

Title	希少疾病医薬品承認・開発の現状および国際比較
Author(s)	西村, 由希子
Citation	年次学術大会講演要旨集, 25: 735-738
Issue Date	2010-10-09
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/9399
Rights	本著作物は研究・技術計画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 Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

2 F 0 3

希少疾病医薬品承認・開発の現状および国際比較

○西村 由希子（東京大学）

一疾病あたりの国内患者数が5万人以下と定められている希少疾病医薬品（Orphan Drug（以下ODと示す））を取り巻く状況は、昨今大きく変化を遂げており、ますます期待が高まっている。現在までに、世界中で約7,000以上の希少疾患が特定されているⁱが、うち治療法が確立されている疾患は10%以下であり、多くの満たされていない医療ニーズが存在する。

昨今の医薬品業界の大きな変革の中、海外製薬企業の当該分野への積極的な参入が相次いでいる。日本では、米国の法律及び施策を基盤として、1993年にOD等の研究開発の促進およびそれらについての優先審査に係る法改正が実施されたことで、2009年度末には147の新薬がODとして承認販売され、国内市場が創出されつつある。また、iPSをはじめとした最先端細胞治療研究等の基礎研究の発展に加え、未承認薬使用の検討開始、難治性疾患克服研究事業予算額ならびに対象疾患数の大幅増加といった政府の取り組みも進んでおり、今後OD創出への流れは加速化すると予想される。

OD市場が誕生し、徐々に規模が広がる一方で、課題も顕在化しつつある。検討すべき課題として、（大学発）ベンチャー企業の消極的なOD市場参入状況や人材不足に加え、国内外患者団体間の情報共有不足・連携不足や海外規制制度（レギュラトリー・プロセス）との調和の遅れによる国内患者の孤立およびOD開発の遅延、希少・難治性疾患に対する知識・理解不足から生じる診断の遅れおよび治療機会の喪失が挙げられる。また、OD開発促進のための研究開発助成事業や施策立案・環境整備もさらに検討する必要がある。

本報告では、これらの課題のうち、OD承認・開発の現状、ならびに市場動向について検討するとともに、国内市場におけるOD開発の重要性とその発展可能性について考察する。

日本における難病対策および希少性疾患医薬品開発事業は、1972年に施行された難病対策要綱を皮切りに、治療研究体制の確立、ならびに医療費負担軽減制度の二つを柱として、地道にその歩を進めている。現在、難治性疾患として130疾患、特定疾患として56疾患、小児慢性特定疾患として514疾患（11疾患区分）が認定されており、また研究奨励分野として177疾患が認定されている。また、ODは、1979年オーファンドラッグを対象とした新薬開発補助金制度が制定され、その後1993年には薬事法等の改正により薬事法第77条2で指定された。現在では、オーファンドラッグ開発振興事業として、指導・助言、優先相談・審査の実施、公費助成、薬価の加算等の各種助成が実施されている。2009年6月には未承認薬等開発支援センターが発足し、2010年8月現在で18医薬品についてセンターでの開発支援対象として掲載されている。

それらの取組も功を奏し、日本でも、OD開発は徐々に活発化している。図1に、OD承認数の推移の国際比較を示した。指定数は、欧米と比べるとまだ少ないが、製造販売承認数は年々増加し、現在では欧米をしのぐ数となっているⁱⁱ。とはいえ、表1に示した企業別申請数の内訳をみると、総数のうち25.5%（61件）が国内製薬大企業、18.4%（44件）が国内上場企業であり、外資系企業による申請数は43.5%（104件）にのぼる。また、ベンチャー企業からの申請数はわずか2.1%（5件）である。

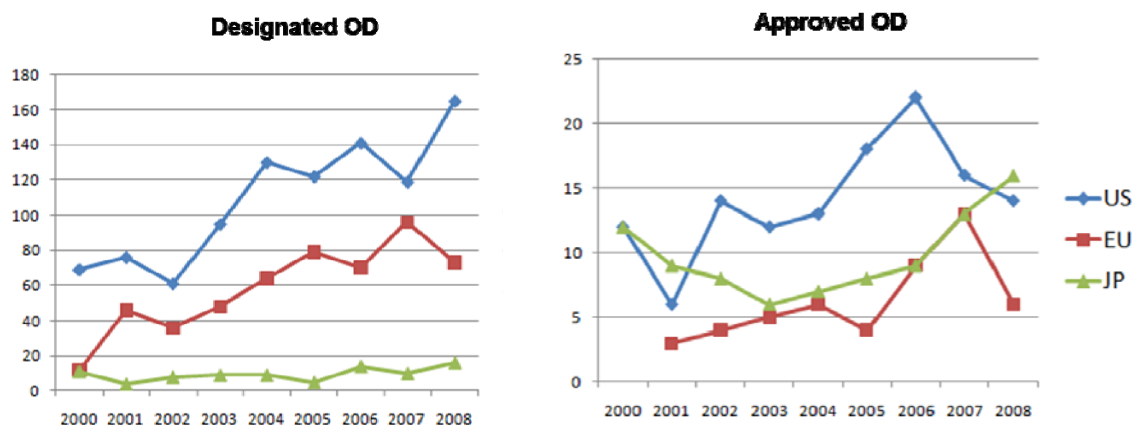


図1 OD 指定数および承認数の経時変化（2000～2008 年）ⁱⁱⁱ

表1 OD 申請企業分類^{iv}

申請年度	国内製薬大企業	国内上場企業	ベンチャー企業	中堅・小規模企業(未上場)	外資系企業	共同申請数
1993	17	6		5	15	3
1994	5	14		3	11	4
1995	3	3			5	
1996	7	6		2	11	1
1997	1				4	
1998	3	1		2		
1999	6	3			11	
2000	2	1			9	
2001	2	1		4		
2002	2				3	
2003		2			5	
2004	5	1	1		3	2
2005	1		2	1	1	
2006	2	2		4	7	1
2007	3	1			8	1
2008	2	3	1	2	9	1
2009			1	2	2	

医薬品市場全体をみると、今後も低成長が続くと予定されており、業界として改革が迫られている。その中で、業界の流れとしては、正確に診断され、疾患機序が明らかであり、薬効が予想でき、その結果早く（安く）世に送り出す、といった、Precision Medicine（精密医療・個別化医療）^vに向けた動きが加速化している。

医薬品の研究開発は長い期間と莫大な研究費を費やして行われている。創薬プロセスの研究段階では、まず、ターゲットとなる疾患について、その原因となっている体内の情報（遺伝子・タンパク質・酵素など）を基に、薬の候補となる化合物物質の探索が行われる。その後、動物実験において作用・副作用を実際に確認し、選び抜かれた候補物質がヒトを対象とした臨床試験（治験）へと進む。臨床試験は第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までの3つのステージに分かれており、候補物質の有効性と安全性を確認する試験を実施する。これらの試験結果はまとめて厚生労働省に提出され、薬事・食品衛生審議会で「薬」として審議・承認される。一般に一つの医薬品が誕生するまで、上述のプロセスを総合すると10～18

年の歳月を要し、費用は 800～1300 億円かかるとされている。また、最終的に、多数の候補物質の中から実際に患者に投与される薬となる確率は一万分の一以下ともいわれている。

一方で、Precision Medicine の概念は、「精密な診断による明確な患者セグメントを指向し、高い薬効が期待される治療法を提供する」を指す。これらの医療の仕組みは、正確な診断とセットになることにより治療の効果を上げるだけでなく、診断の結果陰性であった患者には投与されないことから、医療の質を上げながら医療費を削減するという非常に有用な効果が期待できるといえよう。概念の提唱者である Christensen は、医薬品と診断薬をあわせて開発し、個別化医療を推進できる企業が発展を遂げると述べており、これは「個の（正確な）治療」のための「診断薬」「医薬品」の開発は欠かせなくなることを意味する。

このような考えのもと、各製薬企業は、いわゆる疾患からのアプローチに加え、Precision Medicine 型アプローチを試みている。国内企業は、難治性疾患であるがん等がそのターゲットとなっているが、海外製薬企業の多くは、ターゲットを希少性疾患にシフトしつつあるといえる。

希少疾患は、正確な診断・疾患機序の明らかな場合が多く、医薬品の最初の適応症となる可能性が高い。そのため、後者アプローチに適しているだけでなく、上述した従来システムと比較すると、承認に至るまでの期間がはるかに短くなることが期待される。

これらの潮流を受けて、海外大手製薬企業各社は OD に対して様々な戦略を打ち出している。世界最大の製薬企業であるファイザー社は、2009 年 12 月にイスラエルの Protalix BioTherapeutics 社から、世界で 1 万人患者が存在すると推定される希少疾病・ゴーシェ病用治療薬タリグルセラゼ α を導入し^{vi}、また、2010 年 6 月には、患者数 20 万人未満の希少疾患を対象に新薬開発に取り組む「希少疾病医薬品研究部門」を新設した。ノバルティスファーマ社は、慢性骨髄性白血病（CML）等の疾患特異的な分子標的治療薬であるグリベック、は多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌転移による骨病変に適応するゾメタをはじめとした、複数の OD を有している^{vii}。また、2009 年 6 月に FDA 承認を得たイラリスは完全ヒト抗インターロイキン 1（IL-1） β 抗体であり、クリオピリン関連周期性熱症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS）適応である。グラクソ・スミスクライン社は、2009 年に Prosensa 社・日本ケミカルリサーチ株式会社と戦略提携を締結し、その後 2010 年 2 月に OD の研究・開発に特化したユニットを設立した^{viii}。Prosensa 社との提携により、核酸をベースにした治療に焦点を当て、満たされない大きな医療ニーズ（アンメット・ニーズ）が存在する疾患の遺伝子発現を修正することに取り組んでいる^{ix}。また、日本ケミカルリサーチ株式会社との提携により、複数の治療用酵素の国内外開発・販売権を GSK が取得した^x。本酵素を用いた薬剤が仮に承認された場合は、ハンター症候群、ファブリー病やゴーシェ病などの OD となり得ることが期待される。

これらの動きを見ると、OD 開発は活発化している一方で、国内における現状は、1）国内市場において OD のプレゼンスは高まってきている、と同時に、2）国内製薬企業の参入は海外製薬企業のそれと比較すると目立った動きはない、ことがわかる。

国内企業の大部分は、OD 市場参入をためらう理由として、それらの市場性の低さ、がん等の患者数増加が期待される薬剤の開発、大学発ベンチャー等、比較的小さな市場を狙う企業群の不足、等をあげるのであろう。しかし、上述のような海外事例（しかも、日本企業との連携も開始されつつある）は、多くの企業が低成長下における新たな医薬品市場の可能性の一つが希少疾患分野だととらえていることの表れだといえる。また、日本の医薬品市場は年間約 8 兆 8,500 億円（薬価ベース）の世界第二位の市

場規模である^{xi}。したがって、新規市場の波はやがて国内市場へも広がることも明らかである。そうなった場合、国内主要製薬企業のみがその波に取り残されるはずもなく、近い将来、間違いなく本分野は活性化してくるといえる。

ここで、国内における当該市場活性化のために必要だと推察する事項を挙げる。

- 1) 大学発ベンチャー等、比較的小さな市場を狙う企業・組織の誕生
- 2) 基礎研究に関する国際連携の推進
- 3) 医師主導の治験等の推進に係る適切な人材流動・育成
- 4) 医療現場における希少・難治性疾病に対する認知度向上と、質の高いエビデンスの創出
- 5) 患者サイドとの対話促進・各種連携
- 6) 欧米とのレギュラトリープロセス等における三極間連携

特に、レギュラトリープロセスなどの国際連携では、すでに FDA/EMA 間で進みつつある連携が開始されている。ここに日本が加わることにより、三極規制当局間での情報共有と資金および人的リソースなどの国際的に効率的な配分も可能となり、効果的な成果つまり治療研究の促進が期待される。そのほかの項目についても、海外動向を見極めつつ、遅れをとらずに対応していく必要がある。

国内 OD 市場は、価値ある市場として広がっていくことが期待されると同時に、海外市場の動きに大きく左右されることは疑うべくもない。また、OD 市場のさらなる活性化は、当該市場にとどまらず、遺伝子レベルで正確に診断されている場合が多い希少疾患を精密医療とみてることで、将来に向けて持続的な高質の医療の提供を可能にする道筋をつけ、未来の医療全体の姿である Precision Medicine に備えた医療制度整備にもつながるであろう。今後は、当該市場の社会認知度向上を図るとともに、産業界のみならず、官（法制度サイド）学（基礎・応用研究サイド）そして患者（当事者としての情報発信）も加えてのさらなる活性化が急務である。

謝辞 本原稿執筆には、寺田 央氏 (NPO 法人 知的財産研究推進機構) の多大なるご協力をいただいた。

ⁱ Orphanet (フランス) は世界最大の OD データベースであり、約 7,200 疾患のデータを有している。

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

ⁱⁱ 国内開発状況は、一概に米国との比較は難しい。米国では Orphan Drug Act は 1983 年に制定されており、2009 年末時点で OD 指定数は 2,116 品目、承認数は 353 品目である。つまり、米国の OD 市場は日本のそれとくらべて成熟期に入っており、対して効能追加等で承認される薬剤も多い日本の市場においては、現在過渡期であるといえよう。

ⁱⁱⁱ 出典 FDA, EMEA, (独) 医薬基盤研究所。本図の初出は Y. Terada, K. Ohno and Y. Nishimura, ODD2009: A Workshop for Promotion of Orphan Drug Discovery and Development in Japan, ICORD, 2010.

^{iv} 本表データは、あくまでも申請時企業をベースとしている。また、その後承認取り消しになった医薬品についても記載した。ここで示した国内製薬大企業とは、2007 年度国内売上高が 20 位以内に入っている企業のうち、外資系を除いた武田薬品、アステラス製薬、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、大塚製薬、エーザイ、万有製薬、大日本住友製薬、塩野義製薬、小野薬品、協和発酵、大鵬薬品とした。また、上場企業については、国内市場のいずれかに上場している企業を指す。サントリー (株) については、未上場ではあるが、事業規模は大きいため暫定的に上場企業の項に加えた。

^v Clayton Christensen: "Innovator's Prescription" 2008, McGrawHill

^{vi} <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704107104574569530771644554.html>

^{vii} <http://www.novartis.com/investors/sales-results/product-sales.shtml>

^{viii} http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2010_01/P1000622.html

^{ix} http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10109.htm

^x <http://www.jcrpharm.co.jp/ir/news/pdf/20091218c.pdf>

^{xi} http://www.ims-japan.co.jp/japanese/industry_trends_top_line_information.php