

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

小児がん拠点病院等の連携による移行期を含めた小児がん医療提供体制整備に関する研究  
分担研究報告書

## 「早期相試験実施体制の整備」

研究分担者 小川千登世

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 科長

### 研究要旨

小児がん領域において、早期相試験実施体制を整備し、難治小児がんに対する新薬・新規治療の早期相試験の実施を推進することを目的とし、3年間の研究を計画した。初年度の29年度は、早期相試験実施にあたり、実施施設において必要な要件および小児がん拠点病院での実施可能性を検討した。また、小児がんに対する薬剤開発にかかわる医療者、患者会、製薬企業、規制当局等の関係者による意見交換会を開催し、要望及び問題点の収集を行った。

### A. 研究目的

本分担研究項目では、新しい薬剤や治療の企業開発がほとんど行われてこなかった小児がん領域において、小児がん中央機関および小児がん拠点病院等を中心とした早期相試験実施体制（仮称：小児がん早期相試験コンソーシアム）を整備し、特に社会的要望の高い再発症例、初期治療反応不良例などの難治小児がんに対する新薬・新規治療の早期相試験の実施を推進することを目的とする。

### B. 研究方法

3年間の主たる研究計画は以下である。  
H29年度：小児がんに対する早期相試験実施施設において求められる施設基準を

策定、小児がん拠点病院と小児がん診療病院等より早期相試験実施可能施設を検討する。また、小児がんに関連する医療者、患者会、製薬会社、規制当局の意見交換のための会議を実施、小児がんに対する薬剤開発の要望を収集し、開発推進の一助とする。

H30年度：30年12月までを目安に第Ⅰ相試験実施可能施設2-4施設程度、前期第Ⅱ相試験実施可能施設10施設前後を選択し、小児がん中央機関、小児がん拠点病院、小児がんを診療する臨床研究センター等の中核病院等の病院の機能を利用した調整事務局、データセンター、モニタリング、監査、統計解析等の基本体制を整備する。国内外の薬剤の開発情報に応じ、開発の必要な薬剤、可能な薬剤の検討を行

うとともに、H30 年度中に実施体制及び具体的な開発につき製薬企業との意見交換を行う。

H31 年度：小児がん早期相試験コンソーシアムにおいて、早期相の治験を企業治験、医師主導治験を問わず 1 件以上実施を目指す。複数試験の立案、実施が可能な体制を確立し、ゲノム情報に基づく個別化医療との連携を行う。また、研究期間内に収集した小児がんにおける薬剤開発に対する要望や情報をもとに施策提言を行う。

このうち、H29 年度の具体的な研究計画を以下に記す。

- 1) 施設基準の策定：小児がんに対する治療、薬剤開発において早期相試験実施にあたり、施設において求められる要件を検討する。(4月-9月)
- 2) 実施可能施設の検討：小児がん拠点病院および小児がん診療病院等において、早期相試験実施希望施設を募り、実施希望施設の治験責任医師、分担医師に対し、試験実施、管理において求められる事項につき情報提供を行い、実施可能施設を検討する。(6月-12月)
- 3) 参加施設以外の体制整備準備：調整事務局、データセンター、モニタリング、監査、統計解析等の試験実施体制を整備するための問題点の抽出を行う。(6月 3月)
- 4) 薬剤開発に対する要望収集：小児がんに対する薬剤開発推進の一助とするため、小児がんに関連する様々な立場の関係者(小児がん研究グループを中心とする医療者、各小児がんの患者会、製薬企業、規制当局等)が一堂に会する意見交

換会(シンポジウム等)を開催、小児がんに対する薬剤要望を収集するとともに、解決すべき問題点を協議する。(9月 3月)

### C. 研究結果

1) 施設基準の策定：小児がんに対する治療や薬剤の開発のための早期相試験実施、特に医師主導での治験実施にあたり、施設において必要と考えられる要件を検討した。特に重要な要件としては、治験実施に対する施設のサポート、具体的には CRF 記入等をサポートする CRC が必須と考えられた。

2) 実施可能施設の検討：今期は小児がん拠点病院において、早期相試験実施希望施設を募り、実施希望施設の治験責任医師、分担医師に対し、試験実施、管理において必要と考えられる事項につき情報提供を行い、実施可能性につきアンケート調査を行い、小児がん拠点病院 15 施設全てから回答を得た。

結果： 抗悪性腫瘍薬の治験の患者管理・書類記載に係る小児科医数は中央値で 8 (2-34) 人、医師主導治験、企業治験を問わず、ほとんどの施設が治験参加を希望していた。薬物動態検査への対応は 80% 以上で可能、また、集中治療体制は ICU または PICU が全病院に整備されていた。CRC は全施設で雇用されていたが、1 施設で院内雇用ではなく外部委託であった。一方、全施設で CRC 雇用はあるにもかかわらず、60% 以上の施設が CRF を医師が記入すると回答しており、治験に実施における重要な課題と考えられた。(結果詳細は別紙参照)

3) 参加施設以外の体制整備準備：調整事務局、データセンター、モニタリング、監査、統計解析等の試験実施体制を整備する方策につき検討を行った。調整事務局は試験ごとの設定となる可能性はあるものの、DC、モニタリングは既存の小児がん関連の組織を利用できる可能性もあり、引き続き検討を行う。

4) 薬剤開発に対する要望収集：小児がんに対する薬剤開発推進の一助とするため、小児がんの薬剤開発に関連する各立場の関係者（小児がん研究グループを中心とする医療者、各小児がんの患者会、製薬企業、規制当局等）が一堂に会しての意見交換会「小児がんの薬剤開発を考える」をH29年9月30日に開催した。参加者は66名であり、小児がんに対する薬剤開発の現状についての説明、「小児がん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」の概説のうち、今後の開発についての期待と要望を医師、患者会、日本製薬工業協会、医薬品医療機器総合機構より、各々の立場から発言いただき、小児がんに対する薬剤要望を収集するとともに、参加者全員で解決すべき問題点につき意見交換を行った。

#### D. 考察

小児がん領域においては、その希少性ゆえに新しい薬剤や治療の開発が困難であるため、これまで企業による開発はほとんど行われてこなかった。医師主導治療が可能となった後でも依然として多くのアンメットメディカルニーズがある。患者や家族、医療者からの強い要望に応

え、小児がん領域での新薬開発を進めるためには、早期相試験の実施体制整備を行うことが必要である。小児がん中央機関および小児がん拠点病院等を中心に第I相、第II相試験の実施可能な施設整備を行うとともに、試験実施基盤の整備も重要である。また、成人の癌領域では早期相での開発においても、疾患を特定した開発が行われることも多いが、極希少な疾患である小児がんにおいては、疾患限定の開発は困難なことが多く、「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」にあるような疾患横断的、かつ、効率的な開発計画も必要である。効率的な開発には医療者のみならず、患者会、製薬企業、規制当局他、小児がんの薬剤開発に関連するすべての領域の関係者の協力も必要と考えられ、本年度に初めての意見交換会を行った。

3年間の研究全体の終了時には小児がんにおける各関係者の参画によるオールジャパンでの薬剤開発体制が整備され、新薬・新規治療の早期相試験（医師主導治療を含む）の実施が加速され、国内シーズの海外に先駆けた小児での開発など社会的ニーズにあった開発が実現できる様、30年度以降も体制整備を進めていく。

#### E. 結論

小児がんに対する治療や薬剤の開発のための早期相試験実施にあたり、実施施設において必要な要件および小児がん拠点病院での実施可能性を検討した。雇用されているCRCが小児がんの治験に十分には従事できていない可能性が示唆さ

れ、今後の体制整備における重要な課題と考えられた。

#### F.健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ogawa C, Taniguchi F, Goto H, Koh K, Tominaga D, Ohara A, Manabe A. Plasma asparaginase activity, asparagine concentration and toxicity after administration of Erwinia asparaginase in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Phase I/II clinical trial in Japan; *Pediatr Blood Cancer*, 64:9, 2017

#### 2. 学会発表

小川千登世、荒川 歩、青木由貴、熊本忠史．GCP 準拠の早期相試験実施のための小児血液がんレジデント教育．第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会．2017 年 11 月 9-11 日．愛媛．日児血・がん会誌 第 54 巻 4 号 034-3-4．P298

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記事項なし