

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

## 「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。2年目の30年度は、早期相試験実施にあたり、第I相試験実施可能施設、早期第II相実施可能施設を検討した。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、特に神経芽腫での薬剤開発につき、レチノイン酸の開発における問題点につき意見交換を行い、開発への具体案を検討した。

### 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、H30 年度の具体的な研究計画を以下に記す。

- 1) 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、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 施設前後を選定する。
- 2) 治験実施体制整備準備（参加施設以外）：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の検討を行う。
- 3) 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。（7 月 3 月）特に 30 年度においては患者会

からの要望収集を重点課題とする。また、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、開発につき製薬企業との意見交換を行う。

### C. 研究結果

1) 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昨年度に実施した調査等から得られたこれまでの治験実施数、医師主導治験の実施数、治験事務局の運営経験等を検討した結果、また、同時に複数試験が実施されることもあることから、第 I 相試験実施施設としてはこれまでに医師主導治験の事務局としての経験を有する 4 施設のうち、試験毎に 1 から 4 施設を選択しての実施が妥当であると考え、これを研究班に提案した。同様に、前期第 II 相試験実施においても、小児がん拠点病院から必要症例数により、10 施設前後を選定し実施することを提案した。CRC 確保等、必要なリソース整備を各病院で行う。

2) 治験実施体制整備準備（参加施設以外）：小児がん中央機関、小児がん拠点病院以外の、小児がんを診療する臨床研究中核病院や小児病院等も含め、既存の治験実施の枠組み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の利用について検討を行った。調整事務局は医師主導治験の調整事務局の実施経験施設から選択し、試験ごとの設定となる可能性はあるものの、DC、モニタリングについては既存の小児がん関連の組織のみなら

ず、がん以外の小児の治験を実施している小児治験ネットワークへ参加することにより、このネットワークの枠組みを利用できる可能性もあり、引き続き検討を行う。

3) 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）が一堂に会しての意見交換会「小児がんの薬剤開発を考える」をH31年1月9日に開催した。参加者は96名であった。テーマ1として、新規薬剤の必要性、今回は特に、神経芽腫における13-シスレチノイン酸につき、患者会からその必要性と問題点を説明いただいたのち、保険診療で使用可能とするための具体的な方策につき意見交換を行った。また、テーマ2では、小児での薬剤開発に呈する新しい取り組みとして、厚労省から、学会と連携した薬剤開発について、また、成育医療センターより、小児治験ネットワークについての紹介を行った。テーマ3では、小児がん領域での最近の進捗と開発における今後の展望につき、製薬企業および医薬品医療機器総合機構から発言いただいた。総合討論では、レチノイン酸の開発について、活発な意見交換がなされ、開発への一歩として、小児血液がん学会から未承認薬適応外薬検討会議に開発の要望を提出いただくこととなった。

#### 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。医師主導治験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、試験実施の体制の基盤整備も重要である。新規基盤整備のみならず、既存の体制の利用も視野に、今期はがん以外の小児領域での薬剤開発基盤を参考に、このネットワークへの参加などの可能性についての検討を行った。小児がん領域の薬剤開発は、企業開発は費用面で困難なことが多く、医師主導とならざるを得ないことが多い。しかし、医師主導治験はプロジェクトマネジメントを行う調整事務局の負担が大きいため、既存のいくつかの体制を利用しつつ、試験毎に事務局機能を設定することも必要である。

また、きわめて希少疾患である小児がんに対する薬剤開発の促進と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、本年度は具体的な薬剤につい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（医師主導治験

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、次年度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、昨年度の実施施設に必要な要件および小児がん拠点病院での実施可能性に加え、実施体制、事務局機能等につき検討した。主としてがん以外の領域において稼働している小児治験ネットワークを小児がんにおいても利用することが可能であるか、検討を開始する。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, Koyama T, Kakishima H, Kitami M, Matsushita H, Furukawa E, Narushima D, Nagai M, Taniguchi H, Motoi N, Sekine S, Maeshima A, Mori T, Watanabe R, Yoshida M, Yoshida A, Yoshida H, Satomi K, Sukeda A, Hashimoto T, Shimizu T, Iwasa S, Yonemori K, Kato K, Morizane C, Ogawa C, Tanabe N, Sugano K, Hiraoka N, Tamura K, Yoshida T, Fujiwara Y, Ochiai A, Yamamoto N, Kohno T. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-

associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci*. 2019 Feb 11. doi: 10.1111/cas.13969. [Epub ahead of print]

Takagi M, Ogawa C, Aoki-Nogami Y, Iehara T, Ishibashi E, Imai M, Kihara T, Nobori K, Hasebe K, Mizutani S, Kimura T, Nagata M, Yasuhara M, Yoshimura K, Yorozu P, Hosoi H, Koike R. Phase I clinical study of oral olaparib in pediatric patients with refractory solid tumors: study protocol. *BMC Pediatr*. 2019 Jan 26;19(1):31. doi: 10.1186/s12887-019-1409-7.

Kumamoto T, Aoki Y, Sonoda T, Yamanishi M, Arakawa A, Sugiyama M, Shirakawa N, Ishimaru S, Saito Y, Maeshima A, Maeda M, Ogawa C. A case of recurrent histiocytic sarcoma with MAP2K1 pathogenic variant treated with the MEK inhibitor trametinib. *Int J Hematol*. 2019 Feb;109(2):228-232. doi: 10.1007/s12185-018-2553-9. Epub 2018 Oct 25.

### 2. 学会発表

Ogawa C, Kumamoto T, Arakawa A, Sunami K, Fujiwara Y, Kubo T, Ichikawa H, Kohno T, Yamamoto N. TOP-GEAR project for implementation of clinical sequencing in cancer clinic: analysis of patients with pediatric cancer. 第60回 日本小児血液・がん学会学術集会. 2018年11月14日 16日.京都.

Ogawa, H. Ueki, M. Nishi, J.  
Yamanaka, S. Mochizuki, T.  
Nishikawa, H. Toyoda, A. Iguchi, K.  
Koh, S. Ota, T. Kitoh, K. Okada, T.  
Asano, T. Deguchi, N. Kiyokawa, T.  
Hori, Y. Komada, A. Moriya Saito, T.  
Watanabe, H. Goto. The first  
nationwide clinical study for the  
first relapsed Japanese children:  
The JPLSG-ALL-R08, SIOP2018.  
2018.11.16-19, Kyoto

小川千登世『小児泌尿器科腫瘍』化学療法-もっと治すためになにができるか?第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 2018年6月26日-28日 金沢市.

小川千登世、熊本忠史、野上由貴、荒川 歩医師主導治験実施のため

の小児がんレジデント教育 第121回日本小児科学会学術集会. 2018年4月20日-22日. 福岡市. 日本小児科学会雑誌

小川 千登世小児がん治療における個別化治療...今できること未来への期待...第47回北陸小児癌講演会. 2018年2月17日(土). 金沢市

#### 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