

# 希少疾病用医薬品の指定のあり方について

第 1 回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

- 現行制度の概要

## 希少疾病用医薬品等指定制度の趣旨

- 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品※  
（以下、「希少疾病用医薬品等」）の指定制度が制定される以前は、難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより、本邦では十分にその研究開発が進んでいない状況にあった。
- 医療をめぐる国民のニーズの多様化等に対応して、安全かつ良質な医薬品・医療機器を一日も早く医療の現場に提供することが求められていた。

こうした国民の期待の高まりや、医薬品・医療機器の研究開発をとりまく状況の変化等を踏まえ、平成5年に薬事法を改正し、希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の試験研究を促進するための特別の支援措置を講ずることとした。



# 希少疾病用医薬品等指定制度の指定要件

対象疾患	<p>国内の対象患者数が5万人に達しない疾患※</p> <p>※ 平成27年4月1日から、用途が「指定難病」の場合、5万人以上の疾患であっても本要件を満たすものとする</p>
医療上の 必要性	<p>代替する適切な医薬品又は治療方法がないこと、又は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</p>
開発の 可能性	<p>対象疾病に対して、当該医薬品等を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること</p>

これらの条件を満たす医薬品等を指定  
(医薬品医療機器法第77条の2)

# 希少疾病用医薬品等指定制度

## 支援等の内容について

### 優先的な治験相談及び優先審査の実施

総審査期間 → 新医薬品：優先品目9ヵ月（通常品目12ヵ月）※  
新医療機器（優先品目）は10ヵ月（通常品目は14ヵ月）

### 申請手数料の減額 ※※

### 試験研究費への助成金交付 <医薬基盤・健康・栄養研究所>

指定から承認申請までに必要な試験研究に要する直接経費の2分の1に相当する額を上限。

### 税制措置上の優遇措置 <医薬基盤・健康・栄養研究所による認定>

助成金を除く希少疾病用医薬品等の試験研究費総額の20%が税控除の対象。

### 研究開発に関する指導・助言 <医薬基盤・健康・栄養研究所>

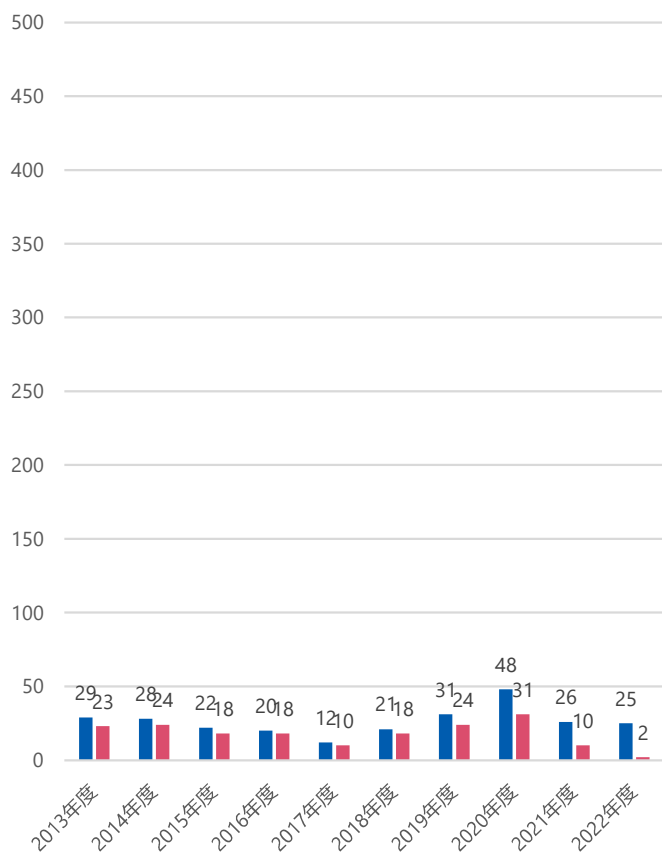
※ 目標値は、優先品目、通常品目共に80%マイル値

※※ 医療用医薬品の場合のみ

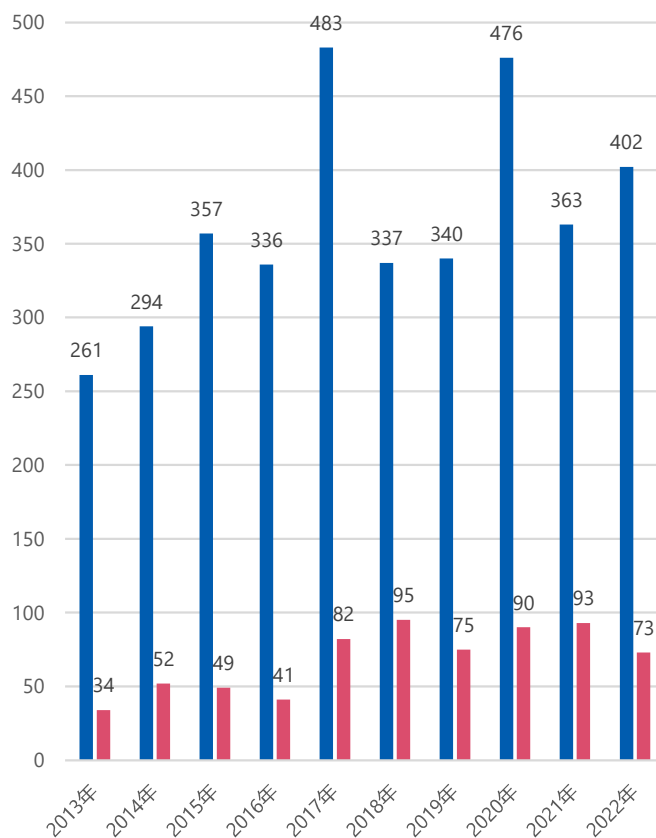
# オーファンドラッグの指定・承認件数（日米欧）

日本は、欧米と比較してオーファンドラッグの指定数が少ない。

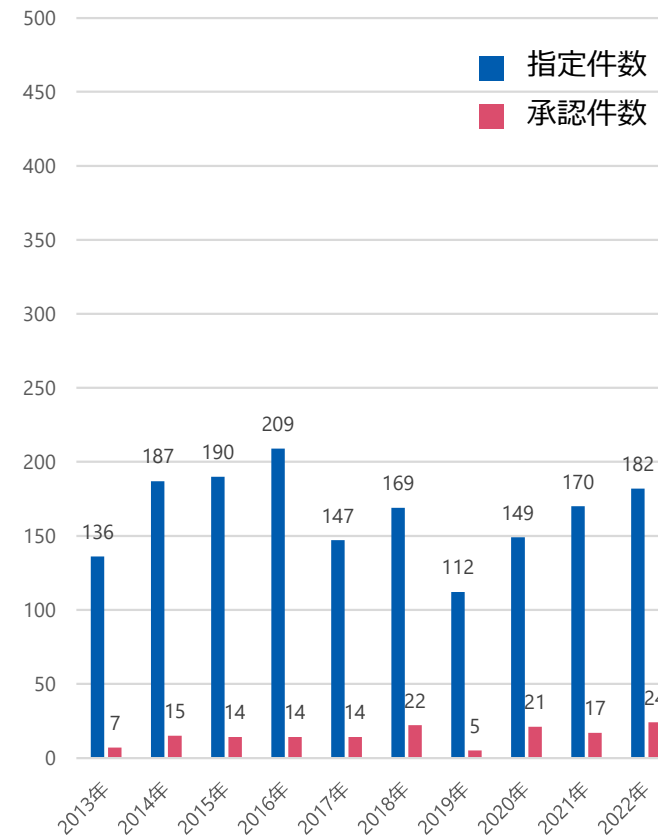
日本



米国



EU



■ 指定件数  
■ 承認件数

※承認件数は、日本は、各年度において希少疾病用医薬品として指定された品目のうち、2023年4月時点で承認を受けている件数。  
欧米は、各年度において承認されたオーファンドラッグの件数

出典：FDA Website (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>)

出典：EMA Website (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>)

# オーファン制度の日米欧比較

		日本	米国	EU
<b>指定要件</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>患者数50,000人未満又は指定難病</li> <li>医療上の必要性</li> <li>開発の可能性</li> </ul>	患者数200,000人未満又は米国において開発コストの回収が困難	<ul style="list-style-type: none"> <li>有病率10,000人に5人以下</li> <li>重篤又は慢性的衰弱</li> <li>医療上の必要性</li> </ul>
<b>優遇措置</b>	<b>優先審査</b>	あり	—	—
	<b>手数料減免</b>	あり	あり	あり
	<b>開発助成</b>	医薬基盤・健康・栄養研究所による助成事業	FDAによるOrphan Product Grant Program	ECまたは他の団体による
	<b>税制優遇</b>	あり	あり	—
	<b>データ保護</b>	再審査期間として10年 (通常8年)	7年 (通常5年)	10年 (通常8年) ※

※通常の新薬が8年間のデータ保護 + 2年間の市場独占であるのに対し、オーファンは10年間のデータ保護であるため、その間は後発医薬品の承認申請ができない。また、その対象は同種同効薬にも及ぶ。



- 見直しの論点



# 希少疾病用医薬品の指定要件の見直しについて

## ■ ドラッグ・ロスの指摘やその原因

- 近年、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない、「ドラッグ・ロス」が拡大しているとの指摘がある。
- この原因としては、日本の医薬品市場の魅力低下や創薬環境・薬事制度等があると考えられ、複数の要因が複合的に関わっている。
- 製薬業界からは、日本の希少疾病用医薬品の指定範囲は欧米と比べて狭く、これが日本における開発促進を妨げる要因のひとつとなっていると指摘されている。

## ■ オープン指定が創薬に与える影響

- 希少疾病用医薬品の指定は、開発のインセンティブとなるものであるが、上記のような背景から、この指定を拡充することのみをもってドラッグ・ロスの問題が全て解決できるものではない。
- 他方、製薬協のアンケート結果によると、希少疾病用医薬品に指定されなかったことにより開発計画に影響を与えた品目は、86品目中13品目あり、実際の開発に一定の影響を与えていると考えられる。
- また、特にベンチャー企業においては、投資の呼び込みに当たって希少疾病用医薬品の指定は大きな要素であると言われている。
- このため、日本の創薬環境を改善し、多くの革新的な医薬品がより早期に医療現場に届けられることに資するよう、希少疾病用医薬品の指定要件について、必要な見直しを3つの観点から検討したい。
- なお、これらの方針に基づく具体的な取扱いについては、今後、通知やQAにより示していくことを想定している。



「輪切り」の要件の明確化

→10ページ



医療上の必要性の要件の明確化

→11ページ



指定の早期化と取り消し要件の明確化

→12ページ

# 「輪切り」の要件の明確化

## 主な課題

### ■ 厳格な「輪切り」の判定

- いわゆる「輪切り申請」は、特定の疾患の患者数に関して、医学薬学上の明確な理由なしに、「重篤な」等の接頭語あるいは、ただし書きを追加することによって、患者数を5万人未満として計算することとされており、希少疾病用医薬品制度においては認められていない。
- この解釈が厳格に運用され、本来、開発支援の対象となるべき疾患領域であるにも関わらず、指定対象から外れている場合があるとの指摘がある。

(例)

- ✓ 作用の強い生物学的製剤であり、軽症の患者には使用されることが想定されないため、重症の患者に限定して開発を進める場合
- ✓ 対象疾患の患者数は5万人以上であるものの、医薬品による治療が必要となる患者数は5万人未満であると推定される場合

➡ 「輪切り」に該当するとされる場合がある

## 対応の方向性（案）

### ■ 医学薬学上の妥当性の基準を明確化

- 左記に例示したような開発の進め方は、創薬開発においては必ずしも不適切なものではないと考えられる。
- また、仮に将来的にさらなる適応拡大が想定される場合であっても、まず直近の開発対象への開発が行われなければ将来的な拡大もされないことから、希少疾病用医薬品としての該当性は、企業が開発対象とする最小単位に対して検討する必要があると考えられる。
- このため、例えば、年齢層（小児を含む）、治療ライン、リスク分類、投薬の必要性等を含め、医学薬学上の検討に基づき、高いアンメットニーズがありつつも開発が進んでいない範囲に限定した対象疾患に対して製造販売をしようとするのであれば、当該疾患については「輪切り」には該当しないことを明確化してはどうか。

※ ただし、疾患全体の患者数が5万人を大幅に超える場合などは、推計は複数の根拠に基づき慎重に確認し、最大数を採用するなど保守的に行うものとする。

# 医療上の必要性の要件の明確化

## 主な課題

### ■ 「代替する適切な」の不明瞭さ

- 「代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと」の範囲が不明瞭であるため、既承認薬があれば、その効果の程度によらず代替する適切な医薬品があると判断される場合がある。

(例)

- ✓ 生命予後に重大な影響のある疾患であって、承認されている医薬品では必ずしも十分に奏功が認められない場合であって、当該疾患に対する新規作用機序の医薬品の開発を行おうとする場合



### ■ 「著しく高い」の不明瞭さ

- 「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」の範囲が不明瞭であるため、既承認薬と直接比較した臨床試験の結果が求められる場合がある。

(例)

- ✓ 海外のガイドラインにおいては国内既承認薬は第二選択、候補薬は第一選択である場合も、それらを直接比較した臨床試験の結果が必要。
- ✓ 既承認薬はある特定の副作用に係る警告がなされており、候補薬の既承認の効能ではそのような警告がない場合に、候補薬について適応追加しようとする場合も、著しく高い安全性があるとは認められない。



## 対応の方向性（案）

### ■ 代替療法の考え方を例示・明確化

- 既承認薬が全くない場合のみではなく、既承認薬による治療法がいずれも予後不良の場合など、充足性に応じて複数の治療選択肢が必要とされている場合も要件に該当すると考えられるのではないか。
- 医療環境・投与環境から既承認薬の投与が困難である患者が一定数存在すると考えられる場合も、要件に該当する場合があるのではないか。
- また、既承認薬による治療法の充足性が低い場合には、当該疾患に対する新規作用機序であることや、非臨床データ等に基づき有用性が期待できることをもって、要件に該当する場合があるのではないか。また、必ずしも日本人のデータは必要ないのではないか。

### ■ 既存療法との比較の考え方を例示・明確化

- 国際的に認められているガイドラインで治療選択肢の優先順位が高く位置づけられている場合には、要件に該当する場合があるのではないか。
- 対照薬と直接比較した臨床試験の結果のみではなく、論文等の異なる試験の結果から著しく高い有効性等が期待される場合には、要件に該当する場合があるのではないか。
- 添付文書上の注意喚起の程度が明らかに異なる（例えば、既承認の適応での警告欄における記載が異なる）場合や、安全性プロファイルが明らかに異なる場合など、安全性において優れている蓋然性が高い場合には、要件に該当する場合があるのではないか。



# 指定の早期化と取り消し要件の明確化

## 主な課題

### ■ 「計画が妥当であること」の不明瞭さ

- ▶ 「その開発に係る計画が妥当であると認められること」の範囲が不明瞭であるため、次のような開発段階であることを求められる場合がある。
  - ✓ 第Ⅱ相試験が完了し、第Ⅲ相試験の計画がPMDAと合意していなければならない
  - ✓ 第Ⅲ相試験の結果が得られなければならない
- ▶ しかしながら、特にベンチャー企業では、希少疾病用医薬品に指定されていることをもって、投資を呼び込み、日本の臨床開発に着手可能となる場合があるため、臨床開発の後期にならなければ指定を受けられない場合、日本への開発を断念する場合がある。

## 対応の方向性（案）

### ■ 指定の早期化

- ▶ 薬機法第77条の2の指定対象の要件においては、開発の可能性については必ずしも明示されていないことも踏まえ、開発の可能性については、国内での開発を行うことのできる体制及び計画を有しているかどうかを確認することとしてはどうか。
- ▶ 具体的には、承認申請に至るまでに実施する予定の臨床試験（プロトコールは不要であり、試験計画の概観が把握できればよい）を示すとともに、少なくとも第1相試験を実施するために必要な非臨床試験については概ね完了している程度の段階であれば、要件を満たす場合があるのではないか。

### ■ 取り消し要件の明確化

- ▶ 指定の早期化に伴い、開発の進捗に伴い指定要件を満たさなくなった場合には、指定取り消しとなる取扱を明確化してはどうか。
- ▶ 具体的には、次のような場合であって、指定要件を満たさなくなると考えられる場合に、取り消しを行うことが想定される。
  - ✓ 臨床的位置付けが同様に、代替薬となり得る医薬品が承認された場合
  - ✓ 臨床試験で達成基準を満たさなかった場合
  - ✓ 安全性を根拠に指定された場合であって、開発の進展に伴い指定の根拠とした安全性上の優位性を確保できなくなった場合



- 優遇措置等の取扱いについて

# オーファン指定要件の見直しに伴う優遇措置等の取扱いについて

## 優先審査の取扱い

### 主な課題

#### ■ 審査リソースの限界

- PMDAの審査期間の目標値は、優先審査で9か月、通常審査で12か月であるところ、令和3年度の実績はそれぞれ8.5か月、11.7か月でありリソースに余裕はなく、優先審査品目の増加に対応するためにはさらなる体制強化が必須。



### 対応の方向性（案）

#### ■ PMDAの体制強化

- PMDAの体制強化を並行して検討することとし、それが実現するまでの間は優先審査の対象品目については、従来の優先審査の要件を満たすものの範囲としてはどうか。

## 承認頻度の増加

### 主な課題

#### ■ 年4回の承認

- 新医薬品の承認は、薬事・食品衛生審議会における審議後、事務手続を経て厚生労働大臣が承認することにより行われている。
- 新規医薬品については、年8回（1,2,4,5,7,8,10,11月）程度審議会を開催しているが、承認は年4回（3,6,9,12月）のみ行っているため、審議会から承認まで2か月程度の期間を要する場合がある。



### 対応の方向性（案）

#### ■ 承認頻度の増加

- いずれの品目についても、審議会開催後、速やかに承認することとし、審議会から承認までの期間の短縮を図ることとしてはどうか。
- これにより、PMDAの実質的審査に充てられる時間を確保し、希少疾病用医薬品の優先審査にも対応しやすくなることが期待される。