

# 小児がん新薬開発試験支援体制構築上の諸問題

---

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科  
河本 博

# 小児がんには新薬が必要なのか？

国内小児がん対策：

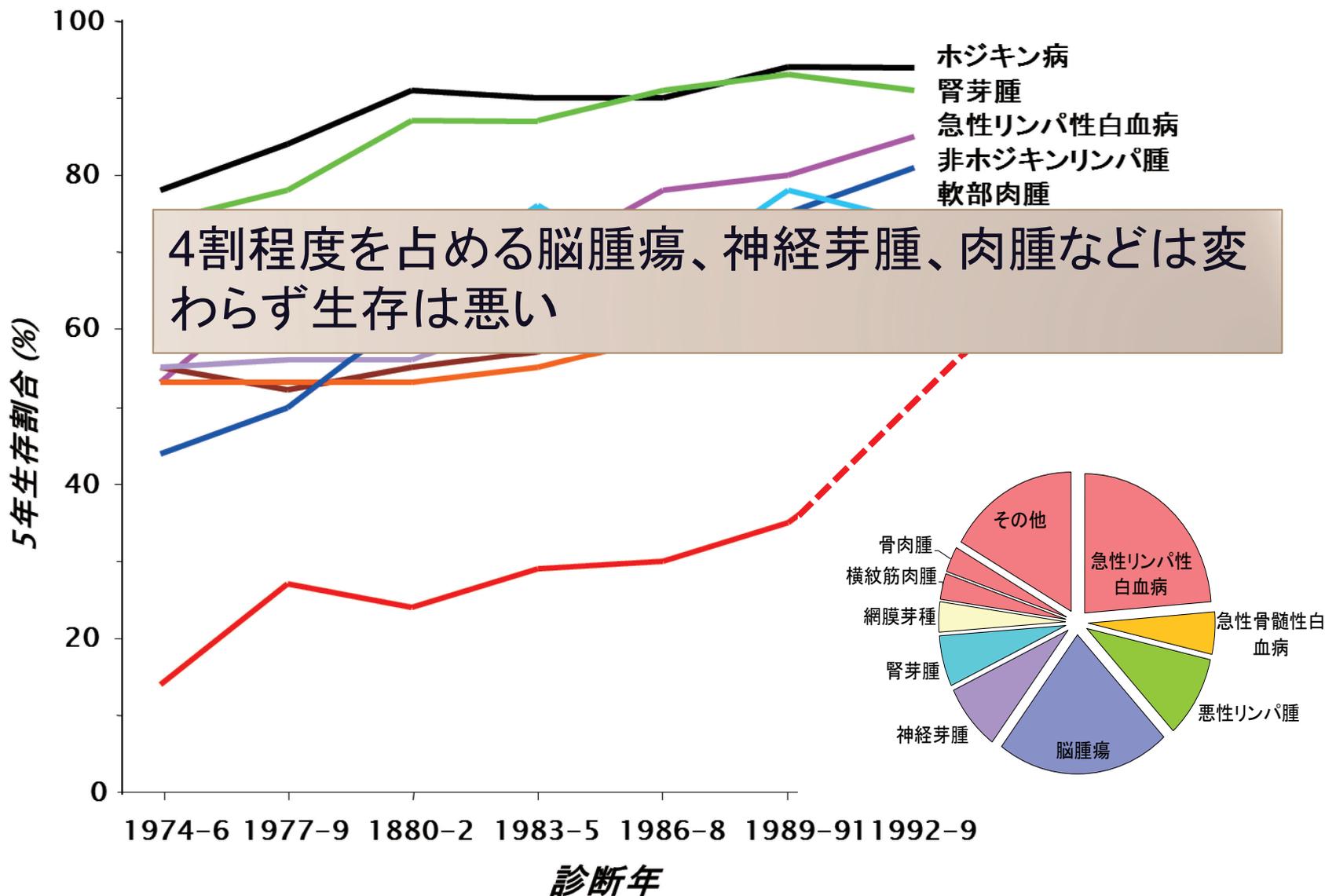
- がん対策基本計画には、小児がん領域に新薬開発の必要性は謳われていない。
- 小児がん拠点病院の要件には、小児外科教育病院＝「新生児管理のできる病院」はあるが、臨床研究、治験に関する実績は含まれない。

（放射線治療医が常勤していない拠点病院が複数）

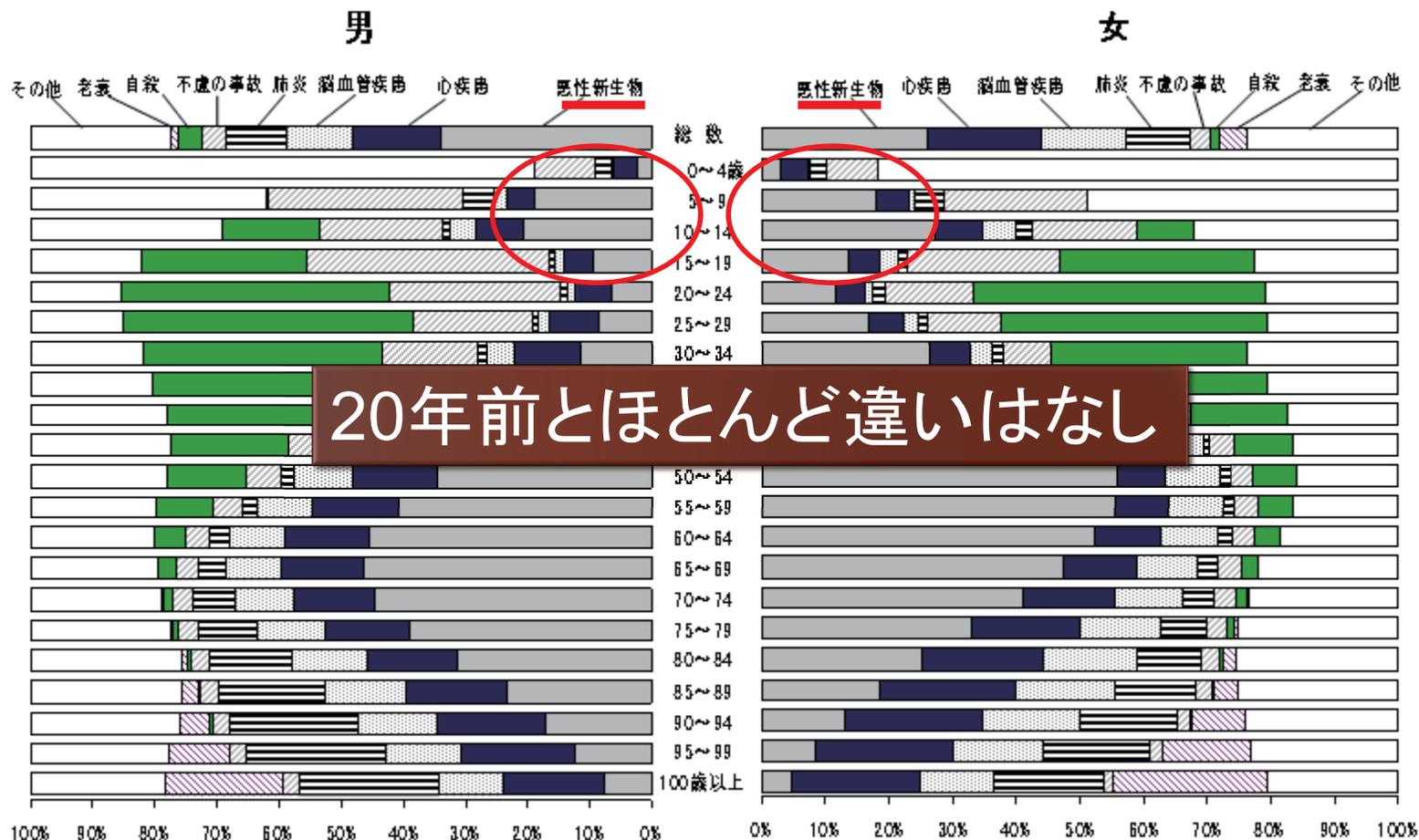
→ 世間一般＋小児科医の前提：

「治療のできる病院」へのaccessをよくすれば問題の大半は解決

# ところが・・・ 予後では。



# ところが…… 死亡原因では。



20年前とほとんど違いはなし

年少人口では「不慮の事故」につき、「自殺」に並んで多い。病死の大半

# ところが・・・ 欧米との標準治療では。

- 最大罹患率の神経芽腫では15-20%の生存の違い。

寛解導入化学療法

大量化学療法

維持療法

手術

CDDP  
CY  
VP  
VCR  
(DOX)

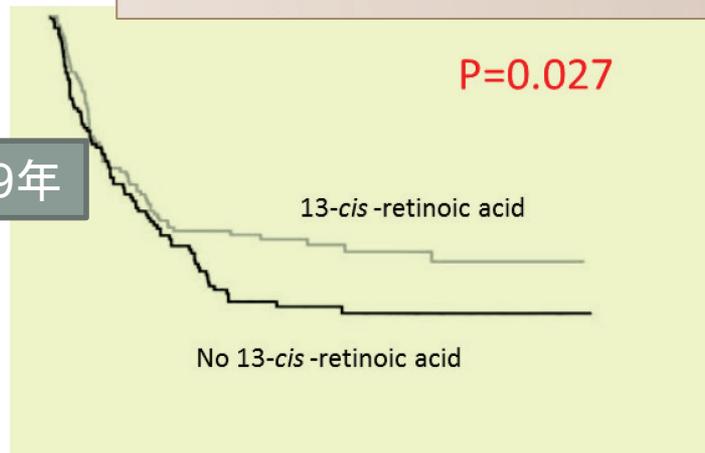
日本では、15年前から欧米並の治療ができず、3年前からはさらに広がる。

(加えて、抗がん剤のcampto導入+CDDP↑、放射線内照射療法131I-MIBG療法導入についても、国内では変化無し)

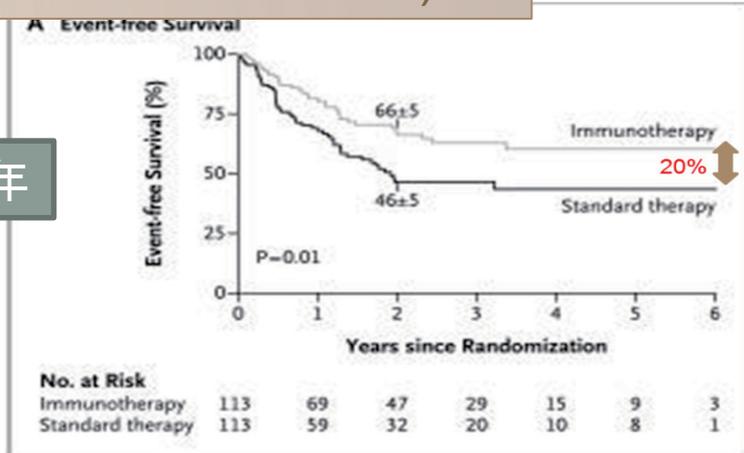
10%↑

SRSA  
抗体療法

1999年



2010年



# 日本での小児がんに対する薬剤

現在の適応  
(4年前の情報)

	製剤数	薬効主成分数	製造販売社数
小児がん治療薬	65	16	17
関節リウマチ治療薬	479	82	103
高脂血症治療薬	267	25	61

適応詳細:

剤型単位(成分数)	小児がん 全体	造血器腫瘍	固形腫瘍	脳腫瘍
小児(腫瘍)に適応のある薬剤数	33(19)	18	12*	4*
用法・用量の記載無し。「小児」に「安全性は確立していない」とは記載なし	7 (4(重複除く))	7	3	1

1. 2005年に薬剤(固形7、脳4)が抗がん剤併用療法検討委員会による適応拡大。
2. 2007年にネララビンがT-ALLで承認(企業治験)
3. 2009年にブスルフェックス(busulfan注射製剤)が移植前治療で承認(企業治験)
4. 2012年にイホスファミドがリンパ腫に適応拡大(未承認検討会による適応拡大)
5. 2013年にイリノテカンが固形がんに適応拡大(未承認検討会による適応拡大)
6. 2013年にクロファラビンがALLに承認(企業治験)

# 小児がんに対しての治験

(剤型単位)	小児がん全体	造血器腫瘍	固形腫瘍	脳腫瘍
成人対象の治験で例を少むもの小児対	4	4	1	0
	<p>対策がより必要な固形腫瘍と予後最不良の脳腫瘍では企業治験はない。これまで治験実施されて承認された薬剤はない。</p> <p>欧米とも9割以上は医師主導治験。 米国では承認薬は5年前までActD1剤のみ</p>			0
				申請。

# 国内小児がん治療の現状

医師主導治験でも企業開発協力が得られない・資金がないことがドラッグ、治療ラグに

	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫			固形腫瘍 芽腫・肉腫				脳腫瘍		
	リンパ系 疾患	急性骨髄 白血病	希少 疾患	神経芽腫	その他 芽腫	肉腫	希少疾患	髄芽腫	膠芽腫	その他
標準治療										
ドラッグ・ラグ	あり Peg-Asp	—	—	あり GD2抗体など	—	—	—	—	—	—
欧米との生存の差	—	—	—	あり	—	—	—	—	—	—
再発(初期)治療										
ドラッグ/ラグ	あり 抗体薬 など	あり L-DNR 抗体薬など	—	あり 131I-MIBGな ど	未詳に薬会議でirinotecan、topotecan が適応拡大となり、Temozolomide、 vinorelbineなど2-4薬のみ					
治療選択(治験数)	日本: 成人適応薬を用いた治療 開発を研究グループで1-2試験 欧米: 同様の薬剤で多くの試験			日本: 適応外薬を用いた試験2-3試験 欧米: 適応外薬で多数						
終末期・緩和治療 もしくは早期開発	日本: なし 欧米: 2-3年前から増加(NCI- COG、ITCC)			日本: なし(企業治験で神経芽腫に計画) 欧米: 多くの医師主導治験(NCI-COG、 ITCC)				日本: なし。 欧米: 医師主導治験が少し (PBCT、ITCC)		
新規薬剤開発の現 状	小児での治療開発はないが、成 人適応時点で、新薬使用可能。 新薬小児開発なし。			企業治験は過去1試験も無し。 医師主導治験でGD2抗体を計画(研究不採 択で継続困難)。その他は自主研究。 医師主導治験での開発も企業支援もらえず				治験実績なし。		

# 小児がんの開発の特徴(欧州、米国)

1. 成人開発先行ルール(ICH)もあり、FIH不能で開発も遅れ。
2. ほぼすべての治験は医師主導。企業開発はほぼなし
3. 政府もしくは(準)公的機関が薬剤開発のパイプライン管理を行っている
4. 造血器以外は施設の患者集約化が進んでおり、初発時診療の施設が、再発治療も早期開発も行っている
5. 国際共同試験は地域共同試験で、欧米間のglobalも多くない。

# 1. 法律での対策

	日本	欧州	米国
子供の薬剤開発が進むようにする法律 (ICH-E11) <b>開発促進</b>	通知のみ 強制力無し	Paediatric Regulation (EU, 2007)  Pediatric investigation	the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA, 2002) and the Pediatric Research Equity Act (PREA, 2003) FDAAA(2007)でBPCAお
昨年から審査課主体でレギュラトリーサイエンス研究(厚労科研)として「小児がんの承認ガイドライン策定」が開始			
オープン関連制度とコンパッション・ユース <b>治験実施不能な場合の対策</b>	オープン制度あり。ただし稀少だけでなく、致死性や標準薬がないなどの要件に加え、開発計画の実現可能性が高いことも必要	オープン制度あり。要件は稀少疾患。加えて、コンパッション・ユース制度あり。ヨーロッパはcompationate use、米国はpatinet INDとtreatment IND。	

## 2. 公共機関助成のプログラム等での対策

米国：① **Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP)**

成人での開発が開始された薬剤に対して、systematicに小児がん細胞株を利用した効果のスクリーニングを行う。

単剤の効果 (Step1)、併用薬剤探索 (step2)

② whole genome解析に対する助成。

欧州：① EU全域で共同して作るTR labo (ITCCの一部)

② KidsCancerKinome project (labo共同)

kinome解析のためのEC助成labo共同組織

日本：対策無し

### 3. 治療開発組織の設立/改変による対策

米国： NCIが開発状況を管理しながら以下を助成

- cooperative groupの役割をshift: phase consortium
- cancer center中心の早期開発グループ支援

例： Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL)

- cancer center中心の早期開発グループ支援

脳腫瘍(全米)： Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC)

神経芽腫(全米)： New Approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT)



欧州： EU、EMAがサポートするNPOによる開発組織確立

- 全欧早期開発組織をTR部門とともに設立

Innovative therapies for children with cancer (ITCC)

日本： 対策無し



The world's childhood cancer experts



# 治療開発インフラ(欧州)

治療施設	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫	固形腫瘍 芽腫・肉腫	脳腫瘍
標準治療(初発時治療)	オランダは2病院のみ、北欧も数病院のみで小児がん治療。 英国もシステムとして小児がん治療施設は限定。 ドイツは多くの大学病院で実施。 フランスはがんセンターと子供病院		
再発(初期)治療			
終末期・緩和治療 もしくは <b>早期開発</b>	欧州の中で限られたがんセンター数施設(単独開発+ITCC参加施設)		

治療開発 主体	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫	固形腫瘍 芽腫・肉腫	脳腫瘍
標準治療(初発時治療)	BFM、UKCCSG、 AIEOP SIOP (幾つかの国が一緒 になったグループ)	SIOP、MMT、EICESS など腫瘍種毎のグループ	SIOP? (不明)
再発(初期)治療			
終末期・緩和治療 もしくは <b>早期開発</b>	ITCC>>がんセンター単独		

# 治療開発インフラ(米国)

治療施設	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫	固形腫瘍 芽腫・肉腫	脳腫瘍
標準治療(初発時治療)	年に数人の少ない施設＋ がんセンター＋子供病院＋大学病院	がんセンター＋子供病院＋大学病院	
再発(初期)治療	がんセンター＋子供病院＋大学病院		
終末期・緩和治療 もしくは <b>早期開発</b>	がんセンター＋子供病院＋大学病院(一部)		

情報はCOGの参加施設情報とシカゴ小児病院の医師との personal communication

治療開発 主体	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫	固形腫瘍 芽腫・肉腫	脳腫瘍
標準治療(初発時治療)	COG ≫ がんセンター、st.Jude		PBCT
再発(初期)治療	COG > がんセンター、st.Jude		
終末期・緩和治療 もしくは <b>早期開発</b>	COG, NANT, TAACL, PBTC > がんセンター、st.Jude (COG pl consortiumができた2005年頃までは COG < がんセンター、St.Jude)		

# 小児での開発組織の特徴

1. 単独施設ではなく、cooperative group規模で早期開発を実施しているのが一般
2. 開発対象薬剤について、NCIやEMAが支援することが少なくない
3. 後期開発までを一貫して行う組織とすることで開発効率を最大化している

ただし、欧米で協力するglobalな開発は少ない。  
EwingではPARP阻害剤について全世界共通プロジェクトとして開始

# 治療開発インフラ(日本)

治療施設	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫	固形腫瘍 芽腫・肉腫	脳腫瘍
米国型			
標準治療(初発時治療)	年に数人の少ない施設＋ がんセンター＋子供病院＋大学病院	がんセンター＋子供病院＋大学病院	
再発(初期)治療	小川班参加施設数施設 (小児がん拠点病院はうち3-4施設)		なし
終末期・緩和治療 もしくは早期開発	(NCC)		なし



小児がん拠点で可能



パイプライン管理の  
できる戦略的なヘッド  
クォーターの元、施設  
養成が必要

治療開発	造血器腫瘍 白血病・リンパ腫	固形腫瘍 芽腫・肉腫	脳腫瘍
標準治療(初発時治療)	JPLSG TCCSG、JACLS、 CCLSGなど地域グループで構成	小児固形がん共同機構 JNBSG、JRSG、JESS、脳腫瘍研究会など 腫瘍種毎のグループで構成	
再発(初期)治療	JPLSGで検討中	小川班	
終末期・緩和治療 もしくは早期開発	NCC＋α		なし



ほぼ欠落

# NPOでITCC原型を

NPO設立目的:

欧米同様、日本でも十分な小児がん治療開発を行える支援組織をつくる。

具体的には:

一般に使用できる＝承認がえられるような方法を提案し、試験作成を補助し、試験の準備・管理をする。

対象は:

適応外薬を含む治療、未承認薬の医師主導試験(自主研究、治験)

優先順位; 海外で標準的で日本で使用できない薬剤や治療

「NPO SUCCESS」で検索

自主試験  
↑  
治験

試験名	
再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第I/II相試験	登録中
限局性ユーイング肉腫に対する標準的治療の第II相臨床試験(JESS-04)	登録終了 追跡中
進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第II相臨床試験(JRSG-HR03)	登録終了 追跡中
再発小児がんに対するゲフィチニブ(イレッサ)＋イリノテカン併用療法(Ir2療法)のpilot試験	終了
再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン＋シクロホスファミド(VNR-CY) 対テモゾロミド＋エトポシド(TMZ-VP) ランダム化第II相試験	登録中
各種小児がんに対するHLA-A24および-A2結合性Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン療法の臨床第I相試験	登録中
健康成人に対するグルカルピダーゼ(CPG2)の安全性試験および薬物動態試験	終了
大量メソトレキセート排泄遅延時の高MTX血症に対するCPG2の安全性・有効性確認試験	登録中
難治性神経芽腫に対する抗GD2抗体免疫療法第I/IIa相試験	準備中
健康成人に対するVODオーファン治療薬defibrotideの第I相試験	準備中

# 今後の国内小児がんの対策(案)

小児がんの整備という中で重要なのは、小児がん拠点を指名して集約化が始まろうとするなか、

- ① 小児がん拠点施設での固形・脳腫瘍での治療能力の向上(放射線治療医なし、PETなし・・・)、治療開発が可能な人材の養成・教育
- ② 国際試験が出来る中央研究組織インフラ成熟(研究中核でもある成育と協議中)

(現在の多施設共同試験インフラは自主研究対象)

- ③ 医師主導治験実施施設の養成(CRCのいない拠点もあり)
- ④ パイプライン管理までを行う早期開発組織(日本版ITCC)の確立

→ 治療開発に関して小児中核機能を期待されている国がんEPOCへNPOを移行して機能強化

できつつあること:

固形がんについては、長期Followのプログラムやバイオバンク(成育C、がん開発費、成育開発費などで運用)

欧米では(10年前から)整備済みで、日本に必要なのは...

# 小児がん治療開発headquater(+実施・支援組織)

(日本版ITCC(or NCI pediatric branch))

