

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固形腫瘍 (B 群)

小児悪性腫瘍のうち、胚細胞腫瘍のように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。

小児悪性固形腫瘍の評価を行う臨床試験の留意点

小児悪性固形腫瘍の各疾患は、患者数が限られているために早期開発の場合対象となる再発・難治例は極めて少数である。そのため前述した A 群の開発においては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。またこの場合有用性の評価においても前述した条件を満たせば複数種の小児悪性腫瘍を一つの集団と見做して対象とすることも許容される。

まとめ

小児悪性固形腫瘍に対する新規の治療開発は急務であるが現在国内では停滞している。その現状を打開するためには小児悪性固形腫瘍が希少疾患であること及び疾患特性に注目した開発戦略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. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. Apr 1 2005;103(7):1457-1467.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.

小児脳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 脳神経腫瘍科 寺島 慶太

はじめに

小児脳腫瘍とは、小児期に発生する中枢神経系に発生する腫瘍の総称であり、その組織型は多岐にわたる。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。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年間で脳・脊髄腫瘍は803人（15.4%）であり小児がんのなかで発生臓器別では造血器腫瘍に次いで多い。一方、日本脳腫瘍統計などをもとにした、国内の原発性脳腫瘍の年間発生数は約20,000人と考えられており、脳腫瘍全体に占める小児脳腫瘍の割合は、5%未満ということになる³。希少な小児脳腫瘍であるが、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。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。脳腫瘍は一般的に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。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、さらに、小児では、腫瘍細胞に有効な放射線療法が、発達途上の正常脳組織に与える悪影響が甚大であり成人と同じ放射線線量では使用できないことなどが脳腫瘍の治療を困難にしている。ただし、小児脳腫瘍の種類によって死亡率は大きく異なり、長期生存率が90%を超える低悪性度のグリオーマ、強力な集学的治療で生存率が70%近くにまで改善してきている髄芽腫など、比較的死亡率が低い脳腫瘍が存在する一方で、びまん性脳幹グリオーマのように、死亡率が90%以上で有効な治療法がない脳腫瘍も存在する⁴。

小児脳腫瘍に関する薬剤の開発

小児脳腫瘍の多くは、広義において小児悪性固形腫瘍に含まれる。生存率の向上のためには、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。とくに、腫瘍の性質上、外科的な全摘出術が不可能で、最大限の放射線治療を行っても、再発・進行する小児脳腫瘍

においては、新しい薬剤の導入なく治療成績の向上は望めない。以下、主要な小児脳腫瘍における薬剤開発の現状と展望について述べる

髄芽腫

髄芽腫は小児脳腫瘍のなかで最も頻度が高い悪性腫瘍である。成人でも発生するが圧倒的多数は小児患者である。胎児性腫瘍に分類され、化学療法や放射線治療への反応は一般的に良いと考えられる。しかし近年、遺伝子の網羅的発現解析をはじめとする分子生物学的手法によって、髄芽腫は少なくとも4つの亜型に分類されることが国際的なコンセンサスとなっている⁵。腫瘍細胞の増殖などの性質に関わる分子経路異常や、その以上を引き起こすドライバー遺伝子異常が、亜型によって異なることがわかってきた。一般的な殺細胞的化学療法や放射線療法に対する感受性が異なり、その結果予後も大きく異なることも判明している。さらに、Sonic Hedgehog Pathway 腫瘍のように、活性化されている以上経路の特異的阻害薬が開発されているものもある⁶。今後は、分子生物学的亜型ごとに薬剤開発がされていくと考えられるが、その際に大きな問題となるのが、発生数が少ない髄芽腫を亜型に分けて新規治療を開発することは、国内全ての患者が臨床試験に参加したとしても非現実的であり、国際共同試験などによる開発に参加しなければ、欧米先進国で開発された薬剤の導入が遅れることになる可能性が高いであろう⁷。また予後が改善した髄芽腫ではあるが、依然として再発患者は発生している。現時点では再発髄芽腫は治癒がほぼ不可能であると考えられており、画期的なブレイクスルーが待たれる。

上衣腫

上衣腫は化学療法への感受性はあるが、標準的後治療である局所放射線療法にと併用した際の上乗せ効果が証明されていない⁸。現在は、既存の殺細胞性抗腫瘍薬の組み合わせの効果を欧米で検証している段階でいる。しかしながらそれで治療成績が飛躍的に向上する可能性は低く、上衣腫の特性に応じた新規薬剤による治療が望まれているが、まだ多くの試みは前臨床段階である。上衣腫は成人にも発生するが、近年の分子生物学的研究結果によると、発生部位や発生年齢などにより、複数のサブタイプが存在することが示唆されており、今後は複雑な開発戦略が求められることが予想されている^{9,10}。

低悪性度グリオーマ

毛様細胞性星細胞腫を中心とした低悪性度グリオーマは、外科的に摘出できれば多くは後治療を行わなくても治癒する。一方で外科的摘出が困難な場所（視神経、視床、脳幹など）にも好発するため、化学療法や放射線療法が行われる¹¹。低悪性度グリオーマは小児と成人で大きく性質が異なることが分かっている。小児の低悪性度グリオーマには *BRAF* 遺伝子の異常が高頻度で認められ、悪性度が変化することは稀である一方、成人の低悪性度グリオーマのほとんどは段階的に悪性度が上がっていき、決して治療成績が良好とはいえない。カルボプラチン、ビンクリスチン、ビンブラスチンなどによる小児低悪性度グリオーマの標準的初期治療は確立しているが、再発率が高く、何度も抗腫瘍治療を繰り返す患者は少なくない¹²。期待されている新規薬剤は *BRAF* 遺伝子異常の分子経路の下流で働く、*MAPK* 経路

MTOR 経路であり、その経路の特異的阻害薬の開発が進んでいる。理論的には小児型の低悪性度グリオーマにしか効果がないと考えられるため、小児患者のみでの開発を行わなくてはならない。

高悪性度グリオーマ・びまん性脳幹グリオーマ

形態学的には、成人と小児の高悪性度グリオーマは同一の腫瘍であり、これまでは成人の高悪性度グリオーマにおいて治療開発された薬剤を小児患者で追試するという形で、本疾患の後療法は開発されてきた¹³。しかしながら、成人で有効性が認められ標準治療となったテモゾロミドは、小児患者の臨床試験においては他の薬剤と比較して有効性を示すことができなかった。また、*VEGF* 阻害薬であるベバシズマブも成人において有効性を示すいくつかのデータに基づいて国内で保険適応が得られたが、やはり小児患者の臨床試験で有効性を示せなかった。同様に、びまん性脳幹グリオーマに対しても、成人の高悪性度グリオーマにおいて開発されたいろいろな薬剤を長年試されていたが、全く有効性を示せなかった。これらの臨床試験と時期を同じくして、成人と小児の高悪性度グリオーマおよびびまん性脳幹グリオーマの網羅的なゲノム解析が行われ、成人と小児の腫瘍において、遺伝子異常のパターンが著しく異なることが示された。反対に、生検標本上では形態学的に低い悪性度グリオーマの像を示すことも少なくないびまん性脳幹グリオーマは、形態に関わらず遺伝子異常の一定のパターンがあり、小児の高悪性度グリオーマと類似している。現在、標準的な化学療法が全く確立しておらず、非常に致死率の高い（生存率 5-10%）小児高悪性度グリオーマにおける治療開発は、腫瘍の特性に合わせた分子標的薬が中心になると予想され、初期治療から新規薬剤のフェーズ I 試験を行うことが許される数少ない腫瘍の一つである。

胚細胞腫瘍

本腫瘍は発症のピークが思春期から青年期にあり、成人と小児が同時に参加する臨床試験を行うことが妥当な腫瘍である。形態学的にも分子生物学的にも類似した胚細胞腫瘍は、性腺などの頭蓋外にも発生するが、脳腫瘍の特性である脳血管関門のため治療の開発は、頭蓋外腫瘍とは独立して行われている¹⁴。

1 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計. 2013.

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. 2013.

3 Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2014) 13th Edition. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014.

4 Crawford J. Childhood brain tumors. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. 2013; 34: 63-78.

5 Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, *et al*. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*.

2012; 123: 465-72.

6 Kieran MW. Targeted treatment for sonic hedgehog-dependent medulloblastoma. *Neuro-oncology*. 2014; 16: 1037-47.

7 Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, *et al*. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta neuropathologica*. 2014; 127: 189-201.

8 Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *The Lancet Oncology*. 2009; 10: 258-66.

9 Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stutz AM, *et al*. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*. 2014; 506: 445-50.

10 Parker M, Mohankumar KM, PUNCHIHEWA C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, *et al*. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature*. 2014; 506: 451-5.

11 Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol*. 2009; 24: 1397-408.

12 Terashima K, Chow K, Jones J, Ahern C, Jo E, Ellezam B, *et al*. Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children. *Cancer*. 2013; 119: 2630-8.

13 Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Frontiers in oncology*. 2012; 2: 105.

14 Millard NE, Dunkel IJ. Advances in the management of central nervous system germ cell tumors. *Current oncology reports*. 2014; 16: 393.

「小児がんの臨床評価に関する研究」班 総合研究報告書 小児がんの薬剤開発における統計学的問題点

京都府立医科大学大学院医学研究科 生物統計学教室 手良向 聡
金沢大学附属病院 先端医療開発センター 吉村 健一

はじめに

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」）に従って実施されるべきである。しかしながら、小児悪性腫瘍は希少性だけをとりても年間発症例数が数十例以下の疾患も多く認められ、その特徴を十分に考慮した上で試験デザインを立案する必要がある。

臨床試験は、臨床的に評価したい仮説（以下、臨床仮説）を起点として、それに十分に応える試験デザイン・計画を決定し、この事前計画に基づいて試験が実施され、データ管理・モニタリングを経て、データ解析・報告書作成に至る。この各ステップが統計的方法を必要としている。臨床試験は、良いデザインおよび正しい遂行がなければ、台無し（例えば、結論の出ないまたは誤った知見を導く）となり、さらには大惨事（例えば、不必要に多数の患者が毒性または死を被ることを引き起こす）になる可能性さえある。小児悪性腫瘍における薬剤開発においても、臨床試験は効率的かつ倫理的であるべきで、資源を節約し、より多くの患者に恩恵を与え、より迅速に正しい結論を引き出し、結果として不必要な毒性をより少なくすべきであろう。

探索的試験と検証的試験

臨床試験の性格は検証的試験と探索的試験（または早期試験）に大別される。検証的試験は有効性および安全性の確固たる証拠を提示するための試験と位置付けられる。ただし、個々のいかなる試験も検証的側面と探索的側面の両方を持つ。試験実施計画書には、検証的な証明として用いられる側面と探索的解析のためにデータを提供する側面とを明確に区別しておくべきである。探索的解析から得られた結果は仮説に過ぎず、その仮説は検証的試験によって確認しなければならない。

ただし、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、探索的試験において、複数種の小児悪性腫瘍（ただし、疾患による毒性の差異などから除外すべき特段の

理由を持つ疾患を除く)を対象に開発を行うなど、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デザインを用いた検証的試験が最良である。しかしながら、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、探索的試験により承認申請の可否を判断せざるをえない。

「抗悪ガイドライン」は必ずしも検証的試験を求めているわけではない。「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」には「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、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」と述べられている。

エンドポイント

「抗悪ガイドライン」では、エンドポイントについても第 II 相と第 III 相に分けて記載され、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。小児悪性腫瘍における薬剤開発では、その患者数を考慮すると、実施される臨床試験のほとんどが第 II 相相当になると考えられる。このため、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。また、第 II 相試験における有効性の評価項目としていず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かもしれない。

デザイン上の統計的考慮点

小児がん臨床試験をデザインする上での特徴として、i) 試験の対象集団の症例が少ないこと (希少性)、ii) 検証的結果を得るためには長期の試験期間を必要とすること、iii) BSC (best supportive care) などを同時対照群として設定することが実施可能性上も倫理上も困難であることが多いこと、iv) 難治性の再発小児固形腫瘍ではサブタイプを問わず、実地臨床では同様の治療がなされることが多いこと、が挙げられる。これらの点を十分に考慮した上で、効率的かつ倫理的なデザインを決定する必要がある。試験の対象集団が少ないなどの理由により、検証的結果を得るためには長期の試験期間を必要とし、實際上その実施が困難と判断される場合には、効率的な臨床試験デザインの採用を検討すべきである。例え

ば、何らかの理由により同時対照を置くことが困難な場合、疾患の自然経過に関して重要な情報を有する疾患レジストリまたは観察研究のデータをヒストリカル対照として用いることを考慮すべきである。また、ベイズ流デザインを用いれば、類似の先行研究データを明示的に取り込んで試験の標本サイズを減少させるといった仕方で試験の効率を上げることができるかもしれない。ただし、試験にこの種の外部情報を取り込む際には、その情報の信頼性について保証する手立てを講じておくことが前提となる。さらに、主に倫理的な面から試験中に蓄積された情報を用いて試験の早期中止を検討するといった中間モニタリングを伴う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。

ベイズ流デザイン

1950年頃に臨床試験の方法論がほぼ確立して以来、統計的評価の方法として、フィッシャーあるいはネイマン・ピアソンによる頻度流 (frequentist) の仮説検定・推定が主に用いられてきた。データ解析へのベイズ流統計学の適用は、物理学をはじめとする多くの自然科学分野および社会科学分野で広く行われており、医学・生物学分野においても、ベイズ流の統計モデルを適用したデータ解析の事例は多く存在する。しかしながら、臨床試験のデザインにベイズ流の方法を適用した事例はまだ限定的である。抗がん剤の第 I 相試験 (最大耐用量を決定するための試験) での CRM (continual reassessment method)、ランダム化試験の中間解析でのベイズ流予測確率の利用事例などがあるが、未だそれほど多くない。

大学等の研究機関が主体となって実施するトランスレーショナルリサーチおよび臨床試験の対象疾患は、難治性かつ重篤であり、そのうえ患者数が限られているという特徴がある。小児悪性腫瘍も同様な特徴をもつ。このような状況では、基礎研究で新たに認められたコンセプトを実証するための POC (proof of concept) 試験と呼ばれる探索的試験の実施が主であり、疾患の重篤性などを考えると同時対照を設定すること自体困難な場合が多い。また、小児患者の脆弱性に配慮すると、被験者のリスクを最小にするために臨床試験の途中で結果をモニタリングしながら意思決定を行うというような柔軟な対応も必要である。さらに、被験者数を最小にするために、過去に得られた証拠や情報 (事前情報) を十分に生かすことも重要となる。これらを鑑みると、予期しない事態が発生して試験途中でデザイン (標本サイズや中間モニタリングの時期・方法など) の変更を行う場合などに、頻度流接近法に基づく方法は柔軟性の観点から不十分であり、新しい方法の開発が必要となる。近年、ベイズ流接近法は柔軟性と効率性の面から有望と考えられている。臨床試験におけるベイズ流接近法の主な特長は以下の通りである。

- ① 医師をはじめとする研究者の直感的解釈に向けた「確率」だけを用いて整合性のある推測と意思決定を行うことができる

② 標本サイズに関わらず、事前分布を事後分布に更新して推測できる

③ 予測分布を用いて試験結果を予測することができる

また、ベイズ流デザインの動作特性が頻度流に評価できることも1つの利点である。

ベイズ流デザインの例

探索的な臨床試験の大部分を占める単群臨床試験の主たる目的は、治療効果に対する確定的な証拠を得ることではなく、さらに研究を継続すべき有望な治療をスクリーニングすることである。単群臨床試験デザインの多くは、効果が認められない場合は試験を早期中止することが望ましい致死的な疾患の領域で開発されてきた。抗がん剤の第II相単群臨床試験については、1960年代から頻度流の方法が開発され、1990年代以降ベイズ流接近法を用いたデザインがいくつか提案されている。その中には、効用／損失関数を明示的に用いるベイズ流決定理論に基づく手法も含まれる。

ここで、被験者20名にある試験治療を行い、14名に「効果あり（成功）」、6名に「効果なし（失敗）」という結果が得られた、二値（成功または失敗）評価項目の単群臨床試験という単純な事例を用いてベイズ流の方法を概説する。まず、事前情報が存在しないと仮定し、事前分布を一様分布（Beta(1, 1)と表現されるベータ分布）と定める。次に、ベイズの定理を用いて、事前分布と観察データ（実際には尤度 [ゆうど] と呼ばれる形に変換されたもの）を結合し、事後分布 Beta(15, 7) (= Beta(1+14, 1+6)) を得る（図1）。このように更新された事後分布から、この治療の成功確率の平均は0.68 (= 15/(15+7))、成功確率が0.5以下の確率は分布下面積から0.039と得られる。この結果から、引き続いて5名の被験者に同じ治療を行ったときに何名の被験者に成功が観察されるかという予測分布を得ることもできる（図2）。この方法を複数エンドポイント、他の型のエンドポイント、多群試験に拡張することも可能である。

小児悪性腫瘍において薬剤開発を行う際にも、ここで示したようなベイズ流デザインを適切に用いることで、効率的かつ倫理的な臨床試験の実施が可能になるであろう。

おわりに

小児悪性腫瘍の薬剤開発においては、各疾患の患者数が極めて限られていること、および標準治療が限定されていることから医療ニーズが高いことなどを念頭におく必要がある。「抗悪ガイドライン」の記述をそのまま適用するのではなく、その特徴にあわせた臨床試験の実施を検討すべきである。効率的かつ倫理的な臨床試験の実施により、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。

文献

Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Division of Biostatistics, Office of Surveillance and Biometrics/Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry and FDA Staff “Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials”. February 5, 2010. (日本語訳:産業界およびFDAスタッフのためのガイダンス「医療機器の臨床試験におけるBayes統計学の利用に関するガイダンス」. 臨床評価 2010;38:291-326.)

手良向聡、大門貴志訳. 臨床試験デザインーベイズ流・頻度流の適応的方法. メディカル・パブリケーションズ. 2014.

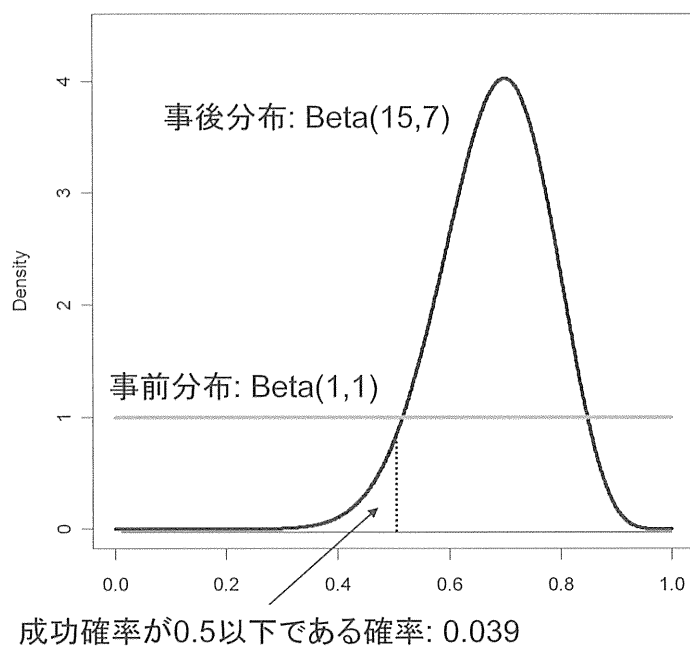


図1. 事前分布から事後分布への更新

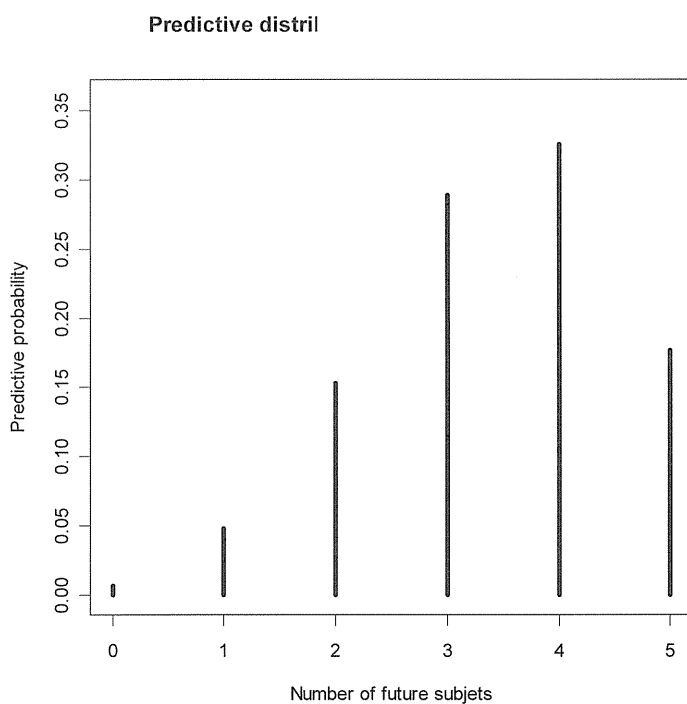


図2. 事後分布から予測分布へ

今後の小児がんにおける薬剤開発の方向性

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 小川千登世

はじめに

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と考えられる小児においては、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る。新しく有望な薬剤への患者ニーズ及び家族ニーズは極めて高く、開発により治療の選択肢が増えることの意義は大きい。また、小児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、薬剤感受性の高い胎児性腫瘍や肉腫が多く、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、同一治療を反復できる回数および継続できる期間が長いことも知られている。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は、例えば成人と小児で共通にみられる疾患であり、ほぼ同様の薬剤構成で治療されている急性リンパ性白血病において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、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る（いわゆる long SD）症例もあるなど、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も異なる点が多い。小児腫瘍と小児の特性、また、本報告書に記載された疫学および造血器、固形腫瘍、脳腫瘍の各腫瘍の薬剤開発における問題点を踏まえ、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、『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」）を補完する目的で「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」（研究班案、以下、「本ガイダンス案」）を作成した。本ガイダンス案作成過程の考え方を記すとともに、今後の小児がんにおける薬剤開発の期待される方向性につき記載する。

「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」からみた小児における抗悪性腫瘍薬の開発の考え方

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などもあり、これらを含む様々な新薬の小児悪性腫瘍への応用が望まれている。「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」）の 2.3.2. 「成人及び小児患者の重篤な又は生命

を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品（これまで治療法がないか、あっても選択肢が限られている場合）」の項には、「重篤な又は生命を脅かす疾患に対し、当該医薬品が治療上重要な進歩をもたらす可能性がある場合には、小児の臨床試験は、早期に開始することが望まれる。この場合、医薬品の開発は初期の安全性データと有益性の可能性を示す合理的な根拠を評価した後、小児集団における開発が早期に始められるべきである。小児臨床試験の成績は、承認申請資料の一部となるべきものである。これが可能でない場合、小児の成績が得られていないことの妥当性を詳細に示すべきである」と記載されている。小児悪性腫瘍は、いうまでもなくこれに該当する重篤な疾患であり、早期に必要な薬剤開発が望まれていることから、「承認申請資料の一部」とするため、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、開発も作用機序ベースとなることから、その分子標的薬の開発時には、成人とは異なる疾患であっても、小児の標的となる分子を持つ該当疾患群で用量探索や安全性、有効性評価が行われるべきである。

本報告書の「小児造血器腫瘍における薬剤開発における問題点」の考察内に記載されているように、欧州ではPediatric regulationにより、小児における薬剤開発が義務付けられている。わが国でも法的規制はないものの、「小児ガイドランス」の中で、1.4「一般原則」として、「成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行なわれている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」と記載されており、「小児ガイドランス」に関する質疑応答集内の本項に関する質問、『成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行われている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである』とは、小児で使用されると想定される医薬品にはすべて適応されるのか」に対する回答でも「基本的には、小児で使用されると推定されるすべての医薬品について、開発計画の中に組み入れるべきである。ただし、疾患の重篤性や医薬品の有効性、安全性および医療現場での必要性を勘案し、医薬品開発全般のなかで総合的に判断することとしている」と記載されている。さらに、2.3「臨床試験の開始時期」の項では、「小児用製剤の開発は困難で時間を要することがあるので、医薬品開発の早期から小児用製剤の開発を考慮することが重要である」とも記載されている。以上を鑑みると、罰則の規定までではないものの、我が国においても、「小児ガイドランス」が定められた平成12年より、2007年の欧州のPediatric regulationに先行して、小児悪性腫瘍治療薬を含む、小児で使用されると推定されるすべての医薬品について、成人開発の早期から開発計画に含めることが原則となっている。総合的な判断として、開発の必要性の有無を判断する際には、正確かつ十分な情報収集のため、医療現場でのニーズにつき現場の医師、研究者その他関係者と直接話し合う機会を持つことが必要と考える。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」をふまえた小児における抗悪性腫瘍薬の開発の考え方

近年では、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とはいえ、本報告書の「疫学」の項に示されたように、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る。小児に特有の悪性固形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。

小児悪性腫瘍における薬剤開発も「抗悪ガイドライン」に従って実施すべきものである。原則として、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り、一定の検証的結果を得るためにはランダム化対照試験デザインを用いた検証的試験が最良である。しかしながら、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、探索的試験により承認申請の可否を判断せざるをえない。「抗悪ガイドライン」の III 概要の 3)「承認申請時の第 III 相試験成績の提出」の項での記載は以下である。

「患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第 III 相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない」

「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。その際は、承認後一定期間内に、第 III 相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第 II 相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。当該第 III 相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第 III 相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よくかつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである」

すなわち、「抗悪ガイドライン」は小児悪性腫瘍のような希少がんに対して、承認申請時に第 III 相試験の成績を提出することを必須とするものではない。小児悪性腫瘍の患者数を考慮すると、実施される臨床試験のほとんどが第 II 相相当になると考えられる。

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、現在の標準治療が 10 年後には標準治療ではなくなっている可能性も高い。新規薬剤の開発を行うにあたっては、国内開発に長期間を要し、開発終了時には欧米で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。速やかな新薬導入を切望する患者ニーズおよび家族ニーズを満たすには、一つの薬剤の臨床開発は開始から終了まで 5 年以内であることが望ましいと考える。この実現には、計画から試験開始までおよび

試験終了後の解析から申請までの期間を除いた症例集積のための時間は約 2 年が適切と考えられ、開発対象の年間発症数の 2 倍を超えない症例数での臨床評価が望ましい。

小児悪性腫瘍分野において、新しい有望な薬剤の臨床試験を推進し、高い患者ニーズ及び家族ニーズを満たすためには、小児悪性腫瘍の特性に配慮した臨床評価方法を示すことにより、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と考え、「抗悪ガイドライン」を補完する目的で本ガイダンス案を作成した。

小児がんにおける薬剤開発時の対象疾患

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。患者数が極めて限られている小児悪性腫瘍の各疾患においても、探索的試験において疾患による毒性の差異などから除外すべき特段の理由を持つ疾患を除く複数種の小児悪性腫瘍を対象に用量設定や安全性評価を実施することは可能である。

また、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）をはじめとする小児悪性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。小児悪性腫瘍の有効性評価においても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、小児悪性腫瘍の生物学的特性の類似性から、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。

開発対象年齢について

小児悪性腫瘍は開発対象疾患毎に罹患年齢のピークは異なる。本来、「小児ガイダンス」上の薬物動態を同一とみなせる年齢区分のうち、罹患可能性のある年齢区分全てについて薬物動態・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。例えば発症数が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 歳以下などでは、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年齢区分毎の検討を行うとした場合の試算では、13歳以上の急性リンパ性白血病の薬物動態試験のみで2～4年かかると推測され、患者ニーズに合わせた迅速な治療開発は困難となる。そのため開発時は発症ピーク年齢を含むできるだけ広い年齢での開発を原則とすることが必要である。承認後、情報の不足する他の年齢区分については、製造販売後調査等による情報収集を行うことが望ましい。ICH-E11は小児の安全性を担保することを目的としているが、同様の理由で、例えばユーイング肉腫などのように、発症年齢の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、成人症例の集積がないことにより、小児での開発の開始をも不可能とする可能性があり、開発の開始時から発症ピークを年齢を含めて開発を行うことが必要不可欠と考える。

また、主として小児患者又は小児患者のみを対象にする医薬品については、「小児ガイダンス」の2.3.1項においても、「この場合、すべての開発計画は、通常成人で得られる初期の安全性及び忍容性データを除いて、小児集団を対象に実施される。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のみ臨床試験がなされるのは適切であろう」と記載されている。「小児造血器腫瘍における薬剤開発における問題点」に参考情報として記載したように、実際に国内で行われた急性リンパ性白血病治療薬の開発でも成人におけるリスクベネフィット等を勘案し、成人での試験を行わず、小児のみでの試験が実施されている。開発開始時点で上記の条件を満たす薬剤においては、必ずしも小児の開発前に成人での開発を必須とするものではない。

国際共同での開発について

「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号、以下「国際治験通知」）の中では以下が示されている。

「我が国では、現在、国内での新薬承認時期が諸外国よりも数年遅いという問題（「ドラッグ・ラグ」）が深刻化しており、この問題を本質的に解消するためには、我が国における医薬品の開発時期を諸外国と同調させる必要がある。このための有効な手段の一つとして、日本が国際共同治験に早期から参加することが考えられる。これにより日本での医薬品開発が促進され、「ドラッグ・ラグ」が解消できれば、日本の患者が有効で安全な医薬品を諸外国に遅れることなく使用できるようになると考えられ、日本における薬剤治療レベルの向上及び公衆衛生の向上に大きく寄与するものと考えられる」

また、このQ&Aにおいては、2. 「日本はいつからグローバル開発に参加すべきか？」の質問があり、これに対する回答として、「世界的に進行している臨床開発について、できるだけ早期に参加することが望ましい。このため、遅くとも用量反応性を探索的に検討する段階の試験から参加できるよう予め検討しておくことが重要である」と記されている。

長い期間、海外企業のみならず、国内に本社を持つ製薬企業においてさえも、日本での薬

剤開発は困難であるとの認識を持っていた。国内シーズの薬剤までもが非臨床終了後、海外にて臨床試験が行われ、海外で先行して承認申請が行われたこともある。小児悪性腫瘍を対象とした薬剤では海外承認から 30 年を経ても承認されていない治療に必須の薬剤や、開発の糸口さえ見えない薬剤もいまだ存在する。とはいえ、2015 年 2 月に欧州、米国の医療者と規制当局 (EMA,FDA)、製薬企業、患者の 4 者が一堂に会して行われた小児悪性腫瘍の医薬品開発促進のための討議会 CDDF (Cancer Drug Developmental Forum) においての、欧州、米国の出席者との意見交換からは、「国際治験通知」以降数年を経て、状況は少しずつではあるが改善されてきていることがうかがわれた。国内に提携先を持つ海外企業による発表の中で今後の小児悪性腫瘍薬のグローバル治験の期待される参加国として日本が示されり、治験を想定して具体的な症例数や実施可能施設数等についての質問がなされたりしたことも少なくない。小児患者への抗悪性腫瘍薬の使用を可能とするために、国内での小児のための臨床評価方法の整備とともに、国際共同治験への適切な時期の参加のため、計画時からの交流や実施のための体制整備も必要と考える。

おわりに

本ガイダンスが示されることにより臨床評価方法が明確となり、企業による小児の抗悪性腫瘍薬開発が、加速化することが望まれる。小児における開発が成人での開発開始時から計画され、その有効性、安全性の速やかな評価により、必要な薬剤が適切に小児悪性腫瘍患者の下に届けられるようになることを期待したい。

(別 添)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する
ガイドライン