

201435008A

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業
臨床研究・治験推進研究事業

転移性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

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 檜山 英三

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の医療技術
実用化総合研究委託事業による委託
業務として、広島大学浅原利正が実
施した平成26年度「転移性肝芽腫
に対する薬剤開発戦略としての国際
共同臨床試験」の成果を取りまとめ
たものです。

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業

転移性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

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 檜山 英三

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
転移性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	3
檜山 英三	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 国際臨床試験実施の調整業務およびデータ管理業務の実施	15
瀧本 哲也	
2. AHEP0731の効果判定に関する研究	18
渡邊 健一郎	
3. 高リスク肝芽腫に対するテムシロリムス併用多罪化学療法による日米共同臨床試験	20
越永 従道	
4. 国際共同試験AHEP0731の実施	22
小川 淳	
5. 国際共同試験AHEP0731の実施	24
菊田 敦	
6. 国際共同試験AHEP0731の実施	26
石田 裕二	
7. 国際共同試験AHEP0731の実施	29
岡本 康裕	
8. 国際共同試験AHEP0731の実施	30
河本 博	
9. 国際共同試験AHEP0731の実施	33
宗崎 良太	
(資料) 1. 「難治性小児固形腫瘍におけるビンクリスチン、イリノテカン、テムシロニムス併用(VIT)」 療法の実行可能性確認を目的とした個体内増量臨床試験（の第I相試験）」の実施計画書	
2. Phase I 試験の概要および結果	
3. AHEP改訂プロトコール(日本語)要約版	
4. AHEP0731:Additional text regarding Japanese sites	
5. JPLT画像診断委員会スタートアップミーティング	
6. eSiteの取組についてのご説明	
III. 学会等発表実績	189
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告(総括)

転移性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

業務主任者 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、小児肝がんの中で難治の転移性肝芽腫を対象に、米国 Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験として分子標的薬テムシロリムスを含む COG-AHEP0731 第 III 相臨床試験を施行し、エビデンスを得ることを目的とした研究として行った。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 Window 試験として評価する。今回、本プロトコール改訂により設定されたコホート 43 例に新たな VIT 併用療法を日米との共同研究としてほぼ 2 年計画で実施する。そこで、日本小児がん研究グループに属し、特に早期治療開発臨床試験の実績ある施設の代表者を含む 10 名で構成し、各施設を COG-Japan と定義して、NCI への investigator 登録、各施設研究代表者の COG メンバー加盟を進め、さらに、症例登録、症例データの提出については、NCI 標準の MediData Rave の習得を行い COG との共同試験を実施する体制整備を中心に施行した。さらに、国際共同中央病理診断、画像診断体制を整備し、また COG の Group 手順書に定められた中央モニタリング及訪問監査を受け入れる体制を整えた。一昨年の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に対する薬事戦略相談から、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第 I 相試験を準備してその運用を行い、当該投与量での安全性が確認された。

本年度までの成果から、日米の国際共同臨床試験の実施体制が整い、北米の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) の承認のための書類を提出し、承認を受けた。

本研究により、小児がんをはじめとした希少がん、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しうるモデルケースとなる。来年度から、難治性 (高リスク) 肝芽腫に対する COG-AHEP0731 第 III 相臨床試験を本格的に実施し、エビデンスが得られれば、極めて大きな意義があり、今後多方面への展開が期待される。

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研究
所小児がん疫学臨床研究セン
ター登録データ管理室 室長）

渡邊 健一郎（静岡県立こども病院 医長）

越永 従道（日本大学医学部小児外科 教
授）

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 病院教授）

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）

河本 博（国立がん研究センター東病院
小児腫瘍科 医長）

宗崎 良太（九州大学病院小児外科 助教）

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、
小児がんでの国際臨床試験の体制整備とと
もに、安全かつ確実に本試験を施行するた
めの研究を施行した。

B. 研究方法

当該研究班は、従来の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、及び早期治療開発臨床試験の実
績ある施設とデータセンター等からの代表
者等によって構成された国際共同臨床試験
の実施体制を基軸として、本年から実際に臨
床試験を実施する施設を中心に検討を行っ
た。COG (Children's Oncology Group)に施
設登録を行った8施設を COG-Japan と定義
して、国際共同臨床試験を実施することとし
ていたが、実際の運用面から肝移植の可能な
施設や外科療法との円滑なタイアップを考
え、さらに実際に稼働が可能な施設選定を行
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、
すでに成人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研究機
構臨床試験コーディネータ部に国際臨床試
験実施の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、
実際の施行の準備を進めた。また、日米の国
際共同研究のために、国際共同の病理、画像
診断システムの構築と具体的運用を行った。

また、テムシロリムスの MTD(最大耐用量)
に人種差があることから、本邦の小児に対し
ての本試験で用いる 35 mg/m²の安全性を確認
するための第 I 相試験を試行した。

(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、第三者性を強化した形で運用する。本研究は、広島大学研究審査委員会および日本小児血液・がん学会倫理委員会の承認を得た上で、臨床研究を施行することとした。また、テムシロリムスの小児への安全性確認については、広島大学臨床研究審査の承認(ヒ倫10)のもと、患者または代諾者の同意を得て施行した。

C. 研究結果

1. 臨床試験内容の再検討

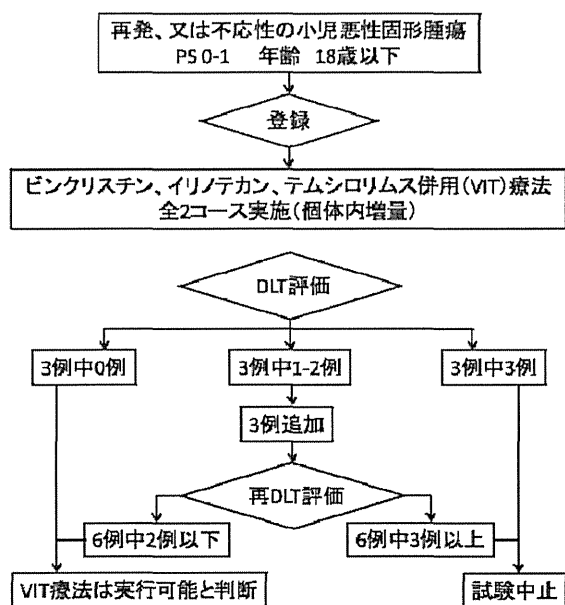
北米の小児がんグループ COG (Children's Oncology Group) の AHEP0731 試験

“Treatment for Children with All Stages of Hepatoblastoma” 自体は、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。本研究では、このうち、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(VI)併用療法の有効性を検証する Regimen W が 2011 年に登録が終了し、その後継コホートとして新たに開始される Regimen H が計画された。その際に、より効率的かつ今後の国際共同を見据えて日米共同で、本研究を施行するものである。この部分は、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最初の 2 コースで評価する (Window Phase II 型試験)。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 奏効例に対しては、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、心毒性防止を目的で、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ことになっていたが、デクスラゾキサンは日本では抗がん剤の血管外漏出にのみ適応される薬剤で適応外薬品であり、小児に対しては二次がん発症のリスクから欧米で使用しないことも勧告されており、日本では使用しないことが許容された。AHEP0731 試験の Regimen W でのビンクリスチン、イリノテカン (VI) 併用療法で評価可能例 31 例中奏効例は 14 例 (45%) であった。その後の後継コホートの VIT 併用療法では、高リスク肝芽腫に年間登録数が 20 例程度であることから、評価可能例 41 例 (登録例 43 例) としたところ、90%の確率で有意に良好な奏効率は 65%となったため、65%を期待奏効率とした。解析は二段階評価法を用いることとし、最初の 22 例の中間解析で奏効例が 9 例以下であれば試験中止とし、10 例以上の奏効例がみられた時にさらに 19 例の評価可能症例を追加

し、合計 23 例以上の奏効例がみられたときに有効と判定することとした（別添資料 3 参照）。

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 1.5mg/m²を 1, 8 日、イリノテカン 50 mg/m²を 1-5 日で、テムシロリムスは 35mg/m²に設定して行うが、日本人の小児の 35mg/m²の安全性が確認されていないことから、前年度から第 I 相試験の準備を行い、次項の施行を行った。



図：本邦小児のビンクリスチン、イリノテカン併用でのテムシロリムス 35mg/m²投与の実行可能性確認を目的とした個体内増量臨床試験

2. 第 I 相試験

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、承認を得た（図、別添資料 1 参照）。骨肉腫再発、横紋筋肉腫再発の 2 症例に投与を行い、3 例目の投与を開始したところで、横紋筋肉腫再発例はビンクリスチンに対し過敏症を示し脱落したため、さらに難治性肝芽腫例を 1 例追加した。結果的に 3 例で DLT の出現はなく、安全性が確認された（別添資料 2 参照）。

また、従来 of AHEP0731 プロトコールのウィンドウ療法試験のあとの支持療法に用いられているドキソルビシンの心毒性の予防目的のデクスラドキシサンの投与については、本邦では PMDA（医薬品医療機器総合機構）の対面助言の結果をうけて、投与しないことを許容するとの形でプロトコールを変更する方向で改変し、テムシロリムスを加えた VIT 療法変更に加えて改変したプロトコールを NCI の CTEP に提出した（別添資料 4 参照）。CTEP から、日本の各施設の責任医師（PI）をその医師の NCI investigator 番号の明記、さらに、使用薬剤の利用後の状況報告についての手続きについて改変が求められ、再度改訂して再提出し、承認された。この改変プロトコールが承認されたため、研究責任者の施設の IRB に提出した。今後、実施各施設の IRB に提出予定である。

3. 中央診断システムの構築

肝芽腫のリスク分類を正確かつ客観的に行うためのもっとも重要な診断結果は、画像診断と病理診断であり、これらを国際共同研究で十分稼働しうる中央診断システムとしての運用を検討した。

中央画像診断としては、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インターナショナルなコンサルテーショ

ンの方法として、遠隔診断に用いているツールにて構築した(別添資料5、6参照)。既に、国内の小児肝がん臨床試験で稼働していたシステムのコマンド等を英語表記に変更した。同様に、治療奏効率を判定するために、RECISTを用いて腫瘍病変(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システム構築し、日米間で運用を開始した。

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の協議を継続した。既に、共同で策定した国際小児肝がん病理分類を用いて診断することとし、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。そのシステムは、今後の日米欧の国際共同研究の基盤とする欧州のCINECA(イタリア)のサーバーを用いたAperio ePathologyシステム(Leica Biosystem)にて運用することとした。その手始め、日米欧の病理医によって、既存の肝芽腫病理標本をアップして意見交換にて診断を行った。

4. 新規国際共同研究の運用への取り組み

本試験であるVITによるレジメンHを施行する10施設を確定した。また、症例登録の方法としてMediData Rave法によるオンライン登録がなされているが、成人領域で経験のある北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネート部へ委託するとともに、eラーニングによる登録法の習得と確認の作業を行った。また、薬剤

特にテムシロリムスの各施設への送付方法や報告書(CRC)の作成、その英文でのオンラインのCRC送付の方法を施設間と北里大学臨床薬理研究所の間で検討し、確認を行った。さらに、本試験のモニタリング・監査についても検討し、初期の重要な国際共同であることから、外部の第三者機関による監査を行うことを決定し、COGに連絡し、承諾を得た。これらについてのMOUを締結した。

これらを基に、PMDAに再度、事前面談を行い、第I相試験の報告と日本が参加するためのプロトコルの改変、外科治療とくに肝移植治療と臨床試験施行施設の体制について相談した。その結果とし、本臨床試験施行施設は肝移植施設も含めてCOGのNCI登録を行っていく方針とした。

2回にわたる班会議と小児固形腫瘍の会議を通じて、本国際共同研究開始の啓発とともにその問題点となりうる点を再検討した。患者側には、本試験が重要な医師主導型臨床試験であり、高リスク患者を6-7施設に集約する必要性を示し、その理解を得る努力を行った。また、成人領域での分子標的療法の経験や問題点を享受していただき、今後の円滑な運用への配慮を行った。

これと同時に、今後の国際共同の今後の臨床試験の方向性について検討する体制としてPHITT(Pediatric Hepatoblastoma International Therapeutic Trail)を日本、米国に欧州のグループを加えて今後開始し、共通のリスク層別化の中で治療を行うこととした。今回の、AHEP0731のRegimen Hの高リスク肝芽腫の治療アームの臨床試験として位置付けて運用することとなった。

D. 考察

本年度は、NCI-CTEP の承認を受けて、各施設の臨床研究審査を行い、研究を開始する予定であったが、米国 NCI 承認が得られず、その段階までの研究を遂行することができなかった。しかし、実際には国際共同での ICH-GCP 基準に則った小児領域での臨床試験の実施についての症例登録やインフォームドコンセントなどの課題が解決され、本研究が前進したことは確かである。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再確認され、また、多くの医療関係者や患者団体の理解と協力体制が得られた。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、高リスク肝芽腫のような難治例の集約化とそれらへの適切な医療提供体制構築への推進力となり、小児領域のドラッグラグの解消への一手段となることが期待された。

また、将来は本研究のもとにグローバルな形での小児がん臨床研究推進へモデルとなる研究として大きな意義があると考えられた。

E. 結論

日本小児肝がんスタディグループ (JPLT) が、米国 COG の臨床試験グループと協議して、難治である高リスクの転移性肝芽腫への国際共同臨床試験の体制を構築して、NCI-CTEP 承認が得られれば、COG との共同研究が実施可能となる段階に到達した。引き続き、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、小児がんなどの希少疾患への国際共同研究によって薬剤承認が得られるモデル研究として有用な成果が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiyama E. Pediatric Hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Translational Pediatrics*, in press
- 2) Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr*. 2014 26:19-28. doi: 10.1097/MOP.000000000000046.
- 3) Czauderna P, Häberle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma. *Lancet Oncology* in press
- 4) Lopez-Terrada, D., Alaggio, R., de Davila, M. T., Czauderna, P., Hiyama, E., et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol*, 27:472-91 2014.
- 5) 檜山 英三: 神経芽細胞腫マスキリーニングの最近の動向 パネルディスカッション「神経芽腫マスキリーニングを考える」.

日本マス・スクリーニング学会誌 24:221-226, 2014,

6) 星 玲奈, 杉藤 公信, 渡邊 揚介, 吉澤 信輔, 植草 省太, 川島 弘之, 後藤 俊平, 大橋 研介, 池田 太郎, 越永 従道. 肝動脈化学塞栓療法を施行した肝芽腫の2例. 日本小児外科学会雑誌. 50(2): 257-62, 2014.

2. 学会発表

1) 檜山英三: JPLT3 臨床試験の進捗状況について、2015年1月25日に行われたJPLT施設代表者会議で報告。

2) 檜山 英三、田尻達郎、超永従道、黒田達夫、福澤正洋. 小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後. 第51回日本小児外科学会学術集会. 大阪府. 2014年5月9日

3) Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka K, Kurihara S. Outcome and Morbidity of primary resection of hepatoblastoma in JPLT-1 and 2 protocols. 46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Toronto, Canada, October 23. 2014

4) Honda S, Minato M, Suzuki H, Haruta M, Kaneko Y, Hiyama E, Taketomi A. Identification of novel prognostic markers of hepatoblastoma using methylation analyses. DNAメチル化解析による肝芽腫の新規予後予測マーカーの確立)第73回日本癌学会学術総会. 横浜市 2014年9月25日

5) 檜山 英三: 神経芽細胞腫マススクリーニングの最近の動向 パネルディスカッション「神経芽腫マススクリーニングを考える」第41回日本マス・スクリーニング学会, 2014年8月22-23日, 広島市.

6) 檜山 英三, 栗原 将, 鬼武 美幸, 但馬 剛, 西村 裕, 佐倉 伸夫: 門脈大循環シャントの病態・診断・治療 門脈大循環シャントによるガラクトース血症の治療. 第41回日本マス・スクリーニング学会, 2014年8月22-23日, 広島市.

7) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野 滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化ー小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析よりー. 第41回日本マススクリーニング学会, 2014年8月22-23日, 広島市.

8) 栗原 将, 鬼武 美幸, 三木 瑞香, 中村 和洋, 小林 正夫, 檜山 英三. 肺転移を有した肝芽腫6例の外科的検討第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月30日, 岡山市

9) 栗原 将, 檜山 英三, 鬼武 美幸, 小倉 薫. 肝芽腫の縦隔再発に対してICG蛍光法を使用した経験 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月30日, 岡山市

10) 更科岳大, 宮川直将, 横須賀とも子, 福田邦夫, 岩崎史記, 浜之上聡, 塩味正栄, 後藤晶子, 後藤裕明, 北河徳彦, 新開真人, 田中水緒, 田中祐吉「ソラフェニブが奏功した難治性肝芽腫の一例」日本小児肝癌ス

- タディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 11) 宮村能子、橋井佳子、濱田健一郎、中紀文、吉田寿雄、宮下恵実子、斉藤広幸、磯橋文明、上原秀一郎、大植孝治、奥山宏臣、大藪恵一「骨転移に対して手術、放射線治療を施行した難治性肝芽腫の1例」日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 12) 高橋哲、二野菜々子、植村優、横井健人、斉藤敦郎、石田敏章、矢内友子、長谷川大一郎、川崎圭一郎、大嶋義博、横井暁子、前田貢作、赤坂好宜、吉田牧子、岡島英明、小阪嘉之。右房内進展を伴った肝芽腫の一例、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 13) 山口美穂子、宮地充、宮垣知史、桑原康通、家原知子、伊藤孝司、吉村了勇、文野誠久、田尻達郎、細井創。生体肝移植を施行した PRETEXT IV 肝芽腫の一例日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 14) 中野さつき、星野健、高橋信博、阿部陽友、清水隆弘、石濱秀雄、藤村匠、狩野元宏、加藤源俊、山田洋平、藤野明浩、嶋田博之、淵本康史、辻川華子、坂元亨宇、黒田達夫。生体肝移植を行った青年期発症の小児肝がんの一例。日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 15) 日向彩子、我有菜希、吉見愛、中尾朋平、加藤啓輔、小野健太郎、石川未来、須田一人、川上肇、矢内俊裕、連利博、小池和俊、土田昌宏。基礎疾患のない15歳女兒に発症した胆管癌の一例。日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 16) 北河徳彦、新開真人、望月響子、臼井秀仁、宮城久之、中村香織、後藤裕明、田中水緒、田中祐吉。化学療法抵抗性の肝芽腫肺転移に対する積極的肺切除の成績。日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 17) 平田雄大、井原欣幸、浦橋泰然、眞田幸弘、岡田憲樹、山田直也、水田耕一。肺転移を認めた切除不能型肝芽腫に対する生体肝移植の2例。日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 18) 川上領太、坂口公祥、則武秀尚、川原央好、小倉薫。肝芽腫の治療終了4年後より生じ、徐々に増加・増大する過形成結節を認めた1例。日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 19) 湊雅嗣、本多昌平、武富紹信。肝芽腫 DNAメチル化異常に基づく新規がん抑制遺伝子の解明。日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) 研究会 2015, 2015年1月25日 東京
- 20) 星 玲奈, 杉藤公信, 石 悦昭, 渡邊揚介, 吉澤信輔, 植草省太, 川島弘之, 大橋研介, 池田太郎, 越永従道, 藤原恭子, 永瀬浩喜。マウス皮膚腫瘍特異的 DNAメチル化領域を用いた新規ヒト神経芽腫関連遺伝子の探索。第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28~30日。岡山市。
- 21) 渡邊揚介, 杉藤公信, 川島弘之, 石塚悦昭, 星 玲奈, 吉澤信輔, 植草省太, 古屋武史, 藤原恭子, 谷ヶ崎博, 越永従道。Sotos 症候群に合併した肝芽腫における NSD1 遺伝子の DNAメチル化検討。第56回

