

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。3年目の令和元年度は、本研究内で継続して実施している「小児がんのための薬剤開発を考える」意見交換会にて、がん遺伝子パネル検査の保険適用や新規薬剤のゲノム情報に基づいた薬事承認等、新たな状況下での小児での薬剤開発につき意見交換を行い、海外小児や国内成人での開発時に同時開発を行うなどの効率的な開発につき検討、意見交換を行った。早期相試験の実施のための参加施設の体制整備は進んでいるものの、実施体制整備には人的資源や費用確保も含めた安定した基盤整備が必要であると考えられた。

#### 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としていた。

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、開発に必要な薬剤、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。

上記の当初目標と方法を一部修正し、H31(R1)年度の研究計画を以下とした。

1) 治験実施体制整備準備：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。

2) 複数施設での第 I 相試験の実行可能性の検討：小児がん拠点病院等において ARO 体制基盤での複数施設での第 I 相試験の実行可能性を検討する。

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を開催、小児がんに対する薬剤開発への要望を収集するとともに、解決す

べき問題点を協議する。特に本年度においては 3 年間の開催を経ての企業開発状況の変化とさらなる促進へ向けた意見交換を行う。

### C. 研究結果

1) 治験実施体制整備準備：小児がん中央機関、小児がん拠点病院、これら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、これまでに実施されている医師主導治験実施時の ARO 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利用、また、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等によるこのネットワークの枠組みを利用できる可能性等も検討した。しかし、調整事務局、データセンター等、各機能毎に一機能を一施設が担当するとした場合であっても、費用や人員のサポートなく、一つの施設や組織で小児がんの早期相試験の全体の体制基盤を提供することは困難と考えられた。

2) 複数施設での第 I 相試験の実施可能性の検討：新規薬剤の医師主導治験（第 I 相試験）を ARO サポートにて複数施設で実施することの実行可能性を検討した。2 施設、30 例規模の試験であれば、調整事務局、モニタリング等治験実施に係る機能負担も 1 施設の ARO のみで受託可能であり、公募される AMED 等の公的研究費内での実施が可能と試算された。必要患者数の増加や実施期間の長期化、参加施設数増加と参加施設の距

離等が費用に影響する因子である。また、複数試験を並行して同一の ARO で受託する場合、人的資源の増加が必要である。

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」を令和 2 年 1 月 8 日に開催した。参加者は 143 名であった。3 年目の本年は特に製薬企業からの参加者が昨年度の 2 倍以上の 38 名となった。テーマ 1 としては昨年を引き続き、神経芽腫における課題につき、医師と患者会から進捗や現在の問題点を説明した後、意見交換を行った。13-cis レチノイン酸は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要望が提出され、検討中であることも報告された。また、テーマ 2 では、小児での薬剤開発に対する取り組みの進捗につき、製薬企業及び医薬品医療機器総合機構より最近の開発状況や申請資料等の分析結果を紹介いただき、今後の方向性につき意見交換を行った。テーマ 3 では、がん遺伝子パネル検査の保険適用を踏まえ、小児がんの個別化医療実装に向けての薬剤開発につき、現状の情報提供を行い、課題についての議論を行った。小児がん領域においては現在もまだ保険で使用できる標的薬はほとんどなく、薬剤開発の必要性、要望があることが確認された。

## 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、本研究開発以前には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り、小児がん中央機関および小児がん拠点病院等を中心に試験実施の体制の基盤整備を検討してきた。既存の体制も利用しつつ、医師主導治験等の調整事務局、データセンター、モニタリング等の体制整備等を検討してきたが、必要な一つの機能を単一の施設で継続的に担うためには人的資源や費用面でのサポートが必要と考えられ、現時点では、試験毎に、都度、異なる体制構築をせざるを得ない状況であると考えられる。

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のため、継続して実施してきた、患者会、医療者、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が一堂に会しての意見交換会では製薬業界関係者の参加が増加し、企業開発の促進につながることを期待できる。

## E. 結論

がん遺伝子パネル検査の導入により、小児がんに対する治療や薬剤の開発へのための早期相試験実施にあたり、実施

施設に必要な要件や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。事務局機能を固定しての基盤体制整備には費用確保も含めた安定した基盤整備が必要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hasegawa D, Yoshimoto Y, Kimura S, Kumamoto T, Maeda N, Hara J, Kikuta A, Kada A, Kimura T, Iijima-Yamashita Y, Saito AM, Horibe K, Manabe A, Ogawa C. Bortezomib-containing therapy in Japanese children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2019; 110(5):627-634. doi: 10.1007/s12185-019-02714-x.

### 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: the second report. 61<sup>th</sup> Japanese Society of

Paediatric Hematology Oncology,

Hiroshima, 2019

小川 千登世. 超希少がんである小児がんでの治療開発促進へ向けて. 第30回日本医学学会総会, 名古屋 2019年4月27日-4月29日

小川 千登世. 小児がんに対する免疫チェックポイント阻害薬治療. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢市. 平成31年4月19日-21日.

小川 千登世. 希少がんにおける治療開発の現状と展望: 小児・AYAを例に. 第57回日本癌治療学会学術集会, 福岡市, 2019年10月24日-26日・

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## 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