

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科)

平成23年(2011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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牧本 敦

(国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科)

平成23年(2011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)
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	
国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科	牧本 敦
II. 分担研究報告	7
1. 適応外医薬品を用いた再発小児固形腫瘍に対する 低侵襲性外来治療ランダム化第II相試験	8
新潟県立がんセンター新潟病院小児科	小川 淳
2. 神経芽腫に対する国内外の治療開発状況	12
筑波大学人間総合科学研究科小児科学	福島 敬
3. 横紋筋肉腫に対する国内外の治療開発状況	19
慶応義塾大学医学部小児外科	森川 康英
4. 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	23
日本大学医学部小児科学系小児科学分野	麦島 秀雄
5. 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
6. 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
7. 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
8. 小児固形腫瘍に対する放射線治療の国内外の開発状況	51
国立成育医療研究センター放射線診療部	正木 英一
9. 小児固形腫瘍の患者由来検体を用いた基礎研究	59
国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部	大喜多 肇
10. 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
11. 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	70
国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究支援室	瀧本 哲也

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
IV. 研究成果の刊行物・別刷	75

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

国立がん研究センター中央病院

小児腫瘍科 科長

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 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

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、従来の成績と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 国立がん研究センター中央病院
上野 直人 MD Anderson がんセンター

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、希少かつ多様な病態を持つがん種を含み、再発後も適切な

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療の情報共有、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
 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、研究分担者の小川、研究協力者の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、本試験概要については、研究分担者の小川の報告書に記載した。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。本臨床試験概要は、研究分担者の森田の報告書添付資料として掲

載した。

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、4 症例を登録し、臨床的な改善例を経験したものの、消化器毒性を中心とした有害事象のため、さらなる開発は断念した。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。

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. Makimoto A, et al.
An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors.
2010 ASCO Annual Meeting. June

4-8, 2010, Chicago, USA.

2. Kawamoto H, Makimoto A, et al.
Dose-finding study by continuous reassessment method (CRM) for topotecan (TT) in combination with ifosfamide (IF) as a second line therapy for pediatric solid cancer: preliminary report of phase I/II study.

2010 ASCO Annual Meeting. June 4-8, 2010, Chicago, USA.

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.

4. 牧本 敦, 他.

「肉腫ホットライン」電話相談からみた肉腫診療の問題点の検討. 日本小児がん学会, 2010年12月17~19日, 大阪.

5. 牧本 敦, 他.

小児血液・悪性腫瘍領域の臨床研究と治療開発. 日本小児科学会, 2010年4月23~25日, 盛岡.

[論文発表]

1. Araki Y, Makimoto A, et al.
Secondary Neoplasms After Retinoblastoma Treatment: Retrospective Cohort Study of 754

- Patients in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2010. [in press]
2. Watanabe A, Makimoto A, et al. Metastatic Wilms' tumor in an adolescent successfully treated with multimodal pediatric therapy. *Pediatr Int.* 2010;52(5):836-8.
 3. Momota H, Makimoto A, et al. Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(3):577-9.
 4. Kimura T, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(5):327-334.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

1. 適応外医薬品を用いた再発小児固形腫瘍に対する
低侵襲性外来治療ランダム化第Ⅱ相試験
新潟県立がんセンター新潟病院小児科 小川 淳
2. 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小児科学 福島 敬
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 小児固形腫瘍に対する放射線治療の国内外の開発状況
国立成育医療研究センター放射線診療部 正木 英一
9. 小児固形腫瘍の患者由来検体を用いた基礎研究
国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部 大喜多 肇
10. 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
11. 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
国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究支援室 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 「適応外医薬品を用いた再発小児固形腫瘍に対する
低侵襲性外来治療ランダム化第 II 相試験」

研究分担者 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 小児固形腫瘍に対して適応のない 3 剤、テモゾロミド、ビノレルピン、エトポシド(経口製剤)を用いた再発例に対する低侵襲性外来治療の開発を計画した。ビノレルピン+経口シクロホスファミド及びトモゾロミド+経口エトポシドの 2 つのレジメンをどちらから先に開始した場合により長期の生存が得られるかをランダム化第 II 相試験で検討している。全国の小児がん診療 14 施設が参加しすべての施設で倫理審査委員科の承認が得られている。2010 年 1 月より試験を開始して 2011 年 1 月末までに 14 症例が登録された。

A. 研究目的

小児がんは約 75%が長期生存するが、進行例および再発例の予後は非常に悪い。新規薬剤に対する患者ニーズは大きい。小児固形腫瘍に対する抗腫瘍薬の国内企業治験は実施されたことはなく 1980 年代から使用薬剤に変化はない。そのため初期治療の開発にも支障を来している。本分担研究では、欧米で小児固形腫瘍再発・初発時薬剤として使用されており、2004 年の米国臨床腫瘍学会で米国食品医薬品局が承認を急ぐべきとしたテモゾロミド (TMZ)、ビノレルピン (VNL) を対象に本邦での小児固形腫瘍の薬剤開発および実地臨床への導入方法の確立に取り組むことにした。

TMZ と VNL は実地臨床ではどち

らも 3rd line 治療として重要な薬剤で、本研究では欧米でも未開拓である緩和的外来治療の開発の中で国内エビデンス確立を目指している。

B. 研究方法

1) 試験タイプ：

ランダム化第 II 相試験 (選択デザイン)。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：ビノレルピン (VNL)+シクロホスファミド (CY)、テモゾロミド (TMZ)+エトポシド (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。

2) 評価項目：

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、プロトコール）

最良奏効割合

非通院・非入院期間

在宅期間

Patient Oriented Score

有害事象発生数

重篤な有害事象発生割合

有害事象によるレジメン中
止数

3) 予定登録数と研究期間：

予定登録数：約 45 例

登録期間：2 年

追跡期間：1 年

総研究期間：3 年

4) 治療方法

割り付けられた群が A 群であればレジメン 1（VNL+CY）を B 群であればレジメン 2（TMZ+VP）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

5) 倫理面への配慮：

「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。また小児に対しての試験であるため以下を配慮した。

① 試験説明および同意について：
同意については上記倫理指針に従い、成年については本人同意、16 歳以上の未成年については本人及び保護者同意、16 未満については保護者同意を文書でえるとした。本研究では文書での説明が適切ではない 16 歳未満についてアセント文書については作成しないが、治験促進センターが提供する臨床試験一般についての説明ツールなどを積極的に用いるようにグループ内へ周知している。

② 侵襲等について： 臨床薬理試験参加の場合を除き、安全性確認が可能な最低限の採血回数となるように実施計画している。また臨床薬理試験の際にも痛み軽減の方法についてグループ内で検討している。

個人情報管理については以下の配慮を行った。医療機関外に提出する個人情報は、提出先を NPO 法人小児

がん治療開発サポート (SUCCESS) のみとし、情報を提出する責任者を医療機関単位におくことで、情報の流れについて制限を設けている。また使用する個人情報も登録時のカルテ ID と生年月日など個人同定を確実にする必要最低限とし、原則として登録時以外は NPO 法人が発行する登録番号とする。

その他の安全性対策として日本臨床腫瘍グループ (JCOG) にならい、有害事象報告を義務づけていて、モニタリングの他、データマネージャーからの治療進捗確認を 1 ヶ月半から 2 ヶ月に 1 回以上は施行することにしてはいる。

C. 研究結果

1) 倫理審査状況

2011 年 1 月の段階で参加 14 施設すべての倫理審査委員会の承認が得られている。

2) 症例概要

2010 年 1 月より登録が開始されたが、2011 年 1 月 31 日の段階で 14 例の登録がされている。2010 年 11 月 30 日までに登録された 10 例の解析では男 5 例、女 5 例であった。また年齢は、3-10 歳は 2 例、11 歳-20 歳は 3 例、21 歳-30 歳は 5 例であった。登録例の組織型は横紋筋肉腫 1 例、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 3 例、骨肉腫 3 例、その他の軟部肉腫 1 例、

胚細胞性腫瘍 1 例、原発性脳腫瘍 1 例であった。

D. 考察

両レジメンとも本邦では小児固形腫瘍に対して未検討の併用化学療法であったが臨床試験下に評価することに対して各施設の倫理委員会から承認が得られた。現時点では有効性、安全性とも評価段階にないため試験結果の検討は出来ない。来年度以降引き続き検討を行う予定である。

E. 結論

TMZ、VNL とも欧米では横紋筋肉腫のファーストラインの治療で有効性が検討されているなど、小児がん治療に不可欠な薬剤であるとの評価が定まりつつある。本試験により両薬剤の国内エビデンスを確立することにより新規標準的治療の開発にも大きな貢献が可能と考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

学会発表

M. Saito, H. Kawamoto, A. Ogawa, S. Saji, A. Makimoto.

Randomized phase II study of two cross-over sequences comprising vinorelbine/cyclophosphamide (R1)

and temozolomide/etoposide (R2) in
outpatient setting for relapsed or
refractory solid tumors in children
and young adults

2010 ASCO Annual Meeting

J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl;
abstr TPS328)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

該当無し。

神経芽腫に対する国内外の治療開発状況

研究分担者 福島 敬 筑波大学大学院人間総合科学研究科小児科学

研究要旨

神経芽腫に対する新規治療開発は、高リスク群の場合、薬物療法の進歩に負うところが大きい。従来使用してきた薬剤の使用法・併用療法の工夫、新たに開発された薬剤の導入、および支持療法の開発等の要素が互いに補完して成果を挙げてきた。有効性を高める工夫として、同じ種類の薬剤を用いても、1回ごとの投薬量を増やすことによって治療強度を上げる努力が行われてきたが、数年来、1回ごとの治療強度を弱めても治療間隔を可能な限り短くすることによって治療密度を上げる手法が採用されるようになってきた。一方、ある新規薬剤について、臨床試験で有効性が確認される前の段階では、臨床実践として適応外使用をおこなう機会がある。このような経験の集積が、前方視的臨床試験の動機づけになることもある。われわれの経験として、集学的治療を行った後で不応性再発状態に陥った神経芽腫の2症例に対して、塩酸ノギテカン（トポテカン）とシクロフォスファミドの併用療法（TC療法）を行って、一定の有効性が確認できた。海外では、神経芽腫に対する初回治療として塩酸ノギテカンを含む併用療法の臨床試験が行われ、有効性が確認されている。一方で、分子標的療法のような、より特異的な効果を有する薬剤が応用されつつある。当初、急性前骨髄性白血病の特効薬として中国の研究者から提示されたall trans retinoic acidは、非常に大きなインパクトを与えたが、その応用編として13-cis retinoic acidによる神経芽腫分化誘導療法の有効性を示す研究成果が1990年代後半以降、欧米の複数の研究者によって報じられた。次のステップとして、2010年には、Children's Oncology Groupから、抗GD2モノクローナル抗体とGM-CSFおよびIL-2の併用による免疫療法が、有意差を持って無増悪生存率を高めると報告された。この報告では、臨床試験の対象を寛解導入化学療法、局所療法（手術・放射線照射）および自家骨髄移植が終了した後に、活動性病巣が消失した症例のみを対象として実施された。すなわち、第1選択の集学的治療で十分な効果を得られなかった症例を除外したことに、試験デザインの工夫がある。学術的に抗GD2抗体療法の有効性を示すには、もっとも合理的なデザインであったと言える。この治療が高リスク群神経芽腫全体、または他のリスク群を対象とした場合に、どのくらいの有意差を得ることができるのか、情報収集と客観的な評価が必要であると同時に、種々方面からの期待に応えるべく、全地球的基盤の上に治療開発を継続する必要がある。

A. 研究目的

1. 塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた臨床実践例を検討し、その有用性を評価する。
2. 内外の治療開発状況を整理し、今後の臨床研究の方向付けを行う。

B. 研究方法

1. 臨床実践の自験例について臨床的検討を行い、有効性及び安全性を評価する。
2. 神経芽腫の治療開発に関する情報を収集し、将来に向けた課題を抽出する。

C. 研究結果

1. 塩酸ノギテカンの実践的使用症例の検討。

【症例1】5歳5か月 男児

【治療経過】

1歳1か月発症、左副腎原発神経芽腫（poorly differentiated, favorable histology, INSS Stage3、*N-myc*増幅なし）。寛解導入化学療法＋腫瘍摘出＋術中放射線照射

（12Gy）に続いて、Hi-MEC＋自家末梢血幹細胞移植を施行し、初回治療を終了。

2歳8か月；第1再発（局所）。多剤併用化学療法、放射線療法（陽子線）41.4 Gy実施後、13-cis-レチノイン酸の内服を継続。

4歳7か月；第2再発（骨髄、左腋窩リンパ節）。イリノテカンを含む化学療法を計9コース、腋窩リンパ節切除術施行。

5歳4か月；大量MIBG療法施行。

治療後からNSE上昇、骨髄浸潤が顕在化。

5歳5か月；CPA＋塩酸ノギテカン（TC）療法を開始。

【症例2】8歳2か月 女児

【治療経過】

5歳6か月発症、左縦隔原発神経芽腫（poorly differentiated, unfavorable histology, INSS Stage4、*N-myc*増幅なし）。

化学療法、MEC＋自家末梢血幹細胞移植、放射線照射（30.6Gy/19.8Gy）、胸部原発巣全摘術

を施行し、初回治療を終了。
6歳11か月、第1再発（骨髄）。イリノテカン、
CBDCAなどを使用した化学療法5コース施行。
7歳7か月、大量MIBG療法を5か月間隔で2回施行。
一時、complete responseを得たが、第2回治療
終了後からNSE上昇。
8歳2か月、CPA+塩酸ノギテカン（TC）療法を開始。

投薬スケジュールは、エンドキサン 65~80
mg/m²/日+ ハイカムチン 0.75mg/m²/日（days
1~5）をそのまま、または適宜減量して使用
した。

上記2症例の治療歴について表1に示す。
両例ともに自家PBSCTを含む非常に強力な集学的
治療を受けた後の再発・不応性であった。投
薬歴にはイリノテカン（CPT-11）も含まれるが、
薬効分類上は、塩酸ノギテカンと同様のメカニ
ズム（トポイソメラーゼI阻害剤）で効果を発
揮する薬剤である。

2症例とも既に造血障害は高度で、抗がん剤
非投与時でさえ汎血球減少状態であったため、
特に感染対策を積極的に行った。

有効性を評価するために、各TCコース前後で
の血清NSE値の推移を図に示す。2症例とも全
例で良好な低下を確認できた。

安全性を評価するために、特に注視した点を
表2に示す。既に存在していた骨髄障害は、先
行治療と神経芽腫骨髄浸潤との影響であると考
えられる。生化学検査上は臓器障害を示す所見
はなかった。

2. 治療開発状況

我が国においては、日本神経芽腫研究グルー
プJNBSG（初代会長が金子道夫 元筑波大学教
授、現在の第2代会長が池田均 獨協医科大学
教授）が標準治療確立に向けて臨床試験を着々
と進めているところである。従来の厚生省、厚
生労働省班研究の成果を踏まえて、1980年代以
降、高リスク神経芽腫に対して我が国で広く使
用されてきた併用療法（VCR+THP-ADR+CPM+
CDDP）を中心に据えて、自家造血幹細胞移植、
手術療法、および放射線療法を加えた治療ス
ケジュールの臨床試験（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、研究代表者が熊谷昌明医師（国立成育医療
研究センター）、登録開始日が2007年3月1日、
50症例の登録がなされ、登録終了日が2009年2
月28日、追跡終了予定が2012年2月28日である。
今後の臨床試験のエンドポイントの比較対象
（標準）となるものである。

時期を重ねてに行われたパイロット研究（進
行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法
を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画の
早期第II相臨床試験）は、自家造血幹細胞移
植を含む全身化学療法を先行させて、局所療法
（手術療法および放射線療法）を最後に行う治
療スケジュールの実施可能性を確認するため
に行われた。研究代表者が麦島秀雄教授（日本大
学）、登録開始日が2006年6月27日、11症例が
登録され、登録中断日が2008年2月2日、観察期
間終了が2009年10月11日であった。この治療ス

ケジュールは、次期の高リスク群神経芽腫の臨
床試験にほぼそのまま反映された。

現在進行中のJNBSG臨床研究には、以下の3つ
がある。（1）高リスク神経芽腫に対する遅延
局所療法 第II相臨床試験、代表者は麦島秀雄
教授（日本大学）、平成23年 2月 3日登録開
始、予定登録患者数 69。（2）IDRF（Image
Defined Risk Factors）に基づく手術適応時期
の決定と、段階的に強度を高める化学療法によ
る神経芽腫中間リスク群に対する第II相臨床試
験、代表者は家原知子 京都府立医科大学講師、
平成22年11月11日登録開始、予定登録患者数73。

（3）IDRF（Image Defined Risk Factors）
に基づき手術 時期の決定を行う神経芽腫低リ
スク群の観察研究、代表者は田尻達郎九州大学
准教授、平成22年8月31日 登録開始、予定登録
患者数60、である。

JNBSGではICE療法（ifosfamide+etoposide+
carboplatin）を部分的に組み込み、自家造血
幹細胞移植の前処置にbusulfan+melpharanを
使用する高リスク群神経芽腫対象の臨床試験が、
松本公一医師（名古屋第一赤十字病院）を研究
代表者として計画されている。

海外で有効性が検証されている新規薬剤には、
13-cis retinoic acid (RA)と、抗GD2モノクロー
ナル抗体とがある。図2および図3に示すよ
うに、既に欧米では複数の臨床試験によってそ
の有効性が報じられた。図2のCOGからの報告
を詳細にみると、自家骨髄移植群では追跡期間
6年以上になるとRA群のevent free survival
は、非RA群に近づいてしまうが、over all
survivalは両群の差は保たれることが示されて
いる。図4は、抗GD2モノクローナル抗体とGM-
CSFおよびIL2との併用による免疫療法を、RA療
法に加えることの有効性を示す報告から引用し
たが、この治療方法に関する原著論文は現時点
では1編のみである。これらの臨床試験（図2
-図4）は、その対象を自家骨髄移植実施後に
神経芽腫制御状況が良好な集団を抽出して行っ
たものであり、それまでの治療で効果が不十分
な症例は除外されている。生存曲線も移植後の
期間で示されているものである。

神経芽腫の一部にはALK遺伝子の異常が関与
していることをわが国の研究者が報告したが、
ALKに対する分子標的療法薬が、海外では肺癌
に対して用いられ始めている。この薬剤の神経
芽腫に対する治療効果も短期間で検証して行く
べき課題である。

その他にも、第1相臨床試験レベルで、治癒
を目指す標準治療への発展を目標として工夫さ
れているもの、治療反応不良例に対する病勢制
御を目標とするもの等、非常に多くの治療方法
が検証対象に挙がっている。

D. 考察

TC療法は、自験例の分析結果を踏まえると、
既に相当量の化学療法（塩酸ノギテカンと同じ
トポイソメラーゼI阻害剤であるirinotecan
を含む）、放射線療法、手術療法を受けてきた
後に不応性再発状態に陥った場合でも、問題と
なるような他の臓器障害を生じることなく、病

勢の進行の制御と、おもに造血障害を中心とする治療毒性とを調整しながら使用できると考えられる。

表3に示すように、既に海外では再発神経芽腫を対象とした塩酸ノギテカン単剤または併用療法として使用する複数の臨床試験の結果が報告されている。1編のみであるが、初回診断神経芽腫症例を対象とした併用療法の有効性の報告もある。わが国において本研究班では、塩酸ノギテカンとイホマイドの併用療法の臨床試験を実施し、適応拡大に向けてエビデンスを構築中である。

JNBSGで検証しようとしている我が国オリジナルの治療スケジュール「遅延局所療法」は、自家造血幹細胞移植を含む化学療法を全て終了してから、局所療法（外科療法+放射線療法）を実施するものである。化学療法を反復する途中に局所療法を挟む世界標準のスケジュールと比較した場合、化学療法の治療密度を高められる可能性がある。一方で、原発巣の摘出および放射線療法を遅らせることにより、原発巣の増大や、原発巣に由来する新規遠隔転移病巣が生じる可能性が危惧される。これを検証する目的で、臨床試験を全国展開しているところである。更に、海外で部分的に有効性を確認されているRAや抗GD2モノクローナル抗体が、JNBSGの治療スケジュールを受ける症例にも有効なのか、初期治療が不十分な症例の救済療法としての効果を期待できるのか、更には、中間リスク群、低リスク群の化学療法の治療関連毒性軽減のために利用できるのか、今後の検討課題である。

塩酸ノギテカン等の薬剤を、神経芽腫の標準治療にどのように組み込むべきかも早急に第2相レベルの臨床試験を準備する必要がある。

E. 結論

1. 塩酸ノギテカン、神経芽腫の第1線化学療法に組み込むことによって治療成績の向上に寄与できる可能性がある。
2. JNBSGが中心となって、従来の薬剤の使用方法を工夫する臨床試験と並行して、新規薬剤を導入するための臨床試験を計画・実施してゆくことが望まれる。
3. わが国で確立した治療技術を海外に発信することにより、世界の神経芽腫患児の生存率およびQOLの向上に貢献する責務を有する。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 穂坂翔、福島敬他。神経芽腫再発難治例に対する塩酸ノギテカン併用臨床実践の効果について。第52回日本小児がん学会。2010年12月、大阪。

2) 金子道夫、福島敬。神経芽腫治療の進歩と今後の展望。第52回日本小児がん学会。2010年12月、大阪。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当事項なし。

2. 実用新案登録 該当事項なし。

3. その他 該当事項なし。

表 1 TC療法実施例の初診時診断とその後を受けた治療内容

	症例1	症例2
初発時診断	poorly differentiated, favorable histology, INSS Stage3、 <i>N-myc</i> 増幅なし	poorly differentiated , unfavorable histology, INSS Stage4、 <i>N-myc</i> 増幅なし
薬剤総投与量	VCR 15.0 mg/m ² CPA 13900 mg/m ² THP 395 mg/m ² CDDP 600 mg/m ² CBDCA 3450 mg/m ² CPT-11 1800 mg/m ² L-PAM 200 mg/m ² VP-16 800 mg/m ² DTIC 1250 mg/m ² PBSCT	VCR 16.5 mg/m ² CPA 13200 mg/m ² THP 191 mg/m ² CDDP 620 mg/m ² CBDCA 2388 mg/m ² CPT-11 1170 mg/m ² L-PAM 200 mg/m ² VP-16 800 mg/m ² PBSCT
放射線量	術中照射： 12.0 Gy 陽子線： 41.4 Gy/23Fr	原発巣： 30.6 Gy/17Fr, 大腿： 19.8 Gy/11Fr, 仙骨： 19.8 Gy/11Fr
その他	大量MIBG療法	大量MIBG療法 (2コース)

図 1 有効性の評価：TC療法前後の血清NSE値の変化

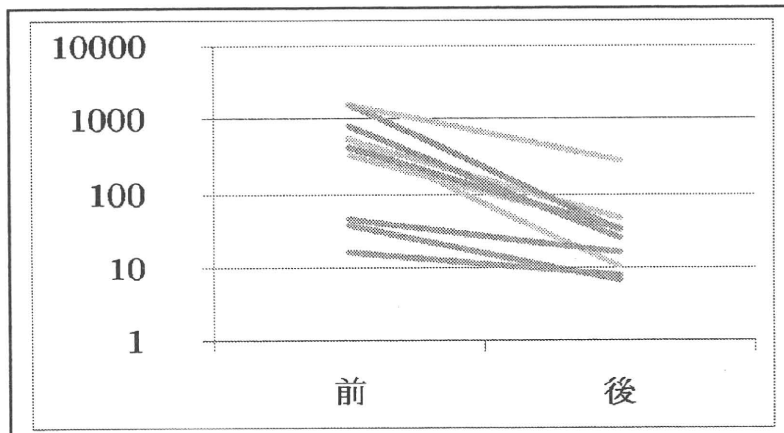


表2 安全性の評価：TC療法中の主な有害事象

コース		WBC	ANC	Hb	Plt	ALT	CK	Cr	感染症
		/ μ L	/ μ L	g/dL	($\times 10^3$) / μ L	IU/L	IU/L	mg/dl	
		最低値				最高値			
症 例 1	1	200	9	6.3	1.5	97	211	0.50	
	2	100	8	6.2	1.1	54	387	0.54	CRP 10.7
	3	100	0	4.4	1.6	42	403	0.56	CRP 15.5
	4	200	10	5.2	1.0	59	703	0.52	
症 例 2	1	200	8	6.8	1.5	74	144	0.33	
	2	200	38	6.1	0.3	120	230	0.33	CRP 5.7
	3	300	10	6.1	1.1	85	81	0.34	
	4	300	10	6.5	1.2	61	30	0.42	
	5	0	0	4.4	1.6	75	41	0.36	肺膿瘍 敗血症
	6	0	0	6.3	1.9	114	35	0.36	肺膿瘍

表3 小児がんまたは神経芽腫に対する塩酸ノギテカン併用療法の第2相以降臨床試験の報告

	Design, size	Arm	Results
Saylor et al. J Clin. Oncol 2001	Phase 2 recurrent or refractory solid tumors; 91人	Topotecan + CPA	CR+PR 45%
Kretschmar et al. J Clin Oncol Oct. 2004	Phase 2 Metastatic neuroblastoma 100人	1. Topotecan 2mg/m ² *5d 2. Topotecan 0.75mg/m ² +CPA250mg/m ² *5d 3. Paclitaxel	CR+PR+MR; 1) 67%, 2) 76%, 3) 25%
Simon et al. J Can Res Clin Onc 2007	Phase 2 Refractory or relapsed neuroblastoma 44人	Topotecan + CPA + VP16	\geq PR; 19人 (61%)
London et al. J Clin Oncol 2010	Phase 2 Refractory or relapsed neuroblastoma 119人	1) Topotecan+CPA 2) Topotecan	\geq PR; 1) 32%, 2) 19% 3yPFS; 1) 15%, 2) 4%
DeLoris et al. Eur. J Can 2010	Phase 2 Newly diagnosed high-risk neuroblastoma 35人	Topotecan, HD-CPA, IFO, CBDCA, VP16	\geq PR; 29人 (85%)