

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。早期相試験実施にあたり、初年度の29年度は、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。2年目の30年度は、第Ⅰ相試験実施可能施設、調整事務局、その他必要な機能を持った部門を単一施設あるいはいくつかの施設に分割して体制を整備することの可否の検討を行った。3年目の令和元年度には、早期相試験実施のための個々の参加施設の整備は進んだものの、全体の実施体制の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。

また、本研究内で、小児がんに対する薬剤開発にかかわる医療者、患者・家族会、製薬企業、規制当局等の関係者による「小児がんのための薬剤開発を考える」意見交換会を継続して開催した。意見交換会では、現在の問題点を把握するとともに、開発の方策を検討し、2年目には、具体例として特に神経芽腫での薬剤開発において、長いドラッグラグである13-シス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、開発への要望書提出に至った。最終年度には、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、要望の収集と問題点の抽出を行った。海外小児や国内成人での薬剤開発時に日本の小児でも同時期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。企業開発の促進も期待できる。

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

本研究開始時の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し、小児がん早期相試験コンソーシアムの基本骨格を整備する。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。

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) 小児がんに対する薬剤開発に対する要望収集、意見交換

C. 研究結果

1) 治験実施施設基準の策定：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CRCの増加が必須と考えられた。

2) 実施可能施設の検討：初年度に小児がん拠点病院の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)人であり、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、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(1施設は院内雇用ではなく外部委託)されている一方、CRC雇用がされているにもかかわらず、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。初年度の調査等から得られた過去の治験実施数、医師主導治験の実実施数、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り、また、前期第II相試験実施も、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。

3) 参加施設以外の体制整備準備：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利活用のみならず、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の可能性等も検討した。しかし、複数の試験が並行して行われることも多く、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。あわせて、複数施設での第I相試験の実施可能性の検討として、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。

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、H31年1月9日、R2年1月8日に開催した。参加者は各66名、96名、143名であり、特に、医療者関係者数は31/46/65名、製薬企業関係者は9/18/38名と増加していった。初年度は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」の概説ののち、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。2年目はテーマ1として、新規薬剤の必要性、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することを決定した。3年目はテーマ1としては昨年に引き続き、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。前年の決定通り、13-シスレチノイン酸の開発要望が未承認薬適応外薬検討会議に提出され、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、本研究開始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る。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、早期相試験実施体制の整備における問題点を検討した。実施施設において必要とされている主な課題は小児がんの治験を担当するCRC確保であった。一方、国内での小児がんに対する薬剤の治験実施体制の整備には、調整事務局やデータセンター、モニタリング等、治験に必要な機能を請け負う部門の確保とそのための人的資源や費用確保が課題であった。現状では単一の施設が医師主導治験実施に必要な全ての機能を持った部門として小児がん早期相コンソー

シアムの基盤を形成することは困難であり、試験毎に異なる ARO 施設が調整事務局やその他の部門機能を分担しあい、一部を CRO に委託したりもしつつ、医師主導治験を運営している自体が明らかとなった。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期待は一層高まっており、早期相試験実施のための事務局等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。

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のため、本研究内で3年間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「小児がんのための薬剤開発を考える」意見交換会では活発な意見交換が行われた。医療者のみならず製薬業界関係者の参加も年々2倍以上に増加し、抗がん剤の薬剤開発において、成人試験での年齢の引き下げなどにより成人での国内開発時に小児でも同時期開発とすること、海外小児での開発時に、国内も同時期開発を行うことなど、意義深い具体的な議論が展開された。今後の企業開発の促進につながることを期待できる。

E. 結論

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、早期相試験実施体制の整備における問題点を検討した。

実施施設における主な課題は小児がんの治験を担当する CRC 確保であった。一方、国内での小児がんに対する薬剤の治験実施体制の整備には、調整事務局やデータセンター、モニタリング等、治験に必要な機能を請け負う部門の確保とそのための人的資源や費用確保が課題であった。がん遺伝子パネル検査の導入などにより、小児がんに対する治療や薬剤の開発への社会からの期待や要望は一層高まっており、製薬企業による開発の促進、協力も期待できる。しかし、極めて希少である小児がんにおける薬剤開発は医師主導治験とせざるを得ないことも多い。小児がん早期相試験コンソーシアムのような体制整備には人的資源と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

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

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.

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.

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

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

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 C, Ueki H, Nishi M, Yamanaka J, Mochizuki S, Nishikawa T, Toyoda H, Iguchi A, Koh K, Ota S, Kitoh T, Okada K, Asano T, Deguchi T, Kiyokawa N, Hori T, Komada Y, Moriya Saito A, Watanabe T, Goto H. 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

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. 61th 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・

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