- 日本小児血液・がん学会学術集会. 2014年11月28 - 30日. 岡山市.
- 22) 星 玲奈, 杉藤 公信, 渡邊 揚介, 吉澤 信輔, 植草 省太, 川島 弘之, 大橋 研介, 池田 太郎, 越永 従道. 肝動脈化学塞栓療法を施行した肝芽腫の2例. 第51回日本小児外科学会学術集会. 2014年5月9日. 大阪市.
- 23) Ogawa A, Kawamoto H, Saito Oba M, Hosono A, Kosaka Y, Hara J, Ishida Y, Yamada K, Koh K, Okamoto Y, Mugishima H, Kikuta A, Taga T. A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP) in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). 2014 ASCO Annual Meeting, June 2, 2014, Chicago, USA.
- 23) 宗崎良太, 家入里志, 木下義晶, 植村宗則, 橋爪 誠, 田口智章. 当科における術中リアルタイムナビゲーションの導入. 第51回日本小児外科学会学術集会, 2014年5月8 - 10日, 大阪市.
- 24) 宗崎良太, 木下義晶, 安岡和昭, 楠田剛, 松本隼人, 原 寿郎, 橋爪 誠, 田口智章. 日齢11の極低出生体重児に発症した新生児脾破裂の1例. 第28回小児救急医学会, 2014年6月6 - 7日, 横浜市.
- 25) 宗崎良太, 木下義晶, 安岡和昭, 楠田剛, 松本隼人, 原 寿郎, 橋爪 誠, 田口智章. 極低出生体重児に発症した新生児脾破裂の1例. 第50回日本周産期・新生児医学会, 2014年7月13 - 15日, 千葉市.
- 26) 宗崎良太, 木下義晶, 林田 真, 橋爪誠, 田口智章. 新生児副腎部嚢胞性腫瘍の4例. 第23回日本小児泌尿器科学会, 2014年7月9 - 11日, 横浜市.
- 27) 宗崎良太, 家入里志, 和田桃子, 神保教広, 小幡 聡, 木下義晶, 橋爪 誠, 田口智章. アプローチの工夫による根治性・整容性の向上を目指した小児腫瘍性病変に対する内視鏡外科手術. 第27回日本内視鏡外科学会総会, 2014年10月2 - 4日, 盛岡市.
- 28) 宗崎良太, 家入里志, 木下義晶, 小幡聡, 神保教広, 福原雅弘, 古賀友紀, 三好きな, 小田義直, 原 寿郎, 橋爪 誠. 術前CT画像に基づく3Dプリンター作成立体モデルを用いた腹腔鏡下副腎摘出術シミュレーションを行った神経芽腫の1例. 第34回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会, 2014年10月30 - 31日, 兵庫県淡路市.
- 29) 宗崎良太, 川久保尚徳, 代居良太, 家入里志, 木下義晶, 橋爪 誠, 田口智章. 新生児副腎嚢胞性病変の4例. 第56回日本小児血液・がん学会, 2014年11月28 - 30日, 岡山市.

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

II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究費委託費（医療技術実用化総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

国際臨床試験実施の調整業務およびデータ管理業務の実施

担当責任者 瀧本 哲也

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター
データ管理部小児がん登録室 室長

研究要旨

本研究班が参加する国際共同臨床試験 COG-AHEP0731 において計画されている国際共同の中央画像診断システムとの連携も視野に入れつつ、日本小児がん研究グループ（JCCG）の画像中央診断委員会が使用できる、全ての小児固形腫瘍を対象とした画像中央診断の実施体制のあり方について、小児放射線診断医を交えて協議した。国立成育医療研究センターがもつ中央画像診断システム ProRadCom とデータセンターが連携することを念頭に、画像匿名化、臨床データの画像診断医への提供、中央診断後の画像の保存等についての手順について合意が得られたが、診断結果の入力、関連する委員会との連携、画像の長期保存等の具体的な方法については、JCCG の組織がさらに整備されていくことと歩調を併せてひき続き検討することとなった。

A. 研究目的

本研究班は転移性肝芽腫に対する国際共同臨床試験 COG-AHEP0731 の実施を目指し、現在準備を進めているところである。この臨床試験においては、診断や治療効果判定のために国際共同の中央画像診断システムの構築が計画されている。

最近、小児がん全ての研究グループを統合した日本小児がん研究グループ（JCCG）が結成されたことに鑑み、国際共同の中央画像診断システムとの連携も視野に入れつつ、臨床試験のデータ管理を実施している国立成育医療研究センターのデータセンターと連携した形で、対象をより広げて本邦における全ての小児固形腫瘍を対象とした画像中央診断体制のあり方につい

て考察することを本分担研究の目的とする。このような体制は今後、国際研究参加の前提として役立つ可能性がある。

B. 研究方法

国立成育医療研究センターの放射線科で構築されている中央画像診断システム ProRadCom を利用し、データセンターの持つ機能と連携して画像中央診断を実施することの実現可能性について、小児放射線診断医と協議して、望ましいあり方を提案する。

（倫理面への配慮）

中央診断のための放射線画像は匿名化して収集し、臨床情報と併せ、個人が同定

できる情報は収集しないシステムとする。また、診断結果の閲覧は、中央診断依頼医療機関のほか、データセンターや関係する当該疾患関連の委員会の委員に限定され、中央でログイン権限を管理する方針とする。また中央診断後の画像を保存し研究や教育に利用することについて、匿名化時に同意を取得する。中央画像診断結果を用いて臨床研究を実施する場合には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する。

C. 研究結果

ProRadCom のもつ特性をふまえて小児放射線診断医との協議を行い、データセンターと連携した画像中央診断システムの手順について下記の原案を決定した。

1) 肝芽腫に限らず、小児固形腫瘍は診断時にデータセンターに小児固形腫瘍観察研究一次登録を行い、その際に一次登録コードが発行され、匿名化される。ProRadCom は、医療機関からの画像データをアップロードする際に自動的に個人名を消去する機能を持っているが、医療機関からの画像のアップロードする際には個人名の代わりに一次登録コードを入力する。

2) データセンターには、一次登録時に収集した初診時の臨床経過や病理・分子生物学的中央診断のデータが集積される。これらのうち、診断に有用な情報を放射線中央診断医に提供する。ただし、一次登録された症例から画像中央診断が提出された例を同定して臨床情報を提供することは実際には困難なため、現在進行中の小児固形腫瘍観察研究登録のオンライン化が開始されれば、放射線中央診断医による当該情報

