

臨床評価方法に関するガイドンス』に盛り込むべき内容を検討するにあたって、胎児性腫瘍、肉腫及び胚細胞性腫瘍の病理学的特性を検討した。同時に上記に分類される小児固形腫瘍の標準的化学療法を調査してその共通点を明らかにした。

2. 上記1. およびその他資料を基に班会議で議論を行った結果、小児固形腫瘍とくに胎児性腫瘍や肉腫においては異なる疾患でも類似の抗腫瘍薬感受性を持っており（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）、早期開発段階において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との結論となった。また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、小児固形腫瘍の特性から、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と合意した。

- 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。

D. 考察

小児がんは、成人領域の悪性腫瘍とは生物学的特性として異なるのみならず、発症例数が極めて少なく、治療開発が困難である。このため、抗悪性腫瘍薬の開発を考える場合に小児用開発であること希少疾患用開発であることに加えて小児固形腫瘍の生物学的特質・共通点に着眼する必要性があった。

本研究の最終目標は、「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ンス」を作成することであり、本年度はその完成をみた。本ガイドンスによって、小児固形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と考えられる。

E. 結論

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、『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ンス』に盛り込むべき内容の策定のため小児固形腫瘍の生物学的特性および標準化学療法の特性を検討した。その結果もとに原案を作成し班会議内で議論を行ないガイドンスに反映した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(雑誌論文)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

「小児固形腫瘍に対する臨床評価法の確立」

研究分担者 米田 光宏 大阪市立総合医療センター 小児外科部長

研究要旨

小児がん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がん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』を作成するための研究を行った。ガイダンス作成のための基礎研究として、本邦における主な小児悪性固形腫瘍のうち胎児性腫瘍における新規薬剤や臨床試験の現況について資料を作成し班会議内で議論を行った。

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がん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がんへの新規薬剤の導入を促進し、小児がんの治療成績改善を通して国民福祉に寄与する。

評価法確立のための資料として、小児悪性固形腫瘍のうち胎児性腫瘍における新規薬剤や臨床試験の現況を調査した。

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）」を基礎資料として、小児悪性固形腫瘍のうち代表的疾患である神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫等胎児性腫瘍を対象として、小児悪性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. 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービスに掲載されている、「公的会議で取り上げられた国内未承認薬の情報（領域疾患別）」
http://ganjoho.jp/professional/med_info/drug/index2.html や現在国内で行われている胎児性腫瘍を対象とした臨床研究等より小児領域の臨床試験を探索し、掲載されている小児胎児性腫瘍についての新規治療薬の現況を調査する。

3. 上記 2. 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」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. 肝芽腫

チオ硫酸ナトリウム (STS) は、抗がん剤として用いられるシスプラチンによる聴力障害を低減させるというエビデンスが 2009 年にヨーロッパから報告された¹⁾。この臨床試験は 1998 年～2006 年の間に行われたものである。STS はシアンおよびシアン化合物とヒ素剤に対する解毒剤として本邦でも薬剤承認を受けているが、小児に対してシスプラチンの副作用軽減としての適応はとれていない。日本小児肝がんスタディグループ (JPLT) では、国際共同試験として「シスプラチン単剤による化学療法を受ける標準リスク肝芽腫患者の内耳神経毒性軽減のためのチオ硫酸ナトリウム (STS) の有効性を検討する多施設共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験」が 2010 年から行われている。

2. 腎芽腫

腎芽腫については、本邦で日本ウィルス腫瘍スタディグループ (JWiTS) が組織され臨床研究が行われているが、現在、未承認

薬剤を含めたプロトコールは行われていない。また、小児がん診療ガイドラインに未承認薬は記載されていない。

3. 神経芽腫

① 13-cis レチノイン酸

Isotretinoin は神経芽腫に対し分化誘導効果が認められることから、以前より欧米でプロトコール治療の一環として使用されており、一定の効果が報告されている^{2, 3)}。厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議でも取り上げられているが、現在神経芽腫に対しては、米、英、独、仏いずれにおいても薬事承認は得られていないため、開発は難しい状況である。ただし、国内でも症例報告として投与例が多く報告されており、小児がん診療ガイドライン⁴⁾にも有効性が示唆されているという記載がある。国外では難治性結節性蕁麻疹に対し適応あり販売されていることから、個人輸入して使用されているのが実情である。高リスク神経芽腫の生存率は 40%前後と極めて予後不良であり、患児の予後改善に寄与するとされる本薬剤の承認が望まれている。

② WT1 ペプチドワクチン

小児骨・軟部腫瘍とともに神経芽腫を対象として、「小児悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドワクチンによる免疫療法の第 I・II 相臨床試験」が行われている。WT1 は腎芽腫の癌抑制遺伝子として発見されたが、その後さまざまな腫瘍において癌遺伝子としての性格も持つことが判明した。この WT1 を標的としたペプチドワクチンが大阪大学で開発され、小児がん領域でも

使用され、一定の効果を得たとする報告がある^{5,6)}。現在も大阪大学を中心に臨床試験が継続されている。

③ Perifosine

「再発又は治療不応性の神経芽腫患者を対象とした YHI-1003 の第 I 相臨床試験」が 2013 年 5 月から行われている。Perfosine は Akt signaling pathway inhibitor⁷⁾で、in vitro での神経芽腫細胞増殖抑制効果が示されている。海外では、米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center において再発小児固形腫瘍患児 9 名に最初の第 I 相試験が行われた。Perfosine 単独投与によって 2 例の再発神経芽腫患児が、9 ヶ月間 stable disease の状態を保ち、安全性と一定の効果が示されている。また、同じく米国内で perifosine と mTOR inhibitor である temsirolimus を併用した再発症に固形腫瘍患児を対象とした第 I 相試験も行われている。

4. 小児悪性腫瘍全般

① GPC3 ワクチン

小児悪性腫瘍全体を対象として、「小児がんに対する GPC3 ワクチン第 I 相試験」が行われている。GPC3 は細胞膜表面上に存在する約 60kDa の糖たんぱく質で、HLA-24 (A*2402) 拘束性のペプチド (298 番目から 306 番目までの 9 アミノ酸からなるペプチド) と HLA-A2 (A*0201) 拘束性のペプチド (144 番目から 152 番目までの 9 アミノ酸からなるペプチド) が GPC3 に対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導できる。国内ではすでに肝細胞癌に対する有効性

が示されている⁸⁾。選択基準としては、1. 治癒の見込めない、白血病を除く小児悪性腫瘍患者。2. 腫瘍組織に GPC3 の発現が確認されている。3. 年齢が生後 1 歳以上 20 歳未満。4. ECOG Performance Status (PS) が 0-2 の患者 5. 主要臓器の機能が十分に保持されている。6. がんに対する前治療の最終投与日から 4 週間以上経過している。7. HLA タイピング検査により HLA-A*24:02、02:01、02:06、02:07 のいずれかが陽性となっている。

5. 上記 1. およびその他資料を基に班会議で議論を行った結果、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、などについて検討を行い、ガイダンスの原案を作成、行政側との意見交換も行われた。

D. 考察

小児がんは、成人領域の悪性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。このため、小児用開発であること、希少疾患用開発であること、さらには薬剤上市後の企業戦略まで加味すると、小児の抗悪性腫瘍薬開発は、極めて困難な状況にあると言える。

新規薬剤の臨床試験は、その初期段階において再発難治例が対象となることが多いと予想される。本研究班の平成 24 年度分担研究において、小児悪性固形腫瘍の国内における推定年間発症例数および再発・難治例の国内における推定年間発症例数を検討したが、最も

多数例である神経芽腫においても年間発症数150例強、難治例は40例強で、他の疾患において年間発症数は何れも二桁以下であった。このような稀少疾患においては、十分な数の臨床試験の対象症例をリクルートするのは極めて難しいと考えられた。より稀少な疾患においては、国際共同研究による薬剤開発も選択肢とせざるを得ない可能性がある。肝芽腫を対象として、JPLTが先駆けて国際共同研究を行っており、今後の成果が期待できる。

ただし、高リスク神経芽腫におけるレチノイン酸のように、海外ではほとんどのプロトコルで使われており、ガイドラインにも収載されている薬剤が国内承認されていないケースがある。実際にご両親ご家族からの強い希望で個人輸入によって入手、使用している事例もある。こうした問題が少しでも解決されることが望まれる。

本研究の最終目標である、「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」を作成することは上記のような問題を解決するために重要な作業である。本分担研究では実際に海外での小児がんに対する抗悪性腫瘍薬開発の具体例について資料収集を行い、これを1つのモデルとして検討し、わが国の実情も加味した形でこの目標達成に向けて寄与することを図った。優れたガイドランスの作成によって、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、企業による薬剤開発が積極的に行われることが切望される。

E. 結論

小児がん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がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、『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』作成のための基礎研究として、小児悪性固形腫瘍のうち胎児性腫瘍における新規薬剤や臨床試験の現況を調査した。何れの臨床試験においても対象となる患者数が限られており、臨床試験の進捗状況は思わしくないことが判明した。これは、薬剤開発にとって根本的な問題と考えられ、対応策について班会議内で議論を行った。これらを考慮して、ガイドランスの原案作成を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(著書)

1. 米田光宏, 42. 仙尾部奇形腫：福澤正洋監修. 窪田昭男, 中村哲郎, 臼井規朗編. *小児外科診療ハンドブック～実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント～*. 大阪市：医薬ジャーナル社；2014. p. 463-470.
2. 米田光宏, 38. 神経芽腫：福澤正洋監修. 窪田昭男, 中村哲郎, 臼井規朗編. *小児外科診療ハンドブック～実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント～*. 大阪市：医薬ジャーナル社；2014. p. 430-437.

(学会発表)

1. A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS Advances in Neuroblastoma Research 2014, Cologne, Germany, 2014
2. Akihiro Yoneda, Hideki Soh, Yuko Tazuke, Hiroaki Yamanaka, Motonari Nomura, Koich Deguchi, Rei Matsuura, Maho Satoh, Masami Inoue, Hiroyuki Kitajima, Masanori Nishikawa, Makoto Takeuchi, Masahiro Fukuzawa . HEPATOBLASTOMA ASSOCIATED WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT - HAS THE INCIDENCE BEEN DECREASED OVER THE PAST DECADE?. EUPSA (15), Dublin, Ireland、2014
3. A. Yoneda, T. Tajiri, T. Iehara, M. Kitamura, A. Nakazawa, H. Takahashi, T. Takimoto, A. Nakagawara) . CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFS) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). SIOP (46), Toronto, Canada、2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al: Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. N Engl J Med 361:1662-1670, 2009
- 2) 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. J Clin Oncol 27:1007-1013, 2009
- 3) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 341:1165-1173, 1999
- 4) 神経芽腫, 日本小児がん学会編: 小児がん診療ガイドライン, 金原出版, 2011, pp 203-253
- 5) Ohta H, Hashii Y, Yoneda A, et al: WT1 (Wilms tumor 1) peptide immunotherapy for childhood rhabdomyosarcoma: a case report. Pediatr Hematol Oncol 26:74-83, 2009
- 6) 澤田明久, 井上雅美, 近藤統, 他: 小児がんに対する WT1 ペプチドによるワクチン療法. 小児がん 46:6-16, 2009
- 7) Sun W, Modak S: Emerging treatment options for the treatment of neuroblastoma: potential role of

perifosine. OncoTargets and therapy
5:21-29, 2012

8) Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D,
et al: Phase I trial of a glypican-3-derived
peptide vaccine for advanced
hepatocellular carcinoma: immunologic
evidence and potential for improving
overall survival. Clin Cancer Res
18:3686-3696, 2012

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

「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」

研究分担者 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 医長

研究要旨

小児がん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がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、『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』の作成を行った。「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」を担当し、小児造血器腫瘍における年間発症患者数の調査、開発戦略および臨床試験デザインについて提言を行い、素案を作成した。これを基に、ガイダンス完成に向けて班会議内で議論を行った。

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がん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がんへの新規薬剤の導入を促進し、小児がん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）」、「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）」、「日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下 ICH とする）-E5：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」、「ICH -E11：小児集団における医薬品の臨床試験

に関するガイドライン」を基礎資料とした。

また、小児造血器腫瘍の本邦における年間発症数については、日本小児血液・がん学会の疾患登録データ（Horibe K. Int J Hematol 2013; 98: 74-88）を用いて算出した。更に海外における小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の開発における具体例（ソラフェニブ）について資料を収集・検討し、これを開発モデルの一つとして、小児悪性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した。

2. 上記 1. で作成した資料を基に、『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「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」を担当して素案を作成した。班会議において検討を加え、最終的にガイダンスを完成させた。

(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

- 『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を検討するにあたって、小児がんにおける新規抗悪性腫瘍剤開発の 1 つのモデルとして、ソラフェニブを海外における実例の 1 つとして資料を収集・検討した。
- 上記 1. およびその他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。この際、行政側とも意見交換を行った。ガイダンス案は 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. その他の各項からなる。特に開発戦略について、(1) 小児に特有の悪性腫瘍 (A 群)、(2) 病態が成人悪性腫瘍と同様の小児悪性腫瘍 (B 群) と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。臨床試験デザインについては、抗悪ガイドラインを踏襲しつつも、小児悪性腫瘍の希少性を考慮して、複数種の小児悪性腫瘍を対象とすること、疾患レジストリや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、製造販売後調査や臨床試験の活用などを提言に盛り込んだ。

D. 考察

小児がんは、成人領域の悪性腫瘍とは生物学

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。このため、抗悪性腫瘍薬の開発を考える場合に、小児用開発であること、希少疾患用開発であること、さらには薬剤上市後の企業戦略まで加味すると、極めて難しい応用問題であることは間違いない。

本研究の最終目標は、『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ダンス』の作成であり、本分担研究では実際に海外での小児がんに対する抗悪性腫瘍薬開発の具体例について資料収集を行い、これを 1 つのモデルとして検討し、わが国の実情も加味した形で小児造血器腫瘍における開発戦略と臨床試験デザインについての提言をまとめて、ガイダンス案を作成した。優れたガイダンスの作成によって、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と考えられる。

一方で、本ガイダ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浮き彫りになった。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、これまで薬剤開発および承認は、原則として病理学的疾患名に基づいて行われており、特に小児期に特有の悪性腫瘍に対する開発はその希少性故に一層不利な状況にある。本ガイダンスはその隙間を埋めるものではあるが、根本的な解決には、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 のような企業に医薬品の承認申請を目指した開発を進める際の小児開発を義務づける法制度を整備すること、更に、従来の病理学的疾患名ではなく、疾患メカニズムと薬剤作用機序に基づいた開発や承認が行われることが望ましいと考えられる。特に分子標的治療薬の開発には後者の視点が小児開発を進める上で、非常に重要である。

E. 結論

小児がん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がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」を担当し、『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』素案を作成し、班会議内で議論を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(雑誌論文)

本研究に関する雑誌論文の発表はなし

(学会発表)

本研究に関する学会発表はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

「小児脳腫瘍に対する臨床評価法の確立」

研究分担者 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医長(代理)

研究要旨

小児脳腫瘍は小児がんの中で発生組織別には 2 番目に多い腫瘍である一方で、組織型が多岐にわたり、解剖学的な特性を有する。その特性に合わせた、臨床評価方法について分析し、適正かつ効率的な抗悪性腫瘍剤の開発と導入を行うための方法論について、考察した。

A：研究目的

小児がんには、小児特有の悪性腫瘍、同じ疾患名であっても病態が小児と成人とで異なる悪性腫瘍があり、成人の悪性腫瘍に比べて、著しく発生頻度が低い。そのような小児がんのなかでも、脳腫瘍は同一臓器に起こる腫瘍の種類が多い点と、血液脳関門などの特殊な環境に発生する腫瘍であるために、その臨床評価・治療開発において特殊性が認められる。本研究は、「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ンス」の作成を主眼とし、その内容に脳腫瘍における開発戦略を盛り込むことである。

B：研究方法

これまでの小児脳腫瘍の臨床評価・治療開発の歴史、とくにこの分野で進んでいる欧米での歴史を分析し、分担研究者の経験を踏まえて、日本の制度において小児脳腫瘍の臨床評価・治療開発を行う方法について、考察した。

C：研究結果

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。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。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%)であった。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。そのため、生存率が90%を超える組織型がある一方で、脳幹部神経膠腫の2年生存率は10%以下と極めて予後不良である。

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。一方で、髄芽腫をはじめとする胎児性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選択となる。

D：考察

小児脳腫瘍には特殊性もある一方で、類似する他の複数の小児固形腫瘍と、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は妥当であると思われる。

また、成人では治療開発が活発に行われている神経上皮性腫瘍については、小児の神経上皮性腫瘍の治療成績向上のためには、遺伝分子細胞学的な特性の違いを考慮すると、小児に特化した治療開発が求められる。さらに、小児と成人にまたがって、発生ピークがある、中枢系神経胚細胞腫瘍などは、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が多い。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であろう。

E：結論

小児脳腫瘍の臨床開発においては、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準拠することを大前提にする一方で、小児脳腫瘍の特性に配慮した臨床評価方法を定めて、適正かつ効率的な抗悪性腫瘍剤の開発と導入を行う必要がある。

F：参考文献

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.

Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2014) 13th Edition. Neurologia medico-chirurgica. 2014;54(Supplement).

Crawford J. Childhood brain tumors. Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics. Feb 2013;34(2):63-78.

G：研究発表

寺島慶太 臓器別シンポジウム 13.中枢神経系悪性腫瘍治療戦略のUp to Date「頭蓋内胚細胞腫瘍系腫瘍の新知見」, 第52回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 8/28-30/2014

寺島慶太 「世界の臨床試験の動向：COGとSIOPを中心に」 第1回小児脳腫瘍研究会, 大阪, 3/29/2014

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

小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察

研究分担者 吉村 健一 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授

研究要旨

本分担研究では、小児がんの薬剤開発を行う際の臨床試験デザインについて、疾患の希少性などの状況を考慮した上での統計学的考察に関する研究を行った。具体的には、1) 有効性の評価項目、2) デザインにおける統計的考慮点、3) 承認申請を目的とする臨床試験で達成すべき評価、のそれぞれの点において、本研究班で作成中の「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について、統計的観点から検討を行った。その結果、全生存期間に限らず、無増悪生存期間、無イベント生存期間に関する記述も本ガイダンスに含めるべきであること、適応的な接近法を含む第 II 相のデザイン上の工夫についても含めるべきであること、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の重要性が挙げられた。

A. 研究目的

小児がんの薬剤開発を行う際の臨床試験デザインについて統計学的考察を行う。

本年度は、昨年度までの整理に基づき、「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（以下、本ガイダンス）」に盛り込むべき内容について、統計的観点から整理し、検討を行う。

B. 研究方法

本ガイダンスに盛り込むべき内容について、統計的観点から以下の点について整理し、検討を行った。

1) 有効性の評価項目について

2) デザインにおける統計的考慮点について

3) 承認申請を目的とする臨床試験で達成すべき評価について

なお、その際には「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」)との関連についても整理する。

(倫理面への配慮)

臨床試験のデザインに関する検討に際しては、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

C. 研究結果

1) 有効性の評価項目について

「抗悪ガイドライン」では、第 II 相の評価項目として腫瘍縮小効果、第 III 相では生存率、生存期間等、症状緩和効果や QOL 等が具体的に例示されている。無増悪生存期間、無イベント生存期間などは生存期間等に含まれると解釈可能であるが、小児においては相に限らず無増悪生存期間、無イベント生存期間が全生存期間よりも妥当な評価項目になる場合がある。このため、全生存期間だけではなく、無増悪生存期間、無イベント生存期間に関する記述も本ガイドランスに含めることは意義があると考えられる。

また、「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」という記載を本ガイドランスに含めるべきかについても検討したが、必須ではないと考えられた。その理由として、i) 抗悪ガイドラインでは第 II 相と第 III 相に分けて記載されている。本ガイドラインで実施される小児臨床試験のほとんどが第 II 相相当になると考えられるが、抗悪ガイドラインの第 II 相部分では「臨床的意義のある治療効果」という表現になっている、及び ii) そもそも本ガイドランスの「抗悪ガイドライン」に対する位置づけから、あえてこの節だけに強調して書く必要性が認められないことの 2 点が挙げられた。

以上の検討に基づき、例えば以下のような記載が本ガイドランスに必要であると考えた。

有効性の評価項目の検討を行う上で候補として、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。

2) デザインにおける統計的考慮点について

本ガイドランスの策定にあたっては、緒言およびその他の箇所、小児悪性腫瘍の各疾患の患者数が極めて限られているという状況 (希少性) に言及すべきとの臨床的な前提が存在していた。この前提に基づいてデザイン上の統計的考慮点を整理すると、主要癌等では一般的な検証的試験 (第 III 相) のみだけではなく、その前段階となる第 II 相のデザイン上の工夫についても本ガイドランスで言及すべきであると考えた。従って、例えば以下の様な記載が本ガイドランスに必要と考えた。

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。一定の検証的結果を得るためにはランダム化対照試験が最良のデザインであるが、疾患の希少性などの理由からその実施が

困難な場合には、疾患レジストリまたは先行研究データをヒストリカル対照とした単群試験として実施することを検討すべきである。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、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。

特に、下線部のような記載を追加することにより、デザイン上の統計的考慮点について、開発者に対して何らかのガイドを提供することが必要と考えた。なお、「抗悪ガイドライン」では、第 II 相は単群試験しか許容しない記載であり、適応的デザインに関する言及もなく、この観点からの記述が明らかに不足している。このことから、本ガイドで第 II 相のデザイン上の工夫について記載することは不可欠であると考えた。なお、下線部に示される「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」として、現状有望なものはベイズ流のデザインである。その理論的性能、限界についても既に多くの報告があり、実用に耐えうる水準を提供可能な方法は数多く存在している。

3) 承認申請を目的とする臨床試験で達成すべき評価について

「抗悪ガイドライン」の「III-3 承認申請時の第 III 相試験成績の提出」では、以下のような記載がある。

また、第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第 III 相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。

この部分に関して、「抗悪ガイドライン」に従った形で、本ガイドラインにおいては、希少性のある小児悪性腫瘍の各疾患において、具体的に何をもって臨床的有用性を推測させる相当の理由とするかを整理すべきであると考えた。従って、例えば以下のような記載が本ガイドラインに必要であると考えた。

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。

D. 考察

本分担研究では、小児がんの薬剤開発における臨床試験デザインに関して、希少性などの状況を考慮した上で、統計学的考察を行った。今後も検討を深めていく上では、小児悪性腫瘍の各疾患の患者数が極めて限られている事情を考慮し、また標準的治療が限定されていることにより医療的ニーズが高いことを念頭におく必要がある。「抗悪ガイドライン」の記述をそのまま記載するのではなく、本分担研究で示したように、より具体的な内容について記載すべきであると考えた。それにより、社会的ニーズが高いと考えられる小児悪性腫瘍薬の臨床開発の加速化に大きく貢献できると考える。

E. 結論

小児がんの薬剤開発における臨床試験デザインに関して、統計学的考察を行った。特に、1)有効性の評価項目、2)デザインにおける統計的考慮点、3)承認申請を目的とする臨床試験で達成すべき評価、のそれぞれの点において、本研究班で作成中のガイドランスに具体的に盛り込むべき内容について、統計的観点から検討を行った。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

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

「小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察」

研究分担者 手良向 聡 京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学教室 教授

研究要旨： 小児がんなどの希少疾病に対する臨床試験の多くは、生存時間または2値反応をエンドポイントとした単群試験である。私たちはベイズ流適応的デザイン（予測標本サイズ選択デザイン、PSSD: predictive sample size selection design）の拡張版を提案した。このデザインは、無効または安全性による試験早期中止のための中間モニタリングを許容し、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして有用である。

A. 研究目的

本研究の目的は、2値エンドポイントを伴う単群臨床試験において、有効性と安全性を同時にモニタリングする効率的かつ柔軟性の高い臨床試験デザインを提案することである。

B. 研究方法

2種類の事前分布（デザイン事前分布、解析事前分布）を用いるベイズ流の方法により、試験開始前に標本サイズを決定する。その際、臨床的デザイン事前分布に加えて、懐疑的デザイン事前分布を用いて、2つの標本サイズ（ N および N_{max} ）を決定する。試験開始後、中間モニタリングを行い、効果発現確率が低い場合は無効中止を行い、必要に応じて標本サイズの選択（ N または N_{max} ）を行う。中間モニタリングおよび標本サイズの選択には、解析事前分布に基づくベイズ流予測確率を用いる。また、有効性に加えて安全性を同時に（より頻回に）モニタリングすることも可能である。

C. 研究結果

シミュレーション研究により、頻度論的な動作特性を確認したところ、多くの状況において、第I種、第II種の過誤確率をそれほど増大させることなく、期待標本サイズを減少させることが示された。また、安全性モニタリングを加えた拡張版デザインでは、検出力を大きく低下させることなく、有効性の劣る、または安全性に問題のある治療を早期に中止させることが可能であった。

D. 考察

提案したデザインは、標本サイズ決定における不確実性を考慮して、試験途中で標本サイズを見直すという適応型デザインである。また、有効性と安全性を同時にモニタリングすることも可能であり、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして有用と考える。

E. 結論

今後、本デザインを実際の臨床試験に適用し、その有用性について実地で検証していく必要がある。

G. 研究発表

(雑誌発表)

1. 手良向聡. 臨床試験デザイン. 京都府立医科大学雑誌 2014;123:769-777.

(学会発表)

1. 手良向聡. ベイズ流標本サイズ設定. 医学統計研究会特定主題シンポジウム2015「臨床評価におけるBayes流接近法」(東京). 2015.2.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表