

completion of well-designed phase III randomized trials. It is to be hoped that researchers worldwide will investigate a variety of administration schedules and not simply mimic what others have done, so that clinically important agents will not be missed. The future of topotecan and irinotecan administration is not yet resolved.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are deeply grateful to Mrs. C. Yenches for editorial assistance and to Dr. A. Shimada, Gunma Children's Medical Center, for their contributions to the study.

#### AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors indicated no potential conflicts of interest.

#### REFERENCES

- [1] 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. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-73.
- [2] Kawa K, Ohnuma N, Kaneko M, *et al.* Long-term survivors of advanced neuroblastoma with MYCN amplification: A report of 19 patients surviving disease-free for more than 66 months. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3216-20.
- [3] Raney RB, Anderson JR, Barr FR, *et al.* Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215-20.
- [4] Stevens MCG. Rhabdomyosarcoma. In: Voûte PA, Kalifa C, Barrett A, eds. *Cancer in Children: Clinical Management*. Oxford, Oxford University Press, 1998; 193-215.
- [5] Makino S, Kashii A, Kanazawa K, Tsuchida Y. Effects of newly introduced chemotherapeutic agents on a cytogenetically highly malignant neuroblastoma, xenotransplanted in nude mice. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 612-6.
- [6] Choi SH, Tsuchida Y, Kamii Y, Yang HW, Komuro H, Makino S. Effects of paclitaxel, fitemustine, irinotecan, mitomycin C, ifosfamide and bleomycin on a highly malignant xenotransplanted neuroblastoma. *Cancer J* 1996; 9: 323-8.
- [7] Ikeda H, Tsuchida Y, Wu JG, *et al.* Antitumor effects of fitemustine and busulfan against a human neuroblastoma xenograft. *Oncol Rep* 2000; 7: 1265-8.
- [8] Gottlieb JA, Luce J. Treatment of malignant melanoma with camptothecin (NSC-100880). *Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 103-5.
- [9] Kingsbury WD, Boehm JC, Jakas DR, *et al.* Synthesis of water soluble (aminoalkyl) camptothecin analogues: Inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. *J Med Chem* 1991; 34: 98-107.
- [10] Houghton PJ, Cheshire PJ, Myers L, Stewart CF, Synold TW, Houghton JA. Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 229-39.
- [11] Kaneda N, Nagata H, Furuta T, Yokokura T. Metabolism and pharmacokinetics of the camptothecin analogue CPT-11 in the mouse. *Cancer Res* 1990; 50: 1715-20.
- [12] Pratt CB, Stewart C, Santana VM, *et al.* Phase I study of topotecan for pediatric patients with malignant solid tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12: 539-43.
- [13] Vassal G, Pondarre C, Boland I, *et al.* Preclinical development of camptothecin derivatives and clinical trials in pediatric oncology. *Biochimie* 1998; 80: 271-80.
- [14] Tanizawa A, Fujimori A, Fujimori Y, Pommier Y. Comparison of topoisomerase I inhibition, DNA damage, and cytotoxicity of camptothecin derivatives presently in clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 836-42.
- [15] Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JD, *et al.* Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low doses in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36: 393-403.
- [16] Pawlik CA, Houghton PJ, Stewart CF, Cheshire PJ, Richmond LB, Danks MK. Effective schedules of exposure of medulloblastoma and rhabdomyosarcoma xenografts to topotecan correlates with *in vitro* assays. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1995-2002.
- [17] Zamboni WC, Stewart CF, Thompson J, *et al.* Relationship between topotecan systemic exposure and tumor response in human neuroblastoma xenografts. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 505-511.
- [18] Rowinsky EK, Verwij J. Review of phase I clinical studies with topotecan. *Semin Oncol* 1997; 24: S20-3-S20-10.
- [19] Dennis MJ, Beijen JH, Grochow LB, van Warmerdam LJ. An overview of the clinical pharmacology of topotecan. *Semin Oncol* 1997; 24: S5-12-S5-18.
- [20] Rodriguez-Galindo C, Radomski K, Stewart CF, Furman W, Santana VM, Houghton PJ. Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 385-402.
- [21] Furman WL, Baker SD, Pratt CB, Rivera GK, Evans WE, Stewart CF. Escalating systemic exposure of continuous infusion topotecan in children with recurrent acute leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1504-11.
- [22] Tubergen DG, Stewart CF, Pratt CB, *et al.* Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 352-61.
- [23] Zamboni WC, Santana VM, Gajjar A, *et al.* Pharmacokinetically guided dose adjustment reduces variability in topotecan (TPT) systemic exposure in children with solid tumors. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A717.
- [24] Santana VM, Zamboni WC, Gajjar A, *et al.* Pharmacokinetically guided use of topotecan (TPT), given (daily  $\times 5$ )  $\times 2$ , in children with relapsed solid tumors. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A1839.
- [25] Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, *et al.* Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2233-7.
- [26] Creemers GJ, Bolis G, Gore M, *et al.* Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: Results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3056-61.
- [27] Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, *et al.* Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1552-7.
- [28] Armstrong D, Rowinsky E, Donehower R, *et al.* A phase II trial of topotecan as salvage therapy in epithelial ovarian cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A769.
- [29] Ten Bokkel Huinik WW, Gore M, Bolis G, *et al.* A phase II trial of topotecan for the treatment of relapsed advanced ovarian carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A768.
- [30] Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, *et al.* Topotecan, a new active drug, vs. paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma: International Topotecan Study Group Trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A765.
- [31] Gordon A, Bookman M, Malstrom H, *et al.* Efficacy of topotecan in advanced epithelial ovarian cancer after failure of platinum and paclitaxel: International Topotecan Study Group Trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A763.
- [32] Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, *et al.* Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2090-6.
- [33] Perez-Soler R, Glisson BS, Lee JS, *et al.* Treatment of patients with small-cell lung cancer refractory to etoposide and cisplatin with topoisomerase I poison topotecan. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2785-90.

- [34] Lynch TJ Jr, Kalish L, Strauss G, *et al.* Phase II study of topotecan in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 347-52.
- [35] Weitz JJ, Marschke RF Jr, Sloan JA, *et al.* A randomized phase II trial of two schedules of topotecan for the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 28: 157-62.
- [36] Perez-Soler R, Fossella FV, Glisson BS, *et al.* Phase II study of topotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 503-13.
- [37] Beran M, Kantarjian H. Topotecan in the treatment of hematologic malignancies. *Semin Hematol* 1998; 35: 26-31.
- [38] Blaney SM, Needle MN, Gillespie A, *et al.* Phase II trial of topotecan administered as a 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors: A collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute, and Children's Cancer Group Study. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 357-60.
- [39] Nitschke R, Parkhurst J, Sullivan J, Harris MB, Bernstein M, Pratt C. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: A Pediatric Oncology Group phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 315-8.
- [40] Kretschmar C, Kletzel M, Murray K, *et al.* Upfront phase II therapy with taxol (Txl) and topotecan (Topo) in untreated children with disseminated (INSS stage 4) neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 243a.
- [41] Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, Qualman SJ, Wharam MD, Meyer WH. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1398-403.
- [42] Kunimoto T, Nitta K, Tanaka T, *et al.* Anti-tumor activity of 7-ethyl-10-(4-[1-piperidino]-1-piperidino)-1-carbonyl-camptothecin, a novel water soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res* 1987; 47: 5944-7.
- [43] Matsuzaki T, Yokokura T, Mutai M, Tsuruo T. Inhibition of spontaneous and experimental metastasis by a new derivative of camptothecin, CPT-11, in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 308-12.
- [44] Bissery MC, Mathieu-Boue A, Lavelle F. Preclinical evaluation of CPT-11 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1991; 33: A2389.
- [45] Bissery MC, Mathieu-Boue A, Lavelle F. Experimental activity of CPT-11 *in vitro* and *in vivo*. *Ann Oncol* 1992; 3 [Suppl 1]: A093.
- [46] Kawato Y, Furuta T, Aonuma M, Yasuoka M, Yokokura T, Matsumoto K. Antitumor activity of a camptothecin derivative, CPT-11, against human tumor xenografts in nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28: 192-8.
- [47] Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JC, Bissery MC, Mathieu-Boue A, Houghton JA. Therapeutic efficacy of the topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-(4-[1-piperidino]-1-piperidino)-1-carbonyl-camptothecin against human tumor xenografts: Lack of cross resistance *in vivo* in tumors with acquired resistance to the topoisomerase inhibitor 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin. *Cancer Res* 1993; 53: 2823-9.
- [48] Kamii Y, Tsuchida Y, Yokomori K. Effects of CPT-11 on a human rhabdomyosarcoma in nude mice and in culture. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 3: 201-5.
- [49] Thompson J, Zamboni WC, Cheshire PJ, *et al.* Efficacy of systemic administration of irinotecan against neuroblastoma xenografts. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 423-431.
- [50] Thompson J, Zamboni WC, Cheshire PJ, *et al.* Efficacy of oral administration of irinotecan against neuroblastoma xenografts. *Anticancer Res* 1997; 8: 313-22.
- [51] Komuro H, Li P, Tsuchida Y, *et al.* Effects of CPT-11 (a unique DNA topoisomerase I inhibitor) on a highly malignant xenotransplanted neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 487-92.
- [52] Vassal G, Bolando I, Santos A, *et al.* Potent therapeutic activity of irinotecan (CPT-11) and its schedule-dependency in medulloblastoma xenografts in nude mice. *Int J Cancer* 1997; 73: 156-67.
- [53] Masuda N, Kudoh S, Fukuoka M. Irinotecan (CPT-11): Pharmacology and clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 24: 3-26.
- [54] O'Reilly S, Rowinsky EK. The clinical status of irinotecan (CPT-11), a water soluble camptothecin analogue. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 24: 47-70.
- [55] Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, *et al.* Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1815-24.
- [56] Blaney S, Berg SL, Pratt C, *et al.* Phase I study of irinotecan in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 32-7.
- [57] Vassal G, Doz F, Frappaz D, *et al.* A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3844-52.
- [58] Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, *et al.* Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 94-100.
- [59] Ohno R, Okada K, Masaoka T, *et al.* An early phase II study of CPT-11, A new derivative of camptothecin, for the treatment of leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1907-12.
- [60] Fukutani K, Wakui A, Nakao M, *et al.* Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994; 21: 1033-8.
- [61] Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, *et al.* CPT-11: A new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1225-9.
- [62] Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, *et al.* A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 16-20.
- [63] Takeuchi S, Takamizawa H, Takeda Y, *et al.* Clinical study of CPT-11, a camptothecin derivative, in gynecological malignancy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 10: 189.
- [64] Moertel CG, Schut AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Phase II study of camptothecin in the treatment of advanced gastro-intestinal cancer. *Cancer Chemother Rep* 1992; 56: 95-101.
- [65] Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, *et al.* Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 909-13.
- [66] Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, *et al.* Irinotecan for pediatric solid tumors: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 101-5.
- [67] Vassal G, Doz F, Frappaz D, *et al.* A phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with relapsed or refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 257.
- [68] Shitara T, Shimada A, Hanada R, *et al.* The use of irinotecan 160-180 mg/m<sup>2</sup>/day for 3 days in children with relapsed solid tumors: An early phase II study. *J Pediatr Surg* (submitted).
- [69] Shitara T, Shimada A, Tsuchida Y, Suzuki N, Toki F, Kuroiwa M. Successful clinical response to irinotecan in relapsed neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 126-8.
- [70] Rosoff PM, Bayliff S. Successful clinical response to irinotecan in desmoplastic round blue cell tumor. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 500-3.
- [71] Choi SH, Yang HW, Tsuchida Y. Oral versus intraperitoneal administration of irinotecan in the treatment of human neuroblastoma in nude mice. *Cancer Lett* 1998; 124: 15-21.
- [72] Gerrits CJ, Burris H, Schellens JH, *et al.* Five days of oral topotecan (Hycamtin): A phase I and pharmacological study in adult patients with solid tumors. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1030-5.
- [73] Creemers GJ, Gerrits CJ, Eckard JR, *et al.* Phase I and pharmacological study of oral topotecan administered twice daily for 21 days to adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1087-93.
- [74] Gerrits CJ, Burris H, Schellens JH, *et al.* Oral topotecan given once or twice daily for ten days: A phase I pharmacology study in adult patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1153-8.
- [75] Daw NC, Santana VM, Iacomo LC, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of topotecan administered orally once daily for 5 days for 2 consecutive weeks to pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 829-37.
- [76] Mattern MR, Hofmann GA, Polsky RM, Funk LR, McCabe FL, Johnson RK. *In vitro* and *in vivo* effects of clinically important camptothecin analogues on multidrug-resistant cells. *Oncol Res* 1993; 5: 467-74.
- [77] Chou TC, Motzer RJ, Tong Y, Bosl GJ. Computerized quantitation of synergic and antagonism of taxol, topotecan, and cisplatin against human teratocarcinoma cell growth: A rational approach to clinical protocol design. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1517-24.
- [78] Kaufmann SH, Peereboom D, Buckwater CA, *et al.* Cytotoxic effects of topotecan combined with various anticancer agents in human cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 734-41.