の直接閲覧が可能となるように方策を講じる。

3) 放射線中央診断医委員会は画像を閲覧して、ProRadCom に診断結果を入力する。ただし、このためには ProRadCom の機能を拡充する必要がある。

4) 診断結果は施設のほか、データセンターや必要に応じて各種の委員会（外科療法委員会や放射線治療委員会など）からも閲覧可能とする。

5) 診断が終わった後の画像を、その後のフォローアップデータを含む臨床データと合わせる形で保存する。

D. 考察

日本小児がん研究グループ（JCCG）では小児放射線画像診断医による画像中央診断委員会が設置されることが決定している。本分担研究で考察した本邦の画像中央診断システムは、JCCG の画像中央診断システムとして機能していく公算が大きい。このシステムが今後、COG-AHEP0731 で実施される予定の国際的な画像中央診断とどのように連携できるかについては現時点で未定であるが、本邦で臨床データと連動した画像中央診断システムが確立されていれば、効率的な連携が可能になることが期待される。また、このような中央画像診断データの蓄積は、小児がんの病態解明だけでなく、現在進行中のバイオバンクにおける保存を用いた研究にも生かされていく可能性があると考えられる。

本年度の分担研究では、画像中央診断における大筋の手順について考察したが、例えば、中央診断の結果を ProRadCom に入力するのではなく、小児固形腫瘍観察研究の

オンラインシステムに入力する、あるいは中央画像診断に基づいた外科療法や放射線療法委員会からのコメントを、施設やデータセンターとの間でどのようにやり取りするか、また放射線画像を臨床データと合わせて保存する際に、データセンターに保存用の画像を送付して保存するのか、画像自体は ProRadCom に保存し、データセンターで保存されるデータとのひも付けを行うのか等については議論が集約されておらず、今後なお検討を要する課題となった。

来年度以降、JCCG の組織がさらに整備されていくことと歩調を併せて、これらについても確定していきたいと考えている。

E. 結論

国立成育医療研究センターがもつ中央画像診断システム ProRadCom とデータセンターが連携して、全ての小児固形腫瘍を対象とした画像中央診断を実施する体制のあり方について考察した。画像匿名化、臨床データの画像診断医への提供、中央診断後の画像の保存等についての合意が得られたが、診断結果の入力、関連する委員会との連携、画像の長期保存等の具体的な方法については、引き続き検討することとなった。

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

AHEP0731の効果判定に関する研究

担当責任者 渡邊 健一郎 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長

研究要旨

稀少かつ難治である転移性肝芽腫に対する治療開発を目的として、米国 Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験を計画した。COG AHEP0731 では、ビンクリスチンとイリノテカンに加えテムシロリムスを併用し効果を判定する。本研究では、効果判定を行うため、プロトコールの確認、判定方法の検討を行った。

A. 研究目的

小児がんの新規薬剤開発を世界水準で推進する体制を構築するため、米国COGと転移性肝芽腫に対する国際共同臨床試験を実施し、その効果判定を行う。

B. 研究方法

COG-AHEP0731 試験のうち、高リスク肝芽腫に対する Regimen H に参画する。このレジメンでは、ビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用療法を最初の 2 コース (window) で評価する。効果判定は、REICIST を用いた画像での評価と、腫瘍マーカーである AFP 値の減少率を併せて奏功率を算出する。

データ管理、モニタリング及び監査は、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する。

(倫理面への配慮)

本研究は、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及びわが国の臨床研究倫理指針を遵守する。試験は医の倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

試験参加のため県内の COG 施設である静岡県立静岡がんセンターとの連携について検討した。

日本小児でのテムシロリムス 35mg/m² の安全性

確認のため、VIT 併用方法でテムシロリムスの用量設定を難治性小児固形腫瘍で行う第 I 相試験が研究責任者の施設で行われた。

米国での手続きに時間を要し、臨床試験開始には至らなかった。

D. 考察

静岡がんセンターの臨床試験支援体制と静岡県立こども病院の小児専門施設としての症例の多さ、診療機能を連携することにより、試験遂行が可能と考えられた。

E. 結論

今年度は臨床試験開始に至らなかったが、引き続き国際共同臨床試験実施体制を整え、稀な難治性小児がんの治療法を開発する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Hiyama E, Hishiki T, Tajiri, T, et al. Outcome and morbidity of primary resection of hepatoblastoma in JPLT-1 and 2 protocols. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Oct 23, 2014, Toronto,

Canada.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし