


学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

村上 

【題目】

Analysis of the current status of orphan drug development and consideration of measures for its promotion

(希少疾病に対する医薬品の研究開発の現況分析とその促進策に関する研究)

【背景・目的】

多くの希少疾病が慢性的な病勢進行や生命予後への多大な影響をもたらす一方、患者数の少なさにより、そのような疾病に対する治療薬の積極的な開発がためらわれてきた歴史的背景が存在する。現在までに約 7000 の希少疾病が特定されているが、有効な治療法が提供されている疾患はごく一部に留まっている。また、希少疾病の多くは遺伝的なものであり、幼少期から発症することが多い。このような背景から、希少疾病に対する治療法の確立は疾患に苦しむ患者にとっての重要なアンメットニーズであり、有効な治療方法の開発は社会的要請でもある。

本研究は、「希少疾病治療薬を患者にいかに早期に届けることができるか？また、製薬企業は規制当局及びアカデミアといかに更に効率的に協働できるか？」との命題を主眼とした。新薬を患者に早期に届けるためには、製薬企業、規制当局及びアカデミアの連携が必要不可欠である。新たな治療標的や新規技術の研究の最前線に立つアカデミア研究者により創出される候補品や技術について、産業化を使命とする製薬企業が開発を進め、規制当局はその研究開発を後押しする、という一連の協働こそが患者に福音をもたらすものであるからである。

本研究においては、その一連の協働プロセスの現況を明らかにするとともに、一層の協働促進のための施策を探るべく、(1) 希少疾病治療薬開発の世界的な現況分析と制度的側面からの検討(規制当局-企業連携)と、(2) 開発シーズの早期実用化という実務的側面からの検討(アカデミア-企業連携)を行った。研究(1)においては、日米欧における希少疾病用医薬品の指定(以下「オーファン指定」)及び販売承認の状況を、日米欧の全データのマッチングという手法により分析し、各国間の差異を明らかにするとともに、「産官連携」の視点/制度面からの促進策を追究した。これまで、希少疾病治療薬の開発状況や規制要件については各国別又は日米欧におけるいくつかの研究結果が報告されているが、日米欧における全オーファン指定と全販売承認のデータを用いてマッチングを行ったデータベースを用いた研究事例は存在しない。研究(2)においては、本邦における近年の国内内資系製薬企業による医薬品の研究開発に関連する新規技術又は物質の導入/提携/共同研究案件を基に、現在の「産学連携」の現況を分析するとともに、今後一層の協働が求められる領域の提案を行うこととした。これら2側面からの検討を踏まえて、製薬企業-規制当局-アカデミアの一層の協働の在り方について考察した。

【方法】

(1) 希少疾病治療薬開発の現況分析と制度的側面からの検討

日米欧規制当局のウェブサイトより、2015年2月28日までの日米欧における全てのオーファン指定及び販売承認の情報を収集し、統合データベースを構築した。全データの入力後、製品名、一般名、適応症、オーファン指定申請者等の情報を基に、日米欧の全てのオーファン指定の情報を個々に突き合わせることで、日米欧の2国/地域以上で共通するオーファン指定を特定し、マッチングを行った。このようにして、単独国でのオーファン指定及び複数国での共通オーファン指定の双方を含む「統合データセット」を得、さらに、「統合データセット」から共通オーファン指定のみを抽出し「共通指定品目データセット」を作成した。「統合データセット」を用いて、日米欧におけるオーファン指定と販売承認の重複状況、各国におけるオーファン指定の薬剤タイプ、申請者(売上規模別の企業、アカデミア)、薬効分類(ATCコード)に基づく分析を行った。また、「共通指定品目データセット」を用いて、共通薬剤に関する各国間のオーファン指定時期及び販売承認時期の差異等の分析を行った。

(2) 開発シーズの早期実用化という実務的側面からの検討

本邦において売り上げ規模が上位5位以内にある医薬品専門内資系企業を対象に、2013年以降の報道発表資料を基に、医薬品の研究開発に関連する新規技術又は物質の導入、提携あるいは共同研究に関する案件を抽出した。得られた案件をデータベースに統合し、希少疾病治療薬の開発に繋がる可能性の有無、新規技術関連の有無、提携/共同研究発表時における研究開発候補品取得の有無、導入/提携先の国及び組織・機関、再生医療等製品の該当性等を分析した。

【結果】

(1) 希少疾病治療薬開発の現況分析と制度的側面からの検討

「統合データセット」において、日米欧のオーファン指定件数はそれぞれ364、3390、1146件であった(図1)。日米共通、欧米共通の指定はそれぞれ191、611件であり、日欧における米国指定との重複率はそれぞれ52、53%と高かった。日米欧のオーファン指定件数には一貫した増加が認められた(図2)。

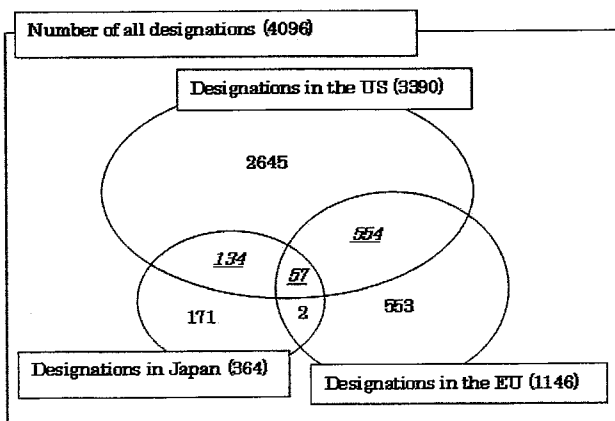


図1 日米欧のオーファン指定の重複状況

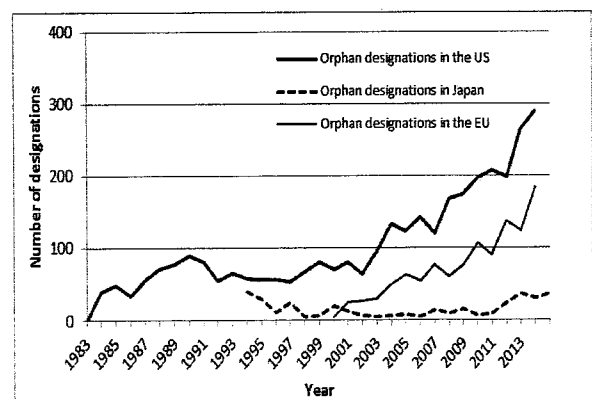


図2 日米欧のオーファン指定数の推移

ベクター類、細胞、組織、核酸医薬等のいわゆる再生医療等製品のオーファン指定は、日本においては殆ど存在しない一方、欧米においては 2000 年初頭より顕著な伸びを示していた。日本特異的な知見としては、オーファン指定申請者として大手製薬企業がその多くを占め (34.9%)、アカデミアの指定申請者は存在しなかったこと (欧米はそれぞれ 10%前後及び 5%前後) が挙げられる。日米欧の販売承認は、それぞれ 236、496、87 件であった。日米共通、欧米共通の指定はそれぞれ 96、43 件であり、日欧における米国承認との重複率はそれぞれ 40、53%と高かった。

「共通指定品目データセット」においては、米国を基準にした場合、日本又は欧州で米国の 1 年前後以内にオーファン指定を受けたものはそれぞれ 14.1、57.6%であり、米国とのオーファン指定時期の差異は、日欧でそれぞれ 40、3 か月と日本における差異が大きいことが判明した (図 3、4)。販売承認の時期に関しては、同様に米国を基準にした場合、日欧で米国の 1 年前後以内に販売承認を受けたものはそれぞれ 14.6、65.1%であり、販売承認時期の差異は、日欧でそれぞれ 41、6 か月であった。

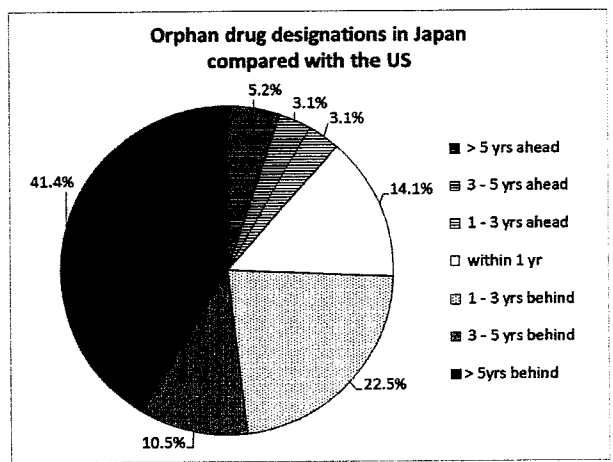


図 3 日本における対米オーファン指定時期の差異

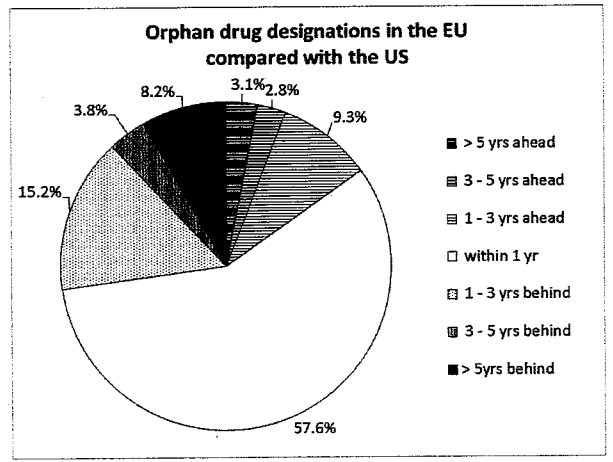


図 4 欧州における対米オーファン指定時期の差異

(2) 開発シーズの早期実用化という実務的側面からの検討

調査対象期間内に計 70 件の導入/提携/共同研究案件が見いだされ、2013 年～2016 年における件数は、20、21、22、7 件と推移した。主たる導入/提携先は米国であり (67%)、日本が導入/提携先であったものは 17%にとどまった。遺伝子導入技術、iPS 技術や診断技術等の新規技術導入に関連した案件が 50%を占め、また、開発候補品の導入案件のうち、既存の開発候補品の導入は 51%に留まったのに対し、将来の候補品創出に向けての提携案件の割合が 39%を占めていた。希少疾病治療薬となりうる案件として、がん領域や代謝性疾患等を適応とするものを選定した結果、その割合は 51%と高いものであった。

【考察】

希少疾病治療薬開発の促進は、日米欧におけるオーファンドラッグ制度の施行により進められてきた。オーファン指定及び販売承認の件数は経時的に伸長してきており、これらの制度が機能していることが示される一方、本邦におけるオーファン指定の全体件数や再生医療等製品の指定件数は欧米に比して限

定的である。従来指摘されてきた、欧米諸国と比べた日本における新薬全般の開発・販売承認の遅れ（ドラッグラグ）の問題は、国際共同治験推奨の施策等により改善が認められているが、本研究により見いだされた、希少疾病治療薬に関する米国と比較しての指定時期及び販売承認時期の差異（遅れ）は、本邦におけるこれらの領域の研究開発環境の改善の余地を示している。オーファン指定における本邦特有の「開発可能性」及び「指定申請者が将来の製造販売業者であること」の基準変更がその対応策の一つと考えられた。また、先進的な研究がなされているにも関わらず、本邦における再生医療等製品のオーファン指定が極めて限定的であることは、ベンチャー企業の少なさと産学連携の不足による可能性が示唆された。

医薬品開発の産学連携の状況分析からみると、希少疾病治療薬となりうる案件が相当程度存在する一方で、主たる導入/連携先は米国が大半であり、国内の先進的な研究が本邦での産業化に繋がっているとは言い難い状況にあることも示唆された。基礎研究段階からの共同研究やオープンイノベーション等の枠組みを用いた広範な産学連携が今後より一層重要となる。

以上の分析を踏まえ、本邦においては、開発初期におけるオーファン指定を可能とする欧米と同様の規制要件への移行を行うことにより、今後の希少疾病治療薬開発の一層の促進が可能であると考えられた。オーファン指定の門戸を早期に広く開放し、開発初期から薬事的支援及び経済的支援を受けられるようにすることで、希少疾病治療薬のシーズを増加させ、更にはアカデミアやベンチャー企業による希少疾病治療薬開発が促進されるものとする。更に、人的ネットワーク、オープンイノベーション等の種々の枠組みを通じての、より早期の研究段階からの産学連携を一層強化することで、アカデミアにおける先進的な研究を産業化に導き、希少疾病に苦しむ患者に対して、早期に効果的な治療法を届けることが可能となると考える。

以上