

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Clinical trial of ch14.18 immunotherapy combined with IL-2 and CSF for high-risk neuroblastoma
- 研究開発担当者 (日本語) 大阪市立総合医療センター 副院長 原 純一
所属 役職 氏名： (英語) Junichi Hara, deputy director
Pediatric Hematology and Oncology, Osaka City General Hospital
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 試験デザイン調整
開発課題名： (英語) Study design
研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授 吉村 健一
所属 役職 氏名： (英語) Kenichi Yoshimura, Professor,
Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University Hospital
- 分担研究 (日本語) 臨床薬理試験調整
開発課題名： (英語) Designing of Clinical Pharmacology Study
研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学病院薬剤部・部長・木村利美
所属 役職 氏名： (英語) Toshimi Kimura, Director, Department of Pharmacy,
Tokyo Women's Medical University Hospital
- 分担研究 (日本語) 治験の実施
開発課題名： (英語) Clinical trial, patient treatment
研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授 田口智章
所属 役職 氏名： (英語) Tomoaki Taguchi, professor, Department of Pediatric Surgery,
Reproductive and Developmental Medicine, Faculty of Medical
Sciences, Kyushu University

分担研究 (日本語) 治験の実施
開発課題名: (英語) Clinical trial, patient treatment
研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 笹原洋二
所属 役職 氏名: (英語) Yoji Sasahara, Associate Professor, Department of Pediatrics ,
Tohoku University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 治験の実施
開発課題名: (英語) Clinical trial, patient treatment
研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 小児科 講師 井口晶裕
所属 役職 氏名: (英語) Akihiro Iguchi, Associate professor, Department of Pediatrics ,
Hokkaido University Hospital

分担研究 (日本語) 治験の実施
開発課題名: (英語) Clinical trial, patient treatment
研究開発分担者 (日本語) 広島大学 教授 小林正夫
所属 役職 氏名: (英語) Masao Kobayashi, MD, PhD, Professor & Chairman,
Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School
of Biomedical & Health Sciences

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名: (英語) Clinical trial, patient treatment
研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼部長 康勝好
所属 役職 氏名: (英語) Katsuyoshi Koh, Director of Department of Hematology/Oncology,
Saitama Children's Medical Center

分担研究 (日本語) 治験の実施
開発課題名: (英語) Clinical trial, patient treatment
研究開発分担者 (日本語) 東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 部長 湯坐有希
所属 役職 氏名: (英語) Yuki Yuza, Consultant, Department of Hematology/Oncology,
Tokyo Metro Politan Children's Medical Center

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名: (英語) Referring patients
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター小児がんセンター 小児がんセンター長
松本公一
所属 役職 氏名: (英語) Kimikazu Matsumoto ,Head, Children's Cancer Center,
National Center for Child Health and Development Tokyo, Japan

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名: (英語) Referring patients

研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立こども医療センター部長 後藤裕明
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroaki Goto, Director, Kanagawa Children's Medical Center, Division
of Hemato-Oncology and Regenerative Medicine

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名 : (英語) Referring patients
研究開発分担者 (日本語) 三重大学大学院医学系研究科 医学医療教育学分野 教授 堀 浩樹
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroki Hori, Professor, Mie University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名 : (英語) Referring patients
研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻・教授・足立壮一
所属 役職 氏名 : (英語) Souichi Adachi, Professor, Human Health Sciences,
Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名 : (英語) Referring patients
研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科学 教授 細井 創
所属 役職 氏名 : (英語) Hajime Hosoi , Professor, Department of Pediatrics,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical
Science

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名 : (英語) Referring patients
研究開発分担者 (日本語) 大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科 主任部長 井上雅美
所属 役職 氏名 : (英語) Masami Inoue , Chief Director, Department of Hematology/Oncology
Osaka Women's and Children's Hospital

分担研究 (日本語) 治験の実施 (症例の紹介)
開発課題名 : (英語) Referring patients
研究開発分担者 (日本語) 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター 部長 小阪 嘉之
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshiyuki Kosaka , Director of Children's Cancer Center
Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

【第 I/IIa 相試験】

前年度前半に追跡を終了し、28年度にかけてデータ固定を行った。最終的に第 I 相試験 12 例、第 IIa 相試験 13 例が登録された。臨床薬理試験、HACA 測定の結果解析を実施した。また、それらの結果を踏まえて治験総括報告書の作成を行った。

【第 IIb 相試験】

1. 試験の進捗状況

28年5月に大阪市立総合医療センターで IRB 承認を受けた後、5月31日に治験計画書届出を行った。7月16日の第1例を皮切りに、28年度中に合計20例が登録された。うち、12例では現時点でプロトコル治療が完了している。対照治療である米国レジメンは、本試験で初めて実施されるため、当初の6例で DLT を検討する計画であったが、全例で DLT は観察されなかった。これまでのところ、有害事象で途中中止となった症例は1例のみで、有害事象は血小板減少の Grade 4 であった。なお、本例では中止規準に該当してから4日間治療が継続されるという逸脱が発生したため、参加施設への注意喚起を行うとともに、治験の継続の可否について効果安全性評価委員会に審査を依頼した。その結果継続が認められたのと同時に計画書の変更を示唆されたため、臨床症状を伴わない持続が7日間未満の検査値の Grade 4 は治療中止としない計画変更を行い、計画変更を当局に届け出た。

2. 治験実施施設の追加

治験実施施設は順次増加し、当初の大阪市立総合医療センターに加えて北海道大学、九州大学、広島大学、新潟県立がんセンター、都立小児総合医療センターの追加を行い、計画変更届を提出した。

3. 治験の管理方法

当初の計画に基づき、適宜モニタリングを実施した。また、毎月 Web 会議を治験実施者が参加して開催し、登録予定症例の適格性確認、有害事象の把握、その他の情報共有を行った。

英文

Phase I / IIa trial

Tracking ended in the first half of the previous year, data were fixed in 2016. Finally, 12 and 13 cases were enrolled in phase I and phase IIa trials. Clinical pharmacology test, HACA measurement and ADCC activity measurement were carried out. Based on these results, we prepared a clinical study report.

Phase IIb trial

1. Progress status of the trial

After receiving IRB approval at Osaka City General Hospital in May 28, we submitted a clinical trial notification of the trial plan to PMDA on May 31. Starting with the first registration on July 16, a total of 20 cases were registered by the end of March, 2017. Of 12 patients, protocol treatment has been completed at the present time. Since the US regimen, which is the control treatment, is to be

conducted for the first time in this study, it was planned to consider DLT in the first six cases, but DLT was not observed in all cases. So far, only one case was stopped due to adverse events, which was Grade 4 of thrombocytopenia. In this example, since a deviation occurred that therapy was continued for 4 days after falling into the cancellation criteria, attention was given to the participating facilities. Therefore, this adverse event and this incident were reported to the data and safety monitoring board. As a result, continuation was approved. In addition, according to the suggestion of the board, Grade 4 adverse events of laboratory data with duration of less than seven days without clinical symptoms was changed to treatment continuation from treatment discontinuation. This revision was reported to PMDA.

2. Addition of clinical trial facilities

The number of clinical trial facilities increased sequentially, and in addition to the original Osaka City General Hospital, Hokkaido University, Kyushu University, Hiroshima University, Niigata Cancer Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center were added and submitted a plan change notification.

3. Clinical trial management

Based on the initial plan, monitoring was appropriately carried out. In addition, web conferences were held monthly by participating clinical trial participants to confirm eligibility of admitted cases, grasp of adverse events, and other information sharing.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. これだけは知っておきたい！がん免疫のA-Z, 吉村清, 日本統合医療学会熊本県支部学術講演会（熊本県）, 2016/11/12, 国内.

(4) 特許出願
該当なし

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Clinical trial of ch14.18 immunotherapy combined with IL-2 and CSF for high-risk neuroblastoma
- 研究開発担当者 (日本語) 大阪市立総合医療センター 副院長 原 純一
所属 役職 氏名： (英語) Junichi Hara, deputy director,
Pediatric Hematology and Oncology, Osaka City General Hospital
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 研究の計画立案、医師主導治験の実施
開発課題名： (英語) Planning of clinical trial, conducting clinical trial
研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 医長 河本 博
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Kawamoto, Medical director
National Cancer Center Hospital East
- 分担研究 (日本語) 免疫解析の立案と測定実施
開発課題名： (英語) Planning and operation of immunological analysis
研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター 分野長 吉村 清
所属 役職 氏名： (英語) Kiyoshi Yoshimura, Chief, Division of Cancer Immunotherapy,
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center in Tsukiji
(NCC-EPOC) , National Cancer Center
- 分担研究 (日本語) isotretinoin 薬物動態測定 of 立案と実施
開発課題名： (英語) Establishment of pharmacokinetic analytical method for isotretinoin
研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 分野長 濱田 哲暢
所属 役職 氏名： (英語) Akinobu Hamada, Chief, National Cancer Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター 原純一
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. これだけは知っておきたい！がん免疫のA-Z，吉村清，日本統合医療学会熊本県支部学術講演会（熊本県），2016/11/12，国内.

(4) 特許出願
該当なし

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Clinical trial of ch14.18 immunotherapy combined with IL-2 and CSF
for high-risk neuroblastoma
- 研究開発担当者 (日本語) 大阪市立総合医療センター 副院長 原 純一
所属 役職 氏名： (英語) Junichi Hara, deputy director
Pediatric Hematology and Oncology, Osaka City General Hospital
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施
開発課題名： (英語) Clinical trial, patient treatment
- 研究開発分担者 (日本語) 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科 部長 小川 淳
所属 役職 氏名： (英語) Director, Department of Pediatrics, Niigata Cancer Center Hospital,
Atsushi Ogawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 原 純一
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし