

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（業務項目）

高リスク肝芽腫に対するテムシロリムス併用多剤化学療法による日米共同臨床試験

担当責任者 越永 従道 日本大学医学部 小児外科学 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準備を行う。高リスク肝芽腫に対するビンクリスチン、イリノテカンとテムシロリムスを併用した VIT 療法の有効性を検討する日米共同臨床試験 AHEP0731 レジメン H に参加の準備を行う。

【研究方法】

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】

すでに日本大学医学部附属板橋病院で4名の医師が NCI investigator に登録しており、施設での患者受入準備の整備をおこなった。また、国際臨床試験に登録する上で専門の CRC を配置する準備を行った。また倫理教育講習を受けた。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。

【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し、その進捗管理を行うことを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、COG おける肝芽腫全体を対象とした第 III 相試験 (COG-AHEP0731) に参加する。そのために、日本小児固形がん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で構成された臨床研究グループに参加し、国際共同臨床試験の実施体制の整備を行い、同時に当院での小児の国際共同臨床試験運用に関して検討を行った。COG-AHEP0731 試験に参加するための準備として、米国 NCI 承認施設となり、また各研究者が NCI INVESTIGATOR とな

っているが、その更新作業を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は関連法規を遵守し、人権保護、個人情報に留意して施行した。

C. 研究結果

昨年度には N C I 登録施設の更新作業や INVESTIGATOR の更新作業を行った。今年度は、共同研究自体が実際の臨床試験の開始には至らなかった。小児肝芽腫の高リスク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、研究者主導 ICH-GCP 適合臨床試験とそのプロジェクト遂行手順を理解し、米国 COG との国際共同臨床試験を実施しうる体制にほぼ到達した。

D. 考案

米国 C O G 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

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) 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.

2) 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. 11月28~30日. 岡山市.

3) 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.

#### 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

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）

国際共同試験 AHEP0731 の実施

担当責任者 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し、また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、更に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）するため当施設も参加して国際共同研究が実施可能な臨床試験体制を構築した。

A. 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する。また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する。更に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）する。

B. 研究方法

米国 COG の国際共同施設として COG が施行する試験に参加可能な施設による臨床試験体制を構築する。

第 III 相臨床試験(AHE0731)試験：(Regimen W)に参加する。主要評価項目は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、テムシロリムス(VIT)療法の奏効率である。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も行う。

また米国臨床腫瘍学会(ASCO)および COG Meeting に参加して関連する情報収集を行っ

た。

(倫理面への配慮)

本研究は、主に公開文書の記載に基づいた調査研究であり、倫理面の問題は極めて少ない。ただし、例外的に非公開情報を取扱う場合には、守秘義務及び個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

当施設は既に昨年度 COG の国際共同研究施設となり、また COG の Fall Group Meeting に参加した。

本年度は 1 月に行われた班会議に出席し上記国際共同医学研究の推進のための議論に参加した。

また国際共同試験参加資格の更新のため、当院 IRB の OHRP への登録を行った。

ASCO においてはアントラサイクリン系抗がん剤使用後の晩期合併症について新たな知見

が報告された。要約すると以下であった。

・アントラサイクリン使用後 LV 容量は体格に比して少ないままである。(Grinch syndrome)

・50 歳の小児がん経験者においては 35%に心筋障害、23%に冠動脈疾患、90%に心臓弁障害、17%に伝導障害が認められており、非常に高率であった。

・Dexrazoxane は心筋保護に有用であり再発や二次がんのリスクを上昇させない。

#### D. 考察

本年度は当施設では施設条件の維持を図るにとどまった。

本邦の小児固形腫瘍の治療においては慣習的にドキソルビシン (DOX) の代替として心毒性の少ないピラルビシン (THP) が用いられているためにアントラサイクリン使用後の心障害の頻度が少なく問題視されていない。今後本研究のような国際共同研究や国際標準の化学療法を導入し臨床試験において DOX の使用が一般化すると Dexrazoxane の使用が困難な本邦においてはアントラサイクリン使用長期経過後の心障害に対して十分な配慮が必要となる。

#### E. 結論

転移性肝芽腫の治療成績改善のため米国 COG で進められている臨床試験への参加のための体制確立に参加した。

今後他の癌腫における国際研究の受け皿としても本試験体制は重要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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.

#### 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

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（業務項目）

国際共同試験 AHEP0731 の実施

担当責任者 菊田 敦 福島県立医科大学附属病院小児腫瘍内科 教授

#### 研究要旨

高リスク肝芽腫に対する新規治療薬として mTOR 阻害剤のテムシロリムス (T) の適応承認を目的に、ビンクリスチン (V)、イリノテカン (I)、と併用する VIT 療法を日米共同で実施するために、福島医大施設 IRB を Office for Human Research Protections (OHRP、被験者保護局) に登録、連邦保証制度 (Federal Wide Assurance、FWA) における施設承認を行い、2015 年米国 COG meeting に参加した。また、治験遂行のために施設内治験体制の整備を行った。

#### A. 研究目的

転移性肝芽腫を対象とした新規薬剤開発を世界レベルで推進し、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、公知申請等を利用して我が国の薬事行政に貢献する。

#### B. 研究方法

米国 COG の第 III 相試験 (AHEP0731 試験) に参加しビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス (VIT) 療法の奏効率評価と安全性情報の蓄積を行い、適応拡大につなげる。

この試験は北里大学グローバル臨床研究センターの支援を受け、モニタリング、監査を行い、治験薬輸入・管理を委託し、医師主導治験として実施する。

(倫理面への配慮)

本研究で行う臨床試験は治験として実施す

る。そのため「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) を遵守し、福島県立医科大学倫理審査規程に則り、同倫理委員会の承認を受け実施される予定である。

#### C. 研究結果

参加施設の治験体制把握のための事前調査に参加し、全ての項目に対して条件を満たしていることが確認されたが、院内 CRC が不足しており、SMO への外注が必要となる可能性がある。

#### D. 考察

小児がんにおいては患者数が少なく治験が難しいため、ドラッグラグの更なる拡大が懸念されており、このような国際共同研究に参加することにより、短期的には難治性肝がんに対する治療薬の提供を行い、長期的には未

承認薬の国内導入を目指すことが可能となる。  
また、新薬開発のモデルケースとして位置づけることもできる。

#### E. 結論

転移性肝芽腫に対する国際共同試験の開始に向け、施設内の体制を確認し、不足している要件に関しては、今後、試験体制を整備していく必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

厚生労働科学研究委託費（医療化技術実用化研究事業）

国際共同試験AHEP0731の実施

委託業務成果報告（業務項目）

担当責任者 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

高リスク肝芽腫に対する日米の国際共同臨床試験の日本側施設として、NCI の Investigator 登録を行い、本試験への参加を行う。施設の臨床研究審査の承認を受けたのちに高リスク肝芽腫のリクルートを行い、症例登録サポートと円滑な運用、米国の小児がんグループ（COG）との連携等のもとに症例を登録し、本試験に参加する。運用にあたり、プロトコールを遵守し、ICH-GCP 基準の臨床試験体制を施設にて運用できる体制とし、小児領域でのこうした国際共同臨床試験運用と、適応承認に向けての体制を確立する。分担研究者施設は、小児外科の常勤医が不在であるが、静岡県の診療体勢として、静岡こども病院と静岡がんセンターの人事交流を含めての地域連携医療を実施しており、当該試験において、該当患者のスクリーニング、必要時の小児外科的処置の実施に関しての実効性を双方の施設で確認をおこない、東海地区での本試験の実施することの地理的、社会的意義を考慮して、当該試験に参加する体制を整えた。

本臨床試験が、実施計画書のとおり科学的・倫理的に実施されているか否かの監査と必要に応じた改善・指導を受けることにより、臨床試験の信頼性・倫理性を確保し、質の向上させることを目的に COG ならびに JCCG 監査委員会の監査を受ける。

A. 研究目的

小児肝芽腫は化学療法感受性が高く、本邦では世界に先駆けて術前後の化学療法の有効性を示してきた。その結果、腫瘍が肝に局限し切除可能な標準リスク群の生存率は90%に至ったが、遠隔転移を有する高リスク群は未だに予後不良である。しかし、発症数が限られるため短期間に成果を得る臨床試験の遂行には国際協力が必須である。

今回米国 Children's Oncology Group (COG) との国際共同臨床試験を実施し、

国際的エビデンス創出に寄与し、小児がんへの薬剤適応拡大にて我が国の薬事行政に貢献する事を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、高リスク肝芽腫に対する新規治療薬として mTOR 阻害剤のテムシロリムスの適応承認を目的に、ピンクリスチン、イリノテカンと併用する VIT 療法を日米共同で実施する。米国 AHEP0731 試験では、高リスク肝芽腫に対し既にピンクリスチン、イリノテカン (VI) 療法で 30 例を

集積し（奏効率 47%）、その後継として VIT 療法を実施しその奏効率で評価するもので、平成 26 年末から 2-3 年程度で目標症例を集積し、3 年を目処に施行する。本邦では、平成 27 年に開始し 2 年程度で症例を集積する。後療法は標準治療 C5VD を 6 コース実施するが、VIT 奏効例は第 7 と 10 コースに VIT 療法を追加する。

#### （倫理面への配慮）

本臨床試験が、実施計画書のとおり科学的・倫理的に実施されているか否かの監査と必要に応じた改善・指導を受けることにより、臨床試験の信頼性・倫理性を確保し、質の向上させることを目的に COG ならびに JCCG 監査委員会の監査を受ける。

#### C. 研究結果

既に、本邦参加 10 施設は NCI investigator 登録、COG 加盟など共同試験を実施する体制を整備し、COG Chair の Dr. Adamson および Committee Chair の Dr. Carlos らと協議して、AHEP0731 プロトコルを日本の参加を含めた形に改変し、CTEP で承認された。現在、COG との契約（MOU）締結に向けて進めており、試験登録、データ提出に用いる NCI 標準の MediData Rave の E-learning 中で、中央病理診断、画像診断体制の共有を検討し、また COG 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体制とした。臨床試験の制度対応について、すでに医薬品医療機器総合機構（PMDA）にて薬事戦略相談を実施し、その指示に従い、今回投与量として設定したテムシロリムスの本邦小児に対する安全性確認が確認

され、再度、相談の上、早急に開始し、平成 28 年度に登録終了する。

分担研究者施設は、小児外科の常勤医が不在であるが、静岡県の診療体勢として、静岡こども病院と静岡がんセンターの人事交流を含めての地域連携医療を実施しており、当該試験において、該当患者のスクリーニング、必要時の小児外科的処置の実施に関しての実効性を双方の施設で確認をおこない、東海地区での本試験の実施することの地理的、社会的意義を考慮して、当該試験に参加する体制を整えた。

#### D. 考察

本試験実施により、適応承認に加え以下の①～④の効果が期待される。

- 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集約化

#### E. 結論

転移を有する高リスク小児肝芽腫における、新規薬剤導入のための ICH-GCP 準拠の国際共同試験に対する準備を進めてきた。日米双方の規制、ガイドラインを遵守した、適正な試験を実施し、科学的倫理的なデータの収集。適応拡大を目指して治験を実施する。

#### G. 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

国際共同試験 AHEP0731 の実施

担当責任者 岡本 康裕 鹿児島大学病院 講師

研究要旨

高リスク肝芽腫に対する新規治療薬として mTOR 阻害剤であるテムシロリムスの適応承認を目的として、米国の小児がんグループ (Children's Oncology Group: COG) との国際共同臨床試験 (AHEP0731) に参加する準備として、NCI investigator 登録を行い、COG international member となり、データマネジメントのための研修、病理・画像診断の共有体制の構築中である。

A. 研究目的

高リスク肝芽腫に対する米国の小児がんグループ (Children's Oncology Group: COG) および日本の国際共同臨床試験 (AHEP0731) に参加すること、ICH-GCP 基準の臨床試験を施設において運用できる体制を確立し、小児領域での国際共同臨床試験を通じた薬剤開発を確立することを目的とする。最終的に新規薬剤の適応取得を目指す。

B. 研究方法

本研究 (AHEP0731) では、高リスク肝芽腫に対する新規治療薬として mTOR 阻害剤のテムシロリムス (T) の適応承認を目的に、ビンクリスチン (V)、イリノテカン (I)、と併用する VIT 療法を日米共同で実施する。COG の Window 試験である AHEP0731 の Regimen H において VIT レジメンの最初の 2 コースにおける奏功割合で有効性を探索するものである。すでに、米国では、高リスク肝芽腫に対し既にビンクリスチン、イリノテカン (VI) 療法を 30 例で実施し、74% の奏効率を得た。本研究は、その後継として VIT 療を実施しその奏効率で評価するもので、日本では、平成 27 年に開始し 2 年程度で症例を集積する。後療法は標準治療 C5VD を 6 コース実施するが、VIT 奏効例は第 7 と 10 コースに VIT 療法を追加する試験である。

(倫理面への配慮)

研究は、当院の倫理委員会および審査を受け、対象患者および家族には、治療の効果、有害事象などについて説明し、同意を得る。

C. 研究結果

研究の実施体制を整えるために既に当院は NCI investigator 登録を終了し、COG international member となっている。COG Chair の Dr. Adamson および Committee Chair の Dr. Carlos らと協議して、AHEP0731 プロトコルは日本の参加を含めた形に改変された。CTEP で承認後に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と相談を実施した。その後、

COG との契約 (MOU) 締結に向けて進めており、試験登録、データ提出に用いる NCI 標準の MediData Rave の E-learning 中である。中央病理診断、画像診断体制の共有については日米で検討中である。また COG の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体制づくりを検討中である。

D. 考察

小児肝芽腫は化学療法感受性が高く、本邦では世界に先駆けて術前後の化学療法の有効性を示してきた。その結果、腫瘍が肝に局限し切除可能な標準リスク群の生存率は 90% に至ったが、遠隔転移を有する高リスク群は未だに予後不良である。このような難治だが発症数が少ない場合には、短期間に成果を得る臨床試験の遂行には国際協力が必須で、今回の COG との国際共同臨床試験を実施し、国際的エビデンス創出に寄与し、小児がんへの薬剤適応拡大にて我が国の薬事行政に貢献する意義は大きい。

E. 結論

高リスク肝芽腫に対する米国の小児がんグループ (COG) および日本の国際共同臨床試験 (AHEP0731) に参加するための準備が整った。

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

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

国際共同試験 AHEP0731 の実施

委託業務成果報告（業務項目）

担当責任者 河本 博 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医長  
研究協力者 安井 直子 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医員

研究要旨

小児固形がん領域では新薬・新規治療開発が困難であり、欧米でも医師主導開発が中心である。本研究では小児固形がんの中でも罹患数の少なく、予後の悪い進行肝芽腫を対象として、この対象での標準治療開発と国内適応外かつ小児固形がんでの導入実績のない分子標的薬開発を達成するため、米国との国際共同試験を実施する。再発例のみを対象とした薬剤早期開発ではなく、集学的治療の一部で新薬開発を行うことは他の小児がん種でも行われているが、国際共同試験として行われることはほとんどなく、国内では初めての試みとなる。本研究分担は、試験の実施であるが、初年度は研究代表との間で、実施計画を共有し、試験を開始した場合に何が問題となるかについて施設内検討した。

A. 研究目的

小児期発症で成人発症がない、または、発症が少ない疾患を対象にした抗がん剤の企業治験実績は非常に乏しく、今年度、神経芽腫を対象とした分子標的薬剤の治験が小児固形腫瘍では初めてであった。それまで小児固形腫瘍での治験はイリノテカンの医師主導治験が唯一であった。世界的にも小児がん特異的な薬剤開発のほとんどは医師主導であり、国内だけの事情ではない。

本研究は二つの目的をもつ臨床試験を治験として実施する。一つは小児固形腫瘍の中でも発症数の少ない疾患の一つである肝芽腫の転移例に対しての初発時集学的治療を、米国 Children's Oncology Group (COG) と共同で開発し、国際エビデンスの創出に寄与することであり、一つは集学的治療の一部として、国内でも進行性腎細胞癌に承認のある mTOR 阻害薬、テムシロリムスを含む併用療法（ピンクリスチン+イリノテカンとの併用：VIT 療法）をテムシロリムスの薬剤開発として治験として実施することにある。他の小児がん・稀少がんでも薬剤・治療開発モデルとして、国内小児固形腫瘍の治療開発の一つの方法としての確立を

目指す。

本研究分担は、研究代表者と研究分担者と協働し、試験実施組織形成を行い、治験実施施設として試験開始準備・実施を行うことである。

初年度は、米国 Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) での実施計画の審査期間中のため、来年度の実施に向けて施設内準備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

施設内準備として、①COG の investigator 登録・維持、②施設内共同研究者への試験内容の周知、③施設外協力施設の確定、④施設内治験協力者の確保を行う。

① COG の investigator 登録・維持

本研究は、COG との国際共同試験であるが、国内施設は COG の参加施設となり、米国試験に参加する形をとる。そのため当院も米国の Department of Health and Human Services の Office for Human Research Protection (OHRP) から当センターが Federalwide Assurance (FWA) を得、当センターの研究者が NCI に investigator 登録もしくは維持する。

② 施設内共同研究者への試験内容の周知

試験は転移例に対してではあるが、初期治療のため、化学療法が奏効した場合には外科治療も行われる。そのため、通常の薬剤の治験（併用も含め）ではなく、通常は市販後臨床試験として行われる集学的治療の試験をGCP下で実施することになるため、試験内容について現在わかる範囲で共同研究者に周知する。

### ③ 施設外協力施設の確定

本試験は化学療法（テムシロリムスを含むVIT療法）により奏効が得られた場合に、肝移植を行うこともプロトコル治療となっている。当センターでは肝移植は実施していないため、肝移植については共同研究施設が必要となることから、研究代表者とともに協力施設を確定する。

### ④ 施設内治験協力者の確保を行う。

本研究では、市販後の集学的治療の臨床試験をGCP遵守下で行うことになるため、通常の治験どおりCRC等治験協力者を確保する必要がある。そのため院内で治験管理室との相談を開始する。

#### （倫理面への配慮）

本研究は臨床試験であるが、初年度は準備であり、研究審査前であったため、倫理面での配慮はなかった。

## C. 研究結果

### ⑤ COGのinvestigator登録・維持

当センターは以前に他腫瘍（婦人科がん）の国際臨床試験を実施の際にFWAは獲得しており、investigator登録も本研究以前に終了していたので、新任スタッフの追加と登録済み医師の臨床試験関連の講習の受講確認を行った。

### ⑥ 施設内共同研究者への試験内容の周知

当該試験は、米国national cancer institute (NCI)のCancer Therapy Evaluation Program (CTEP)審査中であるが、審査中の実施計画書について、施設内共同研究者（investigator登録をしている医師）間で、日本語版について読み合わせを行った。VIT療法はwindow phaseIIとして行い、非転移期の進行例（intermediate risk）の米国標準治療としているC5VD（Cisplatin、5-Fluorouracil、Vincristine、

Doxorubicin）を4コース行った後、奏効がある例の一部は肝移植を含む局所療法に、その他の奏効例は6コース（±VIT療法2コース）を実施することになる。C5VDは従前の標準治療C5V（Cisplatin、5-Fluorouracil、Vincristine）とPLADO（Cisplatin、Doxorubicin）の薬剤をすべて使って最大奏効を目指すレジメンで、当センターでは従前のレジメンは実施していたが、C5VDは使用経験が乏しいため、毒性プロファイルの確認や投与方法の確認を行った。またC5VDは肝芽腫標準レジメンの一つとして院内レジメン登録中である。さらに、肝移植の場合の転院に備え、治療評価タイミングと協力施設との打ち合わせ時期などを検討した。

VIT療法が治験としては最も重要な部分であるが、イリノテカン+ビンクリスチンは投与方法・投与量とも頻用される安定したレジメンであり、毒性プロファイルや管理は十分に知られているため、テムシロリムスの開発経過と米國小児の毒性プロファイル、国内の成人での毒性プロファイルを確認し、VIT療法としての米國小児例での情報もプロトコル内および文献から確認した。

### ⑦ 施設外協力施設の確定

研究代表者との協力の下、国立成育医療研究センターを肝移植施設とすることになった。研究審査準備完了後は、当院小児腫瘍科外科スタッフが当該施設の外科と定期的な打ち合わせを実施予定とした。

### ⑧ 施設内治験協力者の確保を行う。

現在CTEP審査中であり、試験資料が確定していないため、施設内治験協力者の正式な確保は困難であったが、事前の情報として治験管理室と共有することができた。

## D. 考察

### ⑨ COGのinvestigator登録・維持

以前はCOGのinvestigator維持のための研修の講習機会がなかったが、現在は当センター内だけでも月に2回程度は講習機会があり、施設外の講習やインターネット上の講習（CITIやICRweb）も少なく無いため日本語での研修が受講で維持が可能であった。

#### ⑩ 施設内共同研究者への試験内容の周知

現在はCOG investigatorの医師だけの周知であるが、治験としてのcomplianceを確保するために、他の試験同様、看護師、薬剤師、こども療養支援士など病棟内スタッフ周知が必要と考えられた。来年度は病棟内スタッフに対して、試験開始前に十分な試験内容の説明を行う予定である。

#### ⑪ 施設外協力施設の確定

施設間共同についてのこれまでの実績は、紹介や転院がほとんどで、陽子線治療以外で、実地臨床、一人の治療の一部の治療のみ分担することはなかった。ただ1-2年は当センターで行う治験への紹介等で、成育医療研究センター受療中からの連携も行う様になったこと、成育医療研究センターとは、それほど施設間に距離はないため、普段からのコミュニケーションが確保できていれば協働も比較的容易と思われた。

#### ⑫ 施設内治験協力者の確保を行う。

レジメンが複数で、局所治療も含む集学的治療のため、GCP上の治験協力者以外にも、研究補助員を確保することが適切と思われた。そのため治験管理室とも相談し、研究費雇用としての研究補助員の確保を検討している。

#### E. 結論

本研究では小児固形がんの中でも罹患数の少なく、予後の悪い進行肝芽腫を対象として、この対象での標準治療開発と国内適応外かつ小児固形がんでの導入実績のない分子標的薬開発を達成するため、米国との国際共同治験を実施する。再発例のみを対象とした薬剤早期開発ではなく、集学的治療の一部で新薬開発を行うことは他の小児がん種でも行われているが、国際共同治験として行われることはほとんどなく、国内では初めての試みとなる。本研究分担は、当センターでの試験の実施であるが、初年度は研究代表との間で、実施計画を共有し、治験を開始した場合に何が問題となるかについて施設内検討した。①COG investigatorとしての登録・維持を実施し、②施設内共同研究者との間で、試験内容の確認を行い、実施する複数レジメンの毒性プロファイルの確認と、既に標準治療の一つ

であるレジメンの院内登録を進めた。さらに③協力施設の国立成育医療研究センターとの協働準備を開始し、④当センター内の治験協力者の確保を研究補助員の確保の必要性を含め検討した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

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（業務項目）

国際共同試験 AHEP0731 の実施

担当責任者 宗崎 良太 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 助教

研究要旨

小児の肝悪性腫瘍である肝芽腫に対する本邦のこれまでの治療についてまとめるとともに、遠隔転移を認める肝芽腫高リスク群に対する国際共同試験（AHEP0731）に参加するための準備状況について報告する。

A. 研究目的

小児肝芽腫は小児の肝臓に発生するまれな悪性腫瘍で、小児悪性腫瘍の約 1%を占めている。Key drug であるシスプラチンなどの抗がん剤を併用することで、全肝を占拠するような切除不可能である症例においても治療成績が向上しつつあるが、初診時に遠隔転移を認める症例については、いまだ、満足いく成績は得られていない。今回、小児の肝悪性腫瘍である肝芽腫に対する本邦のこれまでの治療についてまとめるとともに、初診時に遠隔転移を認める肝芽腫高リスク群に対する国際共同試験（AHEP0731）に参加することを目的とした。

B. 研究方法

肝芽腫に対する本邦のこれまでの治療についてまとめるとともに、遠隔転移を認める肝芽腫高リスク群に対する国際共同試験（AHEP0731）について紹介するとともに、当科における AHE0731 に参加するための準備状況について報告する。

（倫理面への配慮）

本研究は、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従った。

C. 研究結果

①本邦の肝芽腫の治療

本邦では、小児肝芽腫の治療成績向上のために、1991年に日本小児肝癌スタディグループ（JPLT）が結成された。

1991年から1999年まで、CDDPとピラルビシン（THP-ADR）を用いたレジメからなる JPLT-1 レジメが行われた（CITA療法）。病期 I、II に対しては CDDP（40mg/m<sup>2</sup>）＋THP-ADR（30mg/m<sup>2</sup>）、病期 IIIA、IIIB、IV に対しては CDDP（80mg/m<sup>2</sup>）＋THP-ADR（30mg/m<sup>2</sup> × 2days）が手術前後に計 6 クール施行された。治療成績については、登録症例 145 例で、6 年の EFS/OS は、病期 I：88.9%/100%、II：84.2%/95.7%、IIIA：67.5%/73.8%、IIIB：47.1%/50.3%、IV：40.6%/38.9%であった<sup>1)</sup>。

1999年より、病期分類として PRETEXT

分類を JPLT-2 レジメを開始した。JPLT-2 では、CDDP (40mg/m<sup>2</sup>) + THP-ADR (30mg/m<sup>2</sup>) を low-CITA 療法とし、PRETEXT I、II の術後に、CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) + THP-ADR (30mg/m<sup>2</sup> × 2days) を CITA 療法として、PRETEXT II の術前と III、IV に施行した。また CITA 無効症例に対してイフォマイド (IFO)、カルボプラチン (CBDCA)、エトポシド (VP-16)、THP-ADR を用いた ITEC 療法を、さらに、再発転移症例や PRETEXT IV 症例に対しては造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法や生体肝移植を導入した。また、日本特有の治療である肝動脈動注化学塞栓療法である THP-ADR (30mg/m<sup>2</sup>) + CBDCA (200mg/m<sup>2</sup>) と塞栓物質注入による CITA-L 療法も選択可能なものであった。

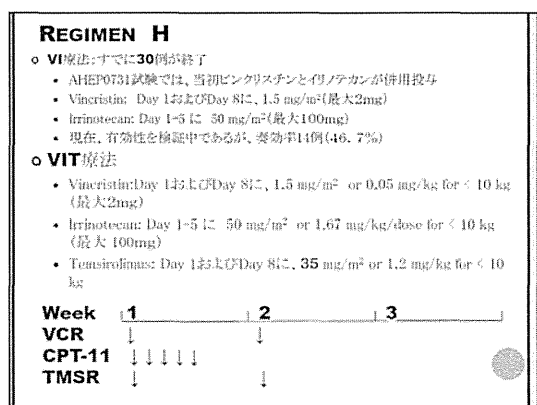
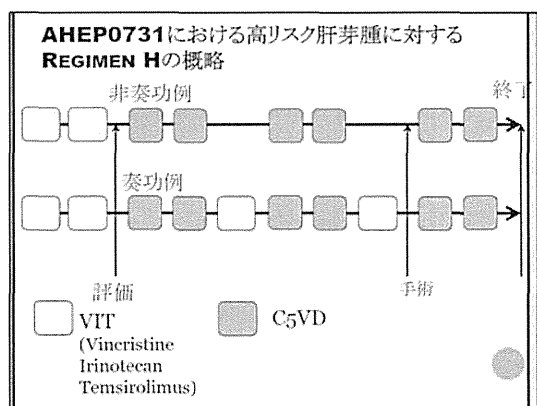
登録症例は全 212 例で、転移のない症例では 5 年の EFS/OS は、PRETEXT I : 78.3%/100%、II : 76.2%/87.1%、III : 72.2%/89.7%、IV : 68.3%/71.2% と良好であったが、転移のある PRETEXT IV の症例では 20.8%/43.9% と不良であった<sup>2)</sup>。

2013 年からは JPLT-3 として、遠隔転移がない症例で PRETEXT I~III の症例は標準リスク群として CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) を 2 週間ごとに手術前後に 6 コース、遠隔転移のない PRETEXT IV の症例を中間リスク群として CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) + DOX (30mg/m<sup>2</sup> × 2days) を手術や肝移植前後で 6 コース施行するレジメが行われている。また遠隔転移を認める症例に対しては CDDP 1 週間隔投与と DOX を含むブロックからなる術前化学療法を行った後、外科的切除を行い、その後術後化学療法を行い、カルボプラチンと DOX を含む追加術前化学療法を行う、高リスク群プ

ロトコールが行われている。

②初診時に遠隔転移を認める肝芽腫高リスク群に対する国際共同試験 (AHEP0731) について

前述のように、初診時に遠隔転移を認める肝芽腫症例については、本邦では現在高リスク群として JPLT-3 でプロトコールを施行中である。今回、我々は米國小児がん研究グループ (COG) の第 III 相臨床試験である AHEP0731 に参加し、高リスク肝芽腫におけるビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス療法の奏効率の評価を行うことを目的としているが、以下に AHEP0731 のプロトコール REGIMEN H の詳細について記載する。



#### REGIMEN H: WINDOW療法後の支持療法

##### ○ CSVD (+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)
- Dexrazoxan\*: 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
CDDP	↓		
5-FU	↓		
VCR	↓	↓	
DOX	↓		
DXRZ*	↓		

目標症例数は48例で、プライマリーエンドポイントは未治療の高リスク転移性肝芽腫におけるビンクリスチン、イリノテカン及びテムシロリムスによる奏効率を評価することである。

#### ③当院での初診時に遠隔転移を認める肝芽腫高リスク群に対する国際共同試験

(AHEP0731) 参加への進捗状況

現在、AHEP0731に参加するために院内の関連各部署と連携しつつ準備を進めている。現在、COG参加の際、事前に米国保健福祉省(HHS)被験者保護局(OHRP)へのIRB登録、FWA(施設登録)承認がされていることが必要であるが、現在のその申請作業を九州大学医系学部等事務部学術協力課生命倫理係と連携しつつ行っている。実際の倫理委員会の申請書類ができないと、それらの申請作業も始めることができない可能性もあり、現在学内で調整中である。

#### D. 考察

本研究は、小児の希少がんである肝芽腫に対して、国際共同臨床試験であるAHEP0731に参加することを目的としている。本邦において肝芽腫は、年間40例程度の症例数しかない疾患であり、しかも、その中

でしかも難治症例に限った臨床試験は、本邦だけで行っても症例数の限りがありなかなか進捗が認められないのが現状である。そこで、国際的に協力し患者を集め、エビデンスを集積していくことで、早期の新規治療法の治療効果の評価・奏効率の評価へ寄与できると考えられる。また、このように国際共同臨床試験を協力して行うことで、肝芽腫に対して、今後も新規薬剤の開発について、開発速度が上がっていくことが期待される。

また、当施設について考える上でも、このような国際共同臨床試験に参加することで、臨床レベルの向上が期待され、地域が求めている小児がん拠点病院としての役割の1つである国際的にも劣らない治療が行えると考えられる。また、他の小児がん疾患に対しても、このような国際臨床試験を行っていくことで、本邦の小児がん患者全体の治療成績の向上が期待できる。

また、現在問題となっている欧米とのドラッグラグの解消という点で考えても、このような国際臨床試験に参加していくことで、ドラッグラグを解消・予防が期待できると考えられる。

#### E. 結論

現在、米国COGの第Ⅲ相臨床試験であるAHEP0731に参加すべく、手続きを進めている。

1) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for



Pediatric Liver Tumor. J Pediatr Surg. 2002 37:851-6.

2) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. Pediatr Surg Int. 2011, 27:1-8.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. Eur J Pediatr Surg. 25(1): 138-44, 2014.
- 2) Koreeda Y, Obata S, Nishio Y, Miura S, Kobayashi Y, Kawamura K, Souzaki R, Ieiri S, Hashizume M, Fujie MG. Development and testing of an endoscopic pseudo-viewpoint alternating system. Int J Comput Assist Radiol Surg. (impress), 2014.
- 3) Sakai Y, Souzaki R, Yamamoto H, Matsushita Y, Nagata H, Ishizaki Y, Torisu H, Oda Y, Taguchi T, Shaw CA, Hara T. Testicular sex cord-stromal tumor in a boy with 2q37 deletion syndrome. BMC Med Genomics. 22 ; 7: 19, 2014.
- 4) 家入里志、小幡 聡、神保教広、宗崎良太、宮田潤子、田口智章. 【基本を教えて!小児慢性機能性便秘症】 外科治療の適応と実際. 小児外科. 46(9) : 962-965, 2014.

##### 2. 学会発表

- 1) 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, 平成26年5月8~10日, 大阪市.
- 2) 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、平成26年6月6~7日, 横浜市.
- 3) 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、平成26年7月13~15日, 千葉市.
- 4) 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, 平成26年7月9~11日, 横浜市.
- 5) 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, 平成26年10月2~4日、盛岡市.
- 6) 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, 平成26年10月30~31日、兵庫県淡路市.

- 7) 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, 平成26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

研究計画書

研究機関名：広島大学（日本小児肝癌スタディグループ：JPLT）

プロトコールタイトル：

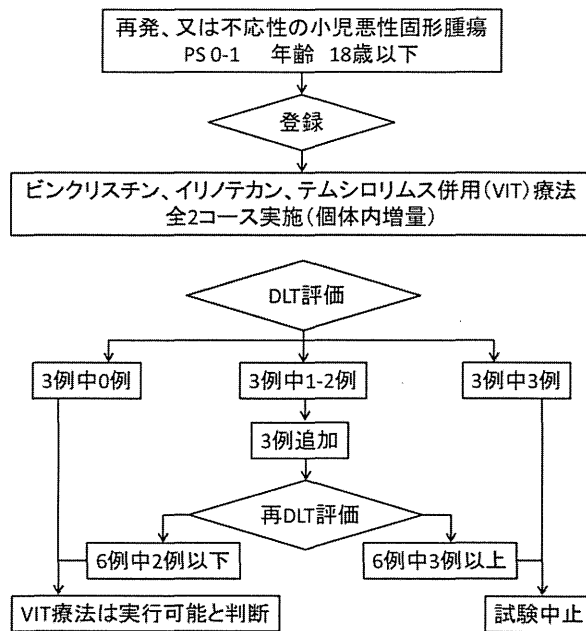
「難治性小児固形腫瘍におけるビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用（VIT）療法の実行可能性確認を目的とした個体内増量臨床試験（の第Ⅰ相試験）」  
の実施計画書

研究代表者：檜山 英三、  
自然科学研究支援開発センター 職名 教授

研究事務局：広島大学病院小児外科

## 概要

### 0.1 シェーマ



### 0.2 目的

再発、または治療不応の小児固形腫瘍に対するビンクリスチン、イリノテカン、テムシロリムス併用（VIT）療法の用量制限毒性（DLT）を含む安全性の評価を行う。また、探索的な有効性の評価も行う。

**Primary endpoint** 各投与レベルでの DLT 発現割合

**Secondary endpoints** 奏効割合、有害事象発現割合

### 0.3 対象

標準的抗がん剤投与後の再発、または標準的抗がん剤投与で奏効がみられない小児固形腫瘍（神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、その他の脳腫瘍を含む小児固形腫瘍）。RECIST 上の測定可能病変の有無は問わない。