

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：(日本語) RWD を用いてバイオマーカーに基づいた希少がん・希少フラクション医薬品の
適応拡大を含む、医薬品の効率的な利用制度の創設を目指した研究開発
(英 語) RWD-Based Drug Development Support for Rare Cancers and Rare Molecular
Fractions

研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 大熊 ひとみ
(英 語) Hitomi Okuma

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院国際開発部門研究企画室・室長
(英 語) National Cancer Center Hospital/ Department of International Clinical Development,
International Research and Development Section/Head

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(和文)

本研究は、希少がん・希少フラクションに対する医薬品開発におけるドラッグラグ・ドラッグロスの解消を目的として、Real World Data (RWD) および Real World Evidence (RWE) の利活用を基盤とした研究開発基盤の整備、規制的課題の整理、ならびにバイオマーカー検査体制の構築を実施したものである。希少がん領域では、対象患者数が著しく限られるため、従来型のランダム化比較試験のみで十分なエビデンスを構築することが難しく、企業側にとっても開発コストと収益性の不均衡が大きい。この結果、海外では承認されている医薬品が日本国内では未承認・適応外のままとなる「ドラッグロス」「ドラッグラグ」が生じている。本研究では、この課題に対し、国内既存データベースの利活用を通じた RWE 創出方法論の開発と、その規制実装可能性の検証を行った。

研究開発項目 1 では、国内主要オンコロジーデータベースである MASTER KEY Project、C-CAT、BELIEVE 試験について、収集項目、データ構造、エンドポイント、品質管理方法等の比較検討を実施した。その結果、各データベースはそれぞれ異なる目的・設計思想のもとで構築されていることが明らかとなった。MASTER KEY および C-CAT は実臨床に基づく非介入 RWD を主に収集している一方、BELIEVE 試験は介入試験データを含んでおり、画像評価や有害事象収集に関する精度が高い特徴を有していた。また、MASTER KEY および C-CAT では生涯投与薬剤やゲノム情報を広く取得している一方、BELIEVE 試験では標的遺伝子情報に限定されていた。さらに、有害事象収集についても、MASTER KEY では治療関連死のみ、C-CAT では Grade 3 以上、BELIEVE では CTCAE Grade 2 以上を収集しており、データベース間で大きな差異が認められた。

このような差異を踏まえ、本研究ではデータベース統合解析に必要な代替エンドポイント定義や変数調和方法の整理を行った。特に、画像評価や有害事象情報については、単一データベースのみでは十分な解析が困難である一方、複数データベースを相補的に活用することで、より実用的な RWE 創出が可能となることが示唆された。これらの成果は、今後の国内 RWD 基盤整備における重要な知見となる。

また、RWD/RWE 活用に関する国内外の制度比較も実施した。FDA では 2018 年に Framework for FDA's Real-World Evidence Program を公表し、RWD と RWE を明確に区別したうえで、fit-for-use 評価や外部対照群を用いた承認事例等、具体的な実証研究が進められている。一方、本邦では PMDA ガイダンスや CIN 構想のもとでデータ信頼性担保の議論は進展しているものの、「どのように RWD から規制的・臨床的に意義ある RWE を創出するか」という実践的方法論や事例は限定的であることが明らかとなった。これらの比較検討を踏まえ、本研究では「国内の既存アカデミア・データベースの活用促進に向けた報告書（提言書）」を取りまとめた。本提言書では、FDA ガイダンスに準拠した fit-for-use 評価、エンドポイント定義調和、重複症例同定ロジック、規制当局との早期対話の必要性等について整理し、今後の RWE 創出の方向性を提示した。

さらに、オンコロジー領域における国内未承認・適応外薬調査を実施した結果、FDA/EMA 承認済み・国内未承認薬が 95 品目（107 適応）、国内適応外薬が 42 品目（61 適応）存在することが判明した。特に、国内未承認薬については、日本国内に開発主体となる企業が存在しないことが主な要因であることが明らかとなった。また、適応外薬の 36% がバイオマーカー関連医薬品であり、希少分子集団への対応が日本国内で遅れている実態が示された。

加えて、日本製薬工業協会加盟企業等 76 社を対象としたアンケート調査を実施した結果、87%の企業が RWD 活用に期待を示した一方、日本人データ要求、症例集積困難、薬価、市販後安全性対応、日本独自手順等が開発障壁となっていることが確認された。これらの成果は、DIA 日本年会等を通じて産官学民で共有され、希少がん領域における RWD 利活用推進の必要性について議論を深める契機となった。

研究開発項目 2 では、MASTER KEY、C-CAT、BELIEVE 試験に格納された RWD を用いて、実際の統合解析方法論の開発・実証を行った。対象集団として、BRAF 融合遺伝子または再構成を有する希少がん患者に対する MEK 阻害剤単剤療法を選定し、奏効割合、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間等のエンドポイント定義を横断的に整理した。また、異なるデータベース間で同一症例を特定するロジックを構築し、その性能評価を行った。これにより、従来は困難であった複数 RWD データベースを統合した希少集団解析の実装可能性を示した。

さらに、これらの方法論開発成果を基に、国内主要製薬企業 15 社および国内アカデミア 11 施設に対し成果共有を行い、RWD 利活用に関する産学連携基盤形成を進めた。製薬企業との意見交換では、統合解析の実装可能性や規制活用に対する高い関心が示され、今後の共同研究や薬事活用につながる具体的議論が開始された。

また、MASTER KEY Project における医師主導治験では、MASTER KEY レジストリデータおよび C-CAT データが、実際に PMDA 審査概要書において外部補強データとして利用された。希少がん領域では単群第 II 相試験が現実的な開発デザインとなることが多く、外部対照データの重要性が高い。本研究成果は、日本国内において RWD が薬事審査に具体的に活用された実例として極めて重要な意義を有する。

研究開発項目 3 では、希少がんに対するコンパニオン診断薬開発支援を目的として、2025 年 4 月に国立がん研究センター希少がんセンター内に病理診断支援室を設立した。本施設は、製薬企業等からの依頼に応じ、コンパニオン診断薬の分析学的妥当性評価を中立的に実施することを目的としている。さらに、2026 年には米国病理医協会（College of American Pathologists: CAP）の査察・認証を取得し、国際水準の品質管理体制を整備した。

また、2025 年末に示された LDT（Laboratory Developed Tests）に関する制度改正動向も踏まえ、希少がんバイオマーカーを LDT として開発し、臨床検査施設へ移譲することで、CDx 機能を臨床現場へ実装する可能性についても検討を開始した。さらに、PMDA および厚生労働省との継続的議論を通じ、モデルケースを用いた課題整理を進めている。

以上より、本研究は、希少がん領域における RWD 利活用の方法論開発、制度的提言、産学連携形成、規制実装、診断基盤整備を包括的に達成した点に大きな意義がある。特に、複数 RWD データベース統合解析の実証と、実際の PMDA 審査資料への活用実績は、日本国内における RWE 活用の新たなモデルケースとなる成果であり、今後の希少がん医薬品開発促進および患者アクセス改善に大きく寄与することが期待される。

(英文)

This study aimed to address drug lag and drug loss in rare cancers and rare molecular subgroups by establishing a framework for utilizing Real World Data (RWD) in oncology drug development. Because conventional randomized clinical trials are often infeasible in rare cancer populations due to limited patient numbers, the generation of Real World Evidence (RWE) has become increasingly important for regulatory and clinical decision-making.

Under Research Item 1, major Japanese oncology databases, including MASTER KEY Project, C-CAT, and BELIEVE, were systematically reviewed to compare data structures, endpoint definitions, and data quality. Differences in adverse event collection, imaging evaluation, and treatment information were identified, demonstrating the need for harmonized endpoint definitions and alternative endpoint strategies for integrated analyses. Comparative analyses of regulatory frameworks between Japan, the United States, and Europe further revealed that while FDA has actively promoted practical RWE generation models, Japan has mainly focused on data reliability assurance without sufficient methodological demonstration for RWE creation. Based on these findings, a recommendation report was developed to promote the utilization of existing academic databases in Japan.

The study also identified 95 FDA/EMA-approved but unapproved drugs in Japan and demonstrated that the absence of domestic development sponsors was a major cause of drug loss. A nationwide survey involving 76 pharmaceutical companies further highlighted strong industry interest in RWD utilization and identified regulatory and operational barriers in Japan.

Under Research Item 2, integrated analysis methodologies using MASTER KEY, C-CAT, and BELIEVE databases were developed and validated. The study focused on rare cancers harboring BRAF fusion/rearrangement treated with trametinib, and harmonized endpoint definitions for response rate, disease control rate, progression-free survival, and overall survival were established across databases. In addition, duplicate patient identification logic across databases was developed to enable integrated analyses. These methodologies and findings were shared with 15 major pharmaceutical companies and 11 academic institutions in Japan, facilitating future industry-academia collaboration. Importantly, MASTER KEY and C-CAT registry data were also utilized as external supportive data in a PMDA regulatory review for an investigator-initiated trial, demonstrating the regulatory utility of RWD in Japan.

Under Research Item 3, a pathology diagnostic support laboratory was established within the National Cancer Center Rare Cancer Center to support companion diagnostic development for rare cancers. The laboratory subsequently obtained CAP accreditation, providing a neutral platform for analytical validation of biomarker assays. The study also initiated investigations into implementing biomarker assays as Laboratory Developed Tests (LDTs) under evolving Japanese regulations.

Overall, this study successfully established practical methodologies, regulatory recommendations, and diagnostic infrastructure for RWD/RWE utilization in rare cancer drug development. The integration of multiple oncology databases and demonstration of regulatory application represent important advances toward accelerating drug development and improving patient access in rare cancers.