

2004;60: 684-693.

16. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS (1985). Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep*, 69, 1375-1381.
17. Lee JJ, Feng L (2005). Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol*, 23, 4450-4457
18. Morita S, Sakamoto J (2006). Application of an adaptive design to a randomized phase II selection trial in gastric cancer. *Pharmaceutical Statistics*, 5, 109-118.
19. Thall PF, Wathen JK, Bekele BN, Champlin RE, Baker LH, Benjamin RS. (2003) Hierarchical Bayesian approaches to phase II trials in diseases with multiple subtypes. *Stat Med*. 22: 763-780.

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「希少疾患の治療開発成功のため臨床試験オペレーション」

研究代表者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科医長

研究要旨 厚生労働科学研究費補助金などの公的研究費によって行われる小児がん領域の研究主導臨床試験の問題点を整理し、それら問題解決のための体制整備を行った。具体的には、臨床試験支援組織であるデータセンターの整備、および、研究実施主体となる「小児固形がん臨床試験共同機構」内の議論を進めた。来年度以降は、これらの基盤を実際に運用し、さらなる臨床試験の推進を行う。

A. 研究目的

本研究では、希少かつ多様な病態を含む小児悪性固形腫瘍（以下、小児がん）領域におけるエビデンスに基づく医療（EBM）の推進と治療開発、および抗がん剤併用療法の最適化と医療行政への反映、を目的とした多施設共同臨床試験を支援する。さらに、各臨床試験を効率的に推進するために必要な問題点を整理し、問題解決法を策定し、実践する。

B. 研究方法

1. 現行の臨床試験実施上の問題点の整理

2002年、国立がんセンター中央病院内に、専任のデータマネージャーを擁する小児がんデータセンターを組織した。以降、小児がん分野では、5つの臨床試験の進捗管理とデータ管理を行

ってきた。また、当該データセンター以外で扱っている臨床試験としては、再発症例を対象とした2つの臨床試験を経験した。これら7つの臨床試験の関係者からヒアリングを行い、臨床試験実施の各フェーズ毎に、問題点を整理した。

- (1) 症例リクルートに関する問題
- (2) 試験治療の実行に関する問題
- (3) 症例追跡に関する問題

2. 具体的な問題解決策の策定と実践

以下に示す小児がんの臨床試験の二大特徴、すなわち(1)エンドポイント評価のために長期の追跡が必要であること、(2)多種多様な疾患を含むため、それぞれの治療開発に資するためには、体系的で効率的な臨床試験の計画と実施が必要であること、から、従来の臨床試験体制を

根本的に変える事が望まれていた。この目的達成のために、(1)(2)に示す解決策を掲げ、各々の組織構築のための基礎的作業を行った。

- (1) 継続性のある臨床試験データセンター
- (2) 小児固形がん臨床試験共同機構

#### (倫理面への配慮)

臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則および臨床研究に係る倫理指針に従って以下を遵守した。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行うこと。

### C. 研究結果

#### 1. 現行の臨床試験実施上の問題点の整理

それらの経験から浮かび上がった問題点は以下の通りであった。

##### (1) 症例リクルートに関する問題

- ① 発生頻度が極めて少ない
- ② 進行が早いため、再発症例を対象とする試験では症例登録タイミングを測りにくい
- ③ 医師および患者の臨床試験の理解度が低い

##### (2) 試験治療の実行に関する問題

- ① 診療現場のマニパワー不足から、プロトコール遵守が困難
- ② 新規発症患者を対象とする臨床試験では、実地診療と試験治療の線引きが不明確

##### (3) 症例追跡に関する問題

- ① エンドポイントの評価に長期間を要する
- ② CRF 発行が長期に渡り、帳票類の数量が膨大となる

### 2. 具体的な問題解決策の策定と実践

#### (1) 継続性のある臨床試験データセンター

臨床試験の実施が長期に渡り、かつ、多種多様な疾患の治療開発に資するため、NPO 法人小児がん治療開発サポート(SUCCESS) [秦順一理事長] と協働して、同 NPO 法人内に「治療開発支援センター」を設立し、臨床試験実施に必要な以下の業務を行える体制を構築した。同時に、国立成育医療センター研究所内の多施設臨床研究支援部門のデータセンターとも同様の協力体制を構築した。

##### ① 臨床試験計画における業務

- ・臨床試験計画書の作成支援
- ・症例報告書 (CRF) の作成
- ・電子データベースの整備
- ・データマネージメント手順作成
- ・マニュアル・帳票類の整備

##### ② 臨床試験実施に係る業務

- ・症例登録
- ・CRF 回収
- ・CRF 目視チェックと問い合わせ
- ・データベース入力
- ・ロジカルチェック施行
- ・進捗管理
- ・定期モニタリングの施行

