

## 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 世代に好発する悪性腫瘍に対するシスプラチン投与による  
内耳毒性を軽減するチオ硫酸ナトリウムの第II相試験  
(英語) Phase II study of sodium thiosulfate for prevention of cisplatin induced ototoxicity  
in children and AYA patients with solid malignant tumors

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7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) 国立大学法人広島大学・自然科学研究支援開発センター・特任教授  
(英語) Hiroshima University, Natural Science Center for Basic Research and Development,  
Professor by Special Appointment

### 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・AYA 世代がんは治療成績が向上し、シスプラチン (CDDP) を含むプラチナ製剤が予後向上に大きく寄与している。そうした中で CDDP の治療後の内耳毒性 (聴力障害) は重要な晩期合併症の一つであり、一旦発症すると不可逆性で、補聴器の使用以外に対応はない。この CDDP による内耳障害は高音難聴が特徴的であり、総投与量に依存して発症率が高くなり、総投与量が  $200\text{mg}/\text{m}^2$  を超えるとその発症リスクは極めて高くなる。幼小児で発症すると発語や言語習得の障害になり、思春期では学習障害やヒアリングができないなどの社会生活に支障をきたすことが少なくなく、この対策が求められている。これに対して、欧米では CDDP の内耳毒性を軽減する無水チオ硫酸ナトリウム (STS) の有効性を示した 2 つの臨床試験 SIOPEL 6 試験と ACCLO431 試験が行われた。SIOPEL 6 試験は CDDP 単剤療法を行う肝芽腫症例を対象に、ACCLO431 試験は CDDP を含むレジメンを用いる複数の固形腫瘍を対象としたランダム化試験で、それぞれ有意に内耳毒性を軽減した結果が得られ、米国ではアメリカ食品医薬品局 (FDA) に承認審査すべく提出された。そこで、本提案は、その結果をうけて、本邦での本剤の薬事承認を得ることを目的に、本邦の CDDP を用いる小児・AYA 世代の固形腫瘍患者への STS の内耳毒性軽減への

有効性と安全性を検討する第Ⅱ相試験の実施を計画した。対象疾患は神経芽腫、肝腫瘍、髄芽腫、骨肉腫、胚細胞腫などの希少がんの集合体であるため、小児・AYA世代がんのレジストリで日本小児血液・がん学会と連携している小児固形腫瘍観察研究登録を活用することとした。令和3年度に本事業のステップ1としてPMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）RS戦略相談を受けて、治験薬は米国FENNEC社からの無償提供の形で、米国で先行した臨床試験ACCL0431試験のSTSの非投与群を対照とした医師主導治験プロトコルを確定し、患者レジストリを活用した医師主導治験として広島大学治験審査委員会にて承認を得た。対象は、CDDPが投与される小児・AYA世代の限局性固形腫瘍（神経芽腫、肝芽腫、胚細胞腫、骨肉腫、髄芽腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍など）で、CDDP（投与時間が6時間以内で、総投与量200 mg/m<sup>2</sup>以上）を含む治療レジメンを受ける予定患者で、聴力検査で500 から8000Hz までの閾値が両耳ともに20 dB以下の聴力の正常な患者とし、治療終了後の内耳毒性（聴力障害）の有無をプライマリーエンドポイントとした。これらは希少がんのため、日本小児がんグループの固形腫瘍観察研究レジストリを用いて適格患者を抽出し、国立がん研究センター中央病院と10か所の小児がん拠点病院（広島大学病院、埼玉県立小児医療センター、東京都立小児総合医療センター、国立成育医療研究センター、神奈川県立こども医療センター、静岡県立こども病院、京都府立大学附属病院、大阪総合医療センター、兵庫県立こども病院、九州大学病院）で開始した。先行した米国試験ACCL0431試験の非投与群を対照としたことから、American Speech-Language-Hearing Association（ASHA）基準で聴力を評価し、主要コホートは3才から18才で評価可能例25例を目標症例とした。特に、高音域の内耳障害が特徴であることから、8000Hzまでの音域を正確に測定するために、標準気導聴力検査に加えて、骨導検査、さらに幼小児に対しては遊戯による検査や客観的に脳波などの変化で聴力を測定する聴性脳幹反射（ABR）、聴性定常反応（ASSR）、さらに歪成分耳音響放射（DPOAE）の検査を可能な範囲で整備してASHA判定が正しく行える体制を各施設で整えた。また、2才以下と19-30才症例も探索コホートとして集積解析し、副次評価項目として、安全性評価、CDDPの抗腫瘍効果、STS投与後の薬物動態、内耳障害の程度を評価するBrock分類での聴力評価とした。探索的評価項目は、CDDP投与4週間後（投与レジメン終了時）のオーディオグラム（純音聴力検査）および聴性定常反応（ASSR）、歪成分耳音響放射（DPOAE）による聴力障害の頻度およびBrock分類での聴力障害の程度により、小児の客観的聴力検査で評価すること、さらに薬物動態としてCDDPの血中濃度にSTSが及ぼす作用について検討することとし、STS投与と前投薬などのタイミング、薬物動態検査のサンプリング、聴力検査のタイミングなどを詳細に定めた。過去2年間のレジストリ登録例の中で適格例と考えられる症例数が年間約120例程度で、そのうち15の小児がん拠点病院で80例程度が治療されていたことから、11の施設で2年間であれば十分治験例は充足しうると考えた。そこで、本試験は、当初2年間で主要コホートを集積し、1年間で解析し、令和7年3月に終了する予定で運用を開始した。しかし、コロナ禍で患者の転院が制限されたこと、米国のASHA聴覚検査に準じた検査機器導入に時間を要した施設があったこと、転移などで脱落する症例があり、登録例は月1例に届かない状況で、初年度が6例、2年目が14例にとどまり登録進捗が遅れた。症例登録の推進のために、月1回の治験担当者会議（班会議）を開催して登録を促すとともに、日本小児がんグループや家族会に働きかけて登録を進めた。登録遅延に対して、登録期間を二度にわたりIRBの変更承認を得て延長した。また、年齢分布が対象としたACCL0431試験の非投与群と比べ、3-5歳が少なく、PMDA相談を行った。希少がんであることから、登録例の年齢分布が偏ることは不可避であり、集積後年齢分布の差を考慮した解析を行うこととして、そのまま登録を進めることでPMDAからも理解をいただいた。また、令和6年度には、症例集積の遅延に加え、脱落症例が出現したため、目的症例数を30例に増加させて治験を推進するため増額を申請し、承認され、症例登録が推進した。その結果、最終的には、令和6年10月に登録例が目的症例数28例（解析可能症例25例、評価不能例3例）に達し、令和7年3月に最終症例の治療は終了した。探索コホートは2才以下の症例が6例登録となり、同時に登録を終了した。登録例の内訳は、主要コホートが胚細胞腫11例、骨肉腫12例、髄芽腫3例、肝芽腫2例で、探索コホートは6例全例肝芽腫であった。STS投与開始後に、嘔吐、嘔気

が生じることがあるとされていたが、年長児にこの症状が強く現れる傾向にあり、2例でSTSを一時中止した症例がみられた。投与開始前に嘔気出現の可能性を十分説明することと、投与開始前からステロイドと制吐剤を投与するなどのガイドラインを策定して対応した。その結果、1例で治療中に1回STS投与ができなかった症例があった以外にはSTS投与は可能であった。また、STSがナトリウムと結合した製剤であることから、投与後の高ナトリウム血症が危惧されたが、血漿ナトリウム値が高度に上昇した症例はなかった。現在、治療終了後の聴力検査のデータを収集し聴力の中央診断を行って最終の内耳毒性の判定を行う過程であり、データクリーニング、監査、モニタリング、解析など治験の完遂する予定で現在治験を継続している。解析可能な25例で高音域も含めて聴力低下をきたした症例は6例程度であり、ACCL0431試験の対照群が55例中31例(56.5%)に比べて、有意に発症率が少なくなる見込みであるが、2例で高音域の聴覚検査の再検査を予定している。経過中の聴覚検査にて、どの時点で内耳毒性が発症するかについても検討を加えている。また、有害事象は、8例、のべ12例に認められ、そのうち11例が血液毒性で、グレード4が1例、グレード3が7例で、ほとんどがCDDPに起因していた。また、21例で薬物動態検査が行われており、これらのデータの詳細な解析は現在行っている。CDDP濃度では全体では投与後から低下する傾向にあり、また、遊離型CDDP(白金)の血中濃度は速やかに低下して、6時間後には0.1ppm以下となること示された。STS投与後にSTSの血中濃度が低下する時期に若干の上昇するものの、CDDPの血中濃度への影響はほとんど認められないという結果が得られつつある。STS測定は、N-Iodoacetyltyraminと反応させた産物をLC-MS/MSで測定することで良好に相関する測定可能な系を策定し、検体内のSTSの安定性を含めた解析も行い、極めて良好な血中濃度測定系であることを確認した上で、凍結保存した検体を測定した。血中STS濃度は、投与直後の1000–5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ から速やかに血中から消失し投与後6時間での血中濃度は100–200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、その測定結果は、投与量や投与時間なども加味して検討を行っているがSTS投与6時間後には、CDDPの抗腫瘍効果に影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられるに至っている。聴力障害の中央診断が終了し、薬物動態検査の結果が集約され、さらに、データクリーニング後に最終の症例検討会を行ってデータ固定を行う。それらのデータから統計的なデータ解析を行う。その結果本試験でのSTSの内耳毒性軽減への有効性と安全性の成果が得られれば、薬事承認を目指す予定である。対象が、小児・AYA世代の希少がんであること、ニーズが高いこと、欧米ですでにFDA, EMA承認が得られていることから、検証試験の必要性はなく、希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について(医薬薬審発1023第3号、課長通知：令和6年10月23日)での、日本人患者を対象とした臨床試験成績なしに承認申請を行うことが可能な場合についての条件を充足し、薬事承認が可能と考えている。今後、FENNEC社や本邦での販売業者と連携してPMDA相談を行う予定としている。この薬剤により、CDDPを使用する小児・AYA世代がん患者の内耳毒性が軽減し、治療後のQOLが改善されるだけでなく、希少がんの疾患横断的に有効な薬剤の薬剤承認にむけた治験のモデルとなりうる。特に、PMDAの全面的サポートによる疾患登録システム(患者レジストリ)を活用した医師主導治験を推進しえた成功例として、今後の小児・AYA世代がんや希少疾患への医師主導治験の一助となることが期待される。

Platinum drugs, including cisplatin (CDDP), are essential in the treatment of solid tumors in children and adolescents and young adults (AYA). Hearing impairment is an important late-onset complication in patients treated with platinum-based therapies and, if developed in young children, can cause language development and learning disabilities. This proposal is based on data from two clinical trials (SIOPEL6 and ACCL0431) that demonstrated the efficacy of sodium thiosulfate (STS) as a prophylactic agent against CDDP-induced auditory toxicity in Europe and the United States. A Phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of STS in children and AYA with localized solid tumors who are currently receiving CDDP in Japan was conducted at the National Cancer Center Hospital and 10 pediatric cancer center hospitals. Subjects were children and AYAs diagnosed with localized malignant solid tumors (neuroblastoma, hepatoblastoma, germ cell tumor, osteosarcoma, medulloblastoma, and atypical germ cell-like labroid tumor) and receiving a treatment regimen including CDDP (total dose  $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ). The primary endpoint was the presence or absence of hearing impairment at 4 weeks after the end of treatment. Because all of these tumors are rare cancers, eligible patients were selected and enrolled from the Japanese Children's Oncology Group's Solid Tumor Observational Study Registry. Hearing impairment will be evaluated according to the American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) criteria based on the control arm of the preclinical ACCL0431 trial in the United States. The evaluable primary cohort ( $n = 25$ ) was 3–18 years of age, and cases younger than 2 years or 19–30 years of age were evaluated as an exploratory cohort. Secondary endpoints include safety evaluation, antitumor efficacy of CDDP, pharmacokinetics of STS administration, and hearing evaluation based on Brock classification. Preparation began in 2021, and the study was scheduled to begin in 2022, with completion in March 2025, but patient transfer limitations due to the COVID-19 pandemic, delays at facilities with underdeveloped hearing test methods, and the detection of metastases caused some cases to drop out of the study, which delayed case enrollment. Therefore, to promote case registration, we held monthly meetings of investigators in charge of clinical trials (group meetings) to encourage registration, and also approached the Japan Childhood Cancer Group and family associations to promote registration. In response to delays in enrollment, the enrollment period was extended twice with IRB approval for changes; the target number of cases was reached in October 2024. Currently in the process of collecting post-treatment audiometric data and making a central diagnosis of hearing loss to make a final cochlear toxicity determination, and the trial is currently ongoing with plans to complete the trial, including data cleaning, auditing, monitoring, and analysis. Of the 25 cases available for analysis, only about 5 cases of hearing loss, including at high frequencies, are being analyzed with the expectation that the incidence will be significantly lower than the 31 of 55 (56.5%) controls in the ACCL0431 trial. In addition, pharmacokinetic studies have been conducted in 21 cases, and detailed analysis of these data is currently underway. 2025 is the target year for completion of this clinical trial and pre-PMDA consultation, etc., to obtain approval. If STS becomes available, it is expected to be used in pediatric and AYA solid tumor patients using CDDP to provide post-treatment. The use of STS is expected to reduce hearing impairment and improve quality of life in pediatric and AYA patients with solid tumors using CDDP after treatment.