

- treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *JCO* 2005;23:8819-8827
44. Park JR 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* 2009;52:44-50.
 45. Monclair T et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG task force report. *JCO* 2009;27:298-303

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「横紋筋肉腫に対する国内外の治療開発状況」

研究分担者 森川康英 慶應義塾大学小児外科 教授

研究要旨 横紋筋肉腫に対する欧米および我が国の臨床試験について包括的にレビューを行い、効果的かつ体系的な治療開発の方針を考察した。PubMed データベースによって過去 10 年の論文を検索してその内容を検討したところ、1990 年までに開発された薬剤での治療成績向上は困難であるため、現在我が国では適応外薬剤であるイリノテカンやノギテカンの開発を積極的に進め、ファーストラインの治療開発に取り込んでいく事が必須である。そのためには、グループとして患者リクルートに貢献することも考慮すべきである。

A. 研究目的

横紋筋肉腫に対する欧米および我が国の臨床試験について包括的にレビューを行い、効果的かつ体系的な治療開発の方針を決定する。有望な新薬の臨床導入が望ましいと考えられる場合、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

1. 研究のデータソースとして、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を利用し、キーワードとして「横紋筋肉腫」、限定項目として、過去 10 年間の刊行、臨床試験、英語、をかけて検索された項目のうち、主要な臨床試験結果の論文であると考えられるものを基本データとし、さらに有用な学会報告等をデータに加えた上で、以下の事項について調査した。

(1) 欧米における新規発症横紋筋肉腫患者

に対する治療 (以降ファーストライン治療)

(2) 欧米における再発横紋筋肉腫患者に対する治療 (以降セカンドライン治療)

(3) 欧米において、他がん種の患者と共に評価が行われている新規薬剤

(4) 細胞免疫療法など

2. 研究分担者が代表幹事を務める「日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)」において、現在実施中、または、計画中の臨床試験について、グループ内の情報を集約する。

3. 1 および 2 の情報から、今後、どのような方向で横紋筋肉腫の治療開発を行うべきかについて議論と考察を行う。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)

本研究はこれまでの報告された文献調査と研究グループ内での議論に基づいて行うものであり、患者個人情報や患者試料、遺伝

子情報を取り扱うことはない。

C. 研究結果

1. PubMedにおいて、キーワード「横紋筋肉腫」、限定項目として、過去10年間の刊行、臨床試験、英語、をかけると98項目となる。このうち、主要な臨床試験結果の論文であると考えられる45文献の内容を基本データとし、他の重要な知見を加えると以下のようにまとめられる。

(1) ファーストライン治療

ピンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド3剤併用療法(VAC療法)を基軸に、シクロホスファミドの増量効果を確認してきた米国と、イホスファミド、エトポシド、ドキシソルビシン等、より多剤を併用する事で効果を上げようとしてきた欧州の相違が際立つ。しかしながら、近年は米国も欧米型に多剤併用を行う傾向にある。また、欧州ではかつて自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が多く行われていたが、最近では経口薬剤による維持療法の有効性を試す試験も出てきている。米国と欧州の成績比較では、レジメンによる差は顕著ではなく、放射線治療を含む局所治療の方針の相違によると考えられる。我が国では、1990年代では十分な情報や治療提供体制がないままに、施設毎の治療が行われてきたが、2000年にJRSGが結成されるに至り、主に米国型の治療を取り入れる事となり、以下の2に記す4つの試験を実施している。

(2) セカンドライン治療

セカンドライン治療として開発されたものは、イホスファミド、エトポシド、刈る簿プラチン3剤併用療法(ICE療法)のみで

ある。その他のものは、予後不良とされる新規発症の転移例を対象として行われた併用療法レジメンのWindow第II相試験が多く、イホスファミド+ドキシソルビシン、イホスファミド+エトポシド、トポテカン+シクロホスファミドが代表的である。このうち、イホスファミド+エトポシドは米国IRS-IVで、トポテカン+シクロホスファミドは、IRS-Vで、それぞれファーストライン治療との第III相比較試験が行われ、VAC療法に対する優越性は示されなかったものの、生存率として同等の結果が得られており、確立したセカンドライン治療といえる。日米欧で最も注目されてきたイリノテカンは、現在も第II相試験の結果が多数発表されている。米国IRS-Vでは、新規発症転移例に対するWindow第II相試験として試されたが、単剤では十分な有効性が発揮できず、現在は、ピンクリスチンとの併用療法の開発が進められている。欧州でも進行例と不応例に対して用いられる傾向にある。

(3) 新規薬剤の臨床試験

我が国の適応外薬剤で、第II相試験までの結果が公表されているのは、上記トポテカンとイリノテカンを除くと、ゲムシタピン、ドセタキセル、ボルテゾミブ、等が挙げられるが、横紋筋肉腫で有効例が示されたのはラベカマイシン誘導体(NSC#655649)のみであった。

(4) 細胞免疫療法など

低毒性の同種造血幹細胞移植(いわゆるミニ移植)の調査研究において、14例中4例で病勢制御ができたとの報告がある。また、1999年から2000年にかけては、多くの大量化学療法+自家造血幹細胞移植の報告があるものの、どの治療レジメンも十分な有

効性を持っているとはいえない。

2. 我が国 (JRSG) の治療情報

JRSG においては、米国に準じ、予後因子によるリスクグループ分類毎に 4 つの臨床試験を実施中であり、ファーストラインの治療開発を行っている。低リスク試験 A および B、中間リスク試験は、VAC 療法中心のプロトコル治療、高リスク試験は多剤併用の寛解導入療法に引き続き、大量化学療法 + 自家造血幹細胞移植を行うプロトコル治療となっている。そのうち、当該研究班で研究を継続している高リスク試験は、2008 年 10 月に合計 37 例の登録で登録終了とし、現在追跡中である。

D. 考察

上記結果を受けて、今後の治療開発の方向性について考察する。欧米の一連の臨床試験結果の傾向をみても、1990 年までに開発された薬剤での治療成績向上は困難なところに来ている。このため、我が国においても、イリノテカン、トポテカンを筆頭に、有望なセカンドライン薬剤をファーストラインに導入して臨床試験を組んでいくような積極性が必要である。現在、他の研究組織で、イリノテカン (医師主導試験)、ノギテカン (がん臨床研究事業) の臨床試験が行われており、これらの結果によって薬剤の適応拡大が実現すれば、JRSG においても多施設共同臨床試験として、ファーストラインの治療開発に組み込む事が可能となる。

また、その他の薬剤では、当該研究班で行う試験において、テモゾロミド、ピノレルピンなどが取り入れられる予定である。

JRSG の臨床試験で追跡し、不幸にも再発

された患者さんをこのような臨床試験へ積極的にリクルートすることは、患者さんに治療オプションを提供すると同時に、必要な薬剤の臨床試験を推進することにつながり、引いては、近い将来のファーストラインの治療開発に貢献する事になると考えられるため、研究グループとして積極的に支援を行うべきであると考えられる。

E. 結論

我が国における横紋筋肉腫の治療開発を積極的に進めるためには、現在の適応外薬剤を試験治療薬として取り入れていく事がどうしても必要であり、研究グループとして早期治療開発を効率的に進めるための支援を行うべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, Fuchimoto Y, Hoshino K, Morikawa Y, Kitajima M, Kitagawa Y.: Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation.

Liver Transpl. 14(12):1718-24. 2008

2. Komori K, Hoshino K, Shirai J, Morikawa Y.: Mesothelial cyst of the liver in a neonate.

Pediatr Surg Int. 24(4):463-5. 2008

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「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する国内外の治療開発状況」

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授

研究要旨 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する欧米及び我が国の臨床試験を包括的にレビューを行い、効果的かつ体系的な治療開発の方針を考察した。PubMed データベースにより過去 10 年の論文の検索を行い、内容を検討した。「限局例」に関しては、JESS04 研究の予後調査により有害事象の軽減、治療短縮を含めた治療方法の立案が必要と考えた。一方、「転移例」に関しては、これまでに開発された薬剤での予後の改善は難しく、適応外薬剤であるイリノテカンやノギテカンなどの薬剤の治療開発を積極的に進め、ファーストラインの治療開発に取り込んでいくことが必要である。そのためには、各臨床研究グループが協力し、患者のリクルートに貢献することも考慮すべきである。

A. 研究目的

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する我が国及び欧米での臨床試験に関して包括的レビューを行い、効果的かつ体系的な治療開発の方針を決定する。さらに、難治性肉腫に対する有望な薬剤等の報告がある場合、本疾患に対して臨床試験を実施可能性に関して検討する。

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/pubmed/>) を利用し、キーワードとして「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍」、限定問題として、

過去 10 年間の刊行、臨床試験、英語をかけた検索された項目のうち、主要な臨床試験結果の論文であると考えられるものを基本データとし、さらに有用な学会報告等をデータに加えた上で、以下の事項について調査した。

- (1) 欧米における新規発症ユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者に対する治療（以降ファーストライン治療）
- (2) 欧米における再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する治療（以降セカンドライン治療）
- (3) 欧米において、他のがん種の患者と共に

評価が行われている新規薬剤

2. 研究分担者が代表幹事を務める「日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)」において現在実施中、または、計画中の臨床試験について、グループ内の情報を集約する。

3.1 および 2 の情報から、今後、どのような方向でユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療開発を行うべきかについて議論と考察を行う。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。

(倫理面へ配慮)

本研究はこれまでの報告された文献調査と研究グループ内での議論に基づいて行うものであり、患者個人情報や患者試料、遺伝子情報を取り扱うことはない。

C. 研究結果

1. PubMedにおいて、キーワード「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍」、限定項目として、過去10年間の刊行、臨床試験、英語をかけると68項目となる。このうち主要な臨床試験結果の論文であると考えられる35文献の内容を基本データとし、他の重要な知見をまとめると以下ようになる。

(1) ファーストライン治療

病期分類において限局性、転移性に対する術前化学療法は、同様な治療が行われていることが多い。有効な治療薬剤⁽⁴⁾としては、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、イホスファミド、エトボシド、アクチノマイシンDの6剤である。

限局例において米国では、ビンクリスチ

ン、ドキソルビシン、シクロフォスファミド(VDC療法)とイホスファミド、エトボシド(IE療法)の交互療法を用いたNCIプロトコールINT-0091⁽⁵⁾(CCG-7881/POG-8850)が用いられている。

一方、欧州⁽⁶⁻⁸⁾でのEICESS92臨床研究においては、腫瘍体積、原発部位によりリスク分類が行われ、標準リスク群に対してはビンクリスチン、ドキソルビシン、イホスファミド、アクチノマイシンD(VAIA療法)、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、アクチノマイシンD(VACA療法)が行われ、高リスク群にはVAIA療法後にエトボシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、アクチノマイシンD(EVAIA療法)が行われている。

転移例では、米国では、前述したVDC療法とIE療法を交互に行う治療を行っている。欧州では、転移例は高リスク群の治療を選択し治療を行っている。欧米⁽⁹⁻¹¹⁾での大量化学療法を用いた治療法は、いくつかの臨床研究で行われているが、症例数が少ない事もあり、満足すべき治療結果は、得られていない。

(2) セカンドライン治療

セカンドライン治療として確立された治療法はないが、少ない症例数で臨床研究が行われている。横紋筋肉腫などでも用いられているイホスファミド、エトボシド、カルボプラチン3剤併用化学療法(ICE療法)⁽¹²⁾が、唯一のセカンドライン治療として行われている。その他としては、予後不良な転移例のWindow第II相試験のトポテカン、

シクロフォスファミド併用化学療法が報告^{14,15)}され効果が期待される。

(3) 新規薬剤の臨床試験

小児難治性肉腫に対しビノレルピン¹⁶⁾、イリノテカン^{17,18)}は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験が行われている。経口フェンレチノイド¹⁹⁾の第Ⅰ相試験が行われ効果が期待される。テモゾロミドとイリノテカンの併用化学療法は、第Ⅰ相試験²⁰⁾、第Ⅱ相試験²¹⁾が行われ効果が期待される。

2. 我が国 (JESS) の治療情報

厚生労働科学研究費補助金：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 (班長：牧本敦)

JESS では、わが国における ESFT の治療成績の向上のために、多分野の専門家による欧米で標準的治療法とされている治療法を用いて、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療である「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験」を 2005 年 1 月から開始した。以下のごとく、エンドポイント等を設定した。

① Primary endpoint

3 年間無増悪生存割合

② Secondary endpoints

有害事象の種類と割合

3 年間全生存割合

初期化学療法における奏効割合

(治療第 11 週時点)

参加施設を限定し、外科療法、放射線療法のガイドラインを作成し、中央病理診断、

組織バンク、登録センター、データセンター、データセンターでのデータ収集、解析、モニタリング、有害事象の報告のシステムを整備した。

臨床試験プロトコールのデータセンターにおけるモニタリングは順調に行われている。登録予定症例数 53 例、登録予定期間 3 年間で 2007 年 12 月に終了予定であったが、予定登録数に達しないため登録期間を延長し 2008 年 5 月 28 日に登録は終了した。現在これら登録症例を追跡中である。

中央病理診断は、53 例中 52 例に行われている。プロトコール完了例は、53 例中 23 例である。プロトコールによる重篤な有害事象報告は、薬剤性によると考えられる二次がん (Myelodysplastic Syndrome, ALL) が、それぞれ一例発症した。Grade 4 の非血液毒性は手術時の大量出血が一例あった。

現在、限局性 JESS04 の登録が終了し、今後、治療関連性白血病発症リスクを低くする新たなプロトコールを治療期間の短縮を含め立案中である。併せて転移性症例に対しては、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相臨床試験を検討中である。

平成 20 年度活動記録

2008 年 7 月 11 日

日本ユーイング肉腫研究グループ

運営委員会

2008 年 7 月 11 日

日本ユーイング肉腫研究グループ研究会

2008 年 11 月 13 日

日本ユーイング肉腫研究グループ

運営委員会

2009年1月17日

日本ユーイング肉腫研究グループ総会

D. 考察

JESS04 臨床研究は「限局例」に限定したプロトコルであり、登録は終了した。今後、これら登録症例の予後を解析することにより「限局例」に対する新たな治療計画の立案が可能になる。

一方、「転移例」に関しては、前述したように欧米での大量化学療法を併用した臨床研究でも治療成績の向上はみられていない。JESSでは、非常に予後不良な「転移例」に対しての臨床研究を立案する際には、大量化学療法を併用した新規薬剤の導入を検討する必要がある。

現在、他の研究組織でイリノテカン（医師主導治験）、ノギテカン（がん臨床研究事業）の臨床試験が行われており、これらの結果により臨床適応が拡大されれば、JESSにおいてもこれらの薬剤をファーストラインに組み込むことは可能になる。JESSでは、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相臨床試験を当該研究班と共に立案、検討する予定である。

当該研究班では、テモゾロミド、ビノレルビンなどをを用いた複数回再発後の患者さんに対する在宅ベース化学療法の臨床研究も予定されており、JESS04登録例で、再発された患者さんへ治療オプションを提供することにより必要な薬剤の臨床研究を推進することが可能になる。

E. 結論

我が国でのユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する治療開発を進めて行くには、予後不良例に対しては、適応外薬剤を積極的に用いた臨床研究が必要と考える。今後、それぞれの固形腫瘍疾患の各研究グループが協力し症例のリクルートを行い、効果的に早期治療開発を進めていくべきであると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) Mugishima H.: The first Japanese prespective clinical trial for patients with Ewing's Sarcoma Family Tumors—Challenges to be tackled with—, 58th Korean Pediatrics Society Annual Congress, Korea, 2008. 10.

2) 変島秀雄: 小児がん治療の現況、春日部小児科医勉強会、埼玉、2008. 6.

3) Yano T., Fukuda N., Nagase H., Mugishima H.: Development of PI Polyamides targeting N-myc as a Gene Probe for Neuroblastoma, International Symposium on Molecular Recognition of DNA: Biological Application, Tokyo, 16-17. 9. 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献リスト

1. Nesbit ME, et al.: Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the first intergroup study. *J Clin Oncol* 8:1664-1674, 1990.
2. Burgert EO Jr, et al.: Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. *J Clin Oncol* 8: 1514-1524, 1990.
3. Evans R Get al.: Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: A report from the second intergroup study. *J Clin Oncol* 9: 1173-1180, 1991.
4. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 83:1460-1470, 1991
5. Grier H, Krailo M, Tarbell N, et al.: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 348: 694-701, 2003.
6. Paulussen M, et al.: Localized Ewing tumor of bones: Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol* 19: 1818-1829, 2001.
7. Craft AW, et al.: Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma. The second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 16:3628-3633, 1998
8. Paulussen M, et al.: Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 26:4385-4393, 2008
9. Meyers PA, et al.: High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 19: 2812-2820, 2001
10. Burdach S, et al: High dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *J Clin Oncol* 21:3072-3078, 2003
11. Kushner BH, Meyers PA: How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma /primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering Experience and a literature review.

- J Clin Oncol 19:870-880, 2001
13. Van Winkel P, et al.: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) *reinduction* chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent /refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood cancer* 44:338-347, 2005
 14. Saylor III BL, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children With recurrent or Refractory Solid Tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *J Clin Oncol* 19:3463-3469, 2001
 15. Bernstein ML, et al.: Intensive therapy with growth factor support for patients with ewing tumor metastatic at diagnosis: pediatric oncology group/children' s cancer group phase II study 9457-A Report from the children' s oncology group *J Clin Oncol* 24:152-159, 2006
 16. Casanova M, et al.: Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas. *Cancer* 101: 1664-1671, 2004
 17. Vassal G, et al: A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. *J Clin Oncol* 15:3844-3852, 2003
 18. Bongaars LR, et al: Phase II trial of irinotecan in children With refractory solid tumors: A Children' s Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:4622-4627, 2007
 19. Villablanca JG, et al.: Phase I Trial of Oral Fenretinide in Children With High-Risk Solid Tumors: A Report From the Children' s Oncology Group (CCG 09709). *J Clin Oncol* 24:3423-3430, 2006
 20. Wagner LM, et al.: Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer res* 10:840-848, 2004
 21. Wagner LM, et al.: Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 48:132-139, 2007
 22. Burdach S, et al.: Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors: An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup Study EICESS. *Ann. oncol* 11:145-1462, 2000

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「脳腫瘍に対する国内外の治療開発状況」

研究分担者 原 純一 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 部長

研究要旨 小児脳腫瘍に対する欧米およびわが国の臨床試験を論文および学会発表から採集し、脳腫瘍（悪性グリオーマ、髄芽腫、胚細胞腫瘍）に対する 1st line, 2nd line の治療法を検討した。また、今後わが国でも検証すべき薬剤についても検討した。その結果、1st line となる標準的治療レジメンが存在しないこと、欧米で有望な新規薬剤が見出されていることから、悪性グリオーマに対するこれら薬剤を用いた臨床試験を実施し、治療開発を行っていくことが優先度の高い課題と考えられた。

A. 研究目的

小児脳腫瘍（悪性グリオーマ、髄芽腫、胚細胞腫瘍）に対する欧米およびわが国の臨床試験を論文、学会報告から採集し、現時点での標準的治療法の検討と今後の治療開発の方向性について検討する。そのうえで新規薬剤の導入が必要と考えられた場合には、その薬剤の検証を行うことを考慮する。

B. 研究方法

1. 脳腫瘍のうち、悪性グリオーマ、髄芽腫、胚細胞腫瘍を対象として下記の検討を行った。欧米における化学療法の 1st line 治療および 2nd line 治療の検討。PubMed で採集された主要論文および国際学会での報告を主として検討し、さらに NCI PDQ を参照した。
2. 欧米において現在評価が行われている新規薬剤について（phase II と III のみ）

NCI PDQ search for clinical trial (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search>) で検索した。

3. 研究分担者が代表を務める日本小児脳腫瘍コンソーシアムにおいて現在実施中の臨床試験についてのグループ内の情報を集約する。

以上にに基づき今後どのような治療法開発を行うか方向性を検討し、同時に検討が望まれる新規薬剤についても検討する。

（倫理面への配慮）

本研究はこれまでの報告された文献調査と研究グループ内での議論に基づいて行うものであり、患者個人情報や患者試料、遺伝子情報を取り扱うことはない。

C. 研究結果

1. 悪性グリオーマ

Pub Med で glioblastoma, anaplastic

astrocytoma, child をキーワードとして過去 10 年以内、human, 臨床試験、英文、すべての小児、で制限をかけたところ、16 件が選択された。そのうち主要なもの 8 件を採択した。

1st line 治療

腫瘍切除術と局所放射線治療が 1st line 治療であり、小児では現時点で 1st line 治療として推奨されている化学療法レジメンは存在せず、これら患児の予後は 1 年生存率 20% 以下と極めて不良である。ニトロソウレア系抗がん剤、シクロホスファミド、シスプラチンやインターフェロンベータ（日本のみ）が臨床実践として使用されているのが現状である。一方成人ではテモゾロミドの放射線治療との併用療法が標準治療となっており、本療法は特に腫瘍細胞がメチル化 MGMT プロモーターを有する場合に有効性が高い。

2nd line 治療

1st line 治療同様、定まったと言える化学療法レジメンは存在しない。極めて予後不良であることから、新規診断例も対象を含めて薬剤の検証が行われており、多少の効果が認められているのは内服エトポシド+テモゾロミド、イホスファミド+エトポシド+カルボプラチン、イリノテカンである。

新規薬剤の臨床試験

結果が報告されていて、わが国での適応が無い薬剤は上記のすべてである。成人領域ではエルロチニブの有効性が認められているほかにベバシツマブとイリノテカンの併用療法の有効性が際立っている。再発悪性グリオーマを対象とした試験で 50-60% の奏効率と 40-50% の 6 ヶ月 PFS が認められている。また、新規診断例ではベバシツ

マブとテモゾロミドの放射線治療との併用で 59% の 1 年 PFS との成績が報告されている。

2. 髄芽腫

Pub Med で medulloblastoma をキーワードとして過去 10 年以内、human, 臨床試験、英文、すべての小児、で制限をかけたところ、39 件が選択された。そのうち主要なもの 20 件を採択した。

1st line 治療

転移の無い標準リスク群に対しては COG から第 III 相試験の結果が報告されており、ピンクリスチンとシスプラチンにロムスチンまたはシクロホスファミドのどちらかを術後放射線治療後に投与するもので、同等の結果が得られている。シクロホスファミドがロムスチンより血液毒性が強かったため、COG ではロムスチンを標準に選択しているが、ロムスチンが未発売であるわが国ではピンクリスチン、シスプラチン、シクロホスファミドが 1st line 治療と考えられる。転移例や放射線治療を行わない乳幼児では通常化学療法後にチオテパ、シクロホスファミド、メルファラン、エトポシド、カルボプラチンのうち 2-3 種類を組み合わせる大量化学療法（自家造血幹細胞救援併用）が行われるが、通常化学療法としてはやはり、上記の組み合わせや大量メソソレキセート、エトポシド併用が行われる。

2nd line 治療

明確に 2nd line と言えるものはなく、再発時には臨床試験への参加が推奨されている。

新規薬剤の臨床試験

上記薬剤のうちロムスチン、カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド、チオテパが未発売あるいは適応が認められて

いない。そのほか大量化学療法（メルファラン+シクロホスファミド）、イリノテカン、テモゾロミドの有効性が報告されている。

わが国での治療情報（日本小児脳腫瘍コンソーシアム）

現在、シクロホスファミド、シスプラチン、エトポシド、ビンクリスチンからなる多剤併用レジメンと低線量放射線治療を標準リスク群を対象として実施中である。また、高リスク群に対しては同一の化学療法レジメンと減量放射線治療にチオテパ、メルファランからなる大量化学療法を検証する試験を継続中である。

3. 胚細胞腫瘍

Pub Med で medulloblastoma をキーワードとして過去 10 年以内、human、臨床試験、英文で制限をかけたところ、30 件が選択された。そのうち主要なもの 4 件を採択した。

1st line 治療

シスプラチン（またはカルボプラチン）、イホスファミド（またはシクロホスファミド）、エトポシドの 3 剤併用レジメンが 1st line 治療である。

2nd line 治療

1st line の薬剤のうちで用いなかった薬剤が 2nd line 治療として用いられる。また、チオテパ+エトポシドを用いた大量化学療法の有効性も報告されており、照射野内再発の症例では適応と考えられる。

新規薬剤の臨床試験

上記のうちシクロホスファミド、チオテパ、イリノテカンには適応がない。その他には頭蓋外胚細胞腫瘍に対する臨床試験しか報告がない。それらではパクリタキセル、チ

オテパ、イリノテカンの有効性が報告されている。

わが国での治療情報（日本小児脳腫瘍コンソーシアム）

現在、シスプラチン、エトポシド、シクロホスファミド併用強化化学療法により放射線照射野を絞り込むことを目的とした臨床試験の計画中である。

D. 考察

脳腫瘍治療では放射線治療が主たる治療手段であるが、小児では放射線治療による高次機能発達障害、内分泌障害や二次がんの懸念のため、放射線治療を化学療法で置き換えていくことが必要であり、その試みが欧米を中心として行われている。しかし、有効である薬剤が少なく 2nd line 治療と言えるものはほとんどない。特に予後が極めて不良である悪性グリオーマでは 1st line 治療すら満足できる化学療法レジメンは少なく生存率は極めて低い。従って悪性グリオーマに対する新規薬剤を用いた治療開発を最も優先すべきと考える。幸い、標的療法の進歩により、急速に有望な治療法が欧米で見出されつつある。中でもベバシツマブとイリノテカン、あるいはベバシツマブ、テモゾロミドと放射線治療との併用療法は今までにない高い有効性を示し、わが国でも早急に臨床試験を行うことが望まれる。当該研究班ではイリノテカンとベバシツマブ併用療法の第 I 相試験を開始したところである。引き続き、日本小児脳腫瘍コンソーシアムで第 II 相試験を実施することができれば、ほとんど生存の見込みのなかった悪性グリオーマ患者にとって大きな光明と

なる。

E. 結論

わが国における小児脳腫瘍の治療開発、特に悪性グリオーマに対するものは喫緊の課題である。適応外薬剤を用いた臨床試験を行うことが必要であり、研究グループとして支援を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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「小児悪性肝腫瘍に対する国内外の治療開発状況」

分担研究者 檜山 英三 広島大学自然科学研究支援開発センター 教授

研究要旨 小児悪性肝腫瘍に対する欧米および我が国の臨床試験について包括的にレビューを行い、さらに、欧米のグループの共同研究による効果的かつ体系的な治療開発の方向性について考察した。

小児悪性肝腫瘍、肝芽腫について PubMed データベースによって過去の論文をサーベイし、その内容を検討したところ、切除可能な標準リスク肝芽腫においてはシスプラチンを中心とした術前術後化学療法が確立し、ほぼ90%の生存率であるが、切除不能例・転移例などの高リスク群や肝細胞癌ではシスプラチンを高用量にしても治療困難であった。高リスク群や肝細胞癌には、現在適応外薬剤であるイリノテカンなどの臨床試験を積極的に勧め、また、新たな分子標的療法薬の導入に取り組んでいくことが必要と考えられた。また、肝腫瘍は肝動脈塞栓術、注入療法などや、肝移植などの治療法が選択され、ある程度効果をあげており、これらの化学療法法の組み合わせについてもエビデンスがなく今後検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

小児の悪性肝腫瘍は大きく肝芽腫と肝細胞癌に分かれるが、前者は小児特有の悪性腫瘍である。小児悪性肝腫瘍に対する治療法、本邦に加え、北米のCOG (Children Oncology Group) や欧州のSIOPEL (International Childhood Liver Tumor Strategy Group) が中心となり、多施設共同研究を推進してきており、これらとの国際共同研究とともに、包括的レビューから新薬導入の実施可能性について検討する。

B. 研究方法

1. 研究のデータソースは、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) にて、「小児肝腫瘍」「肝芽腫」をキーワード

ドとして過去10年程度の主な臨床試験関連論文を基本データとし、さらにCOG、SIOPELの会合および合同ミーティングに参加して、その報告などのデータを加えて、以下の事項について調査検討した。

(1) 欧米における新規発症小児悪性肝腫瘍感情に対する治療（以降ファーストラインの治療）

(2) 欧米における再発小児悪性肝腫瘍に対する治療（以降セカンドラインの治療）

(3) 欧米における、他がん腫の患者とともに評価されている新規薬剤

(4) 欧米における分子標的療法を用いた治療

2. 研究分担者が代表を務めている「日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)」におい

て、現在実施中、または、計画中の臨床試験について、グループ内あるいは共同参画グループからの情報を集約する。

3. 1および2の情報から、今後、どのような方向で小児悪性肝腫瘍の治療開発を行うべきかについて議論と考察を行う。また、可能な範囲で、有望な新薬や新規プロトコルの臨床導入をめざした臨床試験の実施可能性について検討する。

(倫理面への配慮)

本研究はこれまでの報告された文献調査と研究グループあるいはグループ間の討論に基いて行うものであり、患者の個人情報や遺伝情報などを取り扱うものではない。一部に、確実な診断とマーカーの検証のために同意を得て患者試料を使用するが、この使用に関する研究は広島大学倫理審査委員会(広島大学医倫ヒ第20号)で既に承認済みである。

C. 結果及び考察

1. PubMedにおいて、キーワードとして「肝芽腫」または「小児肝悪性腫瘍」と「臨床試験」をかけると約62項が検索され、そのうち臨床試験に関連した論文は21編であり、これらをまず基本データとして、他の治験を加えて解析した。

(1) ファーストラインの治療

1980年代の後半に、北米では化学療法として、シスプラチン(CDDP)とドキシソルピシ(ADR)の投与が行われ、それまで手術のみによる5年累積生存(OS)が30%に対し、2年OSが67%になり¹⁾、その頃CDDP/VCR/5FUのパイロットスタディにて、病期I, IIの5年OSが90%となった

²⁾。その後、CDDP/ビンクリスチン(VCR)/5FUとCDDP/ADRのランダムスタディで、5年無病生存(EFS)、OSに差がなかったが、毒性でCDDP/VCR/5FUが低かったことから、北米ではこれが標準治療となり³⁾、現在、第3相試験(COG-9645)が進行している。

一方、欧州ではSIOPEL1において肝芽腫にCDDPとADRによる術前後化学療法(PLADO)が行われ、3年OSが79%、EFSが67%と良好な結果であり⁴⁾、現在の治療法が標準療法となっている。その結果解析から、肝臓内の4区域のうちどれだけの区域が腫瘍に侵されていないかによって分類するPRETEXT(pretreatment extent of disease)が導入され^{4,6)}、切除可能な標準リスク(SR)群と切除不能か肝外進展あるいは遠隔転移を伴う高リスク(HR)群に分けられた。SIOPEL2では、SR群にCDDP単剤80mg/m²14日間隔投与が試みられ、ほぼSIOPEL1と同等の成績であり⁷⁾、その有効性は二重盲検でPLADOとSIOPEL3にて検証している。その結果、ほぼ同等との結果で既に5年OSが90%に近く、副作用の軽減への治療法選択がなされつつある。一方、HR群については、CDDP/ADRにカルボプラチン(CARBO)の両者を14日毎に交互に投与することが試みられたが、3年のOSが53%、EFSが48%であり、有意な改善は得られなかった⁷⁾。そこで、HR群については、CDDPの一週おき投与が行われている。一方、北米では、POG9345においてHR群にCARBO, CARBO/VCR/5-FUを交互に行い、不応例にはhigh dose CDDP/エトポシド(VP16)を行うもので、不応例12例中9例

で反応が見られ、5年OSが57%、EFSが48%とSIOPEL2とほぼ同等の成績であった⁸⁾。その後、CDDPとCARBOの交互投与が試みられ、従来のCDDP/5-FU/VCRとのランダム化臨床試験(P9645)が実施されたが、治療成績向上の可能性が統計学的になく3年で中止となった⁹⁾。よって、HR群でのプラチナ製剤のdose intensityをあげての試みは未だに有効性が確立していない。

ドイツでは、HB94としてイホスファミド(IFO)/CDDP/ADRで開始し、2コース後に不応例、転移例はCARBO/VP-16に変更となるレジメンを施行した結果、病期3、4のEFSは76%、26%であった¹⁰⁾。

これに対して、本邦では、1991年にJPLTが組織され、PLADOに対して、副作用を軽減する目的でCDDPとPirarubicin(THP-ADR)を用いたCITA療法をJPLT-1プロトコルとして提示した。その1995年までの症例の2年OSが81%で、北欧とほぼ同様の成績を得ており¹¹⁾、1990年からPRETEXTを取り入れ、JPLT-2としてCITA療法を標準療法として観察研究を行なっている。

現在では、SR群に関しては、CDDPを中心とした化学療法に副作用を軽減するための治療法の検討を、一方、HR群に関しては、CDDPのhigh dose療法には限界があり新たな治療法の開発が必要な段階である¹²⁾。

また、数は少数であるが、年長児に多い肝細胞癌は、一般に化学療法に感受性が低く予後不良である。北米では術後CDDP投与にて病期Iの8例中7例が無病生存したが、進行例では切除可能となったのは38例

中1例のみであった^{13,14)}。SIOPELにおいても、37例に対して、CDDP/ADRの投与が行われ、14例が切除可能であったが、5年OSは28%、EFSが17%と不良であった¹⁵⁾。小児期の肝細胞癌は、肝硬変を伴うことが少なく、Fibrolamellar型が多い等成人と異なる特徴があり¹³⁾、十分なエビデンスが得られていないため、現在のところ小児肝細胞癌に対するファーストラインの治療法は確立していない。

(2) セカンドライン治療

セカンドライン治療としては、欧米で特に推奨されたものは現時点でもない。本邦では、JPLT2プロトコルにCITA療法不応例、IFO、CARBO、THP-ADRからなるITEC療法が提示され、使用されているが有効性に関してのエビデンスを得るに至っていない。さらに、SIOPELにて再発あるいは治療抵抗性肝芽腫にシクロホスファミド(CPM)大量療法の第II相試験を行ったが17例中1例の部分寛解(PR)が得られたのみで有効性はなかった¹⁶⁾。その他の治療としては、肝動脈栓塞術あるいは肝動脈化学療法注入療法があるが、これは症例数が少なく、効果が得られた症例がある程度で、有効性の評価はできない¹⁷⁾。

(3) 新規薬剤

新規薬剤として、再発例には、イリノテカンが有効であったとの報告がなされ、米国では、治療抵抗性、再発例にイリノテカンの第II相試験が行われている¹⁸⁾。

(4) 欧米における分子標的療法を用いた治療など

成人領域の転移性進行性肝細胞癌に対して、経口マルチキナーゼ阻害剤のソラフェニブの第Ⅲ相試験 (SHARP: Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) で生存期間の延長に有効であったとの報告¹⁹⁾から、小児期の肝細胞癌に対して、PLADO 療法または CDDP/VCR/5FU 療法に併用する臨床試験が計画されている。また、肝芽腫に対してもっともエビデンスのある治療薬は CDDP であることから、高リスク群に対して、有効な治療としては現在の Super-PLADO があるが、その有効性は必ずしも明らかでない。そのために、肝での CDDP の分解酵素 CYP 2e1 をアセトアミノフェンの大量投与で一時的に低下させる治療法、アセトアミノフェン大量療法のパイロット試験が検討されている。3例の小児を含む 19例の第Ⅰ相試験²⁰⁾で、20 g/m² (667 mg/kg) 迄投与され、3例に PR が報告された。さらに、2005年に小児肝芽腫の再発例に CDDP/VCR/5FU 療法1クール後に投与され、再手術後に完全寛解 (CR) となった報告²¹⁾があり、現在、この治療法の実行可能性 (feasibility) について検討中である。

(5) 生体肝移植と化学療法

肝芽腫では、治療に大きな因子となる腫瘍の切除を行うために、肝移植が行われ、欧米では死体肝移植が行われ、ある程度の治療成績も示されている²²⁾。これに対して、本邦では生体肝移植がほとんど、脳死に比べてタイミング良く肝移植を行えるという利点があるが、どの時点で肝移植を考慮するかコンセンサスが得られていない。また、肝移植後の化学療法についても確立さ

れた見解がない。肝移植後のレビューでは、肝移植後の化学療法施行例 65例と非施行例 82例では、OSが77%、70%と差を認めていない²²⁾。一方、最近、肝移植後の再発にイリノテカンが有効であったとの報告がなされた²³⁾。低容量のイリノテカンは毒性も比較的少なく使用可能な薬剤の一つと考えている。今後、肝移植後の化学療法については、術前に有効であった薬剤との関連も含めて検討が必要である。

2. 本邦(JPLT)の治療情報

JPLTでは、SIOPELに準じてCITA療法を基準とした術前術後療法による標準療法を提示し、観察研究を実施中で、本邦におけるファーストラインの治療法としての検討を行っている。標準リスク群についての治療成績が良好であることから、CDDP単剤による治療の検討が検討されるべきであるが、この時期にSIOPELのCDDP単独療法とその聴力障害予防へのチオ硫酸ナトリウム (SDS)併用療法の二重盲検試験が提案され、この研究に参画する準備中である。一方、高リスクに対しては、イリノテカン投与方法を含めてプロトコールを検討中である。

D. 結論

上記結果から、今後の治療開発の方向性について考察すると、欧米の臨床試験結果からみても十分なエビデンスを得ることは本邦だけの検討では困難であり、国際共同研究体制のもとに検討することが重要と考える。このために、SIOPELの標準療法であるPLADO、CDDP/VCR/5FU療法とともに

に本邦の CITA 療法はファーストラインとして位置づけて良い治療法となりつつあり、そのエビデンスを示すことが必要である。

一方で、セカンドラインの治療法として有用また将来有望な治療法はなく、今後、他の研究組織での検討や、イリノテカン、ノギテカンの臨床試験にてこれらの薬剤の適応拡大が実現すれば、新たな臨床試験として取り組むことが可能となる。

また、当該研究班では、デモノロミド、ビノレルピンなどが、再発、難治治療例に取り入れられる予定であり、小児悪性肝腫瘍においても検討予定であり、研究グループとしても積極的に支援を行うべきものと考えている。

最後に、昨年から肝移植が切除不能肝芽腫に対して保険適応が拡大された。高リスク群における肝移植の適応の問題に加え、肝移植前後の化学療法についても検討おこなうことが必要である。縮することも可能となった。さらに血清中の低分子の網羅的解析により、神経芽細胞腫に特異的な物質、新規マーカーの候補を発見することができた。今後、それらの物質について検証を進めるとともに予後に関与する物質などの検証も進めていく。

E. 結論

本邦における肝芽腫、小児肝細胞癌の治療開発を積極的に進めるためには、現在の適応外薬剤を試験治療約として取り入れていくことが必要であり、また、研究グループとして国際共同研究としてエビデンスが得られる早期治療開発を行うために、効果的な支援を行っていくことが肝要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Washitoh N, Hara T, Hara T, Tajiri T, Taguchi T. Treatment-related acute myelomonocytic leukemia with t(11;19) in a child following chemotherapy for hepatoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(4): 943-944, 2008.
2. Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, Horie H, Ohnuma N, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. The methylation status of RASSF1A promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients. (肝芽腫における予後因子 *RASSF1* メチル化の意義) *International Journal of Cancer*, 123(5): 1117-25, 2008.
3. Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of *IGF2* correlates with hypermethylation of the *H19* differentially methylated region in hepatoblastoma. *British Journal of Cancer*, 99(11): 1891-1899, 2008.

2. 学会発表

1. Hiyama E, Hishiki T. Interim report of JPLT2. 2008 SIOPEL Meeting, 10-12 March, 2008, France.
2. Hiyama E, Yamaoka H, Nishimura S, Hishiki T, Hiyama K, Sasaki F, Horie H, Ohnuma N. Effectiveness and complications of treatment for childhood liver tumors – from the experience of JPLT(Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor)study. EHRlich II , 3-5 October, 2008. Nürnberg.
3. 檜山英三. 小児がん診療の最前線. 呉共済病院オープンカンファレンス, 平成 20 年 10 月 16 日, 広島県 呉市.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし