

201221078A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 檜山 英三

平成 25 (2013) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 檜山 英三

平成25（2013）年4月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
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

平成24年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 班員名簿	
II. 総括研究報告 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	3
	檜山 英三
III. 平成24年度経過報告	15
IV. 分担研究報告	
1. 国際共同臨床試験のデータ管理	37
	瀧本 哲也 他
2. 国際共同臨床試験における中央診断	43
	大喜多 肇
3. 高リスク肝芽腫に対する国際共同臨床試験の基盤形成	47
	渡邊 健一郎
4. 日本大学における国際共同臨床試験に関する研究—進捗と管理	49
	越永 従道
5. 日本大学における国際共同臨床試験に化す研究	51
	麦島 秀雄
6. 国際共同試験による薬事的問題解決策	53
	牧本 敦
7. 国際共同試験AHEP0731の実施	57
	小川 淳
8. 国際共同試験AHEP0731の実施	61
	菊田 敦
9. 国際共同試験AHEP0731の実施	63
	石田 裕二
10. 難治性固形腫瘍に対する国際共同試験の必要性の検討	65
	岡本 康裕
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
VI. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 班 員 名 簿

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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

班員名簿

	氏名	所属	職名	住所 TEL FAX e-mail
研究代表者	檜山 英三	広島大学自然科学研究支援 開発センター	教授	〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 TEL 082-257-5951 FAX 082-257-5416 eiso@hirohsima-u.ac.jp
研究分担者	瀧本 哲也	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	室長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 03-3416-0181(内線4310), 03-5727-1267 takimoto-t@ncchd.go.jp
〃	大喜多 肇	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	室長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 03-5494-7120(内線4600), 03-3417-2496 okita-h@ncchd.go.jp
〃	渡邊健一郎	京都大学大学院医学研究科	講師	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 075-751-3297, 075-752-2361 wataken@kuhp.kyoto-u.ac.jp
〃	越永 従道	日本大学医学部小児外科	教授	〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1 03-3972-8111, 03-3554-1321 tkoshina@med.nihon-u.ac.jp
〃	麦島 秀雄	日本大学医学部・小児科学系 小児科学分野	教授	〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1 03-3972-8111(内線2700), 03-3958-9862 mugishim@med.nihon-u.ac.jp
〃	牧本 敦	国立がん研究センター中央病 院・小児腫瘍科	科長	〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 03-3542-2511(内線7778),03-3542-3815 amakimot@ncc.go.jp
〃	小川 淳	新潟県立がんセンター新潟病 院・小児科	部長	〒951-8566 新潟市中央区川岸町 2 丁目 15 番地 3 025-266-5111, 025-233-3849 atsushi@niigata-cc.jp
〃	菊田 敦	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	〒960-1295福島県福島市光が丘1番地 024-547-1895, 024-547-1895 akikuta@fmu.ac.jp
〃	石田 裕二	静岡県立静岡がんセンター・ 小児科	部長	〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007 番地 055-989-5222, 055-989-5551 y.ishida@scchr.jp
〃	岡本 康裕	鹿児島大学病院・小児診療セ ンター	講師	〒890-8520鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1 099-275-5354, 099-265-7196 okamoto@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

II. 総括研究報告

—平成24年度研究—

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 檜山 英三 広島大学自然科学研究支援開発センター 教授
広島大学病院小児外科

研究要旨

本研究は、小児がん、特に難治群を対象とした新規薬剤開発を世界水準で推進するため、米国 Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験を実施し、我が国の小児がん患者を含む国際的エビデンスを創出し、我が国の薬事行政に貢献する事を目的として、そのモデルケースとして難治性（高リスク）肝芽腫に対する新たな治療戦略を含む COG-AHEP0731 第 III 相臨床試験に参画し、エビデンスを得ることを目的としている。具体的には、本臨床試験のうち高リスク肝芽腫（Stratum 4）に対するビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス（VIT）併用療法（Regimen H）の奏効率を評価することである。今回、本プロトコール改訂により設定されたコホート 42 例に新たな VIT 併用療法を北米と日本との共同研究としてほぼ 2 年計画で実施し、その奏効率は最初の 2 コースで評価するものである。そこで、日本小児固形がん臨床試験共同機構に属する 6 つの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 12 名で構成し、そのうえで、我が国の参加 8 施設を COG-Japan と定義して、NCI への investigator 登録、各施設研究代表者の COG メンバー加盟を含め、COG 試験を実施する体制を整備した。臨床試験実施に関しては、症例登録、症例データの提出については、NCI 標準の MediData Rave を用いること、試験実施における中央病理診断、画像診断体制は整備し、また COG の Group 手順書に定められた中央モニタリング及び訪問監査を受け入れた。臨床試験の制度対応については、平成 23 年 12 月 13 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対する薬事戦略相談の事前面談を実施し、本邦での小児に対するテムシロリムスの安全性を確認するために、第 I 相試験の必要性が明らかになり、その準備を行った。耐用量を、平成 24 年 11 月に対面助言を踏まえて、本試験を実施に移す。

本年度の成果から、ほぼ、本国際共同臨床試験の実施体制は整ったと考えられ、北米の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) の承認後に、実際に実施する予定である。

本研究により、小児がんをはじめとする希少がんの国際共同臨床試験体制が整ったことは大きな意義があり、今後の難治性小児がん患者の集約化とともに希少がんへの国際共同臨床試験の推進につながると考えられた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

瀧本 哲也（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室長）

大喜多 肇（国立成育医療研究センター研究所小児血液腫瘍研究部分子病理研究室室長）

渡邊 健一郎（京都大学大学院医学研究科・講師）

越永 従道（日本大学医学部小児外科・教授）

麦島 秀雄（日本大学医学部小児科学系小児科学分野・教授）

牧本 敦（国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科・科長）

小川 淳（新潟県立がんセンター新潟病院小児科・部長）

菊田 敦（福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門・部門長）

石田 裕二（静岡県立静岡がんセンター小児科・部長）

岡本 康裕（鹿児島大学病院小児診療センター・講師）

A. 研究目的

小児がんの一つである肝芽腫に対し、特に難治群を対象とした新規薬剤開発を世界水準で推進するため、米国 Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験を実施し、我が国の肝芽腫患者のデータを含む国際的エビデンスの創出に寄与し、我が国の薬事行政に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

本年度の当該研究班は、日本小児固形がん臨床試験共同機構に属する6つの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12名で構成し、国際共同臨床試験の実施体制の整備について検討した。特に、本邦からの症例登録数の検討と、適格症例の選別と集積法を検討した結果、国内8施設を COG-Japan と定義して COG (Children's Oncology Group) に施設登録を行って加盟し、国際共同臨床試験を実施する体制とした。実際には、今後、さらに数施設を加えることとして、転移を有する肝芽腫症例を多数治療している施設の選別を行った。また、症例のデータ管理等については、すでに米国 NCI が採用している MediData Rave にて登録、管理することが必須であり、既に他のがん分野で国際共同臨床試験の調整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、本国際共同研究の実施体制の構築を行うこととして準備を進め、この体制で本国際共同研究の迅速な実施に対するための検討を行った。

(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)保護を厳守して行う。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、モニタリングおよび監査は、北里大学臨床薬理研究所に委託して行う。さらに、監査には米国 COG の監査委員会が関与し、第三者性を強化する。本研究は、広島大学研究審査委員会および日本小児外科学会倫理委員会の承認を得た上で、臨床研究を施行した。また、ゲノム研究については、広島大学ゲノム審査委員会の承認(ヒ倫-10)を得て、患者または代諾者の同意を得て施行することとした。

C. 研究結果

1. 臨床試験内容の検討

COG-AHEP0731 試験 “Treatment for Children with All Stages of Hepatoblastoma” は、2009 年に開始された肝芽腫全体を対象とした第 III 相試験であるが、本研究では、このうち、高リスク

肝芽腫 (Stratum 4) に対する Regimen H の部分に参画する。この部分は、今回改変され、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奏効率は最初の 2 コースで評価する

(Window Phase II 型の試験) ものである。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がしばしば問題となるため、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。AHEP0731 試験全体は 2009 年 9 月より登録が開始されているが、当該 Stratum 4 については、既にビンクリスチン、イリノテカン (VI) 併用療法で 30 例がすでに集積され、奏効例は 14 例 (46%) であった。その後のプロトコール改訂により設定された後継コホートを新たに登録して VIT 併用療法を実施するもので、この試験に日本が共同で参加するものである。

