

表2 治療関連毒性の評価

コース (のべ)	下痢回数 (最大値)	WBC	ANC	Hb	Plt 万	ALT	CK	Cr	感染症
		(最低値)				(最高値)			
1	5	1,800	672	6.7	5.4	20	81	0.38	
2	1	500	57	6.3	1.1	42	141	0.43	肺炎
3	3	1,000	160	5.9	2.0	36	25	0.39	
4	1	900	508	5.6	1.7	82	80	0.56	CRP 1.06
5	3	800	289	6.0	1.3	75	40	0.55	
6	5	1,100	512	6.0	3.4	68	116	0.64	
7	11	500	188	6.0	3.7	38	160	0.39	血培陽性
8	8	2,500	1790	5.9	5.9	38	219	0.54	
9	11	400	217	5.3	1.7	54	782	0.53	
10	4	1,100	355	10.3	6.0	138	125	0.43	
11	4	1,200	112	10.3	6.1	68	217	0.40	CRP 2.97
12	4	1,100	238	10.0	5.3	18	63	0.39	
13	5	900	383	6.2	1.6	86	61	0.53	
14	4	500	241	5.6	1.7	86	76	0.37	
15	4	600	211	6.1	1.8	85	54	0.34	

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の臨床試験包括的レビューおよび我が国の臨床試験状況に基づき検討を行い、今後の我が国における戦略的な治療開発の方針を考察した。現在我が国では適応外薬剤であるピラルピシン、イリノテカンやノギテカンの適応獲得を積極的に進め、これらを含めたファーストラインの治療開発に取り込んでいくとともに、未承認薬である mTOR 阻害薬などの承認獲得への枠組みの整備を考慮すべきである。この基盤として JRSG で示された国内約 50 限定施設を対象とする臨床試験の重要性が確認された。

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. 昨年度に引き続き、研究のデータソースとして、PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を利用し、過去 10 年間の刊行、臨床試験、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)

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、現在実施中の臨床試験について解説し、その結果の一部と情報を示すとともに、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。

(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成績と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) .ファーストライン治療

米国 COG ではピンクリスチン、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) とこれにトポテカンを併用する VAC/VTC の比較試験が中間リスク

横紋筋肉腫に対して行われたが、VAC/VTCはこれまでのVACを上回る成績を示しておらず、VACは引き続きファーストライン治療であると認められる。ヨーロッパではイホスファミド、エトポシド、ドキソルビシン等、より多剤を併用する事で効果を上げようとしてきたが、米国を上回る成績には至っていない。これはエンドポイントと有害事象の視点、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。

(2) 国外の臨床試験の状況とセカンドライン治療

新規診断中間リスク、高リスク群に対するイリノテカン+カルボプラチン、高リスク群・再発症例に対する大量化学療法/PBSCTが米国で進行中であり、ヨーロッパでは高リスク群（非進展例）へのエトポシド、イダルビシン、トロフォスファミドの経口投与の既存治療への追加、再発例にたいするビノレルピン+シクロフォスファミド、アバスチン+標準治療、テモロゾミド+トポテカンの臨床試験が行われている。

分子標的治療薬の臨床試験もいくつか報告されているが、イマチニブは単剤では無効であり、ダサチニブとイホスファミド、カルボプラチン、エトポシドの併用療法の第I/II相試験が米国で行われている。ダサチニブは我が国では慢性骨髄性白血病に対して適応が認められているのみである。IGF-1R阻害薬とドキソルビシンの併用による臨床試験も、非切除・局所進展例を対象に進行中である。その他、我が国の適応外薬剤で有効例が示されたのはレベッカマイシン誘導体（NSC#655649）のみであった。

セカンドライン、サードラインの治療とし

てイホスファミド、エトポシド、カルボプラチン3剤併用療法（ICE療法）が用いられている。その他のものとして、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は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いる。イリノテカンは、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。

2. 我が国で行われている臨床試験情報

我が国では分担研究者らにより2004年より日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）による全国規模の臨床試験が低リスクAおよびB群、中間リスク群、高リスク群腫瘍に対して4つの臨床試験が開始されている。低リスク群ではVAC療法の投薬量の低減ならびに治療期間の短縮、中間リスク群試験ではこれまでの米国IRSGによるVAC療法の我が国への適応とVODの軽減、高リスク群試験では、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ール治療であり、それぞれのエンドポイントを設定し行われている。この臨床試験は中央病理診断と中央リスク判定に基づく臨床試験であり、同時に胞巣型腫瘍に見られるPAX3,7-FKHRキメラ遺伝子の解析をおこなう我が国初の小児がんの臨床試験である。2010.2月までに205例が中央病理診断体制に登録され、このうち157例が臨床試験一次登録を完了した。さらに41例の不適合症例を除き、110例が臨床試験に登録されている。臨床試験への参加申し込み施設（含：診療科単位）は151施設、臨床試験に必要な倫理委員会承認施設は90施設、

さらに実際に臨床試験に症例を登録している施設は48施設であった。低リスク群および高リスク群試験ではVOD（中等症以下）の発生が4例見られ、効果安全性評価委員会の判定を経て、ACDの要領及び投与方法に関するプロトコル改定が行われた。以後、VODの発生は報告されていない。症例集積が遅延しているため、低リスク群腫瘍は試験期間の延長が行われ、中間リスク群試験では中間解析の必要症例数（44例）で2009.11に試験登録を打ち切っている。高リスク試験は中間解析により有効性と安全性が審査され、その後ほぼ予定症例数を達成し、現在追跡調査段階にある。中間リスク群試験における現時点での解析では、暫定的な成績であるが3年 overall survivalは86.5%となり、これまでの我が国の中間リスク群の成績、IRS IV および IRS Vの成績に劣っていない。JRSgにおける中央病理診断178例のうち、施設病理診断との不一致例は32例（18%）あり、これによるリスク変更は14例となった。また、JRSgにおける胞巣型腫瘍の割合は48%であり、IRSgの37%に比べてその占める割合が異なっており、キメラ遺伝子の発現頻度も85%にのぼっている。JRSgでは今後の観察研究および臨床試験を検討中であり、すでに現在継続中の低リスク群試験は今後 outcome studyに移行することが決定されている。再発、進行例に対する治療にはすでに海外で有効性が示されている適応外および国内未承認薬剤の導入も必要であり、そのための環境整備が待たれている。

D. 考察

これまでの臨床試験、基礎研究の結果に基づき、従来の薬剤を用いた治療成績の向上は見込めず、我が国においても現時点での有効なセカンドライン治療薬を積極的にファーストラインに導入してゆくことが必要と考えられる。とくに今後速やかに我が国で検討、導入されるべき薬剤は、イリノテカン、トポテカン、テモゾロミド、ピラルピシン、アバスチン、ドキシル、トラベクテジン、mTOR 阻害薬、IGF-1R 阻害薬などであり、希少疾患に対する治験の困難性を踏まえ、横紋筋肉腫をはじめとする軟部肉腫への適応拡大、承認が強く望まれる。また、小児がんの臨床試験体制における国内各施設の評価もJRSg研究を通じて明らかとなり、信頼性のある試験実施のための重要な情報となっている。

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、適応外薬剤を試験治療薬として取り入れていく仕組みが必要であり、海外に遅れることなく研究グループとして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.Asai S, Ishimoto H, Kim SH, Higuchi T, Minegishi K, Tanaka M, Hoshino K, Morikawa Y, Yoshimura Y. Prenatal diagnosis of retroperitoneal teratoma: a case report and review of the literature. Fetal Diagn Ther. 25(1):76-8.2009 Epub 2009

2.Hirabayashi T, Morikawa Y, Matsufuji H, Hoshino K, Hagane K, Ozaki K. Stimulatory action of mitemincinal (GM-611), an acid-resistant non-peptide motilin receptor agonist, on colonic motor activity and defecation: spontaneous and mitemincinal-induced giant migrating contractions during defecation in dogs. Neurogastroenterol Motil. 2009 Oct; 21(10):1085-e91. Epub 2009 Jun 7.

3.Morikawa Y:Evaluation of laparoscopic surgery for Hirschsprung's disease from the standpoint of invasiveness and colonic motility: Prolapsing technique with extra-anal mucosectomy. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2(3), 73-76,2009

4.Yamada Y, Hoshino K, Shimojima N, Shinoda M, Obara H, Kawachi S, Fuchimoto Y, Tanabe M, Kitagawa Y, Morikawa Y.:Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a case with ABO-incompatible liver transplantation for biliary atresia complicated by portal

vein thrombosis. Pediatr Transplant. 2009 Dec 22.

藤野明浩, 森川康英: 縦隔疾患 縦隔腫瘍 リンパ管腫(解説/特集) 日本臨床 別冊呼吸器症候群 III Page531-533(2009.03)

星野健、 森川康英: その病態と治療 膀胱腫瘍(横紋筋肉腫) 小児外科 41 巻 10 号 Page1130-1134(2009.10)

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」

研究分担者 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に関し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 データベースにより過去 10 年の論文の検索を行い、内容を検討した。現在のファーストライン治療は「限局例」「転移例」とともに、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、エトポシド、アクチノマイシン D の 6 剤を用いた治療が行われている。現在の治療成績を改善するには、セカンドライン・サードライン治療の臨床試験を計画する必要がある。現在は、適応外薬剤であるが、新規抗がん剤のトポテカン、テモゾロミドの臨床試験が計画されており、さらに、今後、分子標的治療薬としての IGF-1R 阻害剤、mTOR 阻害やビスフォスネートなどを用いた phase I-II の臨床試験を立案する必要がある。

A. 研究目的

Ewing sarcoma family 腫瘍 (ESFT) は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立されていない。効果があり使用できる薬剤は、限られている。今後、さらに、治療成績を改善するためには、ESFT に対して効果を期待できる薬剤を治療プロトコールに取り入れられる可能性のある新規薬剤の探索を行う必要があると考えられる。

ESFT 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。

B. 研究方法

欧米における ESFT に対するファーストライン治療に関しての文献を網羅的にレビューする。さらに、セカンドライン・サードライン治療についてもレビューを行い、これらの薬剤の中から、我が国における実施可能性があり、かつ、保険適応等を考慮に入れたセカンドライン・サードライン治療に用いることができる新規薬剤を検討する。

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」として、過去10年間の刊行、臨床試験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. 我が国及び欧米での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¹⁻⁴⁾としては、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、ピンクリスチン、イホスファミド、エトポシド、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、ピンクリスチン、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、エトポシド(IE療法)の交互療法を用いたNCIプロトコールINT-0091⁵⁾(CCG-7881/POG-8850)が用いられている。

この臨床試験⁵⁾では、VDCとIEの交替療法とVDC単独療法の前方視的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。治療は、各コース3週毎に行い、12週目に外科手術を行い、合計17コース、49週の治療である。なお、ドキソルビシンの総投与量が $375\text{mg}/\text{m}^2$ に達した時、ドキソルビシンをアクチノマイシンDに変更する。ただし、米国PDQによると、治療早期にドキソルビシンを増量することにより無病生存率(EFS)の改善を認めたためCOGでは、ドキソルビシンから変更したアクチノマイシンDの投与を中止した。結果は、遠隔転移例ではVDC+IE群とVDC群とで成績に差はなかったが、非遠隔転移例ではVDC+IE群の5年無病生存率が69%、VDC単独群が54%と

VDC+IE 群で有意に成績が良かった。

一方、欧州⁶⁻⁸⁾では、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 (SR) に対してはピンクリスチン、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)、ピンクリスチン、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 (HR) には VAIA 療法後にエトポシド、ピンクリスチン、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。

最近では、CESS と UKCCSG/MRC が統一され、EICESS が発足し「EICESS-92」臨床研究⁹⁾が行われた。四肢原発で腫瘍量が 100ml 以下を SR、体幹原発か腫瘍量が 100ml 以上を HR としてリスク分類を行い、SR 群をピンクリスチン、アクチノマイシン D、イホスファミド、ドキソルビシン (VAIA) とピンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロフォスファミド、ドキソルビシン (VACA) とに振り分け、HR 群を VAIA とエトポシド、ピンクリスチン、アクチノマイシン D、イホスファミド、ドキソルビシン (EVAIA) とに振り分け、それぞれを比較検討した。SR の VAIA 群と VACA 群の 5 年無病生存率は 68% と 67% と有意差は無かったが、VACA 群に血液学的有害事象が多くみられており、SR 群では、VAIA が推奨している。

一方、転移を認めない HR 群での VAIA 群と EVAIA 群とを比較すると、5 年無病生存

率は、それぞれ 44% と 52% であった。これにより転移を認めない HR 群で、VAIA にエトポシドを加えることにより生存率が上昇することが明らかとなった。

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。

Meyers 等⁹⁾は、前方視的検討による 23 人の初診時、骨、骨髄に転移のある患者に大量のメルファラン、エトポシド、TBI (12Gy) を併用する研究を行った。最初に 5 コースのピンクリスチン、ドキソルビシン、シクロフォスファミド (VDC) とイホスファミド、エトポシド (IE) を交互に行い、末梢血幹細胞を採取し大量のメルファラン、エトポシド、TBI を併用する治療を行った。2 年無病生存率は 20% と低く効果は、認められなかった。

Burdach 等¹⁰⁾は、Meta EICESS 研究において 36 名の進行例に対し Tandem メルファラン/エトポシド (Tandem ME) と Hyper メルファラン/エトポシド/ TBI (Hyper ME) の同種移植と自家移植を行い比較検討した。Hyper ME の初期治療としてピンクリスチン、アクチノマイシン D、イホスファミド、ドキソルビシン (VAIA)、エトポシド、ピンクリスチン、アクチノマイシン D、イホスファミド、ドキソルビシン (EVAIA) 10

人、イホスファミド、エトポシド、カルボプラチンが7人、Tandem MEの初期治療としてEVAIAが19人、イホスファミド、エトポシド、カルボプラチンが3人、ビンクリスチン、ドキソルビシン、イホスファミド、エトポシド(VIDE)2人に施行しそれぞれHyper ME、Tandem ME 自家幹細胞移植(ASCT)を行った。5年EFSは、Hyper ME、Tandem MEでは、それぞれ22%と29%で有意な差を認めず、Tandem ME ASCTの有効性は証明できなかった。またTBI併用レジメンにおいて治療による毒性死が多かった。

Oberlin等¹¹⁾は、75例の転移例に対し移植前処置に大量ブスルファンにメルファランを併用したASCTの成績を報告した。5年無病生存率(EFS)は47%であった。肺のみ転移の44例は52%、骨のみ転移の22例は36%であった。骨髄転移のあった23例のうち生存例は1例のみであった。予後因子を多変量解析すると、年齢が15歳以上、診断時の発熱、骨髄転移が予後不良因子であった。このことから、肺のみ、骨のみの転移であれば、大量化学療法は有効と考えられると報告している。

我が国では、欧米の報告等を参考にしてVDC-IEの交互療法やVAIA療法を選択して治療していることが多く、まだ、標準的治療法としては確立していない。後述するが、日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS) JESS04臨床試験が行われ、予定登録終了し、現在、経過を観察中である。

以上のように転移例の報告は、2～5年EFSは20～30%程度で、いまだに予後は不良で

あるが、肺のみ、骨のみの転移であれば、大量化学療法は有効であるという報告もあるが、まだ十分な症例数の蓄積もなく明らかではない。

以上、治療をまとめると、限局例では米国ではVDC-IEの交互療法を選択し、欧州ではSRの場合はVAIA療法、HRの場合はEVAIAを選択している。また、転移例では、限局例の治療プロトコルを用いるか、大量化学療法を施行しているが、十分な成績ではない。

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・サードライン治療)

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、エトポシド、カルボプラチン3剤併用化学療法(ICE療法)¹²⁾が、比較的多くの施設でセカンドライン治療として行われている。

新規抗がん剤

(1) トポテカン

予後不良な転移例のWindow第Ⅱ相試験としてアルキル化剤のシクロフォスファミドとトポイソメラーゼ1阻害剤のトポテカンを併用した臨床研究^{13,14)}が行われている。これらの臨床研究では、TOPO単剤では、効果が少ないがCPMとTOPOの併用療法は効果を認めており、COG¹⁵⁾では、限局例にこれまでの標準治療にトポテカンを組み入れたPhaseⅢ臨床研究が予定されている。

(2) テモゾロミド

イリノテカン、トポイソメラーゼ1阻害剤として、様々な成人、小児の固形腫瘍に対して用いられている。テモゾロミドは、アルキル化剤でイリノテカンの効果を増強¹⁶⁾することが知られている。Phase I 臨床研究¹⁷⁾では、再発例7例のうち1例がCR、1例がPRに至った。最近のReview¹⁸⁾では、再発14例の内、1例がCR、3例がPR、3例がminor Rに至ったと報告している。現在、Phase II 臨床研究が行われており、さらに、肺転移を認める症例に対しエアロゾライドリポゾーマル カンプトテシン (L9-NC) にテモゾロミドを併用したPhase I/II 臨床試験¹⁹⁾ (NCT00492141)が行われている。

(3) ゲムシタピンとドセタキシル

ゲムシタピンとドセタキシルは、それぞれ単剤で骨腫瘍や、軟部腫瘍に対してのセカンドライン治療として用いられている。この2剤の併用時には、ゲムシタピンは、ヌクレオチドを枯渇させ、DNAの合成障害を起こし、ドセタキシルは、細胞分裂に関与する微小管のはたらきを阻害して、がん細胞をアポトーシスに導く作用²⁰⁾がある。最近、The Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration (SARC) からゲムシタピンの単剤投与よりゲムシタピン/ドセタキシルの併用療法が生存率の改善に効果があったことが報告²¹⁾されている。

分子標的薬剤

(1) Insulin-Like Growth Factor (IGF) 阻害剤

IGF、とくにIGF-Iは、ES/PNET、乳がん、大腸癌等を含む様々な腫瘍に対する増殖の

関与している因子であることが報告²²⁾されている。IGF-Iが、IGF-I receptor (IGF-IR) に結合すると、Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)が活性化され、細胞増殖、自動再生やアポトーシスの抑制が起こる。

*In-vitro*においてESFTに発現しているIGF-IRに対するモノクローナル抗体を用いた治療が研究されている。ADW742は、低分子蛋白のIGF-IR阻害剤として作用し、さらに、ドキシソルピシン、ピンクリスチンやイマチニブと併用すると効果が増強することが報告²³⁾されている。

(2) Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor

mTORは、マクロライド系抗生物質ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たしている。mTORは、PI3K-AKTにより情報伝達の中心的役割を果たす。

ES/PNETにおけるrapamycinを用いたmTOR阻害作用は、*EWS-FL11*の発現量を減少させ、G1細胞周期を停止させ、細胞増殖を抑制することが認められたと報告されている²⁴⁾。mTOR阻害薬がシクロスポリン、タクロリムスに続く第3の免疫抑制剤として米国で用いられているが、最近は、このように抗腫瘍薬としての作用が明らかとなり臨床試験が海外で行われている。

(3) フェンレチノイド (FRN)

レチノイドは、ビタミンAの誘導体で、細胞の増殖分化に重要な役割をしている。ヌードマウスにおいてESFT細胞株にFRNを投

与することにより腫瘍増殖が抑制されたことを報告²⁵⁾された。Phase I 研究が高リスクの小児及び若年成人固形腫瘍患者に行われ、安全性が報告²⁶⁾され、高リスクES/PNET患者に対し、病状の進行を抑える作用がある事が報告²⁷⁾された。英国では、Phase IIが予定されている。

(4) ビスフォスネート

骨代謝作動薬であるビスフォスネートは、肺がん、乳がん、前立腺がんなどの骨転移などに効果を認めている。最近、ES/PNET細胞株²⁸⁾で、ビスフォスネートの直接の抗腫瘍効果や細胞障害性が報告され、ビスフォスネートとドキシソルピシンの併用効果も報告²⁹⁾されている。ゾレドロン酸水和物は、ES/PNETの増殖を抑えるだけでなくアポトーシスに誘導したり腫瘍細胞を溶解したりすることも報告³⁰⁾されている。

以上をまとめると、新規抗がん剤では、適応外であるが、トポテカン、テモゾロミドは、イリノテカンと併用することにより治療効果を増強できそうである。

3. 日本ユウイング肉腫研究グループ

(JESS) JESS 04 臨床試験

- ・平成22年度ゴールドリボンネットワーク治療研究助成
- ・厚生労働省がん研究助成 (21 分指-8-③「小児・若年成人等の多様な希少がん腫に対する効果的治療開発に関する研究」)

(1). 研究目的

ユウイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma family of tumors: ESFT) は小

児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立していない。限局例の ESFT に対して、標準化学療法及び必要な症例には放射線療法、外科手術療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価する。

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)

③ その他のendpoints

5 年無増悪生存割合および5 年全生存割合

手術可能症例におけるに病理組織学的奏効割合

(治療第15 週時点)

予定登録数と研究期間

予定登録数：53 例

登録期間：3 年

追跡期間：登録終了後3 年

総研究期間：6 年

なお、3 年間の経過観察終了後、1 年毎に2 年間の追跡調査を行って5 年全生存割合及び無増悪生存割合を算出する。

(2). 研究方法

1) 標準的的化学療法として用いる薬剤は、ビンクリスチン、ドキシソルピシン、シクロフォスファミド、イホスファミド、エトポシドを選択し、約 50 週の治療期間とする。

2) 局所療法では、原則的に可能な限り原発巣の外科的切除を行い、切除程度により術後に放射線照射を行う。原発巣の外科的切除が難しい場合は術前に放射線照射を行う。

3) 放射線照射では、原発巣の切除後の切除程度および病理組織学的治療奏効率により照射線量を減量する。

4) 診断は、施設病理診断で治療を開始するが、中央病理診断を併せて行うこととした。また診断時に採取した生検病理検体を患者の同意を得られれば二次利用のため国立成育医療センター研究所内の組織バンクに保存しトランスレーショナルリサーチを行う。

(3). 研究成果

データ収集・解析結果

(2009年11月30日現在)

1) 症例概要

登録症例は、53例（男30例、女子23例）であった。年齢は、0-10歳は11例、11-20歳は31例、20-30歳は11例であった。中央病理診断は、登録症例全例に行われている。全登録例53例中ESFTと診断されたのは46例、診断違いは7例（骨肉腫1例、紡錘細胞肉腫2例、横紋筋肉腫1例、悪性神経鞘腫1例非ホジキンリンパ腫1例、転移例1例）であった。プロトコル治療は、全例終了している。プロトコル完了例は、36例（生存33例、死亡3例）であった。プロトコル中止例は、17例認めた。

2) 治療成績

ESFTと診断された46例中、治療中の増悪例は5例で、治療終了後再発例は12例であった。外科手術が行われたのは25例であった。術前化学療法の効果は、grade I 1例、grade II 10例、grade III 5例、grade IV 7例、評価不能2例であった。術後に組織学的評価、最終切除縁により放射線照射を加えられたのは4例あった。術前化学療法に効果があったgrade III、IVは10例で、50%であった。

ESFTと診断された46例中16例にイベントが発生し、2例は術前治療の時点で増悪、2例は、治療終了後、約1年で治療関連性白血病を発症、12例が再発（局所再発：4例、転移再発：6例、局所・転移再発：2例）している。推定3年全生存率は77%と良好であった。

3) 安全性の評価

治療中の化学療法による治療関連死は、みられなかった。治療中の有害事象では、Grade IVの非血液毒性は、5例みられ、1例は高CPK血症、2例は、手術関連合併症（大量出血、創傷治癒遅延）、2例は治療関連性白血病であった。

以上から、安全面に関しては、治療中の治療関連死は認めなく、安全に遂行できるものと考えられる。手術関連合併症としては、このような合併症発生することを広く参加施設にしらせて、知識を共有することとした。

4) 考察

現時点での中間解析であるが、3年全生存率は77%と良好で、安全性の評価に関し

ても治療中の治療関連死は認めなく、安全に化学療法は遂行できると考えられた。

今後、新たな次期治療プロトコールは、今回の治療中に発症した治療関連性白血病をふまえて、薬剤投与量の軽減、治療期間の短縮等を考慮に入れた立案が必要と考えた。また、転移性 ESFT に対するアジュバント化学療法として塩酸ノギテカン併用療法および大量化学療法の Phase I - II 相臨床試験を準備中である。

D. 考案

・ESFT に対する有効な薬剤は、ドキシソルビン、シクロフォスファミド、ピンクリスチン、イホスファミド、エトポシド、アクチノマイシン D の 6 剤である。国内、米国、欧州の現在のファーストラインの治療法はこれらの薬剤を用いて治療をおこなっており、限局例では、前述したように 5 年無病生存率は 60-70% 程度で、転移例は、化学療法のみ、大量化学療法を用いた場合でも 2-3 年無病生存率は 20-30% で予後は、不良である。これらの予後不良な ESFT に対してのセカンドライン・サードライン治療として探索し、新規抗がん剤としては、適応外薬剤であるが、トポテカン、テモゾロミドなどが候補になってきており、実際、この班研究でも臨床試験の具体化がされつつある。サードライン治療では、分子標的治療薬として IGF-1R 阻害剤、mTOR 阻害やビスフォスネートなどを用いた治療が欧米で行われており、我が国でも phase I - II の臨床試験を立案する必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

- 1) 陳基明、中館尚也、斉藤正博、野崎美和子、北野良博、大植孝治、越永従道、大喜多肇、田中祐吉、金子安比古、堀江弘、樋之津史郎、麦島秀雄、福澤正洋：Phadoid tumor of kidney(RTK)に対する集学的治療法の提案、第 25 回日本小児がん学会、2009.11. 東京
- 2) 平井麻衣子、七野浩之、浦上達彦、大熊啓嗣、西川英里、加藤麻衣子、梁尚弘、谷ヶ崎博、稲毛康司、陳基明、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、齋藤勉、高橋元一郎、麦島秀雄：進行神経芽腫生存者における内分泌負荷試験による内分泌障害の検討、第 25 回日本小児がん学会、2009.11, 東京
- 3) 大橋研介、杉藤公信、吉澤信輔、植草省太、花田学、川島弘之、古屋武史、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：術中ERCP検査と迅速組織診断にて腫瘍核出術を行った膵芽腫・膵腺胞細胞癌の混合腫瘍の1例、第 25 回日本小児がん学会、2009.11, 東京
- 4) 川島弘之、杉藤公信、植草省太、齋藤玲奈、吉澤信輔、古屋武史、大橋研介、池田太郎、越永従道、草深竹志、麦島秀雄、永瀬浩喜、神経芽腫における新規予後因子、癌関連遺伝子の探索、第 25 回日本小児がん学会、2009.11, 東京

- 5) 植草省太、杉藤公信、川島弘之、吉澤信輔、古屋武史、大橋研介、池田太郎、越永従道、草深竹志、麦島秀雄、永瀬浩喜、神経芽腫、肝芽腫における5D52領域のメチル化異常の検討、第 25 回日本小児がん学会、2009.11, 東京
 - 6) 中館尚也、陳基明、斉藤正博、越永従道、樋之津史郎、大植孝治、北野良博、大喜多肇、金子安比古、堀江弘、田中祐吉、野崎美和子、麦島秀雄、福澤正洋：日本ウイルス腫瘍スタディ(JWITS)－1における晩期障害調査報告、第 25 回日本小児がん学会、2009.11, 東京
 - 7) 和田美夏、谷ヶ崎博、西川英里、平井麻衣子、加藤麻衣子、梁尚弘、七野浩之、陳基明、麦島秀雄：先天代謝異常症に対する造血幹細胞移植療法の検討、第 25 回日本小児がん学会、2009.11, 東京
- embryoid body medel, Stem cells and development 18(1):113-125, 2009.
 - 2) Hosono S., Ohno T., Kimoto H., Shimizu M., Takahashi S., Mugishima H.:Development outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy, Pediatrics International 51:79-83,2009.
 - 3) Jumabay M., Matsumoto T., Yokoyama S., Kano K., Kusumi Y., Masuko T., Mitsumata M., Saito S., Hirayama A., Mugishima H., Fukuda N.:Dedifferentiated fat cells convert to cardiomyocyte phenotype and repair infarcted cardiac tissue in rats, Journal of Molecular and cellular Cardiology 47:565-575,2009
 - 4) Matsumoto T., Mugishima H.: Non-Hematopoietic stem cells in umbilical cord blood, International Journal of stem cells 2(2), 83-89. 2009
 - 5) 大荷澄江、生沼利倫、杉谷雅彦、知念詩乃、藤田英寿、金丸浩、牧本優美、細野茂春、鮎沢衛、浦上達彦、湊通嘉、岡田知雄、麦島秀雄：臍局所解剖で明らかになったNesidioblastosisの1例、日大医学雑誌、68(4)：247-251, 2009

G. 論文発表

- 1) Konuma N., Wakabayashi K., Matsumoto T., Kusumi Y., Masuko T., Iribe Y., Mitsumata M., Okano H., Kusafuka T. and Mugishima H.: Mouse embryonic stem cells give rise to gut-like morphogenesis, including intestinal stem cells, in the

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 IEES-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. Oberlin O, et al.: Impact of High-Dose Busulfan Plus Melphalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumors: A Study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 24:3997-4002, 2006

12. 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
13. 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
14. Hunold A, et al: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*, 47:795-800, 2006
15. National Cancer Institute, US national Institute Health, Phase III randomized study of doxorubicin hydrochloride, cyclophosphamide, vincristin, etoposide, and ifosfamide with versus without topotecan hydrochloride in patients with newly diagnosis localized ewing's sarcoma. Available from: URL; [http:// www. cance. gov/clinical trials/cog-AEWS0531](http://www.cancer.gov/clinical_trials/cog-AEWS0531).
16. Houghton PJ, et al.: Antitumor activity of temozolomide combined with irinotecan is partly independent of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair phenotypes in xenograft models. *Clin Cancer Res* 6: 4110-4118, 2000
17. 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
18. Wagner LM, et al.: Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 48: 132-139, 2007
19. Aerosol L9-NC and Temozolomide in Ewing's Sarcoma (2005-0889). National Cancer Institute, US National Institute of Health, Available from: URL; [http:// www. cance. gov/clinical trials](http://www.cancer.gov/clinical_trials).
20. Nabid F, Willert K, Patel SR, et al.: Combination of Gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 113:419-25 2008
21. Maki RG et al.: Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *J*

- Clin Oncol 25: 2755-2763, 2007
22. Sachdev D, et al: Disrupting insulin-like growth factor signalling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther.* 6:1-12, 2007
 23. Martins AS, et al.: Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway Inhibition by ADW742, Alone or in Combination with Imatinib, Doxorubicin, or Vincristine, Is a Novel Therapeutic Approach in Ewing Tumor. *Clin Cancer Res* 12:3532-3540, 2008
 24. Mateo-Lozano S et al: Rapamycin induces the fusion-type independent downregulation of the EWS/FLI-1 proteins and inhibits Ewing's sarcoma cell proliferation. *Oncogene* 22: 9282-9287, 2003
 25. Myatt S, et al : P38MAPK-Dependent Sensitivity of Ewing's Sarcoma Family of Tumors to Fenretinide-Induced Cell Death. *Clin Cancer Res* 11:3136-3148, 2005
 26. Garaventa A, et al.: Phase I Trial and Pharmacokinetics of Fenretinide in Children with Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 9: 2032-2039, 2003
 27. 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
 28. Sonneman J, Eckervogt V, Truckenbrod B, et al.: The Bisphosphonate pamidronate is a potent inhibitor of Ewing's sarcoma cell growth in vitro. *Anticancer Drugs* 14:767-771, 2003
 29. Kubo T, Shimose S, Matsuo T, et al.: Efficacy of a nitrogen-containing bisphosphonate, minodronate, in conjunction with a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor or doxorubicin against malignant bone tumor cells. *Cancer chemother Pharmacol* 62:111-116, 2008
 30. Zhou Z, Guan H, Duan X, et al.: Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing sarcoma. *Cancer* 104:1713-1720, 2005

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究)
分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の
臨床導入の妥当性検討に関する研究
分担研究「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 小児がんにおける適応外医薬品のうち、成人大腸癌、非小細胞肺癌、悪性グリオーマで有用性が確立あるいは報告されているイリノテカン、ベバシツマブ併用療法の第 I/II 相試験を再発あるいは治療抵抗性小児がんを対象として計画した。そのうち 7 例を対象として第 I 相の第 1 コホートを実施した。その結果、ベバシツマブ 10 mg/m² を 2 週毎投与の場合、同時併用するイリノテカンの第 II 相試験の用量は 125 mg/m² 未満であることが判明した。有害事象としてはそれぞれの薬剤の既知のものが本試験でも観察されたが、grade 4 血液毒性、grade 2 下痢以外はいずれも grade 1 と軽微であった。今後さらに第 2 コホートを実施する予定である。

A. 研究目的

ベバシツマブは、血管新生の重要な調節因子である VEGF に対するモノクローナル抗体で、抗血管新生効果のほか、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。ベバシツマブ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、標準的化学療法にベバシツマブを追加するかしないかでのランダム化臨床試験では、ベバシツマブ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、大腸癌や悪性グリオーマにおいてはイリノテカンとの併用療法の臨床試験の結果は、有望なものであった。小児悪性腫瘍に対するベバシツマブの臨床試験の報告はないが、難治性小児

脳腫瘍に対するベバシツマブ、イリノテカン併用療法の第 II 相試験が、アメリカ Pediatric Brain Tumor Consortium で行われている。

イリノテカンは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。前述のとおり、成人大腸癌、悪性神経膠腫などにおいて、ベバシツマブ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、ベバシツマブの抗血管新生効果のみならず、イリノテカン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、ベバシツマブ、イリノテカン併用療法の第 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、2 コホートに相当する Pilot 試験である。

B. 研究方法

1. 対象

40 歳以下の小児固形腫瘍、脳腫瘍のうち再発、増悪、初期治療反応不良例で選択基準を満たすもの

2. 治療レジメン

① イリノテカン：125 mg/m² 90 分点滴

② ベバシツマブ：10 mg/kg 初回は 90 分点滴、以後は 60 分でも可。

2 週間ごとに繰り返す（day 1、15、29）。6 週間で 1 コースとする。最大 3 コース実施する。

3. DLT 評価と用量変更

第一コースで DLT 評価を行う。3 例中 1 例で DLT が出現した場合はさらに 3 例追加。6 例中 2 例以上で DLT が出現した場合は、イリノテカンをレベル-1 である 100 mg/m² に減量する。

4. エンドポイント

① Primary endpoint

用量制限毒性（DLT: dose-limiting toxicity）発現の有無

② Secondary endpoints

有害事象（DLT によらない）、治療実施上の問題点の同定

C. 研究結果

1. 登録症例

合計 7 例が登録された。疾患は橋神経膠腫、大脳グリオーマトーシス（grade III 星細胞系腫瘍）、横紋筋肉腫、神経

芽腫、視神経膠腫の各 1 例と髄芽腫の 2 例である。いずれも標準的治療後の再発または治療抵抗例で、さらに化学療法が追加されていたが有効性が確認されなかった症例である。

2. 試験経過と DLT、その他の有害事象

1 例で 3 コースを完遂したが、2 例が 2 コース目に PD 中止、2 例が 1 コース中に PD 中止となった。残りの 2 例は現在治療中である。最初の 3 例中 1 例で DLT (grade 2 の下痢) が出現したため、さらに 3 例を追加したが、評価可能症例 2 例のうち、1 例目で DLT (grade 4 の好中球減少と血小板減少) がみられ 4 例中 2 例で DLT が発生したため、第 1 コホートは終了となった。1 例で頭蓋内出血（腫瘍内）（grade 1）と高血圧（grade 2）、2 例で鼻出血（grade 1）がみられた。

3. 有効性

治療が終了した 5 例で評価可能である。大脳グリオーマトーシス、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫の各 1 例は治療効果が得られることなく PD となった。橋神経膠腫で MRI 画像上、造影領域と T2 強調領域の一過性の縮小が観察され、それに伴い、四肢麻痺、VII 神経麻痺などの症状の軽減が得られ、歩行も可能となった。

D. 考察

観察された DLT は下痢と血液毒性であり、ともにイリノテカンではよく知られた有害反応である一方、ベバシツマブでは知られていないものである。従ってともにイリノテカンが原因薬剤と判断される。従って、

第2コホートでは計画書通り、イリノテカンを80%量に減量するのは妥当と考えられる。一方、腫瘍内出血、鼻出血、高血圧はよく知られているペバシツマブの頻度の高い有害反応であり、程度は軽度であったが、小児でも成人同様に発現することが明らかとなった。

E. 結論

小児におけるペバシツマブ併用下でのイリノテカンの用量は、125 mg/m²未満であり、第2コホートでは100 mg/m²で実施する。有害事象はイリノテカンあるいはペバシツマブそれぞれに起因すると思われるものが観察されたが、いずれも軽微なものであった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

当該研究に関する発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし