

<特集「小児・AYA 世代肉腫治療研究の最前線」>

## 我が国の小児・AYA 世代軟部肉腫臨床研究の 過去・現在・未来

宮地 充, 細井 創\*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学

### Past, Present, and Future of Clinical Research on Pediatric and AYA Generation Soft Tissue Sarcoma in Japan

Mitsuru Miyachi and Hajime Hosoi

*Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

小児・AYA 世代軟部組織肉腫は希少疾患であり、その治療成績の向上のためには、多施設共同臨床試験の実施が不可欠である。

小児期に最も発生頻度の高い軟部組織肉腫である横紋筋肉腫については、わが国では、日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group; JRSG) を設立し、2年以上の準備期間を経て、2004年から第1世代多施設共同臨床研究である JRS-I 試験を実施した。JRS-I における治療成績は、欧米の治療成績に比肩するものであり、中央病理診断体制、外科療法や放射線治療の局所治療についてインフラと一定の指針を整備した。その後、JRSG は2014年に設立された日本小児がん研究グループ (Japan Children's Cancer Group; JCCG) 横紋筋肉腫委員会に組織化され、第2世代多施設共同臨床研究である JRS-II 臨床試験を現在実施している。症例登録の適格年齢を30歳未満までに引き上げ、低・中間リスク群では治療関連毒性を軽減し、高リスク群では、新規治療開発へとつなげるより治療強度の高い試験治療を実施している。

横紋筋肉腫以外の小児期の軟部肉腫 (非横紋筋肉腫軟部肉腫) については、さらに希少である。本邦では、非横紋筋肉腫軟部肉腫における治療開発は、ほとんど行われておらず、現状を把握したうえで、標準治療の確立と新規治療の開発が望まれる。

キーワード：軟部組織肉腫, 横紋筋肉腫, 小児がん, 臨床試験。

#### Abstract

Childhood/AYA generation Soft tissue sarcoma is a rare cancer with a low incidence, and it is essential to conduct multicenter clinical trials in order to improve its treatment results.

Rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue sarcoma in childhood. The Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG) conducted the JRS-I study, a first-generation multicenter

令和2年11月17日受付 令和2年11月17日受理

\*連絡先 細井 創 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

hhosoi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.12.789

clinical study, from 2004. The treatment results in JRS-I are comparable to those in Europe and the United States, and guidelines have been established for the central pathological diagnosis system and local treatment including surgery and radiotherapy. The JRS-II clinical trial, a second-generation multicenter clinical study, is currently underway by the Japan Children's Cancer Group (JCCG) Rhabdomyosarcoma Committee. The eligibility age has been raised to less than 30 years in the trial. Treatments with reduced treatment-related toxicity are being conducted in the low- and intermediate-risk groups, and treatments with high-intensity chemotherapy are being conducted in the high-risk groups.

Childhood soft tissue sarcoma other than rhabdomyosarcoma (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma) is even rare. In Japan, treatment development for childhood non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma has not been carried out. It is expected to establish a standard treatment and develop a new treatment after understanding the current situation.

**Key Words:** Soft tissue sarcoma, Rhabdomyosarcoma, Childhood cancer, Clinical trial.

## はじめに

小児の軟部組織肉腫は横紋筋肉腫と非横紋筋肉腫軟部肉腫に大別される。小児期に最も多く発生する軟部肉腫は横紋筋肉腫であるが、それでも日本での年間発症数は50~100例と希少である。また、全身のあらゆる部位から発生し、病理組織像は診断の困難な未分化小円形細胞性腫瘍であるため、軟部組織腫瘍や小児腫瘍に精通した病理医をはじめ、各臓器・部位別の外科専門医や小児の特殊性に精通した放射線治療医との連携、すなわち集学的治療が必須であり、その標準治療開発、新規治療開発には、多診療科連携による多施設共同研究が必須である。

わが国では、日本横紋筋肉腫研究グループ(The Japan Rhabdomyosarcoma Study Group; JRSG)が、2004年から、第1世代多施設共同臨床研究であるJRS-I試験を実施した。JRS-Iにおける治療成績は、欧米の治療成績に比肩するものとなり(論文作成および投稿中)、中央病理診断体制、外科療法や放射線治療の局所治療について一定の指針が整備された。その後、JRSGは、2014年に設立された日本小児がん研究グループ(The Japan Children's Cancer Group; JCCG)の横紋筋肉腫委員会により組織化され、第2世代多施設共同臨床研究であるJRS-II臨床試験を現在実施している。症例登録の適格年齢を20歳未満から30歳未満までに引き上げ、低・中間リスク群では治療関連毒性を軽減

した治療、高リスク群においては、新規治療開発へとつなげるより治療強度の高い治療による試験治療を行っている。

本稿では、小児・AYA世代の軟部肉腫臨床研究の過去・現状からその成果と課題を明らかにし、今後について展望する。

## 横紋筋肉腫の臨床試験

### 1. 日本の横紋筋肉腫臨床試験の創成期(JRS-I臨床試験)

横紋筋肉腫は、将来骨格筋を形成する筋芽細胞、あるいは、悪性転化後に骨格筋分化能を発現した間葉系幹細胞に由来する、骨格筋の形質を有する、小児で最も頻度の高い軟部肉腫(悪性腫瘍)である。思春期・若年成人(AYA)世代から高齢者まで幅広い年齢層に発生し、成人患者の割合は全発症数の約40%を占めるとの報告もある<sup>1)</sup>。

横紋筋肉腫の治療成績は欧米を中心とする多施設共同臨床試験の成果である集学的治療の進歩により、飛躍的に改善した。米国では、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)が1970年代初頭に設立され、それぞれ登録期間7~8年をかけて、IRS-IからIRS-IV研究の4期にわたる治療研究が行われ、予後因子によるリスク群別層別化治療が横紋筋肉腫の標準治療として確立されていった<sup>2)</sup>。1991年から1997年まで実施されたIRS-IV研究では、限局例の3年無病生存率は77%となり、現在

の治療成績に匹敵するまでになった<sup>3)</sup>。

一方、2000年以前の我が国では、すでに論文化された、1~2世代前の IRSG スタディプロトコル概要を追試、もしくは参考にして施設ごとに独自の治療が行われているのが現状であった。当時の日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の登録データによれば、1985年~1990年の5年間に登録された133例の小児横紋筋肉腫例の累積生存率は46.7%であった。また、平成13~14年度厚生労働省がん研究助成金(金子班)の分担研究として、細井らが行った全国アンケート調査では、1971年から2001年までの30年間に我が国で治療された小児横紋筋肉腫555例の生存率は、未だ再発の可能性のある現在治療中例や治療終了後5年未満の生存例を含めても、48.3%に留まるという結果であった。

1990年代には国立がんセンター小児科の大平を代表とする厚生省がん研究助成金研究班で、Group III(初回手術で大きな取り残し腫瘍がある例)、IV例(初診時遠隔転移のある例)の小児横紋筋肉腫例を対象に自家骨髄または末梢血幹細胞移植を併用した超大量療法の有効性を検討する比較検討試験が行われた。本スタディにおいて、共通の多剤併用化学療法レジメンで寛解導入後、維持化学療法のみ行う対照群に比し、超大量療法群の優位性が示唆されたものの、対照群の無イベント生存率が20%未満と極端に悪く、また、術後 Group 分類以外に、術前 Stage 分類や病理組織亜型らの予後因子の組み合わせによりなされるリスク群分類に基づく歴史的対照群との比較検討ができなかった点で、横紋筋肉腫進行例に対する超大量療法の有効性を証明するには至らなかった<sup>4)</sup>。同種末梢血幹細胞移植による移植片対腫瘍効が治療抵抗性の横紋筋肉腫患者において一定の腫瘍縮小効果があったとの報告<sup>5)</sup>があるが、現在のところ、自家および同種を含め、造血幹細胞移植および併用した超大量療法が横紋筋肉腫の治療として有効とのコンセンサスは得られていない。

1991~2002年にわが国で治療された横紋筋肉腫例の全国的調査(63施設331例)では、当時最新の IRS-V 分類が可能な症例データを回

答できる標準レベル以上の治療水準を有する施設というバイアスはあるものの、5年全生存率は60.7%であった<sup>6)</sup>。ただし、米国ではそれぞれ予後良好および不良の病理組織型とされる胎児型および胞巣型(それぞれ3年無病生存率83%および66%)の予後が、我が国では、ともに5年生存率60%前後にとどまり、予後に全く差が認められないこと、予後不良組織型の胞巣型の頻度が22%と少ないこと、そのマーカーである特徴的な *PAX3/7-FOXO1* 融合遺伝子の解析率がわずか10%と少ないこと、など、我が国の横紋筋肉腫の病理診断およびそれに基づく治療上の問題点が明らかとなった<sup>6)</sup>。

1990年代の終わり頃から2000年代初頭にかけて、Group III 以上の中等度以上進行横紋筋肉腫例および胚細胞腫例の全国スタディ設立準備委員会において、幾度の議論を重ね、2004年、構想から4年以上をかけて日本横紋筋肉腫研究グループ Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG) が設立されるに至った。JRSG では、IRSG と同様のリスク群による層別化治療を行う臨床試験として、JRS-I 試験が考案、実施された。

細井らが行った調査結果<sup>6)</sup>において、組織亜型診断の不確実さが示唆されたことを踏まえて、適切な組織亜型診断に基づいて試験治療が行われるように、JRS-I 試験では全ての登録症例において、*PAX3/7-FOXO1* 融合遺伝子の分子診断を含む中央病理診断を行った。結果として、胞巣型は4割強を占め、治療成績は胎児型で3年の無再発生存率が85%前後、胞巣型で60%前後となり、適切な組織亜型診断からリスク分類が行われた結果と考えられた。以下に各リスク群の概要と治療成績を示す。

低リスク A 群は、VAC 1.2 療法 8 サイクルによる治療期間の短縮と不妊など長期合併症の低減を目標とした。シクロホスファミド 9.6 g/m<sup>2</sup> の投与により、3年 PFS 83%、OS 100% と良好な成績であった。

低リスク B 群は、IRS-IV の VAC 2.2 療法のシクロホスファミド 26.8 g/m<sup>2</sup> の投与が標準療

法であったが、不妊など長期合併症を減らすためシクロホスファミド投与量を低減し、VAC 2.2 療法 8 サイクル+VA 療法 6 サイクルによるシクロホスファミド 17.6 g/m<sup>2</sup> の投与を行い、3 年 PFS 88%、OS 94%と良好な成績であった。

中間リスク群では、IRS-IV における VAC 2.2 療法 14 サイクルの有効性と安全性の検討を行った。3 年 PFS 75%、OS 83.5%と良好な成績であった。ただし、JRS-G のリスク分類では、COG (Children's Oncology Group) 中間リスクの予後不良群である胞巣型 Stage 2, 3, Group III が、JRS-G では高リスク群に編入されているため、COG の中間リスクの成績と、そのまま比較することはできないことに注意が必要である。

高リスク群では、自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の有効性を検討した。全体の 3 年 PFS 47.1%、OS 70.6%、胞巣型 Stage 2, 3, Group III の 3 年 PFS 54.5%、OS 72.7%、転移例の 3 年 PFS 43.5%、OS 69.6%であり、既存の治療と比べて短い治療期間で同等の治療成績が得られた。一方で、超大量化学療法による長期合併症に留意が必要である。上記でも触れたとおり、現状では、横紋筋肉腫に対する超大量化学療法の優位性は示されていない<sup>7,8)</sup>。

JRS-I 臨床試験における治療成績は、欧米の治療成績に比肩するものであり、日本の横紋筋肉腫診療の礎を築く有意義な試験となった。外科療法や放射線治療の局所治療においても、一定の指針を示すことができ、後続する JRS-II 臨床試験における局所治療指針にも取り入れられた。

## 2. 現在の横紋筋肉腫臨床試験 (JRS-II 臨床試験) と新規治療開発

JRS-I 臨床試験終了後、JRS-II 臨床試験の試験治療策定会議を繰り返し行い、試験計画書を作成した。日本小児がん研究グループ (JCCG) の発足を受けて、JCCG 横紋筋肉腫委員会として 2016 年から 2017 年にかけて JRS-II 臨床試験を各リスク群で順次開始した。

JRS-II 臨床試験では、AYA 世代の治療成績の改善も目指し、登録可能年齢を 30 歳未満まで

引き上げている。低・中間リスク群においては、JRS-I 臨床試験で達成された良好な治療成績を維持しながら、急性毒性・長期合併症を低減することを目的として治療計画が立てられた。また、高リスク群においては、予後不良な治療成績の改善を目指して、強力な治療による寛解導入を目指し、新規薬剤導入のためのプラットフォームとなる治療計画として策定された<sup>9)</sup>。

JRS-I 臨床試験では、症例登録後 3 週間以内に報告される中央病理診断により、組織型が登録時の施設病理診断から変更となり、リスク群変更が伴う場合は試験中止となっており、中止例が多かったことが問題であった。JRS-II 臨床試験では、各リスク群の試験治療の最初の三週間で統一し、中央病理診断結果により病理組織亜型が修正され、リスク群が変更されても異なるリスク群臨床試験に登録変更が可能とした。図 1 に JRS-II リスク分類を示す。

横紋筋肉腫は全身から発生するため、局所治療に難渋することが多い。このため、JRS-II 臨床試験では、登録症例の局所治療が適切に行われるように放射線画像診断、放射線治療、外科治療のコンサルテーションシステムを設けた。本コンサルテーションシステムで収集される情報は横紋筋肉腫の局所治療の標準化に向けて有用である。また、探索的評価項目として、血清中の microRNA を定量し<sup>10)</sup>、予後との相関を解析して、将来的にリスク分類に用いることが可能かの検討を行っている。

低リスク A 群において、JRS-I 臨床試験ではシクロホスファミド 9.6 g/m<sup>2</sup> の治療により良好な治療成績であったが、同時期に行われていた米国 COG の ARST0331 試験では、VAC1.2 療法 4 サイクルと VA 療法 4 サイクルのシクロホスファミド 4.8 g/m<sup>2</sup> の投与量の治療が行われ、治療成績を低下させずに減量可能であるとの結論が得られた<sup>11)</sup>。JRS-II 臨床試験でも、同じ治療により、日本でも同等の治療成績を達成できるかを検証する試験とした。

低リスク B 群では、JRS-I 試験ではシクロホスファミド 17.6 g/m<sup>2</sup> の治療が行われた。JRS-II 試験では、シクロホスファミドをイリノテカ

		胎児型								
Stage \ Group	Group	I			II			III		IV
		a	b	c	眼窩		眼窩以外			
					NO NX	N1	NO NX	N1		NO NX
1(予後良好部位)		Low A			Low B					
2(不良部位)							Intermediate			
3(不良部位)		Low B								
4(遠隔転移)									High	

		胞巣型								
Stage \ Group	Group	I			II			III		IV
		a	b	c	眼窩		眼窩以外			
					NO NX	N1	NO NX	N1		NO NX
1(予後良好部位)		Intermediate								
2(不良部位)							High			
3(不良部位)										
4(遠隔転移)									High	

図1 JRS-II リスク分類

ンに置き換えて、シクロホスファミド投与量を  $10.8 \text{ g/m}^2$  まで低減し、シクロホスファミドによる急性毒性・長期合併症の低減を目指す臨床試験が行われている<sup>12)</sup>。

中間リスク群では、JRS-I 試験において  $30.8 \text{ g/m}^2$  のシクロホスファミド投与が行われたが、JRS-II 試験では、低リスク B 群と同様、シクロホスファミド投与量を  $18.8 \text{ g/m}^2$  まで低減し、イリノテカンを導入することにより、シクロホスファミドによる急性毒性・長期合併症の低減を目指す臨床試験が実施されている。

高リスク群では、ARST0431 試験において多剤併用療法が行われ、無増悪生存期間の延長を認めたが、36 か月の無増悪生存率は、これまでの臨床試験の成績と著しい差を認めなかった<sup>13)</sup>。ARST0431 試験の治療骨格は、深い寛解を導入できるものの、治癒に至るためには、新規治療法の追加が必要であると考えられた。高

