

第4回希少がん対策専門部会

小児がん研究グループの経験から 希少がん研究開発に向けて

水谷修紀

4月28日於 PMDA

小児がん

希少がん共通の課題

希少性 全てのがんの1%に満たない(人口10万対6以下)

多様性 少ない専門家、高い専門性

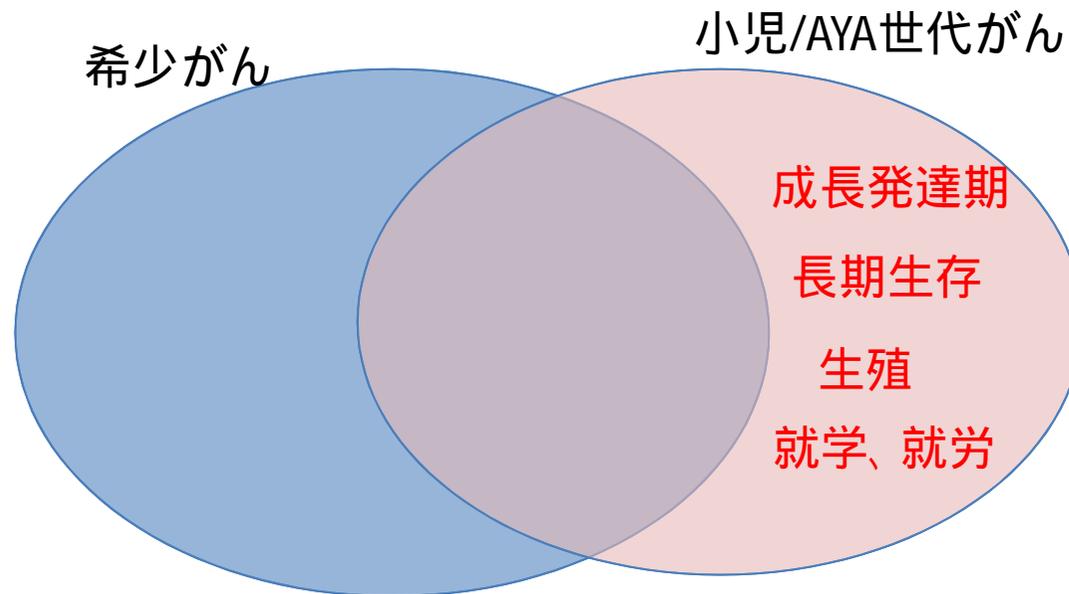
小児がん特有の課題

成長発達期のがん

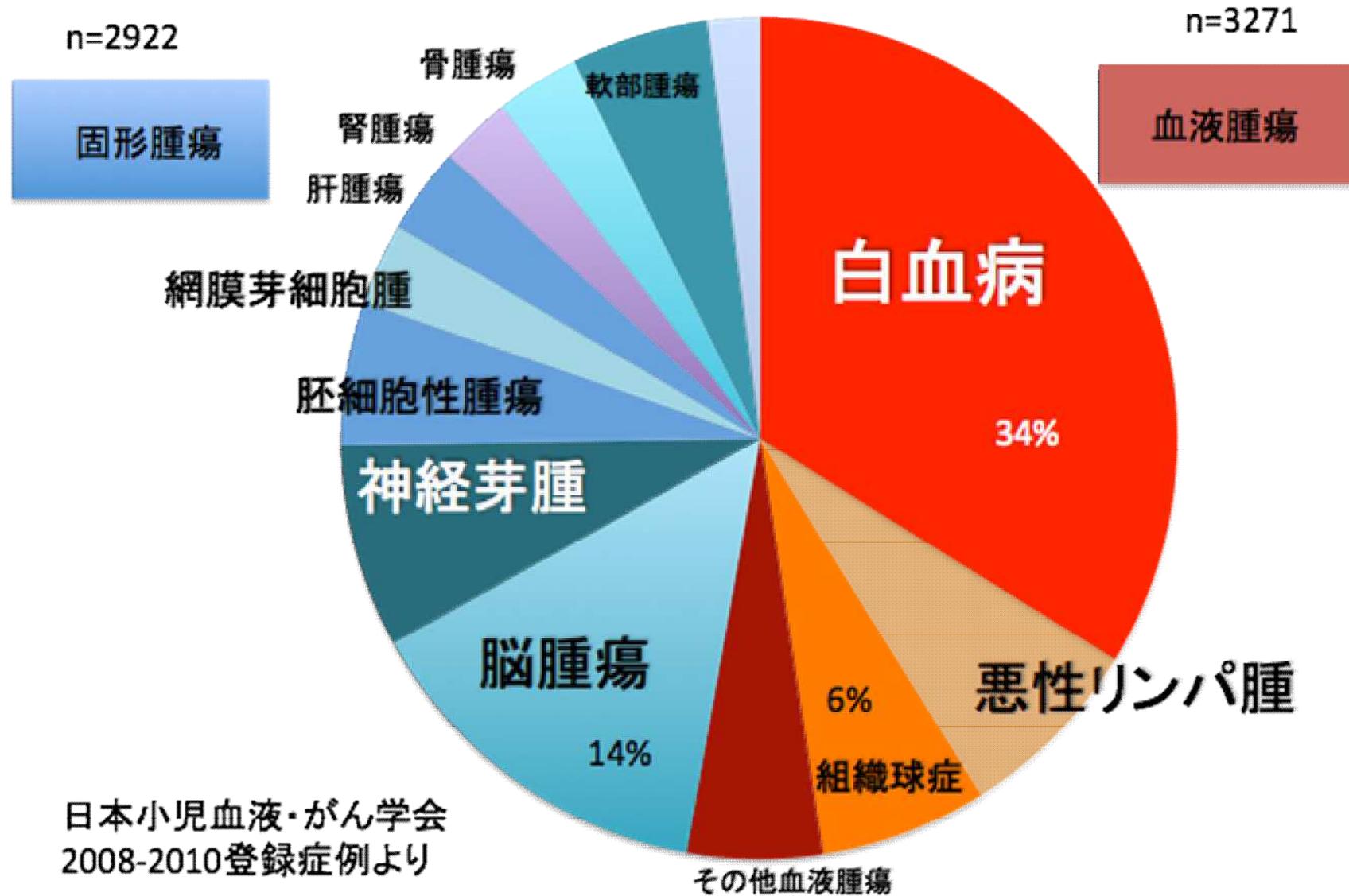
長期生存の希望

治療後の長期の生活

希少がん ≒ 小児がん

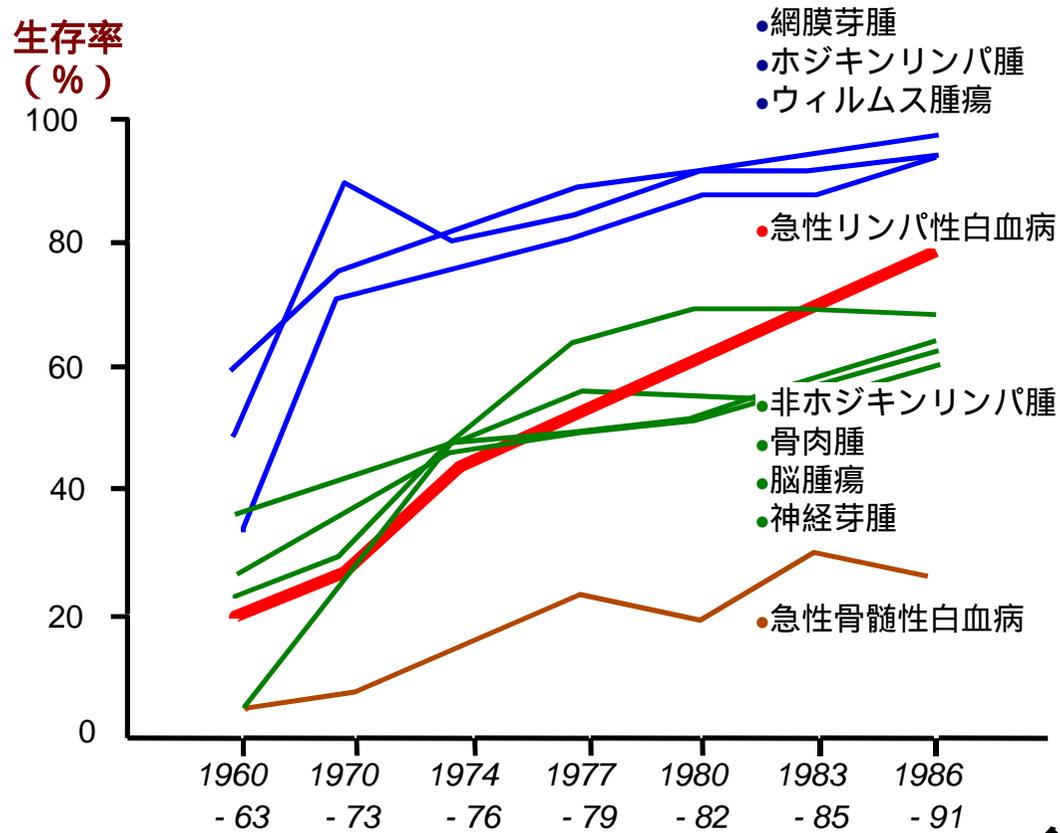


日本の小児がん(新患)(3年間)



日本小児血液・がん学会
2008-2010登録症例より

小児がんの治療成績は右肩上がり



(Parker, Ca 1996)

全体としては右上がりです。
しかし、いまだに治りにくい
疾患群もあります。

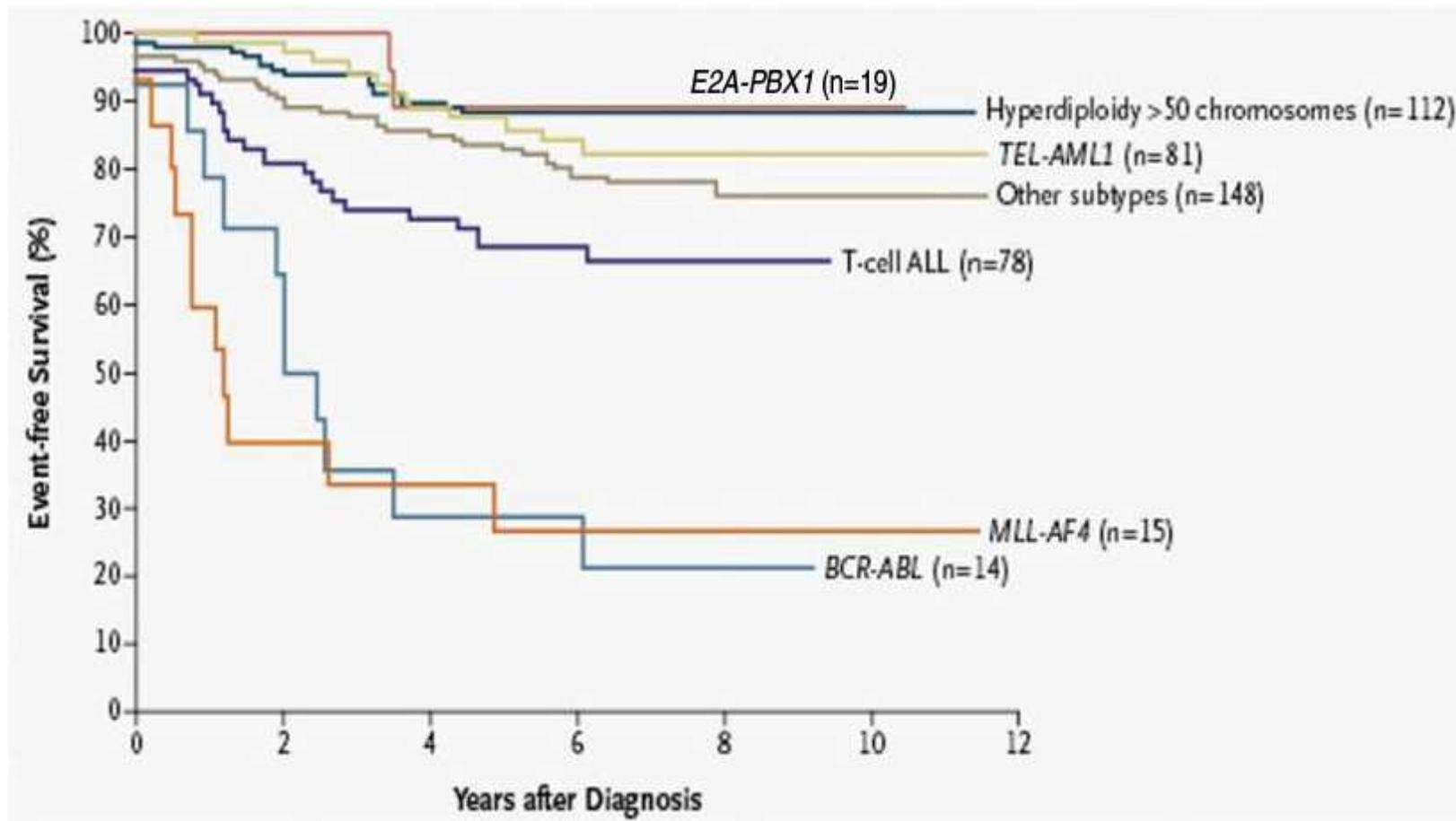
0-19歳発症の小児がん患者の予後

病型	患者数	5年生存率(%)
急性リンパ性白血病	2466	84
急性骨髄性白血病	622	<u>58</u>
ホジキンリンパ腫	882	95
非ホジキンリンパ腫	961	82
脳の上皮腫・脈絡叢腫瘍	197	71
脳 の 星状細胞腫	1150	83
脳と脊髄の胚細胞腫瘍	134	84
そのほかの神経膠腫	457	<u>55</u>
神経芽腫と神経節芽腫	685	<u>73</u>
網膜芽種	236	98
腎芽腫とほかの腎の肉腫	433	89
肝芽腫	126	<u>71</u>
骨肉腫	355	<u>68</u>
ユーイング肉腫	213	<u>63</u>
横紋筋肉腫	378	<u>62</u>
卵巣と精巣の胚細胞腫瘍	591	95

いまだに治りにくい小児がんの病型 / 遺伝子型

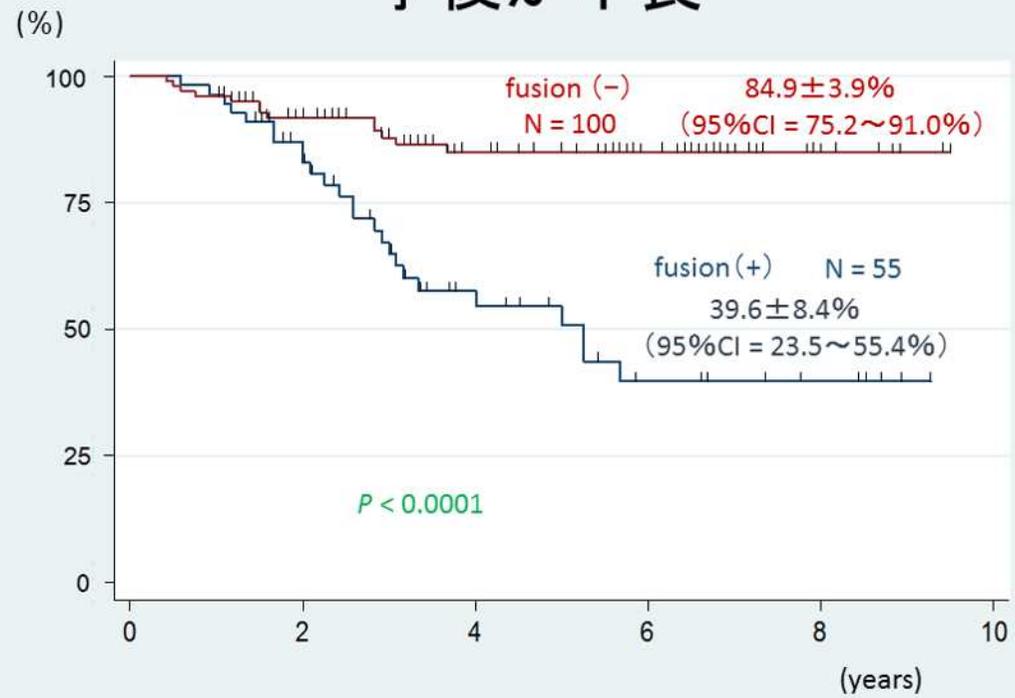
病型	頻度	5年生存率(%)
特殊なT細胞型ALL(ETP-ALL)	ALLの2%	20
MLL遺伝子再構成の有るALLの乳児	ALLの2%	30
FLT3遺伝子のITD異常の有るAML	AMLの10-15%	<35
-7または5qまたはt(6;9)の有るAML	AMLの3%	<40
MYC異常の有る大細胞/未分化髄芽種	髄芽種の10-15%	<40
Notch異常の有る上衣腫	上衣腫の35%	<20
PDGFR遺伝子の増幅の有る橋神経膠腫	橋神経膠腫の40%	<5
転移のある横紋筋肉腫	横紋筋肉腫の16%	<30
GIST(消化管間質腫瘍)	全腫瘍の1%未満	<20
高リスク神経芽腫 (MYCN増幅、11q-, 17q+, 1p-)	神経芽腫の45%	50
転移のあるユーイング肉腫ファミリー腫瘍	同腫瘍群の25%	<25

治りやすいはずのALLも細かく見ると多種多様

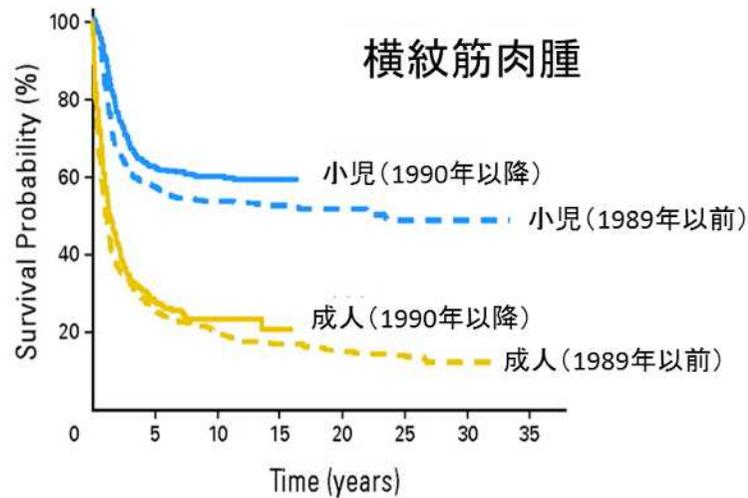


横紋筋肉腫

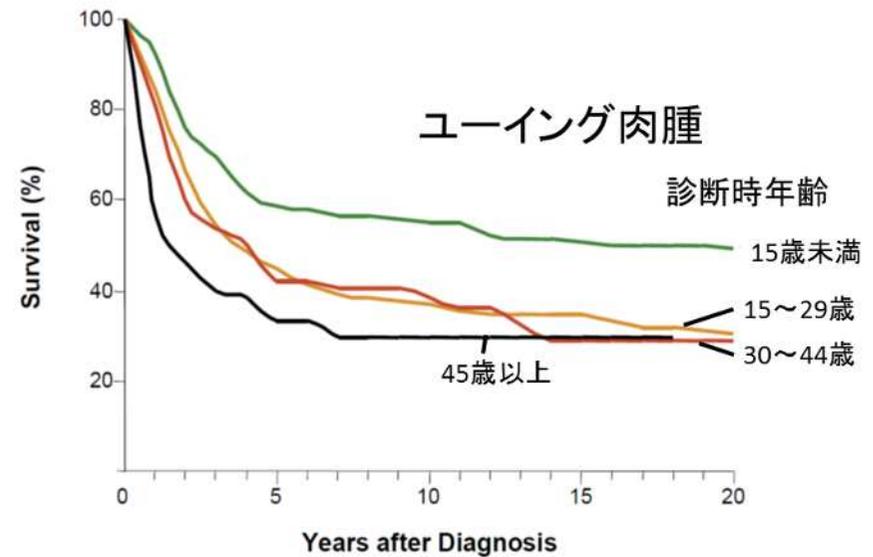
融合遺伝子陽性症例では 予後が不良



AYA世代の治療成績は、15歳未満の成績に比べて劣る。



Sultan I, et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:3391-7

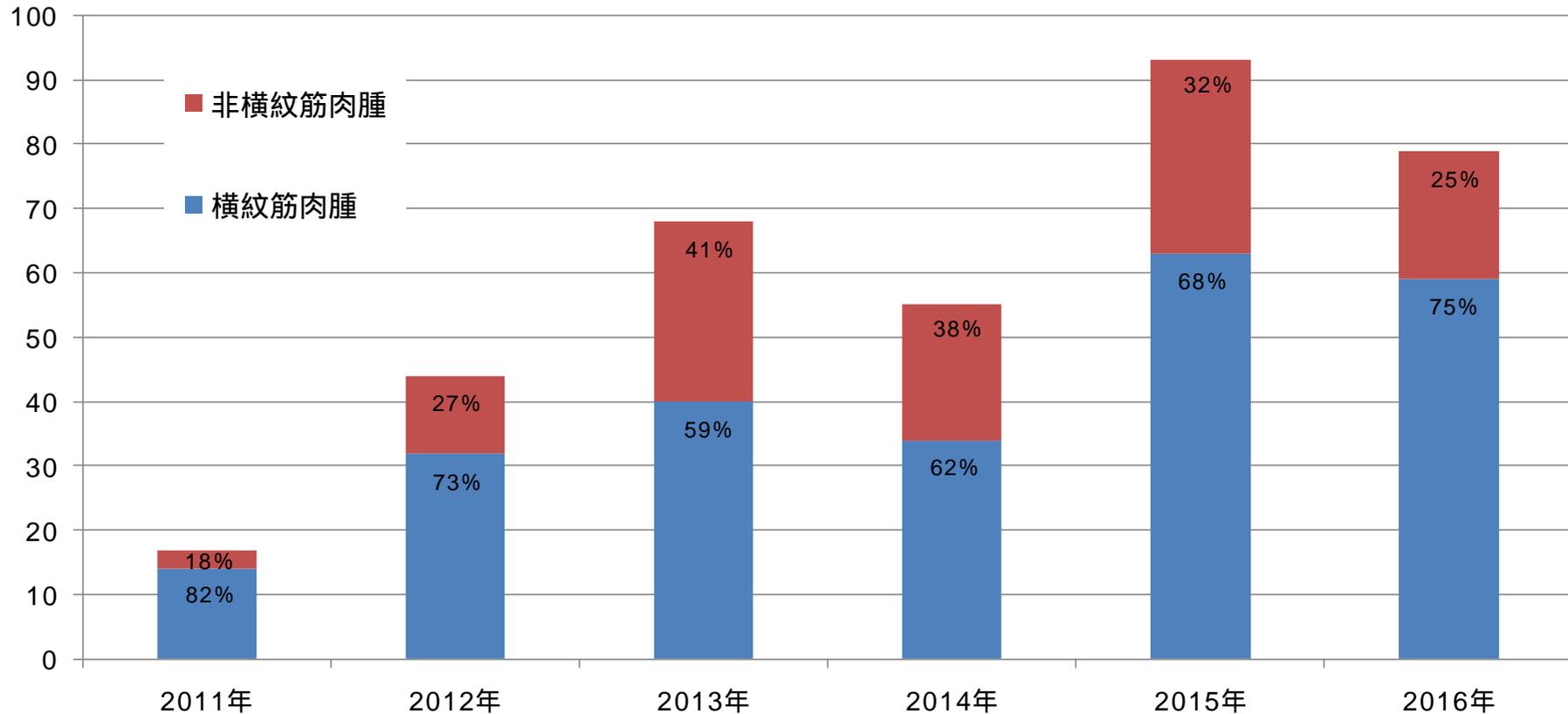


Bleyer A, et al. (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000.* 2006.

軟部肉腫 一次登録症例数(登録年別)

(2016年11月30日現在)

症例数



登録年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	総計
非横紋筋肉腫	3	12	28	21	30	20	114
横紋筋肉腫	14	32	40	34	63	59	242
総計	17	44	68	55	93	79	356

小児(骨)軟部肉腫の治療開発の課題

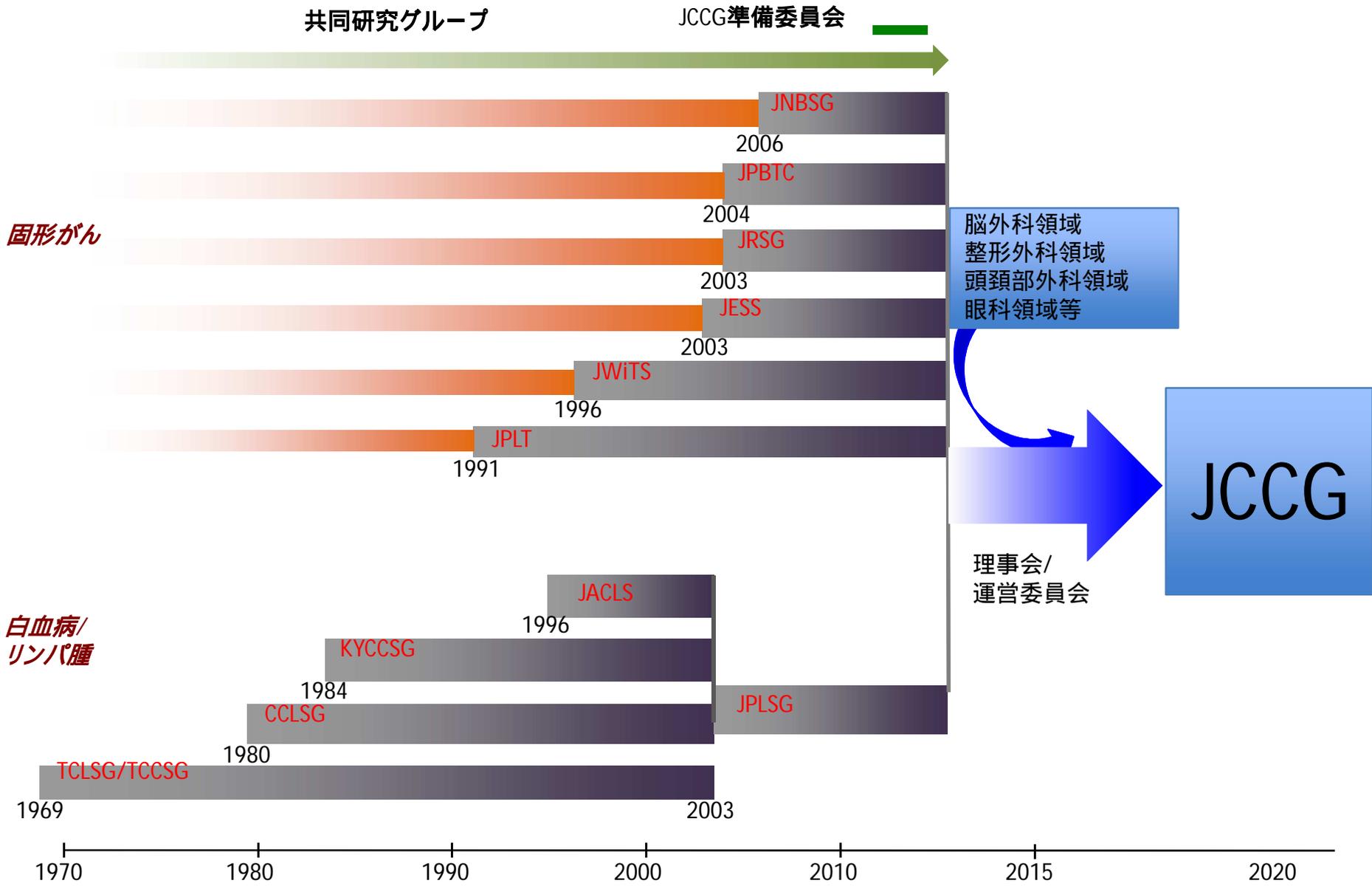
- 一施設当たり年間0例から数例しか症例がない。
 - 各施設での症例数が限られており、治療の標準化が行われない。 → 全国スタディの広報・周知徹底、もしくは、治療施設の集約化の必要性。
 - 手間をかけて、臨床試験の倫理審査を通すモチベーションが低い。 → 中央倫理審査の体制に期待。
 - 症例数が少なく、多診療科にまたがるがん種において有意な結果を得るための臨床試験のシステム構築が必要。 → 多診療科連携、国際共同研究の必要性。

小児・AYA世代の骨軟部肉腫の治療 小児腫瘍医(JCCG)が全身管理に責任を持ち、コーディネータとして多診療科・多職種連携による集学的・チーム医療とトータルケア、全人的医療が行われることが望ましい。

瘡でけ

脳腫瘍への対応と委員会

- 初の小児科、脳外科、放射線治療科などの多部門共同の全国多施設共同研究
- 現在、87施設から参加希望あり
 - 各施設内で多部門で検討、了解の上、チームとしての参加を条件としている。
- 脳腫瘍委員：脳外科、小児科、放射線治療科、基礎部門から構成
- 臨床試験として6件（2件は実施中、4件は計画中）
- その他、後方視的調査研究および共同機構観察研究を活用しての分子診断
- AMED研究



病院会員164、正会員147

希少がん克服への挑戦事例として



Japan Children's Cancer Group

向かいあう4つの顔 患者 家族 医療関係者 社会を俯瞰し、
クローバの形にデザイン
皆が理解しあい、支え合うことで達成される未来を表現。

小児がん研究の体制整備

診断システムの中央化

細胞保存システムの整備

ゲノム研究体制の整備

臨床研究体制の整備

わが国の小児腫瘍中央診断 / 検体保存システム

成育バイオバンク

小児がん検体保存センター
成育医療研究センター
小児血液・腫瘍研究部

日本病理学会小児腫瘍分類委員会と連携し、各疾患の専門委員会
で国内におけるエキスパートによる
中央診断を実施

脳腫瘍の遺伝子診断
病理診断の結果に応じて
国立がん研究センターと
大阪医療センターで実施

固形腫瘍の各疾患
患委員会から診断
費用のサポート

BBJ

BBJバンキング
の経費

JCCG検体保存
センター
余剰検体保存

細胞マーカー
遺伝子診断

病理診断
(事務局)

研究開発費26-20でサポート

遺伝子診断

放射線診断
国内のエキスパート
によるWEB診断体制

白血病マーカー遺伝子
中央診断ネットワーク

細胞マーカー	キメラ遺伝子
成育	筑波大学
三重大学	PCR-MRD
大阪大学	愛知医科大学
	名古屋医療センター
	一部、京都大学、 岡山大学でも 実施

固形中央診断

成育医療研究センター

白血病形態診断-
東海大、福岡大学

血液中央診断

神経芽腫
遺伝子診断
埼玉がんセン
ターで実施

(日本小児がん研究グループJCCG)

中央診断

血液腫瘍分科会 JPLSG	胚細胞腫瘍 委員会 JRSG	腎腫瘍 委員会 JWITS	ユーイング肉腫 委員会 JESS	肝腫瘍 委員会 JPLT	脳腫瘍 委員会 JPBTC	横紋筋肉腫 委員会 JRSG	神経芽腫 委員会 JNBSG
------------------	----------------------	---------------------	------------------------	--------------------	---------------------	----------------------	----------------------

現在、国内のほぼすべての小児がん患児がこのシステムで中央診断を受けている

小児白血病・リンパ腫の全国統一中央分子診断 解析症例数

細胞マーカー標準54項目 診断に必須の項目+ 新規予後因子候補等の研究的項目

⇒ (検査会社の保険診療では20項目=診断基準やWHO分類には不足)

3施設で完全に統一された検査法による診断

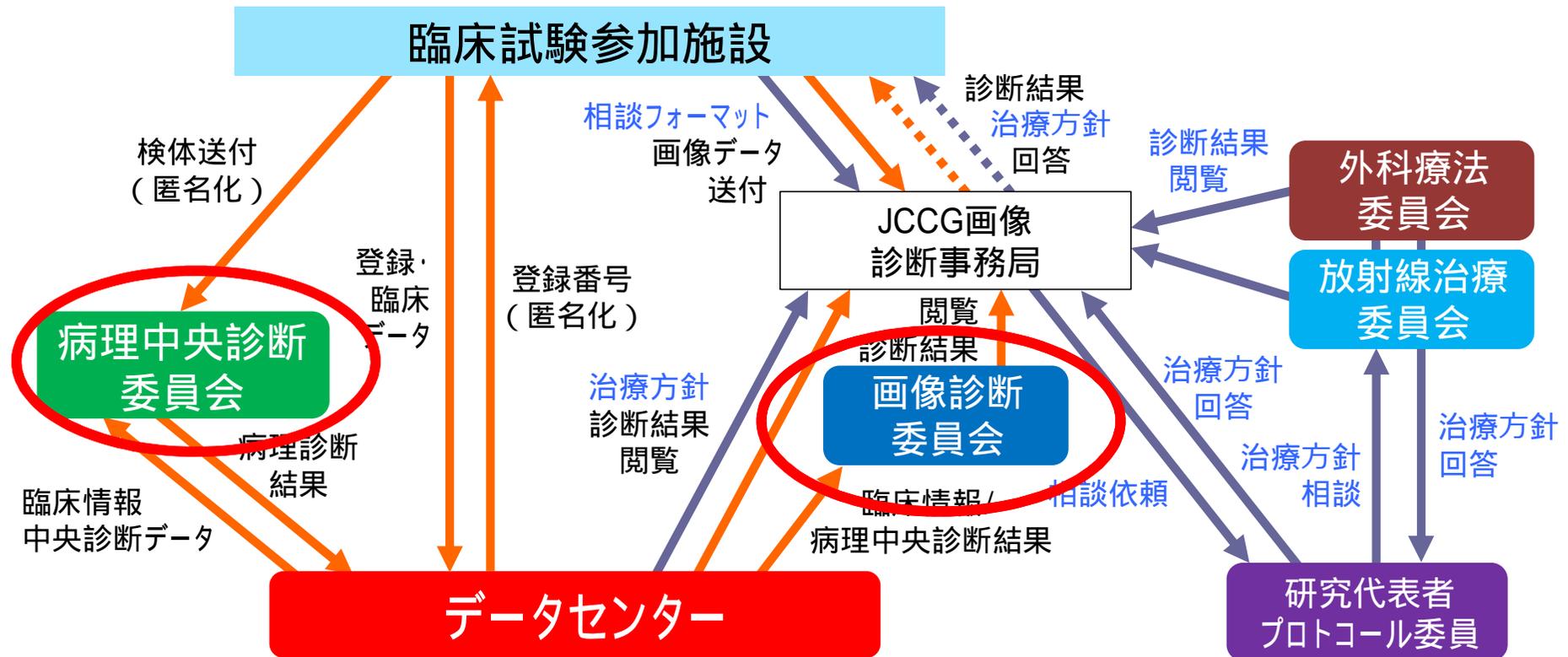
分子診断内訳	細胞マーカー						遺伝子			
	2013	2014	2015				2013	2014	2015 (~6)	
施設	合計	合計	三重大学	大阪大学	成育	合計	筑波大学			
ALL	517	528	225	89	235	549	70	66	65	TEL-AML1
NHL	28	30	2	5	33	40	19	35	27	E2A-PBX1
AML	158	160	105	7	57	169	1	0	0	E2A-HLF
MDS	8	5	2		1	3	19	25	16	BCR-ABL
CML	21	20	1		10	11	6	0	3	MLL-AF4
その他*	18	15	51	7	64	122	3	1	2	MLL-AF9
(新規合計)	(732)	(743)	386	108	400	894	0	3	1	MLL-ENL
再発 ALL	21	31	22	1	32	55	8	9	5	SIL-TAL1
再発 NHL	1	3			7	7	333	349	337	キメラ(-)
再発 AML	5	5	6		8	14				
TAM	99	31	22		7	29				
MRD	1,795	1,110+			919	936+				
CML-folloow					31					
合計	2,671	1926+	822+	217	1804	2829+	459	488	456	

国内発症のほぼ全ての症例を網羅

・ 白血病症例の検体送付は安定・リンパ腫 (+疑い) 症例の提出が増加

・ 国内統一中央診断によって正確・詳細な診断情報が集積
 ・ 臨床試験の精度向上、国内の小児血液腫瘍の発症の実態を正確に把握
 ・ 病態解明研究に発展

中央診断システム = 日本に一つの小児がん病院の思想



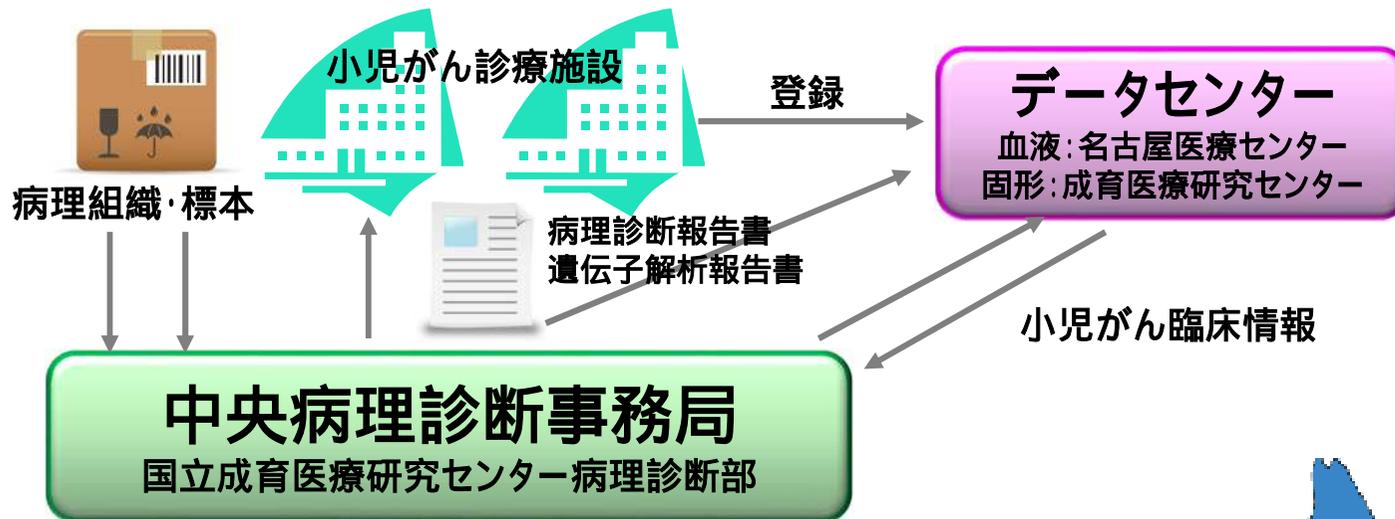
* 2016年4月から運用開始

中央画像診断 (朱矢印)

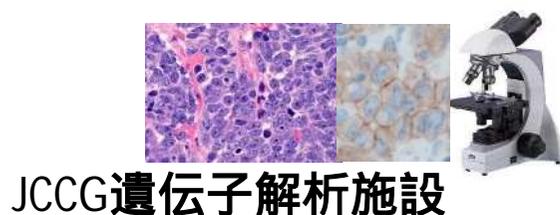
- ・ 2016年10月31日現在 43件 (JNBSG 6件, JRSG 1件, JPLT 35件, 小児脳腫瘍 1件)

治療方針コンサルテーション (青矢印)

- ・ 2016年10月31日現在 9件 (JNBSG 8件, JRSG 1件)

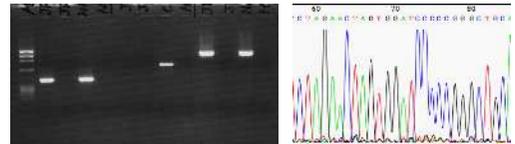
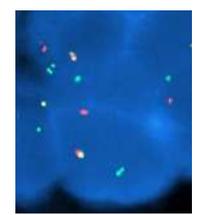
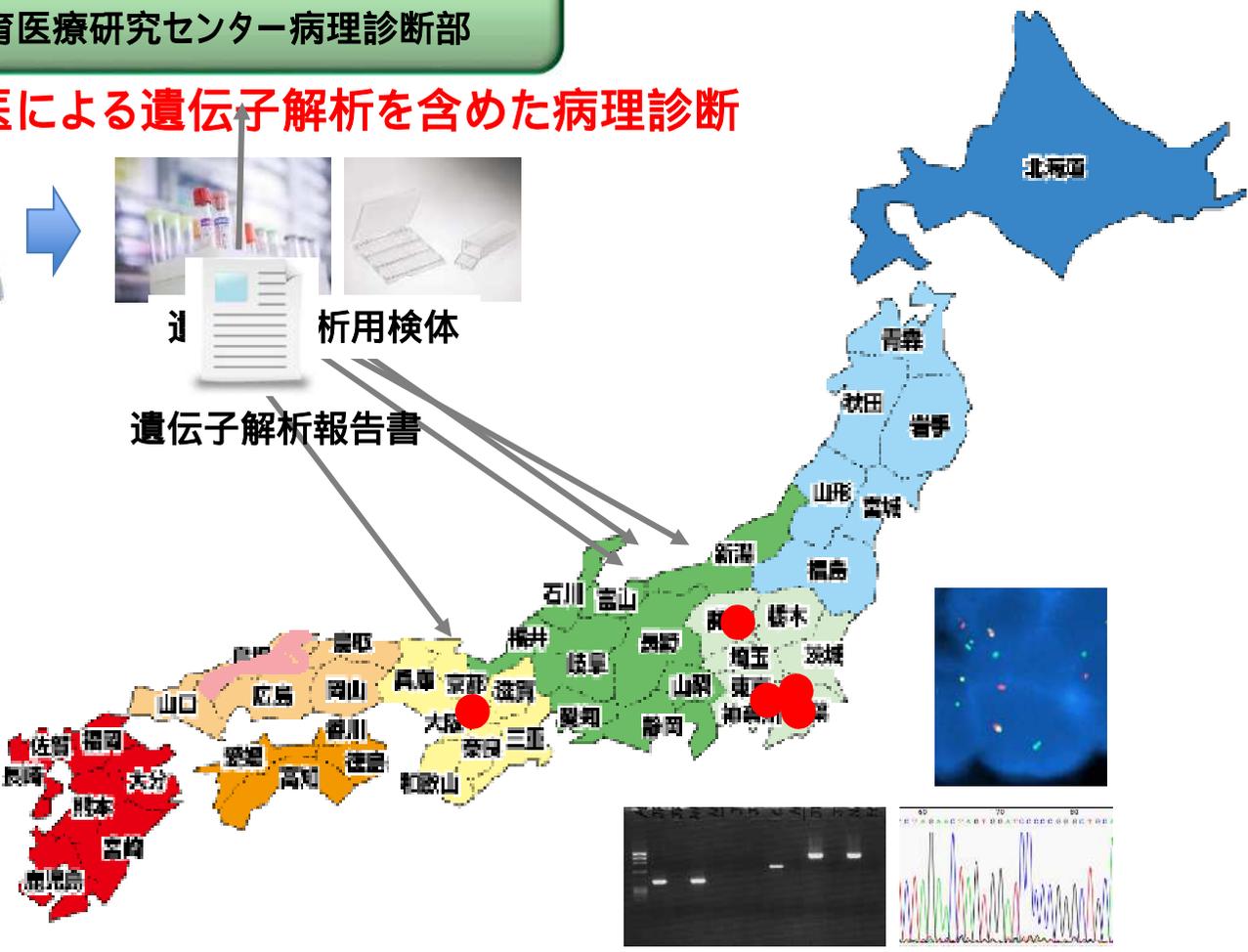


小児がん専門病理医による遺伝子解析を含めた病理診断

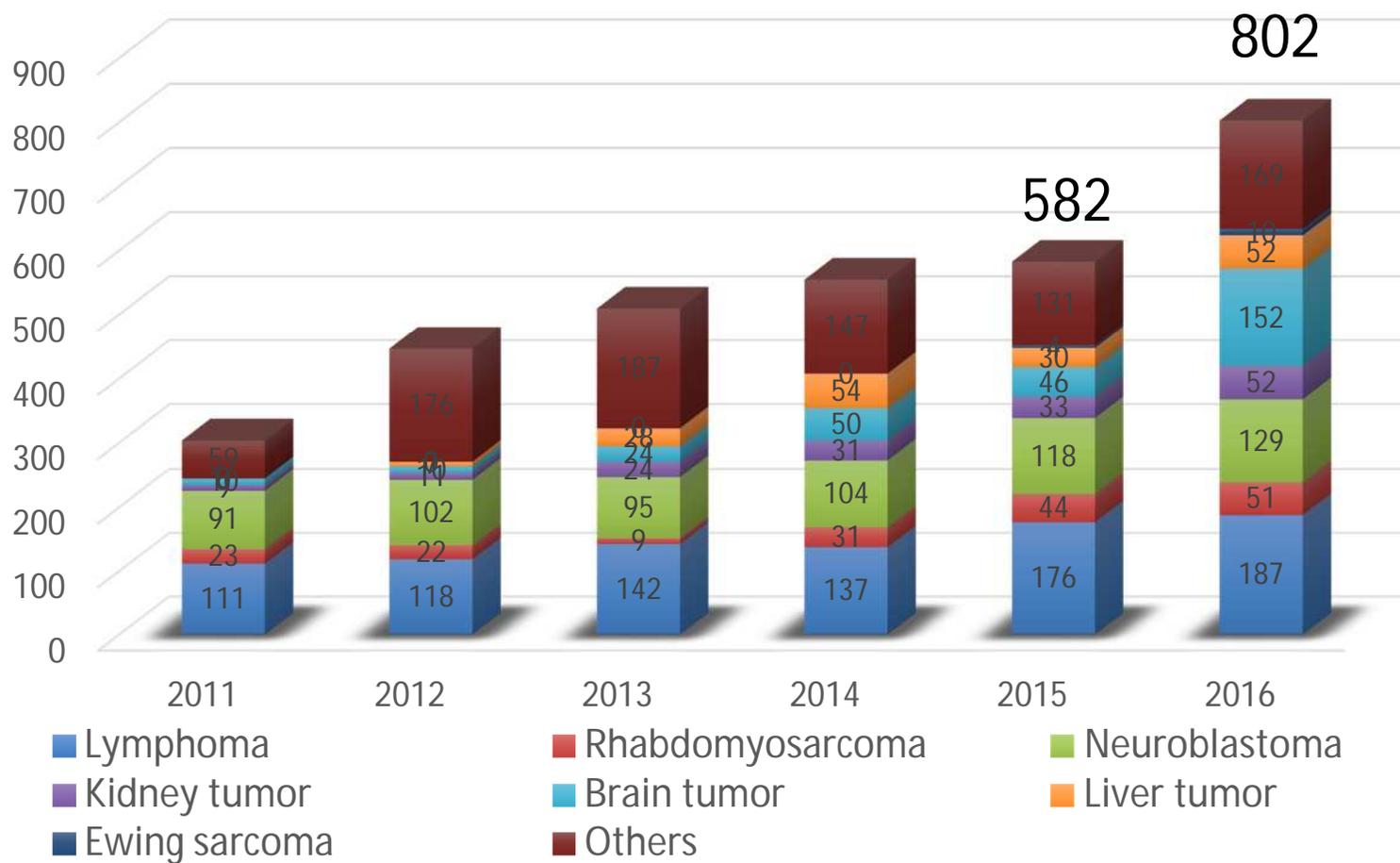


遺伝子解析報告書

- 脳腫瘍:
群馬大学
国立がんセンター
大阪医療センター
- 横紋筋肉腫:
成育医療研究センター
京都府立医科大学
- Ewing肉腫:
成育医療研究センター
- 神経芽腫:
埼玉県立がんセンター
成育医療研究センター
- リンパ腫:
成育医療研究センター



中央病理診断症例数の推移



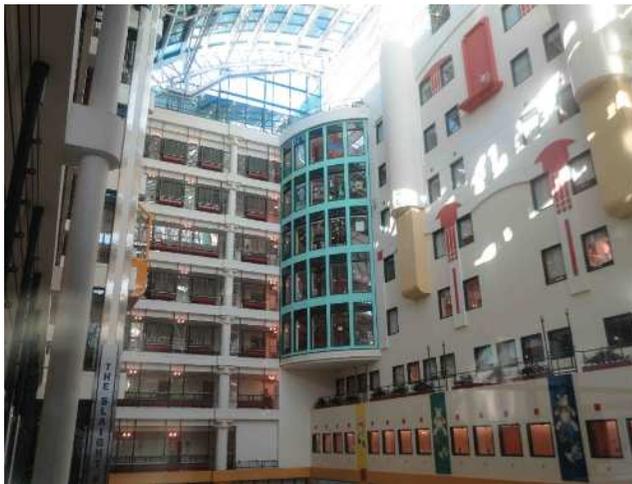
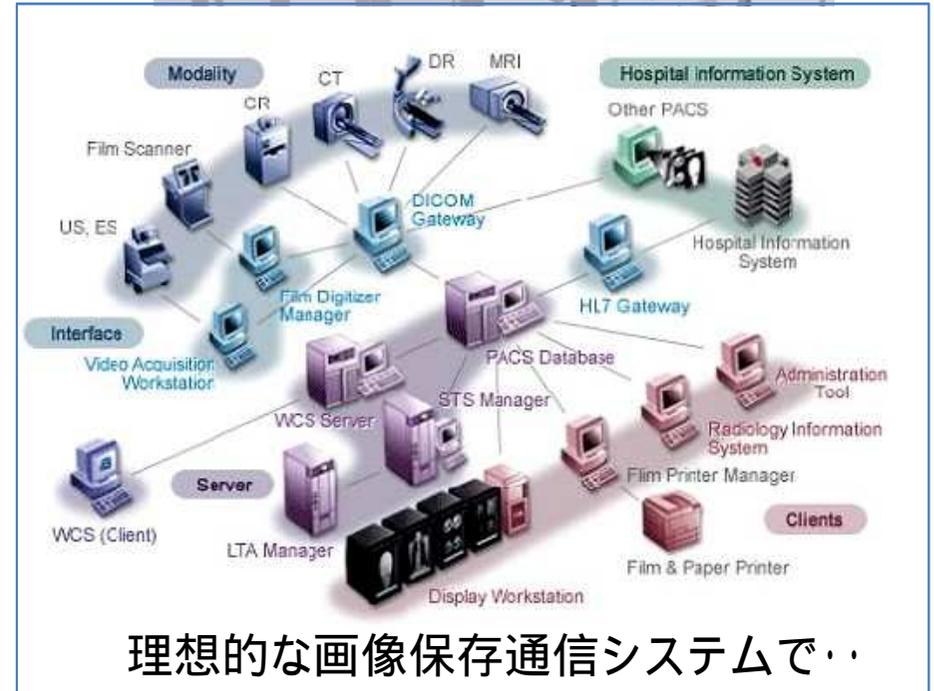


The Japan Children's Cancer Group

Radiology Committee

読影医師に登録している 合計17名の小児放射線 医師の分布図





日本全体がvirtuaな
ひとつの小児病院

Virtualに結集

JCCG画像診断委員会

2016年4月1日より業務スタート
11月13日現在(6か月)の業績

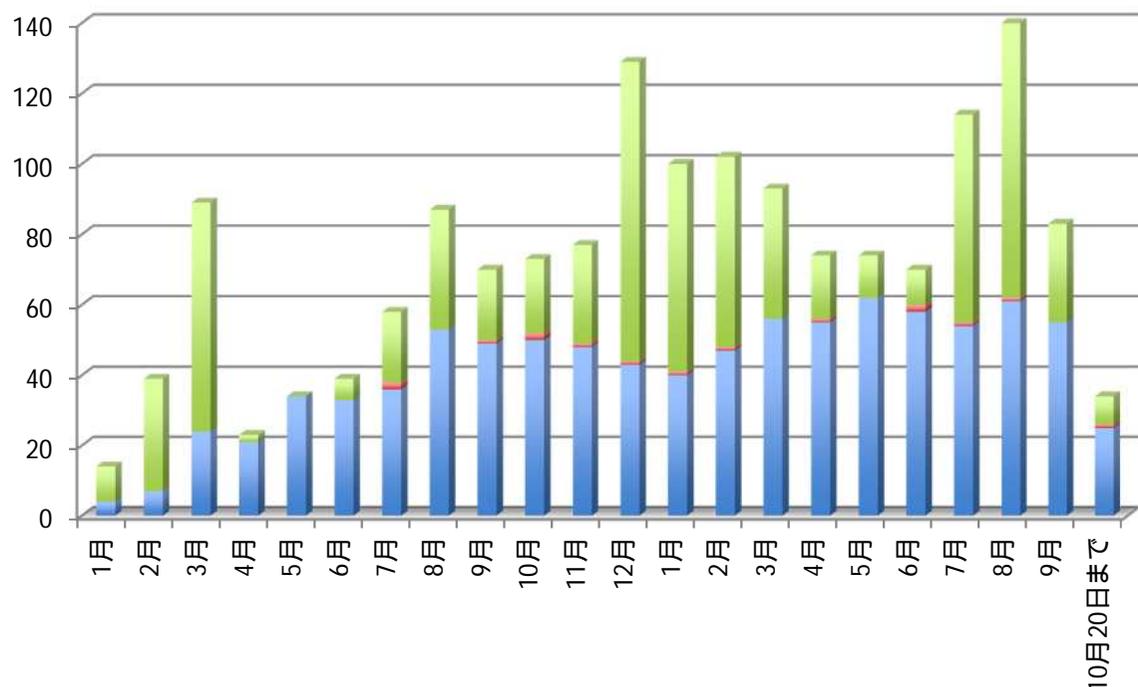
	コンサルト患者数	画像診断コンサルト回数
肝芽腫	18名	45回
神経芽腫	7名	11回
横紋筋肉腫	1名	1回
上衣腫	9名(リハーサル)	9回
Total	35名	66回

横紋筋肉腫、上衣腫:臨床研究が開始、今後コンサルトの増加が見込まれる

JCCG検体保存と研究者への分譲実績 (2016年1月現在)

‘16.1月までの保存検体数	細胞/組織	RNA	cDNA	DNA
血液腫瘍	962	887		921
固形腫瘍	943	198	203	
分譲件数(血液腫瘍)	2010-2014	のべ	1339検体	
	2015		611検体	

BBJ-DNAバンキング DNA 提出数 (2016年10月20日現在)



注: 上記とは別にJPLSG-BBJで保存されたDNA

■ カンカイキ 476
■ サイハツシ 8
■ シヨハツシ 415

小児がんの新ゲノム医療提供体制

臨床データ /
臨床研究
(JCCG名古屋、成育)



新治療法

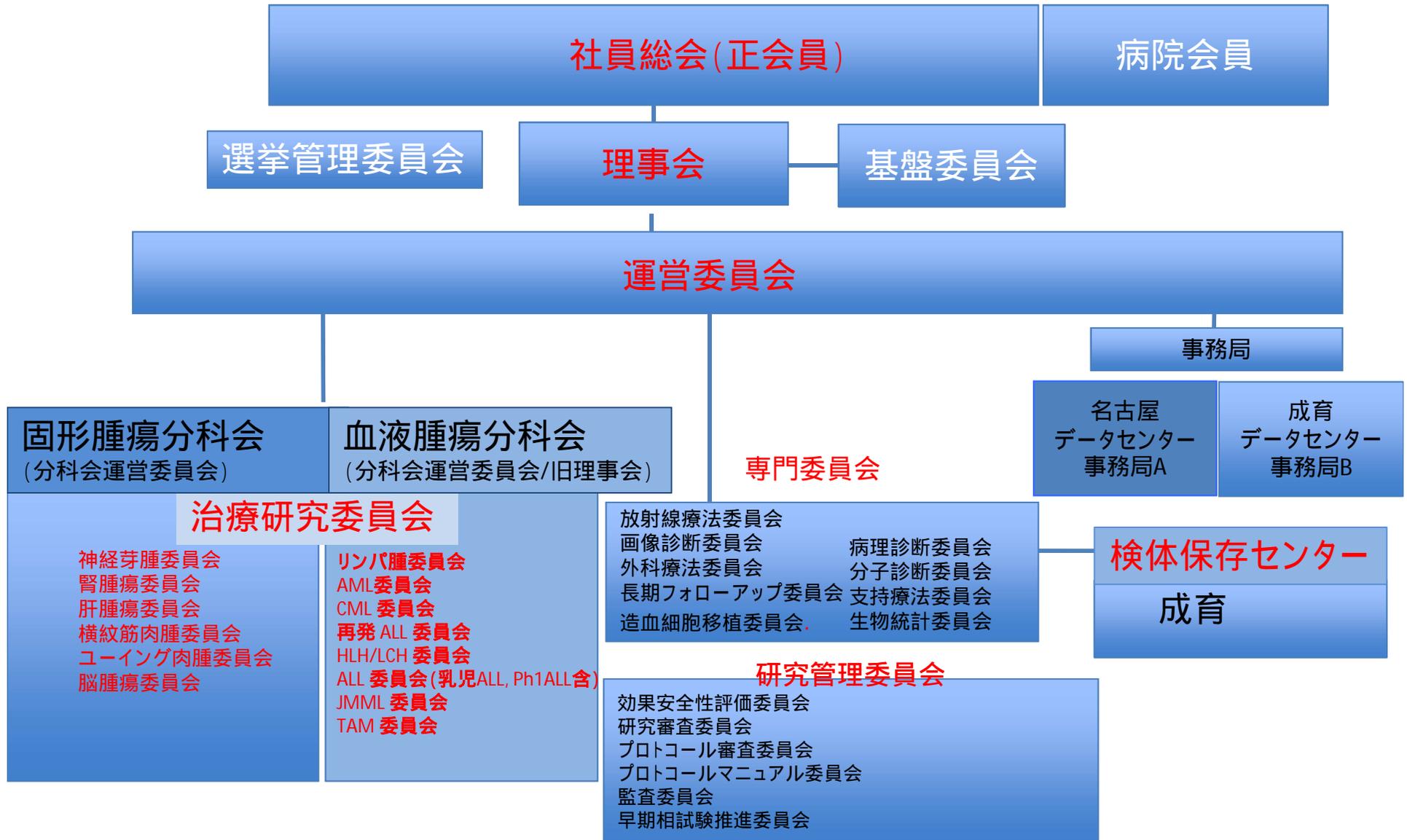
ゲノム医療実用
化プロジェクト
(国立がん研セ
名古屋医療セ)



中央診断 /
検体保管
(成育医療研
セ)

バイオバンク
(BBJ)

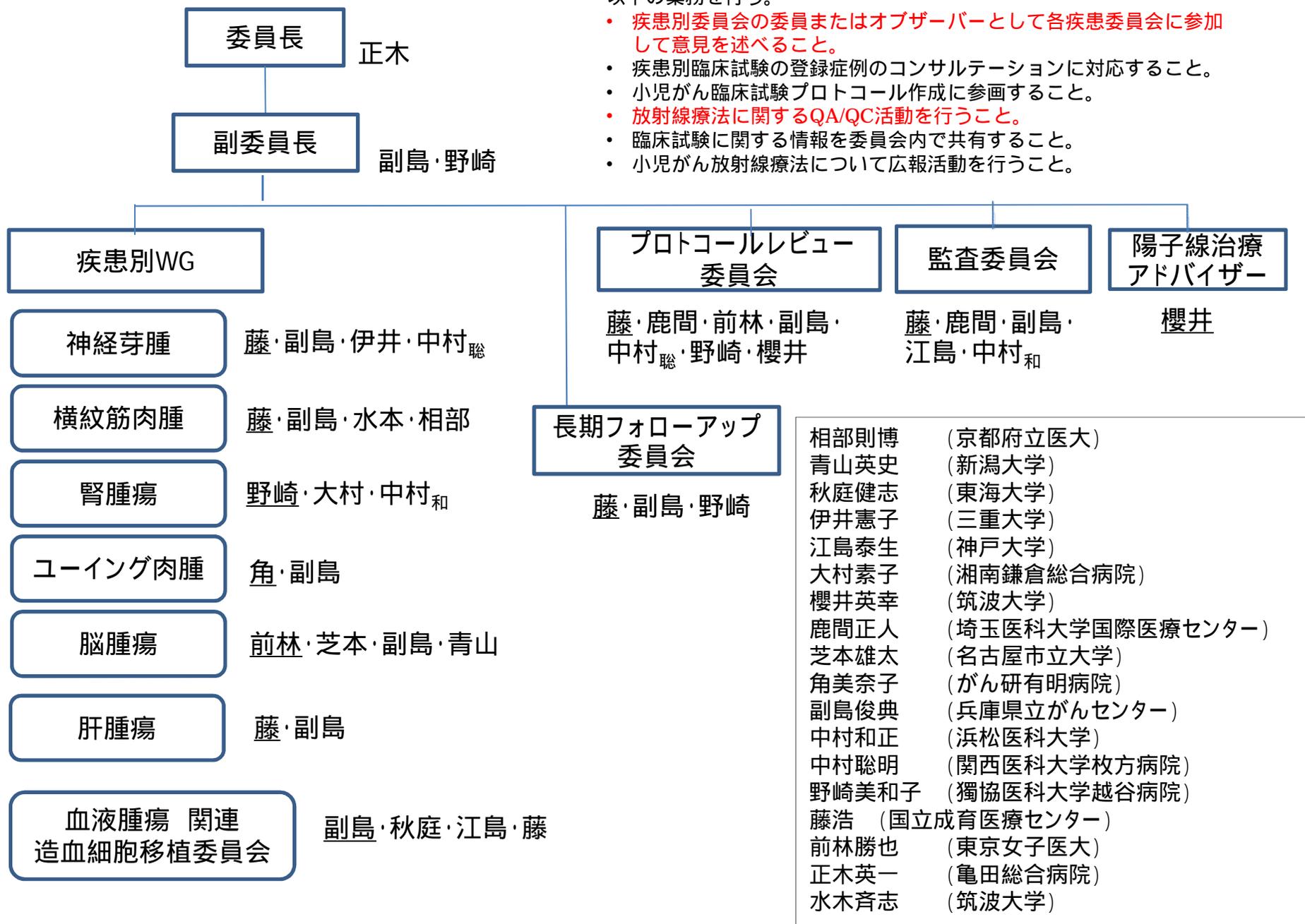
JCCG 組織図(案)



がん多施設共同研究臨床試験のための専門委員会

放射線療法委員会 *
画像診断委員会 *
外科療法委員会 *
長期フォローアップ委員会
造血細胞移植委員会.
病理診断委員会 *
分子診断委員会
支持療法委員会
生物統計委員会 *

JCCG 放射線療法委員会組織図



放射線療法委員会は小児がん臨床研究における放射線療法に関する以下の業務を行う。

- ・ 疾患別委員会の委員またはオブザーバーとして各疾患委員会に参加して意見を述べること。
- ・ 疾患別臨床試験の登録症例のコンサルテーションに対応すること。
- ・ 小児がん臨床試験プロトコル作成に参画すること。
- ・ 放射線療法に関するQA/QC活動を行うこと。
- ・ 臨床試験に関する情報を委員会内で共有すること。
- ・ 小児がん放射線療法について広報活動を行うこと。

* 連携組織: JASTRO小児がん放射線治療推進小委員会 (関根広委員長)

JCCG外科療法委員会構成と事業計画 2015/11/17

構成

委員長	: 田口智章(九州大学小児外科)
副委員長、胚細胞腫瘍委員会	: 黒田達夫(慶應大学小児外科)
神経芽腫委員会	: 米田光宏(大阪市立総合医療センター小児外科)
腎腫瘍委員会	: 大植孝治(兵庫医大小児外科)
肝腫瘍委員会	: 菱木知郎(千葉県立こども病院外科)
横紋筋肉腫委員会	: 木下義晶(九州大学小児外科)
ユーイング肉腫委員会	: 尾崎敏文(岡山大学整形外科)
脳腫瘍委員会	: 坂本博昭(大阪市立総合医療センター小児脳外科)
拠点病院外科系医師団代表	: 仁尾正記(東北大学小児外科)
内視鏡外科手術担当	: 家入里志(鹿児島大学小児外科)
肝移植適応担当	: 猪股裕紀洋(熊本大学小児外科・移植外科)
計:11名	
オブザーバー	: 田尻達郎、檜山英三、越永従道

事業計画

- 1)各疾患委員会でリスク群別に検討された外科療法指針について、必要に応じて横断的に整理、運用を行う。
- 2)臨床研究における外科療法のマネジメントを行う。
- 3)画像診断委員会と協力して、小児がん横断的な中央画像診断・外科療法コンサルトシステムの構築と効果的運用。
- 4)小児がん内視鏡外科手術の適応基準作成。
- 5)肝移植の適応に関する評価、国際共同研究における標準化への対応。

開催予定

2015年9月20日	: キックオフミーティング(第一回外科療法委員会)
2016年1月22-24日	: 共同機構会議開催期間中

研究管理委員会

効果安全性評価委員会

研究審査委員会

プロトコール審査委員会

プロトコールマニュアル委員会

監査委員会

早期相試験推進委員会

がん多施設共同研究臨床試験グループネットワーク における活動 <<http://jctn.jp/>>

- JALSG, JCOG, J-CRSU, JGOG, **JPLSG**, WJOGなど、がん多施設共同研究臨床試験グループネットワーク (Japanese Cancer Trial Network, JCTN) の一員として、品質管理/保証業務の標準化や情報共有など行っている。
 - がん臨床試験におけるガイドライン作成
 - 中央モニタリング
 - 施設訪問監査
 - 有害事象報告
- グループ内の継続的質向上を目指した
モニタリング活動
- < <http://jctn.jp/guideline.html> >
< Jpn Pharmacol Ther 2015 43(s1) s36-43 >

JCCG監査委員会

倫理性、科学性が担保された多設共同臨床研究を
遂行するうえで必要となる施設監査と
中央モニタリングの重要性

JCCG監査委員会

委員長 小田 慈

副委員長 今泉益栄、米田光弘

委員 井田孔明、今村俊彦、沖本由理、小川 淳、
加藤剛二、河野嘉文、掛江直子、越永従道、
黒田達夫、鈴木信寛、斎藤明子、瀧本哲也、
多和昭雄、田口智章、田尻達郎、藤 浩、
麦島秀雄

JCCG血液腫瘍分科会参加監査対象全施設の初回監査結果 (2007 - 2015)

血液腫瘍分科会 (JPLSG) の施設監査					
監査実施年度	監査施設数		監査結果(総合評価)		
	訪問監査	書面監査	許容範囲 Acceptable	許容範囲・要改善 Acceptable needs Follow-Up	許容できない 問題あり Unacceptable
2007*	2	0	—	—	—
2008	11	0	4	7	0
2009	14	0	7	7	0
2010	15	0	1	14	0
2011	15	0	2	13	0
2012	15	0	3	12	0
2013	15	0	3	12	0
2014	15	0	3	12	0
2015	16	21	12	25	2
合計	118	21	35	102	2
	139		25.2%	73.4%	1.4%

* 2007年度監査はシミュレーションで評価対象外

特に注意・留意を要する主な事項(過去の实地監査から)

1. **文書(同意文書、CRF)**は、**主治医管理、カルテ綴じ込み等とせず**、**重要文書**として、**施設で定めた場所**に一括保管・管理することが望ましい。
2. **同意文書日付の整合性**(試験実施日以前)の保持に十分に留意する。
(例:説明の際に同意文書を手渡し、サインをもらい後日回収した場合)
3. **試験対象者の転院**に際しては、**転院前(元)施設**は必ず**同意文書、CRF**、必要な検査データ(画像データを含む)のコピーを**転院先施設**に送付する。原本は**転院前(元)施設**で保管すること。
4. **電子カルテへの移行**の際には、**同意文書(原本)**の紛失や、**電子カルテ**にとり込むべき**検査データ(画像診断、ECGなど)**のとり込み忘れや紛失などがないように十分気をつけること。尚、**電子カルテ文書**は**原本**とみなす。
5. **臨床試験計画書の改訂版の更新**を怠らないこと(周知方法も改善する)。
6. **骨髄像判定結果の記録**が不明、CRF記載内容との齟齬。

小児およびAYA世代のがんに対する治験情報(現在患者募集中、および、1か月以内に患者登録開始のもの) 2017/01/現在の情報

対象疾患	新発薬	薬剤特許	実施施設	連絡先	状況
CD19陽性 急性リンパ性白血病	再発難治	BITE	国立がん研究センター中央病院 国立成育医療研究センター 大阪市立総合医療センター 国立病院機構名古屋医療センター 神奈川こども医療センター	小川 千登世 富澤 大輔 原 純一 堀部 敬三 後藤 裕明	実施中 ↓ 17歳以下登録終了 18歳以上は 登録可能施設あり
急性リンパ性白血病	第一再発S3/4	ボルテゾミブ (多剤併用)	国立がん研究センター中央病院 京都大学 国立病院機構名古屋医療センター 国立成育医療研究センター 福島県立医科大学附属病院 新潟県立がんセンター新潟病院 三重大学医学部附属病院 神奈川こども医療センター	小川 千登世 平松 英文 関水 匡大 富澤 大輔 菊田 敦 小川 淳 豊田 秀史 後藤 裕明	実施中
未分化大細胞リンパ腫	再発難治	ALK阻害	名古屋医療センター 九州がんセンター 聖マリアンナ医科大学	堀部 敬三 深野 玲司 森 鉄也	実施中
未分化大細胞リンパ腫・ホジキンリンパ腫	再発難治	VD	名古屋医療センター 九州大学医学部付属病院	堀部 敬三 吉野 七紀	実施中

臨床試験数が毎年増えつつある状況

小児悪性神経膠腫	再発	ペプチドワクチン	国立がん研究センター中央病院 日本大学医学部付属板橋病院 静岡県立がんセンター 国立成育医療研究センター 大阪市立総合医療センター 神奈川こども医療センター 広島大学医学部付属病院 名古屋医療センター 大阪大学医学部付属病院	小川 千登世 鎌永 從道 石田 裕二 寺島 慶太 原 純一 後藤 裕明 小林 正夫 堀部 敬三 橋井 佳子	実施中
小児固形腫瘍	再発	TBT	大阪市立総合医療センター 九州大学医学部付属病院	原 純一 田口 智章	登録終了
神経芽腫	初発	GD2抗体	大阪市立総合医療センター 九州大学医学部付属病院 北海道大学医学部付属病院 広島大学医学部付属病院	原 純一 田口 智章 井口 晶裕 小林 正夫	実施中
自家造血幹細胞移植前治療		TT	名古屋医療センター 国立成育医療研究センター 神奈川こども医療センター 大阪市立総合医療センター	前田 尚子 松本 公一 後藤 裕明 原 純一	実施中
小児固形腫瘍	再発・難治	PARP阻害	東京医科歯科大学医学部付属病院	高木 正徳	治験届出

問題点

基本的にボランティア
診療報酬、医師への謝礼なし

マンパワー
小児領域専門家の絶対的不足

ランニングコスト
各研究班からの資金援助 = 不安定





公的
競争研究費

基盤經費

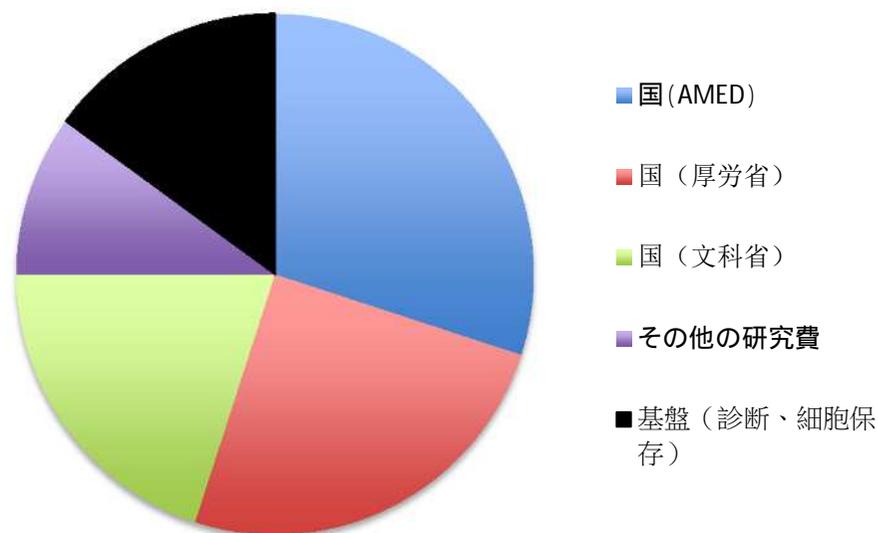
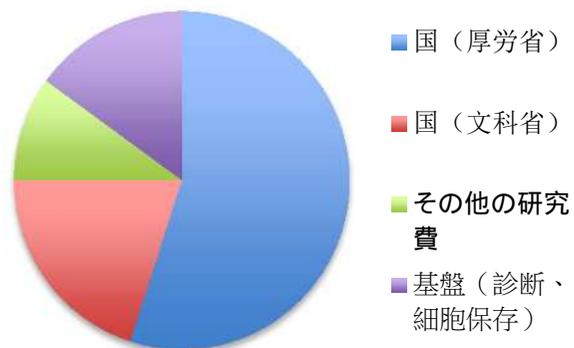
診断(免疫、分子、
病理、画像)
データセンター整備
細胞保存
長期FU

日本の小児がん研究の費用

2006年
対象症例 500例
総経費 3000万円

2016年(JCCG)
対象症例 2000例
総経費 2億円

公的資金なし
= 3000万円 ~ 9000万 (寄付金 + 研究費)



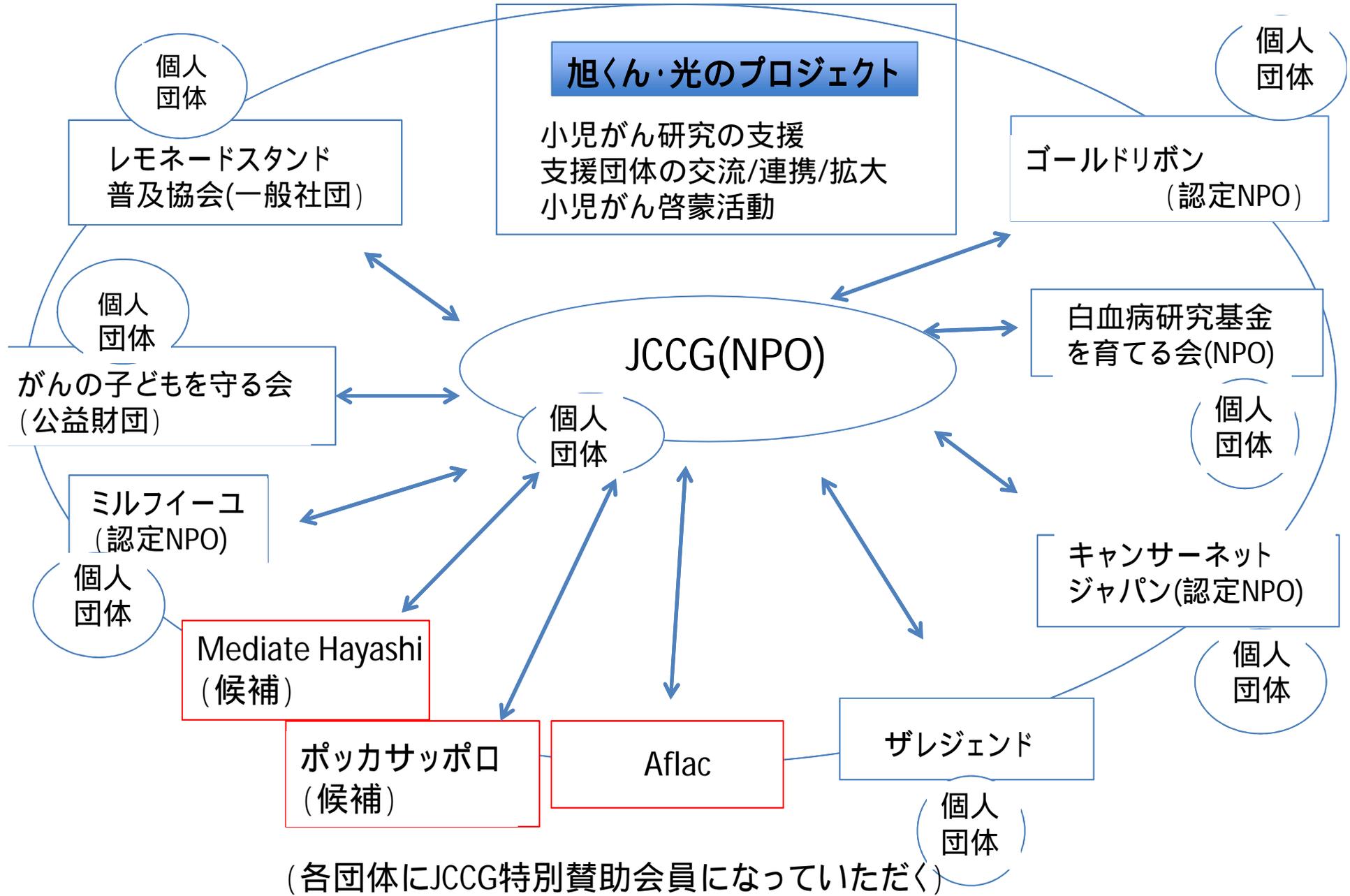
問題点:

先端的研究は国費で支援を受けるが、その基盤となる診断(画像、病理、分子)や付随するデータの整備事業、長期フォローアップ事業の費用はどこからも提供されない。

JCCGの課題

- 臨床試験グループとしての組織運営のあり方の検討
 - トップダウン方式とボトムアップ方式の融合が必要:実施医療機関からの意見の汲み上げ(運営および治療研究の内容等)
 - 人材育成を意識した組織体制作り:次世代研究者の積極的登用
 - 分科会のあり方の検討:JCCG全体で整備すべき基盤と分科会ベースで整備すべき基盤の切り分け、関連診療科を包含した分科会の構築
- 臨床試験の質確保:質に対する共通認識の形成
 - 国際共同研究を視野においた質確保 ICH-GCPの理解と臨床試験における適用
 - リサーチクエスションの試験デザインへの落とし込み 生物統計家の関与が必須
 - 監査体制の確立 施設訪問監査によるグループ全体の試験体制の質確保による試験ごとのモニタリング・監査業務の簡素化
- がんゲノム医療の推進:precision medicineの導入に向けた体制整備
- 国際共同研究の推進:極希少疾患・病型における医薬品・医療機器の共同開発、ゲノム医療に備えてアジア圏でのエビデンス創出が必要、
- **臨床試験グループの財政基盤整備**
 - **公的研究費のみに依存しない体制づくり**
JCCG支援組織の構築(努力中)

JCCG支援連絡協議会(仮称)



研究課題

小児がんやAYA世代のがんの生物学的特徴を踏まえた標準治療の開発

アジア国際共同臨床試験を通じた DS-ALLにおける標準治療の開発

ゴール

ダウン症に合併した急性リンパ性白血病に
対する標準治療の開発

国際共同研究

分子遺伝学的異常の探索

AGCT1531:

Minimizing Toxicity for Low and Standard Risk
Pediatric, Adolescent and Young Adult Germ
Cell Tumor Patients

Study Chair: A. Lindsay Frazier

COG Vice-Chairs: Furqan Shaikh & Farzana Pashankar

**CHILDREN'S
ONCOLOGY
GROUP**