

研究課題名：希少小児がんである肝芽腫に対する薬剤開発戦略としての
国際共同臨床試験に関する研究

課題番号：H24-がん臨床-一般-013

研究代表者：広島大学自然科学研究支援開発センター 教授 檜山 英三

1. 本年度の研究成果

(1) 国際共同臨床試験の基盤整備

当該研究班は、日本小児固形がん臨床試験グループの代表者、及び早期治療開発臨床試験の実績ある施設の代表者を含む 13 名で構成され、本国際共同臨床試験の開始準備を行った。特に、本邦からの症例登録数推定と、適格症例の選別と集積法を検討した結果、昨年から 2 施設加え、国内 10 施設にて実施する体制とした。また、症例登録、データ管理等は、米国 NCI が採用している MediData Rave にて管理することが必須で、北里大学臨床薬理研究所に業務を委託し、登録方法を E-learning で習得し、その体制を構築した。

(2) 臨床試験内容の検討

本研究は、肝芽腫全体を対象とした COG-AHEP0731 試験 “Treatment for Children with All Stages of Hepatoblastoma” のうち、高リスク肝芽腫 (Stratum 4) に対する Regimen H、すなわち、ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス (VIT) 併用療法の奏効率を最初の 2 コースで評価する Window Phase II 型試験である。その後、標準治療であるシスプラチン・フルオロウラシル・ビンクリスチン・ドキシソルビシン (C5VD) 併用療法を 6 コース追加実施するが、VIT 奏効群に対しては、さらに第 7 コースと第 10 コースに VIT 併用療法を追加実施する。また、小児に対するドキシソルビシンはその心毒性軽減目的で、C5VD の 5, 6 コース目には心筋保護剤であるデクスラゾキサンを併用する試験となっていたが、デクスラゾキサンは二次がんの問題が大きく現在は日本では未承認薬であるため、本薬剤の使用は必須としない内容に変更した。

昨年、本試験に用いる各種薬剤とくにテムシロリムスの用量設定を 35 mg/m^2 と設定し、21 日を 1 サイクルとして、ビンクリスチン 1.5 mg/m^2 を 1, 8 日、イリノテカン 50 mg/m^2 を 1-5 日で、テムシロリムスは 35 mg/m^2 とし、目的症例 48 例をしたが、本邦からの症例集積見込みは 8-10 例程度とした。また、奏効率の判定は RESICT を用いることとし、さらに腫瘍マーカーである AFP の低下率を併用して判定することとした。

(3) 第 I 相試験の準備

本邦では成人でのテムシロリムスの最大耐用量 (MLD) が 25 mg/m^2 であり、欧米の 220 mg/m^2 と大きくかけ離れていることから、日本人での忍容性が確認されていない。そこで、昨年作成した日本人の小児の 35 mg/m^2 の第 I 相試験を行い、安全性、忍容性確認を行った。広島大学で当初の 3 例に施行し、現在 3 例目の施行中であるが、重篤な DLT は出現していない。最終の評価を行い、本邦の PMDA (医薬品医療機器総合機構) の対面助言を受けて、上記と同様の方向で行うこととしている。

(4) 中央診断システムの構築

① 中央画像診断システム

リスク分類をより正確かつ客観的に行うためのもっとも重要な画像診断、特に PRETEXT 診断と肝内の門脈浸潤、下大静脈浸潤、さらに肝外浸潤と、遠隔転移の有無についてウェブで画像コンサルテーションを可能とした。さらに、治療奏効率を判定するために、RECIST を用いて主要病変（原発巣径 20mm、転移巣径 10mm 以上のもの）の効果判定と、さらに 2 サイクル後の肝移植の適応判定のための、POST-TEXT 分類についても匿名化して中央画像診断可能とし、本邦症例で運用を開始した。

② 中央病理診断システム

欧米との統一国際共同新病理診断分類を投稿して発表した。さらに、病理スライドをスキャンしてクラウドにアップロードしてレビューを行う迅速な中央診断の運用を開始した。

(5) 新規国際共同研究のデザインの検討

今後の新規国際共同研究のあり方について、日本、欧州、米国の過去の臨床研究症例を検討する体制（CHIC: Children's Hepatic Tumor International Consortium）にて約 1,600 例のデータベースを構築し、治療成績からリスク分類した。今後の臨床試験について検討するプロジェクト（PHITT: Pediatric Hepatic tumor International Therapeutic Trial）を立ち上げ、低（標準）リスク、中間リスク、高リスクの治療デザイン検討を開始した。

2. 前年度までの研究成果

昨年度は、臨床試験計画の整備として国内 8 施設を COG-Japan と定義して加盟し、婦人科がん分野で国際共同臨床試験の業務実績がある北里大学臨床薬理研究所に国際臨床試験実施の調整業務およびデータ管理業務を委託して体制を整えた。肝芽腫全体を対象とした COG-AHEP0731 試験のうち、高リスク肝芽腫（Stratum 4）に対する Regimen W、ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス（VIT）併用療法の奏効率を最初の 2 コースで評価する国際共同臨床試験（Window Phase II 型の試験）の内容を検討した。VIT におけるテムシロリムスの用量を先の第 I 相試験の結果から、 $35\text{mg}/\text{m}^2$ に設定した。

また、治療後半の標準治療であるシスプラチン・フルオロウラシル・ビンクリスチン・ドキシソルビシン（C5VD）併用療法の 5,6 コース目には心筋保護剤であるデクスラゾキサンを併用するレジメンであったが、これが日本では未承認であり、これの使用を必須としないレジメとして検討を行った。さらに、先行した VI 療法によるウィンドウ療法の解析結果から、本試験では期待奏効率を 80% とし、第一種の過誤を 0.05 とすると、42 症例が必要であり、脱落症例も含めて目的症例数は 48 例とした。

テムシロリムスのアジア人での耐用量が $20\text{mg}/\text{m}^2$ であることから、本邦の小児における安全性確認のために、第 I 相試験のプロトコールを作成し、広島大学の治験審査委員会（IRB）に提出し、承認を得たのちに試験を開始した。

こうした国際共同臨床試験の運用に際しての、正確なリスク分類、治療効果判定（RECIST）

のため DICOM を用いた中央画像診断システム導入の検討を開始した。また、欧州 SIOPEL 及び北米 COG グループの病理医と協議し、詳細な分類を確認して、小児肝腫瘍の国際共同新分類を策定し、ウェブを用いた中央コンサルテーションシステムの運用の検討を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本年度は、本臨床試験を開始する予定であったが、米国 NCI 承認多施設共同臨床試験グループのプロトコールが米国の CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) からの承認に手間取っている。承認が得られた時点で日本側の手続きを開始して、本臨床試験を開始する。この共同研究にて、小児肝がん（肝芽腫）への適応外薬を使用した臨床試験を実施することで、各施設において研究者主導 ICH-GCP 適合の臨床試験システムとプロジェクト遂行手順が理解され、希少がん特に小児がんの臨床試験実施の実行可能性が高められる。すなわち、適応外薬・未承認薬については、我が国の規制当局や製薬企業と共同して、高度医療制度等の制度を駆使した臨床試験実施を推進する体制が整備される。この活動により、希少疾患ゆえに企業主導の治療開発が進まない現状を打破し、国際共同研究という枠組みを利用して、研究段階であっても有効性が確認された薬剤をいち早く臨床試験ベースで国民に届け、その試験結果に基づく公知申請を含めた薬事承認を可能とする。また、小児がん領域の拠点化に伴い、患者にとって必要な新規薬剤を用いた国際水準の臨床試験を実施することで、患者の集約化が生じ、希少疾患に対する拠点化のモデルとなる。

4. 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。本試験プロトコールにつき倫理審査委員会の承認が得られた施設のみ患者登録を行い、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）保護を厳守して行っている。研究の第三者的監視については、本研究班から独立した研究者が効果・安全性評価委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。データ管理は北里大学臨床研究機構に委託し、モニタリングおよび監査は米国 COG の監査委員会が関与し、第三者性を強化する予定である。

5. 発表論文

- 1) Hiyama E. Current therapeutic strategies for childhood hepatic malignant tumors. International Journal of Clinical Oncology. in press.
- 2) Watanabe K. Current chemotherapeutic approaches for hepatoblastoma. Japan Society of Clinical Oncology. in press.

- 3) López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern Pathology*. 2013; 1-20, 2013.
- 4) Hiyama E, Ueda Y, Onitake Y, Kurihara S, Watanabe K, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, Yano M, Kondo S, Oue T; Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. A cisplatin plus pirarubicin-based JPLT2 chemotherapy for hepatoblastoma: experience and future of the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT). *Pediatric Surgery International*. 29(10):1071-1075, 2013.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門	④所属研究機関における職名
檜山 英三	研究総括・国際共同臨床試験の実施におけるグループ間の調整	広島大学自然科学研究支援開発センター, 小児腫瘍学	教授
瀧本 哲也	国際共同臨床試験のデータ管理	国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進室, 小児血液腫瘍学	室長
大喜多 肇	国際共同臨床試験における中央診断	国立成育医療センター研究所小児血液腫瘍研究部分子病理研究室, 病理学	室長
渡邊健一郎	国際共同臨床試験のAHEP0731の効果判定	京都大学大学院医学研究科, 発達小児科学	講師
越永 従道	国際共同臨床試験のAHEP0731の進捗管理	日本大学医学部小児外科, 小児外科学	教授
麦島 秀雄	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施準備	日本大学医学部・小児科学系小児科学分野, 小児血液腫瘍学	教授
小川 淳	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施準備	新潟県立がんセンター新潟病院, 小児科	部長
菊田 敦	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施準備	福島県立医科大学付属病院臨床腫瘍センター, 小児腫瘍部門	部門長
石田 裕二	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施準備	静岡県立静岡がんセンター, 小児科	部長
岡本 康裕	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施準備	鹿児島大学病院小児診療センター, 小児血液腫瘍学	講師
細井 創	国際共同試験による薬事的問題解決策	京都府立医科大学医学系研究科, 小児科学	教授
細野 亜古	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施	国立がん研究センター東病院小児腫瘍科, 小児腫瘍学	医長
宗崎 良太	国際共同臨床試験のAHEP0731の実施	九州大学病院, 小児外科	助教