##### ③ 臨床試験オペレーション業務

- ・プロトコールレビューに係る業務
- ・効果安全性評価委員会に係る業務

#### (2) 小児固形がん臨床試験共同機構

従来、小児固形がん領域では、それぞれの疾患特異的研究グループが、それぞれの方法で臨床研究を行ってきた。一部のグループは、本研究班の関連する臨床試験を実施していたが、臨床試験単位でのプロジェクト進行であり、グループ内およびグループ間での体系化は困難であった。また、再発症例を対象とした新規治療法開発の臨床試験では、多種の疾患が対象となるため、関連する全てのグループでの情報共有や体系的な治療開発の方向付けが必要と考えられていた。

2006年6月より小児固形腫瘍の研究グループの互助組織として「小児固形がん臨床試験共同機構」に関する議論を開始し、2008年1月に設立合意、運営委員会を発足した。この団体の目的は以下の通りであり、本研究班の目的を達成するための重要なタスクフォースとなる。今後、以下の目的を達成するための具体的作業を行っていく。

- ① 各分野の情報共有と薬剤開発方向性の議論
- ② 人的資源の共有と経費の節約
- ③ 臨床試験方法論の共有、質の確保
- ④ 疾患横断的な臨床試験の推進（再発例を対象とした新薬を含むレジメンの早期開発）
- ⑤ 学会と連携した企業や行政への提言

#### D. 考察

本研究の過程で、「C. 研究結果」に示すような数々の問題点が浮上したが、それらは全て、小児がんの臨床試験の二大特徴、すなわち(1)エンドポイント評価のために長期の追跡が必要であること、(2)多種多様な疾患を含むため、それぞれの治療開発に資するためには、体系的で効率的な臨床試験の計画と実施が必要であること、

の2点に起因すると考えられる。よって、この2点を解決するための方策としての臨床試験支援組織であるデータセンターの整備、および、研究実施主体となる「小児固形がん臨床試験共同機構」の整備によって、これら多くの問題が解決していく事が期待される。

小児固形がんの分野において、倫理性と科学性を保証した高品質の臨床試験の実施を通じて、エビデンスに基づく医療（EBM）の推進と治療開発、および抗がん剤併用療法の最適化と医療行政への反映、という、我が国の小児がん対策上重要な課題を達成すべく、来年度からの研究を進めていく。

#### E. 結論

厚生労働科学研究費補助金などの公的研究費によって行われる小児がん領域の研究者主導臨床試験の問題点を整理し、それら問題解決のための体制整備、すなわち、臨床試験支援組織であるデータセンターの整備、および、研究実施主体となる「小児固形がん臨床試験共同機構」内の議論を進めた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

〔論文発表〕

1. 牧本 敦. 小児がんの化学療法  
Nursing Today 第23巻 第12号  
117-122頁 2008年
2. Hosono A, Makimoto A, et al. Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of

tumors. Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41(12):1067-8.

3. Tateishi U, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma.

Ann Nucl Med. 2009 Feb;23(2):155-61.

〔書籍〕

牧本 敦. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療. pp224-225. 中川和彦編「Cancer Treatment Navigator」メディカルビュー社（東京）2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 資料集

1. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビンレルピン+シクロホスファミド (VNR-CPA) 対 テモゾロミド+エトボシド(TMZ-VP16)ランダム化第II相臨床試験  
概要
2. 再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®)併用療法 (Ir<sup>2</sup>療法)の Pilot 試験 概要
3. 難治性/再発小児がんを対象とした bevacizumab + irinotecan 併用療法の  
実行可能性試験 概要

資料1 「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビンレルビン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシド ランダム化第Ⅱ相臨床試験」 概要

研究事務局 新潟県立新潟がんセンター 小川 淳

目的:小児固形腫瘍の再発例に対する標準的な治療法は大半のがん種において確立されていません。camptotecin 誘導体(irinotecan,topotecan)使用後の病状進行に対しては各症例で個別の治療が模索されていると思います。また緩和的、quality of life (QOL)の改善目的においても化学療法が果たす役割は大きいと考えられますが世界的に見ても治療開発は進んでいません。

再発期においても純粋な緩和的化学療法よりある程度の有効性の得られる治療を小児悪性腫瘍患者の保護者は望んでいるとの報告があります。一方終末期の化学療法による苦痛を経験した患児の親達は侵襲性のある化学療法を今後同様の治療選択をしなければならぬ家族に勧めないとの報告もあります。

そこで我々は単剤でも高い安全性と小児固形腫瘍に対する有効性が報告されている4剤(ビンレルビン以外は経口薬)を2剤ずつ組み合わせることにより低侵襲性で外来治療も可能でありかつ抗腫瘍効果も得られる可能性のある治療を検証することに致しました。この2つの組合せは各々横紋筋肉腫と脳腫瘍での検討が既になされています。

また2003年のASCO Annual meetingにおいてFDAはbusulfan iv, vinorelbine, topotecan, temozolomideの4剤を今後早急に小児悪性腫瘍領域で適応拡大を図るべき薬剤に上げています。日本においてもその重要性は変わりないと考えられますのでこの試験を通して経口エトポシドを含めてビンレルビン、テモゾロミドの小児悪性腫瘍に対する適応拡大を計ることも第二の目的に置いています。

使用薬剤:ビンレルビン(静注)、シクロホスファミド(経口)、テモゾロミド(経口)、エトポシド(経口)。単剤での抗腫瘍効果の報告をまとめると下図となります。

	神経芽腫	横紋筋肉腫	ユーイング肉腫	軟部腫瘍	骨肉腫	髄芽腫
テモゾロミド	◎			◎		◎
エトポシド		◎	○	○	◎	
ビンレルビン		◎	◎	○	◎	

○ Stable Disease ◎ Partial Remission, Complete Remission

対象: 本試験が併用療法の効果をより広い対象で検証する早期試験の性格も兼ね備えていることより脳腫瘍も含めた以下の疾患の再発例を対象としています。

「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、脳腫瘍、胚細胞性腫瘍」

病状としては進行期だけでなく先行する治療でSDが得られている場合も対象とします。

また内服治療が中心となるため3歳以上を対象とします。

治療法:

A群 レジメン1 …中止 ⇄ レジメン2 …

登録⇄割り付け

B群 レジメン2 …中止 ⇄ レジメン1 …

1. 登録時にAもしくはB群に無作為割り付けを行います。
2. A群に割り付けられた場合、レジメン1を開始します。増悪、毒性によりレジメン1を中止した場合はレジメン2を開始して、再びレジメン中止規準を満たすまで継続します。B群に割り付けられた場合はレジメン2から同様に治療を行います。

レジメン1:ピノレルピン(VNR)15分静注+サイクロfosファミド(CPA)継続内服

VNRは25mg/m<sup>2</sup>/dをコース開始日をd1として、d1,8,15に静注します。

CPAは25mg/m<sup>2</sup>/dをd1-28内服します。

28日間を1コースとします。

レジメン2:テモゾロミド(TMZ)内服+エトポシド(VP16)内服

TMZは150mg/m<sup>2</sup>/dをコース開始日をd1としてd1-5に内服します。

VP16は50mg/m<sup>2</sup>/dをd1-12に内服します。

28日間を1コースとします。

説明と同意: 今回の試験は再発例を対象としています。緩和目的に限定せず有効性も視野に入れた治療のため保護者の理解を得て試験参加の同意を得ることは可能だと考えています。また15歳以下のアセント取得、16歳以上の説明と同意取得・試験参加については各々の病状・理解度に十分配慮した対応をお願いします。



## 資料2 再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (TOPOTECIN®) 併用療法 (I<sup>2</sup>療法) の pilot 試験 概要

研究事務局 東京都立駒込病院小児科 河本 博

### 0.1. 目的

再発小児がんに対する gefitinib + irinotecan 併用療法について、用量設定および有効性・安全性検討を臨床薬理試験と併用して行う多施設共同臨床試験(多施設共同第 I/II 相試験)を行うに際して、本院で治療・試験の実行可能性と安全性を検討する。

副次的目的: 悪性骨腫瘍の蛋白発現(EGFR と mutation)や薬剤感受性試験の応用をトランスレーショナルスタディとして行う場合の侵襲(採血量や採血ポイントなど)の最小化。

試験タイプ: 実行可能性試験 + 臨床薬理試験

実行可能性試験: primary endpoint: DLT 発現の有無  
secondary endpoints: 有害事象(DLTによらない)、治療実施上の問題点の同定

臨床薬理試験: primary endpoint: 臨床薬理学的パラメータの同定  
secondary endpoints: 臨床薬理試験実施上の問題点

### 0.2. 対象

- 以下の疾患であることが組織学的に診断されている  
神経芽腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫、滑膜肉腫、上皮腫、髄芽腫、膠芽腫
- 6 歳以上 40 歳以下
- 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 14 日以内に外科手術(開放生検を含む)の既往がない
- 胸部 CT 上間質性肺炎がない
- Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか
- 臓器機能が保たれている
- 成年の場合: 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている  
満 16 歳以上の未成年の場合: 試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている  
満 15 歳以下の年齢の場合: 試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

### 0.3. 治療

治療方法:

#### (1) 投与方法と支持療法:

Irinotecan(トポテシン®)30mg/m<sup>2</sup> 30分点滴を1日1回5日間投与する。Gefitinib(イレツサ®)は112.5mg/m<sup>2</sup>を休薬期間なく連日内服する。制吐剤として5HT<sub>3</sub>阻害剤、デキサメサゾンの8mg/日までの使用については規定しない。21日間1コースとし、治療を最大6コースまで繰り返す。G-CSFは予防投与しない。入院・外来は問わないが、2回/週以上の医師の診察(病診連携先の医師を含む)・血液検査施行のもとで行う。

#### (2) 多施設試験に移行した場合に想定する第I相での用量レベル: (本試験の用量はLevel0)

多施設試験に移行した場合に想定する用量レベルは以下。用量レベルは登録時に症例毎にContinual Reassessment Method(CRM)法に従い割り付ける。なお多施設移行の際はweekly vincristine(Oncovin®)(週1回1.5mg/m<sup>2</sup>をiv)を併用することを検討する。

用量レベル	Irinotecan (mg/m <sup>2</sup> )	Gefitinib (mg/m <sup>2</sup> )	単剤での用量に対する割合 Irinotecan / Gefitinib
Level -2	30	112.5mg/m <sup>2</sup> × 10日間	60% / 35%
Level -1	30	112.5mg/m <sup>2</sup> × 21日間	60% / 75%
Level 0	37.5	112.5mg/m <sup>2</sup> × 21日間	75% / 75%
Level 1	37.5	150mg/m <sup>2</sup> × 21日間	75% / 100%
Level 2	50	150mg/m <sup>2</sup> × 21日間	100% / 100%

### 0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 3-6例(続く多施設試験 第I相:約20例、第II相:15-20例)

予定研究期間: 登録期間1~2.5年、追跡期間0.5年、総研究期間1.5~3年

(続く多施設試験: 登録期間2.5年、追跡期間1年、総研究期間3.5年)

### 0.5. 付随研究(説明・同意は別に取得)

#### 0.5.1. 臨床薬理試験

第I相試験施行時に、irinotecan、gefitinib に関する薬物動態・薬力学試験を施行する。

予定症例数は約10例。

#### 0.5.2. 探索的調査

1. UGT1A1について遺伝子多型の調査(試薬が薬事承認を受けている28,6のみ)

2. 腫瘍細胞でのEGFR発現の有無とmutationの有無(検体が残っている症例のみ)

0.6. 問い合わせ先  
研究事務局

0.7. 本試験を施行する上でのポイントの要約

1. 本試験は厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究費補助金(臨床研究・予防・治療技術開発研究)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の支援をうけ、将来、研究班で多施設研究を行うに値するかどうかのスクリーニングとして第1相試験の第1コホートを単施設で施行する試験である。
2. 研究班で開発対象としているのは、小児再発固形がん、小児脳腫瘍に対しての新規薬物治療であり、高度医療評価の対象となるような、欧米では一定以上(早期開発であっても多施設試験が終了もしくは後期開発)のエビデンスのある薬剤を含むレジメンである。
3. 現在の候補薬は、疾患特異的な薬剤を除くと、早期開発が終了している殺細胞性の抗腫瘍薬として(開発が進んでいる順に)Topotecan、irinotecan、temozolomide、vinorelbine、oxaliplatin(taxane系、gemcitabineは十分な有効性が得られないとして開発終了)。このうち、oxaliplatinを除いては本邦(厚労科学研究班)でも検討中。特にirinotecanは単剤レジメンが医師主導治験として行われ、現在追跡中である。既に世界的には3rd lineとして確立し、併用療法の検討が盛んに行われている。Temozolomideとの併用が最も多く検討されているが、分子標的薬との併用の検討も少なくない。現在分子標的薬のうち小児固形がんもしくは小児脳腫瘍での開発がおこなわれているものは bevasizumab、gefitinib(もしくは erlotinib)、imatinib、dasatinib、sunitinib、cetuximab、trasuzumab、lapatinibで、前3者は単剤の早期試験は終了し公表されている。研究班ではirinotecanとbevasizumabおよびは gefitinibの併用検討を優先することとしており、当院でゲフィチニブとの併用開発を担当する。
4. 薬剤は支援を受ける研究班により購入する。臨床薬理試験に係る費用も研究班負担となる。探索的調査のうち UGT1A1 は既に試薬が薬事承認を受けていることから当院の適応外検査で、EGFR mutationは保険診療で施行。支持療法、有害事象発生時の対処も保険診療で施行。
5. 本試験では用量レベルについて割り付けはせず、固定用量とする。ただし毒性出現による同一患者内での減量は行う。規準は中止規準に該当しない DLT とし、減量は次コースから用量レベルを1つ下げ Level-1でおこなう。再度中止規準に該当しない DLT が出現した場合は、次コースから用量レベルをさらに下げ Level-2で行う。3回目の DLT 発生は当該コースで治療終了とする。本試験ではコース開始規準を設けるが、コース開始が遅延した場合も、gefitinibの休薬規準に該当しない限り、Level-2 以外の場合は gefitinib 内服は継続する。

### 資料3 「難治性／再発小児がんを対象とした Bevacizumab + Irinotecan 併用療法の実行可能性試験」 概要

研究事務局 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 原 純一

#### 試験目的:

難治性／再発小児がんを対象とした Bevacizumab + Irinotecan 併用療法について、用量設定および有効性・安全性を検討する多施設共同第 I/II 相試験を行うにあたり、当院で治療および臨床試験の実行可能性と安全性を検討する。

#### 試験タイプ:

第 I/II 相試験の第 1 コホートに相当する pilot 試験

#### 背景:

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は、正常細胞および腫瘍細胞で産生される糖蛋白で、血管新生の重要な調節因子である[1]。種々の癌組織の xenograft を用いた前臨床試験において、抗 VEGF モノクローナル抗体の腫瘍増殖抑制効果が示された[2,3]。この結果を受けて、ヒト化モノクローナル抗体である bevacizumab (アバスタチン)の臨床試験が行われ、大腸癌、小細胞癌、乳がん、悪性神経膠腫などの成人固形腫瘍において、その効果が報告されつつある[4-9]。

Bevacizumab は、直接的な抗血管新生効果だけでなく、腫瘍の脈管構造を変化させたり、腫瘍の間質圧を低下させることによって抗がん剤が腫瘍組織に到達しやすくなる効果も期待されている[10,11]。実際、bevacizumab に関する臨床試験の報告は、化学療法との併用療法が主であり、標準的化学療法に bevacizumab を追加するかしらないかでのランダム化臨床試験では、bevacizumab 追加による治療成績の向上が示されている[4, 7-9]。その中でも、大腸癌や悪性神経膠腫においては bevacizumab + irinotecan 併用療法の臨床試験が行われ、その成績は有望なものであった[4-6]。小児悪性腫瘍に対する bevacizumab の臨床試験の報告はないが、難治性小児脳腫瘍に対する bevacizumab + irinotecan 併用療法の第 II 相試験が、アメリカ Pediatric Brain Tumor Consortium で行われている。

Irinotecan はトポイソメラーゼ I 阻害剤で、難治性小児固形腫瘍に対する第 II 相試験などが行われ、効果の得られた症例も散見される[12,13]。前述のとおり、成人大腸癌、悪性神経膠腫などにおいて、bevacizumab との併用効果が示された薬剤であり、中枢神経への移行も良い。そこで今回、bevacizumab の抗血管新生効果のみならず、irinotecan の抗腫瘍効果の増強を期待し、小児難治性固形腫瘍(脳腫瘍も含む)を対象とした、bevacizumab + irinotecan 併用療法の第 I/II 相試

験を計画した。本試験は、多施設共同の第 I/II 相試験を行うにあたり、その安全性、実行可能性を検証するための、第 I 相の第 1 コホートに相当する Pilot 試験である。

対象:

- 1) 以下の疾患であることが診断されている。
  - ・ 小児固形腫瘍
  - ・ 脳腫瘍
- 2) 30 歳以下
- 3) 再発症例、増悪症例、もしくは初期治療不応症例で、治療歴がある。
- 4) 登録 2 週間以内に中枢神経内の出血がない。
- 5) 3 週間以内に骨髄抑制を伴う化学療法を受けていない。
- 6) 7 日以内に小手術を受けていない。6 週間以内に大手術を受けていない。
- 7) 3 ヶ月以内に自家造血幹細胞移植を受けていない
- 8) 12 週以内に放射線治療を受けていない(これは不要? 安全は担保?)
- 9) 治療的抗凝固剤投与を受けていない。
- 10) NSAIDs を投与されていない。
- 11) PS (Karnofsky/Lansky) 50-100%
- 12) 臓器機能が保たれている。タンパク尿がない。
- 13) 高血圧がない。
- 14) 脳卒中、心筋梗塞、狭心症、末梢血管の疾患がない。
- 15) 止血能が保たれている。
- 16) 6 週間以内に外傷の既往がなく、治癒していない創傷、潰瘍、骨折がない。
- 17) 6 ヶ月以内に腹膜炎、消化管穿孔の既往がない。

\* 主に、アバステンの禁忌症例を省くことに専念

治療スケジュールとその根拠:

代謝酵素誘導作用のある抗痙攣剤(enzyme-inducing antiepileptic drugs: EIAED)を使用している患者と、使用していない患者で irinotecan の投与量が異なる。これは、EIAED 投与群で、irinotecan およびその活性代謝産物である SN-38 のクリアランスが増加し、血中濃度が低下したという報告に基づく[14]。

EIAED: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine  
(抗痙攣剤の中でも、gabapentin, lamotrigine, valproic acid, felbamate, levetiracetam, tiagabin, topiramate, zonisamide は EIAED ではない。)

- ① Irinotecan: 125mg/m<sup>2</sup>(non EIAED 群)、340mg/m<sup>2</sup>(EIAED 群) 90 分点滴  
② Bevacizumab: 10mg/kg 初回は 90 分点滴、以後は 60 分でも可、さらに問題なければ 30 分点滴でも可能である。

①⇒②の順に点滴投与。

2 週間ごとに繰り返す。(day1、15、29)

6 週間で 1 コースとし、2—3 コース後に評価する。

これは、悪性神経膠腫を対象とした第 II 相試験[5]で用いられた投与スケジュールで、2 週間に 1 回の外来治療が可能である。大腸癌を対象とした第 III 相試験[4]では、irinotecan(125mg/m<sup>2</sup>)を 1 週間ごとに 4 回投与した後、2 週間休薬する計 6 週間のコースに、bevacizumab(5mg/kg)を 2 週間ごとに併用投与する方法が用いられた。このスケジュールでは、週に 1 回の点滴治療が 5 週連続で必要であるため、外来通院回数が増えて、患者の QOL が低下すると思われる。よって、前者を採用した。

予定登録数: 3例、予定研究期間: 1-2 年

3例での実行可能性から 35-40 例程度の多施設共同第 I/II 相試験を続けて計画する。

#### 参考文献:

1. Ferrara N, Nat Med 2003; 9: 669-76
2. Kim KJ, Nature 1993; 362: 841-4
3. Gerber HP, Cancer Res 2005; 65: 671-680
4. Hurwitz H, N Engl J Med 2004; 350: 2335-42
5. Vredenburgh J, Clin Cancer Res 2007; 13: 1253-9
6. Vredenburgh J, J Clin Oncol 2007; 25: 4722-9
7. Sandler A, N Engl J Med 2006; 355: 2542-50
8. Miller K, N Engl J Med 2007; 357: 2666-76
9. Escudier B, Lancet 2007; 370: 2103-11
10. Jain RK, Nat Med 2001; 7: 987-9
11. Willett CG, Nat Med 2004; 10: 145-7
12. Bomgaars LR, J Clin Oncol 2007; 25: 4622-7
13. Vassal G, J Clin Oncol 2007; 25: 356-61
14. Friedman HS, J Clin Oncol 1999; 17: 1516-25

#### IV. 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	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療	中川和彦	Cancer Treatment Navigator	メディカルビュー社	東京	2008	224-225

### 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
牧本 敦	小児がんの化学療法	Nursing Today	23 巻 12 号	p117-122	2008
Hosono A, Makimoto A, et al.	Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors.	Bone Marrow Transplant	41 巻 12 号	p1067-1068	2008
Tateishi U, Makimoto A, et al.	Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma.	Ann Nucl Med	23 巻 2 号	p155-161	2009
Monclair T, Kaneko M, et al.	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report.	J Clin Oncol	27 巻 2 号	p298-303	2009
Haga J, Morikawa Y, et al.	Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation	Liver Transplant	14 巻 12 号	p1718-1724	2008
Honda S, Hiyama E, et al.	Loss of imprinting of <i>IGF2</i> correlates with hyper-methylation of the <i>H19</i> differentially methylated region in hepatoblastoma	Br J Cancer	99 巻 11 号	p1891-1899	2008
Haruta M, Fukuzawa M, et al.	Combined BubR1 protein down-regulation and RASSF1A hyper-methylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes	Mol Carcinog	47 巻 9 号	p660-666	2008
Miyagawa Y, Okita, et al.	Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells.	Mol Cell Biol	28 巻 7 号	p2125-2137	2008
中川温子, 大喜多 肇.	小児固形腫瘍の病理(2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍	病理と臨床	26 巻 9 号	p938-944	2008
大喜多 肇, 秦 順一.	骨関節病変のエッセンス I —腫瘍性病変—Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の臨床病理	病理と臨床	27 巻 2 号	p151-155	2009



## V. 研究成果の刊行物・別刷

# ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療

牧本 敦



ユーイング肉腫ファミリー腫瘍は、わが国で年間発生約50例の希少疾患であり、欧米に比較して治療成績が不良であった。適切な治療によって長期生存が期待できるため、標準治療と最新エビデンスの理解が必須である。

