

201332024A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(がん関係研究分野)

<研究課題名>

難治性神経芽腫に対する IL2、CSF 併用 ch14.18
免疫療法の国内臨床開発

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 原 純 一

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

難治性神経芽腫に対するIL2、CSF 併用 ch14.18 免疫療法の国内臨床開発

大阪市立総合医療センター 原 純一 …………… 5

II. 分担研究報告書

1. 研究の計画立案

国立がん研究センター 河本 博 …………… 11

国立がん研究センター 渡邊 協孝 …………… 14

2. 免疫解析の立案と測定実施

国立がん研究センター 平家 勇司 …………… 14

3. 研究実施計画における試験デザイン調整

神戸大学医学部附属病院 吉村 健一 …………… 16

4. 研究実施計画における臨床薬理試験調整

東京女子医科大学病院 木村 利美 …………… 18

5. 治験の実施

九州大学医学研究院 田口 智章 …………… 21

6. 治験の実施

東北大学病院 笹原 洋二 …………… 24

7. 小児がん拠点病院における医師主導治験の実施体制の確立

国立成育医療研究センター臨床研究センター 瀧本 哲也 …………… 28

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

なし

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野)
総括研究報告書

難治性神経芽腫に対するIL2、CSF併用ch14.18免疫療法の国内臨床開発
(H25-実用化(がん)-一般-004)

研究代表者 原 純一 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科部長 副院長

研究要旨：抗GD2キメラ抗体であるch14.18にGM-CSFとIL2製剤であるaldesleukinを併用する難治性神経芽腫を対象とした免疫療法をわが国で再現するため、M-CSF、G-CSFで国内未承認薬であるGM-CSFの代替あるいはそれ以上のADCC活性が得られるか、またaldesleukinが国内製剤であるteceleukinに置換可能であるかを検証し、国内実施可能なch14.18免疫療法の国内導入が目的である。医師主導治験として第I相でこれら4剤の用量探索とレジメン実行可能性の検証、第IIa相で治療実行可能性を検証する計画で、それぞれ12-18例と16例の登録を予定している。治験届け提出はすでに完了しており、9月の研究採択を受け、10月に症例登録を開始したが、2月末までにM-CSFレジメンの症例登録が完了した。これまで順調に試験は進捗しており、4月にはM-CSF、IL2、ch14.18の推奨用量が決定される見込みである。来年度は残り、G-CSFレジメンの用量決定を行われれば、すべての薬剤の推奨用量が決定され、7月ごろまでには、第I相試験の登録が完了する見通しである。

A. 研究目的

本研究の目的は、高リスク神経芽腫に対して、米国標準である抗GD2抗体ch14.18を用いた免疫療法を国内に導入することである。非常に高い有効性が証明されたこの米国レジメンは中心薬剤ch14.18とIL2製剤、rGM-CSFの3剤併用療法である。3剤とも国内未承認で、米国レジメンの国内導入は不能に近い。治験薬提供者を確保できたch14.18を軸に、免疫増強としてIL2国内製剤、M-CSFもしくはrG-CSFを用いて、米国開発経緯を生かしながら、国内独自免疫療法を開発しながら国内導入する。

B. 研究方法

米国エビデンスを利用した国内免疫療法レジメンの開発を行うにあたり、米国レジメンで用いられたGM-CSFと同様のADCC活性増強効果の再現を目指し、本試験では国内で販売されているM-CSFとG-CSFを組み込んだレジメンで検証を行うこととした。

臨床効果とADCC活性でどちらか優れたサイトカインを選択し、次期に予定されている第IIb相試験で検証する予定とした。

本治験では、米国レジメン(全5コース)のGM-CSFをM-CSFまたはG-CSFに、rIL-2製剤であるaldesleukinを国内製剤であるteceleukinに置換したレジメンを用い、第I相でch14.18、teceleukin(rIL2製剤)、mirimostim(M-CSF製剤)、filgrastim(rG-CSF製剤)用量探索とレジメン実施可能性を検証し、第IIa相では治療実行可能性を検証することとした。ともに薬物動態試験および抗ch14.18抗体と本試験のPOCであるADCC活性の測定を含む。なお、予定された5コースを超えて7コースまでの継続を可とすることでコース数の増加も検討する。本試験の概要は以下の通り。

1) 第I相試験

対象：再発神経芽腫 12-18例

試験デザイン：M-CSFまたはG-CSFと

ch14.18 の併用療法である CSF レジメン、teceleukin と ch14.18 の併用療法である IL2 レジメンそれぞれのレジメンの 1 コース目の DLT の有無に従って推奨用量を決定する。teceleukin のみを 3+3 増量デザイン、他の 3 剤を 3+3 減量デザインにて用量決定を行う。

主要評価項目：M 療法、G 療法での CSF レジメン、IL2 レジメン 1 コース目での用量制限毒性 (DLT) の有無

副次的評価項目：(第 II 相も同じ)

M 療法、G 療法それぞれのレジメン毎の有害事象プロファイル

CBR、奏効割合、無病生存期間、無病増悪生存期間、生存期間

ch14.18、teceleukin の体内薬物動態、投与量との関係

ADCC 活性測定

抗 ch14.18 抗体 (HACA: human antichimeric antibody) の産生割合

投与方法：(第 II 相も同じ)

CSF レジメンと IL2 レジメンを交互に計 5 コース行う (1 コース 28±4 日)

CSF レジメン:M-CSF または G-CSF を day1-3、day4-7、day8-14 に投与。ch14.18 を day4-7 に投与。

IL2 レジメン: teceleukin を day1-4、day8-11 に投与。ch14.18 を day8-11 に投与。

DLT 定義概略: Grade4 (CTCAE) の有害事象、Grade3 の非血液毒性、Grade2 の肺臓炎、Grade2 以上の末梢性ニューロパチー、死亡
第 IIa 相試験

対象：再発神経芽腫およびハイリスク初回治療寛解例 4-10 例

試験デザイン：I 相で確認した用量・用法で G 療法、M 療法それぞれの全 5 コースの

実行可能性を確認。第 I 相での同用量の症例を 8 から引いた残りの症例数を追加コホートとして実施。

主要評価項目：全 5 コースの完遂

2) 試験実施体制

研究代表者・調整医師：原 純一 (大阪市立総合医療センター)

調整委員会：河本 浩 (国立がん研究センター中央病院)

免疫解析担当：平家勇司 (国立がん研究センター中央病院)

統計担当：吉村健一 (神戸大学)

データマネージメント、効果安全性評価委員会事務局：EPOC

モニター・監査：新日本科学

調整事務補佐：(株)CTD

治験薬提供者：大原薬品、シオノギ、JCR、協和発酵キリン

薬物濃度測定、抗体測定：大原薬品、ファルコ

本試験の遂行にあたっては、第 I 相ではネット会議システムを用いた隔週での定期ミーティングを行って、問題点抽出、適格性確認、DLT 判定委員会を開催、第 II 相では 1-1.5 ヶ月ごとの定期ミーティングを予定している。治験実施施設は、第 I 相では当初国立がん研究センター中央病院および大阪市立総合医療センターで開始し、準備が整い次第、東北大学と九州大学でも症例登録を開始する。第 II 相では小児がん拠点病院に施設拡大を行う。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則及び『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』(GCP) を

遵守する。これにより十分な安全性の元、倫理性と科学性が担保されるが、そのうえで、本試験については、神経芽腫を対象とするため多くの例が小児例となることに対して以下に留意して実施する。

①代諾者からの文書による自発的同意に加え、患者本人にも可能な限り理解できるように試験・治療についての説明を行う。

②説明は、形式的に文書でのアセントが用いられることが多いが、実質的に理解が可能なように看護師や child life specialist（子ども療養支援士）への治療内容の教育を徹底し、CRC、医師以外回らも十分な説明が可能な環境を作る。

個人情報（プライバシー）保護のため、データの取り扱いについては、患者氏名など直接本人が識別できる情報を用いず、試験管理室での連結匿名を徹底する。

研究の第三者的監視：効果・安全性評価委員会を組織し、研究期間中は試験継続、重篤な有害事象の報告、プロトコル改訂などの適否について諮問可能とする。

患者負担については、本試験内で治験薬提供を行う予定にしており、通常の治療通り、保険外併用療養部分の患者自己負担分のみとなる。

GCP に従い、治験保険の加入下で治験を実施する。

C. 研究結果

平成 23 年度に PMDA から薬事戦略相談対面助言を受け、平成 24 年度末に施設 IRB 承認および治験計画届けを提出済みであったため、9 月の本研究採択決定を受け、損害賠償保険などの各種契約完了後の 10 月より治験治療実施施設である国立がん研究セ

ンター中央病院および大阪市立総合医療センターで症例登録を開始した。M-CSF レジメンより開始し、12 月までに当初の 3 例の症例登録が行われ、1 月 30 日に DLT 判定委員会で DLT 判定が行われた結果、M-CSF、ch14.18 の DLT は発生せず、IL2 では DLT 発現症例が 1 例であったため、それぞれの薬剤について試験開始用量でのさらなる 3 例の登録追加を決定した。それに基づき、2 月までにさらに 3 例が登録された。観察された DLT は低造血能の症例（登録時 Grade3 血小板減少）において発現した Grade4 血小板減少であった（IL2 特異的 DLT に該当）。なお、これまでのところ、増悪イベントは観察されていない。

D. 考察

現在までのところ、順調に症例登録が行われ、考え得る限り最短の期間で第 2 コホートまでの登録が完了した。付随する薬物濃度、抗体濃度、ADCC 活性の測定のための検体採取と測定施設への搬送も滞りなく実施されている。予想以上に DLT 発現が少なくこのままいくと第 2 コホートでの DLT 判定後に初期用量で推奨用量が決定される可能性が高い。その場合、第 IIa 相で予定している M-CSF レジメン、G-CSF レジメンそれぞれ 8 例は第 I 相で同一用量が用いられた症例も算入されるため、第 IIa 相ではあらたにそれぞれ 2 例ずつの症例登録で試験が完了することになる。その場合、本来開発対象としている初回寛解例の組み入れが 4 例と少ない症例数に止まる可能性がある。これに対し、現在、第 IIa 相の予定症例数の拡大または第 IIb 相の早期開始を検討している。

E. 結論

本試験はわが国の高リスク神経芽腫より20%以上の長期生存をもたらしている米国標準レジメンの導入を目指しているが、ch14.18は平成26年度中に米国とEUで承認見込みであるため、真のドラッグラグとなってしまう。これまで小児がん領域で国内未承認薬の国内導入を目指している医師主導治験は本試験を含めて他に1剤が進行中あるのみで本研究は同領域においては先進的な試みといえる。本研究の早期の完了をはかり、一日も早い世界標準である治療法をわが国へ導入をすることがわれわれに課せられた使命であると同時に、これが契機となって医師主導治験が本領域において活発化することを期待している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究年度終了報告書

研究の計画立案

研究分担者 河本 博 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科
渡邊 協孝 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター

研究要旨

本研究は難治性神経芽腫に対して抗 GD2 抗体 ch14. 18 と国内承認薬のサイトカインを併用する免疫療法の早期開発として第 I/IIa 相試験を実施する。本分担研究は研究計画の立案・調整と当院での治験実施である。

調整業務については研究代表者に同じである。当院での治験実施について、患者紹介も多く、当院登録は 4 例（全 6 例）であり、試験進捗に寄与した。有害事象が多い薬剤であることは知られており、相応の準備を行って開始したため、患者管理上問題となるコントロールできない有害事象は見られなかった。当院で発生した DLT は患者選択に起因するもので、本治療レジメンの安全性の過小評価につながるため、低造血能の場合は不適格とするように改訂となった。

院内、施設間の定期ミーティングを密に持つことで、現在は安定した治験運用が可能となっている。

キーワード：再発小児固形腫瘍、適応外薬品、抗がん剤併用療法、適応拡大

A. 研究目的

小児固形がんでも予後不良のハイリスク神経芽腫に対して、米国標準の ch14. 18（抗 Gd2 抗体）を用いた免疫療法について、医師主導治験で国内導入を目指す。

神経芽腫は小児固形がんとしては最多であり、半数を占めるハイリスク神経芽腫は、国内で実施可能な集学的治療を行っても 20 年以上長期無病生存率 4 割未満で改善がない。欧米では集学的治療後の維持療法の開発が行われ、2010 年に神経芽腫のハイリスク寛解例に対して ch14. 18 を用いた免疫療法が、20%以上もの再発抑制が可能であることが検証された（NEJM, 2010）。現在 ch14. 18 治療は欧州でも試験設定としての実施であるが、標準と見なされている。日本では ch14. 18 のみならず、米国で併用するサイトカイン全てが未承認薬であり国内導入は不能とされ、15 年来導入困難が続いているイソトレチノインと併せ、実質的には 3 年近くも欧米との大きなドラッグラグが続いている。可及的な問題解消が求められている。

本研究は日本に、米国で有効性が確認された ch14. 18 に ADCC 活性を高めることを目的としてサイト

カインを併用した免疫療法を、国内承認のサイトカインに代替し ADCC 活性を高めることで米国レジメン同様に有効な治療法の導入を図ることを目的として各薬剤の用量同定および実行可能性を第 I/IIa 相試験として実施することにある。

本研究分担は①調整業務、②治験実施施設での治験実施である。なお調整業務については研究代表の報告にあるため、当院での治験の実施についての報告とする。

B. 研究方法

当院での IRB 承認は 2013 年 1 月、治験開始届けは大阪市立総合医療センターとの 2 施設で 3 月に終了し、4 月には 30 日調査も終了している。

そのため研究計画はすでに固定できていたので、研究採択後からは、病棟説明、CRC、薬剤部との薬剤搬入についての打ち合わせ、治験実施に対してのカルテ上のセット作成など、実施準備をおこなった。

(倫理面への配慮)

『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』(GCP)を遵守する。これにより十分な安全性の元、倫理性と科学性が担保されるが、そのうえで、本試験については、神経芽腫を対象とするため多くの例が小児例となることに対して以下に留意して実施する。

①代諾者からの文書による自発的同意に加え、患者本人にも可能な限り理解できるように試験・治療についての説明を行う。

②説明は、形式的に文書でのアセントが用いられることが多いが、実質的に理解が可能なように看護師やchild life specialist (子ども療養支援士)への治療内容の教育を徹底し、CRC、医師以外回らも十分な説明が可能な環境を作る。

個人情報(プライバシー)保護のため、データの取り扱いについては、患者氏名など直接本人が識別できる情報を用いず、治験管理室での連結匿名を徹底する。

研究の第三者的監視:効果・安全性評価委員会を組織し、研究期間中は試験継続、重篤な有害事象の報告、プロトコル改訂などの適否について諮問可能とする。

患者負担については、本試験内で治験薬提供を行う予定にしており、通常の治療通り、保険外併用療養部分の患者自己負担分のみとなる。

GCPに従い、治験保険の加入下で治験を実施する。

C. 研究結果

登録について:

M療法第1コホート3例中、薬剤搬入が終わり、登録準備が終了した2013年11月に2例を当院で登録した。また、M療法第2コホート開始となった2月に2例を登録した。登録開始後いずれのコホートも1か月以内に登録ができた。患者集積については、病院ホームページへの試験情報の掲載および定期的に研究会などでの試験情報の提供を実施した。

DLT発生、副作用と患者管理について:

米国のこれまでの臨床試験で得られている情報から、疼痛、発熱、酸素飽和度低下、Capillary leak syndrome (CLS)、体重増加、高・低血圧など多くの有

害事象が生じることが知られていたため、米国での支持療法をできるだけ再現するかたちでプロトコル治療が設定されている。そのため疼痛、発熱など見られたものの対症療法が適切にでき、結果として薬剤投与で全身状態の悪化や多大な負担が生じたりすることなく、4例とも投与が可能であった。また当院登録例全例でGrade3以上の非血液毒性はなく、重篤な副作用はなかった。

当院の1例目がDLTでかつ本年度例で唯一プロトコル治療中止した例である。本例は治療前から造血能が低く、輸血は不要であるが、血小板は2万程度、ヘモグロビンも7-8g/dlであり、軽度の血球減少効果がある薬剤の場合でも容易にGrade4の血液毒性が出現してしまう状態にあった。

IL2レジメンではIL2単独投与の第1週後に強い毒性が出現した場合に、2週目は毒性の強いch14.18との併用かつIL2も増量投与となるため、2週目のIL2投与量変更規準を設けている。この規準にteceleukinの副作用として軽度の血小板減少があることが知られていたため、血小板減少Grade4を設定していた。本例では輸血なしではベースラインとなる血小板値がほぼGrade4であり、IL2により多少血小板数低下したことからGrade4に該当しDLT有りとなった。症例判定委員会でも評価不能とせず、DLTとして扱うこととし、効果安全性評価委員会にも了承を得たが、同様の症例は薬剤の安全性の過小評価になる可能性があることから、適格基準に血小板5万以上(これまでは中枢神経転移と出血歴がある場合のみ設定)、ヘモグロビン8g/dlを設定する改訂をおこなった。

治験実施上の問題と行った対策について:

治験調整医師および治験責任医師いずれの立場でも、検討事項や判断が治験開始時からかなり多く出現した。複数薬剤を使用する治験であり、上記の通り本プロトコル治療では臨床上問題となる毒性が少なくないことから、検討事項が多くなることは想定していたが、現実に対応することが多く、同じ内容で判断が異なったりしないように、また逸脱防止および患者安全性を確保していくために、①実施2施設の治験責任・分担医師、治験調整医師、データセンター、モニ

ター、統計担当、調整事務補助（GCP コンプライアンスのためのアドバイザー）で定期会議を月 2 回実施、②自施設内で、確実な治験実施ができ、GCP コンプライアンスをあげるために、担当医 2 人体制（2 人以上でオーダー、DLT 評価を確認）と定期治験資料確認（CRC、調整事務も含む）、を実施することにした。また、施設内の GCP 講義などの勉強会に対しては積極的に参加することとした。

D. 考察

登録について：

想定以上の登録速度であった。登録例は自施設で他の治療歴がある 2 例の他、本治験参加目的に紹介をうけた例が 2 例であり、本治験への問い合わせや紹介も多いことから、本治験への国内小児がん領域での関心の高さと期待が大きいものと思われた。なお現在治験は第 I 相であり、2 コース（2 か月）の DLT 評価が必要である。また、米国 COG 第 III 相試験（ANBL0032）で初発部分寛解例でも活動性病変がある場合は、無増悪生存期間に試験治療（抗 GD2 抗体免疫療法）の寄与がなかったことが知られている。そのため、再発例でも患者メリットが最大となり、DLT 評価も確実にできるように活動性の病変が少ない患者にかぎっているが、今後も同様に患者メリットを考えながら対象を限定しても速い症例登録が可能と考える。

DLT 発生、副作用と患者管理について：

適格基準については、米国の第 III 相試験 ANBL0032、安全性情報収集目的の後継試験（第 III 相試験に参加していない施設で構成）ANBL0931 と再発であることを除き、臓器障害などについてはほぼ同じにしている。支持療法もほぼ同じとしているため、患者管理については、十分に安全に実施できたと考えるが、本試験は国内では第 I/IIa 相と早期であり、DLT 評価を行わなければならないため、血液毒性についての評価が可能な症例が適切であった。これが改訂につながったが、開始前のシミュレーションが十分でなかったことが原因と考えている。

治験実施上の問題と行った対策について：

治験開始後ほどなく、施設間およびデータセンターやモニターも交えた定期ミーティングを頻繁に行うようになったため、問題の共有が迅速に行え、また臨床情報や管理情報についても共有できることから、複雑な治験ではあるものの急速な学習効果が得られたものと考えている。

E. 健康危険情報

本年度は、本治験で発生した重篤な有害事象、国外症例情報、措置報告、研究報告、その他治験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、または治験を適正に行うために重要な情報について、当局報告に該当するものはなかった。それぞれの施設の IRB へも報告事項はなかった。

F. 研究発表

2014 年米国臨床腫瘍学会の Annual meeting に試験デザインが採択、公表予定（TPS10095）。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録など出願、登録ともなし。

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）
（分担）研究年度終了報告書

免疫解析の立案と測定実施

研究分担者 平家 勇司
国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野 ユニット長

研究要旨

「難治性神経芽腫に対するIL2, CSF併用ch14. 18免疫療法の国内臨床開発に関する研究」（以下、本研究）の免疫学的な有用性の検証を行うことを目的に、末梢血単核球並びに好中球の抗体依存性細胞生涯活性を解析した。研究途中で、対象患者の好中球は健常人と異なっており、入手可能な分離液では分離ができないことが判明したため、単核球と好中球をまとめて解析する方法にSOPを変更した。現在、解析データを蓄積中である。

A. 研究目的

本研究の免疫学的有用性検証を行うと共に、G-CSF投与とM-CSF投与がch14. 18抗体を介した細胞障害活性に与える影響を比較検討し、次相の試験で選択するレジメン決定の参考資料となるデータを収集する。

B. 研究方法

1) 本試験に登録された患者さんを対象に、計画書従い採血を行い、直ちに国立がん研究センター バイオセラピコアファシリティ (BCF) に搬送した。

2) BCFにて、Polymorphprepを用いて単核球と好中球を回収し、GD2陽性ヒト神経芽腫細胞株TGWを標的細胞として、ch14. 18の抗体依存性細胞障害活性を測定した。

(倫理面への配慮)

臨床研究の倫理指針を順守し研究を実施している。説明同意に関しては治験説明同意文書にて行う。

C. 研究結果

当初計画では、単核球と好中球を分離回収し、それぞれの抗体依存性細胞障害活性を測定予定であった。しかし、患者血液では、Polymorphprepにて単核球と好中球の分離が不可能であった。そのため、SOPを変更し、単核球と好中球を一つにまとめて解析を行う方法に変更した。

現在、解析を継続中である。

D. 健康危険情報

解析研究部分は、健康危険情報に該当する事項はない。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T.

Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. Eur J Haematol. 2014 Feb;92(2): 137-46. doi: 10.1111/ejh.12214. Epub 2013 Nov 9.

- 2) Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimoda T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, Heike Y.

Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following

- reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. *Int J Hematol.* 2013 Mar;97(3):421-6. doi: 10.1007/s12185-013-1297-9. Epub 2013 Feb 23.
- 3) Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, Okinaka K, Ueno N, Asakura Y, Kim SW, Yamashita T, Mori SI, Heike Y, Maeshima AM, Tanosaki R, Tobinai K, Fukuda T. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jan;48(1):74-9.
- 4) Fuji S, Ueno N, Hiramoto N, Asakura Y, Yakushijin K, Kamiyama Y, Kurosawa S, Kim SW, Heike Y, Yamashita T, Fukuda T. Reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F for unrelated bone marrow transplant is associated with lower non-relapse mortality than a regimen with low-dose TBI: a single-center retrospective analysis of 103 cases. *Int J Hematol.* 2013 Nov;98(5):608-14. doi: 10.1007/s12185-013-1449-y. Epub 2013 Oct 4.
- 5) 平家勇司、最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見、がん薬物治療薬の作用機序、がん免疫療法・細胞療法、細胞療法、日本臨床72(2) 最新がん薬物療法学 309-314、2014
- 6) 平家勇司、特集 外科医のための癌免疫療法～基礎と臨床～「癌免疫療法の臨床への展望」、臨床外科68(8)894-898、2013
- 7) 平家勇司、特集 変貌するがん免疫療法 「5. 細胞免疫療法の現状と展望」、腫瘍内科、12(2) : 137-142, 2013
- 8) 平家勇司、応用編 癌免疫療法の実際 「臨床試験実施計画」実験医学増刊号、32(12)2038-2041、2013
- 9) 平家勇司、CLINICAL TOPICS「がんの免疫療法の進展解」BioClinica、29(2)193-197、2014
- 10) 平家勇司、医の焦点「がんワクチンについて」アニムス、18(3)33-37、2013
2. 学会発表
- 1) Kitano S, Yuan J, Tada K, Itoh A, Ueda R, Hashimoto H, Michael A Postow, Alexander M Lesokhin, Jedd D Wolchok, Heike Y. Immunomonitoring for anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) therapy in metastatic melanoma. 第17回日本がん免疫学会総会2013
- 2) Yuji Heike. Standarization of immunostaining and evaluation of HLA class I expression in tumor tissues. Cancer Immunotherapy Consortium, 2013 Scientific Colloquium
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

分担研究年度終了報告書

研究実施計画における試験デザイン調整に関する研究

研究分担者 吉村 健一

神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特命准教授

研究要旨:小児固形癌において最大の罹患数であり、かつ予後不良であるハイリスク神経芽腫を対象として、米国標準である抗 GD2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法を国内導入するにあたって実施する医師主導治験の試験デザイン及び開発戦略について統計的観点および臨床試験方法論的観点から検討した。その結果、現在実施中の第 I 相試験、および第 IIa 試験において、各開発相で必要とされる精度で有効性および安全性を評価できると考えられた。

A. 研究目的

小児固形癌において最大の罹患数であり、かつ予後不良であるハイリスク神経芽腫を対象として、米国標準である抗 GD2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法を国内導入するにあたって実施する医師主導治験の試験デザイン及び開発戦略について統計的観点および臨床試験方法論的観点から検討する。

B. 研究方法

本研究で対象とする疾患は予後不良のハイリスク神経芽腫であり、米国標準である抗 GD2 抗体を用いた免疫療法の有効性・安全性を本邦でも適切な評価を実施することで、承認申請のためのデータを得る。また薬事規制に対応する医師主導治験の試験デザインを統計的観点および臨床試験方法論的観点から検討する。

より詳細には、以下の項目について、統計的観点および臨床試験方法論的観点から検討を行う。

・ 開発戦略と臨床試験の相

・ エンドポイント

・ 必要症例数

C. 研究結果

試験の主たる目的は、予後不良のハイリスク神経芽腫を対象として、米国標準である抗 GD2 抗体を用いた免疫療法の有効性および安全性を本邦でも評価することにある。つまり最初の段階として、ch14.18 と teceleukin の用量探索と ch14.18、G-CSF または M-CSF、teceleukin を用いた免疫療法の推奨用量・用法の設定を行うことを目的とした第 I 相試験を実施する。また引き続いて、次相となる第 IIa 相試験として、第 I 相で確定した用量・用法での有効性評価および安全性確認を行う。

第 I 相では M-CSF または G-CSF と ch14.18 の併用療法である CSF レジメン、teceleukin と ch14.18 の併用療法である IL2 レジメンそれぞれの 1 コース目の用量制限毒性(DLT)の有無を主

要エンドポイントとし、ルール・ベースな 3+3 デザインに基づいた用量決定を行う。一般的に第 I 相試験で用いられるルールベースな 3+3 デザインを用いるため、症例数は統計的観点から決定されるものではないが、12-18 例の再発神経芽腫の症例数となる。副次エンドポイントの評価を行う上でも十分な症例数であると考えられる。

第 I 相試験に引き続いて実施する第 IIa 相試験では、第 I 相試験で確認された安全性および用法・用量において、追加コホートを設定し、全 5 コースの完遂を主要エンドポイントとして評価する。本治療は、集学的治療後の部分寛解以上の明らかな腫瘍のない症例を対象として想定しているため、有効性に関しては無病生存と生存を除いては適切な指標の設定が困難である。全 5 コースを完遂をするためには 5 か月無病生存が必要条件となるため、第 IIa 相で全 5 コースの実行可能性を評価することで有効性の上でも有望な治療であるかを評価できると考える。参考として第 IIa 相で得られる精度を求めると、8 例中のイベント発現例が 0 例(または 8 例)であった場合、片側有意水準 5%とする信頼区間上限(または下限)は 31%(または 69%)となる。つまり、全 5 コース完遂にほぼ相当する 5 か月無病生存症例が 0 例であった場合には、本レジメンが有効であると考えられる症例の割合が 31%以下となり、本レジメンの開発中止すべき状況であると判断できると考える。以上より、第 I 相で推奨用量で実施された症例を含めて各 8 例の情報が得られれば、早期試験である本試験の目的に対して適切な精度になることを期待できる。

なお本試験は、早期試験であり、実際にも試験途中で早期中止を検討するのに十分かつタイムリーな情報を得ることが困難であると考えられるため、フォーマルな形式で事前に規定される中間解析の実施は計画しない。

D. 考察

小児固形癌で最大の罹患数であり、かつ予後不良であるハイリスク神経芽腫を対象として、米国標準である抗 GD2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法を国内導入するにあたって実施する医師主導治験の試験デザイン及び開発戦略について統計的観点および臨床試験方法論的観点から検討を行った。

小児固形癌において実施する早期探索試験においては、小規模探索的試験として実施した第 II 相試験で得られた結果を最大限に活用することが求められる。本報告書の検討では、実際にこの点を十分に考慮することで、ハイリスク神経芽腫を対象とする ch14.18 の承認申請を目的として実施する医師主導治験の試験デザインを検討することが可能であった。

E. 結論

予後不良であるハイリスク神経芽腫を対象として、米国標準である抗 GD2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法を国内導入するにあたって実施する医師主導治験の試験デザイン及び開発戦略について統計的観点および臨床試験方法論的観点から検討した。その結果、現在実施中の第 I 相試験、および第 IIa 試験において、各開発相が必要とされる精度で有効性および安全性を評価できると考えられた。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

研究要旨

Ch14.18 の薬物動態は 2 相性を示し、小児と成人で異なる。用量依存的な薬物動態パラメータの変化は認められていない。小児 $t_{1/2\alpha}$; 24 ± 1 (8~45) hr, $t_{1/2\beta}$; 181 ± 73 (84-289) hr, $t_{1/2\alpha}$; 3.4 ± 3.1 (0.3~9.5) hr, $t_{1/2\beta}$; 66.6 ± 27.4 (29.1~110.8) hr。抗体製剤であり分布容積は比較的小さいが、CL が更に小さいため長い半減期を示しており、人種差にそれほど大きな違いは認められないことが予想される。薬物動態試験の採血は、初回投与における点滴開始直前、点滴終了直後、次回投与前および以降各 IL2 レジメンの開始前または CSF レジメンの Ch14.18 開始前に加えて最終投与の点滴終了直後と最終投与開始 24±3 時間後で実施し、最高血中濃度 (Cmax)、およびその到達時間 (Tmax)、投与開始後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t})、半減期 ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) を算出することができ、海外データと比較可能と考えられた。

A. 研究目的

神経細胞表面糖脂質である disialoganglioside (GD2) は、正常ヒト細胞では末梢神経に発現し、その他メラノーマや神経芽腫には高頻度に、また骨肉腫や肉腫、小細胞肺癌やグリオーマにも GD2 発現が認められている。GD2 をターゲットとして抗腫瘍効果を発現するヒト-マウスキメラ抗体製剤が Ch14.18 である。Ch14.18 が GD2 に結合すると、マクロファージや NK 細胞といった免疫細胞介して殺細胞効果を示す ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害) 活性や補体を介して CDC (Complement Dependent Cytotoxicity : 補体依存性細胞傷害) 活性を有し、神経芽腫に対する効果が認められている。

米国では Granulocyte Macrophage colony stimulating Factor (rGM-CSF : 顆粒球単球コロニー 刺激因子) と Interleukin-2 (rIL2) による顆粒球を介した ADCC 活性増強作用を応用

した rGM-CSF と rIL2、Ch14.18 の 3 剤併用免疫療法が臨床使用され、神経芽腫ハイリスクの初発時治療後寛解例の無増悪生存例を増加させている。国内でも神経芽腫に対する有用性が認識されているが、Ch14.18 および rGM-CSF は本邦未承認薬、rIL2 は本邦における神経芽腫に適応外また欧米製剤との力価が異なり、国内導入のための各種承認試験が必要である。

本研究では、Ch14.18、IL2 (teceleukin)、CSF (mirimostim, filgrastim) 併用の難治性神経芽腫に対する国内臨床開発推進のための、適切な薬物動態試験 (Pharmacokinetics ; PK) の実施方法を検討する。

B. 研究方法

- ・ Ch14.18 投与時の薬物動態に関するデータ調査し Ch14.18 の薬物動態特性を検討する
- ・ Ch14.18 薬物動態解析の至適採血プロトコールを検討する

C. 研究結果・考察

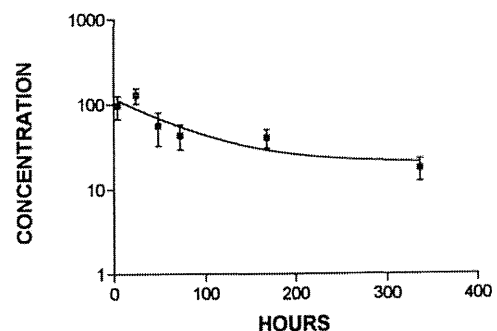
・Ch14.18 投与時の薬物動態に関するデータ調査

Ch14.18 の薬物動態は 3 報報告されている。悪性黒色腫成人患者 13 人の単回投与第 1 相試験では、薬物動態は 2 コンパートメントモデルを示し、用量の相違による $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ の変化は認められず $t_{1/2\alpha}$; 24 ± 1 (8~45) hr, $t_{1/2\beta}$; 181 ± 73 (84-289) hr、消失のバラツキは大きい。ピーク濃度は $1.3 \mu\text{g/mL}$ (5mg), $4.0 \mu\text{g/mL}$ (15mg), $15.7 \mu\text{g/mL}$ (45mg), $18.6 \mu\text{g/mL}$ (100mg) であった。[Saleh MN et. al, Hum Antibodies Hybridomas.1992 ; 3 (1):19-24.]。一方、神経芽腫の小児 2~11 歳への $10 \text{ mg/m}^2 \sim 200 \text{ mg/m}^2$, 2~3 週おき投与においても 2 相性の消失を示し、前治療のある 1 例を除いた 9/10 例の 1 コース目は $t_{1/2\alpha}$; 3.4 ± 3.1 (0.3~9.5) hr, $t_{1/2\beta}$; 66.6 ± 27.4 (29.1~110.8) hr であった。バラツキはあるが、全体として小児における消失は成人より速い。[Uttenreuther Fischer MM et. al, Cancer Immunol Immunother. 1995; 41 (6) :331-8.]。

また小児試験では V_{dss} ; $15.2 \pm 34.4 \text{ L/m}^2$, CL ; 112.8 mL/hr/m^2 が得られており、若干名 V_{dss} ; 100 L/m^2 以上を示しているがほとんどが 10 L/m^2 以下である。抗体製剤であるため基本的に分布容積はそれ程大きくなく、何らかの影響で分布容積が大きくなる症例が認められるようである。代謝経路は不明であるが、肝血流量に比較すると CL は極めて小さい。Uttenreuther Fischer らは、2cycle 目以降の半減期が $1/2 \sim 1/3$ 程度まで短くなっている症例が認められ、概して初回投与よりも連投により半減期が短くなることを報告し、抗キメラ抗体(human anti-chimeric antibody : HACA)存在の影響も考えられることを考察しているが、同一症例であっても半減期が数倍延長している症例も見られ、必ずしも HACA の存在のみで半

減期が有意に短縮する訳では無い。腫瘍の縮小と共に $t_{1/2\alpha}$ 半減期が短縮し、腫瘍縮小による分布速度の亢進、また増大による延長も観察され、腫瘍の増大が腫瘍への Ch14.18 の取込みや代謝を亢進させ半減期を短くしている可能性を考察している。

Ch14.18 の 45 mg/m^2 ; 3 例と 60 mg/m^2 ; 2 例が GM-CSF との併用で投与された第 1 相試験における薬物動態の評価では $t_{1/2\beta}$; $123 \pm 29 \text{ hr}$ で併用による影響は認められていない [Murray JL et.al, J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1996 ;19(3):206-17.] (下図)。

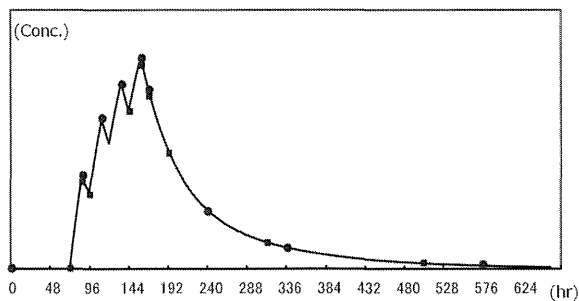


・Ch14.18 薬物動態解析の至適採血プロトコール検討

日本における Ch14.18 薬物動態試験は COG レジメンと同様の 10~20 時間の点滴静注にて 4 日間連続投与であり CSF (Ch14.18 の Day4 開始) と IL2 (Ch14.18 の Day8 開始) の併用療法を交互に行う。上述したように $t_{1/2\alpha}$; 24 ± 1 (8~45) hr であることから、各 Ch14.18 投与における $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ の算出は困難である。 $t_{1/2\alpha}$ は 1 コース初回投与時および各コース最終投与から次コースの間に、 $t_{1/2\beta}$ は各コース最終投与から次コースの間に算出することが可能と考えられる。投与開始後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) は各 Ch14.18 投与における投与前付近、点滴終了直後、点滴終了後 24 時間付近、次投与前付近で算出できるものと考えられた。

米国における薬物動態パラメータ算出のた

めの採血ポイントは、1 コース 1 回目の投与前、それぞれの点滴静注終了直後 (Cmax)、消失相評価として最終投与の点滴終了後 10-14 時間後、および Day 9-11 および Days 14-17 の間に 1 ポイントずつとし、その後定期的に点滴終了直後を評価するものである。



上図に米国における 1 コース目のサンプリングポイント (●)、ならびに当該試験で提案されるサンプリングポイント (■) をシミュレーションする。日米間のプロトコルに大きな差異は無く、Cmax、およびその到達時間 (Tmax)、投与開始後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC0-t)、半減期 ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) のそれぞれについて算出可能であるが、米国では Ch14.18 の一投与あたりについて、前値、Cmax、消失相の複数ポイントが全て揃っている採血プロトコルが存在していない。更に正確な薬物動態パラメータを算出するため、当該試験では 1 コース目の初回投与ならびに最終投与において前値、Cmax、消失相の (複数) ポイントを採血することとした。1 コース目の最終投与では、投与前、点滴終了直後、点滴終了約 10 時間前後 (α 相)、Day9, Day14 (β 相)、Day22 以降 (β 相) と α β 消失相を長期に 2 ポイント以上採血しているため、薬物動態パラメータの算出を明確なものとしている。

以降各 IL2 レジメンの開始前または CSF レジメンの Ch14.18 開始前に加えて最終投与の点滴

終了直後と最終投与開始 24 ± 3 時間後で実施し、最高血中濃度 (Cmax)、およびその到達時間 (Tmax)、投与開始後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC0-t)、半減期 ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) を算出し、海外データと比較することが可能であり、また、各コースにおいて HACA の確認をしており、HACA の薬物動態への影響も観察することとしている。

D. 結論

海外の薬物動態試験を基に日本人における薬物動態試験の適正化を図れ、ノンコンパートメントモデルに基づいた Ch14.18 の薬物動態の特徴および HACA の影響を検討することができると考えられた。

E. 研究危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表等
なし
2. 学会発表等
なし

G. 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

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）

分担研究年度終了報告書

治験の実施

研究分担者 田口 智章 九州大学医学研究院小児外科学分野 教授

研究要旨

当院で実施する初めての小児がん領域での医師主導治験であり、その開始にあたって院内の治験担当部門を始めとする各部署と協議を重ねた。また、治験事務局である国立がん研究センターとも連携をとり、開始準備を行った。その結果、平成 26 年 3 月に院内治験審査委員会の承認を受けることができた。引き続き、準備を進め来年度早々に試験登録を開始する予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は小児固形がんで最多かつ予後不良のハイリスク神経芽腫に対して、米国標準である ch14.18（抗 Gd2 抗体）を用いた免疫療法を国内導入することである。当施設は本研究課題の研究分担施設であり、平成 25 年度における研究目的は第 I 相、第 IIa 相の治験開始に向けて、当施設の準備状況を整え、完了することである。

B. 研究方法

研究責任施設、研究分担施設、他、関連施設による班会議へ出席し、本治験の計画についての詳細な打合せを行い、施設間の連携関係を確立した。当施設においては、治験担当部門である九州大学病院 ARO 次世代医療センターと連携をとり、治験審査委員会承認の準備、申請を行った。

C. 研究結果

平成 26 年 3 月 7 日に当施設、治験審査委員会へ申請し、同、3 月 24 日に本治験の承認を得た。引き続き治験遂行に必要な臨床現場との調整を行い、準備が完了次第、治験を開始する。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba MS. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int*29(11) : 1119-1125, 2013

Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. Hum Pathol. 44(4):526-33, 2013

Souzaki R, Ieiri S, Uemura M, Ohuchida K, Tomikawa M, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Hashizume M, Taguchi T. An augmented reality navigation system for pediatric oncologic surgery based on preoperative CT and MRI images. J Pediatr Surg. 48:2479-2483, 2013

2. 学会発表

Souzaki R, Ieiri S, Uemura M, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Hashizume M, Taguchi T. An augmented reality navigation system for pediatric oncologic surgery based on preoperative CT and MRI images. PAPS 2013, April 7-11, 2013, Australia

近藤琢也、宗崎良太、木下義晶、孝橋賢一、小田義直、田口智章. 急性虫垂炎にて発見された虫垂カルチノイドの1例. 第42回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会. 平成25年3月9日、福岡

中堀亮一、宗崎良太、家入里志、木下義晶、古賀友紀、住友愛子、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、田口智章. 肝未分化肉腫の2例.

第42回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会. 平成25年3月9日、福岡

古澤敬子、宗崎良太、木下義晶、古賀友紀、住友愛子、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、三浦紫津、財前善雄、田口智章. 乳児巨大後腹膜奇形腫の2例. 第42回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会. 平成25年3月9日、福岡

宗崎良太、木下義晶、家入里志、中堀亮一、副島雄二. 生検時の出血コントロールのために、ガーゼパッキングを行った巨大小児肝未分化肉腫の1例. 第49回日本腹部救急医学会総会. 平成25年3月13~14日、福岡

木下義晶、代居良太、宗崎良太、古賀友紀、住江愛子、久田正昭、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、田口智章. 小児腎悪性腫瘍の治療戦略における小児外科医の役割. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日、福岡

宗崎良太、家入里志、大内田研宙、木下義晶、植村宗則、古賀友紀、住江愛子、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、橋爪 誠、田口智章. 小児内視鏡外科における画像支援手術(リアルタイムナビゲーション・3D)のもたらす未来. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日、福岡

宗崎良太、家入里志、木下義晶、植村宗則、古賀友紀、住江愛子、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、橋爪 誠、田口智章. 小児腫瘍性病変に対する内視鏡外科手術におけるリ