

16. 特記事項

16.1. 病理診断の中央判定

病理学的診断の適格性に関する中央判定を行う。これは全登録患者と、施設において確定診断を得ることが困難な患者を対象に行われる。標本の提出時期に関しては、6.1.2. に示される症例登録を行ってから送付する場合と、施設病理医が診断に苦慮した場合に症例登録に先立って行う場合の二つが存在する。各症例の病理標本が検体センターに到着後 3 週間以内に病理中央診断レビューがなされる。

登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本（HE 染色標本 2 枚と代表的な部位の未染色標本 10 枚）および遺伝子診断用の検体 0.5-1.0cm 角の腫瘍凍結組織を複数個（ロック付き 1.5ml エッペンドルフチューブなどに入れ、液体窒素にチューブごと沈めて瞬間的に凍結、-80℃に保管）を「6.5. 検体送付の手順」に基づいて検体センターへ送付する。

検体センターは必要な免疫組織化学染色を行い、順次、以下の病理診断委員へ回覧する。診断は原則として以下の病理診断委員のうち 2 名の合意で行う。

秦 順一（国立成育医療センター研究所）

石田 剛（NTT 関東病院病理科）

長谷川 匡（国立がんセンター中央病院 病理部）

中央病理診断標本送付先（検体センター）：

〒154-8567 東京都世田谷区大蔵 国立成育医療センター研究所

秦 順一 所長

TEL 03-3416-0181（内線 4050） FAX 03-5494-7087 E-mail: jhata@nch.go.jp

16.2. 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、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を計画する。

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 検体取り扱いマニュアルに記載する。

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、組織バンクに保存された腫瘍検体を用いて行うものがある。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」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。

附随研究に参加する施設は、事前に本プロトコールと共に参加予定の附随研究プロトコー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。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。

平成 16 年 12 月 6 日に行われた JESS 研究審査委員会の審議によって、以下の 4 つの附随研究がグループ承認を受けた。本試験の開始に伴って検体センターに収集される患者検体のうち、同意の取られたものに関して、順次研究を開始する。それぞれの研究の方法等については、「付表 8. 附随研究プロトコール」に記載したので、ここではその要旨のみを記載する。

附随研究 1. 腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索

既に知られている EWS 関連キメラ遺伝子が検出されなかった症例に対して、EWS や EWS と類似した遺伝子である FUS、hTAF1168 等の遺伝子（以下、EWS 関連遺伝子）の変異、転座を解析する。

附随研究 2. 骨髓・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出

診断時の末梢血および骨髓検体において、RT-PCR 法によるキメラ遺伝子の検出を行い、その結果と生存率や再発率との相関関係を解析する。

附随研究 3. p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析

治療開始前の腫瘍標本の免疫組織化学染色により、p27、SKP2、および Ki-67 蛋白の発現を観察し、それぞれの蛋白発現の相関関係、およびそれぞれの蛋白の発現と ESFT の病態および予後との相関について解析する。

附随研究 4. c-kit 蛋白発現及び c-kit 遺伝子発現／変異の解析

(1) 治療開始前の腫瘍標本の免疫組織化学染色により、c-kit の発現強度を観察し、ESFT の病態および予後との相関について解析する。

(2) genotyping array 法による c-kit の遺伝子変異の解析を行う。

16.3. 適応外医薬品の取り扱い

本研究で使用する化学療法剤のうち、vincristine を除く doxorubicin、cyclophosphamide、ifosfamide、etoposide は、現時点で ESFT には保険適応外医薬品である。このうち、cyclophosphamide に関しては「骨腫瘍」の適応があり、広義には適応があると見なせる。さらに、doxorubicin、ifosfamide、etoposide に関しては、厚生労働省の抗がん剤併用療法検討委員会において、治験を介さない適応拡大が認められ、数ヶ月以内に「小児悪性固形腫瘍」に対する適応拡大がなされる予定である。

17. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正ではなく、改訂とみなす。効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者／研究事務局は、全参加施設、データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

17.1. 研究組織

本研究は、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）研究課題名：「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」課題番号 H14-小児-005) 研究代表者 牧本敦（通称 牧本班）により補助される。

17.2. 研究代表者・グループ代表者

研究代表者：麦島秀雄
日本大学大学院医学研究科細胞再生移植医学教授
先端医学総合研究センター センター長
住所：東京都板橋区大谷口上町 30-1
電話：03-3972-8111(内線 2703)
FAX：03-3958-9862
e-mail：mugishim@med.nihon-u.ac.jp

17.3. 研究事務局・グループ事務局

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(内線 2442)
FAX：03-3957-6186
e-mail：chin@med.nihon-u.ac.jp

17.4. データセンター

牧本班小児がんデータセンター
国立がんセンター中央病院 7 階 全国臓器がん登録室内
住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
電話：03-3542-2511(内線 2615)
FAX：03-3542-1007
代表(データセンター長)：牧本 敦
統計担当：大橋靖雄 (NPO 日本臨床研究支援ユニット)、吉永陽子 (スタットコム)
データマネージャー：塩川絵里佳、木原美和、吉元容子、川上貴弘

17.5. 外科治療研究事務局

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

17.6. 放射線治療研究事務局

角 美奈子

国立がんセンター中央病院放射線科

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511

FAX：03-3542-3815

e-mail: msumi@ncc.go.jp

17.7. 検体センターおよび中央病理診断事務局

秦 順一

国立成育医療センター研究所

住所：〒154-8567 東京都世田谷区大蔵

電話：03-5494-7120 (ext. 4050)

FAX：未定

e-mail: jhata@nch.go.jp

中央病理診断委員 秦 順一 (国立成育医療センター研究所)

石田 剛 (NTT 関東病院病理科)

長谷川 匡 (国立がんセンター中央病院 病理部)

17.8. 効果・安全性評価委員会

金 成元 (国立がんセンター中央病院 血液内科)

川村眞智子 (都立駒込病院 小児科)

井田孔明 (東京大学医学部 小児科)

17.9. 研究審査委員会

秦 順一 (国立成育医療センター研究所)

牧本 敦 (国立がんセンター中央病院 小児科)

石川久美子 (東京医科歯科大学 小児科)

17.9. 参加施設

	内科担当	外科担当	放射線担当
北海道がんセンター	飯塚 進	井須 和男	西尾 正道
弘前大学 医学部	伊藤 悦朗	籾 哲	安部 明
東北大学医学部附属病院	諏訪部 徳芳	羽鳥 正仁	高井 良尋
秋田大学 医学部	矢野 道広	岡田 恭司	安倍 明
中通総合病院*	渡辺 新	-	-
福島県立 医科大学	菊田 敦	田地野 崇宏	佐藤 久志
新潟大学 医学部	-	堀田 哲夫	-
新潟県立がんセンター	浅見 恵子	守田哲郎	杉田 公
金沢大学 医学部	小泉 晶一	冨田 勝郎	高仲 強
群馬県立小児医療センター	設楽 利二	渡辺 秀臣	秋元 哲夫
千葉県がんセンター	-	石井 猛	幡野 和男
財団法人 癌研究会	-	川口 智義	山下 孝
聖路加国際病院**	細谷 亮太	松籾 凡	-
慶應義塾大学 医学部	森 鉄也	矢部 啓夫	国枝 悦夫
日本大学 医学部	麦島 秀雄	吉田 行弘	田中 良明
順天堂大学附属 順天堂医院	齋藤 正博	鳥越 知明	伊藤 佳菜
東京医科歯科大学 医学部	水谷 修紀	黒田 浩司	渋谷 均
国立国際医療センター	松下 竹次	黒木 啓文	伊丹 純
東京慈恵会医科大学附属病院	衛藤 義勝	藤井 克之	兼平 千裕
国立がんセンター中央病院	牧本 敦	中馬 広一	角 美奈子
神奈川県立がんセンター	-	比留間 徹	山下 浩介
静岡県立こども病院	堀越 泰雄	芳賀 信彦	川合 宏彰
静岡県立がんセンター	天野 功二	高橋 満	西村 哲夫
愛知医科大学 医学部	鶴澤 正仁	佐藤 啓二	河村 敏紀
愛知県立がんセンター	-	山田 健志	小平 毅
三重大学 医学部	駒田 美弘	内田 淳正	伊井 憲子
京都大学 医学部	中畑 龍俊	中村 孝志	荒木 則雄
京都府立医科大学	杉本 徹	村田 博昭	小泉 雅彦
大阪大学 医学部	原 純一	吉川 秀樹	井上 武宏
大阪府立成人病センター†	-	荒木 信人	-
国立大阪医療センター	多和 昭雄	久田原 郁夫	吉田 兼
岡山大学 医学部	小田 慈	尾崎 敏文	金澤 右
徳島大学 医学部	岡本 康裕	遠藤 健次	生島 仁史
九州大学 医学部	松崎 彰信	岩本 幸英	中村 和正
国立病院九州がんセンター	永利 義久	横山 良平	平田 秀紀
久留米大学 医学部	稲田 浩子	平岡 弘二	淡河 恵津世
鹿児島大学 医学部	河野 嘉文	小宮 節郎	中禮 久彦

