
メスナを持続点滴で 24 時間投与する。

7.4.2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ①プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤。
- ②アガリクスなど抗腫瘍効果をうたっている民間療法。

7.5. 後治療

7-2-1 に定めたプロトコル治療完了した症例では、肉腫の再発または転移が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、手術療法、放射線療法は行わない。プロトコル治療完了後に再発を来した症例に対する治療は、特に規定を定めない。

7.6. 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、以下の研究事務局に問い合わせる。

研究事務局（化学療法）

陳 基明

日本大学医学部小児科

住所：東京都板橋区大谷口上町 30-1

電話：03-3972-8111(2442)

FAX：03-3957-6186

e-mail：chin@med.nihon-u.ac.jp

外科治療研究事務局（手術および術前放射線照射）

横山良平

九州がんセンター整形外科

住所：〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1

電話：092-542-8500 メッセージに続けて 5070

Fax: 092-542-8503

e-mail：ryokoya@nk-cc.go.jp

放射線治療研究事務局（放射線治療）

角 美奈子

国立がんセンター中央病院放射線治療部

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511

e-mail：msumi@ncc.go.jp

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTCAE ver. 3.0 日本語訳 JOG/JSCO 版を用いる。有害事象の Grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容に最も近いものに grading する。

治療関連死の場合、original の NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「grade5」としているが、本試験の記録用紙への記入においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記入し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において、grade5 とするかどうかが決定される。)

「9-2 治療期間中の評価項目」、「9-3 治療終了後の評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade を記載する。それ以外の毒性については grade2 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade を記載する。

8.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応については以下のとおり。

薬剤別の予期される薬物有害反応については「3 薬剤情報」参照。

8.2.1. 化学療法により予期される薬物有害反応

骨髄抑制(血球減少)、感染/発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、イレウス・便秘、下痢、口内炎、血尿(出血性膀胱炎)、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常、神経障害、けいれん、意識障害、不随意運動、心筋障害、不整脈、SIADH、尿細管性アシドーシス・Fanconi 症候群

8.2.2. 外科的切除術により予期される有害反応/手術合併症

手術部位の機能障害、出血、臓器損傷、合併切除、低血圧、高血圧、換気障害、無呼吸、悪性高熱症、低体温、無気肺、嘔吐・誤嚥、過剰輸血、過少輸血、創感染、イレウス、術後出血、消化管のろう孔、消化管縫合不全、消化管穿孔、血腫、疼痛

8.2.3. 放射線照射により予期される急性期有害反応

粘膜炎、神経障害(脳神経)、放射線皮膚炎、肝機能障害、腎機能障害、イレウス

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目

9.1.1. 登録前14日以内（登録日と同一曜日まで）の検査を許容する項目

- 1) 胸部XP及び胸部CT、病変部位のCT又はMRI、骨シンチグラム、その他必要な画像診断
- 2) 12誘導心電図

9.1.2. 登録前7日以内（登録日と同一曜日まで）の検査を許容する項目

- 1) 全身状態 : PS (Karnofsky/Lansky score)、体重、身長
- 2) 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP
- 4) SpO₂
- 5) 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、尿糖
- 6) 骨髄検査

9.2. 治療期間中の検査と評価

9.2.1. 化学療法中週1回以上評価する安全性評価項目

- 1) 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP
- 3) 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、尿糖
- 4) 自覚症状 (NCI-CTCAEの有害事象項目)
全身症状 : 疲労、発熱
感染/発熱性好中球減少
消化器系 : 悪心/嘔吐、便秘、イレウス、下痢、口内炎/咽頭炎
神経系 : 神経障害-知覚性

9.2.2. 化学療法1コースごとに評価する安全性評価項目

体重・PS (Karnofsky/Lansky score)

9.2.3. 化学療法数コースごとに評価する安全性評価項目

化学療法の各コース開始当日ないし前7日の検査を許容する。

A-1, A-2, B-2の各arm・・・第12, 29, 44週

B-1 arm・・・第12, 27, 42週

- 1) 胸部XP
- 2) 心血管系（心電図） : 電導異常/房室ブロック、不整脈/リズム障害、上室性不整脈、心室性不整脈

9.2.4. 手術前に評価する安全性評価項目

手術日の前7日以内（手術日と同一曜日まで）から手術当日までの検査を許容する。

- 1) 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP

9.2.5. 治療期間中の有効性評価項目

CT 又は MRI

治療中の評価は、いずれも化学療法各コース開始当日ないし前7日の検査を許容する。

A-1, A-2, B-2 の各 arm	・・・第 8, 11*, 18, 25, 37 週、およびプロトコール治療完了時
B-1 arm	・・・第 8, 11*, 18, 23, 35 週、およびプロトコール治療完了時

*第 11 週の画像診断は、A arm (手術) の場合は手術の参考とするために第 14 週前後、B arm (放射線治療先行) の場合は放射線治療の参考とするために第 11 週前後に行う事とする。

【注意事項】 病変部の理学所見の評価は頻繁に行うべきものであり、臨床的増悪が認められる場合は、必要に応じて CT 又は MRI を追加施行して確認すること。

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

治療終了後とは、プロトコール治療完了（「7.2.1. プロトコール治療完了の定義」参照）した後と定義する。これ以降の時系列の数は、プロトコール治療完了時を 0 として、1 カ月=30 日として考える。それぞれの評価日には±14 日間の誤差を許容する。

9.3.1. 治療終了後の安全性評価項目

自覚症状と PS に関しては、治療終了後 3, 6, 9, 12, 24 ヶ月後に評価する。1)~3) に関しては、治療終了後、6 ヶ月に 1 回評価する。なお、臨床上必要な場合は施設判断でより頻回に行う。

- 1) 末梢血算 : 白血球数、好中球数 (桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP
- 3) 尿検査 (随時尿) : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、尿糖
- 4) 自覚症状 (NCI-CTCAE の有害事象項目) および PS
白血球、好中球/顆粒球、血小板、心血管系、神経障害 (脳神経)、二次性悪性腫瘍

9.3.2. 治療終了後の有効性評価

胸部 XP、病変部位の CT 又は MRI、骨シンチグラムは必須。臨床上必要な検査は追加して行う。治療終了後、3, 6, 9, 12, 24 ヶ月後に評価する。

9. 4. スタディーカレンダー

A1-arm, A2-arm

週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
化療	A			B			A			B			A					B			B
手術																※					
PS. 体重	○			○			○			○			○					○			○
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO ₂	○																				
胸部 Xp ECG	○												○								
胸部 CT	○																				
CT/MRI	○							○					←○→						○		
骨ソフ	○																				
骨髄	○																				

週	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
化療			A			B			A			B			A'			B			A'
PS. 体重			○			○			○			○			○			○			○
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部 Xp ECG								○													
CT/MRI					○												○				

週	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52							
治療後 月数												0	3	6	9	12	18	24
化療			B			A'			A'									
PS. 体重			○			○			○			○	○	○	○	○	○	
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○	○	
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○	○	
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○	○	
胸部 Xp ECG			○									○		○		○	○	
CT/MRI												○	○	○	○	○	○	
骨ソフ												○	○	○	○	○	○	

プロトコール治療完了後の体重測定は必須としない。

第0週の検査は、登録前評価項目を示す。

B-1 arm

週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
化療	A			B			A			B			A			B			B		
PS. 体重	○			○			○			○			○			○			○		
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO ₂	○																				
胸部 Xp ECG	○												○								
胸部 CT	○																				
CT/MRI	○								○				←○→						○		
骨ソナ	○																				
骨髄	○																				

週	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
化療	A			B			A			B			A'			B			A'		
PS. 体重	○			○			○			○			○			○			○		
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部 Xp ECG							○														
CT/MRI			○												○						

週	42	43	44	45	46	47	48	49	50							
治療後 月数										0	3	6	9	12	18	24
化療	B			A'			A'									
PS. 体重	○			○			○			○	○	○	○	○	○	○
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○
胸部 Xp ECG	○									○		○		○	○	○
CT/MRI										○	○	○	○	○	○	○
骨ソナ										○	○	○	○	○	○	○

プロトコール治療完了後の体重測定は必須としない。

第0週の検査は、登録前評価項目を示す。

B-2 arm

週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
化療	A			B			A			B			A			B			B		
PS. 体重	○			○			○			○			○			○			○		
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO ₂	○																				
胸部 Xp ECG	○												○								
胸部 CT	○																				
CT/MRI	○								○				←○→						○		
骨シナ	○																				
骨髄	○																				

週	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
化療			A			B			A			B			A'			B			A'
手術	※																				
PS. 体重			○			○			○			○			○			○			○
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部 Xp ECG									○												
CT/MRI					○												○				

週	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52							
治療後 月数												0	3	6	9	12	18	24
化療			B			A'			A'									
PS. 体重			○			○			○			○	○	○	○	○	○	
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○	
生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○	
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○	
胸部 Xp ECG			○									○		○		○	○	
CT/MRI												○	○	○	○	○	○	
骨シナ												○	○	○	○	○	○	

プロトコール治療完了後の体重測定は必須としない。

第0週の検査は、登録前評価項目を示す。

10. データ収集

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と配布時期、提出期限は以下のとおり

種類	配布時期	提出期限
症例登録票	参加医師へ予め送付	症例発生次第
試験開始報告書	登録後データセンターより送付	登録終了後1週間以内
経過報告書 (15週、29週、50週目) I 化学療法 IV. 転医・転院 II 検査値 V. 転帰 III ①～③有害事象	登録後データセンターより送付	該当コース治療終了/ 中止後2週間以内
手術報告書 (手術記録のコピー*と共に送付)	登録後データセンターより送付	手術終了後3週間以内
放射線療法報告書 (1/4～4/4 A [*] -ジ*) (放射線治療記録のコピー*、および、照準写真のコピー*と共に送付)	登録後データセンターより送付	放射線治療終了後2週間以内
腫瘍縮小効果報告書 (以下 I～III が含まれる) I. 標的病変 II. 非標的病変 III. 総合判定 ブ [*] ト [*] コ [*] ル治療中 (1/6～2/6 A [*] -ジ*) 追跡調査期間中 (3/6～4/6 A [*] -ジ*) 追跡調査期間中 (5/6～6/6 A [*] -ジ*)	登録後データセンターより送付	1/6～2/6 A [*] -ジ* は治療完了後1ヶ月以内 3/6～4/6 A [*] -ジ* は治療完了後 12～13 ヶ月以内 5/6～6/6 A [*] -ジ* は治療完了後 30～31 ヶ月の間
追跡調査報告書 (ブ [*] ト [*] コ [*] ル治療終了後 6, 12, 18, 24 ヶ月: 各 1/3～3/3 A [*] -ジ* に以下 I～V が含まれる) I. 転帰 IV. 有害事象 II. 転医・転院 V. その他の有害事象 III. 検査値	6, 12, 18, 24 ヶ月の報告書は該当月の1ヶ月前にデータセンターより送付	各調査後の1ヶ月以内
ブ [*] ト [*] コ [*] ル中止症例の追跡報告書 (中止後 6, 12, 18, 24, 30, 36 ヶ月)	該当症例発生後データセンターより送付	各調査後の1ヶ月以内

*手術記録のコピー、放射線治療記録 (照射録) のコピー、および、照準写真のコピーは、いずれも施設患者 ID 番号や患者名等の個人情報を消去した上、[症例登録番号] を記載して郵送すること。

注意 急送有害事象報告書・有害事象報告書は、CRF とは異なるので、下記の研究事務局宛に、FAX 送信すること ([11. 有害事象の報告] 参照)。

陳 基明 日本大学医学部小児科 住所：東京都板橋区大谷口上町 30-1
電話：03-3972-8111(2442) FAX：03-3957-6186
e-mail：chin@med.nihon-u.ac.jp

11. 有害事象の報告

重篤な有害事象または予期されない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）

② 予期されない Grade4 の毒性 (NCI-CTCAE の version3.0)

「8.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

① 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTCAE における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「8.2. 予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されている Grade4 の非血液毒性
予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意

③ 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象

「8.2. 予期される有害反応」に記載されていない Grade2~3 相当の有害事象

④ 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、肝中心静脈閉塞症 (VOD)、二次がん等

⑤ その他重大な医学的事象

11.1.1. の①②、11.1.2. の①~④のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は施設コーディネーターまたは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告；

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「急送 1 次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付と電話連絡を行う。

2 次報告；

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告 (A4 自由書式) を別紙として作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内

に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

追加報告：

2 次報告に不備があった場合のみおこなう。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡も行う。

11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「11.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「急送1次報告書」および「有害事象報告書」に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）等を含めること。また、11.1.1①の 30 日以内の死亡、11.1.2. ①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、11.1.2④予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合「AE/AR/ADR 報告書」の「II. 有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

11.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

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³⁰⁾。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も骨外腫瘍と一塊のものとして扱い、骨外腫瘍の長径が骨(骨髄)病変をまたいだ場合でも、その長さを腫瘍の長径として定義する。

12.1.1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 10mm 以下のスライスの CT または MRI で最大径 20mm 以上
ただし、5mm 以下のスライスの CT や MRI の場合は最大径 10mm 以上
- 2) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている。
- 3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 20mm 以上の表在性病変 (皮膚転移など)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし以下の病変は検査や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・ 髄膜病変
- ・ 腹水
- ・ 胸水
- ・ 心膜液
- ・ 皮膚/肺リンパ管症
- ・ 画像により確認できない腹部腫瘍
- ・ 嚢胞性病変

12.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変を標的病変(Target lesion)とする。標的病変の部位、検査法、検査日、長径を「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。

12.1.3. 非標的病変の選択とベースライン記録

標的病変として選択し得なかった病変は、測定可能か否かを問わず、非標的病変(non-target lesion)として、部位、検査法、検査日を「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。

12.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始後 8 週目、11 週目 18 週目、26 週目、37 週目、プロトコール治療終了後一か月以内に、標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告書」に記録する。

12.1.5. 標的病変の効果判定規準

- ①CR: Complete Response 完全奏効
すべての標的病変が腫瘍による 2 次的変化を含めて消失した場合
- ②PR: Partial Response 部分奏効
標的病変の長径が、治療前の長径に比し 30%以上小さくなった場合
- ③PD: Progressive Disease 進行

標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径に比して20%以上大きくなった場合（再発も含む）。ただし、長径の絶対値が10mm以下であれば、長径が20%以上増大した場合もPDとしない。

④SD : Stable Disease 安定

CRでもPRでもPDでもない場合

⑤NE : Not Evaluable 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、またはいずれとも判定できない場合

12.1.6. 非標的病変の効果判定規準

①CR : Complete Response 完全奏効

非標的病変が消失した場合

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

非標的病変が消失しない

③PD : Progressive Disease 進行

非標的病変の明らかな増大（再発を含む）

④NE : Not Evaluable 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、またはいずれとも判定できない場合

12.1.7. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」「非標的病変の効果」いずれも「PD」になるとされているが、次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

12.1.8. 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall Response) は標的病変の効果または非標的病変の効果から、その度ごとに判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでもNEの場合は、総合評価はNEとする。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果のCR, PRの判定には従来のWHO規準による「4週間の持続期間」は不要であり、総合効果CR, PRの判定日をそれぞれ「CR判定日」「PR判定日」と表現する。

12.1.9. 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NEの順に良好であるとし、全コースを通じて良好な総合効果を持って最良総合効果とする。

12.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

12.2.1. 全登録例

「6-1 登録の手順」によって登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

12.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上決定する。

12.3. エンドポイントの定義

12.3.1. 3年（5年）無増悪生存割合

無増悪生存期間(Progression-free survival) は、登録日を起算日とし増悪/再発と判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間である。

一方、打ち切りを考慮して推定した登録後3年（5年）の無増悪生存割合（点推定値および区間推定値）を、3年（5年）無増悪生存割合とし、本試験ではこちらをエンドポイントとする。

・「増悪 progression」は、「12.1.8 総合効果」における画像上のPD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。

・増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

・毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日でなく、後日「臨床診断」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日を持ってイベントとする。

・再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断しえず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

・二次がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

12.3.2. 有害事象（有害反応）発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ NCI-CTCAE 日本語訳 JCOG/JSCO 版-第3版による全

コース中の最悪の grade の頻度を求める。

血液/骨髄：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板

全身状態：疲労、発熱

皮膚科/皮膚：発疹/皮膚炎

心血管系（不整脈）

胃腸：食欲不振、悪心/嘔吐、便秘、イレウス、下痢、口内炎/咽頭炎、

肝臓：ビリルビン、GOT、GPT

腎/泌尿生殖器：クレアチニン、血尿

感染/発熱性好中球減少：発熱性好中球減少

神経学その他：神経障害（脳神経）、神経障害（知覚性）

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合にのみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

12.3.3. 3年（5年）全生存割合

全生存期間(overall survival)は、登録日を起算日としあらゆる原因による死亡日までの期間である。それに対し、打ち切りを考慮して推定した登録後3年（5年）の全生存割合（点推定値および区間推定値）を、3年（5年）全生存割合とし、本試験ではこちらをエンドポイントとする。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

12.3.4. 初期化学療法における奏効割合（治療第11週時点）

測定可能病変を有する適格例のうち、「12.1.9. 最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

12.3.5. 手術可能症例における病理学的奏効割合（治療第15週）

治療第15週に手術を施行できた症例（A-1 arm、および A-2 arm）において、「4.5. 初期化学療法の有効性評価のための病理組織学的グレード」が III および IV で、病理組織学的効果良好と判断される患者の割合を病理学的奏効割合とする。

13. 統計的事項

13.1. 主たる解析と判断基準

本第 11 相試験は、代替 endpoint としての 3 年無増悪生存割合を Primary endpoint とし、本プロトコル治療の有効性を評価することを第一目的とする。

「2.6. 本試験の意義」に記載したように、我が国の ESFT の治療成績は非常に不良である。このことから、本試験で用いる VDC-IE 療法と手術・放射線治療の組み合わせによって得られる 3 年無増悪生存割合の信頼区間の下限が、妥当な閾値生存割合を上回ることによって帰無仮説を棄却できるよう、症例数を設定する。

Grier らの論文²⁴⁾における VDC-IE 療法の治療成績には明確な信頼区間の記載がなかったため、論文中の生存曲線より、3 年での無増悪生存率を 70%と目算し、10,000 回のシミュレーションにより片側 5%ずつの 90%信頼区間を 0.6-0.8 (60%-80%) と推定した。閾値生存割合を 60%とし、90%片側、検出力 80%として計算すると、必要症例数は 47 例となる。

13.2. 予定登録数・登録期間・観察期間

必要症例数 47 例、これに脱落等、解析非対象となる症例を 10%見積もり、全 53 例を登録する。

「2.4.3. 患者集積見込み」に記載したように、2 年間で 53 例の登録を見込めるため、登録期間は 2 年間、観察期間は 3 年間とする。なお、追跡期間終了後も対象症例を 1 年ごとに 2 年間追跡調査し、5 年無増悪および全生存割合を算出する。

13.3. Secondary endpoints の解析

13.3.1 安全性の Secondary endpoint の解析

有害事象発生割合

12.3.2. で規定される有害事象の発生人数と割合を算出する。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。12.3.2. に挙げた有害事象に関しては、それぞれの発生人数と割合、Grade 別発生人数と割合を算出する。

13.3.2 有効性の Secondary endpoints の解析

① 初期化学療法における奏効割合（治療第 11 週時点）

治療第 11 週時点における完全奏効と部分奏効の患者の割合について、両側 95%信頼区間を算出する。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

② 3 年全生存割合

12.3.3. で規定される 3 年全生存割合について、両側 95%信頼区間を算出する。累積生存曲線、年次全生存割合の推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求める。

13.4. 最終解析

観察期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint、有効性の secondary endpoints の解析を行わない。

最終解析結果は、データセンターが統計解析担当者との協力の上、「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、JESS グループ代表者に提出する。

研究代表者および研究事務局は、最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、JESS グループ代表者の承認を得て、JESS 運営委員会に提出する。

JESS 運営委員会による総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表2）に従って本試験を実施する。

14.2. インフォームドコンセント

14.2.1. 患者および代諾者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人および代諾者に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が厚生労働省の公的班研究として行われる臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) プロトコル治療の内容
- 5) 病理中央診断や研究用の検体採取について
- 6) プロトコル治療により期待される効果
- 7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 8) 費用負担と補償
- 9) 代替治療法
- 10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 11) 病歴の直接閲覧について
- 12) 同意拒否と同意撤回
- 13) 人権保護
- 14) データの二次利用
- 15) 質問の自由

14.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人および代諾者が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は実務担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

14.3. 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。

14.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

14.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者は IRB 承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーはデータセンターが保管する。

14.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

14.6. プロトコルの内容変更について

14.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記の通り。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。研究代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前にデータセンター長の承認が必要。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。

データセンター長、研究代表者と効果・安全性評価委員長の承認を要する。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに本研究代表者の承認日を記載する。

⑧ メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

委員会申請不要。データセンター長、研究代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。カバーページへの記載不要。

14.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会（または

IRB) で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会（または IRB）の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB 承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者は IRB 承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーはデータセンターが保管する。

14. 7. 健康被害補償

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであり、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。本試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本研究にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。そのため、本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。

16. モニタリングと監査

15. 1. 定期モニタリングおよび監査

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

原則として中央モニタリングであるが、必要に応じて、牧本班研究協力者（作業部会メンバー）で構成されるモニタリング・監査委員会の定める手順に従って、施設訪問にて記録用紙（CRF）と原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリング（on site monitoring）を適宜行う。これは、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を兼ねて行う場合がある（15.2）。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、グループ代表者、効果・安全性評価委員会提出され、検討される。

15. 1. 1. モニタリングの項目

- ⑨ 集積達成状況：登録数－累積／期間別、全施設／施設別
- ⑩ 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者：施設別
- ⑪ プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由：施設別
- ⑫ 治療前背景因子
- ⑬ 重篤な有害事象
- ⑭ 有害反応／有害事象：群別
- ⑮ プロトコル逸脱
- ⑯ 全生存期間：全登録例
- ⑰ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15. 1. 2. 有害事象の許容範囲

Grier らの論文²⁴⁾における有害事象の割合は、以下の通りである。120名の転移性ESFT患者を含む計518名の患者における治療関連死亡は12例で、その内訳は、感染7、心毒性4、出血1であった。このデータから、許容される治療関連死亡割合は5%未満とする。

15. 1. 3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- ② 担当医/施設に原因がある caused by investigator
- ③ 故意または系統的 intentional or systematic
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
- ⑤ 臨床的に不適切である clinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

- 1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

3) 許容範囲 acceptable deviation

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

15.2. **施設訪問監査**

研究事務局が必要と判断した場合には、15.1.1 に示されたモニタリングに加え、施設訪問監査を合わせて行う場合がある。これは、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする。監査担当者が本研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を行う。

なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任医師、研究代表者、研究事務局にのみ報告され、これ以外に公表される場合は施設名は伏せられる。

15.3. **記録の保存**

研究代表者は本試験終了、もしくは中止後最低 5 年間は収集データ、及び被験者登録番号を保管するものとする。原資料、ならびに参加各施設で保管される書類（試験実施計画書、試験実施計画の変更通知、同意文書、試験審査委員会の通知文書、研究代表者からの重篤・重要有害事象報告書）については各施設が許可する最長期間保管するものとする。