

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
小児がんおよび小児希少難治性疾患の医薬品の早期実用化を目指した新たな
審査基準提言のための研究
分担研究報告書

「小児がん領域の統括・調整」

研究分担者

荒川 歩 ・ 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科医長
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
富澤大輔 ・ 国立成育医療研究センター小児がんセンター血液腫瘍科診療部長

研究要旨

ゲノム医療の進歩に伴い、日本においても効率的な医薬品開発のための新たな評価法や承認のスキームの検討は急務である。小児がん領域において、令和5年度に既承認薬の承認申請時の評価資料および参考資料等の評価と類型化を行い、その結果をもとに推奨されるエビデンス構築方針案と、既に海外で薬事承認となり、ドラッグラグが生じている小児がん特有の医薬品への対応方針案を作成した。

令和6年度は、これらの調査結果や方針案を明確化するために提示する提言案の検討を進めた。①小児がんや小児希少難治性疾患においては、海外で開発が終了しており、日本人小児患者に対する治験が実施困難な薬剤については、日本人小児のデータなし、あるいはデータが少なくても、承認を積極的に検討していくべきと考えること。②その場合、個々の医薬品の背景情報を踏まえた上で、MSやPPK解析の活用、患者申出療養や先進医療Bを含む特定臨床研究データや非介入研究データなど利用しうる様々なデータによる補完が重要となると考えること。③治験以外のデータは、厚労省の事務連絡や通知において個別の検討が必要としつつ、薬事承認申請に活用できることが言及されているものであることを踏まえて、その利活用を推進すべきと考えること。等を提言案に盛り込むことについて、小児がん領域より提案を行った。

次年度は、令和6年度に提言案に反映した内容を踏まえ、提言の最終化に向けて小児がん領域に関連する記載を進める。

A. 研究目的

小児科領域における医薬品開発は、成人開発と同時に開発することが義務化されている米国・欧州に比べて本邦では遅れている。特に希少疾病である小児がん・小児希少難治性疾患では、海外承認薬の日本への導入が遅れる、あるいは導入されないという問題がある。また新薬の国内開発も困難である。

小児がんについては、欧米においても、小児医薬品開発を義務化しているとはいえ、がん等の一部の疾患に関してはその開発義務が免除されていたことから小児がんの新薬開発が進まないという現状があった。そこで、米国では 2017 年にがんに対する分子標的治療を開発する企業に小児用医薬品の開発を義務付ける法律 **the Research to Accelerate Cures and Equity (RACE) for Children Act** が制定された。また、欧州でも小児規制の開発免除の要件の見直しが行われた。

近年のゲノム医療の進歩と分子標的薬等の開発の加速に伴い、成人に発生するがんと異なる小児特有のがんにおいてもその作用機序や非臨床での情報から成人のがん同様の有効性が期待される新規医薬品が増加している。欧米の考え方を応用し、また日本の開発環境も踏まえて、日本においても効率的な医薬品開発を目指した新たな評価法や承認のスキームの検討は急務である。各々の医薬品が保有する非臨床および国内外の臨床情報に応じた新たな評価法や承認のスキームが求められている。

小児希少難治性疾患については、海外で承認された医薬品について国内への導入が特に困難を極め、さらに国内開発も進まない等の問題を抱えている。小児がんと共通した障壁に加え、小児がんとは異なる課題があるが、開発推進が急務である。

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「小児医薬品等の早期実用化と国際連携に資するレギュラトリーサイエンス

研究」では、新生児診断基準の標準化や小児製剤の国際調和についての検討が進められ、小児科関連学会の薬事担当者との連絡網が構築されている。また先行厚生労働科学研究の「小児がん及び小児希少難治性疾患の医薬品開発の推進制度に資する調査研究」では推進制度の現状が調査され、「特定臨床研究で得られた情報の薬事申請における活用のための研究」において特定臨床研究の利活用に関するとりまとめが行われた。

そこで本研究ではこれら研究結果を踏まえ、これまでに小児がん・小児希少難治性疾患を対象に国内で承認された医薬品（分子標的薬等）を対象に承認申請パッケージ・参考資料等の評価、類型化を行い、課題を整理・検討し、各類型・課題における新たな具体的開発・承認推進のためのスキームの検討を行う。先行研究で得られた国内外での規制や開発の最新状況、開発ラグの実態、海外での取り組みについての情報収集を活用することで、日本に馴染む新たな審査基準・承認申請データパッケージ・承認後の追加データの収集などの在り方、またこれらスキームに実効性を持たせるための体制・インセンティブ・規制の枠組みなども含めて包括的な提言を作成することを目的とする。

令和 5 年度には、既承認薬の承認申請パッケージおよび参考資料等の評価、類型化を行うとともに、国内外の取り組み・仕組み・最新の制度等の情報を整理し、本研究で検討すべき課題の洗い出しを行う。また、令和 4 年度に実施された先行研究を活用し日本の課題と比較検討を行う。令和 6 年度には、提言に盛り込むべき類型・項目を確定し、解決策について具体的な検討をすすめ、年度末までに案をまとめる。小児難病分担任と小児がん分担任との内容のすり合わせを行い、共通項目については共同で、また個別の項目については、個別に提言案をまとめる。令和 7 年度には、産官患

学のステークホルダーからの意見を踏まえて提言を最終化する。

B. 研究方法

小児がんについては国立がん研究センターの小川千登世（小児がん領域の統括・調整）、国立成育医療研究センターから富澤大輔（小児造血器腫瘍領域の国際連携）を研究分担者とし、研究協力者として中村健一（がん臨床研究方法論）、沖田南都子（がんの臨床開発）、柴田大朗（がんの臨床研究方法論・薬事規制・生物統計）、荒川歩（小児固形腫瘍の国際連携）、白川奈美（小児がんの臨床開発）が参加する。令和6年11月より研究分担者を小川より荒川へ変更し、研究分担者に荒川歩（小児がん領域の統括・調整）、研究協力者に小川千登世（小児がん領域の統括補佐）と役割を変更した。

本研究班の提言における欧米等における効果的な制度のあり方や日本における効果的な制度、運用等については、鹿野真弓（東京理科大学：教授）、林憲一（京都府立医大：教授）による先行研究である、「小児がん及び小児希少難治性疾患の医薬品開発の推進制度に資する調査研究」の研究成果をもとに、両名より助言およびとりまとめ時等に協力を得る。また、鹿野班においても研究協力者として参加していた医薬品医療機器総合機構（PMDA）からも協力をいただき、提案する申請パッケージの実施可能性、審査面におけるサポートを得ることで提言がより実用的なものとなることを目指す。

国内外における成人・小児の既存情報、外挿のためのバイオマーカーの有無などにより、審査基準は異なるため、これらも

念頭に類型化を行う。PMDA、患者関係者、製薬企業関係者、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「小児医薬品等の早期実用化と国際連携に資するレギュラトリーサイエンス研究」の小児科の薬事関係者からも意見を求め、国内外の状況について情報収集・整理し、新たな審査基準・制度及びこれらを実行可能とするのに必要な体制・インセンティブ等についての提言をまとめる。国際的連携としては新生児における International Neonatal Consortium や国際希少難病コンソーシアム（IRDiRC：中村治雅が成人領域で関与・連携）等の取り組みを参考とする。小児がん分担班と小児難病分担班について課題が異なる場合は独自に検討を行い、また共通の課題については合同で検討を行い、全体で情報共有を行いながら作業を進める。小児がんにおいては米国の RACE 法等も参考に我が国での方向性を検討する。希少難病では特に疾患横断的に超希少疾病についてどのように取り組むべきかを、海外の制度や国際的な取り組みを参考に進める。

令和6年度は提言に盛り込むべき類型・項目を確定し、解決策について具体的な検討をすすめる。各項目についての解決策・開発スキーム等について PMDA、患者代表、日本製薬工業協会（製薬協）の代表等との意見交換を行い、年度末までに案をまとめる。検討の過程で追加すべき項目が明らかとなった場合には、その内容についても同様に、現状の整理、既存の取り組み・仕組み・最新の海外の制度等について情報を収集し、それを踏まえた解決策の検討を行う。小児がん及び小児希少難治性疾患それぞれについて

1 名ずつ、海外での連携会議に実際に参加する。小児難病分担班と小児がん分担班との内容のすり合わせを行い、共通項目については共同で、また個別の項目については、個別に提言案をまとめる。

令和 5 年度に小児がん領域においては「既承認薬の小児開発における特徴調査による類型化」の調査を実施した。小児用法・用量が記載された、あるいは小児用法・用量を含めて承認された医薬品の審査報告書を調査し、各品目の小児開発における特徴を検討し、これらの既承認薬の評価資料の検討結果から、推奨されるエビデンス構築方針案を作成した。また、既に海外で薬事承認となり、ラグが生じている小児がん特有の医薬品への対応方針案を作成した。

これらの調査結果や方針案の内容を踏まえ、令和 6 年度には、小児がん領域における国内外の開発や規制関連の最近の動向を考慮した上で、提言に盛り込むべき類型や項目、解決策について、論点を整理する。また、国内で小児の治験を実施することなく承認可能なケースの明確化を検討する。小児がん分担班として提言案に記載すべき内容を提案する。

C. 研究結果

小児がん領域では、令和 7 年 2 月の欧州の ACCELERATE の期間中の意見交換の場および、全 5 回の全体班会議での意見交を通じて、研究代表者・研究分担者・研究協力者間で適宜情報共有を行いながら、検討を進めてきた。また、PMDA の小児 WG 及び審査部から協力

を得ており、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課担当者とも密接に連携している。鹿野・林班と、欧米の医薬品開発促進制度及びドラッグラグ状況についての情報共有・意見交換を行い、鹿野研究室及び製薬協で取りまとめ中のデータパッケージの具体例についても共有いただき、検討を進める上での材料とした。

令和 5 年度に作成した上述のエビデンス構築方針案と対応方針案を踏まえた上で、令和 6 年度は、提言案内に記載すべき内容の検討を進めた。班会議内で小児難病分担班、PMDA と厚生労働省の担当者と議論の上で、下記の点を提言案に反映した。

- ・ 海外において小児を対象とした医薬品開発を開始する際には、日本も当該開発に参加し、欧米等とともに臨床試験を実施し、臨床的エビデンスを創出していくことが望ましいこと
- ・ 海外臨床試験が実施され、当該データで海外において小児承認取得済の薬剤については、特段な人種差などへの懸念がない限り、新たな日本人小児を対象とした治験を実施せずに承認を検討すること（成人国内データがない場合の承認の可否は個々の医薬品の背景情報を踏まえて検討が必要）
- ・ 国際共同治験に日本人症例が組み入れられなかった薬剤については M&S、PPK 解析や治験以外のデータを踏まえて国内小児の評価を行うこと
- ・ 成人を対象とした治験に、成人における対象疾患以外の疾患であって

も、疾患特性を考慮して10-12歳以上程度の小児を含めての評価を検討すること。9-11歳以下の年齢の患者についても、別試験で評価する必要は必ずしもなく、可能な限り同一の試験内で小児コホートとして評価することを推奨すること

- ・ 同一疾患でなくとも作用機序から有効性が期待される薬剤の開発については、広く同一臨床試験の対象とすること

また、エビデンス構築方針案では、国内小児に対する治験の実施が困難な場合、公知申請、先進医療や患者申出療養を含む特定臨床研究のデータ、非介入研究データ（レジストリ・DB・厳密に計画して実施するレトロスペクティブな診療録調査等）で補完することで承認を検討することを提案している。特定臨床研究データおよび非介入研究データを承認申請に利活用した具体例をまとめるとともに、これらのデータによる補完についてどのように提言に反映するか検討を進めた。

先進医療 B や患者申出療養などの特定臨床研究の試験成績への承認申請への利用については、「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方」（令和5年3月31日事務連絡（医薬・生活衛生局医薬品審査管理課））において示されたように、当該研究の信頼性が担保されている場合、その試験成績を承認申請に係る資料として利用することが可能であり、提言を通じて、その考え方を周知する必要があると

考えた。先進医療 B や患者申出療養の試験成績が評価資料や参考資料として活用されている事例を例示するとともに、提言案へ記載を反映した。

レジストリ、DB、適応外使用・compassionate use の事例に対するレトロスペクティブな調査などの非介入研究データの活用については、欧米における Expanded Access Program データの薬事申請への活用実態について調査を行い、具体例を例示した。米国においては、PI3K α 阻害薬 alpelisib が PIK3CA 関連過成長症候群（PROS）に対して compassionate use されていた患者の診療録をレトロスペクティブに調査した結果を主たるエビデンスとしての適応拡大が、2022年にFDAから承認されていた。本邦においても、「医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請又は電子化された添付文書改訂においてレジストリデータを活用する際の留意点について」（令和6年10月4日厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、安全対策課長通知）で「本通知は、基本的考え方通知に示された考え方を踏まえ、適応拡大に係る開発や電子添付文書の改訂等に際して、レジストリデータを用いる場合の留意点を示すものであるが、診療記録等のデータを収集するデータベースなど、その他の RWD についても、データの特性等を鑑みた上で、本通知の内容に準じることが可能である。」と示されていることを踏まえ、米国事例の例示とともに、薬事承認に非介入研究データの活用を推進すべきと提言に記載することを提案した。

第6回班会議（令和6年7月19日）

では、症例数が少ない疾病に対して、作用機序が類似した開発候補薬剤が複数ある場合の、「開発を急ぐべき新規薬剤の開発の優先順位の決定方法」を議論した。欧州の ACCELERATE Pediatric Strategy Forum において産官学民の multi stake holder によって議論された 2 薬剤の具体例を例示した。Forum 内で複数ある開発候補薬剤の中から 1 薬剤の開発を優先する議論を行った好事例として超希少がん種である NUT carcinoma に対する BET 阻害剤を例示した。一方で急性骨髄性白血病に対する、FLT3 阻害剤については、2 剤の小児に対する臨床試験が同時進行で実施され、開発が共倒れになった経験をもとに、今後アカデミアや患者団体なども議論に加わることで効率よい開発につなげようという議論が Forum 内で行われた。欧州では、希少がん種に複数の薬剤の開発が行われていることで、小児がんに対する開発が停滞しそうな薬剤について、開発を実施している当該企業を含めた議論を行い開発の優先順位について提案が行われている。一方で、国内においては、希少がん・難治性疾患に対して薬剤の開発自体が十分に行われていない現状を踏まえて、他の同効類薬（海外で開発中の薬剤など）が出揃うまで待つて優先順位を検討するのではなく、現在国内開発が着手されている薬剤の開発を推進すべきと班会議内で結論付けた。

厚生労働省により発出された「希少疾病に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的

な考え方について」（令和 6 年 10 月 23 日課長通知（医薬局医薬品審査管理課））と、「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について」

（令和 6 年 10 月 23 日課長通知（医薬局医薬品審査管理課））の 2 つの通知の発出を受けて、第 9 回（令和 6 年 12 月 23 日）と第 10 回（令和 7 年 3 月 11 日）の 2 回の班会議においては、日本人小児の安全性・有効性データがない、あるいは少ない場合の条件付き承認、また条件付き承認後のデータ収集のありかたについて、小児がん領域と小児希少難治性疾患領域を交えて提言への反映の方針について議論を行った。欧米で承認されており、日本で治験が実施できないことによりドラッグラグが生じている小児がんや小児希少疾病に対する薬剤については、日本人小児のデータなし、あるいはデータが少なくても原則、条件付き承認を積極的に検討すべきと結論付けた。一方で、条件付き承認された薬剤については、製造販売後試験・調査などを通じて承認後のデータ収集が必要となるが、その具体的な方法や施設限定などの進め方については、現在、各学会や研究グループと PMDA との間で意見交換が行われているテーマであり、次年度に検討を継続した上で、提言における記載内容を決定する方針となった。

令和 7 年 2 月 6-7 日にブリュッセルで行われた産官学民の multi stakeholder が集まり、小児がんに対する医薬品開発加速化の方策を話し合う ACCELERATE annual meeting に分担研究者の荒川と富澤が参加した。この会議には他に

PMDA から 3 名、日本のアカデミアから 2 名、日本の患者団体から 3 名が現地参加した。日本から、PMDA と患者団体を含めて **meeting** に継続的に複数名が現地参加していることにより、欧米日で連携して医薬品開発を加速化していくための方策を話し合う議論に、より主体的に参加することが可能となっている。本年度は、“承認申請にむけたアカデミア主導の臨床試験のあり方” や、昨年度に続き、“実用化を急ぐべき新規薬剤の開発の優先順位の決定方法” が議題として取り上げられ、議論を行った。

医薬品の早期実用化に向けた産官学民の海外の取り組みについて情報を収集するとともに、小児がん領域で欧州と国際共同試験の推進に向けた連携について欧州のアカデミアの研究者と具体的に議論した。これらの情報を踏まえて、新たな審査基準の提言を作成するための議論を PMDA からの参加者と実施した。日本での薬剤開発を検討中の海外企業と、PMDA からの参加者、患者団体のメンバーと議論を行い、患者団体から日本国内において、いくつかの薬剤でドラッグラグが生じており、新規薬剤開発のニーズが大きいことを伝えるとともに、最近の国内の規制の動向を踏まえて、新規抗がん剤の開発の進め方への助言を行った。

D. 考察

患者数が非常に少ない小児がん領域においては、新規開発に際しては国際共同での海外との同時開発が重要であることは言うまでもない。令和 6 年度に新たに

厚生労働省から発出された通知に示された考え方を踏まえ、希少疾病における日本人データがない場合の条件付き承認の活用については、成人を含め各学会や研究グループにおいて PMDA を交えて意見交換が行われている。小児がんや小児難治疾患においては、海外で承認されていて、日本患者に対する治験が実施困難な薬剤については、日本人小児のデータなし、あるいはデータが少なくても、原則条件付き承認を積極的に検討していくべきと班会議内で結論付けた。その場合、個々の医薬品の背景情報を踏まえた上で、MS や PPK 解析の活用、患者申出療養や先進医療 B を含む特定臨床研究データや非介入研究データなど利用する様々なデータによる補完と、製販後試験・調査などによる承認後のデータ収集の両方が重要となる。

治験以外のデータは、厚労省の事務連絡や通知において個別の検討が必要とはされつつ、薬事承認申請に活用できることが言及されているものであることを踏まえて、その利活用を推進すべきであり、アカデミアによる一定の質の担保された情報の蓄積と収集も重要となる。

次年度は、令和 6 年度に提言案に反映した内容を踏まえ、小児提言の最終化に向けて小児がん領域に関連する記載を進める。

E. 結論

令和 5 年度に作成した既承認薬の承認申請時の評価資料および参考資料等の評価、類型化の調査結果とエビデンス構築方針案を踏まえ、令和 6 年度は提言に記

載すべき項目について検討を進め、提言案に反映した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

荒川 歩. 小児がん領域におけるドラッグラグ・ドラッグロスの解消と開発推進に向けての取り組み. The 21st DIA Japan Annual Meeting 2024 2024年10月28日、東京

小川 千登世. 日本における小児がん医薬品開発の現状と取り組み. 第51回日本小児臨床薬理学会 2024年11月10日、東京

小川 千登世. 小児がん領域の開発の現状とための展望. 第45回日本臨床薬理学会、2024年12月13日、東京

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

なし