

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）小児がんレジストリーを用いた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

（英語）International collaboration clinical trial as a drug development strategy for metastatic hepatoblastoma using a pediatric cancer registry

研究開発実施期間：平成29年5月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）檜山 英三  
（英語）Eiso Hiyama

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
（日本語）広島大学・自然科学研究支援開発センター・教授  
（英語）Hiroshima University・Natural Science Center for Basic Research and Development・Professor

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

肝芽腫は、小児肝腫瘍の80%以上を占め、成人型肝がん比べ化学療法感受性が高く、本邦では世界に先駆けて1989年に日本小児肝がん研究グループ（JPLT）を立ち上げて検討を開始し、術前後の化学療法の有効性を示してきた。肝に限局し切除可能な低（標準）リスク群は手術で全摘できても1980年代は1/3以上が死亡していたが、現在はその生存率が90%に向上している。しかしながら、肝移植以外に全摘ができない中間リスク群や遠隔転移を有する高リスク群は未だに予後は満足するものではなく、あらたな治療戦略が求められている。元来小児がんそのものの発症数がきわめて限られることから、小児がん全体をみても治験を経て薬剤承認に至った経緯は本邦ではほとんどなく、特にこうした希少な小児がんにおいて短期間に成果を得る臨床試験の遂行には、正確な病期、病理診断の基で得られた「レジストリーを用いてできるだけ多くの適格例を迅速に組み込みことが必須である。そこで、日本小児がん研究グループ（JCCG）では、日本小児血液・がん学会と連携して、すでに小児の固形腫瘍全体を中央病理診断・中央分子診断を行って登録する小児固形腫瘍観察研究を開始して、近年ではこれに中央画像診断を加えてより正確な病期診断を行うシステムを運用するに至っている。さらに、小児がん領域で有効な治療法開発、特に薬事承認を目的とした治験等では国際

協力のもとで行うグローバル研究を推進することが強く望まれている。

本研究事業では、小児がん特に中でも希少な小児肝腫瘍の新規治療法開発を目的として、レジストリである小児固形腫瘍観察研究を活用して、以下の2つの試験に取り組んだ。一つは、既に開始していた国際共同試験で、国際共同で作成したリスク分類に基づいた高リスク肝芽腫に対する米国 Children's Oncology Group (COG) との共同試験の形での医師主導治験として行った。この試験は、先行して実施してされたビンクリスチン、イリノテカン (VI) 療法を対照に新規治療薬として多くの小児がんで活性化している mTOR の阻害剤テムシロリムス (T) を加えた VIT の 3 剤併用療法の奏効率を評価する試験で、本邦参加施設は試験実施体制を整備し、データは NCI 標準の MediData Rave を用いて提出し、COG 手順書に定められた中央モニタリングと訪問監査を受け入れている形で運用した。全体の症例登録はほぼ順調であったが、2018 年での登録例 36 例 (本邦 5 例) の時点で非奏功例の数から有効性が示されないために登録終了とした。その後、経過観察とともにイリノテカン、ビンクリスチン (VI) 併用療法を行った対照群 (39 例) との比較にて、AFP 低下率、治療成績から有効性が示唆されたが、有害事象の発症率が高く、有害事象の発症率が高く、特にグレード 4 および 5 の有害事象が多かった。そのため、他のテムシロリムスを用いた臨床試験のデータとの突合を行い、結果的に有害事象が多く、検証試験等を行うことについての合意は得られなかった。本試験運用中は、本治験薬に関する国内外の安全性情報を各施設に遅滞なく周知し、施設内の IRB 審議など適宜対応した。本邦登録例のうち 1 例がグレード 5 の症例で、テムシロリムスのアナフィラキシーショックを呈したため、テムシロリムスを中止とした症例であったが、化学療法と手術を施行後に悪性黒色腫が認められ、昨年 9 月に死亡した症例があった。他の症例は、特に再発等なく、現在は、腫瘍無し生存で経過している。2022 年 3 月に、その時点の治療成績と有害事象を検証した結果をもって、試験終了届を提出した。この後の国内症例のフォローは、レジストリを扱っている小児固形腫瘍観察研究の枠組みで行うこととした。国内症例は、すべて初診時にこのレジストリに登録していることから、特に、現時点で再同意も必要なく、小児固形腫瘍観察研究にて経過観察可能となった。本治験は、小児固形悪性腫瘍に対しての、初めての国際共同の医師主導治験であり、国際共同での薬剤開発を目指す治験として、日米共同開発を行う際の課題が明らかになった。施設管理、医師登録と管理、薬剤提供ルート、電子化登録票 (EDC) への登録手順、監査やモニタリングなどについて、成人領域の先行した共同治験のノウハウを取り入れながら、一方で米国 COG 側のサポートも得られ、治験を遂行することができた。こうした希少疾患に対しての国際共同試験は海外においても推進すべきとの方向性が示されており、日本やアジア諸国もこうしたグローバルな薬剤開発に向けた希少がん特に小児がんの治療開発に積極的に取り組むべき時代である。こうした中で、日本が東アジアのリーダーとしてこうした希少がん・小児がんの国際共同治験運用を行うことが重要と考えられた。

さらに、同様に悉皆性のある JCCG のレジストリ、小児固形腫瘍観察研究を用いて、先に作成した肝芽腫に対する国際共同のリスク分類に基づいて欧米のグループとともに作成したリスク別治療レジメンにさらに小児肝細胞癌に対する治療レジメンを組み入れた日米欧のグローバル試験 (PHITT: Pediatric Hepatic malignancy International Therapeutic Trial) については、2007 年頃から準備を行い、各グループとの意見交換、実施体制、契約などを行いながら構築してきた。本研究課題の中で、この PHITT 試験は特定臨床研究として承認を得て 2018 年度から本邦で開始した。欧米では 2017 年から実施しており、本邦では特定臨床研究法の施行時期と重なったために、その審査で試験開始に時間を要して登録開始が遅れ、症例集積が遅れが認められた。申請時には日米欧で合計 1140 例を目標としていたが、ランダム化解析における生物統計学的検討から合計 1220 例に変更し、JCCG として年間 40—50 例程度、6 年間で目標症例 226 例 (日米欧で計 1220 例) の登録を終了時の到達目標としている。症例登録を推進するために、症例が集約している小児がん拠点病院からの分担研究者を追加し、さらに、東アジア (韓国、シンガポール、香港、台湾など) の参画も促し、より効率的な小児がんの治療会開発に繋がるグローバル試験体制の構築を目指した。臨床試験であることから、ある程度の質が担保された東アジアの基幹病院を選定したうえで、東アジアの参加を呼びかけた。すると、香港、シンガポール、中国 (広州) の基幹病院がそれぞれの各国の IRB 承認を得たのちに参加が得られ、全体として順調に登録が進んでいる。これらの海外施設からの参加にお

いては、レジストリへの参加とともに、本試験では希少疾患であることから中央診断による画像診断、病理診断に基づくリスク分類を症例登録の必須事項としているために、Web を用いた画像診断データの送付、病理組織標本をバーチャル化スライドとして送付、蓄積するシステムを立ち上げた。その結果、国内外共に中央診断やさらに治療中の外科レビューが順調に進める形が構築できた。症例登録は、欧州とデータ結合が可能な電子化された共通症例登録票 (EDC) で運用を行い、国内外の施設追加等も含めて計 2 回プロトコール改変を行った。また、本試験では、必要であれば VIT 療法の有効性や STS (チオ硫酸ナトリウム) の内耳障害軽減効果についての検証試験を組み入れる検討も行ったが、VIT 試験はそこまで至らず、STS は CDDP を使用する他の固形腫瘍も含めた形の医師主導試験として別立てにて検討を行うこととした。また、治療効果や外科切除範囲の評価を目的に、薬剤分布やインドシアニングリーン (ICG) の取り込みなどを利用した判定法を取り入れ、有効な判定法であり、日米にてその効果判定法について検討し公開した。本臨床試験は、2022 年 3 月末で、本邦からは 116 例、日米欧で 846 例であり、2024 年までの目的症例数 1220 例 (本邦から 216 例) へは、ほぼ順調に症例が集積されている。2020 年には、電子化した症例登録票 (EDC) の改変も含めて、施設追加等も含めて計 2 回プロトコールを改変した。毎月、日米欧の研究代表者 (PI) による Web 会議を開催し、登録状況、SAE の発生状況を共有し、ランダム化症例の導入率、各リスクによるグループごとの試験導入数、治療経過などの討論を行い、低リスク症例 (グループ B) の 2 コース後の手術症例数の違い、高リスク症例 (遠隔転移例) の導入化学療法後の転移巣消失率の相違などについて検討し、その対応を行っている。本試験内でのインドシアニングリーン (ICG) を用い術中に残存腫瘍細胞の確認や肺転移巣の検出、肝芽腫患者の末梢血中の単球サブセット等の免疫細胞分画をフローサイトメトリーで解析と血清遊離核酸による  $\beta$  カテニン遺伝子変異検出、TERT 遺伝子変異の検出の検討を行った。今後は、PHITT 試験の解析の具体的方法について検討し、その結果から、引き続きのグローバルな臨床試験である PHITT2 試験のコンセプトの作成、プロトコール作成の手順を検討している。

上記の 2 試験の対象は、小児固形腫瘍の中でも小児肝腫瘍という希少疾患であり、本邦でも年間の発症数は 100 例に満たない。こうした希少疾患に対しての臨床試験を構築するためには、その悉皆性のある日本小児がん研究グループ (JCCG) のレジストリを連動させて治験や臨床試験を運用した。このレジストリは、JCCG が国立成育医療研究センターをデータセンターとして、日本小児血液・がん学会の小児がん登録システムと連動し、本邦の全小児固形悪性腫瘍を電子化 CRF にて登録するシステムで、中央病理・画像・分子診断とリンクし、登録例の中から適格例を迅速かつ正確に抽出し、治験や臨床試験に効率良く組み入れることで上記の 2 つの国際共同臨床試験を運用することができた。本研究において、小児肝腫瘍の標準療法や転移例への治療法が確立するとともに、レジストリを用いた小児がんや希少がんの臨床試験や治験運用のモデルを提供し、国際的エビデンス創出に寄与し、国際標準治療の確立と小児がんへの薬剤適応拡大への国際共同試験の運用モデルとなったと考えている。学会登録と連動した小児がんレジストリである JCCG の小児固形腫瘍観察研究においては、登録とリンクして構築している中央診断のうち、病理・画像診断を完全に Web 化して迅速かつ正確に診断を行うオンラインレジストリーを電子化 CRF にて連動して効率的に運用し、治験や臨床試験に適格な患者を迅速に抽出し、効率よく治験や臨床試験を運用する体制を確立できた。このシステムによって、アジア諸国の参加からが容易となり、国内外からの臨床試験運用が容易となり、さらに、中央診断にもちいた画像や病理データのそのままレジストリーデータとしてリンクして保存され、臨床試験や治験のクオリティを担保し、今後の臨床研究へも貢献できる体制が整備された。以上から、日米欧の 3 極での小児肝腫瘍を対象としたグローバルな臨床試験を運用し、小児がんの中でも希少な小児肝腫瘍の国際標準治療の確立とともに、さらに次期のグローバル試験の運用体制を確立することができた。今後は、中央分子診断によるバイオマーカーを導入したリスク分類に向けて、次期グローバル研究を行うこととしている。

Hepatoblastoma accounts for more than 80% of childhood liver tumors and is more chemosensitive than adult liver cancers. In Japan, we established the Japanese study group for Pediatric Liver Tumors (JPLT) in 1989, which launched the clinical studies and showed the efficacy of pre- and post- surgical chemotherapy. The survival rate of patients with liver-localized and resectable tumors improved to 90% as the standard-risk group, in which more than one-third of patients had died after surgery before 1989. However, the outcome to intermediate-risk group patients that cannot be totally resected other than liver transplantation or high-risk group patients with distant metastases do not yet satisfactory improved, and new treatment strategies are required. The rapid enrollment of as many eligible cases as possible using registries obtained on the basis of accurate staging and pathologic diagnosis is imperative for the performance of short-term clinical trials in rare cancers such as childhood cancers. Therefore, in cooperation with the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology (JSPHO), the Japan Children's Cancer Study Group (JCCG) has already established an observational pediatric solid tumor study in which the entire pediatric solid tumor is registered with central pathological diagnosis and central molecular diagnosis. In recent years, this has led to operationalizing a system that adds central radiological diagnosis to get more accurate staging for accurate risk stratification. In addition, it is highly desirable to promote global studies under international cooperation in the development of effective treatments in the pediatric oncology field, especially in clinical trials aimed at regulatory approval.

In this research project, Japan and the U.S. jointed international clinical trial for high-risk hepatoblastoma, which is already under registration, was conducted as a physician-initiated study in which Japan participated in Children Oncology Group (COG) trial "Global Clinical Trial on the Efficacy of Irinotecan, Vincristine, and Temozolomide Combination Therapy for High-Risk Hepatoblastoma (Phase III Trial)/AHEP0731 Trial". The study was completed in 36 enrolled patients at 2020 degrees and compared with a control group (39 patients) treated with irinotecan and vincristine (VI) combination therapy with follow-up, resulting in a higher incidence of adverse events, especially grade 4 and 5 adverse events, although the response rate was higher than the previous VI treatment. Therefore, there were many adverse events resulting from a match with data from other clinical trials using temsirolimus, and there was no consensus on conducting further verification studies, etc. During this trial, domestic and foreign safety information on drug was disseminated to all participated facilities, and IRBs deliberation in facilities and other measures were taken accordingly. One of the registered cases in Japan was a Grade 5 case in which temsirolimus was discontinued because of anaphylactic shock of temsirolimus. However, there was a case in which a second cancer was found after chemotherapy and surgery, and the patient died in September 2020. Other cases have survived with no recurrence,

On the other hand, as a specific clinical study, PHITT trials, a global trial, similarly recruited eligible patients using a registry linked to central pathological and radiological diagnosis in a common online registry of pediatric solid tumor observational studies and operationalized them in a way that allowed them to be enrolled in clinical trials from a risk stratification. The number of participated centers including Singapore, Hong Kong, and Guangzhou was 73 sites. The objective sample size is 1220 cases, and there are now more than 800 registered cases totally and there are 116 registered cases in the Asian region including Japan, with nearly smooth registration cases. The operation was carried out using case registry and electronic case registration sheet (EDC) which can easily combine with European data, and the protocol was changed in total 2 times including the facilities addition. From the above, we were able to conduct global clinical trials for pediatric liver tumors in the three consortia of Japan, the United States, and Europe, to establish international standard treatment for rare pediatric liver tumors, as well as to establish an operational system for the next stage of the global trial named PHITT2.