*中通総合病院小児科：秋田大学の内科治療を担当する事がある。

**聖路加国際病院小児科：財団法人癌研究所附属病院の内科治療を担当する事がある。

†大阪府立成人病センター：大阪大学の外科治療を担当することがある。

18. 研究結果の解析と公表

本試験の結果は厚生労働省 効果的医療技術の確立推進研究事業の補助金を受けて実施するものであり、その結果は必ず公表されなければならない。

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点の日本ユーイング肉腫研究グループ（JESS）規約に従う。原則として、主たる公表論文は最終解析終了後に国際的欧文雑誌に投稿する。その他の発表の場は国際的欧文雑誌、国際学会、ないしは全国レベルの学会とする。発表者は JESS の報告であることを明記しなければならない。

プロトコルで規定された最終解析または中間解析以外のデータは、効果安全性評価委員会および JESS 研究審査委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、個々の施設の症例で得られた知見に関しては、個々の施設の責任において発表して差しつかえない。ただし、本研究の終了を待って結論を導くべき事柄、例えばプロトコル治療の評価について症例報告の転帰から言及することは、避けるべきである。

研究成果の論文発表、学会発表に関しては、研究施設の代表者で協議の上決定する。論文発表の共著者、学会発表の共同演者の選択は以下の条件を満たす者とする。

- (1) 計画立案に中心的役割を果たした。
- (2) 集計解析に直接関わった。
- (3) 論文作成に深く関わった。
- (4) 総括責任者（計画時点および現職の小委員会の委員長、会長）
- (5) 症例数が一定以上の施設会員の代表者。ただし、登録および追跡調査への協力を完全に行っていること。
- (6) 共著者、共同演者は代表幹事を除き原則として各施設 1 名とする。著者の上司を加えることは行わない。

研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータセンター長の下承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

19. 参考文献

1. Dorfman HD, Czerniak B. Ewing's sarcoma and related entities. In: Bone Tumors. St. Louis; Mosby, 1998:607-663.
2. 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会 全国骨腫瘍登録一覧表 (平成 14 年度), 2002.
3. Nesbit ME, Perez CA, Teft M, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: An Intergroup Study. Natl Cancer Inst Monogr 56:255-262, 1981.
4. Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. Cancer 61:23-32, 1988.
5. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the first intergroup study. J Clin Oncol 8:1664-1674, 1990.
6. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. J Clin Oncol 8: 1514-1524, 1990.
7. Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA, et al. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: A report from the second intergroup study. J Clin Oncol 9: 1173-1180, 1991.
8. Dunst J, Sauer R, Burgers JM, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS86. Cancer 67: 2818-2825, 1991.
9. 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会 全国骨腫瘍患者登録一覧表, 国立がんセンター, 1966.
10. 麦島秀雄, 江口春彦, 浅見恵子, 他. 小児 Ewing 肉腫・PNET に対する集学的治療と問題点. 小児がん 1999; 36:406 S3
11. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, et al. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:389-395, 1991.
12. Aparicio J, Munarriz B, Pastor M, et al. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. Oncology 55:20-26, 1998.
13. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol 18:4-11, 2000.
14. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. Cooperative Ewing Sarcoma Study. Med Pediatr Oncol 32:186-195, 1999.
15. Jürgens H, et al: Malignant peripheral neuroectodermal tumors, A retrospective analysis of 42 patients. Cancer 61:349-357, 1988.
16. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. Cancer 66:887-893, 1990.
17. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. J Bone Joint Surg80-A:1020-1033, 1998.
18. Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol 15: 1553-1559, 1997.

