

(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)
総括研究報告書

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：研究の統括・調整

研究代表者 中村 秀文 国立成育医療研究センター研究開発監理部 開発企画主幹

研究要旨

先行研究の結果を踏まえ、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った。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った。主に小児がん領域で検討した類型化と対応案を踏まえて、小児希少難治性疾患分担班も参加した全体での検討を進めており、提言の項目案より詳細な議論を重ね提言案の内容の肉付けを行いつつ、より踏み込んだ議論を進めると共に、一部の事項については日本薬剤学会や日本病院薬剤学会等の関係者とも意見交換を行い、どのように提言内容を確定していくかの検討をすすめた。提言の各項目の内容について箇条書き的な内容と主要な記載内容は決定しており、来年度前半に提言案を確定するよう、分担して提言のとりまとめ作業を進めている。

既に一部ステークホルダーからの意見交換は進めているが、来年度には産官患学のステークホルダーの意見を踏まえて提言を最終化する予定である。

研究分担者

国立がん研究センター 小川千登世
荒川 歩
国立成育医療研究センター
富澤大輔
河合利尚

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

A. 研究目的

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「小児医薬品等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

めて包括的な提言を作成することを目的とする。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進めた。

B. 研究方法

検討は小児希少難治性疾患分担任と小児がん分担任で検討を進め、適宜、研究代表者である中村秀文が調整し全体会議で提言の個別の内容の議論を深めた。医薬品医療機器総合機構（PMDA）小児医薬品WGおよび、PMDA審査員は、研究協力者として研究協力体制を構築し連携している。また、令和4年度厚生労働省の研究者である鹿野真弓先生、林憲一先生も研究協力者として、連携している。さらに厚生労働省医薬局医薬品審査管理課とも密に連携の上で実施され、その他の関係団体についても必要に応じて連携が図れる体制にある。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反映する予定である。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進めた。それぞれの項目について箇条書き的に解決策・提言案を作成し、纏める作業を進めた。

C. 結果

昨年度の議論を踏まえて、コアメンバー会議を4月4日に行い、今後の方向性の整理を行った。小児希少難治性疾患については分担任会議を2回（6月11日、8月20日：8月20日は提言骨子の剤形部分についても検討）行った。特に昨年視察を行ったEUの状況を踏まえた、今後とるべきアクションや、提言にどのような内容を盛り込むべきかの検討を行い、その後の作業に反映させた。

4月15日には日本薬剤学会小児製剤FGと山谷研究協力者との意見交換を実施し、添加剤の情報共有の在り方についての意見・情報交換を行った。さらにその後、山谷研究協力者を中心に添加剤協

会や日本病院薬剤師会、またPMDAと日本薬剤学会小児製剤FGとの意見・情報交換を行い、どのように小児の添加剤情報を公開し、海外と共有するか、また剤形変更や薬物動態などの情報をどのようにインタビューフォーム等で情報提供していくべきかについての意見・情報交換も進めた。

全体班会議を5回（7月19日、9月9日、10月21日、12月23日、3月11日）開催し、研究代表者・研究分担者・研究協力者等と情報共有・意見交換を進めた。

7月19日全体班会議では以下について意見・情報交換を行った。

1. 提言骨子案について
2. EUの希少疾病開発関連情報と分担任としての今後のアクションについて
3. 開発優先順位について
4. データパッケージの検討結果について

9月9日班会議では以下について意見情報交換を行った。

1. 提言骨子案と関係者意見についての議論と作業分担
2. 提言骨子の剤形および添加剤部分について

3. Critical Path Institute 及び European Paediatric Formulation Initiative との打ち合わせについて

10月21日の全体班会議では以下について意見・情報交換を行った。

1. 提言骨子案の修正についての各研究者からの提案
2. 剤形および添加剤について
3. 海外視察・意見交換報告

12月23日の全体会議では以下について意見・情報交換を行った。

1. 提言骨子について
 - ・ 提言骨子案の修正とコメント
 - ・ エビデンス構築の基本的な方針
 - ・ 後ろ向き収集データの活用事例の資料案
 - ・ 小児データパッケージ資料

2. 剤形および添加剤について
3. 小児希少疾病の製造販売後データ収集について（議論中の実例を題材に）

4. 海外視察について（COG）

3月11日の全体会議では以下について意見・情報交換を行った。

1. 前回までの検討内容を参考に、提言骨子案修正案

- ・エビデンス構築の基本的な方針の図
- ・後ろ向き収集データの活用事例
- ・小児データパッケージ
- ・剤形および添加剤について、添加剤についての問題事例とM13について
- ・剤形変更医薬品と品質管理について
- ・小児希少疾病の製造販売後データ収集の在り方について：特定施設でしか使えないような制度を作れないか。小児希少難治性疾患にも応用できる議論

2. 海外連携について

これらの議論を踏まえて提言の文案作成が進んでおり、2025年度にかけて、以下の内容それぞれについて、提言の最終文案作成の作業を進めている。

1. 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

1) 既存データの最大活用とデータ取得効率化

- ・海外未承認の医薬品の場合、小児国際共同治験に遅滞なく日本から参加することが原則である。
- ・成人対象国内試験実施中の場合、その拡大（計画の一部変更等）による小児包含を許容し、小児医薬品開発を実施する。
- ・海外臨床試験にて、小児に対するB/Rが確認され、当該データにて海外にて小児承認取得ずみの場合、海外臨床試験成績等から日本人小児への外挿を検討することを検討する。
- ・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を医薬品の承認申請に利用可能である事を、広く周知すべき

- ・非介入研究データ（レジストリ、データベース、適応外使用・compassionate useの事例に対してデータ収集方法や解析方法を予め厳密に計画して実施するレトロスペクティブな調査）の活用も推進するべきである。

- ・小児で検証試験を実施せねばならない適応症、あるいは実施しなくてよい適応症を例示（出来る場合）

2) 海外規制当局との議論等も踏まえて、有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施せずともM&S等を活用することにより、小児用法・用量を設定可能な疾患領域の特定と拡大

3) 小児医薬品開発を行うべき対象医薬品について：「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」通知を踏まえて

4) 小児製剤、添加物について

5) 小児疾患領域における医薬品開発の関するガイダンスの行政からの発出

6) 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について

2. 承認後の追加データの収集などの在り方

1) 小児における使用情報を効率的かつ適切に収集する方法の検討

2) 従前のスタイルにとらわれることなく、効率的な情報収集方法を活用する。

3) 日本人データがない、あるいは少ない場合に条件付き承認となった薬剤の承認後のデータ収集

3. 小児の情報を添付文書・IF・その他公開情報にどのように掲載できるかの検討

- 1) 海外の承認関連データは反映する
- 2) アカデミアの臨床研究結果をどう反映できるか
- 3) RWDをどこまで活用可能か

4. 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

- 1) EMA 及び FDA が行っている parallel advice に PMDA が積極的に参加することにより、早期から国際的な審査の協調を取ることは出来ないか。
- 2) PMDA に小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センターが設立されたが、審査当局として小児開発推進のために何をすべきか
- 3) PMDA へのアカデミアや health care professional の関与をより密接にできないか
- 4) アカデミア・現場のネットワーク・インフラ
- 5) 患者参画
- 6) アカデミアへのインセンティブ
- 7) 国立保健医療科学院等による欧米のオーファン指定品目リストの公表
- 8) Risk sharing
- 9) Health Literacy の向上

以下については言及はしても良いが、厚労省・他の検討会等で議論され整理されるため簡単に触れるだけにとどめるか要検討

- 10) 小児医薬品開発のインセンティブ
- 11) 企業（海外 SME などと国内企業）へのインセンティブ・国内開発促進策
- 12) 企業の役割について

また河合、中村（治）と共に1月6日から11日に米国の iACT for Children、FDA、NICHDの視察を行い、米国での取り組みについての意見・情報交換を行った。さらにPMDAワシントン事務所の石黒事務所長らとも意見情報交換を行った。帰国後、3名で分担して、視察記録を作成、さらなる情報収集を行い、課題や日本で取り組むべき事項、提言に盛り込むべき事項を検討した。1月24日のAMED「小児医薬品等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」全体班会議および小児関連学会代表委員との情報交換会でも検討内容を紹介し、意見情報交換を行った。

D. 考察

「創薬力の強化・安定供給の確保等の薬事規制のあり方に関する検討会」でも様々な議論がなされ、通知等での対応がとられたが、並行して具体的な審査基準を検討する幅広の検討作業が本研究班で進んでいる。検討では当初、やや焦点を絞れない議論もあったが、厚労省やPMDAからの参加者からのアドバイスもあり、特に4月のコアメンバー会議での検討を踏まえ、検討の方向性を固めてより踏み込んだ検討をすすめてきた。国際共同開発が重要であることは明らかであり、その推進が必須であると共に、使用経験のみを目的とするような少数症例の治験は回避し、risk sharing も進めつつ、早期承認を目指さねばならない。

モデリング&シミュレーションなど、最新の技法も活用し、また治験以外の臨床試験やリアルワールドデータの活用も積極的に進めて、小児における薬物治療に必要な情報が積極的に公開されるべきである。

今年度はかなり踏み込んだ検討を行うことが出来、提言案の内容を確定する作業を急ぎ進めている。令和7年夏をめどに案を確定し、関係者の意見聴取の上で内容を確定したい。

E. 結論

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進め、それぞれの検討項目について提言内容の検討を進め、一部ステークホルダーとの意見交換も開始した。令和7年夏をめどに案を確定し、関係者の意見聴取の上で内容を確定したい。

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