

## 日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状と問題点に関する研究

浅田 隆太

岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター 准教授

私は、希少疾病用医薬品の指定制度と、それに関する問題点を明らかにしようということで研究を開始しております。

## 【ポスター1】

まず最初に、研究の背景ですが、既にご存じの方も多いかと思いますが、希少疾病用医薬品の指定基準は、日本においては3つ、決められています。対象患者数、医療上の必要性、開発の可能性です。

対象患者数というのは、基本的に患者数が5万人未満か、もしくは5万人を超えていたとしても、指定難病に指定されている難病であれば指定される可能性があるというところで

す。二つ目の医療上の必要性ですが、難病など重篤な疾患を対象とするとともに、特に医療上の必要性が高いと言われているものです。医療上の必要性が高いというものにどのような条件を当てはめているかといいますと、代替する適切な医薬品・医療機器または治療法がないとか、既存の医薬品・医療機器と比較して著しく高い有効性または安全性が期待される、ということが書かれております。

また、日本の指定制度の一つの問題点とも言われているのが開発の可能性です。実は、欧米でもオーファンの指定制度があるのですが、開発の可能性というものがあるのは日本だけです。開発の可能性は何かといいますと、対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められることです。ただこれを文字上だけを読みますと、作用機序的にこれは効きそうだということであれば指定されそうな感じはするのですが、ポスターの下部に示したように、厚生労働省のホームページの中で「例えば」という形で、「海外において既に承認がなされていること、臨床研究などにより既に十分なデータが存在する場合等を除き、第I相試験の後半、第II相の前半の段階で、それまでの非臨床・臨床のデータをもとに開発の可能性を説明することが望ましい」と例が書かれており、実際のところ、臨床の段階に入っていない限りほとんど指定されることはないという現状になっております。

## ポスター1

研究の背景

希少疾病用医薬品の指定基準

(1)対象者数  
当該医薬品の用途に係る対象者の数が、本邦において5万人未満であること。ただし、その用途が指定難病の場合は、難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)第5条第1項に規定する人数(人口のおおむね千分の一程度)までの対象者数の範囲とする。

(2)医療上の必要性  
難病など重篤な疾患を対象とするとともに、次のいずれかに該当するなど、特に医療上の必要性が高いものであること。  
・ 代替する適切な医薬品・医療機器又は治療法がないこと。  
・ 既存の医薬品・医療機器と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。

(3)開発の可能性  
対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。  
・ 例えば、希少疾病用医薬品の指定申請に際しては、海外において既に承認がなされていること、臨床研究などにより既に十分なデータが存在する場合等を除き、臨床試験第I相の後半、第II相の前半の段階で、それまでの非臨床・臨床のデータをもとに開発の可能性を説明することが望ましい。

1

【ポスター2】

この3つの要件を満たして厚生労働省に申請すると指定を受けることができるのですが、指定を受けたものに関して、メリットとといいますか、支援措置としてどういうものがあるのかというのが、2つ目のポスターになります。

(1) から (5) にお示ししたのですが、助成金の交付とか、指導・助言、税制措置。こちらに関しては、申請をする前までに受けられるものになります。

その後、優先審査です。これは審査の段階になりますが、他の医薬品に優

先して承認審査がなされるということと、手数料が減額されるということがあります。実際のところ、PMDAの審査は大体12ヵ月くらいが通常品目ですが、この優先審査になりますと9ヵ月で審査がされるという形になっております。もう一つ、再審査期間の延長というものがありまして、希少疾病用医薬品に指定された場合は、再審査期間が医薬品では最長10年間に延長される形になっております。こちらに関しても、通常の新有効成分含有医薬品ですと8年間の再審査期間が付きますが、約2年間ほど期間が伸びます。この再審査期間が延長すると何がいいかと言いますと、再審査期間中はいわゆるジェネリックを出すことができませんので、独占的に売ることができる期間になっております。それが2年間伸びます。

このような形で、指定基準と支援措置があるのですが、先ほど、開発の可能性でもお話ししたように、臨床段階に移らないとなかなかいけないということと、結構、臨床の後期にならないといけない現状があります。この (1) から (3) は開発段階で受けることができるものですので、指定されるのが遅くなればなるほど、この (1) から (3) のところは受けられるのが短くなっていったり、実際には受けられなかったりということになっております。

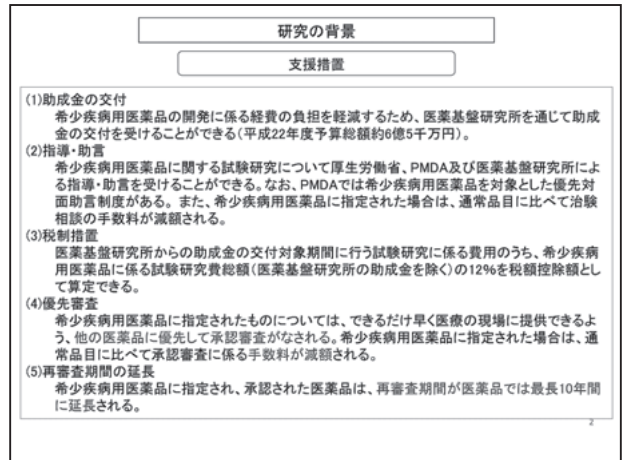
【ポスター3】

このような背景があって「研究の背景・目的」となります。

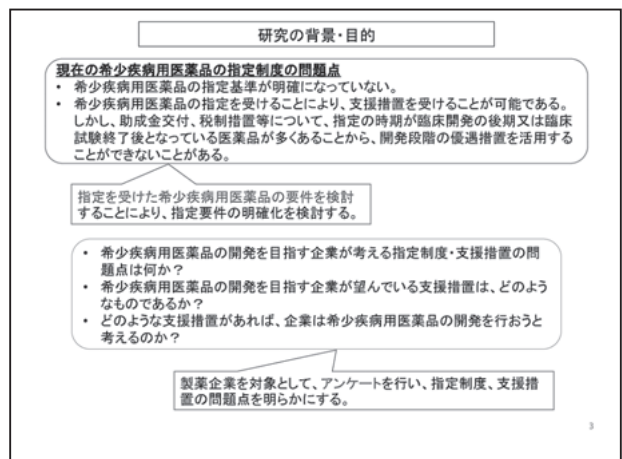
この希少疾病用医薬品の指定基準とか支援措置にどんな問題点があるかということを考えますと、ここでもお示したように、結構、書かれ方が曖昧になっており、指定基準が明確になっていない。これがまず一つ目の問題点です。

二つ目としては、先ほどもお話ししたように、希少疾病用医薬品の指定を受けることによって支援措置を

ポスター 2



ポスター 3



受けることは可能なのですが、実際には、指定の時期が臨床開発の後期または臨床試験が終了している時期であることが多くて、助成金の交付、税制措置等を活用することができていないという問題点があります。

実際に、そのような問題点はどの程度起こっているのかということ、実際に希少疾病用医薬品として指定を受けたものをもとに検討しようというのが、まず一つ目の研究になっております。

二つ目に関しては、この支援措置とか指定基準というのは、やはり希少疾病用医薬品を開発する企業のためにありますので、そもそもその問題点を企業自体がどのように考えているのか。企業が考える指定制度、支援措置の問題点とか、あとは開発を行う上で、どのような支援措置などがあればいいか、どのような措置があれば企業が開発を行おうとするかということ、実際に製薬企業を対象にアンケートをして、指定制度、支援措置の問題点を明らかにすることを実施したいと考えて、アンケートを実施しました。

少し戻りますが、先ほどもお話ししたように、希少疾病用医薬品は5万人未満ということになっておりますので、実際に医薬品として開発されたとしても、対象患者数が少ないというところで、企業としてはあまり利益を得ることができないため、どうしても開発が後回しにされるところがあります。ですので、そういう中で支援措置として何か魅力的なことがない限り、なかなか積極的に開発はできないのではないかとということで、その辺りの見直しが必要ではないかと考えて、この研究に取り組んでおります。

#### 【ポスター4】

まず、前半のほうの、実際に指定された品目の調査を行いました。

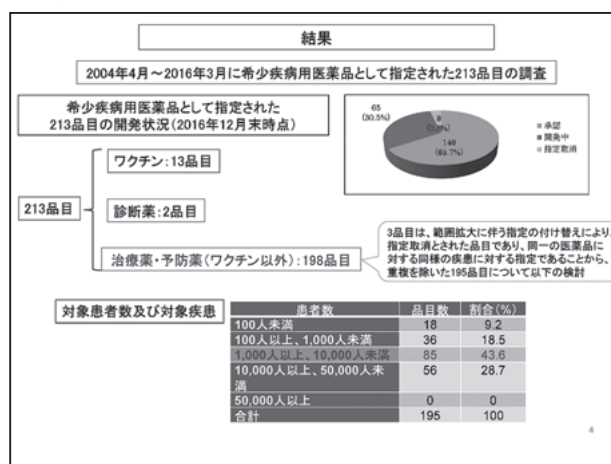
2004年4月から2016年3月に希少疾病用医薬品として指定された213品目を調査しております。そのうち、もう承認を受けているものは、大体6割か7割ぐらいの140品目、開発中のものが30%ぐらい、あと、指定自体が取り消されて開発も中止されているのが8品目の3.8%ぐらいになっております。

また、この213品目をもう少し分け

ますと、ワクチンと言われているものが13品目、診断薬と言われているものが2品目、それ以外、一般的に使われている医薬品と言われているものが198品目ありまして、その中の3品目に関しては効能効果のところの名前が変わったり範囲の拡大とかを行っており、実質的に同じものに対しての指定になり重複しておりますので、195品目を対象に、この後の調査をしております。

対象患者数は5万人未満ということだったのですが、どれぐらいの対象患者数のものが多く指定されているかですが、1,000人以上1万人未満、1万人以上5万人未満が、大体6割から7割を占めておりました。これは恐らく、患者数が希少疾病の中でも比較的多いところは開発が行われているということなのかなと考えられます。

ポスター 4



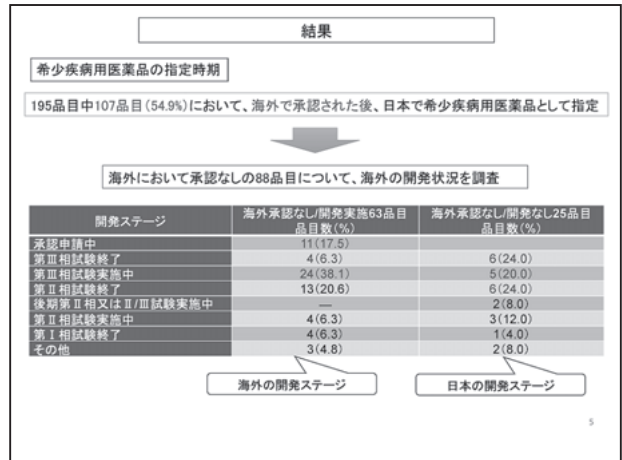
【ポスター5】

また、希少疾病用医薬品の指定時期ですが、195品目のうちの107品目、半分以上はもう海外で承認されています。ですので、海外において承認されているという条件を満たした上で、指定されているのがほとんどでした。

それ以外の、海外において承認なしの88品目について、どの段階で指定されているのかを見えます。海外の状況として、海外でそもそも開発がなされていないものと、海外でも開発がなされているもの、それぞれが25品目、63品目あり、それぞれステージがどの段階で指定されているかについては、この表の上に行けば行くほど開発の後期になるのですが、どちらにしても、開発の後期の段階になっていなければ指定されていないという現状がありました。

海外で承認がなく、開発がなしのところに関しては、ここにも示したように、数が少ないのであまりものを言うことはできないのですが、第Ⅲ相試験が終了していたりとか、既に第Ⅲ相試験が廃止しているような状況で指定されている状況になっております。

ポスター 5

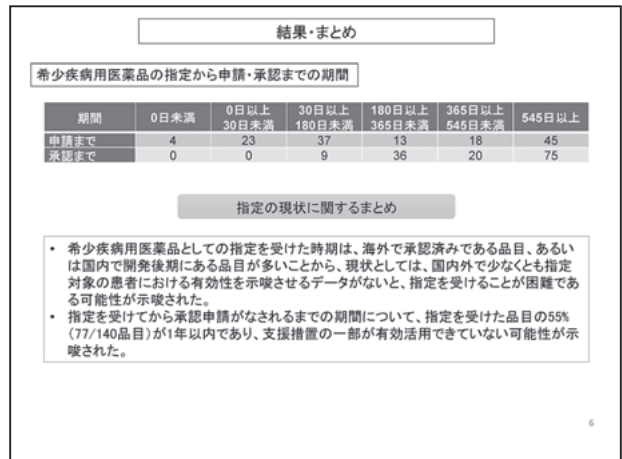


【ポスター6】

また、希少疾病用医薬品の指定から申請・承認までの時期ですが、ほとんどが1年未満。承認まで入れますと、先ほどの通り9ヵ月くらいの審査期間が入ってきますので、その分延びている形になります。

ここでこの部分までをまとめますと、後期に受けるものが多いということと、ここに掲げましたように、指定を受けてから承認申請がなされるまでの期間が、指定を受けていた品目の55%が1年以内ということで、あまり支援措置が受けられていない現状が改めて浮き彫りになったのではないかと考えております。

ポスター 6



【ポスター7】

アンケートを実施させていただいた結果を、次にお話しさせていただきます。

日本に本社・支社が存在する製薬企業109社を対象に実施させていただきました。アンケートの回収率は大体40%ぐらいになっております。その43社のうちで、開発自体には興

味があるというところは、ほとんどの42社です。また、その中で実際に支援措置を利用したことがあるか、ないかということをお聞きすると、27社のうち24社利用していて、その中で一番多かったのはPMDAによる指導・助言という結果になっております。

【ポスター8】

また、アンケートはいろいろな項目を聞いているのですが、その中から幾つか挙げます。

まず、指定申請を行うことはメリットを感じるかということをお聞きしました。指定申請をしたことがある28社のうちの100%、つまり指定申請をしたことがある会社全てが、メリットがあると感じている。一方、指定申請なしというところに関しても、12社、80%がメリットがあるのではないかと感じているということになっております。

指定申請というもののメリットとして何を考えるかということで、支援措置とかその辺りの項目を見てみます

と、優先審査とか再審査期間の延長というのを、ほとんどの企業が選んでいた。それ以外にはPMDAによる指導・助言が多かったという結果になっております。

一方、支援措置を利用しなかった理由は何ですかということですが、5社はメリットを感じなかった、あと、指定時期の問題で利用できなかったということも何社か答えているという状況になっております。

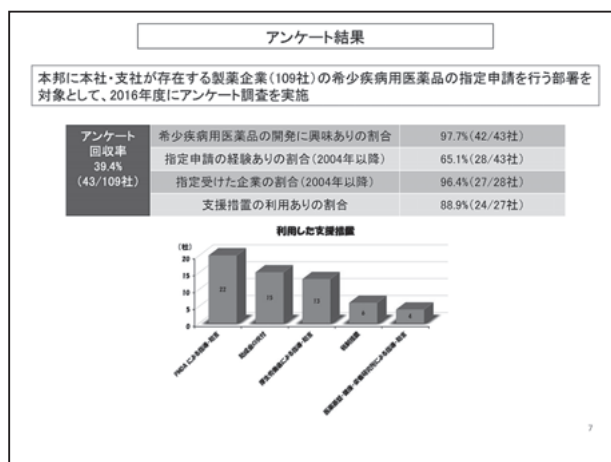
【ポスター9】

最後に、指定基準に問題があると感じるかどうかということですが、指定申請したところに関しては「あり」というのが80%。一方、指定申請したことがないところに関しては「問題なし」と答えることが多かったということで、指定申請を行ったことがあるかないかで、逆転するような現象が見られております。

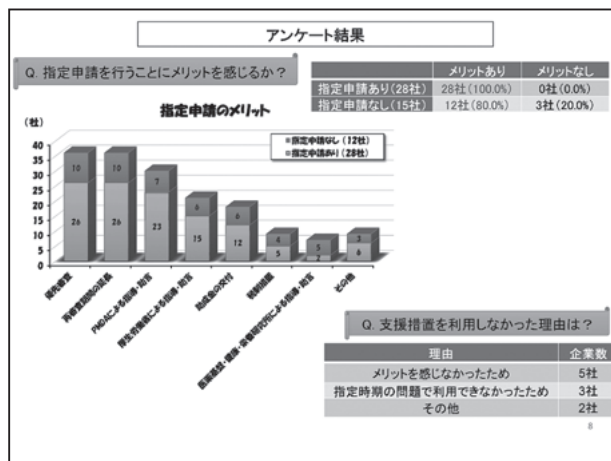
また、対象患者数、必要性、開発の可能性、それぞれについて、指定申請あり・なしで、問題ありというのは、ここに記載させていただいております。

最後にまとめですが、この二つを通して、指定申請のメリットとして、再審査期間の延長、優先審査、PMDAの指導・助言を選んだ企業が多く見られました。また、指定基準の問題

ポスター7



ポスター8



点として、指定基準が明確でないことを問題視している企業も多く、また、指定基準における医療上の必要性、開発の可能性も多く見られました。

いろいろなアンケートの中で多く見られたのは、ウルトラオーファンと言われている、いわゆる100人未満に当たるような、すぐく患者数が少ないところに対する特別な支援の必要性とか、製造・販売後の支援措置の必要性とか、指定の該当性に関するPMDAの相談枠の創設とか、薬価の不確実性に関する問題点の指摘が多くありました。

この結果を踏まえて、今、一番、やれる可能性が高いところとして、PMDAの相談枠の中で、希少疾病用医薬品の指定の該当性に関する枠を設けてもらえないかという話を始めたところです。

ポスター 9

アンケート結果			
Q 指定基準に問題があると感じるか？	問題あり		問題なし
	指定申請あり(28社)	23社(82.1%)	5社(17.9%)
	指定申請なし(15社)	5社(33.3%)	10社(66.7%)
	指定申請あり(28社)	指定申請なし(15社)	
対象者数	12社(42.9%)	2社(15.4%)	
主な意見	「ある疾患の特定の集団(例:初発/初回治療又は再発・難治、バイオマーカーで規定、サブタイプ等)のみを対象に指定される場合、その判断基準が明確でない」という意見が多く見られた。		
必要性	16社(53.6%)	4社(30.8%)	
主な意見	要件「既存の医薬品・医療機器と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待」について、基準が明確ではない、当該要件が指定のハードルを高めている、指定時期を遅らせているとの意見が多く見られた。		
開発の可能性	14社(50.0%)	2社(15.4%)	
主な意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>指定時期(判断基準並び判断時期)の改善を要望する意見が多く見られた。</li> <li>指定の基準が明確になっていないとの意見も多く見られた。</li> </ul>		
<b>まとめ</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>指定申請のメリットとして「再審査期間の延長」、「優先審査」、「PMDAによる指導・助言」を選んだ企業が多かった。</li> <li>指定基準の問題点として、指定基準が明確でないことを問題視している企業も多く、また、指定基準における「医療上の必要性」及び「開発の可能性」により、臨床開発早期における指定や支援措置の利用を困難にしていると感じている企業も多く見られた。</li> <li>ウルトラオーファンに対する特別な指定基準の必要性、製造販売承認後の支援措置の必要性、指定の該当性に関するPMDAの相談枠の創設、薬価の不確実性に関する問題等の指摘が多くあった。</li> </ul>			

## 質疑応答

**会場：** 本邦に本社・支社が存在するということですがけれども、日本の企業と外資とで、何か考え方が違っていたりとかということはありませんでしょうか。

**浅田：** 今回、お示ししなかったのですが、アンケートでは、まず最初に外資・内資を、あともう一つは会社の規模として従業員数も調べて、そこを比べてみたのですが、実際の内資・外資に関しては、特に大きな変わる要素がなかったというのが現状です。むしろ最近ですと、外資のほうがオーファンの部門を作ったりして、積極的にやっている傾向があったかなと思います。実は、違いではないのですが、外資のほうが回答率は良かったというのが現状です。

**座長：** 難病の患者さんを救うための医薬品の開発という観点からいきますと、非常に重要なテーマであり、先生には今後、ますます研究を深めていただきたいと思います。