

をモデルとして、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、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、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る。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

国際共同臨床試験における中央診断

研究分担者 大喜多 肇 国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部 室長

研究要旨

過去に報告された肝芽腫に対する欧米の多施設共同・国際臨床研究を基に、中央病理診断の方法・対象・施設病理医と中央病理診断医の診断一致度等について後方視的に検討した。1990年～94年に登録された SIOPEL-1 では中央病理診断に送付された症例は 80%であるが、その後、送付が必須化され、北米を中心とする COG においても同様に必須であるが、両者とも必要な標本は代表的な標本のみとされていた。施設病理診断と中央病理診断の不一致症例は、いずれのスタディも比較的少数であったが、血管内皮腫、神経芽腫、ラブドイド腫瘍、その他の肉腫、限局性結節性過形成が不一致しやすい疾患として挙げられた。これらは肝芽腫との鑑別に注意が必要な病変であり、肝芽腫は腫瘍マーカーが存在するものの病理診断の確認が必要であり、今後の多施設共同・国際臨床試験においても同様の中央病理診断システムが必要と考えられた。

A. 研究目的

小児の悪性肝腫瘍の大部分を肝芽腫と肝細胞癌が占めるが、約 90%は前者である。小児悪性肝腫瘍は、成人肝癌と比較して圧倒的に稀であることから、多施設共同・国際共同臨床試験によって、治療法が開発されてきた。北米を中心とする Children's Oncology Group(COG)、ヨーロッパを中心とする International Society of Paediatric Oncology (SIOP) が中心となり多施設共同・国際研究を推進し、治療開発が進められてきたが、本邦においても Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor(JPLT)が中心となって多施設共同臨床研究を行っている。

中央病理診断は、腫瘍の臨床研究において診断精度を保証する上で重要であり、欧米を中心に行われている多施設共同・国際臨床試験における中央病理診断の品質、精度を含む状況について、後方視的に文献的に検討し、その方法、対象、施設病理診断との一致度等について検討し、今後の多施設共同・国際臨床研究における意義を考察した。

B. 研究方法

2000年以降に出版された肝芽腫の主要な国際臨床試験の刊行論文より、主要な臨

床試験を基本データとした。欧州の SIOP のスタディのうち、SIOPEL-1(登録期間 1990年から 1994年)では、30か国の 91施設より 160症例が登録(J Clin Oncol 2000;18(22):3819-28)、SIOPEL-2(同 1995年～1998年)では、19か国から 72施設が参加し 150例が登録(Eur J Cancer 2004; 40(3): 411-421)、SIOPEL-3(同 1998年～2006年)では、標準リスクに対しては 24か国、92施設、267例登録(N Engl J Med 2009; 361(17): 1662-70)、高リスクに対しては、164例登録(J Clin Oncol. 2010; 28(15): 2584-90.)されており、米国の研究では、POG, CCG Intergroup Hepatoblastoma Study INT-0098(1989年～1992年)では、242例登録(J Clin Oncol. 2000; 18(14): 2665-75)、POG study 9345(1993年～1995年)では、34例登録(J Clin Oncol. 2002; 20(16): 3438-44)、COG Intergroup Hepatoblastoma Study P9645(1999年～2006年)では、治療前の肝芽腫 289例、stage3, 4 192例が登録(J Clin Oncol. 2006; 24(18): 2879-84, J Clin Oncol. 2011; 29(24): 3301-6)されており、多施設共同・国際臨床試験における中央病理診断の実施状況、標本提出条件、評価項目、参加施設と中央病理診断医の診断の一致度とその影響について、比較・検討した。

(倫理面への配慮)

中央病理診断にあたっては、説明と同意(インフォームドコンセント)の上で、対象患者個人のプライバシー保護にも配慮して、匿名化したうえで実施している。研究計画は、倫理委員会に申請して承認を得ている。

C. 研究結果

中央病理診断は、腫瘍の臨床研究の診断の品質を担保する上で、重要であり、欧州を中心に行われる SIOP、米国を中心に行われる COG とともに、中央診断を実施しており、特に最近では、中央病理診断を必須とする試験が多い。

SIOP のスタディでは、生検後、化学療法等を行う症例と生検せずに化学療法を行う症例が含まれている。SIOPEL-1 では、治療前に生検を行われた 122 例のうち 97 例(80%)で中央病理診断が実施されている。全例に対して中央病理診断がなされたわけではなく、経済的な理由も含めた原因が考慮されている。SIOPEL-2, -3 では、臨床的な鑑別診断の困難さを考慮し、6 か月未満、3 歳以上は生検必須とし、6 か月から 3 歳は生検を強く推奨するものの必須とはせず、病理診断は治療後の手術検体で行うとしている。SIOPEL-3 では、生検・手術に対する中央病理診断が必須とされている。それぞれのスタディでは、生検・手術例に対して、代表的な標本の提出が求められている。手術前に化学療法によって治療されるために、外科的な病期分類に対する中央病理診断による判定は行われていない。

一方、米国の臨床試験においても代表的な標本の提出が求められ、かつ、化学療法前に手術し病期を決定することから、施設の病理診断、外科手術の報告書から、病期の確認も行っている。また、Pure fetal hepatoblastoma の解析にあたっては、手術材料のサンプリングに関する規定が細くなくされており(腫瘍の最大径 1cm あたり 1 個(各切片が 2.5×1.5cm 大)標本作製、切除断端からも標本作製)、中央病理診断に提出された標本数は 2 枚~31 枚とされている。

SIOPEL-1 では生検 122 例のうち 97 例で中央病理診断が行われているが、施設診断

との不一致は 6 例とされている。SIOPEL-2 では、150 例の登録に対して、診断違いは 6 例とされている。一方、SIOPEL-3 の標準リスクでは、267 例の登録に対して、登録後の施設診断変更による除外が 5 例、高リスクでは、登録 164 例中 1 例の診断違いがあったとされている。それぞれの内訳は、SIOPEL-1(血管内皮腫 3,血管肉腫 1,胚細胞性腫瘍 1,神経芽腫 1)、SIOPEL-2(ラブドイド腫瘍 1,胎児性肉腫 1,横紋筋肉腫 1,悪性リンパ腫 1,限局性結節性過形成 2)、SIOPEL-3 標準リスク(結節性過形成 1,過誤腫 1,良性病変 3)、SIOPEL-3 高リスク(ラブドイド腫瘍 1)であった。米国の INT-0098 では、242 例中 10 例の診断違いがあり、POG study 9345 では、34 例中 1 例の診断違い(神経芽腫)があり、3 例は生検で限られた量の材料しかないため、肝芽腫と肝細胞癌の鑑別が困難との報告であった。

我が国では JPLT が JPLT-1, JPLT-2 を実施し、JPLT-2(1998 年~2008 年)では 279 例の肝腫瘍が登録され、肝芽腫の 212 例の治療結果が報告されている。また、2011 年より小児固形がん臨床試験共同機構と小児腫瘍組織分類委員会が共同し、原則的にすべての小児固形腫瘍を対象として、中央病理診断に基づく観察研究を全国規模で行っている。本研究は、全ての腫瘍を同一手順で取り扱うことにより参加施設の利便性を大幅に向上している。肝芽腫についても、生検例、治療後の手術例ともに対応可能であり、原則として作成された全ての HE 標本と代表的な部位の未染色標本 10 枚の提出、施設の病理報告書、切り出し図の提出を求めている。この観察研究は各腫瘍に共通の計画書であるため、腫瘍ごとに手順が一致しているため参加施設の利便性が図られているものの、一方では、腫瘍ごとに必要な項目に対してはそれぞれ対応する必要があり、研究者間での調整が必要ということもある。

D. 考察

SIOP や COG とともに現状では中央病理診断は必須とされており、スタンダードと考えられるが、初期の SIOPEL-1 では中央病理診断が必須とされておらず、全例が

提出されていない。我が国のグループスタディにおいては、過去には中央病理診断が必須でなく中央病理診断の割合が低かったが、徐々に割合が高くなってきたという経緯があり、今後は必須としておこなっていくべきと考えられる。参加施設の人的制約（臨床試験をサポートする体制が十分ではない）のために、中央病理診断用標本が提出されない、あるいは、参加施設の登録医に過度な負担がかかるという状況もあるため、改善の必要がある。また、肝芽腫や腎芽腫のように手術による検体の場合、非常に多数の標本作製が必要となることがあり、その場合は、施設の病理における標本作製にかかる負担は重くなる。しかしながら、代表的な標本の提出では不十分なケースもあり、全ての標本の提出が本来は望ましい。現在の国内での臨床研究の多くではそのようなシステムが採用されている。

肝芽腫の場合、治療前の生検と化学療法後の手術検体が混在するために一律に評価することは難しく、また、画像検査の精度も施設診断に影響を与えると考えられるが、近年は、施設診断と中央病理診断の不一致は減少する傾向にあると考えられる。これらのスタディにおける 10%弱の不一致割合は、小児腎腫瘍の SIOP 9 における 17%、SIOP 93-01 における 14%という不一致率と比較すると低い。小児の悪性肝腫瘍の大部分が肝芽腫であるということと、良いマーカーがあるということによると考えられるが、臨床試験の観点からは中央のレビューによる診断確認が今後も必要と思われる。

不一致例の内訳をみると、限局性結節性過形成のような良性病変やラブドイド腫瘍、神経芽腫、その他の肉腫性病変の診断が難しく、施設診断と中央病理診断の不一致の原因となることが分かる。これらは肝芽腫とは治療方針が大きく異なるも腫瘍が多く、中央病理診断の導入は参加患者への利益にもつながると考えられる。

E. 結論

中央病理診断が必須化され、施設病理診断と中央病理診断の一致度が向上する等、病理診断の精度は徐々に向上してきている。多施設共同・国際臨床試験における施設病

理診断と中央病理診断の不一致症例は、血管内皮腫、血管肉腫、胚細胞性腫瘍、神経芽腫、ラブドイド腫瘍、胎児性肉腫、悪性リンパ腫、限局性結節性過形成、過誤腫、その他良性病変などが挙げられ、これらのおおくは、実際に肝芽腫との鑑別が問題になりうる注意すべき病変である。肝芽腫は腫瘍マーカーがあるという点を考慮しても病理診断のレビューによる確認は必要であり、今後のプロコールにも導入する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Fujimoto J, Takimoto T, Okita H, Kobayashi K, Kiyokawa N, Nakagawa A. Central diagnosis and tissue banking system for childhood cancer in Japan. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

2) Okita H, Tanaka Y, Horie H, Hata J. Pathology of renal tumors in Japanese children. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, Yokohama, 30 November - 2 December, 2012

3) 大喜多肇, 中澤温子, 清河信敬. 小児固形腫瘍の病理診断と分子診断. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012年11月30日~12月2日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

高リスク肝芽腫に対する国際共同臨床試験の基盤形成

研究分担者 渡邊 健一郎 京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 講師

研究要旨

化学療法を導入により肝芽腫の治療成績は改善してきているが、遠隔転移を伴う症例の生存率は30～50%程度と予後不良である。このように未だ予後不良な高リスク群に対しては、新たな治療開発が必要であるが、肝芽腫自体が希少であるため、国際共同臨床試験を行う体制の整備が不可欠である。高リスク肝芽腫に対して、プラチナ製剤を強化することで飛躍的な治療成績向上に成功した多施設共同臨床研究プロトコールSIOPEL4を導入し、本邦での有効性、安全性を検証することとした。海外と共通の治療基盤をもつことで、希少がんである肝芽腫における薬剤開発を促進できると考えられる。

A. 研究目的

本研究は、高リスク肝芽腫の予後改善と国際共同臨床試験参加の基盤整備を目的とする。

B. 研究方法

欧州を中心とした多施設共同研究グループであるSIOPELの臨床試験SIOPEL4では、シスプラチンを1週毎に投与することで、プラチナ製剤の強化を図り、遠隔転移症例に対しても2年無イベント生存率、粗生存率とも70%を超える飛躍的な治療成績向上がみられた。SIOPEL4をJPLTの臨床試験として行い、本邦での有効性、安全性を検証する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に従い、医の倫理委員会の承認を得て行う。検体採取の際には、十分な説明を行い、文書による同意を得ている。遺伝子解析については、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に従っている。

C. 研究結果

SIOPEL4の内容を十分検討した上で、それに基づき、高リスク肝芽腫に対する臨床試験プロトコールを作成した。主要な部分については作成されており、詳細について検討中である。

D. 考察

SIOPEL4に基づく治療プロトコールは、内容的に本邦でも施行可能と考えられた。

E. 結論

今後、臨床試験プロトコールを完成し、日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会、倫理委員会承認を受けて、臨床試験を開始する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

渡邊健一郎. 肝芽腫に対する化学療法
第4回小児肝臓・肝移植セミナー
2012年9月1日. 東京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況

H. (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

研究分担者 越永 従道 日本大学医学部小児外科 教授

研究要旨

【研究目的】

小児がんの一つである肝芽腫に対し、米国 Children's Oncology Group(COG)との国際共同研究を実施し、その進捗管理を行うことを目的とする。

【研究方法】

対象：肝芽腫

方法：COG-AHEP0731試験に参加するための前段階として、米国NCI承認施設となり、また各研究者がNCI investigatorとなる。国際共同臨床試験実施の準備を行う。

【研究結果】

平成24年度に日本大学医学部附属板橋病院で4名の医師がNCI investigatorに登録した。また倫理教育講習を受けた。平成24年度8月には全員の更新を行った。院内での新規薬剤の使用に備えて、ICH-GCPに基づく臨床試験の遂行手順等を理解し、研究者の臨床開発能力を向上させた。また24年11月22日の第一回班会議に出席し、テムシロリムスの臨床応用についての情報収集を行った。

【結論】

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参加する準備が整った。

A. 研究目的

小児がんの一つである肝芽腫に対し、米国 CHILDREN ある肝芽腫に対し、米国発戦略としての国際共同との国際共同研究を実施し、その進捗管理を行うことを目的とする。

B. 研究方法

対象：肝芽腫

方法：COG-AHEP0731試験に参加するための前段階として、米国NCI承認施設となり、また各研究者がNCI INVESTIGATORとなる。国際共同臨床試験実施の準備を行う。
(倫理面への配慮)

C. 研究結果

平成23年度より、北里大学臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部の協力を得て、米国NCIの登録施設となる準備を開始

した。23年度には院内倫審査委員会（IRB）の審査・承認を得て、NCI登録施設となり、NCI臨床試験に参加することが院内IRB承認を得ている。その後米国での登録が進行し、平成24年度には、日本大学医学部附属板橋病院で4名の医師が倫理教育講習を受け、NCI INVESTIGATORに登録した。登録したのは麦島秀雄、陳基明、七野浩之、谷ヶ崎博である。平成24年8月には全員の資格更新を行った。院内での新規薬剤の使用に備えて、ICH-GCPに基づく臨床試験の遂行手順等を理解し、研究者の臨床開発能力を向上させた。また24年11月22日の第一回班会議に出席し、テムシロリムスの臨床応用についての情報収集を行った。

D. 考案

米国COGとの国際共同臨床試験に参加し、難治例の肝芽腫患者を治療することは、肝芽腫

患者の予後改善に大きく貢献するだけでなく、日本全体・成人領域までも含んで課題となっているドラッグ ラグの解消や、あるいは小児がん患者の多いアジア諸国への国際貢献にも寄与すると考えられる。

E. 結論

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参加する準備が整った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

日本大学における国際共同臨床試験に関する研究

研究分担者 麦島 秀雄 日本大学医学部小児学系小児科学分野 教授

研究要旨

【研究目的】

小児がんの一つである肝芽腫に対し、米国 Children 's Oncology Group (COG) との国際共同研究を実施することを目的とする。

【研究方法】

対象：肝芽腫

方法：COG-AHEP0731 試験に参加するための前段階として、米国 NCI 承認施設となり、また各研究者が NCI investigator となる。国際共同臨床試験実施の準備を行う。

【研究結果】

平成24年度に日本大学医学部附属板橋病院で4名の医師がNCI investigatorに登録した。また倫理教育講習を受けた。平成24年度8月には全員の更新を行った。院内での新規薬剤の使用に備えて、ICH-GCPに基づく臨床試験の遂行手順等を理解し、研究者の臨床開発能力を向上させた。また24年11月22日の第一回班会議に出席し、テムシロリムスの臨床応用についての情報収集を行った。

【結論】

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参加する準備が整った。

A. 研究目的

小児がんの一つである肝芽腫に対し、米国 CHILDREN 'S ONCOLOGY GROUP (COG) との国際共同研究を実施することを目的とする。

B. 研究方法

対象：肝芽腫

方法：COG-AHEP0731 試験に参加するための前段階として、米国 NCI 承認施設となり、また各研究者が NCI INVESTIGATOR となる。国際共同臨床試験実施の準備を行う。

臨床研究の実施に際しては、研究者はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針等に従って実施する。

C. 研究結果

平成 23 年度より、北里大学臨床薬理研究所

臨床試験コーディネーティング部の協力を得て、米国 NCI の登録施設となる準備を開始した。23年度には院内倫審査委員会 (IRB) の審査・承認を得て、NCI 登録施設となり、NCI 臨床試験に参加することが院内 IRB 承認を得ている。

その後米国での登録が進行し、平成 24 年度には、日本大学医学部附属板橋病院で 4 名の医師が倫理教育講習を受け、NCI INVESTIGATOR に登録した。登録したのは麦島秀雄、陳基明、七野浩之、谷ヶ崎博である。平成 24 年 8 月には全員の資格更新を行った。

院内での新規薬剤の使用に備えて、ICH-GCP に基づく臨床試験の遂行手順等を理解し、研究者の臨床開発能力を向上させた。また 24 年 11 月 22 日の第一回班会議に

出席し、テムシロリムスの臨床応用についての情報収集を行った。

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

D. 考案

米国COGとの国際共同臨床試験に参加し、難治例の肝芽腫患者を治療することは、肝芽腫患者の予後改善に大きく貢献するだけでなく、日本全体・成人領域までも含んで課題となっているドラッグ ラグの解消や、あるいは小児がん患者の多いアジア諸国への国際貢献にも寄与すると考えられる。

E. 結論

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参加する準備が整った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Uekusa S, Sugito K, Kawashima H, Yoshizawa S, Furuya T, Ohashi K, Ikeda T, Koshinaga K, Mugishima H. Successful treatment for hepatoblastoma in a 1-year-old boy with trisomy 18. *Pediatrics International*, 54(3): 428-430, 2012.

2. 学会発表

大熊 啓嗣, 七野 浩之, 谷川俊太郎, 西川英里, 平井麻衣子, 下澤克宜, 加藤麻衣子, 谷ヶ崎博, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 鮎沢 衛, 能登 信孝, 住友 直方, 陳 基明, 麦島 秀雄. 小児がん経験者の心臓血管系合併症に対する検査法の検討. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

国際共同試験による薬事的問題解決策

研究分担者 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長

研究要旨

超希少がんである小児肝芽腫の高リスク群に対し、国際共同臨床試験を実施する事によって適応外薬や未承認薬の適応拡大、およびさらなる治療開発に繋げるための戦略を、実際の臨床試験 COG-AHEP0731（当該試験）への参加手続きを進めつつ、科学的小児薬事的に検討した。PMDA 薬事戦略相談においては、国内医師主導治験として実施可能である事は確認できたものの、適応外薬剤の temsirolimus の使用については、特に用量の安全性の問題が残ったため、当該試験に先だって VIT 療法の feasibility 試験を実施する事となった。この feasibility 試験による安全性確認と NCI-CTEP による当該試験プロトコール改訂の承認が得られた後に、国内医師主導治験として当該試験に参加する予定である。

A. 研究目的

本研究班は、特に難治性小児がん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の形で日本人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いる。本分担研究では、上記のうち、国際的エビデンスを我が国の薬事行政に反映するための具体的方策について、具体的事例である小児肝芽腫に対する臨床試験 COG-AHEP0731（以下、当該試験）を進めながら検討する。

B. 研究方法

1. COG との交渉

今年度は、当該試験が COG 内でプロトコール改訂の過程であった。このプロトコール改訂では、高リスク肝芽腫に対する Window phase II 型の試験デザインにおいて、従来のビンクリスチン+イリノテカン (VI) 併用療法の有効性と安全性が一定精度で確認された前提で、この VI 療法に本邦適応外薬剤である temsirolimus を併用した VIT 療法を採用するという大規模なものである。当該試験の改訂に際し、日本からの臨床試験参加について COG 幹部と交渉を実施した。

2. 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との面談

当該試験は、本邦適応外薬剤である temsirolimus を含む併用療法である VIT 療法の有効性と安全性を確認する Window phase

II 型の臨床試験であるため、当該試験の実施により小児肝芽腫に対する temsirolimus の適応拡大に繋がるかどうかの問題であった。また、当該試験を実施するために、先進医療制度を応用すべきなのか、医師主導治験として実施すべきなのか、という方法論についても、薬事戦略的な考察が必要であった。そのため、PMDA の提供する薬事戦略相談を利用した。

3. PMDA との対面助言結果に基づく対応

以下の「C. 研究結果」に記載する。

(倫理面への配慮)

臨床試験を受ける患者権利に関する啓発活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則および臨床研究に係る倫理指針に従って以下を遵守する。

倫理審査委員会による試験計画書の承認を必須とすること。試験参加について患者又は代諾者からの自発的同意を文書で得ること。データの取り扱い上、個人情報保護を厳守すること。効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行うこと。

C. 研究結果

1. COG との交渉により、COG 内部での日本からの当該試験参加が承諾された。また、日本の参加についてもプロトコル改訂内容として組み込んでもらう事に成功した。この改訂プロトコルは、現在、米国立がん研究所 (NCI) のがん治療評価プ

ログラム (CTEP) の評価中である。

2. 以下の通り、PMDA との面談を実施した。

① 2012 年 8 月 23 日事前面談

② 2012 年 9 月 4 日事前面談

③ 2012 年 11 月 9 日対面助言

対面助言において、当該試験の日本人患者登録部分については、医師主導治験として実施することは妥当とされたものの、当該試験で採用している temsirolimus の推奨用量 (35 mg/m²/day) が、本邦成人用量 (20mg/body/day) を逸脱するため、当該試験開始に先立って、当該試験で用いる用量の安全性を示す必要があるとされた。

3. 上記 PMDA 対面助言で得た当該試験で用いる temsirolimus 用量の安全性を示すため、研究代表者の所属する医療機関を中心とした少数施設で行う VIT 療法の feasibility 試験を計画した。本分担研究書の末尾にこの feasibility 試験の概要を添付する。

D. 考察

小児肝芽腫のように、本邦の発生症例数が年間 100 例に満たないような超希少がんでは、国内のみで標準治療開発の第 III 相試験を実施することは不可能である。また、難治性小児がんに対する新規薬剤開発を進めるにも、製薬企業の開発インセンティブを得るには国内マーケットは狭小過ぎる。この二点から、小児がん領域での国際共同臨床試験の実施は不可欠である。

さらに、臨床試験の実施が適応外薬や未承

認薬の適応拡大、およびさらなる治療開発に繋がるためには、研究者主導であってもデータ品質の確保された臨床試験の実施が必要であるため、世界でも最も体制が整った COG との共同が最も現実的であると考え、本分担研究を実施した。

PMDA 対面助言を経て、当該試験が国内医師主導治験として実施可能である事は確認できたものの、適応外薬剤の temsirolimus の使用については、特に用量の安全性の問題が残ったため、別途 VIT 療法の feasibility 試験を実施する事となった。

この feasibility 試験によって COG-AHEP0731 試験で用いる VIT 療法の日本人小児での安全性が示され、現在 NCI-CTEP で評価されている COG-AHEP0731 試験改訂が承認されれば、超希少がんである小児肝芽腫に対する新規薬剤開発が端緒につく事となる。

E. 結論

超希少がんである小児肝芽腫の高リスク群に対し、国際共同臨床試験を実施する事によって適応外薬や未承認薬の適応拡大、およびさらなる治療開発に繋げるための戦略を、実際の臨床試験 COG-AHEP0731 への参加手続きを進めつつ、科学的小児薬事的に検討した。VIT 療法の feasibility 試験による安全性確認と NCI-CTEP による当該試験プロトコール改訂の承認が得られた後に、国内医師主導治験として当該試験に参加する予定である。

G. 研究発表

1. 雑誌論文

- 1) 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.
- 2) 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 Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 70(3): 391-397, 2012.
- 3) 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.
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) 牧本敦. 小児がんにおける国際共同臨床試験の推進. 第50回日本癌治療学会学術集会, 2012年10月26日, 横浜市.
- 2) 牧本敦. 小児がんの集学的治療計画において小児腫瘍内科医が放射線腫瘍医に期待すること. 第25回日本放射線腫瘍学会学術大会, 2012年11月25日, 東京都.
- 3) 牧本敦. 小児固形腫瘍に対する適応外薬・未承認薬を用いた新規治療導入. 第54回日本小児血液・がん学会, 2012年11月30日, 横浜市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

国際共同試験 AHEP0731 の実施

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

研究要旨

肝芽腫の治療成績改善のため新規分子標的剤の開発状況について概説した。本邦においても希少疾患に対する新たな作用機序のある新薬の導入を見越した国際治療開発体制の確立が重要であることが示された。

A. 研究目的

現在切除可能な標準リスク肝芽腫の生存率 90%を超えている。また遠隔転移のない切除不能肝芽腫に対しては肝移植の導入が試みられ成果を上げつつある。しかし遠隔転移を伴う肝芽腫の予後改善は認められておらず新規薬剤導入の必要性が認められる。そこで米国を中心とした肝芽腫に対する早期臨床試験の概要を調査することとした。

B. 研究方法

米国臨床腫瘍学会(ASCO)に参加し情報収集を行った。また Children's Oncology Group(COG)の member site で早期臨床試験の実施状況を調査する。

(倫理面への配慮)

今年度時点において被験者を対象とした介入試験、疫学試験は実施しておらず倫理的問題は発生していない。

C. 研究結果

COG で施行中の肝芽腫も対象とする早期臨床試験

ADV0918: A Phase 1 Study of Temsirolimus in Combination with Irinotecan and Temozolomide in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Tumors

ADV0111: A Phase 1 Study of JAK Inhibition (INCB018424) in Children with Relapsed or Refractory Solid Tumors, Leukemias, and Myeloproliferative Neoplasms

ADV0114: A Phase I Dose Escalation Study of REOLYSIN, a Replication Competent Reovirus, in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Solid Tumors

ADV0912: A Phase 1/2 Study of PF-02341066, an Oral Small Molecule Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and C-Met, in Children with Relapsed/Refractory Solid Tumors and Anaplastic Large Cell Lymphoma

ADV0921: A Phase II Study of MLN8237 (IND# 102984), a Selective Aurora A Kinase Inhibitor in Children with Recurrent/Refractory Solid Tumors and Leukemias

COG ADV0815 試験について

米国の COG は既に血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR1-3)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR α / β) および幹細胞因子受容体 (c-Kit) の 3 つのキナーゼに対する阻害作用を持つ経口マルチキナーゼ阻害剤 Pazopanib の第 I 相試験を施行しておりその結果が公表されている。

試験対象は再発難治の小児固形腫瘍患者である。試験デザインは rolling six design が用いられ 275, 350, 450, 600 mg/m² の 4 レベルで 28 日間隔投与により検討された。前コホートの第 1 サイクルにおいて CTCv3 で DLT の有無を検討して次のコホートの投与レベルを決定した。また試験は 3 パートから成り 1 パートでは試験薬の増量が検討され、2a パートでは 50mg/5ml の懸濁剤型の薬物動態が検討された。2b パートでは造影 MRI 画像による治療反応性の評価を行った。

COG ADVL0815 試験の結果

27 例が登録され 25 例が解析された。Dose-limiting toxicity (DLT) の検討は 23 例で行われた。年齢：中央値 13.4 歳 (5-21.7 歳)、性別：男性 13 女性 12。頭蓋外の腫瘍として滑膜肉腫(n=3)、胞巣状軟部肉腫(n=2)、ユーイング肉腫(n=2)、骨肉腫(n=1)、肝芽腫(n=1)、腎芽腫(n=1)、黒色腫(n=2)、腎細胞がん(n=1)、悪性パラガングリオーマ(n=1)。頭蓋内腫瘍として脳幹膠芽腫(n=2)、星細胞腫(n=1)、悪性星細胞腫(n=1)、上衣腫(n=3)、髄芽腫(n=2)、胚細胞性腫瘍(n=2)。結果 1 Dose Escalation の結果：275mg/m² で 1/6 例に Grade3 のリパーゼ上昇、450mg/m² で Grade3 のたんぱく尿と高血圧が 1/6 例、600mg/m² で Grade3 の高アミラーゼ血症と高血圧が 5 例中各 1 例認めた。以上より第 II 相試験への推奨量は 450 mg/m² とされた。1 サイクル目の治療で 10% 以上に認めた非血液毒性は Grade2 の高血圧(n=6)、左室機能低下(n=1)、倦怠(n=3)、紅斑(n=2)、甲状腺機能低下症(n=1)、下痢(n=1)、嘔気(n=1)、嘔吐(n=2)、高アミラーゼ血症(n=1)、高リパーゼ血症(n=2)、たんぱく尿(n=1)、腹痛(n=2)、頭痛(n=5)と可逆性の Grade3 低リン血症(n=1)であった。QTc 延長は認めなかった。2 サイクル以降に認めた有害事象のうち治療中止の結果となったものは Grade2 の下痢、

Grade3 の微小血管障害性の溶血性貧血とそれに伴う Grade2 の頭痛、Grade3 の手足症候群、Grade3 の好中球減少である。

結果 2 PK 試験の結果、T_{max} は 4 時間であった。推定 T_{1/2} は 24 時間であった。275mg/m² で投与した 5 例における C_{max}(μ g/ml) は Median46.3(Range15.2 - 49.9)、AUC_{0-24h}(h* μ g/ml) は Median556(Range173 - 813)であった。17 例において定常状態の血中濃度を検討した。15 日で定常状態が得られ 18 μ g/ml 以上の定常トラフ濃度はすべての投与量で得られた。投与量とトラフレベルに相関は認められなかった。投与前と投与 15 日後の平均 VEGF 濃度、平均 PIGF 濃度は有意に増加し、平均 sVEGFR2 濃度、平均 Endoglin 濃度は有意に低下した。

結果 3 中央値で 3 サイクル(1 - 17 サイクル) の試験治療がおこなわれた。2 例が 13 及び 17 サイクルで治療中である。肝芽腫の 1 例で PR が得られた。胞巣状軟部肉腫、骨肉腫、滑膜肉腫、上衣腫の各 1 例で 6 サイクル以上の SD が得られた。

COG ADVL0912 試験の結論と今後の方向性

1. 第 II 相試験への推奨量は 450 mg/m² とされたこれは成人の 800mg に相当する。
2. 毒性は治療可能な範囲であった。
3. 18 μ g/ml 以上の定常トラフ濃度はすべての投与量で得られた。
4. 疾患対象を絞って第 II 相試験を計画する必要が有る。

D. 考察

米国では COG を中心に難治性小児がんの治療成績の改善のための精力的な研究が続けられている。当班の研究の一環で COG の国際メンバーとなったことから COG が推進する小児がんに対する早期試験の現状を調査したところ既に複数の分子標的薬剤等の検討が進行中であることは判明した。2011 年の ASCO では経口マルチキナーゼ阻害剤 Pazopanib の第 I 相試験の結果が公表されている。第 I 相試験であったが治療不応性の肝芽腫例において PR が得られており、今後肝芽腫において積極的に治療開発を行うべき薬剤と考えられる。今後小児がんにおいてもその発癌において鍵となる遺伝子変異：driver mutation を

明らかにする基礎研究が加速度的に進むと
考えられ平行してその特異的経路に対する
分子標的薬剤の開発も行われる。米国では
既にこのような本格的なトランスレーショ
ナルリサーチを迅速かつ継続的に実行する
体制が整っている。本邦が単独で同様の体
制を確立するのは容易でなくまた効率的で
はない。そのためには本研究班が推進する
肝芽腫の COG との国際研究は現状を打開
するスキームとなり得るものである。

E. 結論

転移性肝芽腫の治療成績改善のため米国
で進められている治療戦略について概説し
た。

本邦においても新たな作用機序のある新薬
の導入を見越した治療開発体制の確立が重
要であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

国際共同試験AHEP0731の実施

研究分担者 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

研究要旨

基礎疾患として Beckwith-Wiedemann 症候群を有する初発時年齢 6 カ月の肝芽腫 (PRETEXT-II) の再発例に対して、IFO+THP-ADR+CBDCA+VP-16 (ITEC) を 4 コース施行し、再寛解となったが、治療終了から 2 年 7 カ月後に治療関連性白血病 (FAB 分類: M4) を発症した。染色体検査で t (11;19) (q23;p13.3) を認め、肝芽腫の治療に用いた VP-16 との関連が疑われた。11q23 関連白血病は予後不良であることが予測されたため、化学療法後で寛解となった後に、HLA4/8 抗原不適合の父をドナーとして骨髄移植を施行し、3 年 7 カ月寛解を維持しており、慢性 GVHD はなく KPS100%である。

A. 研究目的

肝芽腫の治療後に発症した治療関連性白血病症例の治療経過について検討する。

B. 研究方法と研究結果

対象は基礎疾患として Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) を有する 6 カ月時発症の肝芽腫 (PRETEXT-II) 。JPLT2 に従い、CDDP+THP-ADR の治療後に腫瘍切除し、治療を終了した。7 か月後に残肝 S4 に局所再発し、切除後 IFO+THP-ADR+CBDCA+VP-16 (ITEC) を 4 コース施行し、AFP は正常化したため治療を終了した。治療終了から 2 年 7 カ月後に治療関連性白血病 (FAB 分類: M4) を発症。染色体検査で t(11;19)(q23;p13.3) を認め、移植後の予後も不良であることが予測されたため、化学療法で寛解となった後に、より強力な抗腫瘍効果を期待し、HLA4 抗原不適合の父をドナーと

して骨髄移植を施行した。移植前処置は TB I(12Gy)+CY(120mg/kg)+VP16(60mg/kg)+ATG で施行し、GVHD 予防は MTX+Tacrolimus+PSL、移植後 day14 に生着、急性 GVHD grade II、慢性 GVHD は認めなかったが、day100 以降も急性 GVHD の再燃を繰り返し、ステロイド剤の増量を要した。現在、骨髄移植から 3 年 7 カ月を経過し、免疫抑制剤は中止しており、慢性 GVHD はなく、KPS100% で肝芽腫、白血病ともに寛解を維持している。

倫理面への配慮 ; 治療に際しては代諾者より文書により説明し、文書で同意を得た。

C. 考察

JPLT2 登録症例における治療関連性白血病の報告は 4 例 (2%) あり、AML2 例、BCP-ALL1 例、T-ALL1 例、いずれも 11q23 転座を有し、全例に同種造血細胞移植が施

行された。本症例において肝芽腫治療に使用して薬剤の総量はVP16 2000mg/m²、THP-ADR 480mg/m²であるが、11q23異常を伴うことからトポイソメラーゼ阻害薬であるVP-16との関連性が疑われた。また、BWSが2次性白血病の危険因子となるかどうかは不明である。

D. 結論

再発肝芽腫の治療後に発症した治療関連性白血病を経験し、肝芽腫治療に用いたVP-16との関連性が疑われた。このような症例に対してもHLAハプロ不適合移植は効果的であると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi S, Kikuta A, et al. Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *Pediatrics International*. 55(1): 65-71, 2013.
- 2) Akaihata M, Kikuta A, et al. 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.
- 3) Oda K, Kikuta A, et al. 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.

- 4) Kimura H, Kikuta A et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 119(3): 673-686, 2012.
- 5) Alain M, Ngoma A, Kikuta A, et al. 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

伊勢一哉, 山下方俊, 清水裕史, 石井証, 佐野秀樹, 伊藤正樹, 藁谷朋子, 赤井畑美津子, 小林正悟, 菊田 敦, 橋本直人, 北條洋, 後藤満一. 小児がん治療における小児外科の役割-合併症に対する治療経験. 第54回小児血液・がん学会. 2012年12月2日. 横浜市.

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

国際共同試験AHEP0731の実施

研究分担者 石田 裕二 静岡県立静岡がんセンター 小児科部長

研究要旨

小児がん、特に難治群を対象とした新規薬剤の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の創出に寄与し、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相臨床試験に参画する。

本研究では、このうち高リスク肝芽腫 (Stratum 4) に対するRegimen Wを実施し、主要目的は、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評価する事である。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例が集積されほぼ半数に効果が見られた。そこで、プロトコル改訂により設定された後継コホート30例に新たなVIT併用療法をほぼ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。その後は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、小児でしばしば問題となるドキシソルビシンの心毒性に対して、C5VDの5,6コース目に心筋保護剤であるデストラゾキサンを併用する。

この研究の内、当施設の役割分担は、地域連携の中で、稀少疾患をいかにリクルートして、症例を蓄積するかという役割が主体であり、近隣の小児病院との連携をおこない当該試験開始の準備をおこなった。

A. 研究目的

当分担研究者は、多施設共同研究としての当該研究の倫理的かつ科学的な研究の遂行のための、研究計画への参加 および多施設共同研究の分担施設としての施設内の、関係各部位との連携をおこない、臨床研究を、科学的かつ倫理的に、実行し、症例を集積することにある。

B. 研究方法

- ・ 班会議への参加：
科学的検証、実行可能性などについて研究全体への提言、施設からの実情をふまえた提言をおこなった。
- ・ 施設内での会議の開催：院内関係科として特に研究協力医師との科学的議論 施設内での研究に対する意見調整を図った。
- ・ 各部署との調整：治験管理室への試験の

協力の要請をおこなっている。未承認薬の受け入れに際しての薬剤部との調整について、今後具体的な検討が必要である。

・近隣施設への臨床研究の症例集積の依頼を行った。症例集積のためには、近隣小児がん施設との連携が重要で、積極的な、情報交換を行った。

(倫理面への配慮)

倫理的・科学的に検討試作際された計画書に基づき、文書によると同意を交わして試験を開始予定である。全ての内容に関して倫理審査委員会での審議およびその許可を得て、此に従い試験を実行する。

C. 研究結果

国際共同試験への参加準備として、我が国の参加8施設の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は既に整備されている。研究代表者の檜山と研究分担者の牧本は、COGグループとの間で国際共同試験の検討を重ね、ChairのDr. Adamson、Hepatoblastoma Subcommittee ChairのDr. MeyersおよびRare Tumor Committee ChairのDr. Carlosより、AHEP0731試験への参加許可を得て開始手続きを開始している。症例登録、症例データの提出については、北里大学臨床薬理研究所を通じ、NCI標準のMediData Raveを用いて行う。試験実施における中央病理診断、画像診断体制は整備しており、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る。適応外薬、未承認薬を含むため、研究者側で臨床試験薬剤を準備する。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ており、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。

D. 考察

本試験の実施により、以下の(1)～(4)の成果が期待される。

- (1) 国内医療機関の技能レベル向上と国際標準の臨床試験実施
- (2) 小児がん領域のドラッグラグの解消
- (3) 国際共同研究の推進
- (4) 将来的な医療機関の拠点化と患者の集約化

E. 結論

本年度は、主に、院内および県域での、当該試験の実行の為の基盤の整備をおこなってきた。今後国際共同試験の規約を遵守した試験が実行できるような準備を完了したい。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし