

【参考文献リスト】

1. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 9: 2167-2176,1991
2. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 11: 96-99,1993
3. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 18: 2665-2675,2000
4. Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 36: 1418-1425,2000
5. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 37: 123-132; quiz 249-150,2007
6. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 23: 1245-1252,2005
7. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 40: 411-421,2004
8. Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol* 20: 3438-3444,2002
9. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 24: 2879-2884,2006
10. Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr* 211: 305-309,1999

11. Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* 37: 851-856,2002
12. Matsunaga T, Sasaki F, Ohira M, et al. Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 19: 142-146,2003
13. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 97: 2006-2012,2003
14. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 20: 2789-2797,2002
15. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 20: 2798-2804,2002
16. Cacciavillano WD, Brugieres L, Childs M, et al. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer* 40: 2274-2279,2004
17. Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, et al. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer* 46: 825-828,2006
18. Palmer RD, Williams DM. Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). *Med Pediatr Oncol* 41: 78-80,2003
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378-390,2008
20. Kobrinsky NL, Hartfield D, Horner H, et al. Treatment of advanced malignancies with high-dose acetaminophen and N-acetylcysteine rescue. *Cancer Invest* 14: 202-210,1996
21. Kobrinsky NL, Sjolander DE, Goldenberg JA, et al. Successful treatment of doxorubicin and cisplatin resistant hepatoblastoma in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome with high dose acetaminophen and N-acetylcysteine rescue. *Pediatr Blood Cancer* 45: 222-225,2005
22. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 42: 74-83,2004
23. Ijichi O, Ishikawa S, Shinkoda Y, et al. Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant* 10: 635-638,2006

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究)

分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の臨床導入の

妥当性検討に関する研究

分担研究「小児悪性腎腫瘍に対する国内外の治療開発状況に関する研究」

研究分担者 福澤正洋 大阪大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 小児腎腫瘍に対するわが国の臨床試験（日本ウィルムス腫瘍研究 JWITS）の成果についてレビューを行い、その結果を欧米のそれと比較した。腎芽腫および腎明細胞肉腫（CCSK）の治療成績は良好であったが、腎ラブドイド腫瘍（RTK）の治療成績は本邦、欧米ともに非常に悪く、現在の治療法では治療成績の向上は困難であると考え、現在わが国では適応外の抗癌剤を組み込んだ新しい集学的治療法を開発し、近々第 II 相臨床試験として全国の施設で開始する予定である。

A. 研究目的

Wilms 腫瘍の治療法は、欧米を中心とした大規模な多施設共同研究により、標準的な治療法は確立された。そこで、米国で開発された治療法が本邦においても安全に施行でき、かつ有効であるか否かを検討するため、米国の治療プロトコル（NWT5-5）に準拠した病期別の統一プロトコル治療を行い、その完遂率を評価し、病理組織と病期ごとの再発率、生存率を算出する。また、治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。以上の検討により、有望な新薬を導入した新しいプロトコルの作成が必要と考えられる場合、それを用いた臨床試験の実施可能性を検討する。

B. 研究方法

研究分担者が代表者を務める「日本ウィルムス腫瘍研究（JWITS）グループにおいて、現在実施中の臨床試験（JWITS プロトコル）について、組織診断別、病期別の治療成績を算出し、また計画した治療が完遂できたか、有害事象の有無と予後について調査する。それをもとに、今後どのような症例に対してどのような方向で治療開発を進めてゆくべきかの考察を行う。また可能な場合には、有望な新薬の臨床導入を目指した臨床試験の実施可能性を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究を行うに当たり、まず各登録施設の

倫理委員会にて、JWiTS 治療プロトコールの承認を得ている。また治療開始に当たっては、患児の親権者に口頭及び文書にて治療計画の説明を行い、文書にて研究参加への承諾、中央病理診断の承諾、検体送付の承諾、凍結腫瘍保存、遺伝子研究への使用に関する承諾を得ている。

C. 研究結果

(1) 追跡可能症例の内訳

中央病理診断が確定した症例のうち、追跡調査にて回答が得られた症例は210例であった。これらの症例の男女比は96:114、平均年齢2歳2ヶ月で、NWTsの病期分類による病期はI期76例(36.2%)、II期51例(24.3%)、III期22例(10.5%)、IV期23例(11.0%)、V期12例(5.7%)、不明26例(12.4%)であった。

(2) 治療成績

追跡可能であった210例のうち、生存症例は179例(腎芽腫139例、CCSK13例、RTK4例、その他の腫瘍23例)であったが、うち17例は再発後の生存であった。死亡症例は31例(腎芽腫13例、RTK14例、CCSK2例、その他の腫瘍2例)で、このうち腫瘍死が21例、他因死が7例、死因不明が3例であった。腎芽腫、CCSK、RTKの5年生存率(OS)はそれぞれ91.1%、72.9%、22.2%、5年無再発生存率(RFS)はそれぞれ82.0%、74.5%、16.7%であり、RTKは腎芽腫、CCSKに比して有意に予後不良であった。

病期別の5年OSはそれぞれ病期I 90.5%、病期II 92.2%、病期III 90.9%、病期IV 86.7%、病期V 78.7%で、5年RFSはそれぞれ病期I 86.8%、病期II 72.1%、病期III 66.4%、病期IV 58.4%、病期V 78.7%であった。腎芽腫155例中再発症例が25例(16.1%)あり、うち16例(64%)が生存していた。StageV(両側性)腎芽腫は、追跡可能であった12例中10例が生存していたが、うち2例が担癌生存であり、生存例のうち2例が腎不全に陥っていた。

CCSKは早期に骨転移を来し易く、かつてはRTKと並んで極めて予後不良の腫瘍と位置づけられていたが、最近強力な集学的治療の導入により治療成績は向上した。

RTKに関しては、追跡可能であったRTK18例の5年DFS、OSはそれぞれ16.7%、22.2%と、欧米と同様に極めて予後不良であった。そこでRTKに対する有効な治療プロトコールの確立が今後の課題であると考え、新しいプロトコールの作成を行った。すなわち、vincristine、doxorubicin、cyclophosphamideの3剤を用いたVDCと、ifosfamide、etoposideの2剤を用いたIE療法を組み合わせ、さらに放射線療法を追加した強力な集学的治療により、生存率の向上を目指すもので、近々第II相臨床試験の開始を予定している。

D. 考察

上記の結果を受けて、今後の治療開発の方向について考察する。腎芽腫及びCCSKに関しては、現行プロトコールの治療成績が良好であったため、今後標準治療として確立するための第III相試験を開始する。

しかし、RTKの治療成績は極めて悪く、有効な治療法をめざして、新しいプロトコールの作成が必要である。その際には、現行のプロトコールに組み込まれている薬剤では効果不十分と考えられ、現在適外とされている薬剤も積極的にプロトコールに取り込む必要がある。これらのことを踏まえ、現在JWiTSでは、ifosfamide、etoposideなど今まで使用されていなかった薬剤を組み込んだ、新しいプロトコールの作成作業を行っており、近い将来全国の施設にて臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

中央病理診断の確定したJWiTS-1登録例について検討した結果、腎芽腫FH症例の治療成績はStage IVも含めて良好であり、CCSKの治療成績も比較的良好で、現行のプロトコールを標準治療とすることが可能と考えられた。しかしRTKの治療成績は極めて不良であり、現在適外とされている薬剤を積極的にプロトコールに取り込んだ新しい治療法の確立が急務であると考えられた。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. HarutaM, FukuzawaM, et al. Duplication of paternal *IGF2* or loss of maternal *IGF2* imprinting occurs in half of Wilms tumors with various structural *WT1* abnormalities.

Genes Chromosomes Cancer 2008;47(8):712-27.

2. HarutaM, FukuzawaM, et al: Combined BubR1 protein down-regulation and *RASSF1A* hypermethylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes. Mol Carcinog 2008;47(9):660-6.

2. 学会発表

日本小児外科学会(2008)

Wilms腫瘍における術前化学療法による画像所見及び病理所見の変化

大植孝治, 米田光宏, 田中夏美, 山中宏晃, 福澤正洋, 上原秀一郎, 井上雅美, 西川正則, 中山雅弘, 窪田昭男

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児固形腫瘍に対する放射線治療の国内外の開発状況に関する研究
研究分担者 正木英一 国立成育医療センター放射線診療部長

研究要旨

小児がんに対する欧米の臨床試験についてレビューを行い、集学的治療における放射線治療の役割を考察した。PubMed データベース検索にて、過去 10 年間の Clinical Trial、Randomized Controlled Trial 論文を検討したところ、早期病期においては放射線治療適応がないものの、進行病期においては放射線治療が必須となっている。更に、小児がん放射線治療の相談先をプロトコールに記載して、小児の放射線治療遂行に便宜を与えている。

本邦において、小児がん放射線治療経験のある施設および放射線腫瘍医（放射線治療医）はごく僅かである。小児がん多施設共同研究が開始されてきた現在、放射線治療における相談施設の確立と Central Review Center の構築を考慮すべきである。

A. 研究目的

小児がんに対する欧米の臨床試験についてレビューを行い、集学的治療における放射線治療の役割を考察する。

アメリカでは放射線治療の精度保証を求め、放射線治療相談センターおよび放射線治療セントラル・レビュー・センターが構築されている。放射線治療セントラル・レビュー・センターには、各施設からの放射線治療開始時期に必要な報告用紙、また放射線治療終了後の報告用紙が集められ、放射線治療の精度管理が行われている。

日本における小児がん治療は、全国レベルでの統一治療プロトコールがなかったが、平成 16 年になって初めて日本横紋筋肉腫研究グループ（Japan Rhabdomyosarcoma Study Group: JRSG）が 4 年の歳月をかけての統一治療研究を開始した。また、日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG）も JRSG に続き平成 18 年 9 月 2 日キックオフ・ミーティング開催され、その治療研究が開始された。その治療研究体制において、小児放射線治療の精度を確保しなければならないとの考えの下、アメリカで行われている精度保証を本邦でも取り入れるシステムの実施可能性を検討する。

B. 研究方法

1. 研究のデータソースとして PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)を用いた。検索キーワードとして Wilms、Neuroblastoma、Rhabdomyosarcoma の小児がんを選定し、限定項目として、過去 10 年間の刊行、英語、Clinical Trial、Randomized Controlled Trial を選択し、検索された項目のうち、主要な論文であると考えられるものを基本データとし、有名な多施設共同研究グループのデータを加えて、放射線治療に関して調査した。2. 分担研究者が放射線治療委員会委員長として参画している「日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）」、「日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）」において既の実施してきた小児がん放射線治療コンサルテーション・システムの再検討を行い、放射線治療を有効に精度良く実施できるシステムはどうあるべきかを検討する。

（倫理面への配慮）

病院名、主治医名、患者名など個人情報および患者個人情報は取り扱わない。

C. 研究結果

1. PubMed データベース検索にて、過去 10 年間の刊行、英語、Clinical Trial、Randomized Controlled Trial を選択し、検索した。

（1）ウイلمス腫瘍では 103 項目であり、この中で主要な臨床試験論文であると考えられる 8 論文と、他の著名臨床研究グループ知見を加え

て検討した。

ウイルス腫瘍では一期的手術の後に化学療法および術後照射が必要となっている。予後良好群の NWTS stage III~IV、退形成腫瘍の stage II~IV、腎明細胞肉腫の全病期に術後照射が必要で、照射開始時期も術後早期とされている。

しかしながら、一期的手術が主体である stage I~IIを除いて、巨大な stage III症例に対しては、生検後の術前化学療法により二期的全摘術を推奨し、出来るだけ安全な根治術を目指しており、その際の術後照射も適応となっている¹⁵⁾。

(2) 神経芽腫では 260 項目であり、この中で主要な臨床試験論文であると考えられる 14 論文と、他の著名臨床研究グループ知見を加えて検討した。

神経芽腫予後良好群である INSS stage 1 と、stage 2 でリンパ節転移がなく全摘されたものには術後放射線療法は必要ないとされている。

予後不良因子である MYC-N 癌遺伝子の増幅が認められる進行神経芽腫の治療戦略は、寛解導入療法としての化学療法 (Neoadjuvant) を 4~5 コース行った後、局所療法として二期的手術および局所放射線療法を行い、その後強化した化学療法あるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法 (Adjuvant) を行う total cell kill という治療戦略を用いている⁶⁻¹³⁾。

放射線治療法において、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) が最近注目されてきている。この方法は、専用のコンピュータを用いて、複数のビームを組み合わせることで放射線に強弱をつけ、即ち強度を変えながら腫瘍に照射することにより腫瘍の形に適した放射線治療を行う新しい照射方法で、腫瘍組織に放射線を集中し、周囲の正常組織への照射を減らすことができるため、副作用を増加させることなく、より強い放射線を腫瘍に照射することが可能となっている。しかしながら、腹部原発神経芽腫においては、この新しい照射方法が従来の 3D 照射法と比して有効であると言えない結果が報告されている¹⁴⁾。

(3) 横紋筋肉腫では 114 項目であり、この中で主要な臨床試験論文であると考えられる 17 論文と、他の著名臨床研究グループ知見を加えて検討した。

横紋筋肉腫胎児型 IRS clinical group I には放射線治療は不要であるが、clinical group II 以上の進行病期には術後照射が必要である。しかし、胞巣型には clinical group I といえども術後顕微鏡的残存 (clinical group II) と同様な術後照射が必要である。

肉眼的残存腫瘍 (clinical group III) の術後照射線量を下げるためと機能温存のために、現在の標準治療である VAC 療法 (Vincristine、Actinomycin D、Cyclophosphamide) を施行し、その化学療法後の評価により二期的手術適応が検討され、腫瘍全摘を試みる治療戦略が採用されている。その際の術後放射線治療は必須となっている。また、その術後照射線量の低減化が予後因子の解析とともに検討されている¹⁵⁻²⁴⁾。横紋筋肉腫においては、局所線量が過大であるために周囲正常組織に影響を与えることが懸念されており、これを解決する手段として強度変調放射線治療に期待がかかっている。従来の 3D 放射線治療法でも局所制御が可能ではあるが、強度変調放射線治療では周囲の正常組織への影響を抑え、局所線量を充分に与えることが可能となることにより、その局所制御率は向上している²⁵⁻²⁶⁾。

近年、重粒子線治療 (陽子線) が小児においても検討されてきており、その局所制御率および生存率の向上も期待されているが、まだ晩期合併症に言及するには時期尚早である²⁷⁾。

2. 先行研究として、本邦において小児がん治療を行っている施設の概要を把握するために行った施設調査をまず紹介する。

【小児がん放射線治療相談システム構築に向けて】
現在、日本での放射線治療施設は放射線治療専門医 (日本放射線腫瘍学会認定医) が専任スタッフとして居なくても法的には問題が無く、放射線治療が行われている。

これに危機感を持った日本放射線腫瘍学会が認定医制度および施設認定制度を発足させた。日本放射線腫瘍学会放射線科専門医修練機関の認定基準を満たしているとして認定した施設は (2009 年 1 月 1 日現在) 認定施設 112 施設、準認定 A 施設 22 施設、認定協力施設 125 施設、総計 259 施設である。また、日本放射線腫瘍学会認定医は 617 名である。

この認定施設基準として専任スタッフ (1) 放射線腫瘍学会認定医 1 名が常勤で勤務し、十分な指導体制がとれ、放射線治療を専任とする医師と合わせ 2 名以上いること。(2) 放射線治療専門の診療放射線技師が 1 名以上いること。(3) 放射線治療担当の医学物理士がいることとなっている。

小児専門施設としては国立成育医療センターが準認定施設として認定されているのみで、他の小児専門施設にあっては、必須項目の「放

射線腫瘍学会認定医である常勤の放射線治療医」が居ない状況であるため、認定施設となっていない。

このような現状において、小児がん多施設共同研究参加予定施設では小児がんの放射線治療経験がどのような状況であるのかを調査した。

小児横紋筋肉腫治療研究(JRSG)参加登録施設 121 施設が今後小児がん全国治療研究に参加する施設と考えての調査では、53 施設からの調査回答があった。

回答率 53/121=43.8%

調査協力頂いた施設として、小児専門施設 7 施設、がんセンター・大学病院を含む成人施設 46 施設であった。

小児腫瘍治療研究の意思があると考えられる 53 施設においてすら、年間 10 例以下の小児腫瘍放射線治療しか行われていない施設が 67%であり、神経芽腫においては年間 1 件以下の施設が大半を占めている (74%) ことが判明している。

このような施設に対して、精度良く、小児放射線治療を行う準備として、国立成育医療センター放射線診療部に放射線治療相談システムを置く必要がでてきた。

アメリカでの小児がん治療研究におけるプロトコル (個人的に入手した資料) には下記のように放射線治療相談を受ける個人名が記載されている。

【小児神経芽腫】

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

A3973

A Randomized Study of Purge versus Unpurged Peripheral Blood Stem Cell Transplant Following Dose Intensive Induction Therapy for High Risk Neuroblastoma

A Group-wide C.O.G. Study

13.0 RADIATION THERAPY GUIDELINES

Questions regarding the radiotherapy section of this protocol should be directed to:

Daphne Haas-Kogan, MD

UCSF School of Medicine

Radiation Oncology

2356 Sutter St., 1st Floor

San Francisco, CA 941 15-0226

Phone: (415) 353-7175

【小児横紋筋肉腫】

Protocol D9803

Randomized Study of Vincristine, Actinomycin-D, and Cyclophosphamide (VAC) versus VAC alternating with Vincristine, Topotecan and Cyclophosphamide for Patients with Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma

7.0 Radiation Therapy Guidelines

Questions regarding the radiotherapy section of this protocol should be directed to a Radiation Therapy Study Coordinator.

John Breneman, MD (513) 584-5327

Lynn Smith, MD (801) 581-2396

Sarah Donaldson, MD (415) 723-6195

Moody Wharam, MD (410) 955-7312

アメリカにおいても小児がん放射線治療に経験の深い放射線治療医はごくわずかで、ここに挙げられた Daphne Haas-Kogan, Sarah Donaldson 以外に Larry E Kun ぐらいしかいない。そこで、小児がん治療研究を遂行するためには、経験のある小児放射線治療医のアドバイスが必要となっている。

本邦においては、小児がん放射線治療に経験がある放射線治療医は、国立小児病院および国立成育医療センターで 27 年間小児がん放射線治療に携わってきた分担研究者である正木しかいない現状がある。

従って、局所療法としての放射線治療が必須となっている小児がんの治療研究・多施設共同研究を行い、その精度を上げるためには、小児放射線治療コンサルテーション・システムが重要な位置を占める。

E. 結論

小児がんに対する欧米の臨床試験について PubMed データベース検索にて、過去 10 年間の刊行、英語、Clinical Trial、Randomized Controlled Trial を選択し、検索した。

その結果、ウイルス腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫において放射線治療は必須であり、治療戦略として化学療法、手術療法と併せて集学的治療が行われている。即ち、total cell kill という治療戦略が近年の小児がん治療成績を向上させてきており、さらに化学療法後の評価により二期的手術適応が検討され、腫瘍全摘を試みる治療戦略とその後の術後照射により臓器温存が図られ、小児がん survivor の QOL 向上を目指すことが前面に打ち出されようとしてきている。また、強度変調放射線治療や重粒子線治療の小児がんへの適応に対する期待が高まっている。

小児がんはその発生数が少ないが、小児であるが故にその放射線治療には細心の注意が必要で、米国国立癌研究所（NCI）が配信する Cancer Information Physician Data Query from National Cancer Institute においても至適治療法を決定し、実施するには専門家集団が必要としており、「小児および青年の癌はまれである。小児期および思春期の癌患者は、小児期および思春期に発生する癌の治療経験を有する専門家から構成される集学的チームのある医療機関に紹介すべきである。」と記されている。本邦において、このような集学的治療チームが結成されている施設は少なく、ましてや小児がんを経験のある放射線治療医は極めて少ない。

先行研究として行われている「日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）」、「日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）」において放射線ガイドラインを策定してきた分担研究者が国立成育医療センター放射線診療部内に施設放射線治療医からの相談ができるコンサルテーション・システムを構築し、このコンサルテーション業務を行うこととした。

F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) 正木英一：放射線治療委員会報告 2008年度。日本横紋筋肉腫研究グループ幹事会。2008.7.16.東京
- (2) 正木英一：JNBSG 放射線治療委員会報告。JNBSG 平成 20 年度運営委員会。2008.5.10.東京
- (3) 正木英一：教育セッション 3 横紋筋肉腫 横紋筋肉腫の放射線治療。第 24 回日本小児がん学会。第 50 回日本小児血液学会 2008.11.14.千葉
- (4) 正木英一：ワークショップ 脳腫瘍 小児脳腫瘍の放射線療法。第 24 回日本小児がん学会。第 50 回日本小児血液学会 2008.11.14.千葉
- (5) 正木英一：放射線治療による晩期合併症。Childhood Cancer Survivor 特別講演会。2008.6.29.東京
- (6) 正木英一：小児脳腫瘍の放射線治療。第 3 回久留米小児脳腫瘍研究会。2008.7.11.

久留米

- (7) 正木英一：小児の脳腫瘍放射線治療。第 26 回（財）がんの子供を守る会 九州北支部講演・交流会。2008.7.12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

参考文献リスト

【ウイルス腫瘍】

1. Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, et al : Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: Results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 42(15):2554-62. 2006
2. de Kraker J, Graf N, van Tinteren H, et al: Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 364(9441):1229-35. . 2004
3. Breslow NE, Ou SS, Beckwith JB, et al: Doxorubicin for favorable histology, Stage II-III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies. *Cancer* 101(5):1072-80. 2004
4. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 19(2):488-500. 2001
5. Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, et al: The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer* 83(5):602-8. 2000

【神経芽腫】

6. Park JR, Villablanca JG, London WB, et al: Outcome of high-risk stage 3 neuroblastoma with myeloablative therapy and 13-cis-retinoic acid: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 52(1):44-50. 2009
7. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al: Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 23(27):6474-80. 2005
8. George RE, London WB, Cohn SL, et al: Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23(27):6466-73. 2005
9. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al: High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 44(4):348-57. 2005
10. Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al: Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 100(6):1268-75. 2004
11. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al: Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a

Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(1):28-39. 2003

12. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al: Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 19(11):2821-8. 2001

13. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341(16):1165-73. 1999

14. Paulino AC, Ferenci MS, Chiang KY, et al: Comparison of conventional to intensity modulated radiation therapy for abdominal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 46(7):739-44. 2006

【横紋筋肉腫】

15. Douglas JG, Arndt CA, Hawkins DS: Delayed radiotherapy following dose intensive chemotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma (PM-RMS) of childhood. *Eur J Cancer* 43(6):1045-50. 2007

16. Burke M, Anderson JR, Kao SC, et al: Assessment of response to induction therapy and its influence on 5-year failure-free survival in group III rhabdomyosarcoma: the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV experience--a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 25(31):4909-13. 2007

17. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al: Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 25(4):362-9. 2007

18. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al: Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 24(24):3844-51. 2006

19. C Navid F, Santana VM, Billups CA, et al: concomitant administration of vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for high-risk sarcomas: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 106(8):1846-56. 2006

20. Wharam MD, Meza J, Anderson J, et al: Failure pattern and factors predictive of local failure in rhabdomyosarcoma: a report of group III patients on the third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 22(10):1902-8. 2004

21. Cecchetto G, Bisogno G, Treuner J, et al: Role of surgery for nonmetastatic abdominal rhabdomyosarcomas: a report from the Italian and German Soft Tissue Cooperative Groups Studies. *Cancer* 97(8):1974-80. 2003

22. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, Crist WM, et al; Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee (formerly Intergroup Rhabdomyosarcoma Group) representing the Children's Oncology Group and the Quality Assurance Review Center.: Results from the IRS-IV randomized

- trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma--a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3):718-28. 2001
23. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al: Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 19(12):3091-102. 2001
24. Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, et al: What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 91(12):2454-68. 2001
25. Wolden SL, La TH, LaQuaglia MP, et al: Long-term results of three-dimensional conformal radiation therapy for patients with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 97(1):179-85. 2003
26. Curtis AE, Okcu MF, Chintagumpala M, et al: Local control after intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(1):173-7. 2009
27. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, et al: Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52(4):1017-24. 2002

分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく
適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究

研究分担者 大喜多 肇 国立成育医療センター 室長

研究要旨 日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)及び日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)における中央病理診断(遺伝子診断を含む)の中央診断後に生じる余剰検体を、患者の同意を取得した後に研究用に保管・集積した。現在までに横紋筋肉腫53例、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍9例の余剰検体を保管集積した。また、ユーイング肉腫では、附随研究2件が進行している。

A. 研究目的

横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(以下、ユーイング肉腫)の予後を改善し、標準治療法を開発することを目的として、平成15年あるいは平成16年から多施設共同臨床試験が行われている。それらの臨床試験の基盤として中央病理診断・遺伝子診断システムが整備されており、臨床試験参加施設から検体センターに診断用検体が送付され、中央診断がなされる。中央診断後には、余剰検体を生じることが多く、それらを患者の同意を得た上で保存・集積するシステムを確立し、臨床試験による臨床情報の明らかな検体を集積し、それらを用いた基礎・トランスレーショナル研究により新たな診断・治療法開発に資することを目的とした。