そこで、これに用いる各種薬剤とくにテムシロリムスの用量設定を検討した。21 日を 1 サイクルとして、ビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ を 1, 8 日、イリノテカン $50\text{mg}/\text{m}^2$ を 1-5 日で、テムシロリムスは $20\text{mg}/\text{m}^2$ をと設定されていたが、テムシロリムスの用量の最終決定には、COG で施行されているビンクリスチン、テモゾロミド、テムシロリムス併用の第 I 相試験 (ADV0918 試験) の結果から検討した。イリノテカン ($90\text{mg}/\text{m}^2$ 1-5 日)、テモゾ

ロミド(100 mg/m²、1-5日)、テムシロリムス(35 mg/m² 1, 8日)での併用が安全との結果から、VITにおいても 35mg/m² に設定された。しかし、本邦では成人でのテムシロリムスの最大耐用量 (MLD) が 25mg/m² であり、欧米の 220 mg/m² と大きくかけ離れていることから、その成因は不明であるものの、日本人での忍容性が確認されていない。そこで、日本人の小児の 35mg/m² の第 I 相試験を行い、安全性、忍容性を確認したうえで、この臨床試験に参画することが妥当と判断した。

2. 第 I 相試験の準備

再発、再燃の難治性の小児固形腫瘍を対象に、35 mg/m² の週 1 回投与に関する第 I 相試験のプロトコールを作成し、広島大学及び関連施設の治験審査委員会 (IRB) に提出した。承認を得たのちに開始して、安全性を確認する予定である。

さらに、従来の AHEP0731 プロトコールでは、ウィンドウ療法のあとの支持療法に用いるドキシソルビシンの心毒性の予防にデクスラドキシサンの投与が最後の 2 サイクルに規定されている。デクスラゾキシサンは二次がんのリスクのために、小児への投与が推奨されていない。この薬剤をプロトコールの中で規定するか否かについて、COG グループと討論を行い、意見交換した。その結果、本薬剤投与をしなくとも良いとの形でプロトコールを変更する方向で検討を開始し、テムシロリムスを加えた VIT 療法変更に加えて変更プロトコールを作成して、NCI の CTEP に提出される予定である。これと同時に、本邦では PMDA (医薬品医療機

器総合機構) の対面助言を受けて、同様の方向で行うこととした。

3. 中央診断システムの構築

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 診断と肝臓の血管浸潤としての門脈、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の画像コンサルテーションの方法を検討した。さらに、治療奏功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 分類についても中央画像診断すべく、匿名化した DICOM 画像をオンラインのクラウドに蓄積し、各委員がオンタイムにレビューすることが可能なシステム構築を行った。また、システムを英語版に修正し、米国や欧州の小児放射線医のレビューもオンラインで可能な体制とした。

欧米との病理診断分類を統一すべく、欧州の SIOPEL グループ及び北米の 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た。この過程で、未分化小円形細胞が予後不良であることが明らかに示され、これらのサブグループの診断基準と位置づけも明らかにした。さらに、画像診断と同様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コンサルテーションシステムを構築した。

4. 新規国際共同研究のデザインの検討

先行した VI (ビンクリスチン+イリノテカン) によるウィンドウ療法の解析結果が

ら、本研究で開始する VIT 療法の期待奏効率と目的症例数を COG との協議で以下のように算出した。期待奏効率を 80%とし、第一種の過誤を 0.05 とすると、42 症例が必要であることから、脱落症例も含めて集積症例数は 48 例をした。また、奏功例の判定には RECIST 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して、奏効率を算出することとした。

D. 考察

本年度は、まだ研究を開始したばかりであるが、米国 NCI 承認多施設共同臨床試験グループに参加して、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、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を高める研究として、本邦で本研究を実施することは大きな意義がある。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小児領域での臨床試験の実施が推進されることになる。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、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ことができる。小児がん領域の拠点化の施策に伴い、患者にとって必要に迫られている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、難治例の集約化とそれらへの適切な医療体制が構築さ

れ、希少疾患に対する拠点化のモデルとなると考えられた。

E. 結論

過去20年近く継続された日本小児肝がんスタディグループ（JPLT）の業績は、欧米において認識され、米国COGと欧州SIOPELの臨床試験グループと協議して、国際共同臨床試験の体制を構築してきたが、本研究はその手始めとして、COGとの共同研究が実施可能となり、大きな進歩がえられた。来年度から、本試験を実施することで、転移性肝芽腫の治療成績の向上に結び付く成果が期待されるとともに、希少疾患への国際共同研究のモデルとして位置づけられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) López-Terrada D, Alaggio R, Dávila MTD, 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 International Liver Tumors Symposium. Modern Pathology. in press.

2) Tajiri T, Kimura O, Fumino S,

- Furukawa T, Iehara T, Souzaki R, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Hishiki T, Hosoi H, Hiyama E, Taguchi T. Surgical strategies for unresectable hepatoblastomas. *J. Pediatr. Surg.* 47(12): 2194-98, 2012
- 3) Kanda A, Sotomaru Y, Shiozawa S, Hiyama E. Establishment of ES cells from inbred strain mice by dual inhibition (2i). *The Journal of Reproductive Medicine*, 58(1): 77-83, 2012.
- 4) Iehara T, Hiyama E, Tajiri T, Yoneda A, Hamazaki M, Fukuzawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T. Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12 months of age and older really excellent? *European Journal of Cancer*, 48(11): 1707-12, 2012.
- 5) Sakabe R, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Nakashima A, Ohge H, Sueda T, Hiyama E. Prognostic significance of telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase expression in ampullary carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 19(9): 3072-80, 2012.
- 6) Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas*, 41(6): 928-33, 2012.
- 7) Ogura T, Hiyama E, Kamei N, Kamimatsuse A, Ueda Y, Ogura K. Clinical feature of anaplastic lymphoma kinase-mutated neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(10): 1789-96, 2012.
- 8) Uekusa S, Sugito K, Kawashima H, Yoshizawa S, Furuya T, Ohashi K, Ikeda T, Koshinaga T, Mugishima H. Successful treatment for hepatoblastoma in a 1-year-old boy with trisomy 18. *Pediatrics International*. 54(3): 428-430, 2012.
- 9) 吉澤信輔, 杉藤 公信, 蘇我晶子, 植草省太, 金田 英秀, 古屋武史, 大橋研介, 井上 幹也, 池田太郎, 越永従道. 超低出生体重児に Wilson-Mikity 症候群と Beckwith-Wiedemann 症候群を伴った肝芽腫の 1 例. *日本小児外科学会雑誌*. 48(6): 956-960, 2012.
- 10) Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Ushiku T, Tsuta K, Fukayama M, Makimoto A, Furuta K, Tsuda H. Anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas. *Modern Pathology*. 2013: 1-10, 2013.
- 11) Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Comparison of dose intensity of vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy for child and adult rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*.

- 70(3): 391-397, 2012.
- 12) Yamamoto Y, Makimoto A. A case of stage IV neuroblastoma treated with aggressive surgery following intensive neoadjuvant chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 42(4): 359, 2012.
- 13) Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Hirakawa A, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 138(7):1249-1257, 2012.
- 14) Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Hosoya M, Kikuta A. Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *Pediatrics International*. 55(1): 65-71, 2013.
- 15) Akaihata M, Kikuta A, Mochizuki K, Nemoto K, Ito M, Sano H, Kobayashi S, Ohto H, Hosoya M. Maintenance of surface antigens and the absence of an apoptotic marker are observed during storage of granulocyte concentrates collected by bag separation method. *Transfusion and Apheresis Science*. 47(1): 43-47, 2012.
- 16) Oda K, Sato T, Watanabe T, Ichikawa M, Ito E, Matsumoto Y, Ando H, Sakuma J, Kikuta A, Hojo H, Saito K. Radiation-induced World Health Organization Grade 2 Meningiomas in Young Patients Following Prophylactic Cranial Irradiation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Neurol Med Chir*. 52(4): 224-228, 2012.
- 17) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Akahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 119(3): 673-686, 2012.
- 18) Ngoma AM, Ikeda K, Hashimoto Y, Mochizuki K, Takahashi H, Sano H, Matsumoto H, Noji H, Saito S, Kikuta A, Ogawa K, Ohtsuka M, Abe M, Nollet KE, Ohto H. Impaired regulatory T cell reconstitution in patients with acute graft-versus-host disease and cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *International Journal of Hematology*. 95(1): 86-94, 2012.
2. 学会発表
- 1) Hiyama E, Kamimatsuse A, Ueda Y, Ogura K, Watanabe K, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, Yano M, Kondo S, Oue T, Sasaki F. Cisplatin plus pirarubicin based chemotherapy for

- hepatoblastoma: Experience and future in Japanese study group for pediatric liver tumor (JPLT). The 7th SIOP Asia Congress. April 22, 2012.
- 2) Hiyama E, Fukuzawa M, Hosoi H, Yano K, Nakayama M, Yoneda A, Iehara T, Masujima T, Ohtaki M. Early detection for neuroblastoma: Japanese experience of screening and new strategies for early detection. The 7th SIOP Asia Congress. April 22, 2012.
 - 3) 檜山英三. 小児固形腫瘍の基礎的研究と治療戦略への展開. 京都小児固形腫瘍フォーラム. 京都市. 3023年5月11日.
 - 4) 本多昌平, 岡田忠雄, 宮城久之, 檜山英三, 武富紹信. 肝芽腫の組織型に関するDNAメチル化以上と予後予測マーカー確立の試み. 第49回日本小児外科学会学会術集会. 横浜市. 2012年5月14日.
 - 5) 上松瀬新, 小倉薫, 檜山英三. 地方大学病院における小児がんの小児外科介入までの期間の検討. 第49回日本小児外科学会学会術集会. 横浜市. 2012年5月14日.
 - 6) Marcio H. Malogolowkin, Piotr Czauderna, Beate Haberle, Eiso Hiyama, Irene Schmid, Mark Krailo, Rudolf Maibach, Howard Katzenstein, Giorgio Perilongo, Daniel C. Aronson, Dietrich VonSchweinitz, Rebecka L. Meyers. Hepatocellular carcinoma in children and Adolescents: The international Therapeutic experience. 43th APSA Annual Meeting APSA-IPSO SYMPOSIUM. TEXAS, USA. MAY 19 - 20, 2012.
 - 7) Hiyama E, Kamimatsuse A, Ogura K, Ueda Y, Hiyama K. Next-generation sequencing: Integrated exome analysis in human multiple neuroblastoma. ANR2012. Tronto. June 19, 2012.
 - 8) Hiyama E, Kamimatsuse A, Ueda Y, Ogura K, Sueda T, Hiyama K. Identification of new candidate biomarkers in progression of neuroblastoma cells using differential transcriptome and proteome analysis. ANR2012. Tronto. June 20, 2012.
 - 9) 檜山英三. 小児固形腫瘍の最近の話題. 国立病院機構福山医療センターオープンカンファレンス. 広島県福山市. 2012年8月31日.
 - 10) 檜山英三. 小児肝腫瘍の最近の話題. 第36回北陸小児癌症例検討会. 石川県金沢市. 2012年9月15日.
 - 11) Ueda Y, Kamimatsuse A, Ogura K, Onitake Y, Hiyama K, Hiyama E. Echanism of Wnt signal pathway activation in hepatoblastoma. SIOP2012. London. October 6, 2012.
 - 12) Kawashima M, Hiyama E, Kamei N, Kamimatsuse A, Ueda Y, Ogura K, Hiyama K. ALK activating infant neuroblastoma cases including mass-screening detected cases. SIOP2012. London. October6, 2012.
 - 13) Hiyama E. A genome-wide association study identifies new candidate loci associated with progression of hepatoblastoma in JPLT2 study experience. SIOP2012. London. October 6, 2012.

- 14) 檜山英三. 小児がんにおける国際共同
臨床試験の基盤整備と新薬導入への対応
策の検討. 第19回ヘルスリサーチフォー
ラム. 東京都. 2012年11月10日. なし
- 15) 本多昌平、岡田忠雄、宮城久之、春田雅
之、金子安比古、檜山英三、武富紹信. 肝
芽腫メチル化解析による予後予測マーカ
ーの確立. 第23回日本消化器癌発生学
会総会. 徳島県鳴門市. 2012年11月16
日.
- 16) 檜山英三. JPLT研究会報告。第2回小
児固形腫瘍共同機構集会. 東京都2013
年1月30日
- 17) 渡邊健一郎、檜山英三. 小児肝悪性腫瘍.
第1回日本小児血液がん学会学術セミナ
ー. 東京都. 2013年2月3日.
- 18) Piotr Czauderna, Rebecka Meyers, Rudolf
Maibach, Eiso Hiyama, et al. CHICS
diagnostic risk grouping presentation.
SIOPEL group Spring Meeting. Bologna,
Italy, March 14, 2013.
- 19) Eiso Hiyama, Greg Tiao, et al. Low risk
hepatoblastoma. SIOPEL group Spring
Meeting. Bologna, Italy, March 14, 2013.
- 20) Eiso Hiyama, et al. Session of the
discipline groups to plan for new trials.
SIOPEL group Spring Meeting. Bologna,
Italy, March 15, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

Ⅲ. 研究班平成24年度経過報告

研究班平成 24 年度経過報告

JPLT 画像診断検討委員会

日時：平成 24 年 11 月 13 日（火）

16:00～18:00

場所：キャンパスイノベーションセンター
東京 408 号室

住所：〒108-0023 東京都港区芝浦 3-3-6

TEL：03-5440-9065

出席者：檜山英三、小熊栄二、西川正則、
宮寄治、本折健、大植孝治、菱木
知郎、井田孔明（以上 8 名 敬称
略）

確認事項

1. 画像プロトール

CTやUSだけでは十分な腫瘍進展範囲
の評価ができない症例があるため、EO
Bプリモビスト造影のMR実施を推奨す
る。

EOBプリモビスト造影の検査について
は千葉大学実施のものを参考として付
する。

CTについては単純を加えた多相造影
の価値が低いので、門脈相のみの撮影
で充分であること付言する。

- ##### 2. 中央画像診断の目的はまず正しい 評価がされた PRETEXT、POSTEXT に 基づいた治療法の層別化が最初の目的。 コンサルテーションは二次的な目的。 このためプロトコール記載の「リアル タイム中央画像診断コンサルテーショ ン」の「リアルタイム」や「コンサル テーション」の言葉は過大な期待を抱 かせる可能性があるの当面はで用いな

い。

「中央画像診断」というだけであれば
誤解が少ないだろう。

3. 読影結果を参加施設にフィードバ
ックし、参照するのは可能。
ただし、Websiteにデータがアップされ
てから1週間程度の読影時間は必要。
4. 画像は全員に公開するが読影は画
像評価委員のうち 2～3 名の輪番制で
行う。
診断に用いたすべての検査を読影し、
合議によってPRETEXT分類を判断す
る。複数検査あったとしても報告書は1
通。
5. 読影には PRETEXT 分類の判定を主
眼とした定型シートを用いる。
定型シートは11月一杯を目処に小熊が
作成する。
6. 病変の大きさは提供された画像に
基づき画像評価委員が測定する。
7. 腫瘍以外の所見については基本的
に記載しない。

平成 24 年度班会議事録

日時：平成 24 年 11 月 22 日（木）

16:00～18:00

場所：キャンパスイノベーションセンター
東京 408 号室

住所：〒108-0023 東京都港区芝浦 3-3-6

TEL：03-5440-9065

出席者：檜山英三、石田裕二、大喜多肇、
小川淳、菊田敦、越永従道、瀧本
哲也、牧本敦、麦島秀雄、青谷恵
利子、風見葉子（以上 11 名 敬称

略)

(協議事項)

1. 班会議開催の挨拶・主旨説明
2. JPLT における肝芽腫研究の現状
3. 国際共同研究の現状
4. 本研究の進捗状況
5. 今後のロードマップ

6. 国際共同研究への課題
7. 症例のリクルート
8. 臨床試験の運用方法

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

【目的】

肝芽腫の難治群を対象とした新規薬剤の開発を世界レベルで推進
我が国の肝芽腫患者のデータを含む国際的エビデンスの創出に寄与
公知申請等を利用して我が国の薬事行政に貢献(ドラッグラグの予防)

【方法】



米国COGの第III相臨床試験(AHEP0731試験:Regimen W)に参加
ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス(VIT)療法の奏効率評価
同時に適応外薬等の安全性情報の蓄積、人種間相違の情報蓄積
臨床試験体制については既に整備済み、他がん種への適用も可能

【期待される成果】



国内医療機関のレベル向上:
ICH-GCP基準の臨床試験実施

ドラッグラグの解消(むしろ予防):
世界の潮流に乗った開発スピード

国際共同医学研究の推進:
小児人口増加のアジア地域
小児がんの他がん種への応用

医療機関の拠点化・患者集約:
必要とされる難治がん対策の推進
臨床試験遂行能力による差別化

2012/11/22

肝芽腫 Hepatoblastoma

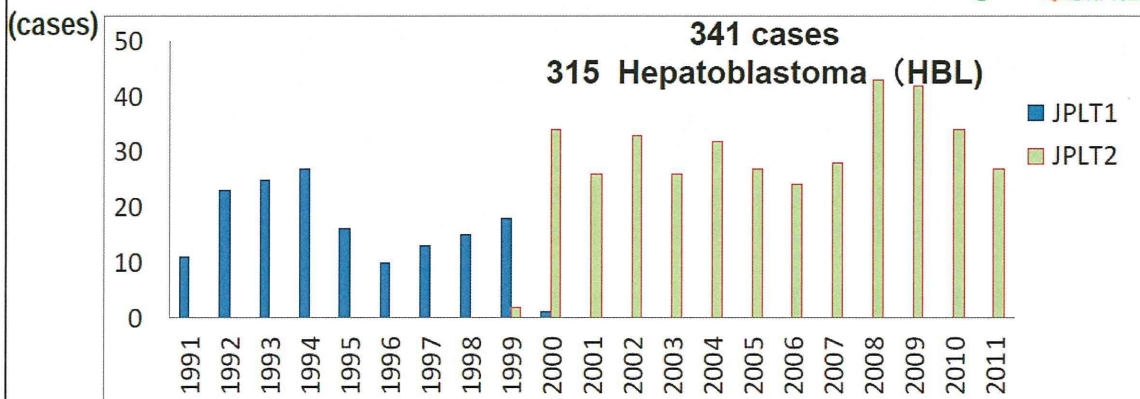
- 小児肝がんの90%
- 発症率:小児人口100万対3-5人
 - 小児人口1680万人 (H23) 50-80例/年
- 低出生体重児に好発
- 腫瘍マーカー:AFP (肝細胞癌より高値)
- PRETEXT(PRE-Treatment Extent of Tumor)分類
 - 腫瘍が占める肝臓の区域の数によって分類
 - 切除可能例:予後良好
 - 切除不能例、遠隔転移例:予後不良
- 生体肝移植が保険適応

2012/11/22

日本小児肝がんスタディグループ (JPLT: Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor)



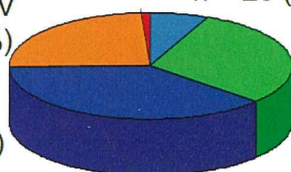
■ 117 施設 2 協力施設



JPLT2 HBL (n = 299)

PRETEXT IV
n=72 (24.2%)

PRETEXT III
n=114 (38.2%)



PRETEXT I
n = 20 (6.7%)

PRETEXT II
n = 89 (29.9%)

Cases with distant metastasis

(M+) n = 67 (22.4%)

Ruptured n = 24(8.1%)

Extrahepatic n = 12(4.0%)

Portal invasion n = 26(8.7%)

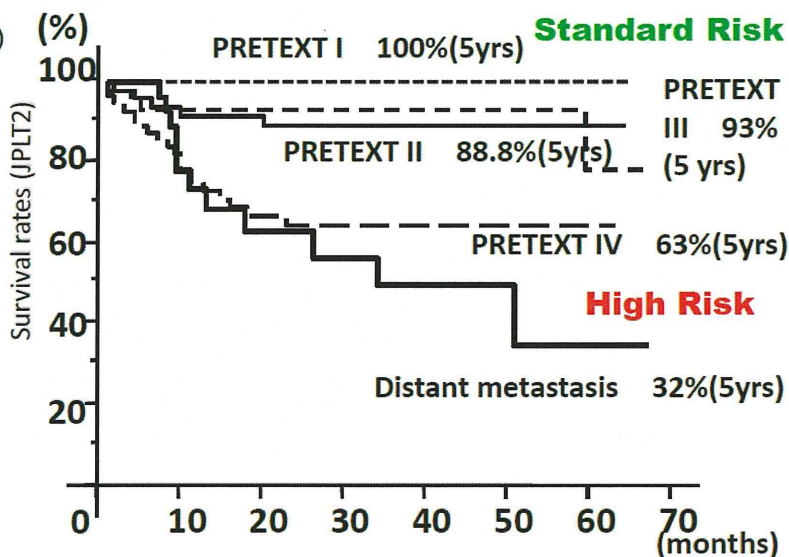
Venous invasion n = 15(5.0%)

日本小児肝がんグループの成績 (1991-)

First line: CITA(CDDP/THP-ADR)

- **JPLT 1 (1989-1999)**
low dose CDDP + THP-ADR (stage I & II)
CDDP + THP-ADR (stage III & IV)

- **JPLT 2 (1999-)**
low dose CDDP + THP-ADR (PRETEXT I & II)
CDDP + THP-ADR (PRETEXT III & IV)
ITEC (Second line)
High dose chemotherapy (metastasis, recurrence)



Pediatr. Surg. Int. 2011