- [79] Cheng MF, Chatterjee S, Berger NA. Schedule dependent cytotoxicity of topotecan alone and in combination chemotherapy regimens. *Oncol Res* 1994; 6: 269-79.
- [80] Kaufmann SH. Antagonism between camptothecin and topoisomerase II-directed chemotherapeutic agents in a human leukemia cell line. *Cancer Res* 1991; 51: 1129-36.
- [81] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, *et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
- [82] Saylor RL III, Stine KC, Sullivan J, *et al.* Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3463-69.
- [83] Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Camptothecin analogs (irinotecan or topotecan) plus high-dose cyclophosphamide as preparative regimens for antibody-based immunotherapy in resistant neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 84-7.
- [84] Ando Y, Saka H, Ando M, *et al.* Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921-6.
- [85] Font A, Sanchez JM, Taron M, *et al.* Weekly regimen of irinotecan/docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients and correlation with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism. *Invest New Drugs* 2003; 21: 435-43.

---

Received: 22 September, 2004

Accepted: 8 October, 2004

## ■ 特集 横紋筋肉腫

# 横紋筋肉腫治療へのイリノテカンの導入

土田 嘉昭\*<sup>1</sup> 上井 義之\*<sup>2</sup> 設楽 利二\*<sup>3</sup>  
金子 道夫\*<sup>4</sup> 牧本 敦\*<sup>5</sup>

### I. 基礎研究

イリノテカンの横紋筋肉腫に対する有効性の基礎研究は、1993年のHoughtonら<sup>1)</sup>の *in vivo* studyに始まる。われわれも同様にイリノテカンの横紋筋肉腫に対する有効性の基礎研究<sup>2)</sup>を行ったが(図1)、Houghtonらの研究は用いた細胞株の数も6株と多く、また、トポテカンとの間に交差耐性がないことも証明しており、大変優れた研究であった。これらの研究により、イリノテカンが *in vivo* の系において、横紋筋肉腫に対して有効であることが明示された。

次いで、同じくHoughtonら<sup>3)</sup>は本剤の持続的投与(経口投与)が、単なる腹腔内よりも、より一層治療効果を示すことを明らかにした。筆者ら<sup>4)</sup>も、ヒト神経芽腫の細胞株を用いた系ではあったが、同様の実験結果を得ることができた(図2)。

横紋筋肉腫の治癒率は、米国のIntergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)によれば、1970年の25%から1991年の70%に改善され、1997年には75~77% (非転移性腫瘍について)に向上している<sup>5)</sup>。しかし、未だ不良であり<sup>5-8)</sup>、いま一層の改善が望まれる。したがって、基礎研究により「有望、または、極めて有望」と結論された新規薬剤については、臨床導入のための第I相ならびに、第II相臨床試験が行われなければならない。

\*<sup>1</sup> 群馬県立小児医療センター外科  
〔〒377-8577 群馬県勢多郡北橋村下箱田779〕  
\*<sup>2</sup> 帝京大学医学部外科  
\*<sup>3</sup> 群馬県立小児医療センター血液腫瘍科  
\*<sup>4</sup> 筑波大学臨床医学系小児外科  
\*<sup>5</sup> 国立がんセンター中央病院小児科

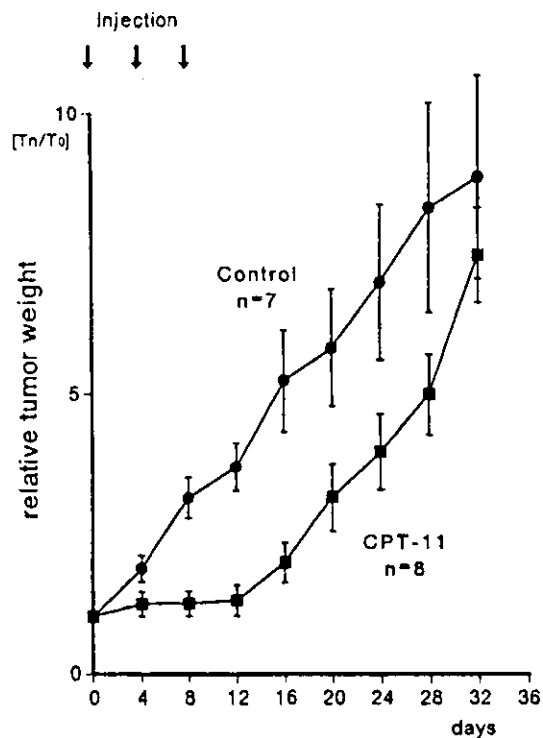


図1 ヒト横紋筋肉腫ヌードマウス移植株に対するイリノテカン(CPT-11)の効果  
矢印はイリノテカンの腹腔内投与の時期を示す。  
(From Kamii et al, 1996 with permission)<sup>2)</sup>

### II. イリノテカンの第I相臨床試験

1995年5月、日本ではじめて小児に対するイリノテカンの第I相臨床試験<sup>9)</sup>が開始された。米国でのFurmanら<sup>10)</sup>のイリノテカン第I相臨床試験の開始が1996年10月であるから、これに先立つこと約18カ月である。同じ頃、フランスでも

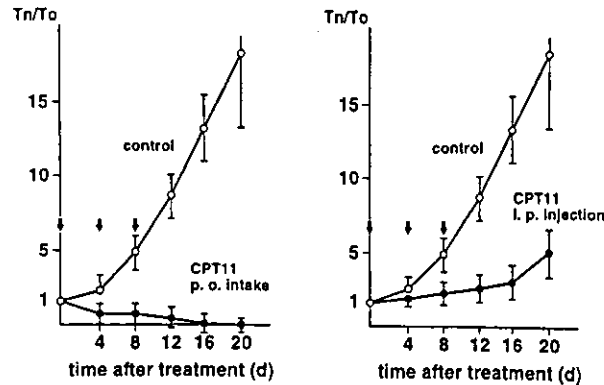


図 2 ヒト神経芽腫ヌードマウス移植株 TNB9 に対するイリノテカン (CPT-11) の効果  
 経口投与と腹腔内投与との効果の比較を示す。矢印はイリノテカンの経口、または、腹腔内投与の時期を示す。  
 (From Choi et al, 1998 with permission)<sup>4)</sup>

表 1 小児におけるイリノテカンの第 I 相臨床試験結果

	Authors	Maximum Tolerated Dose	Dose Limiting Toxicity
1	Japan : Mugishima et al <sup>9)</sup>	160 to 180 mg/m <sup>2</sup> /d×3 days, every 28 days n=28	200 mg/m <sup>2</sup> /d×3 days
2	USA (1) : Furman et al <sup>10)</sup>	20 mg/m <sup>2</sup> /d×5 days×2 wks, every 21 days n=23	24 mg/m <sup>2</sup> /d(qd×5)×2 wks
3	USA (2) : Blaney et al <sup>12)</sup>	39 mg/m <sup>2</sup> /d×5 days, every 21 days n=30	50 mg/m <sup>2</sup> /d×5 days
4	France : Vassal et al <sup>11)</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> /d×1 day, every 21 days n=81	720 mg/m <sup>2</sup> /d×1 day

Vassal ら<sup>11)</sup>によりイリノテカンの第 I 相臨床試験が開始されている。また、さらに遅れて、同じ米国の Pediatric Oncology Group (当時) の Blaney ら<sup>12)</sup>が Furman らとは異なった投与方法でイリノテカンの第 I 相臨床試験を行った。これらの第 I 相臨床試験の結果は表 1 に示すごとくである。

イリノテカンの投与方法はそれぞれの研究者によって著しく異なっている。まず、Furman ら<sup>10)</sup>の投与方法は、その基礎実験の結果に基づき、本剤を 5 日間連続投与し、2 日間休薬、さらに 5 日間連続投与するというものである。基礎実験からの direct translation と謳っているが、ヌードマウスでの実験結果<sup>1,3)</sup>が直ちにヒトに通じるというのはいささか乱暴な理論の展開である。心拍数 480~740/分のマウスの薬物動態が心拍数約 100/分のヒトのそれにどうして直訳できようか？ 一方、Vassal ら<sup>11)</sup>の投与スケジュールは単回投与で、これを 3 週間隔で繰り返すというものである。

また、日本の投与スケジュール<sup>9)</sup>は米仏の中間をいくものである。しかし、お互いの出方を見て投与スケジュールを定めた<sup>9-11)</sup>というのでは決してない。米国の POG (Blaney ら<sup>12)</sup>) の投与スケジュールは、Furman ら<sup>10)</sup>の連続投与方法を尊重しながらも 12 日間の投与期間を、おそらくは臨床導入での利便性から、5 日間に短縮しようとしたものである。

### III. 第 I 相臨床試験における MTD と DLT, ならびに、その定め方

第 I 相臨床試験においては、まず、投与スケジュールを、次いで、starting dose を決定し、臨床試験の実施に入る。starting dose は、自己の *in vivo* 実験での数値や他家 (主として成人例) の第 I 相臨床試験の成績を参考に決定する。投与量の増量の仕方であるが、欧米では、20%増<sup>10,11)</sup>、30%増<sup>12)</sup>といった増量法がとられるのに対し、わが国では 10 mg/m<sup>2</sup>/day ずつ増量、あるいは、20

表 2 ECOG の criteria<sup>13)</sup> を modify したわれわれの血液毒性に関する criteria<sup>9)</sup>  
 (破線より下方に記載す。非血液毒性のうち嘔吐, ならびに, 下痢についても付記。これらは ECOG のオリジナルの criteria<sup>13)</sup> による)

Grade	0	1	2	3	4
嘔吐 下痢	なし なし	嘔吐 2~3 times increase in stool	Controllable 4~6 times increase in stool	Intractable 7~9 times increase in stool	— >10 times increase in stool, bloody stool
白血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	>4.0	3.9~2.5	2.4~1.5	1.4~0.5	<0.4
顆粒球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	>2.0	1.9~1.3	1.2~0.8	0.7~0.3	<0.2
血小板数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	>100	99~70	69~40	39~20	<19

mg/m<sup>2</sup>/day ずつ増量を行うよう指導を受けた<sup>9)</sup>。その結果, 1995年5月にスタートした日本の第I相臨床試験はようやく2002年2月に論文となった<sup>9)</sup>のに対し, 米国で1996年10月にスタートしたFurmanら<sup>10)</sup>の第I相臨床試験は早くも1999年6月には論文掲載されている。しかし, ケガの功名はある。例えば, Blaneyら<sup>12)</sup>の第I相臨床試験では50 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 5 daysがdose limiting toxicity (DLT 後述), その一段下の39 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 5 daysがmaximum tolerated dose (MTD 後述) となり, この量が次の第II相臨床試験を行う際の基準となるが, それではその中間の45 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 5 daysではいけないのかとなると全くデータがないのである。

dose limiting toxicity (DLT), ならびに, maximum tolerated dose (MTD) の決め方であるが, 投与量を増量していき (症例数3例ずつ), grade 4以上の血液毒性, または, grade 3以上の非血液毒性が6例中3例以上に観察されたならばその量をDLTとし, その一段下の投与量でgrade 4以上の血液毒性, または, grade 3以上の非血液毒性が6例中2例以下で, 患者が比較的容易に (特別なsupportを必要とせず) その投与量に耐えられたならばその量をもってMTD (最大耐量) とするのがルールである。

当初, 筆者らはDLTの定義を誤ってMTD (最大耐量) と理解し, そのままで論文を英文誌に投稿したが, 査読者よりわれわれの誤りを指摘され, 投与量180 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 3 daysの症例2例の追加を待って, 160 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 3 daysの症例2症

例, 180 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 3 daysの症例4症例の計6症例とし, 再投稿を行った。わが国の麦島論文<sup>9)</sup>のMTDが160~180 mg/m<sup>2</sup>/day $\times$ 3 daysと述べられているのはこのような事情による。

第I相臨床試験での血液毒性の決め方は難しい。すなわち, ほとんどすべての症例が長期間の強力化学療法や造血幹細胞移植の治療をすでに受けており, 第I相臨床試験の開始時は辛うじて定められた白血球数, 顆粒球数をクリアしているものの, 薬剤の投与とともにECOGや, JCOGの定めた血液毒性の基準<sup>13)</sup>ではあつという間にgrade 4と判定されるようになるからである。このような事情により, われわれはその第I相臨床試験を開始するに当たり, 表2のごとく毒性の基準を定めた。

わが国の第I・II相臨床試験は大変立ち遅れてきた。本剤についても, 成人例における第I相臨床試験が1900年に行われた<sup>14)</sup>が, そのMTDについては, 「250 mg/m<sup>2</sup>以上」と結論されているのみである。MTDについては, 一定の数値を定めるのが第I相臨床試験の目的であり, その後この投与量より第II相臨床試験へと進むものでなければならぬ。この不完全な第I相臨床試験の結果, その後幾つかの混乱と遅れとがもたらされた。しかもこの報告<sup>14)</sup>ではMTDの定義とDLTの定義が混同され, DLTの言葉はなく, あるのはDLF (dose limiting factor) のみである。当時のわが国の後進性を物語るものである。そればかりか, 最近の成書の記載<sup>15)</sup>をもってしても, DLTとMTD決め方が明解に記載されているとは言え

表 3 イリノテカンの第 I 相臨床試験から第 II 相臨床試験へ

	Phase I による MTD	Phase II 対象腫瘍	Phase II での投与方法
Japan <sup>9)</sup>	160~180 mg/m <sup>2</sup> /d×3 d	神経芽腫 横紋筋肉腫	180 mg/m <sup>2</sup> /d×3 d 計画中
USA (1) <sup>10)</sup>	20 mg/m <sup>2</sup> /d(qd×5)×2	複数 <sup>15)</sup>	20 mg/m <sup>2</sup> /d (qd×5)×2
USA (2) <sup>12)</sup>	39 mg/m <sup>2</sup> /d×5 d	横紋筋肉腫	USA (1) と USA (2) の randomization
France <sup>11)</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> /d×1 d	神経芽腫 <sup>16)</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> /d×1 d

ず、依然として遅れをとっているようである。

#### IV. 第 I 相臨床試験から第 II 相臨床試験へ

第 I 相臨床試験が終わったならば、直ちにその MTD (最大耐量) をもって第 II 相臨床試験へと移行する。現在、小児固形腫瘍においては表 3 に示す各グループによってイリノテカンの第 II 相臨床試験が実施されている。いずれのグループにおいても、第 I 相臨床試験で得られた MTD が第 II 相臨床試験における投与量としてまず採用されている。当然のことではあるが、そのグループを構成する研究者は同グループの MTD (投与スケジュールをも含めて) によく習熟しており、安全に投与することに不安がないからである。

なお、Cosetti ら<sup>10)</sup>の臨床研究は Furman ら<sup>10)</sup>の求めた MTD を 7 種の再発腫瘍を有する患者 22 例に用いたものであり、特定の腫瘍に対する奏効率を求めたものではない。一方、米国の横紋筋肉腫研究グループ (STS, Soft Tissue Sarcoma 研究グループで、IRS, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study が発展したもの) では、Furman らの投与方法 20 mg/m<sup>2</sup>/day (qd×5)×2 と Blaney らの投与方法 39 mg/m<sup>2</sup>/day×5 d との間で randomization を行う予定と伺っている。ただし、12 日間の投与方法は長すぎるとする研究者も米国にはいるからであろう。

第 I 相臨床試験で MTD が得られたならば、対象の腫瘍を定めて早く第 II 相臨床試験を行い、期待奏効率を仮に 25% 以上と定めたとき、もしこれがクリアされたならば、本剤を first line に組み込んだ新しいレジメンを立てて、randomized study によりその真の有効性を探るべきである。新規薬剤の投入こそが治療の break through の最大のポイントであるからである。

#### V. 第 I・II 相臨床試験で示されたイリノテカンの小児固形腫瘍に対する効果

##### 1. 横紋筋肉腫に対する効果について

イリノテカンの横紋筋肉腫に対する有効性については、数々の基礎研究データ<sup>1-3)</sup>、ならびに、第 I・II 相臨床試験における一部臨床例での観察結果などからして、至って有望と見なすことが可能である。すなわち、Mugishima ら<sup>9)</sup>の第 I 相臨床試験、および Furman ら<sup>10)</sup>の第 I 相臨床試験において partial response (PR) となった症例 10 例の内訳をみると、rhabdomyosarcoma 3 例、leiomyosarcoma 1 例、neuroblastoma 5 例、squamous cell carcinoma of the larynx 1 例、のごとくであった。また、Cosetti ら<sup>10)</sup>も Furman ら<sup>10)</sup>と同一の投与スケジュールにて、横紋筋肉腫 4 例中 3 例に CR (complete response)、または、PR を認めている。

##### 2. 神経芽腫に対する効果について

本腫瘍について、わが国では表 3 に示す第 II 相臨床試験が開始されている。その第 1 例は群馬県立小児医療センターの症例であったが、骨髄移植終了の 2 年後にみられた従隔・肺門部リンパ節再発に対してイリノテカン 180 mg/m<sup>2</sup>/day×3 days を 2 回投与したところ、著効があり、縦隔・肺門部リンパ節転移が X 線上きれいに消失した<sup>17)</sup>。

一方、Vassal ら<sup>18)</sup>はイリノテカン 600 mg/m<sup>2</sup>の単回投与、3 週間おきの投与方法により再発神経芽腫 37 例について第 II 相臨床試験を行い、PR は 2 例 (5.4%) に認められたに過ぎなかったと報告している。Vassal ら<sup>18)</sup>の第 II 相臨床試験は本剤 600 mg/m<sup>2</sup>の単回投与によるものであるが、果たしてこの投与方法が妥当であるかどうかという問

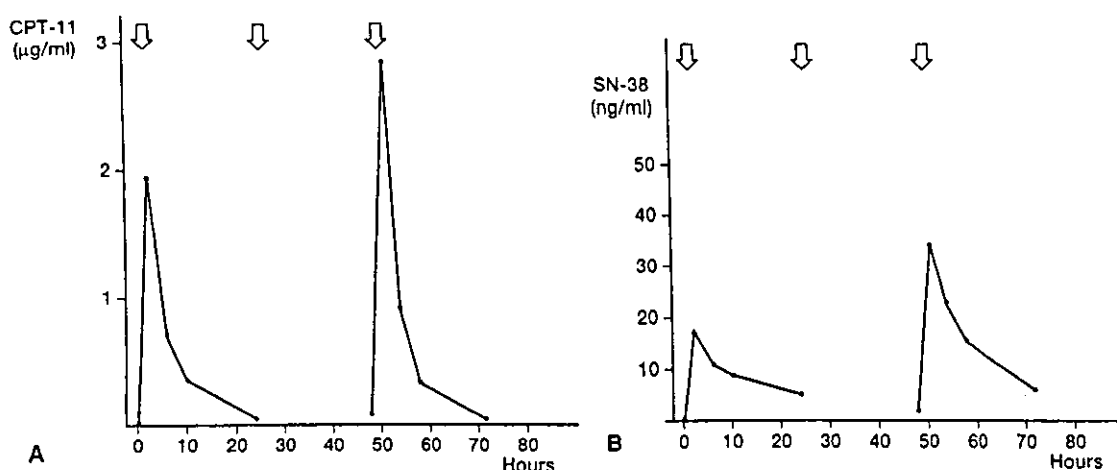


図3 イリノテカン投与時のCPT-11, ならびに, SN-38の血中濃度  
矢印はイリノテカンの投与の時期。若干の蓄積効果が認められる。(From Mugishima et al, 2002 with permission)<sup>9)</sup>

題がここに励起される。

#### VI. 第II相臨床試験としてどの投与スケジュールが至適であるか？

前述のごとく、小児に対するイリノテカンの第I相臨床試験がすでに日本<sup>9)</sup>、米国<sup>10,11)</sup>、フランス<sup>12)</sup>で行われ、現在は第II相臨床試験<sup>13)</sup>へと移りつつある。また、情報量としては未だ不十分ではあるが、第I相臨床試験からの若干の情報<sup>9,10)</sup>、ならびに、Cosettiらの第II相臨床試験<sup>16)</sup>からして、イリノテカンの横紋筋肉腫に対する有効性は明らかに伺われる。

しからば、どの投与スケジュールが良いであろうか？ 現在、以下の4つの投与スケジュールが第II相臨床試験のためプロポーズされている。すなわち、表3に示すごとく、

- a. 180 mg/m<sup>2</sup>/d×3 d
- b. 20 mg/m<sup>2</sup>/d (qd×5)×2
- c. 39 mg/m<sup>2</sup>/d×5 d
- d. 600 mg/m<sup>2</sup>/d×1 d

の4者である。dはわずか1日のみの投与であり、bは12日間に及ぶ投与方法である。持続的投与の場合に有効例が出ることがすでに知られており<sup>10,16)</sup>、それは、日本の3日間投与方法の場合にも同じであり、これにより有効例・著効例が出るものであることが知られている<sup>9,17)</sup>。米国(2)の39 mg/m<sup>2</sup>/d×5 dの場合は、日本の投与方法に比し1日の

量が180 mgから39 mgへと著減してしまうので、効果の程は未知数である。否、あえて言えば、効果は余り期待できないであろう。図3に示すごとく、日本の3日間投与方法の場合にもCPT-11やSN-38の蓄積効果が認められており、要は、どの投与方法(1日投与量の大小をも含めて)が最も有効に最大のAUC(area under curve)をもたらすか？ という点がポイントとなる。

米国(2)の39 mg/m<sup>2</sup>/d×5 dも魅力的な投与方法であるが、この投与スケジュールでのDLTは50 mg/m<sup>2</sup>/d×5 dであり<sup>12)</sup>、ならば、45 mg/m<sup>2</sup>/d×5 dならどうかと心が心にひっかかってならない。また、このBlaneyの研究<sup>12)</sup>ではpharmacokineticsでデータが全くとられていないのが残念である。日本の投与方法<sup>9)</sup>はケガの功名で、増量の段階が至って細かくなっている。39 mg/m<sup>2</sup>/d×5 dよりも180 mg/m<sup>2</sup>/d×3 dのほうがより強い抗腫瘍効果を発揮するような気がしてならない。

#### VII. セカンド・オピニオン

*in vivo*の実験系において、イリノテカンの経口投与が同剤の腹腔内投与よりもより強力な抗腫瘍作用を発揮することが知られている<sup>1,3,4)</sup>。経口投与による抗腫瘍効果は、図2に示すごとく、極めて顕著であった。これは、経口投与のほうがより大量のイリノテカンを投与できることにもよる。これだけの抗腫瘍効果の差が確認されたからに



は、イリノテカンの経口投与法の開発を目指し、経口投与による本剤の第 I・II 相臨床試験が早急に始められるよう期待したい。

最後に、小児におけるイリノテカンの第 I 相臨床試験<sup>9)</sup>の実施に多大のご尽力をいただいた新潟県立がんセンター小児科浅見恵子先生、千葉大学小児外科大沼直躬教授、日本大学小児科麦島秀雄教授、静岡県立こども病院血液腫瘍科三間屋純一先生、京都府立医大小児科澤田淳前教授、大阪府立母子保健総合医療センター小児科河敬世先生、九州大学小児科水田祥代教授に深く感謝申し上げます。また、終始貴重なご助言をいただいた厚生労働省黒川達夫課長、第一製薬株式会社永井栄一氏、並びに、ヤクルト本社中央研究所兼田憲昌氏に心から厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JC, et al : Therapeutic efficacy of topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-(4-[1-piperidino]-1-piperidino)-carbonyl-camptothecin against human tumor xenografts : Lack of cross-resistance *in vivo* in tumors with acquired resistance to the topoisomerase I inhibitor 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin. *Cancer Res* **53** : 2823-2829, 1993
- 2) Kamii Y, Tsuchida Y, Yokomori K : Effects of CPT-11 on a human rhabdomyosarcoma in nude mice and in culture. *Int J Pediatr Hematol Oncol* **3** : 201-205, 1996
- 3) Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JC, et al : Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* **36** : 393-403, 1995
- 4) Choi SH, Tsuchida Y, Yang HW : Oral versus intraperitoneal administration of irinotecan in the treatment of human neuroblastoma in nude mice. *Cancer Lett* **124** : 15-21, 1998
- 5) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al : Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV : Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* **12** : 3091-3120, 2001
- 6) Stevens MCG : Rhabdomyosarcoma. In *Route* PA, Kalifa C, Barrett A (eds) : *Cancer in Children : Clinical Management*, 193-213, Oxford University Press, Oxford, 1998
- 7) Stevens MCG, Oberlin O, Rey A, et al : Progress in the treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma (RMS) : A report from the SLOP MMT 89 and 95 studies. *Med Pediatr Oncol* **33** : 177, 1999
- 8) Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al : Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life : A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* **23** : 215-220, 2001
- 9) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al : Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* **24** : 94-100, 2002
- 10) Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al : Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol* **17** : 1815-1824, 1999
- 11) Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al : Phase I trial of irinotecan (CPT-11) in children : Final results. *Med Pediatr Oncol* **35** : 170, 2000
- 12) Blaney S, Berg SL, Pratt C, et al : Phase I study of irinotecan in pediatric patients : A Pediatric Oncology Group study. *Clin Cancer Res* **7** : 32-37, 2001
- 13) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al : Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **5** : 649-655, 1982
- 14) 田口鐵男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 他 : CPT-11 の第 I 相臨床試験. *癌と化学療法* **17** : 115-120, 1990
- 15) 国頭秀夫 : 臨床試験. 有吉 寛, 西条長宏, 佐々木康綱, 他編 : *臨床腫瘍学* (第 2 版), 690-724, 癌と化学療法社, 東京, 1999
- 16) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al : Irinotecan for pediatric solid tumors : The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* **24** : 101-105, 2002
- 17) Shitara T, Shimada A, Tsuchida Y, et al : Successful clinical response to irinotecan in relapsed neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* (in press)
- 18) Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al : A phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with relapsed or refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* **39** : 257, 2002

### Irinotecan in the Treatment of Rhabdomyosarcoma

YOSHIAKI TSUCHIDA\*<sup>1</sup>, YOSHIYUKI KAMII\*<sup>2</sup>, TOSHIJI SHITARA\*<sup>3</sup>, MICHIO KANEKO\*<sup>4</sup>,  
ATSUSHI MAKIMOTO\*<sup>5</sup>

\*<sup>1</sup> *Department of Surgery, Gunma Children's Medical Center*

\*<sup>2</sup> *Department of Surgery, Teikyo University*

\*<sup>3</sup> *Department of Hematology/Oncology, Gunma Children's Medical Center*

\*<sup>4</sup> *Department of Pediatric Surgery, University of Tsukuba*

\*<sup>5</sup> *Department of Pediatrics, National Cancer Center Central Hospital*

**Key words** : Irinotecan, Rhabdomyosarcoma, *In vivo* study, Phase I study, Phase II study.

Jpn. J. Pediatr. Surg., 35(1) ; 110~116, 2003.

Prognosis for children with rhabdomyosarcoma remains poor in Japan. In order to develop a new chemotherapeutic modality, an *in vivo* basic study of irinotecan, a topoisomerase I inhibitor, began nearly 10 years ago. Then a phase I clinical study of irinotecan in children with malignant solid tumors was begun in May 1995 ; this study was completed in February 2002. This study showed that maximum tolerated dose (MTD) is 180 mg/m<sup>2</sup>/day for 3 consecutive days, repeated at an interval of 25 days. In the United States and France, phase I studies were also carried out, and their MTDs were reported to be (20 mg/m<sup>2</sup>/day×5)×2, and 600 mg/m<sup>2</sup>/day×1, respectively. In these countries and in Japan, phase II trials for children with rhabdomyosarcoma are being performed, using these MTDs.

\* \* \*

## 小児悪性腫瘍領域における取り組み

牧 本 敦

# 小児悪性腫瘍領域における取り組み

牧本 敦

国立がんセンター中央病院 小児科

The Current Activities for Making Clinical Trials in Pediatric Oncology

Makimoto Atsushi

National Cancer Center Hospital, Division of Pediatric Oncology

## 緒言

数十年前には不治の病であった小児がんは、1950年代の抗がん剤多剤併用療法の開発以来、常により良い治療法を開発を目指した質の高い臨床試験を繰り返してエビデンスを蓄積することにより、その生存率を向上させてきた。このようなサイクルがうまく働いた米国においては、小児がん患者の70%以上が長期生存を獲得するに至っている。一方、日本においては必ずしもこのような良好な成績が得られていない現状があり、日本人医師として非常に残念に思っている。その要因を考察すると、第一に臨床試験以前の医療実践上の問題が大きい。すなわち医療体制の問題、確実なトレーニングを受けた専門医の不在、医療保険上カバーされないオフラベル薬剤の問題など、である。第二に、臨床試験の方法論に対する理解が乏しく、1970年代のグループ研究のレベルから脱していないために、苦勞して臨床試験を行っても治療成績の向上につながるような結果が得られていないことである。客観的で、良くコントロールされた臨床試験を推進するには、それなりの臨床試験を実施しうる基盤の抜本的な改革が必要である。このような基盤に拠って臨床試験を推し進めることで、正確なエビデンスを蓄積して将来の患者治療に役立てると同時に、その試験に参加する施設・医師の教育を推進して医療実践のレベルをも向上させようと考えられる。

## 小児がん領域の臨床研究の現状

小児がん領域の症例は稀少なため、新たな知見さえ含んでいれば、2-3例の症例報告であっても海外の一流紙に掲載される可能性が高い。それが10数例から20数例になれば立派な研究と見なされるような伝統がある。わが国における小児がんのグループスタディは、優れた治療成績を挙げた欧米の治療法を参考として「これがベストである」と考案した統一治療を、多施設の約束事によって全ての患者に施してきた「多施設共同医療実践」としてスタートしたと想像される。このような研究はいかに多くの患者を集めたとしても、厳密には「症例研究」であり、症例集積は前向きであっても解析は後ろ向きに行う「レトロスペクティブ研究」であったことが過去の研究プロトコルからうかがい知ることができる。これら歴史的に行われてきた「多施設共同医療実践」は、前向きの臨床試験に比べると以下のような問題があり、結果、苦勞して研究を進めても治療成績の向上に寄与しなかったと考えられる。

## 問題点 1. プロトコルの誤解

「プロトコル」という言葉は、小児がんの分野で非常に大きな誤解を受けてきたようである。多くの医師は、抗がん剤の用量とスケジュールを書いた一枚の紙を「プロトコル」と呼んでいた現実がある。「このような症例がありますので、貴院で用いているプロトコルを是非送って下さい」というような申し出を頻繁に受けるが、この申し出がいかにか大きな誤りを含むものであるか、知る医師は少ないように思う。臨床試験というプロトコルは「研究計画書」であり、最低、表1に記すような項目を含んでいるものである。本来は研究参加施設に前もって送られているものであるから、症例がいるので送ってほしい、というのはおかしいし、研究参加施設でないならば、そのプロトコルを用いて実験的な治療を行うことは倫理的に許されない筈である。この誤解は近年まで蔓延し、一部のグループにおいて表1のような要件に合ったプロトコルが作られるようになったのは、ここ1年の事である。

表1 臨床試験プロトコルの項目

- |                       |
|-----------------------|
| 1. 目的                 |
| 2. 背景と試験計画の根拠         |
| 3. 薬剤情報               |
| 4. 本試験で用いる規準・定義       |
| 5. 患者選択規準             |
| 6. 登録・割付              |
| 7. 治療計画と治療変更規準        |
| 8. 予期される有害反応          |
| 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール |
| 10. データ収集             |
| 11. 有害事象の報告           |
| 12. 効果判定とエンドポイントの定義   |
| 13. 統計学的事項            |
| 14. 倫理的事項             |
| 15. モニタリングと監査         |
| 16. 特記事項              |
| 17. 研究組織              |
| 18. 研究成果の発表           |
| 19. 参考文献              |
| 20. 付表                |

## 問題点 2. 科学的根拠の脆弱性

元来、個々の医師の裁量による患者の治療が前提であった我が国では、臨床現場の意志決定において、ベテラン医師の経験が最も重視され、おのおのが「一番良い」と考える治療を患者に施してきた経緯がある。これは上記の「多施設臨床実践」でも同様である。しかし、その意志決定が必ずしも客観的なデータに基づかないために、医師の希望に反して患者に不利益をもたらしてきた可能性は否定できない。各種小児がんは抗がん剤に高感受性であるため、用量強度を上げた大量・多種の抗がん剤を投与することがより多くの小児がん患者を治すことにつながる、との盲信から、むしろ欧米の標準治療よりも「強力な」化学療法が好んで用いられてきた印象がある。その一方でその副作用情報は治療効果のデータほどには重視されず、「効果の過大評価、毒性の過小評価」の傾向にあったと考えられる。従来の「プロトコル」には、科学的根拠を記載する欄がほとんどないため、それを用いる医師自身も治療の客観性を検定できないままにそれに従って治療を施行してきた。また、施設の倫理委員会は当時から存在していたものの、小児がん治療の科学性を十分に評価できたとは考えにくい。このような理由から、研究で用いる治療内容に関して十分な peer review が行われないうまま、臨床研究が進められてきた。

## 問題点 3. 仮説、エンドポイントの不在

臨床試験を行うからには、証明したい仮説がある筈である。臨床試験を作る相談を受けていると、「この治療を用いた臨床試験を作りたい」という相談が非常に多い。これらの医師達は間違いなく、「ある特定の治療＝個々の医師が『一番良い』と考えた治療」が有効であることを証明したい、という目的を持っている。しかし、その「自分の治療が有効である」という仮説をどのように証明するか、を細かく考えられたことはないようである。細かく考えられたならば、以下に記すような問題点に気づかれる筈だからである。

本来、ある治療（以降「試験治療」）が「有効である」と結論するためには、対照となる治療（以降「標準治療」）の有効性データが必要である。試験治療の有効性が標準治療の有効性を上回らなければ、その試験治療は「有効ではない」のだから通常その治療法は却下となる。故に標準治療の有効性データがないのに試験治療の有効性を測ることはできないのだが、現実にはそのような規準となりうる標準治療のデータが存在しないことが多い。

ところで、有効性や安全性を「測る」ための「ものさし」をエンドポイントと呼ぶが、この概念を持った臨床医も非常に数少ない。エンドポイントの認識なしに試験を行う事は、ものさしを持たずに測定を行うことに等しく、印象で物事を結論づけて科学性を脆弱にすることにつながる。

また、試験治療が有効である、と結論づけるためには、試験治療の何が有効だったのかを知る必要があるため、試験治療と標準治療との違いを認識せずに試験を行うことはあり得ない。しかるに、多くの臨床医は標準治療を認識しない、全く独自の「試験治療」を作り上げて試したががる傾向にある。そ

こには、効くか効かないかやってみなければわからない、という博打的な側面があり、倫理面において脆弱と言わざるを得ない。

## 問題点 4. データの不確かさ

エンドポイントを正確に評価するためにどんなデータが必要なのか、ということが前もって綿密に考えられ、記載されたプロトコルはごく稀である。そのようなデータをもれなく、だぶりなく記載できるケース・レポート・フォーム（CRF）は、それ以上に稀である。さらに、そのCRFをもれなく集めるための手順、CRF記載内容をチェックする機構、CRFのデータを正確に反映するためのデータベース、などが前もって準備されているなどということは、小児がんの領域ではとても考えられなかったことである。しかし、このような準備が試験の開始前に完成されていることが「前向き臨床試験」の必須要件であり、これらの作業を円滑に進めるために「データセンター（後述）」が必要となる。過去にはこのようなシステムは皆無であったため、データの量、質ともに客観的な解析に十分でなく、また、施設からのCRF回収率も悪いために信頼性も低かった。

## 問題点 5. データ解析および解釈

従来の臨床研究では、このようにエラーの多いデータを持ち寄り、必ずしも専門家ではない医師が独学で学んだ統計学的手法を用いて解析したデータを発表していたに過ぎず、問題があることは明らかである。臨床試験に関する誤解（問題点1, 2, 3）、データ管理におけるエラーの蓄積（問題点4）に、誤ったデータ解析および解釈を行うと、無効な治療法を有効と結論したり（アルファ又はタイプIエラー）、有効な治療法を無効と結論したり（ベータまたはタイプIIエラー）して、将来、多数の患者の治療に悪影響を及ぼす可能性すらある。

まとめとして、コントロールされた「前方向的な臨床試験」を滞りなく遂行するには、「科学性」と「倫理性」の保証が必要である。科学性の保証のためには、臨床試験によって試そうとする治療法そのものの科学的基盤、妥当性が担保されることはもちろん、臨床上重要な研究仮説を持つこと、その仮説の証明のために必要な科学的な方法論、統計学的手法、データの採取法および蓄積法、それらの正確性を担保するデータセンター・インフラの存在などが必要である。一方、倫理性の保証のためには、前述の科学性の保証がされていることが前提となり、その上に治療法や研究法のもつ科学性を客観的に評価するための臨床試験審査委員会や倫理委員会の介入が必要となる。また、被験者の安全性を保証するために、治療によって生じた有害事象をリアルタイムに汲み上げ、全参加施設に直ちに知らせるような正確なシステムが必須であるが、このようなシステムは最近まで皆無であった。

## 牧本班の活動原則

上記のような問題点を打破し、質の高い臨床研究を推進して治療開発と医療レベルの向上を図るべく、公的補助金の運

用により優れた臨床研究基盤の設立を目指すこととした。平成14年度厚生科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（小児分野）として、「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」班を設立した。この研究班の活動原則は以下の通りである。

#### 第1条（目的）

牧本班は、小児の悪性腫瘍を主な対象とした臨床試験において、その方法論の開発および試験の実践を継続的に行うために必要な「恒常的組織<sup>\*1</sup>の設立」にむけて必要な基盤整備を行う。

#### 第1条の2（活動原則）

牧本班はヘルシンキ宣言を遵守した臨床試験を実践することを活動原則とする。この活動原則に基づき、牧本班は、臨床試験の研究主体<sup>\*2</sup>との討議、助言を通して、その臨床試験が出来る限り高いレベルで倫理性と科学性を担保し、遂行できるよう援助する。

#### 第2条（活動の内容）

牧本班は、三極合同国際ハーモナイゼーション（ICH-GCP）の方法論を原則として、以下の項目を満たす臨床試験を実現するための活動を行う。取り扱う臨床試験は原則として多施設共同臨床試験とするが、新規薬剤を用いた試験に関しては必ずしも多施設共同試験に限るものではない。

- (1) 新規治療法の医学的、社会的承認のために必要かつ十分なデータを提供できること。
- (2) 世界的に認知された臨床試験方法論を共通基盤としていくこと。
- (3) 研究のデータ管理において、精度の高い情報収集、品質管理を行い、信頼性が得られていること。
- (4) 研究結果の解析に際しては、生物統計専門家と協力し、統計学的に正しい解析結果が保障されていること。

#### 第3条（達成目標）

牧本班は、倫理的にも科学的にも信頼性の高い臨床試験の実践によって得られた成果を、研究主体<sup>\*2</sup>を通じて医学界へ報告する。さらに、得られたエビデンスを広く国境を越えて共有し、小児がん領域における「世界の標準治療」を確立し、もって小児医学の発展に寄与することを達成目標とする。

この活動原則は、我々医学に携わる者が、ヘルシンキ宣言およびICH-GCPをはじめとする各種ガイドラインを熟知し、

それに沿った形の臨床試験を進める、という自覚を前提とした。科学性の保証として、従来行われてきた根拠のない推測を排除し、効くか効かないかやってみなければわからない、という博打的な治療提供を不当と考え、治療介入の前に現在わかっている可能な限り確かなデータの提供を行うこと、種々のエラーを見込んだ仮説を立て、それを科学的、客観的に証明できる手段を用いて解析するという科学者として当然の行為の実践を謳ったものである。倫理性の保証に関しては、これら科学性の保証が前提となって、初めて、より特異的な倫理問題への言及が可能となると考えている。

#### 臨床試験基盤の概要

上記の活動原則に基づき、質の高い臨床試験を遂行し、質の良いエビデンスを創り出し、それを将来の患者に還元するためには、抜本的なインフラ整備が必須である。先に述べたように、科学的に妥当な治療法、それを評価しうる優れた研究デザイン、その方法をもれなく記載したプロトコール、プロトコールを客観的に評価するシステム、エラーの少ないデータ収集、品質管理の行き届いたデータマネージメント、および生物統計学者による解析といった多段階のプロセスの改善と、それを供給しうるインフラである。このような活動を支援し、多方面から遂行するため、国立がんセンター内に小児がんデータセンターを設立し、今後、それを取り巻く各種委員会と併せて、図1のような臨床試験基盤を構築していくことをイメージしている。（図1）

#### データセンターと研究事務局

ところで、小児固形腫瘍の領域では、既にいくつかの研究グループが存在している。従来は、各グループの中にレジメン作成者、情報管理者、事務担当者、統計担当が存在し、しかもそれら全ての作業は、1-2人の医師の兼任でまかなわれていた。一方、我々が目指す上記の基盤においては、レジメン作成は研究グループの仕事、情報管理、統計担当はデータセンターの仕事、と、明らかな分業を行うのである。

データセンターのあり方と研究グループとの関係は次のようである。すなわち、研究主体はあくまで研究グループ事務局であり、事務局の役割は、仮説とエンドポイントを立て、最大限のエビデンスに基づいて試験治療の方針を確定し、それをデータセンターと話し合いながらプロトコールを完成させ、参加施設を募って試験を開始する事である。そして、試験開始の後も、有害事象のデータを把握し、種々の問題が起こった時に、それを後述の効果安全性評価委員会に諮り、最終的に試験計画を修正したり、試験を中止したりする責任も事務局にある。試験の責任者は事務局であるから、最終的にデータ解析がなされ、その結果を報告するのも事務局の役割である。

\*1 恒常的組織：臨床試験の倫理的および科学的実践を保証する各種機関、すなわちデータセンター、臨床試験計画書の審査委員会、効果安全性評価委員会などを包含した基盤。Japan Pediatric Oncology Center（仮称）。

\*2 研究主体：臨床試験の実施設、そこに所属する医師、および当該臨床試験に関連する研究を行う研究者を包含する集団。日本においては医師の任意団体である疾患特異的研究グループとして存在することが多い。

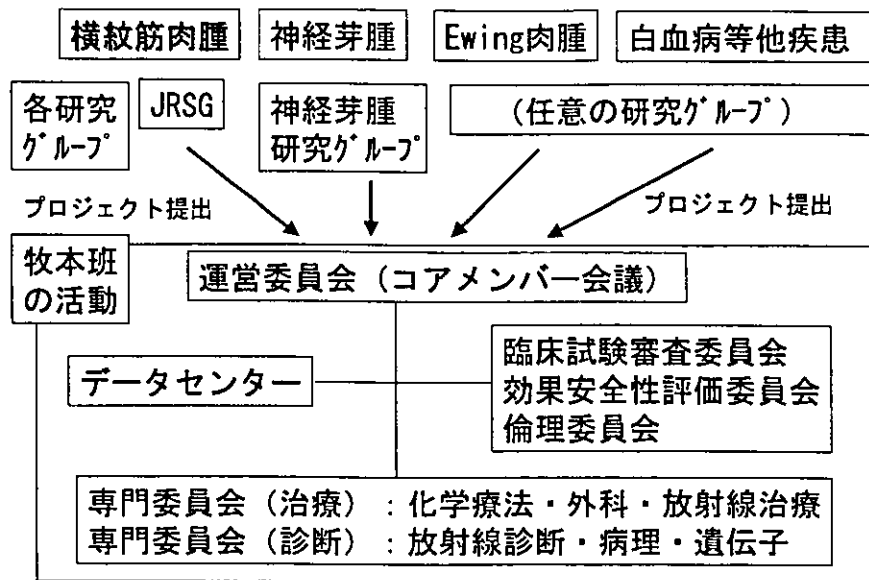


図1 小児がん臨床試験の基盤 (案)

データセンターを中心とする臨床試験基盤と各研究グループが、プロジェクト推進のために互いに共同して活動する。各研究グループはデータセンターを中心とした臨床試験基盤に対して研究費の一部や人材を登用する代わりに、グループ主導の臨床試験への直接支援を得る。

一方、データセンターは、事務局が立てた仮説を証明するために、試験治療のレジメンを含む研究計画が妥当かどうかを判断し、時にはその内容に意見し、エンドポイントを算出して結論が出せるようなデータの取り方を考え、ケースレポートフォーム (CRF) やそれに記入されたデータを格納するデータベースを構築し、試験の準備を行う。試験が始まった後、CRF内の矛盾するデータを拾い上げて問い合わせたり、欠損値を出さないようにCRFの請求を行ったりする「データクリーニング」は、データマネージャーの仕事の一部に過ぎず、データマネージャーは試験が始まる準備段階から様々な働きをしてこの任務に当たる。データベースに予定された症例数のデータが入ったら、データマネージャーはこのデータを確定し、解析担当者に依頼して解析を行う。解析結果は事務局へ知らされ、事務局によって総括報告書が作成される。

### 各種委員会の役割

図1に示した臨床試験基盤の内、データセンター以外の委員会について説明する。

#### 1. 臨床研究評価委員会

現在、日本小児がん学会の中に具体的な委員会 (臨床研究評価委員会) を Ad hoc 委員会として設置し、準備活動を行っている。研究主体であるグループから出された研究計画を、特に科学性と倫理性に照らして審議、検討し、その内容を研究事務局へフィードバックすることで、研究計画の科学性と倫理性を高め、質の高い臨床試験を行う第一歩とする。現時点では、臨床試験計画作成のアドバイザー的な役割が主

であるが、将来的にはこの委員会の審議によってデータセンターで扱う試験に値するか否かを判断することを目指している。

#### 2. 倫理委員会

上記の臨床研究審査において生じる個々の倫理的事項の判断について、臨床研究評価委員会から委託を受けて委員会へ参加し、意見を反映する。また、特に小児医療に特異的な問題点、例えば小児のアセント取得などのガイドラインを確定し、明文化していく役割を果たす。現在、各方面から委員を募っている。

#### 3. 効果安全性評価委員会

実際に臨床試験が始まった後も、実際の症例の経過やその過程でおこった有害事象、また中間解析結果などのデータを基に、それぞれの研究が妥当性を持って行われているか、を継続的に評価する必要があるため、本委員会が必要である。安全性に関しては、上述の事務局が扱う有害事象報告を通じ、重症度に応じた緊急性を持って会議を開き、その都度、試験の安全性を評価する。有効性に関しては、あらかじめプロトコルに定められた有効性の中間解析結果が解析された時にこの委員会が招集され、試験の有効性を評価する。これらの安全性または有効性が、許容の範囲外、と判断される際には、試験計画の修正または試験中止が考慮される。

また、これらの臨床研究基盤の方向付けと取りまとめを行う機関としての運営委員会、実際の作業を行い、運営委員会を補助するための作業部会も設置し、前者の委員としてのベテランの研究者と後者の委員としての若手の研究者との間の

役割分担、協力体制の確立を目指している。将来的には、図1の下部に示したような専門委員会も設置し、プロトコールに記載される診断や治療そのものの第三者的評価、中央診断などを通して、診断・治療の品質管理がなされるようになることも視野に置いている。

## 臨床試験基盤を作り上げることの利益

このような役割を持ったデータセンターおよび各種委員会は各グループを横断する形で形成し、それを各グループで共同利用することを原則とする。これらの基盤整備によって、以下のような効果が期待できる。

### 1. 人材の効率的利用

もともと、データマネージメントに長けた人材などは稀少であり、さらに臨床試験デザインに関わることができる生物統計学者は日本国内に数えるほどしか存在しない。研究グループからデータセンターを独立させ、人材をそこに集中して分業を進めることは、効率的な作業のためには必要不可欠な要件と考えられる。データセンターが本格的に稼働しはじめれば、各研究グループが自らの研究費を投じてデータセンターに最低1名のデータクラークまたはデータマネージャーを配置して、主に自グループの研究データを扱うようにさせることも可能であろう。その際に、既にデータセンターで勤務している他グループの人材が手助けすることが出来、その過程で人材の相互教育が進み、データセンターがさらに専門化された集団へと進化しようと期待される。

### 2. 医師の役割の明確化

これらの基盤の整備と役割分担により、各研究グループの医師は、実行可能かつ有効な集学的医療のレジメンの作成、研究仮説・エンドポイントの決定、臨床試験にリンクしたトランスレーショナル研究の立案など、医師本来の研究業務に集中できるようになる。また、CRFへの記入、データの送付は参加施設の医師にとっても大変な仕事であるが、同じ臨床試験でデータをCRFに記載するとしても、良く練られたCRFは記入しやすく、ストレスがないばかりか、自分の記入するデータが必ず試験結果につながっていくという保証が出来るため、明確なインセンティブになりうる。

### 3. 会議等の集約、連動

とりわけ小児がんの専門医は数が少ないため、最小限の集まりで最大限の効果を上げることが至上命題である。データ

センターを中心とした臨床試験基盤の利用を通して、臨床試験の目的と方法論を共有し、類似した会議の重複を避け、各グループの持つプロジェクトを効率的に進めることが可能となる。

### 4. Peer reviewの強化

従来、臨床試験の内容や治療成績は、研究グループの内部でclosedな場において議論され、結果が悪ければ学会発表すらされない事もあった。各研究グループが共通の基盤を用い、臨床試験の目的と方法論を共有する前提で、透明性を高め、常にpeer reviewを通して切磋琢磨することで、小児がん医療のレベル向上につながる事が期待される。

## まとめ

質の高い臨床試験を行うということは、質の高いエビデンス創生の作業であり、それはそのまま将来の医療に還元され、将来の患者を救う糧となる。また、小児がん領域の学問及び医療レベルを欧米に比肩するまで向上させることは、我々小児がん専門医にとって積年の夢である。これまでは、臨床試験の重要性は認識していても、医師のマンパワーも少なく、研究費も乏しい中、いわゆる「手弁当」で活動してきたのが現状である。しかし、平成14年度から、牧本班と同時に、厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進事業（がん分野）」として小児造血器腫瘍の臨床研究に対する課題（主任研究者：堀部敬三）が初めて採択され、今後小児がん領域においても臨床研究基盤の整備に拍車がかかり、先に述べたような理想的な臨床試験体制が整備されていくことが期待される。その目的のためには、本稿で述べたデータセンターの役割と意義を我々小児がん医療に携わる者が十分理解し、力を合わせてこれらの事業を成功させなければならない。データセンターの設立と運営には資金のみならず、小児がんを良く知る医療関係者のマンパワーが必須であるから、各施設から多くの人材をデータセンターおよび各種委員会に登用し、同時に教育・育成し、しかるべき後に各施設へ還元するようなシステムが望まれる。小児がん診療に日夜明け暮れる我々臨床医ひとりひとりの努力を無駄にしないためには、その努力を結果につなげ、将来の医療に還元する目的で臨床研究の基盤整備にも目を向け、その具体化に向けて専門分野や研究グループの垣根を超えた協力体制を充実させることが必要不可欠であると考えている。



## Ewing 肉腫の治療

日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学  
 日本大学医学部小児科  
 国立病院九州がんセンター整形外科  
 国立がんセンター中央病院小児科

### 要旨

わが国における ESFT の治療成績は、欧米に比して不良である。この原因は、わが国には ESFT に対する標準的治療がなかったことである。

PBSCT 研究会で ESFT に対する治療計画が呈示されたが、研究基盤が未整備であったために、統一された化学療法レジメン、外科および放射線治療ガイドラインに基づいた局所治療法が行われておらず、また、効果判定基準に基づいた評価体制（中央病理診断も含む）もないことや、登録システムとサポート体制が未整備であったため、成果がまったく得られなかった。

本稿では、欧米における ESFT に対する標準的治療法とその成績について紹介した。さらに、わが国における ESFT に対する臨床研究の現況について述べる。

#### Key Words

**Ewing Sarcoma Family of Tumors:ESFT**  
**children and adolescents**  
**chemotherapy**  
**local treatment**  
**outcome**

### はじめに

Ewing 肉腫は、主として小児や若年者の骨・軟部組織に発生する小円形細胞肉腫である。染色体分析や分子生物学の進歩によって、骨 Ewing 肉腫、骨外性 Ewing 肉腫、Primitive neuroectodermal tumor (PNET), Neuroepithelioma, Askin 腫瘍では、t(11;22)(q24;q12) などの共通の染色体転座を有することが明らかとなり<sup>1)</sup>、これらは一連の疾患として、Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing Sarcoma Family of Tumors, 以下 ESFT と略す) とよばれるようになった。ESFT はきわめて予後不良の疾患群であり、全身化学療法が導入される以前の 5 年生存率は 10% 以下であった<sup>2)</sup>。

1973 年に米国で初めて CCG (Children's Cancer Group) と POG (Pediatric Oncology Group) による全国規模のプロトコールスタディ (Intergroup Ewing Sarcoma Study:IESS) が始められたのを皮切りに、ヨーロッパでも 1980 年代初頭から多施設が参加するグループスタディが開始され、欧米の ESFT の治療成績は着実に向上し、約 60% の 5 年生存率を得られるレベルに達した<sup>3)~5)</sup>。

一方、日本では欧米で使用されている 1~2 世代前のレジメンを、各施設がばらばらに医療実践として行ってきたのが実情で、日本整形外

科学会骨腫瘍登録委員会のデータによると5年粗生存率が44.2%という現状である<sup>9)</sup>。さらにPBSCT研究会では、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を行ったが<sup>10)</sup>、このケースシリーズにおいても5年無病生存率は37.8%と、欧米に比し成績は不良である。

本稿では、欧米におけるESFTに対する標準的治療法として化学療法+局所療法（外科療法・放射線療法）とその成績を、また、わが国におけるESFTに対する臨床研究の現況について概説する。

### 欧米における標準的化学療法と治療成績（表1～3）

現在利用可能な薬剤のうち、ESFTに対して有効性が高いものはdoxorubicin/adriamycin (DXR/ADR), cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), actinomycin-D (ACT), ifosfamide (IFM), etoposide (VP16)の6剤である。

ESFTに対するDXR/ADRの有用性は、米国で1973年に始まったIntergroup Ewing Sarcoma Study (IESS)を通して証明された。IESS-IではVCR, ACT, CPAの組み合わせ(VAC), VACとADR(VAC+ADR), VACと両肺への放射線照射(VAC+BPR)について三者比較試験が行われ、VAC+ADR群の5年無病生存率が60%ともしっかりよかった<sup>11)</sup>。つづくIESS-IIでは、非転移例に対し、従来型VAC+ADRとADRを増量したVAC+ADRでの比較試験が行われ、5年無再発生存率はそれぞれ56%と73%と<sup>12)</sup>増量したVAC+ADRで優れていた。また別の研究では、ADRのDose-intensityの強化と奏効率の相関関係も示されている<sup>13)</sup>。

一方、ヨーロッパでも1980年代初頭からEwing肉腫に対する多施設共同研究(Cooperative Ewing's Sarcoma Study:CESS)が開始され

た。CESS-81ではVCR, ACT, CPA, ADR/DXRを組み合わせたVACA(D)レジメンで93例治療を行い、5年無病生存率は55%であった<sup>14)</sup>。腫瘍の体積が100ml未満の症例と100ml以上の症例では3年無病生存率がそれぞれ71%と31%であり、腫瘍容積と予後との相関が示された。この結果を受けてCESS-86では腫瘍の体積によってリスク分類を行い、容積が100ml未満の症例にはVACA, 100ml以上の症例に対してはCPAの代わりにIFMを用いたVAIAを使用した<sup>15)</sup>。301例の成績は前者の10年無病生存率が51%、後者は52%と差を認めなかった。

これらの臨床試験の結果、VCR, DXR/ADR, CPAの組み合わせ(VDC)がEwing肉腫ファミリー腫瘍の「標準的」な化学療法として広く受け入れられ、この化学療法と適切な局所療法により、骨盤原発を除く非転移例の約60%が治療に至るようになった。一方、転移例および骨盤原発例の予後は非常に悪く、長期生存率は30～40%に留まった。

米国のNational Cancer Institute (NCI)のパイロット研究において、再発・既治療のEwing肉腫に対するIFMとVP16の組み合わせ(IE)の有効性が示された<sup>16)</sup>。1988年12月～1992年11月に行われたNCIプロトコールINT-0091(CCG-7881とPOG8850)では、VCR, ADR, CPA, ACT(VadCA)とIEの交代療法とVadCA単独療法のランダム化比較試験を非遠隔転移例398人、遠隔転移例120人に対して施行した。遠隔転移例ではVadCA+IE群とVadCA群とで成績に差はなかったが、非遠隔転移例ではVadCA+IE群の5年無病生存率が69%、VadCA単独群が54%とVadCA+IE群で有意に成績がよかった<sup>17)</sup>。この研究に続くCCG/POGプロトコール(CCG-7942/POG-9354)、および現在進行中のCOG(Children's Oncology Group)プロトコール(AEWS0031)では、ともにVDC-IEの交代療法が標準アームとして採用さ

表1 欧米におけるESFTの非転移例に対する治療成績 (文献25)より引用, 改変)

研究グループ	患者数	治療レジメン	5年無病生存率	問題点
IESS studies				
IESS-I (1973~1978)	342	VAC	24%	doxorubicinが有効である 骨盤原発のESFTが予後不良である
		VAC+WLI	44%	
IESS-II (1978~1993)	214	VACD	60%	全肺照射野の効果は不明である 強力な化学療法は有用である
		VACD-HD	73%	
		VACD-MD	56%	
First POG-CCG (1988~1998)	NA	VACD	53%	IFOS+ETOの併用療法は有効である
Second POG-CCG (1995~1998)	492	VACD+IE	68%	標準投与量群と増量投与群とでは有意差がない
		VCD+IE48weeks	75%	
		VCD+IE30weeks	76%	
St. Jude studies				
ES-79 (1978~1986)	52	VACD	82% < 8cm 64% ≥ 8cm	腫瘍サイズは予後因子である
ES-87 (1987~1991)	26	IEによる治療期間	96%臨床効果が見られた。	IEの併用療法は極めて有効である
EW-92 (1992~1996)	34	VCDIE×3	78%	強化治療によって腫瘍サイズは (</≥ 8cm) 予後因子にはならない
		VCD/IE強化		
CESS studies				
CESS-81 (1981~1985)	93	VACD	腫瘍サイズ: < 100ml ~ 80%	腫瘍サイズ (</≥ 100ml) と組織の反応性が予後因子になる
			> 100ml ~ 31%	
CESS-86 (1986~1991)	301	SR:VACD	52%	high-risk患者に対しIFOの併用強化療法の効果を検討した 腫瘍容量が> 200mlでは予後不良である
		HR:VAID	51% (10years)	
UKCCSG/MRC studies				
ET-1 (1978~1986)	120	VACD	四肢52%	腫瘍サイズが最も重要な予後因子である
			体幹38%	
ET-2 (1987~1993)	201	VAID	骨盤13%	大量アルキル化剤の投与が重要である
			62%	
EICESS studies	470	SR:VAID/VACD	四肢73%	腫瘍容量 (> 200ml) と組織の反応性が予後因子になる
			体幹55%	
EICESS-92 (1992~1999)	470	HR:VAID/EVAID	骨盤41%	
			79%/71%	
			54%/62%	

DFS: disease free survival, VAC: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, VACD: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin, VCD: vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, ESFT: Ewing sarcoma family of tumors, WLI: whole lung irradiation, HD: high-dose, MD: moderate-dose, IFOS: ifosfamide, ETO: etoposide, IE: ifosfamide and etoposide, SR: standard risk, HR: high risk, VAID: vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, EVAID: etoposide, vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, NA: not available

れ、試験アームはそれぞれアルキル化剤の強化、また治療間隔の短縮を含むランダム化比較試験である。

以上より、現時点でのESFTに対する「標準的」な化学療法レジメンは、少なくとも初診時に遠隔転移のない例に対してはVDC + IEであると考えられている。

一方、診断時にすでに遠隔転移のある症例については、転移のない症例と同じ治療を行っても、その予後はきわめて不良である。これらの高リスク症例に対して自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法も試みられているが、その有効性についてはいまだ議論が多く、一定の結論には達していない<sup>15)16)</sup>。さらに化学療法剤に関

連した白血病の発生の報告があり、この原因は主としてアルキル化剤とトポイソメラーゼ阻害薬である(表4)。

## 局所療法(外科療法・放射線療法)

ESFTの治療では、化学療法のみならず外科治療や放射線治療などの局所療法を含めた集学的治療が重要である。適切なタイミングでの局所治療を施行すること、逆に局所治療により化学療法が遅延することのないようにすることが、予後向上のために重要である。

Pritchardら<sup>17)</sup>は、1912年から1968年の間に治療された遠隔転移のないEwing肉腫の患者

表2 欧米におけるESFTの転移例に対する治療成績(文献25)より引用、改変)

研究グループ	患者数	治療レジメン	5年無病生存率	問題点
IESS studies				
IESS I-II (1975~1983)	122	VACD	30%	IEを追加しても結果は改善しない
First POG-CCG (1988~1993)	121	Reg. A: VACD Reg. B: VACD + IE	19%	
European studies				
ET-1 (1978~1986)	22	VACD	9%	肺転移に対して放射線照射を行ったところ 40%の生存率であった
ET-2 (1987~1993)	42	VAID	23%	
EICESS (1990~1995)	171	VAID ± E	27%	
			肺: 34% 骨/骨髄: 28% 両者: 14%	
Intensification protocols				
First POG-CCG (1988~1993)	60	Reg. C: VACD + IE	26%	使用量を増量しても結果は改善しない 治療関連のAMLが27%にみられた
EW-92	19	VCDIE × 3 VCD/IE	27%	使用量を増量しても結果は改善しない 副作用の増加 治療関連のAMLが8%にみられた

ESFT: Ewing sarcoma family of tumors, DFS: disease free survival, VACD: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin, VAID: vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, VCD: vincristine, cyclophosphamide, etoposide, IE: ifosfamide and etoposide, E: etoposide, RT: radiation therapy, t-AML: therapy-related acute myeloid leukemia

表3 薬剤の総投与量と治療強化による治療関連白血病の発生頻度(文献25)より引用、改変)

治療プロトコール	DOXO (mg/m <sup>2</sup> )		CYCLO (g/m <sup>2</sup> )		ETOP (mg/m <sup>2</sup> )		IFO (g/m <sup>2</sup> )		発生頻度 t-AML/MDS (%)
	総投与量	/週	総投与量	/週	総投与量	/週	総投与量	/週	
ES-87	315	5	9.5	48.3	3,000	48.3	48	0.77	0
EW-92	375	8.15	12.5~16.5	98.8	4,350	98.8	58	1.3	8
First POG-CCG regimen C	450	8.3	17.6	92.6	5,000	92.6	140	2.6	22.7

DOXO: doxorubicin, CYCLO: cyclophosphamide, ETOP: etoposide, IFO: ifosfamide, t-AML/MDS: therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome