

## 参考文献リスト

### 【神経芽腫】

1. Matthay KK, Villabla JG, Seeger RC, et al : Treatment of High-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999 ; 341: 1165-1173
2. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a children's cancer group study. *I J Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;56:28-39.
3. George RE, Li S, Medeiros-Nancarrow C, et al: High-Risk Neuroblastoma Treated With Tandem Autologous Peripheral-Blood Stem Cell-Supported Transplantation: Long-Term Survival Update. *J Clin Oncol*. 24(18):2891-2896. 2006
4. 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.
5. 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.
6. Kushner BH, NAI-KONG V, Cheung NV, Barker VA, et al: Hyperfractionated low-dose (21 Gy) radiotherapy for cranial skeletal metastases in patients with high risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(4):1181-1186. 2009
7. Laprie A, Michon J, Hartmann O, et al: High-Dose Chemotherapy followed by Locoregional Irradiation Improves the Outcome of Patients with International Neuroblastoma Staging System Stage II and III Neuroblastoma with MYCN Amplification. *Cancer*. 101(5):1081-1089. 2004.
8. Paulino AC, Ferenci MS, Chiang K, et al: Comparison of Conventional to Intensity Modulated Radiation Therapy for Abdominal Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 46:739-744. 2006

### 【横紋筋肉腫】

9. Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al: Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide Compared With Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide Alternating With Vincristine, Topotecan, and Cyclophosphamide for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J Clin Oncol* 27(31):5182-5188, 2009
10. Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, et al: Treatment of Nonmetastatic

Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 23(12):2618-2628, 2005

11. Cecchetto G, Carretto E, Bisogno G, et al: Complete Second Look Operation and Radiotherapy in Locally Advanced Non-Alveolar Rhabdomyosarcoma in Children: A Report From the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer* 51:593–597,2008

12. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al: Cooperative Trial CWS-91 for Localized Soft Tissue Sarcoma in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Oncol* 27(9):1446-1455, 2009

13. Wolden SL, Wexler LH, Kraus DH, et al.: Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (5): 1432-8, 2005.

14. McDonald MW, Esiashvili N, George BA, et al.: Intensity-modulated radiotherapy with use of cone-down boost for pediatric head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (3): 884-91, 2008.

15. 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.

16. 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

17. Yock T, Schneider R, Friedmann A, et al.: Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (4): 1161-8, 2005.

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「小児固形腫瘍の患者由来検体を用いた基礎研究」

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)の臨床研究における中央病理診断・遺伝子診断の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85例の余剰検体を保管・集積した。また、余剰検体を用いた附随研究1件へ、検体を提供した。検体保存・附随研究実施のシステムが有効に機能しつつある。

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取得した上で保存・集積するシステムを確立し、精度の高い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・治療法開発に貢献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)の臨床試験では、中央病理・遺伝子診断が実施される。臨床試験参加症例に対して、検体センタ

ーへ参加施設から 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個以上が、送付される。未染色標本は必要な染色(Desmin, myogenin, 鍍銀染色など)を施行した後、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、cDNA合成後、遺伝子解析担当施設にcDNAを送付する。横紋筋肉腫では胞巣型に特異的なキメラ遺伝子PAX3-FKHRあるいはPAX7-FKHRの発現をRT-PCR法で解析する。このとき、凍結検体、RNA、cDNAの余剰が生じる可能性がある。

上記の中央病理診断、遺伝子診断後の検体の余剰分は、患者に説明・同意を取得した上で、連結可能匿名化し、研究用に保存した。グループにて承認された附随研究計画のために、担当施設へ検体を提供した。

(倫理面への配慮)

腫瘍検体は、患者から同意を取得した上で、連結可能匿名化して、保存、研究への使用を行った。また、国立成育医療センターの倫理委員会に申請して承認を得た。施設倫理委員会または IRB の承認が得られた施設からの腫瘍検体を保存・使用している。

### C. 研究結果

日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) において中央病理診断・遺伝子診断を行い、患者同意を得た上で余剰検体を保管し、本年度は、1 件の附随研究へ検体を提供した。JRSG では、臨床研究開始以来 178 例の腫瘍に対して中央病理診断が施行され、145 例が横紋筋肉腫と診断された (74 例が胎児型、60 例が胞巣型、混合型 7 例、亜型分類不能 4 例)。遺伝子解析用の凍結検体は 121 例 (68%) で提出された。胞巣型 60 例中 46 例でキメラ遺伝子 PAX3/7-FKHR が検索され、39 例 (85%) 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 53 例で、全例でキメラ遺伝子は検出されなかった。余剰検体の研究利用に対する同意が取得され、かつ、凍結検体の余剰が生じた症例は、121 例のうち 85 例であった。大部分の症例で RNA と cDNA は少なくとも少量の余剰検体が生じた。JRSG にて承認された附随研究 1 件に対して、研究用検体 (cDNA) を研究担当施設へ送付し、担当施設で研究が行われている。

### D. 考察

我が国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、臨床試験遂行に伴って検体が集積されている。横紋筋肉腫研究グループでは、中央病理診断依頼症例の 68% で遺伝子解析用検体が提出されおり、その 70% で保存検体が得ら

れた。検体採取量の問題から必ずしも遺伝子解析用検体が得られるとは限らないこと、他院からの紹介例では検体が保存されていない場合が多いことなどを考えると、順調に検体が集積されていると考えられ、中央病理診断・遺伝子診断とリンクした形での検体保存・附随研究のシステムが有効に機能しつつあると考えられた。本年度は、1 件の附随研究に対して検体が送付されたが、検体の多くは少量であり、今後は、この検体を効率的に利用した検体提供・附随研究実施が期待される。

### E. 結論

横紋筋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。横紋筋肉腫という希少ながん種の余剰検体が多数、集積されており、今後、余剰検体を用いた研究を更に効率的に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) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, Mugishima H, Horie H, Hata JI, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate H, Hinotsu S, Koshinaga T, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y; Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS Group. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25:923-9

2) ウィルムス腫瘍 (特集: 小児疾患における臨

床遺伝学の進歩). 大喜多 肇, 秦 純一, 小  
児科, 50 (7) 1115-20

## 2. 学会発表

- 1) 宮川世志幸, 大喜多肇, 佐藤伴, 片桐洋子, 梅  
澤明弘, 藤本純一郎, 清河信敬: Wnt シグナル  
拮抗因子 DKK の Ewing 肉腫ファミリー腫瘍発生  
における機能, 第 98 回日本病理学会総会, 京  
都, 5 月 1~3 日, 2009
- 2) 大喜多肇, 宮川世志幸, 佐藤伴, 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 family tumor 特異的融合遺伝子  
EWS/ETS による Dickkopf1/2 の発現制御, 第 68  
回日本癌学会学術総会, 横浜, 10 月 1 日~3 日,  
2009

## 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 「希少疾患の臨床試験における生物統計学的手法」

研究分担者 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： ベイズ流統計手法を用いることで、それまでに実施された試験で得られたデータを事前情報として、これから実施しようとする試験のデザインだけでなくデータ解析にも取り込むことができる。少数の症例数の中で臨床試験を実施していかなければならない小児領域では大きな利点になる可能性が高い。現在計画中の小児癌領域第 I 相試験への適用可能性について検討する。

### A. 研究目的

臨床試験に参加する症例数には限界があり、よい治療法は出来るだけ早く検証ステージである第 III 相試験に移行させ、効果が低いあるいは安全性に問題があるような試験治療は早めに開発を中止できる試験デザインが求められている。症例数が元々少ない小児領域ではとくに重要な課題であろう。ベイズ流統計手法では、それまでに実施された試験で得られたデータを事前情報としてこれから実施しようとする試験のデザインだけでなくデータ解析にも取り込むことができる [1, 2]。試験途中で高い有効性が示された時点で次相への移行を決定し、逆に安全性上問題がある場合はその時点で試験を中止することを ‘柔軟’ に行う試験モニタリングも可能となる。本研究では、ベイズ統計手法の少数例第 I 相試験への適用可能性について検討する。

### B. 研究方法

ベイズ流試験デザインの基礎的事項を最初にまとめる。次に先行研究を参考に、試験デザイン時に必要な臨床的情報を小児科医との議論を通じて抽出する (prior elicitation プロセス)。

### C. 研究結果

ベイズ流統計について簡潔にまとめる。まず、有効性あるいは安全性に関して調べたい興味のあるパラメータ ( $\theta$ ) を考える。それぞれ奏効率 (CR: complete response + PR: partial response の割合) と DLT (用量規定毒性: dose limiting toxicity) 発現率が代表的なものであろう。 $\theta$  は 1 つの値に決まったものとして考えず、ランダムな変数であると考え。すなわち、平均的にどれ位の値をとり、バラツキはどの程度であるかを考える。つぎに、試験開始 (データを観測する) 前の  $\theta$  に関する知識ある

いは不確からしさを統計的な確率分布を用いて‘事前分布’として表す。試験で観察されたデータを事前情報に加えて $\theta$ の推定精度を高めていく。このプロセスのことを観察データで事前分布を‘更新する’という。データで更新された後の $\theta$ に関する情報を‘事後分布’として表す。この過程において、1例のデータ観測ごとにデータ解析を行い、試験モニタリングを実施することが可能となる。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第 I 相試験で用いられるベイズ流手法に continual reassessment method (CRM) がある [3, 4]。既存の“3+3 コホートデザイン”では、直前3例のデータだけにに基づき用量の増減を決定する。CRM は、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。例えば他癌種で実施された試験や海外で先行して行われた試験データを事前情報として用量 - 毒性カーブの推定に取り込むことで効率的に試験を進めることが可能となる。CRM では、用量 - 毒性カーブの解析を、1) 事前情報をもとに用量 - 毒性カーブを仮定、2) 目標とする DLT 発現率を設定、3) 1 コホートごとに観察される毒性 (非) 発現データに基づき用量 - 毒性カーブを更新、4) 増量 / レベル変更なし / 減量の判断、という手順で実施する。CRM でのコホートサイズは 1 例 ~ 3 例まで対象疾患や治療法の種類など試験の状況に応じて決定する。

現在計画中の塩酸ノギテカン併用化学療法および大量化学療法の第 I / II 相試験について、成人における臨床試験データを活用した先行研究 [5] を参考に統計的デザインの検討を行った。まず、最初のステップとして臨床医から用量と発現毒性との関係について事前情報を得るための“prior elicitation”を行った。ノギテ

カン用量 3.0mg/m<sup>2</sup>/day、3.5mg/m<sup>2</sup>/day、4.0mg/m<sup>2</sup>/day の 3 レベルにおいて予想される DLT 発現確率はそれぞれ 15%、20%、25% 程度であった。成人での臨床試験の結果、4.0mg/m<sup>2</sup>/day は MTD として報告されている [6]。この成人での事前情報をもとに、小児における 4.0mg/m<sup>2</sup>/day での DLT 発現確率は 5% ~ 50% の幅におさまるのではないかという臨床家の予測結果を得た。

#### D. 考察

ベイズ流試験デザインの適用時には、事前情報をどのように解析モデルに取り込むかというポイントが重要である。臨床家からの情報を統計的情報に変換する‘prior elicitation’については更なる研究が必要である。また、得られた統計的情報をより効果的に臨床試験の中で活用していくかについてもさらなる検討が必要である [7]。

#### E. 結論

ベイズ流統計の小児癌領域臨床試験への適用を今後さらに検討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]

1. Berry DA. (2007) New Generation Clinical Trials Could Save Time And Money, Improve Patient Care. Medical News Today
2. Estey EH, Thall PF. (2003) New designs for phase 2 clinical trials. Blood. 102, 442-8.
3. 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.
4. 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.
5. Schoenfeld DA, Zheng H, Finkelstein DM. (2009) Bayesian design using adult data to augment pediatric trials. Clinical Trials, 6, 297-304.
6. Donato ML, Aleman A, Champlin RE, et al. (2004) Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 33:1219-24.
7. Morita S, Thall PF, Müller P. (2008) Determining the Effective Sample Size of a Parametric Prior. Biometrics . 64: 595-602.



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「小児固形腫瘍の多施設共同臨床試験における精度向上と施設負担軽減の為の方策」

研究分担者	瀧本 哲也	国立成育医療センター研究所 RI 管理室長
研究協力者	田中 久子	国立成育医療センター臨床研究センターフェロー
	上原 恵子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	三野 素子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	川元有紀子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	岡本 彩子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー

研究要旨

小児固形腫瘍の後期治療開発には、全国規模の多施設共同臨床試験が必須である。多施設共同臨床試験における精度を向上させるための第一歩として、神経芽腫高リスク臨床試験をモデルとして、データセンターに集積される各種の Case Report Form (CRF) や Correction Log Form (CLF) 等について、回収や発行の実態を調査した。登録終了後1年の時点でCRF回収率は86%で、約90%の施設、あるいは症例で提出すべきCRFの70%以上が提出されており、小児腫瘍担当医の間で臨床試験に対する理解がある程度進んでいることを反映していると考えられた。ただし、CRFの種類によっては提出率が低いものもみられ、またデータセンターに送付されたCRFに対するCLFの発行率は69%と高く、CLFに対する回答も迅速とはいえなかった。また、規定の期間内に有害事象報告書が提出されていない事例が多くみられた。

以上より、施設側の臨床試験に対するさらなる意識向上を図るほかに、オンライン上でのCRF入力、問い合わせの対象となった項目について内容を個別に吟味して、CRFのレイアウトや記入方法の工夫を進めていく必要があると考えられた。このような作業が、同時に小児がん多施設共同の臨床試験における施設負担の軽減にもつながっていくと思われる。

A. 研究目的

小児固形腫瘍の治療成績向上は、厚生労働行政上、重要な課題の一つであり、そのためには後期の治療開発研究は欠かすことができない。しかしながら、小児固形腫瘍は希少な疾患であるため、臨床試験において有意の結果を得るために十分な症例数を集めるには、全国規模で多施設共同臨床試験を行う必要がある。小児腫瘍の領域においても、臨床試験に対する参加施設の意識は近年著しく向上しているものの、現在なお参加施設間における意識の差は小さくないのが実情である。

多施設共同臨床試験の要となるデータセンターには臨床試験参加施設から各種の Case Report Form (CRF) が集積する。データセンターにおいて、臨床試験のデー

タを管理するだけでなく、並行してデータ集積上の問題を検討することは、多施設共同臨床試験における精度を向上させ、ひいては施設負担を軽減するために重要であると考えられる。

国立成育医療センター研究所では、平成20年の秋からデータセンターを開設し、現在神経芽腫および小児脳腫瘍の臨床試験のデータセンターとして機能している。開設からの日が浅いこともあり、現時点ではまだ多数の症例登録が得られた試験は少ないが、上記のような観点から、実際にデータ管理を行っている臨床試験をモデルとしてデータ集積の実態を調査し、問題を検討する第一歩とする。

## B. 研究方法

国立成育医療センターがデータセンター業務を行っている日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)の神経芽腫高リスク臨床試験をモデルとして、CRFの回収やCorrection Log Form (CLF)発行・回収、および重篤な有害事象の提出状況を集計し、問題点および必要な対策について考察する。なお、今回モデルとした神経芽腫高リスク臨床試験の成績その他、試験の結果そのものに関連する事項については該当する研究の成果として公表されるため、ここではふれない。

### (倫理面への配慮)

データセンターの業務を担当する者には、個人情報の取扱いにかかわる教育(院内・院外の講習会など)への参加を義務づけている。データセンターでは、施設倫理委員会によるプロトコル承認の確認を徹底し、未承認の施設からの症例登録は受理しない。

臨床試験において収集する患者情報には、登録対象者を直接識別できるような個人情報(実名、カルテ番号、住所の詳細等)は含まず、登録患者の同定や照会には、登録時に発行される登録番号を用いた。また、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報は、データセンターのデータベースに入力しないこととした。この他の面についても、国立成育医療センターの個人情報取り扱いの規程をみたした形での情報管理を行った。

## C. 研究結果

### 1. 高リスク神経芽腫のCRF構成と回収率

高リスク神経芽腫プロトコルのCRFは、プロトコル治療の進行に合わせて、「開始報告書」、「化学療法(第1～第5コース)」、「手術報告書」、「大量化学療法(自家移植前処置)」、「放射線治療報告書」、「治療終了後評価」、「腫瘍マーカー報告書」の7種11件から構成されている。プロトコルの症例登録は、平成21年2月をもって予定登録数に到達したため終了し、現時点では全症例がプロトコル治療を終了している。

登録症例数は50例で、途中治療中止例が含まれるた

め、回収されるべきCRF総数は444件である。このうち、登録終了後1年の現時点で回収されたCRFは383件で、回収率は86%であった。

CRF提出率については、90%の施設が自施設登録症例のCRFのうち70%以上を提出(全CRFを提出済の施設は71%)していた。また症例別にみれば90%の症例について70%以上のCRFが提出(全CRFを提出済の症例は64%)されていた。提出率をCRFの種類別にみると、開始報告書は94%、化学療法は平均91%、大量化学療法は90%、手術報告書は81%、放射線治療報告書は64%、治療終了後評価は65%、腫瘍マーカー報告書は72%であった。

### 2. 問い合わせ状(CLF)の発行と回収

データセンターは回収されたCRFの記載内容をチェックし、疑義があればCLFを発行している。今回の検討では回収された383件のCRFのうち266件に対してCLFを1回以上発行していた(発行率69%)。CRFの種類別にみると、開始報告書は22%、化学療法は平均78%、大量化学療法は81%、手術報告書は28%、放射線治療報告書は32%、治療終了後評価は58%、腫瘍マーカー報告書は2.0%であった。

また送付されたCLFがデータセンターに返送されてくるまでの期間を施設ごとに平均すると、2週間以内の施設が12%、2週～3週未満が18%、3週～4週未満が16%、4～8週間が22%、9週間以上が4%、未回収が28%であった。

### 3. 重篤な有害事象報告

重篤な有害事象は、化学療法第1コースで4件、および大量化学療法で11件生じていた。このうち、死亡の3件を除いた12件全てにおいて、規定の期間内に有害事象報告書が提出されていなかった。これらについては、データセンターから提出を督促して回収した。

## D. 考察

多施設共同臨床試験においては、症例の報告フォームが迅速にデータセンターに返送されることはきわめて重要である。特に、治療が順調に進まなかった場合に

CRF が返送されないようなことがあれば、臨床試験の結果にバイアスを与えるだけでなく、臨床試験の遂行における重大な問題を参加施設にすみやかに周知する必要性からも問題である。一方で、CRF の返送率あるいは CLF の発行率は、CRF の設計(記入しやすさ等)とも関連すると考えられ、CRF を作成するデータセンターにとつて反省点、およびより良い CRF 作成のヒントとなり得る。

今回モデルとした神経芽腫高リスクの臨床試験については、登録終了後 1 年の時点で約 90% の施設あるいは症例で提出すべき CRF の 70% 以上が提出されており、またおおむね 2/3 の施設・症例で全ての CRF が提出されていた。この結果は近年、小児腫瘍担当医の間で臨床試験に対する理解がある程度進んでいることを反映していると考えられる。とはいえ、放射線治療報告書、治療終了後評価、腫瘍マーカー報告書では提出率がやや低めであった。CRF を記載するために複数の診療科の協力が必要な場合の提出率が低下している可能性があり、小児内科系だけではなく、他の多くの診療科の医師にも臨床試験に対する理解を高めていただく必要があると考えられる。また今回の臨床試験では、腫瘍マーカー報告書は、治療コースごとのデータを治療終了後にまとめて記載する形としたため、施設の電子カルテでは治療コースとの関連がわからず記載しにくかった可能性があり、プロトコル治療の進行に合わせて腫瘍マーカー情報を経時的に収集するべきであったと思われる。

一方、データセンターに返送されてきた CRF に対する CLF の発行率も決して低いとはいえなかった。ただし問い合わせ内容の多くは記載内容の判読困難であり、これはオンラインで CRF をダウンロードし、PC 上で入力してデータセンターに送付する形にすれば解決する。しかし化学療法や大量化学療法の CRF に対する CLF 発行率が特に高かったことは、これらの CRF のレイアウトや記入方法等に改善の余地がある可能性も示唆している。今後は問い合わせの対象となった項目について内容を個別に吟味して問題点をより詳しく検討し、次期の臨床試験での CRF 作成に生かしていく必要があると考えている。

CLF に対する回答の返送も迅速とはいえ、施設側の意識向上を図っていく必要があるが、なによりも CLF を発行せずに済むようにデータセンター側で工夫すること

が重要と考える。

重篤な有害事象報告が遅れる事例が多かったのは問題である。これについては CRF の設計の問題よりは、(死亡を除く)重大な有害事象の報告の必要性そのものが、まだ施設側に十分浸透していないためと考えられる。今後、研究グループ総会などの機会に、臨床試験参加施設に注意を喚起していく必要がある。

## E. 結論

本分担研究の課題である、小児がんにおける多施設共同の臨床試験における精度向上と施設負担の軽減は、表裏一体であると考えられる。CRF の提出率を向上させ、CLF の発行率をなるべく低くするために、CRF のレイアウトや記入方法上の問題点を個別に検討して改善していくとともに、オンライン上での入力等も検討すべきと思われる。来年度の検討課題としたい。また、CRF の提出率向上だけでなく、重篤な有害事象報告の迅速化には、ひきつづき注意を喚起することによって臨床試験参加施設側の意識を向上させる必要があると考えられた。

## F. 研究危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表等  
なし
2. 学会発表等  
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

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牧本 敦	青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？	神田善伸	臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス	文光堂	東京	2009	220-223
牧本 敦	小児がん	西條長宏、西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	696-701
牧本 敦	小児がん	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	662-673
正木英一	小児がん	北原規、相羽恵介	化学放射線療法プラクティカルガイド	南山堂	東京	2009	266-274

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kikuchi A, <u>Makimoto A</u> , et al.	A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome.	Int J Hematol	90	492-500	2009
Oue T, <u>Okita H</u> , et al.	Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS Group.	Pediatr Surg Int.	25	923-9	2009
<u>大喜多 肇</u> , 秦 順一	ウイルムス腫瘍 (特集: 小児疾患における臨床遺伝学の進歩)	小児科	50 (7)	1115-20	2009

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 青年急性リンパ性白血病に対して小児プロトコルを適用すべきか？

牧本 敦

### EBMステップ①：青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？

#### クリニカルシナリオ

18歳男性、遷延する発熱を愁訴とし、血液検査および骨髄検査にて急性リンパ性白血病と診断される。正常核型、初発時白血球数 $12,000/\mu\text{L}$ と、年齢以外の予後不良因子はない。ファーストライン治療として成人用レジメンを使用すべきか、小児用レジメンを使用すべきか？

#### バックグラウンド

小児急性リンパ性白血病 (ALL) の予後は、無病生存率で80%に達するほど良好であり、一方、成人ALLの予後はたとえ骨髄移植を併用したとしても満足のできるものではない。発症時年齢がALLの最も強力な予後因子の一つであることはよく知られている。フィラデルフィア染色体などの他の生物学的予後因子の影響を調整して解析しても、なお、発症時年齢が高くなるほどALLの生存率は低下する。一方、15歳または高校入学を境に担当専門科が小児科から内科に替わる医療機関が大多数であるため、青年層においては、もう一つの強力な予後因子である治療法が異なることになる。近年、欧米では青年期の悪性腫瘍の特殊性が

注目され、“Adolescent and Young Adult (AYA)” oncologyという領域を形成するに至った。特に小児の臨床試験と成人を対象とする臨床試験の両方に適格となる16～21歳の年齢の患者において、なされた治療による生存率の差が各国より報告され、この年齢層への適切な治療方針の決定が切望されている。わが国の日常診療の現状では、15歳以上の患者を受け入れることのできる小児病棟を持つ医療機関が限られているため、青年ALLは血液内科において、血液内科医師が慣れた治療方針で治療されることがほとんどであると推測される。このため、小児用レジメンで治療した青年ALLのデータは少なく、現時点でわが国における優劣を決定することはできない。

### EBMステップ②：青年急性リンパ性白血病に対するレジメンの比較に関するcurrent best evidence (表1)

#### 1. 青年急性リンパ性白血病に対する小児および成人の臨床試験成績の包括的レビュー<sup>1)</sup>

##### ◎ 目的

青年ALLに対し、治療成績、小児用レジメンと成人用レジメンの比較、リスク・ベネフィットのバランスなどについて探索するために、これまでの臨床試験成績を基に包括的レビューを行った。

##### ◎ 方法

本調査における青年期 (adolescent) の定義は15～21歳とした。アウトカム指標は生存率 (OS)、および、無イベント生存率 (EFS) または無病生存率 (DFS) とした。Medline, Embase, Cochraneなどのデータベースから、小児または成人のALLを対象とした臨床試験を抽出した3,924件から、検

●青年急性リンパ性白血病に対する小児および成人の臨床試験成績の比較研究(表1)

報告者	試験略称	実施期間	対象症例数	CR	OS	EFS	DFS
①Fiere	FRALLE 83*	1983~1987	48	89	-	47.5 (6 yrs)	-
	LALA 85	1983~1987	31	87	-	32 (4 yrs)	-
②Boissel	FRALLE 93*	1993~1999	77	94	78	72	67
	LALA 94	1994~2000	100	83	45	49	41
③Stock	CCG 1800 series*	1989~1995	196	96	-	64 (6 yrs)	-
	CALGB	1988~1998	103	93	-	38 (6 yrs)	-
④Testi	AIEOP ALL 95, 2000*	1996~2003	150	94	80	-	-
	GIMEMA ALL0496, 2000	1996~2003	95	89	71	-	-
⑤de Bont	DCOG 6-9*	1985~1999	47	98	-	69 (5 yrs)	71 (5 yrs)
	HOVON ALL-5, ALL-18	1985~1999	44	91	-	34 (5 yrs)	37 (5 yrs)
⑥Chessells	UKALL X*	1985~1990	238 (10~14歳)	-	72	-	49 (5 yrs)
	UKALL Xa	1985~1992	200 (15~19歳)	-	60	-	35 (5 yrs)

\*小児対象の臨床試験

CR:完全寛解率, OS:生存率, EFS:無イベント生存率, DFS:無病生存率

①Blood 1990:76:270a ②J Clin Oncol 2003:21:774 ③Blood 2008:112:1646 ④Blood 2004:104:1954a  
⑤Leukemia 2004:18:2032 ⑥Leukemia 1998:12:463

索語によって620件まで絞り込みを行った。さらに1980~2000年に実施、かつ、5年以上の追跡が行われたものを選択し、青年サブグループの治療成績データのない成人臨床試験は除外すると、解析対象の報告は48件となった。これを以下の4つのグループに分類した(括弧内はそれぞれの報告件数)。

グループ1(表1①~⑤):同時期に行われた小児および成人の別々の臨床試験から、同じ年齢のサブグループを抽出して行った比較研究(5)

グループ2:小児の臨床試験(25)

グループ3:成人の臨床試験(12)

グループ4(表1⑥):小児および成人に同レジメンを使用し、同時並行に実施された臨床試験(1)

●結果

グループ1の比較研究では、すべての研究において、小児臨床試験の青年群で治療成績が良好であり、EFSで15~35%の差があった。唯一、多変量解析が行われた表1②の研究では、発症時白血球数が50,000/ $\mu$ L以上、および、治療レジメンの二つが独立した予後因子であるとされた。概して、小児レジメンでは、成人レジメンに比較して、ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼが

より大量に使用されていた。グループ2およびグループ3の解析では、小児、成人それぞれの臨床試験における年齢と治療成績の関連が確認された。さらに、治療レジメンが同様であるグループ4の多変量解析では、年齢が最も重要な予後因子とされ、他の因子(白血球数、性別、骨髄芽球割合、治療)が同じであれば、20歳の患者は10歳の患者の2倍の治療失敗リスクがあるとされた。

●結論

検証的なランダム化比較試験の結果は存在しないものの、青年ALL患者が小児レジメンで治療されることによって治療成績としては利益を受ける可能性が高い。しかし、青年ALL患者に小児レジメンを用いた際には、小児患者よりも重度の治療毒性が出現すると考えられ、治療最適化を目的とした臨床試験が必要である。

2. 国内単施設の青年急性リンパ性白血病ケースシリーズによる小児レジメンの有効性と毒性の観察<sup>2)</sup>

●目的

他院の血液内科から紹介された青年ALLケースシリーズにおいて、小児レジメンによって治療を行った6症例の毒性および経過を観察し、安全性



と実行可能性について検討する。

#### 方法

対象は、他院の血液内科で初期治療を開始された後、2001年2月から2003年7月の間に紹介転院となった16～19歳のB前駆細胞型ALL 3例およびT細胞型ALL 3例。転院後、CCG-1882(表1③)の治療レジメンに準じた治療を行った。

#### 結果

grade 3以上の有害事象は血液毒性と感染症で、grade 3の感染症3例のうち2例は真菌性肺炎であった。維持療法中の2例にステロイドに起因す

ると考えられる大腿骨頭壊死を認めた。真菌性肺炎のために治療が遅延した2例で中枢神経再発を認めたが、いずれも第二寛解を維持しており、6例全例が無病生存中である。

#### 結論

青年ALLに対する小児レジメンの応用では、感染症および大腿骨頭壊死が特異的な問題であり、今後の検討課題であるが、第一寛解期での骨髄移植を行わずに治療成績の改善が期待される治療方針と考えられた。

### EBMステップ③：青年急性リンパ性白血病に対するレジメンの比較に関するevidenceの総括と考察

以上のエビデンスを総合的に考察すると、国や研究グループにかかわらず、青年ALLの治療において小児レジメンによる治療が成人レジメンによる治療よりも、より良いEFS/DFSを示していることは明白である。表1に含まれる小児臨床試験グループのほとんどが、Berlin-Frankfurt-Munster型の治療骨格を持つ小児レジメンによるプロトコル治療を設定しており、成人レジメンとの差は単純な薬剤の用量強度の差とはいえない<sup>2-6)</sup>。寛解導入療法、地固め療法、中間維持療法、再寛解・再強化療法、維持療法という一連のブロック治療の流れが重要であり、特に成人レジメンにはない再寛解・再強化療法がEFS/DFSの向上に貢献している可能性が強い。

個々の薬剤では、ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼが小児レジメンで大量に使われる傾向がある反面、アントラサイクリン系薬剤、大量シタラビン療法、アルキル化薬の使用は小児レジメンでは限定されている<sup>2-5)</sup>。ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼは、年齢の高

い患者ほど耐用性が悪くなることが知られている薬剤であり、これらの大量使用によってEFS/DFSの改善、すなわち再発率の低下が得られる一方で、わが国のケースシリーズでも経験されているような重症感染症や大腿骨頭壊死<sup>2,7)</sup>、および日常生活に影響を与えるような神経毒性の発生に関与していることは明らかであり、小児レジメンで治療された青年ALL患者では寛解導入療法中および寛解導入後の治療関連死亡率が高いこともよく知られている<sup>8)</sup>。

さらに、有効性と安全性を担保するための要素として、レジメンの遵守、特有の副作用の管理、青年患者の心理社会的ケア、など、医療機関および医療チームとしての成熟が求められる。必ずしも数の多くない青年ALL患者の診療において、上記エビデンスのみを根拠に、安易に小児レジメンを応用することは慎まれるべきであり、現状では、十分な小児白血病の治療経験を持ち、かつ青年患者のケアに慣れた医療機関・医療チームでのみ実行可能な治療と考えるべきである。

## EBMステップ④：最善の診療

- 海外の臨床試験設定における青年ALLの治療において、小児レジメンによる治療が成人レジメンによる治療よりも、より良い無イベント生存率あるいは無病生存率を示していることは明白であるが、実地診療への応用は時期尚早と考えざるを得ない。
- 青年ALLに対する成人レジメンの使用の安全性は確認されている反面、有効性は満足できるものではない。一方で、治療成績に勝る小児レジメンの毒性の高さは無視できないため、青年ALLに対する最適な治療開発を目指した臨床試験の実施が必要である。
- わが国の青年ALLにおける小児レジメンの有効性と安全性に関するデータは限られており、個々の患者の特性、治療を行う医療機関および医療チームの力量などによって治療結果が大きく影響を受ける可能性があるため、現時点では個別の状況に配慮した慎重な治療選択が必須である。

### 文献および推奨する review

[推奨する review]

- 1) Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 748-756

[reference]

- 1) Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 748-756
- 2) 辻 尚子, 牧本 敦, 渡辺温子, 他. 血液内科での成人型初期治療後に小児型化学療法を行った思春期急性リンパ性白血病 (ALL) の6例. *日小血会誌* 2007 ; 21 : 232-237
- 3) Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008 ; 112 : 1646-1654
- 4) Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 774-780
- 5) de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescent with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs. adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004 ; 18 : 2032-2035
- 6) Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia : MRC UKALL X and XA compared : a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* 1998 ; 12 : 463-473
- 7) Burger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis : A treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) —Experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005 ; 44 : 220-225
- 8) Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood : The St. Jude experience. *Cancer* 2004 ; 101 : 1677-1684

# 14 小児がん

## はじめに

小児がんは、15歳以下の小児期に発症する悪性腫瘍の総称で、造血器腫瘍、中枢神経腫瘍、その他の固形腫瘍の3つに大別され、組織学的に細分化すれば50種類以上の多種にわたるがん種の集合体を指す。高悪性度の腫瘍が多く、進行や進展が早いために診断時すでに進行期にあるものも多いが、化学療法や放射線療法に高感受性であるために、初期治療では常に治癒を目指した集学的治療を行うことが基本である。本稿では、このような小児がんの特性に鑑み、その薬物療法の特徴と最近の動向について概説する。

## 1. 造血器腫瘍における治療開発の動向

小児造血器腫瘍に対する治療は、1940年代後半のFarberらによる葉酸代謝拮抗剤の開発に端を発し、その都度開発された薬剤をうまく併用することによって治療成績を高めてきた。この分野では、1980年代後半には現在の治療骨格がほぼ確立しており、一部を除き長期生存割合は80%以上に達しているため、新たな方向性は以下の4点に集約される。なお、急性骨髄性白血病(AML)の5年生存割合は50%程度にとどまり、治療の成熟度が他の疾患ほどは高くない<sup>1)</sup>のが現状であり、このためAMLに対する同種造血幹細胞移植の役割は大きい。

### 1) 低毒性治療を目指した併用療法の最適化

いくつかの重要な臨床試験では、毒性の高い治療

をより低毒性の治療と比較しても、治療成績が劣らないことが示されてきた。以下に3つの代表的な例を示す。

急性リンパ性白血病(ALL)に対する寛解後強化療法では、再寛解導入・再強化療法(delayed intensification: DI)を2回繰り返すことが治療成績改善につながると考えられていたが、高リスクALLにおいて治療への初期反応が良好な群に対するランダム化比較試験によって、この群に対するDIの2回目を行う利益はないとされた<sup>2)</sup>。

高悪性度B細胞性悪性リンパ腫の治療で必須とされている大量メトトレキサート療法について、一期的に切除可能であった例(R1)およびLDH値が500 IU/l未満の非進行例(R2)に対するランダム化比較試験で、毒性の強い24時間持続投与と毒性の弱い4時間投与では差がなく、また、R2群では1g/m<sup>2</sup>の用量を採用し、5g/m<sup>2</sup>の用量で治療された歴史対照と比較して治療成績は劣らなかった<sup>3)</sup>。

ステージⅢ、Ⅳのリンパ芽球性リンパ腫の治療で、これまでは予防的な脳脊髄への放射線療法が行われたが、診断時に中枢神経浸潤のない症例では放射線療法を行わなくても中枢神経再発率は上がらないことが示唆された<sup>4)</sup>。

### 2) 造血幹細胞移植の役割の再考

新規発症AMLの高リスク群、再発造血器腫瘍の症例に対しては、根治を目指すことのできる唯一の治療法として、依然大きな役割を担っている。しかしながら、近年、その適応は次第に限定されてきており、フィラデルフィア染色体陽性ALL、乳児白血

病など、かつては第一寛解期の同種造血幹細胞移植が必須と考えられていた疾患についても、化学療法のみで治療するような臨床試験が標準的となっている。前者では前述のようなイマチニブの併用療法<sup>5)</sup>、後者では用量強度を高めた治療法<sup>6)</sup>や AML と AML の治療薬剤を共に使用するようなレジメン<sup>7)</sup>の開発が行われている。

### 3) 新規薬剤の導入

現時点では、再発症例に対する有効性が確認された時点の薬剤が多いが、造血器腫瘍における同種造血幹細胞移植の有効性を考慮すると、標準薬剤による寛解導入不能症例に対して寛解導入を期待できる新規薬剤の役割が大きいといえる。ALL に対するクロファラビン<sup>8)</sup>、および T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫および T 細胞性 ALL に対するネララビン<sup>9)</sup>は、共に、再発症例において 30% 以上の有効率を示し、今後の併用療法の開発が期待される薬剤である。また、分子標的薬剤として、CD20 陽性悪性リンパ腫に対するリツキサン<sup>10)</sup>、AML に対するゲムスズマブオゾガマイシン<sup>11)</sup>、などは、他の薬剤との併用療法がファーストライン治療の一部となる可能性を残している。

イマチニブは、慢性骨髄性白血病に対する標準治療としての地位を確立しつつあるが、小児例で血縁ドナーが存在する場合には、依然、同種 SCT を選択する場合も多い<sup>12)</sup>。フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対するイマチニブの役割はまだ確立しておらず、寛解導入療法・強化療法<sup>5)</sup>や SCT 前処置での併用薬剤、または、同種 SCT 後の維持療法として実地診療が行われている<sup>12)</sup>。

### 4) 支持療法の開発

新規発症造血器腫瘍患者に対する初期治療時にリスクの高い高尿酸血症の予防薬としてのラスブリカーゼは、国内治験が終了し、現在、製造販売承認のための審査が進行中である<sup>13)</sup>。新たな制吐剤であるアプレピタント<sup>14)</sup>の開発がわが国で計画されており、この他、大量メトトレキサート療法での血中濃度遷延時の薬剤であるボラキサーゼ<sup>15)</sup>についても国内における開発が切望されている。

## 2. 固形腫瘍における治療開発の動向

小児固形腫瘍については、腫瘍発生母地の組織発生的成熟度に応じて、芽腫、肉腫、その他に大別できる。これらは厳密には薬剤感受性も異なるが、基本的には 1970 年代に開発された薬剤で構成されており、骨髄毒性の少ないビンクリスチンを基本として他の殺細胞性薬剤を 2~4 剤組み合わせるレジメンが主流である。

### 1) 基本的な薬剤選択

腎芽腫は、小児固形腫瘍のなかでも最も化学療法高感受性で、早期に治療開発が進められたがん種であり、ビンクリスチンにアクチノマイシン D、および、進行期の腫瘍に対してはこれらにドキソルビシンの追加が推奨される。横紋筋肉腫、ユーイング肉腫に関しては、これらの薬剤に殺細胞性の強いシクロホスファミドを併用する。一方で、骨肉腫、神経芽腫、肝芽腫に関しては、殺細胞性薬剤としてシスプラチンが基軸となり、ドキソルビシンが併用されることが多い。骨肉腫にはもう一つのレジメンとして大量メトトレキサート療法が組み合わせて施行されることが多く、神経芽腫では 1960 年代からビンクリスチン、シクロホスファミドの併用が使用されていたために、高リスク群ではこれを加えた 3-4 剤併用レジメンの繰り返しが基本となっている。

### 2) 1980 年代以後の薬剤開発

小児固形腫瘍の個々の発生頻度は少なく、病理組織学的にも小円形細胞腫瘍であるなどの共通点が多いため、新薬の開発では小児固形腫瘍としてがん種を絞らない早期開発が進められている。1980 年代に開発されたイホスファミドとエトポシドの併用療法 (IE 療法) は、再発小児固形腫瘍に対して 30~50% の奏効率を示し<sup>16,17)</sup>、これにカルボプラチンを加えた 3 剤併用の ICE 療法は、レジメンにかかわらず 50% 以上の奏効率と比較的高い 1~2 年生存率を示している<sup>18-20)</sup>。IE 療法は、限局性ユーイング肉腫においては第Ⅲ相臨床試験のサブグループ解析により標準的なファーストライン治療(ただしビンクリ