

# 近年の小児用医薬品承認品目における 開発及び臨床データパッケージの調査報告

---

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会

本資料は日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会 臨床評価部会が作成しました。本資料の内容は製薬協の立場に基づくものです。企業活動とは無関係なものであり、利益相反はありません。

名前（所属企業）*	継続課題対応チーム7（小児医薬品開発）薬事サブチーム
大西卓（田辺三菱製薬）	作成メンバー
香西麻里子（ファイザー）	作成メンバー（チームリーダー）
佐野紘子（MSD）	作成メンバー
中山友希（バイエル）	作成メンバー（パネリスト，サブチームリーダー）
山崎英美子（アストラゼネカ）	作成メンバー（プレゼンター）
渡部ゆき子（中外製薬）	臨床評価部会副部長

\*五十音順

## 本日の内容

### 1. 調査実施の背景

1. 小児用医薬品開発を取り巻く環境
2. 2023年3月時点における小児に対する医薬品のドラッグラグ・ロスの実態

### 2. 調査の目的及び概要

### 3. 調査結果

1. 調査対象品目の概要（スポンサー企業，年度推移，薬事指定制度，開発戦略）
2. 臨床データパッケージの特徴
3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目の臨床データパッケージ

### 4. まとめ



# 小児用医薬品開発を取り巻く環境

製薬協

## 欧米を含む国際的な取り組み

- 2002年：米国でBest Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) が制度化
- 2003年：米国でPediatric Research Equity Act (PREA) が制度化
- 2007年：欧州でPaediatric Regulation施行
- 2020年：米国でResearch to Accelerate Cures and Equity (RACE) for Children Act施行
- 2024年：ICH E11A「小児用医薬品開発における外挿」Step 4に向けて議論の最終段階

## 日本における取り組み

- 2000年：ICH E11「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について」（医薬審第1334号）
- 2010年：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
- 2017年：ICH E11(R1)「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の補遺」（薬生薬審発1227第5号）
- 2017年：小児医薬品開発ネットワーク支援事業  
(2020年に国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) から厚生労働省に引継ぎ)
- 2020年：「成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」（事務連絡）  
医薬品医療機器等法改正において特定用途医薬品が法制化  
「再審査期間の取扱いについて」（薬生薬審発0831第16号）
- 2023年：「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」における  
小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方について議論
- 2024年1月：「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」（医薬薬審発0112第3号）

# 2023年3月時点における小児用医薬品のドラッグラグ・ロスの実態

- 2023年3月時点において、欧米では承認されているが国内開発未着手の医薬品は86品目（未承認薬のうち60.1%）あり、そもそも承認申請がなされない（＝企業が開発しない）というドラッグラグ・ロスが発生していると指摘されている。
- 国内開発状況が未着手の86品目について傾向を分析したところ、ベンチャー発の医薬品や、オーファン、小児の割合が比較的大きいことが分かった。

日欧米のドラッグラグ・ロスの状況

	承認済	未承認合計	未承認の内数（品目数）	
			開発中	未着手
米国	136	7	3	4
欧州	86	57	26	31
日本	0	<b>143</b>	57	<b>86</b> (品目)

日本国内未着手の品目内訳

ベンチャー発	オーファン	小児
<b>56%</b> (48品目)	<b>47%</b> (40品目)	<b>37%</b> (32品目)

※ロス86品目のうち、ベンチャー、オーファン、小児のいずれでもない品目は14品目（16%）

86品目のベンチャー、オーファン、小児の内訳には重複あり

- ※出典：PMDA、FDA、EMA の各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計
- ※ 1：2016-2020年に欧米で承認されたNMEのうち、2022年末時点で日本では承認を受けていない品目を未承認として集計
  - ※ 2：2023年3月時点で開発情報のない品目を国内開発の未着手として集計
  - ※ 3：欧米の承認取得年が設立から30年以内で承認取得前年の売上が5億米ドル未満の開発企業をベンチャーとして集計
  - ※ 4：欧米にてオーファンドラッグ指定を承認時までには受けた品目をオーファンとして集計
  - ※ 5：2022年末時点で欧米で小児適応を取得した品目を小児として集計

## 調査の目的

現状として小児に対する医薬品のドラッグラグ・ロスが指摘されていること、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」において小児用医薬品の開発促進の必要性と課題、開発促進のための仕組みと対応の方向性が議論され、関連通知が発出されるなど環境の整備が進められていることを踏まえ、今後日本においても小児用医薬品開発を促進していくことが求められる。

今後の小児に対する医薬品の開発戦略及び承認申請の計画立案の一助となるべく、近年日本で小児適応の承認を取得した品目の概要（スポンサー企業、承認ラグ、承認品目数の推移、薬事指定制度、開発戦略）及び臨床データパッケージの調査を行った。



# 調査の概要

製薬協

**対象：**2018年4月から2023年3月までの間に日本で承認された、以下に定義する小児品目

小児品目：PMDAのWebサイトで公開されている審査報告書の「用法及び用量」又は「効能又は効果」に次のキーワード又は条件を含むもの。  
ただし、後発品、バイオ後続品、公知申請品目、COVID-19適応品目は除外した。

<キーワード> 小児、早産児、未熟児、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、児童、青年、青少年、患児、未就学児、学童、歳（15歳未満の場合）  
<条件> 用法及び用量が体重毎の区分で記載かつ体重40kg以下の区分あり（用量がプロキロ記載かつ最大用量等から体重40kg以下の区分が読み取れる場合も含む）。なお、体重40kg以下の区分はないが、小児と考えられる品目も含めた。

**収集項目：**効能又は効果、用法及び用量、承認年月日（日米欧）、承認年齢、企業特性、薬事制度の指定状況、臨床データパッケージ（審査報告書7項）に含まれる臨床試験の情報（資料区分、実施地域、相、対象年齢、登録例数）等

**データソース：**審査報告書、申請資料概要、添付文書、FDA及びEMAのWebサイトの公開情報

## 方法の概要：

- 年度別承認品目数の算出及び薬事制度の指定状況による品目別分類を行った。
- 承認ラグ（地域間の承認年月日の差）を算出し、企業特性（内資・外資）による傾向の有無を確認した。
- 開発戦略（①小児のみ、②成人先行、③12歳以上の小児・成人同時、④12歳未満も含む小児・成人同時、⑤その他）により分類し、効能又は効果に関する傾向の有無を確認した。
- 臨床データパッケージに含まれる臨床試験の①資料区分（評価・参考）、②小児（17歳以下）の組入れ可否、③実施地域（日本を含む（国内、国際共同）・含まない（海外））及び④第Ⅲ相試験の有無により品目を類別し、承認ラグに関する傾向の有無を確認した。

本調査の対象品目数（承認数）は**90品目**であった。

## 本日の内容

### 1. 調査実施の背景

1. 小児用医薬品開発を取り巻く環境
2. 2023年3月時点における小児に対する医薬品のドラッグラグ・ロスの実態

### 2. 調査の目的及び概要

### 3. 調査結果

1. 調査対象品目の概要（スポンサー企業，年度推移，薬事指定制度，開発戦略）
2. 臨床データパッケージの特徴
3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目の臨床データパッケージ

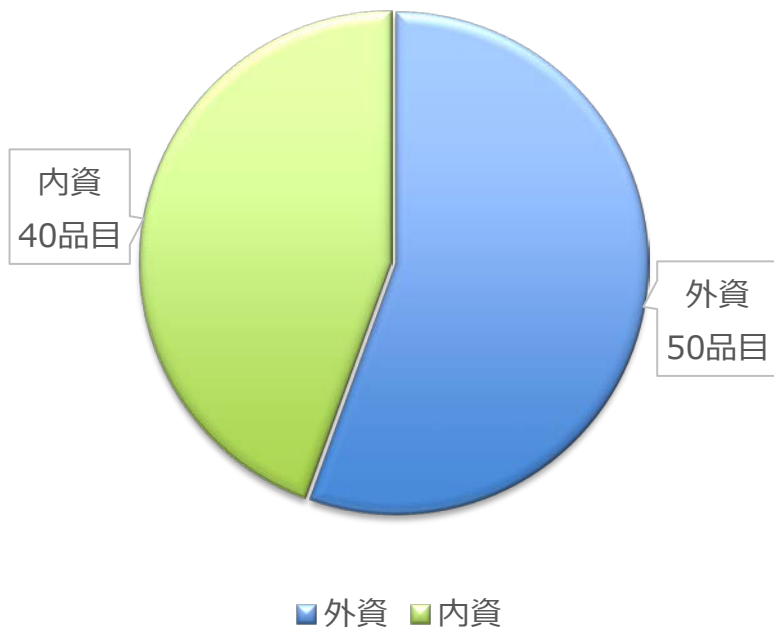
### 4. まとめ



# スポンサー企業別内訳及び欧米との承認ラグ (全90品目)

(2024年1月現在)

## スポンサー企業内訳



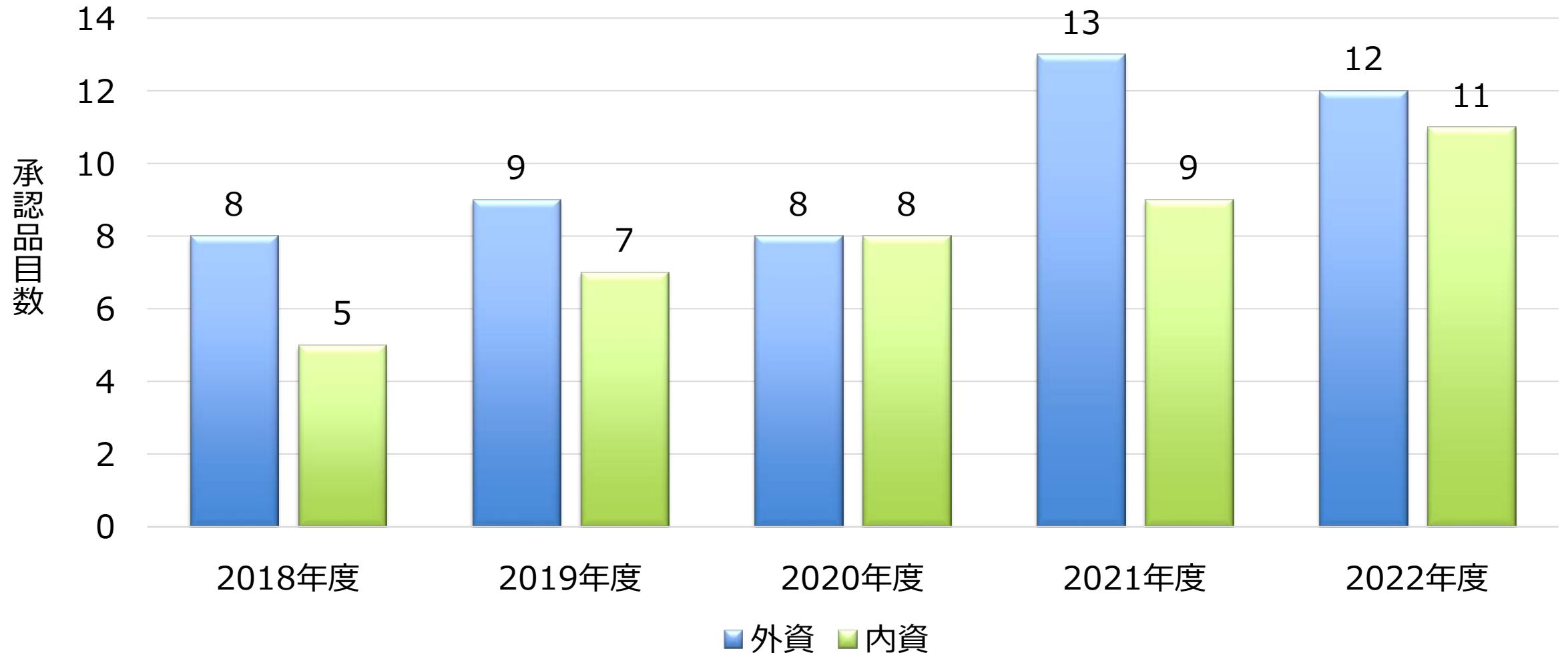
企業種別	比較対象	承認ラグ				米国又は欧州で未承認
		日本が先又は1か月以内に承認	1か月超～6か月	6か月超～1年	1年超～ <sup>③</sup>	
外資 (50品目)	米国 <sup>①</sup>	9 (18%)	9 (18%)	7 (14%)	18 (36%)	7 (14%) (内, 6品目は欧州で小児既承認)
	欧州	11 (22%)	10 (20%)	4 (8%)	18 (36%)	7 (14%) (内, 6品目は米国で小児既承認)
内資 (40品目)	米国	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0%)	13 (32.5%)	25 (62.5%) <sup>②</sup> (内, 7品目は欧州で小児既承認)
	欧州	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (45%)	20 (50%) (内, 1品目は米国で小児既承認)

- ① 欧米との承認ラグが短い品目の割合は外資の方が大きい
- ② 国内でのみ小児に対し承認取得している品目の割合については内資の方が多い
- ③ 内資・外資ともに欧米との承認ラグが1年超の品目は約30～40%あった

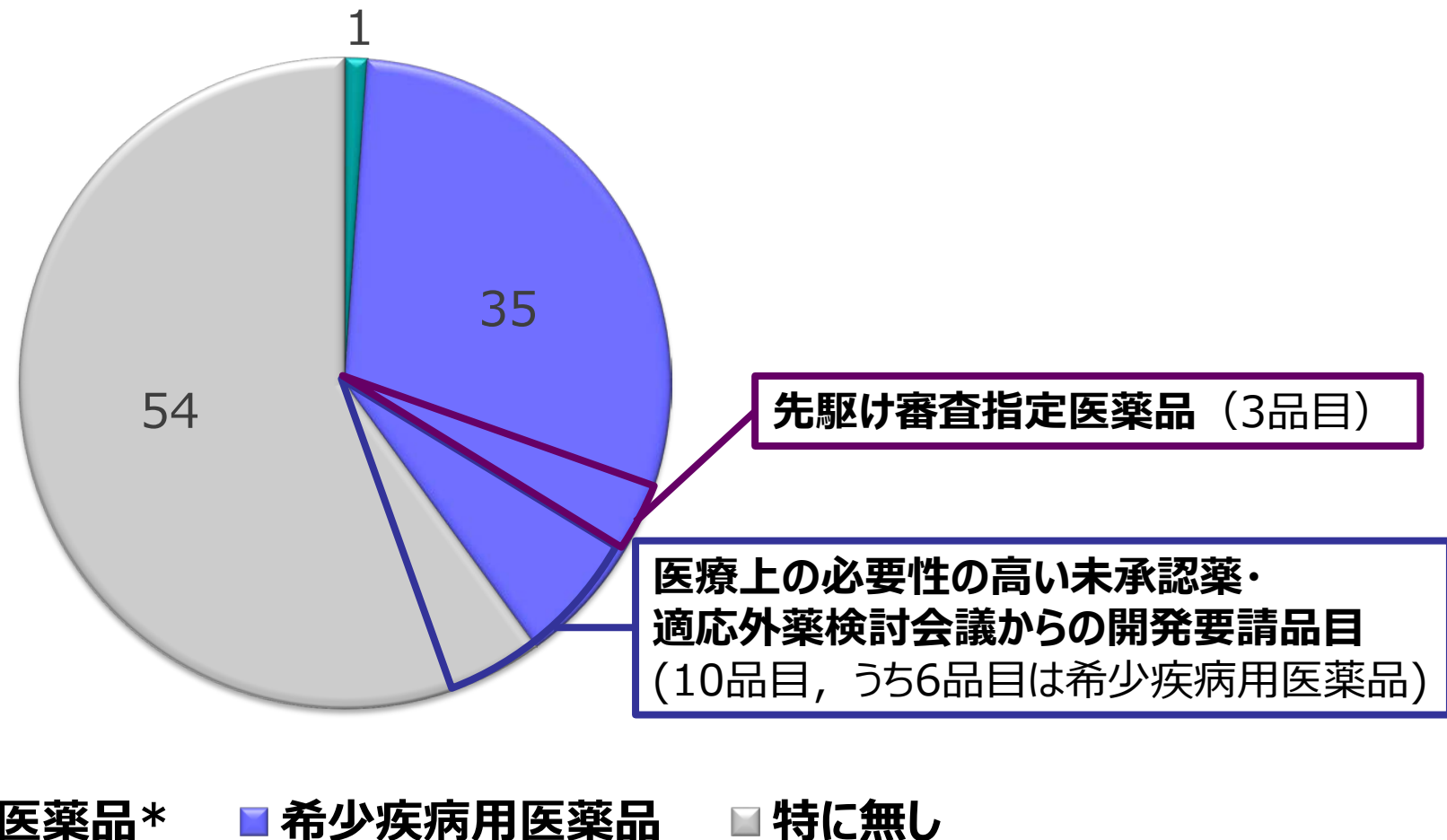


製薬協

## 承認品目数年度推移はスポンサー企業別によらず増加傾向（全90品目）



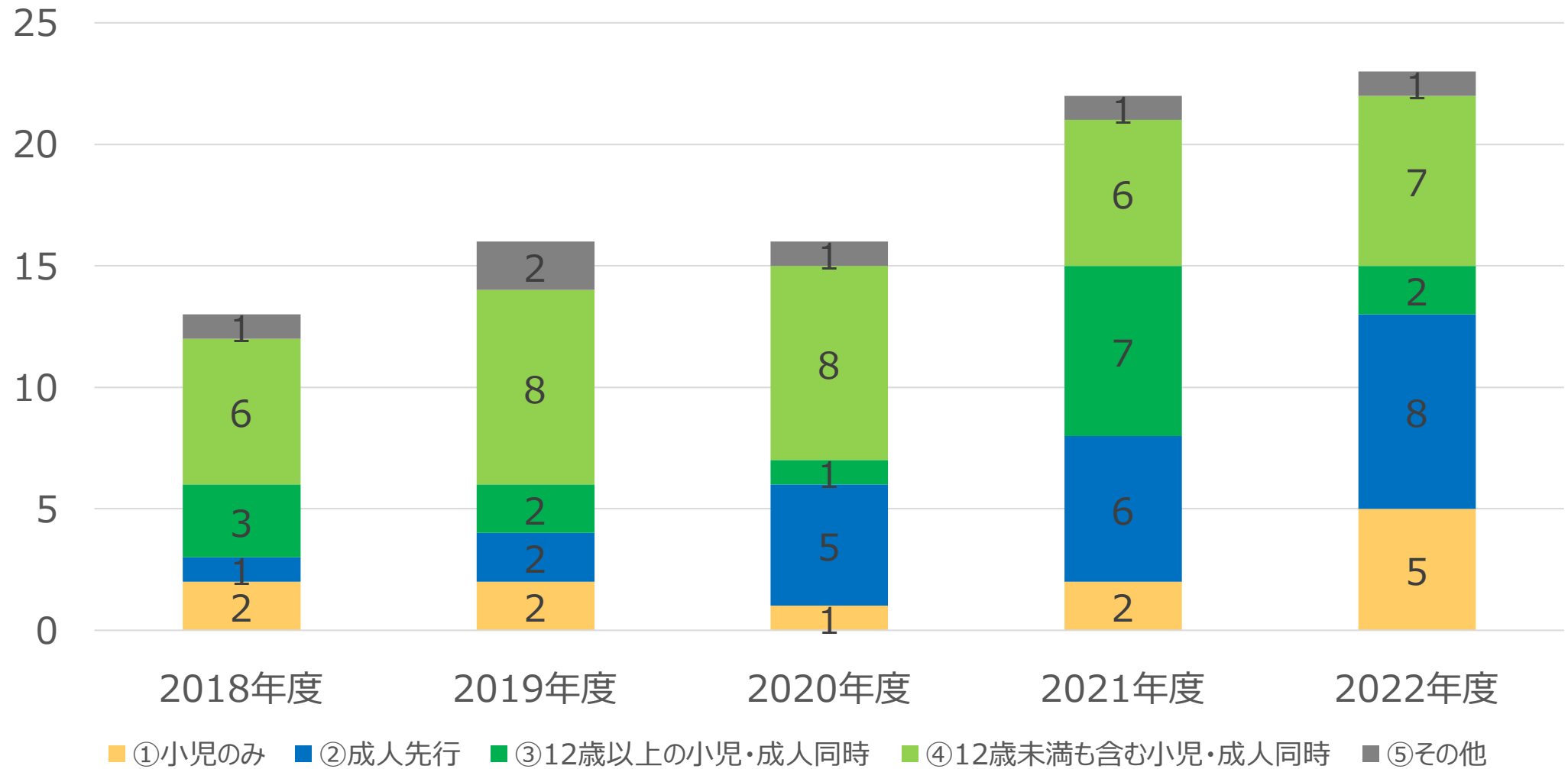
## 薬事指定制度別分類（全90品目）



\*特定用途医薬品指定制度の設立から3年半が経過するが、指定を受けた品目は1品目のみ

# 小児適応の開発戦略（全90品目）

承認品目数



## 小児及び成人について同時に承認申請が行われていた適応症（2品目以上該当するもの）

適応症	12歳以上の小児・成人同時	12歳未満も含む小児・成人同時
気管支喘息*	2品目	-
抗菌薬*	-	3品目
抗ウイルス薬*	-	2品目
アトピー性皮膚炎	3品目	1品目
血友病	-	4品目
てんかん	-	4品目
固形癌	1品目	2品目
HIV感染症	2品目	-
HPV ワクチン	-	2品目
遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2品目	-

\*「成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」（事務連絡）で例示されている適応症

# 本日の内容

## 1. 調査実施の背景

1. 小児用医薬品開発を取り巻く環境
2. 2023年3月時点における小児に対する医薬品のドラッグラグ・ロスの実態

## 2. 調査の目的及び概要

## 3. 調査結果

1. 調査対象品目の概要（スポンサー企業，年度推移，薬事指定制度，開発戦略）
2. 臨床データパッケージの特徴
3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目の臨床データパッケージ

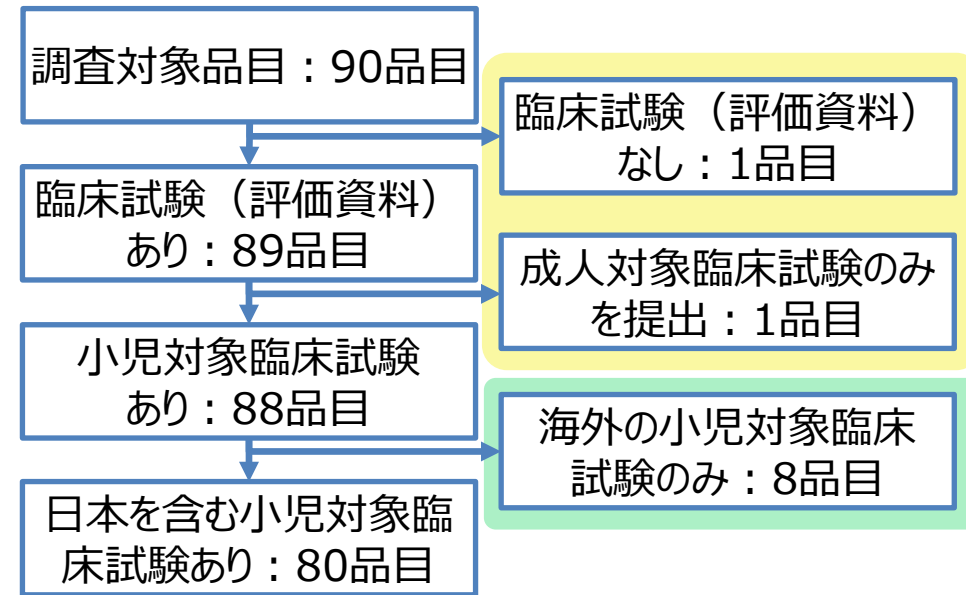
## 4. まとめ



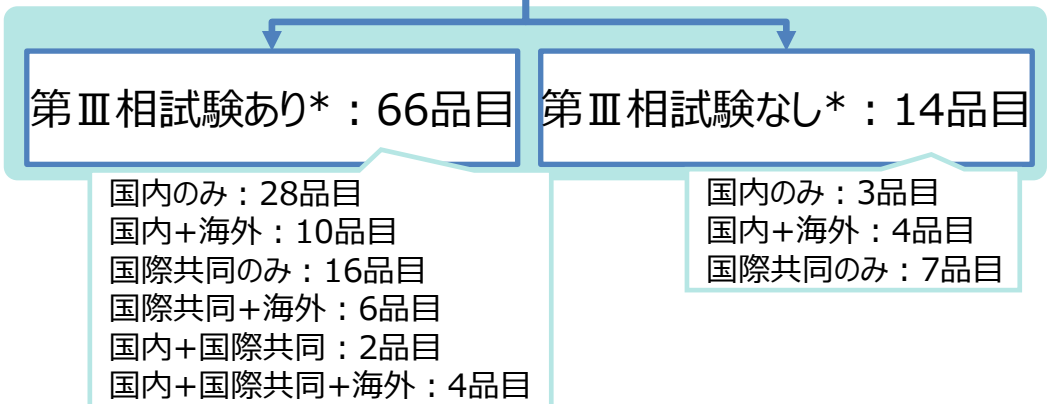
# 臨床データパッケージの類別の結果

製薬協

- 1品目を除く89品目で、有効性及び安全性の評価資料として臨床試験成績が提出された。
- このうち、1品目を除く88品目では、臨床試験（評価資料）の少なくとも1試験が小児対象臨床試験であった。
- このうち、
  - 80品目は、少なくとも1試験が日本で実施されており（国内又は国際共同試験）、それらは第Ⅲ相試験を含む66品目と含まない14品目に分類された。
  - 8品目は、小児対象臨床試験が海外試験のみであった。



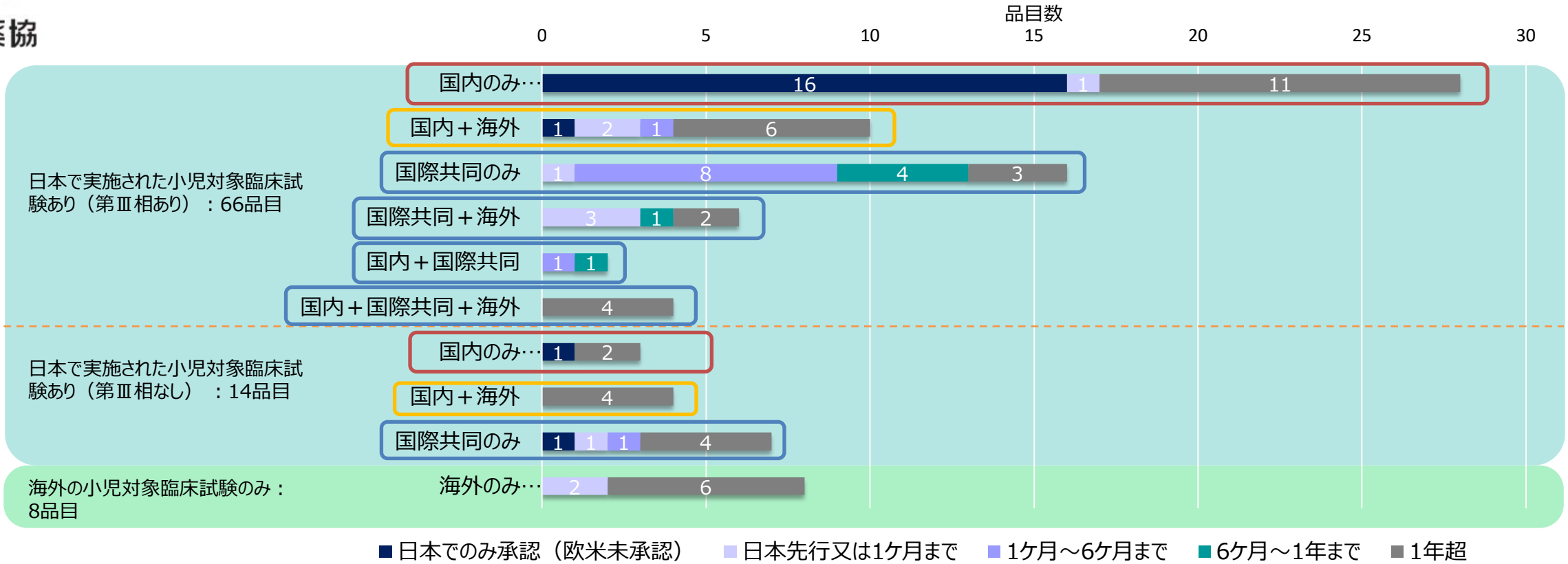
- 臨床試験（評価資料）なしの1品目
  - 海外で十分な使用実績があり、有効性及び安全性に関しては公表文献等の資料で評価された。なお、日本人健康成人対象のPK試験のみ実施され、民族差は確認されないと判断された。「未承認薬・適応外薬検討会議」からの開発要請品目であった。
- 成人対象臨床試験のみを提出の1品目
  - HIV感染症を効能又は効果とし、二つの有効成分（いずれも希少疾病用医薬品）を含有する配合剤であった。成人を対象とした各有効成分の併用投与試験が評価資料とされ、一部の有効成分を投与した小児対象臨床試験は参考資料とされた。



\*：日本で実施された小児対象臨床試験（国内又は国際共同）の「相」を確認した。本調査での「相」とは、審査報告書に記載されている「相」である。



# 臨床データパッケージと承認ラグの関係



- 「国内のみ」のパッケージは、**日本でのみ承認**及び**1年超**（欧州及び／又は米国との承認ラグ）の二極化傾向であった。
- 「国際共同」を含むパッケージは、**日本でのみ承認**又は**日本先行～1年まで**の品目が多かった（調査対象品目の24.4%（22／90品目）、「国際共同」を含むパッケージの62.9%（22／35品目））。ただし、「国内+国際共同+海外」の4品目はいずれも**1年超**であった。
- 「国内+海外」のパッケージは、**1年超**の品目が多かった（調査対象品目の11.1%（10／90品目）、「国内+海外」の71.4%（10／14品目））。
- 「海外のみ」のパッケージは、**1年超**の品目が多かった（調査対象品目の6.7%（6／90品目）、「海外のみ」の75.0%（6／8品目））。一方で、**日本先行又は1ヶ月まで**の品目が2品目あった（いずれも先駆け審査指定医薬品）。





# 1年超の承認ラグを有する品目の割合が高い臨床データパッケージの詳細

- **国内+国際共同+海外：4品目中，4品目（100%）で該当（すべて第Ⅲ相あり）**
  - すべての品目の国内第Ⅲ相試験は国際共同試験の開始後に実施された（1品目は国際共同試験の参加者を対象とした長期投与継続試験）。
  - うち2品目では，海外試験は第Ⅱ相試験であり，国際共同試験の前相として実施された。

- **国内+海外：14品目中，10品目（71.4%）で該当（第Ⅲ相あり10品目中，6品目．第Ⅲ相なし4品目中，4品目）**
  - 14品目すべてで，国内試験は主要な海外試験の終了後又は開始後に並行する形で実施された。
  - 14品目のうち9品目では，20例未満の比較的小規模な国内試験の成績が提出された。
    - 9品目のうち，1品目（第Ⅲ相あり，10例以上20例未満）を除く8品目の国内試験は非盲検非対照試験であった。

	10例未満	10例以上20例未満	20例以上50例未満	50例以上100例未満	100例以上
第Ⅲ相あり <sup>1)</sup> (10品目)	3 (1品目のみ2試験あり)	4* (1品目のみ3試験あり)	2*	1	2
第Ⅲ相なし (4品目)	0	3	1	0	0

1)国内試験が複数含まれ，かつそれらの症例数の区分が異なる品目は，それぞれの症例数の区分で1品目とカウントした（\*のうち各1品目は「10例未満」の国内試験も提出）。

- **海外のみ：8品目中，6品目（75.0%）で該当**
  - 8品目のうち7品目が希少疾病用医薬品であった（2品目はHIV-1感染症を効能又は効果とする事前評価対象品目）。
  - 6品目（抗HIV薬を除く）のうち4品目の審査報告書において，疾患（病態，疫学等）に関して国内外で類似していること及び／又は有効性，安全性又は薬物動態の国内外差が小さいと考えられることが説明されていた。

## 本日の内容

### 1. 調査実施の背景

1. 小児用医薬品開発を取り巻く環境
2. 2023年3月時点における小児に対する医薬品のドラッグラグ・ロスの実態

### 2. 調査の目的及び概要

### 3. 調査結果

1. 調査対象品目の概要（スポンサー企業，年度推移，薬事指定制度，開発戦略）
2. 臨床データパッケージの特徴
3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目の臨床データパッケージ

### 4. まとめ



# 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目の臨床データパッケージ

製薬協

(青字：小児を含む国内試験)

適応症	てんかん	褐色細胞腫のα-コルチン分泌過剰 <sup>a)</sup>	小児悪性固形腫瘍の自家造血幹細胞移植前治療	低セレン血症	肝類洞閉塞症候群 <sup>a)</sup>	てんかん <sup>a)</sup>	短腸症候群 <sup>a)</sup>	梅毒	再生不良性貧血 <sup>a)</sup>	先天性胆汁酸代謝異常症 <sup>a)</sup>
承認ラグ <sup>b)</sup>	30年	39年	9年	32年	5年	9年	4年	69年	37年	9年
開発期間 <sup>c)</sup>	7年	6年	6年	8年	1年	4年	7年	4年	4年	4年
開発	成人+小児同時	成人+小児同時	小児のみ	成人+小児同時	成人+小児同時	小児のみ	成人+小児同時	成人+小児同時	成人+小児同時	成人+小児同時
臨床データパッケージ	評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内健康成人Ph1(8例)</li> <li>国内Ph3(生後3カ月以上：26例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内健康成人/腎機能障害被験者Ph1(36例)</li> <li>国内Ph1/2(12歳以上：16例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内小児患者Ph1(2歳以上：19例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内健康成人Ph1(11例)</li> <li>国内Ph3(1歳以上：16例)</li> <li>国内長期Ph3(1歳以上：49例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内健康成人Ph1(20例)</li> <li>国内医師主導Ph2(小児+成人：19例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内Ph3(小児：25例)</li> <li>国内継続Ph3(小児：2例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内Ph3(成人：11例)</li> <li>国内Ph3(成人：7例)</li> <li>国内継続Ph3(成人：11例)</li> <li>国内Ph3(生後4カ月～15歳：10例)</li> <li>国内継続Ph3(小児：9例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内健康成人Ph1(8例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内Ph3(2歳以上：3例)</li> <li>国内Ph3(成人+小児：4例)</li> </ul>
	参考	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外健康成人Ph1(40例)</li> </ul>	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外健康成人Ph1(52例)</li> <li>海外腎不全患者Ph1(18例)</li> <li>海外Ph2(成人+小児：150例)</li> <li>海外Ph3(成人+小児：134例)</li> <li>海外Ph3(成人+小児：1206例)</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外Ph3(17歳以下：42例)</li> <li>海外Ph3(17歳以下：59例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外の公表論文</li> <li>海外の診療ガイドライン及び成書</li> </ul>	—
	参考	<ul style="list-style-type: none"> <li>米国の承認申請時に提出した外国試験6試験(31例～119例規模)(31例の小児対象1試験を含む)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外Ph2(16歳以上。リクルート困難により2例組み入れ後に試験中止)</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>院内使用実態調査</li> <li>国内症例報告</li> <li>文献</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外Ph1</li> <li>国内Ph2(予防)(成人+小児)</li> <li>海外Ph3(予防)(小児)</li> <li>Compassionate Use</li> <li>Registry database</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>海外Ph2(小児：53例)</li> <li>PBPK報告書x2</li> <li>公表文献13報</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内Ph3(成人：11例)</li> <li>海外試験11試験(乳児、小児対象試験を含む)</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内一般臨床試験(56例)</li> <li>海外Ph3(成人+小児：41例)</li> <li>海外Ph3(成人+小児：42例)</li> <li>海外Ph3(成人+小児：53例)</li> <li>海外Ph2x2</li> <li>海外Ph1x2</li> <li>国内プロスペクティブ研究</li> <li>その他試験</li> <li>文献報告</li> </ul>

a) オーフアン, b) 月数切り捨て, c) 開発要請から承認までの期間を月数切り捨て

- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請のあった10品目における欧米との承認ラグは4年～69年であった。
- 開発要請から承認取得までに1～8年要していた。
- 1品目を除き、患者を対象とする国内臨床試験を実施しており、その症例数は3～49例と幅があるが極少数例の試験も含まれた。



## まとめ

製薬協

- 2018年4月～2023年3月の小児適応承認品目数は増加傾向であったが、欧米における承認時期との比較においては、90品目のうち約30～40%で1年を超える承認ラグがあった。
- 臨床データパッケージと承認ラグとの関係について、臨床データパッケージに国際共同試験が含まれる35品目において、21品目（60.0%）は日本先行承認又は1年までの承認ラグ、1品目（2.9%）は日本のみの承認（欧米未承認）であり、承認ラグがないか短い傾向であった。
- ドラッグラグを生じさせないためには、積極的に国際共同試験に参加することが有効である。
- 既にドラッグラグが生じている品目や、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目については、安全性を確保した上で既存データを最大限活用する方法を産官学の連携のもと検討し、早期に患者のアクセス実現することが望まれる。