

(平成 26 年度研究報告書)

26-A-25 小児がんに対する標準的治療確立のための基盤研究

鈴木 茂伸

独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 眼腫瘍科

**研究の分類・属性**

後期開発・支持療法分野

**研究の概要**

小児に発生する悪性腫瘍（以下、小児がん）は、我が国では年間 2,000 名余りという希少疾患であるにもかかわらず、そのサブグループは 50 種類近くに及ぶ。それぞれの解剖学的部位や生物学的特性に配慮し、化学療法、手術、放射線治療を適切に組み合わせる集学的治療によって治療成績は向上してきたが、個々の腫瘍に対する標準治療確立のためには、体系的かつ効率的な臨床試験の実施が不可欠である。

平成 25 年度までの開発費により、小児造血器腫瘍では NPO 法人臨床研究支援機構 (OSCR)、小児固形腫瘍の集学的治療は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、適応外使用を含む臨床試験は NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) のデータセンター (現研究支援センター) を用いることで、他の研究費では未だ治療開発が行われていない分野の臨床試験を推進し、希少疾患も含めての小児がんの標準治療確立を目指し、10 の臨床試験を計画、支援してきた。希少疾患であるため研究に長期間を要するものが多く、長期にわたる研究支援とともに、研究計画書作成の段階から研究支援・有効な試験計画を行うことが重要である。また、希少性を克服するために米国の小児がん多施設共同研究グループである Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験へ参加し、研究を行ってきた。

脳腫瘍に関する 2 臨床試験は昨年度までの本開発費の支援により IRB 承認を得た後、平成 26 年度は厚生労働省科学研究費による臨床試験開始につなげることができた。その他の試験についてこれまでの研究を継続して実施すること、新規研究課題として再発・抵抗性神経芽腫に対する標準治療の一つである MIBG 内照射療法の開発、ハイリスク標準維持療法イソトレチノインおよび抗 GD2 抗体の基盤研究を加え、質の高い研究計画書に基づく試験を開始すること、次年度以降も継続の必要な研究については継続可能な体制を確立することを目的として研究を行い、「小児がんの標準治療確立」へ貢献する。

**平成 26 年度研究経費**

11,000 千円

**研究班の組織**

| 研究者名  | 所属研究機関名・職名             | 分担研究課題名                                  |
|-------|------------------------|--|
| 鈴木 茂伸 | 国立がん研究センター中央病院・眼腫瘍科・科長 | 小児がんに対する標準的治療確立のための基盤研究<br>小児眼腫瘍に対する治療開発 |
| 檜山 英三 | 広島大学自然科学研究支援開発センター・教授  | 肝芽腫等の希少小児がんの治療開発                         |

|       |                               |   |
|-------|-------------------------------|---|
| 堀部 敬三 | 独立行政法人名古屋医療センター・臨床研究センター長     | 小児造血器腫瘍に対する治療開発と臨床試験推進  |
| 瀧本 哲也 | 独立行政法人国立成育医療研究センター・臨床研究推進室・室長 | 小児固形腫瘍に対する臨床試験推進  |
| 尾崎 敏文 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・整形外科・教授      | 限局性ユーイング肉腫ファミリーに対する標準治療VDC-IEに対するVDC-TIのランダム化第I相試験  |
| 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       | 小児がんの標準治療確立のための臨床試験デザイン   |
| 河本 博  | 国立がん研究センター中央病院・小児腫瘍科・医員       | 転移性肉腫に対する第I相試験<br>中間リスク横紋筋肉腫に対するVAC対VAC-VIランダム化第III相臨床試験<br>再発・抵抗性神経芽腫に対するMIBG内照射療法の第Ib試験 |

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### 全期間

#### (目的と到達目標)

本研究の目的は、希少かつ多様な小児がんに対する多施設共同臨床試験の推進と、それによる標準治療確立を体系的かつ効率的に行うことである。

米国では、国家のがん研究予算から巨額な支援を得て、すべての小児がんのサブグループに対する第I相試験から第III相試験を体系的に実施している。一方で、我が国では小児がん分野の臨床試験が開始されたのは最近10年余りのことであり、その規模や品質、実施体制はまだ発展途上であるものの、厚生労働科学研究などでこれまで行ってきた研究により、成人がんの日本臨床試験グループ(JCOG)にならった臨床試験活動を行える研究基盤はある程度確立してきた。平成26年には、血液腫瘍・固形腫瘍研究グループが効率的な研究を行うことを目的として、日本小児がん研究グループ(Japan Children's Cancer Group, JCCG)を設立したが、現在は体制整備を行っていて臨床試験を行う段階に至っていない。

当該研究では、症例集積に時間を要し、かつ有効性評価に長期エンドポイントを必要とする小児がんの各疾患について、臨床試験グループおよび中央支援機構と協力しながら、他の研究費でサポートされない臨床試験を複数実施することによって以下の成果を得ることが目的である。

1. 希少かつ多様な小児がんの各疾患に対する臨床試験プラットフォームの安定
2. 上記1.による小児がんの標準治療開発を目的とした臨床試験の体系的・効率的な実施
3. 他の研究費での支援が困難な超希少疾患の治療開発

到達目標として、小児がんは希少であり症例集積に時間を要すること、有効性評価に長期エンドポイントを必要とすることから、研究期間内に最終解析を終了することは非常に困難であるが、これまで支援した臨床試験を継続支援し、計画通り進捗させること、更には次年度以降の試験継続に向けた体制確保を行うことが目標となる。具体的には、長期試験2試験の継続支援、国際共同研究に対する支援、治療開発の行われていない希少小児がんに対して臨床試験計画の策定およびIRB承認を得ることを目標とし、競争的研究資金を獲得して臨床試験を実施することを最終目標とする。

## 第1年次

### (到達目標)

1. 小児造血器腫瘍に対する臨床試験の継続支援を行う。
2. 肝腫瘍に対する国際共同研究に対する支援を行う。
3. 肉腫、網膜芽細胞腫に対する臨床試験計画書を完成する。
4. 神経芽腫に対する MIBG 治療の臨床試験を遂行する。

### (年次評価時点の実績要点)

1. 小児造血器腫瘍の1試験は症例登録終了後モニタリング継続中であり、造血器1試験は症例登録を継続し順調に登録されている。
2. 肝芽腫の2国際共同試験は、他研究費を獲得し実行に移した。次期国際共同研究のプロトコル作成を進め、層別化とプロトコルの概要を確定した。
3. 肉腫は1試験を他研究費に移行して開始、1試験は計画段階である。網膜芽細胞腫は評価基準が決定し、試験計画策定中である。
4. 神経芽腫の MIBG 臨床試験を開始し症例登録を行った。
5. 小児がんの臨床試験プラットフォーム安定のための支援を継続し、昨年まで本試験で計画した脳腫瘍2試験の遂行を支援した。

## 研究成果と考察

### 第1年次評価時点

#### 1. (小児造血器腫瘍に対する治療開発と臨床試験推進) の研究

##### 1) non-T 中間リスク第一再発 ALL に対する微小残存病変(MRD)によるリスク層別化治療の第II相臨床試験 (ALL-R08-II)

平成25年10月31日に81症例の登録終了となった。主要評価項目は3年無イベント生存率であり、最終解析までのモニタリングを継続している。現在この再発 ALL 標準危険群に関しては新たな ICH-GCP 準拠の国際共同試験を開始している。

##### 2) 小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I / II に対する多施設共同後期第II相臨床試験 (LLB-NHL03)

目標症例数48例であり、28例が登録された。症例登録に10年以上を要する試験であり、今後も支援を行い研究を継続することが重要と考える。

#### 2. (小児肝芽腫に対する治療開発) の研究

##### 1) 標準リスク群肝芽腫へのシスプラチン単剤療法による聴力障害軽減に対してのチオ硫酸ナトリウムによる有効性を検証する国際多施設共同標準ランダム化第III相試験

##### 2) 高リスク群肝芽腫に対する新規分子標的薬テムシロリムスを併用したウィンドウ療法の国際共同試験

いずれも前年度まで本研究費でプロトコル作成を行い、本年度は他研究費を獲得して1試験は登録終了、1試

験は症例登録に至った。

次期試験として、米国、欧州を含むPHITT(pediatric hepatic tumor international treatment trials)試験を計画している。初期切除可能なLow risk、切除不可例はstandard risk、high risk、very high risk群に分け、それぞれの群で比較試験を行う研究であり、プロトコル作成段階より本研究費支援のもと、日本小児肝癌グループが関与し、骨子は確定し現在詳細を検討している段階である。

### 3. (網膜芽細胞腫に対する治療開発) の研究

#### 1) 網膜芽細胞腫の主要評価基準の確立

MRI の撮影条件は確定し、症例集積された。初期反応の評価には有用であるが、微小再発は検出困難であり、眼底写真との併用が妥当である。超音波検査は解像度が高いものの石灰化を有する場合に評価困難であり、補助検査にとどまる。検査体制も考慮し、治療前と評価時にMRI、各コースごとに眼底写真および超音波検査を行い腫瘍の評価を行うことが妥当と考えられた。

#### 2) 網膜芽細胞腫に対する眼球温存を意図した neo-adjuvant 化学療法のランダム化 II 相試験

上記評価基準を受け、プロトコル作成の段階である。

### 4. (小児肉腫に対する治療開発) の研究

#### 1) 転移性肉腫に対するアジュバント化学療法としてのノギテカン併用化学療法および大量化学療法の第 I 相試験

プロトコル作成の段階であるが、日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) で検討中であり、一時保留状態になっている。

#### 2) 限局性ユーイング肉腫ファミリーに対する VDC-TI 療法の第 I 相試験

本研究費で試験計画を行った後、厚生労働省科学研究委託費を獲得した。今後委託費にて試験を実施することになり、継続性が確保された。

### 5. ハイリスクおよび再発神経芽腫に対するエピジェネティックアプローチによる標準治療改善の研究

#### 1) 再発・抵抗性神経芽腫に対する Valproic Acid (VPA) 内服併用 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 内照射療法の第 Ib 相試験

本研究費で2例登録、治療を行った。いずれも投与後に骨痛、発熱等の症状は消失したが幹細胞救援を要し、5週程度の無症状期間を獲得する結果であった。

### 6. 小児脳腫瘍に関する研究

昨年度までは本研究費でプロトコル策定まで終了し、本年度から厚労科研委託費で試験が開始された。本研究費では直接支援を行っていないが、小児がんの臨床試験体制の支援として、本研究分担者の瀧本医師が管理している国立成育医療研究センターの小児がん疫学臨床研究センターをデータセンターとして活用している。髄芽腫プロトコルが5施設、AT/RTプロトコルが4施設で施設倫理委員会承認が得られ、現在症例登録を行っている。

## 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および我が国の臨床研究倫理指針を遵守する。具体的には、試験プロトコルにつき倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。治療介入を行うため、健康被害発生時の補償（医療補償）についての説明も併せて行う。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果・安全性評価委員会、監査委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

### 第1年次

#### (雑誌論文)

- ・がん研究開発費による成果であることが記載されているもの
- 1) Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, Sano S, Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. Jpn J Ophthalmol. [In press]
- ・がん研究開発費による成果としての記載はないが、関連するもの
- 1) Fujiwara T, Takahashi RU, Kosaka N, Nezu Y, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis. Mol Ther Nucleic Acids. 2014 2;3:e189
- 2) Fujiwara T, Kunisada T, Takeda K, Uotani K, Yoshida A, Ochiya T, Ozaki T. MicroRNAs in soft tissue sarcomas: overview of the accumulating evidence and importance as novel biomarkers. Biomed Res Int. 2014;2014:592868.
- 3) Fujiwara T, Katsuda T, Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, Takahashi RU, Takeshita F, Kubota D, Kondo T, Ichikawa H, Yoshida A, Kobayashi E, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. Clinical relevance and therapeutic significance of microRNA-133a expression profiles and functions in malignant osteosarcoma-initiating cells. Stem Cells. 2014 32(4):959-973
- 4) Nakada E, Sugihara S, Kunisada T, Ozaki T. Long-term follow-up of resection-replantation for sarcoma in the distal radius. J Orthop Sci. 2014 19(5):832-7.

#### (学会発表)

- 1) 鈴木茂伸 サブスペシャリティーサンデー【眼腫瘍のアップデート】 眼内腫瘍 第118回日本眼科学会総会 (2014/4/6 東京)
- 2) 鈴木茂伸 シンポジウム18 眼内腫瘍性疾患の診断と治療 小児の眼内腫瘍性病変 第68回臨床眼科学会 (2014/11/15 神戸)
- 3) 鈴木茂伸 シンポジウム 「遺伝性腫瘍の発症前診断とサーベイランスおよび予防的介入」 網膜芽細胞腫の早期発見と遺伝子検査の意義 第59回日本人類遺伝学会 (2014/11/21 東京)
- 4) 鈴木茂伸 シンポジウム 「小児がん治療と機能温存、その意義は」 網膜芽細胞腫の眼球温存、機能温存を目指して 第56回日本小児血液・がん学会 (2014/11/28 岡山)
- 5) 尾崎敏文 パネルディスカッション01 がん治療の個別化における形成外科の役割、期待と現状 第52回日本癌治療学会学術集会 (2014/8/27 横浜)
- 6) Yasui N, Kawamoto H, Fujiwara M, Aihara Y, Hosono A, Ogawa C, Suzuki S High-dose chemotherapy for high-risk retinoblastoma SIOP Asia 8th oral presentation (2014/4/18 韓国)
- 7) 安井 直子, 河本 博, 小川千登世, 吉田 朗彦, 小林 英介, 丹沢 義一, 中谷 文彦, 川井 章, 中馬 広一 小児腎外性悪性ラブドイド腫瘍3例の経験 第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2014/7/18 大阪)

#### (書籍)

なし

#### (知的財産権)

なし

(政策提言 (寄与した指針等))

なし

(その他)

なし