

IRB 番号「2010-1034」 研究課題名「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」

1. 研究の対象

この臨床試験は、骨肉腫と診断された患者さんを対象としています。この臨床試験の対象となる骨肉腫は、体の他の部分に転移が無く、手術による切除が可能な状態です。

2010年8月10日より2019年8月までに当院で骨肉腫の治療を受けられる方が対象です。

2. 研究目的・方法

目的

骨肉腫に対する治療は、手術がもっとも一般的ですが、手術のみの治療ではその後多くの患者さんに転移が現れます。そのため、抗がん剤による治療（化学療法といいます）が必要となります。手術のあとだけではなく、手術前にも化学療法を行うことで、各々の患者さんにより適した手術が確実にできると考えています。

この臨床試験の対象となる骨肉腫に対する標準治療[※]は、はじめにメトトレキサート^M、アドリアマイシン^A、シスプラチン^Pの3種類の抗がん剤による治療「MAP療法」を行い、その後に手術、さらに手術後、同じ3種類の抗がん剤による治療「MAP療法」を行う、「手術＋術前術後 MAP療法」と考えられています。（図2 標準治療の流れをご参照ください）

※標準治療とは、現在までに効果が科学的に証明されている治療法や、大規模な臨床試験によって得られた証拠に基づいて行われる治療を指します。または、他の治療よりもよいと考えられ、これまで広く行われてきた治療を指すこともあります。

これまでの研究の結果から、治療後の経過を予想するには、手術により切除した腫瘍の壊死の程度[※]を組織学的^{※※}に調べるのが良いということが分かっています。具体的には、手術前に MAP療法を行って、手術で切除した腫瘍の90%以上が壊死していた場合

は、3 年後に局所の再発も転移もなく生存されている患者さんの割合（3 年無病生存割合といいます）が約 80%であるのに対し、抗がん剤の効果が腫瘍の壊死の範囲が 90%に満たなかった場合は、3 年後に局所の再発も転移もなく生存されている患者さんの割合は 50%程度であると考えられています。なお、この数値はこれまでの研究結果をまとめた数値であり、個々の患者さんにそのまま当てはまるものではありません。

※腫瘍の壊死：がん細胞が死滅することです。

※※組織学的検査：病変の一部（組織）や細胞を薄く切り出して、顕微鏡で調べる検査のことです。

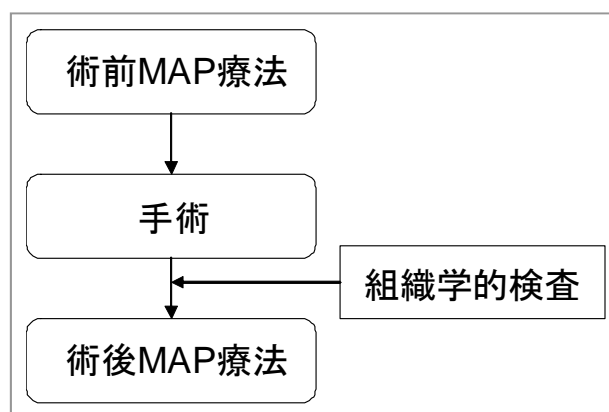


図2 標準治療の流れ

手術によって切除可能な骨肉腫に対する術前化学療法として、「MAP 療法」を行い、手術により切除した腫瘍の組織学的な壊死率が 90%に満たない場合は、上述のように治る確率が低くなることが予想されます。しかし、世界的に見ても、こうした患者さんの治療効果を改善する方法は確立されていません。そのため、さらなる治療の開発が必要であると考えています。以前より、イホスファミド^Iという抗がん剤が骨肉腫に対して有効であると報告されてきました。そこで、MAP 療法と手術の前後に行う化学療法にイホスファミド^Iを加えた、MAP+IF^F 療法を比較する臨床試験が行われました。その結果、全ての患者さんに最初から MAP+IF 療法を行っても、治療効果がより高いという結論はでませんでした。一方、手術後の組織学的検査により、切除腫瘍の壊死範囲が 90%未満の患者さんに限って、術後化学療法にイホスファミド^Iを追加する MAP+IF 療法も試みられました。その結

果、確実ではありませんが MAP+IF 療法が有望である可能性が示唆され治療成績を改善する効果があるのではないかと期待しています。

しかしながら、全ての患者さんに行って治療効果の改善がみられなかった MAP+IF 療法を、切除腫瘍の壊死率が 90%に満たなかった患者さんに対してのみ行うことで本当に治療効果が改善するかどうかは結論が出ていません。また、治療効果が多少改善したとしてもイホスファミドを追加することで新たに発生する副作用のリスクや、治療期間が延長することによる精神的負担や経済的負担に見合うだけのメリットがあるのかも分かっていません。

そこで今回、日本臨床腫瘍研究グループの骨軟部腫瘍グループでは、切除腫瘍の壊死範囲が 90%未満の患者さんについてこの 2 つの治療法「MAP 療法」と「MAP+IF 療法」を比べる臨床試験を計画しました

方法

この臨床試験で行う治療法は、①術前化学療法 (MAP 療法)、②手術、③術後化学療法の 3 つの治療法を組み合わせたものです。

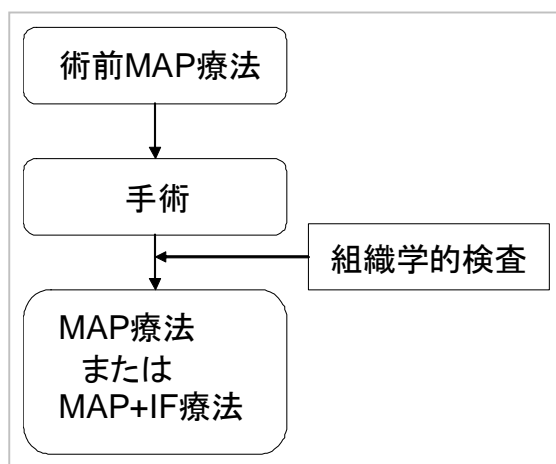


図 4-1 この臨床試験の治療法

①術前化学療法 (MAP 療法)

MAP 療法のスケジュールについては、下記の図 4-2 をご参照ください。まずアドリマイシンとシスプラチンの 2 剤 (AP) による点滴を 2 日間行います。3 週間後にメトトレキサート (M) の点滴を 1 日間行い、1 週間後に再びメトトレキサートの点滴を行います。さらに 1 週間後に、再度アドリマイシンとシスプラチンの点滴を行

います。3週間後、メトトレキサートの点滴を1週間おきに2回行います。

なお、抗がん剤の投与量は、患者さんの体重と身長から計算する体の表面の面積にあわせて決定します。そのため体重の変動により投与量は多少変更となります。副作用が生じた場合には、治療の間隔をあけたり、抗がん剤を減らして投与を行うこともあります。また、安全に治療が行えているかどうかを確認するため、定期的に血液検査や尿検査を行います。

図 4-2 術前化学療法「MAP 療法」

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)							
				1	2	3	4	5	6	7	8
			治療	AP			M	M	AP		
A	アドリアマイシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間	↓↓ 1、2 日目					↓↓ 1、2 日目		
P	シスプラチン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間	↓ 1 日目					↓ 1 日目		
M	メトトレキサート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間				↓ 1 日目	↓ 1 日目			

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)		
				9	10	11
			治療	M	M	
A	アドリアマイシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間			
P	シスプラチン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間			
M	メトトレキサート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間	↓ 1 日目	↓ 1 日目	

※薬の量:体表面積 1m² 当たり1日に何 mg 必要かを記載しています。この量を元に、実際の治療に必要な投与量を計算します。

②手術

手術前の化学療法の終了後 8 日以降 35 日以内、今から約3か月後に手術を行います。手術では通常、腫瘍を取り残さないように一塊に切除する手術(広範

切除術)と、切除した部分をなんらかの形でおぎなう手術(再建手術)が行われます。現在では、四肢に腫瘍がある方には 8 割以上に四肢を温存する手術が行われますが、腫瘍がとても大きい場合などには切断術や関節離断術が行われる場合もあります。腫瘍の発生部位や大きさなどにより手術の内容は変わりますので、手術前に担当医から改めて詳しく説明があります。手術後は十分な体力の回復を待って、手術後 8 日以降 35 日以内に術後化学療法を始める予定です。

③術後化学療法

手術後 35 日以内に、まずアドリマイシンとシスプラチンの2剤 (AP) による点滴を2日間行います(術後初回化学療法)。

図 4-3 術後初回化学療法

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)			
				1	2	3	4
			治療	AP			
A	アドリマイシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間	↓↓ 1、2 日目			
P	シスプラチン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間	↓ 1 日目			

その後、手術により切除したがんを組織学的に調べ、腫瘍の 90%以上に壊死がみられた患者さんは、十分な効果が得られたと考えられますので、手術前と同様の「MAP 療法」を受けて頂きます。スケジュールについては、下記の図 4-4 をご参照ください。

図 4-4 術後化学療法「MAP 療法」

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)							
				1	2	3	4	5	6	7	8
			治療	M	M	A			M	M	AP
A	アドリマイシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間			↓↓↓ 1～3 日目					↓↓ 1、2 日目
P	シスプラチン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間								↓ 1 日目
M	メトトレキ	12000	点滴	↓	↓				↓	↓	

がん研究会 新医学系指针对応「情報公開文書」改訂フォーム

複数施設研究用

	サート	mg/m ² /日	4～6 時間	1 日目	1 日目				1 日目	1 日目	
--	-----	----------------------	--------	------	------	--	--	--	------	------	--

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)							
				9	10	11	12	13	14	15	16
			治療				M	M	A		
A	アドリアマ イシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間						↓↓↓ 1～3 日目		
P	シスプラチ ン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間								
M	メトトレキ サート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間				↓ 1 日目	↓ 1 日目			

腫瘍の壊死が 90%に満たない場合は、この後にお示しする方法によって、「MAP 療法」か「MAP+IF 療法」のどちらかの治療法を受けていただくことになります。「MAP+IF 療法」のスケジュールについては、下記の図 4-5 をご参照ください。

図 4-5 術後化学療法「MAP+IF 療法」

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)						
				1	2	3	4	5	6	7
			治療	IF			IF			M
A	アドリアマイシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間							
P	シスプラチン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間							
M	メトトレキサート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間							↓ 1 日目
IF	イホスファミド	3000 mg/m ² /日	点滴 6 時間	↓↓↓↓↓ 1～5 日目			↓↓↓↓↓ 1～5 日目			

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)						
				8	9	10	11	12	13	14
			治療	M	AP				IF	

がん研究会 新医学系指针对応「情報公開文書」改訂フォーム

複数施設研究用

A	アドリアマ イシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間	↓↓ 1、2 日目				
P	シスプラチ ン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間	↓ 1 日目				
M	メトトレキ サート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間	↓ 1 日目				
IF	イホスファ ミド	3000 mg/m ² /日	点滴 6 時間				↓↓↓↓↓ 1～5 日目	

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)					
				15	16	17	18	19	20
			治療		IF			M	M
A	アドリアマ イシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間						
P	シスプラチ ン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間						
M	メトトレキ サート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間				↓ 1 日目	↓ 1 日目	
IF	イホスファ ミド	3000 mg/m ² /日	点滴 6 時間	↓↓↓↓↓ 1～5 日目					↓↓↓↓↓ 1～5 日目

薬の種類		薬の量※	方法	治療(週)				
				22	23	24	25	26
			治療			IF		
A	アドリアマ イシン	30 mg/m ² /日	点滴 24 時間					
P	シスプラチ ン	120 mg/m ² /日	点滴 24 時間					
M	メトトレキ サート	12000 mg/m ² /日	点滴 4～6 時間					
IF	イホスファ ミド	3000 mg/m ² /日	点滴 6 時間		↓↓↓↓↓ 1～5 日目			

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、治療歴、副作用等の発生状況、カルテ番号 等

試料：生検、切除検体の病理標本

4. 外部への試料・情報の提供

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。個人情報との対応表は作成せず、当院電子カルテでカルテ番号によりカルテを開くことでしか個人情報へのアクセスはできません。

5. 研究組織

当院は日本臨床腫瘍研究グループ^{ジェイコグ}(JCOG)に参加して、この臨床試験を実施しています。JCOG とは、研究者(医師)が主体となって活動している組織で、厚生労働省で承認された抗がん剤や治療法、診断法などを用いて、最良の治療法や診断法を確立することを目的としています。国内約 200 の医療機関が参加し、16 の専門分野別のグループで構成され、それぞれのグループが専門のがん研究を進めています。専門分野別グループのほかに、臨床試験を適正に実施するための監視・支援機構として各種委員会、臨床試験のデータを適切に管理・解析するためのデータセンター/運営事務局があります。

この臨床試験は JCOG 中の「骨軟部腫瘍グループ」が主体となって行っています。この骨軟部腫瘍グループには、全国の 32 施設が参加しています。

この臨床試験全体の責任者・連絡窓口は以下のとおりです。

研究事務局(臨床試験の実務責任者、連絡窓口)

研究代表者(臨床試験全体の責任者)

ひらが ひろあき
平賀 博明

国立病院機構北海道がんセンター腫瘍整形外科

〒003-0804 札幌市白石区菊水 4 条 2 丁目 3-54

TEL:011-811-9111

FAX:011-811-9159

E-mail: hhiraga@sap-cc.go.jp

JCOG の詳しい説明は、ホームページにてご紹介しております。

JCOG ホームページ → <http://www.jcog.jp/>

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

住所 〒135-8550 東京都江東区有明 3 丁目 8 番 31 号

研究責任者： がん研有明病院 整形外科 阿江 啓介

研究代表者：

研究事務局(臨床試験の実務責任者、連絡窓口)

研究代表者(臨床試験全体の責任者)

ひらが 平賀
ひろあき 博明

国立病院機構北海道がんセンター腫瘍整形外科

〒003-0804 札幌市白石区菊水 4 条 2 丁目 3-54

TEL:011-811-9111

FAX:011-811-9159

-----以上