-
19. Picci P, Rougraff BT, Bacci G, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the Extremities. *J Clin Oncol* 11:1763-1769, 1993.
 20. de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FL11 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 16(4):1248-55, 1998.
 21. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 83:1460-1470, 1991.
 22. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bones: Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol* 19: 1818-1829, 2001.
 23. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: An effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 5: 1191-1198, 1987.
 24. Grier H, Krailo M, Tarbell N, et al.: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 348: 694-701, 2003.
 25. Burdach S, Jürgens H, Peters C, et al.: Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 11: 1482-1488, 1993.
 26. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al.: High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 19: 2812-2820, 2001.
 27. Pritchard D, et al: Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg* 57A: 10-16, 1975
 28. Bacci G, et al: The treatment of localized Ewing sarcoma. *Cancer* 49: 1561-1570, 1982.
 29. Wilkins R, et al: Ewing sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 58:2551-2555, 1986.
 30. Jurgens H, et al: Multidisciplinary treatment of primary Ewing sarcoma of bone. A 6 year experience of European Cooperative Trial. *Cancer* 61:23-32, 1988
 31. Givens SS, et al: Non-metastatic Ewing's sarcoma: twenty years of experience suggests that surgery is a prime factor for successful multimodality therapy. *Int J Oncol* 14: 1039-1043, 1999.
 32. Schuck A et al.:Local therapy in localized Ewing tumors:Result of 1058 patients treated in THE CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int .J. Radiation Oncology Biol. Phy.*, 55:168-177, 2003
 33. Schleiermacher BG et al.:Increased risk systemic relapse associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 21: 85-91, 2003.
 34. Marco Manfrini, et al.: Original biological reconstruction of the hip in a 4-year-old girl .*Lancet*; 361: 140-142, 2003
 35. Dunst J, et al.:Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer*. 1991;67:2818-25.
 36. Arai Y, Kun LE, . et al. :Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1501-8.
 37. Marco Manfrini ,et al. : Original biological reconstruction of the hip in a 4-year-old girl. *Lancet* 2003 ;361:140-142.
-

-
38. (財)がんの子供を守る会小児がん全国登録委員会 平成 14 年度小児悪性新生物・全国登録委員会報告 小児がん 第 40 巻第 1 号 : 102-126, 2003.
 39. 整形外科、病理悪性骨腫瘍取り扱い規約、日本整形外科学会判、1990 年 7 月 (第 2 判)
 40. Kawaguchi N, et al. :The concept of Curative Margin in Surgery for Bone and Soft Tissue Sarcoma, Clin Orthop. 2004;419:165-172.

20. 附表

1. 本臨床試験の同意説明文書(サンプル)
2. ヘルシンキ宣言 (日本医師会訳)
3. Performance Status
4. NCI-CTCAE version 3.0 (日本語訳 JCOG/JSCO 版)
5. 有害事象マニュアル
6. 病理診断マニュアル
7. 検体取り扱いマニュアル
8. 付随研究プロトコール
9. 薬剤添付文書

(2) 説明文書・同意文書

「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の 第Ⅱ相臨床試験」に参加される患者さまへ

1. はじめに

この説明文書は限局性ユーイング肉腫に対する治療法の安全性や効果を確認する臨床試験について説明したものです。担当医師による説明を補い、患者さまの理解を助けるために用意されたものです。この説明書だけでは医師の説明の代わりにはなりませんので、必ず担当医師の説明を受けてください。

2. 病名、病期、推測される予後に関すること

これまでの検査の結果、あなた(またはあなたのお子さま)の病気はユーイング肉腫であると診断されました。ユーイング肉腫は、病気の進行度や化学療法の効果に応じて、手術、放射線、抗がん剤を組み合わせる治療されています。あなた(またはあなたのお子さま)の病気は限局性で体の他の部分に転移がなく、予後は転移がある患者さんに比べて良好ですが、治癒するためには、手術や放射線に加えて、複数の抗がん剤によるより強力な治療が適切であると考えます。

あなた(またはあなたのお子さま)の病気は、海外で最も優れた治療とされている米国の研究で、治すことのできる患者さまの割合が約70%と報告されています。

3. 本試験が臨床試験であること

当院では患者さまに対し最良の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。新しい治療法が有効かどうか、また安全かどうかを実際に患者さまに治療に参加していただき検討することを「臨床試験」と言います。ここで効果があり、しかも安全とわかった治療が今後の一般的な治療法となりますが、新しい治療法が必ずしも良いとは限らないため、このような臨床試験を行って慎重に検討する必要があります。現在行われている他の治療法も、ほとんどがこのような臨床試験を積み重ねることによりでき上がったものです。

4. 本試験の背景、目的、意義

世界で最も優れていると考えられる、米国のグループによる治療法で、約70%の患者さまが治癒すると報告されています。一方、日本では各施設でバラバラの治療がされており、統一された治療法がありません。米国で行われている治療法を日本の患者さまで行って、米国の報告より多く治癒できるかどうか、また

この治療法が安全かどうかを、調べるのが目的です。

5. プロトコール治療の内容

この治療法はビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドよりなる組み合わせ(レジメン^①)と、エトポシド、イフォスファミド(レジメン^②)の組み合わせの2種類の治療法をおよそ3週間ごとに交互に繰り返します。それぞれの抗がん剤はレジメン^①は2日間、レジメン^②は5日間かけて投与されます。^①→^②→^①→^②→^①と5コース行った後で、腫瘍を摘出する手術を行います。腫瘍の場所や大きさにより、後回しにしたり行わなかったりすることもあります。その後、放射線療法を開始し、同時に残りの化学療法を12コース行います。手術が出来なかった場合は化学療法と同時に放射線療法を先に行い、放射線療法により腫瘍が小さくなり手術可能になった場合は手術を行い、手術が出来ない場合はその後の化学療法を12コース続けます。

全ての治療が終了するのに、およそ1年間を要します。

6. 病理中央診断や研究用の検体採取、遺伝子解析について

あなた(またはあなたのお子さま)の病気を、より正確に、また国内で同じ規準で診断するために、手術時に採取した腫瘍の一部を用いて、複数の専門医により中央病理診断いたします。このとき、ユーイング肉腫に特徴的な遺伝子の検査も行います。

また、この時に採取し、診断に使用した試料(腫瘍組織)の余剰分を小児がん研究のためにご提供いただきますようお願いしています。ご提供いただきました余剰検体は国立成育医療センター研究所内に設置されております「小児がん組織バンク」に大切に保管し、有益な小児がん研究のために提供したいと考えております。

7. 治療により期待される効果

先に述べましたように米国の報告では、あなた(またはあなたのお子さま)の病気の3年後に病気が治癒している割合は70%以上であるという結果が出ています。今回の試験でも米国の結果と同等又は上回る事が期待されています。

8. 予期される副作用、合併症、後遺症とその対処法について

複数の抗がん剤を用いる治療法は、小児がんの治療で一般的に行われているもので、安全性も確立されていますが、白血球減少・血小板減少・赤血球減少は必発です。それぞれ輸血等で対処します。白血球減少に伴う感染症も多く見られますが、適切な抗生剤投与で対処します。その他、脱毛も必発ですがすべて

の化学療法が終了後に回復してきます。また、悪心・嘔吐も高頻度で見られますが、制吐剤である程度軽くすることができます。便秘・下痢・口内炎といった胃腸症状、血尿、肝機能・腎機能障害、知覚異常などもしばしば見られますが、多くは抗がん剤の投与が終了すると回復します。ドキソルビシン、イフォスファミドによる心筋障害もまれに見られますが、障害の程度や回復の程度は人によって異なります。また、エトポシドはまれに白血病を引き起こすことがあります。治療後2年以内にみられます。

また手術の部位により、障害が残る事があります。放射線照射も、照射部位により障害が残る場合があります。詳しくは外科担当医および放射線科担当医から説明を受けられるよう、配慮いたします。

9. 費用負担

本試験で使用する抗がん剤はすべて国内における市販薬ですが、ビンクリスチン、シクロホスファミドを除く3種類の抗がん剤は、現在の医療保険では保険適応外です。しかし、これらの抗がん剤は、ユーイング肉腫の患者さんに対して海外でも標準的に使用されており、我が国でも日常診療で使用されています。治療にかかる費用はあなたの医療保険制度に則った負担となります。仮に特定の薬剤について保険適応外の使用が指摘され、保険負担が認められない場合には、あなた(またはあなたのお子さま)を治療していらっしゃる病院が負担する事になりますので、費用負担が増える事はありません。また第8項で説明したような健康被害が生じた場合も、一般診療に準じた治療を行い、医療保険制度による負担となります。

