

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

国立がん研究センター 中央病院

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、希少疾患も含めた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 25 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、データセンター支援を継続している。神経芽腫に対する MIBG 内照射療法は第 I 相試験を行い、先進医療 C に引き継ぐことができた。

小児造血器腫瘍に対する臨床試験、神経芽腫に対する valproic acid と isotretinoin 併用療法は本年度も継続支援を行う。網膜芽細胞腫は眼科・小児科共同で臨床試験可能な研究体制の確立を目指す。小児がん拠点病院の診療実態調査と患者ニーズ調査を行い、拠点病院への適切な集約化を目指す。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 27 年度研究経費

5,294 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 小児眼腫瘍に対する治療開発
堀部 敬三	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	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
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
小川 千登世	国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科・科長	小児造血器腫瘍に対する治療開発 分子標的薬を用いた治療開発
河本 博	国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科・医長	転移性肉腫に対する第I相試験 再発・抵抗性神経芽腫に対するMIBG内照射療法 の第IIb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目標とする。臨床試験体制の整っていない網膜芽細胞腫に関して研究グループを設立し、診療体制の確立と臨床試験実施体制を整える。

第2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. 網膜芽細胞腫に対する臨床試験計画書を完成する。
3. 神経芽腫に対する①¹³¹I-MIBG 治療の臨床試験を遂行する。②イソトレチノインの薬物動態併用臨床試験を遂行する。③ 分子イメージングによる標準治療の最適化のための抗 GD2 抗体標識の基礎的検討を行う
4. 開発の行われていない希少小児がんに対する臨床試験を計画する。

(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 2016 年 10 月の最終評価まで継続予定、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. 網膜芽細胞腫の臨床試験に向けて、日本網膜芽細胞腫研究グループを設立、体制を整備した。
3. 神経芽腫に対する ¹³¹I-MIBG 治療は、3 例終了時点で全例幹細胞救済を要したため、試験中止となった。2016 年度から先進 C 実施のための研究費として AMED 契約が開始され、医師主導の新規研究へ小児開発も引き継ぐこととなった。
4. 進行神経芽腫の集学的治療後寛解例に対して維持療法として確立しているイソトレチノインを用いた試験は、4 例の登録を行い、継続中である
5. GD2 分子イメージングについては、GD2 製剤の提供が得られず、基礎的検討に対してもそのコストが非常に高いことが半明したため、開発断念となった。
6. ユーイング肉腫に関する臨床試験は、2016 年度の AMED 研究費が獲得できたため、本研究としては終了となった。
7. 分子標的薬が有効と考えられる小児がんに対する治療開発として、標的遺伝子同定のための検査受け入れ枠の 15 歳未満への拡大のための改定を準備中であり、次年度以降、別財源での研究へつなぐことができた。

研究成果と考察

第 2 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 9 例が治療継続中であり、予期されない重篤な有害事象は生じていない。平成 28 年中に観察期間が終了し、解析結果が出る予定である。
 - 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、本年度は 8 例登録され、登録症例数が 36 になった。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. 網膜芽細胞腫に対する治療開発) の研究

研究分担者の人事異動、診療体制の変更により、臨床試験計画が中断状態にある。その間に多施設共同研究を行うための体制整備を行うことを目標とした。日本小児がん研究グループ (JCCG) には主要な固形腫瘍の分科会があるが、唯一本疾患の研究グループがなく、臨床試験を行うことが困難な理由の一つであ

った。国内で本疾患の診療にあたっている主要メンバーが集まり、研究グループについて検討を行い、次回会合を行った。今後小児科医・眼科医で連携をとり体制を確立、プロトコル作成とともに臨床試験を立ち上げるべく、検討を行っている。

3. (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

神経芽腫に対する 131I-MIBG 治療は製剤輸入して行われているが、日本ではこれまで金沢大学のみでしか行えない。FDA,EMA での承認薬はないが米国で治験中の製剤があることから、日本での治験実施可能性を広げるために、本研究では治療開発の一環としてバルプロ酸併用で効果増強を目指しながら、治療可能施設を増やし、繰り返し治療が可能となるように、投与量を有効最低線量として幹細胞救済しないで実行可能かどうかを検討した。骨髄転移のある3例終了時点で、米国での大規模第II相で示された最低有効線量 13mCi/kg は全例幹細胞救済を要したため、試験中止、効安承認された。本疾患の治療開発は、2016年度から先進C実施のための研究費としてAMED 契約が開始され、医師主導の新規研究へ小児開発も引き継ぐこととなった。

2) 難治性神経芽腫に対する Valproic Acid (VPA) と 13-cis-RA (isotretinoin) 併用療法 第Ib相試験

進行神経芽腫の集学的治療後寛解例に対して維持療法として確立している 13-cis-RA を用いた試験は、4例の登録が行われ、継続中である。

3) GD2 分子イメージング開発

GD2 製剤の提供が得られず、基礎的検討に対してもそのコストが非常に高いことが判明したため、開発断念となった。

4. (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) の研究

ユーイング肉腫については、2016年度はAMED 研究費が獲得できたため、本研究としては終了となった。

5. (分子標的薬が有効と考えられる小児がんに対する治療開発) の研究

標的遺伝子同定のための検査受入れ枠の15歳未満への拡大のための改訂を準備中であり、想定される標的に対する適応外薬に対する臨床試験を準備中である。次年度より、別財源での研究となるため本研究枠としては終了とする。

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論文・学会発表等

第2年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター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

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
 - 1) 鈴木茂伸. 網膜芽細胞腫の眼球温存、視機能温存を目指して. 日本小児血液・がん学会雑誌 52:273-274, 2015
 - 2) Fujiwara T, Fujiwara M, Numoto K, Ogura K, Yoshida A, Yonemoto T, Suzuki S, Kawai A. Second primary osteosarcomas in patients with retinoblastoma. JpnJ Clin Oncol 2015 45(12):1139-45
 - 3) Nagayoshi M, Hirose T, Omori T, Toju K, Suzuki S, Okamitsu M, Kawamura A, Takeo N. A Prospective Study of Factors Related to Mother-Infant Interaction in One-year-old Infants with Retinoblastoma. J Med Dent Sci 2015 62:103-113

(政策提言 (寄与した指針等))

網膜芽細胞腫の診断基準と治療基準. 網膜芽細胞腫全国登録委員会. 日本眼科学会雑誌 2015 119:410-411