

## 4. 検体の送付手順

### (1) 検体の送付先

3-(1)に記載した中央病理診断用検体は、全て、検体センターへ送付する。3-(2)に記載した附随研究用検体は、附随研究プロトコールに従って、附随研究担当施設、もしくは検体センターに送付する。

送付先：JESS 検体センター

平成 16 年 9 月 26 日より

〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター研究所 秦 順一

TEL：03-5494-7120（内線 4050: ダイアルイン）

090-5327-1119

FAX：03-5494-7087

E-mail: [jhata@nch.go.jp](mailto:jhata@nch.go.jp)

### (2) 検体の送付手順

搬送に際しては国際空輸株式会社を利用する。以下の①～③に従って検体送付を行う。

- ① 検体および JESS 検体送付票を準備する。このとき、中央病理診断における患者取り違えのリスクを最小化するために、病理プレパラートには登録施設名、イニシャル、(および症例登録番号を持っている患者はその番号)を記載する。その他の検体チューブなどには、個人が特定できる情報を記載しない。すなわち、臨床試験に登録済みの患者検体の場合は、登録施設名と症例登録番号を記載する。臨床試験に登録前の患者検体の場合は、施設名、年齢、性別のみを記載する。

- ② 国際空輸株式会社に電話連絡する。

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の担当者から、施設担当医師宛に連絡が入るので、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附随研究担当施設に検体が搬送される。

### (3) 検体送付に対する注意事項

- 1) HE 染色標本および凍結検体などは、一度に取りまとめて、検体センターに同時に送付することが望ましいが、用意のできた検体から別々に送付しても良い。
- 2) 検体を送る際には、紛失、検体の取り違えを防ぐため、送付する前に上記の検体センターへ連絡する。
- 3) 凍結検体は、登録施設での保管中、ならびに検体センターへの搬送中に融解しないような処置を講ずる(搬送時には、発泡スチロール製の箱に十分な量のドライアイスとともに入れる)。

## 5. 中央病理診断および遺伝子診断の体制

### 1) 中央病理診断

検体センターへ送付された HE 標本と未染標本は下記の中央病理診断委員会へ送付され、3 週間以内に中央病理診断がなされる。その診断は下記の遺伝子検索が行われた場合、その結果を加味して下される。

中央病理診断結果は委員長から施設およびデータセンターへ報告される。

### 中央病理診断委員会

秦 順一	国立成育医療センター研究所 (委員長)
石田 剛	関東 NTT 病院病理科
長谷川 匡	国立がんセンター中央病院病理部

### 2) 遺伝子診断

検体センターにおいて、凍結検体から RNA が抽出され、RT-PCR 法によって ESFT に特徴的なキメラ遺伝子の発現が検討される。検討するキメラ遺伝子は、*EWS/FLI1*, *EWS/ERG*, *EWS/ETV1*, *EWS/E1AF*, *EWS/FEV* の 5 種類である。キメラ遺伝子解析結果は中央病理診断委員会へ通知され、中央病理診断に加味される。

### キメラ遺伝子解析担当者および施設

大喜多 肇

国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 機能分化研究室

〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

TEL (代表) : 03-3416-0181 (内線 4605, 4600, 4620)

FAX : 03-3417-2496

Email : okita@nch.go.jp

# 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 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
2. 骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出
3. p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析
4. c-kit 蛋白発現及び c-kit 遺伝子発現／変異の解析

## 患者さん説明文書

日本ユーイング肉腫研究グループ

Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)

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  
附随研究 説明文書

《この附随研究への参加について》

この附随研究への参加の同意はあなたの自由意思にもとづきます。

ご協力いただいた場合でも謝礼等はありません。また、ご希望があれば研究計画書や資料を閲覧することも可能です。この研究の結果はしかるべき学会または誌上で公開し、その成果を社会に還元する予定です。その際、個人名などプライバシーに関わる情報は一切公表されません。

一方、ご協力いただけない場合でも、治療などにおいて不利益を蒙ることはありません。本研究には参加せずに“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”にのみ参加することも可能です。また、一度ご協力に同意いただいた場合でも、いつでもこの附随研究への参加の同意を取り下げることはできます。同意を取り下げたい場合には、担当医または本附随研究に関する問い合わせ先にお伝えください。その場合は研究のために保存した試料などを、個人が特定できないような処理を施した後に廃棄します。ただし、同意を取り消したときにすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、全ての結果などを廃棄できないこともあります。

《この研究の目的》

我が国の多施設の小児科医、整形外科医、放射線科医、病理医が参加して行なっている“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”の附随研究として本研究は計画されています。

この研究は“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んのうち、さらにこの研究にもご協力いただける患者さんを対象に、臨床試験計画書に定められた集学的治療（抗がん剤治療、手術、放射線治療）による治療効果や、患者さん各々の病気の経過を予測できる遺伝子やタンパク質を見つけ出すことを目的としています。その結果、治療効果をあらかじめ予測可能な方法が確立されれば、将来、より安全で有効と考えられる治療法の選択、効果の少ないことが予想される治療の中止など、各々の患者さんや腫瘍の状態にあわせたより適切な治療法の選択に役立つことが期待されます。また、本研究の結果をもとに、より治療効果の高い新しい治療法の開発が進むことも期待しています。

#### 《研究に参加いただいた場合にお願ひすること》

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の診断には、通常顕微鏡による病理診断に加えて、腫瘍細胞から遺伝子を取り出し、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に特徴的な遺伝子異常 (EWS-FLI1 融合遺伝子など) を検索することが極めて有用です。この遺伝子解析のためには、遺伝子の抽出が可能な新鮮な組織を腫瘍から採取（生検）し、凍結保存することが必要です。さらに組織の一部は、通常病理診断手技に基づいて形態学的な診断を受けますし、血液検査や骨髄検査によって腫瘍の広がりを見ることも必要です。

本研究の参加に同意をいただいた患者さんには、次のふたつの事をお願ひ致します。一つは、診断時に検査のために採取しなければならない血液および骨髄液を少し余分に（血液約 5cc、骨髄液約 1cc）いただき、上記のユーイング肉腫ファミリー腫瘍に特徴的な遺伝子異常の有無を検査します。もう一つは、診断に用いた腫瘍組織から、必要な検査を行なった後の組織の一部をいただき、病理学組織学的に新たな染色を行うと同時に、遺伝子およびタンパク質を抽出し

て研究利用させていただきます。したがって、本研究に参加いただいた場合でも、そのために新たに腫瘍組織を追加して採取したり、研究のための検査や手術を追加したりすることはありません。あくまで、診断・治療のために行う手技によって採取した血液・骨髄液・組織の残りを研究のために使わせていただくものです。

研究に際しては、患者さんの個人名等のプライバシーに関わる情報を伏せるために試料(患者さんの組織)を入れた容器に患者さんを区別するための番号のみが記されます。

診断のための骨髄液や腫瘍組織の採取方法(生検の方法)は、腫瘍の大きさや場所、患者さんの年齢等によって各々異なりますので、具体的な方法については担当医師にお尋ね下さい。

## 《研究の方法》

以下の1~4の研究を行い、ご提供いただいた血液・骨髄液・組織を調べます。その結果を臨床試験計画書に定めた集学的治療(抗がん剤治療、手術、放射線治療)の治療効果と比較し、治療効果に最も大きな影響を与えている因子はどのようなものであるかを明らかにしていきます。

### 1. 腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索

従来わかっている腫瘍関連遺伝子(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に特徴的な遺伝子異常)が存在しない腫瘍組織を選び、PCR法という遺伝子増幅法を用い、EWS遺伝子に関連する異常の有無をスクリーニングして、そのDNAの特徴を詳細に調べると同時に、未染色病理標本を用いて、EWS関連遺伝子に結合する蛍光物質によるFISH法という手技を行って、実際の細胞内での腫瘍関連遺伝子変異の存在を確認します。

### 2. 骨髄・末梢血の微小病変(キメラ遺伝子)検出

診断時の血液および骨髄液において、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に特徴的な遺伝子

異常の有無を検査します。

### 3. p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析

未染色病理標本の免疫組織化学染色によって、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の増殖に関連する3つの蛋白 (p27、SKP2、Ki-67) の発現の有無を調べます。

### 4. c-kit 蛋白発現及び c-kit 遺伝子発現/変異の解析

未染色病理標本の免疫組織化学染色によって、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の腫瘍化および増殖に関連する c-kit 蛋白の発現の有無を調べます。また、腫瘍組織からの抽出 DNA を使って、この蛋白をコードしている c-kit 遺伝子の変異について調べ、病態との関連をみます。

なお、ご提供いただく腫瘍組織由来の検体は、臨床試験の基礎となる「中央診断 (病理診断および生物学的診断)」のために国立成育医療センター内の JESS 検体センターという所に保管されております。本研究についての同意が得られた後に、JESS 検体センターから各研究責任者の元に送付され、研究に利用されます。一方、ご提供いただく血液および骨髄液は、研究施設である日本大学薬学部へ直接送付され、研究に利用されます。

## 《予想される結果と不利益》

この研究の主たる目的は、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の治療効果を予測できる、あるいはそれを左右する遺伝子やタンパク質を探し出すことにあります。その結果、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する様々な治療の効果をあらかじめ予測可能な方法が確立されれば、将来、各々の患者さんに対して、より安全で有効と考えられる治療法の選択、効果の少ないことが予想される治療の中止など、患者さんや腫瘍の状態にあわせたより適切な治療法の選択に役立つことが期待されます。また、本研究の結果をもとに、より治療効果の高い新しい治療法の開発が進むことも期待されます。

もちろん、この研究自体はまだまだ探索的なものであり、この研究の結果をもって、現時点で患者さんの治療方法がただちに変更されることはありません。また、この研究への参加によって患者さん本人が直接利益を受けることはありませんが、参加していただければ、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する治療を大いに進展させることが期待されます。

この研究は、患者さんの腫瘍でない細胞の遺伝子を調べて、がんになりやすさ等を調べるという性質の研究ではありません。この研究に参加することや、その結果によって、患者さんやご家族が社会的な差別を受けたり、その他いかなる意味においても不利益を蒙る可能性はありません。

#### 《研究期間とご提供いただいた検体の保存について》

研究の期間は“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”の開始から約3年間の予定です。

この附随研究が終了した後も、ご提供いただいた腫瘍組織由来の遺伝子やタンパク質は、国立成育医療センター内のJESS組織バンクという所に保存させていただき、将来、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療に関わる重要な知見が得られた際には、あらためてその検体を使用させていただく可能性があります。ただし、ご提供いただいた血液・骨髄液は、研究終了後に個人が特定できないような処理を施した後に廃棄します。

ただし、ご提供いただいた検体の保存に関して同意をいただけない場合には、検体を、個人が特定できないような処理を施した後に廃棄します。その場合にも患者さんの不利益となることはありません。

検体の保存に関しては、次ページからの<付：小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い>を、併せてお読み下さるよう、お願い申し上げます。



## ＜付：小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い＞

### ＜はじめに＞

日本ユーイング肉腫研究グループ（JESS）は、ユーイング肉腫の治療成績の向上を目的として治療研究を実施している医師ならびに研究者のグループです。JESS では、ユーイング肉腫を含めた小児がんの診断法や治療法の更なる進歩を願い努力しております。そのためには、がんにかかった患者さんの病名などの基礎情報や組織検体を用いた研究が不可欠です。

現在、JESS 検体センターでは、患者さんの診断に使用した試料（腫瘍組織）の余剰分をお預かりしております。患者さんの診断が終了しましたので、この余りの試料をがん研究のためにご提供いただきますようご協力をお願いしています。これからご説明いたします「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」をご覧ください。これは決して強制するものではありません。同意いただけても患者さんに不利益は生じませんのでご安心ください。

### ＜余剰検体の保存の目的＞

医学の進歩は研究の積み重ねによって支えられております。小児がんに関しても、これまでの診断法や治療法は、過去の患者さんのご提供くださいました検体や情報を用いた研究によって改善されてきました。JESS では、小児がん治療の進歩のために、貴重な研究資源となる患者さんの余剰検体を大切に保管し、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。

### ＜保管させていただく内容＞

JESS では、余剰検体と JESS 治療研究にて得られた情報の一部（病名、年齢、性別、病巣部位、進行度、病理組織診断）を合わせて保管させていただきたいと考えております。現在、JESS 検体センターに保管されている検査の余り分の検体をご提供いただきますので、患者さんに新たな負担がかかることはありません。JESS への検体提供にご同意いただけなかった場合には、患者さんの治療研究が終了し検体が患者さんの診断や治療研究に必要なくなった段階で、現在 JESS 検体センターに保管されている患者さんの検体の余剰分を全て棄却処分いたします。

保管される検体には、病理診断に用いた顕微鏡標本、摘出された腫瘍、がん細胞を容器で培養し増やした細胞、などが含まれます。これらの試料は、研究に使いきるまで保存されます。

#### <保管場所>

患者さんの検体ならびに病名などの基礎情報は、JESS から国立成育医療センター研究所内に設置されております「JESS 組織バンク」に保管をお願いしております。JESS 組織バンクは、小児がん研究のための検体保存をしている機構です。

#### <予想される研究の内容>

現段階で考えられる研究としては、小児がん（特にユーイング肉腫）の細胞や組織の形のレベル、臨床検査のレベル、レントゲンや超音波などの画像レベルなど、色々な角度から調べることによって、がんの発生・転移のメカニズム、種々の治療法の効き目や副作用の出方、を分析し、新しい診断法や治療法・予防法を開発することが中心になると考えられます。

#### <ご提供いただいた検体を社会に役立てるためのしくみ —研究審査委員会の役割—>

ご提供いただいた貴重な検体と情報を小児がんの研究を通して社会に役立てるために、有益かつ患者さんの尊厳を尊重した研究に公平に提供しなければならないと考えております。そのために JESS には、研究審査委員会を設置し、研究の重要性和研究方法の妥当性について慎重に審査します。また、患者さんの人権の保護、保管検体や病名などの基礎情報が同意いただいた範囲内で適正に利用されているかなどの研究の倫理性についても慎重に審査いたします。この委員会で承認を得た研究者ならびに研究機関に対してのみ、患者さんの検体や基礎情報を提供いたします。

#### <個人情報の保護>

患者さんの検体や病名などの基礎情報を保管する際には、患者さんの一切の個人情報（氏名・住所・電話番号などの情報）を切り離して、誰のものであるのか分からない状態にいたします（これを匿名化といいます）。検体は JESS 検体センターから、病名などの基礎情報は JESS 事務局（データセンター）から、それぞれ JESS 組織バンクに送付します。JESS 組織バンクでは、JESS からの保管依頼を受けて、検体と基礎情報をセットにし、JESS 番号を消し去り、誰のものであるかが絶対に分からないようにして保管をいたします。したがって、個人情報は一切取り扱いませんので、情報が漏洩する可能性は全くありません。

#### <研究結果の公開について>

将来の研究において、患者さんと同じ病気やその他の小児がんなどについて、新しい情報が得られるかもしれません。しかしながら、完全に匿名化されますので、将来の研究で得られた結果がどなたの組織の情報であるかはわかりません。将来の研究結果は、患者さんに直接お伝えすることはできませんが、学会や学術雑誌ならびに報道を通して医学界ならびに社会に対して広く公表いたします。

なお、JESS 組織バンクでは検体をご提供くださいました患者さんの個人情報は一切保管しておりませんので、患者さんのお名前などが明らかになることはありませんが、研究結果に関する個別のお問い合わせを受けることもできません。

#### <研究への協力の任意性と同意撤回の自由>

JESS 組織バンクへのご協力の同意は自由意思でお決めください。同意されない場合でも患者さんやご家族の不利益になるようなことはありません。また、一度同意していただいた場合でも、患者さんの治療が終了し、JESS 組織バンクへ検体が保管される前であれば、不利益を受けることなくいつでも同意を取り消すことができます。その際は担当医に JESS 組織バンクでの保存を取り消したい旨、お伝えください。

その場合は担当医より連絡を受けた JESS 事務局から JESS 検体センターに連絡がいき、検体は医療廃棄物の取り扱いに関する法令に基づき匿名化されたまま廃棄されます。ただし、すでに個人情報と切り離されて JESS 組織バンクで保管が開始されました後は、どの検体がどなたのものであるかがわかりませんので廃棄することはできません。

また、患者さんにも JESS 組織バンクに関して理解していただきたいと思います。ご家族に十分にご相談させていただき、患者さんの年齢・理解力に合わせた病気の説明や同意を考えております。JESS では、原則として 16 歳以上の患者さんには本研究に関する十分な理解力があると考えておりますので、患者さんが 16 歳になられた時は改めてご本人の同意が必要となります。

#### <知的財産権の帰属先と費用負担>

将来研究から大きな成果が得られ知的財産権が生じる可能性もありますが、その権利は国・研究機関・民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属します。

小児がん研究のための余剰検体の保存のために必要な費用ならびに研究に必要な費用は、公的・私的機関の研究に対する助成金・寄付金から支出され、患者さんあるいはご家族が負担することはありません。また、ご提供いただいた検体ならびに情報は、研究内容の公正な審査の後に無償で研究者に提供され、決して売買されることはありません。なお、検体などの提供に際してご提供いただいた患者さんや家族に対価が支払われることもございません。

小児がん研究のための余剰検体の提供にご協力くださいました患者さんならびにご家族のご好意に心から感謝いたしますと同時に、何者にも代えがたい貴重な研究成果が得られ、将来同じ病気に苦しむ患者さんやご家族に大きな恩恵が与えられることを願っております。

## 《研究施設ならびに責任者》

日本ユーイング肉腫研究グループ 代表者

日本大学医学部 細胞再生・移植医学教室 教授 表島 秀雄

### 各研究責任者

1. 腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索

国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 大喜多 肇

2. 骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出

日本大学薬学部臨床医学研究室 教授 鈴木 孝

3. p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析

九州大学医学部整形外科 教授 岩本幸英

4. c-kit 蛋白発現及び c-kit 遺伝子発現／変異の解析

国立がんセンター中央病院 小児科 細野亜古

### JESS 組織バンク 責任者

国立成育医療センター研究所 副所長 藤本 純一郎

### JESS 検体センター事務局／キメラ遺伝子解析責任者

国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 大喜多 肇

### JESS 中央病理診断委員長／JESS 検体センター責任者

国立成育医療センター研究所 所長 秦 順一

日本ユーイング肉腫研究グループ 研究審査委員会

国立成育医療センター研究所

秦 順一

国立がんセンター中央病院 小児科

牧本 敦

東京医科歯科大学 小児科

石川久美子

《この附随研究に関する問い合わせ先》

JESS グループ事務局 陳 基明

日本大学板橋病院 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

# 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

## 附随研究

## 同意書

私は、“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”の4つの附随研究について、担当医師より以下の①～⑪の項目について文書を用いた説明を受け、十分理解いたしましたので、以下の1.～4.の内チェックを付した研究への参加に同意します。

- |                          |                                   |
|--------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 1. 腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索        |
| <input type="checkbox"/> | 2. 骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出          |
| <input type="checkbox"/> | 3. p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析         |
| <input type="checkbox"/> | 4. c-kit 蛋白発現及び c-kit 遺伝子発現／変異の解析 |

- ① 研究の意義
- ② 研究の目的
- ③ 研究の方法
- ④ 予想される結果と不利益
- ⑤ 研究参加の同意は私の自由意志にもとづくこと
- ⑥ 同意の撤回について
- ⑦ プライバシーの保護と研究結果の発表について
- ⑧ 研究計画書や資料の閲覧について
- ⑨ 検体の保存について
- ⑩ 研究組織および責任者
- ⑪ 問い合わせ先

ご提供いただいた腫瘍組織の保存について、

- 同意する
- 同意しない

同意日 \_\_\_\_\_ : 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者氏名 : \_\_\_\_\_ (自署)

代託者氏名 (必要な場合のみ) : \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

医師による説明日 : 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

説明医師名 : \_\_\_\_\_ (自署)

### 3. 東京小児がん研究グループ (TCCSG)

#### 説明文書・アセント文書

- (1) 説明文書・同意文書
- (2) アセントについての説明文書
- (3) アセント文書
- (4) 検体保存の説明文書

(1) 説明文書・同意文書



---

## L04-16 臨床試験参加にあたって（保護者の方用）

---

### はじめに

これからご説明する内容は、この病院が行っている、あなたのお子さまの病気に対する治療法のひとつです。説明の中には専門的なことも含まれますが、よくお読みいただき、また担当の医師の説明と合わせて、あなたのお子さまがお受けになる治療法として選択されるかどうかを十分に検討して下さい。内容にわかりにくい、あるいは不安な点がある場合や、さらに詳しい説明が必要でしたら、ご遠慮なく担当医師にお申し出下さい。

### 1. あなたのお子さまの病気について

あなたのお子さまの病名は急性リンパ性白血病（ALL）です。白血病は血液の悪性腫瘍（がん）で、血液の中にあるリンパ球とよばれる白血球が異常を起こして無秩序に増え続け、その結果、健康な血液が作られなくなる病気です。

一般的に ALL に対する治療法は、抗がん剤を用いる化学療法をまず行います。これにより白血病細胞が血液および骨髄から顕微鏡検査で見えなくなるまで減少させ、正常な血液細胞が再び増えてくる「寛解」という状態を目指します。寛解に到達しても治療を止めれば、再び白血病細胞が増えてくることが多く（それを再発と呼びます）、そのため寛解に到達した後も化学療法を続け、寛解状態をより確実なものにします。同時に薬の届きにくい脳を包む膜（髄膜）にも白血病細胞が住み着くことがあるので、これに対する治療として、背中から針を刺して（腰椎穿刺）、脊髄液中に抗がん剤を直接注入する治療（髄注）も行います。

現在の治療法では小児の ALL 全体として、約 7 割以上の患者さまが長期に生存されています。しかし、一部の患者さまでは、化学療法だけでは不十分で、骨髄移植などの造血幹細胞移植を組み合わせて治療しています。

### 2. 臨床試験とその必要性

私たちは東京小児がん研究グループ（TCCSG）いう、主に関東甲信越約 60 の小児診療施設でこどもの白血病や小児がんを診療している血液腫瘍を専門にしている小児内科医の集まりです。私たちは白血病および悪性リンパ腫などの子供達に、より治療効果が高く安全な良い治療を行うことを目指し、臨床的な研究・基礎的な研究を進め、公費の支援を受けて活動しています。

これから説明する治療法は、この TCCSG が行う「L04-16 プロトコール」（正式名称は小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験）と呼ばれる「臨床試験」です。これからお話するあなたのお子さまの病気に関することの多くも、過去の患者さまのご協力による臨床試験によって明らかになったことに基づいています。

---

### 3. 小児 ALL と臨床試験

小児の ALL の治療成績は過去 30 年間に劇的に改善して、今では約 70 % の患者さまがこの化学療法によって治癒するようになりました。日本全国で 1 年間に発症する小児の ALL は、わずかに約 600 人です。このような状況で個々の病院が少数の患者さまに思い思いの治療法を行っても、その治療法が本当に有効であるか、また他の治療法より優れているのかはいつまでたってもわかりません。そこで、その時点で最も良い治療法と考えられるものをできるだけ多数の患者さまに対して行い、問題点を探し出して解決し、より良い治療法を開発するという手法（「臨床試験」）が必要であると考えられています。白血病は、その中でいくつかの病型に分類されますが、それぞれの病型により病気の性質や治療の効き具合が異なります。そのため、患者さまひとりひとりの白血病細胞の性質を統一した検査方法で詳しく調べて診断し、治療効果と対比して、新たな治療法を開発する必要があります。

### 4. この臨床試験の目的

この臨床試験の目的は、治療を開始してから約 10 週間の間に行われる、「寛解導入療法」と「早期強化療法」という 2 つの治療が、どのくらい安全で、良く効くかと言うことを約 150 人の患者さまのご協力を得て調べようとするものです。

今回行おうとしている「寛解導入療法」と「早期強化療法」は決して新しい治療ではなく、私達がこれまで 1995 年から約 9 年間約 1,100 人のこどもの患者さまに行ってきた治療と同じであり、ヨーロッパやアメリカの標準的な治療とも大きな違いはありません。およその副作用も、治療効果も判っている治療です。効果や、副作用の判っていない新薬は使用しません。

では今回の「臨床試験」で何を知らうとしているのか？ それは、「これまで私達が行ってきた治療」の、「詳しく」「正確な」副作用の情報収集や、治療効果判定です。「臨床試験」では、私達医師は詳しく決められた治療法のルールブックに従ってお子さまを治療し、治療中、治療後に生じた様々な副作用を「データセンター」という事務所に報告します。10 週間治療が終わったときに、お子さまの白血病がどれほど良くなっているかという事も報告します。このように診療の情報を 150 人の患者さまから綿密に正確に収集することで、改めて「これまで私達が行ってきた治療」の安全性と有効性が確認され、「日本人のこどもの急性リンパ性白血病の、だれにでも使える安全で有効な治療」と呼ぶ事ができます。その結果、これから発症する新しい白血病の子供達の役に立つことができます。

### 5. 臨床試験の方法について

急性リンパ性白血病の治療は抗がん剤を用いた化学療法と、一部の患者様では化学療法の後に造血幹細胞移植を行います。化学療法はさらに寛解導入療法、強化療法、再寛解導入療法、後期強化療法、維持療法に分けられます。これらのすべての治療を終了するまでに、だいたい 2-3 年かかります。

---

今回の「治療研究」は最初の 10 週間に行う「寛解導入療法」と「早期強化療法」です。しかしその後も引き続きお子様の治療は必要であり、その間の治療は実績のある治療ガイドラインに従って行います。

#### TCCSG 登録とステロイド剤治療、余剰検体の保存

臨床試験参加にあたっては、まずお子さまのイニシャルと、生年月、診断名、診断したときの検査データを「TCCSG データセンター（国立がんセンター中央病院）」に知らせ、登録番号を発行してもらいます。

お子さまの骨髄検査で得られた白血病細胞は、登録番号を付けて「TCCSG の中央診断施設（国立成育医療センター）」に送られ、詳しい検査・正確な診断が行われました。検査で余った白血病細胞はまだ中央診断施設に保管してあります。

現在は、ステロイド剤（商品名プレドニン等）（ホルモン剤）だけで治療していますが、7 日間使った後、8 日目からは本格的な抗がん剤による化学療法（寛解導入療法）が始まります。

#### お子さまの白血病によく合わせた治療を行うための分類：危険群分類と層別化治療

お子様の白血病によく合わせた適切な治療を行うことが、なにより大切です。そのために、いくつかの症状・検査の値を使って、白血病の治療の効き具合を予測し（危険群分類）、治療が良く効くタイプには比較的軽い治療を、治療が効きにくいタイプには強い治療を、中間のタイプには中間の強さの治療を計画します。このような危険群分類による治療方法の選び方を、層別化治療と言います。

危険群分類は、お子様の年齢、診断したときの白血球の数、また ALL の病型（白血病細胞の詳しい分類・染色体の異常）を使って行います。また診断後現在までステロイド剤というホルモン剤だけを使って治療をしていますが、この薬に対する反応（この薬だけで、どれほど白血病細胞が減るのか）を調べることも大切です。

具体的には、

\_\_\_\_\_ 様の年齢は \_\_\_\_\_ 歳。診断したときの白血球数は \_\_\_\_\_ 個/mm<sup>3</sup>

お子様の白血病細胞の分類は \_\_\_\_\_

染色体異常（遺伝子異常）は \_\_\_\_\_

が、現時点で判っています。

これらの情報から、現時点でお子様の白血病の層別化分類は \_\_\_\_\_ と暫定的に判定しています。この情報に加えて、\_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日の検査で白血球細胞の減り具合（ステロイド剤治療を始めて 8 日目芽球数）を確認して最終判定を行います。

最終判定によって、標準危険群、高危険群、超高危険群と 3 段階に危険群分類します。

---

## 治療効果と層別化危険群分類

急性リンパ性白血病は、治療せずにいけば全ての方が亡くなられてしまう病気です。しかしこの30年ほどで子供の急性リンパ性白血病の治療成績はとて良くなりました。

危険群分類にあわせた層別化治療によって、標準危険群の方は、5年後におよそ80-85%の確率で、高危険群の方は70-75%の確率で、超高危険群の方は55-65%の確率で元気にふつうの生活をする事ができるようになります。残念ながら100%の確率で元気になるとはいえないのですが、治療を行えば元気になる事が十分に期待できる病気です。

そのような有効な治療は、層別化危険群分類別にそれぞれ計画的に実行されます。

今回の「治療研究」は最初の10週間に以下の治療を組み合わせで行います。

標準危険群の方には、寛解導入療法Aと早期強化療法Aを

高危険群の方には 寛解導入療法Bと早期強化療法Aを

超高危険群の方には 寛解導入療法Bと早期強化療法Bを

白血病の治療はこの後も続き、それぞれの危険群分類に合った治療を2年ないし3年間続けます。

### 「治療研究」を計画している、寛解導入療法と早期強化療法の説明

#### 寛解導入療法A

5週間の治療です。プレドニゾン（商品名プレドニン）、ビンクリスチン（商品名オンコビン）、ピラルビシン（商品名テラルビシン）、L-アスパラギナーゼ（商品名ロイナーゼ）の4種類の薬を使います。この期間中、腰椎穿刺を行い、2回の髄注が行います。用いられる薬剤は、メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾンです。

#### 寛解導入療法B

5週間の治療です。プレドニゾン（商品名プレドニン）、ビンクリスチン（商品名オンコビン）、ダウノルビシン（商品名ダウノマイシン）、L-アスパラギナーゼ（商品名ロイナーゼ）、シクロホスファミド（商品名エンドキサン）の5種類の薬を使います。この期間中、腰椎穿刺を行い、2回の髄注が行います。用いられる薬剤は、メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾンです。

寛解導入療法BはAよりも強い治療が計画されています。

寛解導入治療開始後43-50日たち、正常造血が回復してきた時点で骨髄検査を行い、寛解の有無を確かめます。顕微鏡で白血病細胞がほとんど見えない（骨髄全体の細胞の5%未満）状態が「寛解」ですが、これまでの私達の治療では、95-99%の患者さんが「寛解」になります。一方、残念ながら1%-1.5%程の患者さんが、感染症や内臓の障害によってこの間にお亡くなりになる可能性があります。

この寛解導入療法期間中のおよその治療副作用は、感染症（肺炎や敗血症など）、出血（頭部や消化器）、