

201411047A

厚生労働科学研究費補助金  
がん対策推進総合研究事業  
(革新的がん医療実用化研究事業)

＜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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 原 純 一

平成 27 (2015) 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. 研究の計画立案と治験の実施／治験実施におけるデータマネジメント・モニタリング計画・支援

国立がん研究センター

河本 博・佐藤 暁洋 …………… 11

2. 免疫解析の立案と測定実施

国立がん研究センター 早期探索臨床研究センター

吉村 清 …………… 15

3. 研究実施計画における試験デザイン調整

金沢大学附属病院

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 …………… 20

5. 治験の実施

九州大学医学研究院

田口 智章 …………… 24

6. 治験の実施

東北大学大学院医学系研究科

笹原 洋二 …………… 26

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 がん対策推進総合研究事業  
(革新的がん医療技術実用化総合研究事業)

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：難治性神経芽腫に対する海外標準治療である抗GD2キメラ抗体（ch14.18）にGM-CSFとIL2製剤であるaldesleukinを併用する免疫療法をわが国で再現し薬事承認を得るために、M-CSFまたはG-CSFで国内未承認薬であるGM-CSFの代替が可能か、またaldesleukinが国内製剤であるteceleukinに置換可能であるかを検証することを目的とする。医師主導治験として第I/IIa相試験を実施し、それぞれの薬剤の推奨用量を決定し、さらに全5コースの実行可能性を確認した。これまでに25例が登録された。これを受けて薬事戦略相談を行い、承認前試験である第IIb相試験の試験デザインを決定した。これは想定より1年早く進捗しており、4月には登録を開始する予定である。

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rIL2製剤、GM-CSFの3剤併用療法であるが3剤とも国内未承認で、米国レジメンの国内導入は不可能に近い。ch14.18を軸に、免疫増強としてrIL2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て、国内独自免疫療法の開発と国内承認を目指して平成25年10月に医師主導治験を開始した。

B. 研究方法

前年度に引き続き第I/IIa相試験の登録を進め、来年度中に総括することを目標とした。同時にch14.18とrIL-2の薬理動態

試験、ADCC活性などの免疫学的解析についても検討する。

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rG-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。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rG-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ィール、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 と teceleukin の体内薬物動態、投与量との関係、ADCC 活性、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 rG-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 博 (国立がん研究センター中央病院)

免疫解析担当：吉村 清 (国立がん研究センター中央病院)

統計担当：吉村健一 (金沢大学)

データマネジメント、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、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 判定委員会を開催する。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。

(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、医師以外か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

### 登録状況

前年度に引き続き登録を継続した。その結果、平成 26 年 8 月には第 I 相試験の登録が終了し、9 月に ch14. 18、rIL-2、rG-CSF、M-CSF とも開始用量が推奨用量と決定され

た。登録症例は G-CSF レジメン、M-CSF レジメンとも 6 例ずつであった。続く第 IIa 相試験は第 I 相の途中で、M 療法では 5/8 例で 5 コースの完遂（2 例が実施中）、G 療法では 2/8 例で 5 コースの完遂（その他は実施中）であったため、第 IIa 相の次相開発決定基準である「それぞれの療法での 8 例中 1 例以上の治療完遂例がある」を満たしており、予定より 1 年早く第 II b 相開発が決定した。

10 月に PMDA の事前面談、12 月に薬事戦略相談対面助言を実施し、米国の治療法（ch14. 18 に GM-CSF、aldesleukin (rIL2 の非国内製剤)、isotretinoin を併用) を対照群として非劣性設定でのランダム化第 II 相試験として決定し、追加交付を受け、1 年早く、来年度から第 IIb 相試験を開始するように計画変更した。なお 3 月に米国での治療法に対し、ch14. 18 の米国承認が高リスク神経芽腫の集学的治療後寛解例に承認された。

DLT や増悪による治療中止例が想定より大幅に少なく、登録が見込んでいた 25 例を大きく下回ったため（第 I/IIa 相が最少の人数 16 例）、安全性情報の追加収集を目的として今年度末日もしくは 25 例までの登録として試験期間を延長することにし、これについても追加交付を受けた。3 月には 25 例に到達し終了している。

### 薬物動態

ch14. 18 は 1 コース最終投与日 Day4 投与終了後の消失相によって、薬物動態パラメ

一夕の算出を行った。その結果、日本小児の薬物動態； $CL=35.4\pm 14.9\text{mL/hr/m}^2$ 、 $Vd=3.9\pm 2.1\text{L/m}^2$ 、 $t_{1/2\beta}=76.1\pm 17.0\text{h}$ であり、米國小児 $CL=43.6\pm 30.7\text{mL/hr/m}^2$ 、 $Vd=3.8\pm 2.9\text{L/m}^2$ 、 $t_{1/2\beta}=61.6\pm 23.4\text{h}$  (Uttenreuther-Fischer et al., 1995, 除く2例)と近似していた。rIL-2の薬物動態は、血中濃度のデータのばらつきが大きく、解釈は難しいが3例で血中濃度が高いものの、一過性の濃度上昇で速やかに低下しており、他のすべての例でも成人のClearanceに比して大きいことから、推奨用量として投与量が多すぎることがないことが確認された。

免疫学的解析抗GD2抗体投与患者末梢血単核球を用いたADCC活性は、一定の患者において強く認められている。これらをタイムコースに従い継続的に測定中である。

#### D. 考察

隔週でのウェブ会議を開催して登録候補症例について検討することなどにより、DLTや途中増悪中止例を少なくできたことで、第I/IIa相試験が考え得る限り最短の期間で登録が完了した。年度途中で従来の2施設に加え東北大学と九州大学を治験実施施設として追加したが、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。

今年度の3月に予定どおり、ch14.18がFDAより承認された。これを受ける形で第IIb相試験を来年度早々に開始予定である。

第IIb相試験は本来対象である初回寛解例を対象とするために患者利益となることが想定される。そのために症例登録を加速する目的に加え、全国の患者の利便性を勘案して来年度は小児がん拠点病院のうち、北海道大学と広島大学を治験実施施設に加える予定である。

#### E. 結論

平成25年10月の症例登録開始から丁度1年で第I/IIa相試験の登録が一旦終了し、予定より1年前倒して承認前試験である第IIb相試験を平成27年度早々に開始することが可能となった。これまでのところ、試験計画の変更を必要とするような重篤な有害事象は観察されていない。

#### F. 研究危険情報

海外安全性情報(米国)から2件のSAE情報があつたが、治験薬との関連は否定できないものの、治験継続に影響のあるものではなかったため、危険情報としては特に該当するものはない。

#### 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



厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業  
(革新的がん医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

研究の計画立案と治験の実施に関する研究

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 医長

治験実施におけるデータマネージメント・モニタリング計画・支援

研究分担者 佐藤暁洋 国立がん研究センター 研究支援センター 部長

研究要旨

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。

研究分担は開発戦略の立案と研究管理、国立がん研究センター中央病院での治験実施である。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) での対面助言を受けて決定した第 I/IIa 相での用量設定・実行可能性検討、第 IIb 相での安全性有効性検討を実施するが、本年度は昨年度開始した第 I/IIa 相を引き続き実施した。平成 26 年 8 月に登録が終了したが、登録終了時点で次相に進む要件を満たしていたため、追加交付を受け、第 IIb 相の開始準備をおこなった。試験管理ではデータセンター業務および研究代表者と分担し調整業務を行い、ウェブミーティングを活かして、試験の効率的な運用が行えた。

A. 研究目的

神経芽腫の 60%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無病生存率が 4 割を超えない。欧米では集学的治療後の維持療法が開発され、2010 年にハイリスク寛解例に対して抗 GD2 抗体 ch14.18 を用いた免疫療法で 20%も再発抑制することが示された。米国で開発された同治療法は ch14.18 と rIL2 製剤、rGM-CSF の 3 剤併用療法であるが、このうち rGM-CSF の古い薬剤で、国内導入可能性がなく、M-CSF または rG-CSF に置換して国内未承認の ch14.18 と rIL2 製剤の国内承認を目指して、平成 25 年 10 月に医師主導治験を開始した。新たなドラッグラグを生まないために、可能な限り早く、これら薬剤の国内承認を得ることが本研究の目的である。

本研究分担は、開発戦略の立案とデータマネージメントを主とする研究管理、国立がん研究センター中央病院での治験実施が目的である。

B. 研究方法

本研究では、当初計画通り今年度は登録を進め 2 段階開発の最初の試験第 I/IIa 相試験を来年度中に総括できるように登録・追跡を進める。

分担研究では、今年度は、第 I 相の登録、DLT 評価について実施施設間での情報共有を円滑にして、第 IIa 相への移行を、登録を進めること、第 I/IIa 相の進捗に応じて次相の第 IIb 相試験準備を開始することが目標である。

(倫理面への配慮)

本研究は医師主導治験としての臨床開発を行うため、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) および関連する法、省令、通知に適するよう試験資料を作成し、モニタリング、監査体制を構築、効果安全性評価委員会の設置を行い、施設 IRB の承認を得た後、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に初回治験届けを行って

いる。  
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、実施施設である国立がん研究センター中央病院では、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 への治療内容の教育を徹底し、CRC、医師以外からも十分な説明が可能な環境を作る。

個人情報保護のため、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。薬物動態測定とメチル化測定では検体の授受が発生するため、これについても個人情報の取り扱いに気をつけ SOP での対応を徹底する。

### C. 研究結果

第 I 相について、昨年度は CSF に M-CSF を用いる M 療法に 6 例が登録された。結果、今年度初めに IL2 レジメンで IL2 特異的 DLT が 1 例、非特異的 DLT が 1 例であり、teceleukin が上位レベルに進むことなく開始レベルであるレベル 0 で確定となった。減量デザインのため M-CSF、CSF レジメンでの ch14.18、IL2 レジメンでの

ch14.18 も 6 例で確定した。そのため CSF に G-CSF を用いる G 療法では filgrastim の減量デザインでの用量探索が残るのみとなった。6 例が登録再開となった 4 月 12 日より 1 ヶ月の登録休止期間 (3 例後の判定) をはさみ、8 月までに登録が終了。9 月までに DLT 出現なく、filgrastim 用量も決定となった。これらについて、2 週に 1 回のウェブミーティングをもち DLT の出現、登録可否情報、組み入れ症例の事前の治験調整医師・治験責任医師間での検討を調整した。データセンターからは登録情報や DLT 発現情報について、時間をおかずウェブサイトでの情報提供、ウェブミーティングでの報告を実施した。

小児がん拠点病院の強化という目的も兼ね第 IIb 相に向けて全国の地域での偏りなく治験参加できるように 2 施設追加することを研究班として計画し、5-6 月に九州大学病院、東北大学病院で IRB 承認をえているが、治験開始までにウェブミーティングでの情報共有、代表者施設での治療法、治験管理の研修を行うように調整した。

なお、今年度は国内 SAE としては、入院を要する上気道感染 (細菌感染、RS ウイルス) 2 例、カテーテル感染 5 例みられたが、いずれも治験薬との関連はないとしている。Ch14.18 と関連のあるものは ch14.18 投与直後に ALTgrade3、ALTGrade4 となりプロトコール治療中止となった 1 例、脾臓転移病巣をもつ例での病巣周囲の炎症にともなう脾炎 (自然軽快) が 1 例あった。前者は既知の有害事象であるが、後者は脾炎としての報告がなかったため、未知の有害事象として当局報告している。

なお、第 I 相の途中 (M 療法終了時点 (G 療法登録終了頃、9 月 30 日時点) で、M 療法では 5/8

例で5コースの完遂(2例が実施中)、G療法では2例で5コースの完遂(その他は実施中)であったため、第IIa相の次相開発決定基準である、「それぞれの療法での8例中1例以上の治療完遂例がある」を満たしており、予定より1年早く第IIb相開発が決定した。次相デザインを確定するために10月にPMDAの事前面談、12月に薬事戦略相談対面助言を実施し、第IIb相デザインを米国承認が得られることを前提に米国の治療法(ch14.18にGM-CSF、aldesleukin(IL2の非国内製剤)、isotretinoinを併用)を対照群として非劣性設定でのランダム化第II相試験として決定し、追加交付を受け、1年早く、来年度から第IIb相試験を開始するように計画変更した。なお3月に米国でch14.18に対してsargramostim、aldesleukin、isotretinoin併用下でハイリスク神経芽腫の集学的治療後寛解例に承認された。

また、第I/IIa相が最少の人数(16例)で10月に終了したこと、当初見込んでいた25例からは大幅に少なくなったことから、安全性情報の追加収集が適切として今年度末日もしくは25例までの登録として試験期間の延長することにし、これについても追加交付を受けた。3月には25例に到達し終了している。

データセンターからは、2回のモニタリング報告を行った。

#### D. 考察

小児固形腫瘍で未承認薬の治療は本治療が国内初である。予後不良で、治療薬に限られる再発神経芽腫を対象とする試験であったため、非常に多くの紹介を得ることができ、登録は当初見込みを上回った。

「抗癌剤併用療法検討委員会」や「未承認薬

使用問題検討会議」で、神経芽腫に限らず、小児固形がんについて標準治療および再発治療薬としてエビデンスのある薬剤の適応が得られており、開発検討も継続されている。しかし未だに、国内承認薬であれば、エビデンスの有無にかかわらず、小児領域では適応外使用がなされることが少なく無い。それが小児がんでの薬剤開発が進まない理由の一つとなっているが、本治療薬は米国での承認も3月であり、未承認薬のため使用不可能であった。適応外薬を用いた臨床試験の場合は紹介は多くないが、今回、紹介が多かったことは、薬剤が使用不能であることが大きな理由の一つと考えられた。小児がん拠点病院での治療開発をすすめることで、再発難治がんや稀少がんの症例の集約が進み、治療水準の向上や均てん化、薬剤開発効率が高められる可能性がある。

本治療では、再発治療後で非常に病勢の強い例ではなく、DLTの2ヶ月間の評価が可能な症例が主に登録されたが、再発例を対象としているため4-6ヶ月で再発する例が多いと考えていた。しかし8割程度は追加コースの7コースまで治療完遂できた。このため当初よりも有効性も期待でき、支持療法も適切に行うことで安全性も高い治療であることを研究者間で確認でき、次相開発決定も非常に早く行うことができた。

なお、データセンターでは治療調整医師と協働で、プロトコル実施上の許容範囲などの運用についてQ&Aを作成したが、ウェブミーティングと合わせ、試験が進む毎に軽微な逸脱についてもほとんどみられなくなる学習効果があった。第IIb相試験開発では、Q&Aを反映予定である。

#### E. 結論

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。第I/IIa相試験の進捗が早かったため、開発戦略の前倒しが可能となった。第IIb相開始準備としてPMDAの対面助言も終えることができた。

試験管理では定期的なウェブミーティングやQ&Aの作成などで効率的な試験運用ができた。

#### F. 研究危険情報

海外安全性情報(米国)から2件のSAE情報があったが、治験薬との関連は否定できないものの、治験継続に影響のあるものではなかったため、危険情報としては特に該当するものはない。

#### G. 研究発表

論文発表等： 該当無し

学会発表等： 該当なし

報道発表等： 該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究報告書

免疫解析の立案と測定実施に関する研究

研究分担者 吉村 清 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 分野長

研究要旨

本研究における抗 GD 2 抗体における免疫学的機序の解明を目的とした抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性と免疫学的サブセット解析を中心とした免疫学的解析を行う。

A. 研究目的

難治性神経膠芽腫に対するteceleukin, M-CSF併用ch14. 18免疫療法 (M療法) およびM-CSFをG-CSFに変更した療法 (G療法) の2療法における抗体依存性細胞傷害 (ADCC活性) の測定と免疫担当細胞のサブセット解析を行うことで本療法における作用機序の解明とバイオマーカーの検索を行うことを目的とする。

B. 研究方法

①治療開始前、②1 コース目 d22 以降 2 コース目治療開始前、③3 コース目 d22 以降 4 コース目治療開始前、④ (プロトコル治療完了・中止、コース数追加継続によらず) 最終コース目 d28 (±5 日)、または中止の場合は中止日 (±5 日) に採血し、1) テラスキャンを用いた ADCC 活性測定 2) フローサイトメトリーを用いた細胞表面抗原解析を行う。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮として、治験審査委員会から承認を得ることはもちろんのこと、データを治験者識別コードと症例番号のみで識別しデータはマスクして処理している。

研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意 (インフォームド・コンセント) を得て行っている。

C. 研究結果

抗 GD 2 抗体投与患者末梢血単核球を用いた ADCC 活性は、一定の患者において強く認められている。これらをタイムコースに従い継続的に測定中である。

D. 考察

今後免疫学的サブセット解析と合わせた解析を進め、各症例ごとの有効性、副作用、毒性との関連性を検索する必要がある。

E. 結論

期待している作用である本抗体療法における ADCC 活性が多数の症例で認められた。今後継続した解析が必要と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業  
(革新的がん医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

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

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授

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。本年度は特に、昨年度までの整理に基づき、本年度までに得られた試験結果をもとにして計画される第 IIb 試験のデザインに関して検討を行った。

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必要がある。

昨年度迄に統計的事項としては以下について検討している。

・ 開発戦略と臨床試験の相

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。本試験結果に基づき、検証的試験の位置づけで第 IIb 相試験の計画を行う。

・ エンドポイント

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する。引き続き実施する第 IIa 相では、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、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た。

- 必要症例数

第 I 相では、一般的に用いられるルールベースな 3+3 デザインを用いる。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。

引き続いて実施する第 IIa 相では、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する。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た。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 例の情報が見られれば、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た。

本年度は以上の整理に基づき、更に次相として検証的位置づけで実施する第 IIb 相試験のデザインについて統計的考察を行う。

### 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及び安全性を本邦でも評価することにある。

本開発における本第 IIb 相の位置づけは以下のように考える。抗 GD2 抗体を用いた治療については、ハイリスク神経芽腫の集学的治療後寛解例に対する維持療法の検討において、ch14.18 を用いた米国レジメンと isotretinoin 単剤の比較試験 (ANBL0032) でのみ有効性が検証されており、単剤ほか他のレジメンでは有効性は検証されていない。本第 II 相において試験レジメンとする G 療法は、米国レジメンの再現を目指し、ADCC 活性が同様に増強される事を期待して、非臨床で抗 GD2 抗体の ADCC 活性増強を示唆する情報のある、国内承認薬の IL2 製剤の teceleukin と G-CSF(filgrastim) を aldesleukin、GM-CSF(sargramostim) に代替して用量探索し決定したものである。本第 IIb 相では、国内レジメンが、ハイリスク神経芽腫の集学的治療後寛解例に対する維持療法として期待する有効性をもつかどうかを評価すると共に、同時対照群として設定する米国レジメン同様の有用性を有するかどうかを検証することが主たる目的となる。同じ対象に対する米国レジメンを評価した先行試験として ANBL0032 がある。この ANBL0032 では、event free survival(死亡、再発、増悪、2 次がん発症がイベント)を主要評価項目として、3年 EFS において 15%の差を検出するように症例数が設定された。中間解析

において、information time 61%で試験群 2 年 EFS 66%、対照群 2 年 EFS 46%となり boundary を超えたため有効中止となり有効性が検証された。ANBL0032 との整合性を考慮すると、本第 IIb 相試験でも、同じく EFS を主要評価項目として設定することが適切と考えた。また、高リスク神経芽腫を対象とする他の維持療法の評価を行った試験 (isotretinoin の有無に関する比較試験 (CCG3891)) でも、EFS を主要評価項目として評価されており、初発時治療全体の評価としても生存期間に優先して主要評価項目として確立している。以上の考察に基づき、死亡、再発、増悪、2 次がん発生をイベントとする EFS を主要評価項目とした。

本第 IIb 相試験では、EFS における非劣性に関する直接比較を実施することを予定する。この際の精度担保するために症例数設計を行う。2 年 EFS 率において、COG 第 III 相試験の試験治療群の成績から両群の期待値 65%、COG 第 III 相試験の対照群での成績である 45%から非劣性マージンを-20%に設定する。群間比較の精度毎に必要な症例数を求めると以下の通りとなった。

[シナリオ 1: 登録期間 2 年、追跡期間 2 年]

片側有意水準 0.20

- ・ 検出力 0.70 の場合、片群 21 例
- ・ 検出力 0.75 の場合、片群 26 例
- ・ 検出力 0.80 の場合、片群 32 例

片側有意水準 0.25

- ・ 検出力 0.70 の場合、片群 16 例
- ・ 検出力 0.75 の場合、片群 21 例
- ・ 検出力 0.80 の場合、片群 26 例

片側有意水準 0.30

- ・ 検出力 0.70 の場合、片群 13 例
- ・ 検出力 0.75 の場合、片群 16 例
- ・ 検出力 0.80 の場合、片群 21 例

[シナリオ 2: 登録期間 3 年、追跡期間 2 年]

片側有意水準 0.20

- ・ 検出力 0.70 の場合、片群 19 例
- ・ 検出力 0.75 の場合、片群 24 例
- ・ 検出力 0.80 の場合、片群 29 例

片側有意水準 0.25

- ・ 検出力 0.70 の場合、片群 15 例
- ・ 検出力 0.75 の場合、片群 19 例
- ・ 検出力 0.80 の場合、片群 24 例

片側有意水準 0.30

- ・ 検出力 0.70 の場合、片群 12 例
- ・ 検出力 0.75 の場合、片群 15 例
- ・ 検出力 0.80 の場合、片群 19 例

なお実施可能性について以下の通りである。平成 22 年度小児慢性特定疾患治療研究事業で「神経芽腫」としての新規登録例は 114 例であり、日本には乳児期の尿中カテコラミン陽性例が未だに登録されることから全数は多くなる傾向にあるが、一般に高リスク症例は 4-6 割とされるため、45-65 例程度が年間高リスク発症例と考えられる。また、ほぼ全数の小児がん治療を行う施設が含まれる日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 参加 107 施設へのアンケート調査 (2008 年実施 2004 年 1 月から 2008 年 3 月発症症例) では神経芽腫が 393 例、高リスク 201 例で年平均 47 例となる。転院例などが重複計上されている可能性がある一方で、JNBSG 参加施設以外での治療例の存在もあ



ることから、年間 50 例程度がほぼ国内発症数と考えられ、これは上記小児慢性特定疾患研究事業での登録数からの換算とも一致する。本治験では高リスクのうち集学的治療終了後寛解例であるため、1-2 割の例が治療抵抗性となり対象外となる。そのため約 40 例程度が国内での潜在的な対象例となる。しかし、同種移植例や明らかな腫瘍残存例は対象外となること、自家移植からの日数制限がある一方で放射線治療からは一定の日数が経過している必要があること(第 I/IIa 相でも適格基準を満たさなかった症例が数例あった)から、適格となるのは 4-6 割と考えられ、16-24 例/年が登録見込みとなる。以上の考察により、2 年間の登録期間にて 30-40 例の症例登録が実現可能であろうと考えられる。

なお本試験は検証的な位置づけで実施する第 IIb 相試験であるものの、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。このため現時点では、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、前相となる第 IIa 相と同様に計画しない。

#### 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。特に本年度は、昨年度までの整理に基づき、本年度までに得られた試験結果をもとにして計画される第 IIb 試験のデザインに関して検討を行った。

小児固形癌において実施する早期試験においては、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、実際に実施可能性も最大限に考慮することで、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した。

#### 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。特に本年度は、昨年度までの整理に基づき、本年度までに得られた試験結果をもとにして計画される第 IIb 試験のデザインに関して検討を行った。その結果、現在計画中の検証的第 IIb 相試験において、実施可能性が限定される希少疾患である本対象疾患において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。

#### G. 研究発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業  
(革新的がん医療実用化研究事業)  
分担研究報告書

研究実施計画における臨床薬理試験調整に関する研究

研究分担者 木村 利美  
東京女子医科大学病院 薬剤部 部長

研究要旨

Ch14.18 の薬物動態は 2 相性を示すが、成人の分布・消失半減期は  $t_{1/2\alpha}$  ;  $24 \pm 1$  (8~45) hr,  $t_{1/2\beta}$  ;  $181 \pm 73$  (84-289) hr、小児は  $t_{1/2\alpha}$  ;  $3.4 \pm 3.1$  (0.3~9.5) hr,  $t_{1/2\beta}$  ;  $66.6 \pm 27.4$  (29.1~110.8) hr であり、分布相を正確に把握するには血中濃度の採血数を多くしなければならないが、Ch14.18 は消失半減期の長い抗体製剤であり、分布相を確認する臨床的意義は低い。本研究では Day1 において分布相・消失相を正確に把握することはせず、1 コース最終投与日 Day4 投与終了後の消失相によって、Ch14.18 の薬物動態パラメータの算出を行った。その結果、日本小児の薬物動態 ;  $CL=35.4 \pm 14.9 \text{ mL/hr/m}^2$ ,  $Vd=3.9 \pm 2.1 \text{ L/m}^2$ ,  $t_{1/2\beta} = 76.1 \pm 17.0 \text{ h}$  であり、米國小児  $CL=43.6 \pm 30.7 \text{ mL/hr/m}^2$ ,  $Vd=3.8 \pm 2.9 \text{ L/m}^2$ 、 $t_{1/2\beta}$  ;  $61.6 \pm 23.4 \text{ h}$  (Uttenreuther-Fischer et al., 1995, 除く 2 例) と近似していた。IL-2 の薬物動態は、血中濃度のデータのばらつきが大きく、解釈は難しいが 3 例で血中濃度が高いものの、一過性の濃度上昇で速やかに低下しており、他のすべての例でも成人の Clearance に比して大きいことから、推奨用量として投与量が多すぎることがないことが確認された。

A. 研究目的

神経芽腫は交感神経幹や副腎髄質に発生する 1~3 歳に好発する腫瘍で、低リスク、中間リスクでは、自然消退や 90% 以上の長期生存であるが、高リスクな神経芽腫(80-100 例/年)においては 30% 程度の長期生存である。高リスク症例での標準治療は多剤併用高用量短期化学療法+大量化学療法+放射線治療が行われ、手術は補助的な位置付けとなっている。Ch14.18 は神経細胞表面糖脂質である GD2 (disialoganglioside) に結合するヒト・マウスキメラ抗体製剤であり、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 ADCC 活性増強作用を応用した  $rGM-CSF$  (Granulocyte Macrophage colony stimulating Factor) と  $rIL2$  (Interleukin-2)、Ch14.18 の 3 剤併用免疫療法が臨床使用され、神経芽腫高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。

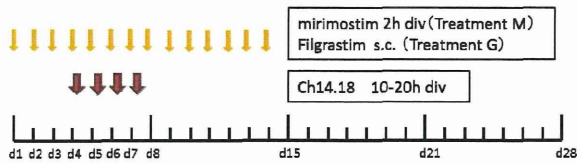
Ch14.18 および  $rGM-CSF$  は本邦未承認薬、 $rIL2$  は神経芽腫に適応外であり、また欧米製剤との力価が異なっている。

本研究では、難治性神経芽腫に対する IL2 (teceleukin)、CSF (mirimostim, filgrastim) 併用 Ch14.18 免疫療法において、Ch14.18 および IL2 の薬物動態 (Pharmacokinetics ; PK) を評価する。

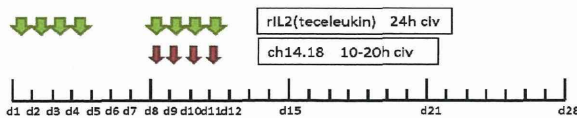
B. 研究方法

1. 投与プロトコル

CSF レジメンと IL-2 レジメンを交互に実施  
CSF レジメン;



IL-2 レジメン



- Ch14.18 (Level1)  
17.5mg/m<sup>2</sup>, 10~20h 持続点滴
- IL-2  
0.75MU/m<sup>2</sup>, 24h 持続点滴

## 2. 血中濃度採血スケジュール

- Ch14.18

### 1 コース目

- ① day1 初回投与前
- ② day1 初回投与 10 時間後(点滴終了直後)
- ③ day2 初回投与 24 時間後(2 回目投与直前)
- ④ day4 初回投与 72 時間後(4 回目投与直前)
- ⑤ day4 初回投与 82 時間後(点滴終了直後)
- ⑥ day5 初回投与 96 時間後
- ⑦ day7、⑧day10  
(但し全体プロトコルの d4 又は d8 が day1)

### 2 コース目以降

ch14.18 最終投与日翌日  
(最終投与開始 24 時間±3 時間)

- IL-2 初回投与時に実施

- ①投与前、②投与終了直後

- ③投与終了後 30 分、④投与終了後 1 時間、
- ⑤投与終了後 2 時間、⑥投与終了後 4 時間

## 3. 血中濃度測定法

- Ch14.18 (Level1) ; sandwich immunoassay
- IL-2 ; ELISA

## 4. 薬物動態解析法

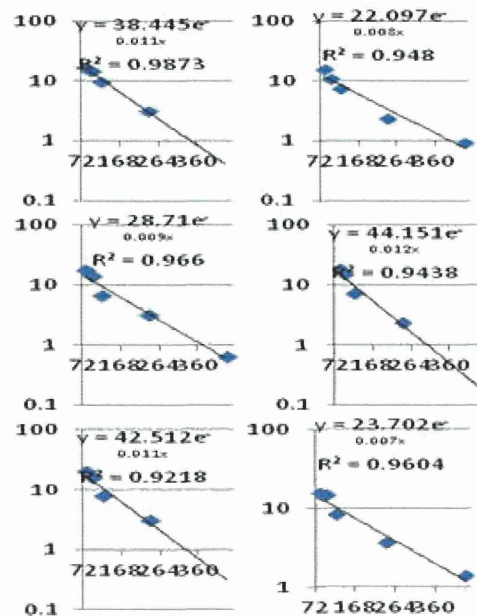
- 算出パラメータ ; 最高血中濃度 (Cmax)、およびその到達時間 (Tmax)、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、半減期 (T1/2)、クリアランス (CL)、分布容積 (Vd)

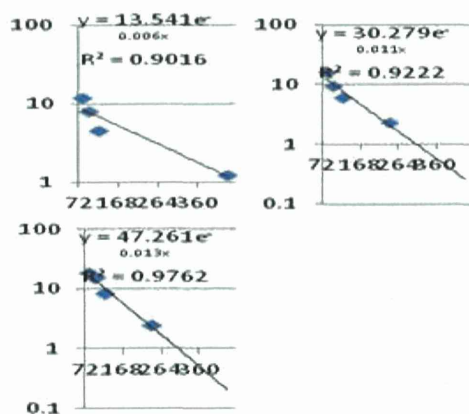
(倫理面の配慮)

薬物動態試験の実施方法に関する検討に際しては、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行った。

## C. 研究結果

- Ch14.18 の 9 例の血中濃度推移を示す





・薬物動態パラメータ

Cmax(Day1) ; 10.8 ± 2.0 μg/mL (Mean ± S.D.)

Tmax ; 点滴終了直後

AUC<sub>0-24</sub>(Day1) ; 173.0 ± 20.7 μg·h/mL

AUC<sub>0-∞</sub>(Day1)\* ; 173.0 ± 20.7 μg·h/mL

CL(Day1) ; 50.7 ± 12.4 mL/h/m<sup>2</sup>

CL(Day4) ; 35.4 ± 14.9 mL/h/m<sup>2</sup>

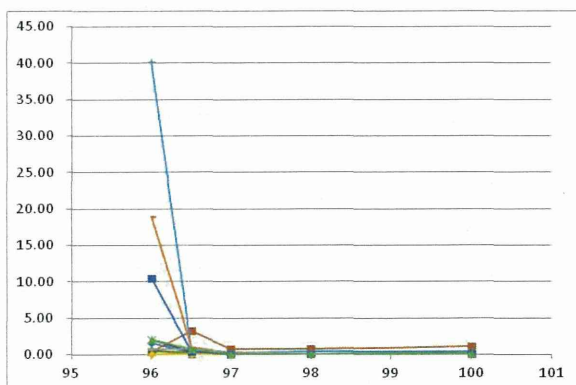
Vd(Day1) ; 0.076 ± 0.016 L/m<sup>2</sup>

Vd(Day4) ; 0.038 ± 0.021 L/m<sup>2</sup>

t<sub>1/2β</sub> ; 76.1 ± 17.0h

\* AUC<sub>0-24</sub>(Day1)に Day1 で得られた ke 値を外挿して算出

・IL-2 の血中濃度推移を示す



・薬物動態パラメータ

Cmax ; 0.52 ~ 40.20 U/mL

Tmax ; N.A.

AUC<sub>0-∞</sub> ; 12.48 ~ 455.28 U·h/mL

CL ; 77.7 ~ 4956.9 U/h

Vd ; 29.1 ± 4167.5 L

D. 考察

Ch14.18 の薬物動態において Day1 の CL ; 50.7 ± 12.4 mL/h/m<sup>2</sup> と Day4 の CL ; 35.4 ± 14.9 mL/h/m<sup>2</sup> に相違が認められる。このことは、Day1 の血中濃度採血が点滴終了直後と 2 回目投与直前であることに起因している。Ch14.18 の薬物動態は 2 相性を示すが、成人の分布・消失半減期は t<sub>1/2α</sub> ; 24 ± 1 (8~45) hr, t<sub>1/2β</sub> ; 181 ± 73 (84-289) hr、小児は t<sub>1/2α</sub> ; 3.4 ± 3.1 (0.3~9.5) hr, t<sub>1/2β</sub> ; 66.6 ± 27.4 (29.1~110.8) hr であり、分布相を正確に把握するには Day1 における血中濃度の採血数を多くしなければならない。Ch14.18 は消失半減期の長い抗体製剤であり、分布相を確認する臨床的意義は低く、本研究では Day1 において分布相・消失相を正確に把握することはせず、3 ポイント採血としたため、Day1 の消失相は分布相を含んでいるため Day1 と Day4 の CL に相違が出たと考えられる。従って Day4 の薬物動態パラメータを評価比較の対象とした。

Uttenreuther-Fischer et al., 1995 の小児 10 例における Ch14.18 のクリアランスにおいて 1 コース目の 4 分位範囲(IQR)は 72.85 mL/min/m<sup>2</sup> であり、1.5 × IQR を超える 2 例を除いた薬物動態パラメータは CL = 43.6 ± 30.7 mL/hr/m<sup>2</sup>、Vd = 3.8 ± 2.9 L/m<sup>2</sup>、t<sub>1/2β</sub> ; 61.6 ± 23.4 h であった。これらの値は本研究で得られたパラメータと近似しており、日本人と米國小児の薬物動態は同様であると考えられた。