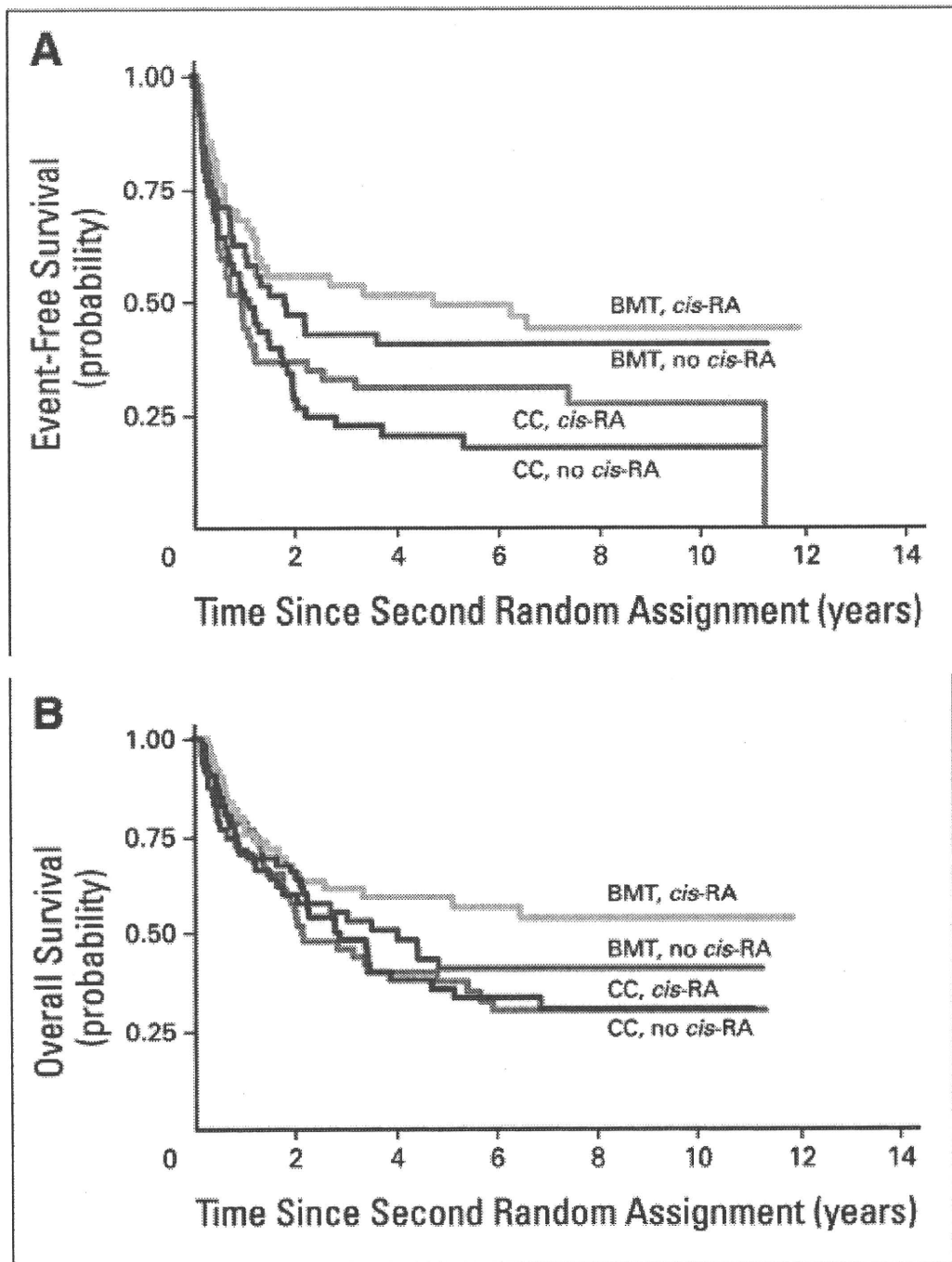
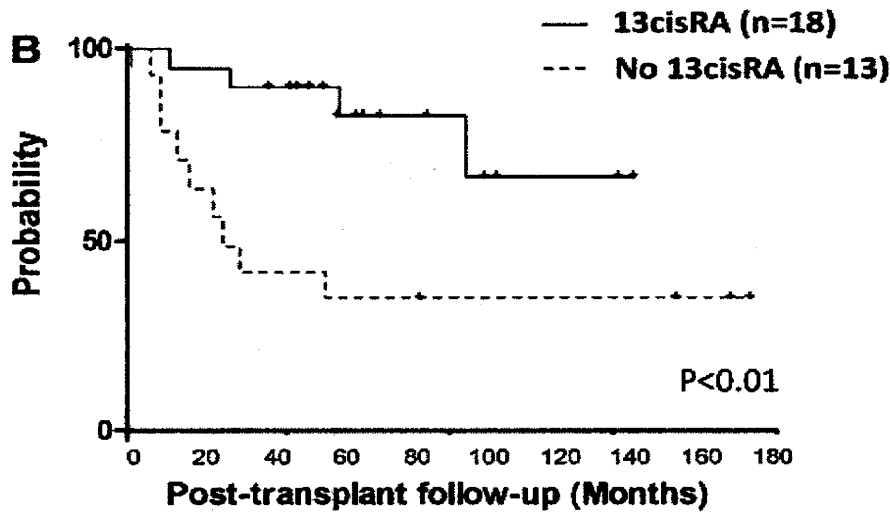


図2 自家骨髄移植とレチノイン酸RAの有効性



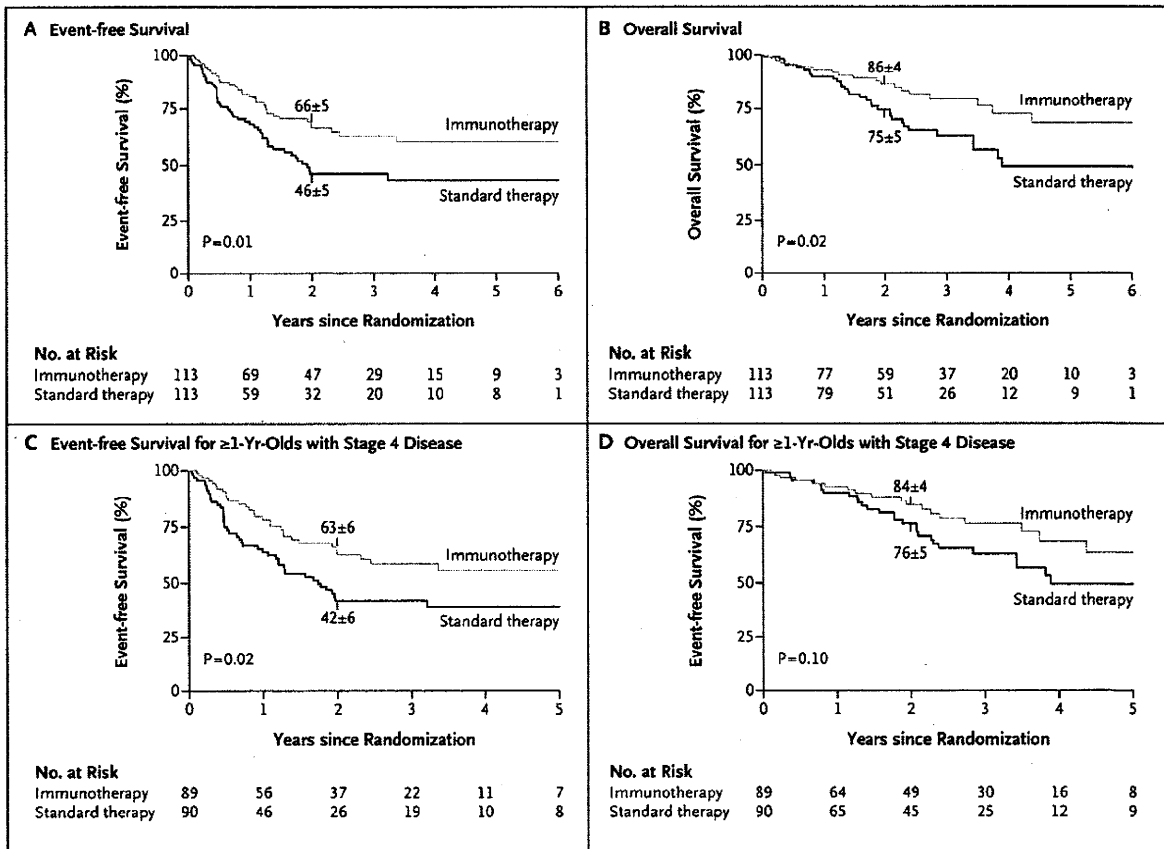
Matthay KK (COG) : JCO 2009; 27:1007-13

図3 レチノイン酸RAの有効性



Aurélien Marabelle et al. (France) *Pediatr Blood Cancer* 2001 56:134-42

図4 抗GD2抗体を使用した免疫療法の有効性



Yu AL (COG) . *NEJM* 2010;363:1324-34

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）  
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** JRSG による国内二つの臨床試験の成績が解析されつつあり、米国 IRSG の成績と遜色のないことが示されつつある。今後の治療開発には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、アバスチン、ドキシル、ピノレルピン、レベッカマイシン、トラベクテジン、mTOR 阻害薬、IGF-1R 阻害薬などの適応獲得を積極的に進め、希少がんに対応する新たな認証の仕組みをふくめた未承認薬の承認獲得への枠組みの整備を考慮すべきである。

#### A. 研究目的

横紋筋肉腫に対する欧米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。同時に本研究班で実施されている横紋筋肉腫に対する我が国初の臨床試験の結果を検討し、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. これまでに引き続き PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を利用し、過去 10 年間の刊行論文より、臨床試験およびメタアナリシスを中心に、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. [ClinicalTrials.Gov](http://clinicaltrials.gov/) (<http://clinicaltrials.gov/>) により、現在実施中の臨床試験のうち、第 I, II, III 相試験について調査を行う。
3. 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既に登録が終了した中間リスクと高リスク群に対する 2 つの臨床試験の暫定的な解析状況を解説し、今後の横紋筋肉腫の治療開発について考察を行う。

（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

現在 182 件の臨床試験が国内外で登録されているが、このうち米国が 146 件にた

いし、我が国は JRSJ で 2 件が行われているにすぎない。これは英国 1 2 件、ドイツ 1 5 件、イタリア 7 件、フランス 1 3 件と比べても圧倒的に少ない状況である。第これらのうち現在 open されている interventional 試験の I 相試験には 21 試験、第 II 相には 25 件、第 III 相には 6 件が登録されている。これらの中から薬物療法を抽出し、更にファーストライン治療とセカンドライン治療以降のものについて検討した。

### 1. ファーストライン治療

現在 phase I 段階にある薬剤は樹状細胞ワクチンや NK 細胞療法を除いてはすべて分子標的薬単独、あるいは抗がん剤との併用療法である。特に mTOR 阻害薬であるテムシロリムスの第 I 相試験が 2 件行われている。このほかゲフィチニブ、抗 IGF1-R モノクローナル抗体、イピリムマブ、ヘッジホッグ阻害薬、新規経口 VEGF 阻害薬が対象となっている。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てきた。最近 VDC/IE が傍髄膜原発中間リスク群で 5 年 EFS82% という成績が示され、今後これにイリノテカンを併用した試験が企画されている。ヨーロッパでは VAC に加えてイホスファミド、エトポシド、ドキソルビシン等を併用する事で効果を上げようとしてきたが、5 年 EFS, OS ともに米国を上回る成績には至っていない。現在ヨーロッパでは若年非転移性横紋筋肉腫を対象に

VAC+カルボプラチン、ドキソルビシン、エトポシド、イホスファミド、トポテカン、ピノレルピンによる第 III 相試験が行われている。ドイツでは高リスク群に対してトロフォスファミド、イダルビシン、エトポシドの第 III 相試験、COG では低リスク群にたいして減量 VAC と新規診断例に対して VAC+イリノテカンの第 III 相試験が進行中である。

### 2. 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) の既存治療への追加としてエトポシド、イダルビシン、トロフォスファミドの経口維持療法が大量化学療法に比べて良好な OS を示している。トポイソメラーゼ阻害薬のレベッカマイシン誘導体 (NSC#655649) の反応率は 15%、ピンカアルカロイドのピノレルピンは 36% という報告があり、今後のセカンドライン治療に用いられる可能性がある。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。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。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、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、投与量により違いがあるが、進行再発例で1年 OS55-60%,反応率 26-37%という成績が出ている。

### 3.我が国で行われている臨床試験

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。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1年PFS91.9%,3年PFS75%,1年OSは100%,3年OSは86.5%となり、これまでの米国IRSGの成績に劣っていない。高リスク群はGroupIIIでCR 7/11,GroupIV胎児型でCR 6/11,胞巣型では4/11であり、IRSGの成績に劣っていない。いずれのリスクグループも現在追跡中であるが、次期臨床試験に向けての検討が行われている。

### D.考察

国外の横紋筋肉腫の治療開発の対象は従来の抗腫瘍剤による治療に加えて、多くの分子標的薬が対象となっている。これらのう

ちいくつかはすでに第II相試験が実施されている。我が国においてもこれらの分子標的薬のうちいくつかは他がんとにおいて薬事承認が得られている。希少癌である横紋筋肉腫においては他の肉腫と共に現時点で他がんと承認が得られている薬剤の適応拡大を目指す形での新たな臨床試験の設定が必要である。これらの試験には従来の治験の形をとることは製薬企業からは困難であることが多く、医師主導臨床試験や高度医療評価制度の利用以外に道が無い。これらの制度は試験体制の厳格な枠組みと検証が必要であるが、限られた施設での試験は、希少疾患である小児の肉腫を対象とする場合には、試験に必要な対象患者の登録数を達成することが困難となる。一方、臨床試験を経るまでもなく、海外における治療成績からこれらの“新規薬剤”がセカンドラインとして実地臨床で使用されている現実がある。今後速やかに横紋筋肉腫を含む小児肉腫に対して我が国で適応検討、導入されるべき薬剤は、イリノテカン、ピラルピシン、アバスチン、ドキシル、ピノレルピン、レベッカマイシン、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。

### E. 結論

我が国の横紋筋肉腫の治療成績を改善するために、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、希少がん配慮した治療開発支援が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(論文発表)

1. 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*, 14(5):e49-53. 2010.08

2. Fuchimoto Y, Mori M, Takasato F, Tomita H, Yamamoto Y, Shimojima N, Hoshino K, Koinuma G, Morikawa Y: A long-term survival case of tracheal agenesis: management for tracheoesophageal fistula and esophageal reconstruction. *Pediatr Surg Int.*, 27(1):103-6 2011.01

(学会発表)

1. 瀧本康史, 福田和正, 山本裕輝, 森昌玄, 富田紘史, 高里文香, 下島直樹, 星野健, 才川義朗, 北川雄光, 滝田順子, 細井創, 森川康英: 小児外科における基礎研究 横紋筋肉腫細胞株における CD133 の発現解析による抗癌剤耐性、腫瘍形成能の評価. 第 47 回日本小児外科学会学術集会 愛知 2010.6

2. 森昌玄, 星野健, 富田紘史, 高里文香, 山本裕輝, 下島直樹, 瀧本康史, 森川康英, 三春晶嗣, 大隅朋生, 嶋田博之, 高橋孝雄: 小児がん治療における小児外科の役割 肝

芽腫に対する肝移植術 顕微鏡的断端陽性例の治療経験. 第 47 回日本小児外科学会学術集会 愛知 2010.6

3. 高里文香, 星野健, 中塚誠之, 富田紘史, 森昌玄, 山本裕輝, 下島直樹, 瀧本康史, 森川康英: 治療に難渋した良性疾患 孤立性胃静脈瘤に対しバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)が有効であった 2 例. 第 47 回日本小児外科学会学術集会 愛知 2010.6

4. 瀧本康史, 福田和正, 山本裕輝, 下島直樹, 星野健, 才川義朗, 北川雄光, 滝田順子, 細井創, 森川康英: 横紋筋肉腫細胞株における CD133 陽性細胞の癌幹細胞機能の評価. 第 52 回日本小児血液学会総会 大阪, 2010. 12

5. 山本裕輝, 福田和正, 瀧本康史, 下島直樹, 星野健, 才川義朗, 松崎有未, 北川雄光, 森川康英: 横紋筋肉腫細胞株に対する化学療法としてセツキシマブ併用の有用性について. 第 52 回日本小児血液学会総会 大阪, 2010. 12

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(H20-臨床研究一般-009)  
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、新規薬剤の導入等を考慮に入れ、新規抗がん剤のトポテカンを含めた臨床試験を計画している、さらに、今後、分子標的治療薬としての IGF-IR 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関し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) 欧米日における標準ユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者に対する治療、

(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標準治療

#### 1) 米国での標準治療

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<sup>1-4)</sup>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、エトポシド、アクチノマイシンドの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、エトポシド(IE 療法)の交互療法を用いた NCI プロトコール INT-0091<sup>5)</sup> (CCG-7881/POG-8850) が用いられている。

この臨床試験<sup>5)</sup>では、VDC と IE の交替療法と VDC 単独療法の前方向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。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。この VDC-IE 療法を基準にし、限局例、転移例等について、使用薬剤の増量、投与期間の短縮等の臨床試験が行われ、結果が報告されている。

2006 年に Bernstein ら<sup>6)</sup>は、転移例 110 人に対し Window 治療としてトポテカン単独で 2.0-2.4mg/m<sup>2</sup> を 5 日間、トポテカン 0.75mg/ m<sup>2</sup> を 5 日間とシクロフォスファミド 250mg/ m<sup>2</sup> を 5 日間の併用療法を施行した。寛解導入療法としては、6 週目にイホスファミド 3.6g/ m<sup>2</sup> 5 日間、エトポシド 100mg/ m<sup>2</sup> を 5 日間、9、15 週目にビンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 75mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 2.1g/ m<sup>2</sup> を 2 日間、10、11、16、17 週にビンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、



に 12、18 週にイホスファイミド 2.8g/ m<sup>2</sup> 5日間、エトポシド 100mg/ m<sup>2</sup> を5日間、15 週に 20 週前後に局所療法を行う。その後、21、33、39 週目にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 75mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 1.5g/ m<sup>2</sup>、24、27、42、45 週目にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、エトポシド 150mg/ m<sup>2</sup> を3日間、シクロフォスファミド 1.5g/ m<sup>2</sup> を行う。結果は以下の通りであった。36 人がトポテカンのみの Window 治療をうけ、3 人は PR、17 名が進行例となった。トポテカンとシクロフォスファミドの併用 Window 治療では、37 人は、21 人は PR、15 人は SD、1 人は PD であった。2 年 EFS は 24%、2 年 OS は 46%であった。肺のみに転移があった例は 39 人で、他の部位にも転移がある症例の 2 年 EFS が 20%と比較すると 2 年 EFS は 31%と良好であった。

以上から、トポテカンが転移例で有効な場合は、シクロフォスファミドと併用した場合に限る。全生存率は、これまで報告されている治療法と差がなかった。

2007 年には Meiser ら<sup>7)</sup>が、転移例 60 人に対し治療量を増量した治療を行い、結果を報告している。治療法は、標準治療 Regimen A として、第 0、3、6、9 週にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 75mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 1.2g/ m<sup>2</sup> と第 12、15 週にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 1.2g/ m<sup>2</sup>、第 21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51 週にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、アクチノマイシン D 1.25mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド

1.2g/ m<sup>2</sup> を施行する。

試験治療 Regimen B として 第 0、6、12、15、21、27、33、39、45、51 週にイホスファイミド 1.8g/ m<sup>2</sup> を5日間、エトポシド 100mg/ m<sup>2</sup> を5日間、第 3、9、18、24、30、36、42、48 週にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 75mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 1.2g/ m<sup>2</sup> を施行した。さらに試験治療 Regimen C は、第 0、6、12、21、27、23、42、48 週にピンクリスチン 2mg/ m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 90mg/ m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 2.2g/ m<sup>2</sup> 投与した。結果は、以下の通りであった。全 578 人の登録があり、このうち 180 人が転移例で、Regimen A は 62 人、Regimen B は 58 人、regimen C は 60 人であった。regimen C における 6 年 EFS、OS は、それぞれ、28%、29%で、Regimen A、B とほぼ同様であった。肺のみの転移症例は、他の部位の転移例より生存率はよかった。治療による有害事象は、3 名の治療関連死を認めた。6 名の治療関連腫瘍を認めた。結局、シクロフォスファミド、イホスファイミド、ドキソルビシンを増量したが予後の改善には、至らなく治療関連腫瘍が増加した。

2009 年には Granowetter ら<sup>8)</sup>が、限局例に関し、これまでの標準治療とされている VDC/IE と一部アルキル化薬剤を増量した結果を比較検討した。限局例 478 名に対し 231 名は標準治療、247 名は試験治療を開始した。標準治療は、VDC/IE を交互に 48 週行う。試験治療は、第 0、6 週にピンクリスチン 1.5mg/ m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 75mg/ m<sup>2</sup>、

シクロフォスファミド 2.1g/ m<sup>2</sup>、第 3、9、15、18、24、30 週にイホスファミド 2.4g/ m<sup>2</sup> を 5 日間、エトポシド 100mg/ m<sup>2</sup> を 5 日間施行した。全登録した患者の 5 年 EFS、OS は、71%、78.6%であった。標準治療と試験治療との 5 年 EFS は、72.1%、70.1%と有意な差は認められなかった。結論としては、限局性 ESFT に対してアルキル化剤を増量したが、予後の改善は認められなかった。

以上のように VDC/IE に関してアルキル化剤を増量し予後の改善を図るが、増量しただけでは、限局例、転移例共に予後の改善は認められない。

まだ、論文化はされていないが、2008 年 ASCO で VDC/IE を G-CSF を併用し 2 週毎に治療する事により有意な成績の改善を認めたという報告<sup>9)</sup>がされている。限局例 568 人に対して、標準治療として VDC/IE を施行する群 284 人、試験治療として G-CSF を併用しながら VDC/IE を 2 週毎に行う群 284 人に分類した。

結果は、3 年の EFS は、標準治療群と試験治療群とそれぞれ 65%、76% (p= 0.029) と有意差を認めた。この報告が、VDC/IE に関する有効な治療法であった。

## 2) 欧州での標準治療

欧州では、CESS と UKCCSG/MRC が統一され、ECESS が発足し「ECESS-92」臨床研究<sup>9)</sup>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 群をビンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキシソルピシン (VAIA)

とビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロフォスファミド、ドキシソルピシン (VACA) とに振り分け、HR 群を VAIA とエトポシド、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキシソルピシン (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。

「ECESS-92」の臨床研究後は、一部、米国を含めた大規模臨床研究「Euro-E.W.I.N.G」が行われた。1999 年から 2005 年までに 1079 名が登録された。初期治療は VIDE 療法 (ビンクリスチン 1.5mg/ m<sup>2</sup>、イホスファミド 3.0g/ m<sup>2</sup>×3 日間、ドキシソルピシン 20mg/ m<sup>2</sup>×3 日間、エトポシド 150mg/ m<sup>2</sup>×3 日間を 3 週から 4 週で合計 6 コース施行し局所治療を行う。局所治療後治療効果によりそれぞれの治療アームの別れ、さらに術後化学療法、転移例などは移植等を行う。2006 年に VIDE 療法に関する治療安全性に関しての報告<sup>9)</sup>がされた。合計 851 人にたいし 4746 コースの検討が行われた。5 人の治療関連性死亡を認めた。腫瘍容量による治療副作用は関係なかった。G-CSF の併用の有無により、好中球減少、

60.8%、65.8%感染症罹患率は、それぞれ、54.7%、61%であった。6コースのVIDE療法の副作用は予想された範囲であった。以上から初期治療のVIDE療法は、十分治療プロトコールとして安全に用いる事は可能である。

「Euro- E. W. I. N. G」における転移例120人に対するの治療法の検討<sup>10)</sup>が行われた。全体の3年EFSは、24%であった。原発部位への局所治療の違いによる3年EFSは、手術のみ25%、手術+放射線47%、放射線23%、いずれ受けていない場合は13%であった。転移部位に対する局所治療の違いによる3年EFSは、手術のみ33%、手術+放射線56%、放射線35%、いずれ受けていない場合は13%であった。3年EFSで原発部位、転移部位共に治療を受けている場合は39%、どちらかの場合は17%、まったく受けていない場合は13%であった。多変量解析によりリスクファクターは、局所治療を受けていない例はリスクファクターが高くなる。

「Euro- E. W. I. N. G」におけるArm R3の転移例281人に対するの治療法の検討<sup>11)</sup>が行われた。全登録患者の3年EFSとOSは、27%と34%であった。250人にVIDE6コースを終え、169人にHD/SCTが行われた。14歳以下の46人の3年EFSは45%であった。リスクファクターを点数化し、そのリスクに従い治療を選択して方法が良いと考えられた。

以上のように、欧州では、「Euro- E. W. I. N. G」の臨床試験が行われ、これらが標準的治療法とされるであろう。

### 3) 日本での標準治療

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。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、2009年11月に中間解析を行った。

#### a) 症例概要

登録症例は、53例(男30例、女子23例)であった。全登録例53例中ESFTと診断されたのは46例、診断違いは7例であった。プロトコール完了例は、36例(生存33例、死亡3例)であった。プロトコール中止例は、17例認めた。

#### b) 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。

### c) 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、GradeⅣ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知らせ、知識を共有することとした。

### d) 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、エトポシドによる治療関連性白血病等を減らすためにVDC/T(トポテカン/I(イホスファミド)療法を取り入れ、さらに、前述したG-CSFを併用した治療期間を短縮する治療法を立案中である。具体的には、標準治療をVDC/IE(2週間毎)として試験治療をVDC/II(2週間毎)のランダム化比較試験を立案中である。

転移例に関しては、アジュバント化学療法として塩酸ノギテカン・シクロフォスファミド併用化学療法による末梢血幹細胞採取および自家末梢血幹細胞移植を併用した塩酸ノギテカン・シクロフォスファミド・

メルファラン併用大量化学療法の第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験を計画している。

## 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)<sup>12)</sup>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<sup>13,14)</sup>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、COG<sup>15)</sup>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。

また、この研究班で、「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」が進行している。

#### (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<sup>16)</sup>することが知られている。PhaseⅠ臨床研

究<sup>17)</sup>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Review<sup>18)</sup>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<sup>19)</sup> (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の合成阻害を起こし、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<sup>20)</sup>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<sup>21)</sup>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<sup>22)</sup>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<sup>23)</sup>されている。

### (2) Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition

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-FLI1*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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>27)</sup>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<sup>28)</sup>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ソルビシンの併用効果も報告<sup>29)</sup>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<sup>30)</sup>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、イリニ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) 考案

・ESFT に対する有効な薬剤は、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、エトポシド、アクチノマイシン D の 6 剤である。欧米の現在のファーストラインの治療法は、それぞれ、VDC/IE、VIDE 療法をもちいているが、これに加えて、トポテカン、テモゾロミド、イリニテカンを加えた第 II 相臨床試験が行わ

れている。日本では、限局例に対して VDC/IE と VDC/TI のランダム化比較試験、転移例に関しては、T (トポテカン) C (シクロフォスファミド) 療法を用いた自家末梢血幹細胞採取、自家末梢血幹細胞移植を立案中である。欧米では、分子標的治療薬として IGF-IR 阻害剤、mTOR 阻害などを用いた臨床研究が行われており、我が国でも、phase I - II の臨床試験を立案する必要があると考えた。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

陳基明; ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する診断・集学的治療の進歩、第 26 回日本小児がん学会学術集会、大阪、2010.11

#### G. 論文発表

Yagasaki H., Kato M., Shimizu N., Shichino H., Chin M. and Mugishima H.: Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune neutropenia in a child with erythroblastopenia of childhood (TEC) caused by human herpesvirus-6 (HHV-6). *Annals of Hematology*, (in press)

#### 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. Bernstein MI, Devidas M, Lafreniere D; et al: Intensive therapy with growth factorsupport 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
7. Meiser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al.: Treatment of metastatic Ewing sarcoma/ Primitive neuroectodermal Tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy-A report from the Children's oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 49:894-900, 2007
8. Grnowetter L, Womer R, Devidas M, et al: Dose intensified compared with standard chemotherapy for non-metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's oncology Group. *J Clin Oncol* 27:2536 -2541, 2009
- 9) Jurgens C, Weston C, Lewis I, et al.: Safety assessment on intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 47:22-29, 2006
- 10) Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al.: The value of local treatment in patients with primary, Disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 116:443-450, 2010

11. Ladenstein R, Potechger U, Deley MCL, et al Primary Disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *J Clin Oncol* 28:3284 -3291, 2010
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.cancer.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 O<sup>6</sup>-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.cancer.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 SarcomaAlliance 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 相試験の第 1 コホート、3 例を対象として第 2 コホートを実施した。その結果、ベバシツマブ 10 mg/m<sup>2</sup> 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 100 mg/m<sup>2</sup> 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 の血液毒性が 1 例でみられた他は、すべて grade 2 以下であった。10 例の最大効果は、PR (視神経膠腫 1 例、上衣腫 2 例) と SD がそれぞれ 3 例で得られ、低悪性度の脳腫瘍で効果が期待される。

#### 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。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。本研究では、このうち第 I 相試験

部分を行った。

## 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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

コホート1（レベル0）で合計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。個ホート2（レベル-1）では3例（視神経膠腫1例、上衣腫2例）が登録された。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。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。イリノテカンの投与量をレベル-1の 100 mg/m<sup>2</sup> に減量したコホート2の3例では DLT は認められず、ベバシツマブ 10 mg/kg、イリノテカン 100 mg/m<sup>2</sup> を第II相試験の推奨用量と決定した。この3例中2例が3コースを完遂し、1例は3コース中に PD となった。血液毒性は grade 2 と4の好中球減少がそれぞれ3例と1例で、grade 4 の血小板減少が1例（grade 4 好中球減少症例と同一症例）で認められた。特徴的な有害事象として grade 1 と2 の高血圧をそれぞれ2例と3例で、grade 1 の出血を4例（腫瘍内出血、尿潜血、肺転移巣からの血痰、鼻出血）で認めた。その他、grade 2 の下痢、ALT 上昇を認めた。

### 3. 有効性

3コース中の最大効果は PR が3例（視神経膠腫1例、上衣腫2例）と SD が3

例（髄芽腫、視神経膠腫、橋神経膠腫各1例）であり、残りの4例では効果は認められずPDとなった。一旦、PRとなった上衣腫の2例は、治療中にPDとなり、SDであった3例も試験治療終了後にPDとなった。臨床症状ではPRとなった視神経膠腫例では視野の改善が、SDであった橋神経膠腫ではMRI画像での造影領域と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、重篤有害事象は血液毒性の1例のみであった。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。一方、腫瘍内出血、鼻出血、高血圧はよく知られているベ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。高血圧に対しては、腫瘍内出血を予防する観点からも降圧剤投与が必要であった。低悪性度である視神経膠腫（悪性 grade I）と上衣腫で効果がみられたが、このように比較的増殖速度の遅い腫瘍に対する有効性が期待される。

#### E. 結論

小児における第II相試験でのベバシツマブ併用下でのイリノテカンの推奨用量は、100 mg/m<sup>2</sup>である。引き続き多施設共同で第I/II相試験の第II相部分を実施する。有害事象

はイリノテカンあるいはベ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

なし