

200918020A

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21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22年(2010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21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22年(2010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	12
1. 神経芽腫に対する国内外の治療開発状況	13
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	22
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	34
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	37
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	45
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	52
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	59
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	62
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. 小児固形腫瘍の多施設共同臨床試験における精度向上と 施設負担軽減の為の方策	65
国立成育医療センター研究所 RI 管理室長	瀧本 哲也

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	68
IV. 研究成果の刊行物・別刷	70

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」

(分担研究「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」を含む)

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

(分担研究「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」を含む)

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実施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ンレルビン+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」を開始した。昨年度から開始した新規薬剤のスクリーニング法としてのIn-house臨床試験では、モデル的な臨床試験を二試験実施中である。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が、有効性データが成熟化しつつあり、ユーイング肉腫の臨床試験では、従来の成績に比較した試験治療の有効性が示唆されている。

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

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。

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実施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

B. 研究方法

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ノレルビン+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

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を実施する。

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の症例追跡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援療法を併用した大量化学療法第 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

5. 上記 1.~4.を支援するための臨床試験データセンター(NPO 法人小児がん治療開発

サポート(SUCCESS) [秦順一理事長]内に「治療開発支援センター」と協力して、研究協力者河本の助言指導を得て、各臨床試験のオペレーションとデータ管理を進めた。

(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完成し、2010年1月より臨床試験を開始した。なお、本試験概要を本総括研究報告書の添付資料として掲載した。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情報提供を得た。また、本臨床試験デザインについては、研究分担者の森田が、ベイズ流試験デザインを応用し、成人用量を事前情報として小児用量を推定する新たな手法を考案した。現在臨床試験実施計画書を作成中である。

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を実施しており、これまでに3症例を登録し、臨床的な改善を経験した(本総括研究報告書の添付資料であるスライドハンドアウトを参照の事)。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試験を実施している。本研究の詳細は、原の分担研究報告書に記載されているので参照されたい。
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。後者(ユーイング肉腫)に関しては、従来生存率が30-40%代にとどまっていたが、この臨床試験の登録例では、観察期間は短いものの、推定3年全生存割合が77%を示しており、試験治療の有効性が示唆される。詳細については、研究分担者の麦島の分担研究報告を参照されたい。

D. 考察

小児がんにおける先進諸国の臨床試験結果をみると、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ると結論して良い。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て行う。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。

本年度は、臨床試験①③④を実施すると同時に、臨床試験⑤⑥の症例追跡を進め、データの成熟化を見た。臨床試験⑥では、従来治療に比較してより優れた有効性が示唆され、臨床試験③④では、試験治療に組み入れた新たな薬剤が有望である事が示唆された。また、臨床試験②の検討過程で、希少疾患としての小児がんに対する適切な臨床試験方法論の一つの方向性が示された。

このように、本年度の本研究班の活動は、小児がん領域において、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し、臨床導入の妥当性を検討すると共に、その方法論の改善や臨床試験基盤の整備にも及んだ。本研究が進む事で、将来の小児がん患者の利益に貢献する事が大いに期待される。

E. 結論

適応外薬剤を含む新規併用化学療法の臨床導入の妥当性を検討するための臨床試験を複数実施すると共に、従来から継続する初発患者を対象とした二つの臨床試験の症例追跡を行い、データ管理を継続した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[学会発表]

1. 牧本 敦.

年齢を含む多様な小児がん患者背景因子に配慮した新規薬剤導入のための臨床試験推進.

第 47 回日本癌治療学会学術集会,
2009 年 10 月 22-24 日, 横浜

2. 牧本 敦.

小児腫瘍内科医からの提言「集学的治療の現状と今後の臨床研究のあり方」
第 47 回日本癌治療学会学術集会,
2009 年 10 月 22-24 日, 横浜

3. Saito M, Makimoto A, et al.

Randomized phase II study of two cross-over sequences comprising vinorelbine/cyclophosphamide and temozolomide/etoposide in outpatient setting for relapsed or refractory solid tumors in children and young adults.2010 ASCO Annual Meeting. June 4-8, 2010, Chicago, USA. (予定)

[論文発表]

1. Kikuchi A, Makimoto A, et al. A study

of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. I Int J Hematol 2009;90:492-500.

2. 牧本 敦、青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？:臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス、

神田善伸(編)、文光堂、2009

3. 牧本 敦、小児がん、がん化学療法・分子標的治療 update、

西條長宏、西尾和人(編)、中外医学社、2009

4. 牧本 敦、小児がん、新臨床腫瘍学、

日本臨床腫瘍学会(編)、南江堂、2009

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

研究の概要

体系的かつ効率的な
臨床試験の実施

↓

治療開発、医学的根拠の創生
適応外使用問題の解決
試験治療としての治療オプション提供

新規発症患者を対象とした ファーストライン臨床試験 (多施設臨床研究グループ)

横紋筋肉腫の臨床試験と臨床試験基盤整備

研究分担者 森川康英 大喜多賢 正木英一 瀬本哲也

(日本の優越分野
で世界に挑む)

高リスク群 37例

中間解析段階における
安全性と有効性の評価

↓

結果2 中間解析段階における
安全性と有効性の評価

↓

結果3 三年(暫定)OS 86.5%

結果4 外科治療ガイドライン
放射線治療ガイドライン
とコンサルテーション
付随研究
組織バンク体制

中央病理診断の確立
(施設診断との不一致
率: 18% (32/178))
中央遺伝子診断の確立
(RMSでは世界初)

IVAC療法 中間リスク群
44例
(登録終了)

減量VACVC 高リスク群
37例
(open)

初期VAC 高リスク群
17例

(2009年度論文発表誌)

Misra Invasive The Allied Technol 2010 Feb 16
Blood 2009 Feb 19; 113(8): 1631-8
Br J Haematol 2009 Apr; 145(2): 198-206
Pediatr Blood Cancer 2010 Jan; 54(1): 71-8
Pediatr Transplant 2009 Dec; 22
Fetal Diagn Ther 2009; 25(1): 76-8
Clin Cancer Res 2009 Jun 15; 15(12): 4077-84
Cancer Genet Cytogenet 2009 Mar; 189(2): 98-104
Oncol Rep 2009 Jun; 21(1): 89-94

JPLT(日本小児肝がん研究グループ)の現状

(研究分担者: 榎山英三)

JPLT-2 Protocol
CITA Day 1 CDDP 80 mg/m²/day
Day 2,3 THP-ADR 30 mg/m²/day x2
ITEC Day 1,2 IFG 3.0 g/m²/day x2
Day 3 Carboplatin 400 mg/m²/day
Day 4,5 THP-ADR 30 mg/m²/day x2
Day 1-5 Etoposide 100 mg/m²/day x 5

JPLT参加施設 116施設
研究事務局: 広島大学
中央病理診断: 千葉こども病院
登録センター: 先端医療開発推進機構
検体センター: 千葉がんセンター、広島大学

1999年からFirst line CITA, Second line ITECの
JPLT-2プロトコルの治療成績 (321例)

標準リスク群(転移のない)PRETEXT 1-3
→ 副作用軽減(特に心毒性、聴力毒性)
SIOPEL6プロトコル(欧州との第II相臨床試験)
CDDP単剤 + STS (聴力低下予防)

高リスク群(PRETEXT 4/転移例) → 新規治療法の開発
PRETEXT 4: 生体肝移植を取り入れた臨床試験
acetaminophen大量投与の第II相臨床試験
転移例: Irinotecan + VCR療法(米米との共同研究)
成人型肝がん: Sorafenib導入(北米、欧州と共同)

小児肝がんの体系的戦略

- JPLT-2プロトコルの治療成績に基づく治療開発
Hiyama E. et al. Effectiveness and correlations of treatment for childhood liver tumors - from the experience of JPLT Study. EHLUCHD 3-5 October, 2008
- Hiyama E. Hoshit T. Interim report of JPLT 2009 SIOPEL Meeting 1-3 March 2009 Munich
- Hiyama E. et al. Reliability and release hepatocarcinoma - from the experience of JPLT study. SIOPEL 2009 5-9 October 2009 São Paulo
- JPLT-2の検体を用いた基礎的研究に基づく治療開発
Honda S. Hiyama E. et al. Loss of imprinting of hMLH1 correlates with hypermethylation of the hMLH1 differentially methylated region in hepatoblastoma. British Journal of Cancer 99: 1891-9 2008
- 国際共同の臨床試験推進(欧州SIOPEL、北米COGとの国際共同研究の推進)

限局性ユウイング肉腫ファミリー腫瘍に対する 集学的治療法の第II相臨床試験 (研究分担者 奥島秀雄)

JESS04 (2004.12.27-2008.5.28 登録終了)

- 全登録例数 53例(登録後不適格例7例)
- 全例中央病理診断を施行

選択治療アーム別再発症例数及び形式

治療	症例数	再発例数	再発部位	
			局所	転移
A-1	16	4	1	2
A-2	4	3	0	2
B-1	18	5	4	1
B-2	3	0	0	0
計	41	12	5	2

登録例53例の内、登録不適格例(診断違い、病期違い)は7例(13%)。登録症例での治療中の死亡例なし。治療終了約一年後に治療関連性白血病が2例発症。2009年12月の中間解析で、3年全生存期間は77%。

全生存期間

まとめ

ユーイング肉腫関連の業績

論文

1. 陳基明: ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法法の進歩, 小児がん 46(3): 296-306, 2009
2. 石田剛, 大喜多壁, 長谷川匡, 兼 順一: Ewing肉腫の病理診断上の問題点, 日本整形外科学会誌 (in press)

学会報告

1. 陳基明, 牧本敦, 角美奈子, 横山良平, 石田剛, 麦島秀雄: 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の第II相臨床試験, 第24回日本小児がん学会, 千葉, 2008年11月
2. 石田剛, 大喜多壁, 長谷川匡: Ewing肉腫の病理診断上の問題点, 第42回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 横浜, 2009年7月
3. 陳基明: 小児期から青年期の悪性骨軟部腫瘍に対する治療とその問題点, 第47回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2009年10月
4. 陳基明, 牧本敦, 角美奈子, 横山良平, 石田剛, 麦島秀雄: ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の検討, 第25回日本小児がん学会, 浦安, 2009年11月

再発患者を対象とした セカンドライン・サードライン治療 の臨床試験 (多施設・単施設)

産経ニュース 【ドラッグ・ラグ】(2)

平成22年3月14日 「金の切れ目が命の切れ目」 がん患者の苦悩

がん全体の発生件数のうち15%を占める小児がんなど、絶対数が少ないがんは、薬がより深刻だ。

国立がんセンター中央病院小児科の牧本敦医師は「患者が少ないと、薬を金持ちも料金が小さいため薬の開発や承認を促すことに消極的。小児がんのために開発された薬はほとんどなく、大人の抗がん剤で効果が確認されたものを取り入れて治療するしかない」と話す。

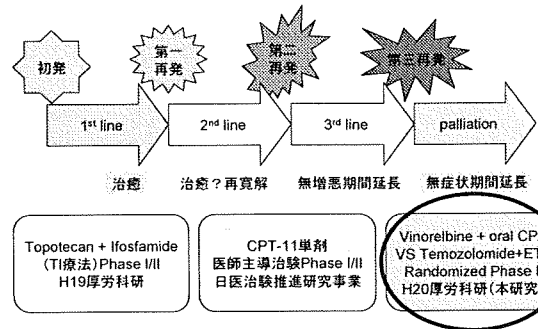
牧本医師の患者で、埼玉県産科の田中真入君(3)は保母は再発したがんと闘う患者の一人だ。元気に病室を走り回る姿は健康な子供と変わらないが、直視している現実には遠慮だ。

2歳の時に小児特有のがん「神経芽腫」が見つかり、今年2月、左胸の骨に転移が発見された。「難しい治療になる」。地元で医療機関では症状緩和中心の治療も勧められたが、治る可能性を信じ国立がんセンターに転院した。

母親(32)は日本の現状が堪えられず思えてならない。「効果が見込める薬があるのに使えないなんておかしい。せめて死に向き合う病室くらいならいいのではないか」

真入君は現在ほど種類の承認薬を使って治療を行っているが、次に使える承認薬は日本にはない。

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(適応薬および準適応薬)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2レジメン(VNR-CPA, TMZ-VP16)のいずれから始めた場合により長期的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

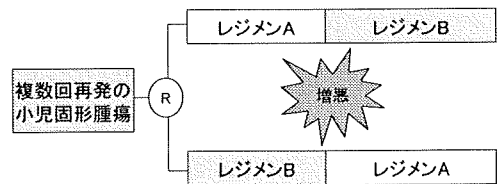
secondary endpoints: 無増悪生存期間、最終増悪までの期間、治療中止までの期間、最良奏効割合、非過院・非入院期間、在宅期間、有害事象発生数、重篤な有害事象発生割合

対象疾患

治療開発の早期では、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、横紋筋肉腫、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、肝細胞性腫瘍

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

- 2010年1月にプロトコルおよび附随資料を配付し、IRB承認施設から症例登録を開始。

業績

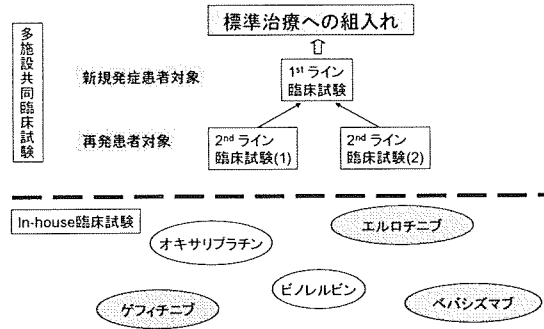


Dear Dr. Esato (研究協力者: 斉藤真梨)

On behalf of the Scientific Program Committee of the American Society of Clinical Oncology, thank you for submitting your abstract for consideration at the 2010 ASCO Annual Meeting. The meeting will be held June 4 - 8, 2010 at the McCormick Place Convention Center in Chicago, Illinois. This year, we received over 5,100 abstracts which were reviewed by our Scientific Program Committee and ASCO Leadership. It is pleased to inform you that your abstract was selected to be presented as part of the Scientific Program in the Trials in Progress Poster Session.

Abstract Control Number: 35605
 Permanent Abstract ID: TP3338
 Abstract Title: Randomized phase II study of two cisplatin sequences comprising vinorelbine/irinotecan and topotecan or tegesepide in recurrent or refractory solid tumors in children and young adults.

In-house臨床試験に基づく治療開発



難治性/再発小児がんに対する Bevacizumab + Irinotecan 併用療法 Pilot試験 (研究分担者 原 純一)

- 抗VEGF抗体であるBevacizumab(アバステン®)
 - 腫瘍への栄養血管新生を阻害することで抗腫瘍効果を発揮
 - 抗がん剤の腫瘍内到達度を上げる効果も期待
 - 成人がん(大腸癌、小細胞癌、乳がん、悪性神経鞘腫)で効果あり
 - 小児がんも効果が期待され、米国で臨床試験中(脳腫瘍)
 - 嘔気や骨髄抑制など、QOLを下げる副作用が少ない
- 平成21年度に本Pilot試験施行(大阪市立総合医療センター)
 - 第I相試験の第1コホートが終了
 - 評価可能6例中、2例でDLT⇒第2コホートへ
 - 抗腫瘍効果の見られた症例あり
- 本試験の結果を基に高度医療評価制度へ申請 ⇒「高度医療」としての多施設共同第II相試験へ

海外からのエビデンスはこれから
 難治性/再発患者さんの期待が高い

患者さんのニーズにあった臨床試験 国内外へ発信できる試験

再発小児固形がんに対する gefitinib (Iressa®) + irinotecan 併用療法 (I²療法) のパイロット試験 (研究協力者 河本博)

施行施設: がん・感染症センター駒込病院
 対象: 1-40才未満の再発小児固形がん(原発性脳腫瘍を含む)。Irinotecan使用歴なし

症例	年齢	診断	DLT	有害事象	奏効	総行コース数
1	35	Glioblastoma (大脳広範囲)	なし	G2 下痢、嘔気、嘔吐 G3 好中球減少 G2 血小板減少 G1 貧血	画像上的変化なし 治療終了後は退院して経過観察、活動性は上昇	2コース
2	13	Osteosarcoma (左大腿遠位原発、多発骨転移、第一胸椎転移、左脛内転移)	あり	G3 下痢、嘔気、嘔吐 G4 貧血、血小板減少 G3 好中球減少 G2 発熱性好中球減少 G2 腹痛出血	2コース後の画像上は増悪傾向+でSD 脱水消失、疼痛増悪なし	7コース
3	24	Glioblastoma (左側頭葉〜後頭葉に広範囲)	なし	G1下痢、嘔気、嘔吐 G1頭痛	画像上は徐々に増大。臨床的には一度頭痛消失	4コース

対象とする患者数が少数である場合の臨床試験デザインの開発 (研究分担者 森田智視)

小児がんのような対象患者数が少ない疾患領域

- 小規模試験、必要症例数登録まで長期間
- 新規の臨床試験デザインが必要

"ベイズ流アプローチ"に基づく試験デザイン開発

Morita et al. Evaluating the Impact of Prior Assumptions in Bayesian Biostatistics. Statistics in Biosciences (in press).

成人での試験データを事前情報として積極的に利用



転移性肉腫に対する塩酸ノギテカン併用アジュバント化学療法・大量化学療法の第III相試験

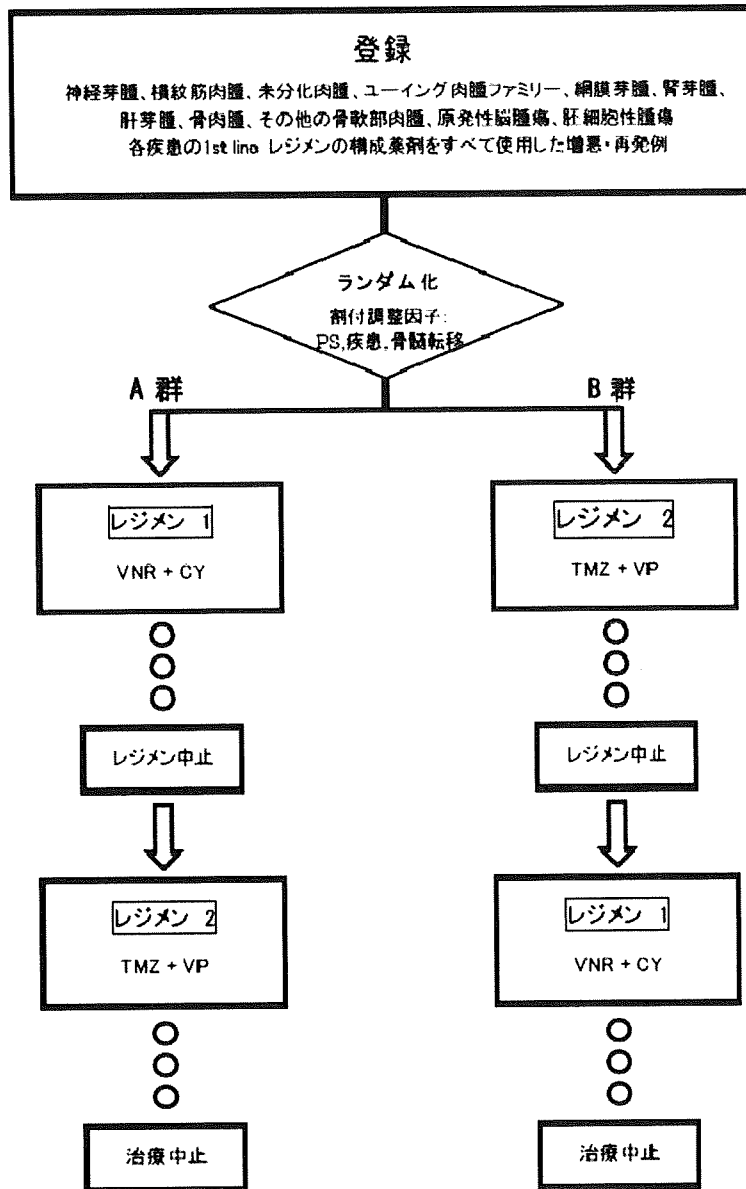
- 開始用量の設定、用量毒性カーブの推定、症例数の低減

本研究で行っている臨床試験のまとめ

	試験略称	症例数	参加施設	状況
1st	横紋筋肉腫高リスク (JRSG-HR)	37例	全国52施設	登録終了 追跡中
1st	ユーング肉腫限局性 (JESS04)	53例	全国32施設	登録終了 追跡中
2nd, 3rd	低侵襲性化学療法ランダム化第II相	44例	13施設	登録中
2nd, 3rd	ゲフィチニブ+イリノテカン	6-12例	駒込病院	登録中
2nd, 3rd	ペバシズマブ+イリノテカン	6-12例	大阪市立総合医療センター	登録中
1st	転移性肉腫ノギテカン大量化学療法	20例	10施設	計画中

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

1. シェーマ



2. 目的

増悪・再発後で既存薬（適応薬および準適応薬）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、外来治療可能な 2 レジメン（VNR+CY、TMZ+VP）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（選択デザイン）

primary endpoint： 全生存期間

secondary endpoints： 無増悪生存期間、最終増悪までの期間、治療中止までの期間
（1回目レジメン、プロトコル）、最良奏効割合、入院割合、
在宅割合、Patient Oriented Score、有害事象発生割合

3. 対象

- 1) 罹患している悪性腫瘍が、以下の疾患であることが組織学的に診断されている
神経芽腫、横紋筋肉腫、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、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍
- 2) 4歳以上30歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) 罹患している悪性腫瘍の状態に関して、以下のいずれかを1つ以上を満たす
 - ① 直近の画像検査（CT、MRI）において、少なくとも1つの腫瘍性病変が確認されかつそれが縮小傾向にない
 - ② 腫瘍と関連する症状が存在する
 - ③ 腫瘍の骨髄転移が確認されている
- 5) 14日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 6) 28日以内にニトロソウレアの投与歴がない
- 7) 21日以内に放射線照射の既往がない
（ただし21日から15日の間は緩和目的の放射線照射は許容する）
- 8) 14日以内に外科手術（開放生検を含む）の既往がない
- 9) Eastern Clinical Oncology Group（ECOG）のperformance status（PS）が0～2のいずれか
- 10) 臓器機能が保たれている
- 11) 長径8mm錠剤が内服できる
- 12) 成年の場合： 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
満16歳以上の未成年の場合： 試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている
満15歳以下の年齢の場合： 試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

4. 治療

割り付けられた群がA群であればレジメン1をB群であればレジメン2を開始する。レジメン中止規準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止規準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始規準をみたした後にA群であればレジメン2をB群であればレジメン1を開始し、レジメン中止規準を満たさない限り繰り返し治療を行う。いずれも外来治療とするが、各レジメンの1コース目は入院管理とする。G-CSFの予防投与はしない。

A群： レジメン1(VNR+CY) → レジメン2(TMZ+VP)

B群： レジメン2(TMZ+VP) → レジメン1(VNR+CY)

レジメン1： ビノレルビン(VNR) 30分静注+シクホスファミド(CY) 継続内服。VNRは25mg/m²/dをコース開始日をd1として、d1,8,15に静注する。CYは25mg/m²/dをd1-28内服する*。28日間を1コースとする。

レジメン2： テモゾロミド(TMZ) 内服+エトポシド(VP)内服。TMZは150 mg/m²/dをコース開始日をd1としてd1-5に内服*する。VPは50 mg/m²/dをd1-12に内服する。28日間を1コースとする。

5. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 約45例

予定研究期間： 登録期間2年、追跡期間1年、総研究期間3年

6. 参加施設

施設名(医療機関)	科名	役職	施設研究責任者	施設コーディネーター	年間登録数見込み
国立がんセンター中央病院	小児科	医長	牧本 敦	牧本 敦	4
日本大学医学部附属板橋病院	小児・新生児病科	部長	麦島秀雄	陳 基明	2
がん・感染症センター都立駒込病院	小児科	医員	河本 博	河本 博	2
埼玉県立小児医療センター	血液腫瘍科	副部長	康 勝好	康 勝好	2
国立がんセンター東病院	化学療法科	医長	長井俊治	長井俊治	2
静岡県立静岡がんセンター	小児科	部長	石田裕二	石田裕二	1
新潟県立がんセンター新潟病院	小児科	部長	浅見恵子	小川 淳	2
大阪市立総合医療センター	小児血液腫瘍科	部長	原 純一	原 純一	1
滋賀医科大学附属病院	小児科	助教	多賀 崇	板谷由紀子	1
鹿児島大学医学部附属病院	小児科	教授	河野嘉文	岡本康裕	1
愛知県がんセンター中央病院	整形外科	教授	杉浦英志	山田健志	1
兵庫県立こども病院	血液腫瘍科	部長	小阪嘉之	小阪嘉之	1
福島県立医科大学附属病院	小児腫瘍部門	教授	菊田 敦	山田陽子	1

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. 小児固形腫瘍の多施設共同臨床試験における精度向上と
施設負担軽減の為の方策
国立成育医療センター研究所 RI 管理室長 瀧本 哲也

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 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨

トポソメラーゼ I 阻害剤であるイリノテカン[®]は、既に種々の成人悪性腫瘍に対する保険適応を取得し、いくつかのがん種では標準治療の一端を担っている。小児悪性固形腫瘍においても有効性が報告され、我が国でも医師主導治験が行われたが、神経芽腫に対するがん種別の有効性については、個別的経験が集積されつつある段階である。過去にイリノテカンを臨床実践として投与した自験5症例を対象に、その疾患背景、有効性および安全性について、後方視的に解析した。全例とも過去に受けた強力な集学的治療には不応性であったか、一時的に反応した後に再増大または再発を来したものであった。イリノテカン少量連日投与の効果は、一過性または限定的であった。副作用として、造血器障害と下痢が見られたが対処可能であった。評価可能病変が消失した状態で地固め療法としてイリノテカン[®]を投与中に骨髄再発が顕在化した症例がある一方で、過去に受けた化学療法に対してほとんど反応しない状態に陥った症例でも、例え一過性であっても縮小効果を確認できた症例があることから、投与方法や併用療法の工夫によって、有効性の向上を図ることが可能であると考えられた。

はじめに

ハイリスク神経芽腫の治療成績向上を目指して、1985年度以来、厚生省・厚生労働省の補助金を獲得して多施設共同臨床研究が継続され、いくつかの世界的貢献が達成された。それまで、ハイリスク神経芽腫の長期生存率は10%未満であったものが、当時は抗がん剤として標準的ではなかったシスプラチンをfirst lineの化学療法レジメンに加えたことによって、30%以上に向上させることができた。現在、シスプラチンは、ハイリスク神経芽腫の中心的薬剤として国際的にその役割を評価され、採用され

ている。

1991年度からの研究では、エトポシド[®]を取り入れた化学療法レジメンを提案したが、その後2次がんのリスクが高まるという情報を得て、first lineの化学療法においては使用しないことに変更し、1985年研究の提案レジメンを基本骨格として継続し、その有効性を引き続き確認することができた。

1998年からの研究では、それまで経験を積んできたfirst lineの化学療法の用量増加を試みた。second lineの化学療法に、エトポシド[®]＋イホマイド[®]、または新規に開発されたイリノテカ

ンの単剤療法を提案した。自家造血幹細胞移植の際の前処置として、エトポシド+メルファレン+カルボプラチンの3剤併用レジメン(MEC療法)を提案した。以上、25年間の実績が、現在の神経芽腫グループ研究JNBSGの礎となっている。

神経芽腫の治療におけるイリノテカンの役割については、海外からいくつかの臨床試験の報告がなされている。日本では、厚生労働省の補助金による1998年研究で提案された98A3型、または毒性回避を目的にシスプラチンを減量した05A3型の化学療法レジメンが、初期治療として採用されることが多く、治療中再増大・不応性再発例を対象にsecond line治療としてイリノテカンを使用した場合の効果の参考にするための根拠には不十分である可能性がある。

臨床実践としてイリノテカンを使用した自験例について、後方視的に集計し、報告する。

A. 研究目的

神経芽腫の治療中の再増大・不応性再発症例に対するイリノテカンの有効性と安全性を評価することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

98A3、または05A3型の化学療法を基本骨格として初回治療を受け、治療中の腫瘍増大、または初回集学的治療終了後の再発例のうち、臨床実践としてイリノテカンを投与した5症例について調査した(表1)。

(倫理面への配慮)

親権者に対して、日常的な臨床実践として説明し、同意を得た。

C. 研究結果

5症例に対して述べ16回のイリノテカン併用レジメンが実施されていた。1998年研究で提案された $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 3$ 日間の投与方法を採用したのは、1回のみであった。本報告では、15コースの少量連日投与について検討した。

1コースあたりの連日投与日数は5-17日(中央値11日)、総投与量は50-390mg(中央値250mg)、1日あたり投与量は10-50mg/日(中央値27mg/日)であった。

併用薬剤として、シスプラチンが3コース、ビンクリスチンが3コース、テモゾロミドが3コース、シクロフォスファミドが1コース、カルボプラチンが1コース、イリノテカン単剤が4コースであった。3剤以上の併用療法はなかった。イリノテカン単剤4コースの内の1コースには放射線療法が併用された。

各コース前後の血清NSE値の変動を図1に示す。前値が明らかに異常高値で、投与後に減少したものが4コース、逆に増加したものが3コースであった。8コースは前後ともNSE値が $20\text{ng}/\text{ml}$ 以内で、治療効果判定の参考には使用できなかった。

症例4では、イリノテカン少量連日投与を地固め療法としても使用した。98A3型の集学的治療終了後に骨髄、リンパ節転移を来し、再度、98A3型の化学療法によって評価可能病巣の消失を得た。地固め療法として $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ のイリノテカンを初回コースとして11日間の連日投与、11日間の間隔において、第2コースとして12日間の連日投与を実施し、最終日にVCRを投与した。2コースを修了した後のMIBGシンチで、イリノテカン使用前には検出されなかった骨髄浸潤が確認された。

安全性の検討のため、治療関連毒性について検討した(表2)。イリノテカンに特徴的とさ

れる下痢については、1日の排便回数が1～11回(中央値4回)であったが、対症療法および一時休薬によって回復した。全例とも過去に非常に強力な集学的治療を受けてきたことを踏まえると、造血障害を始め、種々の臓器障害についても、対応可能な範囲に留まっていた。

D. 考察

明らかに活動性を有する治療抵抗性の病巣が存在する状態で投与した13コース中の4コースにおいて、NSEの低下が確認された。今後は、投与量や投与方法、併用療法について工夫を重ねることによって有効性の向上を期待することが可能であると考えられる。

上記、NSE値の低下が得られた4コースのその後を含めて、最終的には全症例とも病勢の進行・増悪に至った。3症例においては、その後、別の治療法を選択したが、2症例では終末期まで投与した。副作用は許容できる範囲であり、無投薬での自然経過と仮想的に比較すると、QOLを保った延命効果が得られた可能性が高いと推測された。

E. 結論

過去に非常に強力な集学的治療を受けた既往のある再増大・不応性再発神経芽腫の5症例を対象とした場合、イリノテカン少量連日投与の効果は、一過性または限定的であった。副作用として、造血器障害と下痢が見られたが対処可能であった。評価可能病変が消失した状態で地固め療法としてイリノテカンを投与中に骨髄再発が顕在化した症例がある一方で、過去に受けた化学療法に対してほとんど反応しない状態に陥った症例でも、例え一過性であっても縮小効果を確認できた症例があること

から、投与方法や併用療法の工夫によって、有効性の向上を図ることが可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

金子節子、金子道夫:ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫移植ヌードマウス腫瘍に対する CPT-11 の抗腫瘍効果

小児がん 47(1): 98-104, 2010

2. 学会発表

金子節子、金子道夫:神経芽腫移植腫瘍に対するcelecoxibとCPT-11の併用による抗腫瘍作用増強とアポトーシス関連タンパク発現 第25回日本小児がん学会(東京) 2009.11.27-29

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

表1. 対象症例

症例	年齢	性別	疾患背景	過去の治療歴
1	1歳	F	治療中原発巣増大	98A3型化学療法、ノギテカン他
2	2歳	M	治療中原発巣増大	98A3型化学療法他
3	4歳	M	不応性骨髄再発	98A3型化学療法、自家PBST、原発巣摘出・腎摘、術中放射線療法他、再発後05A3型化学療法+放射線療法、レチノイン酸
4	5歳	F	評価可能病変消失時の地固め療法および不応性再発	98A3型化学療法、自家PBST、原発巣摘出+放射線療法、再発後に化学療法+放射線療法
5	7歳	F	不応性骨髄再発	NBDL、自家PBST、放射線療法+原発巣摘出、再発後05A3型化学療法他

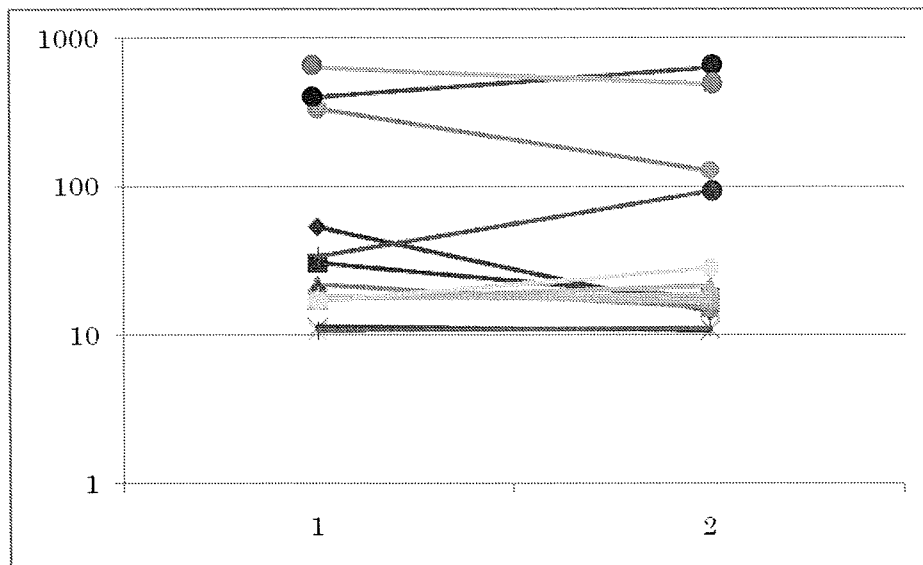


図1 少量連日イリノテカン療法前後の血清NSE値 (ng/ml)