

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. 資料と検討過程から抽出された問題点

## 小児がんの疫学

大阪市立総合医療センター 小児外科 米田光宏

### 1) 小児がんの稀少性

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<sup>1</sup>。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2012年全国集計データ<sup>2</sup>では、20歳未満症例登録数は3329人、このうち新規発症数に相当する拠点病院で初回治療を受けた症例に限ると、2414人であった。拠点病院で初回治療を受けた症例の全年齢にわたる総数は、497,725人であることから、小児がん症例は全体の0.49%を占めるのみとなる。

### 2) 小児がん登録の問題

前述した国立がん研究センターがん対策情報センターがまとめている院内がん登録の対象となる施設は、全国397（2013年9月時点）のがん診療連携拠点病院である。しかしながら、がん診療連携拠点病院には、小児病院は含まれていない。したがってこのがん登録データには、全国で15指定された小児がん拠点病院のうち、埼玉県立小児医療センター、神奈川県立こども医療センター、成育医療研究センター、都立小児総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫県立こども病院といった症例数の多い6つのこども病院からのデータが収集されていない。また、小児血液・がん学会で認定された研修施設100施設中、20施設はがん診療連携拠点病院に含まれていない。このように、成人を主体としたがん登録システムでは、小児がんの正しい疫学データを得ることが難しい状況がある。

小児がんに特化した登録制度としては、学会による登録制度がある。造血器腫瘍と固形腫瘍を合わせた小児がん全体の登録システムとしては、小児血液・がん学会が行っている疾患登録制度がある。まとまったデータとしては2008年以降の症例のみであるが、小児血液・がん専門医制度とリンクしているため、学会認定研修施設からはほぼ全例が登録されていると思われる。また、小児外科学会の「小児の外科的悪性腫瘍」登録制度がある。これは主に固形腫瘍を対象としているが、1971年から継続して行われており、継続的な小児がん疫学の推移を知る上では貴重なデータとなっている。ただし、小児外科施設以外で治療される小児がん症例を把握できていないという問題点がある。

### 3) 小児血液・がん学会疾患登録制度

前述のように小児血液・がん学会でも疾患登録制度は専門医制度とリンクしている点で学会研修施設からの登録率は高いと思われる。この登録制度は、「小児がん全数把握登録事

業」(旧日本小児がん学会が開始)および「小児期に発症する血液疾患に関する疫学研究」(旧日本小児血液学会が開始)で得られたデータを集計している。2008年から2011年の4年間の登録データを表1に示す。造血器腫瘍新規診断登録数は4年間で合計4265例、年平均1066例であった。このうち最も症例数が多かったのが、ALLで、4年間の合計2682例、年平均485例であった。固形腫瘍新規診断登録数は、4年間の合計3686例で年平均922例であった。このうち最も症例数が多かったのが、脳・脊髄腫瘍で、4年間の合計1119例、年平均280例であった。次に症例数が多かったのが、神経芽腫群腫瘍で、4年間の合計569例で年平均は142例であった。小児がん全体で見ると、4年間の合計7951例で、年平均1988例であった。この数字は、2013がんの統計(2615人)および院内がん登録2012年集計(2414人)に比し低い数字となっている。これは、小児医療施設以外で治療を受ける事が多い15歳以上20歳未満の年代の主に脳腫瘍、軟部肉腫などのがん患者が集計されないためと考えられる。

疾患の内訳についてしてみると、小児悪性腫瘍の内訳は約半数強(53.6%)を白血病やリンパ腫をはじめとする造血器腫瘍が占めていることがわかる。2008年～2011年の4年間の総数で比較すると、白血病は2682人(33.7%)、リンパ腫は594人(7.5%)、その他血液腫瘍は989人(12.4%)であった<sup>3,5</sup>。これに対し、固形腫瘍においては、脳・脊髄腫瘍は1119人(14.1%)、神経芽腫群腫瘍は569人(7.2%)、その他悪性固形腫瘍は1998人(25.1%)であった<sup>4,5</sup>。小児固形腫瘍には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、発生数も最多の胎児性腫瘍である神経芽腫群腫瘍でも年平均142人、神経芽腫群腫瘍以外の胎児性腫瘍は全てが年間100例未満である<sup>5</sup>。肉腫がほとんどを占める軟部腫瘍も総数は年間100例程度であるが、疾患は多彩でそれぞれの疾患数はさらに少なくなっている。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<sup>6</sup>。

#### 4) 年齢による発症頻度の違い

また、小児悪性腫瘍は疾患により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。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<sup>4,7</sup>。

## 5) 小児がんの予後

一般に小児悪性腫瘍の予後は良好とされており、全体で約 7 割から 8 割は治癒するといわれている。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<sup>8-12</sup>。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<sup>13-16</sup>。

## 6) 難治例の症例数

次に学会登録データの症例数と SEER の疾患ごとの生存率から主な小児固形がんの難治例の症例数について以下の様に推計した。

### a. 神経芽腫

年間発症数：142+ $\alpha$  (学会登録 4 年間の平均数)

難治例推定数：39+ $\alpha$  (神経芽腫生存率 72.5%より算出)

### b. ウィルムス腫瘍/他腎腫瘍

年間発症数：38/17+ $\alpha$  (学会登録 4 年間の平均数)

難治例推定数：4+ $\alpha$  (腎芽腫生存率 88.7%より算出) /5+ $\alpha$  (RTK は全例+CCSK 生存率 79%より算出)

### c. 肝芽腫/他肝腫瘍

年間発症数：56/5+ $\alpha$  (学会登録 4 年間の平均数)

難治例推定数：15+ $\alpha$  (肝芽腫生存率 71.3%より算出) /稀少例にて算出不能

### d. 横紋筋肉腫

年間発症数：54+ $\alpha$  (学会登録 4 年間の平均数)

難治例推定数：21+ $\alpha$  (横紋筋肉腫生存率 61.2%より算出)

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。再発・難治例の国内における推定年間発症例数は、胎児性腫瘍で最も頻度の高い神経芽腫においても難治例は 40 例程度で、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と思われる。

## 7) 人種による発症頻度の違い

国際共同研究を行う際に問題となる人種差について検討するために、米国 (The

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) ) のデータを利用し、2007年から2011年の International Classification of Childhood Cancer (ICCC)別の症例数を用いて症例数を推計し、前述の学会登録データと比較検討した(表2)。まず SEER で公開されている ICCC による疾患頻度を利用して、推定登録率を計算した。本邦人口動態調査の0から14歳の4年間の平均人口16,784,000を用い、SEERの症例数から日本と米国で疾患頻度に差が無いという仮定のもとで本邦推計症例数を計算した。さらに小児血液・がん学会登録データから、0歳から14歳までの症例数を抽出し、2008年から2011年の平均症例数を計算し、本邦推計症例数と比較した。その結果、AMLと肝腫瘍は学会登録数が本邦推計症例数を超えていた。逆に、Hodgkin lymphomaでは学会登録数が本邦推計症例数の19.2%と最も少なく、腎腫瘍、脳・脊髄腫瘍、骨腫瘍、軟部腫瘍も学会登録数が30~40%台と少なかった。ALL、non-Hodgkin lymphoma、神経芽腫群腫瘍、網膜芽細胞腫の学会登録数は65~90%であった。以上より、AMLと肝腫瘍は学会登録数が本邦推計症例数を超えており、日本人における発症頻度が高い疾患であると考えられた。逆に、Hodgkin lymphomaでは学会登録数が本邦推計症例数の19.2%しかなく、これは日本人における発症頻度が低い疾患であると考えられた。腎腫瘍も学会登録数が本邦推計登録数の38.3%しかなく、日本人における発症頻度が低い疾患であると考えられた。これは、腎芽腫の遺伝的バックグラウンドに人種差があるという最近の報告<sup>18</sup>と関連していると思われる。脳・脊髄腫瘍、骨腫瘍、軟部腫瘍は小児血液・がん学会研修施設以外で治療されることが多く、学会登録されない症例が多いと考えられ、日本人における発症頻度については不明である。

発症頻度到人種差があるということは、正常細胞が腫瘍化する際に生じている遺伝子変化が人種によって違いがある可能性があり、薬剤に対する反応性も異なることが考えられる。したがって、一部の疾患については、海外のデータをそのまま利用することには注意が必要である。

## 8) AYA世代のがん

また、小児がんとともに世代別の稀少がんとして問題とされるのは、思春期・若年成人(adolescent and young adult : AYA世代 : 通常15歳以上29歳以下)に発症するがんである。この世代のがん患者数は小児がん患者数より多い。がん登録として信頼のできる大阪府のデータによると、大阪府における小児がん年間発生数150に対し、AYA世代のがん発生数は220とされる<sup>19</sup>。疾患内容もこの世代は小児がんとは違う分布を示し、成人にみられる疾患と小児にみられる疾患が混在しており多彩で、それぞれの症例数は限られている。さらにこの世代のがんの治療の進歩は、海外のデータでもこの数十年で改善がみられておらず、新薬を含めた臨床試験は喫緊の課題であるが、その希少性から小児がん同様の問題を抱えていると言える。

文献および関連 web サイト

1. 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計' 13.  
[http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2013\\_jp.html](http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2013_jp.html)
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  
2012 年全国集計報告書. 平成 26 年 7 月.  
[http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp\\_c\\_registry/2012\\_report.pdf](http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp_c_registry/2012_report.pdf)
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](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](http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/kokei.pdf).
5. 日本小児血液・がん学会雑誌 50(3):462-478, 2013)
6. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2014) 13th Edition. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54(Supplement).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)  
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/results\\_single/sect\\_29\\_table.01\\_2pgs.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_single/sect_29_table.01_2pgs.pdf)
18. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, et al: A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan, and the penetrance rates in children with WT1 germline mutation. 2015; Br J Cancer 2015, DOI: 10.1038/bjc.2015.13:
19. 大阪がん情報提供コーナー : 大阪の小児がん診療  
<http://osaka-gan-joho.jp/link/watch/childhood-cancer/>



表1:学会疾患登録データの年次推移

	2008	2009	2010	2011	平均	合計	造血器腫瘍中	小児腫瘍中
白血病	720	727	695	540	671	2682	62.9%	33.7%
リンパ腫	162	156	145	131	149	594	13.9%	7.5%
その他	234	240	288	227	247	989	23.2%	12.4%
造血器腫瘍合計	1116	1123	1128	898	1066	4265		53.6%
							固形腫瘍中	小児腫瘍中
脳・脊髄腫瘍	268	293	282	276	280	1119	30.4%	14.1%
神経芽腫群腫瘍	148	148	154	119	142	569	15.4%	7.2%
網膜芽腫	51	71	58	68	62	248	6.7%	3.1%
腎腫瘍	49	47	64	60	55	220	6.0%	2.8%
肝腫瘍	70	62	54	59	61	245	6.6%	3.1%
骨腫瘍	57	70	67	62	64	256	6.9%	3.2%
軟部腫瘍	95	108	102	105	103	410	11.1%	5.2%
脳腫瘍を除く胚細胞腫瘍	88	130	115	118	113	451	12.2%	5.7%
その他	47	43	41	37	42	168	4.6%	2.1%
固形腫瘍合計	873	972	937	904	922	3686		46.4%
血液・固形腫瘍合計	1989	2095	2065	1802	1988	7951		

表2: 15歳未満症例におけるSEERと学会登録データ比較

診断名	SEER(0-14Y) (百万人あたりの症例数)	SEERから計算した 08-11平均/本邦 本邦推計症例数 推計症例数(%)		学会登録データ(0-14Y)(人)				
				08-11平均	2008	2009	2010	2011
ALL	41.9	703	65.9	464	503	496	473	382
AML	8	134	122.5	165	169	176	188	125
Hodgkin lymphoma	5.9	99	19.2	19	21	11	27	17
Non-Hodgkin lymphoma (including Burkitt lymphoma)	9.4	158	71.8	113	130	126	99	98
脳・脊髄腫瘍	44.3	744	34.6	258	250	266	250	264
神経芽腫群腫瘍	10.6	178	78.4	140	147	148	152	111
網膜芽細胞腫	4.2	70	88.0	62	51	71	58	68
腎腫瘍	8.4	141	38.3	54	49	44	64	59
肝腫瘍	2.9	49	122.8	60	70	60	52	57
骨腫瘍	7.3	123	38.6	47	42	53	51	43
軟部腫瘍	11.2	188	43.8	82	77	87	85	80
人口動態調査による本邦0-14歳人口				16784250	17018000	16864000	16689000	16566000

## 小児造血器腫瘍の薬剤開発における問題点

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 富澤 大輔

### はじめに

小児造血器腫瘍には、白血病（急性リンパ性白血病[ALL]、急性骨髄性白血病[AML]、慢性骨髄性白血病[CML]など）、骨髄異形成症候群（MDS）、悪性リンパ腫、組織球症などの疾患が含まれる。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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。造血器腫瘍は小児がんの約半数を占め、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%）、MDSは175人（3.3%）、悪性リンパ腫は452人（8.7%）、組織球症402人（7.7%）であった<sup>3</sup>。

過去40年における小児造血器腫瘍の治療成績の改善は目覚ましく、標準治療が確立されたことによりALLで91%、AMLで77%、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）で90%の3年生存率が得られている<sup>4</sup>。小児の造血器腫瘍の治療成績の向上は、主として1950年代～1970年代に開発された複数の殺細胞性抗悪性腫瘍薬の組み合わせや強化の方法を工夫することにより成し遂げられた。しかしながら、一部の再発・難治例については標準治療が確立しておらず、その予後も不良である。したがって、今後更なる治療成績の改善には、従来の標準治療に新規の医薬品を導入することが必須と考えられている。実際に、近年の遺伝子解析技術の進歩により、疾患発症の背景にある遺伝子異常が次々と明らかになりつつあり<sup>5</sup>、分子標的治療薬などの新規治療の開発に対する期待が高い。実際に、従来は予後不良な白血病として知られていたフィラデルフィア染色体（Ph）陽性ALLでは、チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の導入により飛躍的に治療成績が向上した<sup>6</sup>。また、Ph陽性ALLは、従来は造血幹細胞移植の絶対適応と考えられていたが、少なくとも一部の患者では化学療法とTKIの併用により造血幹細胞移植を回避できる可能性も示されており<sup>6</sup>、小児がんの課題である晩期合併症の軽減にもつながることが期待されている。

### 小児造血器腫瘍に関する薬剤の開発

小児の造血器腫瘍は全体の種類は成人に比して少なく、開発の視点からは大きく以下の2群にわけられる。すなわち、1) 成人に発症ピークがあり、同じ薬剤で治療可能な疾

患者群、2) 小児に発症ピークがあるか小児に特有で、小児に特化した開発を必要とする疾患群である。

#### 1) 小児と成人とで共通にみられる疾患の場合

小児造血器腫瘍多くは、ALL、AML、CML、MDS、悪性リンパ腫と成人と共通で見られる疾患である。特に、CML や Ph 陽性 ALL、AML、一部の悪性リンパ腫などがこれに該当する。これらの疾患群は、成人と共通の病態をもち、同じ薬剤で治療可能であるが、実際は成人のみを対象に医薬品開発が行われているのが現状であり、多くの医薬品が小児適応のないままに臨床現場で使用されている。すなわち、小児では患者の薬物動態 (PK) や薬力学 (PD) に裏付けされた至適用量が確立されないまま、経験的に患者の体重や体表面積に基づいて用量計算が行われ、また剤形について乳幼児に適したシロップや粉末製剤の開発が行われず、錠剤やカプセル剤を水などに溶かして調整するなどが行われている。本ガイドランスの作成によりこのような状況が改善することが期待される。成人と共通の疾患である場合には、当該医薬品の開発において成人での臨床試験が先行した場合には、その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が望ましく、そのようにすることで成人に比して症例数の少ない小児での開発計画が可能になる。したがって、成人での国内開発が行われる場合に、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ことが望ましい。

#### 2) 小児と成人とで共通にみられるが小児での頻度が高い疾患、あるいは小児特有の疾患である場合

小児と成人とでは疾患自体は同じであっても、そのサブタイプは大きく異なることが知られている<sup>7</sup>。例えば、ALL において、染色体 11q23 領域上の MLL 遺伝子再構成陽性 (MLL-r) の ALL は 1 歳未満の乳児 (乳児白血病) では約 80% を占めるが、1 歳以上の小児、成人では 5% 以下を占めるにすぎない。MLL-r 陽性の乳児白血病は本邦において年間 25 例程度の発症しかなく、強力な化学療法や造血幹細胞移植を施行してもその生存率は 50% にとどまるが<sup>8</sup>、成人を中心にのみ新規医薬品の開発が行われない現状では、新規治療法の開発が見込めない。この他にも、例えば小児 ALL では t(12;21)/TEL-AML1 陽性例や高 2 倍体の ALL が多い等の特徴がある。

小児特有の造血器腫瘍としては、若年性骨髄単球性白血病 (JMML) やランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) などが該当する。これらの疾患はほぼ発症が小児に限られ、かつ症例数が少ない稀少疾患であることから、これまで医薬品開発の実績は皆無である。しかし、近年 JMML については成人がんの発症にも関わるがん遺伝子 RAS に関連した経路の異常が原因であることが明らかにされており<sup>9</sup>、LCH については約半数で成人の悪性黒色腫等でみられる BRAF 遺伝子異常を有することが明らかにされており<sup>10</sup>、成人の悪性腫瘍と共通の遺伝子異常や分子異常を有することも少なくない。

いずれにしても、これらの疾患では、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。(参考情報：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。更に、小児に特有の疾患については、成人を対象とした開発が見込めない以上、単独で新規の医薬品開発が行われる可能性が今後とも著しく低いことから、少なくとも成人の他疾患と共通の発症メカニズムを有する場合には、後述する疾患メカニズム(“Biology-driven”)と薬剤作用機序 (“Mechanism of Action (MOA)”) に基づいた開発や承認が行われることが必要である。

## 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、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。本研究では、『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』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ことが期待される。

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様々な問題点も浮き彫りになった。言うまでもなく、小児悪性腫瘍は1歳以上の小児における病死原因第1位の疾患であるが、成人悪性腫瘍が年間75万人の発症があるのに対し、小児悪性腫瘍は2000～2500人に過ぎないこと、更に多彩な病型を含み、ひとつひとつのがん種の発症数は更に小さく、また小児期特有のがん種も多く、企業の薬剤開発インセンティブの点において成人悪性腫瘍と比較して圧倒的に不利な状況にある。これは、これまで本邦で小児悪性腫瘍を対象とした企業治験がほとんど行われていないことから、自明である。今回作成したガイダンスによって、この状況が改善することが期待されるが、やはり圧倒的に薬剤開発インセンティブの点において不利であるという事実に対する根本的な解決策を講じない限り、大きく改善を見込むことは悲観的にならざるをえない。

#### 1) 日本版“Pediatric Regulation”の必要性

小児悪性腫瘍に対する企業の薬剤開発インセンティブが乏しい点は国外においても同様である。それ故に、米国では Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA, 1997)および Pediatric Research Equity Act (PREA, 2002)を、欧州では Pediatric Regulation (2007)を制定し、企業が医薬品開発を行う際に、小児を対象とした開発（剤形の開発を含む）を義務づけ、その代わりに当該医薬品の特許延長や小児を含んだ開発データについては優先審査を認める制度を法制化した。これにより、小児悪性腫瘍分野においても欧米では大きく企業による医薬品開発が前進した。同様の法制のない本邦では、まずこの点において大きく遅れをとっており、今後ますますドラッグ・ラグが拡大することが懸念される。また、小児悪性腫瘍は稀少疾患が多いことから国際共同での医薬品開発の重要性が今後増々高まることが予想されるが、欧米では本邦と異なり、医薬品の承認と保険償還との関係が1対1ではない、すなわち、ある医薬品が別の疾患に対する適応しなくても保険償還を受けることができるため、国際共同で医薬品の開発を行う際に、必ずしも薬事承認を目指す必要のない欧米と、薬事承認を得なければ実臨床で当該医薬品を使用できない本邦との間の齟齬につながり、国際共同臨床試験実現の阻害要因になっている。

いずれにしても、小児悪性腫瘍の医薬品開発を加速させるためには、まず、欧米と同様の企業に小児を対象とした開発を義務づける制度の法制化が必要不可欠と考えられる。そうすることにより、少なくとも白血病やリンパ腫など成人と共通の病態をもつ疾患では小児開発が進むことが期待される。無論、これだけで全てが解決するわけではなく、特に小児に特有の悪性腫瘍が問題となる。実際に Pediatric Regulation のある欧州においても、Waiver と呼ばれる小児を対象とした開発の免除制度（小児に存在しない疾患に対する医薬品や小児に使用した場合に危険性が高い医薬品などが対象となる）により、クリゾチニブなどの有望な医薬品の小児開発が行われていない現状がある（神経芽腫の

一部や anaplastic large cell lymphoma に有効性が期待されるが、肺癌の治療薬として開発されたために欧州で Waiver の対象となった) 11。

## 2) 疾患メカニズム及び薬剤作用機序に基づいた医薬品開発

神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫、網膜芽腫など小児悪性固形腫瘍の多くは成人には存在せず、小児特有の疾患である。造血器悪性腫瘍でも、前述の通り LCH や JMML、MLL-r 乳児白血病などは小児特有の疾患といえる。現行制度では、仮に Pediatric Regulation を本邦に導入したとしても、このような小児特有の悪性腫瘍に対する医薬品開発の大幅な進展は期待できない。このことを解決するには、現行の病理学的疾患名に基づいた医薬品開発や承認から、疾患メカニズム(“Biology-driven”)と薬剤作用機序(“Mechanism of Action (MOA)”)に基づいた開発や承認に変えて行くことが望まれる 12。遺伝子解析技術が大きく進歩したことにより、小児悪性腫瘍においてもその疾患メカニズムが次々と明らかにされつつある。例えば、例えば LCH や脳腫瘍のひとつ低悪性度グリオーマで BRAF 変異が報告されているが、同じ BRAF 遺伝子変異を有する代表的疾患である悪性黒色種に対して次々と新規の BRAF 阻害薬が開発されており、MOA を導入することで LCH や低悪性度グリオーマについても治療開発が進むことが期待される。JMML における RAS 経路遺伝子変異、神経芽腫や anaplastic large cell lymphoma における ALK 変異などもこのような考え方を導入することで開発が進むことが期待される。

## 3) 新しい臨床試験デザインに基づいた医薬品開発

日本版“Pediatric Regulation”の導入、疾患メカニズム及び薬剤作用機序に基づいた医薬品開発が実現されたとしても、小児悪性腫瘍を構成する各がん種の希少性は如何ともしがたい。これらのがん種のほとんどは本邦における年間発症数が 10~20 例以下のものばかりであり、再発・難治例になると更に少数となる。これでは、成人悪性腫瘍のように古典的な第 I 相、第 II 相、第 III 相試験でひとつひとつ開発していくのではいかにも効率が悪い。限られた数の症例情報を生かすために、第 I-II 相試験や第 II-III 相試験などのシームレスデザインを積極的に用いることも重要であろう。また、数多くの医薬品候補がある中、どの薬剤が当該疾患に対して有効なのか、あるいは無効なのかを、スピード感をもって見極め、効率よく開発に結びつけていくことを考える必要がある。実際、欧米では一つの試験の中で複数の医薬品の検証ができるようなデザインの採用についても議論されている。

## おわりに

小児悪性腫瘍の生存率は現在 70~80%に達したとはいえ、再発・難治例では造血器腫瘍・固形腫瘍を問わず、治療成績改善の恩恵に浴せずにいる。その多くが、新規治療にアクセスするチャンスすら与えられることなく、最終的に致死的経過をたどっているの

が現状である。その新規治療がまだ開発初期段階のものであればまだしも、国外では広く使われている、更には国内で成人悪性腫瘍の別がん種では承認されていて、国内で流通している医薬品ですら、アクセスが困難であるのが現状である。このような状況の中、小児悪性腫瘍に対する医薬品開発を活性化し、少しでもこれらの患者が新規治療にアクセスできるチャンスを広げることは、人道的な面からも重要な課題であるといえる。

解決すべき問題や山積みであるが、当班で作成したガイダンスが少しでも企業の小児悪性腫瘍分野における医薬品開発促進につながることを期待するとともに、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構（PMDA）の方々との問題について多くの議論ができたことは非常に有意義であったと考える。やはり、小児悪性腫瘍の医薬品開発促進のためには、我々医療者だけではなく、規制当局、製薬企業、患者の4者が協力していくことが重要である。実際に欧州においては、CDDF（Cancer Drug Developmental Forum）という組織を作り、前記4者のステークホルダーが一同に会して、小児悪性腫瘍の新規治療開発の現状と問題点を共有し、その解決に向けた具体的な行動に移している<sup>13</sup>。今後、本邦でも是非、そのような枠組みを作っていければと思う。



## 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](http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/ketsueki.pdf).
4. Horibe K, Takimoto T, Tsuchida M, 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. *Int J Hematol*, 2013 98: 74–88.
5. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *Journal of Clinical Oncology*, 2011 29: 551–565.
6. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 27: 5175–5181.
7. Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ*, 2002 324: 283–287.
8. Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*, 2007 21: 2258–2263.
9. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Blood*, 2015.
10. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2010 116: 1919–1923.
11. Vassal G, Geoerger B, Morland B. Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin Cancer Res*, 2013 19: 1315–1325.
12. Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, et al. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol*, 2013 14: e117–24.
13. Vassal G, Rousseau R, Blanc P, et al. Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer*, 2015 51: 218–224.

## 小児固形腫瘍の薬剤開発における問題点

新潟県立がんセンター新潟病院 小児科 小川 淳

### はじめに

小児悪性固形腫瘍には、小児特有の悪性固形腫瘍、又は、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、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、小児悪性固形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、小児悪性固形腫瘍における臨床開発は喫緊の課題である。

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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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<sup>4</sup>、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、肉腫および胚細胞性腫瘍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<sup>4</sup>。

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、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。

一般に小児悪性腫瘍の予後は良好とされており、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。一方1歳6ヵ月以上での発症で、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%以下と極めて予後不良である。同様に横紋筋肉腫やユーイング肉腫においても限局例の治癒率は概ね70%以上であるのに対して転移例は40%未満であることから小児悪性固形腫瘍の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。

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、肉腫及び胚細胞性腫瘍が多く、前二者において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<sup>5</sup>。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へ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<sup>6</sup>。

#### 小児悪性固形腫瘍に関する薬剤の開発

小児悪性固形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固形腫瘍への応用が望まれている。

小児悪性固形腫瘍は、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固形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、海外での小児悪性固形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、小児ガイドランスの「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、小児悪性固形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。このことは幼小児期に発症のピークのある胎児性腫瘍だけでなく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も、「小児ガイドランス」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り、発症ピーク年齢である小児での開発を原則とすることが望ましい。

上記の内容を踏まえ、小児悪性固形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を期待される。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。

## 小児悪性固形腫瘍における開発戦略

### (1) 小児に特有の悪性固形腫瘍 (A 群)

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、肉腫および胚細胞性腫瘍に大別され、それぞれ種々の組織型を含む。前二者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<sup>7,8,9,10,11</sup>。

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、