

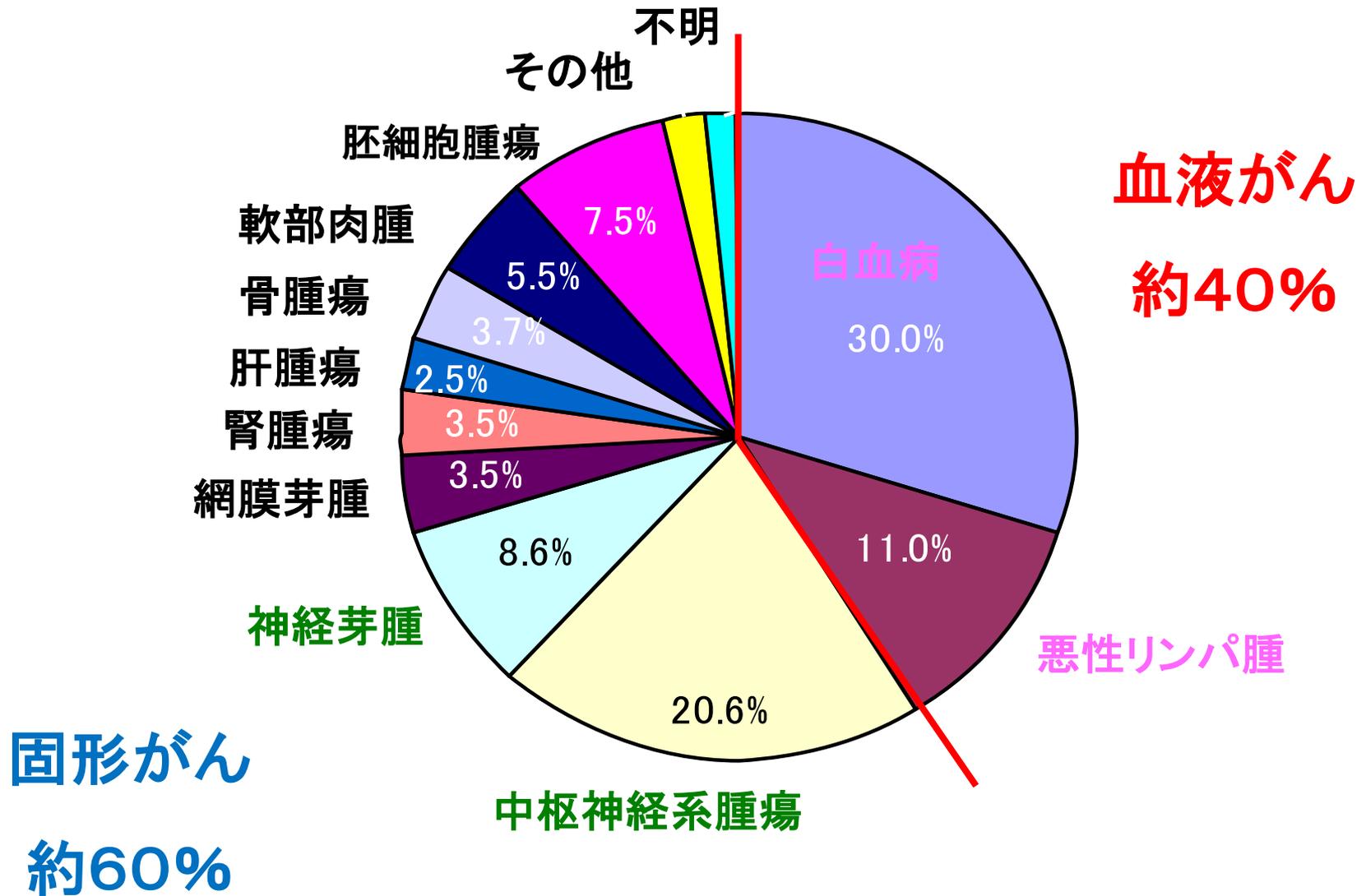
# 日本における小児がん研究と 今後の展望

愛媛大学大学院小児科学

日本小児血液・がん学会理事長

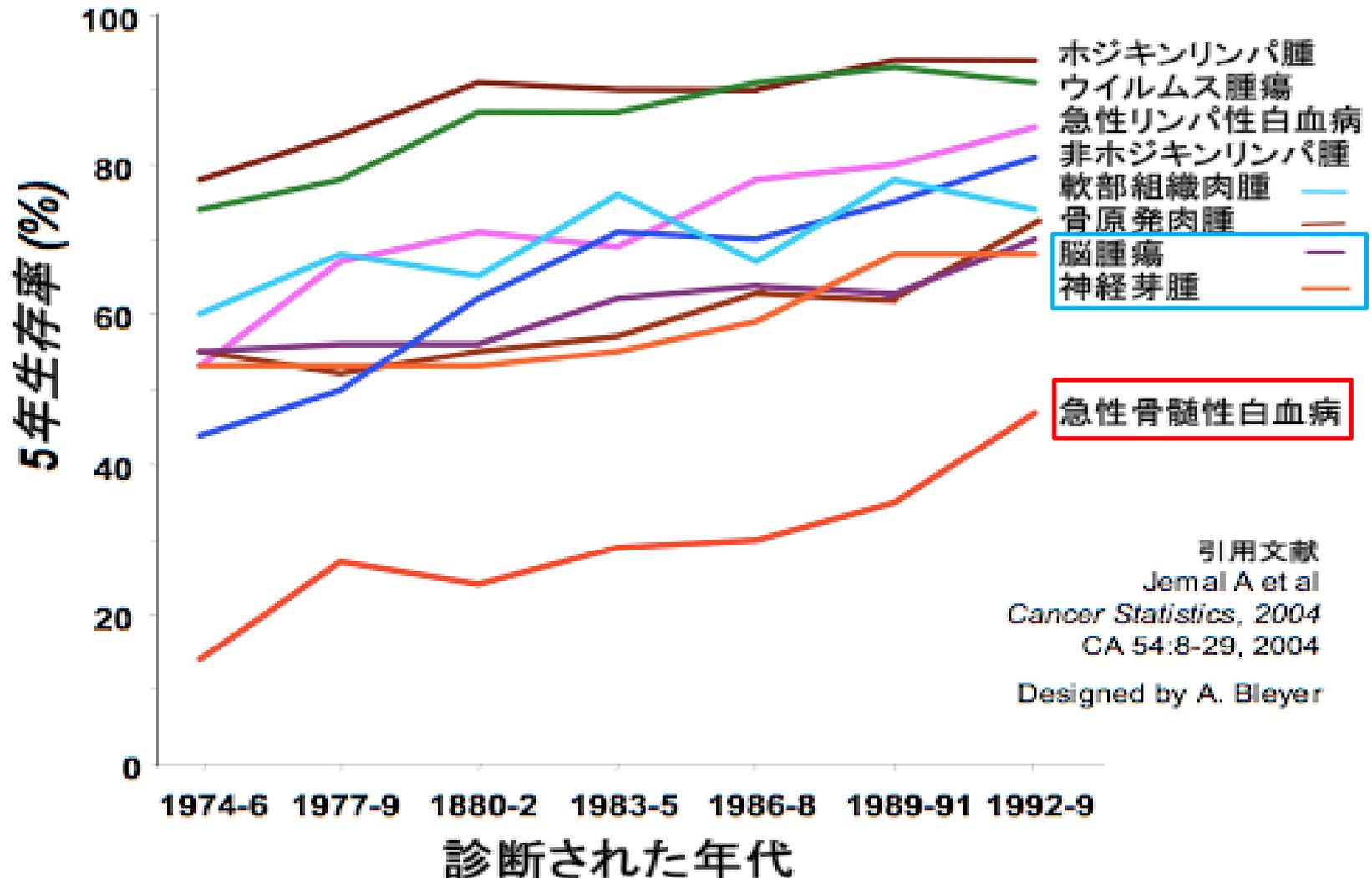
石井榮一

# 日本の小児がんの疾患別分布

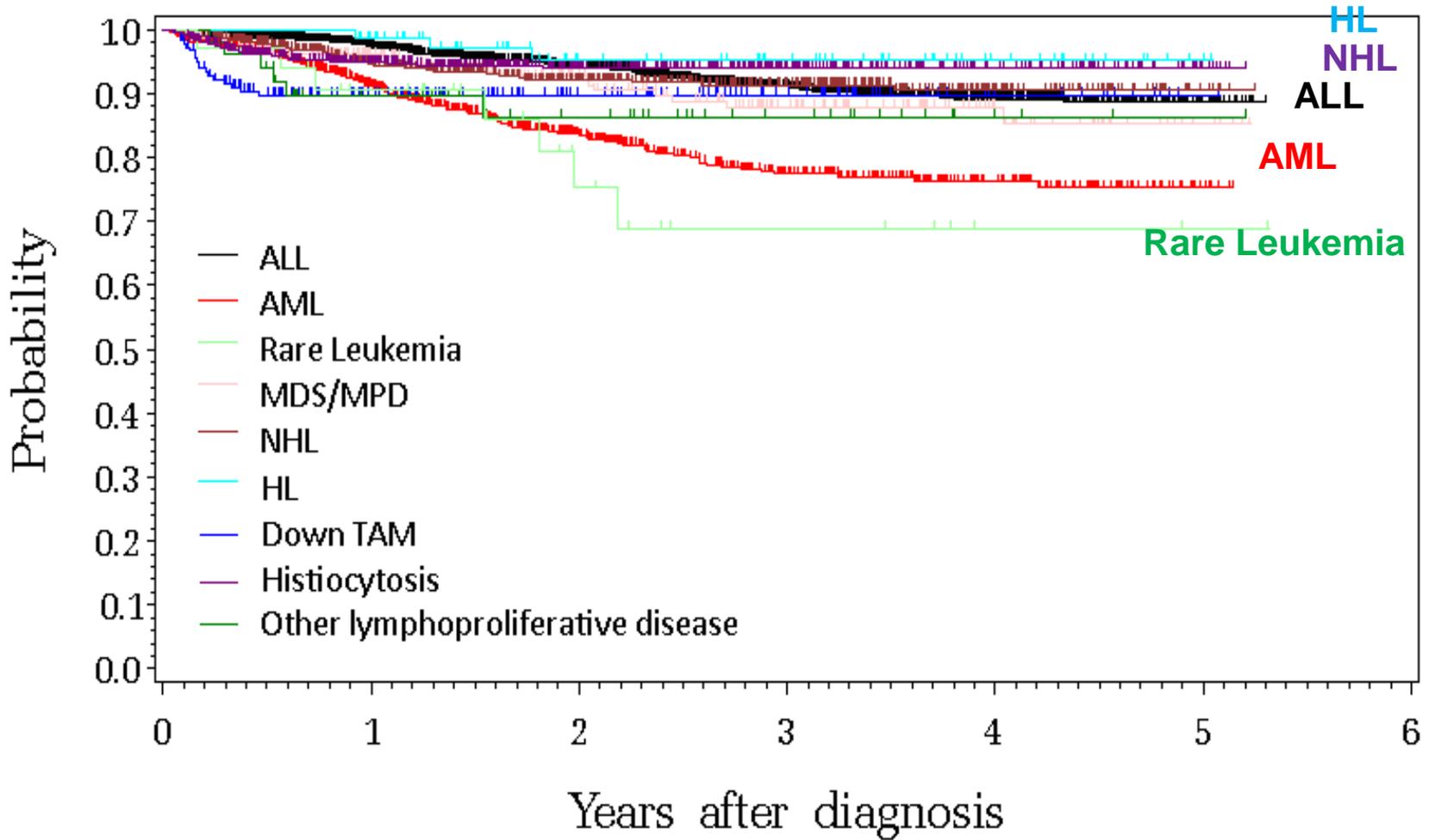


# 小児がん患者の生存率の変遷

## 15歳未満の小児がん患者 5年生存率の傾向



# 日本における小児白血病・悪性リンパ腫の生存率



日本小児血液学会疾患登録事業集計結果2011

# 小児の病死の1位は悪性新生物！

| 年齢    | 1位    | 2位          | 3位            | 4位          | 5位          |
|-------|-------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| 0     | 先天奇形群 | 呼吸器障害<br>など | 乳幼児突然<br>死症候群 | 不慮の事故       | 出血性障害<br>など |
| 1～4   | 先天奇形群 | 不慮の事故       | 悪性新生物         | 心疾患         | 肺炎          |
| 5～9   | 不慮の事故 | 悪性新生物       | 心疾患           | 先天奇形群       | その他の新<br>生物 |
| 10～14 | 悪性新生物 | 不慮の事故       | 自殺            | その他の新<br>生物 | 心疾患         |
| 15～19 | 不慮の事故 | 自殺          | 悪性新生物         | 心疾患         | 脳血管疾患       |

# がんの生存率の改善が未だ見られない AYA 世代

Report of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group, 2006

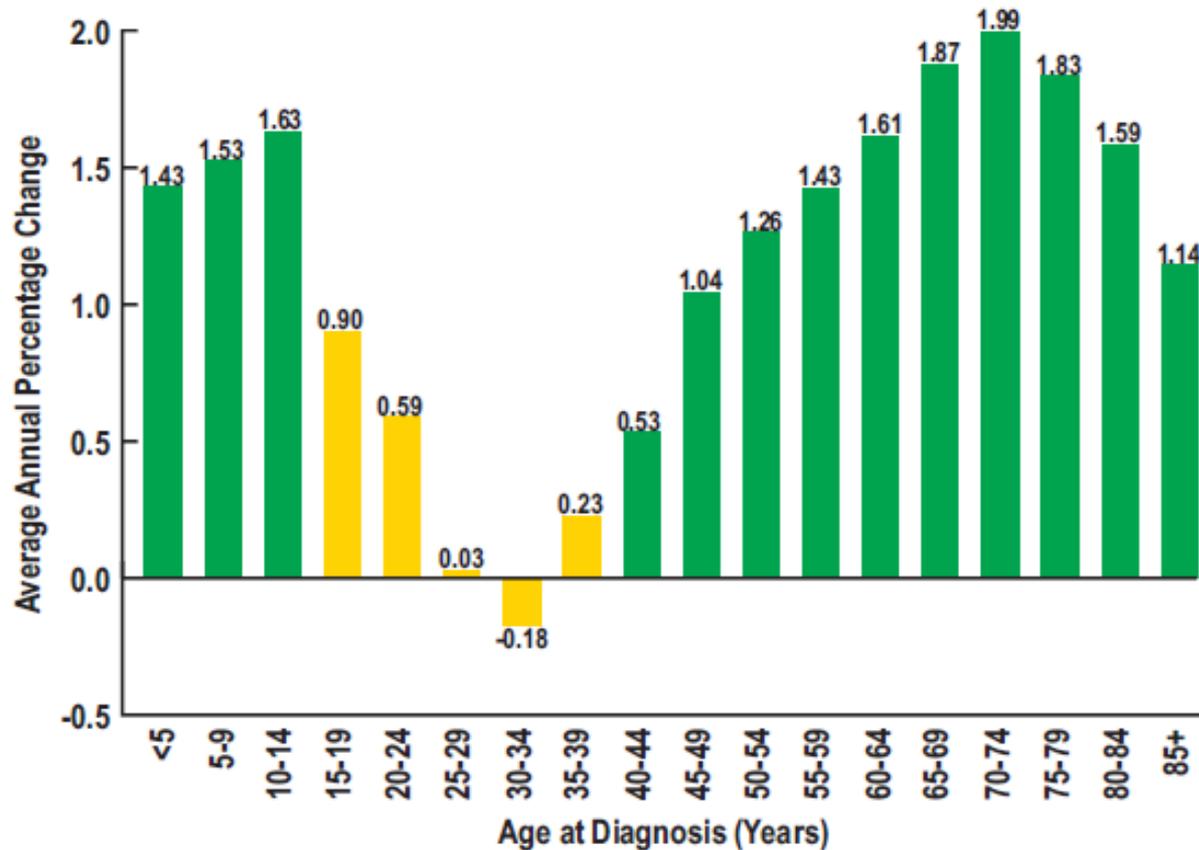


Figure 2. Improvement in 5-Year Relative Survival, Invasive Cancer, SEER 1975-1997

**AYA (Adolescents and Young Adults): NCIでは、15-39歳と定義**

# AYA 世代がん治療における課題

- **プロトコール・コンプライアンス**  
AYA世代の特性  
小児科医と血液内科医の違い
- **臨床試験参加の積極性**
- **精神的支援、教育支援、経済的支援**  
経済的支援  
(米国)親の保険加入下で生活(小児科受診)  
保険加入のない生活(成人科受診)  
(日本)小児慢性特定疾患(診断時18歳未満)
- **小児に比べて治療関連の合併症や死亡が多い**  
重篤な感染症、膵炎、高血糖、血栓症、  
骨壊死(大腿骨頭壊死など)

# 日本と欧米の3大小児がん治療の比較

小児がんは新薬を医師主導試験で実施することにより予後の改善が可能

|                                   | 白血病  | 神経芽腫   | 脳腫瘍   |
|-----------------------------------|--|--|---|
| <p>予後の現状</p> <p>— 欧米<br/>— 国内</p> | <p>ALL はある程度は達成されているが、<b>AML は60%程度</b>に留まっている。</p> <p>8-9割</p>            | <p>神経芽腫では欧米に比較し、<b>予後が2割程度悪い</b>。</p> <p>5-6割<br/>3-4割</p> | <p>標準治療がある疾患に限られ、予後の改善は少ない</p> <p>膠芽腫</p> <p>2-3割</p> |
| 将来展望                              | <p>AML は <b>clofarabine, mylotarg</b> の使用により、EFS 60% から70-80%へ改善が期待できる</p> | <p><b>GD2 抗体、内照射療法</b>の使用により予後の大幅な改善が期待できる</p>             | <p>有用な治療は少なく、新たな治療を模索する必要がある</p>                      |
| 日本における新規薬剤開発の現状                   | <p><b>小児での治療開発はなく</b>、成人適応時点で新薬使用される。</p>                                  | <p><b>企業治験は期待できず</b>、医師主導治験を実施することが唯一の解決方法。</p>            | <p><b>治験実績なく</b>、自主試験が実施されているのみ。</p>                  |

# 進行神経芽腫における日本と欧米の標準治療の違い

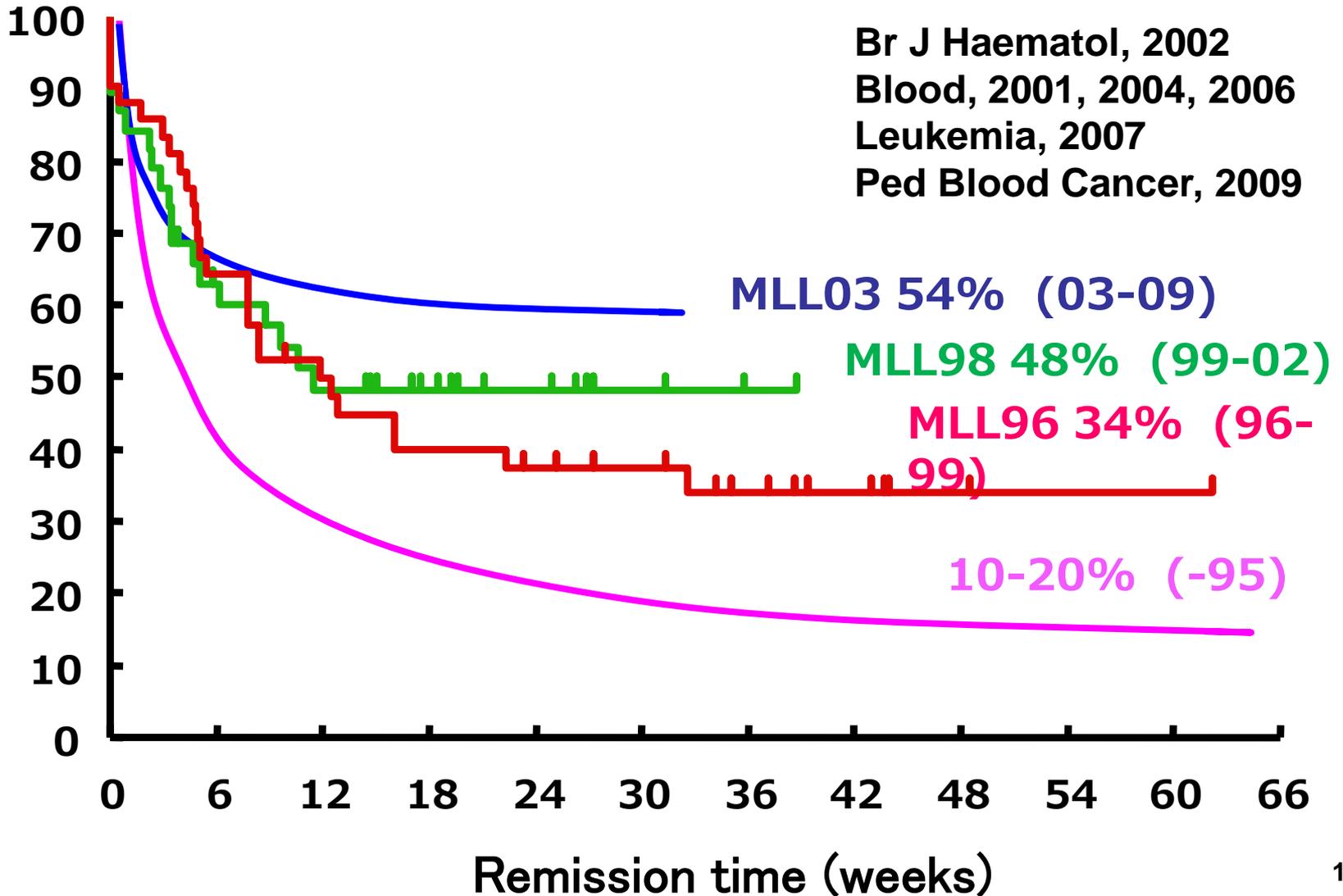
## 欧米の標準治療

## 日本

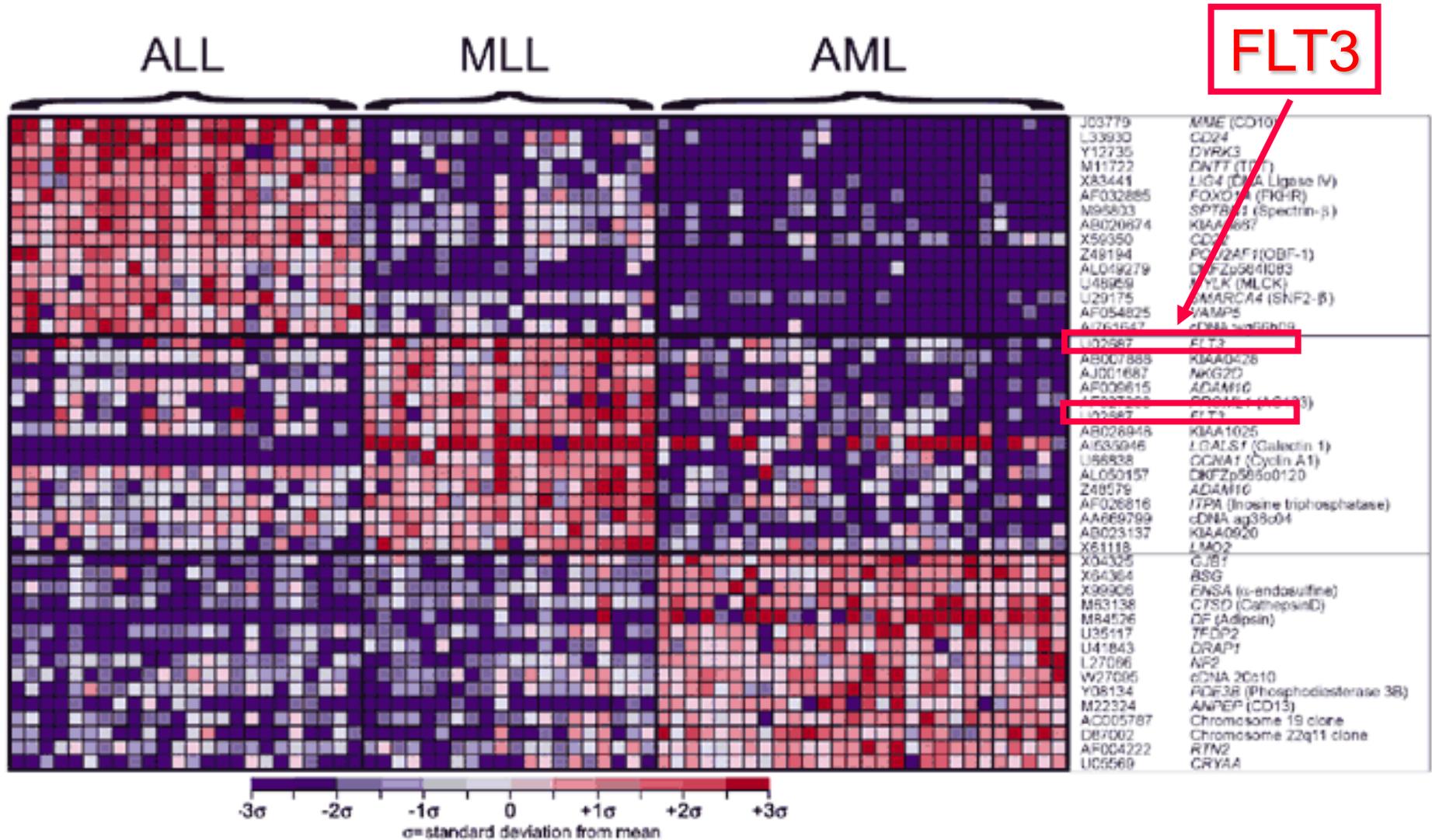
- ① 抗がん剤治療5コース → 2-3年前から**1-2適応外薬**
- ② 手術 → 可能(日本の方がよい?)
- ③ 大量化学療法 → 可能
- ④ 放射線治療 → 可能(数年以内に**放射線内照射療法**が標準となる可能性が高い)
- ⑤ 維持療法 → **不能**

# 予後不良の乳児白血病の治療成績の変遷 (日本乳児白血病治療研究)

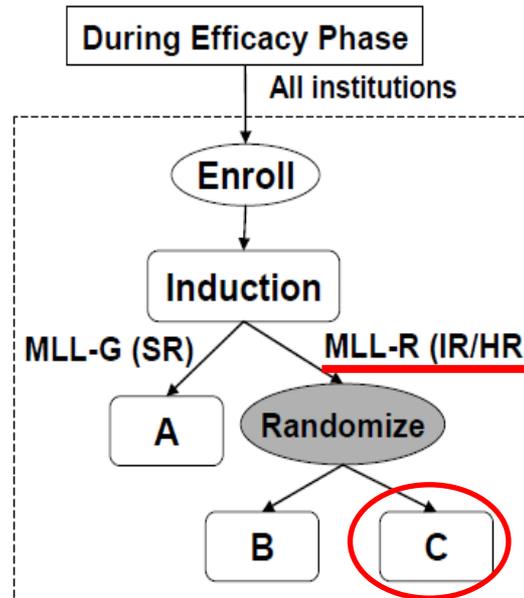
Survival



# マイクロアレイ解析による分子標的薬の抽出



# 米国COG による分子標的薬導入による臨床研究 (AALL0631)



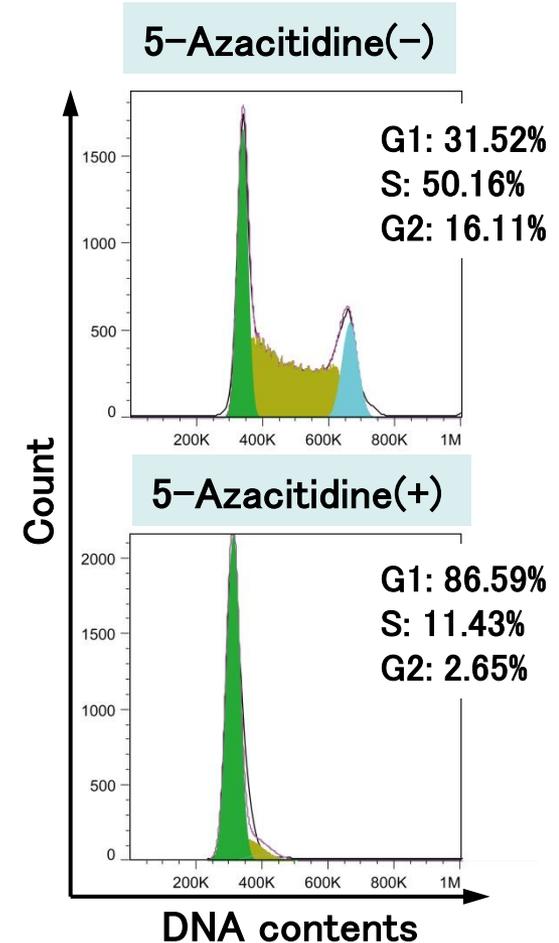
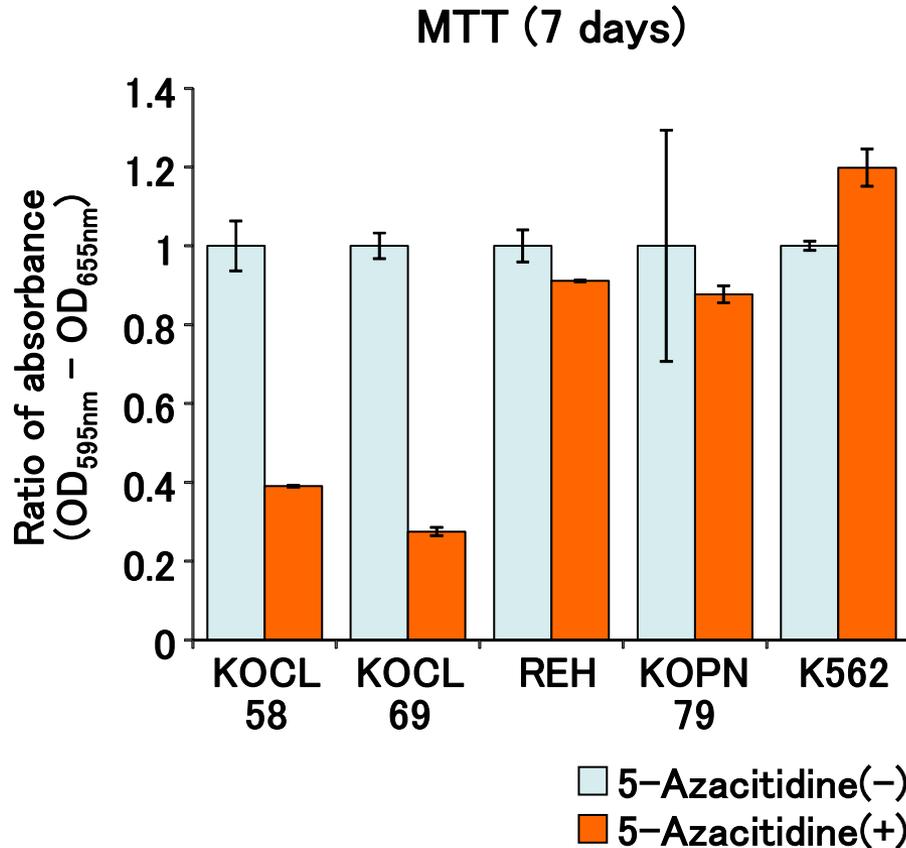
|       |   |                                     |
|-------|---|-------------------------------------|
| MLL   | - | Mixed lineage leukemia gene         |
| MLL-G | - | MLL Germline (non-rearranged)       |
| MLL-R | - | MLL Rearranged                      |
| SR    | - | Standard Risk                       |
| IR    | - | Intermediate Risk                   |
| HR    | - | High Risk                           |
| A     | - | Post-Induction Arm A (SR chemo)     |
| B     | - | Post-Induction Arm B (IR/HR chemo)  |
| C     | - | Post-Induction Arm C (IR/HR chemo + |

**FLT3 抑制剤**

**lestaurtinib**

# 5-Azacitidineによる乳児白血病の新たな治療戦略

5-Azacitidineは4;11転座陽性乳児白血病の増殖を抑制する



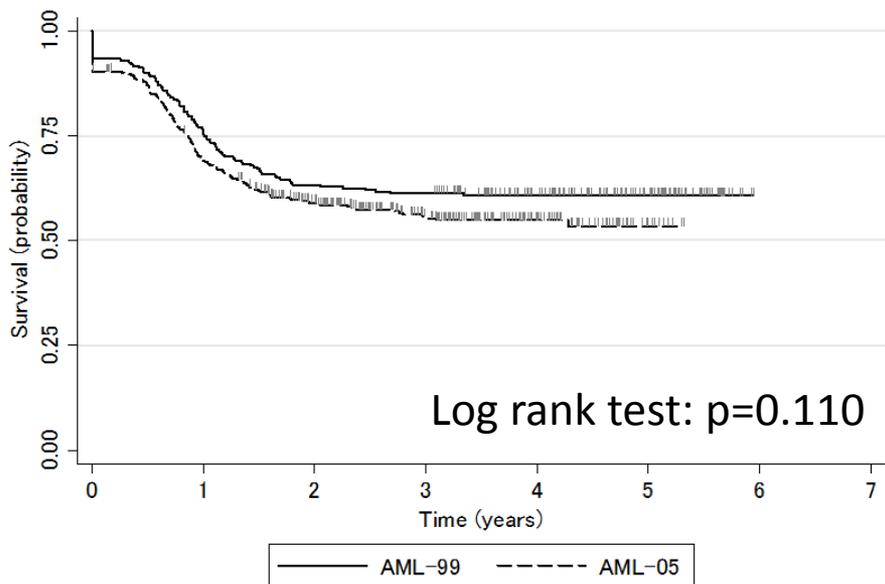


# 小児急性骨髄性白血病の治療成績の変遷 (JPLSG AML 委員会データより)

## 3y-pEFS

AML99: 61.2% (95%CI, 54.7-67.0%)

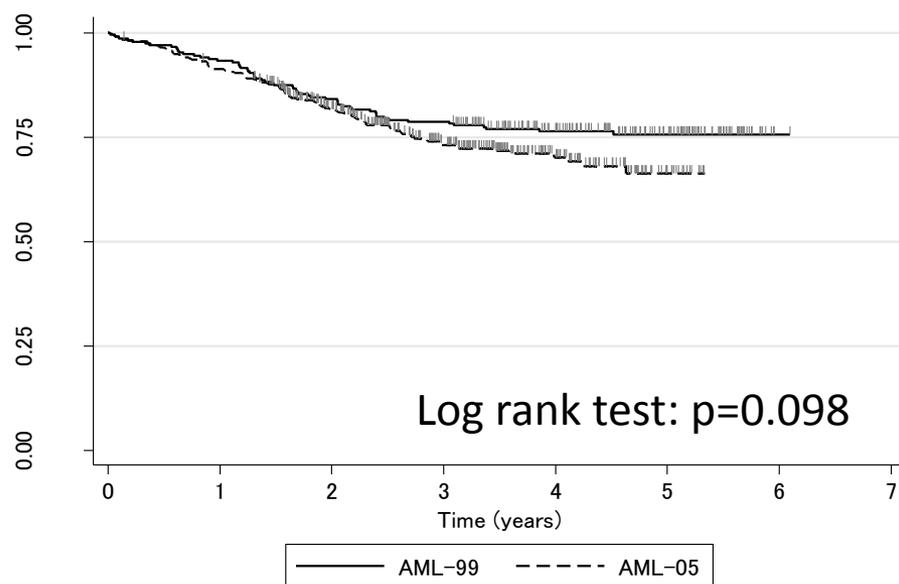
AML-05: 55.2% (95%CI, 50.1-60.0%)



## 3y-pOS

AML99: 78.7% (95%CI, 73.0-83.4%)

AML-05: 73.2% (95%CI, 68.3-77.4%)



小児 AML の治療成績は既存の治療法ではこれ以上の改善は期待できない！

# 小児AMLにおける予後因子の同定

## ① 予後良好因子

CEBPa変異

NPM1変異 (FLT3-ITDのないもの)

## ② 予後不良因子;

FLT3-ITD

KIT変異

MLL-PTD

BAALC

ERG

NUP98-NSD1

## ③ 予後因子として評価未定

MN1

BCRP/ABCG2

EVI1

WT1

NRAS

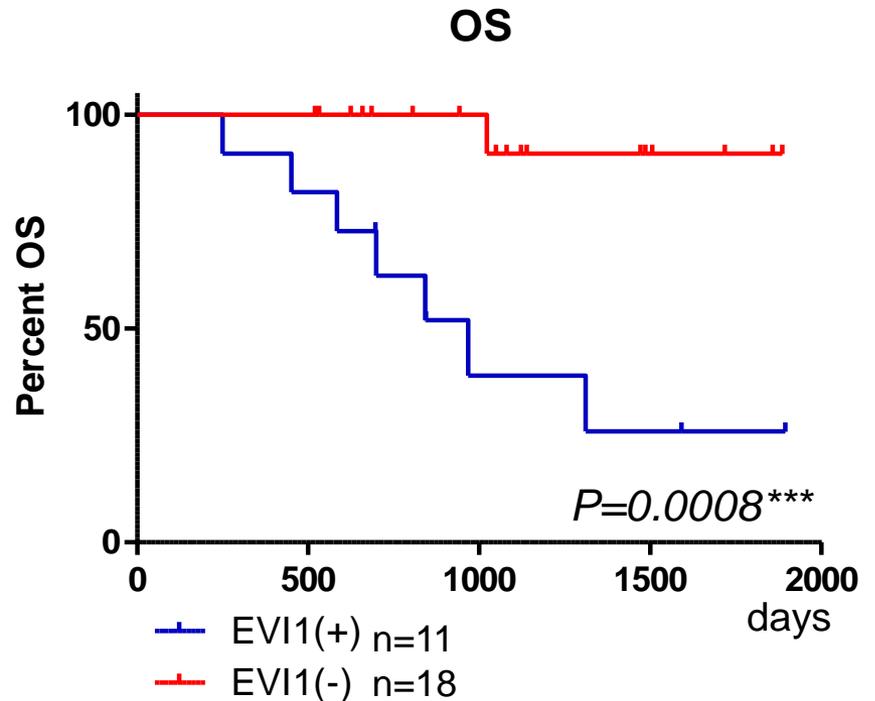
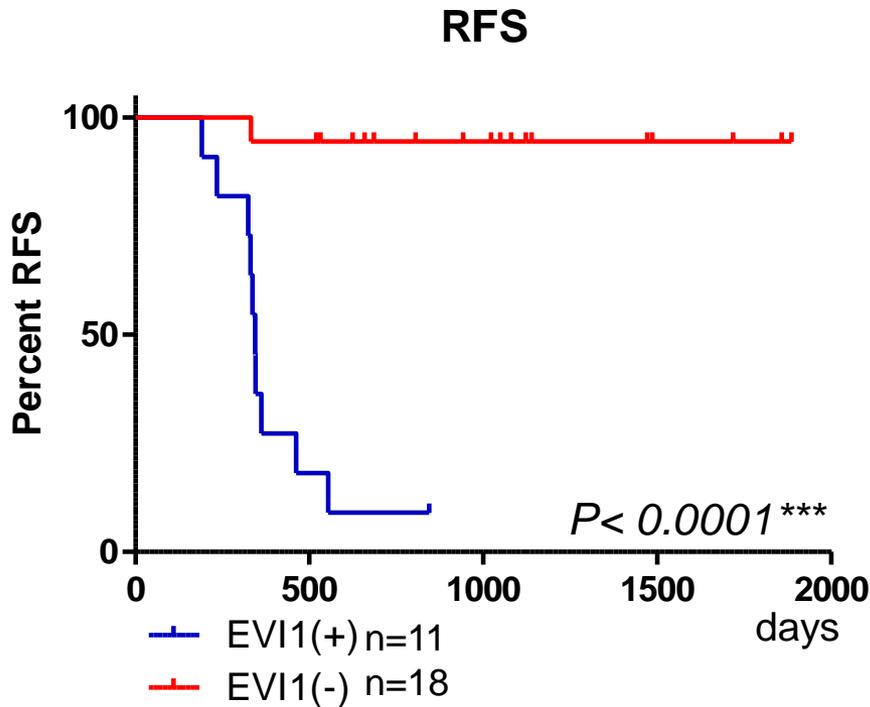
PU.1

予後因子のパターン

(1) 遺伝子変異

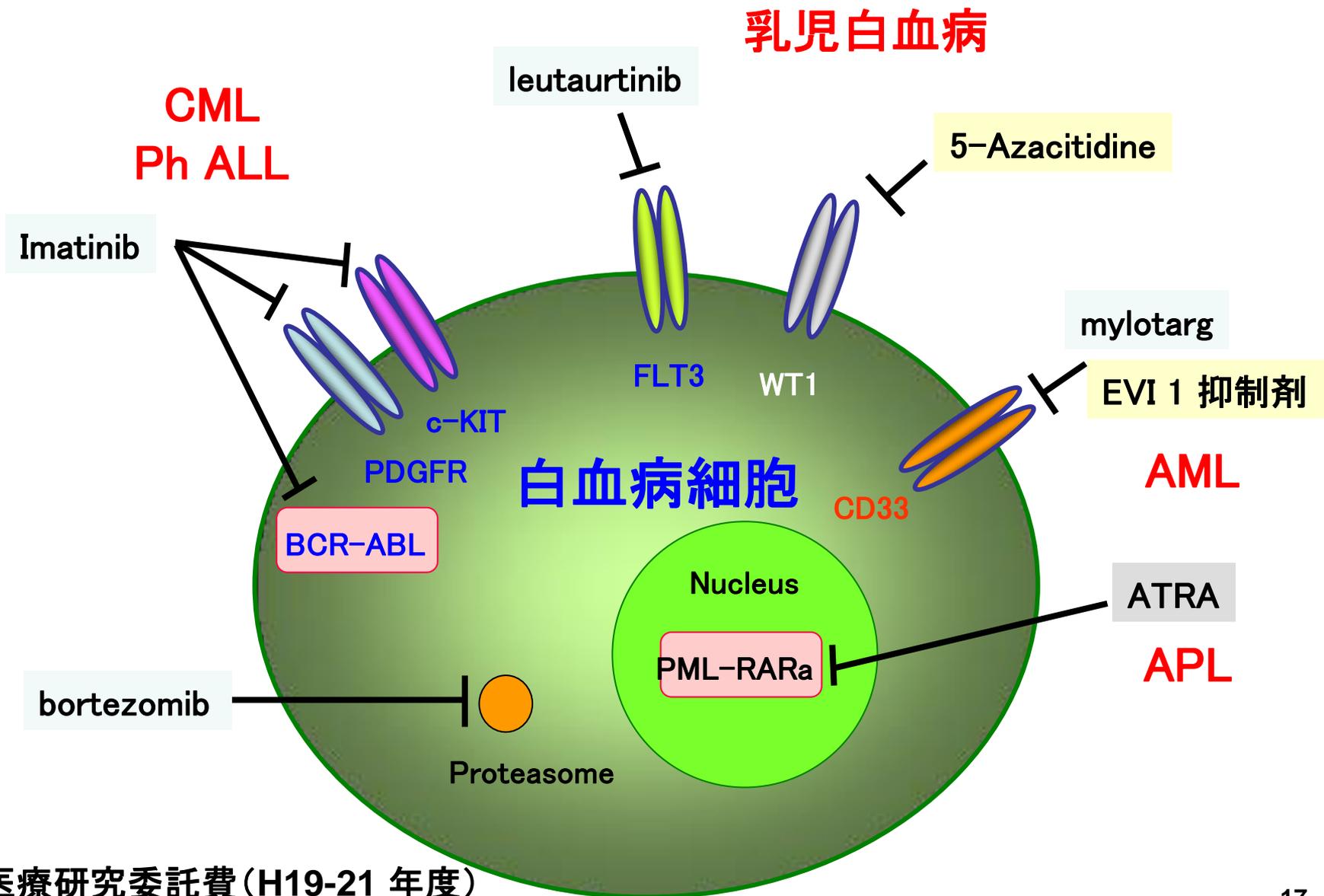
(2) 遺伝子発現量

# MLL-AF9 小児 AML の生存曲線

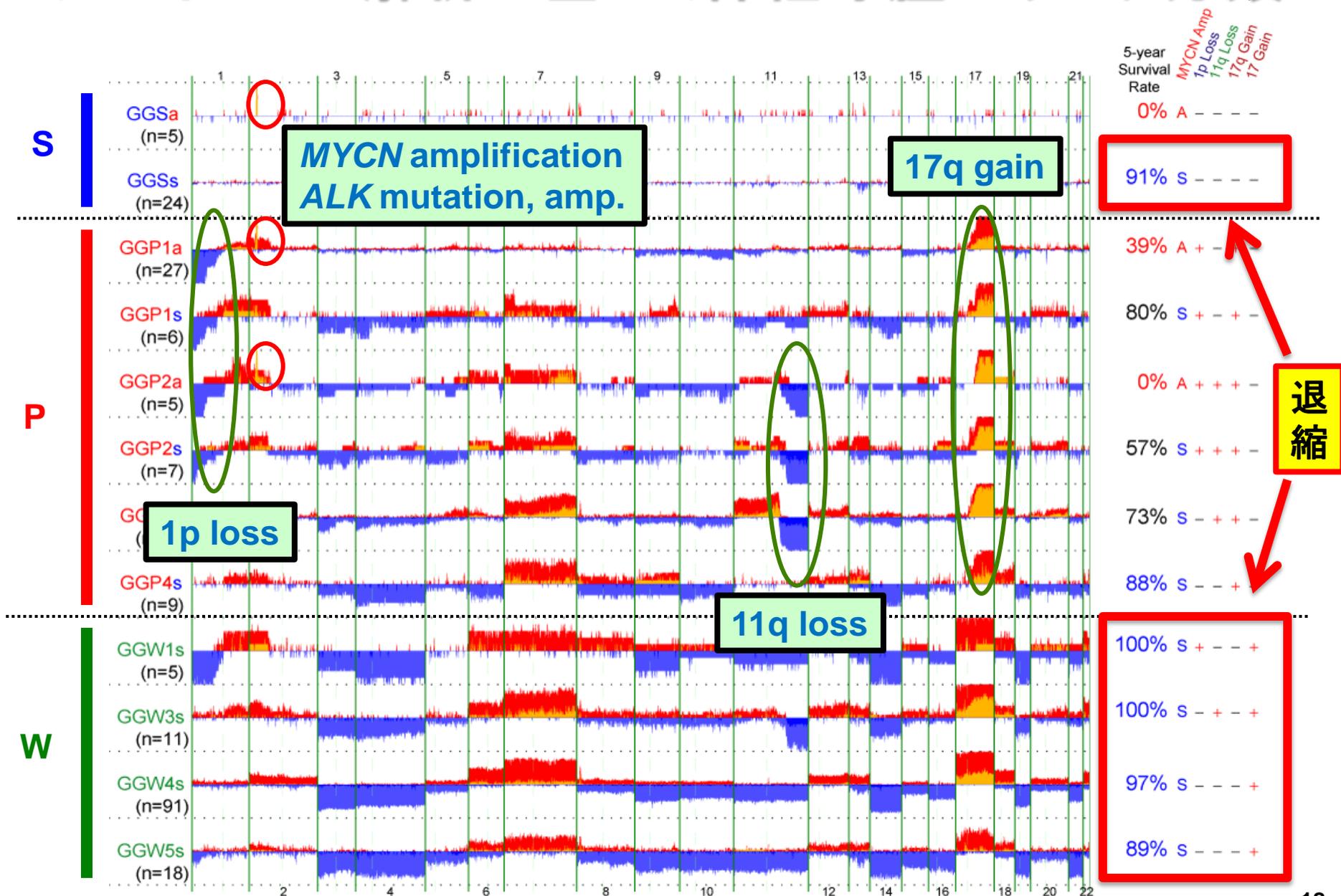


EVI1陽性 AML 例は予後不良で分子標的薬の開発が望まれる

# 小児白血病における分子標的療法



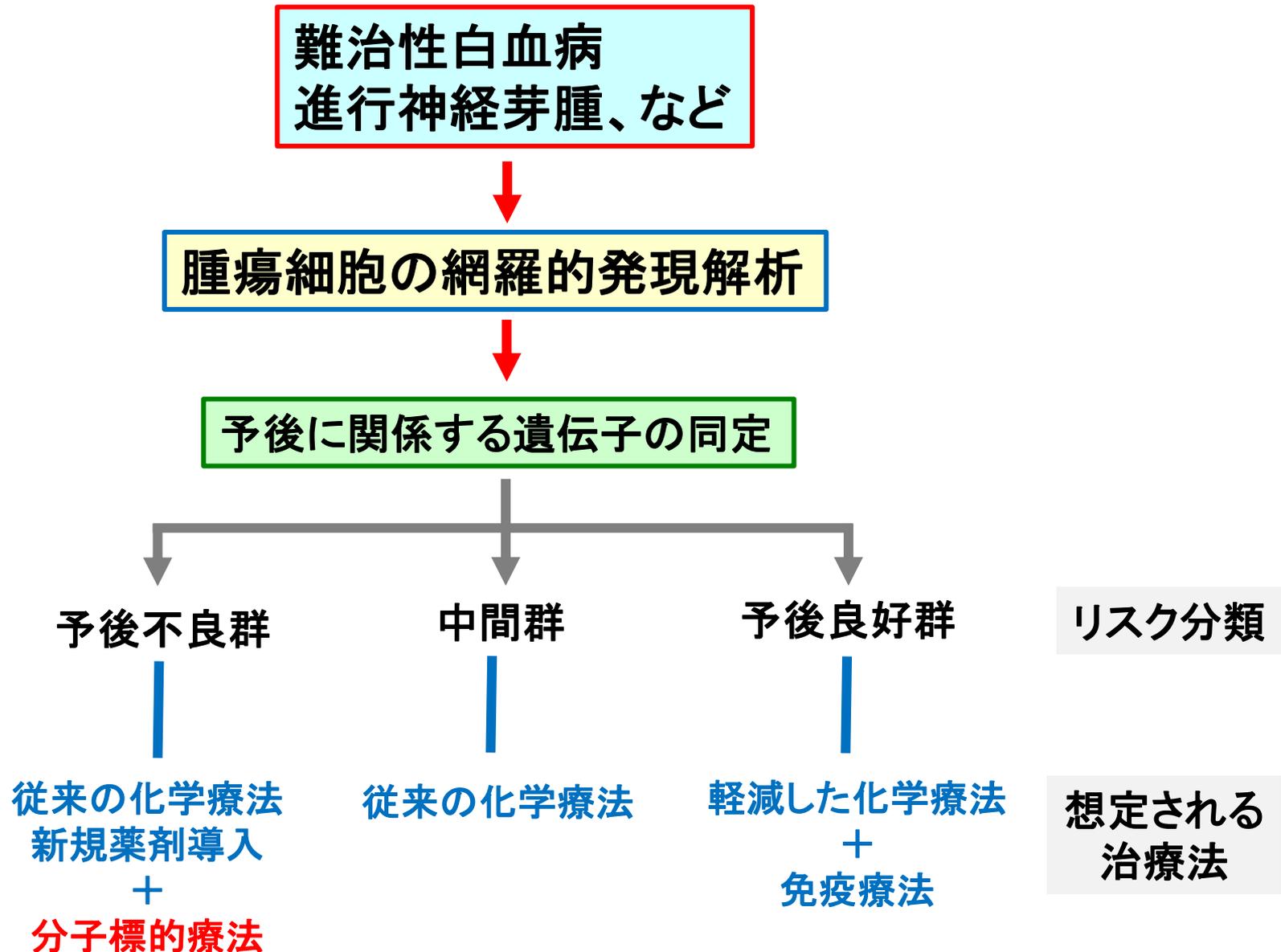
# アレイCGH 解析に基づく神経芽腫のリスク分類



# 神経芽腫の国際分子遺伝学的分類

| 病期    | 年齢           | 組織分類  | 腫瘍分化度  | MYCN | 11q aberration | Ploidy       | リスク群            |
|-------|--------------|---|--|------|----------------|--------------|-----------------|
| L1/L2 |              | GN maturing<br>GNB intermixed                   |  |      |                |              | A Very Low      |
| L1    |              | Any, except<br>GN maturing or<br>GNB intermixed |  | NA   |                |              | B Very Low      |
|       |              |   |  | Amp  |                |              | K High          |
| L2    | <18 m        | Any, except<br>GN maturing or<br>GNB intermixed |  | NA   | No             |              | D Low           |
|       |              |   |  |      | Yes            |              | G Intermediate  |
|       | ≥18 m        | GNB nodular<br>Neuroblastoma                    | Differentiating                              | NA   | No             |              | E Low           |
|       |              |   |  |      | Yes            |              | H Intermediate* |
|       |              |   | Poorly differentiated<br>or Undifferentiated | NA   |                |              | H Intermediate* |
|       |              |   |  | Amp  |                |              | N High          |
| M     | <18 m        |   |  | NA   |                | Hyperdiploid | F Low           |
|       | <12 m        |   |  | NA   |                | Diploid      | I Intermediate  |
|       | 12 –<br><18m |   |  | NA   |                | Diploid      | J Intermediate  |
|       | <18 m        |   |  | Amp  |                |              | O High          |
|       | ≥18 m        |   |  |      |                |              | P High          |
| MS    | <18 m        |   |  | NA   | No             |              | C Very Low      |
|       |              |   |  |      | Yes            |              | Q High          |
|       |              |   |  | Amp  |                |              | R High          |

# 小児がんのリスク層別化による治療開発(イメージ)



# 欧米のがん治療薬の開発 —分子標的療法の時代をみすえて—

## EU

1. 2006年以降、小児がんの基礎研究に継続的に資金提供されている  
(KidsCancerKinome project)
2. 2007年以降、開発した薬剤は小児での開発を必ずしなければならない規定となっている (Pediatric Regulation)

## 米国

1. 2005年に小児の研究グループが統合してchildren oncology group (COG)になるときに薬剤開発を充実  
(政府からCOGに年間60億の援助)
2. 2009年には、NCIで包括的なプログラム (PPTP) を組織し、高価な薬剤でも、製薬会社を作ってくれない薬剤でも有望であれば研究組織に提供。

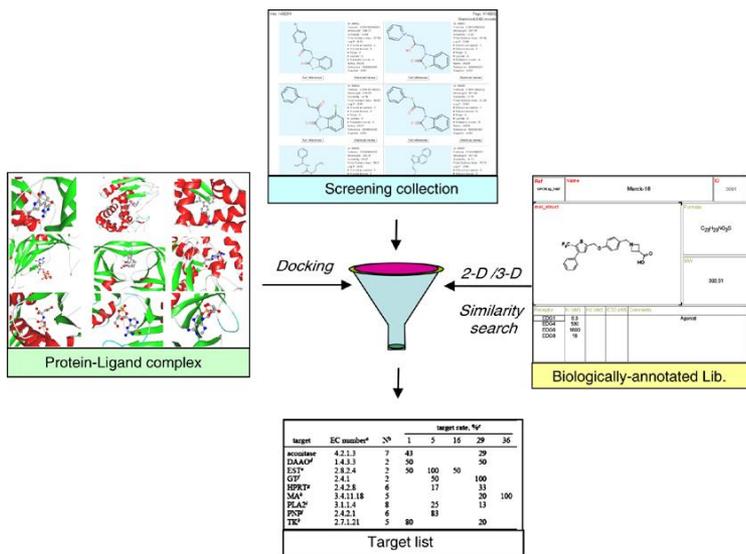
今、世界の小児がん親の会が求めているのは、新薬の開発！！

# IBM Global Social Contribution Program: World Community Grid Help Fight Childhood Cancer (HFCC) Project ファイト！小児がんプロジェクト

<http://www.worldcommunitygrid.org/>

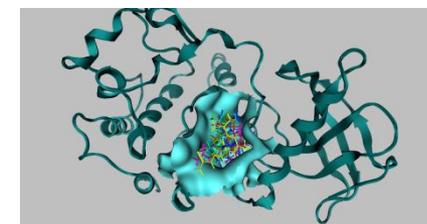
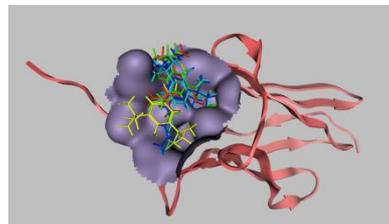
1台の PC では 8000 年かかる作業を、  
2年で終了させる創薬スクリーニング

## *In silico* Target Fishing Approaches

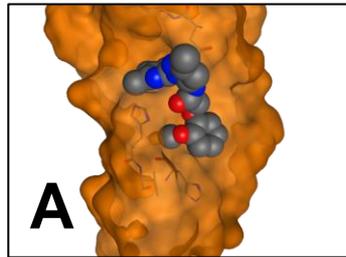


## Methods :

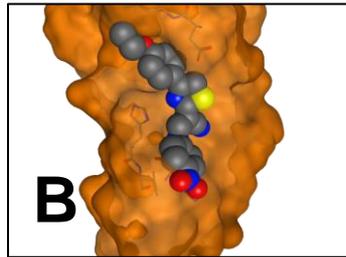
- Screening for a library of 3,000,000 small chemical compounds against each target molecule
- Targets : **TrkB**, **ALK**, **ShcC**



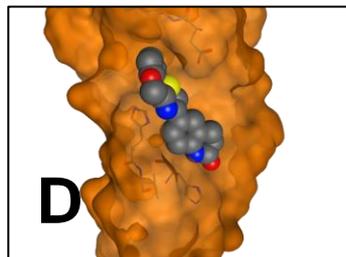
# 300 万個ライブラリー・スクリーニングから同定した TrkB 低分子化合物阻害剤



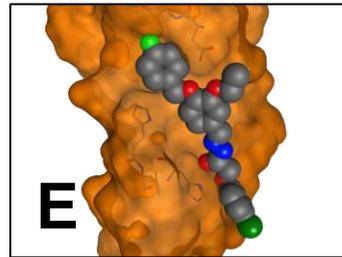
IC50 値 **0.3**  
μM



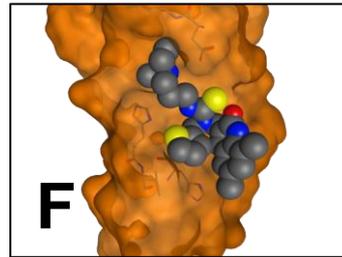
IC50 値 1.9  
μM



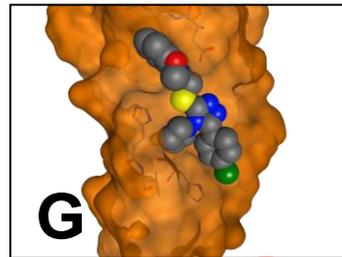
IC50 値 4.6 μM



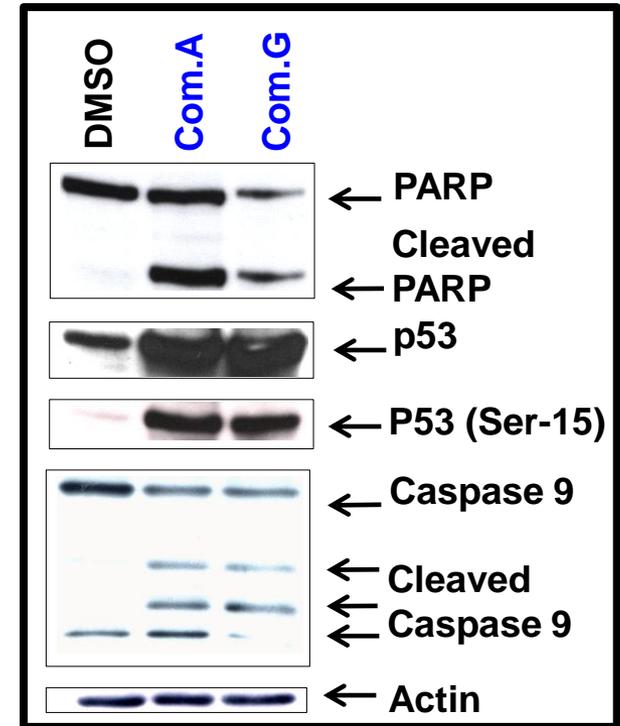
IC50 値 2.0  
μM



IC50 値 3.5  
μM



IC50 値 **0.07** μM



*In vivo* 毒性試験： 毒性を認めず

(経口、静注)

千葉県がんセンター、中川原章先生資料

# 国内小児がん治療の現状

|                      | 白血病・リンパ腫  |             |      | 固形腫瘍  |  |    |      | 脳腫瘍                                 |     |     |  |
|----------------------|---|-------------|------|---|--|----|------|-------------------------------------|-----|-----|--|
|                      | ALL   | AML         | 希少疾患 | 神経芽腫  | その他芽腫  | 肉腫 | 希少疾患 | 髄芽腫                                 | 膠芽腫 | その他 |  |
| 標準治療                 |   |             |      |   |  |    |      |                                     |     |     |  |
| ドラッグ・ラグ              | あり<br>Peg-Asp                                     | —           | —    | あり<br>GD2抗体   | —  | —  | —    | —                                   | —   | —   |  |
| 欧米との生存の差             | —   | —           | —    | あり  | —  | —  | —    | —                                   | —   | —   |  |
| 再発(初期)治療             |   |             |      |   |  |    |      |                                     |     |     |  |
| ドラッグ/ラグ              | あり<br>Clofarabine                                 | あり<br>L-DNR | —    | あり<br>131I-MIBGなど   | 未承認薬会議でirinotecan、topotecanが適応拡大となり、Temozolomide、vinorelbineなど2-4薬のみ |    |      |                                     |     |     |  |
| 治療選択(治験数)            | 日本: 成人適応薬を用いた治療開発を研究グループで1-2試験<br>欧米: 同様の薬剤で多くの試験 |             |      | 日本: 適応外薬を用いた試験2-3試験<br>欧米: 適応外薬で多数                        |  |    |      |                                     |     |     |  |
| 終末期・緩和治療<br>もしくは早期開発 | 日本: なし<br>欧米: 2-3年前から増加(NCI-COG、ITCC)             |             |      | 日本: なし(企業治験で神経芽腫に計画)<br>欧米: 多くの医師主導治験(NCI-COG、ITCC)       |  |    |      | 日本: なし。<br>欧米: 医師主導治験が少し(PBCT、ITCC) |     |     |  |
| 新規薬剤開発の現状            | 小児の治療開発はないが、成人適応時点で新薬使用可能。<br>新薬の小児開発はなし          |             |      | 企業治験は過去1試験もなし!<br>医師主導治験でGD2抗体を計画(研究不採択で継続困難)<br>その他は自主研究 |  |    |      | 治験実績なし。                             |     |     |  |

# 小児がん治療開発実態

|                                 | 検討中   | 実施中                                       | 中止                        |
|---------------------------------|---|---|---------------------------|
| シーズから小児での直接の開発                  | なし  | 腫瘍ペプチドワクチン(3種類の混合) 第I相試験                  | Fenretinide (米国CHLAと共同開発) |
| 成人第I相が終了後の早期開発                  | Akt 阻害(企業治験、神経芽腫)<br>Parp 阻害(ユーイング肉腫)                               |   | なし                        |
| Active geneなどから得られた承認薬を利用した早期開発 | Mitramycin(ユーイング肉腫)<br>脱メチル化剤(神経芽腫)<br>分化誘導療法(神経芽腫)<br>→すべて企業協力得られず | ALK 阻害(神経芽腫、横紋筋肉腫)                        | なし                        |
| 欧米PIII終了後未承認薬剤                  | 抗GD2抗体(神経芽腫)<br>治験準備完了。研究費問題残る                                      | 131I-MIBG(神経芽腫)<br>分化誘導療法(神経芽腫)<br>→自主研究  | なし                        |
| 欧米標準適応外薬品                       |   | Vinorelbine、<br>Temozolomideの自主研究(小児固形がん) |                           |

小児では成人での安全性を確認後開始する事が原則のため、**成人で終了後に治療開発が開始**となる。

米国では PPTP (Pediatric Preclinical Testing Program)、欧州では ITCC が Translational research としてスクリーニングシステムをもつ。

# 日本の造血器腫瘍治療研究グループは1つになった

## 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG、2003年)

小児癌白血病研究グループ

CCLSG

80例/年



ゆるやかな集約化

205施設



145施設

九州山口小児がん研究グループ

KYCCSG

40例/年

東京小児がん研究グループ (1969)

TCCSG

160例/年

小児白血病研究会

JACLS

230例/年

# 特定非営利活動法人日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)

## 構成グループ CCLSG / JACLS / TCCSG / KYCCSG

社員総会 (代議員会)

理事会

運営委員会

日本小児血液・がん学会  
臨床研究審査委員会

各種委員会・WG

診断研究委員会

治療研究委員会

効果安全性評価委員会

研究審査委員会

監査委員会

倫理委員会

プロトコール審査委員会

国際委員会

早期臨床試験推進委員会

マニュアルWG

中央診断WG

病理委員会

分子・細胞遺伝学的診断委員会

免疫診断委員会

ALL委員会

乳児白血病委員会

Ph1-ALL委員会

再発ALL委員会

リンパ腫委員会

AML委員会

CML委員会

JMML委員会

TAM委員会

HLH/LCH委員会

SCT委員会

長期フォローアップ委員会

事務局

(名古屋医療センター臨床研究センター)

データセンター

(NPO法人臨床研究支援機構, OSCR)

検体保存センター

(国立成育医療研究センター研究所)

I-BFM-SG

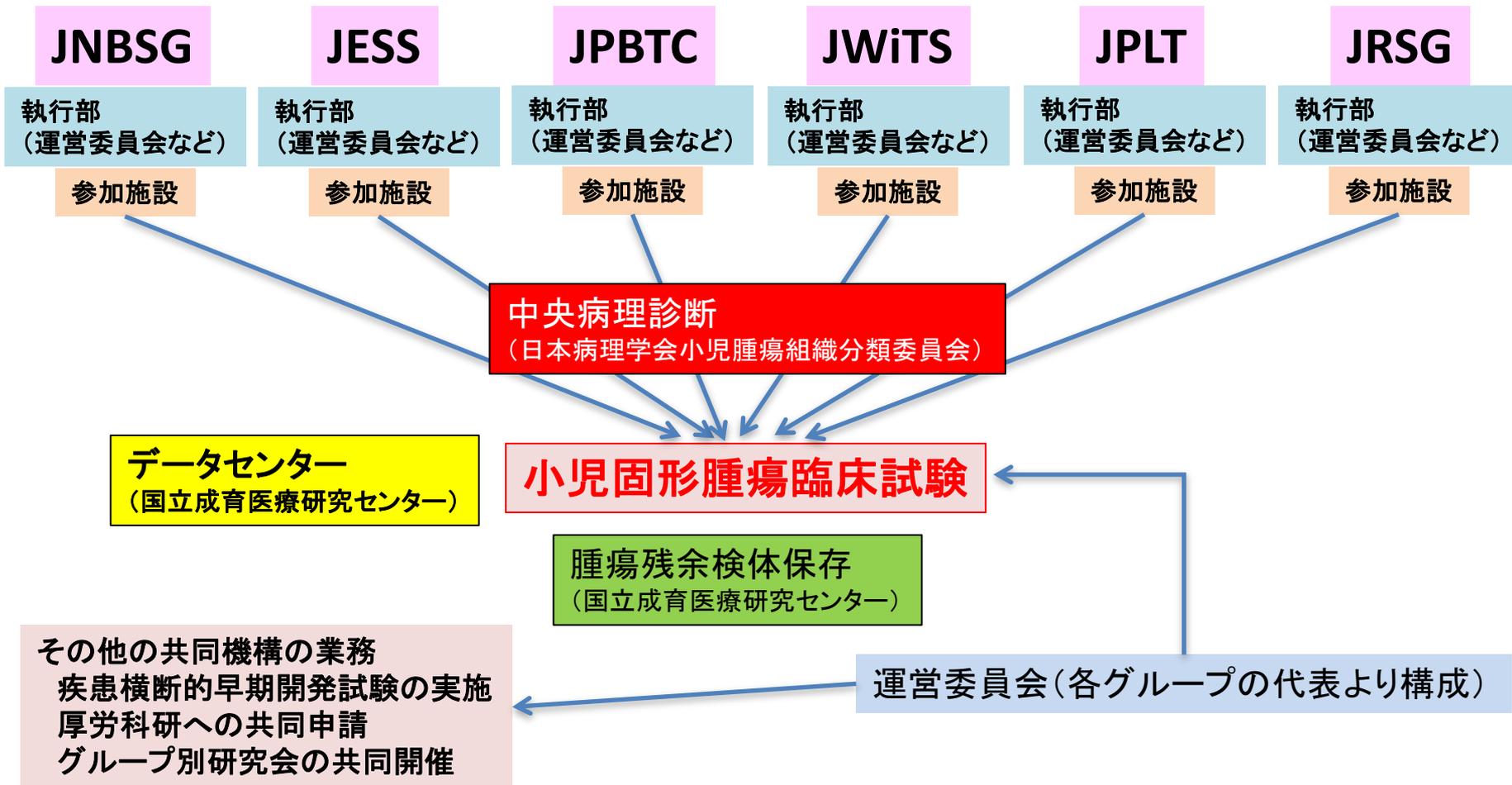
St.Jude Viva Forum

Ponte di Legno

EICNHL



# 小児固形腫瘍グループの1本化の動き (臨床試験共同機構)



# 日本小児がん治療研究グループの設立 Japanese Children's Cancer Group (JCCG)

## 治療研究グループ

JPLSG

白血病・リンパ腫など

神経芽腫

Wilms腫瘍

肝芽腫

横紋筋肉腫

Ewing肉腫

共同機構

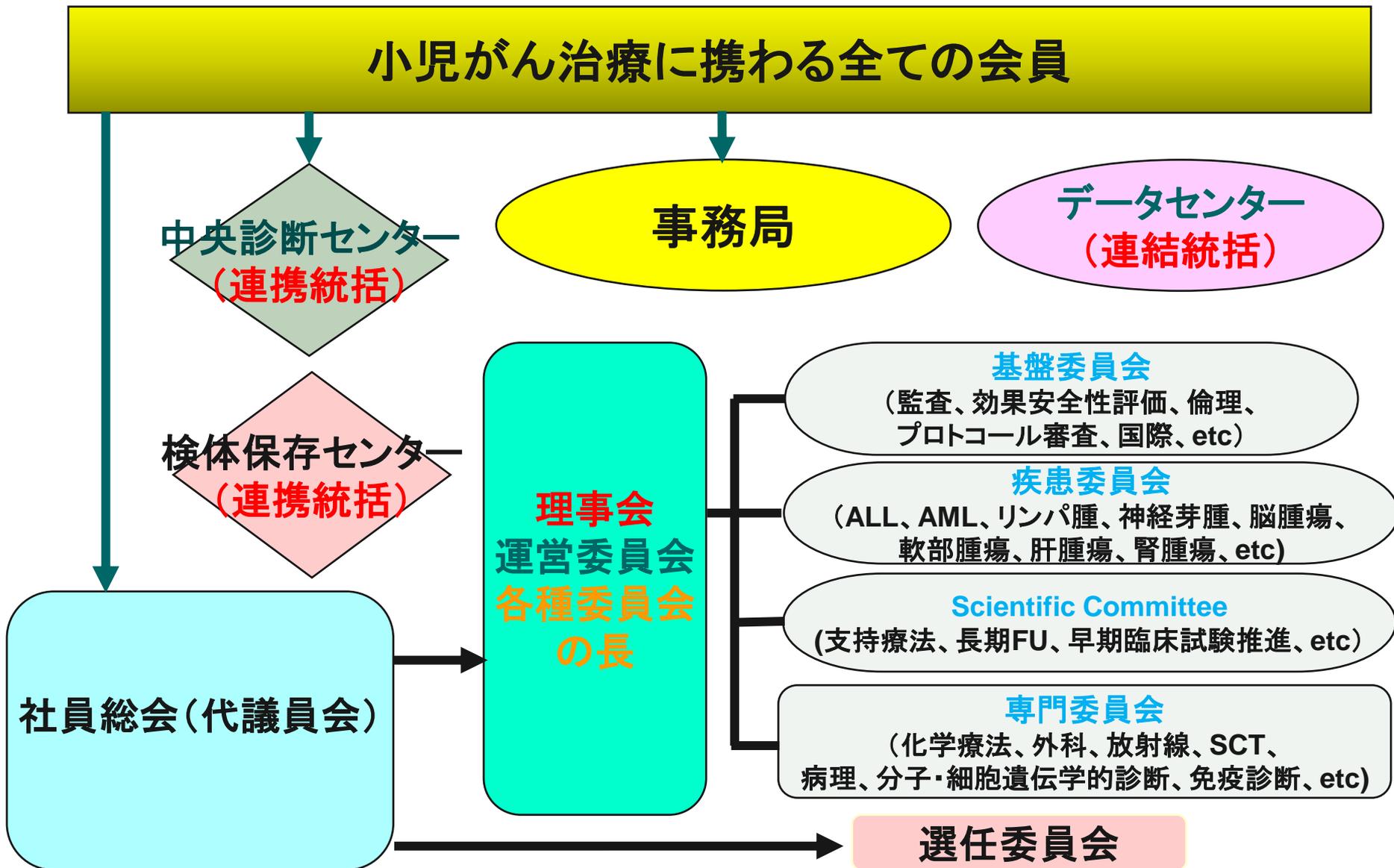
2013年3月28日  
JCCG 設立準備委員会発足

Integrated study group

**JCCG**



# JCCCGの組織概略図(案)



# JCCG 設立により期待できる効果

## 利点

- ・小児がん診療の標準化と均てん化に貢献できる
- ・研究内容の統一化により小児がん臨床研究の質が向上する
- ・日本における国際的競争力が増す。同時に国際共同研究が推進できる
- ・患者団体や国家機関と連携がスムーズになり、無駄な資金や労力が省ける

## 問題点

- ・小児科、小児外科、病理・放射線などとの連携が課題

# 今後必要となる小児がん対策

## 整備中

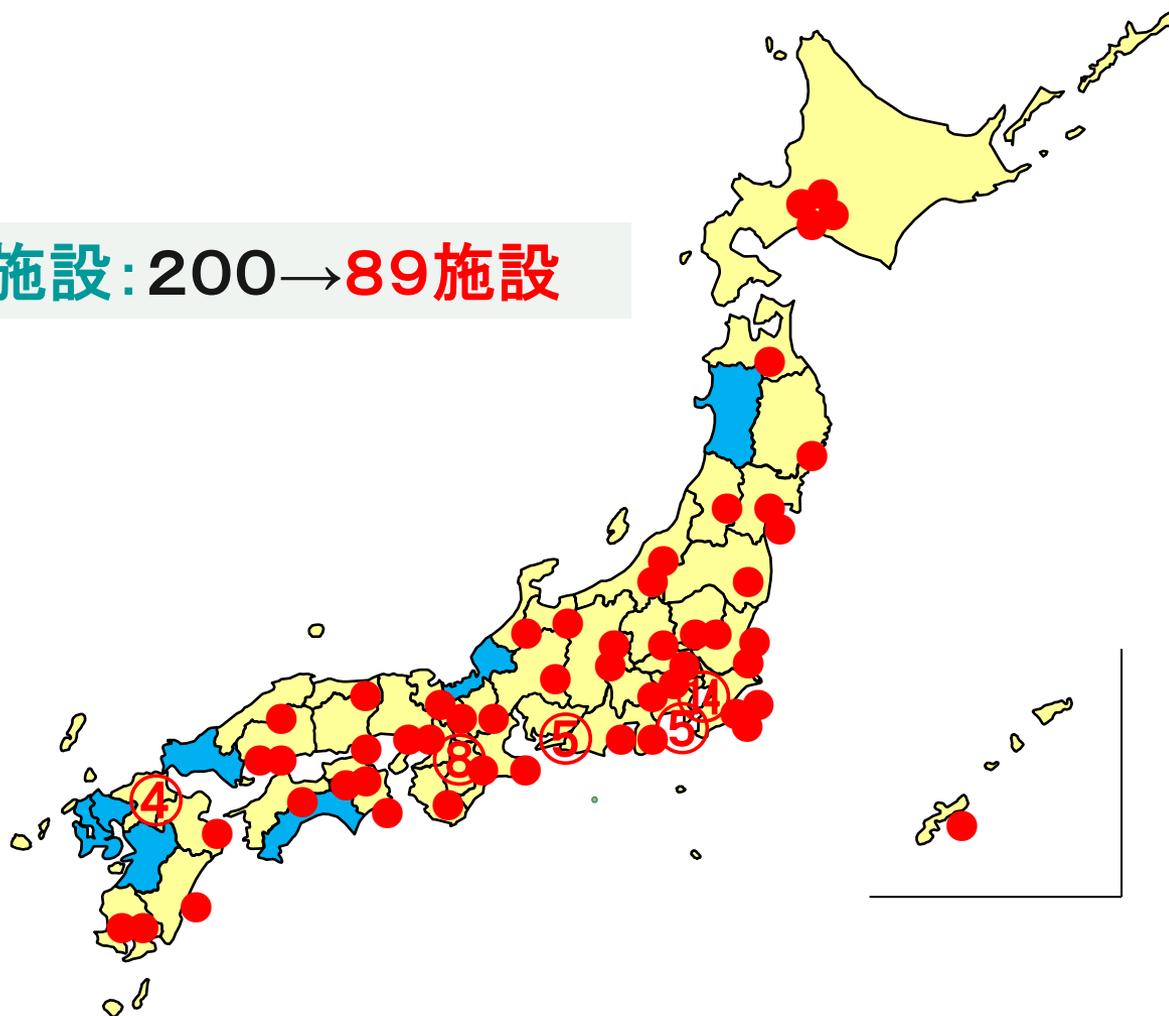
1. **小児がん拠点病院**を整備し、患者を集約化、最新・最良の治療を提供する
2. **小児がん専門医**を育成し、均質でレベルの高い医療を提供する

## 検討中または検討課題

1. **臨床試験グループ**を統合し、欧米に対抗できる治療研究を推進する
2. 再発、難治例や希少疾患例に対して**新薬・未承認薬**を用いた治療を行える研究整備
3. **AYA世代**の難治がんに対する治療研究の開発
4. 白血病、神経芽腫に対して網羅的遺伝子発現解析などを用いた**新たな層別化治療法**を開発する

# 専門医制度制による小児がん診療施設の集約化 (平成24年10月現在)

研修施設: 200 → 89施設



# 小児がん拠点病院の選定

(各地域ブロック毎に1～3施設)

15施設が選定

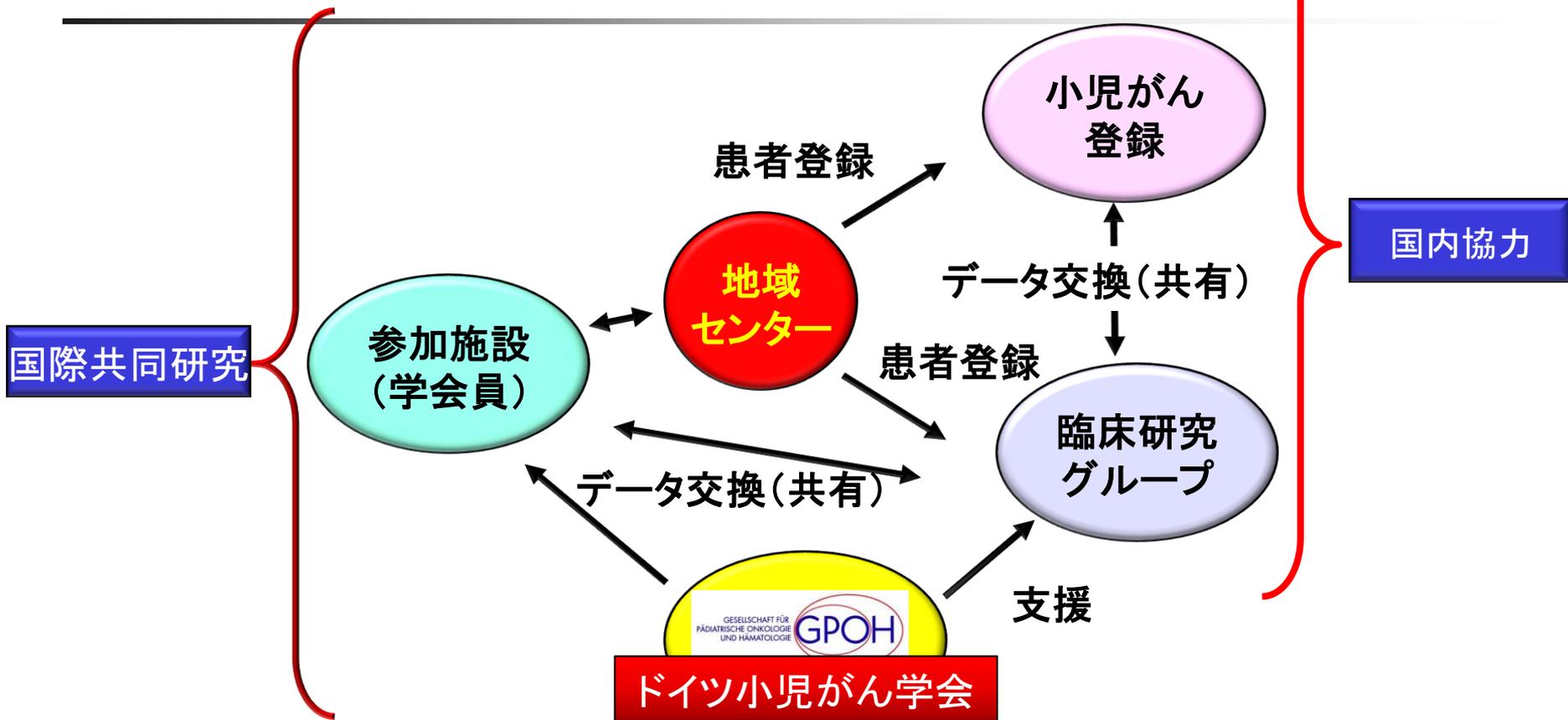
地域ブロック

- ①北海道
- ②東北
- ③関東甲信越
- ④東海
- ⑤近畿
- ⑥中・四国
- ⑦九州



|    |                |
|----|----------------|
| 1  | 名古屋大学医学部       |
| 2  | 京都府立医科大学       |
| 3  | 九州大学           |
| 4  | 広島大学           |
| 5  | 兵庫県立こども病院      |
| 6  | 国立成育医療センター     |
| 7  | 三重大学           |
| 8  | 埼玉県立小児医療センター   |
| 9  | 神奈川県立こども医療センター |
| 10 | 大阪市立総合医療センター   |
| 11 | 東北大学           |
| 12 | 大阪府立母子医療センター   |
| 13 | 北海道大学          |
| 14 | 京都大学           |
| 14 | 東京都立小児医療センター   |

# ドイツ小児腫瘍・血液学会(GPOH) 連携(ネットワーク)と協力体制

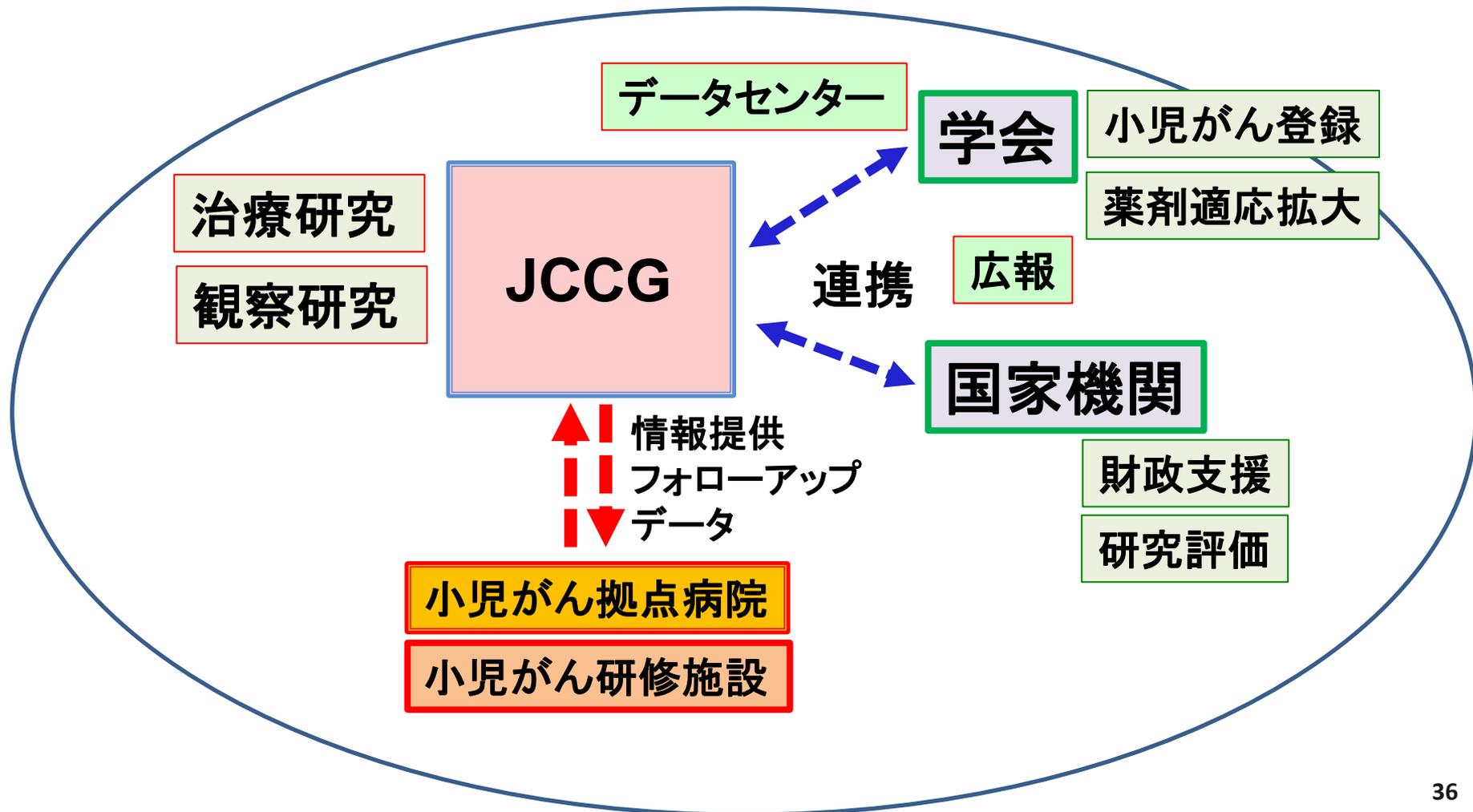


京都府立医大  
細井創先生ご提供

Political Background

# 小児がん診療に関する連携体制(案)

国の支援によりJCCGと学会が主体となり、拠点病院・小児がん研修施設と協力した一体化運用を行う



# 新たながん研究戦略に基づいた小児がん研究の推進(ロードマップ)

| 項目  | 2014年度   | 2015年  | 2019年  | 2024年  |
|---|--|--|--|--|
| <p>&lt;研究重点領域&gt;</p> <p>○難治性小児がんに対する新規治療薬の開発研究</p> <p>○リスク分類による治療層別化を可能とする網羅的発現解析の開発研究</p> <p>○AYA世代の小児がん治療研究の開発</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>日本の難治性小児がん治療の医師主導治験 (phase I, II) を行う研究事業の拡充</li> <li>小児がんのリスク層別化による治療開発のための遺伝子診断法の実用化に繋げるための基盤と研究事業の整備</li> <li>AYA世代がんの治療開発のため基盤と研究事業の整備</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>医師主導治験を2, 3課題以上すすめる<br/>順次企業治験 (phase III) へ導出</li> <li>遺伝子診断法の実用化研究を2, 3課題以上すすめる</li> <li>治療研究を2, 3課題以上すすめる</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>小児がんの治療応用可能な早期診断の実用化</li> <li>AYA世代がんの治療法の確立</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>承認薬剤の使用により全ての小児がんを根治できる。</li> </ul> |
| <p>&lt;体制整備・支援事業&gt;</p> <p>○QOLに重点をおいた長期フォローアップ体制の確立</p> <p>○小児がん研究戦略委員会の設置</p>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>小児がん患者の長期フォローアップ体制を充実させるための基盤整備</li> <li>小児がん研究全体の体制を管理する委員会を設置しがん研究の評価体制を構築</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>小児がん研究の効率化、重複の排除</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>長期フォローアップ体制の確立</li> </ul>                               |  |