B. 研究方法

日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)及び日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)の臨床試験では、中央病理・遺伝子診断が実施さ

れる。各臨床試験参加症例に対して、検体センターへ臨床試験参加施設から送付される検体は i) 病理組織診断用標本: HE染色標本2枚、未染色標本10枚 ii) 凍結検体: OCTコンパウンドまたはsnap freezeされた腫瘍組織1個以上である。

未染色標本は直ちに必要な染色(Desmin、myogenin、CD99、TdT、LCA、S100、Cytokeratin、鍍銀染色など)を施された後、それぞれの中央病理診断委員会に所属する病理医によって病理診断される。このときに数枚の未染色標本が余剰となる可能性がある。

凍結検体は、検体センターにてRNAを抽出され、cDNA合成後、遺伝子解析担当施設にcDNAを送付し横紋筋肉腫では胞巢型に特異的なキメラ遺伝子PAX3-FKHRあるいはPAX7-FKHR、ユーイング肉腫では、腫瘍特異的なキメラ遺伝子EWS/ETS(EWS/FLI1、EWS/ERG、EWS/ETV1、EWS/E1AF、EWS/FEVなど)の発現をRT-PCR法で解析する。このとき、全例ではないが、凍結検

体、RNA、cDNA の余剰が生じるため、これらも保管した。

中央病理診断、遺伝子診断に用いた検体の余剰分は、患者に説明した上で同意を得て、研究用に検体を保存した。JESS では、臨床研究に附随する研究計画があり、附随研究用の検体を提供し、附随研究が開始されている。

(倫理面への配慮)

横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ともに腫瘍検体提供・保存についての同意のもとに実施している。また、施設倫理委員会または IRB の承認が得られた施設からのみ腫瘍検体を受理している。

C. 研究結果

日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)では、開始以来 148 例の腫瘍に対して中央病理診断が施行され、そのうち横紋筋肉腫は 121 例であった。121 例の横紋筋肉腫のうち 61 例が胎児型、51 例が胞巣型、混合型 5 例、垂型分類不能 4 例であった。遺伝子解析用の凍結検体は 101 例で提出された。胞巣型 51 例中 39 例でキメラ遺伝子 PAX3/7-FKHR が検索され、34 例でいずれかのキメラ遺伝子が検出された。遺伝子解析された胎児型は 45 例全例でキメラ遺伝子は検出されなかった。101 例のうち 90 例で OCT コンパウンドあるいは snap freeze の形で凍結検体の余剰が生じた。RNA と cDNA は大部分の症例で少なくとも極少量の余剰検体が生じた。研究への利用に対する同意の取得された検体は、53 例である。

日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) の臨床試験では、53 例が登録され、中央病理診断に標本が送付されたものは 49 検体であった。中央病理診断でユーイング肉腫が否定されたものは 4 例であった。遺伝子検索用の凍結検体が送付されたものは 19 例で、そのうち、中央病理診断でユーイング肉腫と診断された症例

15 例すべてでキメラ遺伝子が検出された。

また、JESS で承認された、臨床試験の附随研究 2 件に関して、検体センターに集積した検体を、附随研究担当施設へ必要に応じて送付しており、担当施設で研究が行われている。

凍結検体が送付され、中央病理診断でユーイング肉腫と診断された症例 15 例のうち、附随研究への使用の同意がある症例は 9 例で、6 例では附随研究への使用の同意が得られていない。同意が得られたものの内訳は、OCT 包埋凍結組織 7 例、新鮮凍結 4 例であり、9 例全てで少量ながら何らかの余剰検体が生じた。また、RT-PCR の過程で生じた余剰 RNA が 1~20 μ g、余剰 cDNA 10 μ l 程度が余剰検体として保管されている。

D. 考察

本邦ではじめての小児固形腫瘍に対する臨床試験とリンクした形での検体保存システムを構築している。臨床試験遂行に伴って検体が集積されているが、集積検体数が予想を下回るなどの問題点が明らかになった。特にユーイング肉腫における検体保存システムでは、53 例の症例登録に対して、附随研究に使用可能な凍結検体数が 9 例と、当初の予想を大きく下回った。その原因としては、登録後の診断変更や、施設診断と中央診断の不一致、他院生検によって診断されたため凍結検体が保存されていない、あるいは腫瘍の部位によっては、十分量の検体を採取することができない、患者（あるいは保護者）から余剰検体使用に関する同意を得られない。など個々の症例ごとに様々である。検体採取が困難など、ユーイング肉腫に特有の問題もあるが、登録方法の改正などにより、ある程度の改善が可能と考えられる。これらの情報を今後の臨床試験にリンクした検体保存システム構築に生かすことが可能と考えられる。

E. 結論

横紋筋肉腫とニューイング肉腫の多施設共同臨床研究の中で中央診断システムが施行されており、それに伴う余剰検体集積システムを構築し、検体が集積された。検体集積数が予想を下回っているが、問題点を抽出することにより、今後の臨床研究における検体保存システムで改善することが可能と考えられる。また、今後は、各グループにおいて余剰検体を用いた研究を推進する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Umezawa A, Kiyokawa N. Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells. *Mol Cell Biol.* 2008 Apr;28(7):2125-37. Epub 2008 Jan 22.
- 2) Miyagawa Y, Okita H, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J-I, Umezawa A, Kiyokawa N. EWS/ETS regulates the expression of the Dickkopf family in Ewing's family tumor cells. *PLoS ONE.* (in press)
- 3) 中川 温子, 大喜多 肇. 小児固形腫瘍の病理 (2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍. *病理と臨床* 2008;26(9): 938-944.
- 4) 大喜多 肇, 秦 順一. 骨関節病変のエッセンス I—腫瘍性病変—Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の臨床病理. *病理と臨床* 2009;27(2):151-155

2. 学会発表

- 1) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Umezawa A, Kiyokawa N. Induction of Ewing's family tumor-like characteristics in human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells by chimeric EWS/ETS proteins. The American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2008, San Diego, CA, Apr 12-16, 2008.
- 2) 大喜多 肇, 松井 淳, 中川 温子, 松岡 健太郎, 片桐 洋子, 藤本 純一郎, 秦 順一, 清河 信敬. パラフィン切片を用いた Chromogenic in situ hybridization による神経芽腫における MYCN 遺伝子増幅の判定. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢, 5 月 15 日-17 日, 2008.
- 3) 宮川 世志幸, 大喜多 肇, 梅澤 明弘, 藤本 純一郎, 秦 順一, 清河 信敬. Ewing's ファミリー腫瘍特異的融合遺伝子 EWS/ETS による DKK ファミリー遺伝子群の発現制御. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢, 5 月 15 日-17 日, 2008.
- 4) Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Sato T, Fujimoto J, Kiyokawa N. Human Neuroblastoma Cells are Characterized by Glycolipids Expression. *Advances Neuroblastoma Research* 2008, Chiba, May 21-24, 2008.
- 5) Okita H, Nakagawa A, Matsui J, Matsuoka K, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Kiyokawa N. Determination of MYCN Gene Amplification in Archival Neuroblastic Tumors by Chromogenic in situ hybridization. *Advances Neuroblastoma Research* 2008, Chiba, May 21-24, 2008.
- 6) Nakagawa A, Matsuoka K, Okita H.

MYCN-Amplified Neuroblastoma with Favorable Histology. *Advances Neuroblastoma Research* 2008, Chiba, May 21-24, 2008.

- 6) Miyagawa Y, Okita H, Sato B, Horiuchi Y, Nakajima H, Katagiri Y, Umezawa A, Hata J, Fujimoto J, Kiyokawa N. Transcriptional regulation of Dickkopf2 by EWS/ETS in Ewing family tumor cells. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 10 月 28 日-30 日, 2008.
- 7) 宮川 世志幸, 大喜多 肇, 佐藤 伴, 堀内 保臣, 中島 英規, 片桐 洋子, 梅澤 明弘, 秦 順一, 藤本 純一郎, 清河 信敬. Ewing ファミ

ー腫瘍特異的融合遺伝子 EWS/ETS による Dickkopf2 の発現制御. 第 31 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 9 日-11 日, 2008.

H. 知的財産件の出願・登録

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. そのほか
なし

厚生科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業： 臨床研究・予防・治療技術開発研究)
分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の臨床導入の妥当性検討に関する研究
分担研究「希少疾患の臨床試験における生物統計学的手法」

分担研究者 森田 智視 横浜市立大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨： 最近急速に利用される機会が増えているベイズ統計手法の小児癌領域で実施される少数例第Ⅰ層および第Ⅱ相臨床試験への適用可能性について検討した。今後計画する小児癌領域臨床試験のデザインとしてベイズ流アプローチは有用であると考えられた。ベイズ流試験デザインの実施のためには、データマネージャを含めたインフラストラクチャーの整備が急務である。

A. 研究目的

希少かつ多様な病態もつ小児固形癌を対象とする臨床試験には、成人悪性固形腫瘍を対象とした臨床試験で用いられている統計的な試験デザインおよびデータ解析手法をそのまま利用することには困難が伴う場合が多い。そこで、最近急速に利用される機会が増えているベイズ統計手法の少数例第Ⅰ相および第Ⅱ相臨床試験への適用可能性について検討する。

B. 研究方法

主要な臨床統計のジャーナルである、*Biometrics*、*Statistics in Medicine*、*Biostatistics*、*Clinical Trials* などに出版された論文あるいは著書を対象として、少数例の第Ⅰ相および第Ⅱ相試験に活用可能なベイズ流試験デザインおよびデータ解析方法を調べる。

C. 研究結果

第Ⅰ相試験は、第Ⅱ相試験で用いる投与量レベルを決定するため、試験治療の最大耐用量 (MTD: maximum tolerated dose) の

推定を目的として実施される。試験デザインとして一般的に用いられているのが、“3+3 コホート” デザインである。3 例を 1 コホート (グループ) とし、1 コホートごとに発現毒性の評価を行う。このデザインの利点は、用量増減ルールがシンプルであり、事前の取り決めに従って実施できることにある。しかしながら、直前の 1 コホート 3 例のデータのみに基づいて次コホートの投与レベルの判断を行うため、試験結果が少数例データに大きく依存することになる。また、治療法開発にあたってどの程度の毒性発現まで許容するかという開発コンセプトも曖昧であると言える。これらの欠点を改善するために提案されたのがベイズ統計に基づく新しい試験デザイン“continual reassessment method (CRM)” [参考文献 1-10] である。CRM は、直前 3 例のデータだけでなく、その時点までに得られた全てのデータを用いて“用量 - 毒性カーブ” の推定を行う。また、試験開始時までに得られている情報をデータとして解

析に取り込むことができるため、事前情報を効果的に活用することができる。そのため、少数例で試験を実施しなければならない状況において、より精度の高い試験結果を得ることが可能となる。

第Ⅰ相試験で設定された用量において当該試験治療法の有効性を評価し、最終的検証ステージである第Ⅲ相試験への移行に値するかどうかを調べるのが第Ⅱ相試験の主目的である。試験治療群一群での評価が標準的試験デザインとなる。試験途中でデータ解析し、無効なら途中で試験を中止するデザインである“中間解析”を採用する事例が多くなってきている。これまで、世界的にもっともよく採用されているデザインが、Simon 法[11]である。Simon 法では、事前に決めた症例数が集積された時点で解析を実施するが、解析除外例の発生などで計画された症例数とずれ生じるといった問題点がある。そこで、ベイズ流に柔軟にデータをモニタリングし、試験の stop/go の判断を行うことが提唱されている[12]。また、有効性と毒性を一つの評価指標にまとめて同時にモニタリングを行うといったデザインも提案されている[13-15]。また、複数の治療法を同時に比較するため、“ランダム化第Ⅱ相試験”[12, 16, 17]と呼ばれるデザインが用いられるケースが増えている。ランダム化第Ⅱ相試験は Simon ら(1985)により提案され、ランダム化によりもたらされるバイアスのない比較に基づき、次に行う検証第Ⅲ相試験に組み込む治療群を選択することを目的とする。ランダム化第Ⅱ相試験においてもベイズ流統計の事前情報を活用する点は、少数例で試験を実施する場合大きな魅力となる。Morita and Sakamoto (2006)

はランダム化第Ⅱ相試験におけるベイズ流試験デザインの適用事例を報告している[18]。さらに、複数の疾患群を同時に一つの試験に組み込み同時に評価を行う、ベイズ流階層モデル(hierarchical Bayesian approach)を用いた試験デザインは[19]、小児癌領域臨床試験のデザインとして今後中心的役割を果たす可能性があると考えられる。

D. 考察

ベイズ流試験デザインの適用のためには、データ回収、データセンターあるいは解析を担当する生物統計責任者への情報伝達は迅速に行わなければならない。施設 clinical research coordinator、セントラル clinical research coordinator (データマネージャ)、統計家の密接な連携プレーが試験成功のための鍵の一つとなる。

E. 結論

小児癌領域臨床試験のデザインとしてベイズ流アプローチの適用を考慮することは重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現時点でなし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[参考文献リスト]

1. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. (1990) Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics*;46: 33-48.
2. O'Quigley J. (2005) Phase I and phase I/II dose finding algorithms using continual reassessment method. In: Crowley J eds. *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*, Second Edition. New York: CRC Press.
3. Shen LZ, O'Quigley J. (1996) Consistency of continual reassessment method under model misspecification. *Biometrika*; 83: 395-405.
4. O'Quigley J, Shen LZ. (1996) Continual reassessment method: a likelihood approach. *Biometrics*; 52: 673-684.
5. Chevret S. (1993) The continual reassessment method in cancer phase I clinical trials: a simulation study. *Stat Med*; 12: 1093-1108.
6. Goodman SN, Zahurak ML, Piantadosi S. (1995) Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies. *Stat Med*; 14: 1149-1161.
7. Ishizuka N, Ohashi Y. (2001) The continual reassessment method and its applications: a Bayesian methodology for phase I cancer clinical trials. *Stat Med*; 20: 2661-2681.
8. Ishizuka N, Morita S. (2005) Practical Implementation of the Continual Reassessment Method. In: Crowley J eds. *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*, Second Edition. New York: CRC Press, 97-116.
9. Morita S, Toi M, Saji S, Iwata H, Ohno S, Ito Y, et al. (2007) Practical application of the Continual Reassessment Method to a phase I dose-finding trial in advanced breast cancer. *Drug Information Journal*; 41: 691-700.
10. Thall PF, Lee SJ. (2003) Practical model-based dose-finding in phase I clinical trials: methods based on toxicity. *Int J Gynecol Cancer*; 13: 251-261.
11. Simon R. (1989) Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*; 10: 1-10.
12. Estey EH, Thall PF (2003). New designs for phase 2 clinical trials. *Blood*, 102, 442-448.
13. Thall PF, Simon RM, Estey EH (1995). Bayesian sequential monitoring designs for single-arm clinical trials with multiple outcomes. *Stat Med*, 14, (357-379).
14. Thall PF, Sung HG (1998). Some extensions and applications of a Bayesian strategy for monitoring multiple outcomes in clinical trials. *Stat Med*, 17, (1563-1580).
15. Thall PF, Cook JD. Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics*