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科長
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。小児がん領域では令和 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、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、これらの方針案を踏まえて、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、提言案に記載する内容の検討を進めた。令和 7 年度は、令和 6 年度に作成した提言案の内容について、小児がん領域の各ステークホルダーからの意見をまとめ、提言の最終化を行った。また、小児がん領域の患者家族団体からパブリックコメントの募集を行った上で、提言の最終化を実施した。

小児がんを含む希少疾病においては、新規開発に際して国際共同での海外との同時開発が重要である。一方で、海外臨床試験が実施され、当該データで小児承認取得済の薬剤については、新たな日本人小児に対した治験を実施せずに条件付き承認へ進むことが可能か積極的に検討すべきである。国内での小児治験の実施が困難な場合は、患者申出療養や先進医療 B などの特定臨床研究のデータや、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で補完し、承認のために利活用することが重要と考える。

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、小児医薬品開発が義務化されているとはいえ、成人と小児とでがん種が異なる等の背景によりその開発義務が免除される事例が散見され、新薬開発が進まないという状況があった。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対して、がん種は異なっても分子機序を同一とする場合には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なされた。

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。また先行研究の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。

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（令和 6 年 9 月まで)、荒川 歩（令和 6 年 10 月以降)（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・内田恵理子（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、研究分担者として荒川歩（小児がん領域の統括・調整)、研究協力者として小川千登世（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） からも協力を得て、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し、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 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」として、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た。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、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 年度は提言に盛り込むべき類型・項目を確定し、各項目についての解決策・開発スキーム等について、産官学のステークホルダーと意見交換を行いながら、提言案に記載すべき内容をまとめた。

令和 7 年度には、小児がんや希少疾病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。特に、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について過去の実例を挙げながら明確化し、提言内に例示する。

C. 研究結果

PMDA からは小児 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を受け、検討材料とした。小児がん領域では、全体班会議における意見交換や研究期間内に実施された ACCELERATE annual meeting（後述）期間内の出席者間での議論を含めて、研究代表者・研究分担者・研究協力者、と情報共有・意見交換を進めながら検討を進めた。

令和 5 年度には、全体班会議で議論を行いながら小児がん領域において前述の「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。

類型化にむけて実施した小児がん領域における既承認薬の評価資料について、主たる試験で分類を行った結果は以下のとおりであった。

A　国際共同治験への参加のみで国内単独治験なし：　ニロチニブ、ラロトレクチニブ
A’　国際共同治験に参加したが評価資料に国内小児例なし：　エヌトレクチニブ*、セルペルカチニブ、ダブラフェニブ*、トラメチニブ*（*は成人のみの国際共同試験および海外小児試験）
B1　国内単独治験実施（成人と同時の国内試験）：　ブリナツモマブ、チオテパ、アレクチニブ、グルカルピダーゼ
B2　国内単独治験実施（主に小児の試験）：
クリサンタスパーゼ、ブレンツキシマブ ベドチン、ジヌツキシマブ、ニボルマブ、ペグアスパルガーゼ

この分類を踏まえた上で、評価資料としての治験データが重要である事は議論の余地がなく、推奨されるエビデンス構築方針案を班会議内で案を作成し、修正を加えた上で令和 6 年度に以下のような最終案で固定した。

A：国際共同治験に参加*1

B：国内単独の治験を実施
B1：成人と同一の国内単独治験に小児を組み入れる*2
成人のみで開始した治験の変更届による小児への拡張（適格基準の拡大、用法・用量の追加）を含む
B2：主に小児を対象とした国内単独治験を実施

C：治験以外のデータ
公知申請
先進医療・患者申出療養・その他の特定臨床研究
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カルテ調べ）

① まずは国際共同治験への参加を検討する（A）
・PIP/PSP 等で計画されている場合は、計画されている国際共同治験への参加を検討する
・PIP/PSP 等で計画されていない場合は、国際

共同治験（アジア治験を含む）の実施可能性を検討する

② 国際共同治験への参加を行わない場合、国内での治験実施について検討する（B）

③ 治験の実施が困難な場合、C の可能性を検討する

なお、A 及び B の場合も、日本人小児の情報が少ない、又は結果的に組入れられなかった場合も想定されるため、A 及び B の場合でも C のデータの併用を念頭において計画する

*1：結果として日本人小児の登録が無かった場合、M&S や PPK 解析等による確認、C のデータによる補完を行う
*2：結果として小児の登録が無かった場合、M&S や PPK 解析等による確認、C のデータによる補完を行う

また、令和 5 年度に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。

以下に該当する医薬品では条件付き承認等による承認、承認後に臨床情報を収集する等の検討も必要であると考える。

1) きわめて希少かつ生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である
2) 既存の療法がない、または、欧米等**の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
3) 以下のいずれかを満たす
① 欧米等**のいずれかにて当該疾病・小児に対して薬事承認されている
② 欧米等**のいずれかのなんらかの薬事承認を取得しており、診療ガイドライン等で当該疾病・小児に対して推奨されている
4) 海外データの日本人への外挿が可能であると考えられる
① 既承認薬と作用機序が類似している、または作用機序が明らかであり、日本人の有効性や安全性が類推できる
② 薬物動態において人種間で大きな差異がないと想定できる
③ 安全性についての人種間で大きな差異がないと想定できる
**欧米等：米・英・独・仏・加・豪 6 か国

作成したエビデンス構築方針と対応方針案で示したように、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り、評価資料として治験データが重要であることは議論の余地がなかった。一方で、海外で既に開発が終了している医薬品における国内の小児単独の治験実施の必要性には個々の医薬品の背景情報を踏まえた議論が必要であり、その実施は可能な限り回避できることが望ましいと考えられた。患者数の極めて少ない小児がん領域では、海外で既に開発が終了している医薬品や、国際共同治験に参加しつつも結果として国内小児の登録がなかった場合においては、M&S・少なくとも PPK 解析による確認、また、治験以外の臨床試験や実臨床のレジストリや様々な DB、診療情報等まで含め、利用しうる補完データの活用も重要であると考えた。

令和 5 年度に作成した上述のエビデンス構築案と対応方針案、得られた考察を踏まえた上で、令和 6 年度は、提言案として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、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。
- 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、令和 6 年から 7 年度にかけて、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に向けて検討を進めた。具体的には、エビデンス構築方針案に記載された、「C：治験の実施が困難な場合、治験以外のデータで補完」に挙げられた各項目について、具体的な提言案への記載内容や、具体例の提示について検討を進めた。

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。

まず、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。また、国内実臨床データと海外試験成績を「公知情報」として小児がんに対する適応拡大が承認された好事例として、イリノテカンとテモゾロミド、MIBG-I131 静注について提言内に例示した。

また、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。

さらに、米国においては、PI3Kα 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当該効能の適応拡大が 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。

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・生活衛生局医薬品審査管理課））と、「「医薬品の条件付き承認の取り扱いについて」の一部改正にについて」（令和 6 年 10 月 23 日課長通知（医薬・生活衛生局医薬品審査管理課））の 2 つの通知を踏まえ、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難治性疾患領域で、それぞれ学会や研究グループなどと PMDA との間で行われた議論の論点を共有した。班会議内では、欧米で承認されており、日本で治験が実施できず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条件付き承認が可能か積極的に検討するべきと議論を行い、提言内に記載が反映された。

研究期間内、毎年 2 月にブリュッセルで行われている産官学民の 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が 3 回、富澤が 1 回参加した。この会議には他に PMDA、日本のアカデミア、患者団体から毎年数名が現地参加した。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、小児がん領域で欧州と国際共同試験の推進に向けて連携を深めていくことを欧州のアカデミアの研究者と確認するとともに、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考えているが、具体的な進め方が分からない海外企業と、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、日本国内における新規薬剤開発の要望が強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。

議論を通じ、近年、厚生労働省や PMDA が小児薬剤開発を推進するために講じている様々な施策はグローバル企業など海外から一定の評価を受けていることを認識した。ACCELERATE annual meeting での議論の重要性を踏まえ、提言内に「アカデミアによる現場の連携インフラと国際連携の強化」について、記載を追記し

た。

令和 7 年度最後に、提言案について小児がん領域では、小児脳腫瘍の会の馬上祐子氏、日本小児グリオーマネットワークの大門恭平氏、九州大学 ARO 次世代医療センターの鈴木麻也氏からコメント・意見を聴取し、その意見を提言内へ反映し、提言の最終化を行った。

D. 考察

令和 5 年度の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・類型化と、エビデンス構築方針案の作成を踏まえ、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。令和 7 年度は、治験以外のデータの利活用について提言内および別添資料に具体例を提示した。

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。一方で、海外臨床試験が実施され、当該データで小児承認取得済の薬剤については、個々の医薬品の背景情報などを踏まえた個別検討が必要だが、新たな日本人小児に対した治験を実施せずに条件付き承認へ進むことが可能か積極的に検討すべきである。国際共同治験に日本人患者が組み入れられなかった場合、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、国内成人を対象とした治験において可能な限り同一の試験内で小児を組み入れ、小児の評価を行うことなどにより、小児がんに対する薬剤については、なるべく新たな日本人小児単独の治験を行わずに、承認を検討することが望ましいと考える。

国内での小児の治験の実施が困難な場合は、患者申出療養や先進医療 B などの特定臨床研究のデータや、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で補完して、承認のための利活用が可能かを検討する。これら治験以外のデータは厚生労働省の事務連絡や通知において個別の検討が必要とされているものの薬事承認申請に活用できることが言及されている。小児希少疾患や小児がんなど患者数が少ない領域においては、これらのデータが利活用できる可能性を踏まえ、一定の質の担保された情報の蓄積と収集が必要かつ重要であると考える。

E. 結論

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、類型化とエビデンス構築方針案の作成を踏まえ、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

1) 荒川 歩. 今が行動の時～小児がんのドラッグ・ラグ/ロス解消のために私たちは何をすべきか～. こどものがん治療薬開発シンポジウム, 2026/1/31, 世田谷.
2) Tomizawa D. Japan's Involvement in the PedAL/EuPAL Project: Current Activities and Future Engagement. KPHOG Symposium -Global Networking and International Cooperation for Pediatric Leukemia, 2026/1/10, ソウル.
3) 荒川 歩. 小児がん領域の臨床試験における最近の取り組み. 第 46 回日本臨床薬理学会学術総会, 2025/12/6, 千代田.
4) 荒川 歩. 小児がんのドラッグ・ラグとドラッグ・ロスの解消に向けた取り組み. 第 64 回日本癌治療学会学術集会, 2025/10/18, 横浜.

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