

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 檜山 英三（国立大学法人広島大学 自然科学研究支援開発センター）
3. 研究開発の成果

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、発症数が少なく極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、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して研究を行った。

本研究では、遠隔転移を有するような予後不良な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。実際には、Window 試験 (AHEP0731-RegimenH) にて VIT レジメンの最初の 2 コースの奏功割合で有効性を探索するものである。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。平成 26 年までに、本邦小児でこの臨床試験で設定したテムシロリムスの本邦小児に対する安全性を確認し、デクスラゾキサンの投与については、本邦では適応外のため使用しないことを許容する形でプロトコールを改定した。

本年度は、日本小児がん研究グループ(JCCG)の肝腫瘍委員会と連携し、本試験の運用を行った。4 月当初に再度 PMDA の戦略相談を行い、臨床試験実施可能との判断と乳児での慎重投与、日本では適応外薬品であるイリノテカンとフルオロウラシルを治験薬扱いとすること、手術のみ担当する施設も治験施設とすることの指示を受け、上記 2 剤のそれぞれの本邦の製薬会社と契約し、薬剤無償提供と共に有害事象報告提供が得られる体制とし、現時点では手術のみ担当する 2 施設を治験施設とした。さらに、プロトコールの日本語版作成、症例登録体制整備、参加施設の症例登録サポートと円滑な運用法の構築、COG との連携を行った。本邦のデータセンターとして神奈川科学技術アカデミーグローバルヘルスリサーチコーディネーティングセンターの支援を受けてプロトコールと関連書類の作成と参画施設への説明、代表施設と分担施設の臨床研究審査 (IRB) 承認とキックオフミーティングを行い、11 月に治験届け提出して、治験を開始した。さらに、診断と 2 コース後の奏効率判定に必要な中央画像診断のために画像を匿名化した上でクラウドに集積して、日米で共有するシステム構築を行うとともに、中央病理診断のため、病理スライドをバーチャルスライドとしてデータ収集して、日米で共有して解析・診断できるシステムの運用を開始した。本試験は、日米欧の国際共同臨床試験プロジェクト(PHITT)の一環として平成 28 年度までに目標症例である 42 例を日米で集積し (本邦から 10 数例)、適応承認に向けての検討を行うこととしており、米国では 2 年間で 17 例登録されたが、27 年度は本邦からは一例の候補患者に留まった。

本臨床試験は、ICH-GCP 基準の臨床試験を基本とし、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こととしていたが、治験届けと症例集積が遅れて 27 年度は監査の段階まで至らなかった。

また、本邦での症例集積をより進めるため、現在、手術のみ担当している 2 施設と新たに近畿地区の兵庫県立こども病院の合計 3 施設を薬剤投与のできる治験施設としての要件を整えて、治験参加施設として施設追加する手続きを進め、米国の COG 側に申請を行った。