

博士学位論文

近年日本で承認された希少疾病用医薬品の
ドラッグラグ及び指定ラグの分析

2017 年 3 月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

大寺 房子

目次

1	要旨	1
2	序論	4
3	方法	7
3.1	調査対象品目の選定	7
3.2	情報の収集源及び収集方法	8
3.3	調査・分析方法	10
3.3.1	日米欧（EU）における指定及び承認の取得状況の比較	10
3.3.2	ドラッグラグ及び指定ラグの算出	10
3.3.3	ドラッグラグ及び指定ラグの層別解析	11
3.3.4	承認申請から承認取得までに要した期間の比較	11
3.3.5	指定取得から承認申請までに要した期間の比較	11
4	結果	12
4.1	調査対象品目	12
4.1.1	調査対象品目の概要	12
4.2	日米欧（EU）における指定及び承認の取得状況	17
4.2.1	日米欧（EU）において最初に指定又は承認された品目数の比較	17
4.2.2	日本と海外（米国及び EU）の承認順序に基づく分類	18
4.2.3	小括	21
4.3	ドラッグラグ	22
4.3.1	ドラッグラグの算出	22
4.3.2	ドラッグラグの層別解析（検討会及び NME 該当性）	23
4.3.3	ドラッグラグの承認年度別推移及び既存報告との参考比較 ..	25
4.3.4	小括	27
4.4	指定ラグ	29
4.4.1	指定ラグの算出	29
4.4.2	指定ラグの層別解析（検討会及び NME 該当性）	30
4.4.3	指定ラグとドラッグラグの大きさの比較	30
4.4.4	小括	31
4.5	ドラッグラグ及び指定ラグの要因	33
4.5.1	承認申請から承認取得までに要した期間の比較	33
4.5.2	指定取得から承認申請までに要した期間の比較	33
4.5.3	日本における指定審査の流れ	34
4.5.4	日本の指定取得時点での海外承認取得状況	35
4.5.5	小括	36
5	考察	37
5.1	提言1（指定要件の緩和）	37
5.1.1	指定取得数及び指定取得時期に対する日米欧（EU）の比較	

.....	37
5.1.2 指定要件に対する日米欧（EU）の比較.....	38
5.1.3 指定要件の及ぼす影響	39
5.1.4 指定要件の緩和	39
5.2 提言2（指定取得によるインセンティブの見直し）	40
5.2.1 既存のインセンティブ	40
5.2.2 インセンティブの見直し	41
5.3 小括	42
6 総括	44
7 引用文献	46
8 謝辞	49

1 要旨

本研究の目的は、日本における希少疾病用医薬品の開発が米国及び EU に比してどのような状況にあるかを把握し、日本における希少疾病用医薬品の開発をより一層促進するための要素を考察することである。この目的のために、以下の調査・分析等を行った。2010 年から 2014 年の 5 年間に日本で製造販売承認された希少疾病用医薬品について、①米国又は EU からのドラッグラグ（米国又は EU で製造販売承認された日と日本での同承認日の日数差）及び②指定ラグ（米国又は EU で希少疾病用医薬品として指定された日と日本での同指定日の日数差）、並びに③日米欧（EU）で最初に希少疾病用医薬品への指定又は製造販売承認を受けた品目の割合を比較し、さらに④これらの結果を受けて、その原因等を検討した。

対象期間中に製造販売承認（以下、「承認」という）された希少疾病用医薬品 68 品目（新有効成分含有医薬品 45 品目、新効能医薬品 22 品目及び新投与経路医薬品 1 品目）を調査対象とした。その結果、日本で承認された希少疾病用医薬品は米国及び EU で承認後に承認されている例が 71%と多かったため、同医薬品の開発の多くは米国及び EU の後追いであることが明らかになった。また、日本のみで承認された品目が 24%存在していた。

米国又は EU で最初に承認された品目におけるドラッグラグ中央値は、それぞれの地域から 50.0 か月及び 34.8 か月であった。日本のドラッグラグ問題が解消されつつある状況において、希少疾病用医薬品については、ドラッグラグが大きいことが明らかとなった。

ドラッグラグが生じる要因の 1 つとして、その開発が製薬企業の自発的なものであるかどうかに着目し、調査対象品目が未承認薬使用問題検討会議又は小児薬物療法検討会議で検討品目に取り上げられた品目、あるいは医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で開発要請又は開発企業の募集がなされた品目（以下、「検討会品目」という）に該当するかどうかを調査した。検討会品目は、海外では既承認であるが日本では未承認のため長らく使用できなかった医薬品を日本でもできるだけ早く使用できるようにするために、厚生労働省から製薬企業に対して開発要請又は開発企業の募集がなされたものである。よって、検討会品目でないもの（以下、「非検討会品目」という）は、製薬企業が自発的に開発を進めたものと考えられた。上述の米国又は

EU で最初に承認された 48 品目のドラッグラグについて、検討会品目と非検討会品目で層別解析を行ったところ、非検討会品目（21 品目）のドラッグラグの中央値は、米国 25.1 か月（層別前 50.0 か月）及び EU 20.4 か月（同 34.8 か月）であったことから、企業が自発的に開発した品目のドラッグラグの期間はそれ以外と比べ短いことが明らかになった。

希少疾病用医薬品への指定（以下、「指定」という）に関し、本研究では指定ラグを「米国又は EU で希少疾病用医薬品として指定された日と日本での同指定日の差」としている。その理由は、指定ラグには製薬企業による指定申請ラグ（指定を得るため指定申請を行った日の日数差）及び指定審査ラグ（希少疾病指定の審査に要した日数差）も含まれるが、日本では指定申請日に関する情報は開示されておらず、また指定審査期間は品目により異なるためである。このため、入手可能である指定日の情報を用いて指定ラグを検討した。その結果、68 品目中で米国より遅れて指定（EU での指定時期は勘案しない）された 42 品目の指定ラグ（括弧内は非検討会品目でのラグ）の中央値は 63.8(30.6) か月であった。一方、EU より遅れて指定（米国での指定時期は勘案しない）された 26 品目の指定ラグ中央値は 46.7（30.0）か月であった。また、新有効成分含有医薬品の指定ラグ（中央値で米国 65.0 か月及び EU 48.1 か月）は、新有効成分含有医薬品以外（同米国 49.4 か月及び EU 32.3 か月）の場合と比べ 16 か月の差があった。

日米欧（EU）の全てで希少疾病用医薬品として承認された品目のうち、指定日、製造販売承認申請日及び同承認日の情報が比較可能であった 19 品目について、承認審査に要した期間（承認申請日と承認日から算出）の中央値を比較した。その結果、米国における期間が最も短いですが、日本の承認審査期間は米国及び EU と大きく異ならなかった（日本 9.2 か月、米国 6.1 か月及び EU 14.6 か月）。また、指定取得から承認申請までに要した期間（中央値）を比較した結果、日本（14.9 か月）は EU（27.0 か月）及び米国（25.1 か月）に比べ、10 か月以上短いことが明らかになった。これにより、日本での希少疾病用医薬品の開発総時間が米国及び EU に比べ短い可能性又は指定取得時期が米国及び EU に比べ医薬品開発の後期である可能性が示唆された。また、米国又は EU で最初に承認された品目（48 品目）中の非検討会品目（21 品目）の約半数は、日本での指定取得時点では既に海外で承認済みであった。

以上の結果から、日本の希少疾病用医薬品におけるドラッグラグ及

び指定ラグは、製薬企業による開発着手及び指定申請が遅いことに起因する可能性があると考えられた。

各種検討会の活動により、それまで日本で使用できなかった医薬品が使用可能となっただけではあるが、既にドラッグラグが生じている品目の開発促進のみならず、新たなドラッグラグを生じさせないことが、治療薬への早期アクセスのために必要である。

ドラッグラグの解消及び新たなドラッグラグの発生抑制には、製薬企業による希少疾病用医薬品の自発的開発を進めることが必要と考える。製薬企業による開発着手及び指定申請が遅いことの要因の 1 つとして、以下の問題があると考えた。現行の希少疾病用医薬品の指定要件 3 つのうち、既存薬が存在する場合にはそれらとの比較を求める「(特に高い) 医療上の必要性」及び日本独自の要件である「開発の可能性」により、日本における指定取得数及び指定申請時期・指定取得時期が制限されていると考えられること、また、インセンティブの 1 つである開発費用助成金についてその交付方法等の柔軟性が低いこと等である。このため、指定要件の緩和及びインセンティブの見直しを提言した。

指定件数の増加及び指定の早期化、並びにインセンティブの見直しの実現すれば、指定取得によるインセンティブを製薬企業が一層活用しやすくなる。また、指定を取得する前であっても、これらのインセンティブを将来的に活用する前提で開発計画及び事業計画を立案することができる。これらにより、製薬企業の開発意欲をより高めることができれば、製薬企業による早期の開発着手や積極的な投資判断の一助となり、日本における開発着手及び指定申請の遅れの解消に繋がると考える。今後日本における開発着手及び指定申請の遅れの解消、並びにさらなる開発促進に向けて、既存の指定制度や助成制度の運用方法、インセンティブの見直し等の検討が行われることが強く望まれる。

2 序論

希少疾病は、米国において患者数が20万人未満の希少な疾患と定義され、7,000種あると言われている¹⁾。その病因が未だに不明であり有効な治療方法のないものが多く存在する。患者数が少なく臨床試験実施に必要な数の患者を集めることが容易ではないこと、診断方法や有効性の評価指標が確立していないこと等から、希少疾病に対する医薬品の研究開発は成功の先行きが見えにくいと考えられる。さらに、長い時間と多額の経費をかけて上市してもその新医薬品を使用する患者数は少ないため、開発コストの回収が難しいあるいは市場の予見性が低い等の判断から、製薬企業による積極的な研究開発が見込めないケースが多いと考えられる。治療薬が存在しないあるいは既存の医薬品では望む治療効果が得られない患者を治療するためには、こういった希少疾病に対する治療方法の研究開発を促進していくことが重要である。

日米欧（EU）を含む複数の国では、希少疾病用医薬品の指定制度が導入されている（表2-1）。同一ではないが類似点のある制度であり、経済的及び薬事的なインセンティブにより希少疾病用医薬品の研究開発促進が図られている²⁾。

また、日本においては近年、厚生労働科学研究の1つとして、患者数が国内で1,000例以下と特に少ない希少疾病用医薬品の開発推進を図るため、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するために留意すべき事項等を纏めたガイダンスが作成され、個々の医薬品の置かれた状況も考慮した柔軟かつ適切な臨床開発が行われていくべきと提言されている³⁾。

表 2-1 日米欧（EU）における希少疾病用医薬品制度概要の比較
（文献 18 の表を改変）

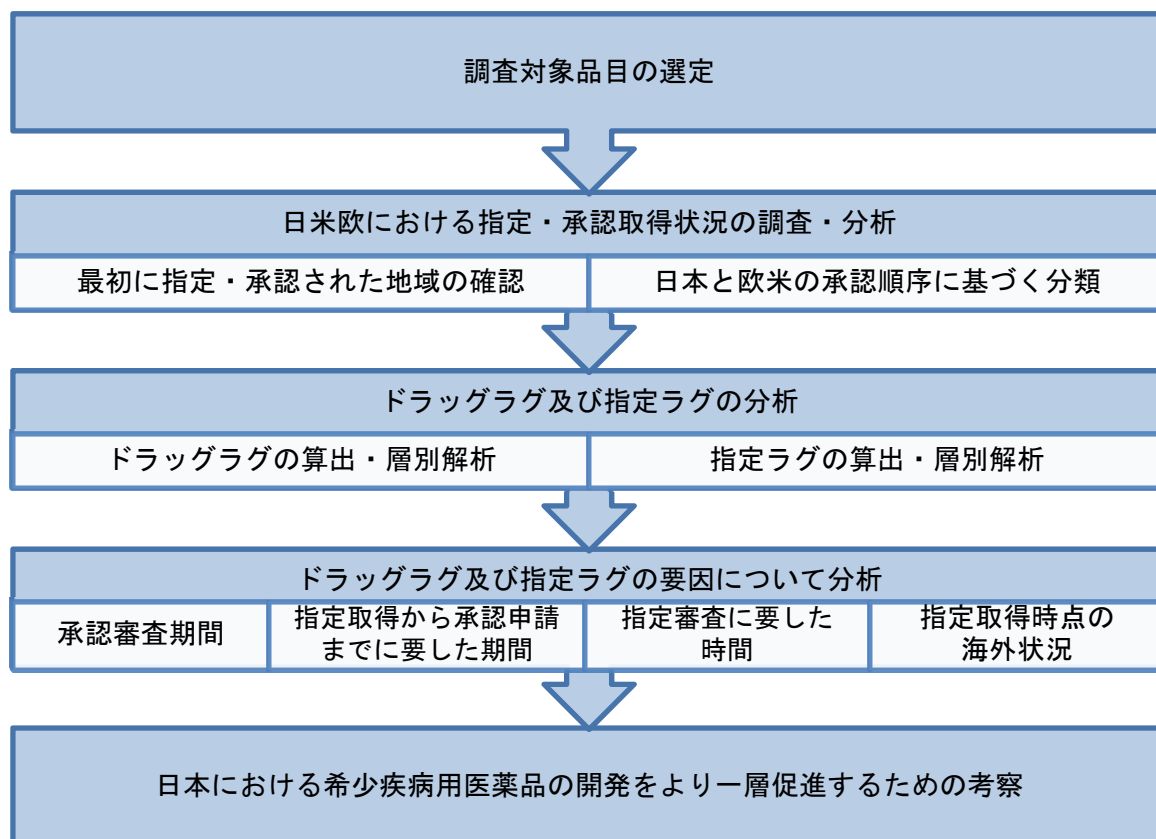
	日本	米国	EU
導入時期	1993年	1983年	2000年
対象 患者数	<ul style="list-style-type: none"> ● 5万人未満 ● その用途が指定難病の場合は人口のおおむね千分の一程度まで 	20万人未満	5人／1万人以下
指定要件	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者数 ● 医療上の必要性 ● 開発の可能性 	患者数（あるいは、開発経費が回収できない場合）	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者数（あるいは、開発経費が回収できない場合） ● 疾患の重篤性 ● 医療上の必要性
データ 保護期間	10年（再審査期間）	7年	10年（小児効能では＋2年）
開発費用 助成	最大、試験研究の直接費の1/2の助成（最長3年）	<ul style="list-style-type: none"> ● 第Ⅰ相試験；年間最大25万ドル（最長3年）、 ● 第Ⅱ、第Ⅲ相試験；年間最大50万ドル（最長4年） 	事前審査手数料免除（中小企業に限る）
承認審査 期間短縮	あり	あり	あり（医療上の必要性が高いと認められた場合に限る）
承認申請 手数料	減額	免除	免除（中小企業に限る）
助言制度 ・手数料	あり（厚生労働省及び医薬基盤・健康・栄養研究所による無料の指導・助言、医薬品医療機器総合機構による優先対面助言及び手数料の減額）	あり（プロトコルアシスタント；通常品目においても無料）	あり（プロトコル助言に対して費用を減額、ただし、中小企業及び小児用の場合は免除）

かつて日本においては、希少疾病用医薬品であるか否かに関わらずドラッグラグ問題が注目され、2010年6月に閣議決定された新成長戦略の中で「ドラッグラグ、デバイスラグの解消は喫緊の課題であり、治験環境の整備、承認審査の迅速化を進める。」と宣言された⁴⁾。国際共同治験参加の推進を含む各種取組みの結果、近年では、ドラッグラグ問題が解消傾向であることを示す報告も多々出てきたところである。米国からのドラッグラグは、希少疾病用医薬品を含む新有効成分含有医薬品で2013年度及び2014年度は1.1年と試算され⁵⁾、また、抗悪性腫瘍薬においては2014年（7月承認分まで）に中央値で9.4か月であったとの報告もある⁶⁾。

本研究では、2010年から2014年の5年間に日本で製造販売承認された希少疾病用医薬品に焦点をあて、米国及びEUからのドラッグラグ（製造販売承認日の日数差）及び指定ラグ（希少疾病用医薬品としての指定日の日数差）、並びに日米欧（EU）で最初に指定又は承認された品目の割合を比較することで、日本における希少疾病用医薬品開発が米国及びEUに比してどのような状況にあるかを把握すること、さらに日本における希少疾病用医薬品の開発を今後より一層促進するための要素を考察することを目的とした調査・分析等を行った。

3 方法

本研究の流れは以下のとおりである。



3.1 調査対象品目の選定

本研究において「新医薬品」とは、医療用に用いる、新有効成分含有医薬品（以下、「NME」という）、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品、及び新用量医薬品をいう。本研究における調査対象品目を、以下に示す4つの基準により選定した。

- 1) 2010年1月から2014年12月の間に、新医薬品として日本で製造販売承認（以下、「承認」という）されたもの
- 2) 当該承認内容に関し、日本で希少疾病用医薬品に指定されたもの
- 3) 国の政策や罹患数の差が影響すると考えられる、インフルエンザワクチン並びに抗 HIV 薬及び関連薬でないもの
- 4) 既承認の効能又は効果に関わる追加／変更といった承認事項一部変更承認申請内容が比較的軽い医薬品部会報告品目（医薬品医療機器総合機構の審査を受けているが医薬品第一／第二部会の審議

は受けていない)でないもの

基準1)への該当性は、医薬品医療機器総合機構ウェブサイトで提供されている新医薬品の承認品目一覧⁷⁾から確認した。

基準2)への該当性は、新医薬品の承認品目一覧⁷⁾の備考欄及び医薬基盤・健康・栄養研究所（調査開始時点では旧称：医薬基盤研究所）ウェブサイトで提供されている希少疾病用医薬品一覧⁸⁾から確認した。

基準3)及び4)への該当性は、医薬品医療機器総合機構ウェブサイト提供されている審査報告書⁹⁾から確認した。

3.2 情報の収集源及び収集方法

医薬品医療機器総合機構及び医薬基盤・健康・栄養研究所のウェブサイトにおいて提供されている資料を用い、調査対象品目について日本における製造販売承認日情報等を収集した。収集項目及び情報源とした資料の一覧を、表3-1に示す。

表 3-1 収集項目及び情報源とした資料（日本の情報）

収集項目	情報源とした資料
製造販売承認日	新医薬品の承認品目一覧 ⁷⁾
当該承認を受けた効能又は効果	審査報告書 ⁹⁾
承認申請日及び申請区分	審査報告書 ⁹⁾
希少疾病用医薬品への指定日	● 審査報告書 ⁹⁾ ● 希少疾病用医薬品一覧 ⁸⁾
承認取得者	● 新医薬品の承認品目一覧 ⁷⁾ ● 審査報告書 ⁹⁾
一般名（日本語及び英語）	● 審査報告書 ⁹⁾ ● インタビューフォーム ⁹⁾
海外販売状況、製品名（英語）	● 審査報告書 ⁹⁾ ● インタビューフォーム ⁹⁾ ● 承認申請資料概要 ⁹⁾

調査対象品目について、米国及び EU における状況を調査するため、U.S. Food and Drug Administration（以下、「FDA」という）及び European Medicines Agency（以下、「EMA」という）のウェブサイトで提供されている資料を用い、調査対象品目の日本における承認内容に相当する品目について、米国及び EU における製造販売承認日情報等を収集した。収集項目及び情報源とした資料の一覧を、表3-2に示す。

データベース検索にあたっては、表3-1に示した資料より入手した一般名及び製品名の英語表記を用いた。なお、European public assessment reports（以下、「EPAR」という）database¹²⁾より得られる情報は、centralized procedure で承認申請及び承認されたものに限られる。

必要に応じ、米国または EU における製品名を用いて、EMA または FDA のデータベースを追加検索した。現在のデータベースにて、一般名及び製品名の英語表記のいずれで検索しても該当するものが見つからない場合には、「なし」として扱った。このため、化学名のみでデータベースに登録されているものが存在する場合においても、該当なしと扱う可能性がある。

表 3-2 収集項目及び情報源とした資料（米国及び EU の情報）

収集項目	情報源とした資料	
	米国	EU
製造販売承認の有無、承認日及び承認申請日	Drugs@FDA database ¹⁰⁾ ● 検索結果 ● approval letter ● 承認審査資料	EPAR database ¹²⁾ ● 検索結果 ● EPAR
当該承認を受けた効能又は効果	Drugs@FDA database ¹⁰⁾ ● approval letter ● （承認当時の）label	EPAR
希少疾病用医薬品への指定有無及び指定日	Orphan Drug Product designation database ¹¹⁾	● EPAR ● Rare disease (orphan) designations database ¹³⁾
海外製品名（英語）	Drugs@FDA database ¹⁰⁾ ● 検索結果 ● approval letter	EPAR database ¹²⁾ ● 検索結果 ● EPAR

3.3 調査・分析方法

3.3.1 日米欧（EU）における指定及び承認の取得状況の比較

調査対象品目の日本における承認内容に相当する米国又は EU における希少疾病用医薬品指定（以下、「指定」という）及び製造販売承認（以下、「承認」という）の取得状況を、同一製品について比較した。同じ有効成分が含まれる場合でも、後発品等別の製品については比較対象外とした。

米国又は EU における効能又は効果の表記が日本と異なる場合でも、日本と共通の疾患名が含まれるものについては比較した。具体的には、対象患者の範囲による差異がある場合、及びいずれかの地域で複数の効能又は効果が同時に承認されたことによる差異がある場合であっても、当該承認内容に対して米国又は EU で最も早く指定又は承認を取得した日を比較した。市場独占期間が満了した等の理由から既に指定や承認が取消又は整理されているものであっても、データベースから情報を収集できる範囲においては、日米欧（EU）比較のため取消又は整理以前の情報を利用した。

日本における開発企業の変更または追加による指定日変更及び追加、並びに指定範囲拡大に伴う指定付け替え（予定される効能又は効果について、過去に指定を取得した内容から範囲が拡大した場合、過去の指定を取り消すと同時に、範囲拡大後の内容について新たな指定を付与すること）については、最初の指定日情報を採用した。

調査のカットオフ日は2015年10月21日であり、これ以降の更新情報は含めなかった。

3.3.2 ドラッグラグ及び指定ラグの算出

本研究において「ドラッグラグ」とは、米国又は EU で製造販売承認された日と日本での同承認日の日数差をいう。また、「指定ラグ」とは、米国又は EU で希少疾病用医薬品として指定された日と日本での同指定日の差をいう。製造販売承認取得日及び希少疾病用医薬品指定取得日の日本と海外（米国及び EU）の日数差を基に1月あたり30日とし（小数点第二位以下は四捨五入）、月単位で算出した。

3.3.3 ドラッグラグ及び指定ラグの層別解析

審査報告書及び承認申請資料概要⁹⁾から、調査対象品目が厚生労働省主導の未承認薬使用問題検討会議（第1回 2005年1月24日から第22回 2009年10月1日まで実施）又は小児薬物療法検討会議（2006年3月から2009年7月まで計6回実施）で検討品目に取り上げられたもの、あるいは医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（第1回は2009年6月18日から要望募集開始）で開発要請又は開発企業の募集がなされたものであったか否かを確認した。本研究において「検討会品目」とは、上記3種類の検討会議にて医療上の必要性が確認されたものをいう。

ドラッグラグ及び指定ラグについて、厚生労働省主導による上記の各種検討会品目への該当性及び新有効成分含有医薬品への該当性による層別解析を行った。

3.3.4 承認申請から承認取得までに要した期間の比較

各地域で製造販売承認申請から製造販売承認取得までに要した期間を、製造販売承認申請日及び製造販売承認取得日の日数差を基に算出し、比較した。算出にあたっては、ドラッグラグの算出方法と同じ方法を用いた。

3.3.5 指定取得から承認申請までに要した期間の比較

各地域で希少疾病用医薬品指定取得から製造販売承認申請までに要した期間を、希少疾病用医薬品指定取得日及び製造販売承認申請日の日数差を基に算出し、比較した。算出にあたっては、ドラッグラグの算出方法と同じ方法を用いた。

4 結果

4.1 調査対象品目

4.1.1 調査対象品目の概要

2010年1月から2014年12月の対象期間中に3.1項に示す新医薬品として製造販売承認（以下、「承認」という）された計635品目のうち、希少疾病用医薬品は85品目であった。

参考に、対象期間中に承認されたもの全ての新医薬品における希少疾病用医薬品の割合を年次推移で見たところ、新医薬品に占める希少疾病用医薬品の割合は、2013年まで10%前後であったが、2014年には24%と倍増した（図4-1）。

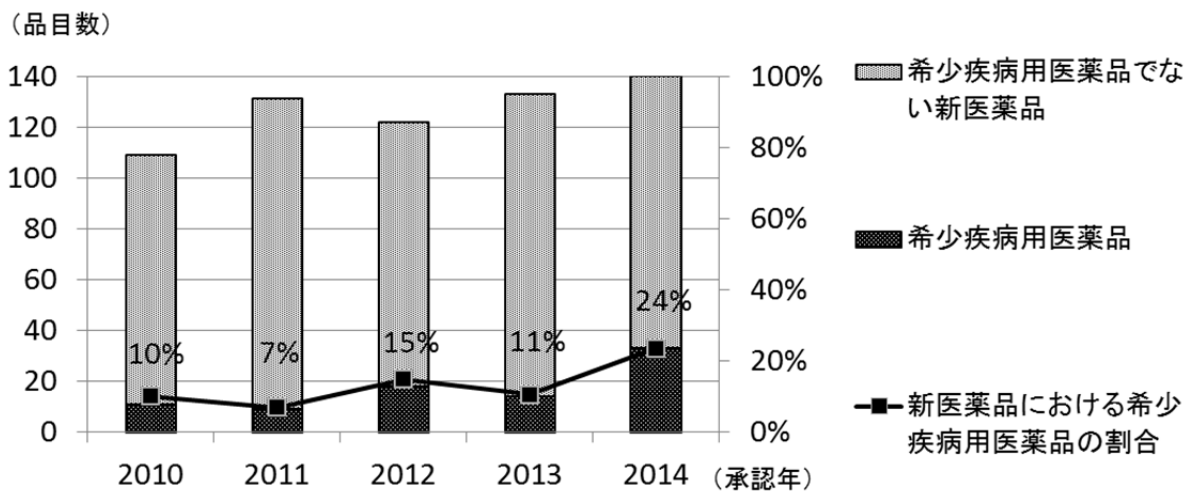


図 4-1 新医薬品に占める希少疾病用医薬品の割合

希少疾病用医薬品のうち3.1項で規定した HIV 薬及び HIV 関連薬（5品目）、インフルエンザワクチン（6品目）、承認事項一部変更承認申請内容が比較的軽い医薬品部会報告品目（6品目）を除外した結果、調査対象品目は68品目となった。なお、68品目中、公知申請（既に公知であると認められ、日本での適応外使用や海外での使用実績に基づき、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく効能又は効果等の製造販売承認が可能となる制度）に該当したものは1品目であった。

本研究の調査対象となった68品目の概要を表4-1に示す。調査対象品目の疾患領域のうち、抗悪性腫瘍薬が44%と最も多かった。

表 4-1 調査対象とした希少疾病用医薬品 68 品目の概要

承認日	成分名	当該承認を受けた効能又は効果	承認取得者
2014/12/18	ダルベポエチン アルファ（遺伝子 組換え）	骨髄異形成症候群に伴う貧血	協和発酵キリン(株)
2014/12/26	エロスルファー ゼ アルファ（遺 伝子組換え）	ムコ多糖症 IVA 型	BioMarin Pharmaceutical Japan (株)
2014/12/26	ベムラフェニブ	BRAF 遺伝子変異を有する根治 切除不能な悪性黒色腫	中外製薬(株)
2014/9/26	ストレプトゾシ ン	膵・消化管神経内分泌腫瘍	ノーベルファーマ(株)
2014/9/26	ボスチニブ水和 物	前治療薬に抵抗性又は不耐容の 慢性骨髄性白血病	ファイザー(株)
2014/9/26	アレムツズマブ （遺伝子組換え）	再発又は難治性の慢性リンパ性 白血病	サノフィ(株)
2014/9/26	アナグレリド塩 酸塩水和物	本態性血小板血症	シャイアー・ジャパン (株)
2014/8/29	リツキシマブ（遺 伝子組換え）	難治性ネフローゼ症候群（頻回 再発型あるいはステロイド依存 性を示す場合）	全薬工業(株)
2014/7/4	アレクチニブ塩 酸塩	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能 な進行・再発の非小細胞肺癌	中外製薬(株)
2014/7/4	システアミン酒 石酸塩	腎性シスチン症	マイラン製薬(株)
2014/7/4	シロリムス	リンパ脈管筋腫症	ノーベルファーマ(株)
2014/7/4	デラマニド	＜適応菌種＞ 本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核	大塚製薬(株)
2014/7/4	ニボルマブ（遺伝 子組換え）	根治切除不能な悪性黒色腫	小野薬品工業(株)
2014/7/4	ベラグルセラー ゼ アルファ（遺 伝子組換え）	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血 小板減少症、肝脾腫及び骨症状） の改善	シャイアー・ジャパン (株)
2014/7/4	ルキシリチニブ リン酸塩	骨髄線維症	ノバルティス ファー マ(株)
2014/7/4	乾燥ポリエチレ ングリコール処 理人免疫グロブ リン	スティーブンス・ジョンソン症 候群及び中毒性表皮壊死症（ス テロイド剤の効果不十分な場 合）	日本製薬(株)
2014/7/4	乾燥濃縮人血液 凝固第 X 因子加 活性化第 VII 因子	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因 子に対するインヒビターを保有 する患者の出血抑制	（一財）化学及血清療 法研究所
2014/6/20	ソラフェニブト シル酸塩	根治切除不能な分化型甲状腺癌	バイエル薬品(株)
2014/5/23	インターフェロ ン ガンマ-1a （遺伝子組換え）	● 菌状息肉症 ● セザリー症候群	塩野義製薬(株)

承認日	成分名	当該承認を受けた効能又は効果	承認取得者
2014/5/23	デノスマブ（遺伝子組換え）	骨巨細胞腫	第一三共(株)
2014/3/24	トルバプタン	腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制	大塚製薬(株)
2014/3/24	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	バイオジェン・アイデック・ジャパン(株)
2014/3/24	無水カフェイン	早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）	ノーベルファーマ(株)
2014/3/17	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	<ul style="list-style-type: none"> ● 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 ● 再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫 	協和発酵キリン(株)
2014/2/21	シナカルセット塩酸塩	下記疾患における高カルシウム血症 <ul style="list-style-type: none"> ● 副甲状腺癌 ● 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症 	協和発酵キリン(株)
2014/1/17	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）	再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患 <ul style="list-style-type: none"> ● ホジキンリンパ腫 ● 未分化大細胞リンパ腫 	武田薬品工業(株)
2014/1/17	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド
2014/1/17	リオシグアト	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症	バイエル薬品(株)
2013/9/20	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制	ファイザー(株)
2013/9/20	タラポルフィンナトリウム	原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）	Meiji Seika ファルマ(株)
2013/6/14	タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	アステラス製薬(株)
2013/6/14	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	悪性神経膠腫	中外製薬(株)
2013/3/25	アミノレブリン酸塩酸塩	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	ノーベルファーマ(株) SBIファーマ(株)
2013/3/25	オフアツムマブ（遺伝子組換え）	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	グラクソ・スミスクライン(株)
2013/3/25	クロファラビン	再発又は難治性の急性リンパ性白血病	ジェンザイム・ジャパン(株)
2013/3/25	ヘミン	急性ポリフィリン症患者における急性発作症状の改善	シミックホールディングス(株)
2013/3/25	メトレレプチン（遺伝子組換え）	脂肪萎縮症	塩野義製薬(株)

承認日	成分名	当該承認を受けた効能又は効果	承認取得者
2013/3/25	ルフィナミド	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	エーザイ(株)
2012/11/21	エベロリムス	<ul style="list-style-type: none"> ● 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 ● 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 	ノバルティスファーマ(株)
2012/12/25	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	アルフレッサファーマ(株)
2012/12/25	リン酸二水素ナトリウム水和物／無水リン酸水素二ナトリウム	低リン血症	ゼリア新薬工業(株)
2012/9/28	カルムスチン	悪性神経膠腫	ノーベルファーマ(株)
2012/9/28	スチリペントール	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	Meiji Seika ファルマ(株)
2012/9/28	パゾパニブ塩酸塩	悪性軟部腫瘍	グラクソ・スミスクライン(株)
2012/9/28	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)
2012/8/10	スニチニブリンゴ酸塩	膵神経内分泌腫瘍	ファイザー(株)
2012/5/25	サリドマイド	らい性結節性紅斑	藤本製薬(株)
2012/3/30	アポモルヒネ塩酸塩水和物	パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）	協和発酵キリン(株)
2012/3/30	クリゾチニブ	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ファイザー(株)
2012/3/30	ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）	嚢胞性線維症における肺機能の改善	中外製薬(株)
2012/3/30	ミグルスタット	ニーマン・ピック病 C 型	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン(株)
2012/3/30	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	協和発酵キリン(株)
2012/2/22	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 <ul style="list-style-type: none"> ● 好酸球増多症候群 ● 慢性好酸球性白血病 	ノバルティスファーマ(株)

承認日	成分名	当該承認を受けた効能又は効果	承認取得者
2011/9/26	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ● 家族性寒冷自己炎症症候群 ● マックル・ウェルズ症候群 ● 新生児期発症多臓器系炎症性疾患	ノバルティスファーマ（株）
2011/9/26	フィンゴリモド塩酸塩	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	田辺三菱製薬（株） ノバルティスファーマ（株）
2011/9/26	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	（株）ベネシス
2011/7/1	ボリノスタット	皮膚 T 細胞性リンパ腫	MSD（株）
2011/1/21	アザシチジン	骨髄異形成症候群	日本新薬（株）
2011/1/21	ロミプロスチム（遺伝子組換え）	慢性特発性血小板減少性紫斑病	協和発酵キリン（株）
2010/10/27	エルトロンボパグ オラミン	慢性特発性血小板減少性紫斑病	グラクソ・スミスクライン（株）
2010/10/27	ベンダムスチン塩酸塩	再発又は難治性の下記疾患 ● 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ● マントル細胞リンパ腫	シンバイオ製薬（株）
2010/10/27	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）	（株）ベネシス
2010/8/20	レナリドミド水和物	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	セルジーン（株）
2010/7/23	アンブリセンタン	肺動脈性肺高血圧症	グラクソ・スミスクライン（株）
2010/6/25	レナリドミド水和物	再発又は難治性の多発性骨髄腫	セルジーン（株）
2010/4/16	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分な下記疾患 強直性脊椎炎	田辺三菱製薬（株）
2010/4/16	エクリズマブ（遺伝子組換え）	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制	アレクシオン ファーマ（株）
2010/1/20	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） ● チャーグ・ストラウス症候群 ● アレルギー性肉芽腫性血管炎	（財）化学及血清療法研究所

注）表内の情報は承認取得当時の情報である。

4.2 日米欧（EU）における指定及び承認の取得状況

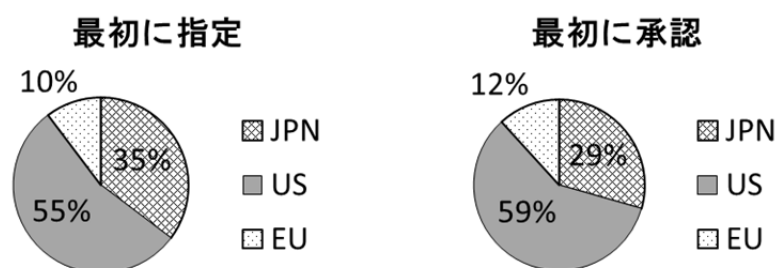
4.2.1 日米欧（EU）において最初に指定又は承認された品目数の比較

調査対象68品目について、最初に希少疾病用医薬品指定（以下、「指定」という）又は製造販売承認（以下、「承認」という）された地域の割合を比較した（図4-2a）。その結果、他地域に先駆けて米国で指定又は承認された品目が50%以上と、最も多かった。日本で最初に指定されたものは24品目（35%）、最初に承認されたものは20品目（29%）存在した。このうち指定18品目（68品目の26%に相当）及び承認16品目（68品目の24%に相当）は、調査時点（2015年10月21日）までに日本のみで指定又は承認されたものであった。

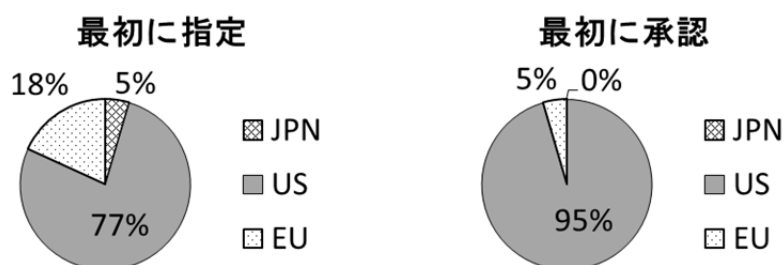
日米欧（EU）の指定要件の1つである各地域内での患者数は、一部の例外を除き米国では20万人未満（「less than 200,000」¹⁴⁾）、EU では1万人あたり5人以下（「5 or less per 10,000 people」¹⁵⁾）、日本では50,000人未満^{16), 17)}と異なる。指定要件の患者数の違いにより、同じ品目でもある地域では指定され別の地域では指定されない状況があることに注意が必要である。

調査時点までに日本のみで指定又は承認されているものは、今後米国やEUでも開発が進められるものか、日本のみの開発品目であるのか現時点で判断できない。このため、これらを除外した指定6品目及び承認4品目のみを、真に日本が他地域に先駆けて指定又は承認した品目と見なした。

日米欧（EU）の全地域で指定かつ承認された品目は（図4-2 b）、そのほとんどが米国で最初に指定（77%）又は承認（95%）されており、日本で最初に指定又は承認された品目は指定1品目（5%）のみであった。



a: 調査対象品目全体 (N=68)



b: 日米欧 (EU) の全地域で指定かつ承認されたもの (N=22)

図 4-2 各地域で最初に指定又は承認された品目数の比較
(日本 : JPN、米国 : US)

4.2.2 日本と海外 (米国及び EU) の承認順序に基づく分類

調査対象品目について、最初に米国又は EU で承認された品目を海外先行承認型、最初に日本で承認され調査時点 (2015年10月21日) までに米国又は EU における承認を取得した品目を日本先行承認型、調査時点までに日本のみで承認されている品目を日本単独承認型と、3つに分類した (図4-3)。

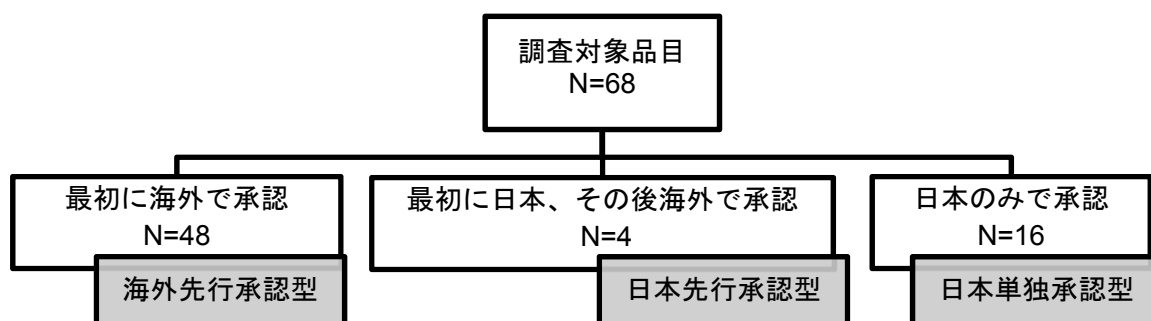


図 4-3 日本と海外（米国及び EU）の承認順序に基づく分類

調査対象 68 品目のうち、海外先行承認型は 48 品目、日本先行承認型は 4 品目、日本単独承認型は 16 品目であった。日本先行承認型と日本単独承認型の品目数は、海外先行承認型の品目数に比して少なかった。

日本単独承認型品目のうち 9 品目は、①日本国外に輸出できない国内献血血漿分画製剤、②FDA 及び EMA のデータベースにおいて同一製品の情報が見当たらなかったが、審査報告書、承認申請資料概要、又はインタビューフォームの記載から海外で既に承認を取得していることが明らかなもの、及び③同じ有効成分を含む別製品が既に海外で使用可能となっていることを受け、日本用の製品を新たに開発するに至ったものであった。このため、これらを除外した 7 品目のみを、真の日本単独承認型品目と見なした。当該 7 品目を表 4-2 に示す。

なお、アレクチニブは調査時点（2015 年 10 月 21 日）では日本単独承認型品目であったが、その後米国にて承認された。当該品目を除く 6 品目の承認取得者は全て内資系製薬企業である。

表 4-2 真の日本単独承認型と見なした品目の概要

	成分名	承認申請 区分	当該承認を受けた 効能又は効果	承認 取得者	承認日
米国及び EU で当該成分に対する他の効能又は効果が承認されているもの					
1)	リツキシマブ (遺伝子組換え)	新効能 新用量	難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）	全薬工業(株)	2014/8/29
2)	タクロリムス水和物	新効能 新用量	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	アステラス製薬(株)	2013/6/14
米国及び EU で当該成分の承認情報が見当たらなかったもの					
3)	アレクチニブ塩酸塩※	新有効成分含有	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	中外製薬(株)	2014/7/4
4)	インターフェロンガンマ-1a (遺伝子組換え)	新効能 新用量	菌状息肉症、セザリー症候群	塩野義製薬(株)	2014/5/23
5)	モガムリズマブ (遺伝子組換え)	新効能 その他	再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫	協和発酵キリン(株)	2014/3/17
6)	タラポルフィンナトリウム	新効能 新用量	原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）	Meiji Seikaファルマ(株)	2013/9/20
7)	モガムリズマブ (遺伝子組換え)	新有効成分含有	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	協和発酵キリン(株)	2012/3/20

※調査時点では日本単独承認型品目であったが、その後米国にて承認された。

4.2.3 小括

本項における主な結果は、以下のとおりであった。

- 1) 調査対象68品目のうち、他地域に先駆けて米国で指定又は承認された品目が50%以上と最も多かった。
- 2) 調査対象68品目のうち、約25%が調査時点（2015年10月21日）までに日本のみで指定又は承認された品目であった。日本において真に米国及びEUに先駆けて最初に指定又は承認された品目は、指定6品目及び承認4品目のみであった。
- 3) 日米欧（EU）の全地域で指定かつ承認された品目は、そのほとんどが米国で最初に指定（77%）又は承認（95%）されており、日本で最初に指定又は承認された品目は指定1品目（5%）のみであった。
- 4) 調査対象68品目のうち、海外先行承認型は48品目、調査時点で日本先行承認型は4品目及び日本単独承認型は16品目であり、日本先行承認型と日本単独承認型の品目数は、海外先行承認型の品目数に比して少なかった。

なお、日本単独承認型16品目のうち、真の日本単独承認型品目と見なしたのは7品目のみであった。

以上の結果から、日米欧（EU）の中で、米国における希少疾病用医薬品の指定及び製造販売承認取得時期が最も早いこと、日本の希少疾病用医薬品開発の多くは米国及びEUに遅れていることが示された。また、日本のみで開発された品目が最大で約25%存在することが明らかになった。

4.3 ドラッグラグ

4.3.1 ドラッグラグの算出

4.2.2項で定義した海外先行承認型48品目について、米国及び EU からのドラッグラグ（製造販売承認日の日数差）を算出した結果を表4-3に示す。

EU における製造販売承認（以下、「承認」という）取得時期は勘案せず、米国より遅れて日本における承認を取得した43品目では、米国からのドラッグラグは平均値で80.9か月、中央値で50.0か月であった。2012年までに希少疾病用医薬品指定（以下、「指定」という）を受けたものについての別研究では、調査方法等は異なるが、米国に対する日本のドラッグラグは平均値で54か月と、本研究結果と同様の大きなドラッグラグが報告されている³⁾。また、米国における承認取得時期は勘案せず、EU より遅れて日本における承認を取得した35品目では、EU からのドラッグラグは平均値で52.8か月、中央値で34.8か月であった。

4.2.1項で示したとおり、他地域に先駆けて米国で最初に指定又は承認を取得した品目の割合が最も多かったが、本項で算出した米国からのドラッグラグの大きさからも、日本の希少疾病用医薬品の承認は米国に比して長期間遅れていることが示された。

新有効成分含有医薬品でのドラッグラグが2013年度及び2014年度に1.1年だったという報告⁵⁾や、抗悪性腫瘍薬におけるドラッグラグが2014年（7月承認分まで）に中央値で9.4か月だったという報告もある⁶⁾なかで、本研究で示された海外先行承認型品目のドラッグラグ中央値は非常に大きいものであった。

なお、日本先行承認型4品目について、米国及び EU の日本に対するドラッグラグを参考に算出したところ、米国の日本に対するドラッグラグ（3品目）は中央値で10.9か月、EU の日本に対するドラッグラグ（2品目）は中央値で13.0か月であった。

表 4-3 海外先行承認型品目におけるドラッグラグ

米国からのラグ（月）					EU からのラグ（月）				
N	平均値	中央値	最小値	最大値	N	平均値	中央値	最小値	最大値
43	80.9	50.0	3.4	394.3	35	52.8	34.8	0.9	207.3

表4-3に示すとおり、海外先行承認型品目のドラッグラグは最小値と最大値の乖離が大きく、品目による数値のばらつきが大きいことが考えられた。図4-4に、海外先行承認型品目のドラッグラグを期間別に示す。米国からのドラッグラグは、72か月以上のドラッグラグを伴う品目が最も多く、次いで24～36か月又は48～60か月のドラッグラグを伴う品目が多かった。EUからのドラッグラグは、72か月以上又は60～72か月のドラッグラグを伴う品目が最も多く、次いで12～24か月のドラッグラグを伴う品目が多かった。

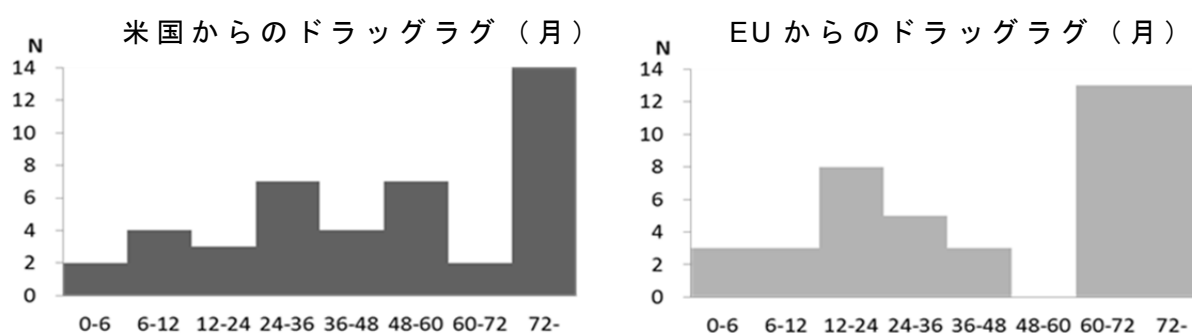


図 4-4 海外先行承認型品目におけるドラッグラグ（期間別）

4.3.2 ドラッグラグの層別解析（検討会及び NME 該当性）

3.3.3項で定義した「検討会品目」は、海外では既承認であるが日本では未承認のため長らく使用できなかった医薬品を日本でもできるだけ早く使用できるようにするために、厚生労働省から製薬企業に対して開発要請又は開発企業の募集がなされたものである。そして、検討会品目でないもの（以下、「非検討会品目」という）は、製薬企業が自発的に開発を進めたものと考えられた。前項で示したとおり、日本の希少疾病用医薬品における米国及び EU からのドラッグラグの最小値と最大値の乖離が大きかったことから、検討会品目におけるドラッグラグの影響が大きい可能性がある。このため、ドラッグラグについて、検討会品目への該当性による層別解析を行った。また、新有効成分含有医薬品（以下、「NME」という）であるか否かが開発スピードに影響を及ぼす可能性があるため、NME 該当性による層別解析についても実施した。

調査対象 68 品目のうち、検討会品目は 32 品目、及び非検討会品目は 36 品目であり、海外先行承認型 48 品目のうち、検討会品目は 27 品目、及び非検討会品目は 21 品目であった。

表 4-4 に示すとおり、非検討会品目において、米国からのドラッグラグ（19 品目）は中央値で 25.1 か月、EU からのドラッグラグ（16 品目）は中央値で 20.4 か月であった。層別解析前の値に比して、最大値はそれぞれ、米国から 96.7 か月、EU から 84.3 か月に減少した。

検討会品目においては、非検討会品目に比してドラッグラグが 3～4 倍大きくなった。各種検討会議の結論がなければ、これらの品目は日本で開発着手にすら至っていないか、あるいはさらに長いドラッグラグを伴って製造販売承認に至ったはずである。

なお、製薬企業が当該新医薬品（新効能等を含む）の開発を自発的に進める過程において検討会に挙げられたケースも想定されるため、本研究における検討会品目及び非検討品目の層別解析結果の解釈には注意が必要である。

表 4-4 海外先行承認型品目におけるドラッグラグ
(検討会品目該当性による層別解析)

	米国からのラグ（月）					EU からのラグ（月）				
	N	平均値	中央値	最小値	最大値	N	平均値	中央値	最小値	最大値
All	43	80.9	50.0	3.4	394.3	35	52.8	34.8	0.9	207.3
検討会品目	24	121.6	90.8	14.9	394.3	19	78.4	69.8	15.0	207.3
非検討会品目	19	29.4	25.1	3.4	96.7	16	22.5	20.4	0.9	84.3

調査対象 68 品目のうち、NME は 45 品目、及び NME でないものは 23 品目であった。NME でない 23 品目のうち 22 品目が新効能医薬品区分（品目によっては新用量医薬品区分等を併記）であり、1 品目が新投与経路医薬品区分であった。海外先行承認型 48 品目のうち、NME は 38 品目、及び NME でないものは 10 品目であった

表 4-5 に示すとおり、NME において、米国からのドラッグラグ（33 品目）は中央値で 48.6 か月、EU からのドラッグラグ（29 品目）は中央値で 34.8 か月であった。NME 及び NME でないものの層別解析結果を比較すると平均値と中央値で大小が逆転した。ドラッグラグについて、

NME 該当性による明らかな差異は認められなかった。

検討会品目及び非検討会品目に占める NME の割合は同様であり、偏りはなかった。NME のうち、製薬企業が自発的に開発を進めたとみなせる非検討会品目のドラッグラグ中央値は、米国から25.1か月、EU から22.5か月であった。これは、非検討会品目全体でのドラッグラグ中央値（米国からは同じ25.1か月、EU から20.4か月）と同程度であった。

表 4-5 海外先行承認型品目におけるドラッグラグ
(NME 該当性による層別解析)

	米国からのラグ（月）					EU からのラグ（月）				
	N	平均値	中央値	最小値	最大値	N	平均値	中央値	最小値	最大値
All	43	80.9	50.0	3.4	394.3	35	52.8	34.8	0.9	207.3
NME	33	87.4	48.6	3.4	394.3	29	53.5	34.8	1.9	207.3
NME で ないもの	10	59.3	53.3	7.0	176.6	6	49.7	42.2	0.9	113.6
NME かつ 非検討会品目	15	30.0	25.1	3.4	96.7	13	20.0	22.5	1.9	46.9

4.3.3 ドラッグラグの承認年度別推移及び既存報告との参考比較

本研究における算出方法とは異なるが、医薬品医療機器総合機構の試算⁵⁾によると、希少疾病用医薬品を含む NME の米国からのドラッグラグ（括弧内は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を受けて承認申請された品目を除外した数値）は、2010年度：1.7年（1.4年）、2011年度：1.6年（0.5年）、2012年度：0.3年（0年）、2013年度：1.1年（0.4年）、2014年度：1.1年（0.6年）であった。当該試算において、ドラッグラグは「開発ラグ」と「審査ラグ」の和とされ、「開発ラグ」は「当該年度に国内で新規承認申請された新薬について、米国における申請時期との差の中央値」、「審査ラグ」は「当該年度（米国は暦年）における日米間の新薬の新規承認された総審査期間（中央値）の差」と定義されている。2011年度以降の「審査ラグ」はほぼゼロとなっており、「開発ラグ」が残るものの合計としてのドラッグラグは1年程となっている。

表4-5に示したとおり、本研究結果から、2010年1月から2014年12月までに日本で製造販売承認された希少疾病用医薬品の海外先行承認型 NME 品目における米国からのドラッグラグ中央値（括弧内は本研究での非検討会品目）は、48.6か月つまり4.1年（25.1か月つまり2.1年）であった。これらの数値（NME において4.1年、さらに非検討会品目に層別した値として2.1年）は、先述の NME におけるドラッグラグ試算結果に比して、2010年度から2014年度までのどの年度よりも大きくなった。

本研究対象である海外先行承認型 NME 品目の米国からのドラッグラグについて、日本における製造販売承認年度別推移を図4-5に示す。希少疾病用医薬品の NME 全体では、2010年度：3.1年（7品目）、2011年度：3.6年（6品目）、2012年度：4.4年（7品目）、2013年度：6.0年（4品目）、2014年度（2014年12月までのデータ）：4.4年（9品目）となった。対象となる品目数が少ないため参考程度であるが、当該年度別ドラッグラグは、医薬品医療機器総合機構が試算した希少疾病用医薬品を含む NME におけるドラッグラグより大きく、またそのドラッグラグは2010年度から2013年度にかけて増加した。

一方、製薬企業が自発的に開発を進めたと考えられる非検討会品目に層別すると、年度毎の品目数がさらに少なくなるため解釈には注意を要するが、2010年度：2.5年（5品目）、2011年度：1.0年（3品目）、2012年度：0.4年（1品目）、2013年度：0.3年（1品目）、2014年度（2014年12月までのデータ）：2.7年（5品目）であった。これらの数値は2010年度から2013年度にかけて減少し、2012年度及び2013年度の各1品目では、医薬品医療機器総合機構が試算した、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議品目を除外した NME におけるドラッグラグの値（2012年度：0年、2013年度：0.4年）と、ほぼ同程度にまで近づいた。

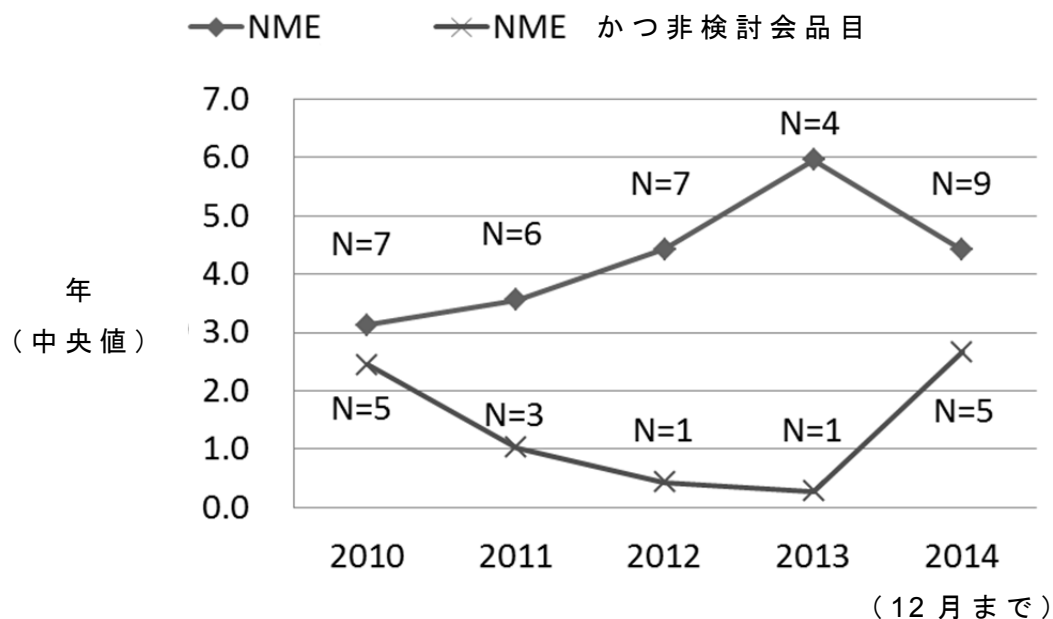


図 4-5 海外先行承認型 NME 品目における米国からのドラッグラグ
(4月-3月の承認年度別推移)

4.3.4 小括

本項における主な結果は、以下のとおりであった。

- 1) 米国より遅れて日本における承認を取得した43品目では、米国からのドラッグラグは平均値で80.9か月、中央値で50.0か月であった。EUより遅れて日本における承認を取得した35品目では、EUからのドラッグラグは平均値で52.8か月、中央値で34.8か月であった。
- 2) 4.2.1項で示したとおり、他地域に先駆けて米国で最初に指定又は承認を取得した品目の割合が最も多かったが、本研究で算出した米国からのドラッグラグの大きさからも、日本の希少疾病用医薬品の承認は米国に比して長期間遅れていることが示された。
- 3) NMEにおけるドラッグラグが2013年度及び2014年度に1.1年だったという報告⁵⁾や、抗悪性腫瘍薬におけるドラッグラグが2014年(7月承認分まで)に中央値で9.4か月だったという報告もある⁶⁾なかで、本研究で示されたドラッグラグ中央値は非常に大きいものであった。

- 4) 層別解析の結果、検討会品目では非検討会品目（製薬企業が自発的に開発を進めたものと考えられる）に比してドラッグラグが3～4倍大きくなった。非検討会品目において、米国からのドラッグラグ（19品目）は中央値で25.1か月、EUからのドラッグラグ（16品目）は中央値で20.4か月となり、最大値もそれぞれ米国から96.7か月、EUから84.3か月に減少した。
- 5) ドラッグラグに対する層別解析の結果、NME 該当性による明らかな差異は認められなかった。

これらの結果から、日本のドラッグラグ問題が解消されつつある状況において、希少疾病用医薬品については、ドラッグラグが大きいことが明らかとなった。なお、各種検討会の活動により、それまで日本で使用できなかった（既にドラッグラグが存在する）医薬品が日本の患者にも使用可能となったことには意義があり、各種検討会の成果であると考ええる。

非検討会品目に対するドラッグラグ中央値は米国及び EU から約2年であり、新規の品目で新たなドラッグラグを生じさせないことを目指し、今後より一層、希少疾病用医薬品の開発を製薬企業が自発的に進めることが、ドラッグラグの解消及び新たなドラッグラグの発生抑制に繋がるものと期待する。

4.4 指定ラグ

4.4.1 指定ラグの算出

詳細は異なるが、表2-1に示すとおり、日米欧（EU）共通して、希少疾病用医薬品指定（以下、「指定」という）の取得による経済的及び薬事的なインセンティブを受けることができる。日本においては具体的に、試験研究費への助成金交付、税制優遇措置、厚生労働省及び医薬基盤・健康・栄養研究所による無料の指導・助言、医薬品医療機器総合機構による優先対面助言及び対面助言手数料の減額、承認申請手数料の減額、承認審査期間の短縮、通常よりも長い再審査期間、及び薬価算定又は薬価改定時の加算といった、開発段階から製造販売後期間におけるインセンティブにより、希少疾病用医薬品の研究開発促進が図られている。

本項では、医薬品の開発着手から製造販売承認にいたる医薬品開発の流れにおいて、希少疾病用医薬品の指定ラグ（希少疾病用医薬品への指定日の日数差）を数値化した。本研究での指定ラグは、製薬企業による指定申請ラグ（指定を得るため指定申請を行った日の日数差）及び指定審査ラグ（指定の審査に要した日数差）の両方を含むものである。日本において指定申請日に関わる情報は公開されておらず、また指定審査に要する期間は品目によって異なるため、指定申請ラグは数値化できなかった。

図4-2a から、最初に希少疾病用医薬品へ指定されたのが米国又は EU であった44品目について、指定ラグを算出した結果を表4-6に示す。

EU における指定取得時期は勘案せず、米国より遅れて日本における指定を取得した42品目では、米国からの指定ラグは平均値で89.2か月、中央値で63.8か月であった。2012年までに指定を受けた希少疾病用医薬品についての別研究では、調査方法等は異なるが、米国に対する日本の指定ラグは平均値で53か月と、本研究結果と同様の大きなラグが報告されている³⁾。また、米国における指定取得時期は勘案せず、EU より遅れて日本における指定を取得した26品目では、EU からの指定ラグは平均値で55.2か月、中央値で46.7か月であった。

4.2.1項で示したとおり、他地域に先駆けて米国で最初に指定又は承認を取得した品目の割合が最も多かったが、本項で算出した米国からの指定ラグの大きさからも、日本の希少疾病用医薬品の指定は米国に比して長期間遅れていることが示された。

表 4-6 米国又は EU で先行して指定された品目における指定ラグ

米国からのラグ（月）					EU からのラグ（月）				
N	平均値	中央値	最小値	最大値	N	平均値	中央値	最小値	最大値
42	89.2	63.8	4.6	278.6	26	55.2	46.7	0.6	130.2

4.4.2 指定ラグの層別解析（検討会及び NME 該当性）

指定ラグについて、3.3.3項で定義した「検討会品目」への該当性、及び新有効成分含有医薬品（以下、「NME」という）への該当性により層別解析を行った。結果を表4-7に示す。

検討会品目でないもの（以下、「非検討会品目」という）における米国からの指定ラグ（19品目）は中央値で30.6か月、EU からの指定ラグ（12品目）は中央値で30.0か月であった。ドラッグラグの層別解析結果同様、検討会品目では非検討会品目に比して指定ラグが約3倍に長くなった。

NME 品目における指定ラグは、平均値及び中央値ともに NME でないものより大きく（中央値比較で16か月の差）、NME 該当性による差異がみられた点で、ドラッグラグ層別解析結果と異なった。

表 4-7 米国又は EU で先行して指定された品目における指定ラグ
（検討会品目及び NME 該当性による層別解析）

	米国からのラグ（月）					EU からのラグ（月）				
	N	平均値	中央値	最小値	最大値	N	平均値	中央値	最小値	最大値
All	42	89.2	63.8	4.6	278.6	26	55.2	46.7	0.6	130.2
検討会品目	23	123.4	84.7	28.2	278.6	14	76.8	77.7	34.5	130.2
非検討会品目	19	47.7	30.6	4.6	217.7	12	30.0	30.0	0.6	64.5
NME	33	92.0	65.0	4.6	259.2	22	58.2	48.1	0.6	130.2
NME でないもの	9	78.8	49.4	21.4	278.6	4	38.4	32.3	14.3	74.6

4.4.3 指定ラグとドラッグラグの大きさの比較

前項までに示された、米国又は EU より遅れて日本における指定を取得した品目における指定ラグ（中央値で米国から63.8か月、EU から46.7

か月)は、米国又は EU より遅れて日本における承認を取得した品目(海外先行承認型品目)におけるドラッグラグよりも大きかった。

そこで、海外先行承認型品目に焦点をあて、指定の取得時期は勘案せず日本と米国又は EU の指定日が比較可能であった品目における指定ラグを算出した。その結果、米国からの指定ラグは中央値で58.1か月(38品目)、EU からの指定ラグは中央値で41.3か月(25品目)と、ドラッグラグ(中央値で米国から50.0か月、EU から34.8か月)よりも大きかった。これらの海外先行承認型品目の指定ラグとドラッグラグの大きさを同一品目内で比較したところ、約70%の品目(米国と比較可能であった38品目のうち26品目、及び EU と比較可能であった25品目のうち17品目)において、ドラッグラグより指定ラグの方が大きかった。

これらの結果より、指定ラグとドラッグラグの大きさを比較すると、指定ラグの方が大きくなる傾向が認められた。

4.4.4 小括

本項における主な結果は、以下のとおりであった。

- 1) 医薬品の開発着手から承認にいたる流れにおいて、希少疾病用医薬品の指定ラグを数値化した。米国より遅れて日本における承認を取得した42品目では、米国からの指定ラグは平均値で89.2か月、中央値で63.8か月であった。EU より遅れて日本における承認を取得した26品目では、EU からの指定ラグは平均値で55.2か月、中央値で46.7か月であった。
- 2) 4.2.1項で示したとおり、他地域に先駆けて米国で最初に指定又は承認を取得した品目の割合が最も多かったが、本項で算出した米国からの指定ラグの大きさからも、日本の希少疾病用医薬品の指定は米国に比して長期間遅れていることが示された。
- 3) 層別解析の結果、ドラッグラグ同様、検討会品目では非検討会品目に比して指定ラグが約3倍に長くなった。非検討会品目(製薬企業が自発的に開発を進めたものと考えられる)における米国からの指定ラグ(19品目)は中央値で30.6か月、EU からの指定ラグ(12品目)は中央値で30.0か月に減少した。
- 4) 層別解析の結果、NME 品目における指定ラグは、平均値及び中央値ともにNMEでないものより大きく(中央値比較で16か月の差)、NME 該当性による差異がみられた。

- 5) 指定ラグとドラッグラグの大きさを比較すると、指定ラグの方が大きくなる傾向が認められた。

上記5) より、ドラッグラグは指定ラグ又は指定を取得する以前の段階に起因する可能性が示唆された。

なお、本研究での指定ラグは、製薬企業による指定申請ラグ（指定を得るため指定申請を行った日の日数差）及び指定審査ラグ（指定の審査に要した日数差）の両方を含むものである。日本における指定申請日に関わる情報は公開されておらず、また指定審査に要する期間は品目によって異なるため、指定申請ラグは数値化できなかった。

4.5 ドラッグラグ及び指定ラグの要因

4.5.1 承認申請から承認取得までに要した期間の比較

ドラッグラグの要因の1つとして、承認審査期間について検討した。

日米欧（EU）の全てで希少疾病用医薬品として承認された品目のうち、指定を取得した日、製造販売承認申請（以下、「承認申請」という）を行った日、及び製造販売承認（以下、「承認」という）を取得した日の全てを比較可能であった19品目について、承認申請から承認取得までに要した期間を算出し、表4-8に比較した。中央値で米国が最も短いものの、日本の承認審査期間は米国及びEUと大きく異ならなかった。なお、公知申請（既に公知であると認められ、日本での適応外使用や海外での使用実績に基づき、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく効能又は効果等の製造販売承認が可能となる制度）の1品目は、当該承認審査期間の比較対象に含まれていない。

表 4-8 承認申請から承認取得までに要した期間の比較（N=19）

	承認申請から承認取得（月）		
	日本	米国	EU
平均値	9.8	9.0	14.7
中央値	9.2	6.1	14.6
最小値	6.9	4.8	8.9
最大値	13.6	36.4	22.4

4.5.2 指定取得から承認申請までに要した期間の比較

ドラッグラグ及び指定ラグの要因の1つとして、希少疾病用医薬品への指定（以下、「指定」という）取得から指定申請までに要した期間について検討した。

前項で比較に用いた19品目について、指定取得から承認申請までに要した期間を算出し、表4-9に比較した。日米欧（EU）の全地域において、指定申請は承認申請より前に行うこととされている。また、日本においては指定申請の時点で開発が終了してしまっていると考えられるものは、指定が受けられない場合がある¹⁸⁾ともされている。

表4-9に示すとおり、日本において指定取得から承認申請までに要した期間は、米国及びEUに比して中央値で10か月以上短かった。この

結果から、日本での開発にかかる総時間が米国及び EU に比して短い可能性が示唆された。海外でデータが蓄積された後に日本における開発に着手するようなケースでは特に、日本における開発にかかる総時間が米国及び EU に比して短くなり易いものとする。同時に、日本の開発段階における指定取得時期が米国及び EU に比して後期段階である可能性が示唆された。

表 4-9 指定取得から承認申請までに要した期間の比較（N=19）

	指定取得から承認申請（月）		
	日本	米国	EU
平均値	15.7	23.6	27.8
中央値	14.9	25.1	27.0
最小値	0.6	-7.4	-7.4
最大値	44.2	55.7	96.7

注）マイナス数字は、承認申請後に指定を取得した事例を意味する。

4.5.3 日本における指定審査の流れ

指定ラグの要因の1つとして、指定審査の流れについて検討した。

本研究での指定ラグは、製薬企業による指定申請ラグ（指定を得るため指定申請を行った日の日数差）及び指定審査ラグ（希少疾病指定の審査に要した日数差）の両方を含むものである。日本における指定審査の流れを図4-6に示す。

一部明確なタイムラインがなく指定の審査に数か月を要することを勘案する旨の指導¹⁸⁾はあるが、日本の指定審査に年単位等の特別長期間を要する可能性は低いと考えた。したがって、指定ラグは製薬企業による指定申請が遅いこと（指定申請ラグ）に起因する可能性があると考えられた。

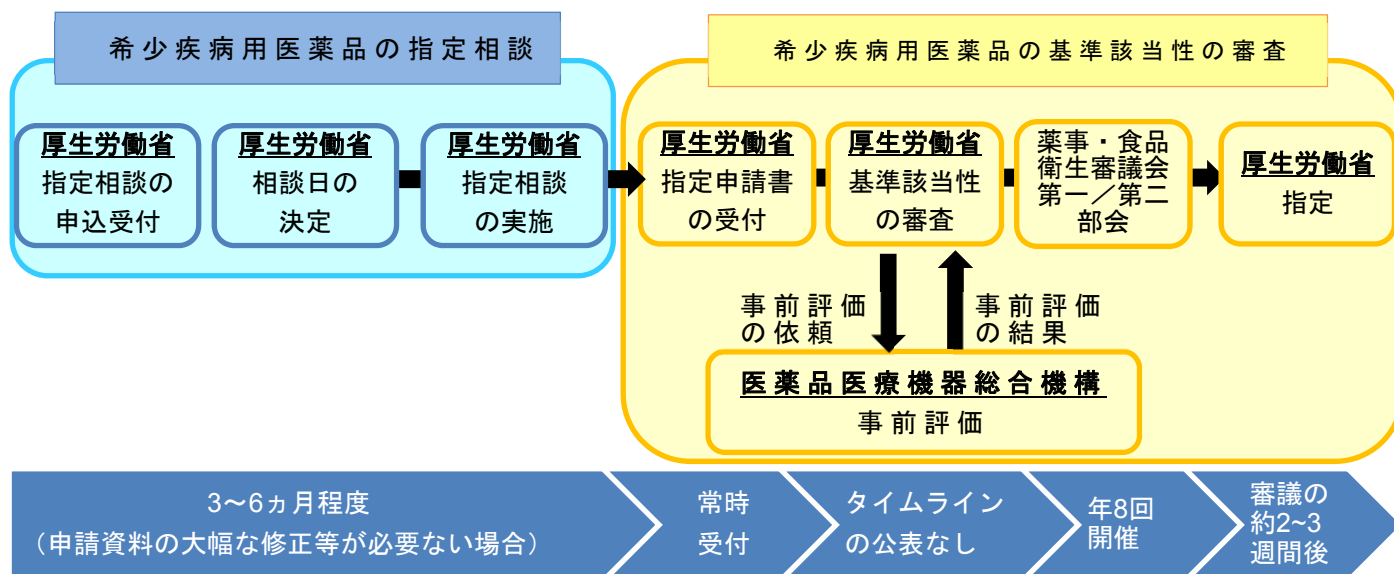


図 4-6 日本における希少疾病用医薬品指定審査の流れ
(文献 20 の図について文献 18 を参考に改変)

4.5.4 日本の指定取得時点での海外承認取得状況

ドラッグラグ及び指定ラグの要因の1つとして、海外先行承認型の非検討会品目（3.3.3項で定義した「検討会品目」でないもの）である21品目について、日本の指定取得時点での海外承認取得状況を検討した。

米国に遅れて日本における承認を取得した非検討会品目19品目のうち、日本で指定を取得した時点で米国における承認を取得済みであったものは9品目（47%）であった。また、EUに遅れて日本における承認を取得した非検討会品目16品目のうち、日本で指定を取得した時点でEUにおける承認を取得済みであったものは7品目（44%）であった。検討会品目ではなく製薬企業が自発的に開発を進めたものであっても、その約半数は、海外で承認を取得した後に日本における指定を取得していた。

これにより、製薬企業による開発着手の遅れが示唆された。開発着手の遅れは以降の開発段階におけるすべてのラグに影響するものと考えられる。

4.5.5 小括

本項における主な結果は、以下のとおりであった。

- 1) 日米欧（EU）の全てで希少疾病用医薬品として承認された品目のうち、指定日、承認申請日、及び承認日を全て比較可能であった19品目について承認審査期間を比較したところ、中央値で米国が最も短いものの、日本の承認審査期間は米国及びEUと大きく異ならなかった。
- 2) 上記19品目について、指定取得から承認申請までに要した期間を比較したところ、日本は米国及びEUに比して10か月以上（中央値）短かった。日本での開発にかかる総時間が米国及びEUに比して短い可能性、及び日本の開発段階における指定取得時期が米国及びEUに比して後期段階である可能性が示唆された。
- 3) 4.4項で示された指定ラグは、製薬企業による指定申請ラグ及び指定審査ラグの両方を含むものであったため、日本における指定審査の流れを確認した。一部明確なタイムラインのない部分はあるが、日本の指定審査に特別長期間を要する可能性は低いと考えた。したがって、指定ラグは製薬企業による指定申請が遅いことに起因する可能性があると考えられた。
- 4) 海外先行承認型の非検討会品目（製薬企業が自発的に開発を進めたものと考えられる）について、日本の指定取得時点での海外承認取得状況を調べたところ、約半数は、海外で承認を取得した後に日本における指定を取得していた。これにより、製薬企業による開発着手の遅れが示唆された。

これらの結果から、指定ラグは製薬企業による指定申請が遅いことに起因する可能性があると考えられた。また、製薬企業による開発着手の遅れが示唆されたことから、日本の希少疾病用医薬品におけるドラッグラグ及び指定ラグは、製薬企業による開発着手及び指定申請が遅いことに起因する可能性があると考えられた。

5 考察

本研究結果から、日本のドラッグラグ問題が解消されつつある状況において、希少疾病用医薬品については、ドラッグラグが大きいことが明らかとなった。各種検討会の活動により、それまで日本で使用できなかった（既にドラッグラグが存在する）医薬品が日本の患者にも使用可能となったことには意義があり、各種検討会の成果であると考ええるが、既にドラッグラグの存在する品目の開発促進だけでなく、今後は新規の品目で新たなドラッグラグを生じさせないことを目指し、日本の患者がより早期に治療薬を使用できるようにすることが望ましいと考える。

前項までに示した結果より、日本における希少疾病用医薬品におけるドラッグラグ及び指定ラグは、製薬企業による開発着手及び希少疾病用医薬品への指定申請が遅いことに起因する可能性があると考えられた。今後より一層、希少疾病用医薬品の開発を製薬企業が自発的に進めることが、ドラッグラグの解消及び新たなドラッグラグの発生抑制に繋がるものと期待する。製薬企業による開発着手後は、希少疾病用医薬品指定（以下、「指定」という）取得によるインセンティブを活用するためにも早期の指定申請が望ましいが、厚生労働省による指定に関わる現行制度がその障壁となっている可能性もあると考えた。

本項では、製薬企業の希少疾病用医薬品開発に対する意欲をさらに高め、日本における希少疾病用医薬品の指定取得数の増加及び指定取得時期の早期化を可能とする方策について考察し、提言1及び提言2として示した。

5.1 提言1（指定要件の緩和）

5.1.1 指定取得数及び指定取得時期に対する日米欧（EU）の比較

日米欧（EU）の指定品目数について、以下の報告がある。日本において2011年までに269件、米国において2012年までに2,614件、及びEUにおいて2012年までに1,087件であった。希少疾病用医薬品制度の導入時期に差があること（米国は1983年、日本は1993年、及びEUは2000年に導入）を踏まえた年平均の指定数は、日本において14.2／年、米国において90.1／年、及びEUにおいて90.6／年であった¹⁸⁾。

また、本研究結果4.5項において、日本の開発段階における指定取得

時期が米国及び EU に比して後期である可能性が示唆された。

5.1.2 指定要件に対する日米欧（EU）の比較

前項で述べた指定取得数及び指定取得時期の差について理由を考察するため、日米欧（EU）における指定要件について比較した。概要は表2-1に示したとおりであるが、以下に詳細を述べる。

日本における指定要件の1点目である患者数については、米国では20万人未満（「less than 200,000」¹⁴⁾）、EU では1万人あたり5人以下（「5 or less per 10,000 people」¹⁵⁾）、日本では50,000人未満^{16), 17)}である。当該要件は、日本の人口を1億2700万人¹⁹⁾として比較すると、日欧間において大きな差は認められない。米国においては、日本における指定要件の4倍の患者数に対して指定可能である。

また、日本における当該要件は、2015年4月1日付けで、未だ治療法が確立されていない一定の難病に用いられる医薬品に対しては緩和され、患者数が5万人以上であっても「人口のおおむね千分の一程度まで」であれば希少疾病用医薬品に指定され得ることとなった^{17), 20)}。

日本における指定要件の2点目として、「特に優れた使用価値¹⁶⁾」つまり特に高い「医療上の必要性（重篤な疾病を対象とするとともに、次のいずれかに該当する；(a) 代替する適切な医薬品・医療機器又は治療法がない、(b) 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）^{18), 20), 21)}」が求められている。EU においても医療上の必要性に関する要件があり、「there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment of the condition in question that has been authorised in the Community or, if such method exists, that the medicinal product will be of significant benefit to those affected by that condition.」¹⁵⁾・「‘significant benefit’ means a clinically relevant advantage or a major contribution to patient care」²²⁾とされている。EU においては、既存の医薬品との比較にまで言及されていない点で、日本と異なる。

日本における指定要件の3点目として、「開発の可能性²⁰⁾（海外承認あるいは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、臨床試験の第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）^{18), 21)}」が求められている。これは、日本独自の要件である²⁾。

5.1.3 指定要件の及ぼす影響

日本における指定要件が、指定取得数及び指定取得可能時期に及ぼす影響について考察した。

前項のとおり、日米欧（EU）の患者数に関わる指定要件に差はあるが、日欧間において大きな差は認められない。米国においては、日本における指定要件の4倍の患者数に対して指定可能であることを踏まえても、日本における年平均の指定取得数が米国及びEUに比して少ないことは、明らかである。このため、日本における指定取得数は、指定要件の1点目である患者数に関わる要件以外の要因により制限されていると考えた。

日本における指定要件の2点目により、既存の医薬品が存在する希少疾患においては、当該既存の医薬品と比較可能なデータが求められることから、開発後期の十分なデータが得られるまで指定されない可能性が高い。さらには、既存薬と比較可能なデータ又は既存薬より著しく優れたデータが得られないものは、指定されない可能性が高い。また、指定要件の3点目により、日本においては開発の可能性・成功の予見性が高いものが指定されやすく、逆に製造販売承認（以下、「承認」とする）に至る可能性がまだ不明確である段階の開発候補品が指定されにくいと言える。したがって、これらの2つの指定要件により、日本における希少疾病用医薬品指定の取得可能な数及び時期が制限を受ける可能性があると考えた。

なお、本研究結果の4.4項より、新有効成分含有医薬品（以下、「NME」という）でない品目数が少ないことに注意は要するが、日本においては、NMEよりNMEでないものの方が比較的指定ラグが小さくなる可能性が考えられた。NMEでないものでは、少なくとも当該成分がNMEとして承認審査された時点及びその承認取得以降の使用経験が蓄積されている点で、比較的指定されやすかったものと考えられる。

5.1.4 指定要件の緩和

日本と米国及びEU間における指定取得数及び指定取得時期の差の解消に向け、本研究における提言の1つとして、指定要件の2点目及び3

点目の緩和を挙げたい。

当該指定要件及び指定の早期化については、約5年前に日本製薬団体連合会より厚生労働大臣に向け提出された要望書²³⁾の中で、「開発の可能性の要件見直しと指定時期の早期化」及び「医療上の必要性の見直し」として、既に要望されている。当該要望書においては具体的に、『既存の医薬品等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』の基準については、『治療の選択肢として一定の有効性が期待できる等』といったものに改める」よう要望している。本研究における提言も、当該要望書の内容を支持するものである。当該指定要件の緩和により、製薬企業による希少疾病用医薬品開発に対する意欲が高まるものと期待する。

当該指定要件の緩和に関し、指定取得によるインセンティブのうち経済的な支援が障壁となる可能性が考えられた。開発費用助成制度は指定取得によるインセンティブの1つであり、希少疾病用医薬品の指定を受けた製薬企業に対し、その試験研究に必要な経費に充てるための助成金を交付するものである。指定を受けた後に助成金交付申請を行うか否かは、申請者の判断である。しかしながら、助成金の予算は限られており、その中で効果的に分配し、希少疾病用医薬品の開発を支援する必要がある。そのため、開発の可能性・成功の予見性が高いものを希少疾病用医薬品に指定し、承認可能性が不明確な段階の品目は助成申請権利を得にくい仕組みとなっている可能性がある。

したがって、経済的な支援が指定要件の緩和の障壁となる場合には、開発段階における経済的な支援を必要としない開発品目に対しては、指定要件の緩和を認める制度としてはどうか。すなわち、既存の医薬品との比較や開発の可能性といった指定要件については、開発費用助成制度（必要に応じ、対面助言費用の減額といった、その他の開発段階における経済的な支援を含めても良い）の利用可否を判断するための要件として残し、経済的支援を必要としない開発品目に対する指定要件の緩和を提言する。

5.2 提言2（指定取得によるインセンティブの見直し）

5.2.1 既存のインセンティブ

指定取得による既存のインセンティブは次のとおりである。希少疾

病用医薬品等の指定及び指定された希少疾病用医薬品等の臨床試験、承認申請等に関する指導・助言については、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構及び医薬基盤・健康・栄養研究所が連携して行っているが、行政側の業務体制変更により、希少疾病用医薬品等の開発支援事業は2005年より医薬基盤・健康・栄養研究所で行っている¹⁸⁾。医薬基盤・健康・栄養研究所では、希少疾病用医薬品等の全般的な相談を無料で受け付け、指定基準に関連する薬事法上の解釈、助成金等の開発支援制度についての指導・助言を行っている。また、助成金交付事業も医薬基盤・健康・栄養研究所が行っており、助成金を受けた製薬企業に対しては、助成金交付対象期間、税制優遇措置が適用され得る¹⁸⁾。その他のインセンティブとして、医薬品医療機器総合機構による優先対面助言及び対面助言手数料の減額、承認申請手数料の減額、及び承認審査期間の短縮がある。加えて、通常よりも長い再審査期間、及び薬価算定又は薬価改定時の加算といったインセンティブがある。

5.2.2 インセンティブの見直し

指定要件の緩和に加え、本研究における提言の2つ目として、日本における指定取得によるインセンティブの見直しを挙げたい。これにより、製薬企業による希少疾病用医薬品開発に対する意欲が高まるものと期待する。

インセンティブの見直しの一例として、開発費用助成制度の運用方法を柔軟化してはどうか。助成期間は助成金の交付を開始した年度から原則として3年間である。医薬基盤・健康・栄養研究所が引き続き助成金を交付することが必要であると認める場合は延長することがある¹⁸⁾とされているが、どのような場合に認められるか等の判断基準は不明である。製薬企業がより柔軟に助成金を活用しやすくなり、また、指定申請の時期を見計らうが故に指定申請が遅くなるような事態を回避するためにも、助成金の運用方法をより柔軟化してはどうかと考えた。例えば、事前に決められた最大総助成金額に達するまでは年数を問わず受領可能とする（ただし助成金の使用用途が適切であるか否かの定期的な確認は必要）ことも一案である。

加えて、新たなインセンティブの導入を検討してはどうか。一例として、品目を超えたインセンティブが考えられた。事例として、米国の Priority Review Voucher²⁴⁾（優先審査バウチャー）が挙げられる。

当該優先審査バウチャーは、希少な小児疾患に対する医薬品の承認時に付与されるものであり、次に別品目の承認申請を行う際に使用できる。優先審査バウチャーの使用により、次の品目の承認審査に際してFDAの優先審査を受けることができ、自社品目に使用しても他社へ売却してもよい²⁴⁾とされる。

必ずしも経済的なインセンティブである必要はなく、他の開発品目や複数の品目にも転用又は適用可能なインセンティブが新たに検討されれば、日本における希少疾病用医薬品開発のさらなる促進に役立つものと考えた。

5.3 小括

本項では、製薬企業の希少疾病用医薬品開発に対する意欲をさらに高め、日本における希少疾病用医薬品の指定取得数の増加及び指定取得時期の早期化を可能とする方策について考察した。

現行の指定要件により、日本における希少疾病用医薬品指定の取得可能な数及び時期が制限を受ける可能性があると考えたため、本研究における提言の1つ目として、指定要件の「(特に高い)医療上の必要性」及び「開発の可能性」の緩和を挙げた。当該指定要件の緩和に関し、指定取得によるインセンティブのうち経済的な支援が指定要件の緩和の障壁となる場合には、開発段階における経済的な支援を必要としない開発品目に対しては、指定要件の緩和を認める制度としてはどうか。

提言の2つ目として、日本における指定取得によるインセンティブの見直しを挙げた。インセンティブの見直しの一例として、開発費用助成制度の運用方法を柔軟化してはどうか。加えて、新たなインセンティブの導入を検討してはどうか。後者は品目を越えたインセンティブが考えられ、事例として、米国の Priority Review Voucher²⁴⁾（優先審査バウチャー）が挙げられる。必ずしも経済的なインセンティブである必要はなく、他の開発品目や複数の品目にも転用又は適用可能なインセンティブが新たに検討されれば、日本における希少疾病用医薬品開発のさらなる促進に役立つものと考えた。

指定件数の増加及び指定の早期化、並びにインセンティブの見直し

が実現すれば、指定取得によるインセンティブを製薬企業が一層活用しやすくなる。また、指定を取得する前であっても、これらのインセンティブを将来的に活用する前提で開発計画及び事業計画を立案することができる。これらにより、製薬企業の開発意欲をより高めることができれば、製薬企業による早期の開発着手や積極的な投資判断の一助となり、日本における開発着手及び指定申請の遅れの解消に繋がると考える。ひいてはこれが、日本における希少疾病用医薬品開発をより一層促進するための方策となると考える。

6 総括

本研究における調査対象68品目について、日米欧（EU）における希少疾病用医薬品への指定（以下、「指定」という）及び製造販売承認（以下、「承認」という）状況について調査・分析した結果、日本の希少疾病用医薬品開発の多くは米国及びEUに遅れていることが示された。

海外で先行して承認された品目におけるドラッグラグについて分析した。その結果、製薬企業が自発的に開発を進めたと見なすことのできる品目に層別したドラッグラグをもってしても中央値は米国及びEUから約2年と、日本のドラッグラグ問題が解消されつつある状況において、希少疾病用医薬品については、ドラッグラグが大きいことが明らかとなった。なお、各種検討会の活動により、それまで日本で使用できなかった（既にドラッグラグが存在する）医薬品が日本の患者にも使用可能となったことには意義があり、各種検討会の成果であると考ええる。

希少疾病用医薬品におけるドラッグラグの要因になり得る指定ラグを数値化し、分析した。指定ラグとドラッグラグを比較すると、指定ラグの方が大きくなる傾向が認められた。このため、ドラッグラグは指定ラグ又は指定を取得する以前の段階に起因する可能性が示唆された。

ドラッグラグ及び指定ラグの要因について分析を行った。①承認審査期間を比較した結果、中央値で米国が最も早いものの、日本の承認審査期間は米国及びEUと大きく異ならなかった。②指定取得から承認申請までに要した期間を比較したところ、日本は米国及びEUに比して中央値で10か月以上短かった。日本における開発に要する総時間が米国及びEUに比して短い可能性、及び日本の開発段階における指定取得時期が米国及びEUに比して後期段階の可能性が示唆された。③本研究での指定ラグは、製薬企業による指定申請ラグ及び指定審査ラグの両方を含むものであるが、日本の指定審査に年単位等の特別長期間を要する可能性は低いと考えられた。④日本に先行し米国又はEUで最初に承認されたもののうち、製薬企業が自発的に開発を進めたものと考えられる品目について、日本の指定取得時点での海外承認取得状況を調べたところ、その約半数は、海外で承認を取得してから日本で指定を取得していた。

これらの結果から、日本の希少疾病用医薬品におけるドラッグラグ

及び指定ラグは、製薬企業による開発着手及び指定申請が遅いことに起因する可能性があると考えられた。

今後より一層、希少疾病用医薬品の開発を製薬企業が自発的に進めることが、ドラッグラグの解消及び新たなドラッグラグの発生抑制に繋がるものと期待する。このため、製薬企業の希少疾病用医薬品開発に対する意欲をさらに高め、日本における希少疾病用医薬品の指定取得数の増加及び指定取得時期の早期化を可能とする方策について考察した。

現行の指定要件により、日本における希少疾病用医薬品指定の取得可能な数及び時期が制限を受ける可能性があると考えたため、本研究における提言の1つ目として、指定要件の「(特に高い) 医療上の必要性」及び「開発の可能性」の緩和を挙げた。当該指定要件の緩和に関し、指定取得によるインセンティブのうち経済的な支援が指定要件の緩和の障壁となる場合には、開発段階における経済的な支援を必要としない開発品目に対しては、指定要件の緩和を認める制度としてはどうか。

提言の2つ目として、日本における指定取得によるインセンティブの見直しを挙げた。インセンティブの見直しの一例として、開発費用助成制度の運用方法を柔軟化してはどうか。加えて、新たなインセンティブの導入を検討してはどうか。後者は品目を越えたインセンティブが考えられる。必ずしも経済的なインセンティブである必要はなく、他の開発品目や複数の品目にも転用又は適用可能なインセンティブが新たに検討されれば、日本における希少疾病用医薬品開発のさらなる促進に役立つものと考えた。

7 引用文献

- 1) National Institutes of Health. Frequently Asked Questions.
<https://rarediseases.info.nih.gov/about-gard/pages/31/frequently-asked-questions> (accessed January 11, 2017)
- 2) Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013; 18(3):163-72.
- 3) 成川衛. 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. 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. 2015年3月.
- 4) 新成長戦略. 2010年6月18日閣議決定.
- 5) 医薬品医療機器総合機構. ドラッグ・ラグの試算について.
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html> (accessed January 11, 2017)
- 6) Maeda H, Kurokawa T. Recent trends for drug lag in clinical development of oncology drugs in Japan: does the oncology drug lag still exist in Japan? *Int J Clin Oncol*. 2015; 20(6): 1072-80.
- 7) 医薬品医療機器総合機構. 新医薬品の承認品目一覧.
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html> (accessed January 11, 2017)
- 8) 医薬基盤研究所. 希少疾病用医薬品指定品目一覧表.
http://www.nibio.go.jp/part/promote/orphan_support/kisyoiyaku-hyo1.html (accessed: January 06, 2016)
注：本論文作成中に上記ウェブアドレスでの情報提供は終了している。
- 9) 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品 情報検索.
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed January 11, 2017)
- 10) U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name (accessed January 06, 2016)
注：本論文作成中に上記ウェブアドレスでの情報提供は終了している。
- 11) U.S. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/> (accessed January 11, 2017)

- 12) European Medicines Agency. European public assessment reports.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed January 11, 2017)
- 13) European Medicines Agency. Rare disease (orphan) designations.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (accessed January 11, 2017)
- 14) Code of Federal Regulations Title 21, PART 316: ORPHAN DRUGS.
- 15) REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products.
- 16) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第77条の2.
- 17) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 250条の2及び251条.
- 18) 厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、医薬基盤研究所. 希少疾病用医薬品等ガイド（2014年5月開設、最終改訂2014年8月28日）.
- 19) 総務省統計局. 人口推計.
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/> (accessed February 11, 2017)
- 20) 希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて. 2015年4月1日. 薬食発0401第11号.
- 21) 厚生労働省. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System.
http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html (accessed January 11, 2017)
- 22) Regulation (EC) No. 847/2000 of the European Parliament and Council of 27 April 2000, laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts ‘similar medicinal product’ and ‘clinical superiority’.
- 23) 日本製薬団体連合会. 薬事法等の医薬品制度改正に係る要望書. 2011年9月14日. 日薬連発第571号.
- 24) U.S. Food and Drug Administration. Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers, Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE.

November 17, 2014.

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM423325.pdf> (accessed January 11, 2017)

8 謝辞

本研究の実施にあたり、終始、ご指導ご鞭撻を頂きました豊島聰教授に心よりお礼申し上げます。

また、本論文をご精読頂き有用なコメントを多々頂きました大室弘美教授、山下直美教授に深謝致します。