

# ユーイング肉腫臨床試験計画

## VDC-IE療法Pilot的臨床試験 中間結果解析

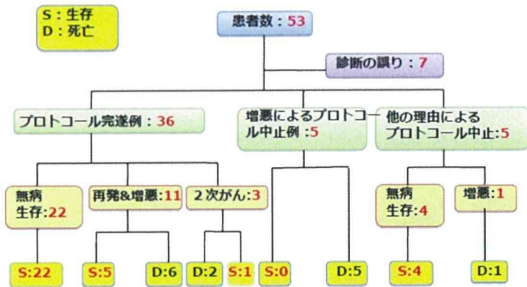
限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法 (VDC-IE) の第II相臨床試験  
Japan Ewing Sarcoma Study 04  
登録期間: 2004年12月-2008年5月

限局性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対して、標準化学療法、必要な症例には放射線療法や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 (年齢30歳未満)。

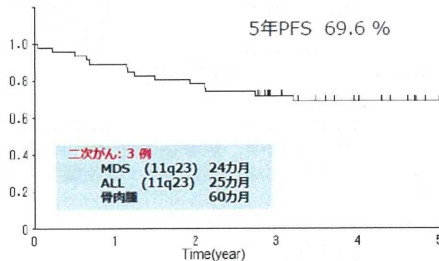
- Primary endpoint**  
3年無増悪生存割合
- Secondary endpoint**  
有害事象の種類と割合  
3年無増悪生存割合  
初期化学療法における奏効割合
- その他のendpoint**  
5年無増悪生存割合および5年全生存割合  
手術可能症例における  
病理組織学的奏効割合

■ 全登録例: 53例  
登録適格例: 46例  
登録後不適格例: 7例  
診断・病期の誤り: 7例

### 登録全患者フローチャート

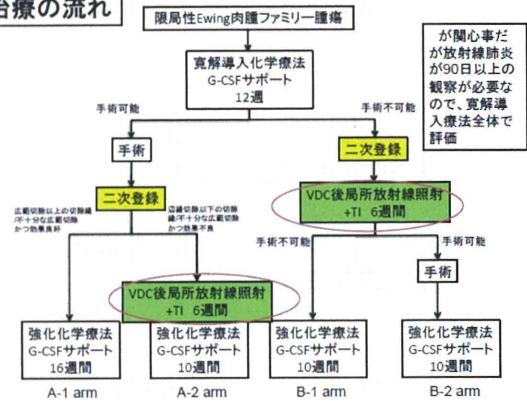


### 無増悪生存割合



## ユーイング肉腫VDC-TI療法臨床試験計画策定

### 治療の流れ



### 組み入れ規準 (一次登録、治療対象)

- 中枢神経原発ではなく、ユーイング肉腫ファミリーと病理学的に診断 (施設設、中央診断、EWS fusion確認いずれも可) → CRFで登録時診断と最終診断
- 2歳以上50歳未満
- 非転移性もしくは、すべて切除可能な転移性病変が3か所以内の転移期。ただし転移性病変以下を含めない。なお、骨髄転移 → 非転移性と同じ戦略をとる病期を含む  
→ 所見リンパ(術後上の腫大、生検時の骨髄) → 骨転移も孤立性で放射線照射が可能であれば  
→ 術後原発腫瘍で患部のみの片側性胸水(手術は変わらないが、判断が困難なため対象外が50%以上)
- Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) が50%以上
- ユーイング肉腫ファミリーに対しての外科治療以外の治療歴がない
- 評価可能病変あり (術後残存腫瘍も可、測定可能病変である必要はない)
- 14日以内の最新の検査値 (14日以内に一次的に切除した症例は評価不能のため対象外) 全ての項目を満たす検査値  

項目	単位	範囲
① 白血球数	≥ 2,000/mm <sup>3</sup>	4
② 血小板数	≥ 75 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	1.8
③ 血清総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dl	2.2
④ 血清クレアチニン (Cr)	が右側の年齢別上限値を超えない	2.2
- 既往もしくは20歳以上の場合: 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  
16歳以上20歳未満で未婚の場合: 試験参加について代読者\*および本人から文書で同意が得られている  
15歳以下の場合: 試験参加について代読者\*から文書で同意が得られている  
\*代読者は「臨床研究の倫理指針」の定義による。

### 登録 寛解導入療法までの登録

#### 登録前準備:

- 施設研究責任者、施設コーディネーターのデータセンターへの登録 (最後のスライド)
- IRB承認 → IRB承認書のコピーをFAX

#### 患者登録: (病理中央診断はrpIIから)

- web登録に変更。準備中。
- 登録先 (平日9~17時):  
独立行政法人国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター  
研究支援センター 一 104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
TEL: 03-3547-5201 (内線2615) FAX: 03-3547-5186  
E-mail: (作成中)、 Web: JESSのグループサイト (作成中)

### 術前化学療法 (寛解導入療法)

#### VDC療法 (3コース)

- 寛解導入 第1コース、第3コース、第5コース
- Vincristine 1.5mg/m<sup>2</sup>/dose or 0.05mg/kg/dose (10kg以下)  
Day1 ワンショット静注 (最大投与量 2.0mg/回)
  - Doxorubicin 37.5mg/m<sup>2</sup>/dose or 1.25mg/kg/dose (10kg以下)  
Day1,2 ワンショット静注 (10分 もしくは 1時間)
  - Cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup>/dose or 40mg/kg/dose (10kg以下)  
Day1 1時間点滴静注 (Mesnaを併用する)

#### TI療法 (3コース)

- 寛解導入 第2コース、第4コース、第6コース
- Ifosfamide 1200mg/m<sup>2</sup>/dose or 40mg/kg/dose (10kg以下)  
Day1-5 1時間点滴静注 (Mesnaを併用する)
  - Topotecan 0.6mg/m<sup>2</sup>/dose or 0.02mg/kg/dose (10kg以下)  
Day1-5 2時間点滴静注

## 寛解導入療法での判断

- 主要評価項目の評価：
  - 2週で1回で行えたかどうか？ → web入力を早めに
  - 100日以内に6コース終了できたか？
  - プロトコルの中止は増悪・毒性だけで、2週でできたかどうかによらない(2回の減量基準でプロトコル治療中止)。が、寛解導入療法後もT1レジメンを継続するかどうかの同意取得判断(手術の場合は術後に、手術をしない場合はすぐに)
- 原発巣摘出:手術可能性判断(5コースあたりが目安)
- ①手術→切除線評価(辺縁切除以下+広範の一部)→chemoradi
  - 切除線評価(広範切除以上) → 化学療法のみ
- ②手術なし → chemoradi
  - 二次登録

## 放射線治療・外科治療

- ランダム化第II相、観察研究と同じ。
- 放射線治療の対象は、
  1. 切除線評価で辺縁切除以下
  2. 切除線評価で不十分な広範切除で辺縁病理(断端positive)

切除線評価で不十分な広範切除+病理学的な奏効不良(Grade1、2)のため、追加照射の場合はプロトコル治療中止して実施。

## 二次登録時組み入れ基準

- 1) プロトコル治療中止標準のいずれにも該当していないこと(有効性、毒性の他、1コース35日を超える場合も含む)
    - 中止後は二次登録無し
  - 2) 6コース目の化学療法(3コース目のT1療法)終了後、
    - 原発巣手術をした場合: 術後切除線評価が広範切除ではなく、寛解導入療法最終コース投与開始から35日以内。
    - 原発巣手術をしない場合: 寛解導入療法、最終コース投与開始から28日以内
  - 3) 放射線治療開始基準を満たす(手術後切除線評価が広範切除の場合は不要)
  - 4) 化学療法開始基準を満たす
  - 5) 既婚もしくは20歳以上の場合: 試験継続について患者本人から文書で同意が得られている
  - 16歳以上20歳未満で未婚の場合: 試験継続について代諾者\*および本人から文書で同意が得られている
  - 15歳以下の場合: 試験継続について代諾者\*から文書で同意が得られている
- \*代諾者は「臨床研究の倫理指針」の定義による。

## 術後化学療法(強化療法) ①

### VDC療法(2コース)

#### 強化療法 第1コース、第6コース

- Vincristine 1.5mg/m<sup>2</sup>/dose or 0.05mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1 ワンショット静注(最大投与量 2.0mg/回)
- Doxorubicin 37.5mg/m<sup>2</sup>/dose or 1.25mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1,2 ワンショット静注(10分 もしくは 1時間)
- Cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup>/dose or 40mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1 1時間点滴静注(Mesnaを併用する)

### T1療法(4コース)

#### 強化療法 第2コース、第3コース、第5コース、第6コース

- Ifosfamide 1200mg/m<sup>2</sup>/dose or 40mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1-5 1時間点滴静注(Mesnaを併用する)
- Topotecan 0.6mg/m<sup>2</sup>/dose or 0.02mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1-5 2時間点滴静注

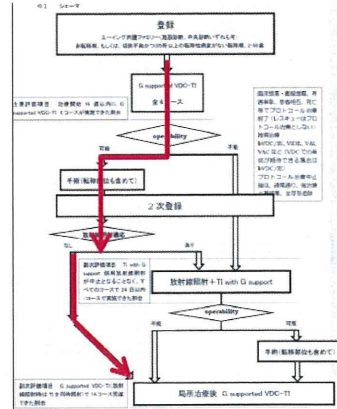
## 術後化学療法(強化療法) ②

### VC療法(2コース)

#### 強化療法 第5コース、第7コース

- Vincristine 1.5mg/m<sup>2</sup>/dose or 0.05mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1 ワンショット静注(最大投与量 2.0mg/回)
- Cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup>/dose or 40mg/kg/dose(1歳以下もしくは10kg以下)
  - Day1 1時間点滴静注(Mesnaを併用する)

## 試験の流れ



## A1armの流れ

### <A1 アームの治療スケジュール: VDC-T1 療法>

週数

1	3	5	7	9	11
寛解導入化学療法					
V	T	V	T	V	T
D	I	D	I	D	I
C		C		C	

週数

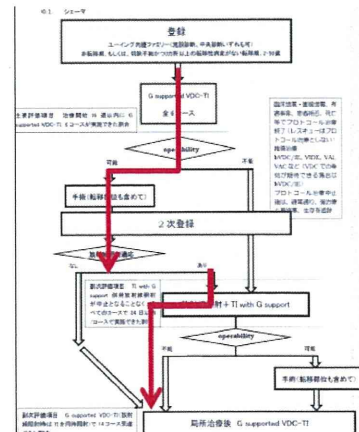
15	17	19	21	23	25	27	29
強化化学療法							
V	T	T	V	V	T	V	T
D	I	I	C	D	I	C	I
C			C				

手術可能

局所療法  
13~15歳の間に外科  
治療を行う。

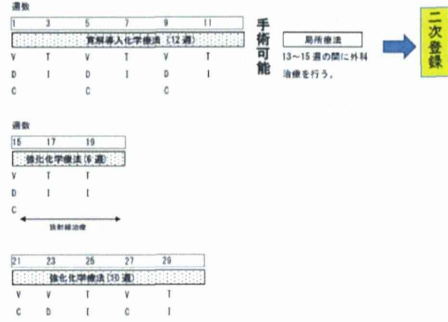
二次登録

## 試験の流れ

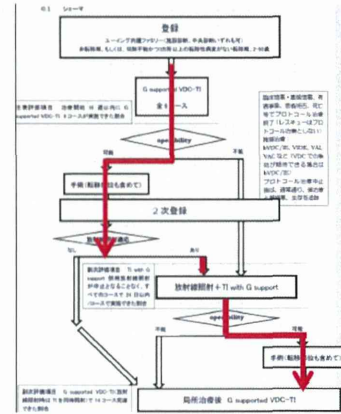


## A2アームの流れ

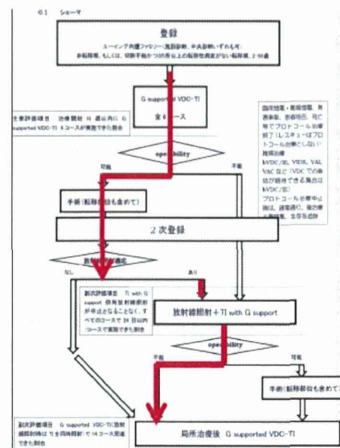
<A2アームの治療スケジュール VDC-T1療法>



## 試験の流れ

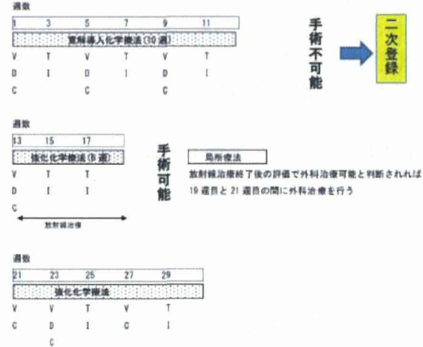


## 試験の流れ



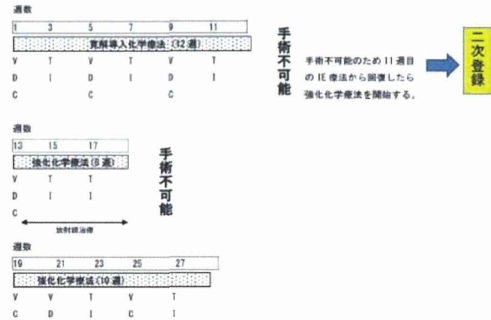
## B2アームの流れ

<B2アームの治療スケジュール VDC-T1療法>



## B1アームの流れ

<B1アームの治療スケジュール VDC-T1療法>



# 肝細胞癌国際共同研究プロトコル

## ル案

### PIHTT: Pediatric International Hepatic Tumor Trial

#### Biology

**All comers:**  
De Novo HCC (conventional, fibrolamellar)  
Secondary HCC (underlying liver disease)  
HCC NOS

**Ideal:** all ages (comparative adult/peds tumors)  
- possible conflict in US with One Child protocol  
All Child Pugh categories

#### Treatment

**Age:** 30 years or less  
Child Pugh A and B

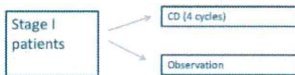


#### Resectable HCC

**Intent:** randomization to systemic therapy vs observation (adult standard)

**Inclusion:** De novo HCC, Stage I patients, Stage II patients rendered stage I by re-resection  
Conventional, Fibrolamellar, HCC NOS  
**Exclusion (for therapeutic purposes alone):** Child Pugh C, positive margins, satellite lesions

**Primary Outcome Measure:** Role of chemotherapy  
**Secondary Outcome Measure:** EFS/OS



Cisplatin: 6 hr infusion  
Doxorubicin: 15 min infusion

**Topics for discussion:**  
1. Predicted accrual  
2. Predicted refusal rates  
3. Role of sorafenib  
4. Role of doxorubicin - adult standard

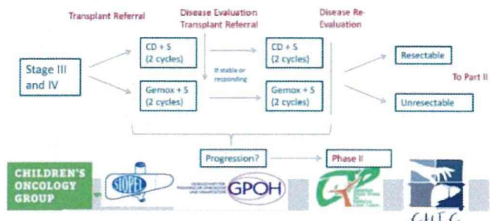
#### Unresectable HCC (Part I)

**Intent:** randomization to two different systemic regimens +/- sorafenib maintenance, inclusion of TACE if institution applicable.

**Inclusion:** Stage III and Stage IV patients  
Conventional, Fibrolamellar, HCC NOS  
**Exclusion (for therapeutic purposes alone):** Child Pugh C

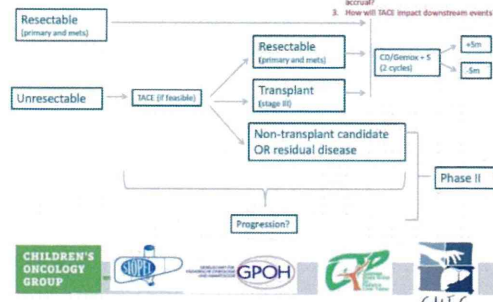
**Primary Outcome Measure:** Upfront response to chemotherapy (in stage III and stage IV patients combined).  
**Secondary Outcome Measure:** EFS/OS for chemotherapeutic regimens +/- Sor.

**Topics for discussion:**  
1. Timing for transplant referral (so as not to interfere with treatment response outcome measure)



#### Unresectable HCC (Part II)

**Topics for discussion:**  
1. Early assignment vs late randomization to sorafenib maintenance, versus all receiving S.  
2. Role of TACE: will elimination from the schema or transition to a "guideline" affect accrual?  
3. How will TACE impact downstream events?



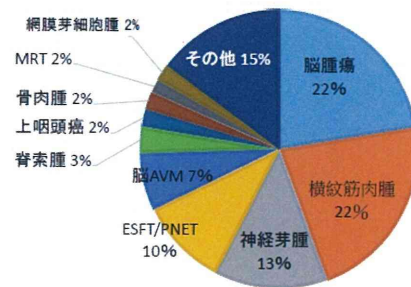
## 陽子線治療施設限定観察研究中間

### 解析結果

#### 小児陽子線治療実績 筑波大学+静岡がんセンター

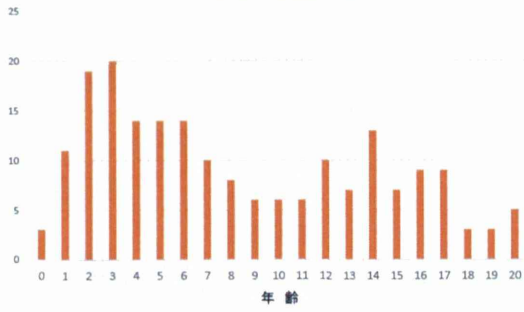
	筑波大学	静岡がんセンター	
集計期間	1984-2013	2004-2014	
陽子線治療時年齢	0-20.8 (6.7)	0-20.5 (7.6)	
脳腫瘍	44	50	94
脳AVM	13	0	13
脊索腫	6	3	9
網膜芽細胞腫	4	0	4
上咽頭癌	4	3	7
横紋筋肉腫	43	21	64
骨肉腫	4	1	5
ESFT/p PNET	20	13	33
神経芽腫群	26	16	42
MRT	3	2	5
その他	29	8	37
合計	196	117	313

#### 小児陽子線治療の病型別割合 筑波大学+静岡がんセンター

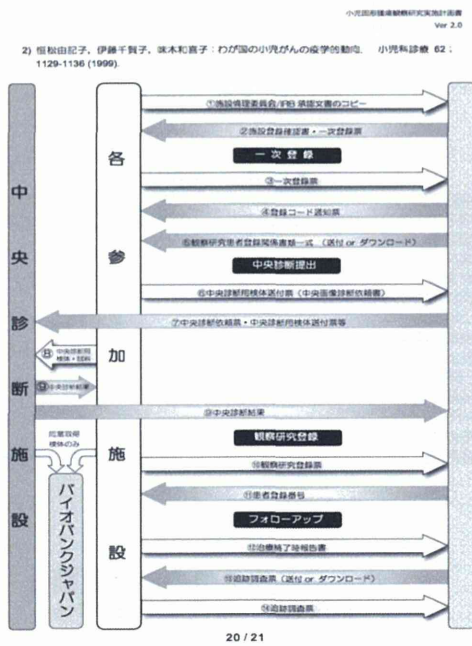




## 陽子線治療件数 (年齢別、筑波大学)



## データセンター構築



## II. 委託業務成果報告（業務項目）

## 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

### 委託業務成果報告（業務項目）

#### データセンター

担当責任者 瀧本 哲也 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター

データ管理部小児がん登録室長

#### 研究要旨

本研究班が目的とする、AYA 世代の腫瘍のデータ収集と AYA 世代に多く見られる肉腫性疾患を対象とした新規の治療技術の開発のために、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）および日本ユウイング肉腫研究グループ（JESS）が実施する臨床試験について、研究計画書の作成支援およびデータ管理を行うとともに、AYA 世代を対象とするより広い診療科の医師からも容易に情報が収集できるように、現在紙ベースで実施されている小児固形腫瘍観察研究の登録システムをオンライン化した。これと併せて、動的割付を含む無作為割付が可能な臨床試験の症例登録オンラインシステムの開発も行っている。さらに、日本小児がん研究グループ（JCCG）の中央画像診断体制の構築にあわせて、オンラインによる画像中央診断が可能な体制の整備にも着手した

#### A. 研究目的

本研究班は、これまで独立して活動してきた日本小児がん臨床試験共同機構を構成する本邦の6つの小児固形腫瘍研究グループ、および日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）を統合して発足した日本小児がん研究グループ（JCCG）を基盤として、AYA 世代の腫瘍の正確なデータ収集を行うとともに、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫等の AYA 世代に多く見られる肉腫性疾患を対象として長期的な合併症の予防も考慮した新規の治療技術開発を行うことを目的としている。

本分担研究では、AYA 世代の腫瘍の実態を収集できる体制を構築すること、および臨床試験データセンターとして新規治療法の開発支援を行うことを目的とする。

#### B. 研究方法

AYA 世代の腫瘍の正確なデータ収集を、成人領

域の腫瘍医も対象としてより効率的に実施するため、現在実施している小児固形腫瘍観察研究の研究計画書を改訂して対象年齢を引き上げるとともに、現行の紙ベースからオンラインで登録できるようなシステムを構築して登録の便宜を図る。臨床試験においても電子的臨床情報収集（EDC）による効率化を図るため、動的割付を含む無作為割付が可能な臨床試験の症例登録オンラインシステムの開発を行う。また、小児放射線診断医と連携して、放射線画像の中央診断が実施できるシステムの構築に着手する。なお、AYA 世代とは、現在作成中の日本小児・思春期・若年成人がん関連学会協議会会則案の「思春期・若年成人」の定義に従い、15 歳以上 30 歳未満とした。

JRSG および JESS の臨床試験のデータ管理については国立成育医療研究センター小児がん登録室の通常の手順に従って実施する。また新規に

計画されている臨床試験について、当該の研究グループのプロトコル作成委員会や事務局等と協議を行いつつ、作成を支援する。

#### (倫理面への配慮)

臨床試験の症例登録にあたっては、研究実施計画書の施設 IRB/倫理委員会での承認、および登録患者の同意の確認を徹底する。当データセンターでデータ管理業務を担当する者は個人情報保護にかかわる教育を受けており、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理している。この他の面についても、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、あるいは最近公布された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施する。

### C. 研究結果

#### 1. 新規治療法開発支援

JCCG の固形腫瘍部門のデータセンターとして、新規の治療法開発に直結する臨床研究の支援を実施した。本研究班には、日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) および日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) が実施する横紋筋肉腫および Ewing 肉腫に対する臨床試験あるいは観察研究が含まれている。データセンターは、これらの各研究グループの運営委員会、プロトコル作成委員会、あるいはリスク別委員会などと連携して、研究計画書作成から症例登録・データマネジメントまで一貫した支援を行った。

JRSG については、「横紋筋肉腫低リスク A 群患者に対する VAC 1.2/VA 療法の有効性及び安全性の評価第 II 相臨床試験」および「横紋筋肉腫低リスク B 群患者に対する VAC 1.2/VI 療法の有効性及び安全性の評価第 II 相臨床試験」が実施さ

れたが、JRSG の判断によって前者は登録症例数 17 (目標症例数 32)、後者は登録症例数 22 (目標症例数 41) でいずれも登録終了となっている。JRSG ではこれらの後継の治療プロトコルとして、「横紋筋肉腫中間リスク群に対する副作用軽減を目指したビンクリスチン・イリノテカン (VI) 療法併用 VAC 2.2 療法第 II 相臨床試験」および「横紋筋肉腫高リスク患者における VPC 療法、IE 療法、VAC 療法と VI 療法の交代療法および維持療法の有効性及び安全性の評価にかかる第 II 相臨床試験」が計画されており、現在いずれも研究計画書の作成支援を行っている。

JESS では「限局性初発ユーイング肉腫に対する biweekly VDC-IE 療法の前方向視的観察研究 Biweekly VDC-IE 臨床試験」と「限局性 Ewing 肉腫に対する治療間隔短縮化学療法のランダム化 II 相試験」が計画されており、前者は研究計画書が完成して開始待ちの段階、後者は研究計画書の作成支援中である。臨床試験の詳細な内容については、別途報告されるためここではふれない。

#### 2. 小児固形腫瘍観察研究における AYA 世代の腫瘍登録の現状とオンライン登録システムの構築

平成 23 年から実施されている小児固形腫瘍観察研究は、平成 26 年 12 月 31 日の時点で全国の 104 施設において研究計画書の施設倫理委員会承認が取得されており、計 1402 例の一次登録がある。しかしながら、15 歳以上の AYA 世代の登録症例数は 55 例にすぎず、この世代についてはあきらかに登録漏れが多いと考えられる (図 1、表 1)。今後、AYA 世代の腫瘍の実態を解明していくために、研究計画書において対象年齢を「30 歳未満」にまで引き上げる改訂を行い、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を取得したが、もちろんこれだけでは不十分で、AYA 世代を対象とするより広い診療科の医師からも容易に情報が収集できる体制が必要と考え、現在



紙ベースで実施されている小児固形腫瘍観察研究の登録システムをオンライン化することとした。登録システムは thin client の EDC システムで図 2 のような画面遷移構成とし、登録施設の負担を軽減するため日本小児血液・がん学会登録とも連動できるシステムを目指している。平成 26 年度内に稼働することが可能と考えている。

これと併せて、臨床試験登録についても EDC システム構築に着手した。このシステムは、単なる登録研究とは異なり、ER/ES 指針など規制要件に準拠し、監査証跡が残ること、さらに適格規準についてエディットチェックを自動的に行い、適格例にのみ 24 時間いつでも臨床試験登録番号を発行する機能を持つこと、さらに適格例について登録時に動的割付を含む無作為割付を行い、割付結果を登録施設に自動的に周知することが可能な機能を搭載する。来年度の夏ごろまでを目途に完成させる予定である。

なお、現時点では Ewing 肉腫を対象としたランダム化比較試験において動的割付が計画されている。

### 3. 放射線画像中央診断システムの構築

現在、JCCG において小児放射線診断の専門医による中央画像診断体制の構築が始まっている。これに連動する形で、現在国立成育医療研究センターが保有する中央診断のための画像コンサルテーションシステムを改善し、EDC による画像中央診断が可能な体制を整備する。本システムは医療機関からの画像データをアップロードする際に自動的に匿名化される機能を持っているが、なおハッカーなどに対するセキュリティの強化、テレビ会議の実施、画像データを長期に保存できる機能などが不十分と考えられ、本年度はこれらを強化することを目的とした。来年度以降は中央診断を行うための小児放射線診断医からなる委員会を発足させ、このシステム

実稼働させることを目標としている。

### D. 考察

本邦の既存の小児がん研究グループを統合した JCCG は、今後、本邦の小児がん臨床研究の中心となり、治療成績の向上に寄与することが期待されている。しかしながら、内科的な治療のみで治癒が期待できる造血器腫瘍と異なり、固形腫瘍の治療には小児科医だけではなく、発生部位に応じた外科系診療科や放射線科などと連携した集学的治療が必須である。特に AYA 世代の悪性腫瘍については、小児科領域で用いられている化学療法を応用することによる治療成績の向上が求められているにもかかわらず、成人の診療科のみで治療されている場合もまだまだ多いと思われるが、実態はなお明らかではない。このためにも本研究班が目的とする「AYA 世代の腫瘍の正確なデータ収集と解析」の意義は大きいと考えられる。とはいえ、この目的のために全国的な登録システムを新規に立ち上げるのは難しく、また AYA 世代のがんに対応するためには登録に参加する施設や登録を行う診療科を、小児だけでなく成人領域にも広げて広範囲にカバーする体制が必要であると考えられる。本分担研究でオンライン化を行った小児固形腫瘍観察研究は、臨床試験参加の有無に関わらず全種類の小児固形腫瘍を登録して匿名化し、臨床試験不参加の例についてはさらに二次登録を行って発症時の状況や簡単な治療内容、さらには再発・増悪を含む転帰を収集するものであり、この研究の対象年齢を AYA 世代に対応できるように 30 歳まで引き上げることとオンライン化によって、現在不十分な AYA 世代の腫瘍の登録率の向上を図ることができるものと考えている。このような EDC による小児固形腫瘍の登録システムの開発は、カタログデータの収集にとどまっている日本小児血液・がん学会登録および全国がん登録の欠点を補う一助ともなると思われる。

EDCによる効率化の必要性は、臨床試験のデータ管理においても同様である。ただし、小児がんは年間発症例数が100例未満のものが多い。したがって、疫学的な観察研究とは異なり、登録・データ管理のすべての手順を臨床試験ごとにオンライン化することは、費用対効果の点からも必ずしも効率的とは言えない。したがって、今回本分担研究で開発を開始した臨床試験のEDC症例登録システムのように、臨床試験管理のうち臨床試験間の差が大きくないと考えられる事項について、横紋筋肉腫に限らず、他のがん種の臨床試験でも使用できるような汎用性をもつシステムを開発することが望ましいと考えられる。

小児がんの放射線診断は、近年外科療法の適応決定などについても必要性が高まっているところであるが、専門家の数は多くない。そのため、JCCGと連携して、全国のどこの医療機関からでもアプローチが可能な中央画像診断システムの構築を進めることは、研究的な意味のみでなく、希少な小児がんに罹患した患者にとっても有用性が高いと考えている。

## E. 結論

本研究班が支援するJRSG、JESSの臨床試験について、研究計画書の作成支援およびデータ管理を実施した。またAYA世代の腫瘍のデータ収集をより効率的に実施するため、小児固形腫瘍観察研究の登録システムのオンライン化を実施し、また動的割付を含む無作為割付が可能な臨床試験の症例登録オンラインシステムの開発も行っている。さらに、JCCGの中央画像診断体制の構築にあわせて、EDCによる画像中央診断が可能な体制の整備にも着手した。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 瀧本哲也:データセンター報告/BBJとの連携・小児固形がん臨床試験共同機構(JCCG 固形腫瘍分科会)総会

平成27年1月24日、東京

## H. 知的所有権の出願・登録状況

該当なし。

図1 小児固形腫瘍観察研究登録状況 (2014年12月31日現在)

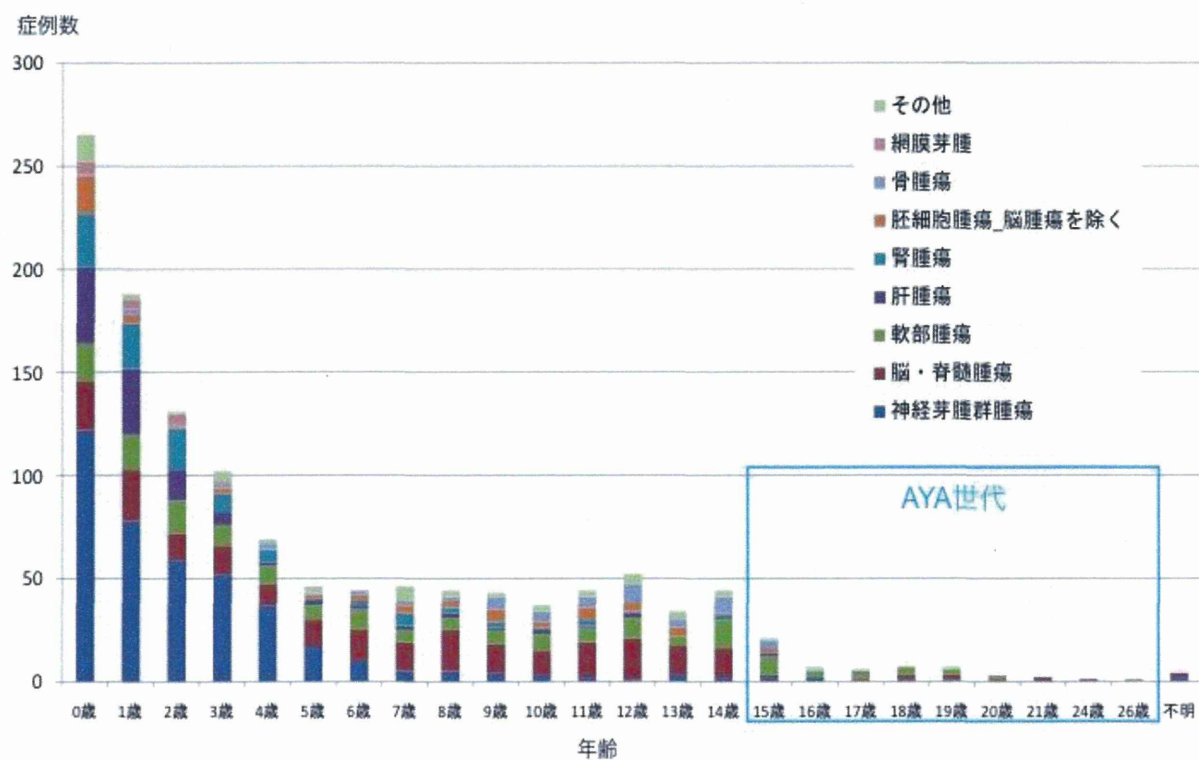
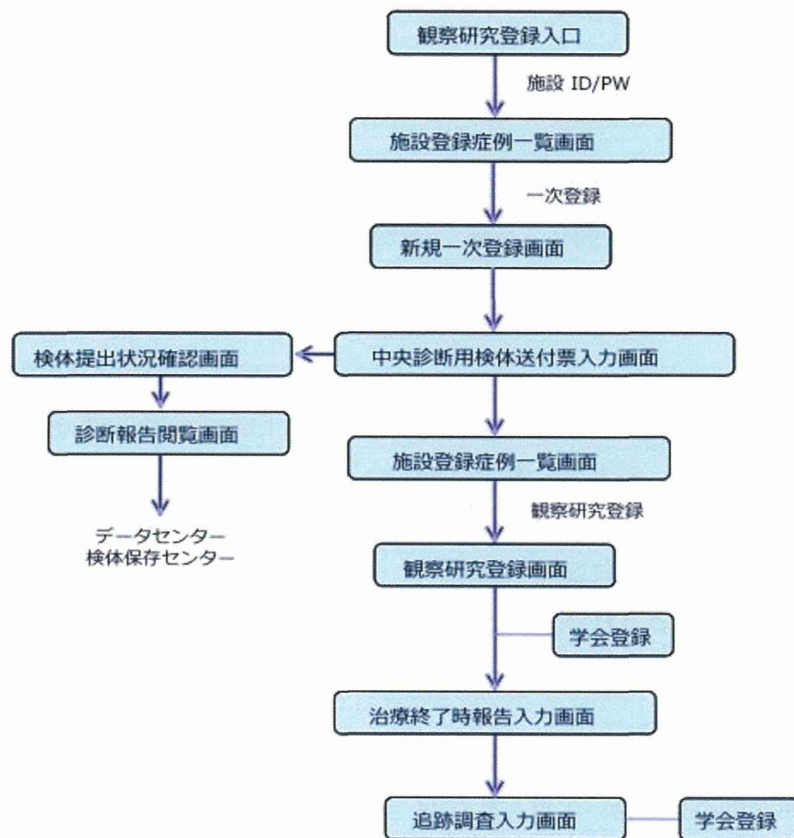


表1 小児固形腫瘍観察研究 AYA 世代登録状況 (2014年12月31日現在)  
登録例の初発時年齢は15歳~26歳であった。

一次登録時施設診断	症例数
神経芽腫群腫瘍	6
神経芽腫	(6)
肝腫瘍	3
肝芽腫	(1)
肝未分化肉腫	(1)
胆管癌	(1)
骨腫瘍	5
Ewing肉腫/PNET	(1)
骨肉腫	(3)
軟骨肉腫	(1)
軟部腫瘍	25
Ewing肉腫/PNET	(6)
横紋筋肉腫	(15)
線維肉腫	(1)
明細胞肉腫	(1)
類表皮肉腫	(1)
詳細不明	(1)
胚細胞腫瘍 脳腫瘍を除く	2
精上皮腫seminoma/未分化胚細胞腫 dysgerminoma (頭蓋内原発を除く)	(1)
性索間質性腫瘍	(1)
脳・脊髄腫瘍	10
髓芽腫	(2)
胚細胞腫瘍 脳腫瘍	(8)
未分化胚細胞腫(ジャーミーマ)	(6)
卵黄嚢癌	(1)
NGGCT	(1)
その他	4
線維形成性小円形細胞腫瘍	(2)
悪性末梢神経鞘性腫瘍	(1)
詳細不明	(1)
総計	55

図2 観察研究オンラインシステム画面遷移略図





厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

横紋筋肉腫に対する新規治療プロトコル開発

担当責任者 細井 創 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学 教授

**研究要旨** 日本の次世代横紋筋肉腫臨床試験JRS-IIコンセプトを立案した。全リスク群でAYA世代を適格基準に含め、低・中間リスク群での妊孕能に配慮したアルキル化剤の減量、高リスク群での免疫療法の導入を主眼とするプロトコルを作成した。

**A. 研究目的**

横紋筋肉腫の低・中間リスク群では不妊など長期合併症の軽減、高リスク群では治療成績の改善が急務である。また、15歳以上30歳未満のAYA世代の横紋筋肉腫症例は治療成績が不良な一群とされる。

**B. 研究方法**

日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の初代臨床試験（JRS-I）において得られた結果を欧米の臨床試験結果と統合し、問題点を明らかにした上で次期臨床試験（JRS-II）のコンセプトの立案、プロトコル作成を行った。

**C. 研究結果**

日本の横紋筋肉腫スタディグループの成績では、3年無増悪生存率が、低リスク群で80-100%、中間リスクで70-80%、高リスクで30-50%となっている。すなわち、低・中間リスク群では治療成績を保ちながら、治療による急性毒性、長期合併症の低減が課題となる。具体的には、急性毒性として肝中心静脈閉塞症、骨髄抑制が挙げられ、長期合併症としてはアルキル化剤の使用による不妊、放射線照射や手術による局所の成長障害、機能障害が挙げられる。高リスク群

では、アメリカ小児がん研究グループであるChildren's Oncology GroupのARST0431研究により、1.5年の無増悪生存率は80%と改善されたが、3年時点では30-40%と不良である。AYA世代の治療成績が不良な点については、登録が可能な臨床試験が少ないことが原因の一つとして挙げられる。

**D. 考察**

治療成績を保ちながら長期合併症を低減するため、低リスクA群では4.8g/m<sup>2</sup>、低リスクB群では10.8g/m<sup>2</sup>、中間リスク群では18.8g/m<sup>2</sup>のシクロホスファミド投与量で試験を行うこととした。高リスク群では、ARST0431研究の治療により微小残存病変レベルまで減少した腫瘍細胞をWT1ワクチン免疫療法により完全に駆逐するコンセプトを立案した。これらのコンセプトに沿って、プロトコルを作成した。

**E. 結論**

AYA世代を含む小児横紋筋肉腫患者を対象に低・中間リスク群で長期合併症の低減、高リスク群で治療成績の改善を主眼とするプロトコルを作成し、平成26年8月からはJRSG代表に選任され、JRS-IIを推進しようとしている。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagy S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Imamura T, Iehara T, Kakazu N, Hojo H, **Hosoi H**. PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells. *Oncogene*;33(49):5601-8. 2014

2) 細井 創. 横紋筋肉腫治療研究の現況. 日本小児血液・がん学会雑誌 51巻:439-445, 2014.

### 2. 学会発表

1) M. Miyachi, K. Tsuchiya, Y. Nitta, K. Ohuchi, H. Yoshida, Y. Kuwahara, T. Iehara, **H. Hosoi** HIGH SERUM MIR-206 EXPRESSION LEVEL PREDICTS POOR PROGNOSIS IN RHABDOMYOSARCOMA. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会2014. 11. 28-30

2) Y. Nitta, H. Yoshida, M. Miyachi, K. Tsuchiya, K. Ohuchi, Y. Katsumi, Y. Kuwahara, T. Iehara, S. Nakamura, K. Yamada, H. Nakano, I. Hisa, J. Asai, N. Kato, **H. Hosoi** Treatment outcome of rhabdomyosarcoma in the head and neck region: clinical analysis of 9 cases. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014. 11. 28-30

3) **Hosoi H**, et al. RESULTS OF THE JAPAN RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP JRS-I LRA0401 PROTOCOL. 46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology . 2014. 10. 22-25.; Toronto, Canada.

4) **H. Hosoi** The Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG): Preliminary Results From The JRS-I Study And The Background For The Next JRS-II Treatment Protocols. 8th Asia SIOP Congress. 2014. 4. 17-19 ; Seoul, Korea

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

横紋筋肉腫の遺伝子診断、リスク評価、病理学的解析に関わる技術開発

担当責任者 大喜多 肇 慶應義塾大学医学部病理学教室 准教授

研究要旨：

小児横紋筋肉腫は病理学的には胎児型と胞巣型に分類され、胞巣型の約 80%に PAX3/7-FOXO1A 融合遺伝子が存在するとされる。日本横紋筋肉腫研究グループの臨床研究に登録された小児横紋筋肉腫症例より組織型、融合遺伝子、予後との関連を検討した。融合遺伝子は胞巣型の 82%に同定され、胞巣型は胎児型より予後不良で、融合遺伝子(+)は(-)と比較して予後不良であった。さらに、融合遺伝子(+)胞巣型は融合遺伝子(-)胞巣型、胎児型よりも予後不良であった。病理組織型は小児横紋筋肉腫の有力な予後因子であるが、融合遺伝子はより強力な予後因子となることが示唆された。今後、病理組織型とともに融合遺伝子の有無も考慮に入れたリスク分類の検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

横紋筋肉腫は稀少ではあるが、小児の軟部肉腫のなかでは最も頻度が高い腫瘍の一つである。小児横紋筋肉腫は病理学的には胎児型と胞巣型に大別され、胞巣型の約 80%に PAX3/7-FOXO1A 融合遺伝子が存在することが報告されている。これまで病理学的な組織型分類を基礎としてリスク分類がなされ臨床研究が行われてきており、胞巣型が予後不良であることが報告されている。より精度の高いリスク分類を提案するためには、精度の高い病理型分類とともに、遺伝子異常の解析も必要と考えられる。

近年、米国 Children's Oncology Group (COG)から、PAX3/7-FOXO1A 融合遺伝子を持たない胞巣型は、胎児型と類似した遺伝子発現プロファイルを有し、また、High mobility group AT-hook 2 (HMGA2 と transcription factor activating enhancer-binding protein 2 $\beta$  (AP2 $\beta$ )の免疫染色が、胎児型、PAX3/7-FOXO1A 融合遺伝子(-)胞巣型と PAX3/7-FOXO1A 融合遺伝子(+)胞巣型 の鑑別に有用との報告がされるなど、病理学的な胎児型、胞巣型の分類とともに遺伝子・分子発現プロファイルも注目されている。

本研究においては日本横紋筋肉腫研究グループに登録された小児横紋筋肉腫症例を解析し、より適切な横紋筋肉腫のリスク層別化確立のために、病理組織型と融合遺伝子の有無による臨床病理学的解析を実施することを目的とした。

B. 研究方法

日本横紋筋肉腫研究グループの臨床研究に登録され、中央病理診断、分子診断を施行され横紋筋肉腫と診断された 151 例を用いた。病理診断は、International Classification of Rhabdomyosarcoma (ICR 分類)に従い、Desmin, Myogenin, MyoD1 免疫染色も施行した。PAX3/7-FOXO1A の発現は RT-PCR 法にて検討した。病理組織型、融合遺伝子発現と予後との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

中央病理診断や臨床研究にあたっては、説明と同意（インフォームドコンセント）の上で、対象患者個人のプライバシー保護にも配慮して、匿名化したうえで実施している。研究計画は、倫理委員会に申請して承認を得ている。

C. 研究結果

151 例のうち胎児型が 80 例、胞巣型が 65 例で、胎児型と胞巣型の混合型が 6 例であった。病理組織型と融合遺伝子の関連を検討すると、胞巣型で融合遺伝子陽性は 65 例中 53 例 (82%)、胎児型では、80 例中 0 例、胎児型と胞巣型の混合型は、6 例 2 例であった。

胞巣型は胎児型より有意に予後不良であった。さらに融合遺伝子の有無で考慮すると融合遺伝子(-)腫瘍の生存率は 85%に対して、融合遺伝子(+)腫瘍は、40%と明らかに予後不良であった。さらに、融合遺伝子(+)胞巣型は融合遺伝子(-)胞巣型、胎児型よりも予後不良であった。PAX3-FOXO1A と PAX7-FOXO1A の予後比較は、後者の症例数が少なく十分な解析ができないと考えられた。病理組織型は小児横紋筋肉腫の有力な予後因子となるが、融合遺伝子はより強力な予後因子となることが示唆された。

#### D. 考察

今回の解析では、胞巣型の 82%に PAX3-FOXO1A あるいは PAX7-FOXO1A の融合遺伝子が検出された。これは従来 COG 等から報告されてきた頻度と同等であった。また、胎児型では基本的に PAX3/7-FOXO1A 陽性を示したものはなく、病理学的に胞巣型と診断される腫瘍の中に PAX3/7-FOXO1A 陽性腫瘍と PAX3/7-FOXO1A 陰性腫瘍の生物学的に異なる 2 群が存在することが示唆された。実際、COG より、PAX3/7-FOXO1A(-)胞巣型は PAX3/7-FOXO1A(+)胞巣型と比較して遺伝子発現プロファイルが異なるというデータも示されており、今後は PAX3/7-FOXO1A 陰性をどのように扱うか検討が必要と考えられた。

一方で ICR 分類を厳密に適用することにより、PAX3/7-FOXO1A(+)腫瘍を精度高く、胞巣型に分類できると考えられたが、胎児型と胞巣型の両者の組織像を示す混合型には、融合遺伝子(+)腫瘍と(-)腫瘍が存在し、融合遺伝子(+)腫瘍であっても部分的には胎児型と区別のできない組織像を示すことがあるため、特に小さな生検などでは、融合遺伝子(+)腫瘍を胎児型と診断しないよう注意が必要と考えられた。融合遺伝子解析、あるいは HMGA2 のようなサロゲートマーカーの併用がより良いと考えられた。融

合遺伝子の有無が予後因子として重要で、かつ、今後は、リスク分類上、必要となる可能性があるが、現行の病理分類を融合遺伝子の有無に直ちに置き換えられるかどうかは更に十分なデータの蓄積と議論が必要である。また、遺伝子の情報が得られない症例に対する対応も考慮する必要がある。

#### E. 結論

小児横紋筋肉腫では、病理分類、PAX3/7-FOXO1A 融合遺伝子ともに重要な予後因子であり、両者を考慮して新たなリスク層別化分類を策定する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

横紋筋肉腫に対する新規治療プロトコール開発に関する研究（高リスク群）

担当責任者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科部長

**研究要旨** 小児で最も多い軟部肉腫である横紋筋肉腫の予後は全体で 70%に達しているものの、Stage2, 3、Group III の胞巣型横紋筋肉腫、または Stage4、Group IV の胎児型及び胞巣型横紋筋肉腫は予後不良であり世界的に見ても種々の新規治療が試みられている。JRSG（日本横紋筋肉腫研究グループ）では短期的な治療成績に優れた COG(Children Oncology Group)の ARST0431 スタディの治療プロトコールに準じた強力な集学的治療に引き続き維持療法（癌ワクチン療法或いは抗がん剤による低侵襲性維持療法）を行う事により治療成績の改善を目指した新規臨床試験を策定中である。

**A. 研究目的**

横紋筋肉腫は、小児で最も多い軟部肉腫であるが、発生頻度は米国ではおよそ年間 250 人、わが国では年間 100 人と推定される稀な腫瘍である。発症年齢は、5 歳未満が最多であり、約 60%が 10 歳未満に診断されるが、年長児から若年成人も含めた幅広い年齢層に発生する。組織分類は、胎児型（ブドウ状型、紡錘細胞型を含む）と胞巣型に大別される。胎児型は約 60%であり、半数近くが 5 歳未満に発症する。胞巣型は約 25-40%であり、年少から思春期まで幅広く発症が認められる。胞巣型にはキメラ遺伝子 PAX3-FKHR、PAX7-FKHR がしばしば認められる。胞巣型、特に PAX3-FKHR 陽性例の予後は胎児型に比し不良である。

手術、化学療法、放射線療法を用いた集学的治療が導入される前は、生存する割合は 3 分の 1 に満たなかった。1972 年設立された米国 IRSG(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group)、現在 COG(Children Oncology Group) の STS(Soft Tissue Sarcoma Committee)の報告では、1970 年に 25%であった患者全体の治癒率は、1997 年まで行われた IRS-IV スタディの結果では 76%を示すに至った。4 つの一連の臨床試験を通して、横紋筋肉腫患者の予後は大幅に改善し、

再発の危険性（予後因子）をもとに、低リスク、中間リスク、高リスクの 3 つの予後層別化を行った。わが国では、JRSG（日本横紋筋肉腫研究グループ）が設立され、2004 年から予後因子に基づく層別化治療研究が実施されている。

高リスク横紋筋肉腫のうち転移性横紋筋肉腫患者は全横紋筋肉腫患者の 16%を占める。これらの患者の全生存率はおよそ 30%で予後不良であり、治療成績は過去 25 年間改善していない。10 歳未満の胎児型横紋筋肉腫を除くと、転移性横紋筋肉腫の患者の成績はさらに不良で、推定の 5 年 EFS は 20%未満である。また予後不良部位に生じた肉眼的残存を有する(stage 2, 3, group III)胞巣型横紋筋肉腫もその EFS は 65%未満である。よって本研究においては新規治療の導入による高リスク横紋筋肉腫の予後の改善を第一の目的におくことにした。同時に心毒性低減など晩期合併症に配慮した治療開発も目指すことにしている。

**B. 研究方法**

①治療計画の概要

Stage2, 3、Group III の胞巣型横紋筋肉腫、または Stage4、Group IV の胎児型及び胞巣型横紋筋肉腫に対するビンクリスチン、ピ



ラルピシン、シクロホスファミド (VPC 療法)、イホスファミド、エトポシド (IE 療法) の time intensity を高めた交代療法に、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 1.2 g/m<sup>2</sup> 療法 (VAC1.2 療法) とビンクリスチンとイリノテカン療法 (VIr 療法) を加えた多剤併用療法の後に、地固め療法として維持療法を行う。維持療法として WT1 ペプチド免疫療法またはビノレルビンと経口シクロホスファミド療法 (VNR+Cp 療法) を検討する。

## ②治療計画の設定根拠

・目的で述べた如く横紋筋肉腫全体の中で治療成績の改善が特に必要な群を高リスクと定義して試験対象とした。

・集学的治療法は COG ARST0431 試験のの治療計画を念頭に設定した。ARST0431 の化学療法レジメンは横紋筋肉腫に対して効果のある全ての薬剤を導入し、ビンクリスチン・イリノテカンの初期評価とその後にビンクリスチン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド (VDC) とイホスファミド、エトポシド (IE) の治療間隔を狭めた交代療法を行うものである。ARST0431 の毒性は前回の転移性横紋筋肉腫の臨床試験である D9802 と同等であり、治療間隔の短縮は実現可能であった。ARST0431 での 18 か月の時点での EFS は 66%、OS は 80% であり、同様の患者群のヒストリカルコントロールでは 18 か月の時点での EFS は 41% (ヨーロッパと北米) と 45% (北米のみ) であり、およそ 20% の改善を認めており、期待される多剤併用療法である。一方、その後、36 か月の時点では成績の低下も見られており寛解を維持する新たな維持療法の工夫が必要である。

・ドキシソルピシンに関しては、ARST0431 で用いられている 375mg/m<sup>2</sup> の総投与量では、25 年ほどの観察期間において、心毒性が 3-7% に生じることが予測される。ピラルピシンは、日本で開発され、心毒性が軽微であるアントラサイクリン系薬剤である。日本小児がん・白血病研究グループ (CCLSG) からの報告で、急性リンパ性白血病の 61 症例の長期経過観察において、無症候性の BNP 上昇が 6 例 (10%) に認めたものの、特に有意な心毒性はなかったとしている。本試験では、VDC 療法のドキシソルピシンに替えて、

ピラルピシン (VPC 療法) を用いて、心毒性の軽減を図り、治療終了時の有効性の検討を行う。

・高リスク横紋筋肉腫に対して強力な化学療法後に維持療法を行う根拠として以下が考えられた。転移性横紋筋肉腫例に対する維持療法は HD CWS-96 Trial で検討があり集学的治療終了後に trofosfamide+エトポシド及び trofosfamide+イダルピシンの経口維持療法を交互に各 4 サイクル、計 24 週施行されている。対照の大量化学療法群の 5 年全生存率が 27% だったの比して経口維持療法群は 52% と有意に良好であり維持療法の有用性が示唆された。しかし骨・骨髄転移例では大量化学療法群の 5 年全生存率が 13%、経口維持療法群が 17% と有意な改善はなく、使用薬剤および維持療法期間に再検討が必要とされた。この結果を受けて現行の European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) の高リスク横紋筋肉腫試験ではビノレルビン+経口シクロホスファミドによる 1 年間の維持療法が施行されている。一方マッカルらは自己 T 細胞、樹枝状細胞ワクチンを併用した免疫療法を腫瘍特異的キメラ遺伝子を認めるユーイング肉腫及び胞巣型横紋筋肉腫の初発転移・再発例に対して地固め療法として施行した試験結果を報告している。胞巣型横紋筋肉腫例の 3 年全生存率は免疫療法未施行群の 0% に対し施行群は約 50% と有意に優れていた。

## C. 研究結果

新規の高リスク横紋筋肉腫試験策定のため種々の情報収集を行いプロトコールコンセプトを検討した。

## D. 考察

ARST0431 に準じた強力な化学療法を含む集学的治療法の採用及び維持療法の採用は決定したが、維持療法の治療内容についてさらなる検討が必要とされている。

## E. 結論

予後不良の高リスク横紋筋肉腫に対して短期的な治療成績に優れた強力化学療法レジメンを含む集学的治療法と維持療法を併用することにより長期的な予後の改善を目標

とした試験計画を策定中である。

#### F. 研究危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP) in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). Atsushi Ogawa, Hiroshi Kawamoto, Mari Saito Oba, Aiko Hosono, Yoshiyuki Kosaka, Junichi Hara, Yuji Ishida, Kenji Yamada, Katsuyoshi Koh, Yasuhiro Okamoto, Hideo Mugishima, Atsushi Kikuta, Takashi Taga; 2014 ASCO Annual Meeting 2014/6/2

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。