

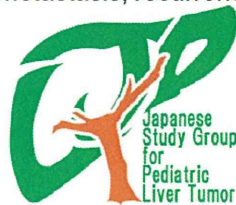
# HEPATOBLASTOMA: GROUP STUDIES

| SIOPEL | JPLT | COG |
|--------|------|-----|
|--------|------|-----|

- SIOPEL 1 (1990–1994 & late effect) CCDP+ ADR
- SIOPEL 2 (1994-1998) CDDP super PLADO
- SIOPEL 3 (1998-2006) Standard risk: CDDP
- SIOPEL 4 (2004- ) High risk: CDDP super PLADO
- SIOPEL 5 (2004- )HCC
- SIOPEL 6 (2009-) Standard risk: CDDP ± STS



- 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)



- COGP9645 (1999- 2007) Stratum 1 (stage I): PFH, Complete resection Stratum 2 (stage I, II): Resectable Stratum 3: Unresectable
  - C5V vs C5V + amifostine
  - CDDP + Carbo vs CDDP + Carbo + amifostine
- AHEP 0731 (2007-)
  - Surgery + C5V for Very Low risk (stage I, PFH)
  - C5V for standard risk
  - C5VD for Standard risk
  - Regimen W (IRINO + VCR) for High risk

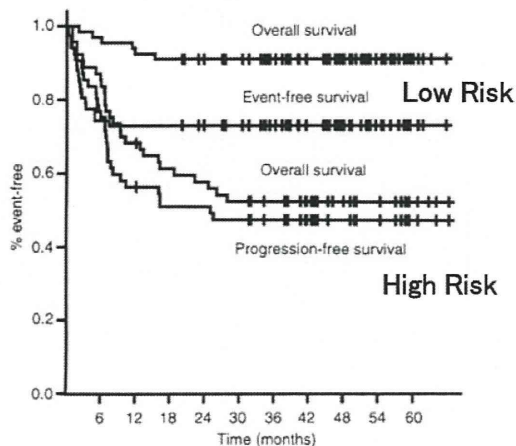


## 海外の成績

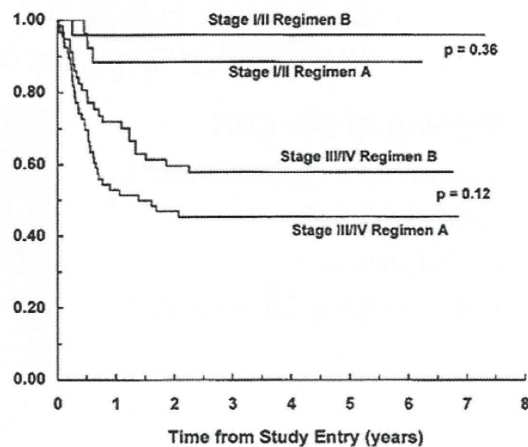


SIOPEL-2

欧州: SIOPEL (1990-)  
PLADO(CDDP/DOX)



米国: COG (1987-)  
C5V/ C5VD



## 小児肝がん(肝芽腫)の現状

- 集学的治療の進歩により成績が向上
  - 一部に予後不良な腫瘍が存在: 転移例(High risk)
    - 新たな治療法が必須: 分子標的薬など
- 発症数が極めて少ない
  - 新薬導入や有効な臨床試験遂行が困難
  - 適応承認や適応拡大がここ20年間皆無
- 短期間に有効な成果を得るためには
  - **国際共同臨床研究**を行うことが必須

## 国際共同臨床研究の推進

- **共通のデータ基盤の構築**
  - 病理・病期分類・リスク分類等の定義を統一
  - 中央診断システム
- **共通のリスク層別化に基づく臨床研究**
  - 共通のリスク分類を行い、リスクに準じた国際共同の臨床試験が可能な体制を確立

**Signing of the CHIC**  
(Children's Hepatic tumor  
International  
Collaboration)  
**Los Angeles, 24.03.2011**



2012/11/22

## 国際共同研究基盤の構築：国際共同研究の準備

- **共通のデータ基盤の構築**
  - グローバルな国際共同臨床研究が必要となるため、各国の症例登録状況、病理・病期分類・リスク分類等を詳細に調査し、各因子の分類や定義を統一化した基盤を構築し、そこにデータを集積することが第一段階となる。
- **共通のリスク層別化**
  - 上記の基盤をもとに共通のリスク分類を行い、リスク分類に準じた治療法を検討し、その治療法の意義を国際共同の臨床試験を通して検証する時代に速やかに移行する体制を確立

2012/11/22

## 方法

- 小児肝がんをモデルとして検討
- **共通のデータ基盤の構築**
  - 3グループの過去の臨床研究で蓄積した症例のデータベース作成
    - 病期分類：中央画像診断(DICOMシステム)
    - 病理分類：共通分類と中央病理診断
    - 腫瘍マーカー、合併奇形、出生時体重、年齢
    - 治療法：使用薬剤、塞栓術、手術法
- **共通のリスク層別化**
  - 共通のリスク分類
  - リスク分類に準じた治療法が提供
- **国際腫瘍バンク：分子生物学的研究**
  - バーチャルバンキング
- **グローバルな体制で臨床試験を開始可能な体制**

2012/11/22

## CHIC (CHILDHOOD HEPATIC TUMOR INTERNATIONAL CONSORTIUM) DATABASE

- - to develop common language in pediatric liver tumors
  - Common patients prognostic stratification at diagnosis
  - Common pathology classification of liver tumors
  - Common response criteria
  - Full integration of the PRETEXT and POST-TEXT systems with common coding
  - Common approach to collection of radiological, surgical and pathological data
  - SIOPEL webpage as a working on-line platform + e-learning tool and source of information on liver tumors for other physicians, patients and parents
  - Coordination of the future HB and HCC trials (same patient subsets, coordinated questions, shared arms)



<http://www.siopep.org/?q=node/80>

## セントラルレビューシステム（中央診断）

- 中央病理診断：バーチャルスライド
  - 田中祐吉（神奈川県立こども医療センター）
  - 堀江弘（千葉県こども病院）
  - 井上健（大阪市立総合医療センター）
  - COG pathological review
  - SIOPEL pathological review
- 中央画像診断：遠隔診断システム
  - 小熊栄二（埼玉県立小児医療センター）
  - 西川正則（大阪府立母子保健総合医療センター）
  - 宮寄治（国立成育医療研究センター）
  - 本折 健（千葉大学）
  - COG central review committee

## 新規小児肝がん国際病理分類

- 肝芽腫 Hepatoblastoma
  - 胎児型 Fetal type
    - 純胎児亜型 Well-differentiated subtype (Pure fetal subtype)
    - 富細胞亜型 Mitotically active subtype (Crowded fetal type)
  - 胎芽型 Embryonal type
  - 胎児・胎芽混合型 Combined fetal and embryonal type
  - 大策状型 Macrotrabecular type
  - 未分化小細胞型 Undifferentiated small cell type
  - 上皮・間葉混合型 Mixed epithelial and mesenchymal type
    - 間葉亜型 Simple subtype
    - 類奇形腫亜型 Teratoid subtype
- 肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma
- 肝内胆管癌 Intrahepatic cholangiocarcinoma
- 肝細胞癌・胆管癌の混合型 Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma

## Survival Analysis

- Analyzing tumor rupture, needs to be tumor rupture before surgery
- Analysis complicated by effect of the study
- Left vs right sided tumor...preliminary analysis = no difference
- Primary surgery, need to analyze outcome for PRETEXT 1 and for PRETEXT 2 patients stratified by primary surgery vs delayed surgery.
- PRETEXT 4, need to analyze outcome by multifocal vs unifocal and by transplant vs conventional resection.
- Patients where first event is death = 80; are these from disease progression on therapy or from treatment?
- .....
- .....

# CHIC Dataset Components

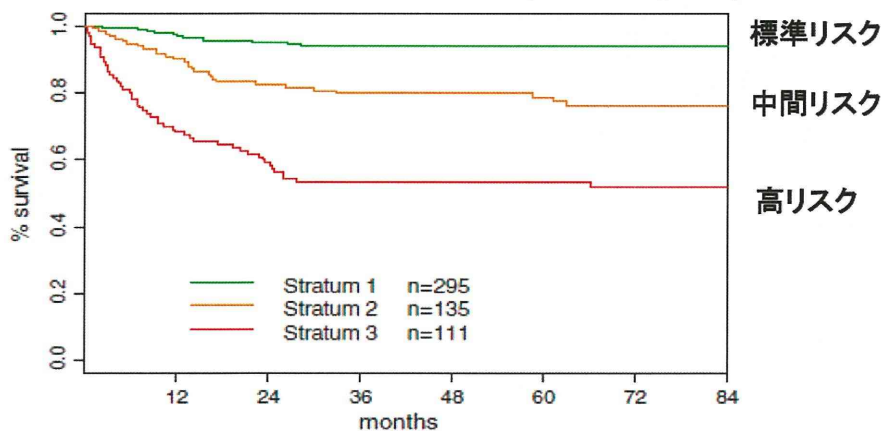
- Date of enrollment onto the particular Group's study.
- Patient's birthdate
- Patient's gender
- Patients within-group identifier.
- date of dx
- Extent of disease at enrollment
  - PRETEXT
  - V,P,E,M if available and if not, at least macrovascular involvement on imaging
  - metastatic v. non-metastatic
  - Multifocal v. unifocal
  - site of metastases
- stage at diagnosis (COG, GPOH, JPLT)
- Gender
- Co-morbidity, Risk Factor
  - Prematurity, Low birthweight
  - Beckwith Weideman Hemihypertrophy
  - Familial Adenomatous Polyposis
- NAACCR race (cog only)
- NACCR ethnicity (cog only)
- AFP at diagnosis
  - AFP after 2 cycles chemotherapy
  - AFP after 4 cycles chemotherapy
- Platelet Count at diagnosis
- Consensus histology according to a mutually satisfactory code list. Eg, pure fetal, Mixed fetal embryonal, macrotrabecular, small cell undifferentiated (SCU)/ rhabdoid
- date chemotherapy started
- Chemotherapy received
  - Number pre-operative cycles
  - Number post-operative cycles
  - Agents received pre-operative
  - Agents received post-operative
- Extent of disease resection by any procedures performed after initial diagnosis up to and including the date of enrollment.
  - Diagnosis biopsy
  - Resection at Diagnosis
  - Resection after Neoadjuvant Chemotherapy
  - Type of resection
  - Resection of Metastatic Disease
  - Resection of Disease Recurrence
  - Major Vascular Reconstruction at time of Resection
  - Liver Transplant
  - Second Surgical Procedures
  - Surgical Complications
- Date of first disease recurrence or progression
- Type of relapse
  - Local
  - Pulmonary
  - Other
- Type of treatment of relapse.
- Outcome of relapse treatment.
- Microscopic Positive Surgical Margin
- Preoperative Spontaneous or traumatic rupture
- Ototoxicity Grade
  - Time elapsed between diagnosis of tumor and diagnosis of ototoxicity
  - Hearing aids
- Date of first diagnosis of a second malignant neoplasm (SMN)
- IDC-O coding of SMN (cog only)
- Date of death
- Final outcome.
- Date of last FU, if alive and status.

CHIC International database (1,605 cases)

## 新規リスク分類

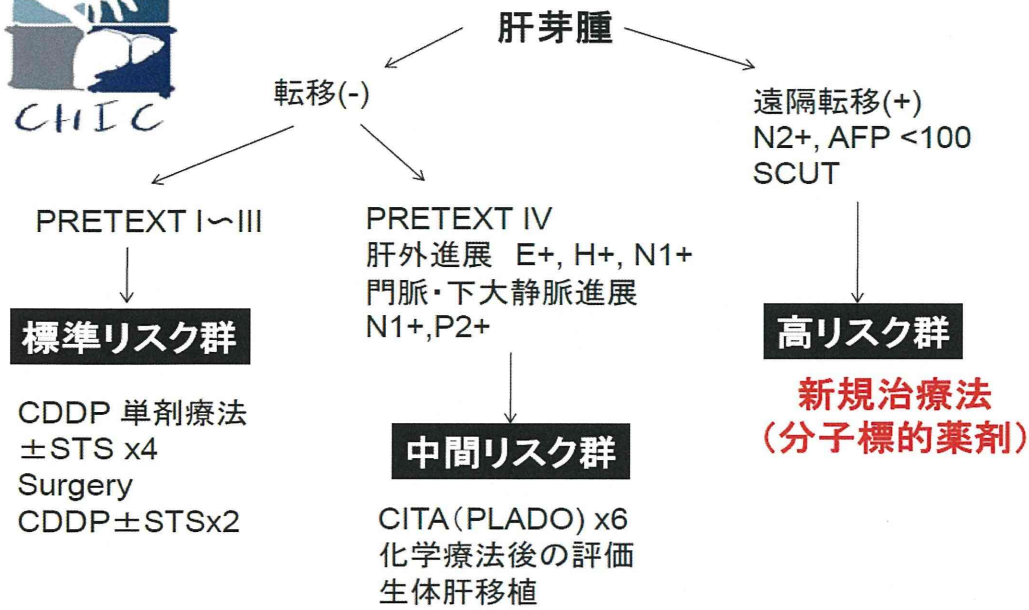
| リスク分類 | 予後因子             |              |     |      |      |              |    |
|-------|------------------|--------------|-----|------|------|--------------|----|
|       | PRETEXT<br>1/2/3 | PRETEXT 4    | E+  | P2.3 | V2.3 | M+           | N2 |
| 標準リスク | +                | -            | -   | -    | -    | -            | -  |
| 中間リスク | +/-              | at least one |     |      |      | -            | -  |
| 高リスク  | +/-              | +/-          | +/- | +/-  | +/-  | at least one |    |

Overall survival of stratified by three groups

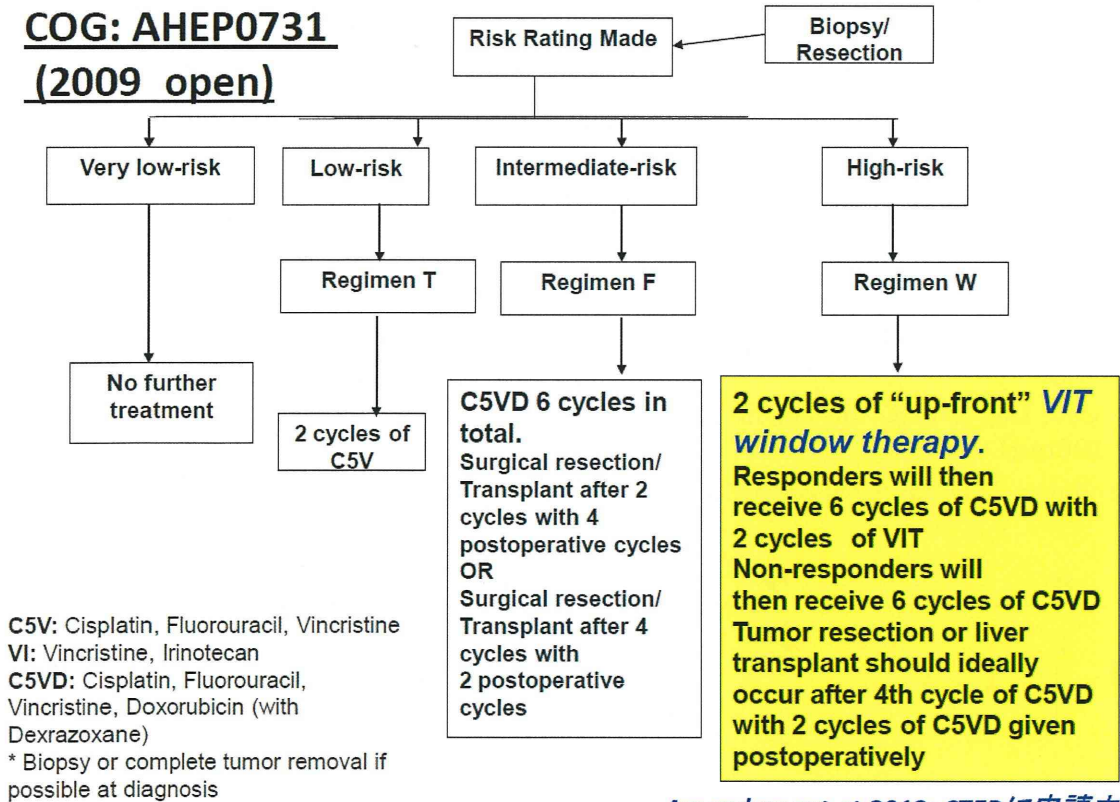




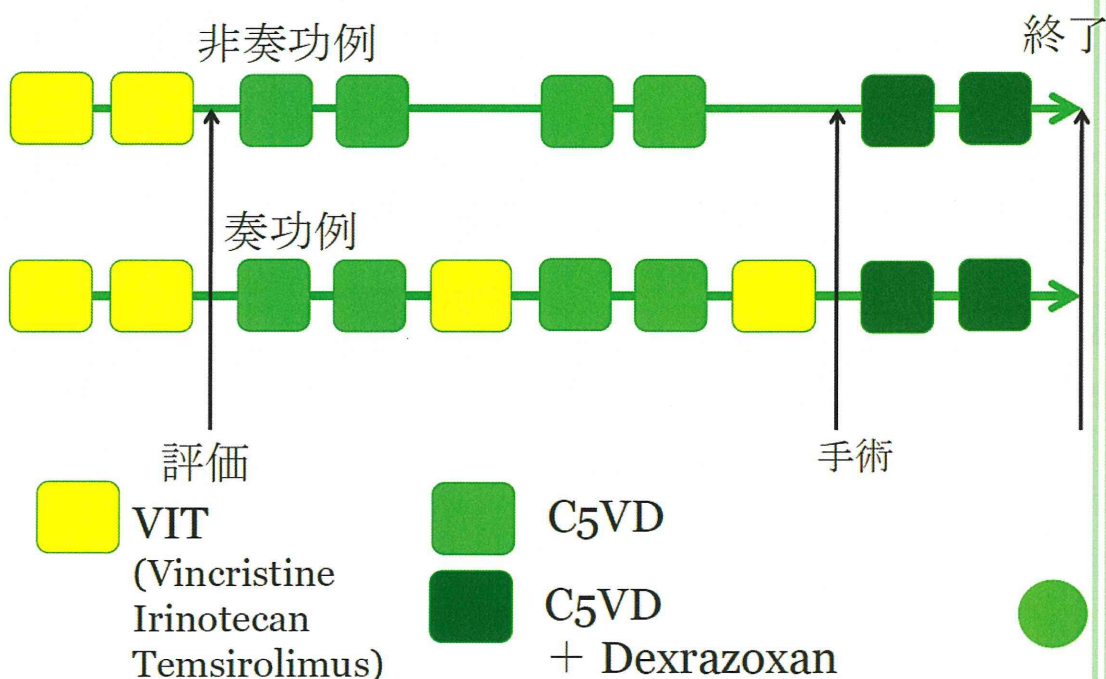
## 新規リスク分類と臨床研究プロトコル案



### COG: AHEP0731 (2009 open)



## AHEP0731における高リスク肝芽腫に対する REGIMEN Wの概略



### REGIMEN W

- VI療法:すでに30例が終了
  - AHEP0731試験では、当初ビンクリスチンとイリノテカンが併用投与
  - Vincristin: Day 1およびDay 8に、1.5 mg/m<sup>2</sup>(最大2mg)
  - Irinotecan: Day 1-5 に 50 mg/m<sup>2</sup>(最大100mg)
  - 現在、有効性を検証中であるが、奏効率14例(46.7%)
- VIT療法
  - Vincristin:Day 1およびDay 8に、1.5 mg/m<sup>2</sup> or 0.05 mg/kg for < 10 kg (最大2mg)
  - Irinotecan: Day 1-5 に 50 mg/m<sup>2</sup> or 1.67 mg/kg/dose for < 10 kg (最大 100mg)
  - Temozolomide: Day 1およびDay 8に、35 mg/m<sup>2</sup> or 1.2 mg/kg for < 10 kg

| Week   | 1         | 2 | 3 |
|--------|-----------|---|---|
| VCR    | ↓         | ↓ |   |
| CPT-11 | ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ |   |   |
| TMSR   | ↓         | ↓ |   |



## TEMSIROLIMUS : SIROLIMUS (ラパマイシン) のエステル化合物、腎細胞がん/MALTリンパ腫治療用のmTOR阻害薬

- 小児における第I/II相試験 (添付資料6.1、6.2)
  - 難治性固形腫瘍の患児を対象とした第I相試験
    - 投与量: 1週間に1回の**10, 25, 75, 150mg/m<sup>2</sup> : 75 mg/m<sup>2</sup>**を推奨
    - 最大耐用量(MTD)は決定されていない。
    - 用量制限毒性(DLT)はグレード**4**の血小板減少とグレード**3**の食欲不振。
    - 神経芽腫患児**1**例で**CR**、その他の**3**例で**4**ヵ月以上の**SD**
  - 膠芽腫、神経芽腫、横紋筋肉腫を対象とした第II相試験:**52**例
    - 単剤として1週間に1回の**75 mg/m<sup>2</sup> 12**週
    - 神経芽腫患児**1**例で**PR**、その他の**14**例で**SD**
    - 主な毒性は、血小板減少、高脂血症、知覚障害
    - 薬物動態 (**PK**) に年齢などの差はなく、成人と類似
    - **75 mg/m<sup>2</sup>**有効性はなかったが、**SD**の延長は併用療法の有効性示唆
- 併用療法での用量: **COG**では、テムシロリムスとイリノテカンおよびテモゾロミドとの併用療法による第I相試験 (**ADVLO918**試験)
  - イリノテカンと併用し得るテムシロリムスの安全用量を決定

- 目標症例数: 48例(評価可能症例: 42例)
  - 期待奏効率95%、 $\alpha$ エラー=0.048
- プライマリーエンドポイント
  - 未治療の高リスク転移性肝芽腫患児におけるビンクリスチン、イリノテカンおよびテムシロリムスによる奏効率を評価する
- セカンダリーエンドポイント
  - PRETEXT分類により、腫瘍切除可能性の予測
  - 試験実施医療機関におけるPRETEXT分類の評価と専門家パネルの診断によるPRETEXT分類との一致性
  - 肺転移巣の外科的切除を受けた病期IV期患者の比率を評価
  - 診断時AFPが100 ng/mL未満、顕微鏡的断端陽性、手術合併症、多病巣性腫瘍、顕微鏡的血管浸潤、大索状型の組織学的サブタイプ、およびSCU型の組織学的サブタイプを含む予後不良因子を有する患者の比率とEFSの評価

## 評価基準

### ○ Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

### ○ Response Criteria: 2 サイクル後に評価

- **RECIST** ガイドライン: 少なくとも1箇所の長径**20 mm**以上の病変  
**Spiral CT**で**10mm** 以上の病変  
消失: CR, 30%以上の縮小  
$$\frac{(\text{診断時の長径}) - (\text{化学療法後の長径})}{(\text{診断時の長径})} \times 100\%$$
- **AFP** 値: 治療前に比べて**50%** 以上の低下があるとき
- **CR**または**PR**と判定された症例を「奏効例」とみなす。
- 治療の最初の**2**サイクルの期間中に病変の進行が認められた症例を「早期進行例」とする。
- その他の評価可能例はすべて、非奏効例とみなす。

## TEMSIROLIMUSと他剤の併用効果

- 乳がんへのテムシロリムスの併用効果(添付資料7.3.1)
  - 標準的な化学療法薬(パクリタキセル、カルボプラチン、ビンレルビン)による細胞毒性の相乗的増強作用
  - ドキソルビシンとジェムシタビンとの併用効果
- PNET/膠芽腫へのテムシロリムスとシスプラチン、カンプトテシンとの併用効果(添付資料7.3.2)
  - PNET/MB細胞株DAOYで細胞障害性が増強
  - DAOY移植腫瘍に対してin vivoで発育抑制
  - ラパマイシン耐性のU251膠芽腫細胞由来の腫へも増殖抑制
- 転移性大腸がんに対する低用量のイリノテカンとラパマイシン併用療法(添付資料8.3)
  - 単剤投与に比べ、併用療法の腫瘍縮小効果が顕著

## 併用療法でのテムシロリムスの用量決定

### **ADVL0918:**小児、思春期再発難治性腫瘍へのテムシロリムスとイリノテカン、テモゾロミドの併用フェーズ I

- 小児再発、難治性固形腫瘍への3週毎のレジメンでのテムシロリムスの最大耐用量とイリノテカン、テモゾロミドとの併用におけるテムシロリムスのフェーズ2の推奨量を評価
  - 1日、8日 テムシロリムス
  - 1-5日 イリノテカン、テモゾロミド
    - これらを21日毎に最大12か月まで継続
- **53例**(継続中): アジア系**8名**(私信)
  - **DLT**になったレベル3の**2例**は、高コレステロール血症と関連
- **21日**を**1**サイクルとしてイリノテカン (**90 mg/m<sup>2</sup> 1-5日**)、テモゾロミド(**100 mg/m<sup>2</sup>、1-5日**)、テムシロリムス(**35 mg/m<sup>2</sup> 1, 8日**)のレジメンは、再発、難治性固形腫瘍を有する小児に対しては極めて耐用性
- **COG ADVL0918**試験からイリノテカンと併用し得るテムシロリムスの安全用量: **35mg/m<sup>2</sup>**

## 成人領域の**TEMSIROLIMUS**の第 I / II 相試験

- **101-EU**(添付資料5.2): 24 進行固形がん症例
  - 7.5 - 220 mg/m<sup>2</sup> 週1回 30分点滴投与
  - 220 mg/m<sup>2</sup> tolerable PR 2, CR 0
- **200-US**(添付資料5.3): 110 進行腎がん
  - 25, 75, 250 mg/m<sup>2</sup>週1回 30分点滴投与
  - 250 mg/m<sup>2</sup> tolerable PR 8, CR 0
- **2217-AP**(添付資料5.4): 82 進行再発腎がん(日本、韓国、中国)
  - 20 mg/m<sup>2</sup>, 25mg週1回 30分点滴投与
  - 25 mg/m<sup>2</sup> tolerable DLTの発現なし PR 8, CR 0
- **131-JA**(添付資料4.3 p15): 10 進行固形がん症例(国内)
  - 15mg/m<sup>2</sup>, 45mg/m<sup>2</sup> 週1回 30分点滴投与
  - 45mg/m<sup>2</sup> で3例中2例にグレード3の下痢、口内炎
- 施行前に、本邦の小児に対するテムシロリムスの**35mg/m<sup>2</sup>**の安全性を確認

## 小児領域のTEMSIROLIMUSの第 I / II 相試験

### ○ 小児再発、難治固形癌 (JCO 2011: 添付資料6.1)

- 10, 25, 75 & 150 mg/m<sup>2</sup> 1コース3週間各週に1時間点滴投与
- 19 例 (各3-6例)
- 150 mg/m<sup>2</sup> tolerable
- 総薬物(テムシロリムスとシロリムスの総和)のAUCは成人と類似

### ○ 高グレード髄芽腫、神経芽腫、横紋筋肉腫 (Eur. J. Cancer 2011: 添付資料6.2)

- 75 mg/m<sup>2</sup>毎週1回に1時間以上の点滴投与
- 52 例
- PR 1例、SDの延長 → 併用療法での有効性を示唆
- 治療関連副作用: 血小板減少、高脂血症、知覚障害: tolerable
- 薬物動態は年齢での特徴はなく、成人と類似

## デザイン: 二段階評価

VIT療法が真の奏効率が80%以下であれば追加解析への必要性がなく、95%あれば十分な効果ありとする。

| 評価可能例の登録症例数 | 奏効例の集積数 | 決定事項                |
|-------------|---------|---------------------|
| 第I期: 19例    | 16例以下   | 試験を終了する: 併用療法が有効でない |
|             | 17例以上   | 結果が未確定として、試験を継続する。  |

(第2期に進む)

|                  |       |                     |
|------------------|-------|---------------------|
| 第II期: 23例さらに追加登録 | 37例以下 | 試験を終了する: 併用療法が有効でない |
|                  | 38例以上 | 試験を終了する: 併用療法が有効。   |

真の奏効率が80%であったとすると、上記のやり方で0.048 (第一種過誤) の確率にて追加解析で有効性を明らかにすると、早期終了が76%の確率として期待される症例数は24.5例となる。この薬剤の真の奏効率が95%であったとすると、上記のやり方で0.92 (他の仮説では検出力は0.90) の確率にて追加解析で有効性を明らかにしうる。

なお、VI療法では、早期に進展し、逸脱した症例はなかった。

## REGIMEN W: WINDOW療法後の支持療法

### ○ C5VD (+ Dexrazoxan)療法

- Cisplatin: Day 1に、100 mg/m<sup>2</sup> (3.3 mg/kg for < 10 kg)
- 5-Fluorouracil: Day 2 に 600 mg/m<sup>2</sup> (20 mg/kg for < 10 kg)
- Vincristin: Day 2, 9, およびDay 16に、1.5 mg/m<sup>2</sup> (最大2mg)
- Doxorubicin: Day 1, 2 に、30 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg for < 10 kg)
- Dexrazoxane\*: Day 1, 2 に、300 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg for < 10 kg)

\*: 終わりに2サイクルのみ加える

| Week         | 1   | 2 | 3 |
|--------------|-----|---|---|
| <b>CDDP</b>  | ↓   |   |   |
| <b>5-FU</b>  | ↓   |   |   |
| <b>VCR</b>   | ↓   | ↓ |   |
| <b>DOX</b>   | ↓ ↓ |   |   |
| <b>DXRZ*</b> | ↓ ↓ |   |   |

## DEXRAZOXAN

- **Doxorubicin**は、総投与量が**300mg/m<sup>2</sup>** を越えると心毒性のリスクがある
- このために、**AHEP0731**プロトコールでは最後の2サイクルに心毒性予防のために本剤投与が組込まれている。
- 本邦では未承認薬
  - **Dexrazoxane (DXRZ)**
    - 動物実験では、アミフォスチンよりも心毒性予防に有効(添付資料11. 2)
    - 急性白血病での心筋障害防止に効果あり(*New Engl. J. Med.* 2004)
    - 小児への投与は推奨されていない:これについては**CTEP**でも検討中
      - 二次がん: **AML, MDS**
- 本剤を使用しない形での共同研究に変更

## JPLT 肝移植コンサルテーション 打ち合わせ議事録

日時：平成 25 年 2 月 23 日（木）  
17:00～19:00

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、猪股裕紀洋、岡本晋也（上本  
伸二代理）、大植孝治、阪本靖介（笠原群  
生代理）、和田基、田口智章、鈴木達也、  
星野健、石山宏平、井田孔明、菱木知郎、  
小倉薫（以上 13 名 敬称略）

### 議題 1. コンサルテーションの時期について

- ① 初診時 ② 2 コース後 ③ 4 コース後 ④  
適宜

プロトコルでは 2 コース後に肝移植検討委員会  
（仮称）にコンサルトする旨檜山より説明があっ  
たが、猪股先生より診断に用いる画像は 2 コース  
後だけではなく初診時のものも必要との意見があ  
った。星野先生より 2 コース後にまとめて評価す  
るのが良いとの発言もあり、②の 2 コース後で承  
認された。

中間リスクの症例が登録された時点で、委員会  
に登録の報告を行い、2 コース後の画像ができ次  
第、中央画像診断のコンサルテーション中に肝移  
植検討委員会へのコンサルテーションを開始する  
手続きとした。

### 議題 2. 肝移植検討委員会について

当会議に出席した 5 つの肝移植施設に肝移植検討  
委員会を構成していただくよう檜山より依頼があ  
り、出席者より辞退の申し出はなかった。レポー  
トは各症例 1 枚で、レポート作成は委員の持ち回  
りとする事となった。

### 議題 3. 会議をどこで行うかについて

檜山より、意見交換はテレビ会議の提案があり、  
鈴木先生からも賛成の発言があった他異論はなか  
った。

### 議題 4. 肝移植の判定のための資料について

画像以外にも治療経過（大植先生）、肝機能（星野  
先生）、ドップラーエコー所見（猪股先生）その他  
肝移植施設の倫理委員会に提出できるような詳し  
い情報がほしい（阪本先生）等の意見があった。  
田口先生よりは、AFP などのデータでは推移が大  
事であるが、項目が多すぎるとかえって負担が多  
くてコンサルトのハードルが高くなるとの発言が  
あり、また菱木先生からも詳しいレポートを治療

施設に要求するとかえって返事が遅れるとの危惧  
がなされた。

診療情報内容はある程度規格化する方がよいと  
の意見であり、必要項目を入れたフォーマットを  
作成することとした。必要な情報はクラウドの画  
像に添付することで了解が得られた。

議題 5. 2 コース後と 4 コース後の判定について  
4 コース後に肝移植判定を行っていたのでは肝移  
植は 5 コース後になるなどの意見が大植先生、猪  
股先生、田口先生らより相次ぎ、2 コース後、3 コ  
ース中に肝移植判定を行い、4 コース目は肝移植施  
設で行いたいとの意見が大勢を占めた。ただ檜山  
より、肝移植検討委員会のレポートに強制力はな  
く、あくまでも治療施設と移植施設の判断で行わ  
れることも確認された。

### 議題 6. 肝移植検討委員会の結果の受け渡しについ て

時間切れで今回は議論なし。

肝移植コンサルテーション施設 連絡先

| 施設名                  | 担当者    | 電話                         | FAX          | メールアドレス                            |
|----------------------|--------|----------------------------|--------------|------------------------------------|
| 東北大学 小児外科            | 和田 基   | 022-717-7237               | 022-717-7240 | wada @ped-surg.med.tohoku.ac.jp    |
| 慶應義塾大学小児外科           | 星野 健   | 03-3353-1211<br>(内線 62328) | 03-3356-8804 | hoshino@z7.keio.jp                 |
| 国立成育医療センター<br>移植センター | 笠原 郡生  | 03-3416-0181               | 03-5494-7909 | kasahara-m@ncchd.go.j              |
| 藤田保健衛生大学<br>小児外科     | 鈴木 達也  | 0562-93-9247               | 0562-93-1951 | tsuzuki@fujita-hu.ac.jp            |
| 京都大学<br>肝胆膵・移植外科     | 上本 伸二  | 075-751-3651               | 075-751-3106 | uemoto@kuhp.kyoto-u.ac.jp          |
| 京都府立医科大学<br>移植・一般外科  | 岡島 英明  | 070-6507-5082              | 075-223-6189 | hokajima@koto.kpu-m.ac.jp          |
| 大阪大学 小児外科            | 大植 孝治  | 06-6879-3753               | 06-6879-3759 | ooue@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp     |
| 広島大学<br>消化器・移植外科     | 大段 秀樹  | 082-257-5220               | 082-257-5224 | hohdan@hiroshima-u.ac.jp           |
| 九州大学 小児外科            | 田口 智章  | 092-642-5573               | 092-642-5580 | taguchi@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp |
| 熊本大学<br>小児外科・移植外科    | 猪股 裕紀洋 | 096-373-5616               | 096-373-5783 | yino@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp.      |

## IV. 分担研究報告



平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

国際共同臨床試験のデータ管理

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  
臨床研究推進室長

研究協力者 三野 素子 国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー

研究要旨

国立成育医療研究センター臨床研究推進室は、日本小児肝腫瘍研究グループ（JPLT）参加施設および JPLT 事務局と連携して、新たに JPLT のデータセンターとして臨床研究実施のための体制整備を行った。すなわち、JPLT が実施する臨床試験と、小児固形がん臨床試験共同機構および日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が全ての小児固形腫瘍を対象として実施している小児固形腫瘍観察研究との間で、症例登録の手順などについて、JPLT のこれまでの経緯や現状をふまえたうえで可能な限り共通化する作業を実施した。これによって他の固形腫瘍の臨床試験と一次登録手順が共通化されるとともに、小児固形腫瘍観察研究に登録された肝芽腫症例のデータを JPLT 内で利用することが可能となった。これは研究班が目標とする国際研究参加への前段階となる、本邦の肝芽腫患者のデータの集約のためにも、また JPLT 参加施設の負担を軽減するためにも有用であると考えられた。

A. 研究目的

日本肝芽腫研究グループ（JPLT）は、日本全国の 118 施設が参加する研究組織であり、主に肝芽腫の予後向上を目的とした研究活動を行ってきた。本研究班は、特に肝芽腫難治例に対する新規薬剤を用いた国際的な治療開発に参加すること、および本邦の肝芽腫患者のデータを集約して国際的エビデンスの創出に貢献することを目的としているが、JPLT はその実施基盤となっている。本年度から国立成育医療研究センター臨床研究推進室のデータセンターが本研究班の一員として、新たに JPLT のデータ管理業務を行うことになった。

これをうけて本分担研究ではまず JPLT 参加施設および JPLT 事務局と連携して臨床研究を実施するための国内の体制整備を行うことを目的とした活動を行う。これは研究班が目標とする国際研究参加の前段階となると考えられる。

B. 研究方法

臨床試験の登録、中央診断、およびフォローアップを含むデータ管理を JPLT の組織内で円滑に実施するために、JPLT が現在計画している標準/中間リスク肝芽腫症例を対象とした臨床試験をモデルとして、JPLT 事務局と協議しつつ体制を構築する。これとあわせて、JPLT も含む小児固形がん

臨床試験共同機構および日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が、全ての小児固形腫瘍を対象として実施している小児固形腫瘍観察研究に登録された肝芽腫症例のデータを JPLT 内で利用するための体制を整備する。

#### (倫理面への配慮)

臨床試験あるいは観察研究の症例登録にあたっては、研究実施計画書の施設 IRB/倫理委員会での承認、および登録患者の同意の確認を徹底する。患者は、登録時に発行される登録コードを用いて連結可能匿名化し、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理する。

この他の面についても、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施する。

### C. 研究結果

#### 1. JPLT の臨床研究支援体制の構築

JPLT では広島大学に事務局を置いて、これまでも肝芽腫症例を対象とした臨床試験を実施してきた。先述したように、現在計画中の標準/中間リスク肝芽腫症例を対象とした臨床試験 JPLT3-S/I からは、国立成育医療研究センターにデータセンターを置いてデータ管理業務を実施することになった。

一方、現在、肝芽腫も含むすべての小児固形腫瘍を対象とする観察研究（次項参照）が平成 23 年から実施されているが、

登録やデータ管理はやはり国立成育医療研究センターで行っている。したがって、本研究班の目的のひとつである本邦の肝芽腫患者のデータの集約のためにも、また JPLT 参加施設の負担を軽減するためにも、JPLT が実施する臨床試験と小児固形腫瘍観察研究との間で、症例登録の手順などについて、これまでの経緯や現状をふまえたうえで可能な限り共通化し、登録や中央診断等の新しい体制を構築する必要がある。このために考慮すべき点は以下の 3 点と考えられた。

- 1) JPLT が研究対象とする疾患は肝芽腫のみでなく「全ての原発性小児肝腫瘍」であるため、小児固形腫瘍観察研究にこれらの疾患が JPLT 参加施設から登録された場合には、JPLT 非参加施設からの登録例との区別が可能であるようにする必要がありこと
  - 2) 小児固形腫瘍観察研究とは別に、JPLT 固有の観察研究が存在し、別途登録が必要であるほか、JPLT 参加施設には、臨床試験には参加するが、小児固形腫瘍観察研究には参加しない施設も含まれていること
  - 3) 中央病理診断の実施施設は国立成育医療研究センターではなく、また肝芽腫の性格上、必ずしも初診時化学療法前の病理解学的診断を必要としないこと
- 以上をふまえて JPLT 事務局と検討を行った結果、臨床試験および観察研究登録例にグループ固有の登録番号である JPLT 番号を付与する作業、および臨床試験の登録業務については、これまでどおり JPLT 事務局で行ったうえで国立成育医療研究センターとの間で密接な連携体制をとるこ

ととした。すなわち、JPLT 参加施設から小児固形腫瘍観察研究に小児原発性肝腫瘍病名の症例登録が国立成育医療研究センターにあった場合には、通常の観察研究の一次登録を行った後、当該症例の一次登録票を JPLT 事務局に転送して JPLT 番号を付与すること、逆に臨床試験登録を JPLT 事務局で受け取った場合には、ただちに国立成育医療研究センターのデータセンターに転送されること、またデータセンターに送付された臨床試験の施設 IRB 承認文書はリアルタイムで JPLT 事務局に転送することなどが決定された。

一方、臨床試験登録後に治療の進行とともにデータセンターに送付される Case Report Form (CRF) については、すでに作成済の臨床試験症例登録票を除いて、データセンターで原案を作成し、内容について JPLT と協議のうえで決定した。新たに作成した CRF は治療開始時報告書（治療開始時点での臨床情報を収集）、化学療法報告書（フローシート；薬剤の投与量、有害事象、および評価時点①、②、③の結果を収集）、手術報告書（外科療法の内容を収集）、治療終了 30 日後報告書（治療効果と検査データを収集）、治療終了後年次調査票（治療完了から 1、2、3 年の時点の転帰および検査データを収集）、追跡調査票（治療完了後 4 年以上経過した症例の転帰を収集）である。

本臨床試験プロトコールについては、平成 25 年 1 月 27 日の JPLT 総会において公表・配布された。臨床試験の内容については、別途報告されるためここではふれない。

## 2. 小児固形腫瘍観察研究との連携

本研究では、全ての小児固形腫瘍を対象とし、がん種や臨床試験参加の有無にかかわらず、全例共通の手順で一次登録（小児固形腫瘍共同データベース一次登録）を行って匿名化したうえで中央診断を実施し、中央診断後の余剰検体を同意を得たうえで保存する。これまで JPLT で実施されてきた手順との整合性をとるために、前項で述べたような JPLT 事務局との連携に加えて、小児固形腫瘍観察研究で用いられる書式の内容を、現行の JPLT 送付票などと一致するように変更した。すなわち、病理中央診断用検体提出のための書式（中央診断用検体送付票）中の検体送付先の変更、腫瘍組織（凍結、冷蔵）の採取部位、正常組織や血液検体の提出についての項目の新設などである。また治療終了時報告には transarterial (chemo) embolization (TAE) および肝移植の項も追加した。

さらに、病理中央診断の送付先については、国立成育医療研究センター病理診断部とし、ここから直ちに中央診断施設（神奈川県立こども医療センター）に転送する手順とした。これは、他の固形腫瘍と送付先を同一にすることによって参加施設の煩瑣を避けるとともに、提出された中央診断用検体の状態を確認するためである。なお、小児固形腫瘍観察研究においても必要であるため、中央診断の結果は国立成育医療研究センターにも返送される手順とした。

## D. 考察

小児がんの治療成績向上は本邦における重要な課題のひとつである。しかしながら、小児がんの頻度は成人に比べて極めて低いため、病態解明や治療成績向上のため

には全国規模で症例を集積して、臨床試験や観察研究を実施する必要がある。近年、疾患ごとの小児がん研究グループによって臨床試験が実施されているが、小児がんの診療は成人のように臓器別に分化していないため、小児がんの研究グループに参加している施設（および医師）はグループ間でほとんど共通しているのが実情である。一方、小児がんの分野においても、病名診断や予後リスク判定等に必要な検査手段は年々複雑化しているが、疾患の頻度が低いこともあって施設ごとの対応は必ずしも容易ではなく、また検査後の余剰小児がん検体をトランスレーショナルリサーチ等に系統的に利用できるようなシステムも存在しない。

以上のような現状から、小児がんにおいては、全国規模の臨床試験や観察研究を診断やデータ管理の面から支援するためのインフラを中央化して多種の腫瘍の研究者間で共有するとともに、登録や臨床試験管理の手順についてがん種をこえて共通化していくことは合理的であり、また現在進行中の小児がんの中核機関・拠点病院構想にも沿うものと考えられる。

ただしこのような作業は、参加施設の無用な混乱を避けるためにも、個々の研究グループのこれまでの活動のあり方を尊重したうえで進めていく必要がある。

小児の原発性肝腫瘍の新規発症例数は日本小児血液・がん学会の疾患登録によると年間 60～70 例程度である。その大部分が肝芽腫であるが、やはり希少な疾患であるといえる。全国をカバーする小児肝腫瘍の研究組織である JPLT の臨床試験において、これまですでに神経芽腫や横紋筋肉腫

等の研究グループの臨床試験のデータ管理を実施してきた国立成育医療研究センターで、新たに JPLT の臨床試験のデータセンター業務を行うことは、先述した中央化の面からも有益であると考えられる。

一方、小児固形腫瘍観察研究については、平成 24 年 12 月 31 日の時点で施設倫理委員会承認が 72 施設となり、一次登録として全腫瘍合わせて 453 例の登録が得られている。開始後の期間が短いため、登録例数はまだ多くはないが、19 例が肝芽腫であった。このうち約 20% が JPLT 外の施設からの登録例であったが、今後も増加してくると思われる。したがって、小児固形腫瘍観察研究の枠組みを利用することによって、今後は JPLT 外の施設で診療された肝芽腫症例の情報も利用できることになり、本研究班の目的のひとつである本邦の肝芽腫患者のデータを集約して国際的エビデンスの創出に貢献する、という面からも望ましいと考えられる。

本年度は JPLT 参加施設の混乱を最小化するために、症例登録や中央診断、および臨床試験の経過報告等に関するシステムについて、JPLT 事務局と協議のうえで確立する作業を行った。同様の作業は、すでに他の小児固形腫瘍研究グループとも並行して進めており、小児固形腫瘍の多施設共同研究のための基盤整備として有用であると考えている。

## E. 結論

研究班が目標とする国際研究参加への前段階として、JPLT 参加施設および JPLT 事務局と連携し、JPLT が現在計画している標準/中間リスク肝芽腫症例の臨床試験