

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験
シスプラチンの副作用の聴力障害を軽減する薬剤デキサトールの有効性を検証する
国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 - SIOPEL6
広島大学自然科学研究支援開発センター教授 檜山英三

標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法によるJPLT3-S臨床試験
帝京大学医学部附属溝口病院小児科教授 井田孔明
千葉県こども病院小児外科主任医長 菱木知郎
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科科長兼部長 康 勝好
神奈川県立こども医療センター臨床研究所・医療局病理診断科部長 田中祐吉
獨協医科大学越谷病院放射線科教授 野崎久美子
日本医科大学小児科教授 前田美穂

要旨

わが国における標準リスク肝芽腫患者を対象として、国際小児肝腫瘍戦略グループ（SIOPEL）とともにシスプラチンの内耳毒性軽減のためのチオ硫酸ナトリウム（デキサトール）の有効性を検討する国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 SIOPEL6 を施行し、予定登録数に達し、登録を終了した。また、これと平行して、このリスク群での標準的な治療となっているシスプラチン単剤療法の有効性と安全性を本邦症例にて検討する目的で、平成 25 年 3 月より JPLT3-S 臨床試験「初診時遠隔転移のない小児肝芽腫に対するリスク別多施設共同臨床第 相試験」を開始した。平成 27 年 1 月の時点で 17 症例の患者登録があり、重篤な有害事象はなく臨床試験が進んでいる。

A. 研究目的

国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3

SIOPEL6：シスプラチンの内耳毒性軽減のためのチオ硫酸ナトリウム（デキサトール）の有効性を検討する。

JPLT3-S：標準リスク肝芽腫患者に対するシスプラチン単剤療法の有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

標準リスク肝芽腫は、次のように定義している。
すなわち、組織学的に肝芽腫と診断され、

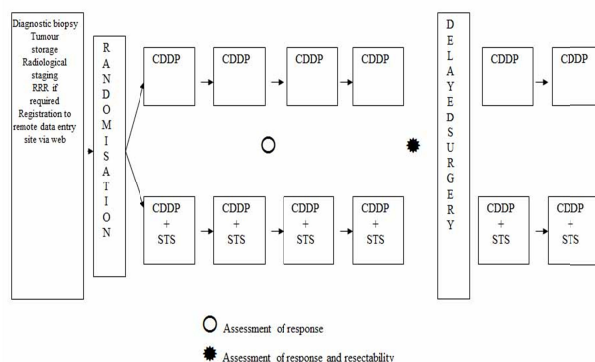


図 1 . SIOPEL6-JPLT3 プロトコル概略図

CDDP：シスプラチン単剤を 2 週間隔で投与する。
STS:チオ硫酸ナトリウムの有効性は、上記 2 群間で 3.5 歳の聴力検査を行う。

PRETEXT 分類 I, II, III でかつ、PRETEXT の追加因子として、M1, P2, V3, E, H, N 因子のいずれもないもので、血清アルファフェトプロテインが 100 ng/ml 以上の症例としている。

国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 SIOPEL6 は、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) に属し (JPLT 施設) 施設倫理委員会 (IRB) で本試験の承認を得た施設で行われる国際共同の多施設共同第 相臨床試験で、本邦からは 3 施設が参加した。標準リスクに属する肝芽腫症例で、シスプラチンの内耳障害予防のためにチオ硫酸ナトリウムの併用効果を無作為割付の 2 群で検討する試験である (図 1)。目的は、シスプラチン化学療法によって生じる難聴を軽減する STS の有効性の評価であり、これに関連して、二次的な目的として、

- STS のシスプラチンに対する反応や生存率への潜在的な影響の注意深いモニタリング
- STS とシスプラチンの併用の短期間と長期間の耐用性の評価
- 将来のリスクに適合した管理のために標準リスク肝芽腫の生物学的、画像診断、病理学的形態の評価と判定
- シスプラチン-DNA 化合物の形成に STS が及ぼす作用の検証
- 中毒性難聴および腎毒性の発生に関する潜在的な遺伝因子の分析のための患者の DNA 収集

があげられている。プライマリーエンドポイントは試験期間の終了時あるいは 3.5 才のどちらかの遅い時期での Brock grade 1 の聴力障害の頻度、セカンダリーエンドポイントは、術前化学療法への反応性、完全切除率、完全寛解率、無イベント生存期間(EFS)、全生存率(OS)、CTCAE v 3.0 によるグレード別毒性、長期の腎クリアランスである。目標症例数は年間 35 例で、3.8 年で 115

人 (評価可能 102 人) を予定して 2009 年から開始され、本邦は 2011 年末から参画した。

JPLT3-S 臨床試験は、JPLT に属した JPLT 施設で上記 SIOPEL6 試験を行わず、JPLT3-S 試験の施行について施設倫理委員会 (IRB) の承認を得た施設で行われる多施設共同第 相臨床試験である。肝芽腫のうち、遠隔転移がなく国際共通分類で標準リスクに分類される患者を対象とするシスプラチン単剤の単アームの臨床試験である (図 2)。本研究では、さらに年齢因子をリスクファクターと考え、3 歳未満の症例のみを適格とした。プライマリーエンドポイントは 3 年無増悪生存割合、セカンダリーエンドポイントは、シスプラチン単独療法のプロトコル完遂率、術前化学療法への反応性、完全切除率、手術合併症割合などである。目標症例数は年間 15 例で、登録期間 5 年、追跡期間 3 年の計 8 年間の研究予定である。各施設では、臨床試験を実施する前に、臨床試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益、個人情報保護、遺伝子解析とサンプルの保存などについて明記された同意説明文書 (またはアセント文書) を用いて、ご家族

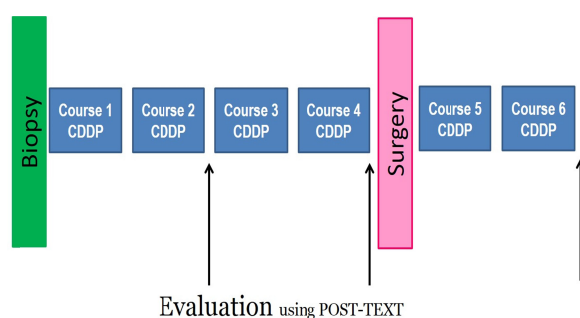


図 2: JPLT3 S プロトコル概略図
CDDP: シスプラチン単剤を 2 週間隔で投与する。PRETEXT1 の症例は、一期的切除を許容している。その場合は術後に 4 コース施行する。2、4 コースと治療終了時が画像診断を行い、有施行を検証する。

(あるいは患者本人)の臨床研究への参加の同意(またはアセント)を取得する。臨床データは case report form (CRF) によってデータセンターに送られ集計している。

C. 研究結果

国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3

SIOPEL6 は、予定よりやや遅れたものの平成 26 年 12 月にほぼ目的症例に到達したため、12 月末日をもって症例登録を終了した。本邦から、3 施設計 5 例が登録されたこととなり、ほぼ 5 例共に治療は終了し、現在経過観察中である。5 例共に、現時点では腫瘍なし生存で、1 例が 3 歳半に到達したために聴力検査を施行したところである。

JPLT3-S 試験は、平成 27 年 1 月の時点で、JPLT 施設 119 施設のうち IRB の承認が得られた施設は 34 施設であった。17 例の患者が登録された。年間約 15 例の登録例をも込んでいたがやや下回った登録数であった(図 3)。プロトコール治療中が 4 例、治療完了が 11 例、治療中止が 2 例であった。プロトコール中止の 2 例の内訳は、標準リスクで治療を開始したが中央画像診断で中間リスクと判定されたもの 1 例と、治療途中の画像診断で腫瘍の増悪が認められた 1 例であった。治療関連死や治療終了後 30 日以内の死亡、および CTCAE ver.4 における Grade4 の非血液

毒性などの重篤な有害事象は認められなかった。

D. 考察

従来、本邦 (JPLT)、欧州 (SIOPEL)、北米 (COG) がそれぞれ独自に多施設共同研究を行ってきたが、2009 年に 3 者が協同して今後の小児肝がんの臨床試験に取り組むためにデータベースを作成することで合意し、その結果に、共通のリスク分類が提唱されるに至った。このリスク分類に基づいて、標準リスクの肝芽腫に対して、初めて日本と欧州が協同で、国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 SIOPEL6 を行ったはじめての試みである。日本が欧州のプロトコールに参画した形となったが、過去 10 年単位で臨床試験を行ってきた経緯を考えると、3 年少しでの症例登録の終了はかなり短縮できたといえる。今後は、日米欧の 3 極がお互いに連携し、効率良く成果を出し、患者に還元できる臨床試験体制の構築が望まれる中、有意義な第一歩となったと考えられた。

また、欧州の SIOPEL3 データを本邦で追跡する形である JPLT3-S 試験は、患者登録数は予想よりも少なめであった。施設倫理委員会の承認数が 34 施設と少ないことがその原因と考えられた。治療はほぼプロトコールにしたがって行われおり、重篤な有害事象は発生していなかった。今後も患者登録を継続し、症例数を増やして解析を行うことが必要である。

E. 結論

SIOPEL6-JPLT3 の国際共同臨床試験は、終了がやや遅れたものの予定症例数に到達し、本年 12 月をもって登録終了とした。また、JPLT3-S 試験では登録患者数は少ないものの、JPLT3-S 臨床試験はおおむね順調に進んでいる。今後も臨床試験を継続する。

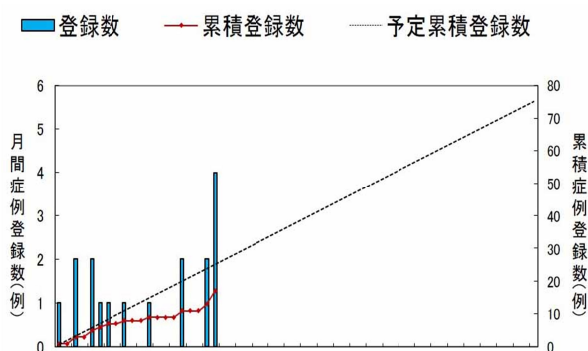


図 3 : JPLT3 S プロトコール症例登録状況

F . 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. 0000000000000046.

2 . 学会報告等

1) JPLT3-S 臨床試験の進捗状況について、平

成 27 年 1 月 25 日に行われた JPLT 施設代表者会議で報告した。

2) Hiyama E. et al. 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

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし