



小児がん医薬品開発の現状と課題： 医師の立場から

小川 千登世

国立がん研究センター

小児がん対策国民会議 薬剤開発促進WG

日本小児血液・がん学会 COI 開示

筆頭発表者名: 小川 千登世

■本発表演題に関連して開示すべきCOI関係はありません

小児がんは子どもの病死原因の1位

1

小児がんの日本での年間発症数は
15歳未満では2,000～2,500人、20歳未満で3000人

2

小児がんは医療の進歩により、その70～80%は
治癒が望めるようになってきた

3

しかし、小児とAYA世代において、小児がんは
「不慮の事故」とならび、病死の主たる原因であり
今も毎年500人以上が小児がんで亡くなっている

4

患者数が少ないうえに多くの小児は100人未満、
開発対象としては50人に満たないものも多く、
有効な治療薬が開発されにくい

	1位	2位	3位	4位	5位
1-4歳	先天奇形、 変異および 染色体異常	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	肺炎
5-9歳	悪性新生物	不慮の事故	先天奇形、 変異および 染色体異常	心疾患	その他の新 生物
10-14歳	悪性新生物	自殺	不慮の事故	先天奇形、 変異および 染色体異常	心疾患

小児がんの患者数は少なく、治療薬が開発されにくい



**小児がん医薬品のいま：革新的医薬品の
開発による治療効果の向上**

小児がんでの死亡原因 最多は脳腫瘍

小児脳腫瘍は、白血病の次に多い小児がんで、小児がんで患者の死亡原因の第一位

手術

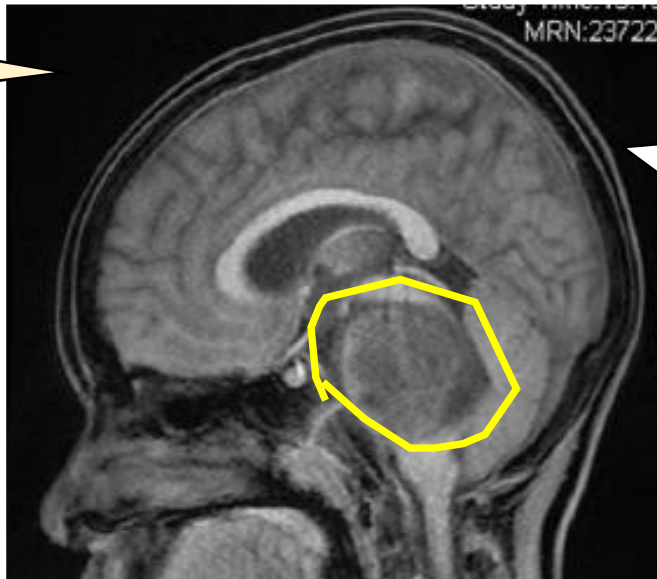
放射線治療

化学療法（薬）

→これらの組み合わせの工夫、治療開発、手術や放射線技術の向上により治せるようになってきているが、**まだまだ治せない腫瘍も多い**

脳幹部グリオーマ

- 6～10歳に起こりやすい脳腫瘍
- “意識” “呼吸” など**生命の維持に不可欠な脳幹部**に広がる



- 手術は困難、**有効な薬剤もなく放射線治療しかない**
- 放射線治療が効いても**1年以内に再燃**
⇒ **全例が死亡**

**診断から1年で
半分以上が亡くなる**

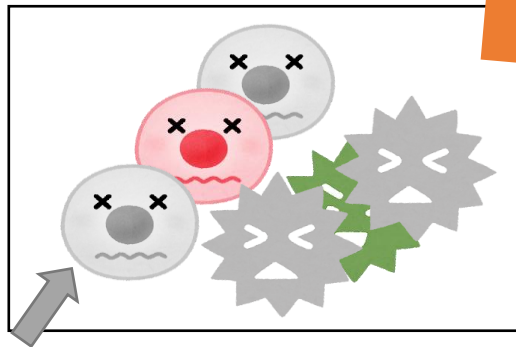
2年生きられる子は10人のうち1人？

これまでの抗がん剤 vs 分子標的薬

これまでの抗がん剤



「細胞が増える」
のを阻害する



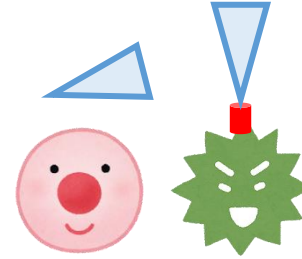
がん細胞だけでなく
正常細胞にもダメージ



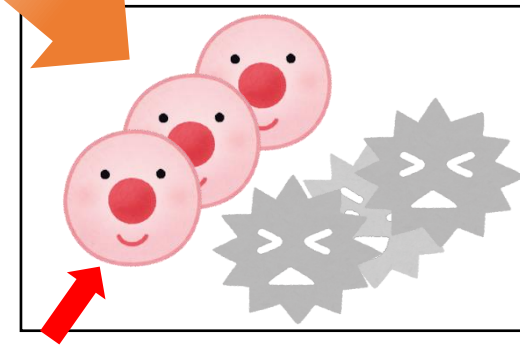
正常細胞

がん細胞

分子標的薬



「がん細胞だけがもつ」
増える仕組み
(遺伝子の異常など)
をピンポイントで攻撃



がん細胞だけ
に効く

- 分子標的薬** → がん細胞の持つ遺伝子異常をピンポイントで攻撃
→ これまでの抗がん剤の効きが悪いがん細胞に劇的に効く可能性がある
→ 体の正常の細胞に影響を与えにくいので副作用が少ない

分子標的薬(BRAF阻害剤ダブラフェニブ)が劇的に効いた海外の患者さん

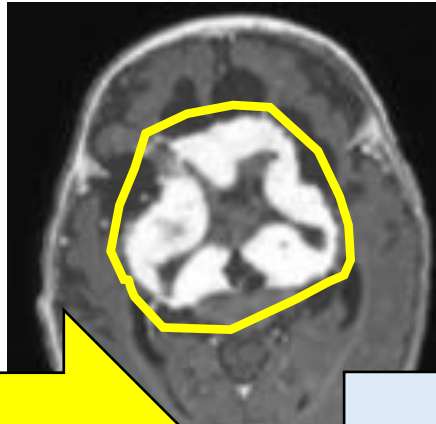
0歳 BRAF変異陽性 低悪性度グリオーマ



グリオーマ



元気がなくなった
頭に水が溜まって
頭囲が大きくなった

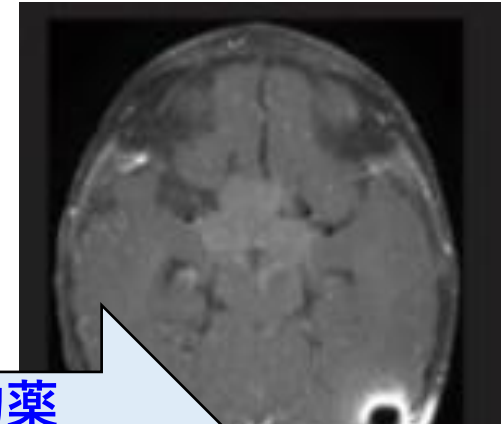


抗がん剤
ビンブラスチン

効果なし

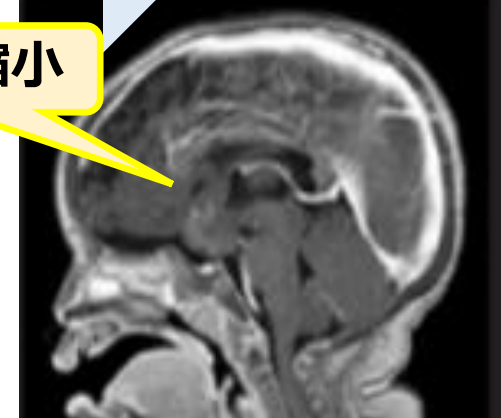


抗がん剤治療で免疫力低下、
髄膜炎、体重は激減
→生命の危機



分子標的薬
ダブラフェニブ

劇的に縮小



体重は回復
発達も年齢相当
元気も戻った

日本では脳腫瘍にBRAF阻害剤(ダブラフェニブ)は使えない



小児低悪性度グリオーマの治療



抗がん剤

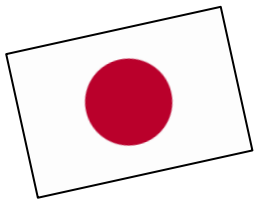


BRAF阻害剤

効果がなく
BRAF異常がある場合

を検討すること

BRAF阻害剤の奏効率は100%
これまでの抗がん剤は23%
J Clin Oncol. 35(25):2934-2941, 2017.



ダブラフェニブの適応は、

- ・「BRAF遺伝子陽性を有する**悪性黒色腫**」
- ・「BRAF遺伝子変異を有する切除不能な**進行・再発の非小細胞肺癌**」

小児低悪性度グリオーマの治療



初回治療は

抗がん剤



進行・再発しても


抗がん剤

国際共同治験が行われた。
アメリカでは6月に承認。
カナダではガイドラインに
記載があり、使用できる

カナダでは治る子どもが
日本では亡くなる...

J Clin Oncol. 35(25):2934-2941, 2017.

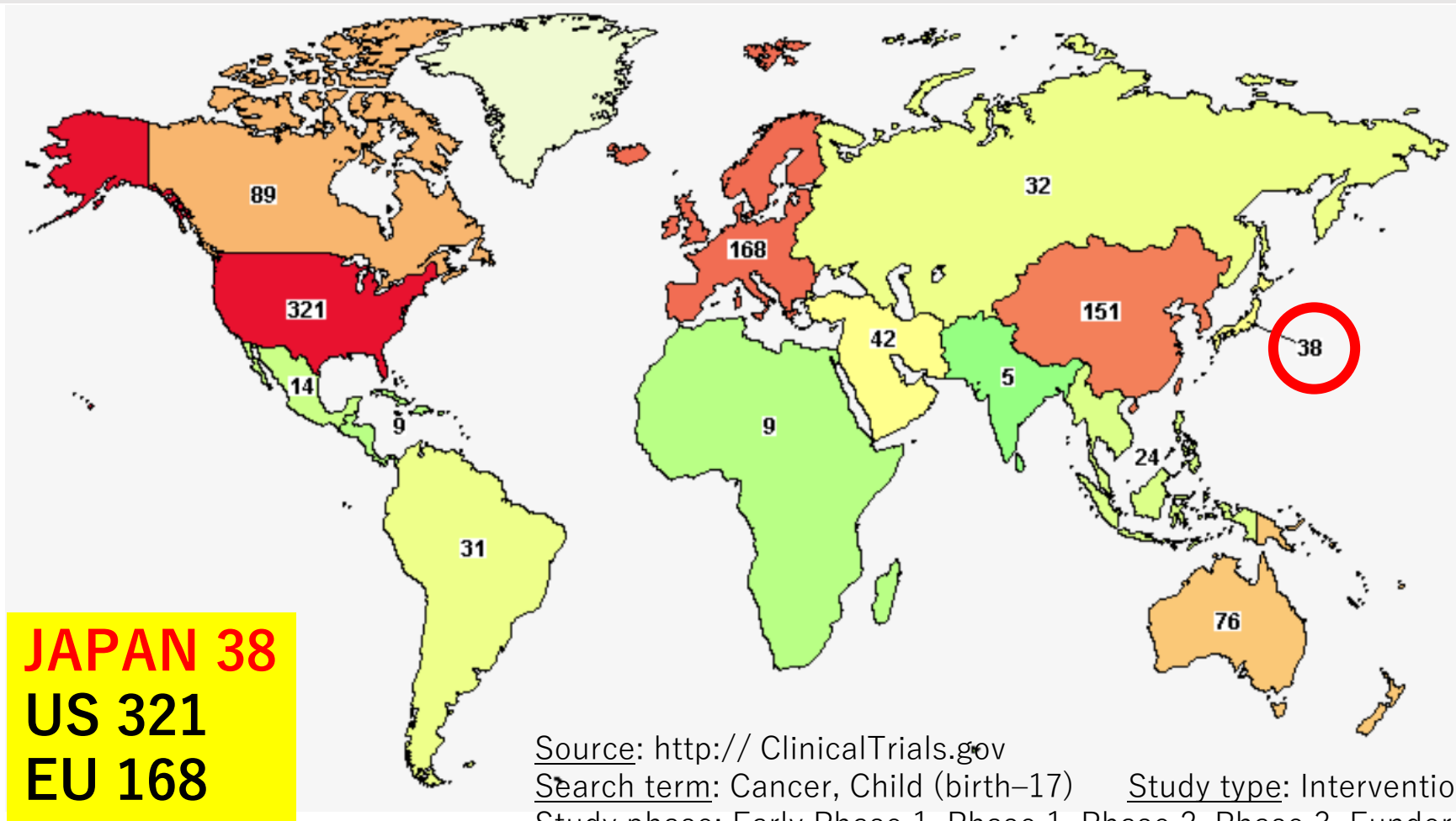
Neuro-Oncology Standards of Practice. Front Oncol. 10:593192, 2020.

A photograph of four scientists in a laboratory setting. They are wearing white lab coats and safety glasses. One scientist is using a pipette to transfer liquid into a multi-well plate. Another is looking through a microscope. The background shows laboratory equipment and shelves. The text is overlaid on a dark blue vertical bar on the left side of the image.

日本における小児がん医薬品開発の現状

- 小児がんドラッグラグとその要因

日本 VS 海外 小児がん対象の臨床試験数 (2022年3月時点)



小児がん対象の臨床試験数において、日本の臨床試験数は欧米に比べ圧倒的に少ない
オーストラリアの半分、中国の1/4！ 欧米では、原則として小児対象開発は義務化されている

世界の法制度

2000年代初め

米国

- 2002年 Best Pharmaceuticals for Children Act(BPCA、インセンティブ)
- 2003年 Pediatric Research Equity Act (PREA、要件)制定

ICH-E11採択*

カナダ

- Guidance on inclusion of pediatric patients in clinical trials (1997)

2007-2008

米国

- Pediatric Review Committee(PeRC)設立
- Pediatric Cluster設立

EU

- 2007年 Paediatric Regulation施行:
インセンティブと要件の両方を含む
- Paediatric Committee(PDCO)とPaediatric Investigation Plan(PIP)設立
- オーフアン医薬品にも適用

日本

- PMDAが小児医薬品ワーキンググループを設立

2012-2020

米国

- Pediatric Study Plan(PSP)要件追加
- 2017年 がん標的治療薬を開発する企業
に対し、小児用の開発を義務付け(RACE*
for Children Act)

EU

- EMAがPIPのクラス免除リストを改正
- Paediatric Regulation10年レポートおよび小児医薬品開発支援に向けたEMA/EC共同行動計画
- ECによるオーファンおよび小児医薬品規制の共同評価

ICH E11(R1)採択**

- 小児集団における医薬品の臨床試験

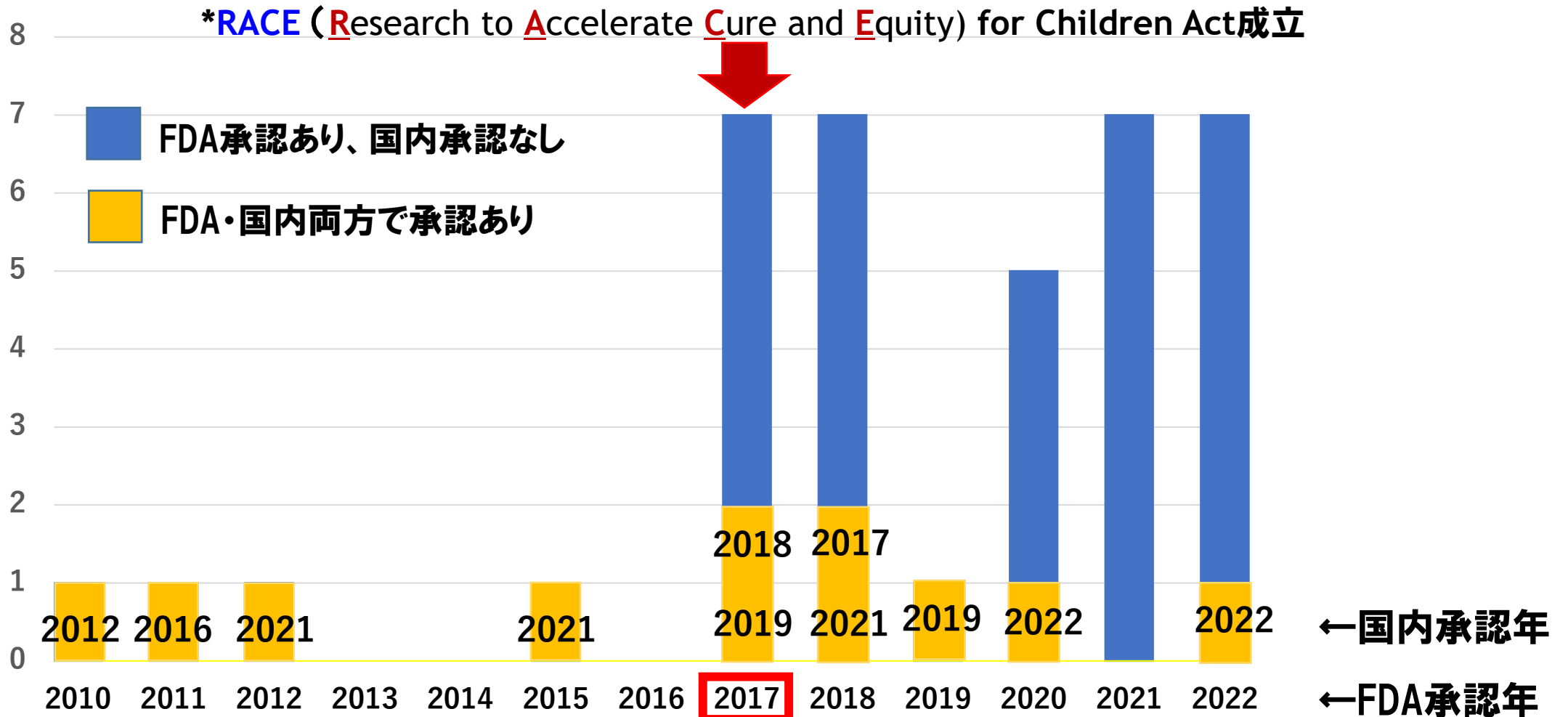
ICH-E11A 小児医薬品開発における外挿
専門家委員会(EWG)発足

*RACE (Research to Accelerate Cure and Equity) for Children Act

*日本(2000)、カナダ(2003)で採択

**ブラジル(2019)、EU(2018)、米国(2018)、カナダ(2018)韓国(2018)、日本(2017)、中国(2020)、チャイニーズタイペイ(2017)、スイス(2017)

小児がんに対してFDAで承認を受けた医薬品の国内での承認状況 (2010-2022年:適応症ベースでの比較)



米国では RACE*成立後、小児分野における分子標的薬の開発を促進する取組が進んでおり、分子標的薬の時代に入って、日米間のドラッグラグが拡大する懸念が指摘されている
バイオベンチャー企業が開発する場合、日本に支社はない。 ラグではなくロスの危機？

なぜ小児がんの薬剤開発が進まないのか？

2000年12月 医薬審第1334号通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(1.2 背景より抜粋)

現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られている。小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、**成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要**である。また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き**小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる**

しかし、現状は...

*CRC: 臨床研究コーディネーター

- 1 市場規模が小さく、開発コストや法的義務(安定的供給・安全性監視活動など)の負担が大きい
- 2 第I相臨床試験施設・小児治験に精通した施設、医師、CRC*の不足など小児治験を実施する環境が不十分
- 3 医師主導治験で開発しようとしても、公的予算・研究費の確保が困難
- 4 対象患者が少なく被験者の確保も難しいため、臨床試験の実施が困難

世界共通の課題であるが、海外の臨床試験数は日本より多く、保険で使える薬も多い
インセンティブなしでは、製薬企業にとっては採算性が低く、開発の困難性が高い

小児がん薬剤開発への政府の取り組みの整理

1 薬事規制改革等を通じたコスト低減と効率向上

「条件付き承認制度」の活用や「先駆け審査指定制度」の制度化

- **先駆け審査指定制度** 世界に先駆けて日本で申請しようとする画期的新薬について治験相談や承認審査などで優遇(通常の6か月短縮)
- **条件付き承認制度** これに沿ったPMDAにより開発支援のための相談の提供などを通じ、開発の効率化と規制の予見性向上

2 薬価加算 (5~20%)

- 開発時の臨床試験では小児に関する情報は限られていることから、従前より、再審査期間中に適切な市販後調査を実施し、これらの患者に医薬品をより適正に使用するための情報を収集すること(2016年2月1日医薬審第107号)
- 小児に係る効能効果/用法・用量が含まれ、比較薬が小児加算適用されていない新規収載品(国内で小児効能・効果に係る臨床試験を実施していない場合を除く)(2016年2月10日保発0210第1号)

3 再審査期間の延長

小児への使用が想定される医薬品について、承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合には、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勧奨し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長する(2000年12月27日医薬発第1324号)

4 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

欧米では使用が認められている(承認されたり十分なエビデンスに基づき使用されている)が、国内では承認されていない医薬品や適応について、その開発を促進し、日本の医療現場で早期に使用できるようにする取り組み

5 特定用途医薬品指定制度

小児に対する用法又は用量が設定されていないなど、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品の研究開発の促進に寄与することを目的とするもの
すでに承認されている薬剤の用法用量や剤型追加が対象

小児がんの治療開発に関連した政策はあるものの、開発困難な小児がんの開発促進につながる有効な打ち手とはなっていない。従来の制度ベースでの検討ではなく、抜本的な制度改革が必要。

国民が安心して良質な医療を受けられるように薬事行政を定めている諸規定は小児がんには十分でなく、ゲノム医療や分子標的薬の恩恵を求める小児がん患者・患者家族の要望が高まっている

解決のために

1

新薬、特にがんに対する分子標的薬の開発では小児・成人同時開発を行えるような制度の導入

2

企業開発を可能にする新規治療薬の小児開発に対する効果的なインセンティブ制度の導入

3

企業開発が困難な場合に、医師主導治験で開発するための公的予算・研究費の増額、公的な継続的实施基盤の整備

従来の制度の延長線上での検討ではなく、抜本的な制度改革が必要！

たとえば日本版NCIとして、小児がんの薬剤開発を優先的に支援する予算・組織など？

「治験を増やして保険適用薬を増やす」が正論ではあるが・・・

- 可能であれば、国際共同での治験・成人の治験への参加で同時承認を目指すものの
 - ✓ 小児がん患者の数は少子化でこれからも減る
 - ✓ 新しい薬剤は増え、必要な治験の数はますます増える
 - ✓ 必要な全ての薬剤の治験を今の制度の下で行うことは無理
 - ✓ 今すぐに必要な患者さんには間に合わない！
- ラグになってしまった薬は使いながら安全性をメインに確認するシステムが必要
たとえば、FDA・EMA承認薬などは適切な情報があれば仮承認、
施設限定などで安全性・有効性情報、薬物動態なども収集しつつ、
一定数または一定期間の確認で本承認など？

がんの子どもたちに薬を届けるための治療薬開発促進プロジェクト

小児の病死原因第一位である小児がんにおけるドラッグラグの解消に向けて

解決すべき問題

がん遺伝子パネル検査が保険適用となり遺伝子異常に適合する医薬品があっても、小児がん患者では

- ・ 保険診療下で使用できる薬がほとんどない
- ・ 参加可能な治験が少ない
- ・ 小児用量が決まっておらず患者申出療養の利用も困難

解決のために

※小児がん治療開発コンソーシアム（仮称）

小児がんに特化した治療薬の実施基盤(小児がん治療開発コンソーシアム)

を構築し、小児がん治療薬開発を活性化し、治療薬アクセスを改善する

- ・ 長期的には治療開発体制の整備により保険で使用できる薬を増やす
- ・ 企業開発の増加をはかるとともに、医師主導等での開発も含め活性化
- ・ 短期的には患者申出療養制度を利用した臨床試験の立案と実施

小児がん患者のドラッグアクセスの改善

遺伝子パネル検査結果に基づく治療薬の選択肢・アクセスを増やす



長期的には 保険診療で使用できる医薬品を増やす

- ・ 治験を安全かつ効率的に実施するための治療開発体制の整備を行う
- ・ 企業治験等、企業開発の増加をはかる
- ・ 企業が着手できない場合は医師主導治験を行い開発を進める

短期的には マスタープロトコルを用いた患者申出療養制度に基づく特定臨床試験の実施

- ・ あらかじめマスタープロトコルを用意し、遺伝子パネル検査結果に基づく推奨薬を迅速に届ける
- ・ 特定臨床研究の結果を利用し薬事承認を目指す

小児がん治療開発コンソーシアム

国立がん研究センター中央病院
(調整事務局)



- ・ 開発状況の精査
- ・ 開発戦略を検討
- ・ 製薬企業等との交渉
- ・ 試験立案

安全かつ効率的な治験などの実施

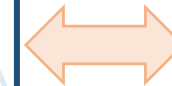
医師・CRC等
人材育成



ゲノム医療提供体制を有する
小児がん拠点病院等

小児がんの治療薬開発を担う施設増による
小児がん患者のドラッグアクセスの改善

ステイクホルダー連携による治療薬開発促進



患者・家族・支援団体等



- ・ 治験情報の提供
- ・ 患者申出療養制度での試験提供
- ・ PPI推進に向けた啓発



国内外の企業との連携



- ・ 国内治験の活性化
- ・ 国際共同企業治験の呼び込み



海外アカデミアとの連携



- ・ 医師主導臨床試験への参画



国内研究グループとの連携



- ・ 円滑な治験実施への協力

(PPI : Patient and Public Involvement)

小児がん対策国民会議

小児がん対策国民会議は2021年7月、患者団体、医療従事者、企業など社会全体が将来のある子どもたちに対する責任を共有し、『どのような病気にかかったときでも、ほかの人と同じようによい医療を受けることができる社会』を目指し、日本小児がん研究グループ(JCCG)と日本小児血液・がん学会の理事および患者団体の有志等によって設立された団体です。

具体的に、国民会議は、欧米と同様に、小児がんの薬剤の研究開発を推進、企業とのパートナーシップの強化、小児・AYA世代を取り巻く医療・社会環境の改善(後遺障害の改善、復学・家族支援、妊孕性温存等)を目指して、政策決定者および国民に働きかけていきます。

国民会議は、それぞれの立場と主張の枠を超えて、『声』を1つにして、小児がんが取り巻く環境を改善することを通じ、明るい日本の実現を目指していきます。