## 標準治療の解説と最新のエビデンス

### 1. 疾患の概要

ユーイング肉腫は、小児・若年者で2番目に多い骨原発悪性腫瘍であるが、軟部組織にも発生する(表)。臨床像によって区別されていた5つの疾患、すなわち、骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫、原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)、神経上皮腫、Askin 腫瘍は、t(11;22)(q24;q12)など共通の染色体転座を有することが明らかとなり、「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)」という疾患概念を形成した。このように発生部位は多様であるため、手術と放射線治療による局所制御の具体的方法は、発生部位(骨、軟部組織、臓器)による個別化が必要となる。化学療法の効果は腫瘍の生物学的特性に依存するという前提のもと、上記5疾患で共通のエビデンスとして利用可能と考えられる。治療にはこれらを組み合わせた集学的治療が用いられる。

### 2. 化学療法

ESFT に対して有効性が高い抗癌剤は、ドキシソルビン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、エトポシドの6剤である。プラチナ製剤は有効性が低いとされている。

キードラッグはドキシソルビンである。これは、米国 IESS-I でビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド(VAC)+ドキシソルビン併用群の優越性が示され<sup>1)</sup>、続く IESS-II では、ドキシソルビンを増量した VAC+ドキシソルビンとの比較試験においてドキシソルビン増量の有効性が示されたことによる<sup>2)</sup>。同時期の欧州における臨床試験結果もあわせ、ビンクリスチン、ドキシソルビン、シクロホスファミド(VDC)+/-アクチノマイシンDの組み合わせが1980年代の標準治療とみなされるに至った。

その後、欧州の臨床試験においてイホスファミドを併用したレジメンが有望であったこと<sup>3)</sup>、米国で再発腫瘍に対するイホスファミド+エトポシドの組み合わせ(IE)の有効性が示されたことから、米国国立癌研究所(NCI)は多施設共同ランダム化比較試験 INT-0091 を実施した。限局例 398 人、遠隔転移例 120 人の ESFT に対して標準治療アームに VDC+アクチノマイシンD(VDCA)、試験アームにこのレジメンと IE の交互投与を採用し、手術、放射線治療を併用した治療を行った<sup>4)</sup>。結果、限局例では VDCA+IE 群の5年無病生存率が69%、VDCA 単独群が54%と VDCA+IE 群で有意に成績が良かった。

以上より、限局性 ESFT に対する標準治療は VDCA+IE であるとみなせる。一方、遠隔転移例の5年無病生存率は治療にかかわらず約20%に留まっているため、現時点では VDC+/-ACD を基本に実地診療を行うしかない。

### 3. 局所制御：手術療法+放射線療法

頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いて、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、

#### 用語解説——染色体転座

小児に多い小円形細胞腫瘍にはしばしば染色体転座が認められ、病因に深くかかわっていると考えられている。基礎研究の対象のみでなく、病理学的診断の精度を上げる分子生物学的診断手法の標的として利用される。

#### 用語解説——日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)

悪性腫瘍を治療している小児科医と整形外科医を中心に2003年に設立された任意団体。集学的治療が可能な全国36施設が参加。限局性 ESFT に対する標準治療の後期第II相臨床試験を行っている。

表 国立がんセンターにおける  
94名のESFT患者の原発  
部位(1978~2006)

(Yonemori K et al: J Cancer Res Clin  
Oncol 134: 389-395, 2008(Epub 2007 Aug  
9)より引用)

骨原発 49(%)	骨外性 45(%)
頭蓋骨 3(3.2)	頭頸部 4(4.2)
体幹 13(13.8)	体幹 8(8.5)
骨盤 14(14.9)	胸腔内 5(5.3)
上肢 8(8.5)	腹腔内 17(18.0)
下肢 11(11.7)	上肢 3(3.2)
	下肢 8(8.5)

切除度に応じて最適な放射線治療を行うのが標準的な局所制御方針であるといえる。化学療法が最適化された現在では、完全摘出または広範切除以上のマージンで切除を施行された症例に対しては、放射線治療を行わない<sup>4)</sup>。放射線治療の線量は50~60 Gyが根治量と考えられている。

外科手術の有効性を示唆する報告は多いが、予後良好とされている腫瘍(腫瘍サイズが小さく、限局性で、四肢遠位に位置するもの)は外科治療を良い条件で行うために良好な治療成績が得られた、という可能性が否定できない。外科治療と放射線治療とのランダム化比較試験は行われていないため、標準的な局所療法を根拠に基づいて規定することは不可能である。

## 日本の現状

従来、欧米から発表された論文を参考に、各施設が独自に、必ずしも最適とはいえない医療実践を行ってきたのが実状である。このような状況のため、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍登録委員会による1986~1996年の185例の登録データでは限局性腫瘍の5年粗生存率ですら47.5%<sup>5)</sup>と不良であった。ESFTの治療成績の向上のためには、有効かつ安全な化学療法レジメンを開発すると同時に、手術や放射線治療を含む集学的治療を最適化して効率的に行うために多分野の専門家による連携を強めることが必要であると考えられる。このような現状に鑑み、2003年に小児科医と整形外科医を中心として、日本ユースイング肉腫研究グループ(JESS)が結成され、VDC-IEの5剤併用療法を基軸とした限局性ESFTに対する標準治療の第II相試験が開始された。

## 今後の方向性

治療成績の向上のために2つの方向性が考えられる。化学療法のdose-intensity/densityの強化、および新規薬剤の導入である。前者は、米国においてG-CSF使用による治療間隔の短縮によるdose-density強化の臨床試験が行われており、わが国では大量化学療法を併用した治療の臨床試験が計画されている。これらの結果が良好であればその方向性を取り入れる。後者の新規薬剤としては、単剤での医師主導治験が実施されているイリノテカンやイホスファミドとの併用療法の臨床試験が計画されているノギテカンが有望視されるため、これらの臨床試験の結果を待って標準治療との比較を行っていくことになるであろう。

### References

- 1) Nesbit ME et al: J Clin Oncol 9: 1664-1674, 1990
- 2) Burgert EO Jr et al: J Clin Oncol 8: 1514-1524, 1990
- 3) Paulussen M et al: J Clin Oncol 19: 1818-1829, 2001
- 4) Grier H et al: N Engl J Med 348: 694-701, 2003
- 5) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会: 全国骨腫瘍登録一覧表, 2002

### 関連事項

- 癌遺伝子▶▶▶ 20頁
- 放射線治療法のトピックス▶▶▶ 72頁
- 抗癌剤の種類と作用機序 1
- DNA作用薬, トポイソメラーゼ阻害薬▶▶▶ 80頁
- 抗癌剤の種類と作用機序3—微小管作用薬▶▶▶ 84頁

# 6. 小児がんの化学療法

国立がんセンター中央病院小児科

牧本 敦 まきもと・あつし

## はじめに

小児科で扱う悪性腫瘍(以下、小児がん)は、通常、高校入学以前の年齢である15歳以下に発症する悪性腫瘍のすべてと考えて差し支えありません。小児がんの種類としては大きく分けても12種類(表1)、細かく分ければ47種類に上るとされています<sup>1)</sup>。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は、15歳未満の小児がん患者をすべて合わせても1万8,000~1万9,000人/年と、がんの中では稀なものですが、小児の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占めています(表2)。小児がんは、子どもの病気の中で最も致命的な病気と言ってよいでしょう。適切な治療によりその約70%が長期生存できる現在に至

っても、なお母子保健の上で大きな問題となっています。

小児がんの原因は、成人のがんと同様に不明です。ただし、慢性骨髄性白血病の細胞に見られるフィラデルフィア染色体のような大きな染色体(遺伝子)異常ががん細胞に見られることが多く、何らかの原因で、ある種の細

●表1 国際小児がん分類(主分類: 12種類)

1. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群
2. リンパ腫および網状内皮系腫瘍
3. 中枢神経系および他の頭蓋内・脊髄内腫瘍
4. 神経芽腫および他の末梢神経細胞腫瘍
5. 網膜芽腫
6. 腎腫瘍
7. 肝腫瘍
8. 悪性骨腫瘍
9. 軟部肉腫および他の骨外発生の肉腫
10. 胚細胞性腫瘍および他の性腺腫瘍
11. 上皮性腫瘍および黒色腫
12. その他および分類不能な上皮がん

文献1)より引用

●表2 子どもの年齢階級別死亡原因

年齢階級	0歳	1~4歳	5~9歳	10~14歳	15~19歳
第1位	先天奇形、変形および染色体異常	不慮の事故	不慮の事故	悪性新生物	不慮の事故
第2位	周産期に特異的な呼吸障害等	先天奇形、変形および染色体異常	悪性新生物	不慮の事故	自殺
第3位	乳幼児突然死症候群	悪性新生物	先天奇形、変形および染色体異常	自殺	悪性新生物
第4位	胎児および新生児の出血性障害等	心疾患	肺炎	心疾患	心疾患
第5位	不慮の事故	肺炎	その他新生物、心疾患	先天奇形、変形および染色体異常	脳血管疾患

厚生労働省ホームページ「平成18年 人口動態統計(確定数)の概況」より  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei06/index.html>