

201427028A

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 千登世

平成 27(2015)年 3 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	5
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	
II. 分担研究報告	
1. 小児固形腫瘍に対する臨床評価法の確立	
小川 淳	23
2. 小児固形腫瘍に対する臨床評価法の確立	
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	33
4. 小児脳腫瘍に対する臨床評価法の確立	
寺島 慶太	37
5. 小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察	
吉村 健一	39
6. 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	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51
V. 研究者名簿	63

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-025)

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 科長

研究要旨

小児がんは希少疾患であるが、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ダンスの作成を目的とする。

平成24年度は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き、「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」の枠組みを検討し、骨子・素案の作成に入った。26年度は25年度に構成した素案に基づき、行政および医薬品医療機器総合機構との複数回の意見交換を経て、記載内容の再検討、具体的な文言の調整を行い、ガイダンス案を作成、2月、厚生労働省審査課へ提出した。今後行政での調整を経て、意見募集が行われる予定である。

また、調査過程において収集した資料、また、議論の過程において抽出された小児がんに対する薬剤開発における問題点等を、別途掲載した総合報告書を作成した。

■ 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 大阪市立総合医療センター
富澤 大輔 国立成育医療研究センター小児がんセンター血液腫瘍科
寺島 慶太 国立成育医療研究センター小児がんセンター脳神経腫瘍科
吉村 健一 金沢大学附属病院 先端医療開発センター
手良向 聡 京都府立医科大学大学院医学研究科

の原因の第一位であり、継続的な治療開発と新規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ダンス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、ガイダンス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。

B. 研究方法

【平成24年度】

A. 研究目的

小児がんは希少疾患であるが、5～14歳の病死

1. ガイダンス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ダンス」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ダンス」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ダンス」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) 希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ダンス案を作成し、行政等との意見交換を行い、ガイダンス案を完成する。その後、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、ガイダンスを完成する。

（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

25 年度に作成した素案およびその他追加収集した資料を基に班会議で議論を行い、ガイダンス案を作成した。また、具体的な文言につき行政および医薬品医療機器総合機構との意見交換を行い、記載事項についての調整を行った。ガイダンス（別紙にて添付）は 1. 緒言、2. 背景、3. 小児悪性腫瘍における開発戦略、4. 臨床試験、5. 薬物動態（PK）試験、6. 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験、7. その他の各項にて構成される。

1 の緒言においては、本ガイダンスの位置づけを示すとともに、25 年度に定めた定義に従い、本ガイダンスで述べる「小児悪性腫瘍」には、抗悪性腫瘍薬治療を必要とする組織学的良性腫瘍を含むすべての小児腫瘍を含めることとすることを記載した。

2 の背景においては（1）小児悪性腫瘍の疫学において、各分担研究者の調査による造血器腫瘍、固形腫瘍、脳腫瘍の疫学を記載するとともに、その希少性や年齢分布につき記載した。（2）小児悪性腫瘍の病態と小児の特性においては小児悪性腫瘍の薬剤感受性や再発後の治療経過等について疾患群毎に記載するとともに成人癌との相違についても記載した。（3）小児悪性腫瘍に関する薬剤の開発においては、望まれる小児での薬剤開発の方向性や開発開始時期につき記載した。

3 の小児悪性腫瘍における開発戦略においては、25 年度の疾患群別開発戦略を変更し、病態別の分類とし、小児に特有の悪性腫瘍（A 群）、および、病態が成人悪性腫瘍と同様の小児悪性腫瘍（B 群）の 2 群にカテゴリー分けを行い、それぞれのカテゴリーに適した戦略について検討し

た。小児特有のA群においては用量設定や安全性評価のみならず、個々のがん種ごとに評価することが原則である有効性評価において、複数のがん種（開発対象がん種）の患者を一つの集団と見做して、当該患者に対する有効性及び安全性を評価することができる条件につき検討し、これを記載した。また、病態が成人悪性腫瘍と同様のB群においては成人での情報の利用法や試験開始時期についての考え方、海外小児の薬物動態情報が利用できる場合の国内試験での用法用量の設定についての考え方を記載した。

4の臨床試験の項では、基本的には「抗悪ガイドライン」を踏襲するものであるものの、小児悪性腫瘍の希少性などの理由から、内部対照をおいた比較試験の実施が困難な場合の有効性評価方法としてとりうる可能性についての考え方を記載した。(1) 対象患者の年齢については、望ましい組み入れ患者の年齢につき、また、(2) 有効性の評価項目については、第II相試験における有効性の評価項目を設定、また、試験を計画する上での考え方を示すとともに、有効性の評価項目の検討を行う上での候補として、奏効割合、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）等が挙げられることを記載した。

5のPK試験の実施については、原則として、小児ガイダンスの「2.4.1 薬物動態」の項の記載を踏まえて計画することを記載した。

6の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の項では当該患者の有効性等の情報が不足した場合の注意事項につき記載した。医薬品医療機器総合機構より、医薬品リスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）についての助言をいただきこれを追記した。

7のその他の項には希少疾患である小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価において利用できる情報を収集するため、小児悪性腫瘍の疾患レジストリ構築を検討することが望ましいことを追記した。

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人程度という希少疾患である。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、小児がんに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、各疾患がきわめて希少で、致死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、小児がんに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ンス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、希少疾患用開発であることは必要不可欠である。極めて希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、希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、この目的に合致した疾患レジストリなどが必要かもしれない。

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ンス」を作成することであった。ガイドランスを作成し、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考えを示すことにより、小児試験の開始時期や計画等、開発戦略が再検討され、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。

一方で、本ガイドランス案作成の過程で、現行制度下での小児悪性腫瘍に対する薬剤開発の問題点も明らかとなった。企業の薬剤開発インセンティブの点において小児悪性腫瘍は成人悪性腫瘍と比較して圧倒的に不利であることは自明である。更に、従来の薬剤開発および承認は、原則として病

理的疾患名に基づいて行われていることが、極希少疾患である小児期に特有の悪性腫瘍に対する開発をより一層困難にしてきた。本ガイドランスはその解決の一助となることが期待されるが、更なる小児における薬剤開発の促進においては、米国における Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA, 1997) や Pediatric Research Equity Act (PREA, 2002)、欧州における Pediatric Regulation のような医薬品の承認申請を目指した開発を進める際に企業に小児開発を義務づける法制度を整備することが必要かもしれない。また、多くの分子標的薬が開発される時代となっていることから、一部の分子標的薬では日本国内の適応症にも必要な陽性分子名や遺伝子変異が記載され始めたように、薬剤によっては病理学的疾患名每ではなく、疾患メカニズムと薬剤作用機序に基づいた開発や適応取得が行われることも必要であると考えられる。

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研究班としてのガイドランス最終案を作成し、厚生労働省へ提出した。今後行政での調整を経て、意見募集が行われる予定である。

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

1 緒言

小児悪性腫瘍における薬剤開発は、原則として「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について（平成 17 年 11 月 1 日付け薬食審査発第 1101001 号、以下、「抗悪ガイドライン」）および「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について」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号、以下、「小児ガイダンス」）にしたがい実施されるべきである。本ガイダンスは、抗悪ガイドラインおよび小児ガイダンスを補完する位置付けとして、小児悪性腫瘍に対する臨床開発のための臨床試験の基本的考え方を示したものである。なお、本ガイダンスで述べる「小児悪性腫瘍」には、抗悪性腫瘍薬治療を必要とする組織学的良性腫瘍を含むすべての小児腫瘍を含めることとする。

小児悪性腫瘍には、小児特有の悪性腫瘍、又は、同じ疾患名であっても小児期に好発する、若しくは病態が小児と成人とで異なる悪性腫瘍があり、また、年間発症症例数が数十例以下の疾患も多く認められる。例えば年間の総患者数が 50 例未満の疾患群においては、片群 100 例を超える第 III 相試験の実施には、対象症例の全例が試験に参加すると仮定しても、症例集積だけで 4 年以上を要する。この状況を解決する方策として、海外との同時開発、国際共同試験での開発が望まれるが、既に海外開発が終了した薬剤等では国内のみでの開発とならざるを得ない。このような背景のもと、小児悪性腫瘍に対する欧米の標準治療薬剤が長期にわたり国内開発されていない実態を踏まえると、小児悪性腫瘍における臨床開発は喫緊の課題である。

2 背景

(1) 小児悪性腫瘍の疫学

2013 年に報告された「がんの統計'13」（公益財団法人 がん研究振興財団編）では、日本国内でのがん（悪性腫瘍）の罹患数は 2008 年で約 75 万人であった¹。このうち 20 歳未満の小児におけるがんの罹患数は 2615 人と報告されている。これはがん全体の 0.34% にすぎない。同様に、院内がん登録の全国集計データでも、がん全体に占める 20 歳未満発症のがんの割合は 0.55%、3107 人であった²。

小児悪性腫瘍の内訳は約半数を白血病や悪性リンパ腫をはじめとする造血器腫瘍が占めており、日本小児血液学会（現日本小児血液・がん学会）の疾患登録データによると、2008 年～2010 年の 3 年間で白血病は 2093 人（40.2%）、悪性リンパ腫は 452 人（8.7%）であった³。日本小児がん学会（現日本小児血液・がん学会）の疾患登録データによると、2008 年～2010 年の 3 年間で脳・脊髄腫瘍は 803 人（15.4%）、その他悪性固形腫瘍は 1861 人（35.7%）であり⁴、1、2、4 の資料より計算すると、小児の固形腫瘍と脳腫瘍

はすべて合わせても国内に発生するがん全体の 0.17-0.3%程度と推計される。しかし、小児固形腫瘍には成人のがんの発生臓器と同様、ほぼ全身の臓器由来の悪性腫瘍が含まれ、胎児性腫瘍や肉腫に大別されるものの、その組織型の種類は多彩である。個々の疾患の罹患数は、代表的な小児がんで、発生数も最多の固形腫瘍である神経芽腫でも年 150 人程度、神経芽腫以外の固形腫瘍では全てが年間 100 例未満であり、多くが年 50 例未満である⁴。同様に、脳腫瘍においても多種の組織型が含まれており、個々の組織型で年 100 例以上の罹患数の組織型はない⁵。

また、小児悪性腫瘍は疾患により小児の中でもその好発年齢が異なる。例えば、急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）は 2 歳～5 歳に発症のピークがあるが、急性骨髄性白血病（以下、「AML」）は 2 歳未満に小さな発症ピークがあるものの、その後は年齢とともにゆるやかに増加する。悪性リンパ腫は年齢とともに発症頻度が増加する。神経芽腫、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫などの胎児性腫瘍は 80%以上が 4 歳以下で発症するのに対し、ユーイング肉腫や骨肉腫の発症ピークは 10 代にある。横紋筋肉腫は全年齢で発症し得るが、5 歳以下では多くが胎児型横紋筋肉腫であるのに対し、10 代では胞巣型横紋筋肉腫が多くを占める。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^{3,4,5,6}。

一般に小児悪性腫瘍の予後は良好とされており、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細胞腫瘍の予後は良好であり 95%以上が治癒可能である^{7,8,9,10,11}。一方で ALL であっても早期再発例の 10 年生存率は造血細胞移植を行っても 20%程度であり、1 歳 6 ヶ月以上での発症で、転移を有する進行期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も 2 年生存率は 10%以下と極めて予後不良であり、新規治療の開発は急務であり、新薬導入への期待も極めて高い^{12,13,14,15}。

（2） 小児悪性腫瘍の病態と小児の特性

小児の悪性腫瘍の病態の一部は成人の悪性腫瘍とは異なることが知られている。成人の悪性固形腫瘍は多くが上皮性の癌であるが、小児の悪性固形腫瘍は薬剤感受性の高い胎児性腫瘍や肉腫が多く、大半は小児特有であるか或いは小児を発症ピークとしている。また同じ組織型が全身の様々な部位に発症するため、小児固形悪性腫瘍の分類は、成人の癌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¹⁶。発症時に遠隔転移を認める症例であっても、薬剤投与により、腫瘍の著明な縮小や消失が得られることも多く、治癒や長期生存が見込める症例も少なくない。また、再発例においても、再発後早期には化学療法の感受性は良好であることが多い。さらに、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症例が存在することも小児悪性固形腫瘍の特徴の一つであり、複数回再発症例においても有病ながらも長期に安定した状態が観察されることがある¹⁷。

一方、小児の造血器腫瘍のうちフィラデルフィア染色体陽性 ALL、AML、一部の悪性リンパ腫などは一般的に成人と共通の病態をもつ。これらの疾患は成人に発症ピークがあり、基本的には成人と同じ薬剤で治療可能な疾患群である。しかし、若年性骨髄単球性白血病やランゲルハンス細胞組織球症のように小児特有の疾患や、ダウン症等の先天性疾患を背景に発症した白血病や悪性リンパ腫などの場合には、その病態に特有の小児に特化した治療が行われる。また、通常の白血病や悪性リンパ腫であっても、ALLのように小児と成人とでは細胞遺伝学的背景によるサブタイプが異なり小児に発症ピークのある疾患群が含まれるが、このような場合も小児と成人とで異なる治療が行われる。

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り、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。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は小児を発症ピークとする組織型である。一方、成人を発症ピークとする組織型のうち、小児にも発症し成人と同じ病態を持つものもあり、例えば成人で最も頻度の高い高悪性度神経膠腫も小児では 10%程度認められている。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、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、抗腫瘍療法が発達途上の正常脳組織に与える悪影響が甚大であることなどが小児脳腫瘍の治療を困難にしている¹⁸。

薬物療法を行う上での小児の特性として、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るため、体表面積や体重換算での投与可能量・MTD は成人とほぼ同等であるものの、小児レジメンにて成人が治療した場合は 70%の患者が何らかの薬剤の減量を必要とするのに対し、小児では予定治療の完遂率や長期の継続投与の忍容性も高いことが知られている^{19,20}。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り、同一疾患に対する同じ治療が小児においてより有効である場合もあることも報告されている^{19,20}。

(3) 小児悪性腫瘍に関する薬剤の開発

小児悪性腫瘍は言うまでもなく致死的な疾患であり、新しい薬剤による治療の選択肢が増えることの意義は大きい。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、小児ガイドランスの 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いる。例えば、殺細胞性の薬剤のように効果の期待が特定のがん種によらない薬剤や、抗体医薬品のように特定の抗原を持つ複数の疾患で効果が期待されるような

薬剤では、成人に対する開発の早期段階から小児での検討がされることが望ましく、また、標的となるタンパクの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、当該標的分子の修飾を目的とした薬剤も国内の成人と同時開発、あるいは、海外での小児悪性腫瘍を対象とした開発時に国際共同試験として国内小児も対象とした開発を行うことが望ましい。

また、小児ガイダンスの「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」の項には、「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」と記載されていることから、当該理由から成人悪性腫瘍で開発が行われていないものの、小児悪性腫瘍に対して有効性が期待できる医薬品に該当する場合には初期段階から小児での開発を検討することが望ましい。

(4) まとめ

上記(1)から(3)の内容を踏まえ、抗悪ガイドラインを補完する位置付けとして、小児悪性腫瘍の特性に配慮した臨床評価方法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につながることが期待される。新規薬剤の開発においては、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、欧米と同時期又は先行して、同じ疾患群に対し欧米と同等の有効性、又は、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 小児悪性腫瘍における開発戦略

(1) 小児に特有の悪性腫瘍 (A群)

小児期に発症する造血器腫瘍の多くは、ALL、AML、悪性リンパ腫など、成人と同じ疾患名の腫瘍が多い。一方、疾患名が同じであっても、例えば小児のALLでは成人と比較して、高2倍体(1細胞あたりの染色体が50本を超える)や*ETV6-RUNX1*陽性例の割合が多く、*BCR-ABL1*陽性例が少ない、乳児(1歳未満)においては約80%に*MLL*遺伝子再構成を伴うなど、その細胞遺伝学的背景によるサブタイプが大きく異なり、成人とは病態が異なるため小児に特有の開発が必要になることがある²¹。更に、小児ALLにおいてはアスパラギナーゼ製剤が重要な薬剤であり治療レジメンにおいて多用されることなど、同じ疾患名であっても標準治療が成人と異なることも多く、小児に特化した開発が必要になる^{22,23}。若年性骨髄単球性白血病やランゲルハンス細胞組織球症、ダウン症など先天性疾患に伴う白血病のように、小児に特有の造血器悪性腫瘍に対しては、小児に特化した開発が必要となる^{24,25,26,27}。

小児期に発症する固形腫瘍は、非上皮性腫瘍が大半を占める点が大きな特徴であり、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。また、小児期に発症する

脳腫瘍の組織型の種類は多いが、神経上皮性腫瘍と胎児性腫瘍で大半を占める。これらの腫瘍の多くは成人での発症は稀であり、稀少疾患として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、髄芽腫等が含まれ、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抗腫瘍薬感受性を持つ。具体的にはアルキル化剤、植物性アルカロイド、アントラサイクリン系抗生物質、白金製剤が奏効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^{28,29,30,31,32}。

小児期に発症する神経上皮性腫瘍の多くは神経膠腫であるが、遺伝分子細胞学的に成人と小児の神経膠腫と性質が大きく異なり、成人神経膠腫で開発された薬剤やレジメンが、小児の神経膠腫で必ずしも有効ではない。小児の神経上皮性腫瘍の治療成績向上のためには小児に特化した治療開発が求められている³³。

成人悪性腫瘍においても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一つの臨床試験に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行われているように、A群においても用量設定や安全性評価を成人同様に複数の疾患群にて実施することは可能である。

有効性評価においては、個々のがん種ごとに有効性を評価することが原則ではあるが、先に述べた小児悪性腫瘍の特性から、以下に挙げるような条件をすべて満たす場合には、複数のがん種（以下、「開発対象がん種」）の患者を一つの集団と見做して、当該患者に対する有効性及び安全性を評価することができる。

- ① 開発予定の薬剤を用いた非臨床試験において、開発予定の複数のがん種に対して有効性が示唆されていること。
- ② 臨床評価にて共通に有効性が示されている薬剤又は治療が複数ある等、開発対象がん種間で治療体系に明らかな差異がなく標準的治療が同一であること 又は標準的治療がないこと。
- ③ 開発対象がん種間で、予測される予後等の病態に明らかな差異がないこと。

（2）病態が成人悪性腫瘍と同様の小児悪性腫瘍（B群）

小児悪性腫瘍のうち、成人と同じ疾患名を持ち、病態が成人と類似している悪性腫瘍においては、成人での発症率が高い等の理由により、成人を対象とした臨床試験が先行する場合が多い。B群においては、病態が成人と類似していること等を踏まえ、先行又は同時に実施された成人を対象として開発予定薬剤の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験成績が利用可能であることを前提として、小児に対する用法・用量並びに

忍容性及び安全性の検討を目的とした臨床試験を実施した上で、当該試験成績に基づき小児に対する有効性及び安全性を検討することができる。なお、小児に対する開発という観点からは、成人での開発を検討する段階で、小児も含めた試験を行うことについて検討することが推奨される。ただし、その場合は、成人と小児をまとめて同一試験内で評価することが可能か否か慎重に検討する必要がある。

なお、海外において、開発対象の小児の薬物動態（以下、「PK」）を検討した臨床試験が実施され、当該患者に対する用法・用量の情報が利用可能、かつ、成人において日本人と外国人との間で PK に明確な差異が認められていない場合、日本人小児患者を対象に臨床試験を実施する際には、海外における小児に対する用法・用量を参考に設定することは可能である。一方で、海外において、開発対象の小児の PK 及び用法・用量に関する情報がいずれも得られていない場合、又は、成人において PK の国内外差等が想定若しくは不明である場合、日本人小児患者を対象に、用法・用量等の探索を目的とした臨床試験を実施する必要がある。

4 臨床試験

小児悪性腫瘍の各疾患は、患者数が極めて限られていることから、早期開発において、複数種の小児悪性腫瘍（ただし、疾患による毒性の差異に留意する等して、除外すべき特段の理由を持つ疾患を除く）を対象に開発を行う等、できる限り多くの情報が得られるように臨床試験を計画することも一案である。抗悪ガイドラインで示されているとおり、臨床的有用性を明確に検証するためには第 III 相試験の実施が必要であるが、一方、疾患の希少性などの理由から、内部対照をおいた比較試験の実施が困難な場合には、試験の実施可能性を考慮した上で、疾患レジストリ、先行研究等のヒストリカルデータを参考とした第 II 相試験の実施を検討することは可能である。ただし、有効性の評価項目と試験デザインは密接に関連していることに留意してデザインを決定すべきである。また、いずれのデザインを用いるにしても、先行試験（例えば、成人における同一治療法の臨床試験、海外における臨床試験など）のデータを最大限活用すること、および試験中に蓄積された情報を効果的に用いる適応的デザインを採用することが有益な場合があるかもしれない。

(1) 対象患者の年齢について

小児患者の開発対象年齢については、発達生物学、発達薬理学等を考慮する必要がある。PK が同一と見做せる年齢区分ごとに PK、安全性及び有効性が検討されることが一般的であるが、PK の評価においては広い年齢層でのデータを収集し、年齢の影響を連続した共変量として解析する方がより適切なこともある（小児ガイダンスの「2.5 小児患者の年齢区分」の項参照）。

以上の状況を踏まえると、原則として、臨床試験の対象となる患者の年齢を幅広く設

定して臨床試験を実施することが望ましい。なお、上述の臨床試験の結果、特定の年齢層の小児患者が臨床試験に組み入れられなかったことで、当該患者の有効性等の情報が不足した場合には、必要に応じて、製造販売承認後に実施する製造販売後調査等により、当該情報の収集を行う等の対応が求められる。

(2) 有効性の評価項目について

有効性の評価項目については、抗悪ガイドラインに準拠すること。一般に、小児悪性腫瘍は、その患者数を考慮すると、第II相試験における有効性の評価項目として、臨床的意義の説明が可能となるよう適切な項目を設定し、適切な評価が可能となるような試験計画とすることがより重要となる。なお、有効性の評価項目の検討を行う上での候補として、奏効割合、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）等が挙げられる。ただし、第II相試験における有効性の評価項目として何れを用いたとしても、ICH-E10ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」において「1.3.5 外部対照（既存対照を含む）」、「1.5 分析感度」等で示された論点を考慮した上で、計画している評価に対して適切な水準の分析感度をもつか否かについて試験開始前に検討する必要がある。

5 PK 試験

PK 試験の実施については、原則として、小児ガイダンスの「2.4.1 薬物動態」の項の記載を踏まえて計画すること。

6 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験

複数のがん種の患者又は広い年齢層の患者を対象に臨床試験を実施した場合であって、特定の患者が臨床試験に組み入れられなかったことで、当該患者の有効性等の情報が不足した場合には、必要に応じて、当該情報の収集を行う目的で調査又は新たな臨床試験を実施すること。当該調査又は臨床試験は、各々製造販売後調査又は製造販売後臨床試験として実施される場合もある。

なお、医薬品の安全性を確保するためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要であり、小児悪性腫瘍に対する薬剤の開発においても、医薬品リスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）を作成し、製造販売後の安全対策の充実・強化を図る必要がある。

7 その他

希少疾患である小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価において利用できる情報を収集するため、小児悪性腫瘍の疾患レジストリ構築を検討することが望ましい。

文献

1. 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計' 13.
2. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん診療連携拠点病院院内がん登録 2011 年全国集計報告書. 平成 25 年 7 月.
3. 日本小児血液・がん学会ホームページ. (旧) 日本小児血液学会疾患登録「小児期に発症する血液疾患に関する疫学研究」血液腫瘍集計結果
http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/ketsueki.pdf.
4. 日本小児血液・がん学会ホームページ. (旧) 日本小児がん学会「小児がん全数把握登録事業」固形腫瘍集計結果
http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/kokei.pdf.
5. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2014) 13th Edition. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54(Supplement).
6. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *International journal of hematology*. Jul 2013;98(1):74-88.
7. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. Feb 2010;24(2):265-284.
8. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*. Feb 2010;24(2):383-396.
9. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 20 2009;27(24):4007-4013.
10. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 2000;18(1):18-26.
11. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatric blood & cancer*. Jul 15 2010;55(1):42-46.
12. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification

- and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 10 2010;28(14):2339-2347.
13. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1 2009;27(7):1007-1013.
 14. London WB, Castel V, Monclair T, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 20 2011;29(24):3286-3292.
 15. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro-oncology*. Mar 2011;13(3):317-323.
 16. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. Apr 1 2005;103(7):1457-1467.
 17. Zapletalova D, Andre N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249-260.
 18. Crawford J. Childhood brain tumors. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. Feb 2013;34(2):63-78.
 19. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 1 2011;29(4):386-391.
 20. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood cancer journal*. 2014;4:e252.
 21. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*. Apr 8 2004;350(15):1535-1548.
 22. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. May 1 2008;111(9):4477-4489.
 23. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with

- hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 2000;18(3):547-561.
24. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. Jun 20 2013;121(25):5006-5014.
 25. Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Weiss B, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. *Leukemia research*. Mar 2009;33(3):355-362.
 26. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. Jan 2 2014;123(1):70-77.
 27. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 1 2007;25(34):5442-5447.
 28. Brian H. Kushner MPL, Mary Ann Bonilla, Karen Lindsley, Nancy Rosenfield, Samuel Yeh,, Janie Eddy WLG, Glenn Heller, and Nai-Kong V. Cheung. Highly Effective Induction Therapy for Stage 4 Neuroblastoma in Children Over 1 Year of Age. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2607-2613.
 29. Debra L. Friedman BH, Carol L. Shields, Jerry A. Shields, Michael Needle, David Miller,, Greta R. Bunin aATM. Chemoreduction and Local Ophthalmic Therapy for Intraocular Retinoblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(1):12-17.
 30. Jorge A. Ortega MDK, Joel E. Haas, Denis R. King, Arthur R. Ablin, John J. Quinn,, James Feusner JRC, David A. Lloyd, Joel Cherlow, and G. Denman Hammond. Effective Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatoblastoma With Cisplatin and Continuous Infusion Doxorubicin Chemotherapy: A Report From the Childrens Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(12):2167-2176.
 31. J. Russell Geyer RS, Mark Jennings, James M. Boyett, Richard A. Axtell, David Breiger,, Emmett Broxson BD, Jonathan L. Finlay, Joel W. Goldwein, Linda A. Heier,, Dennis Johnson CM, Douglas C. Miller, Roger Packer, Diane Puccetti, Jerilynn Radcliffe,, May Lin Tao aTS-M. Multiagent Chemotherapy and Deferred

Radiotherapy in Infants With Malignant Brain Tumors: A Report From the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7621-7631.

32. Oberlin O, Rey A, Lyden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 10 2008;26(14):2384-2389.
33. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Frontiers in oncology*. 2012;2:105.

II. 分担研究報告

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)
分担研究報告書

「小児固形腫瘍の臨床評価法の確立」

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科部長

研究要旨

小児固形腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児固形腫瘍への新規薬剤の導入を促進する目的で、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」、および「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」を基礎資料とし、『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』に盛り込むべき内容の内、主に小児固形腫瘍に関する検討を行い班会議内で議論を行った後ガイダンスに反映した。

A. 研究目的

成人領域の悪性腫瘍とは異なる背景と性質をもつ小児固形腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児固形腫瘍への新規薬剤の導入を促進し、小児固形腫瘍の治療成績改善を通して国民福祉に寄与する。

B. 研究方法

1. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号）」、および「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 12 月 15 日医薬審第 1334 号）」を基礎資料とし、更に胎児性腫瘍、肉腫、胚細胞性腫瘍の生物学的特質・共通点を検討し小児悪性固形腫瘍に対す

る抗悪性腫瘍薬の臨床評価に際して留意すべき事項を抽出する。

2. 上記 1. で検討した資料を基に、小児固形腫瘍の開発について素案を作成し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ダンス」を作成するための準備を行う。

(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. 『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の