JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	日本における希少疾病用医薬品のライフサイクルマネジメント
Author(s)	早乙女, 周子; 関, 清; 鈴木, 裕史; 阿部, 誠二
Citation	年次学術大会講演要旨集, 36: 495-498
Issue Date	2021-10-30
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/17988
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

２Ｄ０２

日本における希少疾病用医薬品のライフサイクルマネジメント

○早乙女周子，関清，鈴木裕史，阿部誠二（京都大学）
saotome.chikako.2z@kyoto-u.ac.jp

1. はじめに

希少疾患とは、患者数が少ない疾患の総称であり、現在 7,000 以上あると言われ、その 95%に適切な治療法が無いことから、希少疾病用医薬品（Orphan Drug、以下 OD）の開発が望まれている。しかし、創薬は一般的に長い期間と多額の研究開発投資を要し、成功確率が低い上、更に OD は患者数が少ないというビジネス上の課題がある。日本では、1993 年に旧薬事法（現「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（医薬品医療機器等法、以下薬機法）」で、対象患者数が本邦にて 5 万人未満であること、重篤な疾病を対象とし医療上の必要性が高いこと、計画が妥当で開発の可能性があること等の基準を満たすことにより OD 指定が受けられることが定められた。OD 指定により、開発企業は優先審査や助成金の交付、再審査期間を一般医薬品より 2 年間長く最長 10 年とする等の開発インセンティブが受けられる。

近年、新薬開発の研究開発費は増加しているが、上市数は微増にとどまり開発効率が低下している。そのため、売上の最大化と製品寿命の延長により利益を最大化することを目的としたマーケティング手法であるライフサイクルマネジメント（以下 LCM）が、医薬品においても重要視されている。LCM の効果について、効能追加を含む追加承認に伴い、売上が増加した事例が、既に報告されている [1]。OD 開発は、対象患者数が少ないため開発投資の採算性を考慮すると、LCM として既存医薬品に効能追加し OD の開発コストを削減することや、追加効能により適応対象患者数の拡大を追求する重要性が高いと考えられる。特に非 OD 効能の承認取得は、対象患者数を拡大し、売上の大幅な増加が期待できる。

また製品寿命延長に資する独占権に関しては、まず前述の薬機法に基づく再審査期間がある。製薬企業は、OD 開発インセンティブに含まれる再審査期間 2 年の延長に最もメリットを感じているものの、これらのインセンティブを有効に活用できていないことが報告されている [2]。更に、特許権も独占権として重要な役割を果たしている。医薬品の場合には 5 年を限度として特許権の存続期間延長を認める制度がある。しかしながら OD の場合、一般的に優先審査等により治験/承認申請期間が短く特許延長制度を活用しづらいケースが多いと予想されること、及び当該制度を活用するか否かは、特許延長期間が再審査期間を超過する場合に活用するとの報告 [3] がある。

OD 開発において、LCM の活用が重要であるにも関わらず、これまで OD の LCM に関して効能追加や特許延長制度と再審査期間を考慮した販売独占権について調査した報告はまだ無い。そこで本研究では、日本の OD における LCM のうち効能追加、及び特許延長と再審査制度を利用した販売独占期間について調査し、その LCM の特徴を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

承認 OD 及び追加効能の調査

医薬基盤･健康･栄養研究所が 2019 年 9 月 17 日に作成した OD 指定品目一覧表 [4] を使用して、2004 年 4 月 1 日から前記一覧表作成日までに厚生労働大臣に指定された OD276 品目の中から販売製造承認を受けた OD203 品目を抽出し、調査対象とした。OD203 品目の有効成分は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の新医薬品の承認一覧 [5] を使用して調査した。承認 OD の各有効成分について前記新医薬品の承認一覧及び各医薬品のインタビューフォームを使用して、効能追加の有無、OD/非 OD 効能の区別、効能の取得順序、追加承認の数、薬事申請区分及び承認された対象疾患分野を調査した。

特許権の調査

工業所有権情報･研修館の JPlat-Pat 及び日本パテントデータサービス株式会社の JP-NET Web、U.S. Food and Drug Administration（以下 FDA）の Orange Book、Clarivate Analytics 社の Cortellis を用いて、OD203 品目の特許の有無、その延長登録の有無、保護期間を調査した。また各特許の請求項を

医薬物質、医薬組成物（用途）、医薬組成物（製剤一般）、医薬組成物（製剤―特定）、物その他、製造方法（医薬）、製造方法（中間体等）、方法の 8 種に分類した。なお、請求項の分類調査は、発表者四人が独立に重複して実施し、意見の相違は全員のコンセンサスにより決定した。

再審査期間の調査

再審査期間は、薬事・食品衛生審議会の議事録[6]及び各医薬品の審査記録を使用して各 OD 品目の再審査期間を調査した。

OD 後発品の調査

2021 年 1 月末時点で再審査期間及び特許期間（延長期間を含む）が終了した OD に対して、適応疾患・効能が同一である後発品の上市の有無を日経メディカルの処方薬辞典[7]を用いて調査した。

3. 結果

承認 OD 及び追加効能

承認 OD である 203 品目は 173 種類の有効成分で構成されていた。

173 成分のうち、68 成分(39%)について効能追加があった。105 成分（61%）は新薬承認時に取得した OD 効能の 1 回のみであり、他の効能はなかった。次に、効能追加があった 68 成分について、追加された効能が OD 効能か非 OD 効能か、その取得順序及び追加承認数を調査した。非 OD の効能が追加されていたのは 57 成分（33%）であった。当該 57 成分における OD 効能と非 OD 効能の取得順序については、①OD 承認前に非 OD 承認有りが 34 成分（20%）あり、アバスチン®（非 OD:治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌, 2007 年→OD:悪性神経膠腫, 2013 年・中外製薬）、ヒュミラ®（非 OD:関節リウマチ（既存療法で効果不十分な場合に限る）, 2008 年→OD:化膿性汗腺炎, 2019 年・エーザイ）などがあった。②OD 承認後に非 OD 効能を追加したものは 23 成分（13%）あり、オプジーボ®(OD:根治切除不能な悪性黒色腫, 2014 年→非 OD:切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 2016 年・小野薬品工業)、 レミケード®（OD:クローン病, 2002 年→非 OD:関節リウマチ, 2003 年・田辺三菱）などがあった。③OD 効能のみが追加されていたのは 11 成分（6%）あり、ダラザレックス®（OD:再発又は難治性の多発性骨髄腫, 2017 年→OD:多発性骨髄腫,2019 年・ヤンセンファーマ）、ザーコリ®（OD 効能：ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌, 2012 年→OD 効能：ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 2017 年・ファイザー）などがあった。

また、1 成分あたりの平均追加承認数は、追加効能有りの 68 成分で 2.0 回であった。非 OD 効能取得がある 57 成分では平均 2.2 回、非 OD 効能を含まない 11 成分では平均 1.1 回であり、非 OD 効能を含む有効成分の平均追加承認数の方が 2 倍多かった。

OD 承認について疾患別に分析した結果、第 5 分野（泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤）、放射性医薬品分野、遺伝子治療分野、バイオ品質分野の第 4 分野では、OD の承認が全く取得されていなかった。一方、有効成分数の承認が 10 以上あるのは、第 2 分野（循環器官用剤・抗パーキンソン病薬・脳循環・代謝改善薬・アルツハイマー病薬）、第 3 分野の 1（中枢神経系用薬、末梢神経系用薬）、第 6 分野の 1（呼吸器官用薬、アレルギー用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患））、第 6 分野の 2（ホルモン剤、代謝性疾患用薬）、抗悪性腫瘍剤分野、エイズ医薬品分野であり、この 6 分野のみで、合計で 144 成分（83%）を占めていた。特に抗悪性腫瘍分野において 66 成分（38%）と突出して多かった。

次に追加効能と疾患分野の結果について述べる。承認 OD が有る疾患分野のうち、ワクチン以外の疾患分野で効能追加が取得されていた。また、追加効能無しに比して追加効能有りの占める割合が高い分野としては、第 1 分野（消化器官用薬・外皮用薬, 83%）、第 6 分野の 1（69%）、第 3 分野の 2（麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く）、麻薬, 50%）であった。このうち、第 6 分野の 1 では、OD 承認の前に非 OD の承認があるものの占める割合が高かった。OD 承認数が最も多かった抗悪性腫瘍分野では、追加効能有りのものは 30 成分あり、このうち OD 承認後に非 OD 効能が追加されているものが、13 成分と多かった。

独占期間

対象の OD203 品目について関連する特許の有無を調査した結果、特許を有する OD は 203 品目の内 154 品目(76%)、特許がない OD は 49 品目(24%)であった。また、その特許において延長登録の有無を調べた結果、延長登録されている OD は 125 品目（62%）、延長登録されていない OD は 29 品目(14%)

であった。特許の延長登録があった 125 品目において平均 2.2 件の特許権が延長されていた。次に、特許を有する全 154 品目について、特許権の請求項を分類した結果、医薬組成物（用途）の発明により保護されていた品目が 108 品目(70%)（延長登録あり 91 品目（73%））と最も多かった。次に医薬物質の発明により保護されていたものが 92 品目(60%)(延長登録あり 83 品目（66%）)と多かった。医薬物質又は医薬組成物（用途）のいずれかの特許発明により保護されている品目は、全 154 品目中の 139 品目（90%）（延長登録あり 125 品目中の 118 品目(94%)）と大半を占めていた。また、延長登録が無い特許権に保護される 29 品目については、医薬組成物（用途）の発明により保護されている品目が 17 品目（59%）と最も多く、次いで製造方法（医薬）16 品目（55%）と多かった。一方、医薬物質は 8 品目(28%)にとどまっていた。

次に再審査期間を調査したところ、4 品目を除き承認後 10 年間であった。

独占期間について、特許の満了日と再審査期間の終了日を比較しどちらがより存続しているかを調査した。その結果、延長登録特許があった 125 品目中のうち 103 品目(82%)、延長登録が無かった 29 品目中 23 品目(79%)で再審査期間終了後も特許期間が存続していた。

最後に後発品について調査した。対象 OD203 品目の内、2021 年 1 月末時点で再審査期間終了品は 39 品目であった。当該 39 品目の内、特許期間が満了している品目は 25 品目であった。その内 2 品目は承認整理されていたため、再審査期間及び特許期間により保護されていない OD は 23 品目であった。そこで当該 23 品目に対し、同 OD 効能を含む後発品の有無を調査した結果、後発品が上市されていた OD は 3 品目のみであった。

4. 考察

追加効能による LCM について

追加効能による LCM に関して調査した結果、複数効能を有する OD の有効成分は全体の 39%（68 成分）と半数に満たないものの一定数を占めた。そのうち患者数が多い非 OD 効能を有していたのは 57 成分とその大半であった。また、追加効能の LCM が行われている疾患分野としては第 2 分野（循環器、抗パーキンソン等）、第 6 分野の 1（呼吸器官、アレルギー、感覚器など）や抗悪性腫瘍分野があった。

2019 年度における国内医薬品売上高上位 20 品目 [8] に、本調査対象に含まれる 7 品目（抗悪性腫瘍分野 3 品目、免疫分野 3 品目、その他 1 品目）あり、この全てが非 OD 効能を有し、且つ疾患分野も本結果において追加効能が多い分野である。承認 OD が最も多い抗悪性腫瘍分野は、治療対象の臓器などを変えることによって適応拡大していくことがよく行われている。また、OD 指定を得るため、対象患者数を遺伝子レベルで限定するための疾患のサブグループ化の容易さがある。更に、既存治療が有効でない患者を集めることもできる。本研究対象であったオプジーボ®は、悪性黒色腫のうち根治切除不能なものを対象とすることで、新規推定患者数が 2,000 人/年の OD 効能にて 2014 年に新薬承認を取得した。その時の売上高は 40 億円程度であった。2016 年に非 OD 効能の非小細胞肺癌（新規推定患者数 100,000 人/年）の追加承認を取得して対象患者数を拡大し、売上高も 1,000 億円に迫る規模となり売上高 4 位となったことが報告されている [8]。第 6 分野の 1 においても、既存治療で効果不十分な川崎病の急性期/腸管型ベーチェット病などの、疾患のうち難治性などに対象を限定した承認 OD が散見された。また非 OD として関節リウマチを追加し、500 億円/年規模の売上高があるレミケード®やヒュミラ®がある [8]。

一方、OD は対象患者数が少なく採算性に課題があるため、対象患者の増大などを狙って効能追加を利用した開発が多用されていると考えていたが、追加効能がある OD は 173 成分中 68 成分と半数に満たないことがわかった。具体的には第 4 分野（エイズを除く抗菌剤等）や第 6 分野の 2（ホルモン剤、代謝性疾患等）、エイズ、ワクチン、血液製剤などの分野では、効能追加割合が 0～21%と少なかった。抗菌剤やワクチンは対象となる細菌やウイルスに特化した薬剤となるため追加効能が難しいと考える。第 6 分野の 2 には、病因である失活した特定の酵素を補充するような薬剤が多く、これも他疾患への応用は難しいと考える。以上のことから、OD の LCM において、追加効能を実践することが疾患分野により容易で無い有効成分が一定数あり、独占期間による LCM を図る必要性が高いことが示唆された。

本研究の結果から、OD における効能追加を利用した LCM の特徴として、①非 OD 効能が追加されていること、②悪性腫瘍、免疫等の分野で追加効能が多く売上高の課題を克服できる可能性があること、③追加効能が無い OD が半数以上あり、独占権による LCM を図る必要性があることが明らかとなった。

販売独占権について

OD における販売独占権について本研究の結果から、第一に対象 OD の 4 分の 3 で特許が有り、そのほとんどが特許延長登録されていたこと、第二に延長された特許により医薬品にとって重要な医薬物質と医薬組成物（用途）で保護された品目が多いこと、第三に調査対象 OD の再審査期間はほぼ全て最長の 10 年であったこと、第四に再審査期間より特許による独占期間の方が長いものが多いこと、第五に効能追加又は特許延長登録がなされている品目が承認 OD の 87%に当たる 177 品目あること、最後に OD 後発品の開発は現時点で活発で無いことが特徴として挙げられる。

特許延長登録は、日本において複数の特許を複数回延長可能であり、本研究においても特許が有る 154 品目中 125 品目で特許延長登録がなされており、且つ一品目あたり平均 2.2 件の特許が延長されていた。浅田らは、企業が最重要と考える OD の開発インセンティブは再審査期間である [2] としており、再審査期間のみの独占期間で開発された OD が多いと予想していた。しかし、対象の承認 OD の 5 分の 3 が特許及びその延長によって保護されていたことから、一般医薬品同様、多くの OD が特許及びその延長を利用した LCM により販売独占権を確保していることが示された。また、全 154 品目の 90%が医薬品にとって重要な医薬物質又は用途発明で保護されていた。更に、独占期間も再審査期間より特許存続期間の方が長いものが多かった。よって、医薬品開発の当初から特許での権利保護が企図されており、OD の LCM においても特許を重視して開発されていることが示唆された。

承認 OD203 品目の 24%に当たる 49 品目は特許がない一方で、本調査対象のほぼ全て（203 品目中 199 品目）で再審査期間が 10 年となっており、OD 開発インセンティブとしての再審査期間は最大限活用されていたことから、再審査期間にも一定の役割があることが示唆された。

最後の特徴として、OD では後発品の開発が活発で無いことが挙げられる。現時点では再審査期間及び特許による保護期間が終了した調査対象 OD は 23 品であり、その内 3 品目（13%）で後発品が上市されていた。Sarpatwari らは、米国の低分子 OD を対象として、2017 年時点における先発 OD に対する後発品の上市は約 50%であり、米国の一般医薬品における後発品の割合よりも少ないことを指摘している [9]。よって医療費の増大に伴い後発品の利用推進が進んでいる日本においても、今後は後発品開発が活発化する可能性があり、先発 OD 開発企業にとっては特許を利用した LCM の重要性は高まると考えられる。

研究の限界

本研究には主に 2 つの限界がある。効能追加の分析に関し、効能追加承認取得による売上高にかかる LCM の有効性を定量的に把握するためには、医薬品の売上高を調査するべきである。しかし当該データの入手は困難であり、本研究では追加効能により患者数が拡大すると推定することで間接的な影響を論じるにとどまっている。又、特許調査に関し、日本では新薬とその関連する特許のいわゆるパテントリンケージが非公開であることから、薬事承認により特定可能な、延長登録された特許以外の 78 品目については特許調査の網羅性が担保できていない。

参考文献

1. Yukiko H et al, Analysis of 10 years drug lifecycle management (LCM) activities in the Japanese market, Drug Discovery Today, 18, 1109-1116 (2013)
2. 浅田隆太, 渋川勝一, 医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.70, (2017)
3. 織田聡, 知財からみたオーファンドラッグの LCM 戦略, 月刊ファームステージ 15, 69-75, (2015)
4. 希少疾病用医薬品指定品目一覧表（令和元年 9 月 17 日現在）, https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/hp_orphanlist_drug_jp%28190917%29.pdf
5. 新医薬品の承認品目一覧, https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html （2020 年 7 月 30 日情報取得）
6. 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会/二部会 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127851.html （2020 年 11 月 30 日最終アクセス） https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127852.html （2020 年 11 月 30 日最終アクセス）
7. 日経メディカル, 処方薬辞典 https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/drugdic/maker/621.html （2020 年 11 月 30 日最終アクセス）
8. AnswersNews, 2019 年度国内医薬品売上高ランキング, https://answers.ten-navi.com/pharmanews/18677/（2021 年 1 月 1 日最終アクセス）
9. Ameet S et al, Evaluating The Impact of The Orphan Drug Act's Seven-Year Market Exclusivity Period, Health affairs, 37, 732-737, (2018)