

わが国のオーファンドラッグ
開発支援制度

日 本 誠

D

わが国のオーファンドラッグ開発支援制度

白神 誠

はじめに

オーファンドラッグとは、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その研究開発が進んでいない医薬品のこと、具体的には、わが国での、患者数が5万人未満で代替薬や代替治療法がない重篤な疾病を対象とする医薬品と定義されている。オーファンドラッグは、販売しても開発経費が回収できないことから、製薬企業は積極的には開発しようとはしない。そこで、少しでも開発の支援をしようということで、オーファンドラッグの開発に対する優遇措置がとられている。

本研究の目的は、この支援制度がオーファンドラッグの開発促進に与えた結果を分析し、一層の開発促進を図るための改善案を提示することである。そのため、まず支援制度導入前後のオーファンドラッグ開発状況を比較分析した。その結果、支援制度によりオーファンドラッグの開発が促進され、市販までの期

間も短縮されてきていることを明らかにする。一方で、国内オリジナル品の開発の促進に結びつく効果は、支援制度になかったことを明らかにする。

次に、オーファンドラッグ開発の主体である製薬企業に対し支援制度に関する意見を求めた。それらも踏まえ、現在の支援制度の問題点を浮き彫りにし、今後の改善策を提案する。

どのようなオーファンドラッグが開発されてきたかを分析する中で、わが国のオーファンドラッグの開発が大手企業が社会的な要請を受け社会的使命から行っていることが多く、ベンチャーが事業として取り組むケースがほとんどないことが明らかになった。わが国では、バイオベンチャーが育っていない。現在の製薬企業にとって、バイオベンチャーは、創薬シーズの重要な供給源である。わが国におけるバイオベンチャーの育成がわが国の製薬産業の将来を左右することから、バイオベ

ンチャーを育成するという観点からもオーフ
ァンドラッグ開発支援制度のあり方を考察す
る。

以下に詳細を報告する。

第1章 オーフアンドラッグ開発の支援制度

1. オーフアンドラッグの定義

オーファンドラッグとは、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少なく研究開発投資が回収される見込みがないことから、製薬企業が積極的には開発に取り組まない医薬品のことで、米国製薬工業協会(Pharmaceutical Manufacturers Association:PMA)及び米国オーファン疾患協会(National Organization for Rare Disorders:NORD)の推計では、およそ5000の疾患が該当すると言われている¹⁾。具体的にどのような医薬品を指すかについては、オーファンドラッグ開発支援制度を受けるための条件として示されるが、国により違いがある。わが国では、以下のようになっている²⁾。

- ① わが国において患者数が5万人未満の重篤な疾病が対象であること、
- ② 医療上特にその必要性が高いこと(代替する適切な医薬品等または治療方法がないこと、

もしくは、既存の医薬品等と比較して著しく高い有効性若しくは安全性が期待されること)、
③開発の可能性が高いこと(その医薬品を使用する理論的根拠があり開発計画が妥当であると認められること)

米国では、次の3つのいずれかに該当する医薬品をオーファンドラッグの指定(designation)の対象としている³⁾。

①米国内で20万人未満(人口1000人に1人未満)が罹る疾病又は状態を対象とする医薬品

②20万人以上が罹る疾病又は状態であるが、製品の開発及び販売コストが米国での販売では回収できる見込みがない疾病又は状態を対象とする医薬品

③希少疾病又は状態の予防に用いられる診断薬、ワクチンその他の医薬品—対象が20万人未満か20万人を超えても米国での販売が研究開発コストを下回る場合

対象となっている疾病等の患者数について

は、人口比からいえば、米国はわが国のほぼ2倍となっているほか、予防薬や診断薬については、対象となる疾患が20万人未満であればよいので、実際の投与患者数はずっと多いものとなる。米国では、上記のように疫学的な観点からの基準と経済的な観点からの基準とを組み合わせたものであるが、1984年から1992年までの間に指定されたオーファンドラッグはすべて、疫学的な観点からの基準により指定されているとの報告がある⁴⁾。

法律上の裏付けのあるオーファンドラッグ開発支援制度は、今のところ有力な製薬産業を抱える国では、日米の2ヶ国以外にはないが、最近EUで同様な制度の導入が検討されている。EUで検討されている案においては、オーファンドラッグは次のいずれかに該当するものとして定義されている⁴⁾。

① EC域内で、10000人に5人（「7.5人」に変更される予定という情報がある）

未満が罹る状態の診断、予防、治療を意図する医薬品で、満足いく既存の治療法等がないか、又はそのような治療法等が存在してもより安全であるか、より有効であるかあるいは臨床的に優れていることが十分に期待できる医薬品。

② EC域内で、生命を脅かすあるいは著しく衰弱させる感染症（「重大でかつ慢性の疾患」に変更される予定という情報がある）を対象とする医薬品で、域内での販売では必要な投資の回収が十分には行われなことが予想される医薬品。

EUの基準は、患者の数から言うと、米国と日本との間になる（変更の情報通りとすれば、ほぼ米国と同じであるとしている）。

2. 医薬品の研究開発経費とオーファンドラッグの売上げ

米国製薬協会の調べ⁵⁾では、1990年に新薬1品目を開発するのに平均15年、50

0万ドルが必要であったとしている。1品目が開発される確率は5000分の1から10000分の1としており、この500万ドルの中には、これらの開発経費も含んでいる。

オーファンドラッグの指定を受け承認された中で、1997年度に最も多くの売上げがあったものは、各社の決算報告によれば杏林製薬のメサラジン（販売名ペンタサ）で18億円であった。その他では、日本グラクソのエイズ薬ラミブジン（販売名エピビル）及びジドブジン（販売名レトロビル）それぞれの5億円が記録に表れる程度である。

3. 1985年の厚生省担当課長通知⁶⁾

わが国のオーファンドラッグの開発支援策の第一段階は、1985年6月に出された厚生省薬務局の担当課長通知で、これにより承認申請に必要な添付資料の簡素化を行った。この通知による申請資料の簡素化は、通常であれば国内5カ所以上の医療機関であわせて

150例以上臨床試験データを必要とするところを、オーファンドラッグについては、国内の患者数を考慮して規定に満たなくても申請を認めることとし、それらを補完するため、通常では参考データとしてしか取り扱われていない海外臨床試験データを評価対象として受け入れることとした。また、通常ならば3年間必要とされる安定性試験を後日提出してもよいとした (Table1)。これらにより開発経費が節約され、またより早く承認申請が行えるようになった。

通知はある日突然発出されるというのではなく、それまで個別の判断で行われてきたことを整理したものである。例えば、思春期早発症を適応とする酢酸シプロテロン (販売名: アンドロクル、開発: 日本シェーリング、1981年承認) や副腎がんを適応とするミトタン (オペプリム、ヘキスト・ジャパン (現ヘキスト・マリオン・ルセル)、1983年承認) は、その例である⁷⁾。

通知では、こういった優遇策の対象となる医薬品の範囲を、わが国で概ね1万例以下の患者数で、代替医薬品や治療法がなく医療上の必要性が高い疾患を対象とするものとしている。

この通知の適用を受けて承認された第一号は腎、骨髄移植における拒絶反応抑制を適応とするシクロスポリン（サンディミン、サンド薬品（現ノバルティス・ファーマ））で、1985年11月に承認された⁸⁾。それ以後全部で31成分が承認されている。

4. オーフアンドラッグ開発研究事業

オーファンドラッグが製薬企業からオーファン（みなし児）扱いされている理由は、製薬企業にとっては、開発して販売しても、開発や市販後の経費を回収できる見込みがないからである。しかし、一方でこれらの薬が国民のわずかな部分からとはいえ開発を切望されていることもまちがいない。この問題を解

決する1つの方策は、国自らが開発に乗り出すことである。そこで厚生省では1979年から新薬開発研究事業を実施し、大学等の研究者により行われているオーファンドラッグの開発研究に助成金を交付している⁸⁾。この研究事業は、1993年からはオーファンドラッグ開発研究事業、1998年からは他の研究費と統合され創薬等ヒューマンサイエンス統合研究事業と名称を変え現在も継続している。

これまでに40件程度の課題が取り上げられ (Table 2)、例えば1979年から1984年に実施された「脊髄小脳変性症治療薬の開発研究」によって酒石酸プロチレリン (ヒルトニン、武田薬品工業) に脊髄小脳変性症における運動失調の改善の適応が1985年4月に与えられている。

5. 1993年の薬事法等の改正⁹⁾

国が自ら開発に乗り出すには予算上の限界

Table1 わが国のオーファンドラッグ開発支援制度

| | 一般薬 (1980年6月) | オーファンドラッグ (1985年6月) | オーファンドラッグ (1993年10月) |
|-------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 措 置 | 薬事法改正 | 担当課長通知 | 薬事法・基金法改正 |
| 対象医薬品 | 全新薬 | わが国で概ね1万例以下の疾病を対象 | 対象患者数がわが国で5万人未満 |
| 優 遇 措 置 助成金の交付 | なし | なし | 最大試験研究費の1/2まで助成 |
| 試験研究費の 税額控除 | 過去最高額より増加した分の20% | 同左 | 試験研究費の6% |
| 指導・助言 | 一般的な相談のみ | 同左 | 試験のプロトコールに関する相談 必要申請資料に関する相談 |
| 承認審査 | 原則として受付順に審査 | 同左 | 優先審査 |
| 承認申請資料 の省略等 | (3年間の安定性試験) (国内臨床試験成績) | 安定性試験の後日提出の容認 海外臨床試験資料の受け入れ | 個別に判断 |
| 再審査期間 (市場独占権) | 通常6年間 | 同左 | 10年間 |

Table3 オーファンドラッグ開発助成実績

| | 1993年度 | 1994年度 | 1995年度 | 1996年度 | 1997年度 | 計 |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 助成金交付実績(千円) | 179,047 | 389,295 | 533,633 | 442,894 | 466,179 | 2,011,048 |
| 会 社 数 | 20 | 38 | 36 | 31 | 26 | 151 |
| 品 目 数 | 19 | 44 | 37 | 37 | 29 | 166 |
| 1品目当たりの助成金(千円) | 9,424 | 8,848 | 14,423 | 11,970 | 16,075 | 12,115 |

Table2 厚生省のオーファンドラッグの開発研究事業

| 新薬開発研究事業 | 研究課題名 | 主任研究者 | 研究期間(年度) |
|-------------------------|--|--------------------|----------|
| | 難治小脳変性症治療薬の開発研究 | 祖父江 逸 郎 | 79~84 |
| | 微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬の開発研究 (ロイペプチン) | 梅 沢 浜 夫 | 79~85 |
| | 微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬の開発研究 (E-64) | 今 堀 和 夫 | 79~85 |
| | 糖尿病治療薬としてのGTF開発研究 | 小 坂 樹 特 | 80~84 |
| | 核医学診断薬の開発研究 | 飯 尾 正 宏 | 80~85 |
| | 薬物酸化能をもつ低分子金属錯体開発研究 | 加 藤 陸 一 | 80~84 |
| | 群衆接種に基づく代謝異常治療薬開発研究 | 早 石 修 | 80~85 |
| | 制がん剤としての金属錯体等開発研究 | 不破 敬一郎 | 80~84 |
| | 新薬開発のための動物実験系の開発研究 | 野 村 達 次 | 81~85 |
| | 神経ペプチドによる精神神経障害治療薬の開発研究 | 祖父江 逸 郎 | 85~88 |
| | 微生物産生ケロコ含有物質による脂質代謝改善薬の開発研究 | 小 坂 樹 特 | 85~89 |
| | 遺伝子組換えによる高分子薬物代謝酵素の開発研究 | 加 藤 陸 一 | 85~89 |
| | 医薬品担体応用ポリソームの開発研究 | 八 木 國 夫 | 85~90 |
| | 難溶性特異性金属化合物の開発研究 | 不破 敬一郎 | 85~88 |
| | 自己免疫疾患治療薬の開発研究 | 青 柳 高 明 | 85~89 |
| | 特定相模親和性NMR-CIT用造影剤開発研究 | 飯 尾 正 宏 | 85~89 |
| | 生合成酵素系の機能低下を改善する代謝性疾患治療薬の開発研究 | 早 石 修 | 86~90 |
| | 低分子酵素阻害物質による難病治療薬の開発研究 | 江 崎 新 郎 | 86~90 |
| | 系統化動物を用いた難病性疾患治療薬の薬効探索・評価系の開発研究 | 野 村 達 次 | 86~90 |
| | 難病治療薬の開発研究(第1期) | 田 中 寛 | 88~92 |
| | ミトコンドリア病治療薬の開発研究 | 藤 井 清一郎 | 89~93 |
| | ソマトメジンCによる難病治療薬の開発研究 | 井 村 裕 夫 | 89~92 |
| | ループス腎炎治療薬の開発研究 | 木 間 光 夫 | 90~93 |
| | 腎性結帯着化症治療薬の開発研究 | 小 野 啓 郎 | 90~94 |
| | 先天性銅代謝異常に対する低分子金属キレート剤の開発研究 | 有 馬 正 高 | 90~92 |
| | 筋萎縮性側索硬化症治療薬の開発研究 | 富 年 徹 | 91~93 |
| | 筋ジストロフィーに対する治療薬の開発研究 | 荒 木 淑 郎 | 91~95 |
| | 多発性硬化症治療薬の開発研究 | 井 藤 昭 弘 | 91~95 |
| | ゴーシェ病治療薬の開発研究 | 北 川 照 男 | 92~96 |
| オーファンドラッグ開発研究事業 | 難病治療薬の開発研究(第2期) | 大 友 弘 士 | 93~97 |
| | 炎症性腸疾患治療薬の開発研究 | 馬 場 忠 雄 | 94~95 |
| | 角膜炎治療薬の開発研究 | 金 井 淳 | 94~95 |
| | 骨髄移植時の初期治療薬の開発研究 | 山 下 南 | 94~96 |
| | インスリン依存性糖尿病患者における腎症の治療薬の開発研究 | 片 山 茂 裕 | 95~98 |
| | 病理性大腸菌O157による疾患の重症化の予防及び治療を目的とした 医薬品の開発研究 | 竹 田 多 恵 (雨 宮 浩) | 95~ |
| | 難治疾患・稀小疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する 研究 | 津 谷 喜 一郎 | 97~ |
| 創薬等ヒューマンサイエンス 総合研究事業 | テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究 | 小 川 雄之亮 | 98~ |
| | 門脈血行異常症(門脈圧亢進症)に対する適応外使用医薬品 (塩酸プロプラノロール)の臨床研究に関する研究 | 杉 町 圭 蔵 | 98~ |
| | 酒毒性大腸炎およびクローン病緩解維持に対するアザチオプリン の有効性に関する臨床研究 | 日 比 紀 文 | 98~ |
| | 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するシクロスポリン療法 に関する研究 | 宮 坂 信 之 | 98~ |
| | 輸入節帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究 | 大 友 弘 士 | 98~ |
| | 腎臓小脳変性症に対する適応外使用医薬品ワクシニアウイルス接種家兔免疫 皮膚抽出液製剤(ノイトロロン)の開発研究 | 米 田 真 三 | 98~ |
| | 筋萎縮性側索硬化症に対する精大量メチルコバラミンの治療的研究 | 鹿 玉 光 生 | 98~ |

がある。また、国や研究者は開発のノウハウを持っていない。これらのことを考えると、やはりオーファンドラッグの開発は製薬企業に期待する方が効率的である。そこで少しでも開発意欲がわくような方策、すなわち、開発経費の負担を軽減し、開発経費の回収を可能にする方策が打ち出された (Table1)。

1) 助成金の交付

医薬品副作用被害・研究振興調査機構 (医薬品機構) を通じて試験研究に対する助成が行われている。1993年度から1998年度の間には総額20億円あまりが延べ166品目に支出されている¹⁰⁾。平均すると1品目につき年1200万円前後が助成されていることになる (Table3)。ただし、これは、実際に要した試験研究費の2分の1を限度としており、原則3年間である。

この助成金は、補助を受けた製品が販売され、その年間売上高が1億円を超えた場合にはその1億円を越えた部分の1%を医薬品機

構に返還することになっている。ただし、返還金の合計額が助成金の合計額に達した時はその必要はなくなる。

2) 税額控除

一般に企業が支出した試験研究費はそれまでの最高額を超えた分について20%を法人税額の10%を限度に法人税から控除することができるのに対し、オーファンドラッグについては、試験研究費のうち医薬品機構からの助成金を除いた額の6%を法人税額の10%を限度として控除できていることになっている。

試験研究費に係る法人税の取り扱いは1999年度より変更され、過去5年のうち多い方から3年間の平均の額より増加した部分が対象となり、通常その15%を法人税額の12%を限度に法人税から控除できることとなった。オーファンドラッグについては、従来の税制上の取り扱いは廃止され、オーファンドラッグに係る試験研究費の15%相当額を控除限度額12%に14%になるまでは加算

できることとされている¹²⁾。

3) 相談・指導

多くの医薬品が開発される疾病に対しては、臨床試験の進め方に関するガイドラインが公表され、それに従って開発を進めればよいが、オーファンドラッグのように患者数が限られた疾患に関しては、個別に試験の進め方を検討する必要がある。そこで医薬品機構では試験のプロトコールやどの程度海外データが申請に利用できるかなどの相談に応じている。なお現在では医薬品機構はオーファンドラッグ以外のすべての医薬品に対して企業から希望があれば相談に応じているが、この場合は1件100万円以上の相談料を必要とする。

4) 承認申請資料の簡素化

従来から動物試験のみならず臨床試験についても海外データの利用が進んでいたが、1999年6月に承認されたHIV患者における口腔内カンジダを適応とするクロトリマゾールトローチ（エンベシドトローチ、バイエ

ル薬品)のように国内データが全くないまま承認されるものもでてきている¹²⁾。

なお、海外臨床データの利用については、臨床試験の国際的な重複を最小限にして、患者へ有益な医薬品を迅速に提供するとの観点から、1998年8月以降全般的に大幅に拡大されている¹³⁾。

5) 承認手数料の減額

承認申請を行う際には手数料を支払う必要があるが、手数料のうち医薬品機構での調査に支払う分については、通常だと355万円余りのところ192万円余りに減額されている。

6) 優先審査

承認審査は厚生省での受付順で行われるのが普通である。オーファンドラッグはその順番を飛び越して優先的に審査される。1999年1月に承認された肺高血圧症を適応とするエボプロステノールナトリウム(フローラン、日本ウエルカム(現グラクソウエルカム))

は、申請から8ヶ月で承認されている¹³⁾。

7) 薬価

わが国は国民皆保険制度であり、保険医療の中で医薬品を使用できる、すなわち薬に「保険が利く」ようにするためには、その医薬品が「薬価基準」に収載される必要がある。その際、保険から医療機関に支払われる額や患者の一部負担の額を決める基になる「薬価」は、国が決められている。決め方としては、既に薬価基準に収載されている薬の中から最も類似しているものを選びそれと同一の価格とする「類似薬効比較方式」が原則で、適当な類似薬がない場合原価に基づく算定が行われている。オーファンドラッグの場合、類似薬がなく原価計算方式がとられる場合が多いが、「類似薬効比較方式」により算定される場合は、求められた価格にその10%程度が加算される¹³⁾。しかしながら加算が定率であるため類似薬の価格によっては、加算の絶対額は開発経費の回収は可能としても次に述べる市

販後に生じる経費を賄うには十分ではない場合もある。

8) 再審査期間の延長

新医薬品は承認後も一定期間医療現場での使用成績を収集し厚生大臣に報告する義務を負うが、この間は同一成分同一効能の後発品の許可が行われないので、再審査期間中は実質的な販売独占となる。通常の医薬品では再審査期間は6年間（効能追加の場合は4年間）であるが、オーファンドラッグでは10年に延長される。しかしながら、承認前の国内での臨床試験成績が不足しており、また患者数が少ないことからこの10年間の、全使用患者についての調査が義務づけられることが多い。

9) オーファンドラッグの指定から薬事法に基づく承認までの流れ

オーファンドラッグ開発支援制度を受けようとする者は、対象患者数に関する資料、医療上の必要性に関する資料、当該医薬品を使

用する理論的根拠となる資料、開発計画等の資料を添えてオーファンドラッグ指定の申請を行う必要がある⁷⁾。申請は、中央薬事審議会での審議を経て厚生大臣により年4回指定される。助成金の交付等を希望する場合は、別途医薬品機構に対して申請を行う¹⁶⁾。

その後、臨床試験などを実施し必要な資料が揃ったところで承認申請を行い、厚生大臣の承認を経て販売されることになる (Fig. 1)。オーファンドラッグの指定は、薬 (成分) と目的とする疾患と開発をしようとする企業 (申請者) の3つを組として行われる。例えば、インターフェロン α は、住友製薬がHTLV-I 脊髄症で指定を受けた後、亜急性硬化性全脳炎でも指定を受けている。また、同じインターフェロン α の亜急性硬化全脳炎については、持田製薬も別途指定を受けている。

6. 米国の制度¹⁷⁾

日本の制度の基になった米国の制度は19

Fig. 1 オーファンドラッグの指定申請から薬事法による承認まで

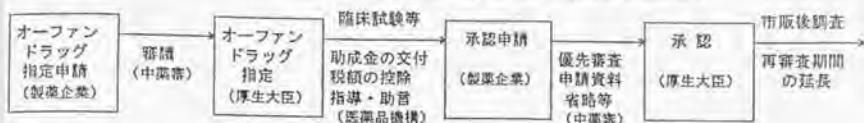


Table 4 オーファンドラッグ開発支援制度の日米比較

| 措 置 | 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部改正 | オーファンドラッグ法 |
|------------------|---|---|
| 年 月 日 | 1993. 4. 28 (10. 1施行) | 1983. 1. 4 |
| 指定の要件 | <ul style="list-style-type: none"> 対象患者数が本邦において5万人未満であること 医療上特にその必要性が高いもの(代替する適切な医薬品等若しく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若しくは安全性が期待されることをいう) 開発の可能性が高いこと(当該医薬品等を使用する理論的根拠及び開発計画の妥当性があるものをいう) | <ul style="list-style-type: none"> 米国内で20万人未満(人口1000人に1人未満)が罹る疾病又は状態を対象とする医薬品 20万人以上が罹る疾病又は状態であるが、製品の開発及び販売コストが米国での販売では回収できる見込みがない疾病又は状態を対象とする医薬品 希少疾病又は状態の予防に用いられる診断薬、ワクチンその他の医薬品-対象が20万人未満か20万人を超えても米国での販売が研究開発コストを下回る場合 |
| 支援策 開発助成 | 試験研究費の1/2を限度とした助成金を交付 | 臨床試験経費の補助 |
| 税 額 控 除 | 法人税額の10%を限度として、試験研究費のうち助成金を除いた額の6%の税額控除 | <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験経費の50%の税額控除 最大15年まで繰り越し可能 3年間遡って適用 |
| 指導・助言 | 医薬品機構による試験のプロトコル、海外データの利用についての指導・助言 | 要望があれば前臨床試験及び臨床試験のプロトコルに関するFDAの助言を文書で交付 |
| 優先審査 | 他の医薬品に優先して承認審査を実施 | 通常は優先審査の対象 |
| 再 審 査 (市場独占権) | 再審査期間を最長10年まで延長 | 7年間の市場独占権 |

83年のオーファンドラッグ法の制定に始まる。その後1984年、1985年、1988年と3回の改正を経て現在に至っている。米国の制度はわが国が手本としたものであるから支援制度のメニューとしてはほぼ同じものになっているが、内容には多少の違いがある (Table4)。

米国では、研究開発費の補助の対象は、臨床研究に限られている。1983年に5万ドルだった予算は、1990年には750万ドルに増えており、1983年から1995年の間に7970万ドル以上がおよそ302の臨床試験を補助するために支出されている。平均すると1臨床試験当たり約26万ドルになる。

また、税額控除については、臨床試験研究費の50%が対象となっており、さらに最大15年まで繰り越しあるいは3年前に遡っての適用が可能となっている。特に繰り越しが可能であることにより、利益をあげるように

なった段階でこの権利を使うことができるわけである。

また、F D Aは事前に試験のプロトコールの相談に応じ希望があれば勧告の内容を文書で渡している。これは、勧告に従って実施した試験について承認審査の段階で異なった見解が出ることを避ける意味で非常に重要である。米国の市場独占の期間は7年間であり、わが国の10年に比べて短い。しかしわが国の場合は通常でも6年間の再審査期間があることを考えると必ずしもわが国の方が有利ということにはならない。

第2章 オーファンドラッグ開発支援制度の 効果

オーファンドラッグの開発を促進するため、1985年6月23日に厚生省薬務局審査第一課長、安全課長、生物製剤課長通知を發出され安定性試験の後日提出、外国臨床試験データの受け入れ要件の弾力的運用など添付資料の簡素化を行った。次いで、1993年4月に薬事法が改正され、助成金の交付、税額控除などの開発支援制度が導入された。その結果、1998年3月までに113件がオーファンドラッグの指定を受け、このうち41件が承認されている(Table5)。この支援制度がオーファンドラッグの開発促進に寄与したのかどうかを明らかにするため、支援制度導入後とそれ以前との比較を試みた。

1. 方法

オーファンドラッグ開発支援制度の変遷に着目して、再審査制度の導入等の薬事法改正

Table 5 オーフンドラッグ指定一覧

| 医薬品の名称 | 予定される効能又は効果 | 申請者の氏名又は名称 | 指 定 | 承 認 |
|--|--|------------------------------|------------|---------------------|
| レーアルギニン及び塩酸レーアルギニンの混合物(顆粒剤)並びに塩酸レーアルギニン(注射剤) | 顆粒剤にあつては、次の疾患時における高アンモニア血症による神経症状(嘔吐、嗜眠、脳原異常等)の改善及びアルギニン欠乏に基づく症状(発育不良等)の改善 先天性サイタル酵素異常(カルバミドイル転移成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミドラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸成酵素欠損症、(シトルリン血症)及びアルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸血症)をいう。)及び先天性アミノ酸貯留症 注射剤にあつては、消耗性疾患等により、急激に血中アンモニア濃度が上昇し、顆粒剤で血中アンモニア濃度が調節不能な場合の緊急の血中アンモニア濃度の低下 ゴーンシエ病1型患者の精症状(貧血・血小板減少症、肝腫大等)の改善 | 森下ルセル | 93. 11. 15 | |
| アルグルセラゼ | ゴーンシエ病1型患者の精症状(貧血・血小板減少症、肝腫大等)の改善 | ジェンザイム・ジャパン | 93. 11. 15 | 96. 7. 10 |
| アルブスタジアルファデクス | 開心術後の肺高血圧症、虚脱性肺高血圧症及び膠原病に合併する肺高血圧症 | 小野薬品 | 93. 11. 15 | |
| アルペンダゾール | 包虫症 | スミスクライ・ピーチヤム製薬 | 93. 11. 15 | 94. 1. 10 |
| インターフェローアルファ | HAM (HTLV-1 腎臓症) | 住友製薬 | 93. 11. 15 | |
| インターフェロンガンマー1α (遺伝子組換え) | 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度及び重症度の軽減 | 塩野製薬 | 93. 11. 15 | (98. 6. 30) |
| インドメタシナトリウム | 次の疾患で保存療法(水分制限、利尿剤投与等)が無効の場合 未熟児の動脈管閉鎖症 | 高有製薬 | 93. 11. 15 | 94. 10. 5 |
| ウザギ由葉抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン | 再生不良性貧血 | ローヌ・ブーラン ジャパン | 93. 11. 15 | |
| ウザギ由葉抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン | 再生不良性貧血 | 日本薬研 | 93. 11. 15 | 95. 9. 29 |
| ウマ由葉抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン | 再生不良性貧血 | アップジョン・ファーマシューティカルズ | 93. 11. 15 | (指定取消 98. 5. 28) |
| ウマ由葉抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン | 再生不良性貧血 | ローヌ・ブーラン ジャパン | 93. 11. 15 | 95. 9. 29 |
| A型ボツリヌス毒素 | 局所性ジストニア(眼瞼痙攣及び斜頸)及び顔面痙攣 | アラガン | 93. 11. 15 | 96. 10. 9 即効品 |
| 塩酸トリエンテン | 次の疾患においてD-ペニシラミンに不応性である場合 ウイルス病 | ツムラ | 93. 11. 15 | 94. 7. 1 |
| 塩酸ハロファントリン | マラリア | スミスクライ・ピーチヤム | 93. 11. 15 | (指定取消 99. 5. 27) |
| 塩酸バンコマイシン | メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌による肺炎 | 塩野製薬 | 93. 11. 15 | 94. 10. 5 |
| 乾燥濃縮人活性化プロテインC | 先天性プロテインC欠乏に起因する次の疾患の改善 慢性肺動脈性、深部静脈血栓症、肺血栓症及びびまん性紫斑症 | (財)化学及血清療法研究所 帝人 | 93. 11. 15 | |
| 乾燥日Cγグロブリン | 慢性肺動脈性及び肺動脈上皮肉腫 | 日本ビーシー製薬 | 93. 11. 15 | 96. 7. 10 |
| 血漿由来濃縮血液凝固素第ⅤⅢ因子 | 新生児腸管内出血の進展の抑制 | ヘキストジャパン | 93. 11. 15 | |
| コルチコレリン(ヒト) | 視床下部・下垂体・副腎皮質系機能検査 | 三菱化成 | 93. 11. 15 | 94. 10. 5 |
| ザルシタピン | 後天性免疫不全症候群及びHIV感染症 | 日本ロシュ | 93. 11. 15 | 96. 4. 24 |
| シクロスポリン | 再生不良性貧血及び赤芽球病 | サンド薬品 | 93. 11. 15 | 95. 9. 29 |
| シクロスポリン | ネフローゼ様候群(顔面再発型)及びステロイド抵抗性) | サンド薬品 | 93. 11. 15 | 96. 1. 31 |
| 精製下垂体性腺刺激ホルモン | 低ゴナドトロピン性男子性腺不全症 | セローノ・ジャパン | 93. 11. 15 | |
| ソタロール | 生命に危険のある心室性頻脈性不整脈(心室頻拍及び心房細動) | ブリストル・マイヤーズ スクイブ | 93. 11. 15 | (98. 9. 30) |
| タクロリムス | 腎臓移植における移植片対宿主病(GVHD)の治療 | 藤沢薬品 | 93. 11. 15 | 94. 7. 1 |
| タクロリムス | 腎移植における拒絶反応の抑制 | 藤沢薬品 | 93. 11. 15 | 96. 4. 16 |
| タクロリムス | ベーチェット病を中心とする難治性ぶどう膜炎 | 藤沢薬品 | 93. 11. 15 | |
| ダントロレンアトリウム | 悪性症候群 | 山之内製薬 | 93. 11. 15 | 94. 7. 1 |
| トレチノイン | 急性前骨髄球性白血病 | 日本ロシュ | 93. 11. 15 | 95. 7. 20 |
| ピヨセタム | 流行性ミオクローヌスてんかん(脳真性、ワグフェリヒト・ルトボルク症候群、ラムゼー・ハント症候群、ラフォラ病、ミトコンドリア脳症、神経性ゼープリボスチン症を含む。) 難治性免疫性ミオクローヌス(ジンス・アダムス症候群)。本症性ミオクローヌス、ハンチントン舞踏病に伴うミオクローヌス、アルツハイマー病に伴うミオクローヌス、薬剤誘発性ミオクローヌス及びその他原因不明のミオクローヌス | 大鵬ファインケミカル 大鵬薬品工業 ユーシービージャパン | 93. 11. 15 | |
| ベントスタテン | 次の疾患の自覚的及び他覚的症狀の寛解 成人1型糖尿病・リンパ腫及びヘルパーセル白血病 | (財)化学及血清療法研究所 ヤマサ製薬 | 93. 11. 15 | 94. 4. 1 |
| メカセルミン(遺伝子組換え) | インスリン受容体異常症(インスリン受容体A型及びB型、脂肪萎縮性糖尿病、糖精症並びにラボソシ・メンデンホール症候群) | 藤沢薬品工業 | 93. 11. 15 | 94. 10. 5 |

| | | | | |
|--|---|------------------|------------|-------------|
| クラドリピン | ヘパリーセル白血病 | ヤンセン協和 | 95. 4. 1 | |
| 抗ヒトCD4T細胞表面抗体 | 重症複合免疫不全症患者のHLA非適合抗原提示能における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制 | パスツール・メリュー血清ワクチン | 95. 4. 1 | |
| トキソリン(2S, 3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イル)オキシアセチル]-アミノ-3-メチルチオプロパニール]アミノ-4-フェニルプロパニール]-1, 3-チオアリジン-4-カルボキシアミド | 後天性免疫不全症候群並びに治療前のCD4リンパ球数が1立方ミリメートル中400以下の症候性及び無症候性HIV感染症 | ジャバシエナジー | 95. 9. 1 | |
| シクロホスファミド | 悪性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血等における骨髄移植の前処置 | 塩野製薬 | 95. 4. 1 | |
| スタブジン | 後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV感染症 | プリストル・マイヤーズ スクイブ | 95. 4. 1 | 97. 7. 25 |
| ソマトロピン(遺伝子組換え) | 後天性免疫不全症候群の除脂肪体量の維持・増加 | セローン・ジャパン | 95. 4. 1 | (99. 5. 12) |
| ホスカルネットナトリウム水和物 | 後天性免疫不全症候群におけるサイトメガロウイルス感染症 | アストラジャパン | 95. 4. 1 | 97. 3. 28 |
| メスナ | シクロホスファミド(骨髄移植前処置)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎、排尿障害など)の発症抑制 | 塩野製薬 | 95. 4. 1 | |
| イミダグセラゼ(遺伝子組換え) | ゴージェン病患者の精症状(肝血・血小板減少症、肝腫脹、骨症状等)の改善 | ジェンサイム ジャパン | 96. 4. 1 | 98. 3. 5 |
| 生体サブプロテリン | マチャドジョセフ病の運動失調の改善 | サントーレ | 96. 4. 1 | |
| 抗ヒトNFκBαキメラ型モノクローナル抗体(遺伝子組換え) | クローン病 | 田辺 | 96. 4. 1 | |
| ペラプロストナトリウム | 原発性肺高血圧症及び肺原病に合併する肺高血圧症 | 利研製薬 | 96. 4. 1 | |
| フィブロネクチン(ヒト血漿) | 既存の再発上皮障害治療で少なくとも1週間治療しても効果が認められず、かつ、細胞切頭鏡検査により角膜上皮全層の欠損及び欠損部辺縁の巻き上がりが明瞭に認められる遠縁性角膜炎上皮欠損 | 日本ケミカルリサーチ | 96. 4. 1 | |
| 乾燥スルホ化免疫グロブリン | ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例) | (財)光学及血清療法研究所 協和 | 96. 4. 1 | |
| 塩酸モルヒネ | 痛風の経口や静注、皮下注射等では十分な効果が期待できない、激しい疼痛を伴う各種痛の疼痛 | 塩野製薬 | 96. 4. 1 | |
| リトナビル | 後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV感染症 | ダイナボット | 96. 4. 1 | 97. 11. 20 |
| 明酸インジナビルエタノール付加物 | 後天性免疫不全症候群(エイズ)及び治療前のCD4リンパ球数500/mm ³ 以下の症候性及び無症候性HIV感染症 | 萬有製薬 | 96. 4. 1 | 97. 3. 28 |
| ラミブジン | ジドブジンとの併用における後天性免疫不全症候群並びに治療前のCD4リンパ球数500/mm ³ 以下の症候性及び無症候性HIV感染症 | 日本ウエルカム | 96. 4. 1 | 97. 2. 14 |
| ガンシクロビル | サイトメガロウイルス感染症 | 田辺製薬 | 96. 4. 1 | 97. 7. 25 |
| クロファミジン | ハンセン病 | 日本チバガイギー | 96. 4. 1 | 96. 11. 12 |
| オフロキサシン | ハンセン病 | 第一製薬 | 96. 4. 1 | 96. 8. 9 |
| リファンピシン | ハンセン病 | 鐘紡 | 96. 4. 1 | 96. 8. 9 |
| リファンピシン | ハンセン病 | 第一製薬 | 96. 4. 1 | 96. 8. 9 |
| リファンピシン | ハンセン病 | 利研製薬 | 96. 4. 1 | 96. 8. 9 |
| リファンピシン | ハンセン病 | 日本チバガイギー | 96. 4. 1 | 96. 8. 9 |
| シタラピン | 再発・難治性悪性白血病(慢性骨髄性白血病の急性転化を含む) | 登山製薬 | 96. 4. 1 | 96. 8. 9 |
| シタラピン | 再発・難治性悪性白血病(慢性骨髄性白血病の急性転化を含む) | 日本新薬 | 96. 4. 1 | |
| ヒト組換え甲状腺刺激ホルモン(遺伝子組換え) | 甲状腺機能低下による甲状腺腫大後の再発性甲状腺腫瘍の増大及び甲状腺腫大における転移節節の増大を抑制する体内除腫瘍の補助。放射線ヨードの取り込みを促進させる放射性ヨード治療の前処置 | 佐藤製薬 | 96. 4. 1 | |
| 塩酸ゲンシタピン | 腺癌 | 日本イーライリリ | 96. 4. 1 | |
| 抗HA226ヒトモノクローナル抗体 | 神経腫瘍 | 日本薬品開発 | 96. 4. 1 | |
| 血液凝固因子(遺伝子組換え) | 血友病B型患者における出血又は併発症の防止及び治療 | ジェネティックス インスタテック | 96. 4. 1 | |
| メシル酸サキナビル | 後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV感染症 | 日本ロシュ | 96. 9. 25 | 97. 9. 5 |
| メシル酸ネボナビル | 後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV感染症 | 日本たばこ産業 | 96. 12. 20 | 98. 3. 5 |
| ネビラピン | 後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV感染症 | 日本ペーリンガーインゲルハイム | 96. 12. 20 | (99. 1. 2) |
| β-D-ガラクトシド-α-D-ガラクトシド(1-4)-β-D-ガラクトシド(1-4)-β-D-グルコピラノシド シロキシプロピルコリンアトマイドクロトリーマゾール(トローチリ) | 腸管出血性大腸菌の産生するペロ毒素(志賀毒素; SLT)の腸管内からの除去 | 武田薬品工業 | 97. 3. 27 | |
| | HIV感染者の口腔カンジダ症 | バイエル薬品 | 97. 3. 27 | |

| | | | | |
|---|--|---------|---------|--|
| ラルゴソール(ドライシロップ剤) | 慢性性急夜不全産後患者におけるクリプトコッカス髄膜炎の再発抑制及び口腔カンジダ症 | ファイザー製薬 | 97.3.27 | |
| ベルテボルフィン | 中心窩新生血管を伴う老人性円板状黄斑変性症 | チバビジョン | 97.6.16 | |
| 1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩 | 筋萎縮性側索硬化症(ALS) | 日本サノフィ | 97.6.16 | |
| ドランドゾール | 腫瘍に対する術中放射線治療の効果増強 | ポーラ化成 | 98.3.20 | |
| モンテプラーゼ(遺伝子組換え) | 急性肺血栓症における肺動脈血栓の溶解 | エーザイ | 98.3.20 | |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|-----------------------------|----------|--|
| 5-メチルホー1-フェニル-2-(1H)-イピリドン(ピルフェニドン) | 間質性肺炎(急性型及び他の急性増悪期を除く) | 塩野義製薬 | 98.9.4 | |
| リツキシマブ | B細胞性非ホジキンリンパ腫(ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原CD20が確認されたものに限る) | 全薬工業 | 98.11.27 | |
| イベルメクチン | 糞線虫症 | 塩野製薬 | 98.11.27 | |
| タミバロテン | 急性前骨髄球性白血病 | 東光薬品工業 | 98.11.27 | |
| ヒト型CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシン結合体 | 再発・難治性急性骨髄性白血病 | 日本ワイズレダリー | 99.1.21 | |
| 球形吸着炭 | 次の疾患における瘻孔の改善 クロウン病 | 真羽化学工業 | 99.3.4 | |
| 遺伝子組換えヒト成長ホルモン受容体拮抗たん白 | 末端肥大症 | センサス ドラッグ デベロップメント コーポレーション | 99.3.4 | |
| フェニバルビタールナトリウム | 新生児けいれん | 日本ワイズレダリー | 99.3.4 | |
| レラキシム | 泣皮症 | サントリー | 99.3.4 | |
| タクロリムス水和物 | 全身型重症筋無力症(筋腫摘出術後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合。) | 藤沢薬品工業 | 99.3.4 | |
| インターフェロンβ1a | 多発性硬化症 | ジェンザイム・ジャパン | 99.3.4 | |
| 塩酸バンコマイシン | ペニシリン高度耐性の肺炎球菌による髄膜炎、敗血症、肺炎 | 日本イーライリリー | 99.3.4 | |
| メチオニルヒト幹細胞因子 | 再生不良性貧血 | アムジェン | 99.3.17 | |
| α-ガラクトシダーゼA | ファブリー病患者における諸症状の改善 | 住友製薬 | 99.5.27 | |
| アナグレリド | 本態性血小板血症 | ロバート ファーマシューティカル コーポレーション | 99.5.27 | |

注) 1999年5月27日現在。本論文では1998年3月までの指定品目について分析を行っている。

が行われた1980年6月から1985年6月に通知が出されるまでの5年間（第Ⅰ期）、通知から1993年10月に改正薬事法が施行されるまでの8年3ヶ月間（第Ⅱ期）、及び改正薬事法施行後1998年3月までの4年6ヶ月間（第Ⅲ期）の3つの時期に分けて、承認されたオーファンドラッグ品目数（複数の会社による共同開発の場合は1品目としている。ただし、第Ⅲ期については、指定件数1件を1品目とした。）及び申請から承認までに要した期間を公表資料及び開発企業からの聞き取り調査を基に比較した^{7-8, 16)}。

1) 承認数

薬事法改正によりオーファンドラッグ開発支援制度が導入された前後で、オーファンドラッグの定義が一定ではないことから、オーファンドラッグ開発への影響を正確に比較することは困難である。すなわち、現行の支援制度の下では、オーファンドラッグは、①対象患者数が本邦において5万人未満であるこ

と、②医療上特にその必要性が高いもの（代替する適切な医薬品等若しく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若しくは安全性が期待されることをいう）、③開発の可能性が高いこと（当該医薬品等を使用する理論的根拠及び開発計画の妥当性があるものをいう）、と定義されているが、1985年の通知では、①わが国では極めて発症数の少ない疾病を適応症としていること（概ね1万例以下）、②適切な代替医薬品及び治療方法がないこと、③医療上の必要性が高く早期に承認取得が望まれていること、とされており、特に患者数において大きな違いがある。また、通知以前には、特にオーファンドラッグを定義したものはない（Table1）。そこで、通知以前の時期（第Ⅰ期）については、承認の対象となった効能を現在のオーファンドラッグの定義に当てはめ、これに該当するものをオーファンドラッグとした。第Ⅲ期と第Ⅱ期とでは、対象患者数に

違いがあるが、第Ⅲ期に承認されたもので、推定患者数が1万人を超えるものは1品目のみであることから、比較は可能であると判断した。

2) 国内開発品目数

第Ⅱ期に承認されたオーファンドラッグについて、川原は¹⁸⁾、国内開発品（日本の製薬企業が開発したもの）が少ないことを指摘している。そこで、それぞれの期間に承認された国内開発のオーファンドラッグ品目数を調査した。

3) 承認までの期間

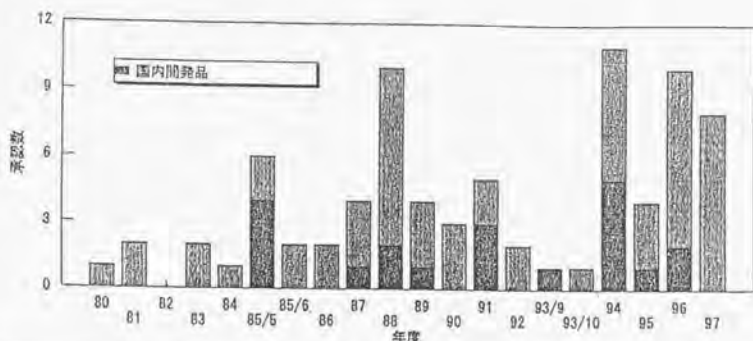
第Ⅰ期に承認された12品目、第Ⅱ期に承認された32品目、及び第Ⅲ期に承認された34品目のうちオーファンドラッグ指定後に承認申請が行われた23品目（ただし、1品目は指定1週間前に承認申請が行われている）について、承認申請から承認までに要した期間を調査した。

2. 結 果

1) 承認数

承認されたオーファンドラッグ品目数の年次推移（ただし、7件はハンセン病に対する治療薬として厚生省から開発の要請があり、新たな臨床試験が実質的に行われることなくWHOの標準的な治療法を踏まえて承認されたものであったので、この7件を除いている）をFig.2に示した。第I期に承認されたオーファンドラッグ品目数は、12品目（2.4品目/年）（Table6）であるのに対して、第II期は32品目（3.9品目/年）（Table7）と1年当たり約1.6倍に増加した。さらに第III期は、34品目（7.6品目/年）であり、1年当たりの承認数は、第I期に比べ、約3.2倍、第II期に対しても約1.9倍に増加した。ハンセン病治療薬7品目を加えると第III期は41品目（9.1品目/年）であり、第I期に比べ、約3.8倍、第II期に対しても約2.3倍になる。一方、この間の全新薬の

Fig. 2 オーファンドラッグ承認数及び国内開発品数



年平均承認数 Ⅰ期：2.5品目/年 Ⅱ期：3.9品目/年 Ⅲ期：7.6品目/年
 国内開発品の割合 Ⅰ期：33% Ⅱ期：25% Ⅲ期：24%

Table 6 第Ⅰ期に承認されたオーファンドラッグ

| 成分名 | 製品名 | 開発会社名 | 対象疾患等 | 承認日 |
|-------------------------|------------------|-------------------|---|----------|
| ヒト胎盤から得られた血液凝固第Ⅲ因子 | フィブロガミン | ヘキストジャパン | 先天性血液凝固第Ⅲ因子欠乏による出血傾向 | 80.10.25 |
| 塩酸バンコマイシン | 塩酸バンコマイシン | 塩野義製薬 | 骨髄移植時の消化管内殺菌 | 81.5.1 |
| 酢酸シプロテロン | アンドロケール | 日本シエーリング | 思春期早発症 | 81.9.19 |
| 乾燥人血液凝固因子抗体不活性化複合体 | ファイバ「イムノ」 | 日本薬器製薬 | 血液凝固因子又は第Ⅹ因子インヒビターカ係10Bethesda単位以上の患者に対し、血液中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する | 83.5.27 |
| ミトタン | オペブリム | 日本ルセル | 副腎がん | 83.9.21 |
| 乾燥抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン | アールプリン プレスイムン | ミドリ十字 ヘキストジャパン | 腎移植に伴う拒否反応の抑制 | 84.10.23 |
| インターフェロン β | フェロン | 東レ | 皮膚悪性黒色腫 | 85.4.16 |
| ダントロンナトリウム | ダントリウム | 山之内製薬 | 麻酔時における悪性高熱症 | 85.4.16 |
| 酒石酸プロチレリン | ヒルトニン | 武田薬品工業 | 腎臓小脳変性症における運動失調の改善 | 85.4.16 |
| ヒト胎盤から得られた血液凝固第Ⅲ因子 | フィブロガミン | ヘキストジャパン | 血液凝固第Ⅲ因子低下に伴う結合不全及びろう孔 | 85.4.16 |
| 乾燥スルホヒト入免疫グロブリン | ベニロン | (財)化学及血液療法研究所 | 特発性血小板減少性紫斑病 | 85.4.16 |
| 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン | ヴェノグロブリンⅠ | ミドリ十字 | 特発性血小板減少性紫斑病 | 85.4.16 |

Table 7 第Ⅱ期に承認されたオーファンドラッグ

| 成分名 | 製品名 | 開発会社名 | 対象疾患等 | 承認日 |
|--|-------------|-----------------|-------------------|------------|
| シクロスポリン | サンディミュン | サンド薬品 | 腎、骨髄移植における拒否反応抑制 | 85. 11. 5 |
| ソマトレム (遺伝子組換え) | ソマトノルム | 住友製薬 | 下垂体性小人症 | 86. 2. 21 |
| テアベンダゾール | ミトタン | 萬有製薬 | 貧血虫症 | 87. 1. 12 |
| 酢酸フルドコロチゾン | フロリネフ | 日本スクイブ | 先天性副腎皮質過形成 他 | 87. 3. 31 |
| スルファミドキシミン及びピリメタミン配合剤 | ファンシダール | 日本ロシュ | マラリア | 87. 6. 30 |
| ジドブジン | レトロビル | 日本ウエルカム | 後天性免疫不全症候群 (AIDS) | 87. 9. 18 |
| 健康なウシ肺抽出物で、一定比率のリン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセリドを有するもの | サーファクテン | 東京田辺 | 新生児呼吸窮乏症候群 | 87. 10. 2 |
| メベンダゾール | メベンダゾール | ヤンセン協和 | 鞭虫症 | 88. 3. 29 |
| イノシンプラノベクス | イソプリノシン | 神田製薬 | 悪性性硬化性脳炎 (SSPE) | 88. 6. 28 |
| ソマトロピン (遺伝子組換え) | ジェノトロピン | 住友製薬 | 下垂体性小人症 | 88. 9. 20 |
| ブラジカンテル | ピルトリシド | バイエル薬品 | 肝吸虫 他 | 88. 9. 20 |
| 酢酸デスマプレシン | デスマプレシン | 協和発酵工業 | 軽症血友病の短期的止血 他 | 88. 9. 20 |
| ソマトロピン (遺伝子組換え) | ノルディトロピン | 山之内製薬 | 下垂体性小人症 | 88. 11. 30 |
| ドロキシドバ | ドプス | 住友製薬 | シャイドレーガー症候群 他 | 89. 1. 17 |
| 酢酸ゴナドレリン | ヒポクライン | 田辺製薬 | 視床下部性性腺機能低下症 | 89. 1. 17 |
| ソマトロピン (遺伝子組換え) | ヒューマトロピン | 日本イーライリリー | 下垂体性小人症 | 89. 2. 28 |
| イセチオン酸ペンタミジン | ペナンバックス | ローヌ・ブーラン薬品 | カリニ肺炎 | 89. 3. 31 |
| 酢酸オクトレオチド | サンドスタチン | サンド薬品 | 消化性ホルモン産生腫瘍 | 89. 3. 31 |
| 塩化レボカルニチン | エルカルチン | アース製薬 | プロピオン酸血症 他 | 90. 3. 30 |
| ガンシクロビル | デノシン | 日本シンテックス | サイトメガロウイルス感染症 | 90. 3. 30 |
| 酢酸ベセリリン | スプレキュア | ヘキストジャパン | 中枢性思春期早発症 | 90. 6. 29 |
| 健康人血漿由来のC ₁ -インヒビター | ベリナートP | ヘキストジャパン | 先天性代謝異常 (欠損症) | 90. 6. 29 |
| ムロモナブ-CD3 | オルソクローンOK13 | ヤンセン協和 | 腎移植急性拒絶反応治療薬 | 91. 3. 29 |
| ポリドカノール | エトキシシクロレール | 堺化学工業 | 食道静脈瘤硬化療法用剤 | 91. 6. 28 |
| オレイン酸モノエタノールアミン | オルダミン | 富士化学工業 | 食道静脈瘤硬化療法用剤 | 91. 6. 28 |
| 塩酸サプロプロテリン | ビオブテン | サントリー | 異型高フェニルアラニン血症治療薬 | 92. 3. 27 |
| セルモロイキン (遺伝子組換え) | セロイク | 武田薬品工業 | 血管肉腫 | 92. 3. 27 |
| テセロイキン (遺伝子組換え) | イムネース | 塩野義製薬 | 血管肉腫 | 92. 3. 27 |
| ジダノシン | ヴァイデックス | ブリストル・マイヤーズスクイブ | 後天性免疫不全症候群 (AIDS) | 92. 6. 19 |
| ヒドロキシカルバミド | ハイドレア | ブリストル・マイヤーズスクイブ | 慢性骨髄性白血病 | 92. 7. 3 |
| タクロリムス水和物 | プログラフ | 藤沢薬品工業 | 肝移植 | 93. 4. 2 |
| スルファミドキシミン及びピリメタミン | バクトラミン | 日本ロシュ | ニューモシスチス・カリニ肺炎 | 93. 10. 1 |

承認数は、第Ⅰ期 283 品目 (56.6 品目 / 年)、第Ⅱ期 507 品目 (61.5 品目 / 年)、第Ⅲ期 179 品目 (39.8 品目 / 年) となっている。それぞれの期間でオーファンドラッグの占める割合は、4.2%、6.3%、19.0% となっており、第Ⅲ期は、第Ⅰ期の約 4.5 倍、第Ⅱ期に対しても約 3.1 倍と増加している (Fig. 3)。

2) 国内開発品目数

国内開発品目数は、第Ⅰ期 4 品目、第Ⅱ期 8 品目、第Ⅲ期 8 品目であった (Fig. 2)。これらがそれぞれの期間に承認された全オーファンドラッグ数に占める割合は、33.3%、25.0%、23.5% と国内開発を促進した結果とはなっていない。むしろ比率の点では低下しているように見えるが、指定された全成分で見ると 106 品目中 30 品目 (28.3%) とほとんど差はない (Fig. 4)。一方、この間に承認された新しい有効成分を含有する全新薬の中での国内開発品の割合は、第Ⅰ

Fig. 3 全承認数に占めるオーファンドラッグの割合

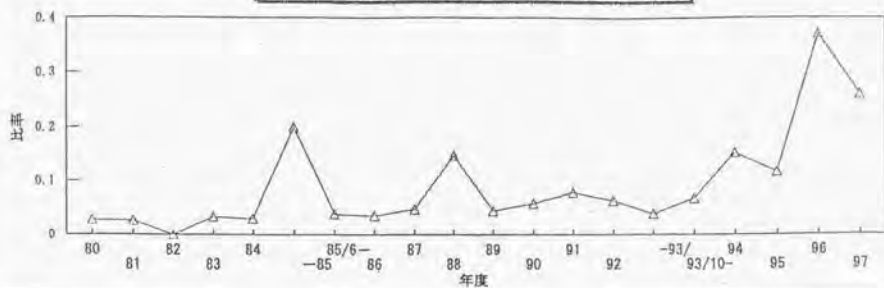
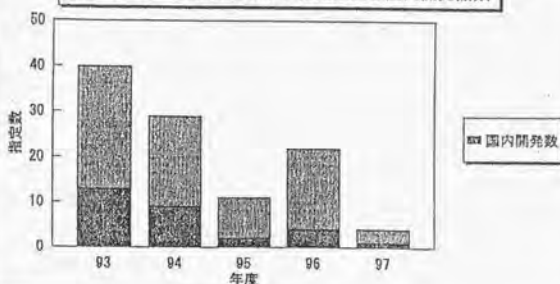


Fig. 4 オーファンドラッグ指定数及び国内開発品数



期 45.5%、第Ⅱ期 48.3%、第Ⅲ期 47.3%であり、オーファンドラッグの場合には半分程度に過ぎない。また、このように全新薬の中での国内開発品の割合に第Ⅰ期～第Ⅲ期を通して大きな変化はなかったことから、支援制度がオーファンドラッグの国内開発を促進する効果がなかったことは明らかである。

3) 承認までの期間

第Ⅰ期に承認された医薬品の審査期間は、最短10ヶ月、最長59カ月で、中間値は26カ月であった。第Ⅱ期については、最短4カ月、最長36カ月で中間値は18.5カ月と第Ⅰ期に比べて7.5カ月短縮されている (Fig. 5)。

第Ⅲ期に承認された医薬品の審査期間は、最短8カ月、最長32カ月で中間値は16カ月であり、第Ⅱ期に比べて2.5カ月短縮されたに留まっている。第Ⅰ期と第Ⅱ期、第Ⅰ期と第Ⅲ期との間に有意水準5%で、有意に短縮が認められているが、第Ⅱ期と第Ⅲ期と

の間には有意差は認められなかった (Wilcoxonの順位和検定)。しかしながら、第Ⅲ期について承認申請から承認までに要した期間を承認申請が行われた年毎に区分し、中間値を求めると (Fig. 6)、1993年に23カ月かかっていたものが、1996年には12カ月、1997年には9カ月と年々大幅されてきていることが明らかとなった。

ところで、第Ⅲ期については、この間に承認申請し、1998年4月以降1999年6月までに承認されたものが7品目、承認されていないものが3品目あり、上記の分析には含まれていないが、これらを加えても第Ⅲ期の中間値は16カ月と変わりはない。同様に承認申請が行われた年毎に区分すると、1993年25カ月、1994年17.5カ月、1995年17カ月、1996年13カ月、1997年11.5カ月とやはり年々短縮されてきている。なお、オーファンドラッグ指
定から承認までに要した期間は、最短10カ

月、最長36カ月、中間値は24カ月であった (Fig. 7)。

3. 考 察

Asburyは、米国でのオーファンドラッグ法のオーファンドラッグ開発への影響を法制定7年後の時点で分析している¹⁴⁾。導入以前の17年間に34件(年2品目)であった承認品目数が、導入後7年間で42品目(年6品目)に増加した(約3倍)と報告しており、今回のわが国についての調査結果は、米国と同様の支援制度導入後はそれ以前の2つの時期(添付資料の簡素化を図った通知発出前後)と比べて、承認品目数がそれぞれ約3.2倍、1.9倍に増加しており、わが国でもほぼ同様の効果があったことを示している。

承認申請後の審査期間も大幅な短縮が図られている。他の医薬品の場合の承認までに要した期間は明らかではないが、1997年に平均40ヶ月近くかかっているとの発言²⁰⁾も

あることから考えると、オーファンドラッグの承認審査の迅速さが一層明らかである。ちなみに、1997年度に承認されたオーファンドラッグの承認申請から承認までの期間の平均は、20.8ヶ月、中間値は20ヶ月であった。

しかしながらわが国のオーファンドラッグ開発支援制度は、国内開発品の増加につながっていない。国内開発品の場合は、利用できる海外データがないため国内でデータを作成する必要がある。従って、「税額補助」や「助成金の交付」は有効な支援策となり得るはずであるが十分な効果は現れていない。米国と比較した場合、助成金の額については、米国では1983年から1995年の間に1臨床試験当たり平均約26万ドルが支出されているのに対し、わが国では、1993年度から1997年度の間には1品目当たり年約1200万（3年間補助するとすると1品目約3600万円）支出されおり大きな差はない。

一方、「税額補助」については、米国では臨床試験経費の50%が税額控除されるのに対し、わが国では、法人税額の10%を限度として、試験研究費のうち助成金を除いた額の6%につき税額控除となっている。さらに米国では、臨床費用が生じた年から最大15年間繰り越すことができ、税負担が生じた年に申請することが可能となっている。

オーファンドラッグの国内開発の促進は、わが国が特に必要とする医薬品の開発をもたらすとともにも世界の医療に貢献するためにも重要である。助成金の額を増額するとともに、研究経費の50%以内という枠や原則3年間という期間にとらわれずに交付していくことや思い切った税額控除を検討する必要がある。

第3章 企業意識調査によるオーファンドラッグ開発支援制度の評価

オーファンドラッグ開発支援制度は、企業に開発のインセンティブが働くようにその時点で実現可能ないくつかの支援方策を組み合わせたものである。そこで、オーファンドラッグ開発の主体である製薬企業がこれらの支援制度をどのように評価しているのかを明らかにするため、これまでに同制度を利用してオーファンドラッグを開発した、または、開発している申請者を対象に、アンケート形式による調査を行った。

1. 方法

オーファンドラッグの指定を受けた106品目のうち、指定申請時の開発段階が承認申請中あるいは承認申請準備中等の、指定後に実際の開発を行う必要のなかったものを除いた87品目の申請者56社に対してあらかじめ電話で依頼をした後指定1件につき1部の

調査票（別添）を送付し、対象全社から全品目について回答を得た。オーファンドラッグ指定後の合併等もあり、56社のうち19社は、2回以上の指定を受けていた。その内訳は2回が10社、3回が7社、4回と5回がそれぞれ1社であった。

2. 結果

1) オーファンドラッグ指定申請を考慮するに際して最も評価した支援方策

85品目が複数回答（1品目は1位を2つあげている）しており、1位から5位までに延べ244件の回答がなされている（Table8）。

1位として最も多くの品目を取り上げているのは「優先審査」で57品目（65.5%）、次いで「指導・助言」が23品目（26.4%）となっており、この2つで80品目（全体の92.0%）を占めている。一方、最も多くの品目で取り上げられたのも「優先審査」で、1位に57品目、2位に23品目等全体

オーファンドラッグに関するアンケート用紙

(以下のアンケートの御協力を宜しくお願いいたします。)

オーファンドラッグ指定成分： _____
予定される効能または効果： _____
会 社 名： _____

連絡担当者： _____ 所 属： _____
T E L： _____ F A X： _____

1. オーファンドラッグ指定申請を考慮するに際して、最も評価した支援策は何ですか。
(複数回答可。複数回答する場合は評価した順に番号をつけて下さい。)

- 試験研究費の50%を限度とする助成金の交付
- 法人税額の10%を限度として試験研究費のうち医薬品機構の助成金を除いた額の6%の税額控除
- 試験研究に係る指導・助言
- 優先審査
- 最長10年までの再審査期間の延長

2. オーファンドラッグ指定申請を考慮するに際して、開発を促すような外部からの働きかけがありましたか。

- 働きかけがあった。
 - 関係学会/研究会
 - 厚生省
 - 国の研究班
 - 導入先
 - その他 ()
- 働きかけはなかった。

3. 実際にオーファンドラッグの開発に関わって感じたメリットは何ですか。

(複数回答可。複数回答する場合はその感じた順に番号をつけて下さい。)

- 試験研究費の50%を限度とする助成金の交付
 - 法人税額の10%を限度として試験研究費のうち医薬品機構の助成金を除いた額の6%の税額控除
 - 試験研究に係る指導・助言
 - 優先審査
 - 最長10年までの再審査期間の延長
 - その他
→具体的にお聞かせください。
- ()

4. メリットを感じなかったものは何ですか。

(複数回答可。複数回答する場合は感じなかった順に番号をつけて下さい。)

- 試験研究費の50%を限度とする助成金の交付
- 法人税額の10%を限度として試験研究費のうち医薬品機構の助成金を除いた額の6%の税額控除
- 試験研究に係る指導・助言
- 優先審査
- 最長10年までの再審査期間の延長

5. オーファンドラッグの開発に関わって、今後厚生省に望むことがあれば、自由にお書き下さい。

御協力ありがとうございました。

で85品目、すなわち対象品目の97.7%で挙げられている。次いで多いのは、60品目(69.0%)が挙げた「指導・助言」で、1位23品目、2位27品目であった。これら取り上げた品目の多さと、順位の高さを考慮した評価を行うため、スコア化(1位5点、2位4点、以下5位1点)し、合計点で比べてみると、435点満点に対し「優先審査」390点(89.7%)、「指導・助言」249点(57.2%)、「助成金」141点(32.4%)、「再審査期間の延長」136点(31.3%)の順となっており、「税額控除」は41点(9.4%)と低い評価となっている。

2) 実際にオーファンドラッグに指定されてメリットを感じた支援方策

62品目が複数回答(1品目は1位を2つ挙げており、1品目は1位を挙げずに2位以下を挙げている)しており、82品目から延べ173件の回答があった(Table9)。

Table 8 オーファンドラッグ指定申請を考慮するに際して
最も評価した支援策（複数回答可）

| 順位 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 計 | スコア計 | 比率(%) |
|-------|----|----|----|----|----|----|------|-------|
| 助成金 | 3 | 16 | 17 | 5 | 1 | 42 | 141 | 32.0 |
| 税額控除 | 2 | 0 | 6 | 5 | 3 | 16 | 41 | 9.3 |
| 指導・助言 | 23 | 27 | 8 | 0 | 2 | 60 | 249 | 57.2 |
| 優先審査 | 57 | 23 | 3 | 2 | 0 | 85 | 390 | 89.7 |
| 10年延長 | 3 | 18 | 13 | 3 | 4 | 41 | 136 | 31.3 |
| 計 | 88 | 84 | 47 | 15 | 10 | | | |

注) スコアは1位5点、2位4点、3位3点、4位2点、5位1点で計算
比率は満点(435点)に対する割合

Table 9 実際にオーファンドラッグに指定されてメリッ
トを感じた支援策（複数回答可）

| 順位 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 計 | スコア計 | 比率(%) |
|-------|----|----|----|---|---|----|------|-------|
| 助成金 | 16 | 13 | 5 | 1 | 0 | 35 | 149 | 36.3 |
| 税額控除 | 3 | 7 | 4 | 1 | 2 | 17 | 59 | 14.4 |
| 指導・助言 | 26 | 15 | 6 | 0 | 0 | 47 | 208 | 50.7 |
| 優先審査 | 33 | 18 | 2 | 1 | 0 | 54 | 245 | 59.8 |
| 10年延長 | 4 | 9 | 3 | 3 | 1 | 20 | 72 | 17.6 |
| 計 | 82 | 62 | 20 | 6 | 3 | | | |

注) スコアは1位5点、2位4点、3位3点、4位2点、5位1点で計算
比率は満点(410点)に対する割合

Table 10
承認されたもののみの集計
のみの集計（複数回答可）

| 順位 | スコア計 | 比率(%) |
|-------|------|-------|
| 助成金 | 16 | 21.3 |
| 税額控除 | 3 | 4.0 |
| 指導・助言 | 37 | 49.3 |
| 優先審査 | 73 | 97.3 |
| 10年延長 | 19 | 25.3 |
| 計 | | |

Table 11
実際にオーファンドラッグに指定
されてメリットを感じなかった支援策
（複数回答可）

| 順位 | 1 | 2 | 3 | 計 |
|-------|----|----|---|----|
| 助成金 | 18 | 7 | 0 | 25 |
| 税額控除 | 17 | 6 | 0 | 23 |
| 指導・助言 | 4 | 8 | 0 | 12 |
| 優先審査 | 6 | 2 | 0 | 8 |
| 10年延長 | 9 | 1 | 1 | 11 |
| 計 | 54 | 24 | 1 | |

注) スコアは1位5点、2位4点、3位3点、
4位2点、5位1点で計算
比率は満点(75点)に対する割合

1位として最も多くの品目を取り上げているのは「優先審査」で33品目（40.2%）、次いで「指導・助言」26品目（31.7%）となっており、この2つで59品目（全体の72.0%）を占めているが、指定申請前の評価に比べて比率が下がっており、その分「助成金」が16品目（19.5%）と増えている。一方、最も多くの品目で取り上げられた支援策も「優先審査」で、1位33品目、2位18品目等全体で54品目（回答品目の65.9%）で挙げられている。次いで、「指導・助言」が1位26品目、2位15品目等、全体で47品目（57.3%）となっている。上記と同様にスコア化し合計点で比べてみると、410点満点に対し「優先審査」245点（59.8%）、「指導・助言」208点（50.7%）、「助成金」149点（36.3%）、「再審査期間の延長」72点（17.6%）、「税額控除」59点（14.4%）の順となっており、指定前の

評価に比べ順序は変わっていないが、「優先審査」及び「再審査期間の延長」の評価が大きく下がっている。

「優先審査」及び「再審査期間の延長」については、多くの品目がまだ承認されていないか、承認されていても再審査期間中にあるのでメリットと感じられにくい可能性はある。そこでこれらのうちで既に承認されている15品目について同様にスコア化し合計点で比べてみると、「優先審査」は97.3%とむしろ指定前の評価を上回っている（Table10）。

3) 実際にオーファンドラッグに指定されてメリットを感じなかった支援方策

54品目について挙げられており、24品目について複数回答がされている（Table11）。1位として最も多くの品目が挙げたのは「助成金」で18品目（33.3%）、次いで「税額控除」が17品目（31.5%）で、この2つで35品目、全体の64.8%を占めている。また、「助成金」が25品目（4

6. 3%)、「税額控除」が23品目(42.6%)で挙げられており、この2つの支援方策は半数近くの品目についてあげられている。

4) オーフアンドラッグ指定申請を考慮するに際しての外部からの働きかけ

企業、特に大手企業にとっては、オーフアンドラッグの開発はその販売によって大きな利益をあげることが期待できず、したがって、社会的責任を果たすという意味合いが大きい。そこで、これらオーフアンドラッグの開発にあたって社会的要請があったかどうかを明らかにするため、外部からの働きかけの有無をたずね、「あり」としたものについては具体的にどこからの働きかけであったかをたずねた(Table12)。全体の73.6%にあたる64品目で働きかけがあったとの回答であった。複数のところから働きかけがあった品目があることから働きかけ件数は89件になる。最も多かったのは学会からの働きかけで29品目(働きかけがあった品目の45.3%)、

Table 1 2 オーファンドラッグ指定申請を考慮
するに際しての外部からの働きかけ

| | 件数 | 比率 (%) |
|-----------|----|--------|
| 働きかけがあった | 64 | 73.6 |
| 学会 | 29 | 33.3 |
| 厚生省 | 21 | 24.1 |
| 厚生省の研究班 | 15 | 17.2 |
| 導入先 | 11 | 12.6 |
| その他 | 13 | 14.9 |
| 働きかけがなかった | 23 | 26.4 |
| 合計 | 87 | 100.0 |

注) その他としては、医療現場、患者団体、社会保険
診療支払基金等がある

Table 1 4 厚生省のオーファンドラッグの開発研究事業で取り上げられたオーファンドラッグ

| 指定成分 | 研究実施期間 | オーファン指定年月 | 承認年月日 |
|---|-----------|-----------|----------|
| アルベンダゾール | 1988~1992 | 1993. 11 | 1994. 1 |
| メカセルミン | 1989~1992 | 1993. 11 | 1994. 10 |
| 塩酸トリエンチン | 1990~1992 | 1993. 11 | 1994. 7 |
| エチドロン酸 ニナトリウム | 1990~1994 | 1994. 7 | — |
| L-イソロイシチン・L-バリン ・L-ロイシチン配合剤 | 1991~1993 | 1994. 7 | 指定取消 |
| アルグルセラゼ | 1992~1996 | 1993. 11 | 1996. 7 |
| イミグルセラゼ | 1992~1996 | 1996. 4 | 1998. 3 |
| 塩酸ハロファントリン | 1993~1997 | 1993. 11 | — |
| 塩酸メフロキソ | 1993~1997 | 1994. 7 | — |
| 8-カルバモイルオクテチル α - D-ガラクトピラノシル (1- 4)- β -D-ガラクトピラ ノシル (1-4)- β -D- グルコピラノシドシロキシプロ ビルダイアトマイド | 1996~ | 1997. 3 | — |

次いで厚生省からが 21 品目 (32.8%)、
以下厚生省の研究班 15 品目 (23.4%)、
導入先 11 品目 (17.2%) の順であった。
その他、医療現場や患者団体あるいは社会保
険診療支払基金等からの働きかけがあったこ
とが挙げられている。

5) 厚生省に望むこと (自由記載)

43 社から何らかの要望が寄せられている
(Table 13)。指導・助言に関しては、一層の
充実を求めるものが多く、具体的には試験計
画や申請データの取扱いさらに市販後試験や
薬価の考え方などより広い範囲について指導
・助言を求めるもの、指導・助言にあたって
は、当該指導助言に至った背景についても説
明を求めるものなどがあつた。また、指導・
助言にしたがって開発を進めたところ審査の
段階で違つた見解が示された経験を持つ企業が
少なくないと思われ、指導・助言の内容が審
査部署に正確に伝達され、それが尊重される
ことが要望されている。さらに、指導・助言

に時間がかかっているため、優先審査の特例が生かされていないとの苦情も寄せられている。

助成金の増額や助成金受付期間の延長が要望される一方で、助成金や税額控除の手続きの簡素化を求める声が多い。現在のままでは、助成金を辞退する方がよい場合もあり、企業の選択で辞退を可能にする制度の創設が要望されている。海外からの導入品については、開発経費の削減や開発期間の短縮につながる海外データの積極的活用を求める声が多い。そのために、オーファンドラッグであることを考慮した、ガイドラインや基準の弾力的な運用や資料の後日提出を可とする等の配慮が要望されている。

その他、再審査期間の延長が同時に市販後調査の長期化を伴うためかえって企業の負担を大きくしているとの指摘や、薬価の面で配慮することや厚生省がオーファンドラッグに関与した企業を広く知らせることを求める要

Table 1-3 オーファンドラッグの開発に関する厚生省への要望

<指導・助言>

指導・助言の充実を

指定時のデータは不十分なので指定後のデータも含め継続的な指導・助言を市販後試験、薬品の考え方、申請データの取扱いについても指導・助言を指定以前の相談では必要なデータ等指定の可能性以外の相談にも応じて欲しい
指導・助言ではその指導・助言に至った背景も十分に説明して欲しい
具体的な開発方法、試験計画及び資料のまとめ方等についても明確に助言を市販前審査の充実を図り調査会審議が円滑に進むよう指導・助言をいただきたい
指導・助言の内容及び経緯が十分に承認審査に反映されるよう連携を
指導・助言の合意内容の保証を希望する
指導・助言の内容を調査会関係者、治験指導医と調整を
指導・助言で合意した事項は審査部門、調査会で説明を
指導・助言から申請までの時間短縮を図って欲しい
指導・助言についても優先審査と同様に速やかに

<助成金・税額控除>

助成金を辞退できる制度も設けて頂きたい

助成金交付を企業側から選択できるようなシステムへの改善を希望
経理面の事務量を考えるとメリットは少ないので開発費のかかる他の品目の助成金の増額を
助成金の申請及び実績報告書の簡素化を希望する
実績報告書の作成が煩雑かつ短期間の処理なので人員費がかさむ
試験研究費の算定基準及び実績報告に関する事務手続きの簡素化を要望
経費精算時の規定を法人税の確定申告時の税額控除に統一して欲しい
助成金の増額を希望

指定品目が多く、一品目当たりの助成金が十分でなく、金額面のメリットが少ない

中小、零細企業（V Bも含めて）に対し、更に助成を請じて欲しい

助成金の交付年数を期間を区切らず原則として開発中としていただきたい

テーマの内容、費用の額によっては試験研究費の50%を超えてもよいのではないかと

<指定>

臨床試験終了後や製造承認申請後であっても指定申請を可能にする

投与経路の同じ剤型追加の場合も指定又は優先審査の対象にして欲しい

対象患者数を5万から10万にして欲しい

<承認審査>

申請後直ちに審査をして欲しい

審査期間の短縮を要望

一層の優先審査を

できる限り早く承認・許可が取得できる施策を

臨床試験は通常の医薬品と同じ要求がされており、一歩踏み込んだ施策を

研究班の臨床データを審査データとして認めて欲しい

用法・用量の設定や有効性の検証は一部市販後で可

日本のガイドラインと細かい部分で合わなくてもデータの中身によっては受入れを

欧米で承認されている医薬品の場合は、調査会審議をできるだけ強力的に

海外データで有効性等が確認されている場合は、小規模の試験で申請できるような要望

海外での臨床試験成績を審査資料としても認めて欲しい

より積極的な外国試験の受け入れとガイドラインを超えた調和を

海外で承認済みならば、添加剤にわが国での使用例がなくても、当該品限りで認めて欲しい

導入品の場合、毒性試験等の追加実施と並行して審議を進めて欲しい

海外で承認されており、人種差の問題もないと判断される場合、海外データのみで審査を

海外での臨床での成績等での補充が認められれば開発が進む

症例数が少なく治験が多施設におよぶので公的なIRB一カ所での基本的な事項の審議を

効能追加の場合は、承認の用法用量の範囲の一般臨床試験で効果が認められれば承認を

<再審査>

全例調査を10年間義務づけることは企業の負担が大きい

効能追加の場合は、後発品が既にあるので長期間の市販後調査は経費がかかりすぎる

オーファン疾患は市販後調査に関し医師、患者の協力が得にくいのでできるだけ簡単な調査に

<広報・薬価・その他>

オーファンドラッグに指定されたことを広く国民に知らしめて欲しい

オーファンドラッグ開発の意義を一般社会、医学界にアピールして欲しい

医療機関への公表と協力要請を

承認されたときには、その開発努力に対し厚生省からの感謝の気持ちの表明を

薬価の面で配慮を

薬価算定についても従来の新医薬品のルールとは別に特別措置の検討を

効能追加の場合多少なりとも薬価を引き上げて欲しい

人道的立場からの治験薬提供について薬事法上の解釈、取扱いが不明確

難病研究班における成果を知る機会を伸介して欲しい

正確な患者数が把握できないことが多く原因研究等でも疫学調査を実施し公表して欲しい

望があった。

3. 考 察

アンケート結果では、オーファンドラッグの開発を促進するために最も効果のあったと思われる施策は「優先審査」であり、次に、効果のあった施策は、医薬品機構による「指導・助言」であった。この結果は、指定申請する前においても指定された後においても共通であり、企業が優先審査という開発期間の短縮と指導・助言による開発の効率化を最も強く望んでおり、それらが最も大きいオーファンドラッグ開発へのインセンティブとなっていることがわかる。これは、厚生省への要望においても同様で、審査期間の短縮と指導・助言の充実に、企業は非常に強い期待をもっている。オーファンドラッグ開発促進制度が創設されたときにはなかったが、現在では、一般の医薬品に対して治験相談が、有償ではあるものの実施されており、その結果は議事

