



## 小児がんにおける国際共同臨床試験の基盤整備と新薬導入への対応策の検討

檜山 英三 (ひやま えいそう)

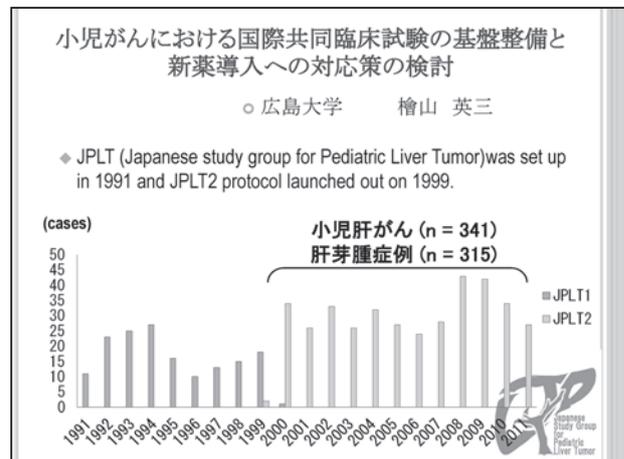
広島大学自然科学研究支援開発センター 教授

今回、「小児がんの国際共同臨床研究の基盤整備と新薬導入への対応策」の研究で、本財団から多額のご支援をいただきましたので、その成果を発表させていただきます。

### 【スライド-1】

スライドに示したのは、今回モデルにした小児がん、特にその中で稀少な小児肝ガン<sup>①</sup>の年間登録数です。我々が1991年から日本全体の小児肝ガンを一緒に治療しようというグループを作り、1999年からJPLT2という日本のプロトコルを作って治療をしましたが、非常に“稀少がん中の稀少がん”であり、年間でだいたい30例か40例ぐらいしか登録がありません。

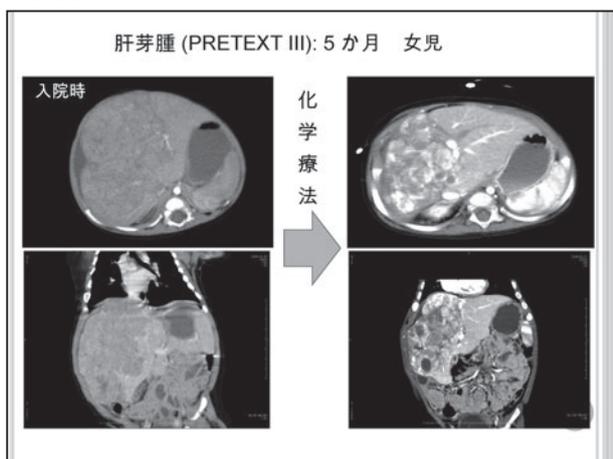
### スライド-1



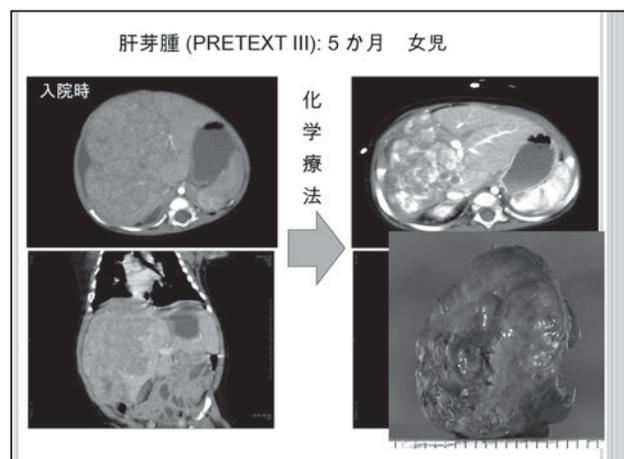
### 【スライド-2-1, 2-2】

以前は、こういう大きな腫瘍で見つかる赤ん坊の肝芽腫に関しては、ほとんど治療効果がなく亡くなっていたわけですが、術前に化学療法を行うことによって腫瘍を小さくさせて肝臓を切除し、現在はかなり治療成績が上がっています。

### スライド-2-1



### スライド-2-2



### 【スライド-3】

小児がんは、このように集学的治療の進歩によってかなり成績が上がっていることも確かではありますが、一部に予後不良な腫瘍が存在し、新たな治療薬の開発が望まれています。ただ、なにせ発症数は極めて少ないということで、新薬導入や有効な臨床試験の遂行がきわめて困難で、ここ20年間、適応承認・適応拡大された薬はほとんどありません。そこで、短期間で有効な成果を得るためには、やはり国際共同臨床研究を行うことが必須であるということで、今回は、稀少がんに対する国際共同臨床研究の基盤整備をどのようにしたらいいかということを中心に、小児肝がんの国際共同臨床研究で検討させていただきました。

### 【スライド-4】

今回は、共通のデータ基盤の構築、さらにそのデータ基盤を基に共通のリスク層別化を行うという作業を行いました。今回用いたのは小児肝がんです。他にも小児がんは色々なものがありますが、今回は小児肝がんをモデルに検討しました。というのは、欧州と米国と日本という3つのグループがありますので、とにかく過去の3グループの臨床研究での症例を蓄積し、こうしたものの標準化を行ってデータベースを作ることが可能でした。そのデータベースを基に、一体どういうリスクの患者さんが存在するのかというリスクの層別化を行いながら、一方で、国際腫瘍バンクを使って現在の分子生物学的研究を用いて新たな臨床研究の開始可能な体制を作ろうということも行いました。

### 【スライド-5】

これが日本のデータです。

以前はJPLT1というプロトコルを行っていて、日本ではシスプラチンとTHPアドリアマイシンを用いた、我々がCITAと呼んでいる治療法を標準に行っていました。JPLT2でも同様な治療を使っているのですが、セカンドラインの治療を持ち込んで、色々治療を

#### スライド-3

##### 背景

- 小児がんは、集学的治療の進歩により成績が向上
  - 一部に予後不良な腫瘍が存在: 新たな分子標的薬など開発
- 発症数が極めて少ない
  - 新薬導入や有効な臨床試験遂行が困難
  - 適応承認や適応拡大がここ20年間皆無
- 短期間に有効な成果を得るためには
  - 国際共同臨床研究を行うことが必須

##### 目的: 国際共同臨床研究の基盤整備

- 共通のデータ基盤の構築
  - 国際共同臨床研究には、病理・病期分類・リスク分類等の定義を統一化した基盤を構築し、そこにデータを集積
- 共通のリスク層別化
  - 共通のリスク分類を行い、リスクに準じた国際共同の臨床試験が可能な体制を確立

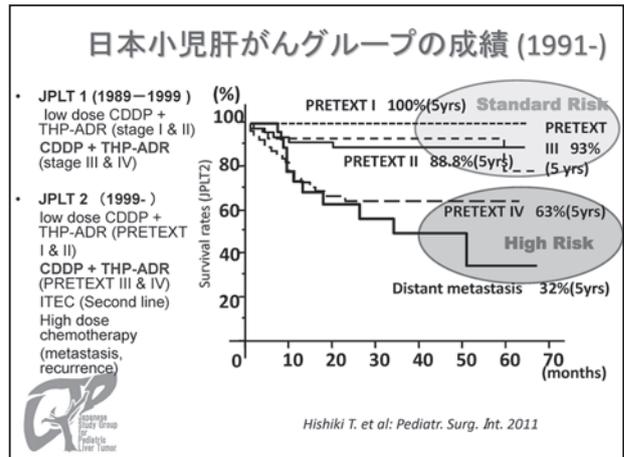
#### スライド-4

##### 方法

- 小児肝がんをモデルとして検討
- 共通のデータ基盤の構築
  - 3グループの過去の臨床研究で蓄積した症例のデータベース作成
    - 病期分類: 中央画像診断(DICOMシステム)
    - 病理分類: 共通分類と中央病理診断
    - 腫瘍マーカー、合併奇形、出生時体重、年齢
    - 治療法: 使用薬剤、塞栓術、手術法
- 共通のリスク層別化
  - 共通のリスク分類
  - リスク分類に準じた治療法が提供
- 国際腫瘍バンク: 分子生物学的研究
  - バーチャルバンキング
- グローバルな体制で臨床試験を開始可能な体制

行っています。PRETEXT I、II、III というのは病期の分類ですが、III までは病期が早い時期で肝臓に局限した腫瘍ですが、これらに関してはかなり治療成績が良くなっています。こうした治療成績が良くなった患者さんには、我々は今度は治療の軽減を考えて、特に小児がんですので晩期障害を少なくすることを考えなくてはなりません。一方で遠隔転移のある症例はまだまだ予後が悪いので、新たな治療手段を用いることが必要ですが、なにせ症例数が少なく、日本だけで臨床研究を行うことはかなり困難であるということ、すでに解っているところでした。

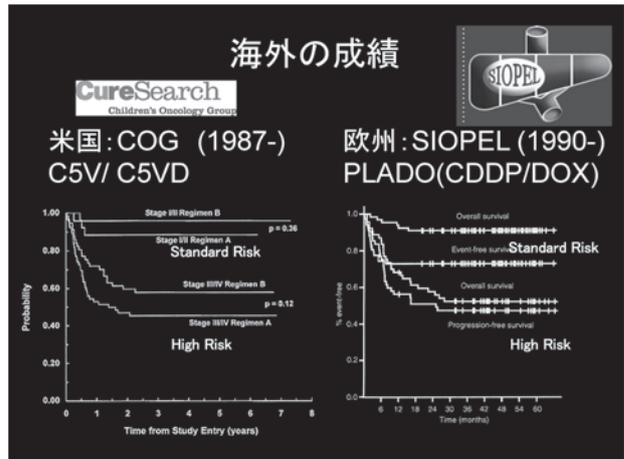
スライド-5



【スライド-6】

これが欧米のデータです。左のグラフで示したように米国の COG (Children's Oncology Group) が 1987 年から行っていますが、やはり日本と同じように予後の良いグループと転移を伴った予後の悪いグループは存在します。右のグラフは SIOPEL といって、欧州のグループです。1990 年からシスプラチンとドキシソルビシンを用いた日本と同じようなプロトコルを使っていますが、これも同様な治療成績で、各グループとも同じような考え方で現在進んできているということでした。

スライド-6



【スライド-7-1】

今回、こうしたアメリカの代表と欧州の代表と一緒にコンソーシアムを作って、データベースを作る作業を行いました。

【スライド-7-2】

これがコンソーシアムの名前で、

スライド-7-1



CHIC (CHILDHOOD HEPATIC TUMOR INTERNATIONAL CONSORTIUM) です。データベースをとにかく作って、全世界で今解析可能なデータを集めるという作業を行いました。

#### 【スライド-8】

スライドは今回データベースに使った項目です。この項目立てからまず作業が進み、現在31項目64因子についてデータを蓄積し、解析を行いました。

現在、日本、アメリカ、欧州で1,600例余りのデータがデータベースに載っていますので、ご興味ある方はホームページを見ていただければ閲覧することができます。

#### 【スライド-9】

もう一つ行ったのは国際病理分類です。各グループあるいは各国で病理の分類が異なるということがかなり障害になりましたので、病理医に集まっていただいて新しい国際分類を作っていただきました。JCP (Journal of Clinical Pathology) に本年 in press になっておりますが、これが新たな分類です。その中で、Undifferentiated small cell type というのが注目されました。これは非常に予後の悪いタイプだということが、こうしたデータベースを作ることによって、初めて分かってまいりました。

#### 【スライド-10】

また、データベースを作ることによって、肝芽腫は3つのグループに分かれるということが分かりました。

先ほどの予後の良いグループは確かに存在します。こうしたグループには、現在シスプ

#### スライド-7-2

CHIC (CHILDHOOD HEPATIC TUMOR INTERNATIONAL CONSORTIUM) DATABASE

- - to develop common language in pediatric liver tumors
- Common patients prognostic stratification at diagnosis
- Common pathology classification of liver tumors
- Common response criteria
- Full integration of the PRETEXT and POST-TEXT systems with common coding
- Common approach to collection of radiological, surgical and pathological data
- SIOPEL webpage as a working on-line platform + e-learning tool and source of information on liver tumors for other physicians, patients and parents
- Coordination of the future HB and HCC trials (same patient subsets, coordinated questions, shared arms)

#### スライド-8

### 共通データベース: CHIC Database

- Date of enrollment onto the particular Group's study.
- Patient's birthdate
- Patient's gender
- Patients within-group identifier.
- date of dx
- Extent of disease at enrollment
  - PRETEXT
  - V.P.E.M if available and if not, at least macrovascular involvement on imaging
  - metastatic v. non-metastatic
  - Multifocal v. unifocal
  - site of metastases
- stage at diagnosis (COG, GPOH, JPLT)
- Gender
- Co-morbidity, Risk Factor
  - Prematurity, Low birthweight
  - Beckwith Weideman Hemihypertrophy
  - Familial Adenomatous Polyposis
- NAACCR race (cog only)
- NAACCR ethnicity (cog only)
- AFP at diagnosis
  - AFP after 2 cycles chemotherapy
  - AFP after 4 cycles chemotherapy
- Platelet Count at diagnosis
- Consensus histology according to a mutually satisfactory code list. Eg. pure fetal, Mixed fetal embryonal, macrotrabecular, small cell undifferentiated (SCL) rhabdoid
- date chemotherapy started
- Chemotherapy received
  - Number pre-operative cycles
  - Number post-operative cycles
  - Agents received pre-operative
  - Agents received post-operative
- Extent of disease resection by any procedures performed after initial diagnosis up to and including the date of enrollment.
  - Diagnosis biopsy
  - Resection at Diagnosis
  - Resection after Neoadjuvant Chemotherapy
  - Type of resection
  - Resection of Metastatic Disease
  - Resection of Disease Recurrence
  - Major Vascular Reconstruction at time of Resection
  - Liver Transplant
  - Second Surgical Procedures
  - Surgical Complications
- Date of first disease recurrence or progression
- Type of relapse
  - Local
  - Pulmonary
  - Other
- Type of treatment of relapse.
- Outcome of relapse treatment
- Microscopic Positive Surgical Margin
- Photoperative Spontaneous or traumatic rupture
- Otolotoxicity Grade
  - Time elapsed between diagnosis of tumor and diagnosis of ototoxicity
  - Hearing aids
- Date of first diagnosis of a second malignant neoplasm (SMN)
- (ICD-O coding of SMN (cog only)
- Date of death
- Final outcome
- Date of last FU, if alive and status.

31項目:64 因子

#### スライド-9

### 新規小児肝がん国際病理分類 (JCO 2012 in press)

- 肝芽腫 Hepatoblastoma
  - 胎児型 Fetal type
    - 純胎児亜型 Well-differentiated subtype (Pure fetal subtype)
    - 富細胞亜型 Mitotically active subtype (Crowded fetal type)
  - 胎芽型 Embryonal type
  - 胎児・胎芽混合型 Combined fetal and embryonal type
  - 大索状型 Macrotrabecular type
  - 未分化小細胞型 Undifferentiated small cell type
  - 上皮・間葉混合型 Mixed epithelial and mesenchymal type
    - 間葉亜型 Simple subtype
    - 類奇形腫亜型 Teratoid subtype
- 肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma
- 肝内胆管癌 Intrahepatic cholangiocarcinoma
- 肝細胞癌・胆管癌の混合型 Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma

ラチン単剤療法が試みられていて、さらに臨床試験としてシスプラチンの聴力毒性を予防する薬を入れたランダム化試験が開始されています。

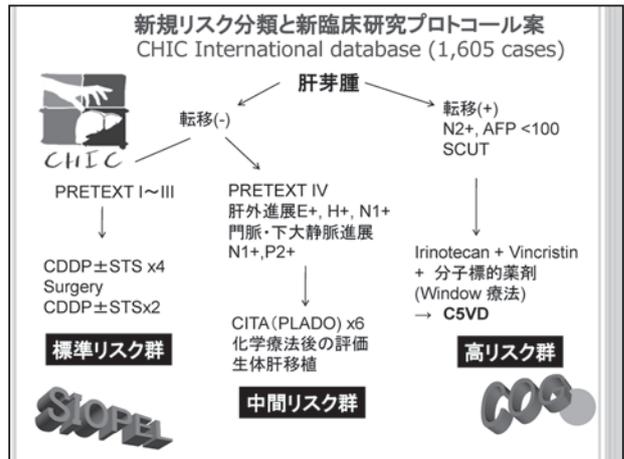
一方で、転移のある予後不良のグループは、ウインドウ療法で分子標的薬を入れたイリノテカン・ビンクリスチンという新たな治療の方法が提案されています。

肝臓にかなり進展しているのですが遠隔転移がない症例に関しては、中間リスクと位置付けて、これは新たな治療プロトコルをまだ検討中というところです。

予後の良いグループに関しては、欧州と共同研究を開始しました。

遠隔転移のあるグループに関しては、アメリカのグループと共同研究を開始するところです。

スライド-10



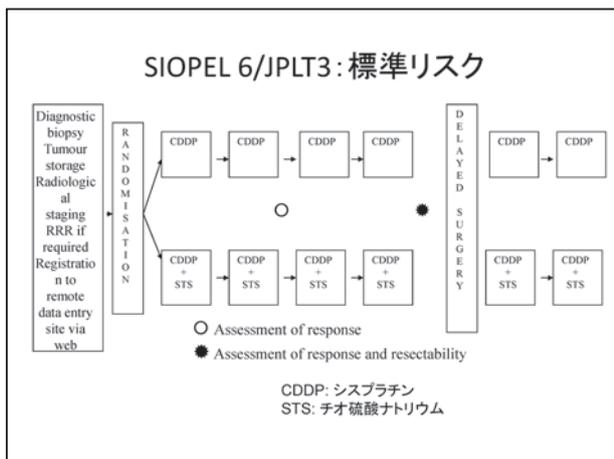
【スライド-11】

これが欧州との共同研究のプロトコルです。従来はシスプラチンにアントラサイクリン系を用いたプロトコルを術前に使っていたのですが、非常に予後が良いということで、現在シスプラチン単剤療法を行いながら、さらにシスプラチンの晩期障害である聴力毒性を軽減するというので、STS (チオ硫酸ナトリウム) を加えたプロトコルをランダム化して、日本と欧州で既に症例登録が開始されています。

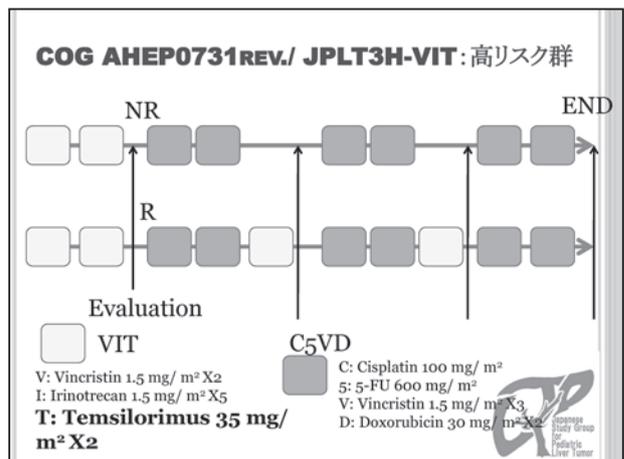
【スライド-12】

これは予後の悪いグループの治療レジュメを示しています。従来の治療プロトコルの前に、新たな分子標的薬としてmTOR阻害剤のテムシロリムスを入れたウインドウの治療

スライド-11



スライド-12



法が提案されています。これは先ほどの演者のご紹介にあったCTEPの方の今レビューが入っていて、そのレビュー待ちというところです。

【スライド-13】

もう一つ、我々の腫瘍バンクのデータをご紹介します。

肝芽腫ではβカテニンの異常が非常に高頻度に見つかることが分かっていて、300例近くの肝芽腫の解析が行われました。その結果、βカテニンを中心としたWntシグナルの異常が85%以上に見つかることが分かってきて、肝芽腫の発がんに関与していることが示されました。

【スライド-14】

もう一つは色々な染色体の異常部位が集積されてきたので、それについて解析を進めて、図の点線で囲んだ部分に存在する遺伝子を中心に、現在解析が進んでいます。

【スライド-15】

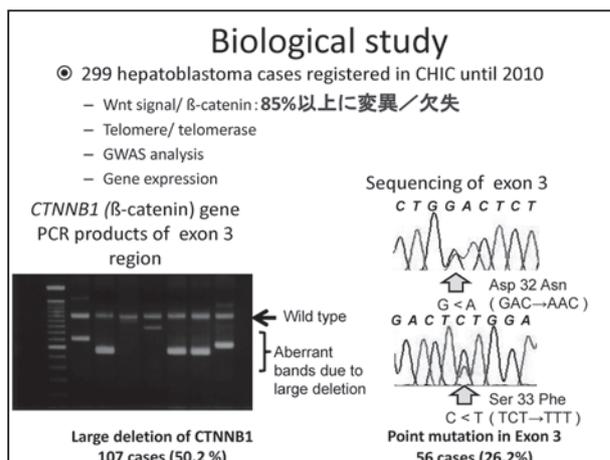
こうした中で、肝芽腫はHepatic stem cellからいわゆる肝芽細胞が腫瘍化して肝芽腫になるわけですが、その中で特に悪性の強いものに関してはmTORシグナルが関与しているというエビデンスが出てきましたので、先ほどのテムシロリムスを使った分子標的療法を今回導入することになったわけです。

【スライド-16】

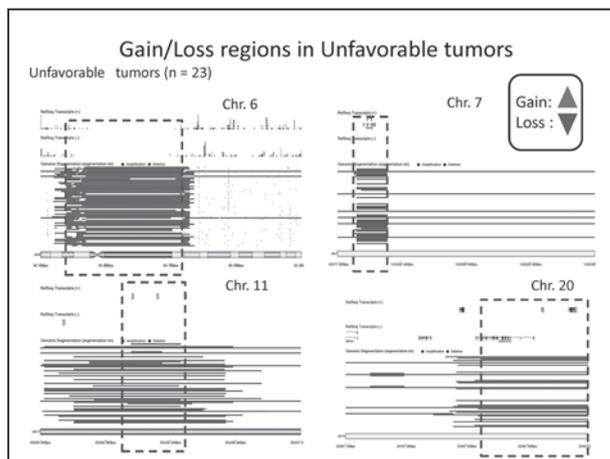
以上をまとめますと、症例数が非常に限られた小児がんにおいて、短期間に有効な成果を得るための国際共同臨床試験の基盤整備を本研究で行いました。

世界をリードする3グループが集結してコンソーシアムを設立し、共通の定義、いわゆる

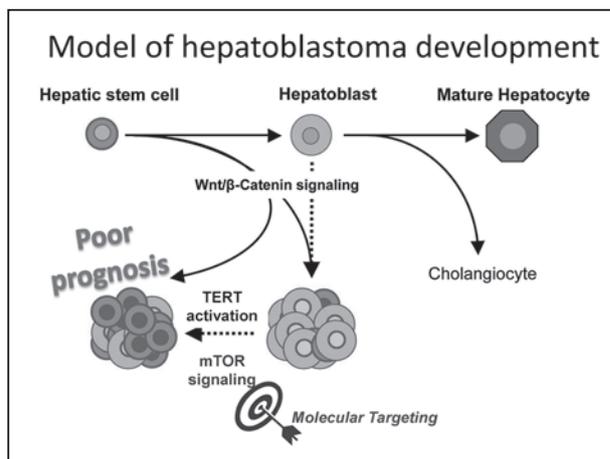
スライド-13



スライド-14



スライド-15



る病理分類、あるいは病気分類、あるいは基準を用いたデータベース構築をいたしました。

このデータベースから新たなリスク分類として、3つのリスクを層別することができました。また、腫瘍バンクの基礎研究によって、予後不良な腫瘍の層別化因子が同定され、特にmTOR阻害剤を用いた、新たな分子標的薬の候補が見出されました。

各グループのグローバルな臨床試験として、標準リスクには副作用軽減のためのプロトコルを、高リスク群には新たに、小児がんでは初めて分子標的薬の導入が計画されています。

本研究による小児肝がんの国際共同研究基盤整備と共同臨床試験の推進は、小児がんや稀少がんの国際共同研究の治療開発に大きなブレイクスルーとなり得たと考えられました。

本研究推進にあたり多額の助成金をいただいた本財団に深謝いたします。ありがとうございました。

#### スライド-16

##### 結語

- 症例数が限られる小児がんにおいて短期間に有効な成果が得るための国際共同臨床試験の基盤整備を行った。
- 世界をリードする3グループが集結してコンソーシアムを設立し、共通の定義や基準を用いたデータベースを構築した。
- このデータベースのもとに、新たなリスク分類が示された。
- 腫瘍バンクによる基礎研究によって、予後不良な腫瘍の層別化因子が同定され、新たな分子標的薬候補が見出された。
- 各リスク別のグローバルな臨床試験として、標準リスクには副作用軽減を高リスク群には分子標的薬の導入を計画した。
- 本研究による小児肝がんの国際共同研究基盤整備と共同臨床試験の推進は、小児がんや稀少がんの国際共同研究は治療会開発の大きなブレイクスルーとなりえたと考えられた。

##### 謝辞

本研究推進にあたり、多額の助成金を頂いたファイザーヘルスリサーチ振興財団に深謝いたします。



## 質疑応答

**座長：** 少ない症例の国際共同研究ということで、非常に素晴らしいことですが、標準プロトコルの中での投与量など、小児に関しては人種差は少ないのでしょうか。

**檜山：** 先ほどの演者の方も述べられましたが、人種差というのはこうした中では非常に問題になってきます。人種によって耐用量が違います。特に今回のテムシロリムスに関しては、成人においても日本人と欧米では非常に耐用量が違うということが報告されています。まずそのフェーズ I のあたりから、しっかりとしたデータを積み重ねていくことも非常に重要なことだと考えています。

**座長：** もう一つ、小児というと非常に変化が激しいですね。成長とか色々な意味で、年齢によって随分違ってきます。小児という言葉で括られておりますけれども、そういったところを具体的に年齢でいくつかに分けるといったことはないのでですか。

**檜山：** 小児がんを一括りにはしていますが、おっしゃるようにきちっと、乳児とか幼児、学童、それから思春期や若年成人までも含めたかたちである程度分け

---

て解析することは必要であることは間違いないと思います。しかし、それをやるとなると、ますます稀少になってくるので、さらにグローバルな臨床研究を進めることの必要性が高まってくると考えられます。

**座長：** お聞きしたかったのは、特に初期にきちんと治療する方がずっと良いのかなということで、そのへんのところを重点的なターゲットにするということも、考えられますか。

**檜山：** はい、そうです。大事だと思っております。