

Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Dec;19(12):1690-4.

3) Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol.* 2013 Aug;98(2):223-30.

4) Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M, Okamura J. Gonadal function in patients with severe aplastic anaemia and refractory cytopenia of childhood who undergo bone marrow transplantation after receiving 3-Gy total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. *Br J Haematol.* 2013 Oct;163(1):127-9.

5) Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, Yabe H, Inoue M, Kigasawa H, Inagaki J, Koh K, Hashii Y, Tauchi H, Suminoe A, Kikuta A, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Fukuda T. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Sep;48(9):1173-8.

6) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa

A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1513-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究補助金
(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

小児固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

分担研究者 細野 亜古 国立がん研究センター東病院

研究要旨 ドラッグ・ラグの解消と小児固形腫瘍新規治療薬の開発スキームの確立にむけて「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 VNL+CY 対 TMZ+VP ランダム化第 II 相試験」に参加した。今年度は昨年登録した症例の治療を継続した。

A. 研究目的

多数回再発小児悪性固形腫瘍に対してテモゾロマイド(TMZ)は経口エトポシド(E)との併用(TmE)、ビノレルビン(VNL)は経口シクロホスファミド(CY)との併用(VnC)について、TmE→VnCとVnC→TmEのいずれがより良いQOLで長期生存可能かをランダム化第II相選択デザインで検討する。レジメン毎にそれぞれの第II相試験として高度医療化を目指す。

B. 研究方法

3歳以上30歳以下の神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍で、組織学的に診断が確定しているもの。標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴があるもの。ビノレルビン、テモゾロマイド投与歴、14日以内の抗悪性腫瘍薬の投与、あるいは手術歴、放射線治療歴がないもの、長径8mmの錠剤の内服ができる、EOGのPSが0-2のもの、本人あるいは代諾者の同意が書面で得られたもの。また、治療に支障をおよぼす重篤な合併症がないものを対象とする。

対象症例に対し、割りつけられた群がA

群であればレジメン1(VNR(点滴静注)+CY(内服))を、B群であればレジメン2(TMZ+VP:いずれも内服)を開始する。レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止基準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始基準を満たした後にA群であればレジメン2を、B群であればレジメン1を開始し、レジメン中止基準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。

(倫理面への配慮)

個人データ管理方法:この試験に参加された場合、患者さまのカルテ番号・イニシャル・生年月日が国立成育医療センター臨床研究センターに登録される。この際、個人データは登録コードを用いて全て暗号、匿名化される。このデータは研究目的以外には使用しない。パソコンで個人情報使用時は、インターネット接続から切り離す。また、パソコン内にデータを保存しないようにして、指紋認証USBに保存して鍵をかけて保管する。研究発表、論文化などは、個人が特定できないように行う。研究終了後は、個人に関わる記録データは消去し、記録文書、メモ類は全てシュレッダーなどで粉砕処理する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意

を得る方法：専用の説明文書を用いる。

未成年者を含む場合の代諾等の方法：代諾者用の説明文書を用いる。

C. 研究結果

平成22年9月に国立がん研究センター東病院倫理審査委員会で承認された。本年度は昨年度に登録されたユーイング肉腫の1症例の治療を継続した。しかし、平成23年4月に腫瘍が増悪し、レジメン2より1に変更、1か月後には更に腫瘍が増大し試験治療終了となった。

D. 考察

登録例の試験治療は重篤な有害事象なく遂行できたものの癌性疼痛の増悪と全身状態の悪化を認め試験中止とせざるを得なかった。しかし、脳転移があったにも関わらず、極めてQOLの良い状態で治療を継続することが出来た。

E. 結論

登録終了となった。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

実施ならびに予定なし

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 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

「稀少疾患の臨床試験における生物統計学的手法の確立に関する研究」

研究分担者 吉村 健一 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター 特命准教授

研究要旨 小児癌を含む稀少疾患領域において実施する早期試験、特に第 II 相試験に求められる要素に基づいて、現在実施中の臨床試験のデザインを適用事例として、ベイズ法の利用可能性について検討した。その結果、試験目的に応じて適切な試験性能をもつことが確認できた。

A. 研究目的

小児癌を含む稀少疾患を対象とする臨床試験におけるデザインおよび統計解析法に関する生物統計学的手法の確立を研究目的とする。本年度は、昨年度までに実施した検討に基づいて、小児がん領域で実施する第 II 相試験におけるベイズ法の利用可能性について検討する。

B. 研究方法

昨年度に実施した小児癌を含む稀少疾患領域において実施する早期試験、特に大規模検証試験 (第 III 相試験) の前段階として実施される第 II 相試験に求められる要素を整理した結果に基づき、小児がん領域で実施する第 II 相試験におけるベイズ法の利用可能性について、現在実施中の臨床試験を適用事例として検討する。具体的には、当該試験においてベイズ法を用いて、結果の解釈を行った場合に、どのようなメリットが得られるのかについて検討を行う。

現在実施中の試験の概要は以下である。

・試験目的：増悪・再発後で既存薬 (適応薬および準適応薬) での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、外来治療可能な 2 レジメン (VNR+CY、TMZ+VP) のいずれから始めた場合により

長期の生存が得られるかについて検討する。

- ・試験デザイン：第 II 相 (選択デザイン)
- ・primary endpoint：全生存期間
- ・症例数 (改定前)：45 例
- ・症例数 (改定後)：75 例
(倫理面への配慮)

臨床試験デザインの検討に際しては、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) をはじめとする関連するガイドラインを遵守することとし、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

C. 研究結果

本試験の主たる目的は、再発小児固形腫瘍患者を対象として、外来治療可能な 2 レジメンである VNR+CY、TMZ+VP の何れから開始する治療が有望な治療戦略であるかを評価することにある。つまり後期第 II 相試験として、有望な治療を選択し、有望でない治療法を除外することある。この観点から、本試験で試験計画時に採用した選択デザインは有用なアプローチであったと考えられる。

本試験で両群に期待する 1 年生存率は、改訂後の実施計画書に基づくと、中央生存期間として設定した 9 か月から換算すると 39.7% である。また、生存期間中央値がそ

それぞれ12か月と9か月である場合を想定し、群間で10%程度の差がある場合に優れた治療を選択できる確率（選択確率）を80%以上と設定して、各群35例、両群併せて70例を必要症例数とした。なお、更に若干の解析除外例を考慮し、本試験の目標登録症例数は75例とした。

ここで生存期間をエンドポイントとするものの、一般性を失わず簡単のため2項分布を想定し、実際に2群（それぞれA群、B群）の1年生存率が以下のように得られた状況を想定する。

- ・ A群：17/35=48.5%
- ・ B群：14/35=40.0%

A群がB群を約10%上回る想定であり、試験前の想定には矛盾しない。

ここで上記の結果が得られた下で、無情報事前分布としてベータ分布 $\text{beta}(1, 1)$ を利用することとする。ベイズの定理に基づいて、各群の事後分布を求めると分布の共役性から以下のベータを得ることが出来る。

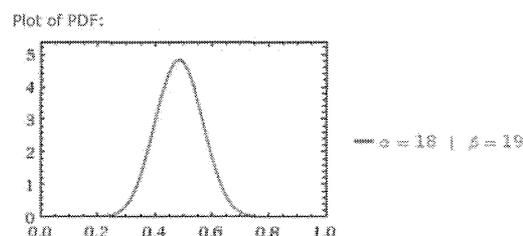
- ・ A群： $\text{beta}(18, 19)$
- ・ B群： $\text{beta}(15, 22)$

それぞれ確率密度関数を図1aおよび1bに示した。

事後分布に基づけば、臨床的仮説に対する確率を明示的に得ることも可能となる。例えば、B群に比べて約10%上回る結果を得たA群について、B群の点推定値である1年生存率40%を下回る確率を求めると14.6%となる。一方、1年生存率40%を以上となる確率は85.4%である。また、B群についても同様に求めることが可能であり、A群の点推定値である1年生存率48.5%を上回る確率を求めると16.2%となり、また一方で1年生存率48.5%を下回る確率を求めると83.8%となる。本試験で採用した選択デザインでは、点推定値が少しでも良い群が次相の検証試験の試験群としてより適

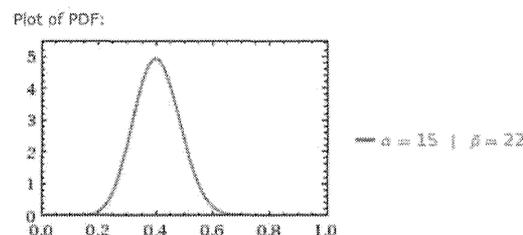
切であるという質的評価のみを可能とするが、結果の解釈の上で更にベイズ的なアプローチを導入すれば事後確率を用いた明示的な量的評価までも可能となる。

図 1a. $\text{beta}(18, 19)$



中央値 0.485
平均 0.486
標準偏差 0.081

図 1a. $\text{beta}(15, 22)$



中央値 0.400
平均 0.405
標準偏差 0.080

D. 考察

稀少性に依存せず、がん領域の第II相試験では頻度論に基づくデザインが専ら用いられてきた。現在進行中の試験でも、米国NCIのSimonらが提案した選択デザインを用いて頻度論的なデザインが採用されている。頻度論は検証試験に向くアプローチであり、 α エラーおよび β エラー等を明示的に制御することを可能とする一方で、結果の解釈に限界があり、探索的試験に求められる要件を必ずしも十分に満たしているとはいえない。小規模探索的試験として実施した第II相試験で得られた結果を最大限

に活用することにより、次相となる検証試験の成功確率を上げることが求められる。頻度論とは異なり、ベイズ法を用いた場合、確率を直接的かつ直感的に解釈することが可能となる。本研究結果で一例として示した通り、事後分布を用いて、研究者のもつ研究仮説に直接的に結びつくような指標として確率を提示することも可能となる。検証試験ではなく探索的試験である場合、また罹患率の低い希少がんを対象とする場合、ベイズ法の有用性はより高いことが示唆される。

ただし、これまで実施された多くの臨床試験は、当該試験が探索的であるか検証的であるか、対象とする疾患が希少であるか否か等に依存せず、専ら頻度論的アプローチが利用されてきたため、現実の問題に対するベイズ法の実行可能性については我々の経験は必ずしも十分ではない。ベイズ法の適切に用いていくためには、実例を逐次蓄積して、本法の利点・欠点などについて、特に現実の問題に対して整理を深めていく必要がある。

E. 結論

小児癌等稀少疾患領域において実施する早期探索試験においては、小規模探索的試験として実施した第II相試験で得られた結果を最大限に活用することが求められる。このような状況では、より効率的かつ直感的なアプローチとしてベイズ法の有用性が高いと考えられる。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

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
康勝好	急性リンパ性白血病(小児)	直江知樹、堀部敬三監修	急性リンパ性白血病(小児)	メディカルサイエンスインターナショナル	東京	2013年	315-326

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
Koh K, Kato M, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Iinase as early intensification with intermediate-risk paediatric acute lymphoblastic leukaemia: results of randomized trial TCCSG study L99-15. Ohara A.	No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk paediatric acute lymphoblastic leukaemia: results of randomized trial TCCSG study L99-15.	Br J Haematol.	164	376-83	2014
Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Maki moto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A	Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukaemia.	Leuk Res.	38	42-48	2014
Yasui N, Adachi N, Kato M, Koh K, Asanuma S, Sakata H, Hanada R.:	Cisplatin-induced Hearing Loss: The Need for a Long-term Evaluation System.	Pediatr Hematol Oncol.		[Epub ahead of print]	2013
Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K.	Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant.	19	1690-4	2013

Takahashi H, Kato M, Kikuchi A, Hanada R, Koh K	Delayed short-term administration of granulocyte colony-stimulating factor is a good mobilization strategy for harvesting autologous peripheral blood stem cells in pediatric patients with solid tumors.	Pediatr Transplant.	17	688-93	2013
Akiyama K, Koh K, Mori M, Sekinaka Y, Seki M, Arakawa Y, Hayashi M, Kato M, Oguma E, Nishimoto H, Hanada	Association between Chiari malformation and bone marrow failure/myelodysplastic syndrome.	Br J Haematol.	163	411-2	2013
Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Kikuchi A, Komiyama T	Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients.	Leuk Lymphoma		[Epub ahead of print]	2013
Kato M, Koh K, Oshima K, Oguma E, Uchida H, Kishimoto H, Kikuchi A, Hanada R	Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney.	Pediatr Int.	55	245-8	2013
Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukuyama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S	Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array.	Cancer Sci.	104	856-64	2013
Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohtani H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S	PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor.	Pediatr Blood Cancer	60	1513-9	2013
Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K	Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS due to acquired uniparental disomy.	J Pediatr	162	1285-8	2013

Yasui N, Koh K, Kato M, Park MJ, Tomizawa D, Oshima K, Uchisaka N, Gocho Y, Arakawa A, Seki M, Oguma E, Kishimoto H, Watanabe S, Kikuchi A, Hanada R	Kasabach-Merritt phenomenon: a report of 11 cases from a single institution.	J Pediatr Hematol Oncol.	35	554-8	2013
安井 直子, 加藤元博, 森 麻希子, 秋山 康介, 関正史, 高橋 寛吉, 高野 忠将, 田中理砂, 康 勝好, 大石 勉, 花田 良二	腫瘍崩壊症候群様の経過をたどり死亡した慢性活動性EBウイルス感染症.	日本小児血液・がん学会雑誌	2	253-7	2013
関 正史, 康 勝好, 外山 大輔, 牛腸 義宏, 加藤元博, 永利 義久, 岸本 宏志, 菊地陽, 花田 良二	当院で経験した小児不応性血球減少症(RCC)の5例に関する検討.	日本小児血液・がん学会雑誌	2	198-202	2013
加藤 元博, 康 勝好, 菊地 陽, 花田 良二	小児期に同種造血幹細胞移植を受けた再生不良性貧血患者の成人後の健康・生活状態に関する横断的調査研究.	日本造血細胞移植学会雑誌	2	70-74	2013
荒川 ゆうき, 康勝好, 松野 良介, 荒川 歩, 関中佳奈子, 加藤 元博, 花田 良二	小児特発性発作性寒冷血色素尿症の4例.	日本小児科学会雑誌	117	897-900	2013
關中 悠仁, 康勝好, 秋山 康介, 森 麻希子, 安井直子, 関 正史, 高橋 寛吉, 加藤元博, 永利 義久, 花田 良二	急性骨髓性白血病として発症し、化学療法後に寛解を得て臍帯血移植を施行したFanconi貧血の1例.	日本小児血液・がん学会雑誌	1	105-109	2013
安井 直子, 荒川歩, 加藤 元博, 康 勝好, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 高橋 寛吉, 永利 義久, 花田 良二.	AML型の多剤併用化学療法が有効であったEBウイルス関連血球貪死症候群の1例.	日本小児血液・がん学会雑誌	1	100-104	2013
三井 千佳, 山崎あけみ, 前田 尚子, 堀部 敬三, 浅見 恵子, 原 純一, 井田 孔明, 康 勝好, 小澤 美和, 真部 淳, 上別府 圭子	思春期がん経験者のQOLと病気に関する自己開示.	日本小児血液・がん学会雑誌	1	79-84	2013

加藤 元博, 康 勝 好, 永利 義久, 菊地 陽, 花田 良 二	同種造血幹細胞移植後 に再発した急性白血病 の臨床経過.	日本小児血 液・がん学会雜 誌	1	50-54	2013
高橋 寛吉, 康 勝 好, 安井 直子, 森 麻希子, 秋山 康介, 関 正史, 加藤 元博, 永利 義久, 花田 良二	5g/m ² 大量メトトレキサ ー卜療法的安全性に関する 検討.	日本小児血 液・がん学会雜 誌	1	38-42	2013
高橋 寛吉, 康 勝 好, 加藤 元博, 磯部 清孝, 安井 直子, 森 麻希子, 秋山 康介, 菊地 陽, 花田 良二	E.coli asparaginaseに過 敏反応を示した小児急 性リンパ性白血病に対す るErwinia asparaginaseの 安全性の検討.	臨床血液	54	370-77	2013

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 (臨床研究推進研究事業))

小児固形腫瘍領域で
欧米臨床導入済みの国内適用外抗腫瘍薬の
エビデンス確立のための研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 淳

印刷：(株)新潟印刷

