

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・AYA 世代がんのシスプラチン投与による内耳毒性軽減のためのチオ硫酸ナトリウムの有効性試験の構築

(英語) Construction of clinical test of sodium thiosulfate for reducing ototoxicity by cisplatin in pediatric/ AYA (adolescent and young adult) patients with cancer

研究開発実施期間: 令和3年4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

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

小児がん、AYA 世代がんは治療成績が向上してきており、その約 8 割が治癒する時代となってきた。こうした中で、晩期合併症対策を含めた長期フォローアップが益々重要となり、第 3 期がん対策推進計画の中に医療として小児がん・AYA 世代がんが盛り込まれたとともに、ライフステージに応じたがん対策の中にフォローアップと晩期合併症軽減の重要性が謳われるに至っている。小児がん、思春期若年成人 (AYA) がん、特に神経芽腫、肝芽腫や骨肉腫、胚細胞腫瘍、脳腫瘍 (髄芽腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍) は治療法の進歩によって治療成績が向上し、その約 8 割が生存できる時代になってきたが、シスプラチン (CDDP) を標準療法に用いる腫瘍が少なくなく、CDDP が治療成績向上の大きく寄与している。一方で、これらの治療後に CDDP による内耳障害をきたすことが少なくなく、その予防法や治療法がないことから、内耳障害の予防や軽減が可能な治療法開発への要望は大きい。即ち、小児がん・AYA 世代がん特に神経芽腫、肝芽腫や骨肉腫、胚細胞腫瘍、脳腫瘍などシスプラチンが治療レジメンに必須となっている疾患に対して、

重大な晩期合併症の一つである内耳毒性の軽減は大きなメリットであり、既存の薬剤で内耳毒性を軽減あるいは予防する薬剤はない。最近、欧州で CDDP 単剤療法がおこなわれる標準リスクの肝芽腫でチオ硫酸ナトリウム (STS) による CDDP の聴力毒性軽減のランダム化した臨床試験 SIOPEL6 で STS の有効性が示され、さらに、米国で CDDP を含む多剤併用療法を行う小児固形腫瘍に対しての STS のランダム化臨床試験 (ACCL0431 試験) でも STS の内耳障害予防効果が示された。この海外で実施された二つの第Ⅲ相試験の結果をうけて、海外ではシスプラチン誘発性内耳毒性の予防のための診療ガイドラインでは、小児 AYA 世代の患者に対して、シスプラチン誘発性内耳毒性の予防にチオ硫酸ナトリウム (STS) の全身への投与を、非転移性肝芽腫への投与を強く推奨し、他の非転移性癌への投与も推奨している。そこで、本邦で、プラチナ製剤特にシスプラチン (CDDP) を投与する小児がん・AYA 世代がん患者での内耳障害の軽減への STS の有効性と安全性を検討する臨床試験の構築を行った。

米国の STS 製造メーカー (Fennec Pharma 社) は既に PERMARK という商品名で欧米にて承認申請中であり、本邦においてもドラッグラグなく適応拡大を図ることを最終目的として、試験の枠組みを策定した。対象疾患としては、CDDP の単剤投与を行う標準リスク肝芽腫に加え、CDDP を含む多剤併用療法を標準とする腫瘍や、さらに転移例などの高リスク群への治療効果への影響も危惧し、STS の適応拡大を目的とした臨床試験を以下の手順で構築した。SIOPEL6 試験には、本邦が中途から数例が参画したが、全例が乳児症例であり、本邦での年長児から AYA 世代への使用経験がないこと、一方、多種の固形腫瘍を対象とした ACCL0431 試験では転移例で有意差はないものの進行期の患者の生存率がやや低下したことから、今回の対象は CDDP を標準治療として用いる小児・AYA 世代の悪性固形腫瘍の限局例とした。対象疾患は神経芽腫、肝腫瘍、胚細胞性腫瘍、髄芽腫、骨軟部腫瘍等があげられた。また、聴覚検査を正しく評価する目的で、対象年齢の下限は3才とした。本邦でのこれらの疾患での内耳障害の出現率を観察したヒストリカルコントロールが存在しないことから、対照群としては PMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) 相談の結果、ACCL0431 試験の対照群とした。このために、主要コホートの上限を18才と設定として、有効性を1%の確率で評価可能とする症例数を算出した結果、26例を目的症例数とした。

さらに、目的症例を、研究期間2年間程度で登録するために、日本小児がんグループ (JCCG) が日本小児血液・がん学会と連携して全国の30才以下の小児・AYA世代固形腫瘍を登録している小児固形腫瘍観察研究レジストリーを用いて検討した。適格例の年齢分布、がん疾患の偏りのない登録とするために、参加施設、適応症例、目的登録数、そのたの評価項目と評価項目を定めて、対照群の設定と実際の登録見込み症例、STS の投与時間、さらに効果安全性の評価などに JCCG が小児血液・がん学会登録と連携して構築しているレジストリーである小児固形腫瘍観察研究を用いて適格症例数を算出した。その結果、2019-2020年の登録から、適格と考えられる症例数が180例存在し、そのうち約半数の86例が小児がん拠点病院にて治療されていた。、15の小児がん拠点病院での2年間の症例数のほぼ3分の1にて充足することが示されたため、治験の枠組みは、とりあえず小児がん拠点病院10施設と国立がんセンターを加えた11施設とした。これらの治験実施計画書案を策定して、PMDA 事前相談を6月、7月の2回行い、10月に戦略相談を行い、プロトコールを確定し、再度、プロトコール内容の確認のための面談を11月に行った。

PMDA 相談の結果、対照となる群は、ヒストリカルコントロールとして既に標準治療を行ったコホート (ACCL0431 試験の非投与群) を用いることとし、主要評価項目である内耳障害の評価法は、純音聴力検査を標準として評価するが、年少児の評価も含めて客観的な判定として、客観的判定法である聴性定常反応検査 (ASSR)、耳音響放射検査 (DPOAE) を同時に行うことし、治療レジメン後の内耳障害の出現頻度をプライマリーエンドポイントとした。主要評価項目である内耳毒性の評価は、対照群が評価されているものと同様の米国聴覚学会基準 (ASHA) 基準を用いることとした。副次評価項目としての、STS の血中濃度測定、CDDP 血中濃度の推移と治療効果なども検討することとし、さらに、より簡便な内耳毒性の評価法である Brock 分類も検討することとした。また、3歳未満の幼少児や19才以上についてのニーズ

も少なくないため、これらの患者についても探索コホートとして試験内に主要コホートとは分けて組み込み評価する試験体制とした治験実施計画書を策定した。

策定後に再度、PMDA 相談を行い、計画書を確定し、広島大学治験審査委員会に提出、11月の承認を得て、その後に1月に治験届を提出して受理された。その後、プロトコールに準じて、米国 FENNEC 社との折衝を行い、治験薬の無償提供とともに秘密保持契約等の契約事項を進めた。薬物動態検査について FENNEC 社や、本邦の薬理学専門家と会議を重ねて、STS 投与後の薬物動態 (PK) を測定するとともに CDDP の血中濃度の変化も STS 投与前後の薬物動態と併せて検討することとした。そのために、採血のタイミングと採血量、さらに対象年齢と対象数について詳細に検討して、試験開始と同時にこれらの解析が可能な体制づくりを行っている。また、STS 投与のガイドライン、聴覚検査のガイドライン、先行する CDDP 投与からのベッドサイドマニュアル等を作成し、参加予定施設に対しての治験説明会を2回実施した。現在、参加施設の追加、さらに、患者適格規定の一部変更のために、治験審査委員会に変更申請を行う予定であり、広島大学治験審査委員会 (IRB) 承認後に、各参加施設での IRB 承認へ進めつつ、治験を開始する予定である。

一方、本試験の主要解析項目である聴力毒性の評価について、耳鼻科の専門医師および測定に携わる技師との会議を行った。7歳以上の学童であれば、通常の純音聴力検査が左右別々にほぼ実施可能であるが、3-6歳では必ずしも可能でなく、遊戯聴力検査などで判定するとともに、これらの結果が曖昧であったり、不確実になる可能性から、鎮静下で客観的に評価可能な聴性定常反応 (ASSR) や聴音響反射 (DOPAE) 検査を併せて行うこととした。また、中耳病変の有無はチェックするが、中耳状態にかかわらず判定可能な骨導検査ととりいれることも行い、評価項目の判定法を確定した。

欧米で、先に述べた CDDP の単剤投与を行う標準リスク肝芽腫でのチオ硫酸ナトリウム (STS) の内耳障害軽減の有効性が示されたことから、この開発企業が FDA と EMA への承認申請を行っており、欧米では STS の使用が早晚、薬事承認となることが予想される。本邦では、本試験にて有効性が示されれば、STS の内耳毒性軽減効果への適応拡大に大きく進める。本邦からも参加した SIOPEL 6 試験が、乳児の標準リスク肝芽腫に限られていたことから、本試験を実行することで CDDP を含んだ多剤併用を行っている他の多くの小児がん、AYA 世代がんの CDDP 治療による内耳障害対策としての STS 治療が確立するとともに、STS 併用による CDDP の治療効果への影響や SYS の薬物動態を明らかにすることで、CDDP を用いる進行期あるいは転移のある小児・AYA 世代がんでの STS 併用法の適応、使用法への重要な知見も得られると考える。本試験が円滑に開始されて遂行されて、年齢層を AYA 世代まで広げ、適応疾患、病期を超えて広く用いられている小児・AYA 世代がん CDDP 投与時の STS 併用の有効性を実証することができれば、本邦だけでなく世界的に STS 併用による CDDP 投与が標準治療となり、多くの小児・AYA 世代がんの晩期合併症対策の一つの対応策として確立することの社会的意義は大きいと考えられる。

一方、本試験は、日本小児がん研究グループ (JCCG) が運用している小児・AYA 世代がんのレジストリー研究である小児固形腫瘍観察研究の成果をもとに対象疾患や対象年齢、治療効果判定を決定して臨床試験を構築し、さらにこのレジストリーを用いて適格例を迅速に選別し、円滑に試験に導入する試験として運用することを計画している。この試験を行うことは、今後の小児・AYA 世代がんなどの希少がんに対する疾患横断的な臨床試験構築とその遂行に対するのモデルとなることも期待され、今後の小児・AYA 世代がんへのレジストリーを用いた医師主導治験の構築のみならず、薬剤承認への新たなプロセスが構築できることが期待される。

Advances in cancer treatments have improved outcomes of children, adolescent and young adults (AYAs) with solid malignant tumors, particularly neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma, germ cell tumor, and brain tumor (medulloblastoma, atypical teratoid rhabdoid tumor) and have achieved 80 % of these cancers cured. Since cisplatin (CDDP) is used as one of the main drug of standard therapeutic regimens in the majority of these cases, CDDP has contributed significantly to improved outcomes. On the other hand, a lot of cases suffered ototoxicity caused by CDDP after these treatments, and there are no preventive methods or therapies for this inability so there is a great desire for developing therapies that can prevent or reduce ototoxicity by CDDP.

Therefore, we planned to conduct a phase II physician-initiated trial to investigate the efficacy and safety of sodium thiosulfate (STS) for preventing ototoxicity by CDDP which is commonly used in pediatric and AYA cancers. For estimate and facilitating of eligible patient' s recruitment, the Pediatric Observational Study of Solid Tumors Registry, a registry of pediatric and AYA cancers that is working with the cancer registry of Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology was used.

Previous SIOPEL6 study in which a small number of Japanese infants participated, showed STS treatment significantly reduced ototoxicity in the standard-risk group for hepatoblastoma treated with cisplatin (CDDP) monotherapy, and the other clinical study, ACCL0431 study, also showed STS treatment also significantly reduction of ototoxicity in a large number of the patients with solid tumors treated by CDDP in the United States. Therefore, we concluded a clinical trial to investigate the efficacy and safety of STS in Japanese patients and this result might deliver STS without drug lag.

In this clinical trial, subjects were pediatric solid cancer patients who received CDDP (neuroblastoma, hepatoblastoma, brain tumor, etc.) and AYA-generation cancers (germ cell tumor, osteosarcoma), and STS is administrated at 6 hours after CDDP administration. The participating centers are approximately 10 pediatric cancer centers as a framework in which required cases can be estimated by the registered cases within recent 2 years into the pediatric solid tumor observational study. In PMDA consultation, the study protocol was approved with using non-administration cohort of a ACCL0431 study as a control. Based on the age distribution of this control group, 26 patients aged 3-18 years were selected as the main cohort for acquirement of definite determination of audiometry to evaluate ototoxicity. The necessary documents such as informed consents and appendix were formulated with the protocol and submitted to the Institutional Review Board of Hiroshima University at the end of October. After IRB approval, it was applied for AMED research for the clinical research and clinical trial promotion research project for the next three years. After submission and approval of the clinical trial notification in January 2022, the guideline s in this clinical trial was discussed as the following sessions: participating institutions to determine the participating institutions and the target diseases, and discussing the details of audiometry. In addition, the protocol was partially revised after a contract including the free provision of the investigational products by the company named FENNNC Pharma. In the future, after second submission approval to the IRB of Hiroshima University, the clinical trial will be started in the form of sequential approval of the IRB of the participating facilities. If the efficacy is demonstrated in this study, it will be greatly advanced to the adaptation expansion for preventing ototoxicity by STS.