

平成 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) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) クリゾチニブの再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対する第 I/II 相および再発または難治性神経芽腫に対する第 I 相医師主導治験
(英語) A PHASE 1/2 STUDY OF CRIZOTINIB, AN ORAL SMALL MOLECULE INHIBITOR OF ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK), IN YOUNG PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA OR NEUROBLASTOMA.

研究開発担当者 (日本語) 学校法人聖マリアンナ医科大学小児科学教室 准教授 森 鉄也
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuya Mori, Associate Professor,
Department of Pediatrics,
St. Marianna University School of Medicine

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) 研究開発の統括・医師主導治験の準備と実施および進捗管理・開発戦略の検討
開発課題名： (英語) Coordinating investigator and principal investigator
研究開発分担者 (日本語) 聖マリアンナ医科大学小児科 准教授 森 鉄也
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuya Mori, Associate Professor, Department of Pediatrics,
St. Marianna University School of Medicine

分担研究 (日本語) 治験責任医師として医師主導治験の準備と実施
開発課題名： (英語) Principal investigator
研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター小児科 医員 関水 匡大
所属 役職 氏名： (英語) Masahiro Sekimizu, Department of Pediatrics,
National Hospital Organization,
Nagoya Medical Center

分担研究 (日本語) 治験責任医師として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Principal investigator
研究開発分担者 (日本語) 九州がんセンター小児科 医員 深野 玲司
所属 役職 氏名: (英語) Reiji Fukano, Department of pediatrics, National Kyushu Cancer Center

分担研究 (日本語) 治験責任医師として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Principal investigator
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 医員 大隅 朋生
所属 役職 氏名: (英語) Tomoo Osumi, Attending physician, Children's Cancer Center,
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 課題名:生物統計担当者として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) design and analysis of clinical trial
研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床試験研究部
生物統計研究室 室長 嘉田 晃子
所属 役職 氏名: (英語) Akiko Kada, Chief, Laboratory of Biostatistics, Department of Clinical
Trials and Research, Clinical Research Center,
National Hospital Organization Nagoya Medical Center

分担研究 (日本語) 薬事、規制対応担当者として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Regulatory affairs
研究開発分担者 (日本語) 岐阜大学医学部附属病院先端医療臨床研究推進センター
准教授 浅田 隆太
所属 役職 氏名: (英語) Ryuta Asada, Associate Professor,
Innovative and Clinical Research Promotion Center,
Gifu University Hospital

分担研究 (日本語) データ管理等担当者として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Research aimed at improving the quality of a phase 1/2 study of
crizotinib, an oral small molecule inhibitor of anaplastic lymphoma
kinase (ALK), in young patients with relapsed/refractory anaplastic
large cell lymphoma or neuroblastoma.

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室
室長 齋藤 明子
所属 役職 氏名: (英語) Akiko Saito, Chief, Laboratory of Clinical,
Epidemiological and Health Services Research,
National Hospital Organization Nagoya Medical Center Clinical
Research Center

分担研究 (日本語) 病理中央診断担当者として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Pathologist (central review)
研究開発分担者 (日本語) がん研究会がん研究所分子標的病理プロジェクト プロジェクトリーダー
竹内 賢吾
所属 役職 氏名: (英語) Kengo Takeuchi, Project Leader,
Pathology Project for Molecular Targets of The Cancer Institute,
Japanese Foundation for Cancer Research

分担研究 (日本語) 中央効果判定担当者として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Radiologist (central review)
研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学医学部附属病院放射線科 教授 立石 宇貴秀
所属 役職 氏名: (英語) Ukihide Tateishi, Professor, Department of Diagnostic Radiology

分担研究 (日本語) 中央効果判定担当者として医師主導治験の準備と実施
開発課題名: (英語) Radiologist (central review)
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター放射線診断部 医長 宮崎 治
所属 役職 氏名: (英語) Osamu Miyazaki, Chief, Department of radiology,
National Center for Child Health and Development

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

本医師主導治験の目的は、標準治療が確立されていない再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対するクリゾチニブの有効性と安全性に関するエビデンスの構築であり、関連する国内外の臨床試験の成果とともに再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの薬事承認申請資料とされることを目標とする。クリゾチニブの製造販売企業である Pfizer 社による医師主導治験の支援に適した支援制度である Clinical Research Collaboration (CRC) 契約締結に向けた手続きを進めている。これまでに、秘密保持契約を締結し、Pfizer 社によるサイトビジットが行われた。本医師主導治験の計画に際し、2014 年 5 月 19 日、2015 年 1 月 26 日、2016 年 4 月 19 日、8 月 30 日に計 4 回の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による薬事戦略相談事前面談、2016 年 11 月 4 日に薬事戦略相談対面助言を受けた。PMDA 相談の結果、および Pfizer 社との議論を反映して試験実施計画書の作成、医師主導治験実施体制の整備などを行い、医師主導治験の準備を進めている。

英文

The objective of this study is to evaluate the tolerability and safety of crizotinib in Japanese patients with recurrent/refractory ALK-positive ALCL or recurrent/refractory neuroblastoma (phase I part) and to obtain initial phase II data on the efficacy in Japanese patients with recurrent/refractory ALK-positive ALCL (phase II part). Process for a contract of the Clinical

Research Collaboration (CRC) to get support from Pfizer Inc. is being advanced. Study design has been consulted with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Current status of this study is in course of preparations, such as completing the final study protocol, establishing infrastructure for this study, and so on.

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 11 件、国際誌 9 件）

1. 森 鉄也. 小児リンパ腫. 臨床血液. 2016, 57, 2285-2293.
2. Tsurusawa M, Watanabe T, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Sekimizu M, Koh K, Kosaka Y, Komada Y, Saito AM, Nakazawa A, Horibe K for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Randomized study of granulocyte colony stimulating factor for childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group B-NHL03 study. Leuk Lymphoma. 2016 Jul;57(7):1657-64.
3. Osumi T, Mori T, Fujita N, Saito AM, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R. Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2016 Oct;63(10):1794-9.
4. 伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、齋藤明子、堀部敬三「データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語 R の研修プログラムの構築」Jpn Pharmacol Ther 2016 44(s2) s155-60
5. Uehara Takeaki, Takeno Mitsuhiro, Hama Maasa, Yoshimi Ryusuke, Suda Akiko, Ihata Atsushi, Ueda Atsuhisa, Tateishi Ukihide, Ishigatsubo Yoshiaki. Deep-inspiration breath-hold (18)F-FDG-PET/CT is useful for assessment of connective tissue disease associated interstitial pneumonia. Mod Rheumatol. 2016.01; 26(1); 121-127
6. Tomoyuki Fujioka, Kazunori Kubota, Akira Toriihara, Youichi Machida, Kaori Okazawa, Tsuyoshi Nakagawa, Yukihisa Saida, Ukihide Tateishi. Tumor characteristics of ductal carcinoma in situ of breast visualized on [F-18] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: Results from a retrospective study. World J Radiol. 2016.08; 8(8); 743-749
7. Minobu Kamo, Taiki Nozaki, Kyoko Yoshida, Ukihide Tateishi, Keiichi Akita Kinking of the upper ureter in CT urography: anatomic and clinical significance. Surg Radiol Anat
8. Tomoyuki Fujioka, Kazunori Kubota, Akira Toriihara, Youichi Machida, Kaori Okazawa, Tsuyoshi Nakagawa, Yukihisa Saida, Ukihide Tateishi. Tumor characteristics of ductal carcinoma in situ of breast visualized on [F-18]FDG-PET/CT. World J Radiol
9. Masashi Nakadate, Norikazu Miyamoto, Jay Starkey, Akira Toriihara, Ukihide Tateishi. Anterograde degeneration of the nigrostriatal pathway visualized by 123I-FP-CIT SPECT in patient with artery of Percheron infarction. Clin Nucl Med. 2016.00;41:483-484

10. Oyama J, Mori K, Imamura M, Mizushima Y, Tateishi U. Size of the intracranial optic nerve and optic tract in neonates at term-equivalent age at magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol*. 2016 Apr;46(4):527-33
11. Kitazume Y, Taura S, Nakaminato S, Noguchi O, Masaki Y, Kasahara I, Kishino M, Tateishi U. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate malignant from benign gallbladder disorders. *Eur J Radiol*. 2016;85(4):864-73.
12. 大山 潤, 鳥井原 彰, 立石 宇貴秀. 18F-FDG-PET の原理と臨床 小児外科. 47(5); 525-529
13. 久保田一徳, 藤岡友之, 岡澤かおり, 鳥井原彰, 立石宇貴秀. ガドビストによる造影 MRI 検査を有効に実施するために—乳房疾患 日獨医報 61
14. 久保田一徳, 藤岡友之, 岡澤かおり, 鳥井原彰, 立石宇貴秀. 乳房画像診断における PET の活用法. 臨床画像. 2016.06;32(6):646-656
15. 北詰 良雄, 竹中 健人, 大塚 和朗, 藤井 俊光, 松岡 克善, 木村 麻衣子, 長堀 正和, 立石 宇貴秀. MR enterography. 画像診断. 2016.09;36(10):1028-1037
16. 鳥井原彰, 立石宇貴秀. 骨転移の診断・治療における PET の有用性. 関節外科. 2016.00;34:541-545
17. 鳥井原彰, 立石宇貴秀. 溶骨性病変の画像診断(low-dose whole body CT, PET/CT). In: 多発性骨髄腫 Updating 第 8 巻 多発性骨髄腫の改訂診断基準～ultra-high-risk SMM, MRD assessment～. 医薬ジャーナル社. 2016.00:91-98
18. 鳥井原彰, 立石宇貴秀. 核医学検査(PET, SPECT). In: 膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート. 診断と治療社. 2016.00:142-144
19. 荻原佑介, 鳥井原彰, 立石宇貴秀. PET, PET/CT. In: 最新医学 別冊 診断と治療の ABC 109 大腸腺腫・大腸がん. 最新医学社. 2015.00:84-89
20. 立石宇貴秀, 他. 日本医学放射線学会編 画像診断ガイドライン 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小児リンパ腫の皮膚病変, 口頭, 森 鉄也, 第 40 回日本小児皮膚科学会学術大会, 2016/07/02, 国内.
2. 小児リンパ腫, 口頭, 森 鉄也, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/15, 国内.
3. 小児非ホジキンリンパ腫に対する治療, 口頭, 森 鉄也, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/17, 国内.
4. Pharmacovigilance and SAE reporting in JPLSG clinical trials. 27th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Oral, Akiko M. Saito. Athens, Greece, April 23, 2016, 国外
5. 臨床研究と規制：臨床試験における品質保証及び品質管理について, 口頭, 齋藤 明子. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内.
6. 臨床試験における品質管理を考える：アカデミアの取り組み, 口頭, 齋藤 明子. 筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN) 第 5 回ワークショップ, 2016/7/30, 国内.

7. 小児基準値をも考慮した臨床検査値の CTCAE 重症度自動計算アプリケーションの開発, ポスター, 齋藤 俊樹,山本 松雄,坂口 ゆう子,齋藤 明子,堀部 敬三,2017/1/27,日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会 国内.
8. Molecular classification of PTCL, 口頭, 竹内賢吾, The 57th Spring Meeting of the Korean Society of Hematology, 2016/5/28, 国外
9. 遺伝子病理学研究開発の現状, 口頭, 竹内賢吾, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/21, 国内
10. Tateishi U, Homer A Macapinlac. [F-18]FDG PET-CT in Lung Cancer. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. San Diego, 2016/6/12, 国外
11. 立石宇貴秀 リフレッシュャーコース 癌診療の進化に対応する画像診断 第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 20160917、国内
12. 立石宇貴秀 高感度トレーサ併用による PET/CT シミュレーション PET サマーセミナー 2016 20160827、国内
13. 立石宇貴秀 骨軟部腫瘍の画像診断:最新の知見 第 89 回日本整形外科学会総会 20160500、国内
14. 立石宇貴秀 基礎と安全管理 医療安全・関連法令・倫理 第 16 回日本核医学会春季大会 20160400、国内
15. 立石宇貴秀 婦人科癌の PET/CT 第 68 回日本産婦人科学会 20160400、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 竹内賢吾, 『なるほど医学体験! HANSHIN 健康メッセ』
<http://www.kenko-messe.com/booth.html>, 2016/8/28-29, 国内

(4) 特許出願

該当なし