

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の  
有効性・安全性評価のためのガイダンス作成に関する研究

平成 26 年度 分担研究報告書

希少疾病用医薬品の開発促進のための制度的側面からの検討

研究代表者 成川 衛（北里大学大学院薬学研究科 准教授）

研究協力者 金子真之（北里大学大学院薬学研究科 特任助教）

研究要旨

本分担研究は、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を推進するために、主として制度的側面からの検討を行うことを目的とし、日本及び欧州における希少疾病用医薬品の指定状況に関する比較、希少疾病用医薬品指定のインセンティブ（特に先発権保護のあり方）の調査及び国際比較、希少疾病用医薬品の開発促進策に関する企業関係者からの情報収集等を行い、今後の方策について検討した。今後、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を推進していくためには、これらの医薬品についてその開発着手のタイミングを早めていくことが必要であり、そのためには現行の開発促進策やその運用について、例えば対象患者数や開発企業の規模等に応じたメリハリをつけていくことが有効と考えられる。併せて、このような疾病に対する患者登録（レジストリ）システムの確立及び維持管理の重要性も指摘したい。

A．研究目的

本分担研究では、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を推進するために、主として制度的側面からの検討を行うことを目的とし、日本及び欧州における希少疾病用医薬品の指定状況に関する比較、希少疾病用医薬品指定のインセンティブ（特に先発権保護のあり方）の調査及び国際比較、希少疾病用医薬品の開発促進策に関する企業関係者からの情報収集等を行い、今後の方策について検討した。

B．研究方法

1. 日本と欧州における希少疾病用医薬品指定を受けた時点での開発状況の比較  
厚生労働省のホームページで公開されている薬事・食品衛生審議会 医薬品第一・第二部

会の議事録（2014年5月まで）に基づき、希少疾病用医薬品の指定可とされた品目を特定し、議事録の内容から日本における指定時の情報（品目名、予定される効能・効果、開発状況等）を抽出した。また、指定日の情報を独立行政法人医薬基盤研究所のホームページから抽出した。

次に、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）のウェブサイトにある”Rare disease (orphan) designations”のページにおいて、日本で希少疾病用医薬品指定された品目をキーワード検索し、その品目が同効能・効果でオーファン指定を受けていることが確認できた場合、その品目の指定時の開発状況に関する情報を抽出した。抽出された日欧での開発状況に関する情報について、比較考察を行った。

## 2. 日本での希少疾病用医薬品の指定タイミングの時期別分析

前年度の研究で実施した希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査結果（日本で希少疾病用医薬品の指定を受け、2001年4月から2013年12月の間に製造販売承認を受けた新医薬品（新有効成分含有医薬品及び効能追加等の承認で再審査期間が付された医薬品））を用いて、日本での希少疾病用医薬品指定のタイミングを制度施行時から5年間ごとに時期別に集計し、その影響を分析した。

## 3. 希少疾病用医薬品に対する先発権保護に関する国際比較

欧州及び米国における希少疾病用医薬品の先発権の保護に関する規定について、関連する規制文書及び文献を調査し情報を整理するとともに、日本の規定との比較を行った。

## 4. 希少疾病用医薬品の開発促進策に関する企業ヒアリング

希少疾病用医薬品の開発について豊富な経験を有する製薬企業(2社)に協力いただき、患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品を含めた希少疾病用医薬品の開発を促進させるために必要と考えられる措置及びその運用について意見を聴取した。これを基に、今後の開発促進策のあり方について考察した。

## C. 研究結果

### 1. 日本と欧州における希少疾病用医薬品指定を受けた時点での開発状況の比較

2014年5月までに我が国で希少疾病用医薬品の指定を受けた品目は156品目（予定される効能・効果数：173）であった。その156品目のうち、欧州においても同効能・効果で希少疾病用医薬品の指定を受けていることが

確認できた品目は63品目（予定される効能・効果数：日本65、欧州81）であった。

希少疾病用医薬品の指定時の開発状況に関する情報について、日本では開発のフェーズにまで言及している品目が多かったのに対し、欧州ではいくつかの定型的な表現

（“completed”, “ongoing”等）で記載されており、公開されている情報量が日欧で異なっていた。そこで、日本における開発状況に関する情報を、欧州での定型的な表現に当てはめ、再分類した上で両者の比較を行った。その結果、希少疾病用医薬品の指定の時点で、計画中也含めて臨床試験に何らかの形で着手している割合（“planned”, “ongoing”, “completed”の合計が全体に占める割合）は、日欧でそれぞれ79%、84%であった（図1）。

希少疾病用医薬品の指定日について日欧で比較を行ったところ、日本と比較してより早い時期に欧州で希少疾病用医薬品の指定を受けている品目が多かった（図2）。

### 2. 日本での希少疾病用医薬品の指定タイミングの時期別分析

日本での希少疾病用医薬品指定のタイミングを制度施行時から5年間ごとに時期別に集計した結果を図3に示す。制度施行時（93年）は、当時開発途中にあった品目を一括して指定していることから除外して考えると、98年4月からの5年間における指定品目に比べ、2003年4月からの5年間及び2008年4月からの5年間における指定品目では、指定時における当該品目の開発段階が後期化しているように見える。しかし、臨床開発の後期段階になって、「未承認薬使用問題検討会議」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下まとめて「未承認薬検討会議等」という）での検討を経て、国から開発要請が行われた品目が増加しており、指定時における開発段階が後期化しているかどうかについて結論付けることは難しい。

### 3. 希少疾病用医薬品に対する先発権保護に関する国際比較

#### (1) 欧州

欧州では、欧州指令 2001/83/EC (2004/27/EC による改正後) 第 10 条に基づき、新薬(新有効成分)に対して、承認後 8 年のデータ保護期間(この期間は先発医薬品のデータを参照した後発医薬品の承認申請ができない)、その後 2 年の市場独占期間(この期間はたとえ承認を得ても後発医薬品の販売ができない)が与えられる。この他、最初の承認後 8 年以内に臨床上的有益性を伴う新規の効能が承認された場合は、1 回に限り、市場独占期間が 1 年延長される。<sup>1)</sup>

希少疾病用医薬品については、欧州規則 141/2000 第 8 条に基づき、承認後 10 年の市場独占期間が与えられる<sup>2)</sup>。通常の新薬の場合との違いは、この 10 年間はデータ保護期間である(後発医薬品等の承認申請ができない)ということと、保護の対象が有効成分が同一の後発医薬品に加え、当該希少疾病用医薬品と類似した成分の医薬品(同種同効薬)にも及ぶことである。ただし、この規定は、当該希少疾病用医薬品が市場独占期間の維持を正当化できないほど利益をもたらすとみなされる場合には 6 年間に短縮される。また、当該希少疾病用医薬品が十分量供給されていない場合や、2 番手の同種同効薬の方がより安全又は有効性、あるいは他の面で臨床的に優れていることが示された場合はこの限りではないとされている。

#### (2) 米国

米国では、連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C 法) 第 355 条に基づき、新薬(新有効成分)に対して、承認後 5 年のデータ保護期間が設定される。この間、米国食品医薬品局(US Food and Drug Administration: FDA)は、先発医薬品のデータを参照した後発医薬品の承認申請(ANDA: Abbreviated

New Drug Application)を受理することはできない(ただし規定の証明書が添付されている場合は 4 年後に申請受理できる)[FD&C 法第 355 条 (c)(3)(E)(ii) 及び(j)(5)(F)(ii)]。また、既承認医薬品の用途を拡大するために新たな臨床試験(生物学的同等性試験は含まない)の結果を提出した申請者には、用途拡大に係る承認後 3 年の市場独占期間が与えられる。この間、FDA は後発医薬品に係る当該用途拡大の承認申請を受理はできるが承認はできない[FD&C 法第 355 条 (c)(3)(E)(iii) 及び(j)(5)(F)(iii)]。

希少疾病用医薬品については、FD&C 法第 360cc 条に基づき、承認後 7 年の市場独占期間が与えられる。この間は、後発医薬品は承認されない。

### 4. 希少疾病用医薬品の開発促進策に関する企業ヒアリング

企業からのヒアリング結果のまとめを別表 1 に示した。企業規模の違い(A 社: 中小規模企業、B 社: 大規模企業(外資系))を反映したのか、開発助成金、治験相談・承認審査手数料の減額などの措置に対する考え方には相違がみられたが、患者登録システムの重要性、市販後安全対策システムの工夫の必要性を指摘する意見は両社から得られた。

### D. 考察

患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を推進するために、主として制度的側面からの検討を行うことを目的とし、日本及び欧州における希少疾病用医薬品の指定状況に関する比較、希少疾病用医薬品指定のインセンティブ(特に先発権保護のあり方)の調査及び国際比較、希少疾病用医薬品の開発促進策に関する企業関係者からの情報収集等を行い、今後の方策について検討した。

日本と欧州における希少疾病用医薬品指定を受けた時点での開発状況の比較については、両国（地域）間で公表されている開発状況に関する情報の詳しさに違いがあり、必ずしも十分な比較を行うことができなかった。日欧の双方で希少疾病用医薬品に指定された医薬品の指定日を比較したところ、日本に先立ち欧州で指定を受けている品目が多かったが、これには各々の国（地域）での開発着手タイミングの違いも影響しているものと考えた。これらの結果を踏まえると、我が国においては、特にオーファンドラッグについてその開発着手のタイミングに遅れがあることが推測され、今後、希少疾病用医薬品の開発をさらに推進するためのさらなる環境の整備が必要と考えられる。

前年度のアンケート調査結果に基づく日本での希少疾病用医薬品の指定タイミングの分析については、近年、より開発段階が進んだ状況で希少疾病用医薬品として指定される医薬品が増加しているように見える。しかし、第 相試験の途中段階や承認申請が間近なタイミングにおいて、未承認薬検討会議等における検討結果を踏まえて国から開発要請が行われた医薬品もあり、この傾向について明確に結論付けることは難しい。しかしながら、いずれにしても開発のより早期段階において希少疾病用医薬品に指定されることになれば、種々の開発促進策の恩恵を享受する機会が増大するのは事実である。

なお、希少疾病用医薬品の指定基準については、医薬品医療機器法第 77 条の 2 において、(1) その用途に係る対象者の数が本邦において厚生労働省令で定める人数（注：5 万人）に達しないこと、(2) 申請に係る医薬品等につき製造販売の承認が与えられるとしたならば、その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなる物であることの 2 点が定められており、ここではいわゆる「開発の可能性」に関する直接の言及はない。希少疾病用

医薬品の指定制度が薬事法に盛り込まれてから 20 年余が経過し、この間、新薬の開発戦略そのものにも大きな変化が生じている。規制当局側における希少疾病用医薬品指定に係るリソース配分とのバランスも考慮に入れた上で、その効果（希少疾病用医薬品の開発）の最大化といった観点から、国際的な動向も視野に入れながら、基準又はその運用について見直しを検討すべき時期に来ているとも考えられる。

企業ヒアリング及び前年度のアンケート調査の結果からは、希少疾病用医薬品に対する経済的インセンティブ（開発助成金、相談・審査手数料の減額など）に対する考え方には企業規模により差があるように見えた。このため、欧州のように、企業規模を考慮に入れた開発促進策を検討してもよいかもしれない。また、特に患者数が少ない希少疾病用医薬品については、患者登録（レジストリ）システムの整備が、臨床試験における被験者の確保のみならず、病態そのものの解明や患者の診断・特定、医薬品が市販された後の患者モニターなど、様々な場面で有益であると考えられる。

希少疾病用医薬品に対する先発権保護については、欧州及び米国においても、日本と同様に、通常の新薬よりも長期の先発権保護期間が設定されている。特に欧州では、先発権の対象が同種同効薬にも及ぶことが特徴的である。また、我が国では「再審査期間」（市販後の副作用調査期間）が先発権の保護期間の役割を果たしているのに対して、欧州及び米国では、各々欧州レベルの指令・規則及び法律において明確な先発権の保護期間が設定されていることが違いといえる。

## E . 結論

患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の開発を推進していくためには、これらの医薬品についてその開発着手のタイミングを早めていくことが必要であり、そのためには現行の開発促進策やその運用について、例えば対象患者数や開発企業の規模等に応じたメリハリをつけていくことが有効と考えられる。併せて、このような疾病に対する患者登録(レジストリ)システムの確立及び維持管理の重要性も指摘したい。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表

1. 成川衛 . 希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査に基づくその開発促進策に関する検討 . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015; 46(1): 60-65.

## H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

### ( 参考資料 )

- 1) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 2) Regulation (EC) No.141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products.

