

201328035A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

小児がんの臨床評価に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 千登世

平成 26(2014)年 4 月

I. 総括研究報告	
小児がんの臨床評価に関する研究	
小川 千登世	3
資料.1 小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイダンス 骨子	
資料.2 エビデンスに基づく開発戦略フロー	
資料.3 小児がんガイダンス背景素案	
資料.4 各小児悪性腫瘍の種類と国内における推定年間発症例数	
II. 分担研究報告	
1. 小児固形腫瘍の臨床評価に関する研究	
小川 淳	25
2. 小児がんの臨床評価に関する研究	
米田 光宏	27
3. 小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立	
富澤 大輔	31
4. 小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察に関する研究	
吉村 健一	35
5. 小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察	
手良向 聡	37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	45
V. 研究者名簿	55

I . 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

小児がんの臨床評価に関する研究 (H24-医薬-指定-25)

研究代表者 小川 千登世 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 医長

研究要旨

小児がんは稀少疾患であるが、5～14歳の病死の原因の第一位であり、継続的な治療開発が必要かつ有効な疾患である。一方、欧米の標準治療・治療成績と比較すると一部明らかに治療成績に差異のあるものがあり、必要な標準治療薬の国内開発により、小児がん患者の予後の改善に寄与することが期待される。本研究は、小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法を記載したガイドラインの作成を目的とする。

平成24年度に行ったガイドラインの作成の基礎資料収集および既存の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン」、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (ICH-E11)」の内容を検討した。25年度は24年度の現状分析を元に、不足情報についてはさらなる調査を進めながら、行政側との意見交換も行いつつ、「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (仮称)」の枠組みを検討し、骨子・素案の作成に入った。ガイドラインの対象範囲を定義、背景に記載すべき情報を決定し、不足情報を追加収集、また、対象を造血器腫瘍、固形腫瘍、脳腫瘍に分類、各疾患群の疾患背景の違いにより開発戦略を検討、薬剤のエビデンスレベルに応じて必要とされる試験設定を検討した。さらに、稀少疾患である小児がんにおいては検証レベルの試験の実行可能性は乏しいことから、稀少症例数でも一定の信頼度を保ち、承認申請に利用可能なデータを出すための臨床試験デザインを検討した。

■ 研究分担者

小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院
米田 光宏 大阪府立母子総合医療センター
富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院
吉村 健一 神戸大学医学部附属病院臨床研究
推進センター
手良向 聡 金沢大学附属病院先端医療センター

薬剤の導入が必要かつ有効な疾患である。本研究は、小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法を記載したガイドラインを作成することにより、小児がん用の医薬品の薬事承認への道筋を明らかにし、ガイドラインに沿った臨床試験の実施によって、小児がん診療において使用可能な薬剤の増加、結果として小児がん患者の予後及び生活の質の改善に寄与することを目的とする。

A. 研究目的

小児がんは稀少疾患であるが、5～14歳の病死の原因の第一位であり、継続的な治療開発と新規

B. 研究方法

【平成24年度】

1. ガイドラインの作成の基礎資料の収集を行う。

- 1) 日本の薬事行政と臨床試験の現状の調査と小児がんの新薬開発における問題点の検討
 - 2) 海外における小児がん用薬剤の開発と薬事行政の仕組みの調査
 - 3) 日本で未承認の小児がん用薬剤の海外での開発状況調査
 - 4) 既存の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン」、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (ICH-E11)」の内容検討およびガイドライン記載内容の議論
2. 上記 1. で作成した資料を基に、班会議で検討を加え、最終目標として「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (仮称)」の作成準備を行う。

【平成 25 年度】

上記の現状分析を元に、不足情報についてはさらなる調査を進めながら、行政側との意見交換も行いつつ、「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (仮称)」の枠組みを検討し、骨子・素案の作成に入る。

- 1) 「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (仮称)」の対象範囲を定義する。
- 2) 背景に記載すべき情報を決定し、不足情報を追加収集する。
- 3) 対象を造血器腫瘍、固形腫瘍、脳腫瘍に分類、各疾患群の疾患背景の違いによりの開発戦略を検討する。
- 4) 薬剤のエビデンスレベルに応じて必要とされる試験設定を検討する。
- 5) 稀少疾患である小児がんにおける薬剤開発における試験デザインを検討する。

【平成 26 年度】

前年度までに作成された素案を元にガイドラインを作成し、関係諸機関や広く国民に対してパブリックコメントを求め、新たに出てきた論点について考え方の整理を行い、ガイドラインを完成する。

(倫理面への配慮)

本研究は、主に公開文書の記載に基づいた調査研究であり、倫理面の問題は極めて少ない。ただし、例外的に非公開情報を取扱う場合には、守秘義務及び個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

- 1) ガイドラインの対象となる疾患範囲の定義：

対象疾患である「小児悪性腫瘍」には抗悪性腫瘍薬治療を必要とするすべての小児腫瘍を含めるものとし、小児悪性腫瘍を造血器腫瘍、小児固形腫瘍、脳腫瘍に分類する。小児固形腫瘍は脳腫瘍を除く悪性固形腫瘍とする。また、脳腫瘍には組織学的に良性あるいは低悪性度であっても摘出不能で抗悪性腫瘍薬治療の適応となる「難治」脳腫瘍を含むこととした。

- 2) 背景に記載すべき情報：

背景には、①小児悪性腫瘍の病態・薬剤開発に関連する特性、②小児悪性腫瘍における薬剤開発の必要性、特に小児の特性や小児がんの特性に合わせた必要性、③薬剤開発に関連する小児悪性腫瘍の疫学について記載することとした。背景情報の追加収集を研究分担者小川 (淳)、米田、富澤および研究協力者として寺島が実施、背景素案 (添付) を作成した。個々の分担研究については分担研究計画書を参照。

- 3) 疾患群別開発戦略：

造血器腫瘍は全体の種類は成人に比して少なく、大きく以下の 3 群にわけられる。①成人に発症ピークがあり、同じ薬剤で治療可能な AML、CML、Ph-ALL、一部のリンパ腫。②小児に発症ピークがあり、小児対象の開発とせざるを得ない ALL。③稀少疾患 (小児特有のもの) に分類し、開発を行う。

固形腫瘍はほとんどが成人にはまれな腫瘍であり、かつ症例数も少ないことから、稀少

疾患としての開発が必要であり、エビデンスレベルに応じた開発戦略とする。

脳腫瘍は成人とは疾患群・病態が異なる特徴を持つ。具体的には胎児性腫瘍や胚細胞腫瘍の比率が高い、成人に多い神経膠腫でも小児期発症のものは多くが脳幹部神経膠腫であり、成人とは病態が異なる。したがって、開発戦略の基本は固形腫瘍と同じとするが、薬剤の中枢神経移行の差異から臨床薬理評価には注意が必要である。

以上を研究分担者小川（淳）、米田、富澤および研究協力者として寺島が実施、背景素案（添付）を作成した。

4) エビデンスレベルに応じた必要とされる試験設定の検討：

薬剤としての国内の承認状況（成人での承認の有無）、海外エビデンスの質と量、対象疾患、併用療法の有無、など、いろいろなパターンに対応できるようなカテゴリー分けが必要であり、カテゴリー分類後、カテゴリー別に試験設定を検討した。

5) 稀少疾患である小児がんにおける薬剤開発における試験デザインの検討：

我が国の小児悪性腫瘍患者の数は多くないため、我が国の薬事承認制度に即し、かつ実地診療に必要な薬剤をいち早く届けるためには、海外臨床試験結果等のエビデンスの質と量に応じて、我が国で必要な臨床試験のサンプルサイズや試験デザインを定め、臨床試験の結果解釈の方法も含めて一定の指針を定めていく必要があると考えられ、以下の検討を行った。①小児がんを対象とする臨床開発においてデザイン上考慮すべき事項の整理、②ベイズ流アプローチ、③ デザインにおける統計的考慮点。詳細は研究分担者手良向、吉村の分担研究報告書を参照。

D. 考察

わが国における小児がんの年間新規発症数は2000～2500人とされ、成人の癌の年間新規発症数の100分の1以下であり、小児人口1万人に対して1.4人程度という稀少疾患である。しかしながら、小児の死亡原因を考えた場合、悪性腫瘍は5～14歳の病死の原因の第一位であり、年長児の死亡原因として重要な疾患である。

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の有効性は高く、全体では70%以上の長期生存が達成されており、一般に予後良好と考えられており、小児で最も多い急性リンパ性白血病（ALL）の長期無病生存率は80%以上に達している。しかし、進行神経芽腫や転移性横紋筋肉腫のように長期無病生存率が30%未満という疾患もあり、またALLのような治療成績の良好な疾患でも一部に予後不良な病型や早期再発例が存在し、今後の新たな治療開発により予後の改善を図ってゆく必要がある。

治療開発においては国内では現在、製薬企業主導の治験、医師主導治験、エビデンス収集による公知申請の3つが適応取得のための道筋であるが、現時点で日本において小児がんに対する新規治療薬の開発は進んでいない。欧米ではすでに標準治療薬となっている薬剤でまだ日本では使用できない薬剤が存在すること、日本で新規に開発される薬剤が少ないこと、小児がんの特化した薬物開発の手順が未整備であることなど、問題が山積している。

我が国では今までに抗悪性腫瘍薬の新規開発に関連して「抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン」が提示され、小児に対する医薬品の新規開発に関連して「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が提示されているが、各疾患がきわめて稀少で、致命的な疾患である小児がんの臨床評価を行うための手順としては不十分であり、小児がんの特化した薬物開発の手順およびその指針の整備が必要である。

我が国の薬事承認制度に即し、かつ実地診療に必要な薬剤をいち早く届けるためには、海外臨床

試験結果等のエビデンスの質と量に応じて、我が国に必要な臨床試験のサンプルサイズや試験デザイン（小児固形腫瘍という一括りを対象として早期開発の臨床試験を考える可能性など）を定め、臨床試験の結果解釈の方法も含めて一定のガイドライン案を作成することとした。

