膜障害、下痢、口内炎、慢性、急性心毒性心筋障害、ショック、萎縮膀胱、静脈内投与時、薬液が血管外に漏れると、硬結・壊死。

### 禁忌

心機能異常またはその既往歴、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ドキソルピシンでは 500 mg/m<sup>2</sup>、塩酸ダウノルピシンでは 25 mg/kg）に達している患者

### 主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : 放射線照射、他の抗悪性腫瘍剤

## 3.3. Cyclophosphamide (CPA) : シクロホスファミド

商品名 : エンドキサン（塩野義）、剤形・容量 : 注 100・500 mg

### 特徴・作用機序

Nitrogen mustard 系に属する抗悪性腫瘍薬であり、生体内で活性化されてのち、悪性腫瘍細胞の核酸代謝を阻害することにより、作用を発揮すると言われている。

### 適応

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、乳癌、急性白血病、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、痔癌、肝癌、結腸癌、睪丸腫瘍、絨毛性疾患、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

### 主な薬物動態

Tmax : 2-3 時間後

排泄 : 尿中約 62 % (2 日以内) 糞便中約 1.8 % (4 日以内) 呼気中約 0.9-1.4 % (4 日以内)

### 主な薬物有害反応

肝障害、嘔気・嘔吐、脱毛、水分貯留（低 Na 血症）、内分泌（副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等）、性腺（無精子症、卵巣機能不全、無月経等）

### 重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、イレウス、胃腸出血、間質性肺炎、肺線維症、心筋障害、心不全

### 禁忌

ペントスタチンを投与中

### 主な相互作用

併用禁忌 : ペントスタチン

併用注意 : 他の抗悪性腫瘍薬、アロプリノール、放射線照射 : 骨髄抑制等の副作用が増強、フェノバルビタール、副腎皮質ホルモン薬、クロラムフェニコール、インスリン、オキシトシン、バソプレシン

## 3.4. Ifosfamide (IFM) : イホスファミド

商品名 : イホマイド（塩野義）、剤形・容量 : 注 1g

### 特徴・作用機序

生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわす。

### 適応

肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫

### 主な薬物動態

(40 mg/kg 静注時) T<sub>1/2</sub> : 0.18 時間、5.86 時間

---

排泄： 尿中 64.5 % (24 時間)

主な薬物有害反応

肝障害、嘔気・嘔吐、脱毛、電解質異常、性腺（無精子症、卵巣機能不全、無月経等）

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、Fanconi 症候群、急性腎不全、錐体外路症状、意識障害、幻覚、錯乱、間質性肺炎、肺水腫

禁忌

ベントスタチンを投与中、腎または膀胱に重篤な障害

主な相互作用

併用禁忌：ベントスタチン

併用注意：他の抗悪性腫瘍薬、アロプリノール、放射線照射：骨髄抑制等の副作用が増強、フェノバルビタール、インスリン、スルホニール尿素薬、メスナ：脳症

3.5. Etoposide (VP-16)：エトポシド

商品名：ベブシド（プリストル）ラステッド（日本化薬）、剤形・容量：注 100 mg

特徴・作用機序

細胞周期の S 期後半および G2 期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は DNA に対する直接作用ではなく、DNA 鎖切断を誘起するものと考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

適応

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睪丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患

主な薬物動態

T1/2： $\alpha$  0.13-0.39 時間、 $\beta$  3.33-4.85 時間（5 日間連続点滴静注）

排泄：尿中 6-30 % (24 時間)、32-61 % (5 日間)

主な薬物有害反応

肝障害、腎障害、悪心・嘔吐、過敏症、脱毛、電解質異常

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

骨髄抑制、ショック、間質性肺炎

禁忌

重篤な骨髄機能抑制、妊婦あるいは妊娠の可能性

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：他の抗悪性腫瘍薬、放射線照射

## 4. 本試験で用いる規準・定義

### 4.1. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の定義

小児や若年者の骨（まれに軟部組織）に発生する小円形細胞肉腫で、t(11;22)(q24;q12)などの共通の染色体転座を有する、骨および骨外性ユーイング肉腫、Primitive neuroectodermal tumor (PNET)、Neuroepithelioma、および Askin 腫瘍の4疾患を「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT)」と定義し、本試験の対象疾患とする。

### 4.2. 限局性腫瘍の定義

理学所見および画像診断上、腫瘍の病巣が単発性であり、かつ、初診時の骨髄検査で骨髄への腫瘍浸潤がないこと。所属リンパ節への転移は、限局性と見なす。胸壁原発腫瘍で、片側性の胸水がある場合には、限局性とみなす。

### 4.3. 切除縁の定義

(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会による骨・軟部肉腫切除縁評価法に準拠<sup>39)</sup>、一部改変<sup>40)</sup>)

#### ① 治癒的切除

腫瘍の反応層から5cm以上の切除縁をつけて切除すること。横断面については物理的に5cmのマージンを取ることは不可能であるが、筋膜などの結合組織が barrier として機能する。そこで、薄い筋膜（透けて見えるような筋肉固有の筋膜、成人の骨膜など）は便宜上2cmと算定し、厚い筋膜（大腿広筋膜など）は3cmと算定する。反応層から離れ、正常組織を介して barrier が存在すれば、その外側で切除した場合、治癒的切除縁が確保できたと判定する。

#### ② 広範切除

腫瘍の反応層から離れた正常組織を通る面で切除できた場合で、その正常組織の厚さが5cm未満であれば広範切除と判定する。さらに、切除縁が1cmを超えているものは充分 (adequate) とし、1cm以下の場合には不十分 (inadequate) とする。

#### ③ 辺縁切除

切除縁が反応層を通過した場合は辺縁切除と判定する。

#### ④ 腫瘍内切除

掻爬など腫瘍実質に手術操作が及んだ場合腫瘍内切除と判定する。

### 4.4. 画像診断に基づく奏効の定義

腫瘍縮小効果判定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria)に従った以下の手順により行う<sup>39)</sup>。ただし、ESFTの大部分は骨原発腫瘍であるため、骨原発の病変であっても骨外腫瘍に関しては測定可能病変として扱い、その最大径を測定して「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。骨の内部に存在する骨病変および骨髄病変は、測定不能病変として扱う。

標的病変の効果判定規準は、以下の①～⑤に分類される。

①CR: Complete Response 完全奏効

②PR: Partial Response 部分奏効

③PD: Progressive Disease 進行

④SD: Stable Disease 安定

⑤NE: Not Evaluable 評価不能

非標的病変の効果判定規準は、以下の①～④に分類される。

①CR: Complete Response 完全奏効

②IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease 不完全奏効/安定

---

③PD:Progressive Disease 進行

④NE:Not Evaluable 評価不能

それぞれの定義、および総合効果の判定に関しては、「12.1. 効果判定」を参照のこと。

#### 4.5. 術前化学療法の有効性評価のための病理組織学的グレード

(Huvos <sup>17)</sup>)

グレード I, II を 病理組織学的効果不良、グレード III, IV を 病理組織学的効果良好 と定義する。  
本試験では、治療第 15 週時点の手術によって得られた摘出検体を用いて評価する。

---

Grade *	Effects
I	効果なし、あるいは、ほとんど効果なし
II	一部に化学療法の効果を認める
III	化学療法によると考えられる壊死、線維化を 90%以上の範囲に認めるが、生存細胞も認められる
IV	生存細胞を認めない

---

\*病理組織学的効果の評価は最大断面での全割標本および残存が疑われる部位において注意深く行うべきである。本試験では、施設病理医の判断に基づいて評価を行うが、付表 6 の病理診断マニュアルに準拠して、厳密に行うこと。

## 5. 患者選択規準

### 5.1. 適格規準

- ① 病理学的に Ewing 肉腫ファミリー腫瘍と診断された症例
- ② 限局性腫瘍\*
  - ・ 初診時の骨髄検査で骨髄浸潤がないこと\*\*
  - ・ 所属リンパ節への浸潤は限局性とみなす
  - ・ 胸壁原発腫瘍で片側性の胸水がある場合は限局性とみなす
  - ・ 中枢神経原発腫瘍は除外する
- 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

PS : Lansky score で 30 以上 (付表参照)

白血球数  $\geq 2000/\mu\text{l}$

血小板  $\geq 10$  万/ $\mu\text{l}$

GPT が施設基準値 (成人) 上限の 2 倍以内

年齢別クレアチニン上限以下であること

5 歳未満	0.8 mg/dl
5 歳以上 10 歳未満	1.2
10 歳以上 30 歳未満	1.5

血清電解質 (Na, K, Ca) が施設基準正常範囲以内

治療を要する心電図異常がない

- ⑦ 患者本人、または患者が未成年の場合には代諾者により、試験参加についての文書による同意が得られている

\*限局性腫瘍: 画像診断として必須の検査は「9.1. 登録前検査項目」に記載の通り、病変部位の CT/MRI、胸部 CT 及び胸部単純 X 線、骨シンチグラムと定める。PET の陽性所見のみでは転移巣と判断しない。

