

(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)
分担研究報告書

「小児希少難治性疾患の早期医薬品実用化に向けた研究」
希少難治性疾患に関する総括・調整

研究分担者 河合利尚 国立成育医療研究センター 免疫科・診療部長

(研究要旨)本邦では小児科領域の医薬品開発は欧米と比べて遅く、希少難治性疾患では国内へ導入されないこともある。このような格差をもたらす課題を明らかにするために、欧米の医薬品開発ネットワークおよび規制当局の状況を調査する目的で海外視察を実施した。今回、欧州の開発側(IRDiRC、C4C、ERICA)と規制当局(EMA)の双方と直接面会し、率直な意見交換を行った。欧州では企業やアカデミア、患者団体による国際的なネットワークが構築され、各国の規制当局間の情報共有と統一見解のもとで、国際共同臨床試験が実施されていた。本邦では、今後、欧米と更なる連携強化だけでなく、欧米ネットワークの指針を国内に幅広く情報共有するインフラ整備の重要性も示唆された。

A. 研究目的

小児科領域において、本邦の医薬品開発は欧米と比べて遅れており、特に小児希少難治性疾患では、海外承認薬の日本への導入の遅れ、あるいは導入されないという問題も発生している。これらの課題を克服するために、欧米の現状を把握し、日本の開発環境を考慮した効率的な医薬品開発のインフラ整備が期待される。今年度、国内の小児希少難治性疾患における課題を整理・検討する目的で、海外での小児希少疾患に対する取り組みについて情報を収集した。

B. 研究方法

1. 実施体制

薬事と製剤の専門家および希少疾病の専門医で構成される。

中村治雅(国立精神神経センター:薬事、希少疾病)

森川和彦(東京都立小児医療センター:薬事)

平野慎也(大阪母子医療センター:薬事・新生児)

山谷明正(国立成育医療研究センター:製剤)

伊藤哲哉(藤田医科大学:希少疾病)

河合利尚(国立成育医療研究センター:希少疾病)

2. 海外の小児医薬品開発の情報共有

ヨーロッパを中心に、小児希少難治性疾患への取り組みを調査する。

(1) 欧米の希少疾患支援体制および小児を対象とした医薬品開発ネットワークの調査

(2) 欧州連合(EU)における医薬品・医療機器・再生医療等製品の承認審査の現状調査

C. 結果

欧州を中心とする希少疾患支援体制や医薬品開発ネットワーク、および欧州医薬品庁(European Medicines Agency; EMA)と意見交換を行った。これらの施設を訪問し、一般的に公開される情報だけでなく実際の状況を詳細に聞き、率直な意見交換を行った。

今回、欧州の小児希少難治性疾患に関連する団体の視察は、中村秀文、中村治雅、河合利尚が参加し、以下の通り実施した。

1. 欧米の希少疾患支援体制および小児を

対象とした医薬品開発ネットワーク

① 国際難病コンソーシアム (International Rare Diseases Research Consortium: IRDiRC)

IRDiRC は、ヨーロッパコミッションと米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) が共同で設立した団体で、国際的な希少難治性疾患治療開発コンソーシアムである。Julkawska 氏 (EJP RD Scientific Coordinator, IRDiRC Scientific Secretariat) と Parker 氏 (IRDiRC Consortium Assembly Vice-Chair) とフランスで情報交換を行った (2024 年 1 月 15 日、アポロホテルバステューユ、パリ)。日本での今後のインフラ整備を念頭に置いた情報を収集した。また、現在の日本での取り組みについて紹介し、日本との連携の可能性についても意見を交換した。

② conect4children (C4C)

C4C は、全ての小児を対象として、新薬やその他の治療法の開発促進を目的とした大規模なヨーロッパのネットワークであり、現在、36 のアカデミア団体、10 の企業、500 の提携パートナーが参加協力しているとのことだった。C4C は、小児と家族が必要とする国際共同小児臨床試験の実施を目指し、高品質の小児臨床試験を効率的かつ迅速に実施するための統合プラットフォームを提供している。Liverpool と Lisbon のチームが主となり、EU 諸国に National-Hub が設置されていた。

今回、オランダを訪問して Feasibility strategy を担当する portofolio team から開発相談から試験実施までの網羅的なサポート体制について情報を得た。さらに、C4C advice team からは、契約形態、医学専門家の教育・モチベーション維持、PPI ネットワークの重要性、治験の質とパフォーマンス管理、今後の活動などについて情報収集し、日本でも実行可能なインフラや審査基準・審査体制強化についての意見交換を行った (2024 年 1 月 17 日、ラドバウド大学医療センター小児科、ナイメーヘン)。

C4C (Connect4Children) の傘下で活動するポルトガルとオランダのネットワークのメンバー及び、その活動をまとめる

Liverpool の portofolio team からは、国のネットワークの活動と portofolio team との連携の状況について情報を収集し、ネットワークの在り方についての意見交換を行った (2024 年 1 月 18 日、ラドバウド大学医療センター小児科、ナイメーヘン)。

③ European Rare Disease Research Coordination and Support Action (ERICA)

ERICA は、24 の European Reference Networks (ERNs) の全てが参加するコンソーシアムであり、全体のプロジェクトマネジメントとしてネットワークの支援を行っている。オランダでは、難病や希少疾病への ERICA の取り組みについて意見を交換した (2024 年 1 月 18 日、Amsterdam University Medical Center, アムステルダム)。

ERNs は、全ヨーロッパのリファレンスセンターが関与する仮想ネットワークであり、難病や希少疾病に取り組んでいた。現在、EU には 500 以上の病院、2000 以上の研究団体があり、どのように研究者を探してコーディネートするか考える必要がある。ERICA では、個々の ERNs を強化するとともに、全ての ERNs 研究と開発能力を統合するためのプラットフォームが構築されていた。ePROVIDE と呼ばれるデータベースがあり、一般にも情報が公開されている。ERICA のメンバーは、さらに詳細なデータにアクセスできる権限が与えられる (日本は未加入)。ERICA は今後、これまでの活動の延長として更に拡大した ERDERA (European Rare Diseases Research Alliance) へ移行する。

2. 欧州連合 (EU) における医薬品・医療機器・再生医療等製品の承認審査の現状

オランダの欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) を訪問し、関係部門の専門家と以下についての意見・情報交換を行った (2024 年 1 月 19 日、EMA、アムステルダム)。

希少疾病開発促進、医学的アドバイス、外挿・モデリング・シミュレーション、規制科学とアカデミアの連携、小児医薬品開発に関する規制、医薬品開発ネットワーク、PMDA も参加し得る小児クラスターウェブ会議。今後

の審査基準、審査体制とそれを可能にする関連インフラについて幅広く意見交換を行った。

D. 考察

小児科領域の医薬品が開発される際、米国や欧州では、成人開発と同時に小児医薬品を開発することが義務化されている。一方で、一部の疾患や医薬品では、小児規制の開発免除される制度もある。一時、その制度の利用が増えて、小児新薬の開発が進まないという状況が発生し、欧米では開発免除の要件が見直された経緯がある。本邦で小児医薬品開発が義務化されるか不明だが、海外の状況を参考にして、国内での審査基準、開発ネットワーク、インセンティブ、規制の枠組みなど医薬品開発環境を構築するための提言が必要と考える。

欧州の希少難病関連組織の視察を通して、IRDiRC、C4C、ERICA のような国際協力体制の構築、開発プラットフォームの管理と維持、医薬品開発へのアカデミア、企業、患者の役割分担の重要性が再認識された。EU 諸国では、希少疾患ネットワークが構築されており、効率的なデータ収集だけでなく、より質の高い臨床試験を実施するためのマネジメントや担当者のトレーニングなど医薬品開発に関連する総合的な支援体制が整備されていた。

日本からは AMED と Asrid が IRDiRC へ参加している。欧州や米国を中心とする海外では、それぞれの地域での開発を全て連携させようとする動きもみられる。IRDiRC の Regulatory Science Committee には、日本の規制当局からも参加しているため、国際連携の結果を日本国内で幅広く伝達し情報を共有するインフラの整備が期待される。また、IRDiRC ではバスケット試験やプラットフォーム試験、バイオマーカー、新しいエンドポイントについての提言も行うこともあるようで、

国内でも参考になる点が多いと考える。

EMA でも論点となったが、小児の医薬品開発においてアカデミアの関わり方が一つの焦点となる。IRDiRC ではアカデミアの 70% が小児科医であり、レギュラトリーサイエンスの専門家など多職種と議論を深めている点は本邦の課題と言える。また、患者が薬剤開発の議論に参加しているが、IRDiRC では議論に参加するための patients expert training (患者トレーニング) システムも準備されている。C4C には、起業経験者のプロジェクトマネージャーや、化学の専門家、企業からの出向者も含まれており、開発段階から幅広い専門家や患者が関わっている。このため人材交流もあり、開発側と規制当局の適度な距離感での情報共有が、医薬品開発の推進に貢献している可能性があり、本邦でも参考になり得る。

また、各国の規制当局は、すでに小児クワスターと呼ばれる規制当局間 (EMA、FDA、PMDA、Health Canada、TGA) の定期的な web 会議が開催されている。国際的な臨床試験が盛んに実施される現在、医薬品開発において審査基準の共通認識を確認することは、国内外での開発の足並みを揃えることにつながると考える。

E. 結論

今回の海外視察を通じて、C4C、IRDiRC、ERICA など欧州や米国では国際的な共同ネットワークが形成されているが、本邦がどこまで参画し得るか議論を要する。今後、開発サイドがこれらの支援団体との連携を進めるだけでなく、規制当局側が国際的な審査基準と統一見解を持つことで、医薬品の開発ラグ解消が前進する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

「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6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。

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) 免疫科 診療部長
(氏名・フリガナ) 河合 利尚 カワイ トシナオ

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。