

0. 概要.....	2
0-1 シェーマ.....	2
0-2 目的.....	3
0-3 対象.....	3
0-4 治療.....	3
0-5 予定登録数と研究期間.....	3
0-6 問合せ先.....	3
2. 背景.....	7
2-1 本研究の対象疾患と対象群および頻度.....	7
2-2 横紋筋肉腫に対する標準的治療と予後不良群に対する戦略.....	7
2-3 治療レジメン選択の根拠.....	8
2-4 試験デザイン.....	11
2-5 試験参加に伴って予想される利益と危険の要約.....	11
2-6 本試験の意義.....	12
3. 薬剤情報.....	13
3-1 VINCRISTINE (VCR) : 硫酸ビンクリスチン.....	13
3-2 CISPLATIN (CDDP) : シスプラチン.....	13
3-3 CYCLOPHOSPHAMIDE (CPA) : シクロホスファミド.....	14
3-4 PIRARUBICIN (THP-ADR, THP) : 塩酸ピラルビシン.....	15
3-5 ETOPOSIDE (VP-16) : エトポシド.....	15
3-6 IFOSFAMIDE (IFM) : イホスファミド.....	16
3-7 ACTINOMYCIN-D (ACD) : アクチノマイシン D.....	16
3-8 THIOTEPA (TEPA) : チオテパ.....	17
3-9 MELPHALAN (LPAM) : メルファラン.....	18
4. 本試験で用いる規準・定義.....	19
4-1 術前ステージ分類 (IRS PRE-TREATMENT TNM STAGING CLASSIFICATION).....	19
4-2 術後グループ分類 (IRS CLINICAL GROUPING CLASSIFICATION, POST-SURGICAL).....	20
4-3 腫瘍の原発部位に関する表記 (IRS).....	21
4-4 領域リンパ節の定義 (IRS).....	22
5. 患者選択規準.....	23
5-1 適格規準.....	23
5-2 除外規準.....	23
6. 登録.....	24
6-1 登録の手順.....	24
6-2 登録に際しての注意事項.....	24
7. 治療計画と治療変更規準.....	26
7-1 プロトコール治療.....	26
7-2 プロトコール治療中止・完了規準.....	35
7-3 治療変更規準.....	36
7-4 併用療法・支持療法.....	40

7-5 後治療.....	41
7-6 治療に関する相談.....	41
8. 予期される有害反応.....	42
8-1 有害事象/有害反応の評価.....	42
8-2 予期される有害反応.....	42
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	43
9-1 登録前評価項目.....	43
9-2 治療期間中の検査と評価項目.....	43
9-3 治療終了後の検査と評価項目.....	44
9-4 スタディーカレンダー.....	45
10. データ収集.....	47
10-1 記録用紙の種類と提出期限.....	47
10-2 記録用紙の送付方法.....	48
11. 有害事象の報告.....	49
11-1 報告義務のある有害事象.....	49
11-2 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	49
11-3 研究代表者/研究事務局の責務.....	50
11-4 効果・安全性評価委員会での検討.....	50
12. 効果判定とエンドポイントの定義.....	51
12-1 効果判定.....	51
12-2 解析対象集団の定義.....	52
12-3 エンドポイントの定義.....	53
13. 統計学的事項.....	55
13-1 主たる解析と判断規準.....	55
13-2 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	55
13-3 中間解析と試験の早期中止.....	55
13-4 SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	58
13-5 最終解析.....	58
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.....	61
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
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
16. 特記事項.....	65

16-1 JRSG 研究の種類	65
16-2 適応外医薬品の取り扱いについて	65
17. 研究組織	66
17-1 日本横紋筋肉腫研究グループ (JAPAN RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP)	66
17-2 関連するその他の研究班	66
17-3 グループ代表者・グループ事務局	66
17-4 研究代表者および研究事務局	66
17-5 放射線治療研究事務局	67
17-6 外科治療研究事務局	67
17-7 病理中央診断事務局	67
17-8 JRSG 効果・安全性評価委員会	68
17-9 データセンター	68
17-10 プロトコール作成	68
17-11 参加施設 (本プロトコールを施設倫理委員会へ提出・申請する予定の施設)	69
18. 研究結果の発表	71
19. 参考文献	72
20. 付表	75
付 1. 説明文書・同意書	
付 2. ヘルシンキ宣言	
付 3. Performance Status	
付 4. NCI-CTC ver. 2.0 日本語訳 JCOG 版	
付 5. JRSG 外科治療ガイドライン	
付 6. JRSG 放射線治療ガイドライン	
付 7. JRSG 登録・検体取り扱いマニュアル	
付 8. 有害事象報告マニュアル	
付 9. 薬剤添付文書	

本研究は以下の助成金・補助金を受けて立案・計画・実行されるものである。

平成 15 年度[財]がんの子供を守る会治療研究助成費
横紋筋肉腫の集学的治療に関する研究 (主任研究者: 土田 嘉昭)

平成 15 年度文部科学省研究費 (基盤研究 A)
治療過程管理を導入した小児横紋筋肉腫に対する新しいグループスタディの展開 (主任研究者: 森川 康英)

平成 15 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)
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 (主任研究者: 牧本 敦)

1. 目的

遠隔転移または術後残存病変を有する高リスク横紋筋肉腫患者に対し、Dose-intensity を強化した寛解導入化学療法と自家造血幹細胞救援を併用した Thiotepa-melphalan 大量療法の有効性と安全性を評価する。

2. 背景

2-1 本研究の対象疾患と対象群および頻度

横紋筋肉腫 (Rhabdomyosarcoma: 以下 RMS) は、将来骨格筋を形成する、胎児の中胚葉または間葉組織に由来する悪性骨軟部腫瘍であり、骨肉腫等を除いた軟部腫瘍の中では最も頻度が高い。米国においては 20 歳未満の小児 100 万人に 4.3 人/年、約 350 人/年の新規発症がある¹⁾。日本における横紋筋肉腫の発症頻度を明らかにした研究はこれまではないが、平成 10~13 年度の小児慢性特定疾患新規登録 RMS 患者数 (294 例/4 年間、年間平均 73.5 例)²⁾と全国で最も登録率の高い地域小児がん登録のひとつである大阪府地域小児がん登録の統計結果 (小児がん登録者のうち小児慢性特定疾患登録率 74.6%) から概算すると、わが国では年間約 100 名 (73.5 例/74.6%=100.5 例) の RMS 患者が発生していると推定できる。なお、成人の RMS は非常に稀であり、成人悪性腫瘍の約 1% を占める骨軟部腫瘍のわずか 2-5% を占めるにすぎず、成人に限定して本疾患の臨床試験を組むことは事実上不可能であるため、本試験は 18 歳未満の小児を対象に施行する事とした。

予後因子としては年齢、部位、病理組織型のほか、腫瘍の進展度、初回手術での残存腫瘍の程度が挙げられる。一般に発症時年齢が低いほど予後は良好で、部位としては眼窩、前立腺と膀胱を除く泌尿生殖器、傍髄膜を除く頭頸部、胆道などが予後良好 (stage 1 に該当する部位) で、四肢、傍髄膜などの部位は予後不良とされる。米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) においては、腫瘍の進展度を示す術前ステージ分類 (4-1) と、初回手術での残存腫瘍の程度を表す術後グループ分類 (4-2) があり、腫瘍容量が大きいこと、または腫瘍が進展していること (stage 3, 4)、さらに初回手術で残存腫瘍が存在すること (group III)、または遠隔転移を有すること (group IV = stage 4) は、他の癌種と同様に予後不良因子となる。横紋筋肉腫においては初回手術で全腫瘍が摘出できた症例 (group I) を除けば、大半の症例は腫瘍残存局所に対する放射線治療を必要とするが³⁾、これはある一定量の腫瘍量が存在する横紋筋肉腫において、従来の化学療法の効果だけでは治癒を得るには不十分であることを示唆している。全症例の約 15% を占める遠隔転移症例 (stage 4 = group IV) は、腫瘍残存局所に対する十分な放射線治療が不可能であるために、治癒が困難で予後不良と考えられ、事実、米国 IRSG の治療を完遂できた症例においてすら 3 年無増悪生存率が 20-30% と不良である⁴⁾。例外的に胎児型 stage 4, group IV で 10 歳未満の症例では 3 年無増悪生存率が 55% との報告がある⁵⁾。

病理組織型に関して、胞巣型 RMS は特徴的な染色体転座をもち、胎児型とは異なった疾患と考えられている。胞巣型は胎児型に比べ腫瘍の進展が早く早期に転移し、化学療法に対する反応性、根治性も胎児型に劣るため、胎児型に比べて予後は不良である。特に大容量の腫瘍残存のある group III 例では胎児型と同様の局所治療を行っても予後は明らかに胎児型より劣る。これは胞巣型横紋筋肉腫が胎児型に比べ化学療法、放射線治療に耐性であることを示唆する。IRS からの報告では、group III のうち予後不良部位に発生した症例 (stage 2, 3) の 5 年無増悪生存率は胎児型が 70% 台であるのに対し胞巣型では 50% 台に留まる^{6,7)}。

以上の理由より日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group: JRSG) ではすべての組織型の stage 4, group IV と胞巣型の stage 2, 3 かつ group III を高リスク群と定義し、本プロトコールの対象集団とした。なお、日本における主要施設に対する過去 10 年間の症例アンケート結果に基づく、全 320 例中本研究の対象集団に合致するのは 107 例、うち 3 年無増悪生存率約 50% が期待できる胞巣型 stage 2, 3 かつ group III、および stage 4 症例の一部 (胎児型 10 歳未満) は 65 例 (60.7%)、5 年無増悪生存率約 30% しか期待できない stage 4, group IV 症例 (胎児型 10 歳未満を除く) は 42 例 (39.3%) であった。

2-2 横紋筋肉腫に対する標準的治療と予後不良群に対する戦略

わが国では横紋筋肉腫 (RMS) 治療に対する大規模臨床研究の報告はなく、標準治療は確立されていない状況である。RMS に対する標準的な治療方針は米国 IRSG に準じたものと考えられる、すなわち、化学療法に加え、外科摘除術および放射線療法を組み合わせた約 11 カ月間の集学的治療である。標準化学療法として認められているのは Vincristine (VCR)、Actinomycin-D (ACD)、Cyclophosphamide (CPA) を用いた VAC 療法であり^{4,6,7)}、

まず外科摘除術を施行し、術後 Adjuvant 療法として VAC 療法を行い、また適切な時期に局所療法としての放射線療法を行うことが標準的である。しかしながら、本試験の対象集団である進行性、転移性 RMS では、胞巣型 stage 2, 3 かつ group III、および stage 4 症例の一部（胎児型 10 歳未満）が、3 年無増悪生存率約 50%、stage 4, group IV 症例（胎児型 10 歳未満を除く）が 5 年無増悪生存率 30% 未満しか期待できず、依然改善の余地は大きいと考えられ、予後を改善するためにはさらに有効な化学療法の開発が必要である。米国 IRS では IRS-IV 研究において、key drug のひとつである CPA の総投与量をその前の IRS-III 研究で用いた量の約 1.5 倍に増量するなどの治療強化を行ったが、胎児型 group I, II と胎児型 stage 1 の group III を除いて予後の改善は得られず⁶⁾、今のところ本試験の対象例に対する十分に有効な化学療法は見出されていない。

従ってこのような予後不良群に対する治療戦略と考えられるのは (1) dose-intensity の強化、(2) VCR、ACD、CPA 以外の薬剤の導入、および (3) 新薬の導入、の三点である。新薬の導入については、欧米においてイリノテカン等の開発試験が行われているが、我が国では保険適応外の製剤であり、現在、単剤での医師主導治験を実施計画中であり、現時点での導入は時期尚早である。そのため、現状で使用可能な有効薬剤の多剤併用、最大限の dose-intensity を持った治療戦略が選択肢として考えられる。この治療レジメンの選択根拠は次項 2-3-1 に詳述する。

Dose-intensity を高める方法としては単なる薬剤の増量および多剤の併用以外に、骨髄破壊的な大量化学療法がある。大量化学療法の有効性は通常の化学療法同様、使用される薬剤によって決まり、寛解導入療法に用いられた薬剤と交差耐性のない薬剤を最大耐容量で投与することで効果が期待でき、本試験の対象群のような難治例に対する治療選択のひとつとなりうる。この治療戦略に関しては次項 2-3-2 に詳述する。

一方、横紋筋肉腫では予後不良群でも初期の治療反応性は悪くはなく、2 年間にわたる VAC 療法を用いた IRS-III 研究の group IV 症例の治療第 20 週での寛解率は 42% であった。しかし、その後治療を続けても治療終了時の寛解率は 50% に留まった。しかも診断後 1 年と 2 年での無増悪生存率はそれぞれ約 60% と 45% であり、治療中に耐性が出現し進行する症例が多くみられた⁴⁾。このことは初期治療に反応しない腫瘍はその後治療を継続しても治療効果は上がらないこと、および治療中にもかかわらず耐性を生じることを示しており、治療反応性のある治療開始早期にできる限りの腫瘍細胞を根絶することが重要と考えられる。

以上のことより、VAC 療法で用いられている薬剤に新規薬剤を加えて dose-intensity を高めた強化寛解導入療法に引き続き、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を治療開始後の比較的早期に行い、2-1 に記載した予後不良な対象群の 3 年無増悪生存率を、標準治療に比べて向上させうるか否かを試験することは、科学的に妥当であると考えられる。

VAC 療法以外の新規薬剤を加えた多剤併用化学療法を行うことと、大量化学療法を行うことの二つの新しい戦略を同時に試験することは、それぞれの有効性と安全性の正確な評価を困難にするという科学的問題があるが、RMS の症例数が少なく、単アームのシンプルな臨床試験ですら 6 年を要する現状では、これらをひとつひとつ計画的に試験する時間的余裕がないことに加え、現在満足な成績が得られていない難治性の患者に対して有望な治療のより早い提供を可能にするという観点から、倫理的に妥当であると考えられる。よって、本研究では、新規に診断された進行性、転移性 RMS に対して、VAC 療法よりも dose-intensity を高めた強化寛解導入療法と自家造血幹細胞救済を併用した大量化学療法を含めた治療コンビネーションの有効性と安全性を検討することとした。

2-3 治療レジメン選択の根拠

2-3-1 寛解導入療法に用いる化学療法レジメン

前項で述べた新規薬剤としては単剤での小児横紋筋肉腫や未分化肉腫症例に対する有効性が示されている cisplatin (CDDP)、etoposide (VP-16)、adriamycin (ADR) および ifosfamide (IFM) が考えられる。再発症例を対象とした単剤第 II 相試験のデータでは CDDP、VP-16、ADR のそれぞれの有効率（完全寛解および部分寛解）は 21%、20%、30% である⁸⁻¹³⁾。一方 IFM の有効率（部分寛解）は新規症例を対象とした第 II 相 window 試験の結果、86% であった¹⁴⁾。

CDDP、VP-16、IFM については単剤での有効性を比較したものはないが、IRS-IV 研究では VCR、ACD、IFM を組み合わせた VAI 療法、VCR、IFM、VP-16 を組み合わせた VIE 療法と標準的治療である VAC 療法との 3 群無作為割

付試験において、VAI 群 (n=222)、VIE 群 (n=236)、VAC 群 (n=235) はそれぞれ 77%、77%、75%と同等の 3 年 failure-free 生存率を示し、IFM と VP-16 は VCR、CPA、ACD と同様有効であることが示されている⁶⁾。また、同グループでは group IV 症例 (128 例) を対象として、2 群に無作為割り付け第 II 相 window 試験 (12 週間) を行い、IFM と VP-16 の併用療法群で 79% の完全および部分寛解率を得ている¹⁵⁾。CDDP は IRS-III 研究で group III、IV 患者を対象として ADR、VAC との組み合わせで VAC 療法との無作為割り付け試験が行われ、同等の 5 年無増悪生存率 (VAC vs. VACA+CDDP; group III 70% (n=58) vs. 62% (n=113), group IV 27% (n=29) vs. 27% (n=65)、いずれも有意差なし) を示した⁴⁾。しかし、この結果を詳細に検討してみると group IV 患者では無増悪生存率は最終的には両群間には差はみられないが、治療開始後 1 年では VAC 群が約 40% であるのに対し、VACA+CDDP 群は約 60% と優る。この試験デザインでは CDDP が用いられるのは最初の 4 コースのみであり治療開始後 1 年から治療が終了する 2 年後までの両群の治療は共に VAC 療法であり、このことが VACA+CDDP の優越性を隠蔽している可能性が考えられる。また、CDDP は特に本試験の対象疾患のひとつである胞巣型に対する有効性が期待される。上記の IRS-III 研究では胞巣型 group I/II で (VAC 89 例 vs. VAC+ADR+CDDP 99 例) 5 年無増悪生存率が 59 vs. 71% (P=0.002) と ADR と CDDP の追加が有意に優れていた。ADR については過去の IRS 研究のデータがある。IRS-I 研究では group IV で VAC (n=61) vs. VAC+ADR (n=68) の無作為割り付け試験が行われ 5 年無病生存率 19 vs. 41% (P<0.1)¹⁶⁾、IRS-II 研究で VAC の一部で AMD を ADR に変更し同様の成績¹⁷⁾、IRS-III 研究では group II で VCR+ACD (VA) (n=23) vs. VA+ADR (n=51) で 5 年生存率が 54 vs. 89% (P=0.03) との報告がある⁴⁾。

ADR の誘導体である THP-ADR は ADR とほぼ同様の抗腫瘍スペクトラムを示し¹⁸⁾、白血病細胞株や骨肉腫、悪性リンパ腫では ADR より強い抗腫瘍効果を示す¹⁹⁻²¹⁾。THP-ADR は ADR と比較して脱毛、催吐作用が弱い上に心筋毒性が軽く、推奨される最大投与量は ADR の 400 mg/m² に対し THP-ADR では 950 mg/m² あるいはそれ以上とされており 3591 例での使用成績調査では心不全の発生率は 0.06% であった^{22,23)}。骨軟部肉腫に対する効果は前述の骨肉腫に対するものしか存在せず、横紋筋肉腫に対する効果は不明であるが、骨軟部肉腫の手術摘出細胞を用いた in vitro の感受性試験では ADR と THP-ADR の抗腫瘍効果は同等であった²⁴⁾。他の癌腫に対する効果から ADR と THP-ADR の抗腫瘍効果には大きな差がないものと類推される。このように効果については不確実な部分が残るが、心筋毒性が ADR より顕著に低く、この利点が効果の不確実性を上回るものと判断し本試験では THP-ADR を採用した。

以上のことより初期化学療法における有効性の改善のために、上記の薬剤を標準的治療で用いられている VCR、CPA、ACD と併用することは合理的であると考えられる。

IRS 研究では VCR、CPA、ACD 以外の薬剤の導入は一部の subgroup を除き治療成績の向上にはつながっていないが、IRS ではこれら新規薬剤の導入は dose-intensity を高めるためではなく、CPA や ACD との入れ替えという形で用いられてきたことがその理由と考えられる。横紋筋肉腫に対して多剤併用で治療強度を高めることにより治療成績の向上を図る試みがなされ、有望な成績が報告されている。Mayo Clinic のグループは低危険群 4 例、中間危険群 20 例、高危険群 6 例 (JRSG 分類) を含む 30 例を対象として VCR (1.5 mg/m²)、ADR (75 mg/m²)、CPA (1.2 g/m²) と VP-16 (500 mg/m²)、IFM (9 g/m²) の 2 種類の組み合わせを 3 週ごとに 7 コースずつ繰り返す治療を行い、85% の 3 年無病生存率、91% の全生存率を得ている²⁵⁾。また、シアトルのグループは転移を持つ 14 例を対象として VCR (2 mg/m²)、ADR (80 mg/m²)、CPA (1.8 g/m²)、VP-16 (500 mg/m²)、IFM (9 g/m²) よりなるレジメンを 8 コース実施する治療を行い 6 例 (43%) の無病生存 (35~62 ヶ月) を得ている²⁶⁾。この両者の報告は単アームの少数例を対象としたパイロット研究であり、その信頼性には問題が残るものの、多剤併用による dose-intensity を高めることの有用性を示唆している。

本試験で用いられる強化寛解導入療法レジメンの安全性に関して、併用時の各薬剤の dose-finding は行われていないが、レジメン A (VCR、VP-16、THP-ADR、CDDP) は、我が国の神経芽腫に用いられる標準治療レジメンである New A1 レジメンと同じ薬剤を使用したもので、本試験に参加する予定の施設において有害事象は予測の範囲内であり安全性は担保されと考えられる²⁷⁾。ただし上記の Mayo Clinic とシアトルグループの 2 つのパイロット研究および IRS study では ADR は高用量 (60-80 mg/m²) が用いられていることより THP-ADR の用量を 60mg/m² に増量して用いる。レジメン B (IFM、VP-16、ACD) は、肉腫の標準化学療法として汎用される IFM と VP-16 の併用療法に通常量の ACD を加えたものであり、十分に安全に施行できると推測される。このレジメン A とレジメン B を交互に繰り返す治療は、大阪大学医学部で 12 例の横紋筋肉腫患者に使用されており、Grade3 の

好中球減少性発熱が全例で、Grade3の麻痺性イレウスが1例で見られたが、それ以外の重篤な非血液毒性は経験されておらず全例が治療遂行可能であった。

2-3-2 大量化学療法と自家造血幹細胞救済

横紋筋肉腫に対する大量化学療法は様々な試みがなされてきたが、大規模な研究はなく今のところ明確に有効性を証明した報告はない²⁸⁻⁴³⁾。しかし、多くの報告は寛解導入療法後に大量化学療法を用いた場合、その後の維持療法は不要であったとしており、治療のdose-intensityを高めることで治療期間の短縮が可能であることが示唆されている。group IVを主とした新規診断例に対する大量化学療法の前方視的研究は3グループから報告されているが、うち2つは140-220 mg/m²のmelphalanを用い^{28,29)}、残りはmelphalan 180 mg/m²とetoposide 1500 mg/m²の併用療法が用いられている³⁰⁾。これらの報告の中で、Carliらヨーロッパのグループは寛解導入療法後に主としてmelphalan 200 mg/m²よりなる大量化学療法をgroup IVの52例に行い、30%の3年無増悪生存率を得た。この研究はランダム化比較試験ではないが、施設選択により大量化学療法の代わりに通常の化学療法を続行した44例の3年無増悪生存率が19%であり両群に有意差は認めなかったものの、大量化学療法群で再発までの期間を有意に延長したとしている²⁹⁾。他に単剤での大量化学療法としてはthiotepaによるものが報告されている。Lafay-Cousinらフランスのグループはgroup IVおよび治療抵抗例の16例に対し、thiotepa 900 mg/m²を投与し、38%の有効率(完全寛解1例、部分寛解5例)を得ている³¹⁾。このように、従来の報告から横紋筋肉腫に対する有効性が期待できる大量化学療法のための薬剤はmelphalanとthiotepaのみである。この2種類の薬剤は大量化学療法前に用いられる薬剤と交差耐性が少なく、投与量に対して抗腫瘍効果が対数関数的に増強する特質を持っている。

大阪大学では1994年からこの両者を併用した大量化学療法を実施しており、第1相試験が既に終了し、小児の肉腫患者に対する併用での最大耐容量(2歳以上: thiotepa 800 mg/m², melphalan 280 mg/m²)が決定されている³²⁾。この投与量はそれぞれ単剤での最大耐容量とほぼ等しい量であるが、両者を1週間隔で2回に分けて投与することにより、毒性を軽減し安全に投与される。一方、2歳未満の乳幼児においてはこの投与量では血栓性微小血管障害の発症が見られたため、melphalanの投与量を減量して、thiotepa 32mg/Kg, melphalan 6mg/Kgに設定された。自家幹細胞救済併用thiotepa, melphalan大量療法の毒性については、この投与量で1997年6月から2002年5月までに23例で実施され、grade III (WHO grade)以上の毒性(好中球減少時の感染症を除く)は消化管が6例、腎1例であり、死亡例は感染死亡も含め認めなかった³³⁾。本試験で計画されているdose-intensityを強化した寛解導入療法と自家造血幹細胞救済併用大量化学療法の組み合わせは、大阪大学にて、胞巣型4例、group IV 2例を含む7例に施行され、全例20ヶ月以上無増悪生存中である^{32,33)}。このことから、本試験で計画されているthiotepa, melphalan大量化学療法は有望な治療法であると考えられる。

また、日本における主要施設に対する過去10年間の症例アンケート結果に基づくと、大量化学療法を行わなかった場合の3年全生存割合はGroup IV (10歳未満胎児型を除く)で16.4% (n=20)、Group III (胞巣型・Stage 2, 3)およびGroup IV (10歳未満胎児型)で57.7% (n=29)、大量化学療法を行った場合にそれぞれ58.2% (n=22)、64.5% (n=35)と、大量化学療法の有効性が示唆される³⁴⁾。さらに、国立がんセンター中央病院における22例に対する大量化学療法を併用した自家幹細胞移植術の経験では、胎児型横紋筋肉腫の再発例であっても、移植前に完全寛解を達成できた患者14例の5年無病生存率は80%に達しており、寛解導入療法で病勢コントロールが可能な症例に対しては大量化学療法の利益があると考えられる⁴³⁾。以上の事実より、dose-intensityを高めた寛解導入療法による十分な病勢コントロールに引き続き、化学療法に対する耐性が生じてくる時期にさらにdose-intensityを高めた大量化学療法を行うことは、本試験で扱う高リスク横紋筋肉腫に対する治療戦略として合理的と考えられる。

2-3-3 外科切除術および放射線治療

外科手術および放射線治療による腫瘍の局所コントロールに関しては我が国独自のエビデンスが不足しているためIRS-IVプロトコルの手術ガイドライン(プロトコル7-1-5, 7-1-6, および付表20-IV JRSO 外科治療ガイドライン, 付表20-V JRSO 放射線ガイドライン)に準じて行う。

2-4 試験デザイン

本試験では、高リスク横紋筋肉腫の患者集団に強化化学療法と自家造血幹細胞救援を併用した治療を施した際の有効性を、3年無増悪生存割合を primary endpoint とした phase II B タイプの臨床試験において検討することとした。過去の IRS 研究のデータから、治療終了後再発のほとんどが3年以内に起こっていることから、この primary endpoint は本プロトコル治療の有効性を評価するのに十分な指標であると考えられる。また、大規模な phase III を組むには対象症例の絶対数が少ないこと、横紋筋肉腫に対する大量化学療法の有効性が未だ確立されていないことから、phase II B デザインを選択し、有害事象のモニタリングは連続的に行うことによって安全性を確保することとした。

2-4-1 計画されている次期試験

本試験により、高リスク横紋筋肉腫に対する強化寛解導入療法および自家造血幹細胞救援併用 thiotepe-melphalan 大量化学療法の有効性を示唆するデータが得られれば、その科学的妥当性のレベルに基づいて、症例数を追加する確認試験、または標準治療との第三相比较試験を計画することとする。

2-4-2 エンドポイントの設定根拠

横紋筋肉腫の再発は比較的早期であり、特に予後不良群ほど早期である。本試験の対象群では診断後3年を経過してからの再発は例外的であるため、primary endpoint に5年無増悪生存割合の代替 endpoint として「3年無増悪生存割合」を選択した。なお、phase II study の場合、通常奏効割合を endpoint とするが、RMS の症例数が少なく、単アームのシンプルな臨床試験ですら6年を要する現状では、より重要な endpoint である3年無増悪生存割合を採用することが倫理的に妥当であると考えた。また Secondary endpoints として、第20週および第27週の完全寛解割合を取り上げた。これらは、それぞれ寛解導入化学療法とその後に行われる大量化学療法の有効性評価の目安とする。さらに、もうひとつの secondary endpoint である有害事象および重篤な有害事象の発生割合と合わせ、中間解析における endpoints として取り扱う事とする。また、secondary endpoint として3年全生存割合も評価し、その他の endpoint として、第20週および第27週の奏効（完全寛解＋部分寛解）割合、造血幹細胞救援療法後の血液学的生着の早さを取り上げる。

2-4-3 症例集積見込み

日本における横紋筋肉腫の発症頻度を明らかにした研究は存在しないが、18歳未満の患者を対象とした小児慢性特定疾患登録の統計によると、平成11-13年度に登録された新規発症横紋筋肉腫は年間約73例であった。この中で30%前後がこの研究の対象と考えられ、年間約20名の発症が予想される。本研究の母体となる日本横紋筋肉腫研究グループでは、全国の小児がん治療施設の参加が見込めるため、参加施設外への受診や転院など、種々の理由での登録不能例および脱落例を全体の30-40%と考慮しても、3年間で38例の目標症例数を達成できると考えられる。2-1に記述したアンケート結果に基づくと、全38例のうち、3年無増悪生存率約50%が期待できる胞巣型 stage 2, 3 かつ group III、および stage 4 症例の一部（胎児型10歳未満）は約23例（60.7%）、5年無増悪生存率約30%しか期待できない stage 4, group IV 症例（胎児型10歳未満を除く）は約15例（39.3%）程度と予想される。

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

本試験の対象群は、米国 IRS の成績を見る限り、現在の標準治療を施行されてもなお予後不良である。2-3-2に記載するデータに基づくと、本試験に参加して強化寛解導入療法と大量化学療法を併用した治療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が長期生存を達成することが期待される。

2-5-2 予想される危険と不利益

一般の化学療法での重篤な有害事象割合は全体の1-2%であるといわれている。一方で、大量化学療法を併用した自家造血幹細胞救援療法における重篤な有害事象割合は3-5%といわれ、強化寛解導入療法および大量化学

療法に起因する、感染症を初めとする重篤な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、「5. 患者選択規準」、「7-3. 治療変更規準」、「7-4. 併用支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、試験開始後は一例一例の有害事象を連続的にモニタリングすると同時に、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「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って、効果安全性評価委員会によって慎重に検討・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

遠隔転移を有する胎児型および胞巣型 RMS、または stage 2, 3 の胞巣型 RMS の予後は海外でも満足のいくものではなく、少なくとも我が国では標準的治療と呼べるものは存在しない。本試験によって予後不良群の RMS に対する日本の治療成績の推定値を得ること、それによって標準的治療確立の方向性を決定できる可能性がある。

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 : オンコビン (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_{1/2} : α 期 (約5分)、 β 期 (2.27時間)、 γ 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 Cisplatin (CDDP) : シスプラチン

商品名 : ブリプラチン (ブリストル)、ランダ (日本化薬)、剤形・容量 : 注10・25・50 mg/20・50・100 ml

特徴・作用機序

癌細胞のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害すると考えられている。

適応

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌

主な薬物動態

T_{1/2} : 約100時間 (β 相)

排泄 : 尿中 投与後24時間17-21% (単回投与)、約27% (5日間連続投与)

主な薬物有害反応

消化器症状（悪心嘔吐、口内炎、下痢、イレウスなど）、過敏症、神経毒性、肝機能異常、電解質異常

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

急性腎不全、骨髄抑制、ショック・アナフィラキシー様症状、聴力低下、難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、うっ血性心不全、溶血性貧血、血栓性微小血管症、心筋梗塞

禁忌

重篤な腎障害、妊婦または妊娠の可能性のある患者

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射：骨髄抑制等の副作用増強、

頭蓋内放射線照射：聴器障害が増強、

アミノグリコシド系抗生剤、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB、フロセミド：腎障害が増強、

アミノグリコシド系抗生剤、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド：聴器障害が増強、

フェニトイン

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、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、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）異常、性腺（無精子症、卵巣機能不全、無月経等）異常

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 Pirarubicin (THP-ADR, THP) : 塩酸ピラルビシン

商品名 : ピノルビン (メルシヤン-日本化薬) テラルビシン (明治製菓)、剤形・容量 : 注 10・20 mg

特徴・作用機序

癌細胞へ速やかに取り込まれ、核面分に移行して核酸合成を阻害し、細胞に障害を与える。細胞分裂の G2 期で細胞回転を止めて癌細胞を致死させる。

適応

頭頸部癌、乳癌、胃癌、尿路上皮癌、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫

主な薬物動態

T1/2 : α 0.89 分、 β 0.46 時間、 γ 14.2 時間 (30 mg/m² 静注)

主な薬物有害反応

心電図異常、不整脈、肝障害、腎障害、消化管出血、脱毛、過敏症

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

心筋障害、骨髄抑制、ショック、萎縮膀胱

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 (塩酸ドキソルビシンでは 500 mg/m²、塩酸ダウノルビシンでは 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

3-5 Etoposide (VP-16) : エトポシド

商品名 : ベプシド (ブリストル) 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、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患

主な薬物動態

T1/2 : α 0.13-0.39 時間、 β 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のある患者

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

3-6 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_{1/2} : 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）異常

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

ペントスタチンを投与中、腎または膀胱に重篤な障害のある患者

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、インスリン、スルホニール尿素薬、メスナ : 脳症

3-7 Actinomycin-D (ACD) : アクチノマイシンD

商品名 : コスメゲン（萬有）、剤形・容量 : 注0.5 mg

特徴・作用機序

本剤が、DNA の guanine と結合し複合体をつくり、そのため DNA 依存性の RNA ポリメラーゼの作用が阻害され、RNA 生成が抑制されることにあると考えられている。

適応

ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎

主な薬物動態

T1/2： 約 36 時間

排泄： 15 μ g/kg 静注時 尿中 20 % 糞便中 14 % (9日間)

主な薬物有害反応

骨髄抑制、肝障害、腎障害、悪心・嘔吐、口内炎、過敏症、脱毛

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

特になし

禁忌

水痘患者

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

3-8 Thiotepa (TEPA) : チオテパ

商品名 : テスパミン (住友)、剤形・容量 : 注 5 mg

特徴・作用機序

チオテパ分子中のエチレンイミノ基のアルキル化作用にある事が、マウス急性毒性などで明らかにされている。

適応

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、乳癌、卵巣癌、膀胱腫瘍、悪性リンパ腫、胃癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌

主な薬物動態

T1/2 : 1.2-2 時間 (Thiotepa) , 3-24 時間 (TEPA[代謝産物])

主な薬物有害反応

肝障害、消化器症状 (悪心・嘔吐等)、過敏症、脱毛

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

骨髄抑制、腎不全、ショック

禁忌

(記載なし)

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

3-9 Melphalan (LPAM) : メルファラン

商品名 : アルケラン (グラクソ・スミスクライン)、剤形・容量 : 注1 mg

特徴・作用機序

細胞内に取り込まれた後に DNA 鎖間または DNA 鎖内架橋形成あるいは DNA-蛋白架橋形成を通して抗腫瘍作用や骨髄抑制作用を示すものと考えられる。

適応

下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置

白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍

主な薬物動態

T1/2: α 6.5-16 min、 β 41-83 min

主な薬物有害反応

過敏症、脱毛、卵巣機能不全、月経異常

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

感染症および出血等、アナフィラキシーショック、悪心・嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎、直腸潰瘍、重篤な肝機能障害、心筋症、不整脈、間質性肺炎、肺線維症、溶血性貧血

禁忌

重症感染症を合併している患者

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : シクロスポリン・タクロリムス : 腎障害、 ナリジクス酸 : 下痢 (血便)

4. 本試験で用いる規準・定義

4-1 術前ステージ分類 (IRS pre-treatment TNM staging classification)

- ・治療前の臨床的、画像的病期分類
- ・術中所見または病理所見は考慮しない

Stage	原発部位 (Sites)	T	Size	N	M
1	眼窩 頭頸部 (傍髄膜を除く) 泌尿生殖器 (膀胱、前立腺を除く) 胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱・前立腺 四肢 傍髄膜 他 (体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、 胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱・前立腺 四肢 傍髄膜 他	T1 or T2	a	N1	M0
			b	N1 or N0 or Nx	M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

- | | | |
|---------------|------|-------------------------------|
| 1. 原発腫瘍 (T) | T1 : | 原発部位に限局 |
| | T2 : | 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着 |
| 2. 大きさ (Size) | a : | 最大径で 5 cm 以下 |
| | b : | 最大径で 5 cm を越える |
| 3. 領域リンパ節 (N) | N0 : | リンパ節転移なし |
| | N1 : | 領域リンパ節に転移あり (画像または理学所見上) |
| | Nx : | 転移の有無は不明 (特に領域リンパ節転移の評価困難な部位) |
| 4. 遠隔転移 | M0 : | なし |
| | M1 : | あり |

4-2 術後グループ分類 (IRS clinical grouping classification, post-surgical)

- ・初回手術後(化学療法、放射線療法未施行)の病期分類
- ・初回の術中所見および病理所見により分類され、以後の二期手術の結果には影響されない。

Clinical Group	
I	<p>組織学的に全摘除された限局性腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない(頭頸部を除いてサンプリングまたは郭清により組織学的確認を必要とする)
II	<p>肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり、ただし領域リンパ節に転移を認めない b. 領域リンパ節に転移を認めるが完全摘除を行った、すなわち最も遠位の廓清リンパ節に転移を認めない c. 領域リンパ節に転移を認め、しかも切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるか最も遠位の廓清リンパ節に転移を認める
III	<p>肉眼的な腫瘍遺残</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分摘除を施行
IV	<ul style="list-style-type: none"> 1. 遠隔転移(肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など)を認める 2. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 3. 胸膜播種、腹膜(大網)播種をともなう

4-3 腫瘍の原発部位に関する表記 (IRS)

1) 頭頸部(head and neck) :

- a. 眼窩(orbit) : 眼窩原発の腫瘍が骨および骨を越えて周囲に進展することは稀であるが、頭蓋底骨に浸潤する場合には傍髄膜原発の腫瘍として分類し治療する。眼窩の他、稀に眼球結膜、眼瞼(eyelid)に原発する。
- b. 傍髄膜(para-meningeal) : 傍髄膜領域は腫瘍が髄膜あるいはこれを越えて中枢神経系や脳脊髄液腔に直接浸潤する可能性がある部位をさし、中耳(middle ear)、鼻腔(nasal cavity)、副鼻腔(paranasal sinuses)(上顎洞 maxillary sinus、篩骨洞 ethmoid sinus、蝶形骨洞 sphenoid sinus)、鼻咽腔(nasopharynx)、側頭下窩(infratemporal fossa)、翼口蓋窩(pterygopalatine)、傍咽頭腔(parapharyngeal area)などを含む。尚、原発部位が不明な場合、例えば眼窩原発か傍髄膜原発かの判別が困難な場合には傍髄膜原発と分類し治療を選択する。
- c. その他: 頭皮、外耳、耳介、鼻、前額などの頭部(scalp)、耳下腺(parotid)、口腔(oral cavity)、喉頭(larynx)、中咽頭(oropharynx)、頬部(cheek)、下咽頭(hypopharynx)、甲状腺(thyroid)、副甲状腺(parathyroid)および胸鎖乳突筋の頭側端から鎖骨上縁までの頸部(neck)領域に原発する。

2) 泌尿生殖器(genitourinary) :

- a. 膀胱、前立腺原発(bladder/prostate) :
- b. その他の泌尿生殖器 : 腎、尿管、尿道、精巣、精巣上体、精索、陰茎、尿膜管、卵巣、子宮、子宮頸部、陰、陰唇交連に原発する。特に男性の鼠径部または陰嚢内に発生した腫瘍は傍精巣(paratesticular)原発と呼ばれる。

3) 四肢(extremities) : 肩(肩甲骨領域)ならびに臀部を含めた四肢に原発。

- 4) 体幹(軀幹)(trunk) : 腹壁、胸壁、傍脊椎などに発生した腫瘍が分類される。腫瘍が脊椎に接している場合には頸部や体幹原発と分類せずに傍脊椎原発とする。また、肩(肩甲骨)領域と臀部は四肢に分類されるので、体幹は背側では傍脊椎領域と胸壁を、また腹側では胸壁と腹壁を指す。

5) 後腹膜(retroperitoneal)・縦隔(mediastinal) : 後腹膜、縦隔、横隔膜原発の腫瘍。

6) 骨盤(pelvis) :

- 7) 会陰(perineum)・肛門周囲(perianal) : 陰唇交連原発の腫瘍との鑑別が重要。

8) 胆道(biliary tract) :

- 9) その他(others) : 肝、脳、気管、肺、心、乳房、消化管など。

4-4 領域リンパ節の定義 (IRS)

1) 頭頸部

頭・頸部：片側の腫瘍(ただし頭皮部 scalp を除く)では同側の頸部 cervical、頸静脈 juglar、耳介前 preauricular、後頭 occipital、鎖骨上 supraclavicular リンパ節

正中の腫瘍では両側の上記リンパ節

眼窩・眼瞼：同側の頸静脈、耳介前、頸部リンパ節

2) 泌尿生殖器

膀胱・前立腺・子宮・子宮頸部・傍精巣：骨盤 pelvic と後腹膜 retroperitoneal (腎動脈周囲およびその尾側) のリンパ節

陰：骨盤と後腹膜 (総腸骨動脈周囲およびその尾側) のリンパ節、鼠径リンパ節

陰唇交連：鼠径リンパ節

3) 四肢

下肢：鼠径 inguinal、大腿 femoral、膝窩 popliteal リンパ節

上肢：腋窩 axillary、上腕 brachial、肘関節滑車上部 epitrochlear、鎖骨下 infraclavicular リンパ節

4) 体幹

腹壁：鼠径、大腿リンパ節

胸壁：腋窩、内胸動脈周囲、鎖骨下 infraclavicular リンパ節

5) 胸腔内

胸腔内：内胸動脈周囲 internal mammary および縦隔 mediastinal リンパ節

6) 後腹膜・骨盤

後腹膜・骨盤：骨盤、後腹膜のリンパ節

7) その他

胆道：肝門部 liver hilar リンパ節

肛門周囲・会陰：両側の鼠径、骨盤のリンパ節

5. 患者選択規準

5-1 適格規準

- 1) 組織病理学的に横紋筋肉腫（以下の①②）または未分化肉腫の確定診断がついている患者
 - ① 胎児型横紋筋肉腫
 - ② 胞巣型横紋筋肉腫
- 2) 術前ステージ分類（4-1）、術後グループ分類（4-2）にて以下の病期に分類される患者
 - ① 胎児型横紋筋肉腫では IRSG の術後病期分類にて Group IV
 - ② 胞巣型横紋筋肉腫または未分化肉腫では IRSG の術前病期分類にて Stage 2, 3 かつ術後病期分類で Group III、または Group IV
- 3) 多発性の脳転移がなく、かつ髄液の腫瘍細胞が陰性である患者
（註：骨シンチにて頭蓋、頸部、椎体の RI 集積陽性または他の画像診断で傍脊髄部に腫瘍が存在する患者では脳、脊髄の MRI を実施して判断することを推奨する。転移性の傍脊髄原発腫瘍または多発性の脳転移がなければ髄液検査は不必要である。）
- 4) 登録時年齢が 18 歳未満（登録日が 18 歳の誕生日である症例は適格とする）
- 5) 先行する化学療法および放射線治療の既往がない
- 6) 本試験におけるプロトコル治療の支障となる臓器障害がない
 - ①PS : Karnofsky/Lansky score で 30 以上（付表 20-Ⅲ参照）
 - ②白血球数 ≥ 2000 、かつ好中球 $\geq 1000/\mu\text{l}$
 - ③血小板 ≥ 10 万/ μl
 - ④GPT が施設基準値（成人）上限の 2.5 倍以下
 - ⑤T-Bil が施設基準値（成人）上限の 1.5 倍以下
 - ⑥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 18 歳未満	1.5
 - ⑦クレアチニンクリアランス ≥ 70 ml/min/1.73m²

12 歳未満の児で、24 時間蓄尿が困難な場合は、下記の簡易式を使用して算出のこと。		
クレアチニンクリアランス = (K × 身長[cm]) / 血清クレアチニン[mg/dl]		
K(定数) : 1 歳未満		0.45
2-12 歳		0.55
 - ⑧治療が必要な心電図異常がない
- 7) 患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られている
なお、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するよう努力する

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・妊娠の可能性がある・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。