\*\*骨髄検査: 最低 1 箇所 (骨髄穿針・吸引細胞診) を行う。骨髄生検は必須としない。スメア又は病理標本 (生検の場合) の基本染色による形態学的診断による判定を行う。キメラ遺伝子検査の結果は問わない (キメラ遺伝子検査は附随研究に参加して行うことを推奨する)。

\*\*\*他院で、ESFT の確定診断前に一期的腫瘍摘出を受けた症例も適格とする。ただし、この場合には、初回手術では十分なマージンが確保できていないため、二期的手術で広範切除が必要となることが多い。二期的手術のタイミングはプロトコール (A arm) の通りを行う。

### 5.2. 除外規準

- ① 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん) がある
- ② 妊娠中・妊娠の可能性ある・授乳中の女性
- ③ 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- ④ 治療を要する心疾患を合併している
- ⑤ その他、本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している、又は担当医によってプロトコール治療が不適切であると判断される

---

## 6. 登録・検体送付

### 6.1. 登録の手順

#### 6.1.1. 参加施設登録

- (1) 施設研究責任者は、各施設の規定に従って本プロトコルを施設倫理委員会(IRB)へ提出し、審査依頼を行う。附随研究の審査は各施設の規定に従うが、同時に申請することが望ましい。
- (2) IRB 承認が得られた後、施設研究責任者は「IRB 承認報告書」をデータセンターへ FAX 送信する。
- (3) データセンターは、参加施設へ「施設登録確認書」を FAX 送信し、症例登録セットを郵送する。
- (4) 参加施設は、データセンターからの「施設登録確認書」の受領をもって症例登録が可能となる。

#### 6.1.2. 症例登録

- (1) 担当医師は、対象症例が患者選択規準 (5.1.) に該当し除外規準 (5.2.) に該当しないことを確認し「症例登録票」に必要事項をすべて記入の上「症例登録票」をデータセンターへ FAX 送付する。その際、病理診断の正確性を確保するため以下の①～③のいずれかにより「Ewing 肉腫ファミリー腫瘍」の診断の事実を示すこと。
  - ① 施設病理医によって署名された病理診断報告書 (患者名とカルテ番号を消して「症例登録票」と一緒に FAX 送付する。)
  - ② 施設病理医による「症例登録票」への署名
  - ③ 中央病理診断 (6.3. 参照) を受けて返却された中央診断報告書
- (2) データセンターは症例の適格性の確認を行い、症例登録日を決定する。
- (3) データセンターは「症例登録票」に記載された担当医師に「症例登録確認書」を FAX 送付する。  
(登録完了)

#### 6.1.3. 治療開始

担当医師は、上記の登録手順に要する時間を含め、病理学的確定診断後 3 週間以内にプロトコル治療を開始する。

### 6.2. 登録に際しての注意事項

#### 6.2.1. 登録の定義

データセンターによる症例適格性の確認が行われた上で症例登録がなされる。FAX による登録の場合はデータセンターから FAX される「症例登録確認書」の発行をもって、電話登録の場合は症例登録番号の通知をもって「登録」とする。

データセンターに「症例登録票」を FAX しただけではまだ「登録」とはならない。

#### 6.2.2. 治療の開始について

プロトコル治療は必ず登録がなされている (症例登録番号が発行されている) ことを確認した上で開始する。治療開始後の登録は例外なく認められない。

#### 6.2.3. 登録受付時間

登録の受付時間は平日の 10 時から 17 時に、下記のデータセンターに FAX を用いて登録手続きを行う。

小児がんデータセンター

TEL: 03-3542-2511 (内線 2615 : 全国臓器がん登録室内) FAX: 03-3542-1007

---

17 時以降の受診の FAX は原則として翌日処理となる。ただし病勢の急速な進行等やむを得ない事情により、祝祭日、土日曜日、夜間の登録をおこなう場合はデータセンター長へ直接電話連絡を行い、症例登録番号の確認をする。

データセンター長 牧本 敦

携帯番号：090-4363-4211

### 6.3. 中央病理診断のための検体送付

(1) ESFT と考えられる症例が発生した場合、担当医師は、施設病理医と相談の上、診断のための手術(生検)の施行時に以下に述べる腫瘍検体を準備する。凍結組織は約 1cm 角のものを複数個送付する。凍結組織の作成法については、付表 7 の検体の取り扱いマニュアルを参照の事。

- ① **必須** HE 染色スライド 2 枚・未染色スライド 10 枚 (HE が提出不能の場合は、未染色スライド 2 枚を追加して提出すること。附随研究 3, 4 に参加する場合、未染色スライドを計 20 枚送付のこと)
- ② 凍結組織 (OCT コンパウンドまたは Snap freeze)

正確な確定診断のためにキメラ遺伝子検査は必須であるので、凍結組織も極力ご送付下さい。  
手術が紹介先の他院で施行された場合には、前担当医と相談の上、上記検体を御準備下さい。

(2) 施設担当医師は、必要事項を記入した「JESS 検体送付票」と共に、腫瘍検体を検体センターへ送付する。詳細な送付手順に関しては 6.5. を参照の事。

(3) 成育医療センター内の検体センターは、腫瘍検体を受理して 3 週間以内に中央診断報告書を施設およびデータセンターに送付する。データセンターは、中央診断報告書および施設からの症例登録票を受理した時点で研究事務局へ報告し、研究事務局は当該症例へのプロトコル治療の妥当性を含めて、参加施設に情報提供を行う。

### 6.4. 附随研究のための検体送付

- (1) 附随研究は、本臨床試験開始に先立って決定され、前向きに検体を収集するものと、患者の同意の上で研究目的に保存された腫瘍検体を用いて行うものがある。
- (2) 附随研究は、JESS グループ参加施設の医師・研究者であれば、誰でも申請することができ、「7.9. 研究審査委員会」によって第三者的評価を受けて、その採択と優先順位が決定される。
- (3) 附随研究に参加する施設は、事前に本プロトコルと共に参加予定の附随研究プロトコルを施設倫理委員会(IRB)に提出し、承認を得ておく必要がある。
- (4) さらに、以下の附随研究のために検体を送付する場合は、本試験への症例登録が終了し、それぞれの附随研究に参加することについて、患者から同意を取得しなければならない。
- (5) 各々の附随研究のために検体を送付する場合、以下の①②を一緒に送付する。詳細な送付手順に関しては 6.5. を参照の事。

- ① 検体送付票 (同意が得られた研究略称と対応する送付検体に全てチェックし、症例登録番号を記載の事)
- ② 研究用検体 (中央診断用検体に加えて、研究に必要なものを送付する)

### 6.5. 検体送付の手順

(中央診断・附随研究共通：付表 7 の検体の取り扱いマニュアルを参照の事。)



本試験の中央病理診断と附随研究に係る検体搬送は、下記の国際空輸株式会社との契約の上で行う。以下の①～③の手順に従い検体を送付する。運搬費用は研究事務局が一括して支払うので、施設がその都度支払う必要はない。

① 検体および JESS 検体送付票が準備できたら、国際空輸株式会社へ電話連絡する。

連絡先電話：03-3767-3648

担当者：鳥海一男部長、吉岡裕幸課長、大森浩史課長

② 施設最寄りの国際空輸営業所担当者から、施設担当医師宛の連絡が入るので、集荷場所と時刻などを打ち合わせ、輸送担当者に検体を渡す。

③ 国際空輸営業所から検体センターまたは該当附随研究施設へ検体が搬送される。

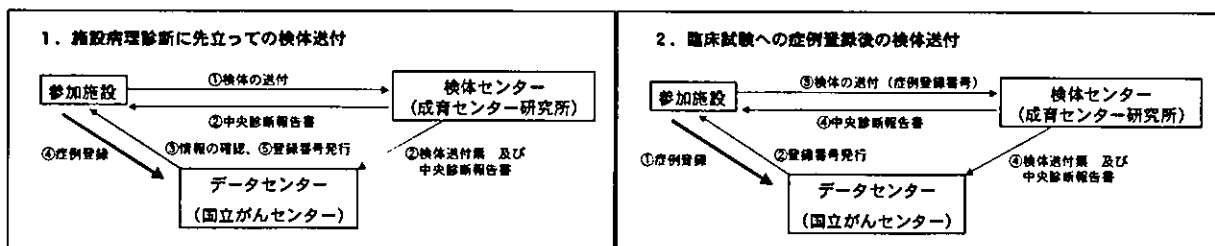
**注意** 検体送付の手続きは、①施設病理診断の確定前、と、②施設病理診断の確定後（臨床試験への登録後）、では以下のように異なるので注意する事。

**① 施設病理診断の確定前**

この場合、本臨床試験への登録が行われていない症例に関して、まず中央病理診断の目的で検体を送付する事になるため、個人情報の取り扱いには特に注意が必要である。検体には依頼施設名、年齢、性別以外の個人情報は付けず、これらの情報と発送年月日を検体送付伝票に記入し、輸送担当者（国際空輸株式会社）の担当者に直接手渡す。伝票と検体の整合性は国際空輸株式会社の担当者が責任を持って保持する。検体送付伝票は 3 枚綴りになっており、一枚を施設に残し、一枚を検体と共に検体センターへ送付、一枚は国際空輸株式会社内に保管する。検体センターは検体受領後に、検体送付伝票をデータセンターに FAX 送付する。また、検体センターは、中央診断が確定した後に、中央病理診断報告書をデータセンターと施設に FAX 送付する。データセンターは、検体送付伝票と中央病理診断報告書を受領した時点で、当該施設に電話連絡し、年齢、性別、発送年月日によって患者情報に間違いがないことを確認すると共に、診断がユーズング肉腫ファミリー腫瘍であれば、本臨床試験への登録手続を行うように説明する。

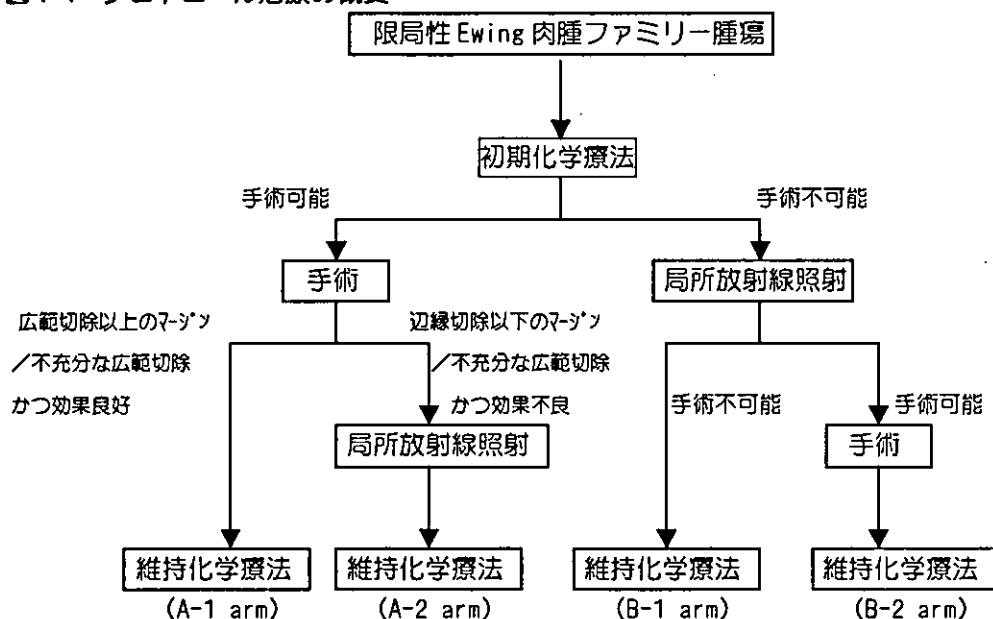
**② 施設病理診断の確定後**

この場合、本臨床試験への登録手続を終了し、症例登録番号を得てから、検体を送付する事。検体には症例登録番号を記入し、検体送付伝票には、参加施設名、年齢、性別と共に症例登録番号を必ず記入する。これらを輸送担当者（国際空輸株式会社）の担当者に直接手渡す。伝票と検体の整合性は国際空輸株式会社の担当者が責任を持って保持する。検体送付伝票は 3 枚綴りになっており、一枚を施設に残し、一枚を検体と共に検体センターへ送付、一枚は国際空輸株式会社内に保管する。検体センターは検体受領後に、検体送付伝票をデータセンターに FAX 送付する。また、検体センターは、中央診断が確定した後に、中央病理診断報告書をデータセンターと施設に FAX 送付する。データセンターは、検体送付伝票と中央病理診断報告書を受領した時点で、症例登録票の記載との整合性を確認し、矛盾がある場合には施設に問い合わせを行って対応する。



## 7. 治療計画と治療変更規準

図 7-1 プロトコル治療の概要



### 7.1. プロトコル治療

本試験のプロトコル治療は、初期化学療法→手術→放射線治療および維持化学療法→維持化学療法の継続、という順序が基本である。外科的切除術は治療第 15 週を目安に行う。このタイミングで外科手術が可能な患者は A arm、外科手術が不可能な患者は B arm として図 7-2 および「7.1.3 化学療法」に記載したタイミングで治療を行う。化学療法で用いる抗がん剤の用量は「7.1.4 薬物の投与量と投与方法」に従って計算し、投与する。また、安全に化学療法を施行するための併用支持療法については「7.4 併用療法・支持療法」に記載する。放射線治療では「7.1.5 放射線治療」に記載した通り、手術の切除縁（4.3.）および摘出標本における病理組織学的効果（4.5.）によって線量を修正して治療する。

#### 7.1.1 各治療アームの定義

**A arm：治療第 15 週に手術施行可能な患者**（術後化学療法、放射線治療開始は 17 週目）

初期化学療法 3 コース終了後の治療第 8 週、4 コース終了後の治療第 11 週に、画像評価を行い、手術の実行可能性を検討する。このとき、予定されている手術術式で広範以上の切除縁をもって手術を行う事が可能であると予想される症例は、この arm に入り、治療第 15 週に手術を施行する。

① A-1 arm：放射線治療なし

手術の切除縁が治癒切除、広範切除、および不十分な広範切除で病理組織学的効果良好な患者は、放射線治療は行わず、術後維持療法を 17 週目より開始する。

② A-2 arm：放射線治療あり

手術の切除縁により不十分な広範切除で病理組織学的効果不良、辺縁切除、部分切除の患者は、A-2 arm を選択し、術後放射線照射を 17 週目より開始する。

**B arm：治療第 15 週に手術施行不可能な患者**

初期化学療法 3 コース終了後の治療第 8 週、および 4 コース終了後の治療第 11 週に、画像評

価を行い、手術の実行可能性を検討する。このとき、予定されている手術術式では辺縁切除または病巣内切除に留まることが予想される症例は、この arm になる（放射線治療後に辺縁切除以上のマージンを得られる事を目標とする）。放射線治療は、12 週目の VDC 化学療法において、ドキシソリン投与終了直後より開始する。照射線量は根治的線量の 55.8Gy (31 回)とする。ただし照射野にリスク臓器があれば、その耐容線量を考慮して線量を決定して照射する。

① B-1 arm：放射線治療後も、辺縁切除以上のマージンで手術不可能な患者

放射線治療の後半（治療第 19 週頃）で再評価を行い、手術不可能であれば、治療第 21 週から、引き続き維持化学療法を施行する。

② B-2 arm：放射線治療後、辺縁切除以上のマージンで手術可能となった患者

放射線治療の後半（治療第 19 週頃）で再評価を行い、手術可能と評価された例は B-2 arm として、治療第 21 週を目安に手術を施行する。維持化学療法開始は 23 週目より行う。

治療 8 週の評価にて、治癒的切除、広範切除が困難で術前放射線治療が必要となる症例の候補

- (1) 頭蓋骨、顔面の骨、椎体、寛骨臼周囲の骨盤などのもし切除されれば重大な機能損失を招く部位の病変
- (2) 外科的に切除が難しく大きな病変を持つ患者
- (3) 初期化学療法に良好な反応を示さない患者で手術が機能的には許容範囲外の結果に終わりそうな患者

#### 7.1.2 治療方針決定に影響を与える評価項目のまとめ

本試験において、以下の画像診断、手術の切除縁、病理組織学的効果の評価は、その後の治療方針に大きな影響を与え、プロトコル治療の有効性・安全性そのものを左右するので、これらの評価は施設の各専門家と十分な協議の上、判断と評価を行うこと。

なお、評価項目に関する詳細は、「9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」を参照しつつ、もれなく行う事。

時期	該当 arm	項目	影響を与える事項・治療方針
第 8 週	すべて	CT または MRI	PD であればプロトコル治療中止* 手術可能性の評価
第 11 週	すべて	CT または MRI	手術可能性の最終評価
第 15 週	A arm のみ	手術の切除縁	放射線治療の有無・線量・照射野
第 15 週	A arm のみ	摘出標本における病理組織学的効果	放射線治療の線量・照射野
第 19 週	B arm のみ	CT または MRI	手術可能性の評価

\*この時期以降、すべての画像診断または理学所見で進行 (PD) が確認された時には、プロトコル治療は中止となる（「7.2.2 プロトコル治療中止の規準」を参照）。

図 T-2 各アームの治療タイミング