10. 代替治療法

現在、ユーイング肉腫に対する一般的治療法は、手術と放射線療法、化学療法の組み合わせからなります。現在日本では確率された治療法はありませんが、各施設で行われている治療法は手術と放射線療法、化学療法すべて、本試験で行うものと同様または類似しているのものです。大量化学療法を施行するやり方もありますが、限局性の患者さまに大量化学療法を施行することは一般的ではなく、特別な場合です。米国を中心に、多くのユーイング肉腫の患者さんが今回の治療法と同様の治療法を受けていますので、予想される効果と副作用が明らかになっている点がメリットですが、1年間という長期の治療期間と、抗がん剤の多量投与による副作用がデメリットとなります。

11. 試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益

本試験に参加して、適切な化学療法を受けることにより、従来の治療法に比べてより多くの患者さんが長期生存を達成することが期待されます。

通常の化学療法での重篤な副作用の割合は、全体の1-2%であるといわれており、この試験に参加することで、感染症をはじめとする重篤な副作用の危険にさらされる可能性があります。

これらの不利益を最小限にするために、この試験に参加できる患者さまに一定の規準を設けており、ま

た治療開始後も薬剤投与の規準を設け、重篤な副作用の発現防止に努めます。

12. 人権・プライバシーが守られること

本試験で得られた結果やデータは学会や学術論文として公表されますが、あなた（またはあなたのお子さま）の名前などは一切伏せられた状態で取り扱われます。従って、あなた（またはあなたのお子さま）の人権は守られ、あなた（またはあなたのお子さま）のプライバシーに関わるすべての秘密を保証します。

また、この臨床試験が適正かつ安全に実施され、患者さまの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、他施設の医療関係者が第三者として、あなた（またはあなたのお子さま）のカルテや検査記録を直接見る調査を行うことがあります。この場合も、あなた（またはあなたのお子さま）の個人的情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

13. 同意があなたの任意であり、同意しない場合でも不利益を受けないこと

本試験への参加の同意はあなたの自由意志であり、同意しない場合でも不当な診療上の不利益を受けるものではありません。

14. 同意の撤回がいつでも可能であること

同意後も、あなたの意志によりいつでも撤回することができ、それによる不利益を受けることはありません。

15. 質問の自由

本試験に対して疑問がある場合には、担当の先生に躊躇なく質問し、説明を受けてください。また、担当の先生にお聞きになりにくいことや、本試験の責任者に直接質問されたい場合は、下記の研究代表者までお問い合わせください。

研究代表者: 麦島 秀雄 日本大学大学院医学研究科細胞再生移植医学講座

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL:03-3972-8111 FAX:03-3958-9862

同意書

医療機関名

殿

加号番号:

患者氏名:

臨床研究名:「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の

第II相臨床試験」

説明内容:

1. 病名、病期、推測される予後に関すること
2. 本試験が臨床試験であること
3. 本試験の背景、目的、意義
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、遺伝子解析、余剰検体の提供について
6. プロトコル治療により期待される効果
7. 予期される副作用、合併症、後遺症とその対応について
8. 費用負担
9. 代替治療法
10. 本試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益
11. 人権・プライバシーが守られること
12. 同意書があなたの任意であり、同意しない場合でも不利益を受けないこと
13. 同意の撤回がいつでも可能なこと
14. 質問の自由

本説明文書に記載のある治療に関しまして、以上の点を担当医より口頭および文書で十分な説明を受け、上記内容につき了解いたしましたので、今回の臨床試験に参加することについて私の自由意志に基づいて同意いたします。

代諾者 _____ 署名 _____ 続柄()

患者本人(可能な場合) _____ 署名 _____

署名年月日 西暦 年 月 日

私は、本治療についてその内容を口頭および文書で十分に説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名 _____ 印 (自署)

説明年月日 西暦 年 月 日

署名年月日 西暦 年 月 日

「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の

第Ⅱ相臨床試験」に 参加される患者さまへ

こどもほんにんよう
(子供本人用)

1. はじめに

これまでの検査の結果で、あなたの病気はユーイング肉腫という病気であるということがわかりました。

あなたの病気をなおすためには、手術や放射線、そしてお薬をつかった治療が必要です。

つかうお薬は、いくつか種類があって、それらを組み合わせて使うことがよいとされています。

このような治療が安全で効果があるかをしらべるために、『試験』がおこなわれます。

『試験』をして安全で効果があるということがわかれば、それが新しい治療となります。

いま、あなたと同じユーイング肉腫をなおすために、アメリカで行われている、もっとも良いとされ

ている治療法で、約70%くらいの患者さんに効果があると言われています。今回おこなわれる

『試験』は、この治療を日本の患者さんに行って、どれだけ効果があるか、安全に行う事が出来るかを調べるのが目的です。

あなたにも、この試験へ参加するかどうかを考えていただけたらと思います。

いまからこの試験についてくわしく説明しますので、この説明書を読んでみて、試験に参加するか

どうかよく考えてみてください。

そして、最後はお父さん、お母さんの許可が必要になりますので、お父さん、お母さんともよく話し

合ってみてください。

2. 試験の方法(治療の内容)

この試験は、ビンクリスチン、ドキソルピシン、シクロフォスファミドという3種類の組み合わせからなる

『治療』と、エトポシド、イフォスファミドという2種類の組み合わせからなる『治療』という2つの

治療法を約3週間ごとに交代してくりかえします。

『治療』は2日間、『治療』は5日間つづけて薬を点滴注射されます。

特→監→特→監→特 と5コースおこなったあとで、腫瘍をとる手術をおこないます。でも、腫瘍の場所

や大きさによっては手術を延期したり、やらない場合もあります。

そのあと、放射線療法を始めて、それと同時に残りの治療を12コースおこないます。

5コースの治療を行ったあと手術が出来なかった場合は、薬の治療をしながら放射線療法を行い、

放射線終了後手術が出来るようなら手術を行い、出来なければそのまま薬の治療を続けます。

全部のお薬が終わって約2週間するとあなたの造血能が回復し、これで治療が終わりとなります。

全部の治療が終わるのに約1年かかります。

3. 病気の詳しい研究について

あなたの病気が正しくはんだんされるために、手術のときに取ったものを、何人かの専門の先生がくわしくしらべます。

ユーイング肉腫という病気のとくちょうである遺伝子の検査もおこないます。

4. この治療の期待

この治療方法で同じようにアメリカでユーイング肉腫の研究をしたグループの治療の結果と同じ、
または良くなるだろうと考えられています。

5. 予想される副作用、合併症、後遺症

あなたの治療には、いくつかの抗がん剤という強い薬をつかいます。強い薬をつかうので、あなたのからだによくない反応がでできます。これを、副作用といいます。

血液のなかの白血球や血小板、赤血球がへってしまうことは、必ずおきます。このことで、出血しやすくなったり、いろいろな、ばい菌に負けてしまうことがあります。そのときは、輸血をしたり、お薬をつかって対応します。

髪の毛がぬけてしまうことも副作用として必ずでできます。これは、抗がん剤による治療が全部終われば、また髪の毛は、はえてきます。

また、治療がはじまって、気分がわるくなったり、吐いてしまったりすることも多くみられますが、これもお薬をつかって対応していきます。

ほかに、便秘(うんちがでない、でにくくなる。)、下痢(うんちがやわらかくなって、なんかおもいしにいきたくなったり、おなかがいたくなる。)、口内炎(口のなか白くなっていたくなる。)、血尿(おしっこに血がまざる。)、肝機能・腎機能障害(肝臓や腎臓のはたらきがわるくなる。)、知覚異常(熱い、冷たいがよくわからなくなる。いたいと感じなくなる。など)などが、よくみられます。これらも、薬をつかって対応していき、治療が終わるとなおってきます。

ドキソルピシン、イフォスファミドという薬で、心筋障害(心臓を動かす筋肉のはたらきが弱くなる)が、時々あらわれます。

エトポシドという薬では、白血病(正常な白血球が作れなくなる病気。)をおこしてしまうことがあります。治療のあと2年以内にみられることがあります。

また、手術、放射線治療で、後遺症がのこることがあります。それについては外科の先生や放射線の先生からくわしいお話をしてもらいます。

また、抗がん剤をつかったり、放射線治療をおこなうことで、他のがんになってしまうことがあります。

からだの調子がいつもとちがうと感じた場合、すぐに担当の先生か看護師さん、お父さん、お母さんに話してください。

6. 費用について

研究に参加している間の治療は、あなたの医療保険制度によって負担されます。この研究に参加したからといってお金が特別にかかるということはありません。

7. 予想される効果と副作用

この研究に参加する事によって、今までの治療に比べて同等又はそれ以上の効果があると期待されます。しかし、治療をおこなうことによって熱がでたり、その他の副作用がでることもあります。この副作用をできるだけ少なくするために、この研究に参加できる条件をつくり、お薬を使っ