

(別紙3)

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 小児造血器腫瘍領域の国際連携

研究分担者

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年度には、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、類型化を行い、エビデンス構築方針案を作成した。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が、一部では国際共同治験が実施されているものの日本人小児のデータは評価資料に含まれない承認品目もあった。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はないものの、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る。患者数の極めて少ない小児がん領域では、国際共同治験において結果として国内小児の登録がなかった場合と同様に、MS・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も重要である。

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次年度以降も検討する。

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 7 年度には、産官患者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）、沖田奈津子（がんの臨床開発）、柴田大朗（がんの薬事規制・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。

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）に研究協力者として参加し先行研究である、「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助言およびとりまとめ時等で協力を得る。また、鹿野班においても研究協力者として参加された PMDA から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 5 年度は上述の先行研究の検討結果を共有し、その他国内外での取り組み、各疾患領域での現状などについて、本研究の研究代表者、研究分担者・研究協力者、産官患学の協力者と情報共有、意見交換を行う。またこれまでに小児がん・小児難病を対象に承認申請された分子標的薬等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、課題を検討する。国内外の取り組み・仕組み・最新の制度等の情報を基に国内外の状況を整理し、本研究で検討すべき課題の洗い出しを行う。海外のアカデミアにおける取組や国際連携について小児がんでは欧州で開催される ACCELERATE Paediatric Oncology Annual Conference 等の参加、小児希少難治性疾患では IRDiRC や、Connect4Children（欧州のワンストップショップの臨床試験ネットワークあるいは米国の Critical Path Institute：中村秀文が連携）等の視察を想定しており、その結果も反映させる。

令和 5 年度の小児がん領域における「既承認薬の小児開発における特徴調査による類型化」については以下を行う。

小児用量・用法が記載された、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する。

調査方法： H26 年度以降に医薬品医療機器総合機構の承認審査情報掲載システムに掲

載されている審査報告書及び申請資料概要から以下の項目等を調査する。

- ・国内小児試験又は国際共同小児試験の実施、被験者の組み入れ年齢範囲
- ・小児外挿と modeling&simulation
- ・マスタープロトコール
- ・利用された制度
- ・既存データベースなどの利活用

調査対象：H26（2014）年度～R5（2023）年 11 月末までの期間に、小児用量・用法を取得した抗悪性腫瘍薬（ただし、再生医療等製品、審査区分が抗悪以外である医薬品を除く）を対象とする。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の要望からの事前審査を経ての公知申請は別途集計とする。

C. 研究結果

医薬品医療機器総合機構からは小児 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、検討材料とした。小児がん領域では 2023 年度末までに意見交換のための小会議を 4 回、また、2024 年 2 月の欧州での ACCELERATE の期間中の意見交換を行った。このほかに全体班会議を 5 回も行われ、研究代表者・研究分担者・研究協力者、と情報共有・意見交換を進めている。

初回全体班会議にて、がん領域での取り組みと課題候補の検討及び小児希少疾病領域の特殊性と課題候補の検討を行い、幅広く課題の洗い出しを行った。第二回全体班会議では、1) 国際的な小児がんの医薬品開発推進会議である ACCELERATE 会議について、2) 小児がん領域における早期解決に向けた類型化・対応案について、3) 添加物の評価、剤形の標準化について、4) 原発性免疫不全症候群における薬剤開発の具体例等について、情報交換・議論が行われた。その後、本研究で特に取り上げるべき課題に絞りつつ検討を進めている。第三回以降の全体班会議では主に、喫緊の課題である小児がん領域を例として、医薬品医療機器総合機構の協力も得て、早期解決に向けての類型化と、それらについて具体的に添付文書のどの項に具体的にどのレベルのエビデンスをどう反映させることが出来るかの議論を進めている。また全体会議での議論を踏まえて、小児製剤の添加物の国内外の違いが、開発に影響を及ぼしている具体例や国際的なデータベースの活用について製薬協加盟企業への調査を進めている。希少難治性疾患については、原発性免疫不全症候群および先天性代謝疾患における治療開発の現状と今後開発推進のために改善すべき点についての情報収集を行っている。

類型化にむけて実施した小児がん領域での既承認薬の評価資料の主たる試験による分類は以下となった。

- 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

上記、既承認薬の評価資料の検討結果から、評価資料としての治験データが重要であることは議論の余地がないため、推奨されるエビデンス構築方針案を以下の順とした。

- A：国際共同治験に参加（評価資料に国内小児例あり）
- A'：国際共同治験に参加（評価資料に国内小児登録なし）
結果として国内小児の登録がなかった場合、MS・少なくとも PPK 解析による確認、その他下記、C のデータによる補完を行う
- B1：国内単独治験実施-成人と同時の試験（小児例あり）
成人のみで開始した治験の変更届による小児への拡張（適格規準の拡大、用法・用量の追加）を含む
- B1'：国内単独治験実施-成人と同時の試験（小児登録なし）
結果として小児の登録がなかった場合、MS・少なくとも PPK 解析による確認、その他 C のデータによる補完
- B2：国内単独治験実施-主に小児の試験
- C：治験の実施が困難な場合、治験以外のデータで補完
- ・公知申請
 - ・先進医療・患者申出療養・その他の特定臨床研究
 - ・非介入研究データを根拠とした承認（レジストリ・DB・厳密に計画して実施するカルテ調べ）

A-B のいずれの場合も国内小児例の情報が少なく、結果として該当例が登録されない場合もあるため、全てのケースで C のデータの併用を念頭に置いて計画することが重要である。

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。

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。

- 1) きわめて希少かつ生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）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**のいずれかにて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 国

2024年2月8-9日にブリュッセルで行われたアカデミア、製薬企業、患者アドボカシーグループの代表、EMA/FDAが集まり、小児がんに対する医薬品開発を加速するための方策を話し合うACCELERATE annual meetingに研究協力者の荒川が参加した。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1名が現地参加した。“実用化を急ぐべき新規薬剤の開発の優先順位をどのように決定すべきか”などのテーマについて議論を行い、医薬品の早期実用化に向けた産官学の海外の取り組みについて情報を収集、国際連携の在り方について議論するとともに、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。日本での開発を考えているが、支社がなく具体的な進め方が分からないと考えている海外ベンチャー企業と、PMDAからの参加者を交えて、具体的な日本での小児を対象とした新規抗がん剤の開発の進め方への助言を行い、PMDAへの相談方法について情報提供も行った。

D. 考察

小児がん領域の既承認薬の評価資料の調査からは新規開発に際しては国際共同での海外との同時開発の重要性が改めて確認された。一部では国際共同治験が実施はされているものの日本人小児のデータは評価資料に含まれない承認品目もあった。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はないものの、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る。その実施は可能な限り回避できることが望ましく、たとえば国際共同治験において結果として、国内小児の登録がなかった場合と同様に、MS・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、利用しうる様々なデータによる補完を行うことも重要である。利用可能な補完データを得るためには、アカデミアが一定の精度での臨床情報を蓄積することも重要と考えられる。

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次年度以降も検

討する。

E. 結論

小児がん領域での既承認薬の評価資料の主たる試験による分類を行い、推奨されるエビデンス構築方針案を作成した。患者数の極めて少ない小児がん領域では治験以外での補完データの重要性が再確認された。

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

小川 千登世. 血液・がん領域における取組と国際連携. 第126回日本小児科学会学術集会、2023年4月16日、東京

小川 千登世. 小児がんのための薬剤開発を考える：昨年からの進捗. 第65回日本小児血液・がん学会学術集会、2023年10月1日、札幌

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

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和5年 5月 24日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立がん研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 斉

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 小児がんおよび小児希少難治性疾患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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児腫瘍科 科長

(氏名・フリガナ) 小川 千登世 オガワ チトセ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和5年 5月 24日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十風 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 小児がんおよび小児希少難治性疾患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
- 研究者名 (所属部署・職名) 小児がんセンター 血液腫瘍科 診療部長
(氏名・フリガナ) 富澤 大輔 トミザワ ダイスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。