小児固形腫瘍は、成人領域の固形腫瘍とは生物学的特性として異なるのみならず、発生症例数が極めて少なく、疾患や治療に関する情報を集積しにくいという背景を持つため、抗悪性腫瘍薬の開発を考えるにあたり、小児用開発であること、稀少疾患用開発であることは必要不可欠である。極めて稀少な小児がんに対する薬剤開発の試験においては検証試験の実行可能性がない場合も多く、デザインを検討する上では背景資料としての主要な小児がんについて有効性評価の比較対照となる生存割合などのデータを収集すること、稀少症例数でも一定の信頼度を保ち、承認申請に利用可能なデータを出すための臨床試験デザインを考察すること、などが必要であり、学会や治療研究グループによる調査や観察研究も必要かもしれない。

本研究の最終目標のひとつは、「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）」を作成することである。ガイドラインの作成によって、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床試験のあり方の指針を示すのみならず、薬事承認ラインの明確化により開発戦略が立てやすくなり、企業の薬剤開発インセンティブにもつながることを期待する。

E. 結論

我が国の現行制度下において、製薬企業に対しても自ら治験を実施する医師に対しても、小児がん用の医薬品の薬事承認への道筋を明らかにし、治験を推進する目的で、小児がんに対する医薬品の臨床評価方法を記載したガイドラインの骨子、素案について検討した。次年度はガイドライン案を完成した後、関係諸機関や広く国民に対してパ

ブリックコメントを求め、新たに出てきた論点について考え方の整理を行い、ガイドラインを完成する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

今期、研究代表者に本研究に関連した研究発表なし。研究分担者については、各分担研究報告書を参照。

小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス骨子

1 背景

(1) 小児悪性腫瘍の病態

- ・薬剤感受性は良好、初発や再発早期では著明な奏功もあり
- ・MTDは成人とよく相関するも、反復投与を行う長期の治療計画での忍容性が高く、継続可能である
- ・複数回再発症例においても long SD が観察され、成人以上に新薬による治療の恩恵を受けやすい

(2) 小児悪性腫瘍に関する薬剤の開発

- ・開発の必要性
- ・小児の特性、小児がんの特性に合わせた開発の必要性
- ・成人と同時、海外と同時または先行した開発の必要性

(3) 小児悪性腫瘍の疫学

- ・発生頻度が少なく、総数も少ない
- ・固形腫瘍の分布臓器は成人のすべてのがん種を網羅
- ・個々のがん種の発症数は著しく少ない
- ・疾患により発症のピーク年齢が異なる ⇒ ピークを含む年齢での開発が必要

2 小児悪性腫瘍全般における開発戦略

(1) 造血器腫瘍

- ・全体の種類は成人に比して少なく、大きく3群にわけられる
 - ① 成人に発症ピークがあり、同じ薬剤で治療可能な AML、CML、Ph-ALL、一部のリンパ腫
 - ② 小児に発症ピークがあり、小児対象の開発とせざるを得ない ALL
 - ③ 稀少疾患（小児特有のもの ex. JMML、成人でも極めて難治な一部疾患群 ex. t(16:21)AML)

(2) 固形腫瘍

- ・ほとんどが成人にはまれな腫瘍。かつ症例数も少ない。稀少疾患としての開発
- ・エビデンスレベルに応じた開発戦略
 - ① 海外小児データあり（承認なしでも標準治療）
 - ② 成人データあり
 - ③ 利用できる情報あり

④ データなし（本邦先行開発）

（3） 脳腫瘍

・成人とは疾患群・病態が異なる

- ① 胎児性腫瘍や胚細胞腫瘍の比率が高い
- ② 神経膠腫でも小児のものは多くが脳幹部神経膠腫で成人とは病態が異なる
- ③ 開発戦略の基本は固形腫瘍と同じ。臨床薬理評価には注意が必要

（4） 開発対象年齢について

（5） 開発対象疾患について

（6） エビデンスに基づく開発戦略

- ・承認ベースやエビデンスベースでは以下のような対応不能の領域あり、要組み換え？
 - ・海外小児標準治療、しかし、適応取得予定なし
 - ・海外エビデンスなし、国内開発予定あり
- ・方針は(1)-(3)に個別に記載し、本項にはその設定のみ記載する？（別途後記）

3 臨床試験デザイン

（1） 有効性のエンドポイントについて

- ・奏効率
- ・無増悪期間？
- ・無増悪生存

（2） 第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験

- ・Ⅰ相は小児悪性腫瘍として

ア：用量設定と安全性評価

- ・小児悪性腫瘍を対象としてⅠ相を実施する際の注意点（上記3群の差異による影響）
- ・造血器腫瘍における血液毒性の過大評価
- ・脳腫瘍での BBB の影響

イ：有効性評価

（3） デザインにおける統計学的考慮点

4 薬物動態試験

5 製造販売後調査

附記（6）エビデンスに基づく開発戦略

<エビデンスによる状況分類>

薬理試験・安全性データ：

- 1 小児での用量・安全性データがある (a. 国内あり b. 海外のみ)
- 2 成人での用量・安全性データがある (a. 国内あり b. 海外のみ)
- 3 第I相試験が開始されている
- 4 使用情報がある
- 5 上記いずれもなし

有効性データ：

1 小児データ

エビデンスレベル (各 a. 国内あり b. 海外のみ)

- 1) 承認あり
- 2) 適応なしだが有効性エビデンスあり (標準治療採用)
- 3) 有効性報告あり
- 4) 利用できる情報あり
- 5) いずれもなし

2 成人データ (分類は上記小児と同様)

(戦略上は造血器①あるいは同一疾患ありの稀少疾患のみで利用可能)

<必要とする試験>

上記安全性と有効性のエビデンスに従い設定

背景情報としての疾患数等実行可能性を考慮することが必要

戦略と試験設定（分類）

A：同じがん種で国内に少なくとも成人における有効性と安全性を示すデータが存在する

- ① 用法・用量のみ小児での最適化を図る小規模な治験実施
- ② 小児例に対する国内外の十分なデータがある場合には、公知申請による小児への適応拡大も可能

B：同じがん種で成人の海外承認のみある場合

- ① 日本人における一定の有効性と安全性を検証するための小規模な治験を、成人と同時開発で行う。
- ② 小児例に対する国内外の十分なデータがある場合には、公知申請による小児への適応拡大も可能
- ③ 海外との共同開発を考慮する
- ④ 小児の寛容性（毒性への耐性が高い）、発症率の低さなどから必ずしも日本人におけるデータ取得を必須とはしない。ただし、事後の確認を条件とする。

C：国内承認がある成人がんが小児と異なるがん種である場合

- ① 日本人成人における安全性データは存在するため、日本人小児における用法・用量の最適化と安全性を検証する治験を実施する。
- ② 有効性については小規模な治験の実施により一定の有効性を確認した上で、製造販売後調査等で補足する。
- ③ ただし、可能な場合は海外との共同開発も考慮する。

D：海外承認のみある場合

- ① 海外承認の得られている当該疾患における国内成人を対象とした治験も実施されることが望ましいが、異なるがん種とはいえ、国内小児における有用性が期待でき早期の開発が望まれる場合には、小児がんが重篤で致死的な疾患であることを考慮すれば、倫理的な観点からも小児に対する治験を先行させることも考慮すべきである。
- ② この場合、小児における用法・用量の最適化と安全性を検証することと、やはり対象疾患が希少であることが多いため、小規模な治験により一定の有効性を確認した上で、製造販売後調査等で補足すべきである。
- ③ ただし、可能な場合は海外との共同開発も考慮すべきである。

E：がん以外の疾患に海外承認のみある薬剤で、適応取得を目指すがん種が成人と小児で同じ場合

- ① 薬物動態試験を併用した成人・小児同時第 I 相試験（症例登録は成人先行し、成人での DLT と薬物動態の結果を随時利用して小児用量決定）に加え、第 II 相試験を実施。
- ② 薬物動態試験を併用した小児第 I / II 相試験若しくは小児第 II 相試験を別途実施。

F：海外も含め未承認の薬物ではあるが、海外で treatment IND 等の元での情報がある場合

薬剤投与による一定の効果が想定され、原則、主要小児がん以外の年間発症 50 名以下の疾患対象となる。

- ① treatment IND 等による情報がある場合、多くは推奨用量が存在しているため、用量探索の必要性が高くなければ薬物動態による検討併用で第 I 相は不要とする。罹患率により精度は 2 年程度の治療期間を目処に審査当局と相談する。
- ② 薬物動態併用成人・小児同時第 II 相試験
- ③ 薬物動態併用小児同時第 II 相試験

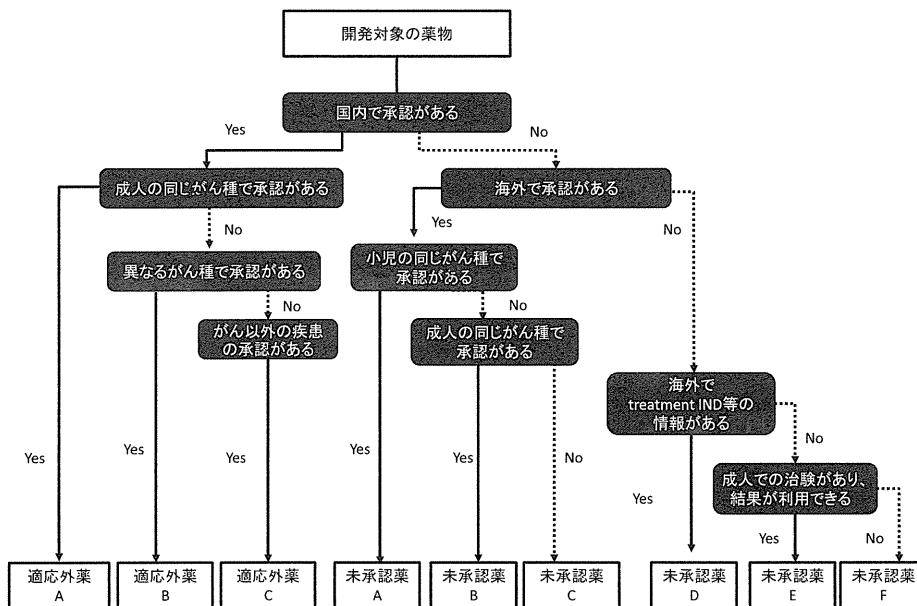
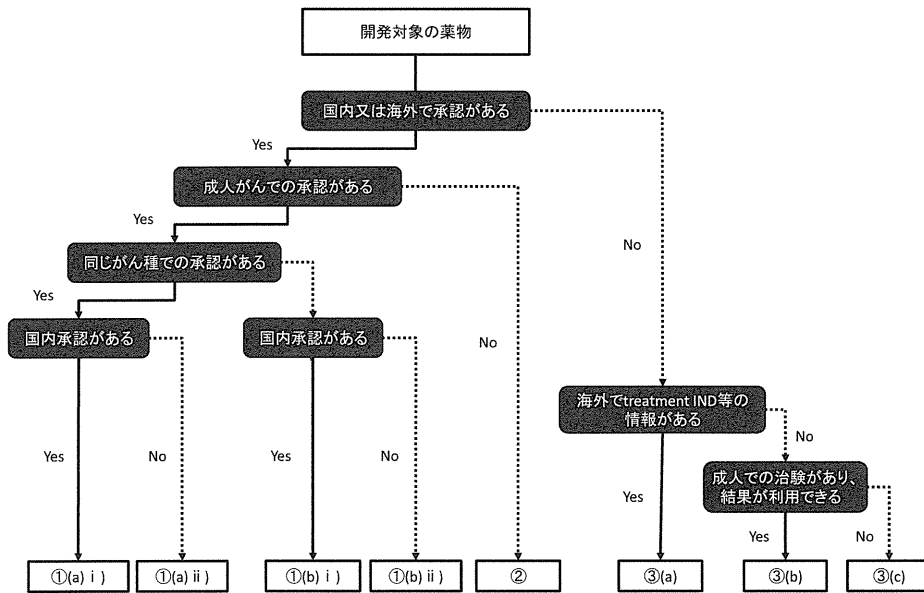
G：海外も含め未承認の薬物ではあるが、成人で治験があり、その結果が利用できる場合

- ① 成人の情報を生かした薬物動態併用第 I 相試験 (CRM 等)、後期第 II 相試験 (有効性を確認できる精度の確保が必要だが、2 年を大きく超える症例集積期間 (年間の全国での適格例数以上の症例設定) は不相当)。
- ② 成人併用で第 I 相
- ③ 小児で第 I 相

H：海外も含め未承認の薬物であり、臨床検討のない場合

以下の試験の実施を検討する。

- ① 薬物動態併用成人第 I 相試験及び試験終了後の小児の expanded cohort。成人小児同時第 II 相試験
- ② 小児薬物動態併用第 I 相試験。第 II 相試験 (精度については b に同じ。)



小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス 背景・開発戦略 素案

0 定義

本ガイダンスの対象疾患である「小児悪性腫瘍」には抗悪性腫瘍薬治療を必要とするすべての小児腫瘍を含めるものとし、小児悪性腫瘍を造血器腫瘍、小児固形腫瘍、脳腫瘍に分類する。小児固形腫瘍は脳腫瘍を除く悪性固形腫瘍とする。また、脳腫瘍には組織学的に良性あるいは低悪性度であっても摘出不能で抗悪性腫瘍薬治療の適応となる「難治」脳腫瘍を含む。

1 背景

(1) 小児悪性腫瘍の病態

小児悪性腫瘍は言うまでもなく致死的な疾患である。本来、長期に未来を生きることが当然である小児においては、悪性腫瘍を発症した際でも、死を回避、すなわち完全に治癒すること、また、治癒できない場合でも有病ながらも長期に安定した状態での生存を継続することへの期待は成人がんにおけるそれ以上であり、新しい有望な薬剤による治療の選択肢が増えることの意味は大きい。また、小児の悪性腫瘍の多くは成人に多い上皮性悪性腫瘍である癌と異なり、薬剤感受性の高い肉腫が多く、肉腫は同じ組織型が全身様々な部位に発症する。このため、小児悪性腫瘍の分類は、成人のがんのような原発部位別ではなく、組織形態に基づくべきとされており、国際小児がん分類が用いられる。発症時に遠隔転移を認める症例であっても治癒や長期生存が見込める症例が多いのも特徴の一つである。さらに、小児の身体的あるいは薬物動態上の特性として、当該悪性腫瘍以外の合併疾患が少なく、臓器予備能が良好であり、体表面積や体重換算での投与可能量・MTDは成人に比し多くなることもあるだけでなく、予定治療レジメンの完遂率も高い特徴が知られている。この小児の特性により治療薬総投与量の相対的増量が可能であることが、例えば成人と小児で共通にみられる疾患であり、ほぼ同様の治療薬構成で治療されている急性リンパ性白血病（ALL）においては、発症機序と病態が同じであるフィラデルフィア染色体（Ph）陽性 ALL において、チロシンキナーゼ阻害剤導入後の治療成績が成人は 2 年無病生存率は 61.0%±10%¹⁾ に対し、小児では 3 年無イベント生存率 80.5%±11.2%²⁾ であり、また、非 Ph-ALL では成人の 5 年無病生存率は 37% (95% CI, 31-44%)³⁾ であるのに対し、小児では 7 年無イベント生存率は 80.4% (SE, standard error 0.9)⁴⁾ と治療成績に大きな差をもたらしている一因でもある。また、固形腫瘍においては、例えば仏の SFCE での再発難治の小児固形腫瘍（神経芽

腫、肉腫)と脳腫瘍(主として髄芽腫)に対する COMBAT レジメンで、経口の抗悪性腫瘍薬と血管新生抑制や分化誘導薬の併用により43%が2年後も生存しており、その半数以上が有病状態であることが報告されたように、小児の場合、明らかな腫瘍縮小効果が見られない場合でも、増大・進行なく長期に安定した状態が得られ生存する(いわゆる long SD)症例もあることから、縮小が得られない場合には進行することが多い成人癌とはその病態が異なり、小児悪性腫瘍に対する独自の有効性評価法の検討が必要とされる理由である。

(2) 小児悪性腫瘍に関する薬剤の開発

医学の進歩に伴い、新規の抗悪性腫瘍剤の開発はより活発になっており、成人悪性腫瘍分野での分子標的薬等の導入に伴い、それら新薬の小児悪性腫瘍への応用が望まれている。小児悪性腫瘍は、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成12年医薬審第1334号、以下「小児ガイダンス」という。)の2.3.2.に該当する重篤な疾患であり、早期の開発が望まれており、「承認資料の一部」として、承認前の段階で小児での検討がされるべきである。殺細胞性薬のように効果の期待が特定のがん種によらない薬剤や免疫を利用した薬剤では成人に対する開発開始段階から小児での検討がされるべきであり、また、標的となるタンパク発現や遺伝子変異が小児悪性腫瘍でも存在することが知られている場合は、その分子標的薬も開発の対象とするべきである。

また、小児特有の悪性腫瘍に特化した医薬品開発も進みつつある。しかし、一方で下表に示すように、個々の小児悪性腫瘍は症例数が著しく少ないことから、製薬企業による医薬品開発意欲は低く、一部の造血器腫瘍を除いて企業治験が全く実施されてこなかった経緯があり、小児に特有の悪性腫瘍の治療薬の国内開発はそのほぼ全てが医師主導治験によるのが現状である。

以上のような理由から、成人悪性腫瘍を主なターゲットとして定められた「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を補完するものとして小児悪性腫瘍の特性に配慮した臨床評価方法と評価基準を定めることにより、適正かつ効率的な抗悪性腫瘍剤の開発と導入を図る必要がある。悪性腫瘍の標準治療は治療開発に伴い変遷していることから、10年後には現在の推奨されている治療は標準治療ではなくなっている可能性が高い。このような点から、新規薬剤開発を行うにあたり、国内開発終了時に欧米では既に新たな薬剤が標準治療に導入されているというような状態を回避することが必要なのは言うまでもないが、欧米と同時期あるいは先行して、同等もしくはより治癒を期待できる治療が国内で可能となることが望まれる。

(3) 小児悪性腫瘍の疫学

2011年の国内の院内がん登録の集計データによると、がん全体にしめる20歳未

満発症のがんの割合は 0.55% 3107 人である。米国統計でも 20 歳未満の発症者は 1% 未満とされており、診断は小児人口 7000 人に 1 人程度とされる。小児悪性腫瘍は疾患により小児年齢の中でもその好発年齢が異なる。例えば、神経芽腫は 85% が 4 歳以下で発症するのに対し、ユーイング肉腫の発症ピークは 10 代にあり、横紋筋肉腫では発症ピークの一つ 5 歳以下では多くが胎児型であるのに対し、10 代では蜂巣型が多くを占める。代表的な小児脳腫瘍である髄芽腫の発症ピークは 4 歳前後であるが、中枢神経胚細胞腫瘍の発症ピークは 10 代前半である。また、両脳腫瘍ともに少数ではあるが、成人年齢においても発症する。薬物動態試験の実施に当たり ICH-E11 に定める各年齢層の全てでの実施を前提とすると、発症ピークを外れる年齢層においては年 10 例以下の発症しかない疾患もあるため、全年齢層での実施は症例集積の遅れにつながると推測される。同様に、ユーイング肉腫などのように、発症ピークは小児にありながらごく少数が成人にも発症する疾患において、ICH-E11 に従い成人先行の開発を前提とすることは小児での開発の開始をも不可能とする可能性がある、発症ピーク年齢での開発を原則とすべきである。

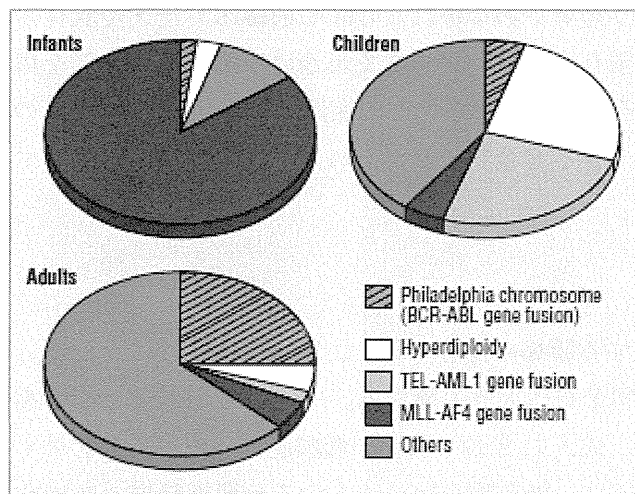
小児悪性腫瘍の代表的疾患である白血病は ALL で 75%、AML でも 60% が一度も再発することなく治癒し、代表的固形腫瘍である神経芽腫も 1 歳未満発症の MYCN 遺伝子の増幅のない場合は 80% 以上、また脳腫瘍においても胚腫の予後は良好であり 95% 以上が治癒可能である。一方で ALL であっても早期再発例の長期生存は造血細胞移植を行っても 20% 程度であり、1 歳 6 ヶ月以上発症で、転移を有する神経芽腫の治癒率は 40% 未満、再発した神経芽腫の 2 年生存率は 10% 以下、脳幹部神経膠腫においては 1 年生存が 50% 前後と極めて予後不良である。

2 小児悪性腫瘍全般における開発戦略

(1) 造血器腫瘍

小児の造血器腫瘍（急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫など）の多くは、成人と共通で見られる疾患であり、その医薬品開発においては成人での臨床試験が先行する場合も多い。この場合は、先行する成人データを利用する、または成人と同時開発を行うことで、少ない症例数での開発計画が可能である。成人での国内開発が行われる薬剤については、一定数の成人症例が投与終了した段階で、成人試験と並行して一定数の小児症例についての安全性評価と薬物動態評価を実施する。その際には対象疾患は成人試験の適応対象に限定しない。

一方、小児と成人とでは疾患自体は同じであっても、そのサブタイプは下図に示すように、大きく異なることが知られており、そのために同じ疾患であっても薬剤の有効性が成人と小児とで大きく異なる場合がある。したがって、成人で有効性が確認できない薬剤、あるいはリスクがベネフィットを上回らない薬剤であっても小児においては有効である可能性が十分にある。この場合、①成人で開発が行われていない医薬品だが小児において有効性が期待できる医薬品、②成人では他疾患で開発中又は開発された医薬品で、成人と同じ疾患では有効性が確認できないものの小児では有効性が期待できる医薬品、に分けられる。いずれの場合でも、成人での開発が行われなかったことを理由に小児での開発機会が奪われることは、悪性腫瘍が致死性疾患であることを考慮すると倫理的に大きな問題である。ICH-E11では「2.3.1 小児に多い症状又は小児特有の疾患に対する医薬品」において、成人での試験で有益な情報がほとんど得られないか、成人に対して不適当なリスクを生ずるような医薬品については、初期段階から小児集団で臨床試験が行われるのが適切であるとしている。例えば Erwinase は①に該当する薬剤である。Erwinase は小児 ALL の key drug である L-asparaginase であり、従来の大腸由来製剤に過敏症を発症した際の代替薬として用いられる。L-asparaginase は成人でも小児でも ALL 治療に用いられる薬剤ではあるが、成人においては膵炎や肝障害、高血糖などの副作用が小児よりも高頻度におこるため、寛解導入では用いられるものの強化療法以降の投与は少なく、過敏症発症や発症後の代替薬の必要性は小児に比して少ないため、有害事象の発生リスクが必要性を上回らないと考えられ、成人に先行して小児での開発となった。また、ALL 治療薬のクロファラビンのように海外で小児に特化した開発が進行している薬剤もある。この場合には、海外小児データを重視し、小児に特化した国内開発を進めるべきであり、上記①の場合は完全に小児に特化した開発を、上記②の場合は安全性情報等は他疾患の成人データを利用しつつ、その他の部分については小児に特化した開発を進めるべきである。具体的な戦略は、以下の固形腫瘍と同様である。



Greaves M. BMJ 2002; 324: 283-7

(2) 固形腫瘍

小児期に発症する固形腫瘍は胎児性腫瘍、肉腫に大別され、それぞれ種々の組織型を含むものの、非上皮性腫瘍が大半を占める点が非常に大きな特徴である。これらの腫瘍の多くは成人での発症は著しく稀である。そのため小児に特化した国内開発が必要となる。

胎児性腫瘍には神経芽腫、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫等が含まれ、各器官形成期の未分化細胞（芽球、前駆細胞）を起源として発症する共通性がある。肉腫は成人にも発症するが、小児期に好発する横紋筋肉腫、ユーイング肉腫とも未分化細胞を起源とすることから胎児性腫瘍の性質をも備えている。これらの胎児性腫瘍や未分化細胞起源の肉腫（いわゆる小円形細胞腫瘍）においては異なる疾患でも類似の生物学的特性を持つことから、アルキル化剤、植物性アルカロイド、アントラサイクリン系抗生物質、白金製剤が奏功し各々を組み合わせた類似の治療レジメンが第1選択とされてきた。この生物学的特性の類似性から小児悪性腫瘍から造血器腫瘍を除いた腫瘍群を「小児悪性固形腫瘍」とした包括的疾患群が適応症として採用されている。

早期開発の段階では薬剤の開発対象は成人悪性腫瘍と同様に、再発・難治例となる。しかし上記のとおり小児悪性固形腫瘍は希少疾患であり、更に再発・難治例は全体の20～30%程度であることから開発対象となる症例は著しく限られている。また、抗腫瘍薬に対する感受性における共通性から開発の早期では複数のがん種を組み入れて用量設定を行い、一定の安全性評価と有効性の探索が可能である。早期開発の対象例では、実地診療で受けられる承認薬による治療は既に終了している場合が多く、実際の新規薬剤開発は、このような再発・難治例で積極的に臨床試験を進め、適応が再発・難治例に限定であっても早い時期に臨床導入する意義は極めて大きい。

再発・難治例に承認された薬剤を新規発症患者に適応拡大する際には、それぞれの

がん種において有効性評価を行う必要があるが、この際も前臨床データや既存の海外データを十分に利用して可能な限り少数例のデータで迅速に申請パッケージを構築することを検討する必要がある。その際に、各疾患別の症例数が年間 100 例以下の発症しかないものについては、信頼できる背景データがあれば申請時に併せて提出することが望ましい。

(3) 脳腫瘍

脳腫瘍とは中枢神経系に発生する腫瘍の総称であり、組織型は多岐にわたる。成人と小児で、原発性脳腫瘍の組織型分布は大きく異なる。成人で最も頻度の高い高悪性度神経膠腫は小児では 10%程度、成人で 2 番目に多い髄膜腫は小児ではきわめてまれである。一方で、固形腫瘍と同様に、髄芽腫をはじめとする胎児性腫瘍や胚細胞腫瘍の比率が高いのが小児脳腫瘍の特徴といえる。

脳腫瘍は死亡率が高い腫瘍であり、集学的治療によって多くの小児腫瘍の死亡率が低下した先進国では、小児がんの部位別の死亡率が脳腫瘍で最も高くなった。とくに、主要な組織型でもある、びまん性脳幹グリオーマを含む高悪性度神経膠腫の長期生存率は 10%未満であり、それ以外にも AT/RT や ETANTR など治療法が全く確立しておらず、生存率が極めて低い稀な組織型の小児脳腫瘍も存在する。また、近年生存率が改善してきた髄芽腫についても再発例の治療は非常に困難である。

一部の小児脳腫瘍の治療が困難な理由はいくつか挙げられる。第一に正常の脳組織に接する腫瘍の完全摘出が実質的には不可能であること、腫瘍細胞に有効な放射線療法が、発達中の正常脳組織に与える悪影響が甚大であること、そして中枢神経系が自然に獲得した脳血管関門のため、血管内投与した抗腫瘍薬が中枢神経系に到達しにくいことがあげられる。

小児の造血器腫瘍や固形腫瘍に有効な薬剤は必ずしも脳腫瘍に対しては有効でないことは知られており、成人の悪性神経膠腫瘍で標準治療となった化学療法（テモゾロミド）が小児の悪性神経膠腫瘍では効果が乏しかった。

小児脳腫瘍においてもほかの小児がんと同様に、再発・難治例が、早期開発の主たる対象となるが、絶対的に予後不良で初期治療における標準的な化学療法が確立していない疾患である、びまん性脳幹グリオーマを含む高悪性度神経膠腫などにおいては、初期治療の段階から新規治療開発のための早期相試験の対象となることが、欧米では一般的である。

(4) 開発対象年齢について

開発対象疾患毎に罹患年齢のピークは異なる。小児ガイドランス上の薬物動態を同一とみなせる年齢区分について、罹患可能性のある年齢区分全部について薬物動態・安全性・有効性が検討されるのが理想である。しかし現実には発症数最大の急

性リンパ性白血病であっても、罹患ピークではない 13 歳以上、1 歳以下などは、年間発症数は全国でも、20～40 人程度と非常に少なく、治験参加施設のみでの年齢区分毎の検討は、通常の試験期間で実施することは困難である（例：13 歳以上の急性リンパ性白血病でも薬物動態試験に 2～4 年かかる）。そのため開発時は発症ピーク年齢を含む年齢区分のみでの開発を原則とする。承認後、他の年齢区分については、製造販売後調査による情報収集を行う。

(5) 開発対象疾患について

主要な固形腫瘍である横紋筋肉腫やユーイング肉腫などでも個別の疾患では、10 程度の治験実施施設で適格となる（早期開発の対象となる再発・難治例などの）症例数は 2 年で 5 人を超えないのが実態である。そのため毒性評価が中心の開発初期に疾患を特定するのはいたずらに時間がかかるのみとなる。また、小児期の肉腫や脳腫瘍、一部の造血器疾患についても、早期相試験内で少しでも情報が得られることは有用である。

したがって、同一に開発することが不適切と考えられる相当の理由がない場合、早期開発においてはがん種を特定せず、可能な限り、多くの疾患を含む小児悪性腫瘍として開発する（作用機序が特定の遺伝子変異やタンパク発現などの要素に依存する分子標的薬などの場合も、がん種を問わず、その要素を有する疾患を対象とする）。毒性における薬力学的アウトカムは、年齢や合併症の有無に依存するため、特に開発当初（第 I 相時、もしくは第 II 相のみで承認を目指す場合に登録開始から数～数十例）は可能な限り多くの疾患とし、有効性検討において特定の疾患を選択していく最適化の過程を経ることが望ましい。

(6) エビデンスに基づく開発戦略

小児がんについて、有効性等のエビデンスがない場合の開発戦略について、小児がん以外（成人がん、がん以外）のエビデンス（承認、承認以外の治療評価）がある場合とない場合で下表の様なケースが想定される。なお、「小児ガイダンス」の対象は①及び②のケースである。

小児がん以外のエビデンス						
成人がん有り			がん以外の疾患有り			なし
承認（国内）	承認（海外のみ）	承認以外の治療評価	承認（国内）	承認（海外のみ）	承認以外の治療評価	
①	①	③	②	②	③	③