

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)

<研究課題名>

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(国立がんセンター中央病院 第二領域外来部 小児科)

平成21年(2009年)3月

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)

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(国立がんセンター中央病院 第二領域外来部 小児科)

平成21年(2009年)3月

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)

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

総括・分担研究報告書

目次

I. 総括研究報告	1
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	
国立がんセンター中央病院小児科	牧本 敦
II. 分担研究報告	8
1. 神経芽腫に対する国内外の治療開発状況	9
筑波大学人間総合科学研究科病態制御医学小児外科	金子 道夫
2. 横紋筋肉腫に対する国内外の治療開発状況	18
慶応義塾大学医学部小児外科	森川 康英
3. 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	21
日本大学医学部小児科学系小児科学分野	麦島 秀雄
4. 小児脳腫瘍に対する国内外の治療開発状況	27
大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	原 純一
5. 小児悪性肝腫瘍に対する国内外の治療開発状況	31
広島大学自然科学研究支援開発センター	檜山 英三
6. 小児悪性腎腫瘍に対する国内外の治療開発状況	39
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科	福澤 正洋
7. 小児固形腫瘍に対する放射線治療の国内外の開発状況	43
国立成育医療センター放射線診療部	正木 英一
8. 小児固形腫瘍の患者由来検体を用いた基礎研究	50
国立成育医療センター研究所発生・分化研究部	大喜多 肇
9. 希少疾患の臨床試験における生物統計学的手法	54
横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床統計学・疫学分野	森田 智視
10. 希少疾患の治療開発成功のため臨床試験オペレーション	58
国立がんセンター中央病院小児科	牧本 敦

III. 資料集	62
1. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルピン+シクロホスファミド (VNR-CPA) 対 テモゾロミド+エトボシド(TMZ-VP16)ランダム化第II相臨床試験 概要	
2. 再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®)併用療法(I ² 療法)の Pilot 臨床試験 概要	
3. 難治性/再発小児がんを対象とした bevacizumab + irinotecan 併用療法の実行可能性試験 概要	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
V. 研究成果の刊行物・別刷	73

I. 総括研究報告

「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」

研究代表者 牧本 敦

国立がんセンター中央病院
第二領域外来部・小児科 医長

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)
総括研究報告書

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

研究代表者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 小児科

研究要旨 小児悪性固形腫瘍領域において、治療上特に問題になる再発腫瘍患者を対象に、適応外薬剤を含む新規併用化学療法の臨床試験を体系的に実施することによって、臨床導入の妥当性を検討する。この目的のために、臨床試験実施主体となる医療機関のネットワークである小児固形がん臨床試験共同機構の整備を行い、それぞれの疾患グループにおける治療開発方針を分担研究としてまとめると同時に、新薬導入のための多施設共同臨床試験のモデルケースとして「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルピン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドランダム化第Ⅱ相臨床試験」の実施計画書を作成した。さらに、将来、大規模な多施設共同臨床試験に取り上げるべき新規薬剤のスクリーニング法として、単施設における In-house 臨床試験システムを考案し、このモデル的な臨床試験を二試験計画し、一試験で症例登録を開始した。さらに、従来より継続していた二つの臨床試験については、症例登録を終了して現在追跡調査中である。

研究分担者以外の協力者

河本 博 東京都立駒込病院小児科
小川 淳 新潟県立がんセンター小児科
上野 直人 MD Anderson がんセンター

の患者に対し、各がん種および治療歴に基づく最適な治療を行い得る医療提供体制を整えることを目標とする。

B. 研究方法

A. 研究目的

本研究の目的は、小児悪性固形腫瘍(以下、小児がん)領域において、治療上特に問題になる再発腫瘍患者を対象に、適応外薬剤を含む新規併用化学療法の臨床試験を体系的に実施することによって、臨床導入の妥当性を検討する事である。これによって、希少かつ多様な病態を持つがん種を含み、再発後も適切な治療を行うことで長期に生存し得る小児がん

1. 小児固形がん臨床試験共同機構(以下、機構)内で、各がん種における欧米の治療開発動向の調査、国内の他の研究班で行われている臨床試験や医師主導治験の情報共有、それらを基にした小児がん領域の薬剤開発の方向性の議論、企業や薬事行政への提言を行う。
2. 科学的に妥当な治療開発を進めるため、モデルケースとして適応外薬剤を含む以下の

二つの臨床試験①②を新規に実施する。

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

②転移性小児固形腫瘍に対する大量化学療法を含む集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験

3. 将来、大規模な多施設共同臨床試験に取り上げるべき新規薬剤のスクリーニング法として、単施設における In-house 臨床試験システムを考案した。それを基に代表 2 施設において、各々の小規模単施設臨床試験③④を計画した。

③再発小児がんに対する gefitinib (Iressa®)、irinotecan (Topotecin®) 併用療法 (Ir² 療法) の pilot 試験

④難治性/再発小児がんを対象とした bevacizumab + irinotecan 併用療法の実行可能性試験

4. 従来より継続していた二つの臨床試験⑤⑥を引き続き実施した。

⑤進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救療療法を併用した大量化学療法の第Ⅱ相臨床試験

目的:強化寛解導入療法と大量化学療法の有効性・安全性評価

⑥限局性ユーイング肉腫に対する標準的治療の第Ⅱ相臨床試験

目的:標準 VDC-IE 化学療法+局所療法の有効性・安全性確認

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

1. 機構内での調査に関しては、各分担研究報告を参照されたい。

2. 臨床試験①に関しては、研究協力者の小川、河本を中心に臨床試験実施計画書を作成し、間もなく試験開始予定である。なお、本試験概要を本研究報告書の「Ⅲ. 資料集」に掲載した。臨床試験②に関しては、採用する大量化学療法レジメンが米国 MD アンダーソンがんセンターで開発されたものであることから、特に用量設定について、研究協力者である上野の支援を得て日米で研究者間の打合せを進めている。

3. 臨床試験③に関しては、東京都立駒込病院の単施設臨床試験として研究協力者の河本を中心に臨床試験実施計画書を作成し、平成 21 年 2 月に当該施設の倫理審査委員会承認を得て試験を開始した。臨床試験④に関しては、大阪市立総合医療センターの単施設臨床試験として、研究分担者の原を中心に臨床試験実施計画書を作成し、現在当該施設の倫理審査委員会の審査中である。なお、上記③④の試験概要を本研究報告書の「Ⅲ. 資料集」に掲載した。

4. 臨床試験⑤は、2008 年 10 月に合計 37 例の登録で登録終了とし、現在追跡中である。臨床試験⑥は、平成 19 年 5 月に 53 例にて登録終了し、現在追跡中である。

D. 考察

小児がんにおける先進諸国の臨床試験結果(疾患別の状況について、各分担研究報告を参照のこと)をみると、1990年までに開発された薬剤での治療成績向上は困難なところに来ていと結論して良い。このため、我が国においても、イリノテカン、トポテカンを筆頭に、有望だが保険適応外であるセカンドライン薬剤をファーストライン治療に導入して臨床試験を組んでいくような積極性が必要である。しかし、このような臨床試験を組んでいくための科学性と倫理性の保証を行うためには、まず、第I相試験での用量設定と対象疾患の絞り込み、第II相臨床試験での適切なレジメンの有効性安全性評価、と段階的に行い、しかもこの過程で適応外薬剤の小児がんへの効能拡大を実現しておく必要がある。

本研究の骨子は、治療を評価して最適化するための臨床試験を、体系的・効率的に推進する事であるが、単なる臨床試験の遂行に留まらず、その結果の医療機関と行政への二方向への反映を前提とする事が最大の特色・独創的な点である。医療機関は、臨床試験の実施を通じて、臨床試験の方法論や根拠に基づく医療(EBM)の本質を学ぶこととなり、将来的に先進的な治療開発に資する臨床研究者を育成し、研究の質を継続的に向上させることにつながる。この目的のために、臨床試験実施主体となる医療機関のネットワークである機構の整備を行い、従来の疾患別グループの枠を越えた体系的臨床試験基盤とすることを考え、現在活動中である。一方、行政的観点では、適応外薬剤を用いた多施設共同臨床試験は、できる限り高度医療評価制度に登録し、保険診療上問題がなく、かつ、事前登録と事後評価を前提とすることで倫理的問題を最小化し

で行う。さらに臨床試験の結果が有望であった際には、適応外通知(平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号厚生省二課長通知)等を利用して薬事行政へ反映させる。

本研究で行う臨床試験①③④については、再発患者を対象としており、臨床試験②については、初発進行患者を対象としている。予後が極めて不良なこのような患者さんを臨床試験へ積極的にリクルートすることは、患者さんに治療オプションを提供すると同時に、必要な薬剤の臨床試験を推進することにつながる。さらに、これらの活動を継続的に実施することによって、必要な新薬に対する適応拡大を実現し、将来発生する患者さんのニーズを満たすことが可能になると考えている。

E. 結論

臨床試験実施主体となる医療機関のネットワークである小児固形がん臨床試験共同機構の整備を行い、それぞれの疾患グループにおける治療開発方針を分担研究としてまとめると同時に、適応外薬剤を含む新規併用化学療法法の臨床導入の妥当性を検討するための臨床試験を体系的に計画した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成20年度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)

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)

研究代表者
国立がんセンター中央病院 小児科
牧本 敦

目的と期待される効果

目的
希少かつ多様な病態を持つ小児がんの患者に対し、
各がん種の特性・治療歴に基づく最適な治療を行い得る
医療提供体制を整備する

期待される効果

- 【効果の反映先】
 - 臨床試験参加患者 新薬を用いた治療機会の提供
 - 各医療機関(治療施設) 臨床試験の施行を通し、EBMを体得
 - 厚生労働省(薬事行政) 臨床試験の結果に基づく適応拡大のアクション
 - 将来の発症患者 根拠に基づく新規治療の適用と治療オプションの拡大

キーワード

体系的かつ
効率的な
臨床試験の実施

小児固形腫瘍(頻度順)

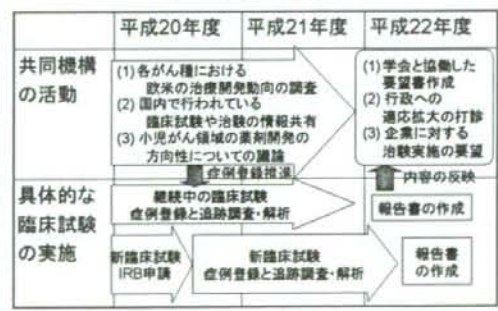
- ・ 脳腫瘍 → 小児脳腫瘍コンソーシアム(JPBTC)
- ・ 神経芽腫 → 神経芽腫研究グループ(JNBSG)
- ・ 悪性骨腫瘍 → ユーイング肉腫研究グループ(JESS)
- ・ 腎芽腫 → ウィルムス腫瘍研究グループ(JWITS)
- ・ 横紋筋肉腫 → 横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)
- ・ 肝芽腫 → 小児肝癌スタディグループ(JPLT)

それぞれに疾患特異的研究グループ(任意団体)

小児固形がん臨床試験共同機構

- ・ 小児固形腫瘍の研究グループの互助組織
- ・ 2006年6月より議論を開始し、2008年1月に設立合意、運営委員会の発足
- ・ 目的
 - 各分野の情報共有と薬剤開発方向性の議論
 - 人的資源の共有と経費の節約
 - 臨床試験方法論の共有、質の確保
 - 疾患横断的な臨床試験の推進(再発例を対象とした新薬を含むレジメンの早期開発)
 - 学会と連携した企業や行政への提言

本研究の方法



「高度医療評価制度」に則って行う

専攻者HPより

「臨床的有用性試験」の要件

この要件は、高度医療評価において、臨床的有用性の適応外適用にあたる医薬品、医療機器が試験的に使用することにより、有効性、安全性に関するエビデンスが得られることと期待することを目指す。この要件の適合性については、適応外試験計画に記述することとする。なお、適応外試験については、「厚生労働省の定める医薬品医療機器等法（薬機法）第111条第1項第2号」の要件に適合する必要がある。また、適応外試験の実施にあたっては、適応外試験計画に記述することとする。

適応拡大パスを確保

① 有効性、安全性が適応外に推定できることが期待でき、国内の試験実施計画と併せて行われる試験計画、プロトコルであること。
② 多施設共同研究の場合に、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制を確保すること。

実績のある「小児がんデータセンター」でのデータ管理・モニタリング

再発小児固形腫瘍

1. 再発腫瘍は、以前に用いた抗がん剤に耐性の腫瘍が甦ったもので、同じ治療では効果が期待できない
2. 既に行われた治療によって、身体のダメージが大きく、毒性の強い併用療法が難しい
3. 再発腫瘍患者の長期生存割合は約10%
4. より有効で、毒性の少ない、新しい抗がん剤の開発(第I/II相試験)が必要である

ひとりの患者さんの治療歴



再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルピン+シクロホスファミド(VNR-CPA) 対 テモゾロミド+エトポシド(TMZ-VP16)ランダム化第II相試験

目的

増悪・再発後で既存薬(適応外および標準治療)での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、以下の外来治療可能なレジメン(VNR-CPA, TMZ-VP16)のいずれから始めた場合により長期の生存が得られるかについて検討する。また、それぞれのレジメンの緩和効果、有効性、安全性についても評価する。

試験タイプ: ランダム化第II相試験

primary endpoint: 全生存期間

secondary endpoints: 増悪期生存期間, TTF,

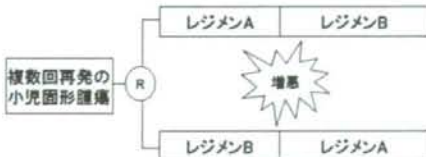
最良奏効割合, 入院割合, 在宅割合, 有害事象発生割合

対象疾患

治療開始の早期では、開発対象となる薬剤の薬物動態、疾患ごとの一般的な薬物反応性や生存期間の類似性を考慮し、「小児固形がん」を一括して対象とすることが通常である。本試験は緩和的治療法の開発が目的であるが、新規薬剤を用いたレジメンの有効性スクリーニングも副次的な目的としている。

神経芽腫、横紋筋内腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、脳腫瘍、胚細胞性腫瘍

再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としての
ビノレルピン+シクロホスファミド(VNR-CPA) 対
テモゾロミド+エトポシド(TMZ-VP16)ランダム化第II相試験



レジメンA: ビノレルピン+経口シクロホスファミド

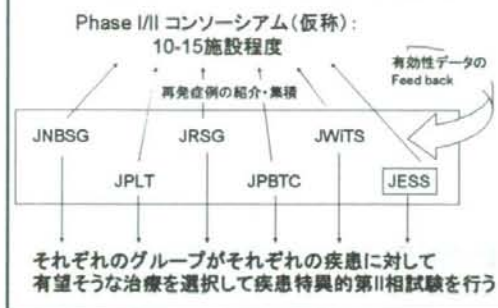
レジメンB: 経口テモゾロミド+経口エトポシド

エンドポイント: 全生存期間 症例数: 各群22症例

現在の進捗

- ・ 臨床試験実施計画書(プロトコール)を最終化した。
- ・ 小児固形がん臨床試験共同機構の全施設に対し、協力要請および施設参加申請を依頼。15施設を選択してIRB申請手続きを進める。
- ・ データセンターにて症例報告書およびデータベースの作成中。
- ・ 平成21年4月より症例登録を開始。

共同機構における早期治療開発



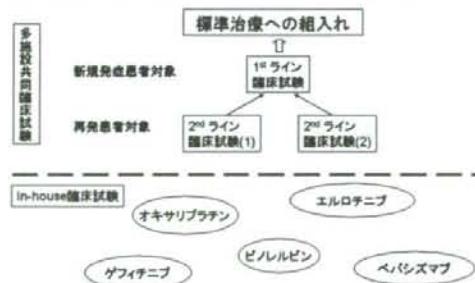
効率的・連続的な併用療法の治療開発の手法

1. 研究分担者・協力者が有望な治療法について検討し、少数例のpilot臨床試験を計画する。
 - ・前提は、多施設phase I/IIの第1コホート部分3-6例、初回中間解析までのpilot臨床試験を単施設で設定(in-house試験)。これにより科学的・倫理的妥当性を確保。
 - ・試験開始前に研究班内でpeer reviewし、試験薬剤の重複や患者リクルートの非効率を防ぐ。
2. 試験進捗は研究班内で共有し、有望であれば多施設試験の計画を開始。この際In-house試験作成者が研究責任者となる(次年度の科研費の課題申請を行う)。

計画中のIn-house臨床試験

1. 再発小児がんに対するgefitinib(Iressa®)、irinotecan(Topotecin®)併用療法(Ir²療法)のpilot試験
(都立駒込病院にてH21.2月にIRB承認)
2. 難治性/再発小児がんを対象とした bevacizumab(Avastin®) + irinotecan (Topotecin®)併用療法の実行可能性試験
(大阪市立総合医療センターにてIRB審議中)

In-house臨床試験に基づく治療開発



継続中の臨床試験(1st line)

- ・ 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救療療法を併用した大量化学療法第II相臨床試験
 - 強化寛解導入療法と大量化学療法の有効性・安全性評価
 - 平成20年10月に37例にて登録終了
- ・ 限局性ユーイング肉腫に対する標準的治療第II相臨床試験
 - 標準VDC-IE化学療法+局所療法の有効性・安全性確認
 - 平成19年5月に53例にて登録終了

新たに計画中の臨床試験

- ・ 転移性小児固形腫瘍に対する大量化学療法を含む集学的治療法の第II相臨床試験(仮題)
 - これまでCommunity Standardの大量化学療法の一剤だったthiotepa(テスバミン®)が製造販売中止となることを受け、新たな大量化学療法レジメンの開発が必須となった
 - がん種横断的臨床試験として、グループ間共同を最初から呼びかける試験とする予定(初の試み)
 - 現在、試験デザインについて小児固形がん臨床試験共同機構内で検討中

II. 分担研究報告

1. 神経芽腫に対する国内外の治療開発状況

筑波大学人間総合科学研究科病態制御医学小児外科

金子 道夫

2. 横紋筋肉腫に対する国内外の治療開発状況

慶応義塾大学医学部小児外科

森川 康英

3. 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

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

麦島 秀雄

4. 小児脳腫瘍に対する国内外の治療開発状況

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

原 純一

5. 小児悪性肝腫瘍に対する国内外の治療開発状況

広島大学自然科学研究支援開発センター

檜山 英三

6. 小児悪性腎腫瘍に対する国内外の治療開発状況

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科

福澤 正洋

7. 小児固形腫瘍に対する放射線治療の国内外の開発状況

国立成育医療センター放射線診療部

正木 英一

8. 小児固形腫瘍の患者由来検体を用いた基礎研究

国立成育医療センター研究所発生・分化研究部 大喜多 肇

9. 希少疾患の臨床試験における生物統計学的手法

横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床統計学・疫学

森田 智視

10. 希少疾患の治療開発成功のため臨床試験オペレーション

国立がんセンター中央病院小児科

牧本 敦

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「神経芽腫に対する国内外の治療開発状況」

研究分担者 金子道夫 筑波大学小児外科 教授

研究要旨 神経芽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、我が国における効果的かつ体系的な治療開発の方針を考察した。90年までの薬剤での治療成績向上は限界があり、我が国では適応外薬剤であるイリノテカン、トポテカン、テモゾロミドの開発を積極的に進め、初期治療への治療開発に取り込んでいく事が必須である。そのためには、再発患者による第I,II相試験体制の確立がきわめて重要である。また、移植前処置薬剤や局所治療との連携を見据えた臨床試験を進めるべきであると考えられた。

A. 研究目的

神経芽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、それをういた臨床試験の実施可能性を検討する。

B. 研究方法

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「神経芽腫」、限定項目として、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、新規薬剤の開発に関する論文であると考えられるものを基本データとし、以下の事項について調査した。

(1) 新薬開発・第1相試験に相当する論文10編、

(2) 第2, 3相試験に相当する19論文、
(3) 第3相以降の臨床試験、臨床研究論文18編を紹介して報告書としてまとめた。

2. 研究分担者が会長を務める「日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)」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、どのような方向で神経芽腫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. この 10 年間の欧米及び我が国からの重要な論文報告

(1) 第 1 相試験

第 1 相試験は主として抵抗性あるいは再発した患者に施行されるため、小児固形腫瘍では神経芽腫以外の腫瘍を含めた患者を対象にした試験が多い。しかし神経芽腫は患者数が他に比べて多いこと、神経芽腫特異的な治療もあることから神経芽腫のみを対象とした第 1 相試験も見られる。我が国で開発されたイリノテカン¹⁾は主として米国とフランスで臨床試験が行われた。その中で我々のグループは神経芽腫患者を対象にした第 1 相試験を行い、その結果を 2002 年に報告した¹⁾。MTD は 180mg/m² 3 日間投与、28 日間隔、DLT は下痢であった。米国からは 2001 年に報告され²⁾、MTD は前治療が移植など厳しい治療例では 39mg/m²、それ以外の症例で 50mg/m² 5 日間、3 週ごととし、DLT はやはり下痢であった。その後、我が国ではイリノテカンは現在投与方法を変更して医師主導型試験が行われている。分化誘導薬として開発がはじまったレチノイン酸 RA はその後 cis RA の有効性が 98 年に米国での RCT で有効性が報告され、現在は fenretinide の臨床試験が行われ、米国³⁾とイタリア⁴⁾から報告があった。第 2 相試験が行われている。トポテカンについては経口で CPA と組み合わせた試験結果⁵⁾で有効性ありとした。テモゾロミドは他剤との組み合わせでの試験が行われている⁶⁾。成人で使われているオキサリプラチン⁷⁾、パクリタキセル⁸⁾が報告された。オキサリプラチンの副作用は他のプラチナ製剤とは趣が異なっている。

ヒト化した神経芽腫反応性モノクローナル抗体 ch14.18 を GM-CSF、IL-2 と組み合わせた第 1 相試験の報告が今年になって報告された⁹⁾。EGFR を抑制する erlotinib についても報告され、第 2 相に進んでいる¹⁰⁾。

(2) 第 II, III 相試験

この 10 年で活発に報告された第 II, III 相試験の薬剤としてはトポテカンが最も多く、単剤で効果あり¹¹⁾、さらに多剤との併用¹²⁻¹⁷⁾やファーストラインへの組み込みを勧める報告が多かった。併用薬剤としてはイホスファミド、エトポシドが多く、有効性も高く評価され、またピンクリスチン、ドキシソルピシンとの併用でも有用とされた¹²⁾。今後、プラチナ製剤との併用や、初期治療への導入が進むと思われる。テモゾロミドについてはイタリア¹²⁾、英国・フランス¹⁸⁾、からの報告があり、有用と判定され今後も各種臨床試験が続行されると思われる。一方、抗癌剤の骨髄抑制・腎毒性軽減を目的に開発されたアミフォスチンは主作用が軽度で、逆に嘔吐、低カルシウムなどの副作用が強かった¹⁹⁾。また ATRA²⁰⁾、imatinib²¹⁾、レベッカマイシン²²⁾も有効性が低くこれ以上の開発続行に赤信号がともった。また、イリノテカン 50mg/m² 5 日間、3 週ごと投与の COG での試験も髄芽腫を除いて有効性を示唆する結果は得られなかった²³⁾。抗 GD2 抗体 3F8+GM-CSF では、骨髄病変の消失に有用との報告がなされた²⁴⁾。¹³¹I-MIBG 療法は、移植後再発例に奏効率 36%、1 年生存率 49%で、この治療法を当初から組みこんだ治療戦略の可能性が示された²⁵⁾。High-dose chemotherapy の前処置法では、

CBDCA+ETP を2回、さらに Thiotepa+CPA による3回治療法が完遂可能で良好な治療成績が米国から報告された(26)。また高用量の TPO-thiotepa-CBDCA による前治療で中枢神経再発予防をねらったが、有効ではなかった(27)。

治療方式では大阪大学から局所治療を移植後に行つて良好な治療成績を得られたとの報告があり(28)、これは現在 JNBSG で臨床試験を行う根拠の1つであった。

(3)第3相以降の臨床試験・臨床研究

我が国から初期治療で予後のきわめて不要であった MYCN 増幅進行例に初期治療でシクロフォスファミドを増量することで治療成績を有意に向上させた報告(29)が JNBSG の前身となる研究班からなされた。英国では初期治療として OPEC/OJEC 交代療法が行われているが副作用は十分克服可能であった(30)。そこでこれまでの3週ごとから10日間隔に短縮して dose intensity を高めたところ、有意差は得られなかったものの、治療成績の向上を期待させる結果が得られた。しかし感染の頻度、在院日数は増加したと報告されている(31)。米国 MSKCC ではきわめて強力な初期治療を行っているが、これを7コースから5コースに減らしても治療成績を維持できた(32)。一方、米国 MSKCC で非常に良好な治療成績をあげた初期治療が英国・フランスで採用され、検証が行われたが治療成績は満足行くものではなかった(33)。またシクロフォスファミドを増強し、クール数を増やしても治療成績向上にはつながらなかった(34)。また、各クール毎に PBSC を補充しながら初期治療を行う強力な初期治療が紹介され、

奏効率78%、5年生存率54%を得たとの報告があった(35)。我が国のデータでは神経芽腫に対する移植の有用性は明らかにできていないが、同様に Busulphan+Melphalan による移植が治療成績向上につながらなかったとの報告がスペインよりなされた(36)。移植前の前処置方については、臨床試験を行うことが必ずしも容易でないため、有効な前処置法の評価が今後も必要である。ドイツでの RCT で我が国の臨床試験でも用いられている MEC による移植の成績では、非移植群に比べて EFS で有意差が得られている(37)。前処置法を評価した報告は少ないが、その中にメルファラン単剤で有効との成績が報告(38)されており、追試験などによる再評価が必要と考えられる。MSKCC での 3F8 の治療開発は継続中であり、中間解析による成績良好であるとの報告(39)があるが、更に大規模な臨床試験の計画は具体化していない。cisRA は米国では有用との報告(40)がなされ、国際的にも広く用いられているが、我が国では認可されていない。ただし、英国から全く効果はなかったとの報告がなされた(41)。¹³¹I-MIBG による治療効果の報告も必ずしも一致していない。一見、治療成績良好との結果が得られても多変量解析をしてみると、他の因子の寄与が強く、¹³¹I-MIBG の効果は明らかでなかった。治療後に遺残腫瘍が見られる場合には外部照射施行群と非施行群で差が見られたとの報告(42)があり、放射線療法の意義を我が国として検証する必要がある。神経芽腫の臨床試験はほとんど進行症例に注目が集まるが、中間リスク群、病期3の高リスク群で注目すべき報告(43,44)があった。

2. 我が国 (JNBSG) の治療情報

JNBSG においては、進行神経芽腫については 85 年から厚生労働省 (当時の厚生省) 班会議として開発した初期治療を基盤に、2 つの臨床試験が行われている。そのうちのひとつである「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」は、従来の厚生労働省班研究で提案し、臨床効果を得てきた治療戦略の有効性・安全性を前向き臨床試験として検証しているものであるが、09 年 2 月に合計 44 例で、登録を終了し、追跡中である。「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第 II 相臨床試験」は、実行可能性を検証する目的で開始されたが、初期治療で有害事象・再発例が予想より多く見られ、試験中止となった。その後の検証により、登録症例の偏りや、ほぼ同様の投薬計画である前者の臨床試験では、有害事象が予想の範囲であることなどを踏まえ、新規臨床試験として 2009 年度に開始する予定である。これに加えて低リスク群、中間リスク群の観察研究・臨床試験が 2009 年度に開始予定である。治療成績の改善とともに、局所療法の意義をできるだけ客観的に明らかにできるようにして、不要な治療を避けることも予後良好群には重要である。また、国際的な比較を科学的に行う上で、病期や予後因子の国際的共通化でも我が国の貢献は大きい (45)。

D. 考察

上記の結果を受けて、今後の治療開発の方向性について考察する。これまでの大規模な臨床試験結果をみても、90 年までに開発

された薬剤の範囲での治療成績向上は困難なところに来ている。このため、我が国においても、イリノテカン、トポテカン、テモゾロミドなど、有望との結果が得られている薬剤をファーストラインの初期治療に組み込んだ臨床試験を積極的に組み込む必要がある。現在、他の研究組織で、イリノテカン (医師主導治験)、トポテカン (がん臨床研究事業) の臨床試験が行われており、これらの結果によって薬剤の適応拡大が実現すれば、JNBSG においても多施設共同臨床試験として、初期治療開発に組み込む事が可能となる。

造血幹細胞移植の前処置法は十分なエビデンスがなく、その開発は重要である。しかし、我が国ではそのための重要な薬剤の 1 つであるチオテパが入手不能になるため、新たなチオテパを含んだ新たな臨床試験が頓挫することになり、大きな問題と考える。また、その他の薬剤では、当該研究班で行う試験において、ピラルピシンなどが取り入れられる予定である。JNBSG が中心となって再発症例を対象とした臨床試験を推進することによって、参加者 (神経芽腫罹患者) に対して新たな選択肢を呈示する一方で、薬剤の適応拡大および新規併用療法の開発を推進することにつながり、治療成績の向上に貢献すると考えられる。

また、神経芽腫などの希少疾患を対象とした多施設共同研究を組織し、成果を出すための手順を確認・記録しておくことは、やがて成人領域の希少悪性新生物を対象とする臨床研究を行うにあたっての基盤的経験となるはずである。

E. 結論

我が国における神経芽腫の治療開発を積極的に進めるためには、現在の適応外薬剤、新規薬剤の開発を系統的かつ継続的に施行する体制作りが必須である。小児固形がんの各グループと連携した早期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

1) Monclair T, Brodeur GM, Kaneko M et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. JCO 2009;27:298-303.

2) 金子道夫、平井みさ子、大川治夫、澤口重徳：進行神経芽腫の両腎温存手術
小児外科 40(6):609-613, 2008

【参考文献リスト】

1. Mugishima H et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:94-100
2. Blaney Set al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group Study *Clin Cancer Res* 2001;7:32-37.
3. Villablanca JG et al. Phase I trial of oral fenretinide in children with high risk solid tumors: A report form the Children's Oncology Group (CCG 09709) *JCO* 2006;24:3423-3430.
4. Garaventa A et al. Phase I trial and pharmacokinetics of fenretinide in children with neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:2032-2039.
5. Bowers DC et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:93-98
6. Wagner LM et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10:840-848.
7. Georger B et al. Phase I study of weekly oxaliplatin in relapsed or refractory pediatric solid malignancies. *JCO*2008;26:4394-4400
8. Geller JI et al. Phase I study of paclitaxel with standard dose ifosfamide in children with refractory solid tumors: A pediatric Oncology Group Study(POG 9376).*Pediatr Blood Cancer* 2009;52:346-350.
9. Gilman AL et al. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: A report from the Children's Oncology Group *JCO* 2009;27:85-91
10. Jakacki RI. Et al. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide; a Children's Oncology Group Phase I Consortium study. *JCO* 2008;26:4921-7
11. Langler A et al. Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood. *Klin Pediatr* 2002;214:153-156
12. Donfrancesco A. Ifosfamide/carboplatin/etoposide(ICE) as front-line, topotecan/cyclophosphamide as second-line and oral temozolomide as third-line treatment for advanced neuroblastoma over one year of age. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:6-11.
13. Simon T et al. Topotecan and etoposide in the treatment of relapsed high-risk neuroblastoma: results of phase 2 trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:101-106.
14. Kushner BH et al. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors *Med Pediatr Oncol* 2000;35:468-474.
15. Saylor III RL et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors : A pediatric Oncology Group phase II study. *JCO* 2001 3463-3469.

16. Garaventa A. et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer* 2003;98:2488-94.
17. Kretschmar CS. et al. Response to paclitaxel, topotecan and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated with an upfront phase II investigational window: A Pediatric Oncology Group study. *JCO* 2004;22:4119-26
18. Rubie H et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: A joint Societe Francaise de Cancers d'Enfant and United Kingdom Children's Cancer Study Group. *JCO* 2006;24:5259-64.
19. Fulda S et al. Preclinical aspects on the use of amifostine as chemoprotector in neuroblastoma patients. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:199-202
20. Adamson PC. Et al A phase II trial of all trans retinoic acid in combination with interferon-alpha 2A in children with recurrent neuroblastoma or Wilms tumor. A Pediatric Oncology Branch, NCI and Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:661-665
21. Bond M et al. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: A Children's Oncology Group Study *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:254-258.
22. Langvin AM et al. A phase II trial of rebeccamycin analog (NSC 3355649) in children with solid tumors: A Children's Oncology group Study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:577-580
23. Bomgaars LR et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group. *JCO* 2007;25:4622-4627.
24. Kushner BH et al. Phase II trial of the anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor for neuroblastoma. *JCO* 2001;19:4189-4194.
25. Matthay KK et al. Phase II study on the effect of disease sites age and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzyl guanidine therapy in refractory neuroblastoma. *JCO* 2007;25:1054-1060
26. Kletzel M et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple -tandem high dose therapy and stem-cell rescue: Results of the Chicago Pilot II Study. *JCO* 2002;20:2284-2292.
27. Kushner BH et al. Topotecan, thiotepa, and carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transpl* 2006;37:271-276
28. Hashii Y et al. A case series of children with high risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy *Pediatric Hematol Oncol* 2008;25:439-450
29. Kaneko M et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with

- stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:613-621.
30. Tweddle DA et al. OPEC/OJEC for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 2001 36:239-242.
 31. Pearson AD et al High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1year with stage 4 neuroblastoma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9:247-256
 32. Kushner BH et al. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *JCO* 2004;22:4888-4892
 33. Kohler JA et al. Response to N7 induction chemotherapy in children more than one year of age diagnosed with metastatic neuroblastoma treated in UKCCSG centers *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:234-239
 34. Valteau-Cournet D. et al. Results of induction chemotherapy in children older than 1 year with a stage 4 neuroblastoma treated with the NB97 French Society o Pediatric Oncology (SFOP) Protocol. *JCO* 2005;23:532-540
 35. Pradhan KR et al. A novel intensive induction therapy for high-risk neuroblastoma utilizing sequential peripheral blood stem cell collection and infusion as hematopoietic support. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:793-802
 36. Diaz MA et al. High dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transpl* 1999;24:1157-1159
 37. Berthold F. et al. Myeloablative megatherapy sit autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patient with high risk neuroblastoma. *Lancet Oncol* 2005;6:649-58
 38. Pritchard J. et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: Results of a randomised trial(ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:348-357.
 39. Cheung NK et al. N 7 : a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:227-230.
 40. Schmidt M, et al. Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma trial NB2004. *Nuklearmedizin*.2006;45:145-51.
 41. Kohler JA et al. A randomized trial of 13 cis-retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer* 2000;83:1124-1127
 42. Simon T et al. Intensified external beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children older than 1 year with residual local disease. *Strahlenther und Onkol* 2006;182:389-394
 43. Bagatell R et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after