録として承認申請の際に添付できる。オーファンドラッグ開発の指導・助言についても、一般の医薬品と質的に同様な相談業務となることが期待されている。

一方、米国のオーファンドラッグ開発推進施策の中で、企業にとって最も魅力があるといわれている同一成分の同一効能の薬物に対する販売独占権の付与⁴⁾と同様の効果をもたらすと考えられている再審査期間の延長については、期待されているほど企業は魅力を感じていないことが明らかとなった。むしろ、効能追加の場合には、再審査期間が延長されると使用成績調査を長期間行う必要があることから逆にデメリットとなるとの意見もあった。これは、オーファンドラッグそのものが、その市場性の小ささから後発医薬品が開発されにくい性質を持っていることと、同じ効能を持つ医薬品を複数指定している我が国のオーファンドラッグ開発支援制度の下では、米国の独占権制度ほどのオーファンドラッグ開

発へのインセンティブとしての効果はないことを示している。

さらに、助成金の交付と税額控除については、指定される前でも後でもあまり評価されていない。その一因として、助成金や税額控除の手続きの煩雑さがあることが厚生省への要望で明らかとなった。助成金の交付と税額控除のための申請書については同じ様式のものを利用するなど、企業側の事務手続きの負担を軽減することも必要であろう。なお、そのため助成を辞退する制度の創設を求めるものがあるが、オーファンドラッグ開発支援制度では、税額控除を受けるためには助成金の交付を受けなければならないものの、必ず助成を受けなければならないものではない。基本的には希望者にのみ助成するものである。その他にも要望の中には制度に対する誤解に基づくと思われるものも見られ、本制度の周知・徹底を図る必要がある。また、一方では、助成金の増額を望む意見も出されており、辞

退制度の創設を希望している企業においても、例えば中小企業等に重点的に配分してはどうかとの意見もあった。確かに、助成金にメリットを感じ、その増額を求める企業には、大手ではない研究開発型企业が多いことは事実であり、メリハリの利いた助成が必要である。

オーファンドラッグ指定申請にあたっての外部からの働きかけについては、7割以上の品目において外部からの働きかけを受けており、オーファンドラッグへの社会的なニーズの高さが見受けられる。これらのうちオーファンドラッグ指定前に厚生省の研究班で取り上げられていたものが15件あった。その他、今回のアンケートの対象となっていない指定後臨床試験を行っていない22件の中にも厚生省の研究班で取り上げられていたものが11件あった。特に、対象患者数が100人以下である8件のうち5件が厚生省の研究班で取り上げられたものであった。

厚生省の研究班で取り上げたとされた26

件のうち11件（ただし2件は同一成分同一効能）は、厚生省がオーファンドラッグの研究開発を自ら進める新薬開発研究事業で取り上げられたものであった（Table14）。このうち「熱帯病治療薬の開発研究」という課題で取り上げられたアルペンダゾールを初め5件が既に承認され販売されている。オーファンドラッグの開発、特に患者数の極端に少ない疾患に対するオーファンドラッグの開発を推進するためには、厚生省の研究班を積極的に活用することが有効であると考えられる。

厚生省への要望においては、オーファンドラッグに指定されたことを積極的にPRすることを望む声や厚生省からの感謝状を望む声がある。企業は、社会的な責務を考慮してオーファンドラッグを開発しており、またそれに対する正当な評価を求めていることが推察される。製薬企業は、市場性に乏しいオーファンドラッグを開発し、医療現場に提供しているという事実を積極的にPRすることによ

り、医薬品業界のイメージを向上させ、広く国民に医薬品開発の必要性とその状況を示す良い機会となるのではないかと考えている。国としても、例えばインターネットを活用するなど、そのPRに努めることも検討すべきであろう。

第4章 オーフアンドラッグ開発の現状分析

1993年4月の薬事法の改正により導入されたオーファンドラッグの開発促進を目的としたいくつかの支援制度は、米国の同様な制度を模したものであり、米国においては、1983年のオーファンドラッグ法の成立以来数回の改正を経て現在に至っている。この間のオーファンドラッグ開発の状況については、Shulmanらが分析報告している¹⁷⁾。

わが国にオーファンドラッグ開発支援制度が導入されてから約5年間のオーファンドラッグ開発の状況を分析するとともに、米国の状況との比較考察を試みた。

1. 方法

わが国でのオーファンドラッグの指定状況・開発状況については、厚生省等からの公表資料¹⁶⁾を中心に分析した。また、必要に応じ開発企業等に対し、個別に聞き取り調査を行った。米国の状況については、Shulmanらの報

告を中心に、インターネット上に公開されているFDA情報²¹⁾を参照した。

オーファンドラッグ指定件数は1998年3月末までで113件であるが、うち7件はハンセン病に対する治療薬として厚生省から開発の要請があり、新たな臨床試験が実質的に行われることなくWHOの標準的な治療法を踏まえて承認されたものであったので、わが国の状況についての分析は、この7件を除いた106件について行った。

一方、米国との比較においては、Shulmanらは、指定された747件のうち指定を取り消された116件を除いた631件について分析を行っているので、これにあわせるため、わが国についても取り消された5件を除いた101件を対象とした。

2. 結果

2-1. わが国のオーファンドラッグ開発状況

1) オーファンドラッグ指定件数

オーファンドラッグの指定を受けた106件のうち、73件が導入品(68.9%)で、国内開発品は31件(29.2%)であった。残りの2件は局方品である。ただし、国内開発品のうち1件は指定時に既に米国で承認されている。なお、この間の全新薬の中での国内開発品の割合は46.5%であった。

33件(31.1%)はオーファンドラッグの指定申請時に既に国外で承認されており、国外で申請中あるいは治験中であるものまで含めると70件(66.0%)になる。したがって残りの36件は国内で初めて開発に着手したものであるが、このうち効能追加が24件あり、さらに残りの3件は導入品であったことから、結局国内で一から開発に着手したものは三菱化成が開発した視床下部等の機能検査を目的とするコルチコレリンなど9件(8.5%)のみであった(Fig.8)。

2) オーファンドラッグ指定成分

Fig.8 指定品目の開発状況

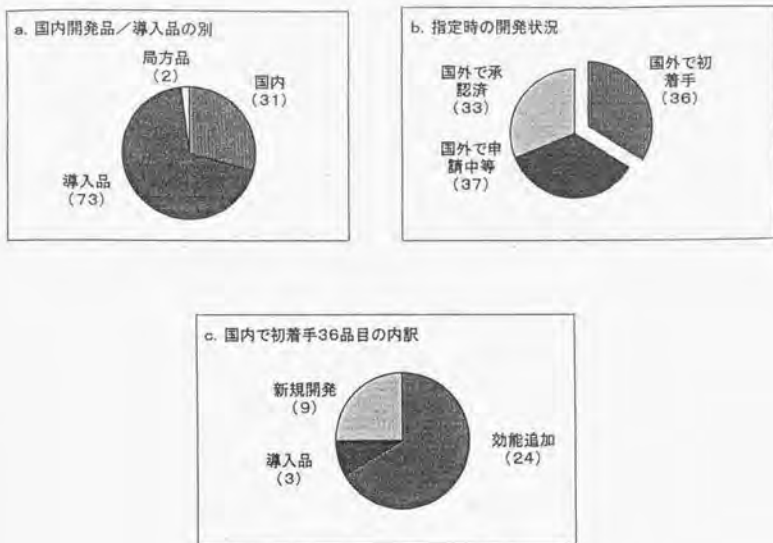
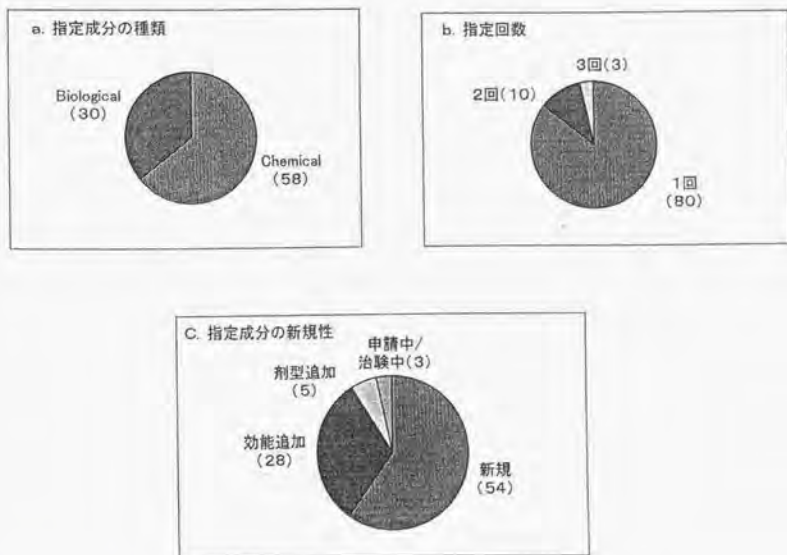


Fig.9 指定成分90成分の内訳



指定成分は、90成分であり、このうち生物学的製剤が32成分（35.6%）であった。この期間に承認された全新薬では生物学的製剤は17.7%であるのに比べるとほぼ2倍となっている。ちなみにこの間に承認されたオーファンドラッグ34品目では12品目、35.3%が生物学的製剤であった。希少疾病の多くは、遺伝子やその他の先天的な障害であるので、生物学的製剤の比率が高いものと思われる。90成分のうち13成分（14.4%）は2回以上の指定を受けている。その内訳は、2回指定を受けたものが10成分、3回が3成分であった。これら13成分のうち、7成分は異なる疾患に対して2回以上指定を受けたのではなく、異なる申請者が同じ疾患に対してそれぞれ指定を受けているものである。これらを1件とみなすと、異なる効能について複数の指定を受けたものは2回が6成分、3回が1成分となった。

28成分は既に承認されている成分への効

能追加で、5成分は新しい剤型の開発であった。あわせて36.7%にあたり、この間の全新薬の中での効能追加あるいは新しい剤型の開発等の36.5%とほぼ同じである。他にもオーファンドラッグ指定申請時に他効能で申請中のものあるいは治験中のものが3成分ありこれらを除くと新規成分・新規効能は54成分(60.0%)であった(Fig.9)。

3) 申請者

オーファンドラッグ指定の申請者数は、指定されたものは1件であるが、複数の申請者が共同で申請したものが、7成分あったため、延べ114件に対し70社であった。そのうち2回以上指定を受けた申請者が24社(34.3%)あり、内訳は2回が13社、3回が5社、4回が3社、5回が3社であった。同一成分について異なる効能で2回以上の指定を受けている場合があり、結局48社(68.6%)は指定を受けた成分が1成分であり、2成分が11社、3成分が7社、4成分

が2社、5成分が2社であった (Fig.10)。

申請者の内訳をしてみると、指定を受けた70社のうち、指定までにわが国で新医薬品の承認を取得した経験のある企業 (複数回指定を受けている場合は、初回の指定時の状況で判断) は57社 (81.4%) であった。このようにわが国のオーファンドラッグの開発は、既に製薬企業としての立場の確立している企業により進められていることが明らかとなった。また、「経験なし」とした企業の中には、日本たばこや日清製粉などの大手企業が含まれており、いわゆるベンチャーのような中小企業が開発を行うケースは非常に少ないことがわかった。

また、外資系の企業は (出資比率50%以上と定義)、全体の41.4% (29社) を占めている (Fig.11)。

4) 指定疾患

同一成分での同一効能への指定を1件とみなした99件について指定を受けた疾患を分

Fig.10 申請者70社の内訳(1)

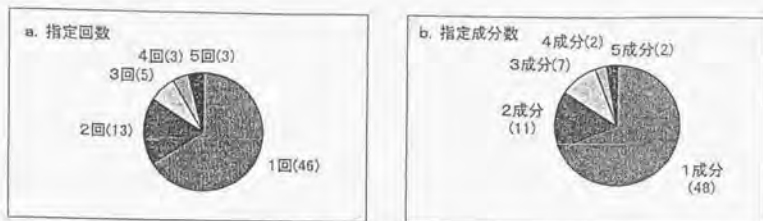


Fig.11 申請者70社の内訳(2)

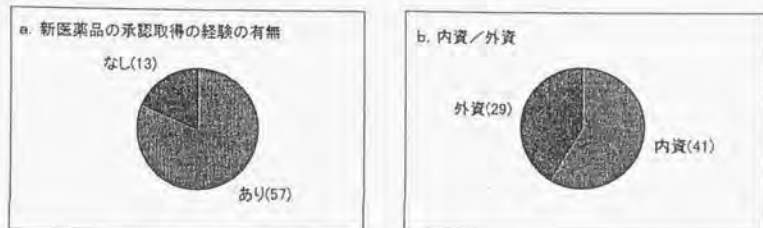
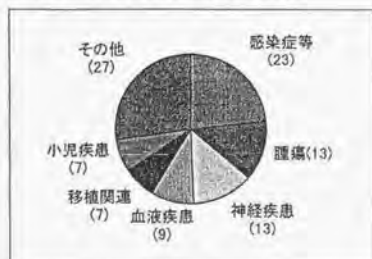


Fig.12 オーフアンドラッグ指定疾患の内訳



類した。エイズを含む感染症及び感染症に伴う症状を目的としたものが23件(23.2%)と最も多く、ついで腫瘍と神経疾患がそれぞれ13件(13.1%)、以下血液疾患9件(9.1%)、移植関連及び未熟児の動脈管開存症などの小児疾患がそれぞれ7件(7.1%)、その他27件(27.3%)となっている(Fig.12)。その他としては肺高血圧症などの循環器疾患や、ネフローゼ症候群などの泌尿器疾患がある。

原因不明、治療法未確立のいわゆる難病の多くはオーファン疾病に該当する。オーファン・ドラッグ開発支援制度によりこれら難病に対する医薬品の開発が促されることが期待される。こういった難病に対する国の対策としては、医療費の自己負担分を公費で負担する特定疾患治療研究事業と調査研究を行う特定疾患調査研究事業とがあり、治療研究事業については38疾患、調査研究事業についてはこれらを含む118疾患が対象となっている

21)。治療研究事業対象疾患のうちの11疾患
に対し20成分の指定があり、調査研究事業
対象疾患まで含めると、15疾患に対し25
成分が指定されている (Table15)。

オーファンドラッグ該当の基準では対象患
者数5万人未満とされているが、上記の99
件の指定において指定の対象となった疾患の
患者数は、包虫症やゴーシェ病など患者数が
わが国で100人以下の疾患に対して8件の
指定があり、100人超1000人以下が3
2件、1000人超10000人以下が51
件、10000超8件で、10000人以下
が91件と全体の91.9%を占めている
(Table16)。

2-2. 米国のオーファンドラッグ開発状況 との比較

1) オーファンドラッグ指定件数及び承認件 数

米国では、13年間に、747件が指定さ

Table 15 オーファンドラッグ指定疾患の
対象となった難病一覧

| 対象疾患名 | 成分数 |
|--------------|-----|
| 治療研究対象疾患 | 20 |
| ペーチェット病 | 2 |
| 多発性硬化症 | 1 |
| 再生不良性貧血 | 3 |
| 筋萎縮性側索硬化症 | 3 |
| 潰瘍性大腸炎 | 1 |
| 脊髄小脳変性症 | 2 |
| クローン病 | 2 |
| 後縦靭帯骨化症 | 1 |
| 原発性胆汁性肝硬変 | 1 |
| 原発性肺高血圧症 | 2 |
| 亜急性硬化性全脳炎 | 2 |
| 調査研究対象疾患 | 5 |
| ギラン・バレー症候群 | 1 |
| 加齢性黄斑変性症 | 2 |
| 難治性ホフローゼ症候群 | 1 |
| ゴナドトロピン分泌異常症 | 1 |
| 計 | 25 |

Table 16 オーファンドラッグ対象疾患推定患者数

| 患者数 | 指定件数 | 累計 | 比率 (%) |
|----------------|------|----|--------|
| ～100人以下 | 8 | 9 | 8.1 |
| 100人超～1000人以下 | 32 | 40 | 40.4 |
| 1000人超～10000以下 | 51 | 91 | 91.9 |
| 10000人超～ | 8 | 99 | 100.0 |
| 計 | 99 | | |

Table 17 オーファンドラッグ指定件数/承認件数の日米比較

| | 日本 | 米国 |
|--------------------|-------|-------|
| 指定件数 (A) | 106 | 747 |
| 取り消し件数 (B) | 5 | 116 |
| 取り消し件数の比率 (B/A) | 4.7% | 15.5% |
| 実質指定件数 (C = A - B) | 101 | 631 |
| 1年当たり実質指定件数 | 23.6 | 48.6 |
| 承認件数 (D) | 34 | 121 |
| 承認件数の比率 (D/C) | 33.7% | 19.2% |

れ、116件が指定を取り消されている。指定を取り消されたものを除いた分析では、1年当たりの指定件数は、日本22.4件に対し米国48.5件と日本は米国のほぼ半分であった。また、米国の承認された件数は121件であり、指定件数に占める承認件数の割合は日本33.7%に対し米国19.2%と、日本は米国の約1.8倍であった (Table17)。

2) オーフアンドラッグ指定成分

わが国でオーフアンドラッグ指定を取り消されたものを除いた指定成分数は86成分である。一方、米国での指定成分数は450成分であり、そのうち生物学的製剤が172成分含まれている。生物学的製剤の比率は日本35.3%、米国38.2%とほぼ同じであった。米国では2回から11回まで、繰り返し指定を受けた成分が22.4% (101成分) と日本の15.3%に比べ、高い比率となっており、5回以上指定を受けたものも9成分ある。例えば、ソマトロピンは11回、

サリドマイドは9回の指定を受けている。米国で指定された450成分のうち332成分はオーファンドラッグに指定された段階で他の効能などで既に販売されているものではない新規の成分であった。これは、全指定成分の73.8%に当たり、日本の58.8%に比べ新規成分の割合が高い (Fig13)。

3) 申請者

わが国でオーファンドラッグ指定を取り消されたものを除くことにより申請者は68社になる。一方、米国における申請者数は302であった。米国では、企業以外からの申請も可能であり、政府機関、病院、個人研究者などからの申請が46ある。1申請者当たりの指定件数は、日本1.5件に対し米国2.1件と米国の方が多い。

4) 指定疾患

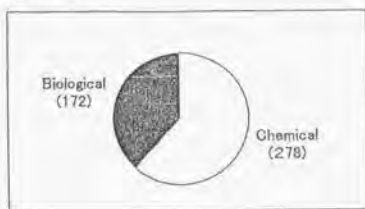
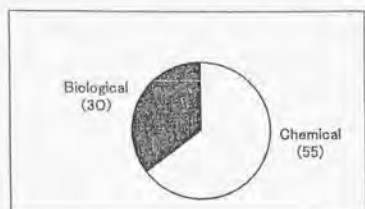
わが国でオーファンドラッグの指定を取り消されたものを除いた94件の指定疾患を米国の調査における疾患分類に合わせて再整理

Fig.13 指定成分内訳の日米比較

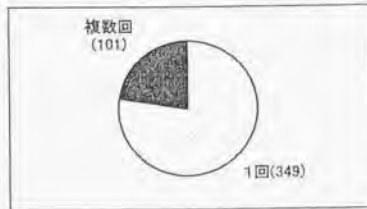
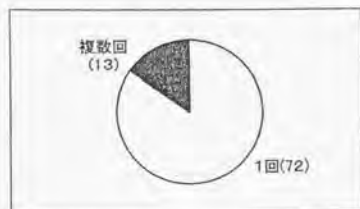
日本

米国

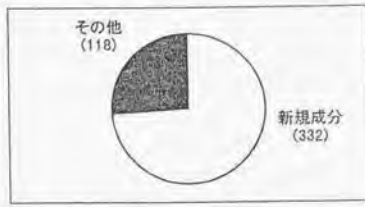
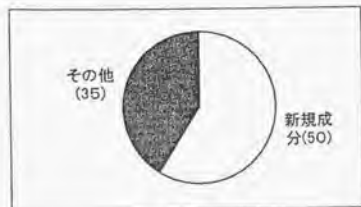
a. 指定成分の種類



b. 指定回数



c. 指定成分の新規性

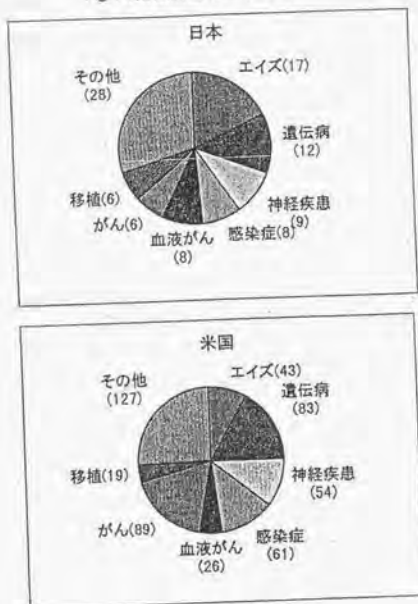


してみると、エイズ及びエイズ随伴症状が17件(18.1%)と最も多く、以下ゴーシェ病などの遺伝病が12件(12.8%)、亜急性硬化性全脳炎などの神経疾患が9件(9.6%)、多発性硬化症などの感染症及び血液がんがそれぞれ8件(8.5%)の順となっている。米国とはエイズとがんを除けば、比率には違いがあるもののほぼ同じ順番となっている(Fig. 14)。なお、米国で対象疾患としてエイズが少ないのは、米国でのエイズの定義が1991年に変更され、HIV感染者でCD4+Tリンパ球が200個/mm³以下の者もエイズに含めることとしたため、対象患者数がオーファンドラッグの上限である20万人を超えてしまったからである¹⁷⁾。

3. 考 察

わが国では、年間平均23.6件のオーファンドラッグ指定があったが、導入品が多く、国内で一から開発に着手したものが少ない。

Fig.14 指定疾患の日米比較



また米国と比較して新規成分の割合が小さい。このように指定された品目の内訳を見てみると、開発リスクが小さいものすなわち失敗するおそれが少なく、開発経費が少ないものが開発される傾向にあることがわかった。その結果が、指定されたものが承認される比率が高く、指定が取り消される割合が日本4.7%に対し、米国15.5%と小さいことにも反映されている。これらの特徴は、申請者に大手企業が多いことから説明できる。大手企業にとっては、オーファンドラッグの開発は社会的責任を果たすという意味合いが大きい。したがって、何らかの社会的要請があり、かつ開発リスクが小さいものが選ばれることになる。

第5章 オーファンドラッグ開発支援制度の 今後への提言

1. 研究結果の総括

オーファンドラッグ開発支援制度の導入前後で承認されるオーファンドラッグ数及び申請から承認までの期間を比較した結果、支援制度の導入によりオーファンドラッグの承認が大幅に増加した（導入前の約3.2倍、通知後に比較しても約1.9倍）。その他承認までには至っていないが多くのものが開発に着手されている（1998年3月末までに承認されたもの以外に71件）。また、申請から承認されるまでの期間についても、新薬全体について審査の遅れがいわれている中で、確実に短縮されてきている（97年度に申請したものの中間値は承認されていないものを考慮しても11.5カ月）。その結果開発されるオーファンドラッグには、いわゆる難病を対象としたもの（難病に指定されている118疾患のうち22疾患に対し25成分）や、

患者数が非常に少ないもの（年間100人以下が8件、10000人以下で91.9%）など、特に開発が期待されながら開発が進まない医薬品が多く含まれている。オーファン疾患に苦しむ患者にとっては、新しい有効な医薬品にいち早くアクセスが可能となった。開発に着手されれば治験に参加するという形でアクセスが可能であり、承認されればよりアクセスが容易になる上、一般に高価なこれらの医薬品が医療保険の対象になる。

一方で開発に着手されたオーファンドラッグを分析してみると新薬全体と比べても導入品が多く（53.5%対68.9%）、米国に比べ新規成分が少ない（58.8%対73.8%）等、開発リスクが小さく、開発経費の少ないものが選ばれていることは明らかである。それが、米国に比べ指定が取り消される割合が小さく（4.7%対15.5%）、指定されたものが承認される比率が高い（33.7%対19.2%）ことに反映されている。

これらの特徴は、わが国のオーファンドラッグの開発が大手製薬企業を中心に進められてきたためである（新薬の承認を取得した経験のある企業は81.4%）。大手企業にとっては、オーファンドラッグの開発により収益をあげることは期待できない。したがって、社会的な要請を受けて開発に着手することになる（73.6%に何らかの外部からの働きかけがあった。海外で開発されたという情報→国内で先進的な治療を行っている研究者が国内でも試験的に使用→ある程度の感触を得た段階で研究班を組織→研究班や研究に参加した患者等から会社に対し開発を要請→会社が社会的使命感から開発に乗り出すというのがよく見られるパターンである。）ので、開発リスクの少ないもの、開発経費の少ないものが選ばれることになる。アンケート調査の結果でも、必要最小限の試験を確認することができる指導・助言や、いち早く販売することを可能にする優先審査など、開発リスクを

より小さくし、経費を抑えることに直接つながる優遇策の評価が高くなっている。支援制度導入以前の1985年6月に承認審査資料の簡素化等を中心に行われた通知が発出されたことにより、ある程度のオーファンドラッグの開発促進が見られた（それ以前の1.6倍に承認数が増加）のも同じ理由であろう。

オーファンドラッグ開発支援制度は、国内開発の促進には寄与していないことも明らかとなった（支援制度導入前の0.7倍）。国内オリジナル品の開発は、ベンチャーによるところが大きい。なぜならば国内開発を進めている一般の製薬企業は、開発中の薬がオーファンドラッグにしかないとわかった段階で、収益性の問題から開発を中止してしまう。しかし、資金の乏しいベンチャーにとっては、資金獲得のためにいち早く成果や実力を資金提供者に示す必要があり、患者数が少ないために開発経費が少なく、開発期間も短くて済み、大手企業が手を出しにくいオーフ

アンドラッグは格好のターゲットになる。また、収益性の面でも、従業員の少ないベンチャーにとっては、十分に採算がとれるものとなる。オーファンドラッグの指定を受けた化学薬品の申請者の73%（小企業のみだと54%）、生物学的製剤の申請者の84%（小企業のみだと53%）が中小企業であり、全体にすると申請者の77%が中小企業となっている¹¹⁾。ベンチャーとは独立した未上場、未公開の中小企業をいうので厳密に言えばこれらすべてがベンチャーであるとは必ずしもいえないが、申請者に占めるベンチャーの割合は相当高い。一方わが国では、ベンチャーの定義に当てはまると思われるものはわずか3%に過ぎない。しかも、これらは米国ベンチャーの日本法人であり、国内ベンチャーと思われるものは1社もない。

ベンチャーは、有望な物質を見つけるとできる限りの可能性を追求する。また、開発を急ぐため、効能をできるだけ細かく分けて、

繰り返し指定を受けることが米国ではよく見られる。わが国でも医薬品開発の実績がないポーラ化成という会社がドラニダゾールという放射線治療の増感剤でオーファンドラッグの指定を受けているが、開発を急ぐために、わざわざ「膀胱癌における放射線治療」に絞ってオーファンドラッグの指定を受けている例が見られる。このことが、米国に比べ、繰り返し指定を受ける成分が少ないこと（12.8%対22.4%）、1申請者当たりの指定件数が少ないこと（1申請者あたりの指定件数が1.6件対2.1件）に表れている。

2. 今後に向けて

オーファンドラッグ開発支援制度は一定の成果をあげてきたが、1年当たりの指定件数をみると米国の48.6件に対して23.6件と約半分に留まっており、なお一層の推進が望まれる。そのためには、開発経費の削減や開発期間の短縮あるいは開発経費の早期の

回収が図られるような配慮が必要となってくる。具体的には、1つには指導・助言をより充実させ、その内容を審査過程に反映させることにより必要最小限の試験で承認が取得できるようにすることが必要である。次に、特に海外で開発されたオーファンドラッグを国内の開発に導くためには、海外データの積極的な活用や審査ガイドラインの弾力的な運用が必要である。また、厚生省の研究班等で積極的に取り上げ、承認申請に活用することを念頭にデータを収集していくことも必要であろう。さらに、再審査期間中に義務づけられる市販後調査の負担の軽減を図り、薬価にも配慮する必要がある (Table 18)。

患者にとっては、オーファンドラッグが国内開発であるか導入品であるかは関係がない。しかしながら、世界の医療に貢献するという観点からも、また産業育成の観点からも国内開発の促進を図っていく必要がある。わが国でベンチャーがオーファンドラッグ開発を初

Table. 18 オーファンドラッグ開発
支援制度の今後の課題

| |
|---|
| <p>開発経費の削減／開発期間の短縮</p> <p>指導・助言の充実</p> <ul style="list-style-type: none">—指導・助言内容の範囲の拡大—指導・助言に至った背景の説明—指導・助言内容と審査内容の一体化 <p>指導・助言の迅速化</p> <p>海外データの積極的な活用</p> <p>ガイドライン／基準の弾力的な運用</p> <p>一部資料の後日提出の容認</p> <p>厚生省研究班での積極的な取り上げ</p> <p>研究班データの承認審査への活用</p> <p>助成金の増額</p> <p>助成金の枠や期間にとらわれない交付</p> <p>助成金交付手続きの簡素化</p> <p>供給継続の負担の軽減／開発経費の早期の回収</p> <p>薬価の面での配慮</p> <p>市販後調査の負担の軽減</p> <p>その他</p> <p>企業の貢献への国による評価の表明</p> <p>制度の周知・徹底</p> |
|---|

めとして医薬品開発に進出してこられないのは、そもそもわが国でバイオベンチャーが育っていないことに由来する。バイオベンチャーの数を比べてみても、米国で1300社、欧州で220社あるのに対してわが国はわずか60社である²²⁾。ベンチャーが育たない理由として、大学・研究機関のアイデアや技術が企業化されにくいこと、ベンチャーの立ち上がりの資金の確保が容易ではないこと等資金面、人材面、そして技術面での課題が指摘されている (Table19)。

このため、ここ数年、ベンチャー支援の施策が次々と打ち出されてきた。文部省は、国立学校教官が企業の研究所での共同研究や企業へのコンサルタント業務を行うことを容易にするため、兼業緩和や退職金算定の上での休職期間の取扱いの変更を行った。また、大学内に施設を作ってその中でベンチャーを育てたり (キャンパス・インキュベーション)、大学内のシーズをベンチャー育成につなぐ目

Table 19 ベンチャー企業の課題

| | |
|----|---|
| 資金 | 立ち上げ期に民間資金が十分に供給されない 資本市場が整備されていない |
| 人材 | 人材の移動が円滑に行われない ベンチャー創出の資質を持った人材（起業家）の不足 |
| 技術 | 研究開発資源がベンチャー創出のために重点化・効率化されていない 大学、国立試験研究機関等における学術研究の成果が生かされていない |

Table 20 最近のベンチャー支援策

| | |
|------------------------|---|
| 資 金 | |
| | エンジェル税制の創設 投資育成会社の投資制度の充実 ベンチャー財団による直接金融支援 店頭特別銘柄制度の創設 |
| 人 材 | |
| | 国立学校教官の就業緩和 国立学校教官の起業での共同研究 民間等への研究者派遣時の不利益見直し 大学等の研究者のアドバイザーとしての派遣 大学内ファンドの創設 ストック・オプション制度の導入 民間・大学等での起業家育成講座の拡大 |
| 技 術 | |
| | 日本版SBI R（中小企業技術革新制度）の創設 特許流通フェア制度の発足 特許流通アドバイザー制度の発足 中小企業産学技術交流促進事業の実施 大学でのTLO（リエゾン・オフィス）の設置 キャンパス・インキュベーションの実施 |
| 医薬品ベンチャーに特化した支援 | |
| | 助成金の増額 助成金のベンチャーへの重点的な配分 助成金の枠や期間にとらわれない交付 助成金交付手続きの簡素化 税額控除の繰り越しの容認 |

的で、ベンチャーキャピタル等が出資して大学内にファンドを作ったり、大学内の技術について審査をし、事業化の仲立ちをする特許管理組織（TLO）を大学の教官が出資して作ったり等が進められている。また、特許庁は、特許流通データベースや特許流通フェアの創設等を通して休眠特許がベンチャーにスムーズに移転される仕組みを整備してきている。さらに、個人資金の投入を促すエンジェル税制の創設や赤字でも公開できる店頭特則銘柄制度の創設、あるいは中小企業投資育成会社が投資した場合の損失に対する税制上の配慮など、ベンチャーの資金獲得への支援方策も行われている（Table20）。

現在進められているベンチャー支援策は、製品化までに時間のかかる医薬品ベンチャーには必ずしも十分とはいえないところもある。医薬品ベンチャーに特化した支援策を検討していく必要があるだろう。アンケート調査の結果では「助成金の交付」や「税額控除」は必ず

しも高い評価を得ていないが、これは、わが国のオーファンドラッグの開発が大手企業中心であったため、アンケートの送付先が大手企業に偏ったためと思われる。やはりベンチャーにとっては、資金獲得が重要な問題である。助成金の交付額を増やすとともに、ベンチャーに重点的に配分すること、あるいは研究経費を50%以内という枠や原則3年間という期間にとらわれずに交付することも考えられる。また、ベンチャーは、オーファンドラッグ開発期間中に利益をあげることはまずないので、税額控除のメリットを生かすためには、米国のように先に繰り越すことを認めることも重要である。

最近では国際的な大手製薬企業でも医薬品開発のソースはベンチャーから得ることが多くなっている。わが国でバイオベンチャーが育つことが、わが国の医薬品産業の発展を左右することになる。オーファンドラッグの開発にベンチャーを引きつけられるような制度

とすることがわが国のバイオベンチャーを育て、ひいては日本の製薬産業の発展をもたらすことになる。オーファンドラッグ開発支援制度のあり方をこのような観点から考えていくことも重要であろう。

おわりに

生命関連商品である医薬品は、研究・開発から、製造、販売まで厳しい規制下にある。これらの規制は、その時々²⁴⁾の社会情勢を反映してある時は強化されまたある時は緩和されてきたが、そのような規制の変更が医薬品の開発に与える影響について検討されることはこれまでほとんどなかった²⁴⁾。これは、規制を行う行政側の人事異動が短いサイクルで行われ、規制の変更に関与した者がその結果を見極めるまでその職に留まることが少ないことに一因があるが、一方で、医薬品開発の担い手である製薬企業が、規制の変更に何とか対応してしまうということが繰り返されてきたことにも原因がある。そこで、医療上の必要性が高いにもかかわらず患者数が極めて少なく市場性が乏しいため研究開発が進んでいない、いわゆるオーファンドラッグ開発支援制度をとりあげ、それがオーファンドラッグ開発に与えた影響を検討した。オーファンド

ラッグ開発支援制度はこのような検討の材料としてはいくつかの点で興味がある。第一に、昨今規制が強化される中でほとんど唯一といっても良い規制の緩和であったこと、第二に本制度は米国で成功したとされる支援制度を若干修正して導入したものであることである。特に第二の点に関しては、日米の効果の違いが何に由来するのかを考察することにより、今後の施策を考える上に有用なヒントを提供することになるのではないかと考えられた。

分析の結果は、オーファンドラッグ開発支援制度は一定の成果をあげてきたが、国内開発品の拡大には効果が小さかったことも明らかになった。すなわち、オーファンドラッグ開発支援制度は、海外で開発されたオーファンドラッグを国内に引き寄せる点ではある程度の効果はあったが、一から開発を促すほどの効果はなかったともいえる。当初から海外で開発されたオーファンドラッグを国内開発に導くということが目的であるならば他にも

有効な手段がある。例えば、スウェーデンでは、オーファンドラッグはSwedish Orphan ABという民間の営利団体が担っている。Swedish Orphan ABはスカンジナビア以外で開発されたオーファンドラッグの販売ライセンスを購入し、スウェーデン国内での開発、マーケティング、販売を専門に行っている²³¹。

オーファンドラッグ法は、米国で最も成功した医薬品施策といわれている。この制度により多くの有用な医薬品が開発され、多くのベンチャーが育っている。わが国で同じ様な結果が得られなかったのは、バイオベンチャーの存在の違い、あるいはベンチャー育成策の違いという背景を考えずに、表面的な制度のみを取り入れたところにある。幸いにもわが国においてもベンチャー育成への取り組みが優先課題の一つとして取り組まれようとしている。遅ればせながら、オーファンドラッグ開発支援制度の効果が現れてくるのではないかと思われる。

わが国の医薬品施策には、米国の制度を参考に新制度を導入することが多い。今回の結果は、一定期間後にはそのようにして導入した制度の影響を分析し、米国での結果と比較し必要な修正を行っていくことの重要性を示している。

謝辞

本研究を進めるに当たりご指導を頂きました東京大学薬学部井上圭三教授に心からお礼を申し上げます。また、共同研究者の厚生省医薬安全局の中井清人氏、及び常に暖かく励まして頂きました昭和大学薬学部工藤一郎教授に心からお礼を申し上げます。

文献

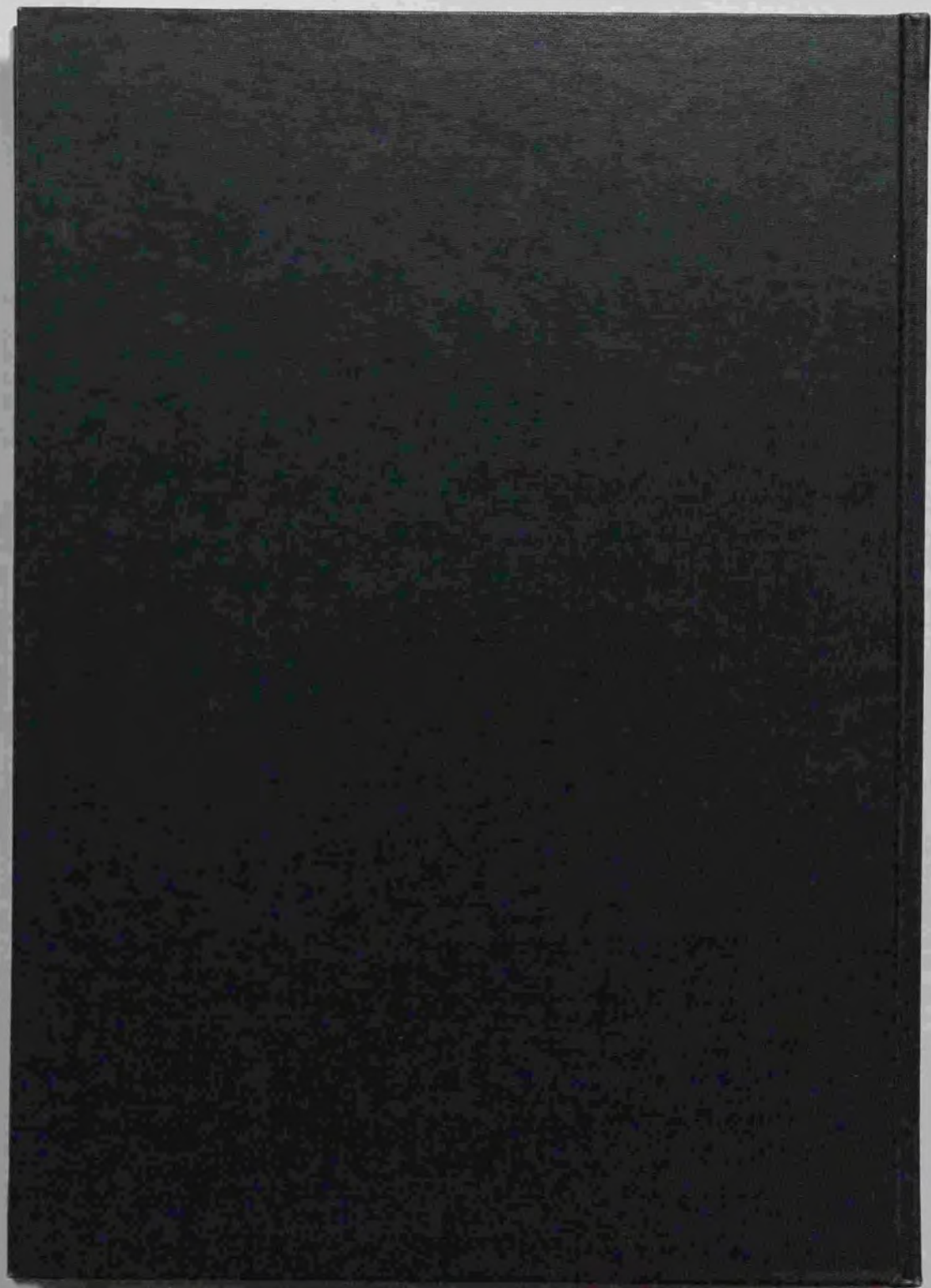
- 1) Henkel J. : Orphan Products: New Hope for People with Rare Disorders. From Test Tube Patient: New Drug Development in the United States, 2nd Edition, FDA Consumer special issue (1998)
- 2) 植木明廣 : 新たに導入されたオーファンドラッグの開発促進策について. バイオ&テクノ, 7: 2-6 (1993)
- 3) 長谷川浩一 : アメリカにおけるオーファンドラッグの開発支援策. バイオ&テクノ, 7: 7-10 (1993)
- 4) Proposal for a European Parliament and Council Regulation (EC) on orphan medicinal products. (1998)
- 5) Pharmaceutical Research and Manufacturers of America : Pharmaceutical Industry Profile 1999. (1999) : pp23-27
- 6) 昭和60年6月29日薬審第2号厚生省薬務局

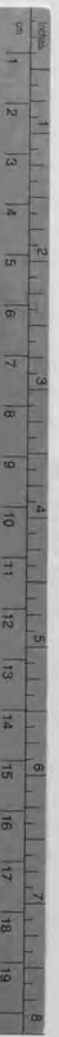
審査第一課長、安全課長、生物製剤課長通知「希用医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料について」

- 7) 厚生省医薬安全局審査研究会監修：医薬品製造指針、1997年版。薬業時報社、東京：pp582-632(1997)
- 8) 厚生省薬務局研究開発振興課監修：希少疾病用医薬品ハンドブック、第2版。薬業時報社、東京：pp3-17(1996)
- 9) 平井俊樹、浦山隆雄：難病とオーファンドラッグ。ファルマシア, 31(7)：770-778(1995)
- 10) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構・業務概要：pp49-54(1998)
- 11) 白神誠：オーファンドラッグ最前線・オーファンドラッグ開発 支援制度の概要。調剤と情報, 5(7)：(1999)
- 12) 白神誠：オーファンドラッグ最前線・エンペシドトローチ。調剤と情報, 5(8)：(1999)

- 13) ICH E5 Handbook 1999. 薬事日報社、東京：(1999)
- 14) 白神誠：オーファンドラッグ最前線・フローラン. 調剤と情報、5(5)：89-93(1999)
- 15) 厚生省保険局医療課編：薬価基準制度. 薬事日報社、東京：pp 88(1998)
- 16) 医薬品副作用被害救済・研究心好調査機構：オーファンドラッグ開発振興制度.
- 17) shulman, S. R. and Manocchia, M: The US Orphan Drug Programme. Pharmacoeconomics, 12: 312-326(1997)
- 18) 川原章：稀用薬（オーファンドラッグ）の定義. 臨床と薬物治療、60: 19-23(1991)
- 19) Asbury, C. H. : The Orphan drug Act. JAMA, 265: 893-897(1991)
- 20) Alan, F. H. : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America会長の米国上院予算委員会における証言. PhRMA Statement(1998)
- 21) 厚生の指標、国民衛生の動向. 厚生統計

- 協会, 9(45) : pp164-168(1998)
- 22) 日経新聞, 1999. 2. 16. 朝刊
- 23) 大滝義博 : ベンチャービジネスと大学.
EAJ Information. 81 : 1-25(1999)
- 24) 白神誠 : 創薬ビジョン委員会報告. MEDICAL NEWS, 18(1) : 20-21(1998)
- 25) Thamer M., Brennan N. and Semansky R. :
日本製薬工業協会国際委員会 (訳) : オー
ファンドラッグ政策の国際比較・米国オー
ファンドラッグ法に関連して. 製薬協研究
資料(1999). [A Cross-National
Comparison of Orphan Drug Policies :
Implications for the U.S. Orphan Drug
Act. Journal of Health Politics, Policy
and Law. 23(2)(1998)]





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM-Kodak



Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM-Kodak



A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19