リスク群において、大量療法の有効性を示す根拠は現時点では示されていない。高リスク群治療の化学療法の強度は最大限にまで高められており、これ以上の古典的な抗がん剤の追加は現実的ではなく、異なる作用機序の薬物療法が地固め療法として望ましい。日本においては、作用機序の異なる治療として免疫療法に着目し、高リスク群治療にて寛解後に、WT1 ペプチドワクチンを投与することによる再発率の低減を目指した医師主導試験を細井、宮地らが実施し、現在結果を解析中である。

### 今後の日本での横紋筋肉腫臨床試験

横紋筋肉腫の標準治療開発としては、低・中間リスク群において、急性毒性・長期合併症を低減する方向性、高リスク群においては、新規治療開発と連携した治療成績の改善を目指す方向性は、JRS-II 試験と同様と考えられる。

低リスク群は、すでに予後は良好であり、引き続き、現在の治療成績を保ちながら、急性毒性・長期合併症を低減する治療を目指すことが予想される。低リスク A 群については、JRS-II 試験の VAC1.2 療法 4 サイクル+VA 療法 4 サイクルの試験治療において、予後が維持されれば、本治療が標準治療として確立すると考えられる。低リスク B 群においては、シクロホスファミド  $10.8 \text{ g/m}^2$  までの減量が JRS-II 試験で行われている。米国 COG の臨床試験では、シクロホスファミド  $4.8 \text{ g/m}^2$  では、治療成績の低下をきたしていることから、JRS-II 試験の  $10.8 \text{ g/m}^2$  からのさらなる減量は困難な可能性がある。男性の妊孕性への影響が懸念されるアルキル化剤の投与量であるため、他の薬剤の導入によりアルキル化剤のさらなる減量を目指すかについて、検討が望まれる。

中間リスク群においては、JRS-II 試験での結果により、さらなるアルキル化剤の減量が可能かについて、検討が必要となる。また、米国 COG では、ARST1431 試験において、mTOR 阻害剤であるテムシロリムス<sup>14,16)</sup>の上乗せ効果が検討されており、この試験の動向も標準治療開発に影響を及ぼすと考えられる。

高リスク群においては、新規薬剤の導入なしにはさらなる治療成績の改善は困難と考えられる。新規薬剤開発と歩調を合わせた標準治療開発が望まれる。新規治療開発においては、前述の通り、古典的な抗がん剤の上乗せ効果は限定的であると考えられ、分子標的治療薬、あるいは免疫療法など新しい作用機序の薬剤の探索が重要となる。

リスク分類について、日本では組織亜型による分類が行われているが、欧米では融合遺伝子による分類が主流となりつつある。欧米の前向き試験での融合遺伝子を用いたリスク分類の妥当性についての結果を踏まえて、今後、日本でも融合遺伝子を用いたリスク分類を導入するか判断していくこととなる。また、横紋筋肉腫腫瘍組織検体を用いた最近の網羅的ゲノム解析では、予後が比較的良好とされる胎児型横紋筋肉腫群の中にも予後不良な遺伝子異常や細胞内情

報伝達経路異常をもつ一群の存在が示されており<sup>17)</sup>、将来はさらに患者を細層別化して該当する新規分子標的治療薬の有効性の有無を検証するような臨床試験も行われていく可能性がある。横紋筋肉腫の病態解明のための最近の基礎医学的研究については、本特集の菊地の項に示されるが、横紋筋肉腫への CAR-T 療法も含め、当研究室では様々な研究を行なっている<sup>17-25)</sup>。

上記のような流れも踏まえ、横紋筋肉腫のような希少がんでは、一国ではランダム化比較試験は困難であり、国際共同臨床試験を実施することで検証的試験を効率的に実施しようという動きがある。現在、横紋筋肉腫の国際共同データベース (INternational Soft Tissue saRcoma ConsorTium; INSTRuCT) の構想があり、国際的なリスク分類、治療法の共通化を通して、新たな国際共同臨床試験がデザインされていくことが期待されている。

## 非横紋筋肉腫軟部肉腫の臨床試験

小児で最も多い軟部肉腫は横紋筋肉腫であり、横紋筋肉腫以外の軟部肉腫は症例数が少なく、滑膜肉腫、未分化肉腫など非常に多彩な疾患の集まりとなり、総称して、非横紋筋肉腫軟部肉腫と呼ばれる。小児血液がん学会の疾患登録によると年間発生例はおおよそ 35~60 例である<sup>26)27)</sup>。近年、欧米で臨床試験が行われ、腫瘍径、外科的切除結果、悪性度、転移の有無により層別化し、イホスファミドとドキシソルピシンによる化学療法と放射線治療、外科治療を組み合わせた標準治療が確立しつつある。

### 1. 非横紋筋肉腫軟部肉腫の臨床試験の現況と今後

米国 COG では ARST0332 試験が行われ、悪性度、切除状況、大きさ、転移の有無により、低・中間・高リスク群に分類し (表 1)、化学療法、放射線治療、手術からなる集学的治療が行われた (図 2 A, B)。5 年の無イベント生存率は、低・中間・高リスク群で、それぞれ 88.9%、65.0%、21.2%、5 年全生存率は、低・中間・高リスク群で、それぞれ 96.2%、79.2%、35.5%であり、層別化治療が適切に行われた結果であると考え

表1 ARST0332 試験での非横紋筋肉腫軟部肉腫のリスク分類

低リスク群	中間リスク群	高リスク群
低悪性度、限局例、肉眼的切除例(断端の陽性、陰性を問わず)	高悪性度、限局例、腫瘍径5cmを越える肉眼的切除例(断端の陽性、陰性を問わず)	全ての領域リンパ節転移、遠隔転移陽性例
高悪性度、限局例、腫瘍径5cm以下の肉眼的切除例(断端の陽性、陰性を問わず)	診断時切除不能限局例	

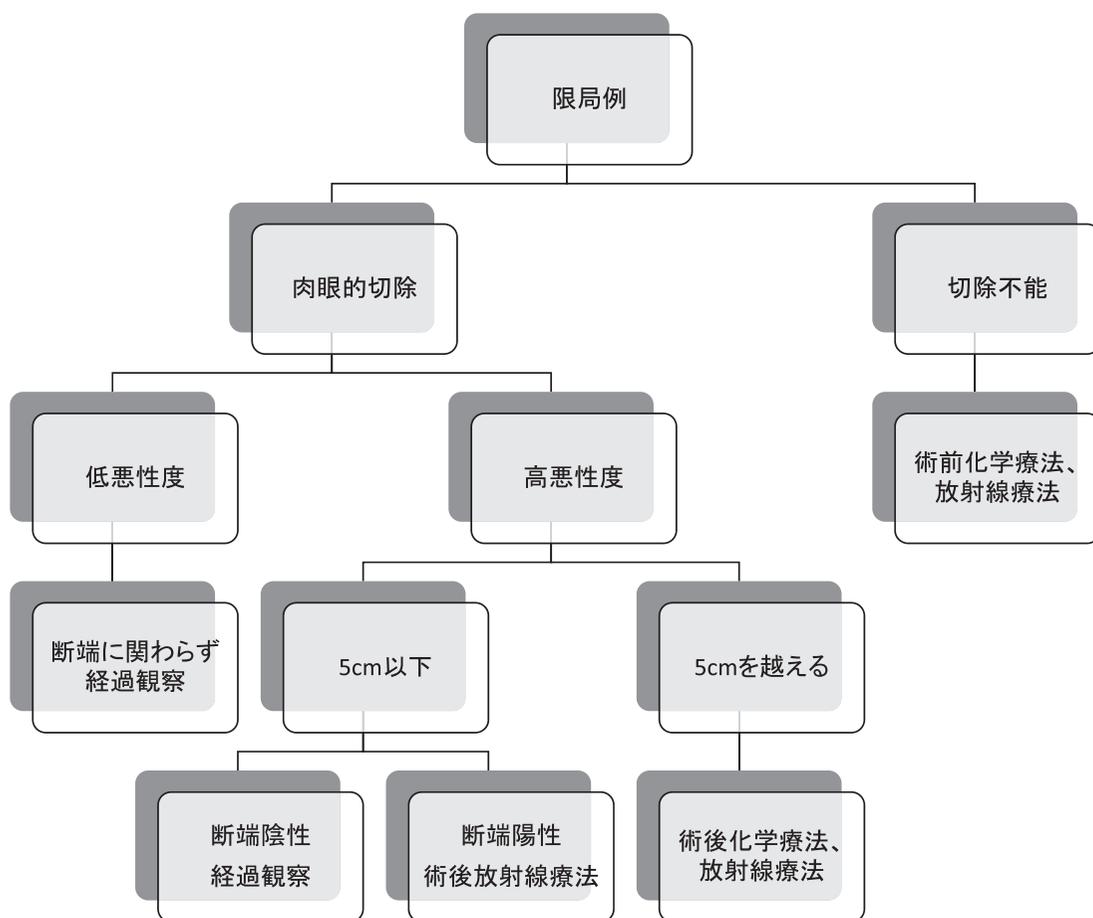


図2A ARST0332 試験での非横紋筋肉腫軟部肉腫の層別化治療(限局例)

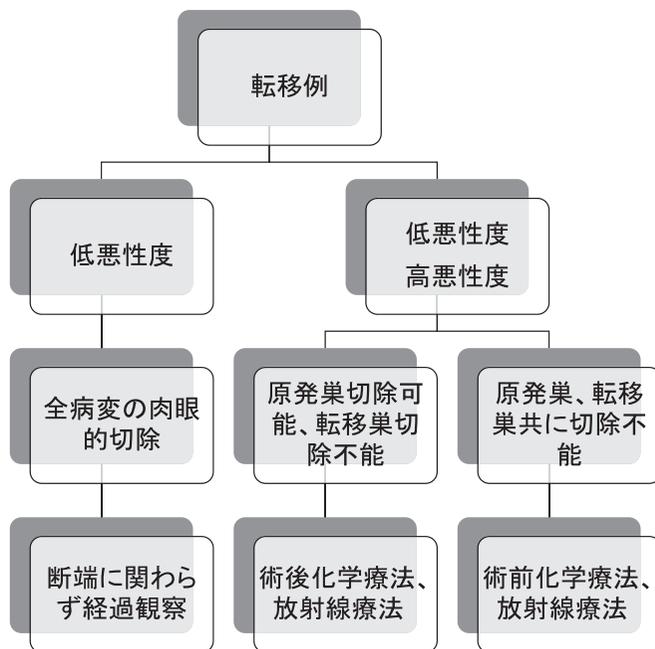


図 2 B ARST0332 試験での非横紋筋肉腫軟部肉腫の層別化治療（転移例）

られた。

ARST1321 試験では、切除不能軟部肉腫症例について、パゾパニブと放射線治療の併用効果を検討する臨床試験が実施され、本試験においては、化学療法感受性腫瘍と、抵抗性腫瘍に分類して、化学療法感受性腫瘍においては、イホスファミド、ドキシソルビシンの化学療法±パゾパニブ、抵抗性腫瘍においては、放射線治療±パゾパニブの介入を行い、パゾパニブが病理学的奏効に寄与するかを検討したランダム化比較試験が行われた。結果として、パゾパニブ群の 24 例中 14 例（58%）、コントロール群の 18 例中 4 例（22%）に 90%以上の組織学的奏効が得られた（ $p=0.02$ ）。本試験は、米国 COG と成人の臨床試験グループである NRG Oncology の共同で実施され、主任研究者もそれぞれのグループから一人ずつ選出されている。結果として、小児、成人共に良好な症例登録が得られており、非横紋筋肉腫軟部肉腫における臨床試験のあり方の一つと考えられる。

欧州でも European paediatric Soft tissue

sarcoma Study Group (EpSSG) により、NRSTS2005 試験が行われ、米国 COG と同様な方針でのリスク分類、治療が行われ、希少な非横紋筋肉腫軟部肉腫についてのエビデンスが発表されている。また、現在は European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) が中心となって、臨床試験の実施が困難であるという制約の中、標準治療確立のため、希少な小児がんのレジストリーやガイドラインの作成を行っている<sup>28)</sup>。多くの非横紋筋肉腫軟部肉腫の専門家らも、希少な軟部肉腫の診療の改善のため、このグループに所属している。

日本では、まだ小児の非横紋筋肉腫軟部肉腫について取り上げた臨床研究はなく、JCCG の Rare tumor ワーキングの枠組みで、小児固形腫瘍観察研究のデータを基にした非横紋筋肉腫軟部肉腫の検討を計画している。本邦での小児の非横紋筋肉腫軟部肉腫の実態を明らかにし、今後の標準治療開発、新規治療開発をどのように進めていくことができるかの基礎的データと

なることが期待される。

## 2. 非横紋筋肉腫軟部肉腫の新規治療薬 (NTRK 阻害剤の開発)

NTRK 融合遺伝子を治療標的とするトロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) 阻害剤については、小児で有効性の報告が相次いでいる。SCOUT 試験<sup>29)30)</sup>や STARTRK-NG 試験<sup>31)</sup>において、標準治療に不応であり、NTRK 融合遺伝子を有する小児固形腫瘍症例に投与され、治療効果が得られた。当科でも著効例を経験している (発表予定)。従って、小児の非横紋筋肉腫軟部肉腫では、NTRK 融合遺伝子の検索を含め、遺伝子パネル検査の実施を考慮すべきと考えられる。ただし、TRK 阻害薬剤を、乳幼児を含む小児に投与した際の長期的な副作用については未知であり、予期しない副作用が発現する可能性があり、使用に際しては十分な検討と家族のコンセンサスを得て行う必要がある。

本邦での TRK 阻害剤の承認に際しては、成人の治験と並行して、小児を対象とした治験も実施され、同時期に薬事承認を受けている。厚生労働省からは、事務連絡「成人と合わせて評価可能な小児 (10 歳又は 12 歳以上の小児) の臨床評価の留意点について」が発出されており、小児を対象とした医薬品の臨床開発の一層の効率化、適正化を図ることを目的として、成人と合わせて評価可能な小児の年齢層及び疾患について、臨床評価の留意点が記載されている。小

児がん領域での新規治療開発の促進の端緒となることが期待され、特に非横紋筋肉腫軟部肉腫のような症例数が少ない疾患においては、成人と協調した新規治療開発は重要である。

## 結 語

横紋筋肉腫においては、JRS-I 試験で整備された臨床試験体制を基に JRS-II 試験を実施中である。低・中間リスク群で急性毒性・長期合併症を軽減する試験治療が、高リスク群では新規治療開発へとつなげる治療強度の高い試験治療が行われている。新規治療開発としては、高リスク群における維持療法としての WT1 ペプチドワクチン療法の医師主導治験が終了しており、その解析が待たれる。非横紋筋肉腫軟部肉腫については、まず本邦の現状把握と標準治療の確立と、合わせて、乳児線維肉腫など NTRK 融合遺伝子を有する軟部肉腫の治療における NTRK 阻害剤の使用の確立のための臨床試験の策定が望まれる。小児期から成人期に幅広く発症する軟部肉腫の治療開発に際しては、臨床研究やレジストリーの策定の段階から成人、小児を診療する多診療科・多職種の治療者・研究者が参画することが必要であり、幅広い年齢層を対象とした良質なエビデンスを創出する試験が実施可能となると考える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*, 27: 3391-3397, 2009. 10.1200/JCO.2008.19.7483, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398574>.
- 2) Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, Andrassy RJ, Donaldson SS, Qualman SJ, Wharam MD, Wiener ES, Crist WM. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. *Sarcoma*, 5: 9-15, 2001. 10.1080/13577140120048890, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521303>.
- 3) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruyman FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*, 19: 3091-3102, 2001. 10.1200/JCO.2001.19.12.3091, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408506>.
- 4) Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Takayama J, Ohira M, Yokoyama R, Beppu Y, Takaue Y. Possible benefits of high-dose chemotherapy as in-

- tensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol*, 20: 201-210, 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637216>.
- 5) Misawa A, Hosoi H, Tsuchiya K, Iehara T, Sawada T, Sugimoto T. Regression of refractory rhabdomyosarcoma after allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*, 20: 151-155, 2003. 10.1080/0880010390158658, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12554526>.
  - 6) Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, Mitsui T, Kaneko M, Hatae Y, Hayashi Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takamatsu H, Sawada T, Sugimoto T. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol*, 12: 137-145, 2007. 10.1007/s10147-006-0638-6, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443282>.
  - 7) Admiraal R, van der Paardt M, Kobes J, Kremer LC, Bisogno G, Merks JH. High-dose chemotherapy for children and young adults with stage IV rhabdomyosarcoma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010: CD006669, 10.1002/14651858.CD006669.pub2, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154373>.
  - 8) Peinemann F, Kroger N, Bartel C, Grouven U, Pittler M, Erttmann R, Kulig M. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma—a systematic review. *PloS one*, 6: e17127, 2011. 10.1371/journal.pone.0017127, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21373200>.
  - 9) Hosoi H. Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan. *Pediatr Int*, 58: 81-87, 2016. 10.1111/ped.12867, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646016>.
  - 10) Miyachi M, Tsuchiya K, Yoshida H, Yagyu S, Kikuchi K, Misawa A, Iehara T, Hosoi H. Circulating muscle-specific microRNA, miR-206, as a potential diagnostic marker for rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 400: 89-93, 2010. 10.1016/j.bbrc.2010.08.015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696132>.
  - 11) Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, Breneman JC, Hayes-Jordan AA, Parham DM, Cripe TP, Anderson JR, Meyer WH, Hawkins DS. Shorter-duration therapy using vincristine, dactinomycin, and lower-dose cyclophosphamide with or without radiotherapy for patients with newly diagnosed low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32: 3547-3552, 2014. 10.1200/JCO.2014.55.6787, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267746>.
  - 12) Miyachi M, Tsuchiya K, Hosono A, Ogawa A, Koh K, Kikuta A, Hara J, Teramukai S, Hosoi H. Phase II study of vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide and irinotecan for patients with newly diagnosed low-risk subset B rhabdomyosarcoma: A study protocol. *Medicine (Baltimore)*. 98: e18344, 2019. 10.1097/MD.00000000000018344, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31876708>.
  - 13) Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, Meyer WH, Parham DM, Rodeberg DA, Michalski JM, Hawkins DS, Arndt CA. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 34: 117-122, 2016. 10.1200/JCO.2015.63.4048, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503200>.
  - 14) Hosoi H, Dilling MB, Liu LN, Danks MK, Shikata T, Sekulic A, Abraham RT, Lawrence JC, Jr., Houghton PJ. Studies on the mechanism of resistance to rapamycin in human cancer cells. *Mol Pharmacol*, 54: 815-824, 1998. 10.1124/mol.54.5.815, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804616>.
  - 15) Brunn GJ, Hudson CC, Sekulic A, Williams JM, Hosoi H, Houghton PJ, Lawrence JC, Jr., Abraham RT. Phosphorylation of the translational repressor PHAS-I by the mammalian target of rapamycin. *Science*, 277: 99-101, 1997. 10.1126/science.277.5322.99, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204908>.
  - 16) Hosoi H, Dilling MB, Shikata T, Liu LN, Shu L, Ashmun RA, Germain GS, Abraham RT, Houghton PJ. Rapamycin causes poorly reversible inhibition of mTOR and induces p53-independent apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Cancer Res*, 59: 886-894, 1999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029080>.
  - 17) Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraiishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H,

- Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun*, 6: 7557, 2015. 10.1038/ncomms8557, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138366>.
- 18) Miyachi M, Kakazu N, Yagyu S, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tsuchiya K, Iehara T, Hosoi H. Restoration of p53 pathway by nutlin-3 induces cell cycle arrest and apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Clin Cancer Res*, 15: 4077-4084, 2009. 10.1158/1078-0432.CCR-08-2955, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509161>.
- 19) Nakagawa N, Kikuchi K, Yagyu S, Miyachi M, Iehara T, Tajiri T, Sakai T, Hosoi H. Mutations in the RAS pathway as potential precision medicine targets in treatment of rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 512: 524-530, 2019. 10.1016/j.bbrc.2019.03.038, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30904164>.
- 20) Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu 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: 5601-5608, 2014. 10.1038/onc.2013.491, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24213582>.
- 21) Kikuchi K, Tsuchiya K, Otabe O, Gotoh T, Tamura S, Katsumi Y, Yagyu S, Tsubai-Shimizu S, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H. Effects of PAX3-FKHR on malignant phenotypes in alveolar rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 365: 568-574, 2008. 10.1016/j.bbrc.2007.11.017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18022385>.
- 22) Tomoyasu C, Kikuchi K, Kaneda D, Yagyu S, Miyachi M, Tsuchiya K, Iehara T, Sakai T, Hosoi H. OBP801, a novel histone deacetylase inhibitor, induces Mphase arrest and apoptosis in rhabdomyosarcoma cells. *Oncol Rep*, 41: 643-649, 2019. 10.3892/or.2018.6813, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30365145>.
- 23) Otabe O, Kikuchi K, Tsuchiya K, Katsumi Y, Yagyu S, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H. MET/ERK2 pathway regulates the motility of human alveolar rhabdomyosarcoma cells. *Oncol Rep*, 37: 98-104, 2017. 10.3892/or.2016.5213, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840956>.
- 24) Sugito N, Taniguchi K, Kuranaga Y, Ohishi M, Soga T, Ito Y, Miyachi M, Kikuchi K, Hosoi H, Akao Y. Cancer-Specific Energy Metabolism in Rhabdomyosarcoma Cells Is Regulated by MicroRNA. *Nucleic Acid Ther*, 27: 365-377, 2017. 10.1089/nat.2017.0673, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28981396>.
- 25) Ouchi K, Miyachi M, Yagyu S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hosoi H. Oncogenic role of HMGA2 in fusion-negative rhabdomyosarcoma cells. *Cancer Cell Int*, 20: 192, 2020. 10.1186/s12935-020-01282-z, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32489328>.
- 26) 小児血液・がん学会. 2017年疾患登録. 2017. [https://www.jspho.org/syoni\\_login/pdf/2017.pdf](https://www.jspho.org/syoni_login/pdf/2017.pdf) 2020年11月16日.
- 27) 小児血液・がん学会. 2018年疾患登録. 2018. [https://www.jspho.org/syoni\\_login/pdf/2018.pdf](https://www.jspho.org/syoni_login/pdf/2018.pdf) 2020年11月16日.
- 28) Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, Godzinski J, Reguerre Y, Bien E, Stachowicz-Stencel T, Ost M, Magni C, Kearns P, Vassal G, Massimino M, Biondi A, Bisogno G, Trama A. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. *European journal of cancer*, 110: 120-126, 2019. 10.1016/j.ejca.2018.12.031, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30785015>.
- 29) Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, Nagasubramanian R, Davis JL, Rudzinski E, Feraco AM, Tuch BB, Ebata KT, Reynolds M, Smith S, Cruickshank S, Cox MC, Pappo AS, Hawkins DS. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*, 19: 705-714, 2018. 10.1016/S1470-2045(18)30119-0, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606586>.
- 30) DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, Anderson ME, Davis JL, Qamoos HE, Reynolds ME, Cruickshank S, Cox MC, Hawkins DS, Mascarenhas L, Pappo AS. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion

- sarcomas. *Cancer*, 124: 4241-4247, 2018. 10.1002/cncr.31701, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30204247>.
- 31) Desai AV, Robinson GW, Basu EM, Foster J, Gauvain K, Sabnis A, Shusterman S, Macy ME, Maese L, Yoon J, Cash T, Abdelbaki M, Nazemi K, Weiss BD, Chohan S, Cardenas A, Hutchinson K, Bergthold G, Gajjar AJ, Fox E. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 38: 107-107, 2020. 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.107.

## 著者プロフィール



宮地 充 Mitsuru Miyachi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・学内講師

略歴：2001年3月 京都府立医科大学医学部卒業  
 2001年4月 京都府立医科大学附属病院小児科研修医  
 2006年4月 京都府立医科大学大学院入学（専攻小児発達医学）  
 2010年3月 医学博士（京都府立医科大学甲1318号）  
 2010年4月 京都府立与謝の海病院副院長  
 2012年4月 京都府立医科大学小児科学教室病院助教  
 2013年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学助教  
 2019年9月～現職

専門分野：小児がん

- 主な業績：1. Miyachi M, Tsuchiya K, Hosono A, Ogawa A, Koh K, Kikuta A, Hara J, Teramukai S, Hosoi H. Phase II study of vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide and irinotecan for patients with newly diagnosed low-risk subset B rhabdomyosarcoma: A study protocol. *Medicine (Baltimore)*, **98**: e18344, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000018344. PMID: 31876708; PMCID: PMC6946342.
2. Nitta Y, Miyachi M, Tomida A, Sugimoto Y, Nakagawa N, Yoshida H, Ouchi K, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Umeda K, Okamoto T, Hosoi H. Identification of a novel BOC-PLAG1 fusion gene in a case of lipoblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*, **512**: 49-52, 2019. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.154. Epub 2019 Mar 8.
3. Kinoshita M, Yamada A, Sawa D, Kamimura S, Miyachi M, Moritake H. Successful treatment of metastatic alveolar rhabdomyosarcoma with MGMT gene promoter methylation by temozolomide-based combination chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, **65**, 2018.
4. Ouchi K, Miyachi M, Tsuma Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. FN1: A novel fusion partner of ALK in an inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatr Blood Cancer*, **62**: 909-911, 2015.
5. Miyachi M, Watanabe E, Watanabe N, Tsuma Y, Kawashima-Goto S, Tamura S, Imamura T, Ishida H, Hosoi H. MRD detection of leukemia relapse using HLA typing by FACS in combination with FISH after mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr transplant*, **18**: E180-184, 2014.
6. Yoshida H, Miyachi M, Ouchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. Identification of COL3A1 and RAB2A as novel translocation partner genes of PLAG1 in lipoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*, **53**: 606-611, 2014.
7. Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu 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**: 5601-5608, 2014.
8. Miyachi M, Tsuchiya K, Yoshida H, Yagyu S, Kikuchi K, Misawa A, Iehara T, Hosoi H. Circulating muscle-specific microRNA, miR-206, as a potential diagnostic marker for rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, **400**: 89-93, 2010.
9. Miyachi M, Kakazu N, Yagyu S, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tsuchiya K, Iehara T, Hosoi H. Restoration of p53 pathway by nutlin-3 induces cell cycle arrest and apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Clinical Cancer Research*, **15**: 4077-4084, 2009. (学位申請論文)

知的財産：発明等の名称：体液由来検体を用いた横紋筋肉腫の検出方法

出願番号：特願 2012-509705, 国際出願 WO2011126089A1

発明者：京都府公立大学法人, 細井 創, 宮地 充